2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法

目次

1 背景および概観 4
1.1 生物薬剤学試験の概要 4
1.2 分析法の概要 4
1.2.1 ヒト血清中の MSJ-0011 の定量 5
1.2.2 ヒト尿中の MSJ-0011 の定量 6
1.2.3 ヒト血清中の抗 hCG 抗体の検出 6
2 個々の試験結果の要約 7
2.1 7014 試験 7
2.2 23286 試験 9
3 全試験を通しての結果の比較と解析 11
4 付録 12
5 参考文献 15

表一覧

表 2.7.1-1 各試験で使用した MSJ-0011 製剤 4
表 2.7.1-2 生物学的分析法バリデーション試験の概要 5
表 2.7.1-3 ヒトでの生物学的同等性試験 7
表 2.7.1-4 7014 試験：凍結乾燥製剤と液剤の Cmax、AUC の比較 8
表 2.7.1-5 7014 試験：MSJ-0011 と u-hCG のおもな薬物動態パラメータの記述統計量 8
表 2.7.1-6 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 9
表 2.7.1-7 23286 試験：MSJ-0011 の薬物動態パラメータの記述統計量 10
表 2.7.1-8 ヒト血清中 MSJ-0011 定量法バリデーションの要約：7148 試験 12
表 2.7.1-9 ヒト血清中 MSJ-0011 定量法バリデーションの要約：DMPK 81-10 試験 13
表 2.7.1-10 ヒト尿中 MSJ-0011 定量法バリデーションの要約：7148 試験 14

図一覧

なし

略語一覧

ANOVA	Analysis of Variance	分散分析
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
C_{max}	Maximum Drug Concentration	最高薬物濃度
CV	Coefficient of Variation	変動係数
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 Leuteinizing 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
hPRL	Human Prolactin	ヒトプロラクチン
LLOQ	Lower Limit of Quantification	定量下限
MRT	Mean Residual Time	平均滞留時間
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
RE	Relative Error	相対誤差
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
RIPA	Radioimmunoprecipitation Assay	放射性免疫沈降法
$t_{1/2}$	Elimination Terminal Half-Life	消失半減期
t_{max}	Time to Maximum Serum Concentration	最高血清中濃度到達時間
u-hCG	Urine derived human Chorionic Gonadotropin	尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
ULOQ	Upper Limit of Quantification	定量上限

1 背景および概観

1.1 生物薬剤学試験の概要

本臨床試験では 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）本承認申請での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を確認するため 2 つの生物学的同等性試験を実施した。各試験で用いた製剤を表 2.7.1- 1 に記載する。製剤間の詳細な相違点はモジュール 2、2.3.P で述べる。

7014 試験は、MSJ-0011 として 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（すなわち、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）を評価することを目的として実施した。加えて、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（u-hCG）5000 IU 単回皮下投与時の薬物動態との比較も行った。また 23286 試験は、国内第Ⅲ相試験において使用した申請製剤であるプレフィルドシリンジ製剤と、海外第Ⅲ相試験で使用した凍結乾燥製剤の生物学的同等性を評価するために実施した。

表 2.7.1- 1 各試験に用いた MSJ-0011 製剤の一覧

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）

1.2 分析法の概要

生物学的分析法を用い、7012 試験、7013 試験、7014 試験、23286 試験および EMR701173_003 試験で採取したヒト血清・尿検体中の MSJ-0011 の定量と 7012 試験、7013 試験および 7014 試験で得た血清検体中の抗薬剤抗体（すなわち、抗 hCG 抗体）の測定を行った。バリデーション試験の概要を表 2.7.1- 2 に示す。個々のバリデーション報告書をモジュール 5、5.3.1.4 に添付する。

バリデーション試験の結果、分析法が目的に適した妥当なものであり、バリデーションの評価項目で規定された許容基準を満たすことが示された。

表 2.7.1-2 生物学的分析法バリデーション試験の概要

試験の標題	試験番号	適用した臨床試験番号
ヒト血清・尿中 r-hCG 測定のための hCG MAIAclone のバリデーション	7148	7012、7013、7014、23286
ヒト血清中絨毛性性腺刺激ホルモン測定のための時間分解蛍光測定法（DELFIA）のバリデーション	DMPK 81-10	EMR 701173_003
r-hCG 投与患者血清中の hCG に対する特異的 Ig の半定量的検出のための免疫学的測定法の開発	5616	7012、7013、7014

1.2.1 ヒト血清中の MSJ-0011 の定量

7012 試験、7013 試験、7014 試験および 23286 試験では、ヒト血清中の MSJ-0011 の定量に市販の hCG MAIAclone 測定を用いた。ヒト検体用の hCG MAIAclone 測定では、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（Human Chorionic Gonadotropin; hCG）を定量するために 3 種類の高親和性モノクローナル抗体が使われる。この測定では、最初に試験検体を hCG の異なる領域に結合する抗 hCG モノクローナル抗体の混合物とともにインキュベートする。2 つの抗体は、^{125}I で標識され、hCG 分子の特定の部位に速やかに結合する。フルオレセインで標識された 3 つ目のモノクローナル抗体は、サンドイッチ構造を形成する別の部位に結合する。そしてインキュベーションの終了時に、磁気粒子に結合したヒツジ抗フルオレセイン抗体を添加する。これは hCG モノクローナル抗体の複合体に結合し、生成したサンドイッチ分子を磁場の中で沈殿させる。こうして得られた標準物質、検体、およびコントロールの沈殿物（結合分画）の放射能を、^{125}I を検出するように校正したガンマカウンターで測定する。キットの取扱説明書に記載された情報によると、ヒト卵胞刺激ホルモン（Human Follicle Stimulating Hormone; hFSH）、ヒト甲状腺刺激ホルモン（Human Thyroid Stimulating Hormone; hTSH）、ヒトプロラクチン（Human Prolactin; hPRL）との交差反応は認められていないが、この hCG キットでは交差反応により 200 mIU/mL のヒト黄体化ホルモン（Human Luteinizing Hormone; hLH）を 1.4 mIU/mL 相当で検出する。

hCG MAIAclone 測定をヒト血清中の MSJ-0011 の定量に適用して、バリデーションを行った（7148 試験）。測定法のバリデーション報告書は FDA と EMA による分析法バリデーションのガイダンス[1,2]が発行される以前の 19[redacted]年に完了した。バリデーションの要約を表 2.7.1-8 に示す。真度は±10%以内、精度は 7%未満であった。バリデーションの結果、試験当時、本測定法が目的に適した妥当なものであることが示された。

EMR701173_003 試験ではヒト血清中の MSJ-0011 の定量に市販の DELFIA 測定を用いた。固相蛍光免疫測定法である DELFIA 測定では、ヒト血清中の hCG の捕捉に抗 hCG モノクローナル抗体を用いる。つぎに異なる hCG エピトープを認識するユーロピウムで標識した第 2 のモノクローナル抗体を用い、捕捉した hCG を検出する。標識抗体からユーロピウムイオンを解離させる増強試薬を用いて、検体中の hCG 捕捉量に正比例する蛍光信号を発生させる。

DELFIA 測定をヒト血清中の MSJ-0011 定量に適用して、バリデーションを行った（DMPK 81-10 試験）。バリデーション試験は、FDA と EMA によるガイダンスに従って実施され、20[redacted]年に完了した。ガイダンスに従って、定量下限（LLOQ）は許容可能な真度および精度を示す最低検量線濃度と定義した。バリデーションの要約を表 2.7.1- 9 に示す。バリデーションの結果、EMR701173_003 試験で採取した血清中の MSJ-0011 定量に用いた DELFIA 測定は、許容可能な測定間精度・真度およびトータルエラー（CV%＋%RE）を示すことが確認された。現在の製薬業界の慣例と規制ガイダンス[1]に準じて、Quality control(QC)、LLOQ、定量上限（ULOQ）検体それぞれの測定内精度および真度を、バリデーションにおいて 6 回の実験を繰り返して評価した。この評価において、QC 検体の測定値は CV 20%以下、理論値の±20%以内の許容基準内でならなければならない。同様に定量限界の検体の測定値は CV 25%以下、理論値の±25%以内でなければならない。上述のバリデーションでは、6 回の実験の測定内変動を示して許容基準と比較した。この解析において、各測定内変動評価の過半数（>75%）が許容範囲内に入った。測定間変動は許容基準に適合した（真度は-12.80～0.42%[LLOQ で 17.94%]、精度は 14.18%未満[LLOQ で 19.37%]）。その他の許容基準を満たしたことから、本測定法はヒト血清中の MSJ-0011 の定量に適していると判断した。

1.2.2 ヒト尿中の MSJ-0011 の定量

7012 試験ではヒト尿検体中の MSJ-0011 の定量に市販の hCG MAIAclone 測定を用いた。ヒト検体用の hCG MAIAclone 測定は、hCG を定量するために 3 つの高親和性モノクローナル抗体が使われる。ヒト尿検体の測定では、ヒト血清に用いた同じ測定方法を適用した。

バリデーションの要約を表 2.7.1- 10 に示す。真度は±15%以内、精度は 10%未満であった。バリデーション（7148 試験）の結果、本測定法が目的に適した妥当なものであることが示された。

1.2.3 ヒト血清中の抗 hCG 抗体の検出

7012 試験、7013 試験、7014 試験では、ヒト血清検体中の抗 hCG 抗体の検出に放射性免疫沈降法（Radioimmunoprecipitation assay; RIPA）を用いた。本測定法では、はじめに ^{125}I-hCG が血清中の抗 hCG 抗体と反応して免疫複合体を形成する。つぎに、この形成された免疫複合体を沈殿させ、その放射能をガンマカウンターで測定する。

正常ヒト血清 50 検体のスクリーニング結果に基づき、カットオフ値を 2 とした。T/N > 2（検体の値=非特異的結合値×2）であればその検体を陽性、T/N < 2 であれば陰性とみなした。

バリデーション試験（5616 試験）を行った結果、本法により血清中の抗 hCG 抗体が検出でき、その再現性が許容可能なものであることが確認された。

2　個々の試験結果の要約

3種類の製剤間の生物学的同等性を検証するため、2つの臨床試験（7014試験及び23286試験）を実施した。ヒトでの生物学的同等性試験の一覧を表2.7.1-3に示す。

表2.7.1-3　　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）

2.1　7014試験

7014試験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）液剤とr-hCG凍結乾燥製剤の250 μgを単回皮下投与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（Profasi）5000 IUを単回皮下投与後の薬物動態との比較を目的とした単施設、第I相試験であった。英国で実施し、被験者24名から薬物動態データを得た（試験報告書　5.3.1.2.2参照）。

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。経時的に血液検体を採取し、hCG、TSH、遊離チロキシン（T4）の血清中濃度を評価した。女性被験者では、アンドロステンジオンおよびテストステロンの濃度も評価した。

薬物動態試験の結果

r-hCG製剤2種およびu-hCGの単回皮下投与後のPKパラメータは、概ね一致していた。本試験では、いずれの被験者でも抗hCG抗体は認められなかった。

分散分析（ANOVA）の結果、3種類の製剤間に統計的有意差は認められなかった（表2.7.1-4）。r-hCG液剤とr-hCG凍結乾燥製剤の最高薬物濃度（C_{max}）および血中濃度時間曲線下面積（AUC）の比の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 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 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 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 2.7.1- 4　　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

	90%信頼区間（平均）	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

薬物動態試験の結果を表 2.7.1- 5 に示す。

r-hCG 液剤、r-hCG 凍結乾燥製剤および u-hCG を単回皮下投与後の C_{max} はそれぞれ 126±42 IU/L、124±42 IU/L および 129±36 IU/L、AUC は 7886±1979、7848 ±1660 および 7860±1559 IU h/L であった。

3 種類の製剤それぞれの最高血清中濃度到達時間（t_{max}）に、統計学的有意差は認めなかった。

その他の薬物動態パラメータ（消失半減期（$t_{1/2}$）：r-hCG 液剤 vs. r-hCG 凍結乾燥製剤 vs. u-hCG で 29±5 h vs. 30±5 h vs. 35±6 h、平均滞留時間（MRT）：52±8 h vs. 53±9 h vs. 53±6 h）も、3 種類の製剤投与群間で同等であった。

表 2.7.1- 5　　7014 試験：MSJ-0011 と u-hCG のおもな薬物動態パラメータの記述統計量

単位		平均（SD）*		
		MSJ-0011 液剤 n=24	MSJ-0011 凍結乾燥製剤 n=24	u-hCG n=24
C_{max}	IU/L	126 (42)	124 (42)	129 (36)
t_{max}	(h)	12 (9-36)	12 (9-24)	12 (6-36)
AUC	IU h/L	7886 (1979)	7848 (1660)	7860 (1559)
$t_{1/2}$	(h)	29 (5)	30 (5)	35 (6)
MRT	(h)	52 (8)	53 (9)	53 (6)

* t_{max} は中央値（範囲）
出典: CTD 5.3.1.2.2

2.2 23286 試験

23286 試験では健康成人男女を被験者として、凍結乾燥製剤およびプレフィルドシリンジ製剤 r-hCG 250 μg を投与した場合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単施設、非盲検、無作為化、2-way クロスオーバー試験であり、英国で実施した。22 名の被験者から薬物動態データを得た。本試験では新たに開発した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を検証するために行った（試験報告書 5.3.1.2.1 参照）。

試験の目的

本研究は、凍結乾燥製剤 1 mL（r-hCG 250 μg）を単回皮下投与した場合のバイオアベイラビリティおよび局所・全身忍容性を、新たに開発した液体製剤であるプレフィルドシリンジ製剤 0.5 mL（r-hCG 250 μg）を単回皮下投与して比較することを目的とした。

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。経時的に血液検体を採取し、MAIAclone 測定を用いて r-hCG 濃度を測定した。標準的な安全性評価を適用して、忍容性を評価した。

薬物動態試験の結果

ANOVA で算出した AUC、C_{max} の製剤比の 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 2.7.1- 6）。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。本試験では、いずれの被験者でも抗 hCG 抗体は認められなかった。

表 2.7.1- 6 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（%）	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 表 7

薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.1-7 に示す。C_{max}、AUC、AUC_{last}、t_{max} の平均値、中央値、幾何平均値は、両製剤間で類似していた。AUC の全体のばらつきは中程度（CV% 26.3～30.2）であったが、C_{max} ではより大きなばらつきが認められた（CV% 38.6～40.5）。

表 2.7.1-7 23286 試験：MSJ-0011 の薬物動態パラメータの記述統計量

	C_{max} (mIU/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (mIU h/mL)	AUC (mIU h/mL)
Reference (R); 凍結乾燥製剤	N=22	N=22	N=22	N=22
平均（SD）*	129 (52.3)	24.0	10210 (3115)	10480 (3165)
最小値 - 最大値	66.0 -279	9.00 - 48.0	5627 - 20070	5751 - 20460
Test (T); プレフィルドシリンジ製剤	N=23	N=23	N=23	N=23
平均（SD）*	125 (48.2)	20.0	10050 (2662)	10350 (2726)
最小値 - 最大値	68.0 - 294	9.00 - 48.0	5646 - 14850	5800 - 15100

* t_{max} は中央値
出典：CTD 5.3.1.2.1 表 6

3 全試験を通しての結果の比較と解析

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確認するため 2 つの生物学的同等性試験を実施した。

7014 試験では MSJ-0011 の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。また 23286 試験では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。

4 付録

表 2.7.1- 8 ヒト血清中 MSJ-0011 定量法バリデーションの要約：7148 試験

試験番号	7148
分析対象物質	MSJ-0011（r-hCG）
分析対象種／体液	ヒト血清
定量法	MAIAclone
分析法バリデーションパラメータの要約	
検量線の定量範囲	7.8～250 IU/L
LLOQ	1 IU/L
真度	表示濃度の 10%以内
測定間精度（CV%）	2.4～7.0%
測定内精度（CV%）	2.2～4.0%
短期安定性	室温で 20 時間まで
凍結／融解安定性	凍結／融解 3 回まで
凍結安定性	-20°C で 37 日まで

表 2.7.1- 9 ヒト血清中 MSJ-0011 定量法バリデーションの要約：DMPK 81-10 試験

試験番号	DMPK 81-10
分析対象物質	MSJ-0011（r-hCG）
分析対象種／体液	ヒト血清
定量法	DELFIA
分析法バリデーションパラメータの要約	
検量線の定量範囲	2 ～1000 U/L
検体の最小希釈倍率	非希釈
非希釈血清中の LLOQ	2 U/L
測定間真度（% RE）	QC 検体：-12.80～0.42% LLOQ：17.94% ULOQ：1.08%
測定間精度（CV%）	QC 検体：11.80～14.18% LLOQ：19.37% ULOQ：11.48%
測定内真度（% RE）	QC 検体：-29.93～14.24% LLOQ：-7.15～29.85% ULOQ：-13.14～12.67%
測定内精度（CV%）	QC 検体: 2.99～12.61% LLOQ：4.54～21.71% ULOQ：2.45～10.15%
希釈直線性	最大 1000 U/L まで希釈直線性を示す（±20% RE）
フック効果	100000 U/L まではフック効果は認めない
短期安定性	室温で 24 時間まで
凍結／融解安定性	凍結／融解 5 回まで
長期安定性	-80°C で 15 ヵ月まで

表 2.7.1- 10 ヒト尿中 MSJ-0011 定量法バリデーションの要約：7148 試験

試験番号	7148
分析対象物質	MSJ-0011（r-hCG）
分析対象種／体液	ヒト尿
定量法	MAIAclone
分析法バリデーションパラメータの要約	
検量線の定量範囲	7.8～250 IU/L
LLOQ	1 IU/L
真度	表示濃度の 15%以内
測定間精度（CV%）	4.6～8.3%
測定内精度（CV%）	2.1～4.2%
短期安定性	室温で 20 時間まで
凍結／融解安定性	凍結／融解 3 回まで
凍結安定性	-20℃で 37 日間まで

5 参考文献

1 Guideline on bioanalytical method validation (2011). EMEA /CHMP /EWP /192217/2009

2 Viswanathan C.T, Bansal S, Booth B et al. Workshop/Conference Report – Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. AAPS J 2007; 9(1): Article 4.

2.7.2 臨床薬理試験

目次

1 背景および外観 4
2 個々の試験結果の要約 5
2.1 7012 試験 7
2.2 7013 試験 10
2.3 7014 試験 12
2.4 EMR701173_003 試験 14
3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
3.1 薬物動態試験の結果 20
3.2 薬物動態の民族間比較の結果 20
3.3 用量設定の根拠 21
4 特別な試験 22
4.1 QT/QTc 試験が不要である根拠 22
4.2 免疫原性の要約 23
5 参考文献 24

表目次

表 2.7.2- 1 MSJ-0011 の薬物動態データが得られた臨床試験 6
表 2.7.2- 2 7012 試験、hCG の薬物動態パラメータの平均値 9
表 2.7.2- 3 7013 試験、hCG の薬物動態パラメータの要約 12
表 2.7.2- 4 7014 試験：凍結乾燥製剤および液剤、ならびに u-hCG（Profasi）の C_{max} および AUC の比較 13
表 2.7.2- 5 7014 試験：MSJ-0011 および u-hCG の主な薬物動態パラメータの記述統計量 14
表 2.7.2- 6 血清中 hCG の薬物動態パラメータ 18
表 2.7.2- 7 主要な薬物動態パラメータの比較(ANOVA)(治験実施計画書に適合した解析対象集団) 18

図目次

図 2.7.2- 1 MSJ-0011 500、5000、20000 IU を静脈内投与後の平均（+SD）血清中濃度推移 8
図 2.7.2- 2 MSJ-0011 または u-hCG 5000 IU を静脈内投与後の平均（+SD）血清中濃度推移 9
図 2.7.2- 3 r-hCG の単回投与（A=2500 IU の静脈内投与、B=2500 IU の筋肉内投与、C=2500 IU の皮下投与）および反復投与（D=2500 IU の 48 時間間隔の皮下投与）後の平均（+SD）血清中 hCG 濃度推移 11
図 2.7.2- 4 日本人と白人の平均血清中 hCG 濃度の推移（IU/L） 16
図 2.7.2- 5 日本人被験者での MSJ-0011 皮下投与と u-hCG 筋肉内投与の平均血清中 hCG 濃度の推移（±SD）、7001173_003 試験 17

略語一覧

ART	Assisted Reproductive Technology	生殖補助医療
AUC	Area Under the Curve	曲線下面積
C_{max}	Maximum Concentration of a Substance in a Concentration-Time Profile	濃度推移における最高濃度
CV	Coefficient of Variation	変動係数
FSH	Follicle Stimulating Hormone	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 Gonadotropin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
IMP	Investigational Medicinal Product	治験薬
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
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
SD	Standard Deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Half-Life	半減期
u-hCG	Urine derived human Chorionic Gonadotropin	尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
t_{max}	Time to Maximum Serum Concentration	最高血清中濃度到達時間

1 背景および外観

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(Urine derived 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。

u-hCGの適応症を勘案し、最初の第I相試験(7012試験)では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。

第I相試験(7013試験)の目的は、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することであった。

第I相試験(7014試験)では、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。

最後の第I相試験(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。

この臨床薬理試験の概要では、各投与経路のMSJ-0011の薬物動態、日本人女性および白人女性の薬物動態の比較、治療用量の根拠、特別な試験を要約している。

2 個々の試験結果の要約

健康成人を対象として実施した3つの第I相試験でMSJ-0011の臨床薬理の評価を行った。これら初期の試験後、日本人女性と白人女性で薬物動態を比較する試験を実施するとともに、日本人女性を対象としてr-hCGの皮下投与とu-hCGの筋肉内投与を比較した。これら4試験を表2.7.2- 1に示す。

これら4試験の目的、結果、考察を以下の項で説明した。

表 2.7.2- 1 MSJ-0011 の薬物動態データが得られた臨床試験

試験	試験の目的／種類	被験者	申請資料中の該当項番
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 PD 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

2.1 7012 試験

7012 試験は、健康成人 12 名を対象として MSJ-0011 を単回静脈内投与した後の薬物動態を、u-hCG（Profasi）の単回静脈内投与と比較して評価する単施設第 I 相試験であり、英国で行われた（報告書全文は 5.3.3.1.1 項参照）。被験者 12 名から薬物動態データを入手した。

試験のデザイン

被験者 12 名（各自で経口避妊薬を服用している女性 6 名および男性 6 名）に、以下の薬剤を、4 回連続で各回の間に 2 週間の休薬期間を設け、単回急速静脈内投与した。

1) MSJ-0011 500 IU（0.5 mL の 5000 IU 液剤 MSJ-0011 バイアルを 50 μL)
2) MSJ-0011 5000 IU（液剤 MSJ-0011 を 1 バイアル、すなわち 0.5 mL）
3) u-hCG 5000 IU（再溶解した凍結乾燥 u-hCG を 1 アンプル、すなわち 1 mL)
4) MSJ-0011 20000 IU（液剤 MSJ-0011 を 4 バイアル、すなわち 2 mL）

上記薬剤をランダムな順序で投与し、2 種類の hCG 投与を比較できるようにした。

血液検体を採取し、血清中 hCG 濃度を評価した。血清中 hCG 濃度は免疫放射定量測定法により測定した（MAIAclone)。

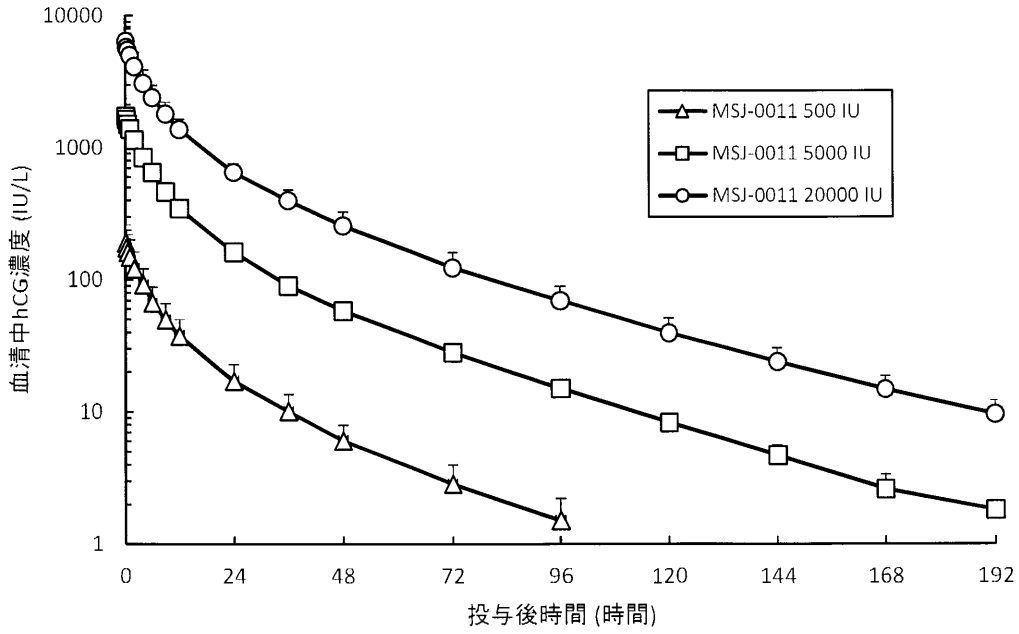
薬物動態解析の結果

MSJ-0011 および u-hCG の血清中薬物濃度は、いずれも双指数関数を用いた急速静注モデル（biexponential IV bolus model）により充分に説明できるものであった。濃度推移を図 2.7.2- 1 および図 2.7.2- 2 に示す。濃度推移では 2 相の消失相が見られ、これらの消失プロファイルは MSJ-0011 および u-hCG 5000 IU のいずれの静脈内投与についても類似した結果であった。

これらの試験の PK パラメータ（Non Compartmental Analysis ; NCA で算出）を表 2.7.2- 2 に示す。MSJ-0011 500、5000、20000 IU のコホートおよび u-hCG 5000 IU のコホートの総クリアランスは、それぞれ 0.28、0.31、0.33、および 0.27 L/h であった。このことは、MSJ-0011 の PK パラメータが 500 IU から 20000 IU までほぼ線形であり、MSJ-0011 と u-hCG との間で静脈内投与後のクリアランスが同程度であったことを意味する。また、腎クリアランスも 3 つの MSJ-0011 の群および u-hCG の群のすべてで一定であった。

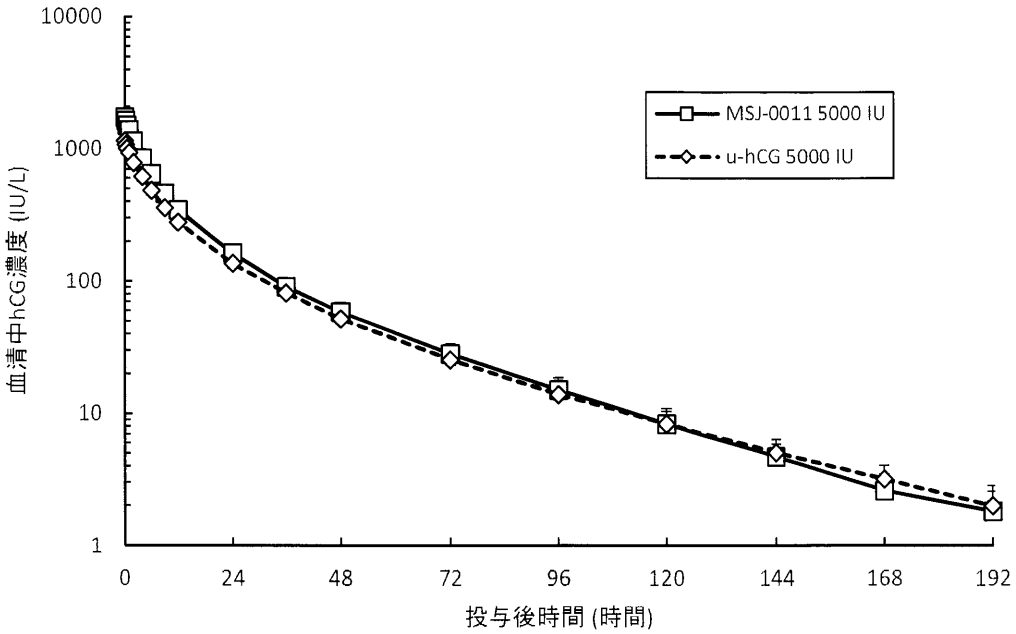
腎クリアランスの全身クリアランスへの寄与は 9.0～12.1%であり、用量群間に意味のある差はみられなかった。

図 2.7.2- 1 MSJ-0011 500、5000、20000 IU を静脈内投与後の平均（+SD）血清中濃度推移



出典：CTD 5.3.3.1.1、図 1

図 2.7.2- 2　　MSJ-0011 または u-hCG　5000 IU を静脈内投与後の平均（+SD）血清中濃度推移



出典：CTD 5.3.3.1.1、図 2

表 2.7.2- 2　　7012 試験、hCG の薬物動態パラメータの平均値

	単位	MSJ-0011 n=12	MSJ-0011 n=12	u-hCG (Profasi) n=12	MSJ-0011 n=12
表示用量	IU	500	5000	5000	20000
$t_{1/2}$ [a]	(h)	3.9	4.7	5.5	5.0
$t_{1/2}$ [b]	(h)	23	28	31	30
AUC	(IU·h/L)	1904	16804	13255	67814
CL	(L/h)	0.28	0.31	0.27	0.33
V_{ss}	(L)	5.7	6.7	6.6	7.7
CL_r [c]	(L/h)	0.034	0.028	0.029	0.030
CL_r /CL[d]	(%)	12.1	9.0	10.7	9.1

$t_{1/2}$[a]：分布相半減期、$t_{1/2}$[b]：消失相半減期、CL_r[c]：腎クリアランス（モデルによらない方法による）CLr /CL[d]：表の数値からの計算値
出典：CTD 5.3.3.1.1

安全性の結果

安全性については、用量に関係なく（20000 IU の急速静注投与まで）、被験者 12 名すべてで MSJ-0011 の忍容性が良好であった。薬剤に関連した重篤な有害事象は報告されなかった。

最も多く報告された有害事象は、軽度から中等度の頭痛や悪心、胃腸障害などであった。

2.2 7013 試験

7013 試験は、健康成人 12 名を対象として、MSJ-0011 2500 IU を静脈内、筋肉内、皮下に単回投与した後および反復皮下投与した後の薬物動態および生物学的利用率を評価する、単施設第 I 相試験であった（英国で実施、報告書全文は 5.3.3.1.2 項参照）。

試験のデザイン

被験者 12 名（下垂体ダウンレギュレーションを実施している男性 6 名および女性 6 名）に、3 回連続で各回の間に 2 週間の休薬期間を設け、MSJ-0011 2500 IU をランダムな順序で静脈内、筋肉内、皮下に単回投与した。続いて各被験者に MSJ-0011 2500 IU を 48 時間おきに 10 日間皮下投与した（全 5 回投与）。

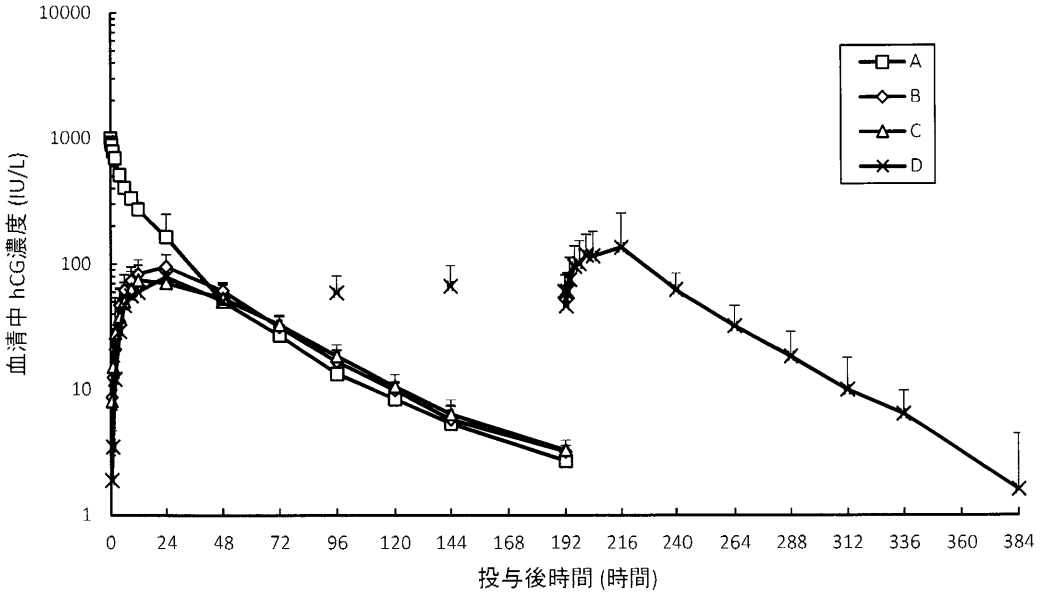
薬物動態解析の結果

MSJ-0011 を単回静脈内投与した後の薬物動態は、双指数関数モデル（biexponential 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 MSJ-0011 の薬物動態は、一次吸収・単一指数関数モデル（mono-exponential disposition model）を用いて充分に説明できるものであった。

薬物動態パラメータを表 2.7.2-3 に示す。単回静脈内投与後 MSJ-0011 濃度は、約 4.4 時間の分布相半減期の急速な減少に続き、約 44 時間の消失相半減期で消失した。単回静脈内投与後の全身クリアランスは 0.2 L/h 前後であり、定常状態分布容積は約 5.3 L であった。筋肉内および皮下への単回投与後の CL/F は、それぞれ 0.43 L/h および 0.52 L/h であった。

筋肉内、皮下、静脈内への単回投与後の C_{max} は、それぞれ 94 IU/L、79 IU/L、1008 IU/L であった。筋肉内投与および皮下投与の絶対的生物学的利用率の推定値は、それぞれ 47%および 38%であった。筋肉内投与および皮下投与後に得られた薬物動態は類似していた。

図 2.7.2- 3 r-hCG の単回投与（A=2500 IU の静脈内投与、B=2500 IU の筋肉内投与、C=2500 IU の皮下投与）および反復投与（D=2500 IU の 48 時間間隔の皮下投与）後の平均（+SD）血清中 hCG 濃度推移



時間：単回投与（静脈内、皮下、筋肉内）後または反復皮下投与開始後の時間
出典：CTD 5.3.3.1.2、図 2

表 2.7.2- 3 7013 試験、hCG の薬物動態パラメータの要約

投与経路	静脈内 n=12	筋肉内 n=12	皮下投与 n=12	5 回の皮下投与後 n=12
表示用量（IU）	2500			
イムノアッセイによる実際の用量（IU）	2531	2482	2688	2448
t_{max} [(a)] (h)	---	24	18	12 [(d)]
$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/L)	12917	5801	5123	---
$AUC_{192-240h}$ (IU·h/L)	---	---	---	5077 [(d)]
C_{max} (IU/L)	1008	94	79	154 [(d)]
MRT (h)	27	---	---	---
CL (L/h)	0.20	---	---	---
V_{ss} (L)	5.3	---	---	---
F	---	0.47	0.38	---
$t_{½}$ [(b)] (h)	44	27	28	32
$t_{½}$ [(c)] (h)	4.4	8.4	8.9	8.7

PK パラメータはすべてイムノアッセイにより測定した濃度に基づき算出した。
(a)：中央値（他のパラメータは平均値を示している）
(b)：消失相半減期
(c)：2 コンパートメントモデル解析により算出した分布相半減期
(d)：反復投与コホートの AUC、t_{max} および C_{max} は 5 回目の投与後の値
出典：CTD 5.3.3.1.2、7.3.1.2 項

安全性の結果

各投与経路による投与後の MSJ-0011 の忍容性は、全被験者 12 名で良好であった。重篤な有害事象は報告されなかった。最も多く見られた有害事象は頭痛であった。試験期間中、ホルモン避妊薬（服用する必要があったもの）の服用を数回忘れた被験者 1 名が妊娠した。治験薬に対する抗体は検出されなかった。これらのデータから MSJ-0011 の忍容性が良好であったと示唆される。

2.3 7014 試験

7014 試験は、MSJ-0011 の液剤と凍結乾燥製剤（250 µg、単回皮下投与）の生物学的同等性を評価し、更にそれらの薬物動態を u-hCG 5000 IU の単回皮下投与の薬物動態と比較することを目的とした単施設第 I 相試験であった（英国で実施、報告書全文は 5.3.1.2.2 項参照）。被験者 24 名から薬物動態データを入手した。

試験のデザイン

被験者計24名（男性12名および女性12名）に、3回連続で各回の間に3週間の休薬期間を設け、MSJ-0011 250 μgをランダムな順序（すなわち、3期クロスオーバー）で凍結乾燥製剤（被験薬）または液剤（基準薬）として単回皮下投与するか、u-hCG 5000 IUを皮下投与した。

薬物動態解析の結果

MSJ-0011の2つの剤形およびu-hCGについて、単回皮下投与後のPKパラメータは同様の値であった。分散分析では3つの治療の間に統計的有意差は示されなかった。MSJ-0011の液剤を凍結乾燥製剤と比較したC_{max}およびAUCの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（表2.7.2-4）。MSJ-0011の液剤をu-hCGと比較した場合の対応する値は、それぞれC_{max}については0.87～1.04、AUCについては0.93～1.05であり、MSJ-0011の凍結乾燥製剤をu-hCG(Profasi)と比較した場合は、C_{max}については0.86～1.03、AUCについては0.94～1.05であった。したがって、信頼区間はすべて事前に規定した0.8～1.25という範囲内に収まり、3つの製剤間の生物学的同等性が確認された。

表2.7.2-4　7014試験：凍結乾燥製剤および液剤、ならびにu-hCG（Profasi）のC_{max}およびAUCの比較

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

出典：CTD 5.3.1.2.2、26ページ

薬物動態解析の結果（平均［±SD］）を表2.7.2-5に示す。

MSJ-0011の液剤、凍結乾燥製剤、およびu-hCGを単回皮下投与した後のC_{max}は、それぞれ126±42 IU/L、124±42 IU/L、および129±36 IU/Lであった。MSJ-0011の液剤、凍結乾燥製剤、およびu-hCGを単回皮下投与した後のCL/Fの平均値は、それぞれ0.698±0.205 L/h、0.640±0.165、および0.408±0.089 L/hであった。

最高濃度到達時間（t_{max}）にも、3つの製剤・薬剤間に統計的有意差は見られなかった。

他のPKパラメータ（MSJ-0011の液剤、凍結乾燥製剤、およびu-hCGについて、消失相半減期［$t_{1/2}$、±SD］：29±5時間、30±5時間、および35±6時間、ならびに平均滞留時間［MRT、±SD］：52±8時間、53±9時間、および53±6時間）も、3つの製剤・薬剤間で類似していた。

表 2.7.2- 5 7014 試験：MSJ-0011 および u-hCG の主な薬物動態パラメータの記述統計量

	単位	平均（SD）*		
		MSJ-0011 液剤（250 μg） n=24	MSJ-0011 凍結乾燥製剤（250 μg） n=24	u-hCG（5000 IU） n=24
C_{max}	IU	126 (42)	124 (42)	129 (36)
t_{max}	h	12 (9-36)	12 (9-24)	12 (6-36)
AUC	IU·h/L	7886 (1979)	7848 (1660)	7860 (1559)
$t_{1/2}$	h	29 (5)	30 (5)	35 (6)
MRT	h	52 (8)	53 (9)	53 (6)
CL/F	L/h	0.698 (0.205)	0.640 (0.165)	0.408 (0.089)

* t_{max} については中央値（範囲）
出典：CTD 5.3.1.2.2、表 5、表 6、表 7

安全性の結果

安全性については、剤形を問わず、MSJ-0011 および u-hCG の忍容性は被験者 24 名全員で良好であった。被験者に発現した有害事象は軽度であり、最もよく見られた有害事象は頭痛であった。治験薬に対する抗体は検出されなかった。

2.4 EMR701173_003 試験

EMR701173_003 試験は、下垂体ダウンレギュレーションを実施している閉経前の白人女性および日本人女性を対象として MSJ-0011 250 μg を皮下投与し、下垂体ダウンレギュレーションを実施している閉経前日本人女性被験者を対象として u-hCG を 5000 IU 筋肉内投与する単回投与第 I 相試験であった（英国で実施、報告書全文は 5.3.3.1.3 項参照）。

試験の目的

本試験の目的は、以下を比較することであった。

1) 日本人 12 名および白人 12 名の健康な閉経前女性を対象として MSJ-0011 250 μg を単回皮下投与した場合の血清における薬物動態
2) 健康な日本人女性 12 名を対象として u-hCG 5000 IU を筋肉内投与した場合の血清における薬物動態と MSJ-0011 250 μg 単回皮下投与の血清における薬物動態

試験のデザイン

下垂体ダウンレギュレーション（混合型経口避妊薬［COCP］による）を実施している、健康な日本人および白人の閉経前女性被験者を対象に、MSJ-0011 を皮下投与または u-hCG を筋肉内投与し、その相対的生物学的利用率を評価する非盲検単施設第 I 相試験であった。

投与前に COCP を用いた下垂体ダウンレギュレーションを全被験者に実施した。ダウンレギュレーションが有効であることを確認した後、日本人被験者 24 名を MSJ-0011 の皮下投与または u-hCG の筋肉内投与のいずれかに無作為に割り付けた。白人被験者には MSJ-0011 の皮下投与のみを実施し、MSJ-0011 を投与した日本人被験者に対して体重をマッチングさせて組み入れた。治験実施施設 1 ヵ所で、合計して日本人女性被験者 24 名および白人女性被験者 12 名を本試験に登録した。経時的に血液検体を採取し、血清中 hCG 濃度を評価した。血清中 hCG 濃度はバリデートされた試験法（Delfia 法）を用いて測定した。

薬物動態解析の結果

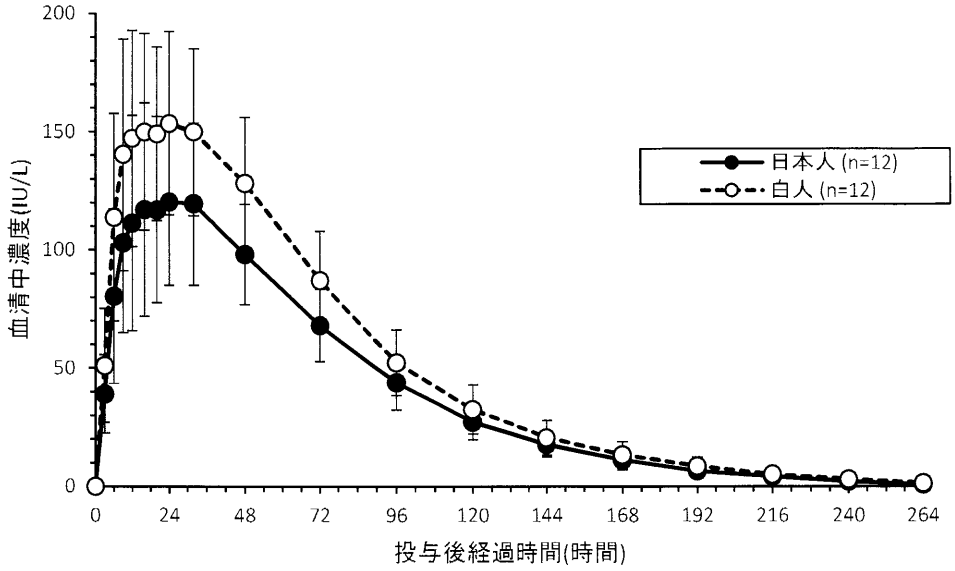
PK パラメータの記述統計量を表 2.7.2- 6 に示す。濃度推移を図 2.7.2- 4 および図 2.7.2- 5 に示す。

日本人被験者では、MSJ-0011 250 μg を単回皮下投与後の血清中 hCG の平均 AUC および平均 C_{max} が、白人被験者より約 20%低かった。

表 2.7.2- 6 に示すように、日本人および白人被験者で MSJ-0011 の主要 PK パラメータを比較したところ（血清中 hCG の $AUC_{0-\infty}$および C_{max}）、本試験において日本人と白人の間の薬物動態に差がないことを完全に否定することは出来なかった。

曝露を示すパラメータを民族間で比較し、その結果を表 2.7.2- 7 に示す。日本人被験者に MSJ-0011 250 μg を皮下投与した結果は、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、血清中 hCG の平均 AUC（AUC_{0-t}および $AUC_{0-\infty}$）は 19%高かった。u-hCG 投与に対する幾何平均変動係数がわずかに高い傾向があったが、ばらつきは小さかった。

図 2.7.2-4 日本人と白人の平均血清中 hCG 濃度の推移

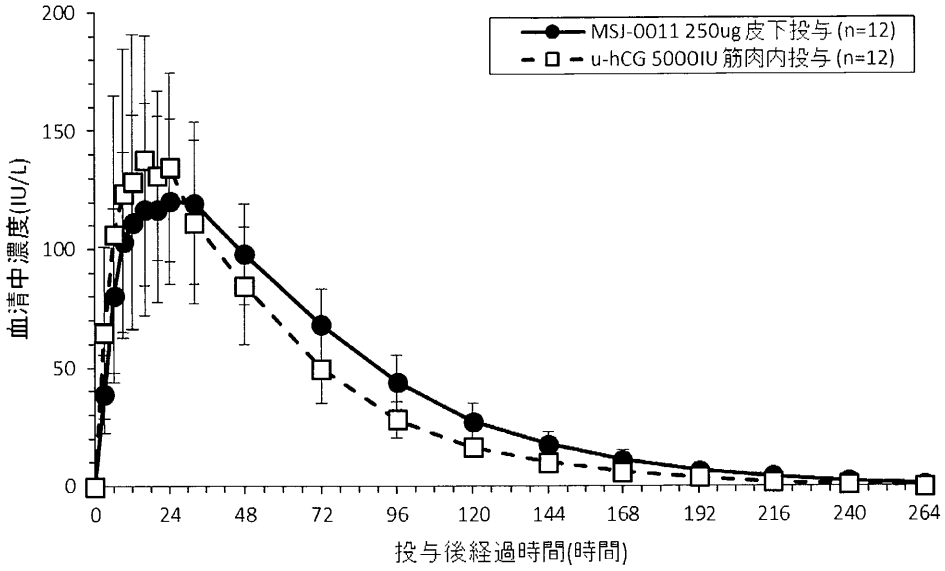


出典：CTD 5.3.3.1.3、図 11-1

日本人被験者で MSJ-0011 の皮下投与と u-hCG の筋肉内投与を比較したが、統計結果から 2 つの薬剤及び投与経路間における薬物動態に大きな差は認められなかった。

副次的 PK パラメータ：半減期の幾何平均（約 35 時間）は薬剤・投与経路や民族の間で類似していた。t_{max} は、日本人および白人に MSJ-0011 を投与した場合は 22 時間、日本人に u-hCG を投与した場合は 18 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 55～65 時間）、Vz/F（幾何平均の範囲は 26～32 L）の値から、薬剤・投与経路や民族の間に臨床的に意義のある大きな差異は示されなかった。

図 2.7.2- 5 日本人被験者での MSJ-0011 皮下投与と u-hCG 筋肉内投与の平均血清中 hCG 濃度の推移（±SD）、EMR7001173_003 試験



出典：CTD 5.3.3.1.3、図 11-3

表 2.7.2-6 血清中 hCG の薬物動態パラメータ

パラメータ	日本人被験者 MSJ-0011 250 µg 皮下 (n=12)	白人被験者 MSJ-0011 250 µg 皮下 (n=12)	日本人被験者 u-hCG 5000 IU 筋肉内 (n=12)
C_{max} (IU/L)	126.26 (31.6) 86.84 - 218.29	158.06 (26.5) 93.54 - 248.32	141.39 (38.4) 80.78 - 258.85
t_{max}* (h)	22.0 12.0-48.0	22.0 9.0-48.0	18.0 9.0-24.0
AUC_{0-t} (IU·h/L)	10130 (21.5) 7779 – 15169	12787 (24.2) 9070 – 19603	8535 (32.1) 4916 – 12551
$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/L)	10278 (21.4) 7917 – 15330	12946 (24.1) 9237 – 19798	8666 (31.6) 5033 – 12770
$t_{1/2}$ (h)	35.2 (14.8) 29.2 – 45.5	35.7 (11.2) 30.4 – 43.0	34.5 (11.2) 26.3 – 39.4
CL/F (L/h)	0.63 (21.4) 0.42 – 0.82	0.50 (24.1) 0.33 – 0.70	0.58 (31.6) 0.39 – 0.99
MRT (h)	65.5 (13.9) 56.3 – 88.5	63.9 (11.5) 50.3 – 75.4	54.8 (10.4) 41.7 – 62.7
Vz/F (L)	32.2 (24.7) 20.4 – 44.2	25.8 (20.3) 17.4 – 38.8	28.7 (35.6) 16.4 – 48.4

幾何平均（幾何変動係数[geoCV%]）および範囲
* t_{max}については中央値と範囲
出典：CTD 5.3.3.1.3、表 11-3

表 2.7.2-7 主要な薬物動態パラメータの比較（ANOVA）（治験実施計画書に適合した解析対象集団）

			90%信頼区間	
パラメータ	ANOVA CV (%)	推定値	下限	上限
r-hCG を投与した日本人と r-hCG を投与した白人の比較（MSJ-0011 250 µg の皮下投与）				
$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/L)	26.0	0.7939 (p=0.0342)	0.6653	0.9474
C_{max} (IU/L)	32.5	0.7988 (p=0.0914)	0.6419	0.9940
r-hCG を投与した日本人と u-hCG を投与した日本人の比較（MSJ-0011 250 µg の皮下投与対 u-hCG 5000 IU の筋肉内投与）				
$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/L)	26.0	1.1859 (p=0.1120)	0.9938	1.4152
C_{max} (IU/L)	32.5	0.8930 (p=0.3874)	0.7176	1.1112

出典：CTD 5.3.3.1.3、表 11-5

安全性の結果

安全性の観点から、安全性解析対象集団 36 名のうち、全投与群を通して計 29 名（80.6%）から 76 件の TEAE が報告された。ほぼすべての TEAE の重症度が軽度または中等度であり、大半は治験担当医師により治験との関連なしと判断された。臨床検査、バイタルサイン、ECG パラメータの安全性の結果では、いずれも臨床的に意義のある変化や値を示す被験者はいなかった。

両剤形の局所忍容性は良好と考えることができたが、u-hCG 5000 IU を投与した日本人被験者では 5 件の注射部位疼痛が報告され、治験との関連ありと判断された。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態試験の結果

- 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（9.0～12.1%）。
- 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。皮下、筋肉内、静脈内への単回投与（2500 IU）後の C_{max} 平均値は、それぞれ 79 IU/L、94 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。

3.2 薬物動態の民族間比較の結果

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示されなかった。

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。

3.3 用量設定の根拠

u-hCG 製剤は日本を含め全世界で長く使用されている歴史があり、日本では主に 5000 IU の筋肉内投与の用量・用法で使用されている。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。

4 特別な試験

4.1 QT/QTc試験が不要である根拠

MSJ-0011 について、これまでの非臨床データおよび臨床データの評価を行っており、本剤に対する特別な QT/QTc 試験の必要性はないと結論している。この結論に至った根拠について要約した評価を以下に記載した。

まず、MSJ-0011 は内因性ホルモンである hCG の遺伝子組換え製剤であり、分子量が 70 kDa の糖蛋白である。この大きさの蛋白が hERG チャネル機能を阻害することはないと考えられている[1]。

自然妊娠中は平均最高血清値が 45000 IU/L（45 IU/mL）を超える高い血清値の持続がみられるのに対し[2]、MSJ-0011 はゴナドトロピンを用いた不妊治療 1 サイクルの中で 250 μg を単回皮下投与するのみであり、血清中 hCG 値の C_{max} は 126 IU/L 前後でしかない（EMR701173_003 試験の日本人被験者群での平均 C_{max}）。「排卵誘発および黄体形成」または「生殖補助医療における卵胞成熟および黄体形成」を適応症とした MSJ-0011 による治療を行った後に予想される、妊娠中の内因性血清中 hCG 濃度はこの C_{max} の約 300 倍にも達し、MSJ-0011 の治療投与に特別な QT/QTc リスクがあるとは考えられない。

また、これまでに、麻酔したラット（6755 試験）およびイヌ（18/942068 試験）で、MSJ-0011 の心血管系および呼吸への影響を評価する安全性薬理試験を実施している。ラットに MSJ-0011 を最大 18800 IU/kg の用量で単回静脈内投与した 6755 試験では、投与に関連した影響は検出されなかった。18/942068 試験では、MSJ-0011 を最大 20000 IU/kg の用量で静脈内投与したが、投与に関連した意義のある変化は見られなかった。特に、ECG の波形や心調律、伝導時間に意味のある変化は見られず、QT 間隔および QTc 間隔は影響を受けなかった（モジュール 2.6.2「薬理試験の概要文」を参照）。臨床用量が 100、200 IU/kg の範囲であり、それと比較するとイヌの試験の最大用量がヒトでの臨床使用時の最大用量の 100～200 倍であったことも上記試験において考慮すべき点である。さらに、カニクイザルおよび Sprague Dawley ラットに最大で 20000 IU/kg/日を投与した反復投与毒性試験のいずれにおいても、MSJ-0011 投与に関連する可能性のある心臓の形態（肉眼的および顕微鏡で確認される形態）に変化は見られなかった（モジュール 2.6.6「毒性試験の概要」を参照）。

臨床的観点から、第 I 相試験（EMR701173_003 試験、7012、7013、7014 試験）または排卵誘発または ART に対するピボタル第 III 相試験（8209、7648、7927、9073 試験）のいずれにおいても、心疾患の突然死や重篤な有害事象に関する報告はされていない。これらの第 III 相試験では MSJ-0011 が 250 μg の用量で単回皮下投与されている（または 7927 試験では 500 μg までを単回皮下投与）。

要約すると、排卵誘発や ART において不妊治療のため使用されている治療用ゴナドトロピンのうち、現時点で何らかの心有害反応を引き起こすことが知られているものは存在しない。

結論として、MSJ-0011 に QT または QTc の変化や関連する心有害事象を誘発する可能性があることを示す証拠は存在しないため、この薬剤に対しては特別な QT/QTc 試験が必要とは考えられない。

4.2 免疫原性の要約

本項では hCG の免疫原性について検討した 3 試験の結果を要約する。抗 hCG 抗体の産生がみとめられた被験者数を以下に示す。

- 7012 試験：12 名中 0 名（hCG を投与した被験者。ベースライン時および試験来院後に観察）
- 7013 試験：12 名中 0 名（hCG を投与した被験者。ベースライン時および試験来院後に観察）
- 7014 試験：24 名中 0 名（hCG を投与した被験者。ベースライン時および試験来院後に観察）

以上の hCG を投与した被験者計 48 名の結果に基づき、複数回の投与後であっても（7013 試験）、hCG の免疫原性は低いと評価された。

5 参考文献

1 Rodriguez I et al, "Electrocardiographic assessment for therapeutic proteins – scientific discussion". Am Heart J (2010), 160: 627 – 34.

2 Braunstein GD, "Endocrine changes in pregnancy". In: "Williams Textbook of Endocrinology" (Edited by Kronenberg HM et al), Edition 11, Saunders Elsevier Publishing.

2.7.3 臨床的有効性

目次

1　背景及び概観 5
1.1　臨床試験 5
1.2　試験デザインの特徴 11
1.2.1　試験デザイン 11
1.2.2　主要評価項目 12
1.2.2.1　OI 試験の主要評価項目：排卵率 12
1.2.2.2　ART 試験の主要評価項目：被験者 1 名あたりの採卵数 13
1.2.3　対象集団 13
1.2.4　u-hCG の投与 14
1.2.5　卵巣刺激法 15
1.2.6　hCG 投与基準 16
1.2.7　hCG 中止基準 17
2　個々の試験の結果の要約 20
2.1　EMR701173_002 試験（評価資料）：OI 試験 20
2.2　8209 試験（評価資料）：OI 試験 24
2.3　7648 試験（評価資料）：ART 試験 28
2.4　7927 試験（評価資料）：ART 試験 33
3　全試験を通しての結果の比較と解析 38
3.1　試験対象集団 38
3.1.1　OI 試験の対象集団 38
3.1.1.1　OI 試験での脱落および中止 38
3.1.1.2　OI 試験の解析対象集団 40
3.1.2　ART 試験の対象集団 41
3.1.2.1　ART 試験での脱落および中止 41
3.1.2.2　ART 試験の解析対象集団 43
3.1.3　人口統計学的特性の要約 44
3.1.3.1　OI 試験の人口統計学的特性 44
3.1.3.2　ART 試験の人口統計学的特性 46
3.2　全試験の有効性の結果の比較 48
3.2.1　OI 試験の有効性の比較 48
3.2.2　ART 試験の有効性の比較 50
3.3　部分集団での結果の比較 52
4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 54
5　効果の持続、耐薬性 55
5.1　長期有効性 55
5.2　抗 hCG 抗体 55
6　付録 55

7　参考文献 56

表目次

表 2.7.3-1　OI の有効性試験の要約表 7
表 2.7.3-2　ART の有効性試験の要約表 9
表 2.7.3-3　OI 試験における排卵の定義 12
表 2.7.3-4　第 III 相試験で用いた MSJ-0011 および対照薬の用量 14
表 2.7.3-5　OI 試験での排卵誘発法 15
表 2.7.3-6　ART 試験での卵巣刺激法 16
表 2.7.3-7　OI 試験で用いた hCG 投与基準 17
表 2.7.3-8　ART 試験で用いた hCG 投与基準 17
表 2.7.3-9　OI 試験での hCG 中止基準 18
表 2.7.3-10　ART 試験での hCG 中止基準 19
表 2.7.3-11　EMR701173_002 OI 試験のおもな有効性の結果の要約表（FAS） 23
表 2.7.3-12　8209 OI 試験のおもな有効性の結果の要約表（FAS および PPS） 26
表 2.7.3-13　7648 ART 試験の有効性に関する重要な結果の要約表（FAS および PPS） 31
表 2.7.3-14　7927 ART 試験の有効性に関する重要な結果の要約表（FAS） 36
表 2.7.3-15　OI 試験での脱落および中止の要約 39
表 2.7.3-16　OI 試験の解析対象集団 40
表 2.7.3-17　ART 試験での脱落および中止の要約（FAS） 42
表 2.7.3-18　ART 試験の解析対象集団 43
表 2.7.3-19　OI 試験の人口統計学的特性の要約（FAS） 45
表 2.7.3-20　ART 試験の人口統計学的特性の要約（FAS） 47
表 2.7.3-21　OI 試験の有効性の結果の比較（FAS） 49
表 2.7.3-22　ART 試験の有効性の結果の比較（FAS） 51
表 2.7.3-23　排卵成功例数の人口統計学的特性によるサブグループ解析の要約（OI 試験、FAS） .53

略語一覧

AE	Adverse event	有害事象
ART	Assisted reproductive technology	生殖補助医療
AUC	Area under the curve	曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum concentration of a Substance in a Concentration-Time Profile	濃度推移における最高濃度
CTR	Clinical trial report	治験総括報告書
E_2	Estradiol	エストラジオール
ET	Embryo transfer	胚移植
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FET	Frozen embryo transfer	凍結融解胚移植
FSH	Follicle stimulating hormone	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 gonadotropin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
IM	Intramuscular	筋肉内
ITT	Intention-to-treat	治療を意図した
IUI	Intrauterine insemination	子宮内人工授精法
IVF	In vitro fertilization	体外受精
IVF-ET	In vitro fertilization-embryo transfer	体外受精・胚移植
LH	Luteinizing hormone	黄体化ホルモン
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
OI	Ovulation induction	排卵誘発
OPU	Ovum pick up	経膣採卵
P_4	Progesterone	プロゲステロン
PCOS	Polycystic ovary syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
PN	Pronucleus	前核
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PRL	Prolactin	プロラクチン
r-hCG	Recombinant hCG	遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン

r-hFSH	Recombinant human FSH	遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン
SC	Subcutaneous	皮下
SD	Standard deviation	標準偏差
SEM	Standard error of the mean	平均値の標準誤差
TVUS	Transvaginal ultrasound	経膣超音波検査
u-hCG	Urine-derived hCG	尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1　背景及び概観

本項では、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、開発コード：MSJ-0011、海外での販売名：Ovidrel または Ovitrelle）の排卵誘発に関する国内外試験成績の概要を示す。試験の対象集団は、視床下部−下垂体機能障害または多嚢胞性卵巣症候群（Polycystic ovary syndrome；PCOS）に伴う無排卵または希発排卵と診断され、遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン（Recombinant human follicle stimulating hormone；r-hFSH）による排卵誘発（Ovulation induction；OI）療法中の日本人および外国人の不妊症女性である。

また、本概要には、卵胞の最終成熟および黄体化の誘発を目的とした MSJ-0011 の試験成績も含めた。その対象集団は、下垂体のダウンレギュレーションを実施した不妊症女性および体外受精・胚移植（In vitro fertilization−embryo transfer；IVF-ET）などの生殖補助医療（Assisted reproductive technology；ART）の一環として卵胞刺激ホルモン（Follicle stimulating hormone；FSH）が適切に前投与された外国人の不妊症女性である。

1.1　臨床試験

有効性主要成績は、MSJ-0011 が尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（Urine-derived human chorionic gonadotropin；u-hCG）に対して非劣性または同等であることを検証する、不妊症女性を対象とする 4 つの第 III 相評価資料から得た。これらの試験の要約を表 2.7.3-1 および表 2.7.3-2 に示す。

- OI の 2 つの評価資料：

EMR701173_002 試験：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 による卵胞発育刺激下の日本人女性を対象として、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 5000 IU 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。

EMR701173_002 試験は、日本の 15 施設で実施した。

8209 試験：r-hFSH による卵胞発育刺激下の無排卵性不妊症女性を対象として、MSJ-0011 による排卵誘発の有効性および安全性を、u-hCG と比較評価する第 III 相、二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同試験。

8209 試験は、海外（欧州、イスラエル、オーストラリアおよびカナダ）の 19 施設で実施した。

- ART の 2 つの評価資料：

7648 試験：IVF-ET 前に r-hFSH による過排卵刺激を受ける女性を対象として、MSJ-0011 による卵胞の最終成熟および黄体化の誘発に対する有効性および安全性を、u-hCG と比較評価する第 III 相、二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同試験（セローノ試験番号 GF 7648）。

7648 試験は海外（欧州およびイスラエル）の 9 施設で実施された。

7927 試験：IVF-ET 前に高純度ヒト卵胞刺激ホルモン（u-hFSH）による過排卵刺激療法を受ける女性を対象として、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 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（セローノ試験番号 GF 7927）。

7927 試験は海外（米国）の 20 施設で実施された。

この有効性の概要では、OI 試験または ART 試験のいずれについても、有効性データを併合しなかった。OI 試験に関しては、EMR701173_002 試験の結果は日本での目標適応症の一つである OI に対して主要な試験結果となるものであり、8209 試験は EMR701173_002 試験の結果との比較により、EMR701173_002 試験の有効性を支持する重要なデータとして位置づけたためである。また、ART 試験に関しては、それぞれの試験デザインおよび治療法が異なっていたため、データは併合しなかった。本概要のほとんどの項では、個々の治験総括報告書の結果に基づき、試験ごとに成績を記載した。ただし、人口統計学的特性の要約（第 3.1.3 項）および有効性の結果の試験間の比較（第 3.2 項）では、有効性の結果を比較できるよう、各試験の成績を対にして併記した。

表 2.7.3-1 OI の有効性試験の要約表

試験番号	試験実施施設数 実施国	実施日 予定登録数	試験の種類 対照の種類	被験薬および対照薬 用量、投与経路および治療法、投与期間	有効性の主要目的	対象集団	主要評価項目	おもな副次評価項目	hCG 投与／中止基準
日本で実施した試験									
EMR701173_002 試験 第 III 相 5.3.5.1.1 （評価資料） 排卵誘発	日本の 15 施設	2012 年 9 月～2014 年 12 月 予定被験者数：87 名。少なくとも群 1 に 48 例、群 2 に 24 例、計 72 名の評価可能例を登録する予定であった	MSJ-0011 を u-hCG と比較する第 III 相、非盲検、並行群間比較、無作為化、多施設共同試験	hCG 投与：被験者を以下の群に 2：1 の比で無作為に割り付ける 群 1：MSJ-0011（r-hCG）250 µg 単回 SC 投与 群 2：u-hCG（hCG モチダ）5000 IU 単回 IM 投与 1 治療周期	MSJ-0011 250 µg 単回 SC 投与の排卵誘発が、u-hCG 5000 IU 単回 IM 投与の排卵誘発に対して非劣性（非劣性限界値：-20%）であることを検証する	視床下部－下垂体機能障害または PCOS 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中で、BMI が 17～29 kg/m^2 の、20～39 歳の日本人の不妊症女性	黄体期中期の血清 P_4 値 5 ng/mL 以上（hCG 投与後 5～7 日目の来院および hCG 投与後 8～10 日目の来院の 2 点の測定値のうち、数値が高い測定値を最終測定値とする）または臨床的妊娠に至ることを排卵と定義する場合の排卵率	·黄体期中期の血清 P_4 値 9.4 ng/mL 以上を排卵と定義する場合の排卵率 ·黄体期中期の子宮内膜厚。 ·生化学的妊娠率[a]および臨床的妊娠率[b]	hCG 投与基準：以下の条件をすべて満たす場合、r-hFSH 最終投与後 32 時間以内に hCG を投与する ·主席卵胞の平均径が 18 mm 以上である ·平均径 16 mm 以上の卵胞が 3 個以下である ·血清 E_2 値が卵胞数からみて許容範囲内で、かつ 2000 pg/mL 以下である 中止基準： ·FSH 投与 28 日までに卵巣の反応がみられない場合 ·FSH 投与後 8 日目に平均径 12 mm 以上の卵胞が 4 個以上で、かつ血清 E_2 値が過度に高い場合 ·平均径 16 mm 以上の卵胞が 4 個以上の場合または血清 E_2 値が過度に高い場合の双方またはいずれか一方に該当する場合 ·TVUS で早期排卵を認めた場合

略語：BMI=体格指数、E_2=エストラジオール、FSH=卵胞刺激ホルモン、hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、IM=筋肉内、P_4=プロゲステロン、PCOS=多嚢胞性卵巣症候群、SC=皮下、TVUS=経膣超音波検査、u-hCG=尿由来 hCG

[a] 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）であったが、hCG 投与後 35～42 日目の来院の TVUS で胎嚢を確認できない流産

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

試験番号	試験実施施設数 実施国	実施日 予定登録数	試験の種類 対照の種類	被験薬および対照薬 用量、投与経路および治療法、投与期間	有効性の主要目的	対象集団	主要評価項目	おもな副次評価項目	hCG 投与／中止基準
海外で実施した試験									
8209 試験 第 III 相 5.3.5.1.2 （評価資料） 排卵誘発	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、スイスおよび英国の 19 施設	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月 予定被験者数：評価可能数を 174 名以上とするため、270 名の登録を計画した	第 III 相、二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同試験	hCG 投与：群 1：MSJ-0011 250 µg（バイアル）単回 SC 投与および u-hCG プラセボ（アンプル）単回 SC 投与 または 群 2：u-hCG（Profasi）5000 IU（アンプル）単回 SC 投与および MSJ-0011 プラセボ（バイアル）単回 SC 投与 1 治療周期	MSJ-0011 250 µg SC 投与の排卵誘発が u-hCG 5000 IU の SC 投与の排卵誘発に対して臨床的に非劣性であることを示す	視床下部－下垂体機能障害または PCOS に伴う無排卵または希発排卵と診断され、r-hFSH による卵胞発育刺激下（月経周期が 40 日以上または無月経で、P_4 値が 10 nmol/L 未満）で、BMI が 18～35 kg/m^2、20～39 歳の、WHO グループ II に属する無排卵女性	排卵とは、黄体期中期の血清 P_4 値 9.4 ng/mL 以上（hCG 投与後 5～7 日目の来院および hCG 投与後 8～10 日目の来院の 2 点の測定値のうち、数値が高い測定値を最終測定値とする）または臨床的妊娠に至ることと定義した。	·黄体期の子宮内膜厚。 ·生化学的妊娠数[a]および臨床的妊娠数[b] ·出生児数	hCG 投与基準：以下の条件をすべて満たす場合、r-hFSH 最終投与後 32 時間以内に hCG を投与する ·主席卵胞の平均径が 18 mm 以上である ·平均径 16 mm 以上の卵胞が 3 個以下である ·血清 E_2 値が卵胞数からみて許容範囲内である ·平均径 11 mm～14 mm の卵胞が 4 個以下である 中止基準： ·FSH 投与後 35 日目までに卵巣の反応がみられない場合 ·平均径 11 mm～14 mm の卵胞が 5 個以上の場合または血清 E_2 値が過度に高い（1500 pg/mL 超）場合の双方または一方に該当する場合 ·平均径 16 mm 超の卵胞が 4 個以上または血清 E_2 値が過度に高い場合 ·卵胞成熟時の血清 P_4 値が 5 ng/mL 超の場合

略語：BMI=体格指数、E_2=エストラジオール、FSH=卵胞刺激ホルモン、hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、IM=筋肉内、P_4=プロゲステロン、PCOS=多嚢胞性卵巣症候群、r-hFSH=遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン、SC=皮下、TVUS=経膣超音波検査、u-hCG=尿由来 hCG

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

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

表 2.7.3-2　　ART の有効性試験の要約表

試験番号	試験実施施設数 実施国	実施日 予定登録数	試験の種類 対照の種類	被験薬および対照薬 用量、投与経路および治療法、投与期間	有効性の主要目的	対象集団	主要評価項目	おもな副次評価項目	hCG 投与／中止基準
海外で実施した試験									
7648 試験 第 III 相 5.3.5.1.3 （評価資料） 生殖補助医療	欧州（フランス、ドイツ、オランダ、スウェーデン、イタリア、英国）およびイスラエルの 9 施設	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 予定被験者数：200 名（172 名以上が評価可能となるようにするため）	第 III 相、二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同試験	hCG 投与：いずれも単回投与 ·MSJ-0011、250 µg SC 投与（バイアル）および u-hCG プラセボ SC 投与（アンプル） または ·u-hCG（Profasi）、5000 IU SC 投与（アンプル）および MSJ-0011 プラセボ SC 投与（バイアル） 1 治療周期	IVF-ET 周期の一環として下垂体のダウンレギュレーションおよび調節卵巣刺激を受けた女性を対象として、MSJ-0011 SC 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を、u-hCG の SC 投与と比較評価する。 MSJ-0011 250 µg を SC 投与した被験者 1 名あたりの総採卵数が、u-hCG 5000 IU を SC 投与された被験者と同等であることを示す	IVF-ET を実施している不妊症女性、20～38 歳、BMI が 30 kg/m^2 以下、25～35 日間の定期的自発的排卵性月経周期、黄体初期の血清 FSH≤12 IU/L、LH≤13.5 IU/L、PRL≤800 mIU/L および T≤3.5 nmol/L	採卵日の被験者 1 名あたりの総採卵数（hCG 注射後 34～38 時間）	•2PN 受精卵数 ·移植胚あたりの着床率 ·黄体期の子宮内膜厚 ·生化学的妊娠数[a]、臨床的妊娠数[b]、多胎妊娠数 ·出生児数	hCG 投与基準： ·r-hFSH およびナファレリンの直近の注射から 24 時間以内 ·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 ·存在する卵胞数に対し血清中 E_2 値が許容範囲内 中止基準： ·ナファレリン投与 25 日以内に、卵巣の活動性を示す証拠がなく（E_2 が 50 pg/mL 以下）、TVUS で子宮内膜厚が 10 mm 未満 ·FSH 投与中連続 3 回の測定で E_2 増加が発生しない ·FSH 投与中連続 2 回の測定で E_2 が有意に減少 ·OHSS のリスクを示唆する過剰な卵巣反応

略語：2PN=2 前核、BMI=体格指数、E2=エストラジオール、FSH=卵胞刺激ホルモン、hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、IM=筋肉内、IVF-ET=体外受精−胚移植、LH=黄体化ホルモン、OHSS=卵巣過剰刺激症候群、P4=プロゲステロン、PRL=プロラクチン、SC=皮下、T=テストステロン、TVUS=経腟超音波検査、u-hCG=尿由来 hCG

[a] 生化学的妊娠：血清中 β-hCG 妊娠検査は陽性であったが hCG 投与後 35 日目までに減少し TVUS で胎嚢が認められず流産が確認されたもの

[b] 臨床的妊娠：胎嚢および胎児心拍の双方または一方が確認されたもの。子宮外妊娠も臨床的妊娠とした

試験番号	試験実施施設数 実施国	実施日 予定登録数	試験の種類 対照の種類	被験薬および対照薬 用量、投与経路および治療法、投与期間	有効性の主要目的	対象集団	主要評価項目	おもな副次評価項目	hCG 投与／中止基準
7927 試験 第 III 相 5.3.5.1.4 （評価資料） 生殖補助医療	20 施設 米国	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 予定被験者数：300 名（219 名を評価可能となるようにするため）	非盲検、無作為化、比較、並行群間、多施設共同試験	hCG 投与：下記いずれかの単回投与 ·MSJ-0011、250 µg SC 投与または ·MSJ-0011、500 µg SC 投与または·u-hCG(Profasi)、10000 IU、IM 投与 1 治療周期	MSJ-0011 500 µg を SC 投与した被験者 1 名あたりの総採卵数が、u-hCG 10000 IU を IM 投与した被験者 1 名あたりの総採卵数と同等であることを示す 副次的目的：MSJ-0011 250 µg および 500 µg の主要評価項目の同等性を判定する	IVF-ET を実施している不妊症女性、18～38 歳、BMI が 30 kg/m^2 以下、25～35 日間の定期的自発的排卵性月経周期	採卵日の被験者 1 名あたりの総採卵数（hCG 注射後 34～38 時間）	·2PN 受精卵数 ·移植胚あたりの着床率 ·黄体期の子宮内膜厚 ·生化学的妊娠数[a]、臨床的妊娠数[b]、多胎妊娠数 ·出生児数	hCG 投与基準： ·u-hFSH の直近の投与から 36 時間以内 ·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 ·存在する卵胞数に対し血清 E_2 値が許容範囲内 中止基準： ·治療から 20 日後までに下垂体のダウンレギュレーションが達成されていない（E_2 が 75 pg/mL 未満）もしくは月経が生じていない ·最大の u-hFSH 用量投与で連続 3 回の測定で E_2 増加がみられない ·連続 2 回の測定で u-hFSH 療法に対して E_2 が有意に減少 ·OHSS のリスクを示唆する過剰な卵巣反応

略語：2PN=2 前核、BMI=体格指数、E_2=エストラジオール、FSH=卵胞刺激ホルモン、hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、IM=筋肉内、IVF-ET=体外受精–胚移植、LH=黄体化ホルモン、OHSS=卵巣過剰刺激症候群、P_4=プロゲステロン、PRL=プロラクチン、SC=皮下、T=テストステロン、TVUS=経腟超音波検査、u-hCG=尿由来 hCG

[a] 生化学的妊娠：TVUS で胎嚢が認められず流産が確認され、血清中 β-hCG 妊娠検査は陽性であったが hCG 投与後 35 日目までに減少したもの

[b] 臨床的妊娠：胎嚢が確認されたもの。超音波検査での胎児心臓の活動の有無は問わない

1.2　試験デザインの特徴

試験デザインは、OI の 2 つの試験（EMR701173_002 試験および 8209 試験）間で同様であり、また ART の 2 つの試験（7648 試験および 7927 試験）間でも同様であった。しかし、試験実施地域の医療環境や、各試験での目的の違いによる相違が認められた。以下の項に、試験デザインの特徴として有効性主要評価項目、対象集団、対照薬の用量、刺激方法およびダウンレギュレーションの方法、無作為割付けの方法、hCG 投与／中止基準、ならびに試験デザイン全般を記述する。

1.2.1　試験デザイン

- OI 試験のデザイン

EMR701173_002 試験の試験デザインは、8209 試験と同様であり、両試験ともに、OI 療法中の不妊症女性を対象とする前向き、無作為化、多施設共同試験であった。EMR701173_002 試験の組入れ基準および除外基準は、8209 試験と比較可能な日本人被験者集団を登録できるよう、可能な限り 8209 試験の基準に合わせた。EMR701173_002 試験の排卵誘発法および hCG 投与も同様に、可能な限り 8209 試験に従った。u-hCG の用量および投与経路は、日本および海外双方の実臨床において一般的に用いられるものであった。両試験ともに治療周期は 1 周期であった。

これら 2 つの OI 試験のおもな違いは、EMR701173_002 試験は非盲検法を用いたのに対し、8209 試験はダブルダミー法を用いたことであった。しかし、治療効果の検証において、EMR701173_002 試験の主要評価項目は客観的であり、被験者および治験責任医師によって影響され得ないため、ダブルダミー法は必須ではなかった。また、MSJ-0011 と u-hCG は投与経路が異なるため、二重盲検ダブルダミー法の実施は、それぞれのプラセボ（SC および IM）の投与が必要となり、実際的でないと考えられた。

8209 試験で用いた二重盲検ダブルダミー法は、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）が異なることから生じるバイアスを防止するための追加的な対応であった。

- ART 試験のデザイン

7648 試験および 7927 試験は、不妊症治療のため調節卵巣刺激および IVF-ET を受ける女性を対象とした、前向き、無作為化、多施設共同試験である。いずれも治療周期は 1 周期であった。両試験間のデザインの相違は小さく、u-hCG の用量および投与経路は各国で現在臨床的に使用されている一般的なものであり、7648 試験では 5000 IU を皮下投与し、7927 試験では 10000 IU を筋肉内投与した。両試験のおもな相違は、7927 試験が非盲検試験であったのに対し、7648 試験では二重盲検ダブルダミー法を用いたということであった。MSJ-0011 と u-hCG は投与経路が異なるため、盲検性を確保するためにはダブルダミー法が必要となるが、侵襲性や指標の客観性を考慮すれば、その実施は実際的ではないと考えられた。2 群の試験であった 7648 試験とは異なり、7927 試験は 3 群の試験であり、2 用量の MSJ-0011（500 μg および 250 μg の皮下投与）および 10000 IU の u-hCG 筋肉内投与群が含まれていた。主要な比較は MSJ-0011 500 μg の皮下投与と、米国で承認されている用法・用量である u-hCG 10000 IU の筋肉内投与との間で行われた。試験デザインの詳細は第 2.3 項および第 2.4 項に記載されている。

1.2.2　主要評価項目

1.2.2.1　OI 試験の主要評価項目：排卵率

第 III 相試験である EMR701173_002 試験および 8209 試験の主要評価項目は、排卵率であった。排卵の定義は、日本で実施した EMR701173_002 試験と海外で実施した 8209 試験で異なっていた（表 2.7.3-3）。

表 2.7.3-3　OI 試験における排卵の定義

試験	排卵：P_4 値または臨床的妊娠のいずれかが満たされた場合と定義		選択される値
	黄体期中期の血清 P_4 値	臨床的妊娠	
EMR701173_002 試験	≥5 ng/mL：主要評価項目（≥9.4 ng/mL：副次評価項目）	臨床的妊娠に至った場合は、P_4 値を問わず、排卵したとみなした。 臨床的妊娠とは、hCG 投与後 35～42 日目の来院の TVUS で胎嚢を確認すること（心拍の有無を問わない）と定義した。	hCG 投与後 5～7 日目の来院および hCG 投与後 8～10 日目の来院の 2 点の中央検査施設測定値のうち、数値が高い測定値を用いて評価した。
8209 試験	≥9.4 ng/mL	上記に加え、子宮外妊娠も含む。	

hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、OI=排卵誘発、P_4=プロゲステロン、TVUS=経膣超音波検査

これらの OI 試験の有効性主要評価項目はいずれも、黄体期中期の血清プロゲステロン（P_4）値または臨床的妊娠の達成により定義される排卵率であった。プロゲステロン値 5 ng/mL 以上とは、健康被験者で排卵が起きたと判断するうえで重要な生化学的閾値より高い数値であり[1]、プロゲステロン値 9.4 ng/mL 以上とは、黄体機能が十分であることを意味すると一般に考えられている値である[2]。

EMR701173_002 試験では、黄体期中期の血清 P_4 値のカットオフ値を 5 ng/mL と設定した。それが適切と判断した根拠は以下のとおりである。正常月経女性の血清 P_4 値に対する過去の調査から、黄体化ホルモン（luteinizing hormone；LH）サージ後 5～8 日の血清 P_4 値は、調査対象の女性 14 名全員で 5 ng/mL を上回ることが示された[1]。その後 Kletzky らが実施した試験でも、正常月経女性 22 名で、黄体期中期の血清 P_4 値の 95%信頼区間（confidence interval；CI）の下限値が約 5 ng/mL であることが示された[3]。さらに、正常月経の日本人女性を対象とした最近の評価でも、黄体期中期血清 P_4 値の平均値からの 2 標準偏差下限が 5 ng/mL であることが示されている[4]。

一方、海外で実施した 8209 試験では、血清 P_4 値のカットオフ値を 9.4 ng/mL と設定した。排卵誘発後に約 10 ng/mL の血清 P_4 値を達成した場合、黄体補充が十分であることは確かである。より低い 5 ng/mL をカットオフ値とする理論的根拠は、上記のように、排卵刺激を受けない（自然周期）女性を対象とした試験から得られたものである。これら 2 つの試験をよりよく比較できるように、EMR701173_002 試験では、カットオフ値を血清 P_4 値 9.4 ng/mL とした場合の排卵率を、副次評価項目として解析した。このカットオフ値での比較を行った結果を第 3.2.1 項に示した。

臨床的妊娠とは、hCG投与後35～42日目の来院のTVUSで胎嚢を確認することと定義した。個々の試験の成績を第2項に示した。また、OI試験間での比較ができるよう、各試験の成績の対比較を第3.2.1項に示した。

1.2.2.2　ART試験の主要評価項目：被験者1名あたりの採卵数

有効性主要評価項目は、hCG注射後34～38時間の経腟採卵（Ovum pick up；OPU）での被験者1名あたりの採卵数であり、7648試験と7927試験で同一であった。採卵数が選択された理由は、hCGが卵胞の最終成熟および早期黄体化を促すことから、排卵数がhCGの卵胞への活動を直接反映しているためであり、客観的評価および施設横断的な標準化が可能だからである。

7648と7927のいずれの試験についても、臨床的妊娠はhCG後35～42日目のTVUSで胎嚢が確認されたもの（心拍の有無を問わない）と定義した。7648試験では臨床的妊娠に異所性妊娠を含めており、より広い定義となっているが、これを両投与群に適用することにより妊娠率を適切に比較できる。

各試験の成績は第2項に、これらのART試験を左右に並べた対比較は第3.2.2項に記載している。

1.2.3　対象集団

- OI試験の対象集団

両OI試験には、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、あるいはWHOグループIIを含む）またはPCOSに伴う無排卵または希発排卵の被験者を登録した。なお、EMR701173_002試験と8209試験の組入れ基準は、若干異なる。

8209試験に登録した被験者は、WHOグループIIに属する排卵障害[5]の女性であったが、日本で実施したEMR701173_002試験に登録した被験者は、第1度無月経、希発月経および無排卵周期症と診断された女性であった[6]。WHOグループIIには、内因性エストロゲン活性が明らかに認められ、尿中および血清中ゴナドトロピン値が正常範囲内で変動する様々な月経周期異常（無月経を含む）の女性が含まれ、無排卵であるがかなり規則的な（すなわち35日未満の間隔で）自発月経が認められる女性が含まれる場合もある。

日本で使用されている用語はWHOの用語と異なるが、第1度無月経、希発月経および無排卵周期症（希発月経および頻発月経を含む）の日本人被験者集団は、WHOグループIIの希発または無排卵集団と非常に類似している。いずれの集団も、排卵障害に基づいて定義されており、プロゲスチン投与への応答があり、引き続くエストロゲン産生が示唆されること、抗エストロゲン療法に応答する可能性が高いこと、およびPCOS患者の一部を含むことを特徴とする。

そのため、用語に多少の相違はあるが、日本のガイドラインに基づく疾患スペクトルは、8209試験で用いたWHOグループII排卵障害に分類される疾患スペクトルと非常に類似している。

さらに両試験は、治療法も同様であり、抗エストロゲン療法後、抗エストロゲン療法無効の被験者に対しゴナドトロピンを用いたOI療法を実施した。

- ART試験の対象集団

海外の 2 つの第 III 相 7648 および 7927 試験の対象集団は、卵管因子、軽度の子宮内膜症、原因不明または男性因子による不妊症女性であった。これらの試験では、IVF-ET のような ART 治療の前に調節卵巣刺激を実施する閉経前女性を組み入れた。

1.2.4　u-hCG の投与

4 つのすべての第 III 相試験で、実薬対照群を設定した。対照薬の u-hCG は、試験実施当時、当該国で承認され、標準的に市販されていた製剤を選択した（表 2.7.3-4）。

表 2.7.3-4　第 III 相試験で用いた MSJ-0011 および対照薬の用量

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

- OI 試験での u-hCG 投与

両 OI 試験では、対照薬として u-hCG を 5000 IU の用量で投与した。

日本で実施した EMR701173_002 試験では、OI に対する単回筋肉内投与が日本で承認されている u-hCG（HCG モチダ筋注用）を実薬対照とした。海外で実施した 8209 試験では、試験実施当時に当該国で承認されている既存の u-hCG（Profasi）を実薬対照とした。

海外での OI に対する hCG 投与量は国により異なるが、推奨用量が 5000～10000 IU であり、筋肉内または皮下投与のいずれかで投与可能である。日本では OI に対する投与として 3000～5000 IU の筋肉内投与が承認されているが、日本の生殖医療ガイドブック 2010[4] では、海外の推奨用量[8]に一致する 5000～10000 IU の筋肉内投与が記載されている。すなわち、排卵誘発を適応とした hCG 用法用量の幅は広い。

- ART 試験での u-hCG 投与

海外で実施した ART 試験の実薬対照は u-hCG（Profasi）であり、海外 OI 試験である 8209 試験で使用したものと同一であった。7648 試験では 5000 IU の皮下投与量を用いたが、7927 試験では 10000 IU 単位の u-hCG の筋肉内投与量を用いた。5000 IU の皮下投与量は欧州で承認された用量であり、10000 IU の筋肉内投与量は同じ適応症に対して米国で承認された用量である。

1.2.5　卵巣刺激法

- OI試験での排卵誘発法

両OI試験では、ともに汎用されている排卵誘発法を用いた。いずれの試験でも、卵胞発育を刺激するためにr-hFSHを用いた治療を1周期実施したのちに、hCGを投与した。この排卵誘発法においては、r-hFSHを、OIで承認された用法・用量で投与した。

EMR701173_002試験および8209試験のいずれでも、低用量漸増法により卵巣を刺激した。ただし、EMR701173_002試験ではr-hFSHの開始用量を7日間維持した（7日間固定後漸増）のに対し、8209試験ではr-hFSHの開始用量で14日間維持した（14日間固定後漸増）（表2.7.3-5）。

表2.7.3-5　OI試験での排卵誘発法

試験	FSH開始用量	増量方法	最長投与期間
EMR701173_002試験	75 IU、7日間[a,b]	7日ごとに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、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値および超音波検査で卵胞の発育が認められない（径11 mm以上の卵胞がない）場合、用量を増量した。

低用量漸増法は、単一卵胞の発育、ならびに卵巣過剰刺激症候群（OHSS）および多胎妊娠のリスク抑制に対して臨床的に有効であることが検証されている[9,10]。r-hFSHを用いた低用量漸増法は、日本で承認されている。7日間固定後漸増法は14日間固定後漸増法に比べて柔軟であり、治療周期初期から用量が調節できるうえ、個々の被験者の反応の違いに対応することが可能である。7日間固定後漸増法および14日間固定後漸増法は、試験実施国の標準的な手順に沿ったものである。

- ART試験でのダウンレギュレーションおよび卵巣刺激法

ART試験で規定した卵巣刺激法には、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト（GnRHアゴニスト）を用いた内因性ゴナドトロピン産生の抑制と、その後のFSHによる刺激が含まれる。適切な卵胞発育が達成された後、hCGの単回投与を行い、卵胞の最終成熟および黄体化を誘発する。

ART試験である7648試験および7927試験では、ともに汎用されている刺激法が用いられた。各ART試験の治療は1周期実施された。被験者には、FSHを用いた複数卵胞発育刺激前および刺激中に、GnRHアゴニストを用いた下垂体ダウンレギュレーションを実施した。この刺激法はARTに対して日本でも海外でも使用されている。

被験者は排卵後7～8日にGnRHアゴニストを用いたダウンレギュレーションを開始した。7648試験では被験者にナファレリン（800 μg/日）の1日2回の鼻腔内投与を10～25日間行い、7927試験ではleuprolide acetate 1.0 mgの1日1回の皮下投与を行った。月経開始から5日以内（7927試験）また

は10日以内（7648試験）に、血清中エストラジオール（E_2）濃度を測定し超音波検査を実施してダウンレギュレーションの状態を確認した。

ダウンレギュレーションが確認された後、被験者にFSHを投与して複数の卵胞発育を刺激した。7648試験では卵巣刺激にr-hFSHを最大で450 IU/日使用した。開始用量は各施設で通常用いられている用量とし、この用量は卵巣反応に基づき調節可能とした。7927試験では試験開始時にr-hFSHが承認されていなかったため、u-hFSHを使用した。初回の固定用量は225 IU/日を5日間であり、その後2～3日おきに調節した。卵巣刺激法を表2.7.3-6に記載している。

表2.7.3-6　　ART試験での卵巣刺激法

試験	FSH開始用量	用量調節	最大累積用量
7648試験	各施設の標準的手順による、150～450 IU/日 [a]	血清中E_2およびTVUSによる卵巣反応に基づく	7500 IU
7927試験	225 IU×5日間 [a]	血清中E_2およびTVUSによる卵巣反応に基づき、2～3日おきに75～150 IU	6000 IU

略語：ART=生殖補助医療、E_2=エストラジオール、FSH=卵胞刺激ホルモン、TVUS=経腟超音波検査
[a] 卵胞成熟（主席卵胞の直径が18 mm以上、主席卵胞以外に16mm以上の卵胞が2個以上）に達するまで投与し、卵胞成熟を確認後、hCGを投与した。

卵胞発育基準に適合した時点でhCGの投与を行った。hCG投与基準はOI試験で使用した基準と同様であった（第1.2.6項）。

1.2.6　　hCG投与基準

hCG投与基準は、OIおよびARTでの各第III相試験間で同様であった。すなわち、主席卵胞の適切な発育および許容される卵胞数に対する制限である。

卵胞の発育はFSHの直接的作用であり、hCGを投与すると平均径17～18 mmに発育した卵胞は破裂する可能性が高い[11]。そのため、主席卵胞径が18 mmに達することを、FSH効果発現の指標とした。この有効性基準が達成され次第hCGを投与し、排卵の有無を評価した。

- OI試験でのhCG投与基準

EMR701173_002試験および8209試験のOIを目的とした試験でのhCG投与基準は、試験実施当時の日本および海外での標準的な手順を反映したものである。これらのOI試験では、卵胞発育基準が満たされ次第、hCGを投与した（表2.7.3-7）。

表 2.7.3-7　　OI 試験で用いた hCG 投与基準

試験	基準	E_2 値の許容上限値
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、hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、OI=排卵誘発

これらの OI 試験の血清 E_2 値の許容範囲は、治験実施計画書に記載された許容上限値以下の範囲で、治験責任医師が判断した。hCG は、r-hFSH 最終投与後 32 時間以内に投与した。hCG 投与基準の軽微な相違は両試験結果の適切な比較に影響しないと考えた。

- ART 試験での hCG 投与基準

海外での 7648 試験および 7927 試験で使用した ART の hCG 投与基準は、試験実施時点での各国の標準診療を反映しており、OI 試験の基準に類似している。いずれの ART 試験でも、基準が満たされ次第、hCG を投与した（表 2.7.3-8）。

表 2.7.3-8　　ART 試験で用いた hCG 投与基準

試験	基準	許容可能な E_2 値の上限
7648 試験	• 主席卵胞の平均径が 18 mm 以上 • 主席卵胞以外に平均径 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 卵胞あたり 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

血清中 E_2 値が許容範囲内であるか否かは、治験実施計画書で規定された許容可能な上限を超えない範囲で治験担当医師が判断することとした。hCG 投与は、FSH の最終投与から 24 時間以内（7648 試験）または 36 時間以内（7927 試験）に行うものとした。この投与基準の相違は、2 試験の適切な比較に影響しないと考えた。

1.2.7　　hCG 中止基準

多胎妊娠および OHSS のリスクを軽減するため、hCG 中止基準を設定した。複数排卵が必ずしも多胎妊娠に直結するわけではないが、多胎妊娠の可能性を下げるため、hCG 投与時に認められる成熟卵胞数を厳しく制限した。これにより、OHSS のリスクも軽減できる。hCG 投与をいつ中止すべきかの統一見解はないが、それでも、これらの試験の hCG 中止基準は同様であった。

- OI 試験での hCG 中止基準

2つのOI試験のhCG中止基準は同様であり、試験実施当時の標準的な手順を反映したものである（表2.7.3-9）。r-hFSH投与28日（EMR701173_002試験）または同35日（8209試験）までに卵巣の反応がみられない場合や、OHSSまたは多胎妊娠のリスクを示唆する卵巣の過剰反応などの安全性上の理由がある場合、hCGの投与を中止し、当該被験者を試験から除外した。卵胞成熟が間近であることを示唆する卵巣反応が認められた（E_2値上昇または超音波検査で卵胞直径の増加が認められた）場合、r-hFSHの投与を1～2日間延長するか、またはhCGを直ちに投与するかどうかを治験責任医師が判断した。早期排卵の有無は、EMR701173_002試験では超音波検査により、8209試験では超音波検査および生化学的検査により確認した。

試験から除外した被験者の要約は、第3.1.1.1項に示す。

表2.7.3-9　　OI試験でのhCG中止基準

試験	おもなhCG中止基準				
	FSHの投与中止		hCGの投与中止		
	r-hFSHに対する卵巣反応なし	P_4値上昇	過剰卵巣反応		FSH投与中の早期排卵
			OHSSのリスク	多胎妊娠のリスク	
EMR701173_002試験	28日までに卵巣の反応がみられない場合。卵胞成熟が間近であることを示唆するE_2上昇が認められる場合は、延長可能である。		平均径16 mm以上の卵胞が4個以上の場合、または排卵誘発期間中に血清E_2値が過度に高い場合（2000 pg/mL超）の双方または一方に該当する場合。	FSH投与8日に平均径12 mm以上の卵胞が4個以上で、かつ血清E_2値が過度に高い（2000 pg/mL超）場合。	TVUSで卵胞破裂を認めた場合。
8209試験	35日までに卵巣の反応がみられない場合。卵胞成熟が間近であることを示唆するE_2上昇が認められる場合は、延長可能である。	血清P_4値が5 ng/mL超まで上昇した場合（または2 ng/mL超まで上昇し、治験責任医師が投与中止と判断した場合）。	平均径16 mm以上の卵胞が4個以上の場合、または血清E_2値が過度に高い場合の双方または一方に該当する場合。	平均径11 mm超～14 mm未満の卵胞が5個以上の場合、または血清E_2値が過度に高い（1500 pg/mL超）場合の双方または一方に該当する場合。	E_2値上昇またはTVUSで卵胞破裂を認めた場合。

略語：E_2=エストラジオール、FSH=卵胞刺激ホルモン、hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、OHSS=卵巣過剰刺激症候群、OI=排卵誘発、P_4=プロゲステロン、TVUS=経膣超音波検査

- ART試験でのhCG中止基準

2つのART試験、7648試験および7927試験のhCG中止基準は類似しており、試験実施時点での標準的な診療手順を反映している。ダウンレギュレーションが確認されないかFSHに対する反応がなかった場合、またはOHSSのリスクといった安全性上の理由があった場合には、被験者は試験を中止し、したがってhCGを投与しないこととした。表2.7.3-10にART試験のhCG中止基準を要約し

ている。下垂体ダウンレギュレーションは、子宮内膜厚の測定、血清中 E_2 値および月経開始により確認した。

これらの試験から脱落した被験者の要約は第 3.1.2.1 項に示す。

表 2.7.3-10　　ART 試験での hCG 中止基準

試験	hCG 中止のおもな基準		
	ダウンレギュレーション時	FSH 刺激時	OHSS のリスク
7648 試験	ナファレリン投与 25 日以内に、卵巣の活動性を示す証拠がなく、超音波検査で子宮内膜厚が 10 mm 未満であり、下垂体のダウンレギュレーション（E_2 が 50 pg/mL 以下）に達していない	連続 3 回の測定で E_2 増加がない 連続 2 回の測定で有意な E_2 減少がみられる	OHSS のリスクを示唆する過剰な卵巣反応がある
7927 試験	リュープリンの投与から 20 日後に下垂体のダウンレギュレーション（E_2 が 75 pg/mL 未満）または月経が生じていない		

略語：ART=生殖補助医療、E_2=エストラジオール、FSH=卵胞刺激ホルモン、hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、OHSS=卵巣過剰刺激症候群

2　個々の試験の結果の要約

本項では、評価資料とした 4 つの第 III 相試験の結果をそれぞれ要約する。

OI に対する MSJ-0011 の有効性は、国内で実施した EMR701173_002 試験および海外で実施した 8209 試験から支持された。また ART に対する有効性は、海外で実施した 7648 試験および 7927 試験から支持された。

解析対象集団の名称が試験間で異なっていたため、本項では無用な混乱を避けるため、すべての試験で以下の定義の解析対象集団名で示した。

- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為割付けし、hCG を少なくとも 1 回以上投与した全被験者
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：FAS 被験者のうち、治験実施計画書に従って治療し、治験実施計画書からの重大な逸脱（すなわち、有効性主要解析に影響を与えるため、当該被験者を解析から除外せざるを得ない逸脱）のない全被験者

2.1　EMR701173_002 試験（評価資料）：OI 試験

EMR701173_002 試験は、視床下部－下垂体機能障害または PCOS に伴う無排卵または希発排卵と診断され、r-hFSH による卵胞発育刺激下の日本人の不妊症女性を対象として、MSJ-0011 250 μg 単回皮下投与による排卵誘発の有効性および安全性を、u-hCG 5000 IU 筋肉内単回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 相試験であった。本試験は日本で実施した。

本試験の組み入れ基準は、以下のとおりであった。

- 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 PCOS に伴う無排卵または希発排卵と診断
- 20～39 歳
- BMI が 17～29 kg/m^2
- 卵管異常がない
- 正常な子宮腔を有する
- 子宮頚部スメアの結果が正常
- 精液検査の結果が正常な男性パートナーを持つ
- ホルモン検査、血液学的検査、生化学的検査、尿検査で臨床的に重要な異常値が認められない
- 過去のゴナドトロピン療法で連続 2 周期以上排卵がみられない患者は除外
- 臨床的に重要な全身性疾患がない
- 日本人の不妊症女性

登録した被験者に、排卵誘発法として低用量漸増法により r-hFSH を 1 日 1 回、最長 28 日間投与した。投与期間は、E_2 の上昇によって、卵胞成熟が間近であることが示唆される場合には、延長可能とした。r-hFSH の開始用量は 75 IU であり、同用量で 1 日 1 回 7 日間皮下投与した。本試験実施中に、既往歴から OHSS のリスク増加が示唆され、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、r-hFSH を低用量から開始できるよう、治験実施計画書を改訂した。卵巣の反応がみられない場合、7 日ごとに 37.5 IU ずつ増量した。

r-hFSH は、卵胞発育基準（すなわち、主席卵胞の平均径が 18 mm 以上であり、平均径 16 mm 以上の卵胞が 3 個以下であることを超音波検査で確認し、血清 E_2 値が卵胞数からみて許容範囲内であると治験責任医師が判断し、かつ 2000 pg/mL 以下であること）を満たすまで投与した。hCG は、r-hFSH 最終投与後 32 時間以内に投与した。

卵胞の反応が十分であると判断されたら r-hFSH の投与を中止し、排卵を誘発するために、MSJ-0011 250 μg 皮下投与または u-hCG 5000 IU 筋肉内投与のいずれかに 2：1 の比で被験者を無作為に割り付けた。

受精方法として子宮内人工授精法（IUI）またはタイミング法（排卵日に合わせた受精法）が使用された。いずれの被験者も治療周期は 1 周期であり、hCG 投与後は黄体補充を実施しなかった。hCG 投与後 5～7 日目および同 8～10 日目に血清 P_4 値を測定した。卵胞破裂が確認されるまで、卵胞期の所定の時点に超音波検査を実施し、卵巣の反応を観察した。被験者を追跡評価し、治療転帰（妊娠または月経）を確認した。

有効性主要評価項目は、黄体期中期の血清 P_4 値 5 ng/mL 以上を排卵と定義したときの排卵率であった。排卵の有無は、hCG を投与し、かつ hCG 投与前の P_4 値が 5 ng/mL 未満であった全被験者を対象として、中央検査室で測定した 2 点の黄体期中期血清 P_4 値のうち数値が高い方の測定値を用いて評価した。また、臨床的妊娠に至った場合には、黄体期中期の血清 P_4 値が 5 ng/mL 以上であったか否かを問わず排卵した、すなわち主要評価項目を達成したとみなした。

副次評価項目は、黄体期中期の血清 P_4 値 9.4 ng/mL 以上（黄体期中期の 2 点の測定値のうち、数値が高い測定値を用いる）または臨床的妊娠を排卵と定義したときの排卵率、黄体期中期の子宮内膜厚、生化学的妊娠率および臨床的妊娠率であった。血清 P_4 値 9.4 ng/mL 以上を排卵と定義した副次評価項目の評価は、海外で実施した 8209 試験の結果と比較するために実施した。

MSJ-0011 の安全性は、有害事象、局所忍容性、臨床検査値およびバイタルサインをモニタリングすることにより評価した。

- 有効性の結果：

FAS（修正 ITT）および PPS に対する主要評価項目の解析から、r-hFSH による卵胞発育刺激下の日本人の不妊症女性に対する排卵誘発効果において、MSJ-0011 250 μg 単回皮下投与は、u-hCG 5000 IU 筋肉内単回投与に対して統計学的に非劣性であることが示された。

189 名をスクリーニングし、125 名を登録した。そのうち 81 名（FAS）が hCG の投与を受け（MSJ-0011:54 名、u-hCG:27 名）MSJ-0011 群の 4 名を除く全症例が治験を完了した。重大な治験実施計画書からの逸脱のあった 4 名（MSJ-0011 群）は PPS から除外された（PPS は 77 名）。中止症例の情報は第 3.1.1.1 項に示す。また、被験者の内訳を個々の試験のまとめに示す（2.7.6.2.6.2 項参照）。

PPS の症例数が FAS の 90%以上であったことから、治験実施計画書の定義にしたがい、すべての有効性の結論は FAS に基づいたものとした。なお、すべての評価項目において、PPS は FAS と同様の傾向を示した。

人口統計学的およびベースライン特性は治療群間で同様であった。81 名の被験者はすべて日本人であり、BMI 中央値は 20.8 kg/m^2 であった。

本試験の主要目的は、主要評価項目において、u-hCG に対する MSJ-0011 の非劣性を示すこと、すなわち、排卵率において、MSJ-0011 群－u-hCG 群の差が-20%を下回らないということであった。

主要評価項目とおもな副次評価項目の要約を表 2.7.3-11 に示した。

すべての症例は、血清 P_4 値 5 ng/mL 以上と定義された主要評価指標に達した。排卵率の差（MSJ-0011 群－u-hCG 群）の両側 95%信頼区間の下限値（-7.8%）は、非劣性限界値（-20%）より大きかったので、排卵誘発において、MSJ-0011 が u-hCG に対して非劣性であることが示された。

副次的評価項目においても両群で同様の結果が得られた。臨床的妊娠率は MSJ-0011 群で 29.6%、u-hCG 群で 33.3%であった。

EMR701173_002 試験の報告書については、5.3.5.1.1 項に記載する。

表 2.7.3-11　EMR701173_002 OI 試験のおもな有効性の結果の要約表（FAS）

評価項目		MSJ-0011 250 µg SC （FAS：N=54）	u-hCG 5000 IU IM （FAS：N=27）
主要評価項目：			
血清 P_4 値 5 ng/mL 以上または臨床的妊娠[a]を排卵と定義したときの排卵率	n/N (%)	54/54 (100)	27/27(100)
排卵率の差：MSJ-0011 群－u-hCG 群（両側 95%信頼区間）[a]			0 (-7.8, 12.8)
副次評価項目：			
血清 P_4 値 9.4 ng/mL 以上または臨床的妊娠を排卵と定義したときの排卵率	n/N (%)	52/54 (96.3)	24/27 (88.9)
生化学的妊娠例数[b]（FAS）	n (%)	2 (3.7)	1 (3.7)
臨床的妊娠例数[c]（FAS）	n (%)	16 (29.6)	9 (33.3)
黄体期の子宮内膜厚（mm）（FAS）	平均値（SD）	11.6 (2.64)	12.4 (2.58)
	中央値	11.0	12.0
	q1、q3	10.0, 13.0	11.0, 14.0
	最小値、最大値	6, 18	8, 21

引用元：EMR201173_002 試験の CTR の付表 15.2.1.1、15.2.2.1、15.2.2.3 および 15.2.2.5
略語：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、OI=排卵誘発、P_4=プロゲステロン、PPS=治験実施計画書に適合した解析対象集団、SC=皮下、u-hCG=尿由来 hCG
[a] 排卵率の差の両側 95%CI の下限値が、あらかじめ定めた臨床許容限界値の-20%より大きい場合、MSJ-0011 が u-hCG に対して非劣性であると判断した。臨床的妊娠に至った場合は、黄体期中期の P_4 値を問わず、排卵したとみなした。
[b] 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）であったが、hCG 投与後 35～42 日目の来院の TVUS で胎嚢を確認できない流産。
[c] 臨床的妊娠：hCG 投与後 35～42 日目の来院の TVUS で胎嚢を確認すること。
備考：FAS は修正 ITT 集団である。すなわち、無作為割付け後に hCG を投与し、有効性主要評価を実施した（hCG 投与後 5～7 日目の来院および hCG 投与後 8～10 日目の来院の 2 点の血清 P_4 測定値のうち、数値が高い測定値を得た）全被験者である。

2.2 8209試験（評価資料）：OI試験

r-hFSHによる卵胞発育刺激下の不妊症女性を対象として、MSJ-0011の排卵誘発の有効性および安全性をu-hCGと比較評価する、第III相、二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同試験であった。主要目的は、臨床許容限界値を-20%として、MSJ-0011群で排卵に至った被験者の割合がu-hCG群に比べて非劣性であることを示すことであった。本試験はオーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、スペイン、スイスおよび英国の19施設で実施した。

本試験の組み入れ基準は、以下のとおりであった。

- 無排卵または希発排卵（WHOグループII）
- 20～38歳
- BMIが18～35 kg/m^2
- 自然月経またはプロゲストゲンに対する反応がある
- クエン酸クロミフェンまたはゴナドトロピン療法の治療周期が10周期以下
- 血清ホルモン値が正常範囲内
- 血液学的検査、生化学的検査または尿検査で臨床的に重要な異常値が認められない
- 両側卵管開存
- 正常な子宮腔を有する
- 精液検査結果の正常な男性パートナーを持つ
- 臨床的に重要な全身性疾患のない女性

登録した被験者に、低用量漸増法によりr-hFSHを連日投与した。卵胞発育が十分であると判断された後（すなわち、主席卵胞が平均径18 mm以上に達し、このほかの平均径16 mm以上の卵胞が3個以下で、平均径11～14 mmの卵胞が4個以下であることを超音波検査で確認し、血清E_2値が卵胞数からみて許容範囲内であると治験責任医師が判断した後）、排卵を誘発するために以下の投与のいずれかに1：1の比で被験者を盲検下で無作為に割り付けた。

- MSJ-0011 250 μg（バイアル）単回皮下投与およびプラセボ（アンプル）単回投与
- u-hCG 5000 IU（アンプル）単回皮下投与およびプラセボ（バイアル）単回投与

受精方法として適宜、IUIまたはタイミング法が使用された。いずれの被験者も治療周期は1周期であり、hCG投与後は黄体補充を実施しなかった。hCG投与後5～7日目および同8～10日目に血清ホルモン値（P_4を含む）を測定した。卵胞破裂が確認されるまで、黄体期の所定の時点に超音波検査を実施し、卵巣の反応を観察した。被験者を追跡評価し、治療転帰（妊娠または月経）を確認した。hCG投与後4週以内に身体所見、血液学・生化学・尿検査、抗hCG抗体検査を実施することとした。

有効性主要評価項目は、黄体期中期の血清P_4値9.4 ng/mL（30 nmol/L）以上を排卵と定義したときの排卵率であった。排卵の有無は、hCGを投与し、かつhCG投与前のP_4値が9.4 ng/mL未満であった全被験者を対象として、中央検査室で測定した2点の血清P_4値のうち数値が高い方の測定値を用いて評価した。臨床的妊娠に至った場合は、黄体期中期の血清P_4値が9.4 ng/mL以上であったか否かを問わず排卵した、すなわち主要評価項目を達成したとみなした。

有効性の副次評価項目として、黄体期の内分泌プロファイル、妊娠率および妊娠の転帰なども記録することとした。

MSJ-0011 の安全性は、有害事象、局所忍容性、臨床検査値、OHSS、バイタルサインおよび抗 hCG 抗体の出現をモニタリングすることにより評価した。

- 有効性の結果

PPS および FAS に対する主要評価項目の解析結果から、r-hFSH による卵胞発育刺激下の不妊症女性を対象として、MSJ-0011 250 μg 皮下投与は u-hCG 5000 IU 皮下投与に比べて排卵率で統計学的に非劣性であることが検証された。

329 名をスクリーニングし、242 名を登録した。そのうち計 198 名を無作為割付けし、hCG を投与した。99 名に MSJ-0011 250 μg を投与し、99 名に u-hCG 5000 IU を投与した。21 名（MSJ-0011 群 14 名、u-hCG 群 7 名）で治験実施計画書からの重大な逸脱が認められ、それらの被験者は PPS 解析から除外された（PPS : 177 名）。試験を中止した被験者の情報は、第 3.1 項に示す。被験者の内訳を個々の試験のまとめに示す（2.7.6.2.7.2 項参照）。

人口統計学的およびベースライン特性は、u-hCG 群でテストステロン値が若干高値であった以外、治療群間で同様であった。治験薬を投与した被験者 198 名のうち、156 名（79%）が非喫煙者であった。また、白人が 183 名（92%）、アジア人は 8 名（MSJ-0011 群 6 名、u-hCG 群 2 名）、黒人は 6 名（MSJ-0011 群 4 名、u-hCG 群 2 名）、混血が 1 名（u-hCG 群）であった。

8209 試験のおもな目的は、MSJ-0011 による排卵率（有効性主要評価項目）が、u-hCG に比べて非劣性であることを示すことであり、u-hCG 群および MSJ-0011 群間の排卵率の差が、u-hCG を基準として-20%より大きいことを検証することと事前に規定した。PPS および FAS を対象として主要解析を実施し、その結果を比較した。

PPS を対象とした解析では、全体として 91.5%の被験者が排卵に至った（MSJ-0011 群：95.3%、u-hCG 群：88.0%）。MSJ-0011 の効果は、u-hCG に比べて 7.3%高いと推定された。片側 95%CI の下限値は-1.9%であり、あらかじめ定めた非劣性基準（-20%）より大きいことから、MSJ-0011 が u-hCG に対して統計学的に非劣性であることが検証された。おもな有効性評価項目の結果を表 2.7.3-12 に要約した。

FAS 解析の結果は、PPS 解析の結果を裏付けるものであった。ロジスティック回帰およびオッズ比を用いた補足解析からも同様の結論が得られた。

有効性副次評価項目の結果も、有効性主要評価項目の結果を裏付けるものであった。大部分の評価項目では、治療群間に統計学的に有意な差はほとんど認められなかった。

妊娠率、妊娠の転帰および黄体期の子宮内膜厚は、治療群間で同程度であった。FAS および PPS のいずれでも、統計学的有意差は認められなかった。

8209 試験の報告書については、5.3.5.1.2 項を参照のこと。

表 2.7.3-12　　8209 OI 試験のおもな有効性の結果の要約表（FAS および PPS）

評価項目		MSJ-0011 250 µg SC （FAS：N=99 PPS：N=85）	u-hCG 5000 IU SC （FAS：N=99 PPS：N=92）
主要評価項目：			
血清 P_4 値 9.4 ng/mL 以上または臨床的妊娠（子宮外妊娠も含む）を排卵と定義したときの排卵率 [a]	n/N (%)	FAS：91/99 (91.9%) PPS：81/85 (95.3%)	FAS：85/99 (85.9%) PPS：81/92 (88.0%)
副次評価項目：			
臨床的妊娠数 [b]	n (%)	FAS：22 (22.2%) PPS：19 (22.4%)	FAS：29 (29.3%) PPS：28 (30.4%)
生化学的妊娠数 [c]	n (%)	FAS：4 (4.0%) PPS：4 (4.7%)	FAS：2 (2.0%) PPS：2 (2.2%)
黄体期の子宮内膜厚（mm）	平均値（SD）	FAS：11.07 (3.07) PPS：10.87 (3.09)	FAS：10.52 (3.04) PPS：10.42 (3.11)
	中央値	FAS：10.0 PPS：10.0	FAS：10.0 PPS：10.0
	q1、q3	FAS：9, 13 PPS：9, 12	FAS：8, 12 PPS：8, 12
	最小値、最大値	FAS：6, 21 PPS：6, 21	FAS：5, 21 PPS：5, 21
出生に至った症例数（FAS）	n (%)	14 (14.1%)	20 (20.2%)
単胎	n (%)	12 (12.1%)	17 (17.2%)
双胎	n (%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)
品胎以上	n (%)	0 (0)	1 (1.0%)

引用元：8209 試験の CTR の第 11.4.1.7 項および表 15、16、21b、22b、23、24a、24b
略語：FAS=最大の解析対象集団、IU=国際単位、OI=排卵誘発、P_4=プロゲステロン、PPS=治験実施計画書に適合した解析対象集団、SC=皮下、u-hCG=尿由来 hCG

[a] 排卵率の差（MSJ-0011 群－u-hCG 群）、片側 95%CI=6.1（-3.7%）（FAS）、7.3（-1.9%）（PPS）排卵率の差の片側 95%CI の下限値が、あらかじめ定めた臨床許容限界値の-20%より大きい場合、MSJ-0011 が u-hCG に対して非劣性であると判断した。
[b] 臨床的妊娠：hCG 投与後 35～42 日目の来院の TVUS で胎嚢を確認した場合。
[c] 生化学的妊娠：血清妊娠検査で陽性（血清 β-hCG 値が 10 IU/L 超）であったが、hCG 投与後 35 日目までに血清 β-hCG 値が低下し、hCG 投与後 35～42 日目の来院の TVUS で胎嚢を確認できない流産。
備考：FAS は最大の解析対象集団である。すなわち、登録して hCG を投与した全被験者である。PPS は治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Set）である。すなわち、最大の解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱（すなわち、当該被験者を解析から除外せざるを得ない逸脱）のない全被験者である。

2.3　7648 試験（評価資料）：ART 試験

7648 試験は、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て、MSJ-0011 による卵胞の最終成熟および早期黄体化開始の誘発の有効性および安全性を、u-hCG と比較評価する第 III 相、二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同試験であった。本試験はフランス、ドイツ、オランダ、スウェーデン、イタリア、英国、イスラエルで実施された。

主要目的は、同等性マージンを採取できた卵胞の数±3 個として、MSJ-0011 を投与した被験者 1 名あたりの採卵数が u-hCG を投与した被験者と同等であることを示すことであった。2 つの投与群間の差の両側 90%CI は ANCOVA モデルで推定した差の標準誤差を用いて算出し、このモデルには共変量として hCG 投与日に径 10 mm 超であった卵胞数を含めた。有効性主要評価項目は hCG を投与された被験者 1 名あたりの採卵数とした。

本試験の対象は、以下の基準を満たす被験者であった。

- IVF-ET を実施
- 20～38 歳
- BMI が 30 kg/m^2 以下
- 25～35 日間の正常な月経周期がある
- 血液検査、生化学検査、尿検査に臨床的に重要な異常がない
- 両側の卵巣が存在
- 過去の補助受胎周期が 3 回以下
- 3 周期を超える補助受胎治療を受けていない
- 試験の 2 ヵ月以上前からクロミフェンまたはゴナドトロピン薬の投与を実施していない
- 精液検査結果の正常な男性パートナーがいる
- 臨床的に重要な全身疾患がない
- 不妊症女性

中止した被験者の情報は第 3.1.2.1 項に示した。

登録された場合、被験者は GnRH アゴニスト 1 日 2 回の鼻腔内投与を、最大 25 日間継続した。ダウンレギュレーションを確認した後、r-hFSH の 1 日 1 回の皮下注射により卵胞刺激を開始し、最大 25 日間継続した。

卵胞発育基準（すなわち、超音波検査で評価した主席卵胞の平均径が 18 mm 以上であり、他に平均径が 16 mm 以上の卵胞が 2 個以上、および存在する卵胞数に対して血清中 E_2 が治験責任医師による許容範囲内）に適合するまでナファレリンおよび r-hFSH を投与し、その最後の投与から 24 時間以内に hCG を投与した。

その際、卵胞反応が適切と判断された状況で、盲検下 1：1 の比率で、次の 2 つの用法・用量のいずれかに被験者を無作為に割り付けた。

- MSJ-0011 250 μg の皮下投与（バイアル）およびプラセボの皮下注射（アンプル）
- u-hCG 5000 IU の皮下投与（アンプル）およびプラセボの皮下注射（バイアル）

hCG 注射後 34～38 時間に採卵し、卵を評価して体外受精を実施した。採卵後 2 または 3 日目に、胚移植を実施した。移植胚数は 3 個以下とした。採卵後に、黄体補充として微粉化した天然型プロゲステロン製剤（600 mg/日）の経腟投与を開始した。月経が開始するか、妊娠検査が陰性となるか、も

しくは被験者が妊娠した場合は妊娠との診断から 3 週間が経過するまで、プロゲステロンの投与を継続した。

副次評価項目は、以下のとおりであった。

- hCG を投与され、1 個以上の卵が採卵された被験者数
- hCG 投与日時点で 10 mm を超える卵胞の数に対する採卵数
- 成熟卵母細胞数
- 2 前核（2PN）受精卵数
- 2PN 卵割胚数
- 移植胚あたりの着床率
- hCG 投与後 1 日目、採卵日、胚移植（ET）日、hCG 投与後 6 日目および 7 日目の血清プロゲステロン値ならびに hCG 値
- 黄体期の子宮内膜厚、妊娠率、多胎妊娠数、流産率および出生児数

MSJ-0011 の安全性は、有害事象、局所忍容性、臨床検査値、バイタルサインおよび抗 hCG 抗体の出現をモニタリングすることにより評価した。

- 有効性の結果

7648 試験の結果から、IVF-ET 実施前に、r-hFSH による調節卵巣刺激に続いて MSJ-0011 250 μg を皮下投与したときの卵胞の最終成熟および早期黄体化に対する有効性は、u-hCG 5000 IU の皮下投与と同等であることが示された。

計 235 名の被験者がスクリーニングされ、適格例 210 名がダウンレギュレーションのためナファレリン投与を受けた。205 名のダウンレギュレーションが成功し、続いて r-hFSH が投与された。卵巣刺激後、190 名に hCG が投与された（97 名に MSJ-0011、93 名に u-hCG を投与）。hCG 投与例 190 名全体集団を FAS とし、評価可能例 172 名の集団を PPS とした。主解析は PPS を対象とし、FAS についても解析を実施した。190 名のうち 186 名で 1 個以上の卵が採卵でき、166 名で 1 個以上の胚が移植された。被験者の内訳を個々の試験のまとめに示す（2.7.6.2.8.2 参照）。

2 つの投与群の人口統計学的特性、ベースライン特性、スクリーニング時のホルモン値、r-hFSH の投与期間および総用量は同程度であった。hCG 投与を実施した 190 名で、年齢の中央値は 32 歳、BMI 中央値は 21.8 kg/m^2 であった。被験者の大半は非喫煙者 134 名（71%）および白人 185 名（97%）で、3 名がアジア人であり（MSJ-0011 群に 2 名、u-hCG 群に 1 名）、2 名が混血であった（各群 1 名）。

有効性主要評価項目は被験者 1 名あたりの採卵数であり、その結果は PPS 解析でも FAS 解析でも同様であった（表 2.7.3-13）。

PPS 解析では、卵数の差が 0.337 個と推定され、両側 90%CI（-0.842、1.515）が事前に定めた同等性の範囲（-3、3）内であることから、MSJ-0011 が u-hCG と同等であることが示された。FAS でも、差が-0.011 個、両側 90%CI（-1.206、1.183）であり、事前に定めた±3 個という同等性範囲内であったことから同等性が確認された。

有効性副次評価項目は主要評価項目の結果を裏付けていた。大部分の副次評価項目、すなわち 1 個以上採卵できた被験者数、hCG 投与日時点の 10 mm を超える卵胞あたりの採卵数、2PN 受精卵数、

2PN 卵割胚数、移植胚あたりの着床率、黄体期の子宮内膜厚には、2 群間に統計学的有意差はみられなかった。

妊娠率および妊娠転帰も、2 群間で同程度であった。臨床的妊娠を達成した被験者は u-hCG 群に比べて MSJ-0011 群で多かったが、2 群間に統計学的有意差は認められなかった。すなわち、190 名のうち計 66 名（34.7%）が妊娠し、妊娠率は MSJ-0011 群で 37.1%、u-hCG 群で 32.3%であった。

7648 試験の報告書は 5.3.5.1.3 項に示した。

表 2.7.3-13 7648 ART 試験の有効性に関する重要な結果の要約表（FAS および PPS）

評価項目		MSJ-0011 250 µg SC （FAS：N=97、PPS：N=88）	u-hCG 5000 IU SC 投与 (FAS： N=93、PPS：N=84)
主要評価項目：			
採卵数 [a]	平均値（SD）	FAS:11.4 (6.5) PPS:11.6 (6.5)	FAS:10.7 (6.1) PPS:10.6 (5.9)
	中央値	FAS:11.0 PPS:11.0	FAS:10.0 PPS:9.5
	q1、q3	FAS:6.0, 15.0 PPS:7.0, 15.5	FAS:6.0, 14.0 PPS:6.0, 14.0
	最小値、最大値	FAS:0, 27 PPS:0, 27	FAS:0, 35 PPS:1, 35
副次評価項目：			
総妊娠数（FAS）	n (%)	36 (37.1%)	30 (32.2%)
生化学的妊娠数	n (%)	FAS: 4 (4.1%) PPS: 4 (4.5%)	FAS: 7 (7.5%) PPS: 7 (8.3%)
臨床的妊娠数	n (%)	FAS: 32 (33.0%) PPS:31 (35.2%)	FAS: 23 (24.7%) PPS: 22 (26.2%)
出生児数（FAS）	n (%)	26 (26.8%)	21 (22.6%)
単胎	n (%)	18 (18.6%)	13 (14.0%)
双胎	n (%)	8 (8.2%)	8 (8.6%)
2PN 受精卵数	平均値（SD）	FAS:5.9 (4.8) PPS:6.2 (4.9)	FAS:5.5 (4.8) PPS:5.9 (4.8)
	中央値	FAS:5.0 PPS:5.0	FAS:5.0 PPS:5.0
	q1、q3	FAS:3.0, 8.0 PPS:3.0, 9.0	FAS:2.0, 8.0 PPS:3.0, 8.0
	最小値、最大値	FAS:0, 24 PPS:0, 24	FAS:0, 29 PPS:0, 29

評価項目		MSJ-0011 250 µg SC (FAS：N=97、PPS：N=88)	u-hCG 5000 IU SC 投与 (FAS： N=93、PPS：N=84)
移植胚あたりの着床率（%）（FAS）	平均値（SD）*	0.20 (0.30)	0.17 (0.31)
	中央値	0	0
	q1、q3	0, 0.33	0, 0.33
	最小値、最大値	0, 1	0, 1
黄体期の子宮内膜厚（mm）（FAS）	平均値（SD）*	11.7 (2.5)	11.8 (2.6)
	中央値	12.0	12.0
	q1、q3	10.0, 13.0	10.0, 13.0
	最小値、最大値	6, 18	7, 19

引用元：7648 試験の CTR の表 16、17、18、19、20、21、22
略語：ART=生殖補助医療、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、IU=国際単位、PN=前核、PPS=治験実施計画書に適合した解析対象集団、SD=標準偏差、SC=皮下、u-hCG=尿由来 hCG
[a] MSJ-0011 250 µg と u-hCG 5000 IU との間で推定された差（両側 90%CI）は、PPS で 0.337（-0.842、1.515）、FAS で-0.011（-1.206、1.183）であった。MSJ-0011 の u-hCG に対する同等性は、投与群間の差の両側 90%CI の限度値が、事前に定めた同等性マージンである卵-3～3 個におさまっていたことから裏付けられた。
注：FAS は最大の解析対象集団（hCG を投与したすべての登録被験者数）であり、PPS は治験実施計画書に適合した解析対象集団（解析から被験者を除外することになるような治験実施計画書からの大きな逸脱がない、すなわち最大の解析対象集団の部分集団）である。主解析は PPS を対象とし、FAS についても解析を実施した。

2.4　7927試験（評価資料）：ART試験

7927試験は、第III相、非盲検、無作為化、多施設共同、並行群間比較試験であり、IVF-ET前にu-hFSHによる調節卵巣刺激を実施する女性を対象として、黄体化に対するMSJ-0011皮下投与の安全性および有効性をu-hCG筋肉内投与と比較した。本試験は米国で実施された。

7927試験の主要目的は、同等性マージンを卵胞±3個とした場合に、MSJ-0011 500 μgを皮下投与した被験者1名あたりの採卵数が、u-hCG 10000 IUを筋肉内投与した被験者の採卵数と同等であるか判定することであった。副次目的の1つは、MSJ-0011の2用量（250 μgおよび500 μg）が同等であるかどうかを判定することであった。

以下の基準に適合する不妊症女性を登録した。

- IVF治療前に排卵誘発を実施
- 18～38歳
- BMIは30 kg/m^{2}以下
- 25～35日間の正常な月経周期がある
- 両側の卵巣が存在
- ゴナドトロピン製剤を用いたART治療周期が過去1回以下
- 治療の2ヵ月以上前からクロミフェンクエン酸塩またはゴナドトロピン製剤の投与を実施していない
- 精液検査結果の正常な男性パートナーがいる
- 臨床的に重要な全身性の疾患がない

GnRHアゴニスト（leuprolide acetate、Lupron）による下垂体ダウンレギュレーション後、被験者に複数卵胞発育のためu-hFSHを用いた調節卵巣刺激を実施した。1個の卵胞の平均径が18 mm以上に達し、他に2個以上の卵胞が16 mm以上となり、E_2値が存在する卵胞数に対して許容できると判断された場合、以下の3つの用法・用量群のいずれかに被験者を非盲検下、1：1：1の割合で無作為割付けした。

- MSJ-0011 250 μgの皮下注射
- MSJ-0011 500 μgの皮下注射
- u-hCG 10000 IUの筋肉内注射

hCG投与後34～38時間に採卵し、体外受精を実施した。被験者1名につき3個以下の胚を子宮内に移植することとし、治療転帰（月経または妊娠）を記録できるまで、被験者を追跡した。黄体補充としてプロゲステロン50 mgの筋肉内投与を採卵から24時間以内に開始し、月経が開始するか、妊娠検査が陰性となるか（黄体期15日の妊娠検査）、あるいは被験者が妊娠した場合は妊娠との診断から3週間が経過するまで、投与を継続した。全被験者に1治療周期を実施した。

主要評価項目は、hCG注射後34～38時間に実施した採卵時の、被験者1名あたりの採卵数とした。2組の投与群間、すなわち1）MSJ-0011 500 μgとu-hCG 1000 IU、および2）MSJ-0011 500 μgとMSJ-0011 250 μgにおいて、差の両側90%CIを算出することによりそれぞれ統計解析を行った。投与群および施設を共変量としたANOVAモデルで推定した差の標準誤差を用いてCIを算出した。いずれの比較についても、CIが事前に定めた±3個という同等性マージンの範囲内の場合に、同等であるとみなした。

副次評価項目は、以下のとおりであった。

- hCG 投与日の卵胞数あたりの採卵数
- 成熟卵母細胞数
- 2PN 受精卵数
- 2PN 卵割胚数
- 移植胚あたりの着床率
- 採卵日、胚移植日および hCG 投与後 6 日目または 7 日目の血清中 P_4 値ならびに hCG 値
- 黄体期の子宮内膜厚
- 妊娠率
- 妊娠転帰

安全性評価は、AE の発生率および重症度（OHSS を含む）、注射部位での局所忍容性、抗 hCG 抗体および抗 FSH 抗体、臨床検査値の病的変化、妊娠転帰とした。

- 有効性の結果

7927 試験の結果から、IVF-ET 前に u-hFSH による調節卵巣刺激を受けた女性で、MSJ-0011 500 μg の皮下投与による卵胞の最終成熟および早期黄体化に対する有効性は、u-hCG 10000 U の筋肉内投与と同等であることが示された（FAS）。また、MSJ-0011 250 μg および 500 μg の 2 用量間で有効性が同等であることも確認された。重要な有効性の結果を表 2.7.3-14 に記載している。

計 389 名の被験者がスクリーニングされ、適格例 297 名に GnRH アゴニストによるダウンレギュレーションを実施し、296 名に FSH を投与した。そのうち 275 名の被験者を無作為化し、hCG の単回投与を実施した。hCG を投与した全 275 名のデータ（FAS）、すなわち MSJ-0011 250 μg 群 94 名、MSJ-0011 500 μg 群 89 名、u-hCG 群 92 名に対して有効性主要解析を実施した。全 275 名で 1 個以上の卵が採卵でき、270 名で 1 個以上の卵を受精させ、263 名で胚移植を実施した。中止した被験者の情報は第 3.1.2.1 項に示す。被験者の内訳は個々の試験のまとめに記載した（2.7.6.2.9.2 項参照）。

3 つの hCG 投与群の人口統計学的特性は類似していた。投与した 275 名で、年齢の中央値は 32 歳、BMI 中央値は 23 kg/m^2 であり、被験者の大半は非喫煙者 251 名（91.3%）および白人 222 名（80.7%）で、残りはアフリカ系アメリカ人 21 名（7.6%）、ラテンアメリカ系 19 名（6.9%）、アジア系 9 名（3.3%）、その他 4 名（1.5%）であった。

本試験の有効性主要評価項目は、被験者 1 名あたりの採卵数であり、その値は各投与群で類似していた。

MSJ-0011 500 μg 皮下投与と u-hCG 10000 U 筋肉内投与の比較では、平均採卵数の差が 0.98 で、両側 90%CI が（-0.775、2.729）であり、この両側 90%CI は事前に定めた同等性マージンである、卵胞数±3 個という範囲内であったことにから、MSJ-0011 500 μg 皮下投与の u-hCG 10000 U 筋肉内投与に対する同等性が検証された。

一方、皮下投与での MSJ-0011 500 μg と 250 μg の 2 用量間の比較においても、平均差が 1.04、両側 90%CI が（-0.706、2.781）であり、事前に定めた同等性マージンの範囲内であったことから、MSJ-0011 500 μg と 250 μg もまた同等性が検証された。したがって、MSJ-0011 500 μg 皮下投与は u-hCG 10000 IU

筋肉内投与と有効性が同等であり、同様に、MSJ-0011 の 250 μg および 500 μg 皮下投与の有効性は同等であった。

また、MSJ-0011 500 μg および u-hCG 10000 IU を投与した被験者では、有効性副次評価項目も主要評価項目と同様の傾向を示した。

ただし、胚発生の臨床指標については、MSJ-0011 の 2 つの投与群間に統計学的有意差を認めた。250 μg 群と比較して、MSJ-0011 500 μg 群の被験者では、2PN 受精卵数（p=0.020）および 2PN 胚や卵割胚の数（p=0.005）が統計学的に有意に大きかった（Cochran-Mantel-Haenszel 法）。

このように臨床的に重要な差を認めたものの、MSJ-0011 の 2 つの用量群の臨床的妊娠率および妊娠転帰に差はみられなかった。各投与群の出生児の割合は類似していた。自然流産、稽留流産または子宮外妊娠による早期妊娠損失のため、生児が得られなかった被験者は 14 名であった。

妊娠の成績に差がなかったことは、1 回の治療周期の中で移植される胚の数が限られていたことに加え、移植しなかった胚の凍結保存と、それらの胚が後日解凍および凍結融解胚移植（FET）周期において妊娠に至るという将来の可能性により説明できる可能性がある。今後、より大規模な試験でその後の FET 周期から得られた累積妊娠率を解析すれば、差が明らかになると思われる。

7927 試験の報告書は 5.3.5.1.4 項に示した。

表 2.7.3-14　7927 ART 試験の有効性に関する重要な結果の要約表（FAS）

評価項目		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 [a]	平均値（SEM）	13.60 (0.75)	14.64 (0.77)	13.66 (0.77)
	中央値	12.5	14.0	13.5
	最小値、最大値	3.0, 37.0	4.0, 38.0	3.0, 29.0
副次評価項目：				
生化学的妊娠数	n (%)	4 (4.3)	7 (7.9)	3 (3.3)
臨床的妊娠数	n (%)	33 (35.1)	32 (36.0)	33 (35.9)
出生児数	n (%)	29 (87.9)	27 (84.4)	28 (84.8)
単胎	n (%)	20 (69.0)	17 (63.0)	14 (50.0)
双胎	n (%)	8 (27.6)	7 (25.9)	14 (50.0)
品胎以上	n (%)	1 (3.4)	3 (11.1)	0
2PN 受精卵数	平均値（SEM）	7.21 (0.54)	8.77 (0.55)	7.81 (0.55)
	中央値	6.0	9.0	7.0
	最小値、最大値	0, 29	0, 32	0, 23
移植胚あたりの着床率（%）	平均値（SEM）	18.69 (2.95)	21.29 (3.05)	17.25 (3.02)
	中央値	0	0	0
	最小値、最大値	0, 100.0	0, 100.0	0, 66.7
黄体中期の子宮内膜厚（mm）	n	87	76	82
	平均値（SEM）	13.1 (0.36)	12.63 (0.39)	13.35 (0.37)
	中央値	13.0	12.0	13.0
	最小値、最大値	6.0, 30	7.0, 21	8.0, 24
	算術平均値±標準偏差	13.06 ± 3.85	12.63 ± 2.85	13.37 ± 3.54
総妊娠数	n (%)	37 (39.4)	39 (43.8)	36 (39.1)

引用元：7927 試験の CTR の表 14、18.1、22、28.1、29、30、31
略語：ART=生殖補助医療、FAS=最大の解析対象集団、CI=信頼区間、hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、IM=筋肉内、IU=国際単位、PN=前核、SC=皮下、u-hCG=尿由来 hCG、SEM=平均値の標準誤差
[a] MSJ-0011 500 µg 群と u-hCG 10000 IU 群との間の平均差は 0.98 であり、両側 90%CI は（-0.775、2.729）であった（FAS）。MSJ-0011 500 µg 群と 250 µg 群との比較では、平均差が 1.04 であり、両側 90%CI は（-0.706、2.781）であった（FAS）。MSJ-0011 の u-hCG に対する同等性は、投与群間の差の両側 90%CI の限度値が、事前に定めた同等性マージンである-3～3 個におさまっていることから裏付けられた。
注：FAS は最大の解析対象集団（hCG を投与したすべての登録被験者数）である。解析から除外した被験者はいなかった。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 OI試験の対象集団

2つのOI試験の対象集団は、あらかじめ、同様となるように設計された。これらの試験対象集団の類似性は、第1.2.3項に詳述する。OI試験の対象集団は、r-hFSHまたはu-hFSHによる一般的なOI療法の対象となる被験者である。

OI試験で、FSH投与中またはhCG投与後に脱落または中止した被験者は少数であり、中止理由のほとんどは、OI集団で一般的な事由であった。hCG投与前のおもな中止理由は、OHSSのリスクであった。hCG投与後の中止は少数であった（EMR701173_002試験：4名、8209試験：0名）。

3.1.1.1 OI試験での脱落および中止

OI試験でhCGを投与した被験者は、そのほとんどが試験を完了した。

EMR701173_002試験では、登録例125名中44名が、hCG投与前に中止した。そのおもな中止理由は、OHSSのリスクであった。残り81名の集団を、修正ITT集団（FAS）とした。この81名のうち、MSJ-0011群4名は、hCG投与後に妊娠検査陰性または月経の双方または一方が確認されたため、次回の予定来院前に中止した（**表2.7.3-15**）。

8209試験では、r-hFSH投与例242名中44名が、hCG投与前に中止した。そのおもな中止理由はOHSSのリスクまたは卵巣刺激に対する反応なしであった。hCGが投与された198名の集団を、全被験者集団（FAS）とした。

表 2.7.3-15　　OI 試験での脱落および中止の要約

	日本での第 III 相試験 EMR701173_002 試験（N=125）		海外での第 III 相試験 8209 試験（N=242）
FSH 投与中、FSH 投与後または hCG 投与前の中止：中止理由および中止例数	44		44
AE	1		0
AE－OHSS のリスク	30		26
治療に反応せず	0		10
その他	13		8
hCG 投与後の中止：中止理由および中止例数	MSJ-0011 250 μg SC（FAS：N=54）	u-hCG 5000 IU IM（FAS：N=27）	
被験者による中止	1	0	0
治験責任医師による中止	3	0	0

引用元：EMR701173_002 試験の CTR 表 10.1-1、付録 16.2.1.2、8209 試験の CTR の表 2
略語：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、OI=排卵誘発、IU=国際単位、SC=皮下、u-hCG=尿由来 hCG

3.1.1.2　OI試験の解析対象集団

第III相OI試験の解析対象集団およびその被験者数を表2.7.3-16に示す。

FASとは、無作為割付けを行い、hCG（MSJ-0011またはu-hCG）を投与した全被験者と定義した。PPSとは、FAS被験者のうち、治験実施計画書に従って治療し、治験実施計画書からの重大な逸脱（有効性評価項目の結果に影響を与える可能性のある逸脱）のない全被験者と定義した。

- EMR701173_002試験

EMR701173_002試験のFASは、無作為割付けし、hCGを投与した被験者81名であった。

EMR701173_002試験では、治験薬に対する反応に重大な影響を与える可能性がある治験実施計画書からの逸脱が計4名で認められた。これら4名はPPSに含めなかった。すなわち、EMR701173_002試験のPPSは計77名であった。治験実施計画書で事前に規定したように、PPSの被験者数がFASの被験者数の90%以上であったため、主要解析はFASで実施した。

- 8209試験

8209試験のFASは、無作為割付けし、hCGを投与した被験者198名であった。

198名中21名は、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められたため、PPSに含めなかった。すなわち、8209試験のPPSは177名であった。本試験は、非劣性を検証する試験である。いずれかの群で中止または脱落した被験者は、治験薬に対する反応がない被験者となる傾向があったかもしれない。その様な場合FAS解析では、同等性を示す方向に結果が偏る可能性がある。したがって、PPS解析を主要解析とし、FASでも、同様の解析を実施した。

無作為割付け後にMSJ-0011を投与した被験者は、2つの試験全体で計153名であった。

表2.7.3-16　OI試験の解析対象集団

第III相試験	被験者数	
	FAS	PPS
EMR701173_002試験	81	77
MSJ-0011 250 μg SC	54	50
u-hCG 5000 IU IM	27	27
8209試験	198	177
MSJ-0011 250 μg SC	99	85
u-hCG 5000 IU SC	99	92

引用元：EMR701173_002試験のCTR表10.1-2、8209試験のCTRの10.1.1項
略語：FAS=最大の解析対象集団、OI=排卵誘発、IM=筋肉内、PPS=治験実施計画書に適合した解析対象集団、SC=皮下

3.1.2 ART試験の対象集団

2つのART試験（7648試験および7927試験）の対象集団は、ともに、ARTが推奨される一般的な患者であり、日本人のART集団と一致する[7]。これらの試験対象集団の類似性は、第1.2.3項に詳述する。

3.1.2.1 ART試験での脱落および中止

7648試験および7927試験で、FSH投与中またはhCG投与後に脱落または中止した被験者は少数であった。そのほとんどは、ART集団で一般的な事由が中止理由であった。OHSSの報告はわずかであった。いずれのART試験でも、GnRHアゴニストを用いたダウンレギュレーション中の中止は少数であった（7648試験5名、7927試験1名）。

7648試験では、ダウンレギュレーションが確認された被験者全205名を無作為割付けし、FSHを投与した。hCG投与前に中止した被験者は、205名中15名であった。おもな中止理由は、卵巣刺激に対する反応の欠如であった（表2.7.3-17）。hCGを投与し、採卵を実施した被験者190名のうち、186名で1個以上の卵が採取でき、166名で胚移植を実施した。7648試験でhCG投与後に中止した被験者の中止理由は、受精失敗または胚発育不良であった。採卵できなかった被験者は4名（MSJ-0011群3名、u-hCG群1名）であった。胚移植が実施されなかった被験者は、各群12名ずつであった。胚移植後に中止した被験者は3名（中止理由は治験実施計画書不遵守が2名、有害事象が1名）であった。

7927試験では、ダウンレギュレーションを実施した被験者297名のうち、296名にFSHを投与し、275名を無作為割付けした。無作為割付けした275名全例でhCGが投与され、そのうち、試験を中止した被験者は12名であった。hCG投与後に中止した被験者のおもな中止理由は、胚移植が実施できなかったためであった（表2.7.3-17）。全275名で1個以上採卵し、270名で1個以上を受精させ、263名で胚移植を実施した。

表 2.7.3-17　　ART 試験での脱落および中止の要約（FAS）

中止理由	欧州／イスラエルでの第 III 相試験 7648 試験（N=205）		米国での第 III 相試験 7927 試験（N=296）		
FSH 投与中、FSH 投与後または hCG 投与前の中止：中止理由および中止例数	15		21		
AE	1		0		
AE－OHSS のリスク	2		2		
治療に反応せず	6		11		
その他	6		8		
hCG 投与後の中止：中止理由および中止例数	MSJ-0011 250 µg SC（FAS：N=97）	u-hCG 5000 IU SC 投与 (FAS：N=93)	MSJ-0011 250 µg SC（FAS：N=94）	MSJ-0011 500 µg SC（FAS：N=89）	u-hCG 10000 IU IM（FAS：N=92）
OHSS の発現	0	0	0	2 (2.2%)	0
OHSS のリスク	0	0	1 (1.1%)	0	0
採卵時または受精時に問題あり	12	12	0	3 (3.4%)	1 (1.1%)
胚移植時に問題あり	1	2	2 (2.1%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)

引用元：7648 試験の CTR の表 2、表 3、表 4 および一覧表 16.4.33、ならびに 7927 試験の CTR の 14.1 項、表 2、表 4 および表 5
略語：AE=有害事象、ART=生殖補助医療、FAS=最大の解析対象集団、FSH=卵胞刺激ホルモン、hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、IM=筋肉内、IU=国際単位、OHSS=卵巣過剰刺激症候群、SC=皮下、u-hCG=尿由来 hCG

3.1.2.2　ART 試験の解析対象集団

第 III 相 ART 試験の解析対象集団およびその被験者数を表 2.7.3-18 に示す。

FAS とは、無作為割付けし、hCG（MSJ-0011 または u-hCG）を投与した全被験者と定義した。PPS とは、FAS 被験者のうち、治験実施計画書に従って治療し、治験実施計画書からの重大な逸脱のない全被験者と定義した。

- 7648 試験

7648 試験の FAS は、無作為割付けし、hCG を投与した被験者 190 名であった。

7648 試験では、治験薬に対する反応に重大な影響を与える可能性がある治験実施計画書からの逸脱が計 18 名で認められた。これら 18 名は PPS に含めなかった。すなわち、7648 試験の PPS は計 172 名であった。

- 7927 試験

7927 試験の FAS は、無作為割付けを行い、hCG を投与した被験者 275 名であった。有効性は FAS で解析した。解析から除外した被験者はいなかった。FAS とは、無作為割付けし、hCG を投与した全被験者と定義した。なお、治験実施計画書から逸脱した方法で hCG を投与された被験者 5 名は FAS から除外された。

無作為割付け後に MSJ-0011 を投与した被験者数は、2 つの試験全体で計 280 名であった。

表 2.7.3-18　ART 試験の解析対象集団

第 III 相試験	被験者数	
	FAS	PPS
7648 試験	190	172
MSJ-0011 250 μg SC	97	88
u-hCG 5000 IU SC	93	84
7927 試験	275	該当せず
MSJ-0011 250 μg SC	94	
MSJ-0011 500 μg SC	89	
u-hCG 10000 IU IM	92	

略語：ART=生殖補助医療、FAS=最大の解析対象集団、IM=筋肉内、IU=国際単位、PPS=治験実施計画書に適合した解析対象集団、SC=皮下

3.1.3　人口統計学的特性の要約

本項では、OI試験間およびART試験間で人口統計学的特性を比較できるよう、OI試験およびART試験ごとに各試験のデータを列記した。FASとは、無作為割付けし、hCG（MSJ-0011またはu-hCG）を投与した全被験者と定義した。

3.1.3.1　OI試験の人口統計学的特性

本項では、人口統計学的特性が比較できるよう、各試験のデータを要約し、列記した（表2.7.3-19）。

人口統計学的およびベースライン特性は、国内試験と海外試験のいずれでも、OI療法中の不妊症女性で一般的なものであった。

人口統計学的およびベースライン特性は、無作為割付けされた各試験群間でほぼ等しく、日本人集団および外国人集団間で重要な相違はみられなかった。

ただし予測されたように、BMIの中央値は、海外で実施した8209試験、7648試験および7927試験の被験者では：21.8～25.2 kg/m^{2}の範囲にある（表2.7.3-20）のに比べて、日本人被験者では20.6～21.0 kg/m^{2}と低値であった。

表 2.7.3-19　　OI 試験の人口統計学的特性の要約（FAS）

人口統計学的特性		日本での第 III 相試験 EMR701173_002 試験		海外での第 III 相試験 8209 試験	
		MSJ-0011 250 µg SC (FAS：N=54)	u-hCG 5000 IU IM (FAS：N=27)	MSJ-0011 250 µg SC (FAS：N=99)	u-hCG 5000 IUSC 投与 (FAS： N=99)
年齢（歳）	平均値（SD）*	32.6 (3.30)	30.7 (3.60)	29.7 (3.75)	29.0 (3.55)
	中央値	33.3	30.0	29.8	28.8
	q1、q3	30.5, 35.4	28.1, 33.9	27.3, 31.7	26.5, 31.0
	最小値、最大値	24, 39	25, 37	22, 40	22, 38
体重（kg）	平均値（SD）	52.8 (7.39)	54.3 (7.08)	66.7 (11.93)	68.5 (14.30)
	中央値	51.6	54.5	66.0	66.0
	q1、q3	46.7, 57.3	49.0, 58.9	58.0, 73.0	58.0, 79.0
	最小値、最大値	41, 73	40, 67	45, 99	45, 106
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	20.7 (2.61)	21.8 (2.87)	25.4 (4.66)	25.7 (4.72)
	中央値	20.6	21.0	24.6	25.2
	q1、q3	18.5, 21.9	19.8, 24.2	21.7, 29.0	21.3, 29.3
	最小値、最大値	17, 28	17, 27	18, 35	18, 38
不妊期間（年）	例数（欠測数）	54 (0)	27 (0)	98 (1)	98 (1)
	平均値（SD）	2.7 (2.12)	2.0 (2.04)	3.7 (2.36)	3.4 (2.23)
	中央値	2.3	1.5	3.0	3.0
	q1、q3	1.3, 3.4	1.0, 2.3	2.0, 5.0	2.0, 4.3
	最小値、最大値	0, 11	0, 11	1, 13	0, 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 I1 参照
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

3.1.3.2　ART試験の人口統計学的特性

本項では、人口統計学的特性が比較できるよう、各試験のデータを要約し、列記した（表2.7.3-20）。人口統計学的およびベースライン特性は、日本人ART集団および外国人ART集団のいずれでも、ART実施中の不妊症女性で一般的なものであった。

人口統計学的およびベースライン特性は、ART試験（7648試験および7927試験）の各治療群間でほぼ等しかった。年齢、BMIおよび不妊期間のベースライン値は2つの試験間で同程度であった。年齢中央値の範囲は31.8～33.2歳であり、被験者の大部分は白人（7648試験97%、7927試験80.7%）で非喫煙者（同71%、同91.3%）であった。BMI中央値の範囲は21.8～23.0 kg/m^2、登録時の不妊期間中央値4～4.5年であった。

人口統計学的特性は、8209 OI試験と2つのART試験（いずれも外国人を対象とした試験）間でほぼ同様であった。ただし、ベースライン時の不妊期間は、ART試験（中央値：4.0～4.5年）に比べて、8209試験（中央値：3.0年）で短かった。

表 2.7.3-20 ART 試験の人口統計学的特性の要約（FAS）

人口統計学的特性		欧州／イスラエルでの第 III 相試験 7648 試験		米国での第 III 相試験 7927 試験		
		MSJ-0011 250 µg SC (FAS：N=97)	u-hCG 5000 IU SC 投与 (FAS： N=93)	MSJ-0011 250 µg SC (FAS：N=94)	MSJ-0011 500 µg SC (FAS：N=89)	u-hCG 10000 IU IM (FAS：N=92)
年齢（歳）	平均値（SD）*	32.8 (3.41)	32.1 (3.12)	32.9 (3.69)	32.0 (3.53)	32.5 (3.74)
	中央値	33.0	32.2	33.2	31.8	32.6
	q1、q3	30.4, 35.7	29.9, 34.6	30.5, 36.0	29.7, 34.7	29.8, 35.8
	最小値、最大値	24, 39	25, 38	24, 39	25, 38	24, 39
体重（kg）	例数（欠測数）	97 (0)	93 (0)	93 (1)	88 (1)	90 (2)
	平均値（SD）	61.2 (8.14)	61.7 (9.65)	62.4 (9.57)	61.4 (9.43)	62.7 (7.98)
	中央値	60.0	61.0	61.2	59.4	62.6
	q1、q3	56.0, 67.0	54.0, 67.0	55.8, 67.6	54.2, 65.8	57.2, 67.6
	最小値、最大値	44, 79	44, 85	41, 91	44, 87	49, 86
BMI（kg/m^2）	n	97 (0)	93 (0)	93 (1)	88 (1)	90 (2)
	平均値（SD）	22.2 (2.55)	22.4 (3.06)	23.2 (3.06)	22.8 (3.07)	23.3 (2.90)
	中央値	21.9	21.8	23.0	22.0	23.0
	q1、q3	20.3, 24.0	20.1, 24.0	21.1, 25.0	20.5, 24.9	21.3, 24.8
	最小値、最大値	17, 28	18, 31	17, 31	17, 30	18, 31
不妊期間（年）	平均値（SD）	4.5 (2.39)	5.2 (2.99)	4.4 (2.42)	4.3 (2.41)	4.7 (3.12)
	中央値	4.0	4.5	4.0	4.0	4.0
	q1、q3	3.0, 5.0	3.0, 6.0	3.0, 5.7	2.6, 6.0	2.5, 6.0
	最小値、最大値	1, 12	1, 15	1, 13	0, 12	0, 15

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 参照
略語：ART=生殖補助医療、BMI=体格指数、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、SC=皮下、SD=標準偏差
備考：7927 試験では、治験実施計画書から逸脱した方法で hCG を投与された被験者 5 名は除外された。

3.2　全試験の有効性の結果の比較

3.2.1　OI試験の有効性の比較

本項では、有効性が比較できるよう、各試験（FAS）のデータを列記した。FASは、無作為割付けを行い、hCG（MSJ-0011またはu-hCG）を投与した全被験者（EMR701173_002試験81名、8209試験198名）である。

日本で実施したEMR701173_002試験および海外で実施した8209試験の結果から、FSHによる排卵誘発療法中の希発排卵女性で、MSJ-0011 250 μg SC単回投与がu-hCG 5000 IU IM単回投与に対して非劣性であることが明確に立証された。結果は、日本人集団と外国人集団で同様であった。

OI試験のEMR701173_002試験および8209試験間で有効性の結果を比較するため、EMR701173_002試験では副次評価項目、8209試験では主要評価項目であった排卵の定義「黄体期中期の血清P_4値が9.4 ng/mL以上」を用いて、有効性主要評価項目すなわち排卵率を解析した。これにより、2つの試験を適切に比較することが可能であった（第1.2.2.1項）。排卵率の差（MSJ-0011群－u-hCG群）の両側95%CIの下限値は、事前に定めた非劣性限界値の-20%より大きく、MSJ-0011がu-hCGに対して非劣性であることが確認された（表 2.7.3-21）。日本で実施したEMR701173_002試験の主要評価項目（$P_4 \geq 5$ ng/mL）でも、これらの結果と一致する結果が得られ、非劣性限界値より大きい値が示された。

全体的にみて、排卵に至った被験者の割合は、u-hCG群に比べてMSJ-0011群で高値であった。妊娠率は、2つのOI試験間で同程度であった。生化学的妊娠と臨床的妊娠においても有意な差は認められなかった。

表 2.7.3-21　　OI 試験の有効性の結果の比較（FAS）

評価項目	日本での第 III 相試験 EMR701173_002 試験		海外での第 III 相試験 8209 試験	
	MSJ-0011 250 µg SC （FAS：N=54）	u-hCG 5000 IU IM （FAS：N=27）	MSJ-0011 250 µg SC （FAS：N=99）	u-hCG 5000 IU SC （FAS： N=99）
主要評価項目：				
排卵例数（排卵率%）[a]	52 (96.3%)	24 (88.9%)	91 (91.9%)	85 (85.9%)
排卵率の両側 95%CI （$P_4 \geq 9.4$ ng/mL または臨床的妊娠を排卵と定義）	87.3, 99.5	70.8, 97.6	84.7, 96.4	77.4, 92.0
排卵率の差（MSJ-0011 群－u-hCG 群）（両側 95%CI）[b,c]	7.4% -5.2, 25.6		6.1% (-3.0, 15.4)[c]	
副次評価項目：				
生化学的妊娠数（%）[d]	2 (3.7)	1 (3.7)	4 (4.0)	2 (2.0)
臨床的妊娠数（%）[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 参照；EMR701173_002 試験の CTR の付表 15.2.2.5 参照；8209 試験の CTR の表 23 参照
略語：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、OI=排卵誘発、P_4=プロゲステロン、SC=皮下
[a] 8209 試験では、子宮外妊娠を臨床的妊娠に含めた。
[b] 黄体期中期の血清 P_4 値 9.4 ng/mL 以上を排卵と定義したときの排卵率は、EMR701173_002 試験では副次評価項目、8209 試験では主要評価項目であった。
[c] MSJ-0011 群と u-hCG 群の差の両側 95%CI は、いずれの試験でも正確法（Chan および Zhang の方法）を用いて算出した。
[d] 生化学的妊娠とは、hCG 投与後 15～24 日目の血清妊娠検査で陽性（血清 β-hCG 値が 10 IU/L 超）であったが、hCG 投与後 35～42 日目の来院の TVUS で胎嚢を確認できない流産と定義した。
[e] 臨床的妊娠とは、hCG 投与後 35～42 日目の来院の TVUS で胎嚢を確認すること（心拍の有無を問わない）と定義した。

3.2.2　ART試験の有効性の比較

本項では、ART試験間で有効性が比較できるよう、各試験のFAS（hCGを投与した全被験者）のデータを表2.7.3-22に列記した。

- 主要評価項目：

ARTの2つの海外第III相試験（7648試験および7927試験）の結果から、ARTを実施した外国人の不妊症女性で、MSJ-0011 500 μg SC単回投与とu-hCG 10000 IU単回投与が同等であること、およびMSJ-0011 250 μg SC単回投与とu-hCG 5000 IU単回投与が同等であることが立証された。

有効性主要評価項目は2つのART試験のいずれでも、hCG注射後34～38時間の採卵における被験者1名あたりの採卵数であった。

7648試験では、MSJ-0011 250 μgとu-hCG 5000 IUの比較が主要解析であった。7927試験では、MSJ-0011 500 μg群とu-hCG 10000 IU群間の比較が主要解析、MSJ-0011 250 μg群とMSJ-0011 500 μg群間の比較が副次解析であった。いずれの比較でも、平均採卵数の投与群間差のCIが事前に定めた臨床許容限界値の±3個の範囲内である場合、同等であるとみなした。

被験者1名あたりの平均採卵数は、比較したMSJ-0011群およびu-hCG群間で同程度であった。主要解析でMSJ-0011群とu-hCG群間を比較した結果、被験者1名あたりの平均採卵数の差の両側90%CIは、同等性限界値（±3個）の範囲内であった。また、MSJ-0011 500 μg SC群と同250 μg SC群の比較でも同等であった。したがって、MSJ-0011 500 μg SC投与とu-hCG 10000 IU IM投与は有効性が同等であり、同様に、MSJ-0011 250 μg SC投与と同500 μg SC投与も有効性が同等であった。

- 有効性副次評価項目

FAS解析で用いたおもな副次評価項目は、2PN受精卵数、臨床的妊娠率および移植胚あたりの着床率であった。これらの副次評価項目の結果から、主要評価項目の結果が裏付けられた（表2.7.3-22）。

7648試験では、2PN受精卵数に有意な群間差は認められなかった。7927試験では、MSJ-0011 500 μg群とu-hCG 10000 IU群間の比較では2PN受精卵数に統計学的に有意な群間差はみられなかったが、MSJ-0011 250 μg群とMSJ-0011 500 μg群間の比較では、MSJ-0011 250 μg群に比べてMSJ-0011 500 μg群で2PN受精卵数が有意に高値であった。しかしこの差は着床率、総妊娠率、臨床的妊娠率または妊娠転帰に反映されなかった。

移植胚あたりの着床率に、統計学的に有意な群間差は認められなかった。

2つのART試験間で、妊娠率および妊娠転帰に有意差は認められなかった。出生児数は治療群間で同程度であった。また、多胎妊娠した被験者の割合に差は認められなかった。

表 2.7.3-22　　ART 試験の有効性の結果の比較（FAS）

評価項目	欧州／イスラエルでの第 III 相試験 7648 試験		米国での第 III 相試験 7927 試験		
	MSJ-0011 250 µg SC (FAS：N=97)	u-hCG 5000 IU SC (FAS：N=93)	MSJ-0011 250 µg SC (FAS：N=94)	MSJ-0011 500 µg SC (FAS：N=89)	u-hCG 10000 IU IM (FAS：N=92)
主要評価項目：					
採卵数（平均値±SD/SEM）[a, b, c, d]	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)
副次評価項目：					
臨床的妊娠数（%）[e]	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（平均値±SD/SEM）[f]	5.9 (4.8 SD)	5.5 (4.8 SD)	7.21 (0.54 SEM)	8.77 (0.55 SEM)	7.81 (0.55 SEM)
移植胚あたりの着床率（平均値±SD/SEM）[g]	0.20 (0.30 SD)	0.17 (0.31 SD)	18.69% (2.95% SEM)	21.29% (3.05% SEM)	17.25% (3.02% SEM)
出生児数（%）	26 (26.8)	21 (22.6)	29 (87.9)	27 (84.4)	28 (84.8)

引用元：7648 試験の CTR の表 19、21、22 参照；7927 試験の CTR の表 13、18.1、22、30、31 参照
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、SC=皮下、SD=標準偏差、SEM=平均値の標準誤差、u-hCG=尿由来 hCG
[a] 採卵数=採卵日の被験者 1 名あたりの総採卵数
[b] 7648 試験：平均採卵数の MSJ-0011 250 µg 群と u-hCG 5000 IU 群間の差（両側 90% CI）は-0.011（-1.206、1.183）であった（FAS）。
[c] 7927 試験：主要解析の MSJ-0011 500 µg 群と u-hCG 10000 IU 群間の比較では、平均採卵数の群間差（両側 90%CI）は 0.98（-0.775、2.729）であった（FAS）。副次解析の MSJ-0011 250 µg 群と MSJ-0011 500 µg 群間の比較では、平均採卵数の群間差（両側 90% CI）は 1.04　(-0.706、2.781）であった。
[d] MSJ-0011 と u-hCG の比較および MSJ-0011 250 µg と同 500 µg の比較のいずれでも、群間差の両側 90%CI の限界値が事前に定めた同等性限界値（-3～3 個）の範囲内である場合、同等であるとみなした。
[e] 臨床的妊娠とは、hCG 投与後 35～42 日目の来院の TVUS で胎嚢を確認すること（心拍の有無を問わない）と定義した。
[f] 採卵後の 2PN 受精卵数。7648 試験では採卵後 1 日目、7927 試験では採卵後 2 日目に卵を評価した。
[g] 着床胚数／移植胚数。着床胚数とは、hCG 投与後 35～42 日目の来院で確認した胎嚢数もしくは胎児心臓数の最大値、または出生児数と定義した。

3.3 部分集団での結果の比較

OI 試験の日本人集団および外国人集団で、人口統計学的特性の年齢、BMI および不妊期間別にサブグループ解析を実施し、結果を比較した。サブグループ解析でこれらの人口統計学的特性を選択した理由は、これらの特性は有効性に影響を与える可能性があるためである。

サブグループ解析による排卵の結果は、全体的な解析の結果と同様であった。人口統計学的特性によるサブグループ解析で、注目すべき差は認められなかった（表 2.7.3-23）。

表 2.7.3-23　排卵成功例数の人口統計学的特性によるサブグループ解析の要約（OI 試験、FAS）

人口統計学的特性		国内第 III 相試験 EMR701173_002 試験		海外第 III 相試験 8209 試験	
		MSJ-0011 250 μg SC (FAS：N=54) n/N (%)	u-hCG 5000 IU IM (FAS：N=27) n/N (%)	MSJ-0011 250 μg SC (FAS：N=99) n/N (%)	u-hCG 5000 IU SC (FAS：N=99) n/N (%)
年齢（歳）	20～24	1/1 (100)	2/2 (100)	11/12 (91.7)	11/13 (84.6)
	25～29	11/12 (91.7)	9/11 (81.8)	34/38 (89.5)	46/53 (86.8)
	30～34	22/23 (95.7)	9/10 (90.0)	36/38 (94.7)	23/27 (85.2)
	≥ 35	18/18 (100)	4/4 (100)	9/10 (90.0)	5/6 (83.3)
	欠測	0/0	0/0	1/1	0/0
BMI (kg/m^2)	<18.5	13/13 (100)	4/4 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)
	≥18.5～<25.0	34/36 (94.4)	17/18 (94.4)	47/51 (92.2)	39/44 (88.6)
	≥25.0～<30.0	5/5 (100)	3/5 (60.0)	22/24 (91.7)	27/32 (84.4)
	≥30.0	0/0	0/0	20/22 (90.9)	17/21 (81.0)
	欠測	0/0	0/0	0/0	0/0
不妊期間（年）	≤1	12/12 (100)	6/7 (85.7)	11/12 (91.7)	11/11 (100)
	>1～≤5	35/37 (94.6)	17/19 (89.5)	66/71 (93.0)	60/71 (84.5)
	>5～≤10	4/4 (100)	0/0	12/14 (85.7)	12/14 (85.7)
	>10	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/2 (50)
	欠測	0/0	0/0	1/1 (100)	1/1 (100)

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 I16 参照
略語：BMI=体格指数、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、OI=排卵誘発、SC=皮下、u-hCG=尿由来 hCG

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

MSJ-0011 の OI および ART での推奨用法・用量は、250 μg 単回 皮下投与である。MSJ-0011 のこの用法・用量は、承認されている u-hCG 5000 IU 筋肉内投与と PK プロファイルおよび安全性プロファイルが同様であることが、日本人の健康女性被験者を対象とした第 I 相試験で立証されている（第 5.3.3.1.3 項の EMR701173_003 試験の報告を参照）。しかし、MSJ-0011 の主要な PK パラメータ（血清中 hCG の $AUC_{0-\infty}$および C_{max}）において、日本人被験者および白人被験者間に差があることを否定することはできなかった。すなわち、日本人被験者に MSJ-0011 250 μg を皮下投与したとき、日本人被験者に u-hCG 5000 IU 筋肉内投与したときに比べて、血清 hCG の濃度推移における最高濃度（Maximum concentration of a Substance in a Concentration-Time Profile ; Cmax）の平均は 11%低く、平均曲線下面積（Area under the curve ; AUC）（AUC_{0-t}および $AUC_{0-\infty}$）は 19%高かった。ただし、u-hCG の治療域は広いため（3000～10000 IU）、これらの差は臨床的に重要ではないと判断した。

日本で実施した EMR701173_002 試験で立証された MSJ-0011 250 μg 単回投与の臨床的有効性プロファイルは、海外で実施した第 III 相試験の 8209 試験の結果と同様であると判断することができる。また、この用量（MSJ-0011 250 μg）は、海外で実施した ART 7648 試験と同一の用量であり、ART 7648 試験では対照薬の u-hCG の用量も同一である。MSJ-0011 250 μg 皮下投与は、同 500 μg 皮下投与と同等であることが ART 7927 試験で示されている。さらに、OI と ART での本剤の作用機序および OI 及び ART の対象集団も共通であるため、海外で実施した ART 試験の結果を日本人集団に外挿することが可能である。

なお、ART 7927 試験において平均排卵数の差が 1.04 であったことと両側 90%CI（-0.706、2.781）に基づき、MSJ-0011 の 2 つの皮下投与量である 500 μg および 250 μg の投与は同等であると判断した（両側 90% CI は事前に定めた同等性マージンである±3 個という範囲内におさまっていた）。したがって、MSJ-0011 500 μg 皮下投与と u-hCG 10000 IU IM 投与は有効性が同等であり、同様に、MSJ-0011 250 μg 皮下投与と同 500 μg 皮下投与も有効性が同等であった。

MSJ-0011 250 μg 単回皮下投与は、現在、OI および ART を適用として世界 101 ヵ国で承認されている。

推奨用量

MSJ-0011 の臨床での推奨用量は、OI 試験および ART 試験で用いた用法・用量に基づくものである。すなわち MSJ-0011 は、血清 E_2 値および TVUS で適切な卵胞発育が確認され卵胞刺激ホルモン最終投与翌日に、250 μg の用量で単回皮下投与すべきである。この用量は、OI 試験および ART 試験の双方で非劣性および同等性が立証されており、排卵誘発に有効であると判断される。

5 効果の持続、耐薬性

5.1 長期有効性

MSJ-0011 の臨床開発プログラムで、効果の持続を立証する目的で設計された試験はない。MSJ-0011 の臨床試験は、OI および ART で承認された用法・用量に従って、治療周期 1 周期で設計されている。

5.2 抗 hCG 抗体

被験者計 36 名で血清試料を評価した第 I 相試験のいずれでも、抗 hCG 抗体は検出されていない。また、第□相試験で hCG を投与された計 599 名の被験者で抗 hCG 抗体検査を実施したところ、すべての被験者が抗 hCG 抗体陰性であった。この結果から、免疫原性はないことが示唆される。

6 付録

該当無し。

7 参考文献

1 Mishell DR, Jr., Nakamura RM, Crosignani PG, Stone S, Kharma K, Nagata Y. Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle. Am J Obstet Gynecol 1971; 111(1):60-5.

2 Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect. The sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. Fertil Steril 1994; 62(1):54-62

3 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.

4 Irahara M, Matsuzaki T, Fujii S, Mizunuma H, et al. Clinical evaluation of the use of the ARCHITECT®system in the measurement of serum pituitary and sex hormone levels. J Obstet Treatment 2008; 96(1):106-14.

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

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

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. 金原出版, 2010; 187-9.

8 Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Use of exogenous gonadotropins in anovulatory women: a technical bulletin. Fertil Steril 2008; 90(Supp 3):S7-S12.

9 Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z. A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1995; 63(4):729-33.

10 Hedon B, Hugues JN, Emperaire JC, et al. A comparative prospective study of a chronic low dose versus a conventional ovulation stimulation regimen using recombinant human follicle stimulating hormone in anovulatory infertile women. Human Repro 1998; 13(10):2688-92.

11 Silverberg KM, Olive DL, Burns WN, Johnson JV, Groff TR, Schenken RS. Follicular size at the time of human chorionic gonadotropin administration predicts ovulation outcome in human menopausal gonadotropin-stimulated cycles. Fertil Steril 1991; 56(2):296-300.

2.7.4 臨床的安全性

目次

1 医薬品への曝露 6
1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 7
1.1.1 OIを対象とした試験 10
1.1.1.1 EMR701173_002試験 10
1.1.1.2 8209試験 11
1.1.2 ARTを対象とした試験 12
1.1.2.1 7648試験 13
1.1.2.2 7927試験 14
1.1.2.3 9073試験 14
1.2 全般的な曝露状況 15
1.3 試験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 15
1.3.1 OI試験 15
1.3.2 ART試験 18
2 有害事象 20
2.1 有害事象の解析 21
2.1.1 OI試験 21
2.1.1.1 全有害事象 21
2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象 22
2.1.1.3 比較的よく見られる副作用 24
2.1.2 ART試験 26
2.1.2.1 全有害事象 26
2.1.2.2 比較的よく見られる有害事象 27
2.1.2.3 比較的よく見られる副作用 31
2.1.3 死亡 35
2.1.4 その他の重篤な有害事象 35
2.1.4.1 OI試験 35
2.1.4.2 ART試験 38
2.1.5 その他の重要な有害事象 42
2.1.6 器官系別または症候群別有害事象の解析 42
2.1.6.1 局所忍容性 42
2.1.6.2 OHSS 46
2.1.6.3 多胎妊娠 49
2.2 個別有害事象の文章による説明 50
2.2.1 OI試験 50
2.2.2 ART試験 50
3 臨床検査値の評価 51
3.1 OI試験 51

3.2 ART 試験 51
4 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 52
4.1 OI 試験 52
4.2 ART 試験 52
5 抗体産生 53
6 特別な被験者集団および特殊な状況下での安全性 54
6.1 内因性要因 54
6.2 外因性要因 54
6.3 薬物相互作用 54
6.4 妊婦および授乳婦への投与 54
6.5 過量投与 55
6.6 薬物乱用／誤用 55
6.7 離脱症状および反跳現象 55
6.8 自動車運転および機械操作に対する影響 55
7 市販後データ 56
7.1 市販後データの概要 56
7.2 OHSS 57
7.3 過敏症反応 58
7.4 生殖器系癌 59
7.5 先天異常 59
7.6 過量投与 60
8 参考文献 61
9 付録 62

表目次

表 2.7.4-1 第 III 相評価資料および参考資料の概要 6
表 2.7.4-2 MSJ-0011 を投与した試験の要約表 8
表 2.7.4-3 日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会による OHSS 重症度分類 11
表 2.7.4-4 OHSS 重症度分類 12
表 2.7.4-5 OI 試験の試験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 17
表 2.7.4-6 ART 試験の試験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 19
表 2.7.4-7 OI 試験での TEAE 発現率の概要 21
表 2.7.4-8 OI 試験で比較的よく見られる TEAE の要約表：安全性解析対象集団 23
表 2.7.4-9 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 25
表 2.7.4-10 ART 試験での TEAE 発現率の概要 26
表 2.7.4-11 比較的よく見られる TEAE（7648 試験）：安全性解析対象集団 28
表 2.7.4-12 比較的よく見られる TEAE（7927 試験）：安全性解析対象集団 28
表 2.7.4-13 ART 試験で比較的よく見られる TEAE の要約表：安全性解析対象集団 29
表 2.7.4-14 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 33
表 2.7.4-15 OI 試験で報告された SAE の要約表：安全性解析対象集団 36

表 2.7.4- 16 OI 試験の SADR の要約表：安全性解析対象集団 37
表 2.7.4- 17 ART 試験の SAE の要約表：安全性解析対象集団 39
表 2.7.4- 18 ART 試験の SADR の要約表：安全性解析対象集団 41
表 2.7.4- 19 OI 試験での局所忍容性：安全性解析対象集団 43
表 2.7.4- 20 ART 試験での局所忍容性：安全性解析対象集団 45
表 2.7.4- 21 OHSS の発現率：安全性解析対象集団 47
表 2.7.4- 22 本剤の重要な特定されたリスクおよび重要な潜在的リスク 56
表 2.7.4- 23 WHOART 1996 コード用語と MedDRA 17.1 コード用語の対応表 63
表 2.7.4- 24 COSTART 1989 コード用語と MedDRA 17.1 コード用語の対応表 102
表 2.7.4- 25 OI 試験の全 TEAE の要約表：安全性解析対象集団 106
表 2.7.4- 26 OI 試験の全 ADR の要約表：安全性解析対象集団 109
表 2.7.4- 27 ART 試験の全 TEAE の要約表：安全性解析対象集団 111
表 2.7.4- 28 ART 試験の全 ADR の要約表：安全性解析対象集団 117
表 2.7.4- 29 hCG 投与前または投与後に SAE を 1 件以上発現した被験者の有害事象：安全性解析対象集団 121
表 2.7.4- 30 市販後データ：コリオゴナドトロピン アルファ／Ovitrelle／Ovidrel 投与後に報告された血栓塞栓事象の累積 130

略語一覧

ADR	Adverse Drug Reaction	副作用
AE	Adverse Event	有害事象
ART	Assisted Reproductive Technology	生殖補助医療
BMI	Body Mass Index	体格指数
β-hCG	beta-human Chorionic Gonadotropin	血清中ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン β-サブユニット
bpm	Beats per minute	1 分あたりの心拍数
COSTART	Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms	米国食品医薬品局の副作用用語集
CTR	Clinical Trial Report	治験総括報告書
DhCG	Day post hCG administration	hCG 投与後 X 日
E_2	Estradiol	エストラジオール
EMA	European Medicine Agency	欧州医薬品庁
ET	Embryo Transfer	胚移植
hCG	human Chorionic Gonadotrophin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICSI	Intra-Cytoplasmic Sperm Injection	卵細胞質内精子注入法
ICSR	Individual Case Safety Report	個別症例安全性報告
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
OHSS	Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome	卵巣過剰刺激症候群
OI	Ovulation Induction	排卵誘発
PCOS	PolyCystic Ovary Syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee	ファーマコビジランスリスク評価委員会
PT	Preferred Term	基本語

r-hFSH	Recombinant Human Follicle Stimulating Hormone	遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン
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
SMQ	Standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
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
TVUS	Trans-Vaginal Ultrasound	経膣超音波検査
u-hCG	Urinary human Chorionic Gonadotrophin	尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
u-hFSH	Urine-derived Follicle Stimulating Hormone	尿由来卵胞刺激ホルモン
UK	United Kingdom	英国
USA	United States of America	米国
WBC	White Blood Count	白血球数
WHOART	World Health Organization Adverse Reactions Terminology	世界保健機関の医薬品副作用用語集

1　医薬品への曝露

本項では、遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（コリオゴナドトロピンアルファ（遺伝子組換え）、以下、MSJ-0011）の申請適応、すなわち、排卵誘発（ovulation induction；OI）および生殖補助医療（assisted reproductive technology；ART）における卵胞成熟と黄体化を目的とした投与で得られた安全性データに基づく、総括的な安全性評価を示す。

本項には評価資料と参考資料の 2 種類が含まれる。MSJ-0011 の安全性は、評価資料と位置付けた 4 つの第 III 相試験（EMR701173_002 試験、8209 試験、7648 試験および 7927 試験）の併合データに基づき評価した。第 III 相試験である 9073 試験は、現在では原資料が入手できないため、本申請では参考資料と位置付けた。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）では 9073 試験のデータも評価資料のデータとともに考察した。

適応ごとに安全性評価に用いた試験の概要を表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1　　第 III 相評価資料および参考資料の概要

試験番号（試験の位置付け） 対象集団	相	実施国	試験の種類	適応	治験薬： 用量および投与法
EMR701173_002 試験（評価資料） 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た不妊症女性	III	日本	非盲検、並行群間比較、無作為化、多施設共同	OI	MSJ-0011：250 μg／SC（単回投与） u-hCG：5000 IU／IM（単回投与）
8209 試験（評価資料） 無排卵性または希発排卵性の不妊症女性（WHO グループ II）	III	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	二重盲検、ダブルダミー、無作為化、並行群間比較、多施設共同	OI	MSJ 0011：250 μg／SC（単回投与） u-hCG：5000 IU／SC（単回投与）
7648 試験（評価資料） 体外受精／胚移植（in-vitro fertilisation/embryo transfer；IVF-ET）または卵細胞質内精子注入法／胚移植（intra cytoplasmic sperm injection/embryo transfer；ICSI-ET）を受ける女性	III	フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、オランダ、スウェーデン、英国	二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同、並行群間比較	ART	MSJ 0011：250 μg／SC（単回投与） u-hCG：5000 IU／SC（単回投与）
7927 試験（評価資料） IVF-ET を受ける女性	III	米国	非盲検、無作為化、並行群間比較、多施設共同	ART	MSJ 0011：250 μg／SC（単回投与） MSJ 0011：500 μg／SC（単回投与） u-hCG：10000 IU、IM（単回投与）
9073 試験（参考資料） IVF-ET または ICSI-ET を受ける女性	III	オーストラリア、ニュージーランド	二重盲検、ダブルダミー、無作為化、並行群間比較、多施設共同	ART	MSJ 0011：250 μg／SC（単回投与） u-hCG：5000 IU／IM（単回投与）

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

1.1　総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

2014 年 12 月 27 日現在、OI 試験では 81 名の日本人被験者を含む 279 名と、ART の評価資料である 7648 試験および 7927 試験では 470 名の計 749 名が MSJ-0011（434 名）または尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（Urinary human chorionic gonadotropin ; u-hCG）（315 名）の投与を受けた。そのほかに、前述した参考資料である 9073 試験では、84 名の被験者が MSJ-0011（44 名）または u-hCG（40 名）の投与を受けた。

本項では、適応別すなわち OI および ART 別の総括的な安全性評価計画を示す。

OI 試験の被験者集団は、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）または多嚢胞性卵巣症候群（polycystic ovary syndrome ; PCOS）に伴う無排卵または希発排卵の日本人女性（81 名、EMR701173_002 試験）と、無排卵性または希発排卵性の不妊症女性（WHO グループ II）（198 名、8209 試験）であった。この 2 つの試験の併合データによる治療群の内訳は以下のとおり : MSJ-0011 250 μg 皮下（sub-cutaneous: ; SC）（153 名）および u-hCG 5000 IU 筋肉内（intramuscular ; IM）または SC（126 名）。

ART 試験の被験者集団は、7648 試験（190 名）および 9073 試験（84 名）では体外受精／胚移植（in-vitro fertilization/embryo transfer ; IVF-ET）または卵細胞質内精子注入法／胚移植（intra-cytoplasmic sperm injection/embryo transfer ; ICSI-ET）前に遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（recombinant human follicle stimulating hormone ; r-hFSH）による過排卵刺激療法を受ける女性（計 274 名）、7927 試験では IVF-ET 前に r-FSH による過排卵刺激療法を受ける女性（280 名）であった。ART での安全性は、このうち 7648 試験と 7927 試験の成績を併合したデータにて評価した。この 2 つの試験の併合データによる治療群の内訳は以下のとおり : MSJ-0011（250 μg SC または 500 μg SC）（281 名）および u-hCG（5000 IU SC または 10000 IU IM）（189 名）。SAE および SADR の安全性解析を参考資料である 9073 試験のデータも併合した治療群の内訳は以下のとおり : MSJ-0011（250 μg SC または 500 μg SC）（325 名）u-hCG（5000 IU SC／IM または 10000 IU IM）（229 名）。

OI 試験および ART 試験での MSJ-0011 の被験者への曝露を、表 2.7.4- 2 に概括する。

表 2.7.4-2　MSJ-0011 を投与した試験の要約表

試験番号	EMR701173_002 試験 （評価資料）	8209 試験 （評価資料）	7648 試験 （評価資料）	7927 試験 （評価資料）	9073 試験 （参考資料）
試験の標題	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、Gonal-F による排卵誘発療法中の日本人女性を対象として、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-hCG5000 IU 筋肉内投与と比較する第 III 相、非盲検、並行群間比較、無作為化、多施設共同試験	Gonal-F 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、MSJ-0011 による排卵誘発の有効性および安全性を、u-hCG（Profasi）と比較評価する第 III 相、二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同試験。	IVF-ET 前に Gonal-F による過排卵刺激療法を受ける女性を対象として、MSJ-0011 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（Profasi）と比較評価する第 III 相、二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同試験。	IVF-ET 前に高純度ヒト卵胞刺激ホルモン［Fertinex（Metrodin XP）］による過排卵刺激療法を受ける女性を対象として、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（Profasi）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	IVF-ET および ICSI-ET 前に Gonal-F による過排卵刺激療法を受ける女性を対象として、卵胞の最終成熟および黄体化の誘発の安全性および有効性を、MSJ-0011 と u-hCG（Profasi）で比較する第 III 相、二重盲検、ダブルダミー、無作為化試験
対象集団	視床下部 - 下垂体機能障害または PCOS に伴う無排卵／希発排卵の日本人女性	無排卵性または希発排卵性の不妊症女性（WHO グループ II）	体外受精／胚移植（IVF-ET）または卵細胞質内精子注入法／胚移植（ICSI-ET）を受ける女性	IVF-ET を受ける女性	IVF-ET または ICSI-ET を受ける女性
試験の相	III	III	III	III	III
試験実施施設数	15 施設	19 施設	9 施設	20 施設	2 施設
実施国	日本	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（UK）	フランス、ドイツ、オランダ、スウェーデン、イタリア、UK、イスラエル	米国（USA）	オーストラリア、ニュージーランド
試験期間	2012 年 9 月～2014 年 12 月	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
予定被験者数	87 名	270 名	200 名	300 名	80 名
FSH 投与被験者数	124 名	242 名	205 名	296 名	90 名
hCG（MSJ-0011 および u-hCG）投与被験者数	81 名	198 名	190 名	280 名*	84 名
MSJ-0011 投与被験者数	54 名	99 名	97 名	184 名*	44 名
試験の種類	非盲検、並行群間比較、無作為化、多施設共同第 III 相試験	二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同第 III 相試験	二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同第 III 相試験	非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験	二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同第 III 相試験

試験番号	EMR701173_002 試験 （評価資料）	8209 試験 （評価資料）	7648 試験 （評価資料）	7927 試験 （評価資料）	9073 試験 （参考資料）
IMP の用量および投与法	MSJ-0011：250 μg／SC（単回投与） u-hCG：5000 IU／IM（単回投与）	MSJ-0011：250 μg／SC（単回投与） Profasi（u-hCG）：5000 IU／SC（単回投与）	MSJ-0011：250 μg／SC（単回投与） Profasi（u-hCG）：5000 IU／SC（単回投与）	MSJ-0011：250 μg、500 μg／SC（単回投与） Profasi（u-hCG）：10000 USP units（以下 IU とする）／IM（単回投与）	MSJ-0011：250 μg／SC（単回投与） Profasi（u-hCG）：5000 IU／IM（単回投与）
hCG 投与基準	以下の基準をすべて満たし次第、r-hFSH 投与後 32 時間以内に MSJ-0011 を投与した。 • 主席卵胞の平均径が ≥18 mm である • 平均径≥16 mm の卵胞が 3 個以下である • 各施設で測定した血清エストラジオール（estradiol；E2）値が卵胞数からみて許容範囲内で、かつ 2000 pmol/L 以下である	以下の基準をすべて満たし次第、r-hFSH の最終投与後 32 時間以内に MSJ-0011 を投与した。 • 主席卵胞の平均径 ≥18 mm、平均径≥16 mm の卵胞が 3 個以下である • 平均径 11～14 mm の卵胞が 4 個以下である • E2 値が 5500 pmol/L（1500 pg/mL）以下である	以下の基準をすべて満たし次第、r-hFSH およびナファレリンの最終投与後 24 時間以内に MSJ-0011 を投与した。 • 主席卵胞の平均径 ≥18 mm、径≥16 mm の卵胞が少なくとも 2 個ある • E2 値が約 150 pg/follicle（または 540 pmol/follicle）である	以下の基準をすべて満たし次第、u-hFSH の直近の投与から 36 時間以内に MSJ-0011 を投与した。 • 主席卵胞の平均径が ≥18 mm である • 主席卵胞以外に平均径が ≥16 mm の卵胞が 2 個以上ある • 存在する卵胞数に対し血清 E2 値が許容範囲内である	以下の基準をすべて満たし次第、r-hFSH およびナファレリンの最終投与後 24 時間以内に MSJ-0011 を投与した。 • 主席卵胞の平均径が ≥18 mm である • 主席卵胞以外に平均径が ≥16 mm の卵胞が 2 個以上ある • 存在する卵胞数に対し血清 E2 値が許容範囲内である
安全性の目的	MSJ-0011 250 μg 皮下投与の安全性および局所忍容性を評価する	MSJ-0011 250 μg 皮下投与の安全性および局所忍容性を立証し、u-hCG 5000 IU 皮下投与の安全性および局所忍容性と比較する	MSJ-0011 250 μg 皮下投与の安全性および局所忍容性を評価する	MSJ-0011 250 μg および MAJ 0011 500 μg 皮下投与の安全性および局所忍容性を評価する	MSJ-0011 250 μg 皮下投与の安全性および局所忍容性を評価する
安全性評価項目	有害事象の発現率および重症度、軽度、中等度および重度の OHSS の発現率（重症度は、日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会による OHSS 重症度分類に基づく）、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、治験薬投与に対する局所忍容性	有害事象の発現率および重症度、OHSS の発現率および重症度、定期的臨床検査での臨床的に重要な変化、MSJ-0011 および u-hCG の局所忍容性、抗 hCG 抗体の出現、並びにバイタルサインの変化	有害事象の発現率および重症度、OHSS の発現率および重症度、定期的臨床検査での臨床的に重要な変化、MSJ-0011 および u-hCG の局所忍容性および抗 hCG 抗体の出現	有害事象の発現率および重症度、OHSS の発現率および重症度、注射部位の局所忍容性、抗 hCG 抗体および抗 FSH 抗体の出現、臨床検査値の病的変化、妊娠転帰	有害事象の発現率および重症度、定期的臨床検査での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、ならびに軽度、中等度および重度の OHSS の発現率 これらは臨床症状、超音波検査および生化学的検査値に基づき、群ごとに評価した。

OHSS＝卵巣過剰刺激症候群
r-hFSH=遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン、u-hFSH=尿由来ヒト卵胞刺激ホルモン
*本試験の安全性評価対象被験者数は、試験のプロトコール外で hCG を投与された 5 名（u-hCG 4 名、MSJ-0011 1 名）を含む

1.1.1　OI を対象とした試験

EMR701173_002 試験のデザインは 8209 試験と同様であり、両試験ともに、排卵誘発療法を受ける不妊症女性を対象とした前向き、無作為化、多施設共同試験であった。EMR701173_002 試験の選択基準および除外基準は、8209 試験と比較可能な日本人被験者集団を登録できるよう、可能な限り 8209 試験の基準に合わせた。EMR701173_002 試験の卵巣刺激法および hCG 投与も同様に、可能な限り 8209 試験に従った。u-hCG の用量および投与経路は、日本および海外双方の実臨床において一般的なものであった。両試験ともに試験は 1 周期であった。

これら 2 つの OI 試験のおもな違いは、EMR701173_002 試験は非盲検法を用いたのに対し、8209 試験はダブルダミー法を用いたことであった。試験デザインの理論的根拠を以下に示す。

1.1.1.1　EMR701173_002 試験

EMR701173_002 試験は、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診断され、r-hFSH による卵巣刺激法中の日本人女性を対象として、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 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。本試験では日本産科婦人科学会の診断基準に基づき PCOS を定義した。

本試験では以下の考察に基づき、二重盲検ダブルダミー法を用いることは必須でなく、実際的ではないと判断したため、本試験は非盲検試験として設計した。第一に、本試験の主要評価項目（客観的な測定値である黄体期中期の血清 P_4 値または臨床的妊娠によって定義される排卵率）の評価は、被験者および治験責任医師の影響を受けないため、治療効果を実証するためにダブルダミー法を用いる必要はない。第二に、被験薬（MSJ-0011）と対照薬（u-hCG）は投与経路が異なるため、二重盲検ダブルダミー法は困難である。さらにダブルダミー法では、全被験者に 2 回（プラセボおよび実薬を 1 回ずつ）投与しなくてはならず、治験のデザインに従って複数回の来院および評価が必要な被験者に、さらに負担を強いることになる。そのため、この第 III 相試験は、非盲検比較試験として設計した。無作為割付けでは、非盲検法から生じるバイアスを軽減するための対策を実施した。すなわち、無作為割付け後に IMP が投与されないリスクおよび治療割付けの推測による選択バイアスのリスクを回避するため、hCG 投与基準確認後の IMP 投与直前に無作為割付けを実施した。

本試験はおもに以下の 4 期間から構成された：スクリーニング期間（最長 60 日間）、刺激期間（最長 28 日間）、観察期間（11 日間）および追跡調査期間（最長 32 日間）。そのため、被験者の平均参加期間（個々の被験者の同意取得から試験完了まで）は、約 3 ヵ月と予測された。追跡調査期間では、血清中ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン β-サブユニット（beta-human Chorionic Gonadotropin ; β-hCG）検査による妊娠検査を hCG 投与の 15～20 日後（DhCG 15～20）に実施することとし、最終追跡調査を DhCG 28～31 に実施することとした。ただし、DhCG 15～20 に血清中 β-hCG 妊娠検査が陽性であった被験者は、最終追跡調査を DhCG 35～42 とし、最終追跡調査時に経膣超音波検査（trans-vaginal ultrasound ; TVUS）で妊娠状態／妊娠経過を評価した。DhCG 35～42 の TVUS で臨床的妊娠が確認された被験者には、「妊娠転帰および出産の追跡調査」への参加を依頼した。「妊娠転帰および出産の追跡調査」の結果は別途報告する予定である。

r-hFSH 投与開始時点での予定登録数は計 87 名（少なくとも MSJ-0011 群 48 名、u-hCG 群 24 名の計 72 名の治験薬投与を予定）であった。実際に 81 名が MSJ-0011 250 µg 皮下単回投与（54 名）または u-hCG（HCG モチダ®）5000 IU 筋肉内単回投与（27 名）のいずれかに無作為に割り付けられた。

治験実施計画書に従い、以下の治験薬（investigational medical product ; IMP）投与基準をすべて満たし次第、r-hFSH 投与後 32 時間以内に hCG を投与した：1）主席卵胞の平均径が≥18 mm である、2）平均径≥16 mm の卵胞が 3 個以下である、3）各施設で測定した血清エストラジオール（estradiol ; E2）値が卵胞数からみて許容範囲内で、かつ 2000 pg/mL 以下である。

安全性評価項目は以下のとおりであった：1）有害事象（adverse event ; AE）の発現率および重症度、2）軽度、中等度および重度の卵巣過剰刺激症候群（ovarian hyper-stimulation syndrome ; OHSS）の発現率、3）多胎妊娠、4）血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査での臨床的に重要な変化、5）IMP 投与に対する局所忍容性。

備考：本試験では、日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会による OHSS 重症度分類に従って、OHSS の重症度を評価した（表 2.7.4-3）。同分類は、本項に記載の海外で実施した他の試験での分類と同様である（1.1.1.2 参照）。

表 2.7.4-3　　日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会による OHSS 重症度分類

	軽症	中等症	重症
自覚症状	腹部膨満	腹部膨満、悪心／嘔吐	腹部膨満、悪心／嘔吐、腹痛、呼吸困難
胸腹水	小骨盤腔内の腹水	上腹部に及ぶ腹水	腹部膨満を伴う腹水が認められる場合、または胸水が認められる場合
卵巣腫大（cm）*	≥ 6	≥ 8	≥ 12
血液所見	血算および生化学的検査がすべて正常	血算および生化学的検査で異常な変化または傾向が認められる	Hct ≥ 45% WBC ≥ 15000/mm^3 TP < 6.0 g/dL または Alb< 3.5 g/dL

*　　卵巣の最大径
**　　複数の所見がある場合、最も重症度が高い所見に基づいて重症度を分類する。
Hct：ヘマトクリット、WBC：白血球数、TP：総蛋白、Alb：アルブミン

1.1.1.2　　8209 試験

8209 試験は、欧州、カナダ、オーストラリアおよびイスラエルの 19 施設で実施した第 III 相、二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同試験であった。本試験の目的は、r-hFSH による卵胞発育刺激療法中の女性を対象として、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（Profasi）皮下投与と比較すること、ならびに 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ことであった。

本試験で用いた二重盲検ダブルダミー法は、MSJ-0011 と実薬対照 u-hCG の容器（それぞれバイアルおよびアンプル）が異なることから生じるバイアスを防止するための追加処置であった（下記参照）。

WHO グループ II に分類される無排卵患者計 242 名を登録し、そのうち 198 名に無作為割付けを実施し、hCG を投与した。治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）は 177 名であった。被験者は、以下の群のいずれかに無作為に割り付けた。

群 1	MSJ-0011 250 μg（バイアル）単回皮下投与およびプラセボ（アンプル）単回皮下投与
群 2	u-hCG 5000 IU（アンプル）単回皮下投与およびプラセボ（バイアル）単回皮下投与

以下の基準をすべて満たす場合、r-hFSH 最終投与後 32 時間以内に MSJ-0011 を投与した：1）平均径≥18 mm の卵胞が少なくとも 1 個ある、2）平均径≥16 mm の卵胞が 3 個以下である、3）平均径 11～14 mm の卵胞が 4 個以下である、4）E2 値が 5500 pmol/L（1500 pg/mL）以下である。

MSJ-0011 250 μg を計 99 名、5000 IU u-hCG を計 99 名に投与した。hCG を投与された 198 名のうち 183 名（92%）が白人であった。アジア人は 8 名（MSJ-0011 群 6 名、u-hCG 群 2 名）、黒人は 6 名（MSJ-0011 群 4 名、u-hCG 群 2 名）、混血は 1 名（u-hCG 群）であった。PPS は 177 名であった。

安全性評価項目は、AE の発現率および重症度、OHSS の発現率および重症度、定期的臨床検査での臨床的に重要な変化、MSJ-0011 および u-hCG の局所忍容性、抗 hCG 抗体の出現、ならびにバイタルサインの変化であった。

本試験では（海外で実施したその他の試験と同様に）、表 2.7.4- 4 の基準を用いて OHSS の重症度を評価した。

表 2.7.4- 4　　OHSS 重症度分類

軽度の OHSS	中等度の OHSS	重度の OHSS
症状として、hCG 投与後 3～6 日に腹部膨満および腹痛、径約 5 cm までの卵巣腫大が認められる。	症状として、より顕著な腹部膨満、悪心、嘔吐、下痢（頻度は高くない）、径 12 cm 以下の卵巣腫大が認められる。	重度の OHSS はまれであるが、重篤である。症状として、顕著な腹部膨満、腹水、胸水、血液量減少、尿量減少、電解質失調、ショック（頻度は高くない）、径 12 cm を超える卵巣腫大が認められる。

1.1.2　　ART を対象とした試験

7648 試験、7927 試験および 9073 試験は、不妊症治療のために調節卵巣刺激および IVF-ET を実施する女性を対象とする前向き、無作為化、多施設共同試験であった。これら 3 つの試験はいずれも、治療周期が 1 周期であった。これらの試験間のデザインの相違は小さく、u-hCG の用量および投与経路は、現在各国で臨床使用されている一般的なものであった。u-hCG は、7648 試験では 5000 IU を皮

下投与し、7927 試験では 10000 IU、9073 試験では 5000 IU を筋肉内投与した。これらの試験間のおもな相違は、7927 試験が非盲検試験であったのに対し、7648 試験および 9073 試験が二重盲検ダブルダミーデザイン試験であったということであった。MSJ-0011 と u-hCG は投与経路が異なるため、二重盲検のためにはダブルダミー法が必要となるが、7927 試験ではダブルダミー法の実施は困難であった。2 群の試験であった 7648 試験とは異なり、7927 試験は 3 群の試験であり、MSJ-0011（500 μg および 250 μg 皮下投与）2 用量群および u-hCG 10000 IU 筋肉内投与群から構成された。7927 試験の主要解析は、MSJ-0011 500 μg 皮下投与と、米国で承認されている 10000 IU u-hCG 筋肉内投与との比較であった。

1.1.2.1　7648 試験

7648 試験は欧州およびイスラエルの 9 施設で実施した第 III 相、二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同試験であった。本試験の目的は、IVF-ET および ICSI-ET の一環として、下垂体ダウンレギュレーションおよび r-hFSH による過排卵刺激療法を受ける女性を対象として、卵胞の最終成熟および黄体化の誘発の安全性および有効性を、MSJ-0011 と u-hCG で比較することであった。

試験組み入れ基準は、20～38 歳で、体格指数（body mass index ; BMI）≤30 kg/m^2 で、25～35 日周期の定期的な自然排卵・月経周期のある妊娠希望の不妊女性であった。被験者は 1）同意説明文書に署名できる 2）両側卵巣を有する 3）受胎補助治療歴が 3 周期以下である 4）直近の完全な月経周期 2 周期以上にわたって受胎補助治療を受けたことがなく、2 ヵ月以内にクロミフェンクエン酸塩またはゴナドトロピン製剤による治療を受けたことがない 5）全身性疾患のない被験者を選択した。

いずれの被験者も、r-hFSH による過排卵刺激療法前および同療法中に、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アゴニストを用いて下垂体をダウンレギュレーションした。以下の基準をすべて満たしたことを確認後、r-hFSH およびナファレリンの最終投与後 24 時間以内に hCG を投与した：1) 平均径≥18 mm の卵胞が少なくとも 1 個ある、2) 主席卵胞の他に平均径≥16 mm の卵胞が少なくとも 2 個ある、3) E2 値が約 150 pg/follicle（または 540 pmol/follicle）。

各女性被験者に 2 回［実薬（u-hCG または MSJ-0011 のいずれか）1 回、プラセボ 1 回］の皮下投与を実施した。MSJ-0011 の容器はバイアル、u-hCG（Profasi）の容器はアンプルであったため、以下のようにそれぞれに該当するプラセボを供給した。

群 1	MSJ-0011 250 μg（バイアル）単回皮下投与およびプラセボ（アンプル）単回皮下投与
群 2	u-hCG 5000 IU（アンプル）単回皮下投与およびプラセボ（バイアル）単回皮下投与

本試験には女性被験者計 205 名を登録し、190 名（MSJ-0011 群 97 名、u-hCG 群 93 名）に hCG を投与した。そのうち 172 名が PPS であった。

190 名に対する安全性評価項目は、AE の発現率および重症度、OHSS の発現率および重症度、定期的臨床検査での臨床的に重要な変化、MSJ-0011 および u-hCG の局所忍容性、ならびに抗 hCG 抗体の出現であった。

本試験では（海外で実施したその他の試験と同様に）、表 2.7.4- 4 に示す基準により OHSS の重症度を評価した。

1.1.2.2　7927 試験

7927 試験は、IVF-ET 前に尿由来卵胞刺激ホルモン（urine-derived follicle stimulating hormone : u-hFSH）による過排卵刺激療法を受ける女性を対象として、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（Profasi）筋肉内投与と比較することを目的として米国の 20 施設で実施した第 III 相、非盲検、無作為化、多施設共同比較試験であった。

MSJ-0011 と u-hCG（Profasi）は容器および投与経路が異なるため、本試験は非盲検試験として設計した。盲検試験として実施するには、7648 試験で実施したように、2 種類の hCG 製剤それぞれに該当するバイアルおよびアンプルのプラセボを用意する必要があったが、Profasi が米国内で製造されておらず、対応するプラセボの提供が試験を実施するうえで大きな障害になると考えられた。バイアスを軽減するため、適切な卵胞発育（すなわち、主席卵胞の平均径≥ 18 mm、そのほかに径≥ 16 mm の卵胞が少なくとも 2 個あり、E2 値が卵胞数からみて許容範囲内であること）を確認した後、hCG 投与日になってはじめて無作為割付けを実施した。

計 297 名を登録し、そのうちダウンレギュレーションが確認された 296 名（99.7%）に hFSH を投与した。296 名中 16 名には、hCG を投与しなかった。すなわち、hCG を投与した被験者は計 280 名であった。このうち治験実施計画書に従って hCG 3 群（MSJ-0011 250 μg SC 群、MSJ-0011 500 μg SC 群、u-hCG 10000 IU 群）のいずれかに無作為に割り付け、hCG を投与した被験者は 275 名であった。残り 5 名の被験者は、試験を中止した後、治験実施計画書外で hCG を投与した。この 5 名のうち 4 名には Profasi、残り 1 名には MSJ-0011 250 μg を投与した。この被験者 1 名は、無作為割付けの封筒を開封する前に誤って MSJ-0011 250 μg を投与したため、無作為割付けしなかった。

安全性解析対象集団は hCG を投与した被験者 280 名とした。この 280 名の内訳は、MSJ-0011 250 μg SC 群が 95 名、MSJ-0011 500 μg SC 群が 89 名、u-hCG 10000 IU IM 群が 96 名であった。本試験では 280 名のデータで安全性の解析を行った。

安全性評価項目は、AE の発現率および重症度、OHSS の発現率および重症度、臨床検査値の病的変化、MSJ-0011 および u-hCG の局所忍容性、抗 hCG 抗体および抗 FSH 抗体の出現、ならびに妊娠転帰であった。

本試験では（海外で実施した他の試験と同様に）、表 2.7.4- 4 に示す基準により OHSS の重症度を評価した。

1.1.2.3　9073 試験

9073 試験は、IVF-ET または ICSI-ET 前に過排卵刺激療法を受ける不妊症女性を対象とした第 III 相、二重盲検、無作為化、ダブルダミー、比較対照試験であった。

いずれの被験者も、r-hFSH による過排卵刺激療法前および同療法中に、GnRH アゴニスト（ナファレリン 400 μg、1 日 2 回鼻腔内投与）を用いて下垂体をダウンレギュレーションした。

ナファレリンおよび r-hFSH は、hCG 投与基準を満たすまで投与した。MSJ-0011 または u-hCG は、ナファレリンおよび r-hFSH の最終投与後 24 時間以内に投与した。割り付けは、主席卵胞の平均径が

≥ 18 mm に達し、主席卵胞以外に径≥16 mm の卵胞が少なくとも 2 個あり、E_2 値が卵胞数からみて許容範囲内であることを確認後、直ちに実施した。

本試験では、各女性被験者に実薬（u-hCG または MSJ-0011 のいずれか）1 回、対応するプラセボ 1 回の皮下および筋肉内投与を実施した。ダウンレギュレーション後に卵胞反応が適切であると判断され次第、被験者を以下のいずれかの群に盲検下で割り付けた。

群 1	MSJ-0011（Ovidrel）250 μg（5000 IU）（バイアル）単回皮下投与およびプラセボ（アンプル）単回筋肉内投与
群 2	u-hCG（Profasi）5000 IU（アンプル）単回筋肉内投与およびプラセボ（バイアル）単回皮下投与

被験者 90 名を登録し、そのうち 84 名に無作為割付けを実施し、hCG を投与した（MSJ-0011 群 44 名、u-hCG 群 40 名）。本試験の安全性解析対象集団は、この 84 名であった。

安全性評価項目は、AE の発現率および重症度、OHSS の発現率および重症度（臨床症状、超音波検査、生化学的検査の基準に基づく）、臨床検査値の重要な変化、ならびに抗 hCG 抗体の出現であった。また、治験薬の局所忍容性を、投与後に評価した。治験薬は、いずれの投与日でも、左腹部に 1 回および右臀部に 1 回投与した。

本試験では（海外で実施したその他の試験と同様に）、表 2.7.4- 4 に示す基準により OHSS の重症度を評価した。

1.2　全般的な曝露状況

MSJ-0011 は適切な卵胞発育確認後に単回投与することを意図した薬剤であるため、これらの試験で安全性解析対象集団に含めた全被験者、すなわち安全性評価に含める全被験者には、MSJ-0011 または対照薬が単回投与されている。したがって、全般的な曝露状況は、表 2.7.4- 2 に示した hCG を投与した被験者数として示すことが可能である。

1.3　試験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

1.3.1　OI 試験

OI 試験で MSJ-0011 または u-hCG を投与した被験者のベースライン時の人口統計学的特性の概要を、表 2.7.4- 5 に示す。この結果は、試験の治療群別および併合データの治療群別（安全性解析対象集団）に示した。

人口統計学的特性を日本で実施した第 III 相 EMR701173_002 試験と海外で実施した 8209 試験の MSJ-0011 投与被験者間で比較した結果、体重の中央値が EMR701173_002 試験では 51.6 kg に対し 8209 試験では 66.0 kg であり、BMI の中央値が EMR701173_002 試験では 20.6 kg/m² に対し、8209 試験では 24.6 kg/m² と差が認められた。u-hCG を投与された被験者間の比較では、体重の中央値が EMR701173_002 試験で 54.5 kg に対し 8209 試験では 66.0 kg であり、BMI の中央値が EMR701173_002 試験で 21.0 kg/m² に対し 8209 試験では 25.2 kg/m² であった。

8209 試験に登録した被験者は、WHO グループ II に属する排卵障害の女性であり、日本で実施した EMR701173_002 試験に登録した被験者は、第 1 度無月経、希発月経および無排卵性月経と診断された女性であった。用語に若干の相違はあるが、日本のガイドラインによる疾患スペクトルの特性は、8209 試験で用いられた WHO グループ II 無排卵性月経の疾患スペクトルの特性に非常に類似している。したがって、両試験の対象集団はこの点からみても同様であった(モジュール 2.7.3 1.2.3 項参照)。

EMR701173_002 試験と 8209 試験の併合データにおいて、年齢（MSJ-0011 群の中央値 30.6 歳に対し u-hCG 群の中央値 29.0 歳）および不妊期間（MSJ-0011 群の中央値 2.8 年に対し u-hCG 群の中央値 2.3 年）については群間に差が認められなかった。

表 2.7.4- 5 OI 試験の試験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

人口統計学的特性		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)
年齢（歳）	被験者数（欠測数）	54 (0)	27 (0)	98 (1)	99 (0)	152 (1)	126 (0)
	平均値（SD）	32.6 ± 3.30	30.7 ± 3.60	29.7 ± 3.75	29.0 ± 3.55	30.7 ± 3.85	29.3 ± 3.61
	中央値	33.3	30.0	29.8	28.8	30.6	29.0
	q1; q3	30.5; 35.4	28.1; 33.9	27.3; 31.7	26.5; 31.0	28.1; 33.7	26.6; 31.2
	最小値；最大値	24; 39	25; 37	22; 40	22; 38	22; 40	22; 38
体重（kg）	被験者数（欠測数）	54 (0)	27 (0)	99 (0)	99 (0)	153 (0)	126 (0)
	平均値（SD）	52.8 ± 7.39	54.3 ± 7.08	66.7 ± 11.93	68.5 ± 14.30	61.8 ± 12.48	65.5 ± 14.33
	中央値	51.6	54.5	66.0	66.0	60.0	63.0
	q1; q3	46.7; 57.3	49.0; 58.9	58.0; 73.0	58.0; 79.0	52.0; 69.7	55.0; 75.0
	最小値；最大値	41; 73	40; 67	45; 99	45; 106	41; 99	40; 106
BMI（kg/m^2）	被験者数（欠測数）	54 (0)	27 (0)	99 (0)	99 (0)	153 (0)	126 (0)
	平均値（SD）	20.7 ± 2.61	21.8 ± 2.87	25.4 ± 4.66	25.7 ± 4.72	23.7 ± 4.63	24.9 ± 4.66
	中央値	20.6	21.0	24.6	25.2	22.6	24.1
	q1; q3	18.5; 21.9	19.8; 24.2	21.7; 29.0	21.3; 29.3	20.2; 26.2	20.8; 28.2
	最小値；最大値	17; 28	17; 27	18; 35	18; 38	17; 35	17; 38
不妊期間（年）	被験者数（欠測数）	54 (0)	27 (0)	98 (1)	98 (1)	152 (1)	125 (1)
	平均値（SD）	2.7± 2.12	2.0 ± 2.04	3.7 ± 2.36	3.4 ± 2.23	3.3 ± 2.32	3.1 ± 2.26
	中央値	2.3	1.5	3.0	3.0	2.8	2.3
	q1; q3	1.3; 3.4	1.0; 2.3	2.0; 5.0	2.0; 5.0	2.0; 4.3	2.0; 4.0
	最小値；最大値	0; 11	0; 11	1; 13	0; 12	0; 13	0; 12

5.3.5.3/表 I1 より引用

1.3.2 ART 試験

評価資料として提出した 2 つの第 III 相試験（7648 試験および 7927 試験）の対象集団は、卵管因子、軽度の子宮内膜症、原因不明または男性因子による不妊症女性であった。これらの試験で組み入れたのは、IVF-ET などの ART 前に調節卵巣刺激を実施する閉経前女性であった。

7648 試験および 7927 試験で MSJ-0011 または u-hCG を投与した被験者のベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.4-6 に示す。安全性解析対象集団として 2 つの試験の併合データを治療群別に示した。

ベースライン時の人口統計学的特性および不妊期間は、ART 試験の MSJ-0011 投与被験者全体（250 μg および 500 μg SC、281 名）と u-hCG 投与被験者全体（5000 IU SC および 10000 IU IM、189 名）で同等であった。

この併合データでは、年齢中央値は MSJ-0011 250 μg SC 群（192 名）で 33.2 歳（範囲：24～39 歳）、u-hCG 5000 IU SC 群（93 名）で 32.2 歳（範囲：25～38 歳）であった。BMI 中央値は MSJ-0011 250 μg SC 群（192 名）で 22.7 kg/m^2（範囲：17～31 kg/m^2）、u-hCG 5000 IU SC 群（93 名）で 21.8 kg/m^2（範囲：18～31 kg/m^2）であった。

同様に、無作為割付け前の不妊期間も、併合データの 2 群間で同様であった。不妊期間中央値は MSJ-0011 250 μg SC 群（192 名）で 4.0 年（範囲：1～13 年）、u-hCG 5000 IU SC 群（93 名）で 4.5 年（範囲：1～15 年）であった。

表 2.7.4-6 ART 試験の試験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

人口統計学的特性		海外で実施した ART 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)
年齢（歳）	被験者数（欠測数）	192 (0)	89 (0)	281 (0)	93 (0)	96 (0)	189 (0)
	平均値（SD）	32.9 ± 3.54	32.0 ± 3.53	32.6 ± 3.55	32.1 ± 3.12	32.5 ± 3.83	32.3 ± 3.50
	中央値	33.2	31.8	32.8	32.2	32.6	32.4
	q1; q3	30.5; 35.8	29.7; 34.7	30.2; 35.5	29.9; 34.6	29.8; 36.2	29.8; 35.3
	最小値；最大値	24; 39	25; 38	24; 39	25; 38	24; 39	24; 39
体重（kg）	被験者数（欠測数）	191 (1)	88 (1)	279 (2)	93 (0)	94 (2)	187 (2)
	平均値（SD）	61.8 ± 8.85	61.4 ± 9.43	61.7 ± 9.02	61.7 ± 9.65	62.7 ± 7.92	62.2 ± 8.81
	中央値	61.0	59.4	60.3	61.0	62.6	62.0
	q1; q3	56.0; 67.0	54.2; 65.8	55.0; 67.0	54.0; 67.0	57.2; 67.6	55.8; 67.6
	最小値；最大値	41; 91	44; 87	41; 91	44; 85	49; 86	44; 86
BMI（kg/m^2）	被験者数（欠測数）	191 (1)	88 (1)	279 (2)	93 (0)	94 (2)	187 (2)
	平均値（SD）	22.7 ± 2.84	22.8 ± 3.07	22.7 ± 2.91	22.4 ± 3.06	23.2 ± 2.90	22.8 ± 3.00
	中央値	22.7	22.0	22.3	21.8	23.0	22.6
	q1; q3	20.8; 24.4	20.5; 24.9	20.6; 24.5	20.1; 24.0	21.3; 24.8	20.4; 24.4
	最小値；最大値	17; 31	17; 30	17; 31	18; 31	18; 31	18; 31
不妊期間（年）	被験者数（欠測数）	192 (0)	89 (0)	281 (0)	93 (0)	96 (0)	189 (0)
	平均値（SD）	4.4 ± 2.39	4.3 ± 2.41	4.4 ± 2.39	5.2 ± 2.99	4.7 ± 3.10	5.0 ± 3.05
	中央値	4.0	4.0	4.0	4.5	4.0	4.0
	q1; q3	3.0; 5.0	2.6; 6.0	3.0; 5.7	3.0; 6.0	2.5; 6.0	3.0; 6.0
	最小値；最大値	1; 13	0; 12	0; 13	1; 15	0; 15	0; 15

5.3.5.3/表 I2 より引用

2　有害事象

これらの試験の安全性解析対象集団は、hCG として、尿由来 hCG（u-hCG；Profasi、Pregnyl もしくは HCG モチダ）、または遺伝子組換え hCG（r-hCG；MSJ-0011）を投与した全被験者と定義した。

8209 試験、7927 試験、7648 試験および 9073 試験では、当初、米国食品医薬品局の副作用用語集（Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms；COSTART）1989 年版または世界保健機関の医薬品副作用用語集（World Health Organization Adverse Reactions Terminology；WHOART）1996 年版を用いて AE を分類していたが、本項の安全性評価では、上記の評価資料（8209 試験、7927 試験、7648 試験）および参考資料（9073 試験）で記録された全ての AE を、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities；MedDRA）17.1 版の器官別大分類（System Organ Class；SOC）および基本語（Preferred Term；PT）に従い分類した。これは、EMR701173_002 試験で用いた辞書が MedDRA であり、それに整合させるためであった。本項での用語と、各試験報告書での用語を対応させた一覧表を表 2.7.4-23 および表 2.7.4-24 に示す。

以下に示す安全性の結果には、実施地域にかかわらず、AE、副作用（adverse drug reaction；ADR）、重篤な有害事象（serious adverse event；SAE）の安全性評価、OHSS のリスクの評価、定期的臨床検査およびバイタルサインの臨床的に重要な変化、ならびに MSJ-0011 の局所忍容性を含めた。抗 hCG 抗体出現の有無は、OI 試験 1 試験（8209 試験）および ART 試験 3 試験（7648 試験、7927 試験および 9073 試験）で検討した。この結果は、5 項で記載した。4 つの評価資料の妊娠転帰の評価は、モジュール 2.7.3「臨床的有効性」で考察した。多胎妊娠の評価は、2.1.6.3 項に示す。

AE、ADR および SAE の定義は、いずれの試験でも、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation；ICH）の ICH E2A ガイドライン定義に従った。

また、以降の項では次の定義も適用した。

TEAE：

治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event；TEAE）とは、hCG 投与後に発現または悪化した有害事象である。

ADR：

ADR とは、治験薬との因果関係を否定できない TEAE である。したがって、関連あり／関連なしの 2 段階以外の因果関係区分を用いている試験に関しては、ADR とは「関連なし」または「おそらく関連なし」と判断された AE 以外の AE を意味する。8209 試験、7648 試験、7927 試験および 9073 試験がこれに該当する。

重篤な副作用（serious adverse drug reaction；SADR）：

SADR とは、治験薬との因果関係が否定できない SAE を指す。

比較的よく見られる AE および ADR：

安全性解析対象集団のいずれかの治療群での発現率が≥2%であった TEAE／ADR を、比較的よく見られる AE／ADR と定義した。

その他の重要な AE：

SAE 以外に、重要な介入（中止、減量、併用薬の追加）を要する TEAE を、その他の重要な AE と定義した。

局所忍容性：

次の注射部位反応を局所忍容性と定義した：発赤、腫脹、内出血、そう痒、疼痛。これらは、「なし」、「軽度」、「中等度」または「重度」の尺度を用いて評価し、必要に応じて注釈を付けた。

2.1　有害事象の解析

2.1.1　OI 試験

2.1.1.1　全有害事象

OI 試験での TEAE 発現率の概要を表 2.7.4- 7 に示す。hCG 投与後の全ての TEAE および ADR を、SOC および当該 PT 別に示した要約表はそれぞれ表 2.7.4- 25 および表 2.7.4- 26 に示す。

表 2.7.4- 7　OI 試験での TEAE 発現率の概要

TEAE の概要	EMR701173_002 試験		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)
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%)
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%)
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%)
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%)

5.3.5.1.1 /表 12.2.1 および 5.3.5.1.2、5.3.5.3/表 SA3 より作成

EMR701173_002 試験では、hCG 投与後に TEAE を発現した被験者が、u-hCG 群より MSJ-0011 群の方が多かった（MSJ-0011 群 61.1%、u-hCG 群 40.7%）。hCG 投与前の AE の発現率も MSJ-0011 群で高かった（MSJ-0011 群 27.8%、u-hCG 群 11.1%）。

また、少なくとも 1 件以上の ADR を報告した被験者の割合は、8209 試験の MSJ-0011 250 µg 群と比較して日本人の MSJ-0011 群が高かった（EMR701173_002 試験で 38.9%、8209 試験で 23.2%）。

逆に、注射部位反応（器官別大分類：一般・全身障害および投与部位の状態）は、日本人と比較して海外の u-hCG 群でより多く認められた。詳細は 2.1.6.1.1 項に記述されている。

SAE の発現率は EMR701173_002 試験及び 8209 試験の両試験とも低かった（MSJ-0011 250 μg SC 群で 2.0%、u-hCG 5000 IU 群で 5.1%）。MSJ-0011 250 μg SC 群の 1 名の被験者（EMR701173_002 試験）が、少なくとも 1 件の因果関係が否定できない SAE を発現した。

2.1.1.2　比較的よく見られる有害事象

EMR701173_002 試験または 8209 試験のいずれかの投与群で、発現率が≥2%の全ての TEAE を表 2.7.4- 8 に示す。試験毎の表はモジュール 2.7.6、表 2.7.6-26 および表 2.7.6-39 を参照のこと。

MSJ-0011 群において比較的よく見られる TEAE（発現率≥2%）は、以下の 4 つの 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、感染症および寄生虫症、生殖系および乳房障害。

国内第 III 相 EMR701173_002 試験で最も多く報告された TEAE を含む SOC は、「生殖系および乳房障害」（MSJ-0011 群：31.5%、u-hCG 群：25.9%）であり、有害事象の重症度は投与群間で同様であった。8209 試験では、この SOC について投与群間での差は認められなかった（MSJ-0011 群：7.1%、u-hCG 群：8.1%）。EMR701173_002 試験では、SOC「感染症および寄生虫症」に属する TEAE の発現率は、MSJ-0011 群で 16.7%、u-hCG 群で 3.7%であった。この SOC に属する TEAE は膀胱炎（MSJ-0011 群： 7.4%、u-hCG 群：0.0%）および鼻咽頭炎（MSJ-0011 群：7.4%、u-hCG 群：3.7%）であったが、これらは MSJ-0011 の関連性の説明が困難であるため、偶発的な感染症と考えられる。SOC「胃腸障害」もまた u-hCG 群に比べて MSJ-0011 群での発現率が高く（MSJ-0011 群： 11.1%、u-hCG 群：3.7%）、腹痛と便秘の両方が MSJ-0011 群で 3.7%、u-hCG 群で 0.0%であった。これらは MSJ-0011 の既知の副作用である。

海外で実施された第 III 相 8209 試験での TEAE 発現率の差は、おもに SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象の発現率の差による（MSJ-0011 群：16.2%、u-hCG 群：34.3%）ものである。

これらのデータより、日本で実施された第 III 相 EMR701173_002 試験と海外で実施された第 III 相 8209 試験との間で比較的よく見られる TEAE の発現率に差が認められたが、MSJ-0011 および u-hCG の既知の安全性プロファイルと異なる傾向は認められなかった。

表 2.7.4- 8　　OI 試験で比較的よく見られる TEAE の要約表：安全性解析対象集団

比較的よく見られる TEAE 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 TEAE を 1 件以上発現した被験者数 (%)		33 (61.1%)	11 (40.7%)	26 (26.3%)	39 (39.4%)	59 (38.6%)	50 (39.7%)
胃腸障害		6 (11.1%)	1 (3.7%)	5 (5.1%)	3 (3.0%)	11 (7.2%)	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	2 (3.7%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	3 (3.0%)	4 (2.6%)	3 (2.4%)
	便秘	2 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態		8 (14.8%)	4 (14.8%)	16 (16.2%)	34 (34.3%)	24 (15.7%)	38 (30.2%)
	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%)	2 (7.4%)	2 (2.0%)	17 (17.2%)	7 (4.6%)	19 (15.1%)
	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%)
感染症および寄生虫症		9 (16.7%)	1 (3.7%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	10 (6.5%)	3 (2.4%)
	膀胱炎	4 (7.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (2.6%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	4 (7.4%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (2.6%)	1 (0.8%)
生殖系および乳房障害		17 (31.5%)	7 (25.9%)	7 (7.1%)	8 (8.1%)	24 (15.7%)	15 (11.9%)
	卵巣嚢胞	6 (11.1%)	3 (11.1%)	2 (2.0%)	4 (4.0%)	8 (5.2%)	7 (5.6%)
	卵巣過剰刺激症候群	8 (14.8%)	4 (14.8%)	3 (3.0%)	0 (0.0%)	11 (7.2%)	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 TEAE を、比較的よく見られる TEAE と定義した。
5.3.5.3/表 I7 より作成

2.1.1.3 比較的よく見られる副作用

比較的よく見られるADRは、以下の3つの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。

EMR701173_002試験では、u-hCG群に比べてMSJ-0011群でADRの発現率が高かった（MSJ-0011群：38.9%、u-hCG群：29.6%）（表 2.7.4- 9、試験毎のデータはモジュール2.7.6、2.6.7.1.2項参照）。このADR発現率の偏りは、SOC「生殖系および乳房障害」に属するADRの発現率の差で説明することが可能である（MSJ-0011群：22.2%、u-hCG群：14.8%）。この内、OHSSの発現率は、MSJ-0011群およびu-hCG群間で同程度であった（両群ともに14.8%）。8209試験では、このSOCに属するよく見られるADRの発現率に群間差はみられなかった（MSJ-0011群：5.1%、u-hCG群：7.1%）。OHSSについては2.1.6.2.1項にて述べる。

8209試験では、1つ以上の比較的よく見られるADRを発現した被験者がMSJ-0011群に比べてu-hCG群で多かった（MSJ-0011群：23.2%、u-hCG群：39.4%）。この発現率の偏りは、おもにSOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に属するADRの発現率の差によるものであった（MSJ-0011群：16.2%、u-hCG群：34.3%）。

OI試験（EMR701173_002試験および8209試験）の併合データでは、ADRを1件以上発現した被験者数は、MSJ-0011群（153名中44名、28.8%）に比べてu-hCG群（126名中47名、37.3%）で多かった。この差は、おもにSOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に属するADRの発現率の差によるものであった（MSJ-0011群：15.7%、u-hCG群：29.4%）。このSOCで多く報告されたADRは、注射部位紅斑［MSJ-0011群：4.6%（7名）、u-hCG群：14.3%（18名）］および注射部位疼痛［MSJ-0011群：6.5%（10名）、u-hCG群15.1%（19名）］であった。

その他のSOCについては、比較的よく見られるADRの発現率は両投与群で同様であった。

「胃腸障害」以外の比較的よく見られるADRでは、MSJ-0011群とu-hCG群間に発現率の偏りが認められたが、これらのデータから、MSJ-0011およびu-hCGで新たな安全性の所見は認められなかった。

表 2.7.4-9　　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 より抜粋

2.1.2　ART 試験

2.1.2.1　全有害事象

hCG 投与後の全 TEAE および全 ADR を、SOC および当該 PT 別に示した要約表を、それぞれ表 2.7.4-27 および表 2.7.4-28 に示す。

表 2.7.4-10 に TEAE 発現率の概要を示す。

表 2.7.4-10　ART 試験での TEAE 発現率の概要

TEAE の概要	海外第 III 相 7648 試験・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%)
SAE の概要	海外第 III 相 7648 試験・7927 試験・9073 試験					
	MSJ-0011			u-hCG		
	250 μg SC (N = 236)	500 μg SC (N = 89)	全体 (N = 325)	5000 IU SC/IM(N = 133)	10000 IU IM (N = 96)	全体 (N = 229)
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 5.3.5.1.3~5.3.5.1.5/治験総括報告書より作成

7648 試験では、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 TEAE が認められた。7927 試験では、MSJ-0011 250 μg 群で 95 名中 44 名（46.3%）、MSJ-0011 500 μg 群で 89 名中 51 名（57.3%）、u-hCG 群で 96 名中 37 名（38.5%）に TEAE が認められた。試験毎の詳細はモジュール 2.7.6、2.8.7.1.1 および 2.9.7.1.1 を参照のこと。

ART 試験での併合データでは、少なくとも 1 つ以上の TEAE を発現した被験者の割合は、MSJ-0011 群（41.6%）と u-hCG 群（41.8%）で同等であった。併合した MSJ-0011 投与群内では、TEAE、ADR、SAE、SADR の全てにおいて低用量の 250 μg 群のほうが、高用量である 500 μg 群と比較して発現率が低い傾向にあった。

2.1.2.2　比較的よく見られる有害事象

7648試験および7927試験で、MSJ-0011またはu-hCGのいずれかを投与した被験者（併合データ）で比較的よく見られるTEAE（いずれかの群で発現率が≥2%のTEAE）を各々表 2.7.4-11及び表 2.7.4-12に示す。

さらに、これらのART試験2試験の併合データで、いずれかの群で発現率が≥2%のTEAEを表2.7.4-13に示す。この7648試験および7927試験の併合データ（安全性解析対象集団）については、IMP別および治療群別に示した。

比較的よく見られるTEAEは、以下の6つの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。

比較的よく見られるTEAEを1件以上発現した被験者の割合は、MSJ-0011（250および500 μg SC）群で281名中117名（41.6%）、u-hCG（5000 IUおよび10000 IU IM／SC）群で189名中79名（41.8%）とほぼ同程度であった。併合されたMSJ-0011群内では、500 μg群と比較して250 μg群の方がより発現率が低い傾向にあった。

TEAEが最も多く報告されたSOCは「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。このSOCに属するTEAEの発現率は、MSJ-0011群（250 μg群：12.5%、500 μg群：7.9%）やu-hCG 10000 IU IM群（3.1%）に比べて、u-hCG 5000 IU SC群（41.9%）で高かった。最も多く報告されたTEAEは、注射部位関連事象（注射部位内出血、注射部位不快感、注射部位紅斑、注射部位疼痛）であり、それらの発現率はu-hCG 5000 IU SC群でそれぞれ8.6%（8名）、2.2%（2名）、20.4%（19名）、21.5%（20名）であり、MSJ-0011 250 μg SC群でそれぞれ3.6%（7名）、0.0%（0名）、2.1%（4名）、4.7%（9名）であった。

その他に多く報告されたTEAEは「処置による疼痛」（SOC：傷害、中毒および処置合併症）であり、MSJ-0011 250 μg SC群での発現率が7.3%（14名）と、u-hCG 5000 IU SC群（0.0%、0名）と比較して高かったが、MSJ-0011 500 μg SC群での発現率（16.9%、15名）よりは低かった。

SOC「胃腸障害」に属する比較的よく見られるTEAEでは、腹痛、悪心、嘔吐の発現率がMSJ-0011 250 μg SC群（4.7%、3.6%、3.1%）でu-hCG 5000 IU SC群（0.0%、1.1%、0.0%）と比較して高かったものの、u-hCG 10000 IU IM群（5.2%、6.3%、4.2%）およびMSJ-0011 500 μg SC群（7.9%、12.4%、6.7%）よりは低かった。

OHSS（SOC：生殖系および乳房障害）は、MSJ-0011 250 μg SC群（2.1%）、u-hCG 5000 IU SC群（1.1%）、u-hCG 10000 IU IM群（3.1%）に比べてMSJ-0011 500 μg SC群（9.0%）での発現率が高かった。OHSSの詳細は、2.1.6.2.2項に示す。

MSJ-0011およびu-hCGに関して新たな所見は認められず、これらのデータは対象集団で予測されるTEAEにおおむね一致した。

表 2.7.4- 11 比較的よく見られる TEAE（7648 試験）：安全性解析対象集団

有害事象	本剤 250 μg 群 (97 例)	u-hCG 5000 IU 群 (93 例)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	22 例 (22.7%)	42 例 (45.2%)
注射部位疼痛	7 例 (7.2%)	20 例 (21.5%)
注射部位紅斑	3 例 (3.1%)	19 例 (20.4%)
注射部位内出血	6 例 (6.2%)	8 例 (8.6%)
腹痛	3 例 (3.1%)	0 例 (0%)
浮動性めまい	0 例 (0%)	2 例 (2.2%)
注射部位不快感	0 例 (0%)	2 例 (2.2%)

表 2.7.4- 12 比較的よく見られる TEAE（7927 試験）：安全性解析対象集団

有害事象	本剤 250 μg 群 (95 例)	本剤 500 μg 群 (89 例)	u-hCG 10000 IU 群 (96 例)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	44 例 (46.3%)	51 例 (57.3%)	37 例 (38.5%)
処置による疼痛	14 例 (14.7%)	15 例 (16.9%)	11 例 (11.5%)
悪心	7 例 (7.4%)	11 例 (12.4%)	6 例 (6.3%)
腹痛	6 例 (6.3%)	7 例 (7.9%)	5 例 (5.2%)
嘔吐	5 例 (5.3%)	6 例 (6.7%)	4 例 (4.2%)
卵巣過剰刺激症候群	3 例 (3.2%)	8 例 (9.0%)	3 例 (3.1%)
腟出血	2 例 (2.1%)	5 例 (5.6%)	5 例 (5.2%)
骨盤痛	3 例 (3.2%)	2 例 (2.2%)	2 例 (2.1%)
腹部膨満	2 例 (2.1%)	0 例 (0%)	4 例 (4.2%)
頭痛	2 例 (2.1%)	3 例 (3.4%)	1 例 (1.0%)
注射部位疼痛	2 例 (2.1%)	3 例 (3.4%)	1 例 (1.0%)
処置による悪心	1 例 (1.1%)	3 例 (3.4%)	2 例 (2.1%)
浮動性めまい	2 例 (2.1%)	1 例 (1.1%)	2 例 (2.1%)
異所性妊娠	1 例 (1.1%)	2 例 (2.2%)	2 例 (2.1%)
発疹	3 例 (3.2%)	1 例 (1.1%)	1 例 (1.0%)
腹部不快感	0 例 (0%)	1 例 (1.1%)	2 例 (2.1%)
下痢	2 例 (2.1%)	0 例 (0%)	1 例 (1.0%)
排尿困難	2 例 (2.1%)	1 例 (1.1%)	0 例 (0%)
発熱	2 例 (2.1%)	0 例 (0%)	1 例 (1.0%)
疲労	0 例 (0%)	2 例 (2.2%)	0 例 (0%)
不眠症	2 例 (2.1%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
鼻咽頭炎	2 例 (2.1%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)

表 2.7.4- 13　　ART 試験で比較的よく見られる TEAE の要約表：安全性解析対象集団

比較的よく見られる TEAE 器官別大分類 基本語	海外で実施した ART 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)	合計 (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 TEAE を 1 件以上発現した被験者数（%）	66 (34.4%)	51 (57.3%)	117 (41.6%)	42 (45.2%)	37 (38.5%)	79 (41.8%)
胃腸障害	16 (8.3%)	16 (18.0%)	32 (11.4%)	2 (2.2%)	16 (16.7%)	18 (9.5%)
腹部不快感	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)	3 (1.6%)
腹部膨満	2 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	4 (4.2%)	4 (2.1%)
腹痛	9 (4.7%)	7 (7.9%)	16 (5.7%)	0 (0.0%)	5 (5.2%)	5 (2.6%)
悪心	7 (3.6%)	11 (12.4%)	18 (6.4%)	1 (1.1%)	6 (6.3%)	7 (3.7%)
嘔吐	6 (3.1%)	6 (6.7%)	12 (4.3%)	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	24 (12.5%)	7 (7.9%)	31 (11.0%)	39 (41.9%)	3 (3.1%)	42 (22.2%)
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	7 (3.6%)	1 (1.1%)	8 (2.8%)	8 (8.6%)	0 (0.0%)	8 (4.2%)
注射部位不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
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	9 (4.7%)	3 (3.4%)	12 (4.3%)	20 (21.5%)	1 (1.0%)	21 (11.1%)
傷害、中毒および処置合併症	16 (8.3%)	18 (20.2%)	34 (12.1%)	0 (0.0%)	13 (13.5%)	13 (6.9%)
処置による悪心	1 (0.5%)	3 (3.4%)	4 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	2 (1.1%)
処置による疼痛	14 (7.3%)	15 (16.9%)	29 (10.3%)	0 (0.0%)	11 (11.5%)	11 (5.8%)
神経系障害	5 (2.6%)	6 (6.7%)	11 (3.9%)	2 (2.2%)	4 (4.2%)	6 (3.2%)
浮動性めまい	2 (1.0%)	1 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (2.2%)	2 (2.1%)	4 (2.1%)
頭痛	2 (1.0%)	3 (3.4%)	5 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.5%)	2 (2.2%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	2 (1.1%)

比較的よく見られる TEAE 器官別大分類 基本語		海外で実施した ART 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)	合計 (N=281)	5000 IU SC (N=93)	10000 IU IM (N=96)	全体 (N=189)
	異所性妊娠	1 (0.5%)	2 (2.2%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	2 (1.1%)
生殖系および乳房障害		14 (7.3%)	18 (20.2%)	32 (11.4%)	1 (1.1%)	10 (10.4%)	11 (5.8%)
	OHSS	4 (2.1%)	8 (9.0%)	12 (4.3%)	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%)
	腟出血	3 (1.6%)	5 (5.6%)	8 (2.8%)	0 (0.0%)	5 (5.2%)	5 (2.6%)

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 TEAE を、比較的よく見られる TEAE と定義した。
5.3.5.3/Table I8 より作成

2.1.2.3 比較的よく見られる副作用

ART 試験で MSJ-0011 または u-hCG のいずれかを投与した被験者で比較的よく見られる ADR（いずれかの群で発現率が≥2%の ADR）を、表 2.7.4- 14 に示す。この 7648 試験および 7927 試験の併合データ（安全性解析対象集団）は、IMP 別および治療群別に示されている。

比較的よく見られる ADR は、以下の 6 つの 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。

全体として、比較的よく見られる ADR を 1 件以上発現した被験者数の割合は、MSJ-0011 群に比べて、u-hCG 群で高かった：MSJ-0011 群：29.2%（281 名中 82 名）、u-hCG 群：34.9%（189 名中 66 名）。比較的よく見られる ADR の発現率は、MSJ-0011 500 μg SC 群（41.6%、37 名）、u-hCG 5000 IU SC 群（44.1%、41 名）および u-hCG 10000 IU IM 群（26.0%、25 名）に比べて、MSJ-0011 250 μg SC 群（23.4%、45 名）で低かった。この結果から、申請用量 250 μg での MSJ-0011 SC 投与が、高用量 500 μg での MSJ-0011 SC 投与および u-hCG 投与と比較して忍容性が良好であることが示唆された。

ADR が最も多く報告された SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。この SOC での発現率は、MSJ-0011 250 μg SC 群（10.4%）、MSJ-0011 500 μg SC 群（7.9%）および u-hCG 10000 IU IM 群（2.1%）と比べて、u-hCG 5000 SC IU 群（40.9%）で高かった。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。u-hCG 10000 IU IM 群では、「注射部位紅斑」は報告されず、「注射部位疼痛」が 1 名（1.0%）で報告された。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 群で 0.0%に対し 250 μg 群で 2.1%、注射部位疼痛の発現率が 500 μg 群で 3.4%に対し 250 μg 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。

SOC「胃腸障害」では、MSJ-0011 250 μg SC 群での発現率が u-hCG 5000 IU SC 群と比較して高い ADR として腹痛（MSJ-0011 250 μg 群 2.1%、u-hCG 5000 IU 群 0.0%）、悪心（MSJ-0011 250 μg 群 3.1%、u-hCG 5000 IU 群 0.0%）、嘔吐（MSJ-0011 250 μg 群 2.6%、u-hCG 5000 IU 群 0.0%）が報告された。腹痛を除く事象の発現率は、u-hCG 10000 IU IM 群（悪心：6.3%、嘔吐：4.2%）と MSJ-0011 500 μg SC 群（悪心：6.7%、嘔吐：4.5%）で同様であった。

処置による疼痛（SOC：傷害、中毒および処置合併症）は、主に採卵後の疼痛であったが、MSJ-001 500 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。

OHSS（SOC：生殖系および乳房障害）もよく見られる 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。OHSS の詳細は、2.1.6.2.2 項に示す。

これらのデータは、MSJ-0011 および u-hCG のいずれにおいても予期せぬ重大な所見を示すことはなく、既知の安全性プロファイルとも概ね一致していた。

表 2.7.4- 14　　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 ART 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)	合計 (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%)

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 ART 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)	合計 (N=281)	5000 IU SC (N=93)	10000 IU IM (N=96)	全体 (N=189)
	腟出血	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/Table I8 より作成

2.1.3 死亡

本概要に記載した MSJ-0011 の全ての試験で、死亡は報告されていない。

2.1.4 その他の重篤な有害事象

2.1.4.1 OI 試験

OI 試験（EMR701173_002 試験および 8209 試験）で報告された全 SAE の試験別、試験の治療群別および併合された治療群別データを表 2.7.4- 15 に、全 SADR の試験別、試験の治療群別および併合された治療群別データを表 2.7.4- 16 に示す。また、SAE を 1 件以上発現した被験者の暴露状況、因果関係および重篤性を含む一覧表を表 2.7.4- 29 に示す。

MSJ-0011 群で 1 件以上の SAE を認めた被験者の割合は、EMR701173_002 試験（1.9%）、8209 試験（2.0%）のどちらも低かった。EMR701173_002 試験では、MSJ-0011 群で 1.9%（1 名）に対し、u-hCG 群では 0%（0 名）であった。

国内第 III 相試験 EMR701173_002 試験から、MSJ-0011 群で 1 件の卵巣過剰刺激症候群が報告された。この被験者は r-hFSH を hCG 投与後にも自己注射していた。8209 試験からは、MSJ-0011 群で胎児染色体異常（1 名）、稽留流産（1 名）が報告された。u-hCG 群では、心室中隔欠損症（1 名）、稽留流産（1 名）、自然流産（1 名）、人工流産（1 名）が報告された。双胎妊娠に至った 1 名の被験者から胎児死亡および新生児死亡が報告された。EMR701173_002 試験で MSJ-0011 250 μg SC 投与後に報告された「卵巣過剰刺激症候群」（1 名）を除き、これらの SAE はいずれも因果関係の評価で u-hCG と関連なしと判断された。

これらのデータから、新たな安全性の所見は認められなかった。

表 2.7.4- 15　OI 試験で報告された SAE の要約表：安全性解析対象集団

SAE 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)
SAE を 1 件以上発現した被験者数（%）	1 (1.9%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	5 (5.1%)	3 (2.0%)	5 (4.0%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)
胎児染色体異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
心室中隔欠損症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
新生児死亡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	3 (3.0%)	1 (0.7%)	3 (2.4%)
稽留流産	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)
自然流産	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
胎児死亡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
生殖系および乳房障害	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
卵巣過剰刺激症候群	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
外科および内科処置	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
人工流産	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)

5.3.5.3/表 I9 より抜粋

表 2.7.4- 16 OI 試験の SADR の要約表：安全性解析対象集団

SADR 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)
SADR を 1 件以上発現した被験者数（%）	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
卵巣過剰刺激症候群	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)

5.3.5.3/表 I9 より抜粋

2.1.4.2 ART試験

ART試験（評価資料：7648試験および7927試験、参考資料：9073試験）で報告された全てのSAEを表 2.7.4- 17 に、全てのSADRを表 2.7.4- 18 に、それぞれIMP別および併合データの治療群別に示す。また、SAE を 1 件以上発現した被験者の治療状況、因果関係および重篤性を含む一覧表を表2.7.4- 29 に示す。

全体的にみて、SAEを1件以上発現した被験者の割合は、u-hCG（5000 IU SC/IM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 SC／IM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%）。

最も多く報告されたSAEは、卵巣過剰刺激症候群（SOC：生殖系および乳房障害）であり、MSJ-0011 500 μg SC群で3.4%に対しMSJ-0011 250 μg SC群で0.4%、u-hCG 5000 IU SC／IM群で0.8%、u-hCG 10000 IU IM群で0.0%であった。また、異所性妊娠（SOC：妊娠、産褥および周産期の状態）は、u-hCG 10000 IU IM群（2.1%）とMSJ-0011 500 μg SC群（2.2%）で、MSJ-0011 250 μg SC群（0.4%）およびu-hCG 5000 IU SC／IM群（0.8%）より多く報告された。

SADRを1件以上発現した被験者の割合は、MSJ-0011 250 μg SC群（1.3%）、u-hCG 5000 IU SC/IM群（1.5%）およびu-hCG 10000 IU IM群（1.0%）間で同程度であった。これら3群に比べて、MSJ-0011 500 μg SC群のSADRの発現率は7.9%（7名）と高かった。同群で発現率が高かったことは、SADRとして報告されたSOC「生殖系および乳房障害」の発現率から説明することが可能である。

MSJ-0011 250 μg SC群で見られるSADRは、他の治療群と同様の傾向であった。最もよく見られるSADR（発現率が2%を超えるSADR）は、MSJ-0011 500 μg SC群の2.2%（2名）で見られる異所性妊娠であり、MSJ-0011 250 μg SC群では0.0%、u-hCG 5000 IU SC/IM群では0.8%、u-hCG 10000 IU IM群では1.0%であった。OHSSもまたMSJ-0011 500 μg SC群（3.4%）で他の治療群と比較して発現率が高かった（MSJ-0011 250 μg SC群：0.4%、u-hCG 5000 IU SC/IM群：0.8%、u-hCG 10000 IU IM群：0.0%）。

これらのデータから、申請用量250 μgでのMSJ-0011 SC投与とu-hCG投与との間で、SAEの種類および発現頻度に差がないことが示唆された。SAEのほとんどは1件のみの報告であった。SADRの発現率は低く、SAEおよびSADRの種類および発現率から、MSJ-0011に安全性の懸念は認められなかった。

表 2.7.4- 17 ART 試験の SAE の要約表：安全性解析対象集団

SAE 器官別大分類 基本語	海外で実施した ART 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)	合計 (N=325)	5000 IU SC/IM (N=133)	10000 IU IM (N=96)	全体 (N=229)
SAE を 1 件以上発現した被験者数（%）	9 (3.8%)	7 (7.9%)	16 (4.9%)	5 (3.8%)	2 (2.1%)	7 (3.1%)
心臓障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
徐脈	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
無脳症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胎児奇形	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
胃腸障害	3 (1.3%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹痛	3 (1.3%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)
虫垂炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
β 溶血性レンサ球菌感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
処置によるめまい	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
処置による低血圧	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
子宮頚部扁平上皮癌	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
失神寸前の状態	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
妊娠、産褥および周産期の状態	2 (0.8%)	2 (2.2%)	4 (1.2%)	2 (1.5%)	2 (2.1%)	4 (1.7%)
完全流産	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

SAE 器官別大分類 基本語		海外で実施した ART 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)	合計 (N=325)	5000 IU SC/IM (N=133)	10000 IU IM (N=96)	全体 (N=229)
	異所性妊娠	1 (0.4%)	2 (2.2%)	3 (0.9%)	1 (0.8%)	2 (2.1%)	3 (1.3%)
	胎児心疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
生殖系および乳房障害		1 (0.4%)	4 (4.5%)	5 (1.5%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
	子宮付属器捻転	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	卵巣過剰刺激症候群	1 (0.4%)	3 (3.4%)	4 (1.2%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)

備考：9073 試験は参考資料である。
5.3.5.3/表 I10 より抜粋

表 2.7.4- 18 ART 試験の SADR の要約表：安全性解析対象集団

SADR 器官別大分類 基本語	海外で実施した ART 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)	合計 (N=325)	5000 IU SC/IM (N=133)	10000 IU IM (N=96)	全体 (N=229)
SADR を 1 件以上発現した被験者数（%）	3 (1.3%)	7 (7.9%)	10 (3.1%)	2 (1.5%)	1 (1.0%)	3 (1.3%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
無脳症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
処置によるめまい	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
処置による低血圧	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
失神寸前の状態	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0%)	2 (2.2%)	2 (0.6%)	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (0.9%)
異所性妊娠	0 (0.0%)	2 (2.2%)	2 (0.6%)	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (0.9%)
生殖系および乳房障害	1 (0.4%)	4 (4.5%)	5 (1.5%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
子宮付属器捻転	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
卵巣過剰刺激症候群	1 (0.4%)	3 (3.4%)	4 (1.2%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)

備考：9073 試験は参考資料である。
5.3.5.3/表 I10 より抜粋

2.1.5 その他の重要な有害事象

EMR701173_002 試験および 7927 試験では、IMP は単回投与のため、TEAE による IMP 投与中止はない。

8209 試験、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、中止に至るその他の重要な TEAE は認められなかった。

2.1.6 器官系別または症候群別有害事象の解析

OI および ART の適応に共通して、MSJ-0011 に伴う TEAE として最もよく報告された SOC は、「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」であった（表 2.7.4-8 および表 2.7.4-13 参照）。

これらの SOC でよく見られる TEAE は、局所忍容性および OHSS に関連する事象であった。これらを以下の項で説明する。

2.1.6.1 局所忍容性

2.1.6.1.1 OI 試験

OI 試験での局所忍容性を表 2.7.4-19 に示す。

EMR701173_002 試験では、MSJ-0011 250 μg SC 群と u-hCG 5000 IU IM 群で、少なくとも 1 件以上の注射部位関連事象を認めた被験者の割合は差がなかった（どちらも 14.8%）。注射部位疼痛については MSJ-0011 群（3.7%）と比較して u-hCG 群（11.1%）で多く認められた。

MSJ-0011 は、EMR701173_002 試験では r-hCG 250 μg を含む液剤 0.5 mL を充填した単回使用シリンジとして、8209 試験では r-hCG 250 μg を含む凍結乾燥製剤（注射用水 1 mL に溶解して使用）として供給されている。MSJ-0011 250 μg SC 投与後に注射部位関連事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、EMR701173_002 試験と 8209 試験で同程度であり、両試験ともに約 15%であった（それぞれ 14.8%および 16.2%）。

8209 試験では、MSJ-0011 群（16.2%）と比較して u-hCG 群（34.3%）で注射部位関連事象がより多く認められた。症状別では、特に注射部位紅斑（MSJ-0011 群：2.0%、u-hCG 群：17.2%）注射部位疼痛（MSJ-0011 群：8.1%、u-hCG 群：16.2%）、注射部位内出血（MSJ-0011 群：2.0%、u-hCG 群：6.1%）で u-hCG 群での頻度が高かった。

これらの結果は、u-hCG 5000 IU SC と比較して申請用量における MSJ-0011 の忍容性が良好であることを示唆している。製剤の違いは、MSJ-0011 の安全性プロファイルに影響を与えなかった。

表 2.7.4- 19 OI 試験での局所忍容性：安全性解析対象集団

		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)
注射部位関連事象を 1 件以上発現した被験者数 (%)		8 (14.8%)	4 (14.8%)	16 (16.2%)	34 (34.3%)	24 (15.7%)	38 (30.2%)
	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%)	2 (7.4%)	2 (2.0%)	17 (17.2%)	7 (4.6%)	19 (15.1%)
	注射部位過敏反応	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	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%)
	注射部位腫脹	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)

備考：液剤の MSJ-0011 を用いたのは EMR701173_002 試験のみであった。8209 試験では、凍結乾燥製剤の MSJ-0011 を用いた。
5.3.5.3/表 I12 より引用

2.1.6.1.2　ART 試験

IMP 投与後に注射部位関連事象を 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（189 名）に比べて、MSJ-0011（250 および 500 μg SC）群（281 名）で低く、それぞれ 21.2%および 9.3%であった（表 2.7.4-20）。特に、注射部位紅斑（20.4%）、注射部位疼痛（21.5%）、注射部位内出血（8.6%）については、他の投与群と比較して u-hCG 5000 IU SC／IM 群で高かった。

MSJ-0011 の用量間の比較では、投与後に注射部位関連事象を発現した被験者数は、MSJ-0011 250 μg SC 群で 21 名（10.9%）、MSJ-0011 500 μg SC 群で 5 名（5.6%）であった。この所見を説明することは困難であり、偶発的なものと考えられる。

これらの結果から、hCG 投与後の局所忍容性について安全性の懸念は認められず、u-hCG に比べて MSJ-0011 で忍容性が良好であることが示された。

表 2.7.4- 20 ART 試験での局所忍容性：安全性解析対象集団

		海外の第 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)
注射部位関連事象を 1 件以上発現した被験者数（%）		21 (10.9%)	5 (5.6%)	26 (9.3%)	39 (41.9%)	1 (1.0%)	40 (21.2%)
	注射部位内出血	7 (3.6%)	1 (1.1%)	8 (2.8%)	8 (8.6%)	0 (0.0%)	8 (4.2%)
	注射部位不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
	注射部位紅斑	4 (2.1%)	0 (0.0%)	4 (1.4%)	19 (20.4%)	0 (0.0%)	19 (10.1%)
	注射部位肉芽腫	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位血腫	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位炎症	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	9 (4.7%)	3 (3.4%)	12 (4.3%)	20 (21.5%)	1 (1.0%)	21 (11.1%)
	注射部位そう痒感	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位反応	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位腫脹	1 (0.5%)	1 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
	注射部位蕁麻疹	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

備考：両試験共に MSJ-0011 は凍結乾燥製剤を用いた。
5.3.5.3/表 I13 より引用

2.1.6.2　OHSS

OI 試験および ART 試験で hCG を投与した被験者の OHSS の発現率およびその重症度を表 2.7.4-21 に要約する。同表には、4 つの評価資料（EMR701173_002 試験、8209 試験、7648 試験、7927 試験）のデータのみを含めた。同表は、適応別および治療群別に示した。

2.1.6.2.1　OI 試験

表 2.7.4- 21 に示したとおり、OHSS の発現率は OI 試験（EMR701173_002 試験および 8209 試験）全体で低かったが、海外第 III 相 8209 試験（MSJ-0011 群：3.0%、u-hCG 群：0.0%）と比較して、国内第 III 相 EMR701173_002 試験（MSJ-0011 群・u-hCG 群共に 14.8%）で高かった。この発現率の違いの理由としては、EMR701173_002 試験の対象に PCOS の患者を含むこと（卵巣内に既に多数の卵胞を有する場合はゴナドトロピンに対し過剰な反応を示す傾向があり、OHSS の発症リスクが高い[1]）、海外と国内で異なる 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と考えられるが、臨床での OHSS 評価の地域間の違いによる可能性はある。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。

OHSS は、大部分が軽度～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 名で報告された。このうち 1 名の OHSS は SAE と判断された。治験責任医師の記述によると、この SAE と判断された OHSS は、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。この SAE と判断された OHSS は、治験責任医師による評価で、MSJ-0011 および r-hFSH に関連ありと判断された。

u-hCG 群ではいずれの試験でも重篤な OHSS は報告されなかった。

OHSS の大部分は軽度～中等度であり、8209 試験と比較して EMR 701173_002 で発現率が高かったことは、MSJ-0011 の安全性プロファイルに影響を与えるものではないと判断される。以上から、MSJ-0011 使用下における OHSS について、重症度や発現状況に基づき新たな注意喚起を要する必要性はないと判断した。

2.1.6.2.2　ART 試験

OHSS の発現率は、7648 試験と比較して 7927 試験で発現率が高かった。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%）の約 3 倍の発現率を認めた。

これらの OHSS は、ほとんどが非重篤であり、重症度も軽度～中等度であった。MSJ-0011 250 μg SC 群に重度の OHSS は報告されなかった。なお、MSJ-0011 250 μg SC 群で 1 名（中等度）、MSJ-0011 500 μg SC 群 3 名（重度 2 名、中等度 1 名）および u-hCG 5000 IU SC 群 1 名（重度）の計 5 名で重篤な OHSS が報告された。

表 2.7.4- 21 OHSS の発現率：安全性解析対象集団

	適応	試験番号	治療群	被験者数	軽度の OHSS	中等度の OHSS	重度の OHSS	全 OHSS
全 OHSS	OI	EMR701173_002 試験	MSJ-0011 250 µg SC	54 名	4 (7.4%)	2 (3.7%)	2 (3.7%)	8 (14.8%)
			u-hCG 5000 IU IM	27 名	2 (7.4%)	2 (7.4%)	0 (0.0%)	4 (14.8%)
		8209 試験	MSJ-0011 250 µg SC	99 名	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (3.0%)
			u-hCG 5000 IU SC	99 名	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ART	7648 試験	MSJ-0011 250 µg SC	97 名	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
			u-hCG 5000 IU SC	93 名	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
		7927 試験	MSJ-0011 250 µg SC	95 名	1 (1.1%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	3 (3.2%)
			MSJ-0011 500 µg SC	89 名	1 (1.1%)	5 (5.6%)	2 (2.2%)	8 (9.0%)
			u-hCG 10000 IU IM	96 名	2 (2.1%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (3.1%)
非重篤な OHSS	OI	EMR701173_002 試験	MSJ-0011 250 µg SC	54 名	4 (7.4%)	2 (3.7%)	1 (1.9%)	7 (13.0%)
			u-hCG 5000 IU IM	27 名	2 (7.4%)	2 (7.4%)	0 (0.0%)	4 (14.8%)
		8209 試験	MSJ-0011 250 µg SC	99 名	2 (2.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.0%)
			u-hCG 5000 IU SC	99 名	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ART	7648 試験	MSJ-0011 250 µg SC	97 名	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
			u-hCG 5000 IU SC	93 名	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		7927 試験	MSJ-0011 250 µg SC	95 名	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)
			MSJ-0011 500 µg SC	89 名	1 (1.1%)	4 (4.5%)	0 (0.0%)	5 (5.6%)
			u-hCG 10000 IU IM	96 名	2 (2.1%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (3.1%)
重篤な OHSS	OI	EMR701173_002 試験	MSJ-0011 250 µg SC	54 名	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)
			u-hCG 5000 IU IM	27 名	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		8209 試験	MSJ-0011 250 µg SC	99 名	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			u-hCG 5000 IU SC	99 名	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ART	7648 試験	MSJ-0011 250 µg SC	97 名	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

	適応	試験番号	治療群	被験者数	軽度の OHSS	中等度の OHSS	重度の OHSS	全 OHSS
			u-hCG 5000 IU SC	93 名	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
		7927 試験	MSJ-0011 250 µg SC	95 名	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
			MSJ-0011 500 µg SC	89 名	0 (0.0%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	3 (3.4%)
			u-hCG 10000 IU IM	96 名	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

5.3.5.3/表 I11 より引用

2.1.6.3　多胎妊娠

多胎妊娠とは、2 個以上の胎嚢、心拍を伴う 2 個以上の胎児心臓または 2 児以上の出生児が記録されることと定義した。

2.1.6.3.1　OI 試験

EMR701173-002 試験で、試験中に 1 個以上の胎児心臓が認められた被験者は 23 名であった。このうち 15 名（27.8%）が MSJ-0011 250 μg SC 群、8 名（29.6%）が u-hCG 5000 IU IM 群であった。MSJ-0011 250 μg SC 群の 1 名（6.7%）で 2 つの胎嚢および 2 つの胎児心臓が確認された。多胎妊娠はこの MSJ-0011 群の 1 名のみであり、対照群では認められなかった。

8209 試験では、超音波検査により、計 9 名の多胎妊娠が確認された。このうち 3 名（3.0%）が MSJ-0011 250 μg SC 群、6 名（6.1%）が u-hCG 5000 IU SC 群であった。MSJ-0011 250 μg SC 群の 1 名は、超音波検査で 2 個の胎嚢および 1 個の胎児心臓が確認されたが、単胎出産に至った。u-hCG 群の 1 名は、超音波検査で 3 個の胎嚢および 3 個の胎児心臓が確認されたが、完全流産に至った。超音波検査で 2 個の胎嚢および 2 個の胎児心臓が確認された u-hCG 群の他 1 名は、CTR 作成時点で妊娠継続中であった。

全体的にみて多胎妊娠の発現率は低く、両試験のいずれの治療群でも、新たな所見は認められなかった。

2.1.6.3.2　ART 試験

7927 試験では、無作為割付けした被験者 275 名のうち計 112 名（40.7%）が試験中に妊娠した。臨床的妊娠は、このうち 98 名（35.6%）であった。多胎妊娠は 33 名で確認された。内訳は MSJ-0011 250 μg 群で出産した 29 名中 9 名（31.0%）、MSJ-0011 500 μg 群で出産した 27 名中 10 名（37.0%）、u-hCG 10000 IU IM 群で出産した 28 名中 14 名（50.0%）であった。

7648 試験では、計 66 名（35%）で妊娠が記録された。臨床的妊娠は、このうち 55 名（29%）であった。超音波検査の結果、被験者計 14 名（MSJ-0011 250 μg SC 群 8 名、u-hCG 5000 IU SC 群 6 名）で 2 個の胎嚢および 2 個の胎児心臓、被験者 1 名（u-hCG 5000 IU SC 群）で 2 個の胎嚢および 1 個の胎児心臓、被験者 1 名（MSJ-0011 250 μg SC 群、4-17）で 3 個の胎嚢および 3 個の胎児心臓が確認された。したがって、多胎妊娠は 16 名（MSJ-0011 250 μg SC 群 9 名、u-hCG 5000 IU SC 群 7 名）であった。超音波検査で胎嚢 1 個および胎児心臓 1 個が確認された被験者 2 名（いずれも u-hCG 群）が双胎出産に至ったため、実際の多胎妊娠数は MSJ-0011 250 μg SC 群 9 名（9.3%）および u-hCG 5000 IU SC/IM 群 9 名（9.7%）であった（p = 0.9586）。u-hCG 群の 1 名は、超音波検査で 2 個の胎嚢および 1 個の胎児心臓が確認されたが、単胎出産であった。MSJ-0011 SC 群の 1 名は、超音波検査で 2 個の胎嚢および 2 個の胎児心臓が確認されたが、完全流産に至った。

全体的にみて、多胎妊娠の発現率は各試験の治療群間で同程度であった。これらの試験で予期せぬ所見は認められなかった。

2.2 個別有害事象の文章による説明

2.2.1 OI 試験

2.1.6.2.1 項で報告したように、EMR701173_002 試験の MSJ-0011 群から 1 件の治験薬との因果関係が否定できない重篤な OHSS が報告された。この症例に関する記述情報はモジュール 2.7.6、2.6.7.2.4 項（参照）に記載する。

8209 試験の MSJ-0011 群では、「胎児染色体異常」および「稽留流産」が 1 件ずつ報告された。これらの SAE はいずれも、治験薬と関連なしと判断された。これらの症例に関する詳細は、モジュール 2.7.6、2.7.7.2.4 項（参照）に記載する。

2.2.2 ART 試験

7648 試験で報告された SAE の詳細は、モジュール 2.7.6、2.8.7.1.2.3 項（参照）に記載する。7927 試験から報告された SAE の詳細は、モジュール 2.7.6、2.9.7.1.3 項（参照）に記載する。

3 臨床検査値の評価

3.1 OI試験

全体として、血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査の治療前後の変化量で、臨床的に意義のある群間差は認めらなかった。

EMR701173_002 試験では、血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査についてベースラインと試験終了時の平均値に臨床的に意義のある変化は認めらなかった。

8209 試験では、両群ともに治療後にヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、リンパ球、好酸球、ナトリウム、カルシウム、クレアチニン、総蛋白、コレステロール、アラニンアミノトランスフェラーゼ／血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼおよびアルカリホスファターゼが統計的に有意な減少を認めた。一方、白血球数（white cell count；WBC）、好中球、単球、大細胞、血小板は、両群ともに治療後に有意な増加を認めた。血液学的検査および血液生化学的検査のこれらの変化は、臨床的に重要ではなく、卵胞発育刺激療法中の患者で通常観察される変化（すなわち、血液希釈および白血球増加）と一致するものであった。

3.2 ART試験

血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査の治療前後の変化量で、臨床的に意義のある群間差は認めらなかった。

7648 試験では、両群ともに治療後にヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、リンパ球、好酸球、ナトリウム、総ビリルビン、総蛋白および血糖が統計的に有意な減少を認めた。一方、白血球、好中球、単球、好塩基球、血小板、アラニンアミノトランスフェラーゼ/血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼは、両群ともに治療後に有位な増加を認めた。血液学的検査および血液生化学的検査のこれらの変化は、臨床的に重要ではなかった。7927 試験のすべての群で、平均 WBC および血小板に変化（増加）が認められた。これら以外に、血液学的臨床検査値に注目すべき変化はみられなかった。

両試験で抗 hCG 抗体の出現の有無を評価した。これらについては 5 項で記載する。

4 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

4.1 OI 試験

理学的検査の結果は治療前後で同様であり、いずれも正常であった。収縮期圧および拡張期圧のベースライン時から試験終了時までの変化について、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

4.2 ART 試験

理学的検査の結果は治療前後で同様であり、いずれも正常であった。

7648 試験では、心拍数と拡張期圧に統計的に有意な変化が認められた。安全性対象患者全体で心拍数は 1 分あたり平均 2.3 回（beats per minute ; bpm）増加し、拡張期圧が平均 1.7 mmHg 低下した。しかしこれらの変化は、臨床的に意義のある変化ではなかった。これらの所見は 7927 試験では確認されず、7927 試験の 3 群の収縮期圧および拡張期圧の変化量中央値はいずれも 0.0 であった。

5 抗体産生

OI 試験である 8209 試験、ART 試験である 7648 試験、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ため、日本人を対象とした EMR701173_002 試験では、抗 hCG 抗体検査は行われなかった。

6　特別な被験者集団および特殊な状況下での安全性

6.1　内因性要因

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(2.1.6.2.1項)。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。他の複数の内因性要因（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）の影響を適切に評価するには多変量解析が必要であるが、そのような解析は実施していない。

6.2　外因性要因

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。併用薬の使用は、6.3項を参照のこと。

喫煙、アルコール摂取および食習慣の本剤の安全性プロファイルへの影響に関する報告は市販後情報にもない。

6.3　薬物相互作用

MSJ-0011と他の薬剤との相互作用を特に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、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。しかし、一般的に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ため、ゴナドトロピン製剤とhCGを併用する場合は、それらの蓄積効果により合併症として発現することが予測される。これを主な理由として、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。

6.4　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。

市販後データで報告された本剤投与患者の子孫における先天異常に関しては、7.5項に示す。

本剤の母乳中への移行に関するデータはない。

6.5　過量投与

本項に記載した臨床試験のいずれでも、MSJ-0011 の過量投与は報告されていない。

本剤の対象となる患者集団で、企図的過量投与のリスクは高くない。

市販後調査のデータからは、本剤の過量投与による作用を明確に結論付けることはできない。現時点までに得られたデータの概要を 7.6 項に示す。

6.6　薬物乱用／誤用

臨床試験からは MSJ-0011 の乱用は報告されていない。市販後の投与実績にて本剤の誤用 6 件（男性 2 名および女性 4 名）が報告された。これらの誤用の目的は、男性では競技力向上、女性では体重減少であった。これらの報告は、市販後の使用患者数の調査を通じて収集されたが、これらの報告は極めてまれである。また、それに伴う AE の性質、重症度および転帰から（報告のあったものからのみであるが）、MSJ-0011 の既知の安全性プロファイルから逸脱した異常な傾向は認められなかった。

6.7　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。

6.8　自動車運転および機械操作に対する影響

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。

7 市販後データ

7.1 市販後データの概要

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本剤を投与し、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に本剤を投与し、排卵および黄体化を誘発する。

本剤の国際誕生日から 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）までの市販後の累積曝露量は、約 18615432 治療周期であると推定される。

14 年間の市販後経験にて、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が、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降、本剤の安全性プロファイルに重要な変更はない。

実際、無排卵性不妊症の女性を対象とした承認前の臨床試験（すなわち 7648 試験、7927 試験、8209 試験および 9073 試験）でも、本剤 250 µg 皮下投与は安全かつ忍容性良好で、免疫原性を示さないことが立証されている。臨床試験において最もよく見られる有害事象は、注射部位反応（疼痛、発赤、腫脹、内出血）であった。これらの事象の重症度は、ほとんどが軽度または中等度であった。安全性の理由により中止された臨床試験はない。

これまでの市販後調査から、ま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）で明らかにされた、本剤に対する重要なリスクを表 2.7.4- 22 に示す。

表 2.7.4- 22 本剤の重要な特定されたリスクおよび重要な潜在的リスク

重要な特定されたリスク	• OHSS およびその合併症 • 血栓塞栓事象（通常重度の OHSS に伴う） • アレルギー反応／過敏症反応 • 注射部位反応
重要な潜在的リスク	• 異所性妊娠* • 多胎妊娠* • 自然流産* • 先天異常 • 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* • 適応外使用*

*本剤の潜在的リスクである異所性妊娠、多胎妊娠、自然流産、過量投与、誤用、適応外使用および軽度の甲状腺刺激は、欧州医薬品庁（European Medicine Agency；EMA）からの要請により、2011 年に RMP に追加された。これらを RMP に含めることとした EMA の要請は、上述の事象（異所性妊娠、多胎妊娠、自然流産）または特殊な状況（過量投与、誤用、適応外使用）に対する本剤の安全性シグナルに基づいたものではなく、これらのリスクおよび特殊な状況を、欧州の製品特性概要（特に、「警告および使用上の注意」の項）に含めたことに対応する処置であった。これらの安全性事象および特殊な状況に関連する新たな安全性の所見は、2011 年以降認められていない。
5.3.6 PSUR/表 4 より引用

過去 14 年間に、EMA のファーマコビジランスリスク評価委員会（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee；PRAC）議事録などの文献や自発報告から検出・報告された有害事象のほとんどは、OHSS およびその合併症であった。

本剤の重要なリスク、すなわち（1）OHSS およびその合併症、（2）過敏症反応、（3）生殖器系癌、（4）先天異常、（5）過量投与に関連する累積安全性データの概要を以下に示す。各データの詳細はモジュール 5.3.6 を参照のこと。

誤用に関する市販後の報告は 6.6 項に示す。

7.2　OHSS

2014 年 9 月 19 日までに報告された OHSS（OHSS の症状および合併症も含む）を、以下の MedDRA 基本語（Preferred Term；PT）を含む改良 MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Query；SMQ）（MedDRA 17.1 版）を用いて、安全性データベースを検索した：卵巣過剰刺激症候群（10033266）、腹部不快感（10000059）、腹部膨満（10000060）、腹水（10003445）、異常体重増加（10000188）、体重増加（10047899）、血行動態不安定（10052076）、乏尿（10030302）、血液濃縮（10018873）および卵巣腫大（10033157）。この検索により、377 件の個別症例安全性報告（individual case safety report；ICSR）から計 556 件の事象が収集された。これら 556 件の事象の PT は、OHSS 関連が 320 件（ICSR：296 件）、腹部膨満／腹部不快感関連が 67 件（記載用語のほとんどは、腹部膨満感であった）、卵巣腫大関連が 7 件、腹水関連が 44 件、体重増加関連（独立した症状として報告された）が 7 件であった。

データロックポイント（2014 年 9 月 19 日）までの累積使用被験者数を考慮すると、OHSS 関連事象の総報告率は、10 万治療周期あたり 1.72 件であった。（少なくとも軽度～中等度の OHSS では）過小報告の可能性もあるが、ゴナドトロピン製剤を用いた ART 後の OHSS 発現率が 1 治療周期あたり 1～5%と推定されていることを考慮すると、この報告率は何らかのシグナルとなるものではない。また、これらの症例を解析した結果、軽度～中等度の OHSS に比べて重度の OHSS のリスクが高いという所見も認められず、軽度～中等度の OHSS が症例の大部分（99%超）を占めた。

重度の OHSS から卵巣捻転、腹膜腔出血、急性肺窮迫および血栓塞栓症などの様々な合併症に至る可能性があることは、既知のとおりである。合併症を伴う重度の OHSS（45 件）の累積報告を解析した結果、OHSS の合併症の報告用語「呼吸困難」のほとんどは、血栓塞栓事象（45 件中 7 件、15.6%）であった。2014 年 9 月 19 日までに当社に報告された血栓塞栓事象 7 件（1 件は死亡に至った）の概要を、表 2.7.4-30 に示す。

血栓症および血栓塞栓症は、重度の OHSS 下で生じる血管内から血管外への体液移動による血液濃縮に起因し、更に凝固能亢進状態を引き起こしやすいことから生じる[2]。

血栓塞栓事象7件は、重度のOHSS下または妊娠中（うち1件は双胎であった）に発現しており、頚部または脳の血栓症であった：頚静脈血栓症2件、脳（動脈または静脈）血栓症3件、虚血性脳卒中1件。卵巣刺激後またはOHSS後に観察される血栓症のほとんどは、上肢（鎖骨下静脈または腋窩静脈）、頚部（頚静脈）または頭蓋静脈洞の血栓症であるという報告がある[3]。しかし、卵巣刺激療法中の女性が、妊娠中または経口避妊薬服用中の女性よりも、このような特異的な部位で静脈血栓症を発現しやすいとするこの興味深い所見には、報告バイアスが関与している可能性がある[4]。これは、外因性要因（経口避妊薬など）または内因性要因（妊娠）により血清エストロゲン値が上昇した女性で、脳、頸部および上肢に血栓症が発現しやすいという事実は特に認められないからである。

これら7件の事象の交絡因子は、3件は被験者が比較的高齢（35，38，42歳）であり、1件は重大な複数の腹部手術歴（虫垂切除、開腹、ビルロートII法手術、幽門形成、十二指腸空腸吻合）、1件は弟に心疾患の既往歴および静脈炎の家族歴、3件が妊娠、1件が多嚢胞性卵巣症候群および橋本病であった。全体的にみて、自発報告で推定された因果関係を考慮すると、これら7件の大部分（7件中4件。残り3件は評価不能）は、企業による因果関係の評価で、本剤による排卵誘発と関連ありと判断された。ただし、これらの報告の解析から、報告された血栓塞栓事象は本剤のみに起因する可能性は低く、妊娠、併用した排卵刺激剤、OHSSの重症度、当該女性患者に固有のリスク因子が、血栓塞栓事象の発現に重要な役割を果たしている可能性の高いことが示唆された。

以上から、OHSSおよびその合併症（血栓塞栓事象を含む）の累積報告からは、本剤の良好な安全性プロファイルに影響を与えるほどの安全性上の懸念事項は認められないと結論付けた。

7.3　過敏症反応

国際誕生日である2000年9月20日から2014年2月11日までに報告されたアレルギー反応を、以下のMedDRA PTを含む改良SMQを用いて、安全性データベースを検索した：アナフィラキシー反応（20000021）、血管浮腫（20000024）、アナフィラキシーショック／アナフィラキシー様ショック（20000071）、過敏症（20000214）。この検索により、計52件の報告が収集された。

この52件中46件は非重篤であり、以下の皮膚反応と共に報告された：蕁麻疹、そう痒感を伴う紅斑、顔面浮腫、血管浮腫、末梢性浮腫および発疹（非重篤事象として倦怠感、咳嗽および浮動性めまいが同時に報告された）。46件のうち8件は、記載用語が「Ovitrelleへのアレルギー反応」、「軽度の全身性アレルギー反応」、「顔面のアレルギー反応」、「過敏症」および「薬物過敏症」であったが、詳細は不明であった。非重篤事象のうち計26件は、記載用語が「アレルギー反応」（PT：過敏症）であった。残り6件は重篤な過敏症として報告された。これらの症例に死亡例は認められなかった。この6件中4件は、企業による因果関係評価で、関連あるかもしれないと判断された。ただし、これらの報告のいずれでも、新たな安全性の所見は認められなかった。2001年以降に収集された累積データから、本剤の有効成分または添加物に対する過敏症反応が現れる可能性があるが、本剤が遺伝子組換え製剤であること、および不明確な不純物が存在しないことから、尿由来ゴナドトロピン製剤に比べて過敏症のリスクが低い可能性が高いことが示された。これは、以下の3つの点からも支持される。

- 第 1 に、本剤の 14 年間を超える市販後調査で、治療下での過敏症反応の疑い例または確定例の報告はまれであった。これらの事象の報告率は、2014 年 9 月 19 日時点で、10 万治療周期あたり 0.3 件と推定される。
- 第 2 に、これらの症例のほとんどは、非重篤な皮膚反応であった。報告はおもに発疹、全身性皮疹、蕁麻疹様皮疹、蕁麻疹またはそう痒反応（皮膚症状の発現の有無不明）であった。スティーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死融解症の報告はなかった。
- 第 3 に、hCG などの治療用タンパク質に対する望ましくない免疫反応が生じた場合、すなわち医薬品の免疫原性プロファイルでは、血清病様反応などの免疫複合体疾患につながる慢性疾患関連抗体が、臨床的意義はないが、理論的には一過的に出現する可能性がある。報告はすべて I 型過敏症反応であり、いずれの患者も後遺症なく回復した。

以上から、これまでの市販後調査に基づき、現時点までに報告された過敏症の症例は、本剤の良好なベネフィット／リスクバランスに影響を与えないと結論付けた。

7.4　生殖器系癌

2014 年 9 月 19 日までに報告された、本剤投与に伴う生殖器系癌の ICSR は 6 件であった。これら 6 件の ICSR の PT は、「女性乳癌」が 3 件、「乳癌」が 1 件、「浸潤性乳管癌」が 1 件、「子宮頚部扁平上皮癌」が 1 件であった。これら 6 件はいずれも重篤であり、医学的な確定診断を受けていた。

特定臓器への偏りは認められなかった。正規母集団での個々の癌の発現率を考慮すると（本剤の対象集団での疫学データがないため）、これらの 6 件は独立した症例であり、本剤の新たな安全性の懸念を示すものではないと判断される。

7.5　先天異常

報告によると、生児出生の約 2～3%で、重大な先天異常が認められる。一般集団と不妊症集団の基本的な相違、すなわち年齢（ART 集団は通常より高齢である）および不妊症の要因（感染症、ホルモン失調、精子異常など）を前提とすると、この発現率は不妊症集団で高くなると考えられる。この発現率の増加が推定されるが、その正確な発現率や病態生理学は不明である。Zhu らは、Danish Birth Cohort の解析から、不妊症夫婦では ART 実施の有無にかかわらず、先天異常のリスクが高いことを示している[5]。一方、他の試験データからも、IVF 特に ICSI による出生児は先天異常、特に筋骨格系および尿生殖器の先天異常のリスクが高く（約 1.3～2 倍）、その発現率は 8～10%と推定されることが示唆されている[6]。また Dudás らは、妊娠初期に hCG を投与した女性患者の子孫で検出可能な先天異常が現れる全体的なリスクは軽微であり、このリスクは他の要因（特に過去の自然流産の原因）と関連がある可能性があると結論付けている[7]。

市販後の投与実績では、本剤投与患者の子に 12 件の先天異常が報告された。なお、本剤投与患者の妊娠数は 5584629 件と推定される（市販後に曝露した患者の 30%が、1 治療周期後に妊娠したと仮定した）。これらの先天異常に、特定臓器への偏りは認められなかった。いずれの症例でも、母体（またはパートナー）の不妊の原因や ART の種類を交絡因子とみなすべきである。ART 前の母体への本剤の曝露と、子の先天異常との間の因果関係を支持するには、まだ十分なデータが得られていない。

7.6　過量投与

本剤の過量投与は個別報告として、現時点までに各国から報告されている。2000 年 10 月 20 日から 2014 年 9 月 19 日までに報告された過量投与を、以下の MedDRA PT を用いて、社内データベースで検索した：過量投与（10033295）、偶発的過量投与（10000381）、企図的過量投与（10022523）および処方に基づく過量投与（10051076）。その結果、6 件の個別報告から 8 件の事象の報告が収集された。

そのうち 1 件は、r-hFSH または hMG の過量投与の可能性の報告であったため、除外した（四胎妊娠女性に、hMG アンプルを 3 本ではなく 5 本投与した）。過量投与の報告 5 件の個別報告から 7 件の事象のうち、有害事象とともに報告された報告は、偶発的過量投与の可能性 1 件のみであった。本症例は 37 歳女性被験者で、r-hFSH および本剤投与後に腹痛が発現した［患者の誤解により、r-hFSH プレフィルドペンの中に本剤（量不明）を追加し投与がおこなわれた］。

市販後調査のデータからは、本剤の過量投与による作用を明確に結論付けることはできない。

以上、14 年間の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が、本承認申請にも使用した海外臨床試験成績に基づいた 2000 年（米国）および 2001 年（EU）で承認を取得して以降、MSJ-0011 の安全性プロファイルに重要な変化はないと結論付けられる。また、本剤のベネフィット／リスクバランス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。

8 参考文献

1 Ovarian hyperstimulation syndrome. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility and Sterility 2008;90:S188–93.

2 The management of ovarian hyperstimulation syndrome. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). 2006; Green-top Guideline No. 5.

3 Chan WS, Dixon ME. The "ART" of Thromboembolism: A Review of Assisted Reproductive Technology and Thromboembolic Complications. Thrombosis Research 2008; 121:713-26

4 Martinelli I, Bonomi B. Infertility and Thrombophilia. 2nd Int. Symp. On Women's Health. Thrombosis and Haemostasis. Thrombosis Research. 2007;119(Suppl.1): S1-S96.

5 Zhu JL, Basso O, Obel C, et al. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations:Danish national birth cohort 2006.

6 Kalra SK, Molinaro TA. The association of in-vitro fertilization and perinatal morbidity. SEMINARS IN REPRODUCTIVE MEDICINE. 2008; 423-35.

7 Dudás I, Czeizel AE, Bánhidy F. Possible teratogenic potential of human chorionic gonadotropin treatment–a population-based case-control study. The Open Drug Safety Journal(2). 2011;39-46.

9 付録

表 2.7.4- 23 WHOART 1996 コード用語と MedDRA 17.1 コード用語の対応表

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
ABCESS UNDER RIGHT BREAST	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	BREAST ABSCESS	INFECTIONS AND INFESTATIONS	BREAST ABSCESS	乳房膿瘍
ABDOMINAL "ACHING"	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	腹痛
ABDOMINAL ACHING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	腹痛
ABDOMINAL BLOATING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	FLATULENCE	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満
ABDOMINAL CRAMPING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	腹痛
	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	COLIC ABDOMINAL	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	腹痛
ABDOMINAL CRAMPING PAIN ASSOCIATED WITH VAGINAL BLEEDING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	COLIC ABDOMINAL	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	腹痛
	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	COLIC ABDOMINAL	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	VAGINAL HAEMORRHAGE	腟出血
ABDOMINAL CRAMPS	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	腹痛
	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	COLIC ABDOMINAL	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	腹痛
ABDOMINAL DISCOMFORT	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感
ABDOMINAL DISCOMFORT POST HCG	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL DISCOMFORT	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感
ABDOMINAL DISTENDED	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	ABDOMEN ENLARGED	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満
ABDOMINAL DISTENSION	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	ABDOMINAL DISTENSION	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満
ABDOMINAL DISTENTION	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	ABDOMEN ENLARGED	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満
ABDOMINAL PAIN	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	腹痛
ABDOMINAL PAIN AND DIARRHEA	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	腹痛
	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	DIARRHOEA	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	下痢
ABDOMINAL PAIN DUE TO FOLLICULAR GROWTH	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	腹痛

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
ABDOMINAL PAIN ON RIGHT SIDE	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	腹痛
ABDOMINAL PAIN POSTOP	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛
ABDOMINAL PAIN/CRAMPING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	腹痛
ABDOMINAL TENDERNESS WITH NAUSEA	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL TENDERNESS	腹部圧痛
	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	NAUSEA	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	悪心
ABDOMINAL TWITCH	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	ITCHING	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	PRURITUS	そう痒症
ACHES	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	MALAISE	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PAIN	疼痛
ACHING THROAT	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	THROAT SORE	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛
ACNE	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	ACNE	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ACNE	ざ瘡
ACUTE APPENDICITIS	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	APPENDICITIS	INFECTIONS AND INFESTATIONS	APPENDICITIS	虫垂炎
AFTER HCG INJECTION AT RIGHT SIDE OF ABDOMEN 2-3 MIN. DISINESS	CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	浮動性めまい
ALLERGY	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	ALLERGY	IMMUNE SYSTEM DISORDERS	HYPERSENSITIVITY	過敏症
ANXIETY	PSYCHIATRIC DISORDERS	ANXIETY	PSYCHIATRIC DISORDERS	ANXIETY	不安
ARRHYTHMIAS DURING OVUM PICKUP	HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS	ARRHYTHMIA	CARDIAC DISORDERS	ARRHYTHMIA	不整脈
ASTHENIA	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	ASTHENIA	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	無力症
BACK ACHE	MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS	BACK ACHE	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	BACK PAIN	背部痛

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
BACK INJURY ?SPRAIN	SECONDARY TERMS	TRAUMA NOS	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	LIGAMENT SPRAIN	靭帯捻挫
BACK PAIN	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	BACK PAIN	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	BACK PAIN	背部痛
	MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS	BACK PAIN	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	BACK PAIN	背部痛
BETA HEMOLYTIC STREPTOCOC INFECTION	RESISTANCE MECHANISM DISORDERS	INFECTION BACTERIAL	INFECTIONS AND INFESTATIONS	BETA HAEMOLYTIC STREPTOCOCCAL INFECTION	β溶血性レンサ球菌感染
BLEEDING FROM UTERUS	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	UTERINE HAEMORRHAGE	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	UTERINE HAEMORRHAGE	子宮出血
BLIGHTED OVUM	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	ABORTION MISSED	PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	BLIGHTED OVUM	枯死卵
BLOATING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	BLOATING	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満
	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	FLATULENCE	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満
BLOOD-CLOT DISCHARGE, PAINFUL VAGINAL BLEEDING	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	DYSMENORRHOEA	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	DYSMENORRHOEA	月経困難症
	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	VAGINAL HAEMORRHAGE	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	VAGINAL HAEMORRHAGE	腟出血
	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	VAGINAL PAIN	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	VULVOVAGINAL PAIN	外陰腟痛
BLOODSHOT R EYE	VISION DISORDERS	CONJUNCTIVITIS	EYE DISORDERS	OCULAR HYPERAEMIA	眼充血
BODY ACHES	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	MALAISE	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PAIN	疼痛
BRADYCARDIA	HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS	BRADYCARDIA	CARDIAC DISORDERS	BRADYCARDIA	徐脈
BREAST PAIN FEMALE	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	BREAST PAIN FEMALE	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	BREAST PAIN	乳房痛
BREAST TENDERNESS	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	BREAST PAIN FEMALE	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	BREAST TENDERNESS	乳房圧痛

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
BREASTS ACHING	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	BREAST PAIN FEMALE	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	BREAST PAIN	乳房痛
BRONCHITIS	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	BRONCHITIS	INFECTIONS AND INFESTATIONS	BRONCHITIS	気管支炎
BROWN PER VAGINA DISCHARGE	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	VAGINAL DISCHARGE	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	VAGINAL DISCHARGE	腟分泌物
BRUISE, PAIN, PAIN WHEN TOUCHING AT THE AMPOULE INJECTION SIDE, THE RIGHT SIDE OF THE ABD.	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
BRUISING	PLATELET,BLEEDING & CLOTING DISORDERS	PURPURA	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	CONTUSION	挫傷
BRUISING (AT INJECTION SITE)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING (AT THE INJECTION SITE)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING (RHCG INJECTION POINT)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING AFTER HCG-INJ	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING AFTER HCG-INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING AT INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING AT INJECTION SITE (L)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
BRUISING AT INJECTION SITE L ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING AT INJECTION SITE ON ABDOMEN (UHCG/PLACEBO)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING AT RHCG INJECTION POINT	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING AT SITE OF INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING AT THE AMPOULE INJECTION SITE (RIGHT SIDE OF ABD.)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING AT THE AMPOULE INJECTION SITE, RIGHT SIDE OF ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING AT THE LEFT SIDE OF THE ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING AT UHCG / PLACEBO SITE ON R ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING AT UHCG / PLACEBO SIZE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING L ABDOMEN AFTER METRODIN XP INJ	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING ON ABDOMEN AFTER METRODIN XP INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING ON L ABDOMEN AFTER METRODIN XP INJ	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
BRUISING ON L ABDOMEN AFTER METRODIN XP INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING ON LEFT ABDOMEN AFTER RHCG/PLACEBO INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING ON RIGHT SIDE OF ABDOMEN (INJECTION SITE)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING ON RIGHT SIDE OF ABDOMEN AFTER UHCG/PLACEBO INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING ON THE RIGHT SIDE OF ABDOMEN AT THE INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING ON THE RIGHT SIDE OF ABDOMEN AT THE SIGHT OF INJ.	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING R ABDOMEN AFTER METRODIN XP INJ	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING, ITCHING & REDNESS AT INJECTION SITES AFTER METRODIN XP	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE REACTION	注射部位反応
BURNING AT INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
BURNING AT THE RIGHT SIDE OF ABDOMEN AFTER AMPOULE INJ	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
BURNING DURING INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
BURNING SENSATION AT INJECTION SITE (ABDOMEN)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
BURNING SENSATION AT INJECTION SITE OF RHCG/PLACEBO	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
BURNS AT GONAL-F INJECTION SITES FOR 5 MINUTES AFTER EACH INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
C/O ABDOMINAL TENDERNESS & SPOTTING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL TENDERNESS	腹部圧痛
	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	INTERMENSTRUAL BLEEDING	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	VAGINAL HAEMORRHAGE	腟出血
C/O CRAMPING ON DEEP PALP	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	MUSCLE SPASMS	筋痙縮
C/O PAIN R KNEE, H/O CONGENITAL HEMANGIOMA	（記載なし）	ARTHRALGIA	CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	HAEMANGIOMA CONGENITAL	先天性血管腫
	（記載なし）	ARTHRALGIA	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	ARTHRALGIA	関節痛
C/O SHARP RLQ PAIN, NAUSEA, MODERATE OHSS	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN HYPERSTIMULATION	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME	卵巣過剰刺激症候群
CEPHALGIA	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	CEPHALGIA	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEADACHE	頭痛
CEPHALGIE	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	CEPHALGIA	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEADACHE	頭痛
CEPHALIA	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	CEPHALGIA	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEADACHE	頭痛
CERVICAL MUCUS PRODUCTION	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	CERVICAL HYPERSECRETION	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	CERVICAL DISCHARGE	子宮頚管分泌
CHEST INFECTION	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	TRACHEITIS	INFECTIONS AND INFESTATIONS	LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	下気道感染
COLD	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	RHINITIS	INFECTIONS AND INFESTATIONS	NASOPHARYNGITIS	鼻咽頭炎

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	UPPER RESP TRACT INFECTION	INFECTIONS AND INFESTATIONS	NASOPHARYNGITIS	鼻咽頭炎
COLD SYMPTOMS INCLUDING ITCHY THROAT, HEADACHE, FATIGUE	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	UPPER RESP TRACT INFECTION	INFECTIONS AND INFESTATIONS	NASOPHARYNGITIS	鼻咽頭炎
COMMON COLD	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	RHINITIS	INFECTIONS AND INFESTATIONS	NASOPHARYNGITIS	鼻咽頭炎
COMMON COLD SYNDROME	（記載なし）	INFECTION	INFECTIONS AND INFESTATIONS	NASOPHARYNGITIS	鼻咽頭炎
COMMON COLD-LIKE SYMPTOMS OF SORE THROAT, NASAL STUFFINESS, COUGH	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	UPPER RESP TRACT INFECTION	INFECTIONS AND INFESTATIONS	NASOPHARYNGITIS	鼻咽頭炎
COMPLAINED OF BRUISED FEELING ON SURFACE OF SKIN (ARMS & SHOULDERS)	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	SKIN DISORDER	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	CONTUSION	挫傷
COMPLETE ABORTION	FOETAL DISORDERS	ABORTION	PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	ABORTION COMPLETE	完全流産
CONGENITAL ABNORMALITY: CARDIAC MALFORMATION INTERVENTRICULAR COMMUNICATION	FOETAL DISORDERS	VENTRICULAR SEPTAL DEFECT	CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	VENTRICULAR SEPTAL DEFECT	心室中隔欠損症
CONGENITAL MALFORMATION: ANENCEPHALI	FOETAL DISORDERS	CONGENITAL ANOMALY NOS	CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	ANENCEPHALY	無脳症
CONGESTION	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	RHINITIS	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	NASAL CONGESTION	鼻閉
CONSTIPATION	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	CONSTIPATION	GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	便秘
COUGH	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	COUGHING	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	COUGH	咳嗽
CRAMPING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	MUSCLE SPASMS	筋痙縮

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
CRAMPING POSTOP	SECONDARY TERMS	POST-OPERATIVE PAIN	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛
CRAMPING WITH MUCOUS DISCHARGE	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	腹痛
	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	LEUKORRHOEA	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	SECRETION DISCHARGE	分泌物分泌
CYST DURING GONAL F	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN CYST	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN CYST	卵巣嚢胞
CYST LEFT OVARY	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN CYST	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN CYST	卵巣嚢胞
CYSTE (LEFT SIDE) 29 MM - CYSTE (LEFT SIDE) 20 MM	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN CYST	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN CYST	卵巣嚢胞
DECREASED RBC'S	RED BLOOD CELL DISORDERS	ANAEMIA	INVESTIGATIONS	RED BLOOD CELL COUNT DECREASED	赤血球数減少
DECREASED WBC'S	WHITE CELL AND RES DISORDERS	LEUCOPENIA	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少
DEEP OVULATION PAIN ON RIGHT SIDE	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN LOWER	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVULATION PAIN	排卵痛
DENTAL CAVITIES	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	TOOTH CARIES	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DENTAL CARIES	齲歯
DEPRESSION	PSYCHIATRIC DISORDERS	DEPRESSION	PSYCHIATRIC DISORDERS	DEPRESSION	うつ病
DEVELOPMENT OF ?ANDOMETRIOTIC CYST IN R OVARY	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN CYST	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	ENDOMETRIOSIS	子宮内膜症
DIAPHORESIS	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	SWEATING INCREASED	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	HYPERHIDROSIS	多汗症
DIARRHEA	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	DIARRHOEA	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	下痢
DIARRHOEA	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	DIARRHOEA	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	下痢
DISCOMFORT (PAIN) OF LEFT OVARY	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN LOWER	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	ADNEXA UTERI PAIN	子宮付属器痛

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
DISORIENTATION	PSYCHIATRIC DISORDERS	CONFUSION	PSYCHIATRIC DISORDERS	DISORIENTATION	失見当識
DIZZINESS	CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	浮動性めまい
DIZZINESS-FOR APPROX 5 MIN	CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	浮動性めまい
ECTOPIC PREGNANCY	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	PREGNANCY ECTOPIC	PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	ECTOPIC PREGNANCY	異所性妊娠
ECTOPIC PREGNANCY (R TUBAL ECTOPIC)	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	PREGNANCY ECTOPIC	PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	ECTOPIC PREGNANCY	異所性妊娠
ELEVATED ALT + ALK. FOS.	LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS	HEPATIC ENZYMES INCREASED	INVESTIGATIONS	HEPATIC ENZYME INCREASED	肝酵素上昇
ELEVATED BLOOD GLUCOSE LEVEL	METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS	HYPERGLYCAEMIA	INVESTIGATIONS	BLOOD GLUCOSE INCREASED	血中ブドウ糖増加
ELEVATED NEUTROPHILS	WHITE CELL AND RES DISORDERS	LEUKOCYTOSIS	INVESTIGATIONS	NEUTROPHIL COUNT INCREASED	好中球数増加
ELEVATED WBC	WHITE CELL AND RES DISORDERS	LEUKOCYTOSIS	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT INCREASED	白血球数増加
EMOTIONAL DISTRESS - SELF ABUSE WITH COMB ON ARMS	PSYCHIATRIC DISORDERS	EMOTIONAL LABILITY	PSYCHIATRIC DISORDERS	EMOTIONAL DISTRESS	感情的苦悩
ENLARGED THYROID	ENDOCRINE DISORDERS	GOITRE	ENDOCRINE DISORDERS	GOITRE	甲状腺腫
ERYTHEMA AT INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
EXTRA UTERINE PREGNANCY	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	EXTRAUTERINE PREGNANCY	PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	ECTOPIC PREGNANCY	異所性妊娠
FAINTING SPELL	CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	SYNCOPE	失神
FATIGUE	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	FATIGUE	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	疲労

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
FEELING OF COMMON COLD	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	RHINITIS	INFECTIONS AND INFESTATIONS	NASOPHARYNGITIS	鼻咽頭炎
FELT CLAMMY SKIN PALE & WHITE UPON AMBULATION	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	PALLOR	VASCULAR DISORDERS	PALLOR	蒼白
FELT CLAMMY, SKIN PALE & WHITE UPON AMBULATION	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	SKIN COLD CLAMMY	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	COLD SWEAT	冷汗
FETAL ABNORMALITY: CONGENITAL HEART DEFECT	FOETAL DISORDERS	CONGENITAL ANOMALY NOS	PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	FOETAL CARDIAC DISORDER	胎児心疾患
FETAL ABNORMALITY: RIGHT ARM MALFORMED	FOETAL DISORDERS	CONGENITAL ANOMALY NOS	CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	FOETAL MALFORMATION	胎児奇形
FETAL CHROMOSOMAL ABNORMALITY (47, XXX)	FOETAL DISORDERS	CHROMOSOME ABNORMALITY	CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	FOETAL CHROMOSOME ABNORMALITY	胎児染色体異常
FETAL DEATH IN UTERO AT 18 WEEKS	FOETAL DISORDERS	DEATH FOETAL	PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	FOETAL DEATH	胎児死亡
FEVER	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	FEVER	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	発熱
FEVER + MALAISE	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	FEVER	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	発熱
	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	MALAISE	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	MALAISE	倦怠感
FEVER OF UNKNOWN ETIOLOGY APPEARING 9 DAYS AFTER CANCELLING CYCLE BECAUSE OF RISK OF OHSS	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	FEVER	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	発熱
FEVERISH AT NIGHT	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	FEVER	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	発熱

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
FIBROCYSTIC CHANGES IN BREASTS	NEOPLASM	BREAST FIBROCYSTIC CHANGE	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	FIBROCYSTIC BREAST DISEASE	線維嚢胞性乳腺疾患
FLICKER IN FRONT OF EYES	VISION DISORDERS	FLASH VISION	EYE DISORDERS	PHOTOPSIA	光視症
FLUID IN UTERUS	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	UTERINE DISORDER NOS	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	HYDROMETRA	子宮留水症
FUNCTIONAL CYST ON LEFT OVARY	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN CYST	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN CYST	卵巣嚢胞
GALLOP REGULAR RHYTHM (NCS)	HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS	ARRHYTHMIA	INVESTIGATIONS	HEART SOUNDS ABNORMAL	心音異常
GAS PAIN	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満
GASTRITIS	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	GASTRITIS	GASTROINTESTINAL DISORDERS	GASTRITIS	胃炎
GENERAL MALAISE	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	MALAISE	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	MALAISE	倦怠感
GENITAL HERPES FLARE-UP	RESISTANCE MECHANISM DISORDERS	HERPES SIMPLEX	INFECTIONS AND INFESTATIONS	GENITAL HERPES	陰部ヘルペス
GLOBAL PAIN FOLLOWING RETRIEVAL	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	PAIN	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛
GLUCOSURIA	METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS	GLYCOSURIA	RENAL AND URINARY DISORDERS	GLYCOSURIA	糖尿
GR II/IV SYS EJECTION MURMUR	CARDIOVASCULAR DISORDERS GERERAL	HEART MURMUR	INVESTIGATIONS	CARDIAC MURMUR	心雑音
HA/COUGH/COLD - FLU	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS	INFECTIONS AND INFESTATIONS	INFLUENZA	インフルエンザ
HAEMATOMA (LOCAL INJECTION SITE)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE HAEMATOMA	注射部位血腫
HAEMATURIA	URINARY SYSTEM DISORDERS	HAEMATURIA	RENAL AND URINARY DISORDERS	HAEMATURIA	血尿
HAIR LOSS	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	ALOPECIA	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ALOPECIA	脱毛症

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
HEAD EACHE	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	HEADACHE	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEADACHE	頭痛
HEADACHE	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	HEADACHE	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEADACHE	頭痛
	CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEADACHE	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEADACHE	頭痛
HEADACHE IN MORNING + IN AFTERNOON	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	HEADACHE	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEADACHE	頭痛
HEADACHE OVER THE RIGHT EYE, NAUSEA	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	HEADACHE	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEADACHE	頭痛
	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	NAUSEA	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	悪心
HEADACHE, DIZZINESS, NAUSEA	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	HEADACHE	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEADACHE	頭痛
	CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	浮動性めまい
	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	NAUSEA	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	悪心
HEADACHE, INTERMITTENT	CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEADACHE	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEADACHE	頭痛
HEADACHES	CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEADACHE	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEADACHE	頭痛
HEART PALPITATIONS INCREASED FREQUENCY	HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS	PALPITATION	CARDIAC DISORDERS	PALPITATIONS	動悸
HEAVINESS + BLOATING OF ABDOMEN	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	BLOATING	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感
	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	STOMACH HEAVINESS	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満
HEMORRHAGIC CYST ON RIGHT OVARY	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN CYST	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	HAEMORRHAGIC OVARIAN CYST	出血性卵巣嚢胞
HEMORRHOIDS	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	HAEMORRHOIDS	GASTROINTESTINAL DISORDERS	HAEMORRHOIDS	痔核
HICCUPS	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	HICCUP	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	HICCUPS	しゃっくり

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
HIP SORENESS AT INJ SITE OF PROGESTERONE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
HIVES ON BUTTOCKS AT PROGESTERONE INJ SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE URTICARIA	注射部位蕁麻疹
HOT FLASHES	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	HOT FLUSHES	VASCULAR DISORDERS	HOT FLUSH	ほてり
HOT FLUSCH	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	HOT FLUSHES	VASCULAR DISORDERS	HOT FLUSH	ほてり
HOT FLUSH	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	HOT FLUSHES	VASCULAR DISORDERS	HOT FLUSH	ほてり
HOT FLUSHES	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	HOT FLUSHES	VASCULAR DISORDERS	HOT FLUSH	ほてり
HYDROSALPINGES	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	SALPINGITIS	INFECTIONS AND INFESTATIONS	SALPINGITIS	卵管炎
HYPERLEUCOCYTOSE WITH INCREASED NEUTROPHILS AT POST-STUDY	WHITE CELL AND RES DISORDERS	LEUKOCYTOSIS	INVESTIGATIONS	NEUTROPHIL COUNT INCREASED	好中球数増加
HYPERSTIMULATION	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN HYPERSTIMULATION	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME	卵巣過剰刺激症候群
HYPOTENSION	CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL	HYPOTENSION	VASCULAR DISORDERS	HYPOTENSION	低血圧
HYPOTENSION & DIZZINESS FOLLOWING OOCYTE RETRIEVAL PROC, PROB VASOVAGAL REACTION	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	SYNCOPE	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL DIZZINESS	処置によるめまい
	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	SYNCOPE	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL HYPOTENSION	処置による低血圧
	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	SYNCOPE	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	PRESYNCOPE	失神寸前の状態
ICHTING LEFT SIDE ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PRURITUS	注射部位そう痒感
INCREASE IN SIZE OF RIGHT ENDOMETRIOTIC CYST	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	ENDOMETRIOSIS	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	ENDOMETRIOSIS	子宮内膜症
INCREASE OF NEUTROPHILS (BARTHOLIN'S	RESISTANCE MECHANISM DISORDERS	ABSCESS	INFECTIONS AND INFESTATIONS	BARTHOLIN'S ABSCESS	バルトリン腺膿瘍

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
ABSCESS)	WHITE CELL AND RES DISORDERS	NEUTROPHILIA	INVESTIGATIONS	NEUTROPHIL COUNT INCREASED	好中球数増加
INFLAMMATION AT INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE INFLAMMATIO N	注射部位炎症
INFLUENZA	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS	INFECTIONS AND INFESTATIONS	INFLUENZA	インフルエンザ
INGUINAL PAIN	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	PAIN GROIN	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	GROIN PAIN	鼠径部痛
INJECTION SITE ITCHING ON THE RIGHT SIDE OF ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PRURITUS	注射部位そう痒感
INJECTION SITE PAIN (ABDOMEN)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
INJECTION SITE PAIN ON THE RIGHT SIDE OF ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
INJECTION SITE PAIN ON THE RIGHT SIDE OF THE ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
INJECTION SITE REACTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE REACTION	注射部位反応
INJECTION SITE REACTION (PAIN) GONAL-F	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
INJECTION SITE REDNESS ON RIGHT SIDE OF THE ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
INJECTION SITE SWELLING	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE SWELLING	注射部位腫脹
INSOMNIA	PSYCHIATRIC DISORDERS	INSOMNIA	PSYCHIATRIC DISORDERS	INSOMNIA	不眠症
INTERMITTENT ABDOMINAL PAIN	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	腹痛

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
INTRA-ABDOMINAL BLEEDING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	HAEMORRHAGE INTRAABDOMINAL	GASTROINTESTINAL DISORDERS	INTRA-ABDOMINAL HAEMORRHAGE	腹腔内出血
IRITIS	VISION DISORDERS	IRITIS	EYE DISORDERS	IRITIS	虹彩炎
ITCHING	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	ITCHING	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	PRURITUS	そう痒症
	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	PRURITUS	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	PRURITUS	そう痒症
ITCHING + HOT FLUSHES	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	HOT FLUSHES	VASCULAR DISORDERS	HOT FLUSH	ほてり
	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	ITCHING	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	PRURITUS	そう痒症
ITCHING AND REDNESS ON THE LEFT SIDE OF THE ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PRURITUS	注射部位そう痒感
ITCHING AT INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PRURITUS	注射部位そう痒感
ITCHING AT INJECTION SITE (L)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PRURITUS	注射部位そう痒感
ITCHING AT INJECTION SITE (RIGHT SITE)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PRURITUS	注射部位そう痒感
ITCHING AT INJECTION SITE ON LEFT ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PRURITUS	注射部位そう痒感
ITCHING AT THE RIGHT INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PRURITUS	注射部位そう痒感
ITCHING ON THE RIGHT SIDE OF ABDOMEN AT THE INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PRURITUS	注射部位そう痒感

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
LACK OF CONCENTRATION	PSYCHIATRIC DISORDERS	CONCENTRATION IMPAIRED	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DISTURBANCE IN ATTENTION	注意力障害
LEFT ECTOPIC PREG	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	PREGNANCY ECTOPIC	PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	ECTOPIC PREGNANCY	異所性妊娠
LEFT ECTOPIC PREGNANCY	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	PREGNANCY ECTOPIC	PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	ECTOPIC PREGNANCY	異所性妊娠
LEFT OVARIAN CYST	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN CYST	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN CYST	卵巣嚢胞
LEFT OVARIAN CYST ASPIRATED TRANSVAGINALLY ON 7.8.95	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN CYST	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN CYST	卵巣嚢胞
LEFT OVARIAN LUTEAL CYSTS	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN CYST	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN CYST	卵巣嚢胞
LIGHTHEADED	CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	浮動性めまい
LOCAL PAIN GONAL F INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
LOCAL REACTION AT HCG RIGHT SIDE INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE REACTION	注射部位反応
LOCAL REACTION AT LEFT SIDE INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE REACTION	注射部位反応
LOCAL REACTION AT RIGHT SIDE INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE REACTION	注射部位反応
LOSS OF APPETITE	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	APPETITE LOST	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	食欲減退
LOSS OF HAIR	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	HAIR LOSS	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ALOPECIA	脱毛症
LOW GRADE FEVER	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	FEVER	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	発熱

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
LOW GRADE TEMP IN AM OF 99 DEGREES, ACHING FROM HEAD TO TOE, CHILLS	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	CHILLS	悪寒
	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PAIN	疼痛
	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	発熱
LOWER ABDOMINAL PRESSURE/CRAMPING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN LOWER	下腹部痛
LOWER ABDOMINAL TENDERNESS	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN LOWER	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL TENDERNESS	腹部圧痛
LOWER BACK PAIN	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	BACK PAIN	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	BACK PAIN	背部痛
LOWER BACK PAIN POST TRANSFER	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	BACK PAIN	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	BACK PAIN	背部痛
LT ARM TINGLING OFF AND ON, ONLY WHEN RAISES HER ARM	CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS	PARAESTHESIA	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	PARAESTHESIA	錯感覚
LUTEAL CYSTS ON US ON 30/4/98	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN CYST	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN CYST	卵巣嚢胞
MASTODYNIA	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	BREAST PAIN FEMALE	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	BREAST PAIN	乳房痛
MENSTRUAL CRAMPS	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	DYSMENORRHOEA	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	DYSMENORRHOEA	月経困難症
MENTAL AGITATION	PSYCHIATRIC DISORDERS	AGITATION	PSYCHIATRIC DISORDERS	AGITATION	激越
MID CYCLE BLEEDING	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	METRORRHAGIA	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	UTERINE HAEMORRHAGE	子宮出血
MIGRAIN	CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS	MIGRAINE	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	MIGRAINE	片頭痛
MIGRAINE HEADACHE	CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS	MIGRAINE	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	MIGRAINE	片頭痛

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
MILD BRUISING AT INJECTION SITE (OF UHCG/PLACEBO)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
MILD BRUISING AT RHCG/PLACEBO INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
MILD HYPERSTIM WITH EDEMA-WT GAIN ABN LAB C/W MILD HYPERSTIMULATION	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN HYPERSTIMULATION	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME	卵巣過剰刺激症候群
MILD HYPERSTIMULATION	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN HYPERSTIMULATION	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME	卵巣過剰刺激症候群
MILD HYPERSTIMULATION WITH LOWER ABD TENDERNESS	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN HYPERSTIMULATION	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME	卵巣過剰刺激症候群
MILD ITCHING & PAIN, MODERATE REDNESS R ABDOMEN AFTER OVIDREL INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE REACTION	注射部位反応
MILD OHSS (CRAMPING, ABDOM DISTENTION)	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN HYPERSTIMULATION	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME	卵巣過剰刺激症候群
MILD OHSS TO MODERATE OHSS, NAUSEA, VOMITING, DIARRHEA, PELVIC PAIN	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN HYPERSTIMULATION	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME	卵巣過剰刺激症候群
MILD OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN HYPERSTIMULATION	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME	卵巣過剰刺激症候群
MILD PAIN AT THE LEFT INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
MILD PAIN ON RIGHT, PROBABLY ATTRIBUTABLE TO OVULATION	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN LOWER	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVULATION PAIN	排卵痛

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
MILD PELVIC CRAMPING	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	DYSMENORRHOEA	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	PELVIC DISCOMFORT	骨盤不快感
MISCARRIAGE	FOETAL DISORDERS	MISCARRIAGE	PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	ABORTION SPONTANEOUS	自然流産
MISSED ABORTION	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	ABORTION MISSED	PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	ABORTION MISSED	稽留流産
MISSED ABORTION AT 8/40 REQUIRING SURGICAL EVACUATION	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	ABORTION MISSED	PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	ABORTION MISSED	稽留流産
MODERATE BRUISING AT U-HCG/PLACEBO INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
MOODINESS	PSYCHIATRIC DISORDERS	EMOTIONAL LABILITY	PSYCHIATRIC DISORDERS	MOOD ALTERED	気分変化
MUSCLE SPASMS IN LEFT LEG	MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS	MUSCLE CRAMP	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	MUSCLE SPASMS	筋痙縮
NABOTHIAN CYST ON CERVIX	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	CERVIX LESION	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	CERVICAL CYST	子宮頚部嚢胞
NASAL STING AFTER NAFARELIN	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	ITCHING	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	RHINALGIA	鼻痛
NASAL TINGLING (ITCHING) AFTER NAFARELIN INHALATION	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	ITCHING	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	NASAL DISCOMFORT	鼻部不快感
NAUSEA	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	NAUSEA	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	悪心
NAUSEA & VOMITING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	NAUSEA	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	悪心
	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	VOMITING	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	嘔吐
NAUSEA & VOMITING FOLLOWING MEDICATION USED FOR RETRIEVAL OF OOCYTES	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	NAUSEA	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	悪心
	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	VOMITING	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	嘔吐

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
NAUSEA AFTER NAFARELINE	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	NAUSEA	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	悪心
NAUSEA AND VOMITING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	NAUSEA	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	悪心
	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	VOMITING	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	嘔吐
NAUSEA IN THE MORNING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	NAUSEA	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	悪心
NAUSEA, VOMITING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	NAUSEA	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	悪心
	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	VOMITING	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	嘔吐
NAUSEA/VOMITING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	NAUSEA	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	悪心
	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	VOMITING	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	嘔吐
NECKACHE	MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS	MYALGIA	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	NECK PAIN	頚部痛
NERVOUS STOMACH	PSYCHIATRIC DISORDERS	NERVOUSNESS	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感
NERVOUSSNESS	PSYCHIATRIC DISORDERS	NERVOUSNESS	PSYCHIATRIC DISORDERS	NERVOUSNESS	神経過敏
NITRITE +++ (31.10.95 IN URINE (URINARY INFECTION)	URINARY SYSTEM DISORDERS	URINARY TRACT INFECTION	INVESTIGATIONS	NITRITE URINE	尿中亜硝酸塩
NOSE BLEEDING	PLATELET, BLEEDING & CLOTTING DISORDERS	NOSEBLEED	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	EPISTAXIS	鼻出血
OCCASIONAL ITCHING AT INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PRURITUS	注射部位そう痒感
OHSS	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN HYPERSTIMULATION	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME	卵巣過剰刺激症候群
OHSS ABDOMINAL PAIN	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME	卵巣過剰刺激症候群
	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN HYPERSTIMULATION	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME	卵巣過剰刺激症候群

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
OVARIAN CYST	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN CYST	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN CYST	卵巣嚢胞
OVARIAN CYSTS	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN CYST	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN CYST	卵巣嚢胞
OVARIAN CYSTS. R 26 AND 23 MM DIAMETER L 30 AND 27 MM DIAMETER	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN CYST	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN CYST	卵巣嚢胞
OVARIAN HYPERSTIMULATION SYND INCL PELVIC FULLNESS, ABD PAIN & DIFF URINATING	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN HYPERSTIMULATION	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME	卵巣過剰刺激症候群
OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME	卵巣過剰刺激症候群
	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	NAUSEA	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME	卵巣過剰刺激症候群
	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN HYPERSTIMULATION	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME	卵巣過剰刺激症候群
OVARIAN TORSION	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN DISORDER	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	ADNEXAL TORSION	子宮付属器捻転
OVARIAN(PELVIC) TENDERNESS	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN DISORDER	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	ADNEXA UTERI PAIN	子宮付属器痛
PAIN	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PAIN	疼痛
PAIN (AT INJECTION SITE)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AFTER U HCG INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
PAIN AND REDNESS AT INJECTION SITE OF UHCG/PLACEBO	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT HCG INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT HCG INJECTION SITE (LEFT)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT HCG INJECTION SITE (RIGHT)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT HCG INJECTION SITE, LEFT SIDE OF THE ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT HCG INJECTION SITE, RIGHT SIDE OF THE ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT INJECTION SIDE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT INJECTION SITE (LEFT)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT INJECTION SITE (R)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT INJECTION SITE (R-HCG/PROFASI)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
PAIN AT INJECTION SITE (SUPERFICIAL.) RIGHT SIDED	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT INJECTION SITE INTERMITTENT	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT INJECTION SITE OF METRODIN XP	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT INJECTION SITE OF PROGESTERONE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT INJECTION SITE OF RHCG/PLACEBO	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT INJECTION SITE ON THE LEFT SIDE OF THE ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT INJECTION SITE ON THE RIGHT SIDE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT LEFT SIDE OF ABDOMEN (INJECTION SITE)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT OVULATION (RIGHT SIDE)	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN LOWER	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVULATION PAIN	排卵痛
PAIN AT PROFASI / PLACEBO INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT RHCG INJECTION POST	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT RIGHT (PROFASI/PLACEBO) INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
PAIN AT RIGHT (U-HCG/PLACEBO) INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT RIGHT HCG INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT SITE OF U HCG INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT SITE OF UHCG/PLACEBO INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT THE AMPOULE INJECTION SITE, RIGHT SIDE OF ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT THE AMPOULE INJECTION SITE, THE LEFT SIDE OF THE ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT THE INJECTION SITE (RIGHT SIDE OF ABDOMEN)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT THE INJECTION SITE LEFT SIDE OF THE ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT THE INJECTION SITE ON THE RIGHT SITE OF ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT THE LEFT SIDE OF ABDOMEN 10 SEC. AFTER HCG INJ.	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT THE LEFT SIDE OF ABDOMEN AFTER HCG INJ.	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT THE LEFT SIDE OF ABDOMEN AT THE SIGHT OF INJ.	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
PAIN AT THE LEFT SIDE OF HCG INJ SEE PAGE 29	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT THE LEFT SIDE OF THE ABDOMEN WHEN HCG WAS INJECTED	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT THE RIGHT SIDE OF ABDOMEN AFTER INJ. OF HCG	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT THE RIGHT SIDE OF ABDOMEN WHEN GIVEN HCG	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT THE RIGHT SIDE WHEN HAVING HCG	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT THE RIGHT SIDE WHEN HCG WAS INJECTED	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT THE VIAL INJECTION SIDE (R HCG - LEFT SIDE)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT UHCG / PLACEBO INJECTION SITE ON RIGHT	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT UHCG / PLACEBO INJECTION SIZE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN IN ABDOMEN	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	腹痛
PAIN IN ABDOMEN AFTER RECEIVING METRODIN XP INJ	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	腹痛
PAIN ON INJECTION OF GONAL F INTO STOMACH	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN ON LEFT ABDOMEN AT RHCG/PLACEBO INJ SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
PAIN ON LEFT SIDE OF ABDOMEN AFTER RHCG/PLACEBO INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN ON RIGHT ABDOMEN AT UHCG/PLACEBO INJ SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN ON RIGHT OF ABDO AFTER UHCG/PLACEBO INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN ON RIGHT SIDE AT THE MOMENT OF THE INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN ON THE LEFT SIDE AT THE MOMENT OF THE INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN POSTOP	SECONDARY TERMS	POST-OPERATIVE PAIN	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛
PAIN UHCG INJECTION POINT	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN WITHIN HCG INJECTION ON LEFT SIDE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN WITHIN HCG INJECTION ON RIGHT SIDE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN, DUE TO PREOVULATORY FOLLICLE	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN LOWER	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVULATION PAIN	排卵痛
PAINFUL INJECTIONS	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAINFULL ABDOMEN	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	腹痛
PALPITATIONS	HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS	PALPITATION	CARDIAC DISORDERS	PALPITATIONS	動悸

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
PALPITATIONS CIRCULATORY PROBLEMS	HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS	PALPITATION	CARDIAC DISORDERS	PALPITATIONS	動悸
PELVIC PAIN	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	PAIN	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	PELVIC PAIN	骨盤痛
	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	PELVIC PAIN	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	PELVIC PAIN	骨盤痛
PELVIC PAIN PERIOPERATIVE	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	PAIN	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	PELVIC PAIN	骨盤痛
PERI-NATAL DEATH: GESTATIONAL AGE 25 WEEKS	NEONATAL AND INFANCY DISORDERS	DEATH NEONATAL	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	DEATH NEONATAL	新生児死亡
PINK AT INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
POSSIBLE GRANULOMA AT INJECTION SITE (GLUTEUS MAXIMUS FROM PROGESTERONE INJ)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE MASS	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE GRANULOMA	注射部位肉芽腫
POST PROCEDURE ABDOMINAL PAIN	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛
POST PROCEDURE PAIN (TVOA)	SECONDARY TERMS	POST-OPERATIVE PAIN	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛
POST RETRIEVAL PAIN	SECONDARY TERMS	POST-OPERATIVE PAIN	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛
POST-OP CRAMPING	SECONDARY TERMS	POST-OPERATIVE PAIN	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛
POST-OP CRAMPING WITH MINIMAL UTERINE BLEEDING	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	UTERINE HAEMORRHAGE	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	UTERINE HAEMORRHAGE	子宮出血
	SECONDARY TERMS	POST-OPERATIVE PAIN	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛
POST-OP HEADACHE	CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEADACHE	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL HEADACHE	処置による頭痛

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
POST-OP PELVIC PAIN WITH DYSURIA	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	PAIN	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛
	URINARY SYSTEM DISORDERS	DYSURIA	RENAL AND URINARY DISORDERS	DYSURIA	排尿困難
POST-OPERATIVE ABDOMINAL CRAMPING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛
POST-OPERATIVE DISCOMFORT	SECONDARY TERMS	POST-OPERATIVE PAIN	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛
POSTOP ABD PAIN	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛
POSTOP CRAMPING	SECONDARY TERMS	POST-OPERATIVE PAIN	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛
POSTOP NAUSEA	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	NAUSEA	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL NAUSEA	処置による悪心
POSTOP NAUSEA/VOMITING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	NAUSEA	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL NAUSEA	処置による悪心
	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	VOMITING	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL VOMITING	処置による嘔吐
POSTOP PAIN	SECONDARY TERMS	POST-OPERATIVE PAIN	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛
POSTOP PAIN/CRAMPING	SECONDARY TERMS	POST-OPERATIVE PAIN	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛
POSTOP VOMITING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	VOMITING	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL VOMITING	処置による嘔吐
POSTOPERATIVE CRAMPING	SECONDARY TERMS	POST-OPERATIVE PAIN	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛
POSTOPERATIVE CRAMPING/PAIN	SECONDARY TERMS	POST-OPERATIVE PAIN	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛
POSTOPERATIVE NAUSEA	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	NAUSEA	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL NAUSEA	処置による悪心
POSTOPERATIVE PAIN	SECONDARY TERMS	POST-OPERATIVE PAIN	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
POSTPROCEDURE PAIN	SECONDARY TERMS	POST-OPERATIVE PAIN	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛
PRE-TERM LABOUR WITH TWIN PREGNANCY: 1 STILL BIRTH, 1 LIVE BIRTH	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	BIRTH PREMATURE	PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	FOETAL DEATH	胎児死亡
PROTEINURIA	URINARY SYSTEM DISORDERS	ALBUMINURIA	RENAL AND URINARY DISORDERS	PROTEINURIA	蛋白尿
PSEUDOACANTHOSIS NIGRICANS	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	ACANTHOSIS	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ACANTHOSIS NIGRICANS	黒色表皮腫
R OVARIAN CYST	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN CYST	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN CYST	卵巣嚢胞
R.HCCG PLACEBO INJECTION SITE REACTION (ITCHING)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PRURITUS	注射部位そう痒感
RASH	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	RASH	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	発疹
RASH DUE TO INSECT BITES	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	RASH	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	ARTHROPOD BITE	節足動物咬傷
RASH INNER THIGHS	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	RASH	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	発疹
RASH ON BUTTOCKS	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	RASH	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	発疹
RASH ON INNER THIGHS	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	RASH	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	発疹
RASH UPPER BODY SMALL RED RAISED RASH	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	RASH	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	発疹
RASH/INFLAMMATION BUTTOCKS	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	RASH	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	発疹
REACTION AT INJECTION SITE (LEFT)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE REACTION	注射部位反応

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
REDNESS (AT INJECTION SITE)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS (UHCG INJECTION POINT)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AFTER AMPOULE INJECTION ON RIGHT SIDE OF ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AT GONAL F INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AT HCG INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AT HCG INJECTION SITE - RIGHT SIDE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AT INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AT INJECTION SITE OF U-HCG/PLACEBO	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AT INJECTION SITE ON THE RIGHT SIDE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AT INJECTION SITE, INTERMITTENT	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AT INJECTION SITE, RIGHT SIDE OF ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
REDNESS AT INJECTION SITE-L ABDOMEN AFTER METRODIN XP	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AT LEFT SIDE OF ABDOMEN AFTER VIAL INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AT RIGHT HCG INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AT SITE OF RHCG / PLACEBO INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AT SITE OF UHCG/PLACEBO INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AT THE AMPOULE INJECTION SITE, RIGHT SIDE OF ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AT THE RIGHT INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AT THE RIGHT SIDE OF ABDOMEN WHERE HCG WAS GIVEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AT U HCG INJECTION POINT	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AT U-HCG/PLAC. INJECTION SITE (RIGHT)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AT UHCG / PLACEBO SITE ON RIGHT	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS LEFT LOCAL REACTION VIAL INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
REDNESS LEFT SIDE ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS ON LEFT SIDE ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS ON RIGHT SIDE AFTER UHCG/PLACEBO INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS ON RIGHT SIDE OF ABDOMEN (INJECTION SITE)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS ON SIDE INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS ON THE RIGHT SIDE OF ABDOMEN AT THE INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS RIGHT LOCAL REACTION VIAL INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REEDNESS AT THE RIGHT SIDE OF ABDOMEN WHERE HCG WAS INJECTED	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
RHINITIS	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	RHINITIS	INFECTIONS AND INFESTATIONS	RHINITIS	鼻炎
RIGHT OVARIAN CYST	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	OVARIAN CYST	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	OVARIAN CYST	卵巣嚢胞
RIGHT SIDE LOCAL REACTION => REDNESS (AFTER HCG)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
SCANT VAGINAL SPOTTING	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	INTERMENSTRUAL BLEEDING	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	VAGINAL HAEMORRHAGE	腟出血
SENSIBILITY ON RIGHT SIDE OF ABDOMEN AT THE INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE HYPERSENSITIVITY	注射部位過敏反応

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
SENSITIVE TO PRESSURE AT INJECTION SITE ON 17.08.96	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE DISCOMFORT	注射部位不快感
SEVERE BRUISING AT INJ SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
SEVERE HEADACHE	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	HEADACHE	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEADACHE	頭痛
SHARP ABDOMINAL PAIN ON RIGHT SIDE	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	腹痛
SHORT TERM MEMORY LOSS	（記載なし）	AMNESIA	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	AMNESIA	健忘
SINUSITIS	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	SINUSITIS	INFECTIONS AND INFESTATIONS	SINUSITIS	副鼻腔炎
SLEEP DISTURBANCE	PSYCHIATRIC DISORDERS	SLEEP DISTURBED	PSYCHIATRIC DISORDERS	SLEEP DISORDER	睡眠障害
SLIGHT COLD	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	RHINITIS	INFECTIONS AND INFESTATIONS	NASOPHARYNGITIS	鼻咽頭炎
SLIGHT NAUSEA	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	NAUSEA	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	悪心
SLIGHT RED VAGINAL BLEEDING	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	INTERMENSTRUAL BLEEDING	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	VAGINAL HAEMORRHAGE	腟出血
SLIGHT REDNESS AT INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
SLIGHT SENSITIVITY TO PRESSURE (AT INJECTION SITE)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE DISCOMFORT	注射部位不快感
SLIGHT VAGINAL IRRITATION	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	VAGINAL DISCOMFORT	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	VULVOVAGINAL DISCOMFORT	外陰腟不快感
SLIGHT VAGINAL SPOTTING	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	INTERMENSTRUAL BLEEDING	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	VAGINAL HAEMORRHAGE	腟出血
SMALL HAEMATOMA AT THE SIGHT OF INJECTION IN THE ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE BRUISING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE HAEMATOMA	注射部位血腫

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
SNEEZING	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	SNEEZING EXCESSIVE	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	SNEEZING	くしゃみ
SOB	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	DYSPNOEA	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPNOEA	呼吸困難
SORE THROAT	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	THROAT SORE	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛
SORE THROAT, INTERMITTENT WITHOUT FEVER	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	PHARYNGITIS	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛
SPOTTING (VERY LIGHT BLEEDING)	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	INTERMENSTRUAL BLEEDING	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	VAGINAL HAEMORRHAGE	膣出血
SPOTTING TO VAGINAL BLEEDING	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	VAGINAL HAEMORRHAGE	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	VAGINAL HAEMORRHAGE	膣出血
SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF CERVIX	NEOPLASM	CERVIX CARCINOMA	NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE CERVIX	子宮頚部扁平上皮癌
STING AS CONTENTS OF VIAL INJECTED INTO LEFT SIDE OF ABDOMEN	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
STINGING AT RHCG / PLACEBO INJECTION SITE ON LEFT	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
STINGING AT SITE OF REC FSH INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
STINGING DURING HCG INJECTION	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
SUPERFICIAL REDNESS ON RIGHT SIDE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ERYTHEMA	紅斑
SWEATING	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	SWEATING INCREASED	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	HYPERHIDROSIS	多汗症

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
SWELLING AND REDNESS (RIGHT SIDE AFTER HCG)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE SWELLING	注射部位腫脹
SWELLING AT INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INFLAMMATORY SWELLING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE SWELLING	注射部位腫脹
	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE SWELLING	注射部位腫脹
SWELLING AT SITE OF RHCG / PLACEBO INJECTION SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INFLAMMATORY SWELLING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE SWELLING	注射部位腫脹
SWELLING, ITCHING, REDNESS AT LUPRON INJ SITE	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE REACTION	注射部位反応
SWELLING/EDEMA AT INJECTION SITE OF METRODIN XP	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE REACTION	注射部位反応
SWOLLEN JOINTS	MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS	ARTHROPATHY	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	JOINT SWELLING	関節腫脹
SWOLLEN LEFT KNEE	MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS	JOINT EFFUSION	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	JOINT SWELLING	関節腫脹
TACHYCARDIA	HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS	TACHYCARDIA	CARDIAC DISORDERS	TACHYCARDIA	頻脈
TENDENCY TO HAVE OEDEMA AFTER PREGN. WEEK 32	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	OEDEMA NOS	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA	浮腫
TENDERNESS UNDER BOTH ARMPITS	MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS	MYALGIA	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	AXILLARY PAIN	腋窩痛
THERAPEUTIC TERMINATION OF PREGNANCY	FOETAL DISORDERS	CHROMOSOME DISORDER	SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	ABORTION INDUCED	人工流産

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
THROAT IRRITATION	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	THROAT IRRITATION	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	THROAT IRRITATION	咽喉刺激感
THROAT PAIN	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	THROAT SORE	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛
TIRED	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	TIREDNESS	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	疲労
TIREDNESS	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	TIREDNESS	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	疲労
TWINGE IN THE UPPER ABDOMINAL REGION	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN UPPER	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛
TWINGE LEFT SIDE UPPER ABDOMINAL REGION (AT INJECTION SITE)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
U.HCG PLACEBO INJECTION SITE REACTION (REDNESS PAIN)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
UPPER RESPIRATORY DRAINAGE	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	UPPER RESP TRACT INFECTION	INFECTIONS AND INFESTATIONS	UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染
UPPER RESPIRATORY INFECTION	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	UPPER RESP TRACT INFECTION	INFECTIONS AND INFESTATIONS	UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	UPPER RESP TRACT INFECTION	INFECTIONS AND INFESTATIONS	UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染
UPSET STOMACH NO VOMITING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	DYSPEPSIA	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感
URINARY FREQUENCY & BURNING,	URINARY SYSTEM DISORDERS	DYSURIA	RENAL AND URINARY DISORDERS	DYSURIA	排尿困難

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
PRESSURE	URINARY SYSTEM DISORDERS	MICTURITION FREQUENCY	RENAL AND URINARY DISORDERS	POLLAKIURIA	頻尿
URINARY INCONTINENCE	URINARY SYSTEM DISORDERS	URINARY INCONTINENCE	RENAL AND URINARY DISORDERS	URINARY INCONTINENCE	尿失禁
URINARY INFECTION	URINARY SYSTEM DISORDERS	URINARY TRACT INFECTION	INFECTIONS AND INFESTATIONS	URINARY TRACT INFECTION	尿路感染
URINARY TRACT INFECTION	URINARY SYSTEM DISORDERS	URINARY TRACT INFECTION	INFECTIONS AND INFESTATIONS	URINARY TRACT INFECTION	尿路感染
UTI	URINARY SYSTEM DISORDERS	URINARY TRACT INFECTION	INFECTIONS AND INFESTATIONS	URINARY TRACT INFECTION	尿路感染
VAGINAL BLEEDING	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	VAGINAL HAEMORRHAGE	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	VAGINAL HAEMORRHAGE	腟出血
VAGINAL CANDIDA	RESISTANCE MECHANISM DISORDERS	MONILIASIS GENITAL	INFECTIONS AND INFESTATIONS	VULVOVAGINAL CANDIDIASIS	外陰部腟カンジダ症
VAGINAL LOSS OF BLOOD	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	VAGINAL HAEMORRHAGE	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	VAGINAL HAEMORRHAGE	腟出血
VAGINAL MYCOSIS	RESISTANCE MECHANISM DISORDERS	VAGINAL MYCOSIS	INFECTIONS AND INFESTATIONS	VULVOVAGINAL MYCOTIC INFECTION	外陰腟真菌感染
VAGINAL SPOTTING	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	INTERMENSTRUAL BLEEDING	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	VAGINAL HAEMORRHAGE	腟出血
VAGINAL SPOTTING AFTER STUDY EXAM	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	INTERMENSTRUAL BLEEDING	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	VAGINAL HAEMORRHAGE	腟出血
VAGINAL SPOTTING WITH CRAMPING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	腹痛
	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	INTERMENSTRUAL BLEEDING	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	VAGINAL HAEMORRHAGE	腟出血
VAGINAL YEAST INFECTION	RESISTANCE MECHANISM DISORDERS	MONILIASIS GENITAL	INFECTIONS AND INFESTATIONS	VULVOVAGINAL MYCOTIC INFECTION	外陰腟真菌感染
VAGINITIS (WITH CANDIDA ALBICANS & ENTEROCOCCUS)	RESISTANCE MECHANISM DISORDERS	MONILIASIS GENITAL	INFECTIONS AND INFESTATIONS	VAGINAL INFECTION	腟感染
VAGINITIS WITH DYSURIA AND	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	VAGINITIS	INFECTIONS AND INFESTATIONS	VAGINAL INFECTION	腟感染

AE コーディング					
	WHOART 1996		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
VAGINAL DISCHARGE	REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	VAGINITIS	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	VAGINAL DISCHARGE	腟分泌物
	URINARY SYSTEM DISORDERS	DYSURIA	RENAL AND URINARY DISORDERS	DYSURIA	排尿困難
VIAL INJECTION SITE VISIBLE (LITTLE RED POINT)	APPLICATION SITE DISORDERS	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
VISUAL TROUBLES	VISION DISORDERS	VISUAL DISTURBANCE	EYE DISORDERS	VISUAL IMPAIRMENT	視力障害
VOMITING	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	VOMITING	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	嘔吐
VOMITING X1, NAUSEA, FATIGUE	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	FATIGUE	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	疲労
	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	NAUSEA	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	悪心
	GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	VOMITING	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	嘔吐
WEAKNESS	BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	WEAKNESS GENERALIZED	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	無力症
WEIGHT GAIN	METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS	WEIGHT INCREASE	INVESTIGATIONS	WEIGHT INCREASED	体重増加
WORSENING OF FACIAL ACNE ON SYNAREL (NAFARELIN)	SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	ACNE	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ACNE	ざ瘡
YEAST INFECTION	RESISTANCE MECHANISM DISORDERS	INFECTION FUNGAL	INFECTIONS AND INFESTATIONS	FUNGAL INFECTION	真菌感染
	RESISTANCE MECHANISM DISORDERS	MONILIASIS GENITAL	INFECTIONS AND INFESTATIONS	FUNGAL INFECTION	真菌感染

5.3.5.3/一覧表 S1 より引用

表 2.7.4- 24 COSTART 1989 コード用語と MedDRA 17.1 コード用語の対応表

AE コーディング					
	COSTART 1989		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
BRUISING AROUND INJECTIONS SITE, SUBCUTANEOUS	05 HEMIC AND LYMPHATIC SYSTEM	ECCHYMOSIS	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING AROUND SUBCUTANEOUS INJECTION SITE	05 HEMIC AND LYMPHATIC SYSTEM	ECCHYMOSIS	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
BRUISING AT INTRAMUSCULAR INJECTION SITE	05 HEMIC AND LYMPHATIC SYSTEM	ECCHYMOSIS	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
HEADACHES MILD SIDE EFFECTS ON SYNAREL	（記載なし）	HEADACHE	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEADACHE	頭痛
IRRITATION AROUND INJECTION SITE(ITCHING)SUBC.SITE	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE IRRITATION	注射部位刺激感
ITCHING AROUND SUBCUTANEOUS INJECTION SITE	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PRURITUS	注射部位そう痒感
ITCHING SENSATION AT SUBCUTANEOUS INJECTION SITE	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PRURITUS	注射部位そう痒感
MILD BRUISING AROUND INJECTION SITE	05 HEMIC AND LYMPHATIC SYSTEM	ECCHYMOSIS	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血
NAUSEA MILD SIDE EFFECTS ON SYNAREL	（記載なし）	NAUSEA	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	悪心
NUMB FEELING AROUND INJECTION SITE-INTRAMUSCULAR	08 NERVOUS SYSTEM	HYPESTHESIA	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE HYPOAESTHESIA	注射部位知覚低下
PAIN (SUBCUTANEOUS SITE)	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN - MILD AROUND INJECTION SITE	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛

AE コーディング					
	COSTART 1989		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
PAIN AFTER SUBCUTANEOUS INJECTION	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AROUND INJECTION SITE	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AROUND INJECTION SITE (SEVERITY MODERATE)	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AROUND INJECTION SITE-SUBCUTANEOUS SITE	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AROUND SUBCUTANEOUS INJECTION SITE	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT INJECTION SITE	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT INJECTION SITE - SUBCUTANEOUS	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT INJECTION SITE INTRAMUSCULAR	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT SITE OF SUBCUTANEOUS INJECTION	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT SUBCUTANEOUS INJECTION SITE	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT THE INJECTION SITE INTRAMUSCULAR	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN AT TIME OF INJECTION AT INTRAMUSCULAR SITE	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛

AE コーディング					
	COSTART 1989		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
PAIN AT TIME OF INJECTION AT SUBCUTANEOUS SITE	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN EXPERIENCE AT TIME OF INTRAMUSCULAR INJECTION	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN EXPERIENCE AT TIME OF SUBCUTANEOUS INJECTION	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN EXPERIENCED AT INECTION SITE (IMI)	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN EXPERIENCED AT INJECTION SITE (SUBCUTANEOUS)	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN WHILE INJECTING AT INTRAMUSCULAR SITE	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN WHILST SUBCUTANEOUS INJECTION BEING DONE	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
PAIN: ADMINISTRATION OF IMI INJECTION & FOLLOWING	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE PAIN	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
REDNESS AROUND INTRAMUSCULAR INJECTION SITE	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AT INJECTION SITE - SUBCUTANEOUS	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
REDNESS AT SUBCUTANEOUS INJ SITE	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE INFLAMMATION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑
SLIGHT BRUISE WITH IM INJECTION	05 HEMIC AND LYMPHATIC SYSTEM	ECCHYMOSIS	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE BRUISING	注射部位内出血

AE コーディング					
	COSTART 1989		MedDRA 17.1		
AE 記載用語	SOC	PT	SOC	PT	日本語 PT
SLIGHT BURNING IM INJECTION SITE	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
STINGING AT INJECTION SITE	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
STINGING SENSATION AT SUBCUTANEOUS INJECTION SITE	01 BODY AS WHOLE	INJECTION SITE REACTION	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛
TWITCHING IMI (INTRAMUSCULAR SITE)	08 NERVOUS SYSTEM	TWITCHING	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INJECTION SITE REACTION	注射部位反応
WELTS ON TRUNK	（記載なし）	URTICARIA	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	URTICARIA	蕁麻疹

5.3.5.3/一覧表 S2 より引用

表 2.7.4- 25 OI 試験の全 TEAE の要約表：安全性解析対象集団

全 TEAE 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)
TEAE を 1 件以上発現した被験者数（%）	33 (61.1%)	11 (40.7%)	26 (26.3%)	39 (39.4%)	59 (38.6%)	50 (39.7%)
胃腸障害	6 (11.1%)	1 (3.7%)	5 (5.1%)	3 (3.0%)	11 (7.2%)	4 (3.2%)
腹部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
腹部膨満	0 (0.0%)	1 (3.7%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)
腹痛	2 (3.7%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	3 (3.0%)	4 (2.6%)	3 (2.4%)
上腹部痛	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
腹水	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
便秘	2 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
下痢	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
悪心	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
嘔吐	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (14.8%)	4 (14.8%)	16 (16.2%)	34 (34.3%)	24 (15.7%)	38 (30.2%)
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%)	2 (7.4%)	2 (2.0%)	17 (17.2%)	7 (4.6%)	19 (15.1%)
注射部位血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
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%)
注射部位腫脹	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	9 (16.7%)	1 (3.7%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	10 (6.5%)	3 (2.4%)

全 TEAE 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)
急性扁桃炎	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
乳房膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
膀胱炎	4 (7.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (2.6%)	0 (0.0%)
真菌感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
インフルエンザ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
鼻咽頭炎	4 (7.4%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (2.6%)	1 (0.8%)
上気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)	1 (1.8%)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
好中球数増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
神経系障害	2 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
浮動性めまい	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
頭痛	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
妊娠時出血	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
血尿	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
生殖系および乳房障害	17 (31.5%)	7 (25.9%)	7 (7.1%)	8 (8.1%)	24 (15.7%)	15 (11.9%)
乳房圧痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)
月経困難症	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
性器出血	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
出血性卵巣嚢胞	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
卵巣嚢胞	6 (11.1%)	3 (11.1%)	2 (2.0%)	4 (4.0%)	8 (5.2%)	7 (5.6%)

全 TEAE 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)
	卵巣腫大	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
	卵巣過剰刺激症候群	8 (14.8%)	4 (14.8%)	3 (3.0%)	0 (0.0%)	11 (7.2%)	4 (3.2%)
	排卵痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.0%)	0 (0.0%)	3 (2.4%)
	子宮出血	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害		2 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	3 (2.0%)	1 (0.8%)
	薬疹	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
	湿疹	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
	紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)

5.3.5.3/表 I5 より抜粋

表 2.7.4- 26 OI 試験の全 ADR の要約表：安全性解析対象集団

全 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)
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%)
腹水	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
便秘	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
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%)	18 (14.3%)
注射部位紅斑	5 (9.3%)	1 (3.7%)	2 (2.0%)	17 (17.2%)	7 (4.6%)	18 (14.3%)
注射部位過敏反応	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
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%)
注射部位腫脹	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
好中球数増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
腎および尿路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
血尿	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
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%)
乳房圧痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
出血性卵巣嚢胞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)

全 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)
	卵巣嚢胞	3 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	4 (4.0%)	14(2.6%)	4 (3.2%)
	卵巣腫大	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
	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%)
皮膚および皮下組織障害		1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)
	薬疹	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
	紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)

5.3.5.3/表 I5 より抜粋

表 2.7.4- 27　　ART 試験の全 TEAE の要約表：安全性解析対象集団

全 TEAE 器官別大分類 基本語	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 281 名	5000 IU SC (N=93)	10000 IU IM (N=96)	全体 (N=189)
TEAE を 1 件以上発現した被験者数（%）	66 (34.4%)	51 (57.3%)	117 (41.6%)	42 (45.2%)	37 (38.5%)	79 (41.8%)
心臓障害	1 (0.5%)	1 (1.1%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
不整脈	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
動悸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
頻脈	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
内分泌障害	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
甲状腺腫	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
眼充血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
胃腸障害	16 (8.3%)	16 (18.0%)	32 (11.4%)	2 (2.2%)	16 (16.7%)	18 (9.5%)
腹部不快感	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)	3 (1.6%)
腹部膨満	2 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	4 (4.2%)	4 (2.1%)
腹痛	9 (4.7%)	7 (7.9%)	16 (5.7%)	0 (0.0%)	5 (5.2%)	5 (2.6%)
下腹部痛	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹部圧痛	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
便秘	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
下痢	2 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	2 (1.1%)
痔核	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
悪心	7 (3.6%)	11 (12.4%)	18 (6.4%)	1 (1.1%)	6 (6.3%)	7 (3.7%)
嘔吐	6 (3.1%)	6 (6.7%)	12 (4.3%)	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	24 (12.5%)	7 (7.9%)	31 (11.0%)	39 (41.9%)	3 (3.1%)	42 (22.2%)

全 TEAE 器官別大分類 基本語	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 281 名	5000 IU SC (N=93)	10000 IU IM (N=96)	全体 (N=189)
悪寒	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
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	7 (3.6%)	1 (1.1%)	8 (2.8%)	8 (8.6%)	0 (0.0%)	8 (4.2%)
注射部位不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
注射部位紅斑	4 (2.1%)	0 (0.0%)	4 (1.4%)	19 (20.4%)	0 (0.0%)	19 (10.1%)
注射部位肉芽腫	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位血腫	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位炎症	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位疼痛	9 (4.7%)	3 (3.4%)	12 (4.3%)	20 (21.5%)	1 (1.0%)	21 (11.1%)
注射部位そう痒感	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位反応	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位腫脹	1 (0.5%)	1 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
注射部位蕁麻疹	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
倦怠感	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
疼痛	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
発熱	2 (1.0%)	1 (1.1%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
分泌物分泌	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	9 (4.7%)	2 (2.2%)	11 (3.9%)	2 (2.2%)	2 (2.1%)	4 (2.1%)
虫垂炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
バルトリン腺膿瘍	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
気管支炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
真菌感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
陰部ヘルペス	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全 TEAE 器官別大分類 基本語	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 281 名	5000 IU SC (N=93)	10000 IU IM (N=96)	全体 (N=189)
鼻咽頭炎	3 (1.6%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
上気道感染	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
尿路感染	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
膣感染	1 (0.5%)	1 (1.1%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
外陰膣真菌感染	2 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	16 (8.3%)	18 (20.2%)	34 (12.1%)	0 (0.0%)	13 (13.5%)	13 (6.9%)
挫傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
処置によるめまい	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
処置による頭痛	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
処置による低血圧	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
処置による悪心	1 (0.5%)	3 (3.4%)	4 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	2 (1.1%)
処置による疼痛	14 (7.3%)	15 (16.9%)	29 (10.3%)	0 (0.0%)	11 (11.5%)	11 (5.8%)
処置による嘔吐	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
臨床検査	3 (1.6%)	2 (2.2%)	5 (1.8%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	2 (1.1%)
心雑音	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心音異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
肝酵素上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
好中球数増加	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿中亜硝酸塩	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
赤血球数減少	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
白血球数減少	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
白血球数増加	1 (0.5%)	1 (1.1%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全 TEAE 器官別大分類 基本語	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 281 名	5000 IU SC (N=93)	10000 IU IM (N=96)	全体 (N=189)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.0%)	1 (1.1%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	2 (1.1%)
背部痛	1 (0.5%)	1 (1.1%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
筋痙縮	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
子宮頚部扁平上皮癌	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	5 (2.6%)	6 (6.7%)	11 (3.9%)	2 (2.2%)	4 (4.2%)	6 (3.2%)
浮動性めまい	2 (1.0%)	1 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (2.2%)	2 (2.1%)	4 (2.1%)
頭痛	2 (1.0%)	3 (3.4%)	5 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
片頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
錯感覚	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
失神寸前の状態	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
失神	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.5%)	2 (2.2%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	2 (1.1%)
異所性妊娠	1 (0.5%)	2 (2.2%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	2 (1.1%)
精神障害	3 (1.6%)	3 (3.4%)	6 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
うつ病	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
失見当識	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感情的苦悩	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不眠症	2 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
気分変化	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	4 (2.1%)	1 (1.1%)	5 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
排尿困難	2 (1.0%)	1 (1.1%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頻尿	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全 TEAE 器官別大分類 基本語	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 281 名	5000 IU SC (N=93)	10000 IU IM (N=96)	全体 (N=189)
蛋白尿	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿失禁	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	14 (7.3%)	18 (20.2%)	32 (11.4%)	1 (1.1%)	10 (10.4%)	11 (5.8%)
子宮付属器捻転	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
乳房痛	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
乳房圧痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
子宮頚部嚢胞	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
線維嚢胞性乳腺疾患	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
子宮留水症	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
卵巣過剰刺激症候群	4 (2.1%)	8 (9.0%)	12 (4.3%)	1 (1.1%)	3 (3.1%)	4 (2.1%)
骨盤不快感	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
骨盤痛	3 (1.6%)	2 (2.2%)	5 (1.8%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	2 (1.1%)
子宮出血	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腟分泌物	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腟出血	3 (1.6%)	5 (5.6%)	8 (2.8%)	0 (0.0%)	5 (5.2%)	5 (2.6%)
外陰腟不快感	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.0%)	1 (1.1%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
咳嗽	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸困難	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
しゃっくり	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.6%)	2 (2.2%)	5 (1.8%)	1 (1.1%)	3 (3.1%)	4 (2.1%)
冷汗	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
多汗症	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全 TEAE 器官別大分類 基本語		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 281 名	5000 IU SC (N=93)	10000 IU IM (N=96)	全体 (N=189)
	そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	2 (1.1%)
	発疹	3 (1.6%)	1 (1.1%)	4 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
血管障害		1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
	ほてり	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蒼白	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)

5.3.5.3/表 I6 より抜粋

表 2.7.4- 28　　ART 試験の全 ADR の要約表：安全性解析対象集団

全 ADR 器官別大分類 基本語	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)
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%)
心臓障害	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頻脈	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
内分泌障害	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
甲状腺腫	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
眼充血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
胃腸障害	11 (5.7%)	8 (9.0%)	19 (6.8%)	1 (1.1%)	9 (9.4%)	10 (5.3%)
腹部不快感	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
腹部膨満	2 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
腹痛	4 (2.1%)	2 (2.2%)	6 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
腹部圧痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
痔核	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	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%)
悪寒	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
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%)
注射部位不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
注射部位紅斑	4 (2.1%)	0 (0.0%)	4 (1.4%)	19 (20.4%)	0 (0.0%)	19 (10.1%)

全 ADR 器官別大分類 基本語	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)
注射部位肉芽腫	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位血腫	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位疼痛	8 (4.2%)	3 (3.4%)	11 (3.9%)	20 (21.5%)	1 (1.0%)	21 (11.1%)
注射部位そう痒感	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位反応	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位腫脹	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
注射部位蕁麻疹	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
疼痛	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
発熱	1 (0.5%)	1 (1.1%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
分泌物分泌	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	4 (2.1%)	2 (2.2%)	6 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
鼻咽頭炎	2 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上気道感染	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
膣感染	1 (.5%)	1 (1.1%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
外陰膣真菌感染	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (.0%)
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%)
処置によるめまい	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
処置による低血圧	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
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%)
処置による嘔吐	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
臨床検査	1 (0.5%)	1 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	2 (1.1%)
心音異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)

全 ADR 器官別大分類 基本語	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)
肝酵素上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
好中球数増加	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
白血球数増加	1 (0.5%)	1 (1.1%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	2 (1.1%)
背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
筋痙縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
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%)
頭痛	1 (0.5%)	1 (1.1%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
錯感覚	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
失神寸前の状態	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
失神	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
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%)
精神障害	1 (0.5%)	1 (1.1%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
うつ病	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感情的苦悩	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	2 (1.0%)	1 (1.1%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
排尿困難	1 (0.5%)	1 (1.1%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頻尿	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿失禁	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
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%)
子宮付属器捻転	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全 ADR 器官別大分類 基本語		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)
	乳房痛	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	乳房圧痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
	線維嚢胞性乳腺疾患	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	子宮留水症	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	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%)
	腟分泌物	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腟出血	2 (1.0%)	3 (3.4%)	5 (1.8%)	0 (0.0%)	4 (4.2%)	4 (2.1%)
	外陰腟不快感	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	しゃっくり	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害		3 (1.6%)	1 (1.1%)	4 (1.4%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)	3 (1.6%)
	冷汗	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
	そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
	発疹	3 (1.6%)	1 (1.1%)	4 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
血管障害		1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
	ほてり	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蒼白	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)

5.3.5.3/表 I6 より抜粋

表 2.7.4- 29 hCG 投与前または投与後に SAE を 1 件以上発現した被験者の有害事象：安全性解析対象集団

試験	被験者番号	使用目的	人種	投与群	投与量	年齢(年)/BMI	基本語/報告用語	発現日(^)/終了日(^)/発現期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬に対し取られた処置	転帰
国内第 III 相 EMR701173_002 試験	[redacted]	OI	JP	MSJ-0011	250 µg	33.7/23.8	卵巣過剰刺激症候群/卵巣過剰刺激症候群	20[redacted]年 8 月 6 日 (14)/20[redacted]年 8 月 9 日 (17)/4	関連あり	軽度	非重篤	該当せず	重症度変更
							卵巣過剰刺激症候群/卵巣過剰刺激症候群	20[redacted]年 8 月 9 日 (17)/20[redacted]年 8 月 12 日 (20)/4	関連あり	中等度	非重篤	該当せず	重症度変更
							卵巣過剰刺激症候群/卵巣過剰刺激症候群	20[redacted]年 8 月 12 日 (20)/20[redacted]年 11 月 8 日 (108)/89	関連あり	重度	重篤	該当せず	回復
海外第 III 相 8209 試験	[redacted]	OI	CS	MSJ-0011	250 µg	37.9/28.9	胎児染色体異常/胎児染色体異常 (47, XXX)	19[redacted]年 9 月(-)/19[redacted]年 1 月 13 日 (128)	関連なし		重篤		入院
	[redacted]	OI	CS	MSJ-0011	250 µg	28.3/24.2	稽留流産/稽留流産	19[redacted]年 12 月 17 日 (55)/19[redacted]年 12 月 30 日 (68)/14	関連なし		非重篤		入院
	[redacted]	OI	CS	u-hCG	5000 IU	24.5/23.7	心室中隔欠損症/先天異常：心室中隔奇形	19[redacted]年 3 月 25 日 (268)	関連なし/	中等度	重篤		
	[redacted]	OI	CS	u-hCG	5000 IU	31.0/23.7	自然流産/自然流産	19[redacted]年 8 月 9 日 (143)/19[redacted]年 8 月 18 日 (152)/10	関連なし	重度	重篤		入院
							注射部位紅斑/右側注射部位の発赤	19[redacted]年 3 月 20 日 (1)/19[redacted]年 3 月 22 日 (3)/3	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	変更なし	

試験	被験者番号	使用目的	人種	投与群	投与量	年齢(年)/BMI	基本語/報告用語	発現日(^)/終了日(^)/発現期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬に対し取られた処置	転帰
	[redacted]	OI	CS	u-hCG	5000 IU	22.9/24.0	新生児死亡/ 周産期死亡：妊娠 25 週	19[redacted]年 9 月 21 日(161)/ 19[redacted]年 9 月 28 日(168)/8	関連なし	生命を脅かす	重篤		入院
							胎児死亡/ 18 週での子宮内胎児死亡	19[redacted]年 8 月 18 日(127)/ 19[redacted]年 8 月 18 日(127)/1	関連なし	中等度	重篤		
							胎児死亡/ 双胎の早期分娩：死産および生産	19[redacted]年 8 月 18 日(127)/ 19[redacted]年 9 月 21 日(161)/35	関連なし		重篤		入院
	[redacted]	OI	CS	u-hCG	5000 IU	33.1/33.3	人工流産/ 選択的妊娠中絶	19[redacted]年 12 月 12 日(128)/ 19[redacted]年 1 月 10 日(157)/30	関連なし	中等度	重篤		入院
							注射部位紅斑/ u-hCG またはプラセボ注射部位の発赤	19[redacted]年 8 月 7 日(1)/ 19[redacted]年 8 月 8 日(2)/2	おそらく関連あり	軽度	非重篤	変更なし	
							注射部位疼痛/ u-hCG またはプラセボ注射部位の疼痛	19[redacted]年 8 月 7 日(1)/ 19[redacted]年 8 月 8 日(2)/2	おそらく関連あり	軽度	非重篤	変更なし	
	[redacted]	OI	CS	u-hCG	5000IU	28.7/26.0	稽留流産/ 外科的排出を要する 8/40 での稽留流産	19[redacted]年 1 月 30 日(8)/ 19[redacted]年 1 月 31 日(82)/2	関連なし		重篤		入院
海外第 III 相 7648 試験	[redacted]	ART	CS	MSJ-0011	250 μg	36.5/19.1	腹痛/ 腹痛	19[redacted]年 11 月(-)/ 19[redacted]年 12 月 4 日(387)	関連なし		重篤	変更なし	入院
							悪心/ 悪心、嘔吐	19[redacted]年 11 月 22 日(9)/ 19[redacted]年 11 月 22 日	不明	中等度	非重篤	変更なし	

試験	被験者番号	使用目的	人種	投与群	投与量	年齢(年)/BMI	基本語/報告用語	発現日(^)/終了日(^)/発現期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬に対し取られた処置	転帰
								(9)/1					
							嘔吐/悪心、嘔吐	19[redacted]年 11 月 22 日(9)/19[redacted]年 11 月 22 日(9)/1	不明	中等度	非重篤	変更なし	
	[redacted]	ART	CS	MSJ-0011	250 µg	28.6/18.8	腹痛/腹痛	19[redacted]年 1 月 24 日(4)/19[redacted]年 1 月 26 日(6)/3	関連あるかもしれない	中等度	重篤	変更なし	入院
							頭痛/頭痛	19[redacted]年 1 月 12 日(-8)/19[redacted]年 1 月 21 日(1)/10	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	
	[redacted]	ART	CS	MSJ-0011	250 µg	32.9/22.0	脱毛症/脱毛	19[redacted]年 7 月 1 日(-9)/19[redacted]年 7 月 1 日(-9)/1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	
							徐脈/徐脈	19[redacted]年 8 月 9 日(396)/19[redacted]年 8 月 15 日(402)/7	関連なし	生命を脅かす	重篤		入院
							多汗症/発汗	19[redacted]年 6 月 6 日(-34)/19[redacted]年 7 月 5 日(-5)/30	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	
	[redacted]	ART	CS	MSJ-0011	250 µg	33.7/20.9	無脳症/先天奇形：無脳症	19[redacted]/19[redacted]	不明		重篤		入院
	[redacted]	ART	CS	MSJ-0011	250 µg	34.6/26.1	子宮頚部扁平上皮癌/子宮頚部扁平上皮癌	19[redacted]年 6 月 27 日(3)/19[redacted]年 8 月/	関連なし	生命を脅かす	重篤	変更なし	入院
	[redacted]	ART	CS	MSJ-0011	250 µg	34.0/24.9	完全流産/完全流産	19[redacted]年 4 月 19 日(62)/19[redacted]年 4 月 22 日	関連なし	重度	重篤	変更なし	入院

試験	被験者番号	使用目的	人種	投与群	投与量	年齢(年)/BMI	基本語/報告用語	発現日(^)/終了日(^)/発現期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬に対し取られた処置	転帰
								(65)/4					
	[redacted]	ART	CS	u-hCG	5000 IU	30.1/21.1	頭痛/ 重度の頭痛	19[redacted]年 6 月 12 日(-4)/ 19[redacted]年 6 月 12 日(-4)/1	関連なし	重度	非重篤	変更なし	
							卵巣過剰刺激症候群/ OHSS 腹痛	19[redacted]年 6 月 20 日(4)/ 19[redacted]年 7 月 8 日(22)/19	おそらく関連あり	重度	重篤		入院
	[redacted]	ART	CS	u-hCG	5000 IU	27.2/23.0	虫垂炎/ 急性虫垂炎	19[redacted]年 2 月 5 日(9)/ 19[redacted]年 2 月 9 日(13)/5	関連なし	重度	重篤	変更なし	入院
							注射部位疼痛/ （注射部位の）やや圧迫感	19[redacted]年 1 月 28 日(1)/ 19[redacted]年 1 月 29 日(2)/2	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	
	[redacted]	ART	CS	u-hCG	5000 IU	33.3/22.5	異所性妊娠/ 子宮外妊娠	19[redacted]年 11 月 21 日(63)/ 19[redacted]年 11 月 22 日(64)/2	不明	生命を脅かす	重篤		入院
	[redacted]	ART	CS	u-hCG	5000 IU	27.0/22.4	β 溶血性レンサ球菌感染/ β 溶血性レンサ球菌感染	19[redacted]年 4 月 1 日(170)/ 19[redacted]年 4 月 30 日(199)/30	関連なし	重度	重篤		入院
	[redacted]	ART	CS	u-hCG	5000 IU	31.1/24.9	胎児心疾患/ 胎児異常：先天性心欠損	19[redacted]年 3 月 12 日(128)/	関連なし	重度	重篤	変更なし	
							胎児奇形/ 胎児異常：右上腕奇形	19[redacted]年 3 月 12 日(128)/	関連なし	重度	重篤	変更なし	
海外第 III 相 7927 試験	[redacted]	ART	CS	MSJ-0011	250 μg	30.5/24.1	異所性妊娠/ 異所性妊娠(右卵管)	19[redacted]年 3 月 26 日(37)/ 19[redacted]年 3 月 27 日	関連なし	生命を脅かす	重篤	なし	

試験	被験者番号	使用目的	人種	投与群	投与量	年齢(年)/BMI	基本語/報告用語	発現日(^)/終了日(^)/発現期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬に対し取られた処置	転帰
								(38)/2					
							注射部位疼痛/注射部位(腹部)灼熱感	19[redacted]年 2 月 19 日 (1)/19[redacted]年 2 月 19 日 (1)/1	関連なし	重度	非重篤	なし	
							外陰腟真菌感染/腟真菌感染	19[redacted]年 3 月 14 日 (25)/19[redacted]年 3 月 28 日 (39)/15	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	
	[redacted]	ART	CS	MSJ-0011	250 µg	31.1/21.3	腹痛/腹痛	19[redacted]年 8 月 22 日 (2)/19[redacted]年 8 月 22 日 (2)/1	関連なし	中等度	重篤	なし	
							不眠症/不眠症	19[redacted]年 8 月 22 日 (2)/19[redacted]年 8 月 22 日 (2)/1	関連なし	軽度	非重篤	なし	
							悪心/悪心および嘔吐	19[redacted]年 8 月 22 日 (2)/19[redacted]年 8 月 22 日 (2)/1	関連なし	軽度	非重篤	なし	
							嘔吐/悪心および嘔吐	19[redacted]年 8 月 22 日 (2)/19[redacted]年 8 月 22 日 (2)/1	関連なし	軽度	非重篤	なし	
	[redacted]	ART	CS	MSJ-0011	250 µg	30.2/29.2	感情的苦悩/感情的苦悩-櫛による腕の自傷	19[redacted]年 6 月 3 日 (21)/19[redacted]年 6 月 13 日 (31)/11	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	
							悪心/採卵で使用された薬剤後の悪心・嘔吐	19[redacted]年 5 月 16 日 (3)/19[redacted]年 5 月 16 日 (3)/1	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	

試験	被験者番号	使用目的	人種	投与群	投与量	年齢(年)/BMI	基本語/報告用語	発現日(^)/終了日(^)/発現期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬に対し取られた処置	転帰
							卵巣過剰刺激症候群/軽度から中等度のOHSS、悪心、嘔吐、下痢、骨盤痛	19[redacted]年 5 月 20 日(7)/19[redacted]年 5 月 28 日(15)/9	関連あるかもしれない	中等度	重篤	なし	
							発疹/上半身の小発赤	19[redacted]年 5 月 23 日(10)/19[redacted]年 5 月 25 日(12)/3	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	
							嘔吐/採卵で使用された薬剤後の悪心・嘔吐	19[redacted]年 5 月 16 日(3)/19[redacted]年 5 月 16 日(3)/1	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	
	[redacted]	ART	CS	MSJ-0011	500 µg	26.0/19.7	注射部位反応/Metrodin XP 投与部位の内出血・そう痒・発赤	19[redacted]年 9 月 22 日(-5)/19[redacted]年 9 月 26 日(-1)/5	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	
							処置によるめまい/採卵処置後のおそらく血管反応による低血圧・めまい	19[redacted]年 9 月 29 日(2)/19[redacted]年 9 月 29 日(2)/1	おそらく関連あり	中等度	重篤	なし	
							処置による低血圧/採卵処置後のおそらく血管反応による低血圧・めまい	19[redacted]年 9 月 29 日(2)/19[redacted]年 9 月 29 日(2)/1	おそらく関連あり	中等度	重篤	なし	
							下腹部痛/下腹部の圧痛・疝痛	19[redacted]年 10 月 6 日(9)/19[redacted]年 10 月 7 日(10)/2	関連なし	軽度	非重篤	なし	
							背部痛/腰痛	19[redacted]年 10 月 16 日(19)/19[redacted]年 10 月 20 日(23)/5	関連なし	軽度	非重篤	なし	

試験	被験者番号	使用目的	人種	投与群	投与量	年齢(年)/BMI	基本語/報告用語	発現日(^)/終了日(^)/発現期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬に対し取られた処置	転帰
							失神寸前の状態/採卵処置後のおそらく血管反応による低血圧・めまい	19[redacted]年 9 月 29 日 (2)/ 19[redacted]年 9 月 29 日 (2)/1	おそらく関連あり	中等度	重篤	なし	
							処置による疼痛/微量の子宮出血を伴う処置後痙攣	19[redacted]年 9 月 29 日 (2)/ 19[redacted]年 9 月 29 日 (2)/1	関連なし	軽度	非重篤	なし	
							腹痛/腟小出血を伴う痙攣	19[redacted]年 10 月 28 日 (31)/ 19[redacted]年 10 月 31 日 (31)/1	関連なし	軽度	非重篤	なし	
							子宮出血/微量の子宮出血を伴う処置後痙攣	19[redacted]年 9 月 29 日 (2)/ 19[redacted]年 9 月 29 日 (2)/1	関連なし	軽度	非重篤	なし	
							腟出血/腟小出血を伴う痙攣	19[redacted]年 10 月 28 日 (31)/ 19[redacted]年 10 月 31 日 (31)/1	関連なし	軽度	非重篤	なし	
	[redacted]	ART	CS	MSJ-0011	500 µg	30.1/20.5	腹部不快感/腹部不快感	19[redacted]年 1 月 22 日 (3)/ 19[redacted]年 1 月 24 日 (5)/2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	
							卵巣過剰刺激症候群/過剰刺激	19[redacted]年 1 月 24 日 (5)/ 19[redacted]年 1 月 30 日 (11)/7	関連あるかもしれない	重度	重篤	なし	
	[redacted]	ART	CS	MSJ-0011	500 µg	33.6/20.5	異所性妊娠/左異所性妊娠	19[redacted]年 5 月 30 日 (26)/ 19[redacted]年 5 月 30 日 (26)/1	おそらく関連あり	中等度	重篤	なし	

試験	被験者番号	使用目的	人種	投与群	投与量	年齢(年)/BMI	基本語/報告用語	発現日(^)/終了日(^)/発現期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬に対し取られた処置	転帰
							気分変化/不機嫌	19[redacted]年 5 月 21 日(17)/	関連なし	軽度	非重篤	なし	
							処置による疼痛/処置後疼痛	19[redacted]年 5 月 7 日(3)/19[redacted]年 5 月 8 日(4)/2	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	
	[redacted]	ART	CS	MSJ-0011	500 μg	34.0/22.3	卵巣過剰刺激症候群/卵巣過剰刺激症候群	19[redacted]年 3 月 28 日(17)/	関連あるかもしれない	重度	重篤	なし	
							処置による疼痛/処置後疼痛	19[redacted]年 3 月 14 日(3)/19[redacted]年 3 月 14 日(3)/1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	
	[redacted]	ART	CS	MSJ-0011	500 μg	29.3/19.6	疲労/疲労	19[redacted]年 2 月 18 日(3)/	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	
							卵巣捻転/卵巣捻転	19[redacted]年 2 月 27 日(36)/19[redacted]年 2 月 27 日(36)/1	おそらく関連あり	生命を脅かす	重篤	なし	
							膣出血/膣出血	19[redacted]年 1 月 16 日(-6)/19[redacted]年 1 月 17 日(-5)/2	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	
	[redacted]	ART	CS	MSJ-0011	500 μg	31.1/24.9	異所性妊娠/異所性妊娠	19[redacted]年 8 月 16 日(42)/19[redacted]年 9 月 26 日(83)/42	おそらく関連あり	重度	重篤	なし	
	[redacted]	ART	CS	MSJ-0011	500 μg	29.2/21.2	卵巣過剰刺激症候群/卵巣過剰刺激症候群	19[redacted]年 2 月 7 日(4)/19[redacted]年 2 月 13 日(10)/7	関連あるかもしれ	中等度	重篤	なし	

試験	被験者番号	使用目的	人種	投与群	投与量	年齢(年)/BMI	基本語/報告用語	発現日(^)/終了日(^)/発現期間(日)	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬に対し取られた処置	転帰
									ない				
	[redacted]	ART	CS	u-hCG	10000 IU	30.4/22.8	異所性妊娠/左異所性妊娠	19[redacted]年 7 月 18 日(32)/	おそらく関連あり	重度	重篤	なし	
							処置による疼痛/術後痙攣	19[redacted]年 7 月 19 日(33)/19[redacted]年 7 月 19 日(33)/1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	
	[redacted]	ART	CS	u-hCG	10000 IU	32.5/24.0	異所性妊娠/異所性妊娠	19[redacted]年 2 月 27 日(40)/	関連なし	重度	重篤	なし	
							片頭痛/片頭痛	19[redacted]年 2 月 13 日(26)/19[redacted]年 2 月 14 日(27)/2	関連なし	中等度	非重篤	なし	

使用目的；OI=排卵誘発、ART=生殖補助医療
人種：AA＝ アフリカ系アメリカ人; AM＝ ネイティブアメリカン; AS＝ アジア人; BK＝ 黒人; CS＝ 白人; HP＝ ヒスパニック; JP＝ 日本人 ;MD＝ 地中海人種; OT＝ その他
BMI＝ 体格指数
因果関係は、hCG との関連性を示す。
^＝hCG 投与までの日数または投与からの日数
5.3.5.3/一覧表 I1 より作成

表 2.7.4- 30 市販後データ：コリオゴナドトロピン アルファ／Ovitrelle／Ovidrel 投与後に報告された血栓塞栓事象の累積

症例番号	引用元：国	適応	OHSS の重症度	血栓塞栓事象 基本語［報告用語］	患者の年齢	相対的リスク因子および交絡因子	投与日	OHSS 発現日、または Ovitrelle もしくは r-hCG 投与後の遅延日	転帰	報告者による因果関係の評価／社内評価による因果関係の評価
1	[redacted]FRA HCP フランス	IVF	（報告なし） （悪心、嘔吐、腹痛、呼吸困難、腹水）	大脳動脈血栓症 浮腫性中大脳動脈梗塞および頭蓋内部高血圧を伴う右中大脳動脈血栓症 頚動脈閉塞 ［右頚動脈末端閉塞］	25	心疾患の家族歴（兄弟：ペースメーカー装着）、抗ビタミン K 製剤投与下での特発性静脈炎の家族歴（母方の叔母）および術後静脈炎の家族歴（父方の祖父母） 他の被疑薬；Gonal-f および Menopur	20[redacted]年 11 月 4 日（排卵誘発のため） 20[redacted]年 11 月 9 日（黄体補充のため）	20[redacted]年 11 月 11 日	死亡	（報告なし）
2	[redacted]CAN 文献 カナダ	不明	OHSS（悪心、嘔吐、腹痛、多量の腹水、重度の脱水）	頭蓋内静脈洞血栓症 ［頭蓋内洞血栓症］	38	報告または同定されず（栓友病の精密検査陰性）	不明	不明	Rec.ing	関連あるかもしれない／関連あるかもしれない
3	[redacted]DNK HCP デンマーク	IVF	OHSS（腹水、腹部膨満、圧痛、脱水の可能性）	脳血栓症［脳血栓症］	26	重大な腹部手術（虫垂切除、開腹、ビルロート II 法手術、幽門形成、十二指腸空腸吻合） 他の被疑薬:Gonal-F および Suprefact	20[redacted]年 10 月 26 日	20[redacted]年 11 月 7 日	不明	不明／
4	[redacted]FRA	IVF	OHSS（超音波検査により診断。他の情報なし）	頚静脈血栓症［頚静脈血栓症］	31	報告なし血栓症予防中止後の深部静脈血栓症 他の被疑薬：Puregon、Orgalutron 双胎妊娠	20[redacted]年 1 月 20 日	不明	Not rec.	おそらく関連なし／評価不能

症例番号	引用元：国	適応	OHSS の重症度	血栓塞栓事象 基本語［報告用語］	患者の年齢	相対的リスク因子および交絡因子	投与日	OHSS 発現日、または Ovitrelle もしくは r-hCG 投与後の遅延日	転帰	報告者による因果関係の評価／社内評価による因果関係の評価
5	[redacted] 文献 香港	続発性不妊症	重度の OHSS	大脳静脈血栓症［大脳静脈血栓症］	42	脳卒中のリスク因子なし。胚 3 つを移植し、妊娠検査陽性後に、重度の OHSS を発現。 他の被疑薬：r-hFSH、r-LH	不明	不明	Rec.	否定できない／否定できない
6	[redacted]	IVF	OHSS グレード A	頚静脈血栓症［頚静脈血栓症］	35	骨盤内子宮内膜症 妊娠	20[redacted]年 1 月 13 日	17 日間	不明	否定できない／否定できない
7	[redacted] HA フランス	不明	グレード 4	虚血性脳卒中［虚血性脳卒中］ 静脈血栓症［静脈血栓症］	26	多嚢胞性卵巣症候群および橋本病 Puregon、Orgalutron	20[redacted]年 2 月 8 日	20[redacted]年 2 月 19 日	Rec.	否定できない／否定できない

転帰：Rec.ing＝軽快、Rec.＝回復、Not Rec=未回復
r-LH：遺伝子組換え黄体化ホルモン

2.7.5 参考文献

2.7.1 項の参考文献は 2.7.1.5 項に（2.7.1.5 項参照）、2.7.2 項の参考文献は 2.7.2.5 項に（2.7.2.5 項参照）、2.7.3 項の参考文献は 2.7.3.7 項に（2.7.3.7 項参照）、および 2.7.4 項の参考文献は 2.7.4.8 項に（2.7.4.8 項参照）それぞれ示している。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

1 臨床試験一覧 13

2 個々の試験のまとめ 16

2.1 23286 試験 16

2.1.1 23286 試験の治験薬投与スケジュール 17

2.1.2 患者の内訳 18

2.1.3 治験実施計画書からの逸脱 18

2.1.4 解析対象集団 19

2.1.5 人口統計学的および他の基準値の特性 19

2.1.6 有効性に関する結果 21

2.1.7 安全性に関する結果 21

2.1.7.1 23286 試験で報告された有害事象 21

2.1.7.2 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 23

2.1.7.3 その他の安全性評価項目 24

2.1.7.4 安全性に関する結果の要約 24

2.1.8 薬物動態に関する結果 24

2.1.8.1 生物学的同等性の解析 26

2.1.8.2 薬力学に関する結果 27

2.1.8.3 薬物動態に関する結果の要約 27

2.1.9 結論 27

2.2 7014 試験 28

2.2.1 7014 試験の治験薬投与スケジュール 29

2.2.2 被験者の内訳 29

2.2.3 治験実施計画書からの逸脱 29

2.2.4 解析対象集団 30

2.2.5 人口統計学的および他の基準値の特性 30

2.2.6 有効性に関する結果 30

2.2.7 安全性に関する結果 30

2.2.7.1 7014 試験で報告された有害事象 30

2.2.7.2 安全性に関する結果の要約 31

2.2.8 薬物動態に関する結果 31

2.2.9 結論 32

2.3 7012 試験 33

2.3.1 7012 試験の治験薬投与スケジュール 34

2.3.2 被験者の内訳 34

2.3.3 治験実施計画書からの逸脱 34

2.3.4 解析対象集団 35

2.3.5 人口統計学的および他の基準値の特性 35

2.3.6 有効性に関する結果 35

2.3.7 安全性に関する結果 35

2.3.7.1 7012 試験で報告された有害事象 35
2.3.7.2 安全性に関する結果の要約 36
2.3.8 薬物動態に関する結果 36
2.3.9 結論 38
2.4 7013 試験 39
2.4.1 7013 試験の治験薬投与スケジュール 40
2.4.2 被験者の内訳 40
2.4.3 治験実施計画書からの逸脱 41
2.4.4 解析対象集団 41
2.4.5 人口統計学的および他の基準値の特性 41
2.4.6 有効性に関する結果 41
2.4.7 安全性に関する結果 41
2.4.7.1 7013 試験で報告された有害事象 41
2.4.7.2 安全性に関する結果の要約 42
2.4.8 薬物動態に関する結果 42
2.4.9 結論 44
2.5 EMR701173_003 試験 45
2.5.1 EMR701173_003 試験の治験スケジュール 47
2.5.2 被験者の内訳 48
2.5.3 治験実施計画書からの逸脱 49
2.5.4 解析対象集団 50
2.5.5 人口統計学的および他の基準値の特性 50
2.5.6 有効性に関する結果 51
2.5.7 安全性に関する結果 52
2.5.7.1 EMR701173_003 試験で報告された有害事象 52
2.5.7.2 安全性に関する結果の要約 59
2.5.8 薬物動態に関する結果 59
2.5.8.1 薬物動態 59
2.5.8.2 薬物動態の要約 63
2.5.9 結論 64
2.6 EMR701173_002 試験 65
2.6.1 EMR701173_002 試験の治療スケジュール 69
2.6.2 患者の内訳 71
2.6.3 治験実施計画書からの逸脱 73
2.6.4 解析対象集団 73
2.6.5 人口統計学的および他のベースライン特性 73
2.6.6 有効性に関する結果 77
2.6.6.1 主要評価項目 77
2.6.6.2 副次評価項目 78
2.6.6.3 有効性に関する結果の要約 80
2.6.7 安全性に関する結果 81
2.6.7.1 EMR701173_002 試験で報告された有害事象 81
2.6.7.2 死亡、その他の重篤な有害事象および他の臨床的に重要な有害事象 84
2.6.7.3 安全性に関する結果の要約 87

2.6.8 結論 87
2.7 8209 試験 89
2.7.1 8209 試験の治療スケジュール 91
2.7.2 患者の内訳 91
2.7.3 治験実施計画書からの逸脱 93
2.7.3.1 治験実施計画書からのすべての逸脱 93
2.7.3.2 重大な逸脱 93
2.7.3.3 無作為割付けからの逸脱 93
2.7.4 解析対象集団 95
2.7.5 人口統計学的および他のベースライン特性 95
2.7.5.1 年齢、身長および体重 95
2.7.5.2 人種 96
2.7.5.3 喫煙習慣 96
2.7.5.4 病歴 96
2.7.5.5 既往歴 96
2.7.5.6 試験条件に関連しない併存疾患 97
2.7.5.7 併用薬 98
2.7.5.8 ホルモン 99
2.7.6 有効性に関する結果 101
2.7.6.1 主要評価項目：排卵 101
2.7.6.2 妊娠 103
2.7.6.3 有効性の結論 104
2.7.7 安全性に関する結果 105
2.7.7.1 8209 試験のすべての有害事象 105
2.7.7.2 死亡、その他の重篤な有害事象および他の臨床的に重要な有害事象 116
2.7.7.3 臨床検査 119
2.7.7.4 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 121
2.7.7.5 その他の安全性評価項目 123
2.7.7.6 安全性の結果の要約 127
2.7.8 結論 127
2.8 7648 試験 130
2.8.1 7648 試験の治療スケジュール 132
2.8.2 患者の内訳 133
2.8.3 治験実施計画書からの逸脱 135
2.8.3.1 7648 試験におけるすべての逸脱 135
2.8.3.2 7648 試験の重大な逸脱 135
2.8.3.3 無作為割付けからの逸脱 136
2.8.4 解析対象集団 137
2.8.5 人口統計学的および他のベースライン特性 137
2.8.5.1 年齢、体重および身長 137
2.8.5.2 人種 138
2.8.5.3 喫煙習慣 138
2.8.5.4 病歴 138
2.8.5.5 既往歴 138

2.8.5.6 試験条件に関連しない合併症 139
2.8.5.7 併用薬 140
2.8.6 有効性に関する結果 141
2.8.6.1 主要評価項目：採卵数 141
2.8.6.2 妊娠 143
2.8.6.3 有効性の結論 144
2.8.7 安全性に関する結果 145
2.8.7.1 7648 試験のすべての有害事象 145
2.8.7.2 安全性の結果の要約 163
2.8.8 結論 164
2.9 7927 試験 166
2.9.1 7927 試験の治療スケジュール 168
2.9.2 患者の内訳 169
2.9.3 治験実施計画書からの逸脱 170
2.9.3.1 適格基準からの逸脱 171
2.9.3.2 中止基準からの逸脱 171
2.9.3.3 治療規定からの逸脱 171
2.9.3.4 併用薬の逸脱 171
2.9.3.5 その他の治験実施計画書からの逸脱 171
2.9.3.6 無作為割付けからの逸脱 172
2.9.4 解析対象集団 172
2.9.5 人口統計学的および他のベースライン特性 172
2.9.6 有効性に関する結果 176
2.9.6.1 主要評価項目：採卵数 176
2.9.6.2 hFSH 投与期の血清エストラジオール値および卵胞発育 177
2.9.6.3 その他の有効性評価項目 180
2.9.6.4 有効性の結論 183
2.9.7 安全性に関する結果 184
2.9.7.1 7927 試験のすべての有害事象 185
2.9.7.2 安全性の結果の要約 203
2.9.8 結論 204
2.10 9073 試験 207
2.10.1 9073 試験の治療スケジュール 209
2.10.2 患者の内訳 210
2.10.3 治験実施計画書からの逸脱 211
2.10.3.1 適格基準からの逸脱および治験実施計画書からの逸脱 211
2.10.3.2 無作為割付けからの逸脱 212
2.10.4 解析対象集団 212
2.10.5 人口統計学的および他のベースライン特性 212
2.10.5.1 人口統計学的特性 212
2.10.5.2 病歴および理学的検査 214
2.10.5.3 産婦人科既往歴 216
2.10.6 有効性に関する結果 219
2.10.6.1 有効性の主要評価項目：患者あたりの採卵数 219
2.10.6.2 妊娠 221

2.10.6.3 有効性の結論 223
2.10.7 安全性に関する結果 224
2.10.7.1 9073 試験のすべての有害事象 224
2.10.7.2 安全性の結果の要約 231
2.10.8 結論 231
3 付録 232
3.1 EMR701173_003 試験 232
3.2 EMR701173_002 試験 234

表目次

表 2.7.6- 1 国内および海外で実施した臨床試験一覧 14
表 2.7.6- 2 23286 試験の試験方法の概要 16
表 2.7.6- 3 23286 試験の人口統計学的データ 20
表 2.7.6- 4 23286 試験で報告された有害事象の要約 21
表 2.7.6- 5 MSJ-0011 の薬物動態パラメータの記述統計量：23286 試験 26
表 2.7.6- 6 23286 試験におけるバイオアベイラビリティパラメータの ANOVA 結果の要約 ..26
表 2.7.6- 7 7014 試験の試験方法の概要 28
表 2.7.6- 8 MSJ-0011 および u-hCG（Profasi）のおもな薬物動態パラメータの記述統計量：7014 試験 32
表 2.7.6- 9 7012 試験の試験方法の概要 33
表 2.7.6- 10 hCG の薬物動態パラメータの平均値（薬物動態モデルの結果）：7012 試験 38
表 2.7.6- 11 7013 試験の試験方法の概要 39
表 2.7.6- 12 7013 試験の結果の要約（ノンコンパートメント解析） 43
表 2.7.6- 13 EMR701173_003 試験の試験方法の概要 45
表 2.7.6- 14 EMR701173_003 試験の被験者の人口統計学的データ 51
表 2.7.6- 15 EMR701173_003 試験で報告された TEAE の要約（安全性解析対象集団） 53
表 2.7.6- 16 EMR701173_003 試験で報告された TEAE（投与群別、安全性解析対象集団） 54
表 2.7.6- 17 EMR701173_003 試験で報告された治験薬との因果関係がある TEAE（投与群別、安全性解析対象集団） 56
表 2.7.6- 18 おもな血清中 hCG の薬物動態パラメータ 62
表 2.7.6- 19 EMR701173_003 試験における血清中 hCG のおもな薬物動態パラメータの比較（ANOVA）（PP 解析対象集団） 63
表 2.7.6- 20 EMR701173_002 試験の試験方法の概略 65
表 2.7.6- 21 EMR701173_002 試験における人口統計学的特性（Mod ITT 集団） 74
表 2.7.6- 22 EMR701173_002 試験の不妊症関連の病歴（Mod ITT 集団） 75
表 2.7.6- 23 主要評価項目：黄体期中期の血清中 P_4 値が 5 ng/mL 以上の患者の排卵率（Mod ITT 集団）：EMR701173_002 試験 78
表 2.7.6- 24 黄体期中期の血清中 P_4 値が 9.4 ng/mL 以上の患者の排卵率（Mod ITT 集団）：EMR701173_002 試験 79
表 2.7.6- 25 生化学的および臨床的妊娠率（Mod ITT 集団）：EMR701173_002 試験 80
表 2.7.6- 26 有害事象の要約（安全性解析対象集団）：EMR701173_002 試験 81

表 2.7.6- 27 EMR701173_002 試験で観察されたすべての TEAE および治験薬との因果関係が否定できない TEAE（安全性解析対象集団）.....82
表 2.7.6- 28 器官別大分類および基本語別の 2%以上の患者に発現した TEAE：EMR701173_002 試験（安全性解析対象集団）.....83
表 2.7.6- 29 2%以上の患者に発現した有害事象（重症度別）：EMR701173_002 試験（安全性解析対象集団）.....84
表 2.7.6- 30 8209 試験の試験方法の概略.....89
表 2.7.6- 31 治験実施計画書からの重大な逸脱：8209 試験.....94
表 2.7.6- 32 8209 試験の年齢、体重および身長.....95
表 2.7.6- 33 8209 試験で報告された既往歴およびその数.....97
表 2.7.6- 34 8209 試験の併存疾患およびその数.....98
表 2.7.6- 35 8209 試験開始時の併用薬の要約.....99
表 2.7.6- 36 ホルモンスクリーニング：FSH、P_4 値、PRL、テストステロン、DHEA-S、17OH-P、TSH および遊離型 T_4 とその基準値、ならびにその他の項目：8209 試験.....100
表 2.7.6- 37 P_4 値が 30 pmol/L 未満（測定が 1 時点のみ）であった患者の要約：8209 試験...103
表 2.7.6- 38 hCG 投与前に発現した有害事象の器官別大分類および慣用語（J-ART）別の要約：8209 試験.....107
表 2.7.6- 39 hCG 投与後に発現した有害事象の器官別大分類および慣用語（J-ART）別の要約：8209 試験.....109
表 2.7.6- 40 hCG 投与前に発現した有害事象の重症度の要約：8209 試験.....110
表 2.7.6- 41 hCG 投与後に発現した有害事象の重症度の要約：8209 試験.....111
表 2.7.6- 42 hCG 投与後に発現した重度の有害事象、生命を脅かす有害事象および重症度不明の有害事象の要約：8209 試験.....112
表 2.7.6- 43 妊娠中または出産時に発現した重度の有害事象、生命を脅かす有害事象および重症度不明の有害事象の要約：8209 試験.....113
表 2.7.6- 44 hCG 投与前に発現した有害事象の因果関係の要約：8209 試験.....114
表 2.7.6- 45 hCG 投与後に発現した有害事象の因果関係の要約：8209 試験.....115
表 2.7.6- 46 血液学的検査：有意な群間差が認められた治療後前後の変化量の要約：8209 試験.....120
表 2.7.6- 47 血液生化学的検査：治療後来院で有意な群間差が認められた項目の要約：8209 試験.....120
表 2.7.6- 48 血液生化学的検査：有意な群間差が認められた治療前後の変化量の要約：8209 試験.....121
表 2.7.6- 49 治療後の心拍数、血圧および体重：8209 試験.....122
表 2.7.6- 50 心拍数、血圧および体重の治療前後の変化量：8209 試験.....122
表 2.7.6- 51 注射部位反応の要約：8209 試験.....124
表 2.7.6- 52 DhCG 5～7 の超音波検査：8209 試験.....126
表 2.7.6- 53 7648 試験の試験方法の概略.....130
表 2.7.6- 54 治験実施計画書からの重大な逸脱：7648 試験.....136
表 2.7.6- 55 7648 試験の年齢、身長および体重.....138
表 2.7.6- 56 7648 試験で報告された既往歴およびその例数.....139
表 2.7.6- 57 7648 試験の患者の合併症およびその例数.....140
表 2.7.6- 58 7648 試験開始時の併用薬の要約.....141
表 2.7.6- 59 評価可能な患者の採卵数：7648 試験.....142
表 2.7.6- 60 全患者集団の採卵数：7648 試験.....142

表 2.7.6- 61 7648 試験の全妊娠の要約 143
表 2.7.6- 62 hCG 投与後に発現した重度の有害事象、生命を脅かす有害事象および重症度不明の有害事象の要約：7648 試験 147
表 2.7.6- 63 妊娠中または出産時に発現した重度の有害事象、生命を脅かす有害事象および重症度不明の有害事象の要約：7648 試験 148
表 2.7.6- 64 hCG 投与前に発現した有害事象の因果関係の要約：7648 試験 149
表 2.7.6- 65 hCG 投与後に発現した有害事象の因果関係の要約：7648 試験 150
表 2.7.6- 66 7648 試験の重篤な有害事象 155
表 2.7.6- 67 血液学的検査：治療後に有意な群間差が認められた項目の要約：7648 試験 157
表 2.7.6- 68 心拍数および血圧の治療後の測定値および治療前後の変化量：7648 試験 159
表 2.7.6- 69 注射部位反応の要約：7648 試験 160
表 2.7.6- 70 DhCG 6～7 の超音波検査：7648 試験 162
表 2.7.6- 71 7927 試験の試験方法の概略 166
表 2.7.6- 72 無作為割付け群別の人口統計学的特性（対象集団：hFSH 投与の全患者）：7927 試験 173
表 2.7.6- 73 無作為割付け群別の産婦人科既往歴（対象集団：hFSH 投与の全患者）：7927 試験 175
表 2.7.6- 74 hCG 群別の患者あたりの採卵数（対象集団：無作為割付け後 hCG を投与した患者）：7927 試験 177
表 2.7.6- 75 無作為割付け群別に示したベースライン、刺激 6 日目および無作為割付け直前の血清エストラジオール値（pmol/L） （対象集団：hFSH 投与の全患者）：7927 試験 178
表 2.7.6- 76 無作為割付け群別に示したベースライン、刺激 6 日目および無作為割付け直前の径 10 mm 超の卵胞数（対象集団：hFSH 投与の全患者）：7927 試験 179
表 2.7.6- 77 無作為割付け群別に示した無作為割付け直前の 16 mm 以上および 18 mm 以上の卵胞数（対象集団：hFSH 投与の全患者）：7927 試験 180
表 2.7.6- 78 hCG 群別の総妊娠率（対象集団：無作為割付け後 hCG を投与した患者）：7927 試験 181
表 2.7.6- 79 hCG 群別の臨床的妊娠率（対象集団：無作為割付け後 hCG を投与した患者）：7927 試験 182
表 2.7.6- 80 hCG 群別の妊娠転帰（対象集団：無作為割付け後、試験治療により妊娠を達成した集団）7927 試験 183
表 2.7.6- 81 hCG 投与後に報告された全有害事象（J-ART 器官別大分類および基本語）の hCG 群別発現例数および発現件数（対象集団：hCG 投与の全患者）：7927 試験 186
表 2.7.6- 82 hCG 投与後に報告された全有害事象の関連性別および hCG 群別の発現例数および発現件数（対象集団：hCG 投与の全患者）：7927 試験 189
表 2.7.6- 83 hCG 投与後に重篤な有害事象が報告された全患者の一覧：7927 試験 190
表 2.7.6- 84 血液生化学的検査：ベースライン値およびベースライン時から最終測定時点までの変化量の平均値および中央値（対象集団：hFSH 投与の全患者）：7927 試験 .195
表 2.7.6- 85 血液学的検査：ベースライン値およびベースライン時から最終測定時点までの変化量の平均値および中央値（対象集団：hFSH 投与の全患者）：7927 試験 197
表 2.7.6- 86 バイタルサインの記述統計量：収縮期圧（対象集団：hFSH 投与の全患者）：7927 試験 200
表 2.7.6- 87 バイタルサインの記述統計量：拡張期圧（対象集団：hFSH 投与の全患者）：7927 試験 201

表 2.7.6- 88 患者の評価による hCG 投与の局所忍容性（対象集団：hFSH 投与の全患者）：7927 試験 202
表 2.7.6- 89 9073 試験の試験方法の概略 207
表 2.7.6- 90 9073 試験の人口統計学的特性 213
表 2.7.6- 91 試験前の理学的検査：9073 試験 215
表 2.7.6- 92 9073 試験の産婦人科既往歴 217
表 2.7.6- 93 hCG 群別の採卵数（PP 解析対象集団 81 名）：9073 試験 220
表 2.7.6- 94 hCG 群別の採卵数（対象集団：ITT 集団 84 名）：9073 試験 221
表 2.7.6- 95 hCG 群別の妊娠の要約（対象集団：完了の 75 名）：9073 試験 222
表 2.7.6- 96 hCG 群別の胎児および胎児の転帰の要約 （対象集団：完了の 75 名）： 9073 試験 223
表 2.7.6- 97 有害事象の要約（対象集団：安全性解析対象集団かつ ITT 集団）：9073 試験 224
表 2.7.6- 98 無作為割付け後に発現した有害事象（COSTART 器官別大分類および基本語）の治療群別発現数（対象集団：安全性解析対象集団かつ ITT 集団）：9073 試験 225
表 2.7.6- 99 バイタルサイン：収縮期圧の記述統計量：9073 試験 227
表 2.7.6- 100 バイタルサイン：拡張期圧の記述統計量：9073 試験 228
表 2.7.6- 101 バイタルサイン：脈拍数の記述統計量：9073 試験 229
表 2.7.6- 102 患者の評価による MSJ-0011 または u-hCG の注射部位反応（対象集団：ITT 集団）：9073 試験 230
表 2.7.6- 103 EMR701173_003 試験の治験薬投与前の有害事象 232
表 2.7.6- 104 EMR701173_002 試験の治験薬投与前の有害事象 234

図目次

図 2.7.6- 1 23286 試験の被験者の内訳 18
図 2.7.6- 2 23286 試験における MSJ-0011 の凍結乾燥剤（対照薬）および液剤（被験薬）投与後の血清 r-hCG 濃度中央値の推移 25
図 2.7.6- 3 単回投与後の血清 hCG 濃度推移：7014 試験 31
図 2.7.6- 4 MSJ-0011 500、5000 および 20000 IU 静脈内投与後の濃度推移 37
図 2.7.6- 5 MSJ-0011 5000 IU または u-hCG 5000 IU 静脈内投与後の濃度推移 37
図 2.7.6- 6 免疫測定法による MSJ-0011 単回および反復投与後の血清中 hCG 濃度推移：7013 試験 42
図 2.7.6- 7 EMR701173_003 試験の治験スケジュール 47
図 2.7.6- 8 EMR701173_003 試験における被験者の内訳 49
図 2.7.6- 9 EMR701173_003 試験における MSJ-0011 投与時の人種別血清中 hCG 平均濃度（IU/L）推移曲線 60
図 2.7.6- 10 EMR701173_003 試験における日本人被験者の治療別血清中 hCG 平均濃度（IU/L）推移曲線 61
図 2.7.6- 11 EMR701173_002 試験の治療スケジュール 70
図 2.7.6- 12 EMR701173_002 試験における患者の内訳 72
図 2.7.6- 13 8209 試験の治療スケジュール 91
図 2.7.6- 14 8209 試験の患者の内訳 92
図 2.7.6- 15 7648 試験の治療スケジュール 132
図 2.7.6- 16 7648 試験の患者の内訳 134

図 2.7.6- 17 7927 試験の治療スケジュール 168
図 2.7.6- 18 7927 試験の患者の内訳 170
図 2.7.6- 19 9073 試験の治療スケジュール 210
図 2.7.6- 20 9073 試験の患者の内訳 211

略語一覧

17-OHP	17-hydroxyprogesterone	17-ヒドロキシプロゲステロン
AC	Assisted conception	生殖補助
AE	Adverse Event	有害事象
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of Variance	分散分析
ART	Assisted Reproductive Technology	生殖補助医療
AUC	Area Under the Curve	曲線下面積
β-hCG	beta-human Chorionic Gonadotropin	β-ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
BMI	Body Mass Index	体格指数
CC	Clomifene Citrate	クエン酸クロミフェン
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/f	Clearance Corrected by Bioavailavility	クリアランス／生物学的利用率、みかけのクリアランス
CL_R	Renal Clearance	腎クリアランス
C_{max}	Maximum Concentration of a Substance in a Concentration-Time Profile	濃度推移における最高濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	Cochran-Mantel-Haenszel
COSTART	Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms	米国食品医薬品局が提供している副作用用語集
CRF	Case Report Form	症例報告書
CV	Coefficient of Variation	変動係数
DER	Drug Experience Report	医薬品使用経験報告
DhCG	Day of hCG administration	hCG 投与日
DHEA-S	Dehydroepiandrosterone sulfate	デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩
E_2	Estradiol	エストラジオール
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FSH	Follicle Stimulating Hormone	卵胞刺激ホルモン
FT4	Free Thyroxine	遊離サイロキシン
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
hCG	Human Chorionic Gonadotropin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン

hFSH	Human Follicle-Stimulating Hormore	ヒト卵胞刺激ホルモン
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
hMG	Human Menopausal Gonadotropin	閉経後尿由来性腺刺激ホルモン
ICSI	Intracytoplasmic Sperm Injection	卵細胞質内精子注入法
ITT	Intention-To-Treat	治療を意図した
IU	International Unit	国際単位
IVF	in vitro Fertilization	体外受精
IVF-ET	in vitro Fertilization - Embryo Transfer	体外受精・胚移植
J-ART	Japanese Adverse Reactions Terminology	医薬品副作用用語集
kg	Kilogram	キログラム
L	Liter	リットル
LH	Luteinizing Hormone	黄体化ホルモン
l.q.	Lower Quartile	下側四分位数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
µg	Microgram	マイクログラム
mL	Milliliter	ミリリットル
mm	Millimeter	ミリメートル
Mod ITT	Modified Intention-To-Treat	（EMR701173_002 試験で）設定した ITT 解析対象集団
MRT	Mean Residence Time	平均滞留時間
ng	Nanogram	ナノグラム
OHSS	Ovarian Hyperstimulation Syndrome	卵巣過剰刺激症候群
OPU	Ovum Pick-Up	経膣採卵
P_4	Progesterone	プロゲステロン
PAP	Papanicolaou	子宮頸部細胞診
PCOS	Polycystic ovary syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
PP	Per Protocol	治験実施計画書に適合した
PRL	Prolactin	プロラクチン
r-hCG	recombinant-Human Chorionic Gonadotropin	遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
r-hFSH	recombinant-Human Folicle Stimulating Hormone	遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン
SAS	Statistical Analysis System	統計分析システム

SD	Standard Deviation	標準偏差
SE	Standard Error	標準誤差
SEM	Standard Error of the Mean	平均値の標準誤差
$t_{1/2}$	Terminal Half-Life	消失半減期
TEAE	Treat-Emergent Adverse Event	試験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
TVUS	Transvaginal Ultrasound	経膣超音波検査
u-hCG	urine-derived-Human Chorionic Gonadotropin	尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
u.q.	Upper Quartile	上側四分位数
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方
Vss	Steady State Volume of Distribution	定常状態における分布容積
Vz	Volume of the Terminal Phase	消失相における分布容積
Vz/f	Volume of Distribution Corrected by Bioavailavility	分布容積／生物学的利用率、みかけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1 臨床試験一覧

国内および海外で実施した MSJ-0011 の臨床試験の一覧を表 2.7.6- 1 に示す。

表 2.7.6-1　　国内および海外で実施した臨床試験一覧

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
IMP23286 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。最後の単回投与後に 5 回反復投与。	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_00	15／日本	2012 年 9 月～	非盲検、並行群	MSJ-0011：250 μg	MSJ-0011 250 μg 単回皮下投与による	登録数：125 名	単回投与	脚注 a に示

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
2 試験 評価資料		2014 年 12 月	間比較、無作為化、多施設共同試験	単回投与 皮下投与 hCG：5,000 IU（JP） 筋肉内投与	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。	投与数：81 名（MSJ-0011：54 名、u-hCG：27 名）		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	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－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　個々の試験のまとめ

2.1　23286 試験

23286 試験は、MSJ-0011 250 µg を凍結乾燥剤 1 mL として単回皮下投与したときのバイオアベイラビリティを液剤 0.5 mL として投与したときと比較した第 I 相試験である。

表 2.7.6- 2　23286 試験の試験方法の概要

標題： 健康な男女を対象とし、遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（r-hCG）250 µg を凍結乾燥剤および液剤として投与したときのバイオアベイラビリティおよ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
治験責任医師： Dr.[redacted]
試験実施施設： LCG Bioscience, Bourn Hall Clinic, Bourn, Cambridge CB3 7TR, UK
試験の相： 第 I 相
試験期間： 最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
目的： 本試験の主要目的は、MSJ-0011 250 µg を凍結乾燥剤 1 mL または液剤 0.5 mL として単回皮下投与したときのバイオアベイラビリティの比較である。 副次目的は局所および全身忍容性の検討である。
試験の種類： 健康な男女を対象とした非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験
被験者数（予定数および解析数）： 計画時の組入れ被験者数は 24 名（男性 12 名、女性 12 名）であったが、登録期間の時間的制約のため、実際に組み入れられた被験者は 23 名（男性 11 名、女性 12 名）であった。23 名すべての適格性が確認され、全員が安全性解析対象集団となった。女性被験者 1 名が第 1 期に腎盂腎炎により試験を中止した。薬物動態解析は無作為割付け 23 名を対象としたが、比較解析は両投与期（第 1 期および第 2 期）を終了した 22 名を対象とした。
おもな適格基準： 18～50 歳の男女で、体重が女性は 50 kg 以上、男性は 60 kg 以上、体格指数（BMI）が 30 kg/m^2 以

下、男性は血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が基準域内である者。
被験薬、用量・用法： ガラス製シリンジにあらかじめ充填され、0.5 mL 中に MSJ-0011 250 µg を含有する液剤 0.5 mL を単回皮下投与した。
投与期間： 被験者 22 名に対し、MSJ-0011 を 10 日間の間隔をあけて 2 回皮下投与した。凍結乾燥剤 1 mL と液剤 0.5 mL の順番は無作為に割り付けられた。22 名の他に、1 名が液剤の単回皮下投与のみを受けた。
対照薬、用量・用法 凍結乾燥 MSJ-0011 250 µg（バイアル）および注射用水 1 mL からなる凍結乾燥剤 1 mL（250 µg）を単回皮下投与した。
評価項目： 安全性および忍容性：安全性は、臨床経過観察、血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査、尿検査および有害事象の検出により評価した。また、バイタルサインおよび局所刺激性を評価し、両剤間で比較した。 薬物動態評価：血清中ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）濃度の推移をグラフで表し、ノンコンパートメント解析により評価した。また、各製剤投与後の濃度推移における最高濃度（C_{max}）、t_{max}、曲線下面積（AUC）および AUC_{last} を被験者ごとに求めた。
統計手法： 薬物動態：MSJ-0011 投与時の AUC、AUC_{last} および C_{max} の対数変換値を治療、投与順序、投与順序内の被験者、投与期を因子とした分散分析（ANOVA）を用いて解析した。両製剤の生物学的同等性は、製剤間比（被験薬／対照薬）の 90%信頼区間を算出し、標準的な同等性基準（0.8～1.25）を適用することにより評価した。 安全性解析：バイタルサイン、臨床検査パラメータ、局所刺激性および疼痛強度を報告し、記述統計により評価した。有害事象は度数分布法により集計した。また、バイタルサインおよび臨床検査パラメータについて、基準域外の値を示した。
治験依頼者名： Serono International S.A.; 12, Chemin des Aulx, 1228 Plan-les-Ouates
報告日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.1.1　23286 試験の治験薬投与スケジュール

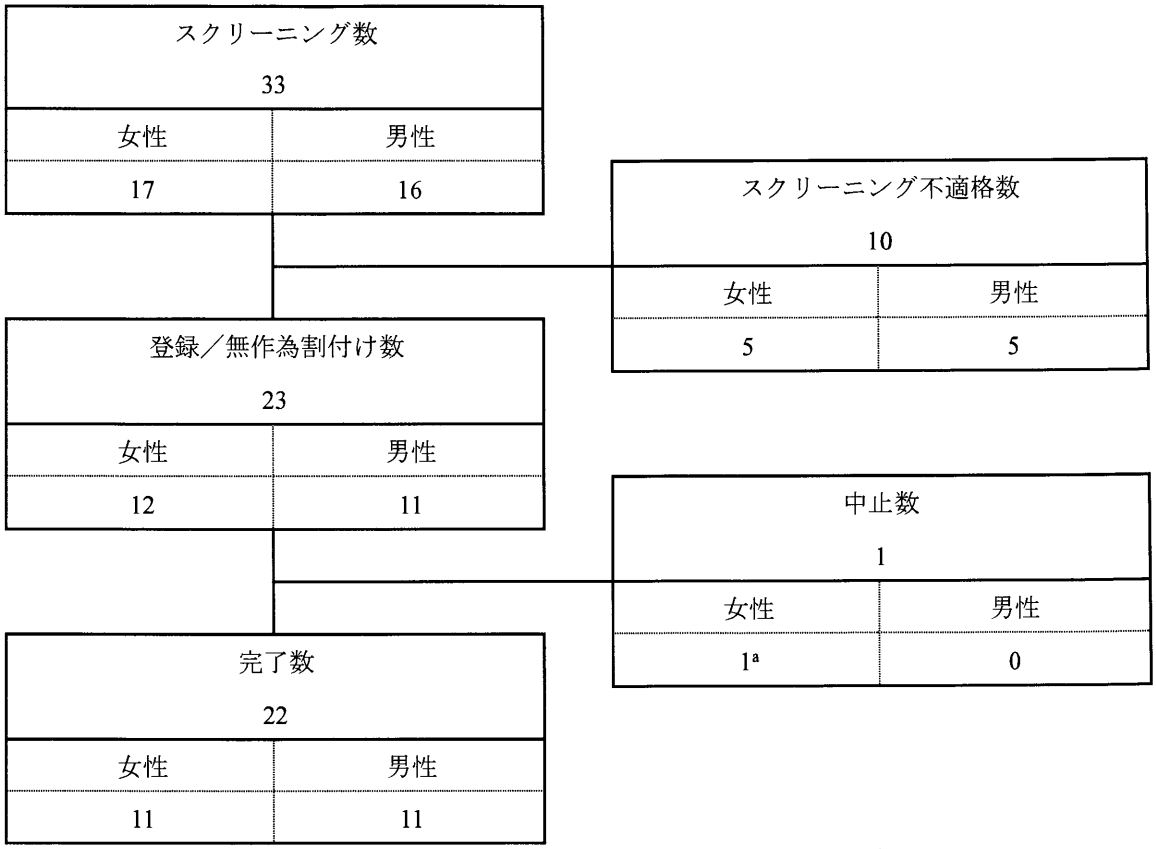
22 名の被験者に MSJ-0011 を下記の 2 剤を無作為な順番で 1 回ずつ皮下投与した。

- 凍結乾燥剤（対照薬、250 µg/mL）1 mL を単回投与
- 液剤（被験薬、250 µg/0.5 mL）0.5 mL を単回投与

2.1.2 患者の内訳

図 2.7.6- 1 に被験者の内訳を示す。

図 2.7.6- 1 23286 試験の被験者の内訳



[a] 本被験者は、（治療期 1 で）MSJ-0011 液剤投与後に、腎盂腎炎のために本試験から除外した。

2.1.3 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの軽微な逸脱が 8 件認められたが、重大な治験実施計画書からの逸脱は発生しなかった。治験責任医師の要請により、6 名の被験者に対して治験薬投与の 15 日前にスクリーニングを実施した（治験実施計画書では 2 週間以内に実施すると規定されていた）。治験依頼者は当該逸脱と判断した。

1 名の BMI が 30.3 kg/m^2 であり、適格基準（BMI 30 kg/m^2 以下）を満たしていなかった。治験依頼者は治験薬投与前に当該逸脱と判断した。

1 名が個人的理由により、規定されていた投与後 120 時間の薬物動態評価用検体の採取およびバイタルサインの測定が、第 2 期に実施できなかった。

いずれの治験実施計画書からの逸脱も本試験の結果の評価に影響を及ぼすものではないと判断された。

2.1.4 解析対象集団

無作為割付け 23 名すべてを安全性の解析対象とした。

2.1.5 人口統計学的および他の基準値の特性

表 2.7.6- 3 に人口統計学的データを示す。

表 2.7.6- 3 23286 試験の人口統計学的データ

		MSJ-0011 凍結乾燥製剤→MSJ-0011 液剤 (N=12)	MSJ-0011 液剤→MSJ-0011 凍結乾燥製剤 (N=11)	全体 (N=23)
性別	男性	6 (50%)	5 (45%)	11 (48%)
	女性	6 (50%)	6 (55%)	12 (52%)
人種	白人	11 (92%)	11 (100%)	22 (96%)
	その他	1 (8%)	0 (0%)	1 (4%)
年齢（歳）	被験者数	12	11	23
	平均値	32.3	29.3	30.8
	SD	8.87	8.42	8.60
	最小値	20	21	20
	中央値	31.0	26.0	30.0
	最大値	49	47	49
身長（cm）	被験者数	12	11	23
	平均値	172.17	175.00	173.52
	SD	5.828	6.663	6.266
	最小値	160.0	163.0	160.0
	中央値	172.00	178.00	175.00
	最大値	180.0	181.0	181.0
体重（kg）	被験者数	12	11	23
	平均値	73.83	74.27	74.04
	SD	11.207	9.424	10.160
	最小値	58.0	57.0	57.0
	中央値	73.50	73.00	73.00
	最大値	97.0	92.0	97.0
BMI（kg/m^2）	被験者数	12	11	23
	平均値	24.85	24.21	24.54
	SD	3.197	2.403	2.800
	最小値	20.8	20.4	20.4
	中央値	23.75	24.70	24.50
	最大値	30.3	28.4	30.3

BMI=体格指数、SD=標準偏差
5.3.1.2.1 治験総括報告書 12.1 項の表（47 頁）より引用

2.1.6　有効性に関する結果

該当しない。

2.1.7　安全性に関する結果

2.1.7.1　23286 試験で報告された有害事象

2.1.7.1.1　有害事象

23286 試験で報告された有害事象を表 2.7.6-4 に示す。23286 試験で報告された有害事象は計 37 件であり、そのうちの 35 件は全身性の有害事象、2 件は内出血（注射部位および肘窩）として報告された局所性の有害事象であった。また、37 件中 4 件は治験薬投与前、33 件は治験薬投与下で発現した。有害事象はほとんどが軽度または中等度であり、一過性で後遺症を残さずに消失したが、被験者番号[redacted]で発現した有害事象（腎盂腎炎）は重度であり、試験中止に至った。重篤な有害事象、またはその他の重要な有害事象の報告はなかった。

表 2.7.6-4　23286 試験で報告された有害事象の要約

	治療前 (N=23)	MSJ-0011 凍結乾燥製剤 (N=22)	MSJ-0011 液剤 (N=23)
有害事象の総件数	4 (11%)	14 (38%)	19 (51%)
治験薬との因果関係がおそらく関連ありまたは関連があるかもしれない有害事象	0 (0%)	7 (19%)	11 (30%)
治験薬との因果関係がおそらく関連なしの有害事象	4 (11%)	7 (19%)	8 (22%)
重篤な有害事象	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
軽度の有害事象	2 (5%)	12 (32%)	12 (32%)
中等度の有害事象	2 (5%)	2 (5%)	6 (16%)
重度の有害事象	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)

%値は総件数 37 件に対する割合。
5.3.1.2.1 治験総括報告書 表 5 より引用

最もよくみられた有害事象は、凍結乾燥剤および液剤共に頭痛および悪心であり、凍結乾燥剤投与後（22 名）にそれぞれの事象を報告した被験者は 18%（4／22 名）および 14%（3/22 名）、液剤投与後（23 名）は両事象共に 13%（3/23 名）であった。

報告された 10 件の頭痛のうち、1 件は治験薬と因果関係があるかもしれない、3 件はおそらく関連あり、6 件はおそらく関連なしと判定された。試験治療下で発現した 8 件の頭痛のうち、4 件は軽度、4 件は中等度であった。

報告された悪心 7 件のうち、1 件は治験薬と因果関係があるかもしれない、5 件はおそらく関連あり、1 件は関連なしと判断された。副作用と判断された悪心の 6 件中 5 件は軽度、1 件は中等度であった。また、6 件中 3 件は凍結乾燥剤投与後、3 件は液剤投与後に報告された。2 名（被験者番号[redacted]および[redacted] に通常みられない情動不安定が報告された。当該事象は MSJ-0011 と関連あるかもしれないと判断された。側腹部痛（腎下背部の疼痛）が 3 名（被験者番号[redacted]、[redacted]および[redacted] から報告された。被験者番号[redacted]で発現した側腹部痛は、液剤投与の 2 日後に腎盂腎炎と診断され、頭痛、悪心、発熱および悪寒を伴った。悪心を伴った最初の頭痛は治験薬とおそらく関連あり、腎盂腎炎は関連あるかもしれないと判断された。この症例の頭痛は、発現時期および投与時期の時間的関係からおそらく関連なしと判断された。中間尿の培養および顕微鏡検査の結果、大腸菌が検出された。シプロフロキサシンの投与が開始され、中間尿から大腸菌が消失し、疼痛も後遺症を残すことなく解消した。被験者番号[redacted]および[redacted]に対しても中間尿検査を実施したが、結果は正常であり、特に措置は取られなかった。この 3 件の側腹部痛のうち、1 件（被験者番号[redacted] は凍結乾燥剤投与後、2 件（被験者番号[redacted]および[redacted] は、液剤投与後に発現したものであり、MSJ-0011 と関連あるかもしれないと判断された。

2 名（被験者番号[redacted]および[redacted] が液剤投与後に月経困難症を報告したが、いずれも治験薬とはおそらく関連なしと判断された。

また、2 名（被験者番号[redacted]および[redacted] で口腔内潰瘍が発現したが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。2 名のうち、被験者番号[redacted]は液剤投与後に、被験者番号[redacted]は凍結乾燥剤投与後に口腔内潰瘍を報告した。

液剤および凍結乾燥剤投与後に発現した有害事象の発現頻度および重篤度は同様であった。

2.1.7.1.2　死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象

2.1.7.1.2.1　死亡

死亡の報告はなかった。

2.1.7.1.2.2　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の報告はなかった。

2.1.7.1.2.3　その他の重要な有害事象

被験者番号[redacted]が、20[redacted]年 2 月 24 日に頭痛、悪心、発熱および悪寒を伴う左側腹部痛を報告した。尿分析の結果、白血球および赤血球陽性であり、腎盂腎炎と診断された。*同年 2 月 26 日の中間尿の培養において大腸菌が検出され（$>10^5$ cfu/mL）、被験者は同日にシプロフロキサシンの投与を開始した。試験終了時の中間尿検査で異常は認められなかった。腎盂腎炎の原因を考えると治験薬との因果関係は否定できないが、治験薬と全く関係がないという可能性もある。

被験者番号[redacted]および[redacted]でも治験薬投与後（それぞれ*同年 2 月 25 日および*同年 2 月 26 日）に側腹部痛が発現したが、尿検査は陰性であった。左側腹部痛は、3 名の被験者で発現したことから、治験薬と関連あるかもしれないと判断された。

2.1.7.1.3 臨床検査

血液学的検査

臨床的に重要であると判断される基準域外の値は報告されなかった。また、血液学的検査の異常値により試験を中止した被験者はいなかった。

血液生化学的検査

臨床的に重要であると判断される基準域外の値は報告されなかった。また、血液生化学的検査の異常値により試験を中止した被験者はいなかった。

血液凝固検査

臨床的に重要であると判断される基準域外の値は報告されなかった。また、血液凝固検査の異常値により試験を中止した被験者はいなかった。

尿検査

MSJ-0011 投与後の尿検査陽性の発現割合に明らかなパターンはみられなかった。

ウイルス検査

各被験者とも、スクリーニング時のウイルス検査はいずれの検査項目も陰性であった。

2.1.7.2 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

2.1.7.2.1 バイタルサイン

各被験者に対し、治験薬投与前および投与後 216 時間（入院中、その後は定められた時間）にわたってバイタルサインを測定した。その結果、散発的な変動が認められたが、これは概日変動または試験環境への適応などに起因したものと推察された。バイタルサインについて臨床的に重要な基準域からの乖離、変動または製剤間差は認められなかった。

2.1.7.2.2 身体所見

被験者 23 名に対し、治験薬投与前および投与後の来院時に身体所見を評価した。試験期間中、臨床的に重要な異常は認められなかった。また、治験薬投与前に比べて臨床的に重要な変化を示した被験者もいなかった。

2.1.7.3　その他の安全性評価項目

2.1.7.3.1　局所刺激性

1 名で液剤投与後に発赤が発現したが、軽度であり短時間で消失した。また、1 名が液剤投与後に注射部位内出血を報告した。液剤または凍結乾燥剤のいずれの投与後にも注射部位のそう痒感または腫脹はみられなかった。凍結乾燥剤の投与 6 時間後で疼痛 VAS の上昇を認めたが、これは外れ値（被験者番号[redacted]が凍結乾燥剤投与 6 時間後の疼痛 VAS で高スコア 19 mm を記録した）の影響によると推察される。

以上のように、局所刺激性について液剤および凍結乾燥剤の間に臨床的に重要な差異は認められなかった。

2.1.7.4　安全性に関する結果の要約

MSJ-0011 の凍結乾燥剤および液剤は、全身的にも局所的にも概ね良好な忍容性を示した。

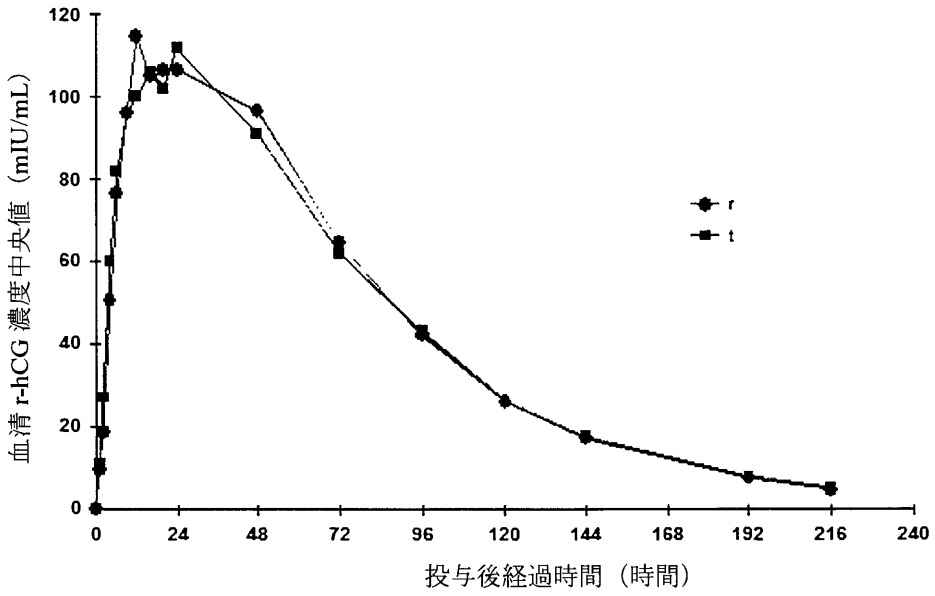
バイタルサインまたは臨床検査値について臨床的に重要な基準値からの乖離は認められなかった。少数の有害事象が報告されたが、生命を脅かすものは認められなかった。1 名の被験者が腎盂腎炎により試験を中止した。当該事象は重度で、MSJ-0011 と関連あるかもしれないと判断された。

報告された有害事象はいずれも一過性であり、後遺症を残すことなく消失した。

2.1.8　薬物動態に関する結果

図 2.7.6-2 に、MSJ-0011 の凍結乾燥剤（対照薬）および液剤（被験薬）投与後 r-hCG の血清中濃度の中央値の推移を示す。両剤の吸収相および消失相における血清中濃度の中央値の推移曲線はほぼ重なった。最高血清中濃度到達時間前後にわずかな相違が認められるが、これは全変動が比較的大きかったためである。

図 2.7.6- 2　　23286 試験における MSJ-0011 の凍結乾燥剤（対照薬）および液剤（被験薬）投与後の血清 r-hCG 濃度中央値の推移



r=対照薬、t=被験薬
5.3.1.2.1 治験総括報告書 図 2 より引用

薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.6- 5 に示す。C_{max}、AUC、AUC_{last} および t_{max} の平均値、中央値および幾何平均値は両剤間でほぼ同じであったが、AUC および C_{max} の全変動はそれぞれ中程度であった。

最終検体採取時点から無限大時間までの AUC の割合はいずれの被験者でも 6.4%未満と小さく、本試験で設定された検体採取スケジュールが適切であったことが示された。22 名中 15 名で第 2 期開始時に測定可能な MSJ-0011 が検出された。一方、第 1 期開始時に MSJ-0011 濃度が測定された被験者は 23 名中 1 名のみであり、10 日間の休薬期間で 2 回目投与前値が初回投与前値にまで復するには十分でなかった可能性が示唆された。しかしながら、MSJ-0011 の凍結乾燥剤（対照薬）および液剤（被験薬）の半減期はそれぞれ 37.1 時間（30.7～46.7 時間）および 37.7 時間（30.1～50.0 時間）であり、統計学的に有意な投与期または投与順序効果が認められなかったことから結果に対する影響はないと考えられる。

表 2.7.6- 5　　MSJ-0011 の薬物動態パラメータの記述統計量：23286 試験

	C_{max} (mIU/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (mIU h/mL)	AUC (mIU h/mL)
対照薬	N=22	N=22	N=22	N=22
平均値（SD）[a]	129 (52.3)	24.0	10210 (3115)	10480 (3165)
最小値～最大値	66.0～279	9.00～48.0	5627～20070	5751～20460
被験薬	N=23	N=23	N=23	N=23
平均値（SD）[a]	125 (48.2)	20.0	10050 (2662)	10350 (2726)
最小値～最大値	68.0～294	9.00～48.0	5646～14850	5800～15100

[a]　t_{max} は中央値
AUC=曲線下面積、C_{max}=濃度推移における最高濃度、SD=標準偏差、t_{max}=最高血清中濃度到達時間
5.3.1.2.1 治験総括報告書 表 6 より引用

2.1.8.1　　生物学的同等性の解析

被験者 22 名を対象とした MSJ-0011 の液剤および凍結乾燥剤の生物学的同等性に関する解析結果を表 2.7.6- 6 に示す。

表 2.7.6- 6　　23286 試験におけるバイオアベイラビリティパラメータの ANOVA 結果の要約

平均的な生物学的同等性					
評価パラメータ	推定比	被験者内 CV (%)	90% CI	判定基準	生物学的同等性の有無
C_{max}	0.9820	27.48	(0.8529-1.1305)	(0.8、1.25) の範囲内である	あり
AUC_{last}	0.9811	15.18	(0.9067-1.0615)		あり
AUC	0.9814	14.85	(0.9085-1.0600)		あり

ANOVA=分散分析、AUC=曲線下面積、CI=信頼区間、C_{max}=濃度推移における最高濃度、CV=変動係数
5.3.1.2.1 治験総括報告書 表 7 より引用

製剤間比はいずれの薬物動態パラメータについても 0.98 であり、信頼区間はあらかじめ定めた同等性基準である 0.8～1.25 の範囲内であった。統計学的に有意な投与期または投与順序効果が認められなかったことから結果に対する影響はないと考えられる。したがって、MSJ-0011 の液剤（被験薬）は凍結乾燥剤（対照薬）と生物学的に同等であると結論できる。

2.1.8.2　薬力学に関する結果

該当しない。

2.1.8.3　薬物動態に関する結果の要約

MSJ-0011 を液剤（被験薬）および凍結乾燥剤（対照薬）として投与したときの製剤間平均比および 90%信頼区間（CI）は、C_{max} について 0.982（90% CI : 0.853～1.13）、AUC_{last} について 0.981（90% CI : 0.907～1.06）、AUC について 0.981（90% CI : 0.909～1.06）であった。したがって、2 製剤は生物学的に同等であると結論付けられる。

2.1.9　結論

MSJ-0011 投与後の各バイオアベイラビリティパラメータの平均比の 90%信頼区間はあらかじめ定めた同等性基準（0.8～1.25）の範囲内であり、液剤（被験薬）と凍結乾燥剤（対照薬）の生物学的同等性が証明された。本試験で設定された検体採取スケジュールにより求めた AUC の外挿部分の割合は小さく、MSJ-0011 の薬物動態プロファイルは適切に推定されたと考えられる。10 日間の休薬期間が十分でない被験者も認められたが、統計学的に有意な投与期または投与順序効果が認められなかったことから結果に対する影響はないと考えられる。

本試験では、計 37 件の有害事象が報告された。被験者番号[redacted]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臨床的に重要な差異は認められなかった。

2.2 7014 試験

7014 試験は、24 名の健康被験者を対象として MSJ-0011 の旧液剤および凍結乾燥剤の単回皮下投与後の生物学的同等性を評価した第 I 相試験である。

表 2.7.6- 7 7014 試験の試験方法の概要

標題： r-hCG 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（Profasi）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（セローノ試験番号：GF 7014、Medeval 試験番号：ME0257）。
治験責任医師： Dr.[redacted] Managing Director; Dr.[redacted] Medical Director.
試験実施施設： Medeval Clinical Investigation Unit, Medeval Ltd, Manchester, University of Manchester, Manchester Science Park, Manchester, England.
試験の相： 第 I 相
試験期間： 試験開始日：19[redacted]年[redacted]月（最初の来院日） 治験薬投与期間の終了日：19[redacted]年[redacted]月（最後の post-study 来院日）
目的： 1. 健康被験者 24 名に MSJ-0011 250 µg を液剤および凍結乾燥剤として単回皮下投与し、両剤の生物学的同等性を血清中 hCG 濃度推移プロファイルに基づいて評価する。 2. MSJ-0011 の薬物動態を尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン（u-hCG）（Profasi）5000 IU の単回皮下投与後の薬物動態と比較する。 3. 健康被験者における MSJ-0011 の安全性を評価する。
試験の種類： 健康被験者を対象とした単盲検、無作為化、3 期クロスオーバー、性別（gender-stratified）試験
被験者数（予定数および解析数）： 24 名（男性 12 名、女性 12 名）
おもな適格基準： 18～40 歳の健康な男女。女性は経口避妊薬を使用中の者。

被験薬、用量・用法： 各被験者に対し、下記の治験薬のそれぞれを無作為に単回皮下投与した。 1. MSJ-0011 旧液剤 250 μg 2. MSJ-0011 凍結乾燥剤 250 μg 3. u-hCG（Profasi）5000 IU
投与期間： ベースライン評価の 1 週間後から 2 週間後までの間に最初の治験薬投与を行った。各被験者に対し、3 種類の治験薬を 3 週間の間隔をおいて無作為に単回投与し、投与期間終了後 2 週間以内に post-study 来院を実施した。各被験者の試験参加期間は 12 週間であった。
統計手法： 最高濃度、濃度－時間曲線下面積 米国食品医薬品局（FDA）の Division of Bioequivalence により公表された「Guidelines on statistical procedures for bioequivalence studies using a standard two-treatment cross-over design（1992 年 7 月 1 日施行）」に記載された「2 つの片側検定を生物学的同等性試験に適用する方法」の原則を適用し、旧液剤（被験薬）および凍結乾燥剤（対照薬）投与後に得られた C_{max} および AUC の平均値が同等であるか否かを判定した。
治験依頼者： Ares Services / Geneva
報告日： 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.2.1 7014 試験の治験薬投与スケジュール

24 名の各健康被験者に対し、3 期クロスオーバーデザインに従って下記の治験薬を単回投与した。

- 治療 A：MSJ-0011 250 μg 旧液剤を皮下投与
- 治療 B：MSJ-0011 250 μg 凍結乾燥剤を皮下投与
- 治療 C：u-hCG（Profasi）5000 IU を皮下投与

2.2.2 被験者の内訳

24 名の被験者（男性 12 名、女性 12 名）が組み入れられ、全 24 名がすべての投与期を終了した。

2.2.3 治験実施計画書からの逸脱

本試験中に発生した逸脱はいずれも軽微であり、被験者の安全性を脅かすものや試験の実施に重大な影響を及ぼすものはなかった。

2.2.4 解析対象集団

無作為割付け 24 名すべてを薬物動態および安全性の解析対象とした。

2.2.5 人口統計学的および他の基準値の特性

被験者番号[redacted]（男性）および[redacted]（女性）を除き、被験者は白人であった。男性被験者の年齢中央値は 26 歳（22～37 歳）、体重中央値は 74.5 kg（58～87 kg）、身長中央値は 179.5 cm（170～189 cm）であった。女性被験者では、24.5 歳（20～38 歳）、62 kg（53～72 kg）、169.5 cm（152～175 cm）であった。男女を合わせた 24 名では、25.5 歳（20～38 歳）、65.5 kg（53～87 kg）、174 cm（152～189 cm）であった。

2.2.6 有効性に関する結果

該当しない

2.2.7 安全性に関する結果

2.2.7.1 7014 試験で報告された有害事象

2.2.7.1.1 有害事象

17 名の被験者から計 50 件の有害事象が報告された。報告された有害事象はいずれも軽症（minor nature）であり、最も多く報告された有害事象は頭痛であった。臨床検査においても臨床的に重要な異常値は認められなかった。

50 件の有害事象のうち、15 件は治験薬との因果関係が否定されたが、残りの 35 件は治験薬との因果関係が「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」と判断された。

2.2.7.1.2 死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象

死亡を含め、重篤な有害事象は報告されなかった。

2.2.7.1.3 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。

2.2.7.1.4 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

2.2.7.1.4.1 バイタルサイン

バイタルサイン（体温、心拍数、血圧）を測定し、治験薬の安全性プロファイルを検討した。特記すべき事象は報告されていない。

2.2.7.1.5　その他の安全性に関連する観察項目

治験薬投与期間の前後に抗 hCG 抗体検査を実施したが、結果はすべて陰性であった。

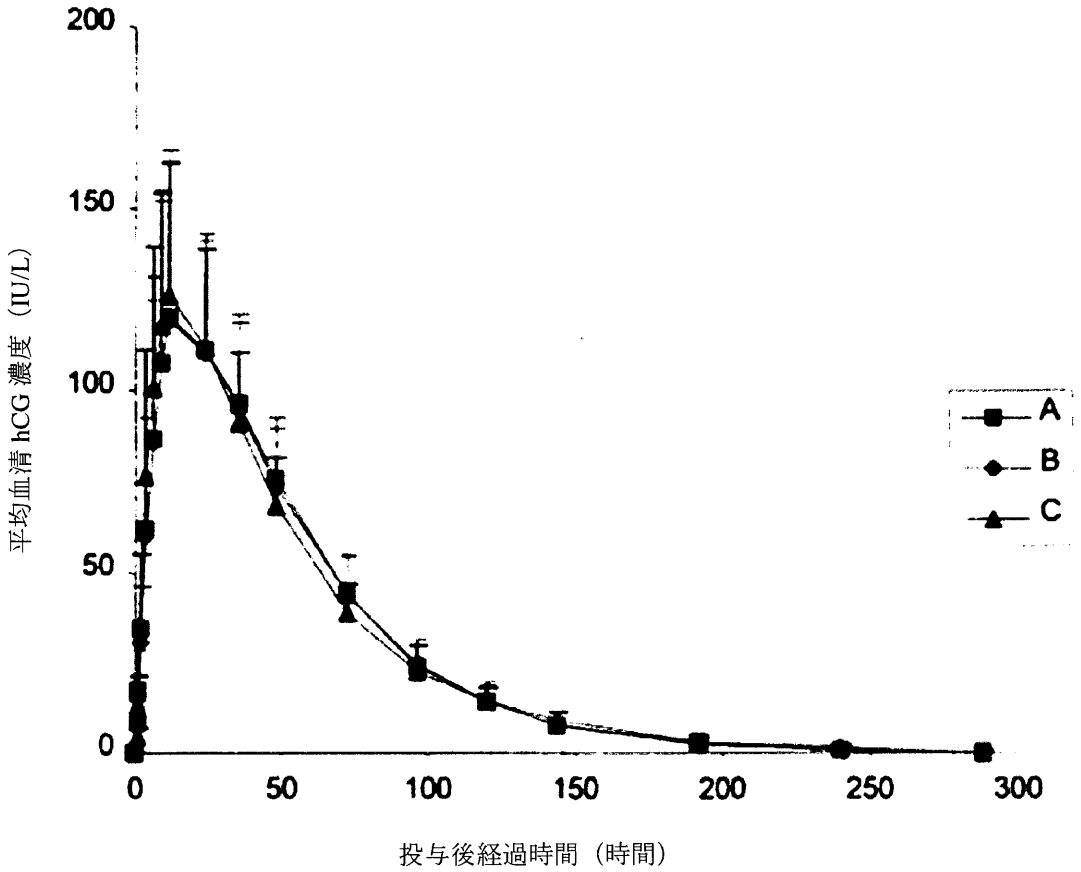
2.2.7.2　安全性に関する結果の要約

MSJ-0011 および u-hCG（Profasi）は共に良好な忍容性を示した。全 24 名の被験者において重篤な有害事象は発現せず、抗 hCG 抗体の産生も認められなかった。

2.2.8　薬物動態に関する結果

各治験薬投与後の平均濃度推移を図 2.7.6- 3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6- 8 に示す。

図 2.7.6- 3　単回投与後の血清 hCG 濃度推移：7014 試験



（平均値±SD）
A=r-hCG 250 μg 旧液剤皮下投与、B=r-hCG 250 μg 凍結乾燥製剤皮下投与、C=u-hCG 5000 IU（Profasi）皮下投与
5.3.1.2.2 治験総括報告書 図 1 より引用

表 2.7.6- 8　　MSJ-0011 および u-hCG（Profasi）のおもな薬物動態パラメータの記述統計量：7014 試験

	単位	平均値（SD）		
		MSJ-0011 旧液剤 N=24	MSJ-0011 凍結乾燥製剤 N=24	u-hCG N=24
C_{max}	IU/L	126 (42)	124 (42)	129 (36)
t_{max} [a]	時間	12 (9-36)	12 (9-24)	12 (6-36)
AUC	IU h/L	7886 (1979)	7848 (1660)	7860 (1559)
$t_{1/2}$	時間	29 (5)	30 (5)	35 (6)
MRT	時間	52 (8)	53 (9)	53 (6)

AUC=曲線下面積、C_{max}=濃度推移における最高濃度、MRT=平均滞留時間、SD=標準偏差、$t_{1/2}$=消失半減期、t_{max}=最高血清中濃度到達時間
[a]　t_{max} は中央値（範囲）
5.3.1.2.2 治験総括報告書 7.3.1 項の表（25 頁）より引用

3 製剤を比較した分散分析の結果、C_{max} または AUC に統計学的に有意な製剤要因の効果は認められなかった。C_{max} および AUC に関する MSJ-0011 旧液剤の凍結乾燥剤に対する比の 90%信頼区間は、それぞれ 0.92～1.10（平均 1.01）および 0.94～1.05（平均：0.99）であった。同様に、C_{max} および AUC に関する MSJ-0011 旧液剤の u-hCG（Profasi）に対する比の 90%信頼区間は 0.87～1.04（平均：0.95）および 0.93～1.05（平均 0.99）であり、MSJ-0011 凍結乾燥剤の u-hCG に対する比の 90%信頼区間は 0.86～1.03（平均 0.94）および 0.94～1.05（平均 0.99）であった。t_{max} について、3 製剤間に統計学的有意差は認められなかった。

2.2.9　結論

hCG 濃度推移に基づく薬物動態は 3 製剤（MSJ-0011 旧液剤、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 7012 試験

7012 試験は、MSJ-0011 を用量漸増法により単回静脈内投与し、その薬物動態を評価した第 I 相試験である。

表 2.7.6- 9 7012 試験の試験方法の概要

標題： 健康被験者 12 名を対象として r-hCG 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（Profasi）と比較する第 I 相試験(Serono study reference:GF 7012, Medeval study no MEO242)
治験責任医師： Dr.[redacted]Principal Investigator; Dr.[redacted] Medical Director.
試験実施施設： Medeval Clinical Investigation Unit, Medeval Ltd, Manchester, University of Manchester, Manchester Science Park, Manchester, England.
試験の相： 第 I 相
試験期間： 試験開始日：19[redacted]年[redacted]月（初回来院日） 治験薬投与期間の終了日：19[redacted]年[redacted]月（最後の post-study 来院日）
目的： 1. 健康被験者 12 名に MSJ-0011 を用量漸増法により単回静脈内投与し、薬物動態の特性および線形性を検討する。 2. MSJ-0011 投与後の薬物動態を u-hCG（Profasi）5000 IU の単回静脈内投与後の薬物動態と比較する。 3. MSJ-0011 の単回静脈内投与後の安全性を検討する。
試験の種類： 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
被験者数（予定数および解析数）： 12 名（男性 6 名、女性 6 名）
おもな適格基準： 18～40 歳の健康な男女。女性は経口避妊薬を使用中の者
被験薬、用量・用法： MSJ-0011 または u-hCG（Profasi）を下記の用量で単回静脈内急速投与した。

MSJ-0011［500、5000 および 20000 IU（28.0、270 および 1169 µg に相当）］、u-hCG［5000 IU（170 µg に相当）］。
投与期間： スクリーニング評価の 1 週間後から 2 週間後までの間に初回投与を行った。各被験者に対し、3 用量レベルの MSJ-0011 または u-hCG の単回静脈内投与を、2 週間の間隔をおいて計 4 回行った。治験薬投与期間の終了後 2 週間以内に post-study 来院を行った。 各被験者の試験参加期間は最長 12 週間であった。
統計手法： 3 用量の MSJ-0011 投与後の用量補正 AUC を対数変換した後、統計分析システム（SAS）の General Linear Model プロージャ（バージョン 6.1 0、SAS Institute）を用いて ANOVA を実施し、線形性を判定した。この際、被験者および治療を因子として含めた。また、MSJ-0011 5000 IU と u-hCG 5000 IU 投与後のモデルに依存しない AUC の対数変換値を被験者、治療、投与期および投与期別治療交互作用を因子として含めた ANOVA により比較した。
治験依頼者名： Ares Services S.A.
報告日： 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.3.1 7012 試験の治験薬投与スケジュール

本試験は下記の 4 投与群からなり、この順に従って 2 週間間隔で単回静脈内投与を行った。治療 B（MSJ-001 5000IU）と治療 C（u-hCG 5000IU）の投与順序は無作為に割り付けた。

- 治療 A：MSJ-0011 500 IU
- 治療 B：MSJ-0011 5000 IU
- 治療 C：u-hCG（Profasi）5000 IU
- 治療 D：MSJ-0011 20000 IU

2.3.2 被験者の内訳

12 名（男性 6 名、女性 6 名）が組み入れられ、全被験者が試験を終了した。

2.3.3 治験実施計画書からの逸脱

重大な治験実施計画書からの逸脱は発生しなかった。

2.3.4　解析対象集団

1 名（被験者番号[redacted] をモデルによる薬物動態解析に用いる平均値データの算出から除外した。これは当該被験者が治療 A で規定より低い用量で投与を受けたためである。また、2 名（被験者番号[redacted]および[redacted] をモデルによらないおよびモデルによる薬物動態解析に用いる平均値データの算出から除外した。これは両被験者でのみかけの投与量が、治療 A での規定量より低くなったためである。すなわち、実投与量は投与前後のシリンジ重量の差から算出したが、両被験者では投与後に血液がシリンジに混入したことにより、シリンジ重量が増し、みかけの投与量が低くなったと考えられた。

2.3.5　人口統計学的および他の基準値の特性

被験者の年齢中央値は 24 歳（22～37 歳）、体重中央値は 64.5 kg（53～89 kg）、身長中央値は 171 cm（152～193 cm）であった。

2.3.6　有効性に関する結果

該当しない。

2.3.7　安全性に関する結果

2.3.7.1　7012 試験で報告された有害事象

2.3.7.1.1　有害事象

被験者 9 名に計 43 件の有害事象が報告された。最も多く報告された有害事象は頭痛（11 件）および悪心（5 件）であった。

43 件の有害事象のうち、6 件については治験薬との因果関係が否定されたが、残りの 37 件は「治験薬との関連が疑わしい」、「治験薬と関連あるかもしれない」または「不明」と判断された。

2.3.7.1.2　死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象

試験中、治験薬に起因した重篤な有害事象は報告されなかった。被験者番号[redacted]が下記の重篤な有害事象 1 件を報告した。彼女は、治験薬投与期間終了時から追跡調査までの間に、ボランティア活動をしている動物園でチンパンジーに右手親指および人差し指を噛み切られた。

他の重要な有害事象としては、被験者番号[redacted]の被験者に MSJ-0011 5000 IU の投与 4～5 時間後に浮動性めまい感が発現したが、これは空腹によるものと考えられ、直ちに回復した。

2.3.7.1.3　臨床検査

血液生化学的検査の測定項目として治験実施計画書で規定されていた血漿クロール、直接ビリルビン、トリグリセリド、乳酸脱水素酵素を測定せず、規定されていなかった血漿グロブリンおよび尿酸

を測定した。しかし、肝機能、腎機能および電解液に関する検査項目を十分に網羅していたことから、この治験実施計画書からの逸脱が臨床検査データに基づく安全性の結論に影響を及ぼすことはないと考えた。臨床検査結果について、特記すべき事象は報告されていない。

2.3.7.1.4 その他の安全性に関連する観察項目

抗 hCG 抗体の産生を検出するため、抗体測定用の血液検体 2 mL を採取した。抗 hCG 抗体は以前にバリデートされた方法により測定した。試験終了時に抗 hCG 抗体が検出された被験者はいなかった。

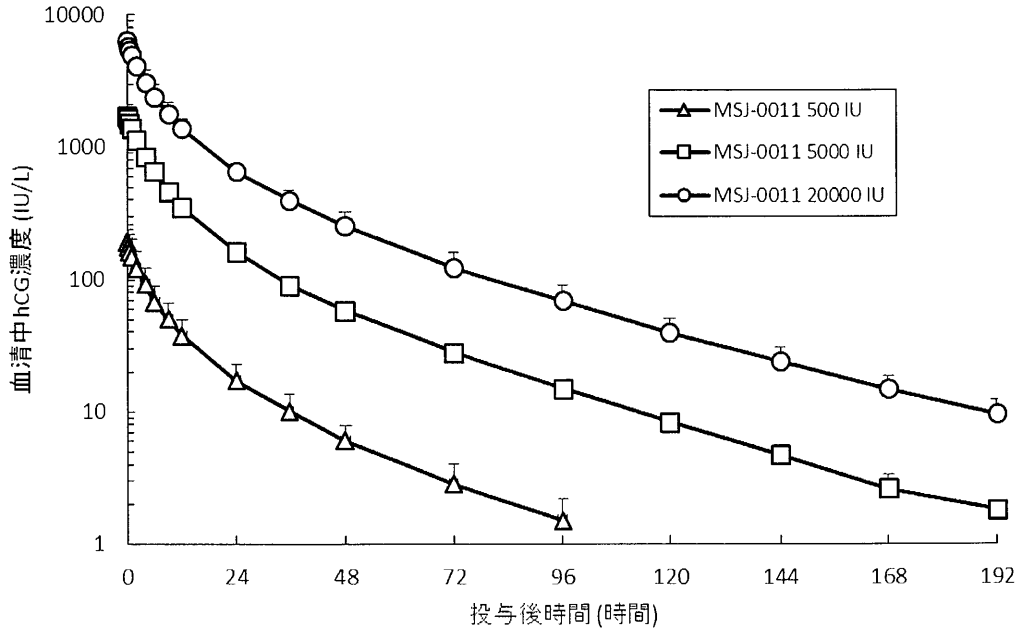
2.3.7.2 安全性に関する結果の要約

- 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。
- 試験終了時に抗 hCG 抗体が検出された被験者はいなかった。

2.3.8 薬物動態に関する結果

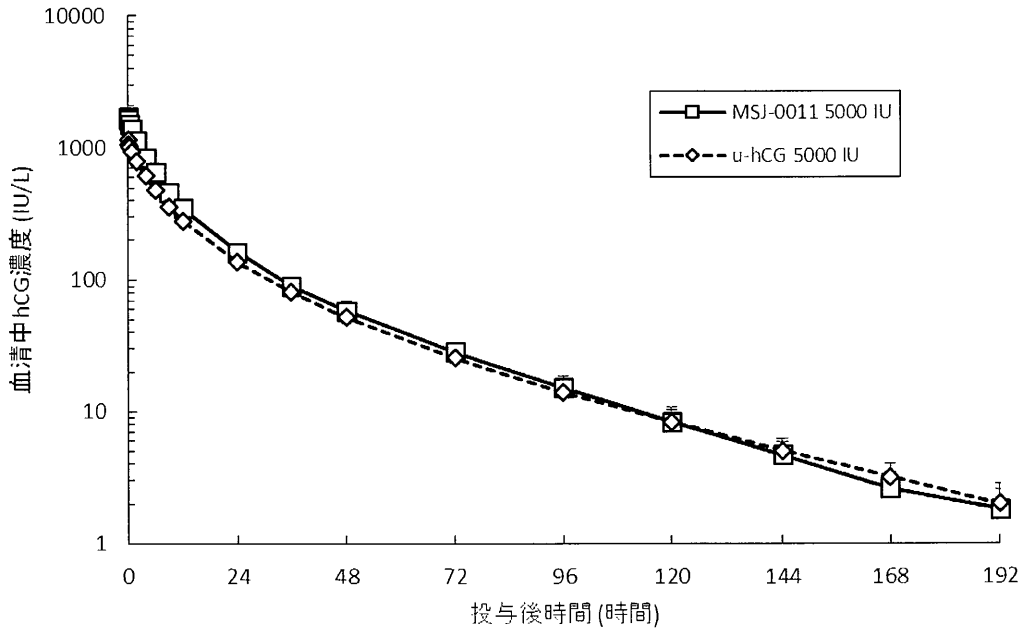
MSJ-0011 および u-hCG 投与後の平均（±SD）濃度の推移を図 2.7.6- 4 および図 2.7.6- 5 にを示す。また薬物動態パラーメータを表 2.7.6- 10 に示す。

図 2.7.6- 4　　MSJ-0011 500、5000 および 20000 IU 静脈内投与後の濃度推移



（平均値±SD）
5.3.3.1.1 治験総括報告書 図 1 より引用

図 2.7.6- 5　　MSJ-0011 5000 IU または u-hCG 5000 IU 静脈内投与後の濃度推移



（平均値±SD）
5.3.3.1.1 治験総括報告書 図 2 より引用

表 2.7.6- 10　　hCG の薬物動態パラメータの平均値（薬物動態モデルの結果）：7012 試験

	単位	MSJ-0011 N=12	MSJ-0011 N=12	u-hCG N=12	MSJ-0011 N=12
表示用量	IU	500	5000	5000	20000
$t_{½}$ [a]	h	3.9	4.7	5.5	5.0
$t_{½}$ [b]	h	23	28	31	30
AUC	IU•h/L	1904	16804	13255	67814
CL	(L/h)	0.28	0.31	0.27	0.33
V_{ss}	(L)	5.7	6.7	6.6	7.7
CL_R [c]	(L/h)	0.034	0.028	0.029	0.030

[a] $t_{½}$=分布相半減期、
[b] $t_{½}$=消失相半減期、
[c] CL_R=腎クリアランス（モデルを用いずに算出）
AUC=曲線下面積、CL=クリアランス、Vss=定常状態における分布容積
5.3.3.1.1 治験総括報告書 7.2.2 項の表（23 頁）より引用

平均 AUC 値の製剤間比（u-hCG／MSJ-0011）は 0.79 であった。一方、このときの両剤間の用量比は 0.63 であった。

2.3.9　結論

- 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。
- 試験終了時に抗 hCG 抗体が検出された被験者はいなかった。
- MSJ-0011 の静脈内急速投与後の薬物動態は、3 段階の用量間（500、5000 および 20000 IU）で直線的であった。薬物濃度は 2 相性指数関数的に低下し、半減期は分布相でそれぞれ 3.9、4.7 および 5.0 時間、終末相で 23、28 および 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、定常状態における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。MSJ-0011 の腎クリアランスは 0.030 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 相性指数関数的に低下し、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、終末相で 31 時間であり、全身クリアランスは 0.27 L/h、定常状態における分布容積は 6.6 L であった。

2.4　7013 試験

7013 試験は、MSJ-0011 の単回筋肉内および皮下投与時の薬物動態および薬力学を検討すると共に、絶対的バイオアベイラビリティを求めた第 I 相試験である。

表 2.7.6- 11　　7013 試験の試験方法の概要

標題： 健康被験者 12 名に r-hCG（Ovidrel）2500 IU を単回静脈内、筋肉内および皮下投与、ならびに反復皮下投与し、薬物動態、薬力学およびバイオアベイラビリティを検討する第 I 相試験（セローノ試験番号：GF 7013、Medeval 試験番号：MEO243）
治験責任医師： Dr.[redacted] Managing Director, Dr.[redacted] Medical Director.
試験実施施設： Medeval Clinical Investigation Unit, Medeval Ltd, Manchester, University of Manchester, Manchester Science Park, Manchester, England.
試験の相： 第 I 相
試験期間： 試験開始日：19[redacted]年[redacted]月（初回来院日） 治験薬投与期間の終了日：19[redacted]年[redacted]月（最後の post-study 来院日）
目的： 1. 経口避妊薬服用中の健康女性 6 名および下垂体ダウンレギュレーション下の健康男性 6 名を対象とし、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。 2. MSJ-0011 の単回筋肉内および皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティを求める。
試験の種類： 健康被験者（下垂体ダウンレキュレーション下の男性および経口避妊薬服用中の女性）を対象とした非盲検、一部無作為化、クロスオーバー、性別（stratified by sex）、比較試験
被験者数（予定数および解析数）： 12 名（男性 6 名、女性 6 名）
おもな適格基準： 18～40 歳の健康な男女、女性は経口避妊薬を使用中の者。

被験薬、用量・用法： MSJ-0011 2500 IU（132 μg）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た。
投与期間： ベースライン評価の 1 週間後から 2 週間後の間に治験薬投与を開始した。各被験者に対し、治験薬を 2 週間の間隔をおいて 3 回単回投与した後、2 週間の間隔をおいて同一用量にて 48 時間ごとに 5 回、反復皮下投与した。各単回投与後と反復皮下投与の最終投与後に 8 日間、被験者を追跡調査し、投与期間終了後 2 週間以内に post-study 来院を行った。各被験者の試験参加期間は最長 13 週間であった。
統計手法 統計解析には SPSS ソフトウェアパッケージ（バージョン 5）（SPSS Inc., 米国イリノイ州シカゴ）を使用した。MSJ-0011 の単回皮下および筋肉内投与後の薬物動態を多変量分散分析により比較した。用量補正 AUC、C_0、C_{max}、$t_{1/2(a)}$、MRT および F 値を Hills-Armitage の方法により治療、投与期、投与期－性別交互作用、治療－性別交互作用、治療－投与期交互作用について検定した。すべての分散分析には対数変換値を使用し、用量補正 C_{max} および AUC の対数変換値（の投与方法間の比）について 90%信頼区間を求めた（「2 つの片側検定」と等価）。t_{max} は Wilcoxon's matched pairs のノンパラメトリック法を用いて解析した。
治験依頼者： Serono Europe Ltd.,
報告日： 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.4.1 7013 試験の治験薬投与スケジュール

12 名の健康被験者は以下の 4 つの治療をすべて受け、3 つの単回投与群（治療 A、B および C）には無作為に割り付けられた。その後、第 4 期に全被験者に対して反復皮下投与を行った。

- 治療 A：2500 IU を単回静脈内投与
- 治療 B：2500 IU を単回筋肉内投与
- 治療 C：2500 IU を単回皮下投与
- 治療 D：2500 IU を反復皮下投与

2.4.2 被験者の内訳

12 名の被験者（男性 6 名、女性 6 名）が組み入れられ、すべての被験者が投与期を終了した。

2.4.3　治験実施計画書からの逸脱

報告された治験実施計画書からの逸脱はいずれも軽微であった。最も多かった逸脱は頭痛に対するパラセタモールの投与であった。被験者の安全性を脅かす逸脱または試験の実施に重大な影響を及ぼす逸脱はなかった。

2.4.4　解析対象集団

無作為割付け 12 名すべてを薬物動態および安全性の解析対象とした。

2.4.5　人口統計学的および他の基準値の特性

男性被験者の年齢中央値は 28.5 歳（20～37 歳）、体重中央値は 75 kg（65～86 kg）、身長中央値は 177.5 cm（168～192 cm）であった。女性被験者では、21 歳（19～24 歳）、67.5 kg（52～71 kg）、170.5 cm（149～174 cm）であった。男女を合わせた 12 名では、23 歳（19～37 歳）、69 kg（52～86 kg）、171 cm（149～192 cm）であった。

2.4.6　有効性に関する結果

該当しない。

2.4.7　安全性に関する結果

2.4.7.1　7013 試験で報告された有害事象

2.4.7.1.1　有害事象

9 名の被験者から計 23 件の有害事象が報告された。最も多く報告された有害事象は頭痛であった。1 名で post-study 来院時に妊娠が判明した。当該妊娠の転帰は、追跡したが確認できなかった。

23 件中 19 件の有害事象は、治験薬との関連が否定できないと判断された。

2.4.7.1.2　死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象

死亡を含め、重篤な有害事象は報告されなかった。

2.4.7.1.3　臨床検査

6 名の被験者に臨床検査値の異常変動が認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判定された。

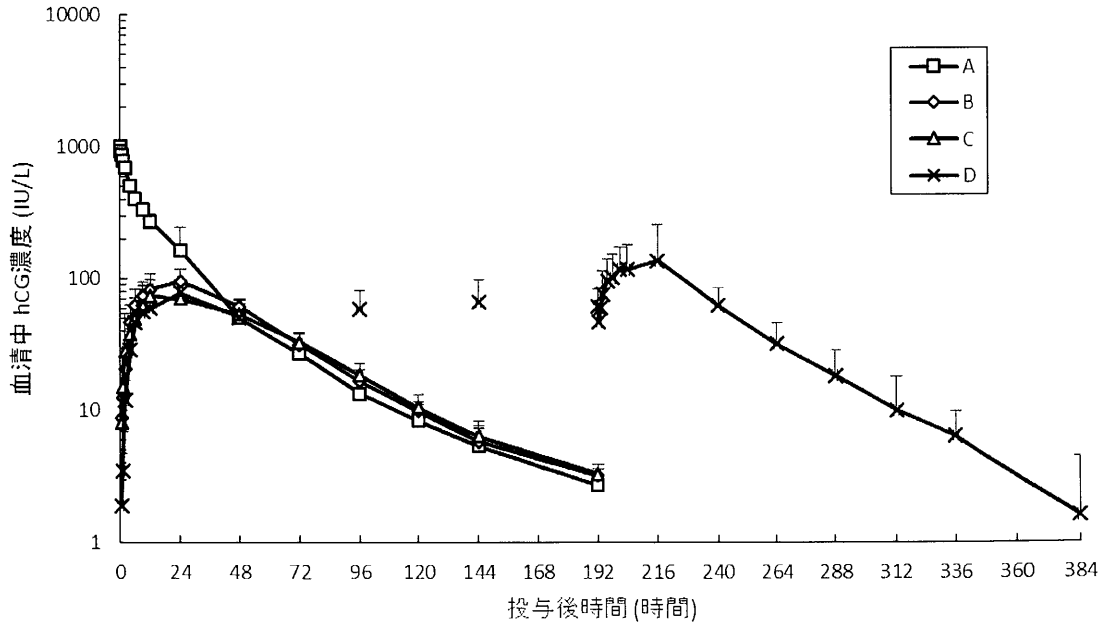
2.4.7.2　安全性に関する結果の要約

MSJ-0011 は、4 とおりの投与方法のいずれを用いた場合も、全 12 名の被験者において良好な忍容性を示した。報告された有害事象はいずれも軽症（minor nature）であり、最も多く報告された事象は頭痛であった。

2.4.8　薬物動態に関する結果

免疫放射線測定法およびバイオアッセイ法により血清中 hCG 濃度を測定した。図 2.7.6- 6 に免疫放射線測定法により得られた血清中 hCG 濃度の推移［平均±標準偏差（SD)］を示す。また薬物動態パラメータを表 2.7.6- 12 に示す。

図 2.7.6- 6　免疫測定法による MSJ-0011 単回および反復投与後の血清中 hCG 濃度推移：7013 試験



（平均値±SD）
A: 2500 IU 単回静脈内投与; B: 2500 IU 単回筋肉内投与; C: 2500 IU 単回皮下投与; D: 2500 IU 48 時間ごとに 1 回反復皮下投与
5.3.3.1.2 治験総括報告書 図 2 より引用

表 2.7.6- 12 7013 試験の結果の要約（ノンコンパートメント解析）

投与経路	単回静脈内投与 N=12	単回筋肉内投与 N=12	単回皮下投与 N=12	反復（5 回）皮下 N=12
表示用量、IU		2500		
免疫測定法による用量（IU）	2531	2482	2688	2448
t_{max} [a] (h)	---	24	18	12 [d]
AUC (IU*h/L)	12917	5801	5123	---
$AUC_{192-240}$ (IU*h /L)	---	---	---	5077 [d]
C_{max} (IU/L)	1008.0	93.9	79.4	153.6 [d]
MRT (h)	27	---	---	---
CL (L/h)	0.20	---	---	---
V_{ss}	5.3	---	---	---
F	---	0.47	0.38	---
$t_{½}$ [b] (h)	44	27	28	32
$t_{½}$ [c] (h)	4.4	8.4	8.9	8.7

いずれの薬物動態パラメータも、免疫測定法による測定値に基づいて算出した。
[a] t_{max}=最高血清中濃度到達時間、中央値（その他のパラメータは平均値）
[b] t½=消失相半減期
[c] t½=分布相半減期、2 - コンパートメントモデルにより解析
[d] 反復投与群では、最終投与後の AUC、t_{max} および C_{max} を示す。
AUC=曲線下面積、C_{max}=濃度推移における最高濃度、CL=クリアランス、F=バイオアベイラビリティ、IU=国際単位、MRT=平均滞留時間、V_{ss}=定常状態における分布容積
5.3.3.1.2 治験総括報告書 7.3.1.1 項、7.3.1.2 項、ならびに表 10、11、12 および 13 より引用

単回筋肉内投与と単回皮下投与を分散分析により比較したところ、免疫測定法により得られた薬物動態パラメータのいずれについても統計学的に有意な差はみられなかった。免疫測定法で得られた用量補正 C_{max} および AUC の投与経路間比（筋肉内投与／皮下投与）の 90%信頼限界は、それぞれ 0.60～1.03（平均：0.78）および 0.64～1.03（平均：0.81）であった。一方、バイオアッセイ法で得られた用量補正 C_{max} および AUC の投与経路間比（筋肉内投与／皮下投与）の 90%信頼限界は、それぞれ 0.49～1.07（平均：0.73）および 0.65～1.04（平均：0.82）であった。t_{max} について、投与経路による統計学的有意差は認められなかった。

モデルによらない方法により求めた単回皮下投与時の薬物動態パラメータを反復投与時と比較したところ、免疫測定法で得られた値についてはいずれのパラメータにも統計学的有意差は認められなかった。

2.4.9 結論

血清中 hCG 濃度はほぼ 2 相性指数関数的に減少した。

MSJ-0011 の皮下投与後に免疫測定法により求めた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。

2.5　EMR701173_003 試験

EMR701173_003 試験は、MSJ-0011 250 µg の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と共に、健康な日本人女性を対象として 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した第 I 相試験である。

表 2.7.6- 13　　EMR701173_003 試験の試験方法の概要

標題： 下垂体ダウンレギュレーション下にある日本人および白人の閉経前女性を対象として絨毛性性腺刺激ホルモンアルファ 250 µg の皮下投与時の薬物動態を検討すると共に、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を対象として r-hCG 250 µg の皮下投与時の薬物動態を尿由来 hCG（u-hCG）5000 IU の筋肉内投与時の薬物動態と比較する第 I 相、単回投与試験
治験責任医師： Dr.[redacted]（試験開始時から 20[redacted]年[redacted]月まで） Dr.[redacted]（20[redacted]年[redacted]月から試験終了時まで）
試験実施施設： 1 施設／英国
試験の相： 第 I 相
試験期間： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）
目的： 1. 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。 2. 健康な日本人女性を対象とし、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。
試験の種類： 単一施設、単回投与、比較試験
被験者数（予定数および解析数）： 計画時：hCG 投与期間終了の被験者として 36 名（日本人 24 名、白人 12 名） 組入れ時：下垂体ダウンレギュレーション時点：　日本人 30 名、白人 18 名 治験薬投与時点：　日本人 24 名、白人 12 名

試験終了時： 日本人 24 名、白人 12 名
おもな適格基準： おもな適格基準：20 歳以上 40 歳以下の健康な日本人または白人女性。閉経前であり、正常な月経周期を有する。体重が 45 kg 以上 65 kg 以下であり、BMI が 17 kg/m^2 以上 28 kg/m^2 以下である。試験参加前に同意文書を提出した。既往歴、身体所見、婦人科検査、経膣超音波検査および臨床検査により良好な健康状態が確認された。有効な避妊法を使用することに同意した。 おもな除外基準：混合経口避妊薬の Marvelon、若しくは治験薬の MSJ-0011 または u-hCG が禁忌である（血栓塞栓症の既往を含む）。下垂体または視床下部にステロイド依存性の悪性または良性腫瘍を有するまたはその疑いがある。局所神経症状を伴う片頭痛を有する。診断未確定の女性器出血がある。スクリーニング来院の前 3 ヵ月以内に子宮外妊娠または流産を経験した。1 日にタバコ 5 本以上の喫煙習慣がある。ゴナドトロピンまたは治験薬の添加剤に対する過敏症または副作用の既往歴または家族歴がある。安静時 12 誘導心電図上に臨床的に重要な異常が認められる。試験参加前 90 日以内に何らかの治験薬を使用した。試験期間中に併用薬（Marvelon を除く）を使用する予定がある。
被験薬、用量・用法： 被験薬： MSJ-0011 注射用液剤 用量・用法：250 µg（0.5 mL）を単回皮下投与
投与期間： 単回投与のみ
対照薬、用量・用法 対照薬：u-hCG（Pregnyl）、注射用液剤 用量・用法：5000 IU（1 mL）を単回筋肉内投与
評価項目： 有効性：該当しない 薬物動態： 主要評価項目：血清中 hCG の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} 副次評価項目：AUC_{0-t}、t_{max}、$t_{1/2}$、Vz/f、CL/f および MRT。日本人被験者における MSJ-0011 投与後の hCG の尿中排泄量および腎クリアランス 安全性：試験治療下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Events : TEAE）の発現割合および重症度、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査［血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査（試験紙法）］および局所刺激性検査
統計手法： C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ の対数変換値について、民族または治療を固定効果とした ANOVA により幾何平均値の比（日本人／白人、MSJ-0011／u-hCG）および 90%信頼区間を求めた。同じモデルを AUC_{0-t} の対数変換値にも適用した。また、年齢および体重などの共変量が hCG の C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ に及ぼす影響を同様の共分散分析（ANCOVA）を用いて検討した。t_{max} について、Hodges-Lehmann 推定量とその 90%信頼区間を求めた。すべてのパラメータを一覧表で示すと共に要約した。
治験依頼者名：

メルクセローノ株式会社〒153-8926 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー4F
報告日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.5.1　EMR701173_003 試験の治験スケジュール

EMR701173_003 試験の治験スケジュールを図 2.7.6-7 に示す。下垂体ダウンレギュレーションの開始前 35 日（正常な月経周期の上限日数）以内にスクリーニング評価を実施し、被験者の適格性を判定した。下垂体ダウンレギュレーション期間の実際の開始時より 21 日以上前にスクリーニングを実施した場合には、ダウンレギュレーション開始前に臨床検査を再度行った。

ダウンレギュレーションの誘発には混合経口避妊薬である Marvelon を使用した。ダウンレギュレーション達成までに 10～25 日間を要した。各被験者は、自然月経（既に何らかの経口避妊薬を服用している被験者の場合は消退出血）の 1～4 日目の朝から Marvelon の服用を開始した。

また、日誌カードに Marvelon の服用日時および副作用／有害事象を記録した。Marvelon の初回服用は、血清妊娠検査が陰性であることを確認後に治験実施施設内で行った。被験者には、Marvelon に加え、殺精子剤入りコンドームを配布した。

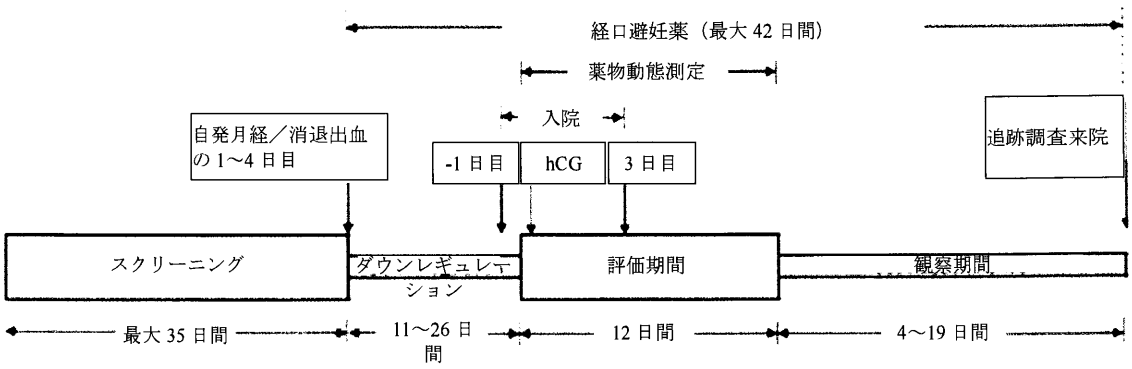
Marvelon 投与開始から 10～25 日目にダウンレギュレーションの成否を確認した。25 日目までにダウンレギュレーションが達成されなかった被験者は、試験を中止した。また、卵胞の数および大きさを経膣超音波検査により確認した。ホルモン測定および超音波検査によりダウンレギュレーションが確認された被験者は、治験実施施設に入院した（-1 日目）。

ダウンレギュレーションをホルモン測定［黄体化ホルモン（LH） <2.5 IU/L、FSH<4 IU/L およびエストラジオール（E_2） < 10^2 pg/mL］により生化学的に確認し、超音波検査が下記所見を示した場合にのみ、1 日目に治験薬を投与した。

- 平均径が 11 mm 以上の成熟卵胞を認めない。

なお、治験薬投与前の-1 日目に血清妊娠検査が陰性であることを確認した。

図 2.7.6-7　EMR701173_003 試験の治験スケジュール



5.3.3.1.3 治験総括報告書 図 9.1 より引用

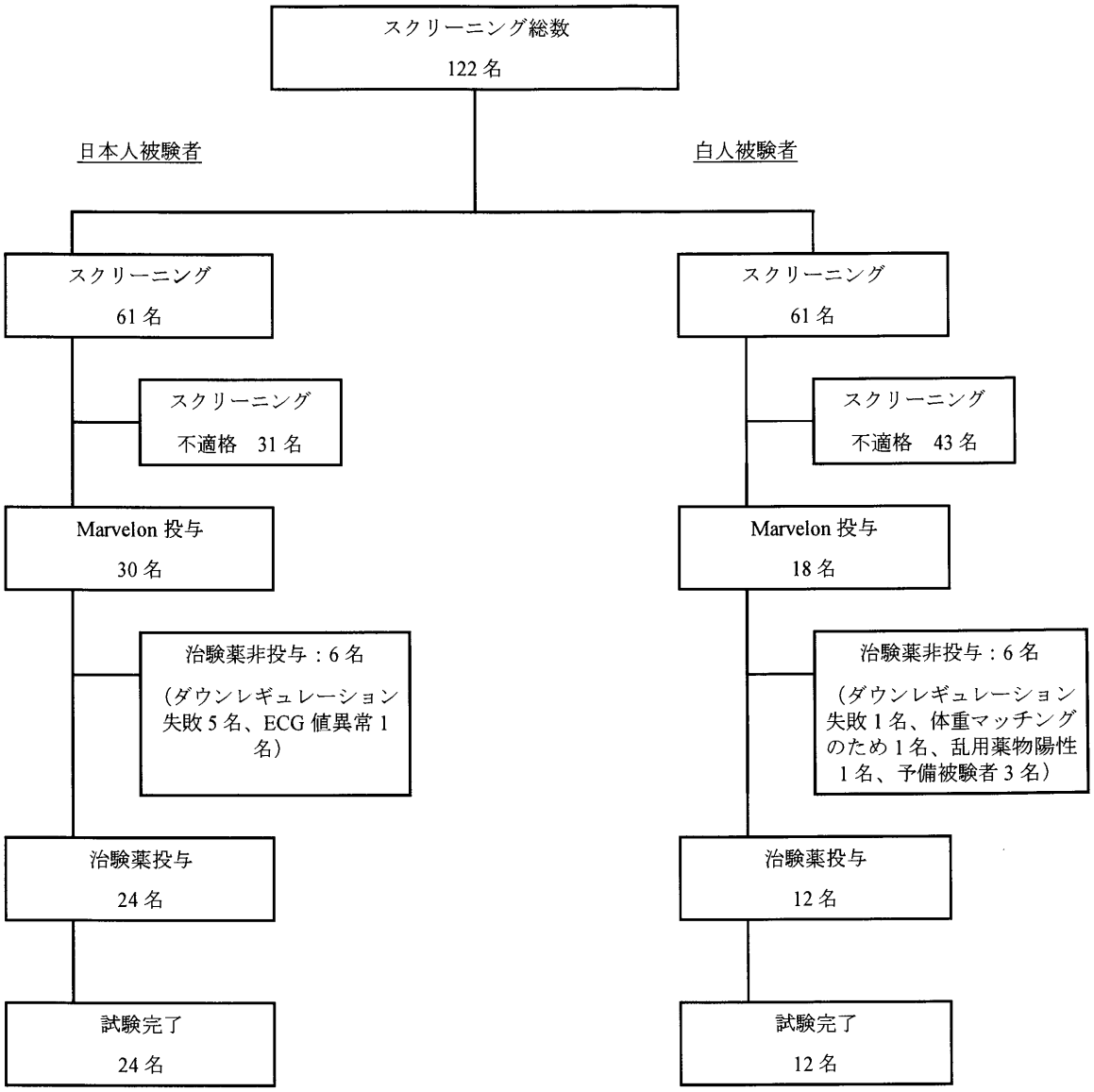
2.5.2 被験者の内訳

EMR701173_003 試験における被験者の内訳を図 2.7.6- 8 に示す。日本人被験者 61 名および白人被験者 61 名の計 122 名がスクリーニングを受け、そのうちの 74 名がスクリーニング不適格と判定された。スクリーニング時に適格性が確認された被験者のうち、日本人被験者 30 名および白人被験者 18 名が Marvelon の服用を開始した。日本人被験者 30 名中 5 名はダウンレギュレーションに至らず、1 名は入院時の心電図検査で異常所見を示した。同様に、白人被験者 18 名中 1 名はダウンレギュレーションに至らず、1 名は体重が規定範囲外となり、1 名は入院時の薬物乱用検査で陽性となり、3 名は代替被験者（適格性基準を満たしているが、試験に参加しない）とされた。

Marvelon 投与によるダウンレギュレーションが達成された被験者のうち、日本人被験者 24 名および白人被験者 12 名が治験薬の投与を受け、全被験者が治験実施計画書に従って試験を終了した。

試験を早期に中止した被験者はいなかった。TEAE により試験を中止した被験者もいなかった。

図 2.7.6- 8 EMR701173_003 試験における被験者の内訳



5.3.3.1.3 治験総括報告書 図 10-1 より引用

2.5.3 治験実施計画書からの逸脱

報告された治験実施計画書からの逸脱はいずれも軽微であった。また、本試験の結果に影響を及ぼすと治験責任医師により判断された逸脱もなかった。以下に、EMR701173_003 試験で発生した治験実施計画書からの逸脱を示す。

日本人被験者（MSJ-0011）：12 名中 8 名（66.7%）から、「規定時間外に局所刺激性を評価した［7 名（58.3%）］」、「規定時間外に薬物動態評価用の尿検体を採取した［3 名（25%）］」の治験実施計画書からの逸脱が報告された。

白人被験者：12 名中 6 名（50.0%）から、「規定時間外に局所刺激性を評価した［5 名（41.7%）］」、「規定時間外にバイタルサインを測定した［2 名（16.7%）］」、「規定時間外に薬物動態評価用の血液検体を採取した［3 名（25%）］」、「規定時間外に心電図を記録した［1 名（8.3%）］」、「規定時間外に安全性評価用の血液検体を採取した［1 名（8.3%）］」の治験実施計画書からの逸脱が報告された。

日本人被験者（u-hCG）：12 名中 5 名（41.7%）から、「規定時間外に局所刺激性を評価した［5 名（41.7%）］」、「規定時間外に薬物動態評価用の血液検体を採取した［1 名（8.3%）］」の治験実施計画書からの逸脱が報告された。

2.5.4　解析対象集団

EMR70113 003 試験の解析対象集団について、安全性解析対象集団は、日本人 MSJ-0011 投与群、日本人 u-hCG 投与群、白人 MSJ-0011 投与のいずれも 12 名で、計 36 名であった。治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団は安全性解析対象集団と同じであった。

下垂体ダウンレギュレーションを目的として Marvelon を服用した全被験者を Marvelon 投与集団とした。Marvelon 投与はスクリーニング適格例の日本人被験者 30 名、白人被験者 18 名に行われた（図 2.7.6- 8）。

2.5.5　人口統計学的および他の基準値の特性

EMR701173_003 試験の被験者の人口統計学的データを表 2.7.6- 14 に示す。

表 2.7.6- 14　　EMR701173_003 試験の被験者の人口統計学的データ

人口統計学的特性	統計量	区分	日本人 MSJ-0011 投与 (N=12)	白人 MSJ-0011 投与 (N=12)	日本人 u-hCG 投与 (N=12)	全体 (N=36)
年齢（歳）	被験者数（欠測被験者数）		12 (0)	12 (0)	12 (0)	36 (0)
	平均値（SD）		28.5 (4.15)	30.8 (4.65)	28.7 (5.23)	29.3 (4.68)
性別	被験者数（欠測被験者数）		12 (0)	12 (0)	12 (0)	36 (0)
	被験者数（%）	女性	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	36 (100.0)
民族／人種	被験者数（欠測被験者数）		12 (0)	12 (0)	12 (0)	36 (0)
	被験者数（%）	日本人／アジア人	12 (100.0)	0	12 (100.0)	24 (66.7)
	被験者数（%）	コーカサス系白人	0	12 (100.0)	0	12 (33.3)
身長（cm）	被験者数（欠測被験者数）		12 (0)	12 (0)	12 (0)	36 (0)
	平均値（SD）		160.2 (4.45)	160.2 (3.38)	159.0 (4.20)	159.8 (3.96)
体重（kg）	被験者数（欠測被験者数）		12 (0)	12 (0)	12 (0)	36 (0)
	平均値（SD）		51.25 (5.243)	52.02 (4.218)	54.15 (4.430)	52.47 (4.685)
BMI（kg/m^2）	被験者数（欠測被験者数）		12 (0)	12 (0)	12 (0)	36 (0)
	平均値（SD）		19.95 (1.621)	20.28 (1.543)	21.47 (2.078)	20.57 (1.835)

BMI=体格指数、SD=標準偏差
5.3.3.1.3 治験総括報告書 表 11-1 より引用

日本人 MSJ-0011 群と白人 MSJ-0011 群の間に年齢、身長および体重に関する差異は認められなかった。また、日本人 MSJ-0011 群と日本人 u-hCG 群の間にも、人口統計学的パラメータの差異はみられなかった。安全性解析対象集団の人口統計学的データは PP 解析対象集団と同様であった。

2.5.6　　有効性に関する結果

該当しない。

2.5.7 安全性に関する結果

2.5.7.1 EMR701173_003 試験で報告された有害事象

2.5.7.1.1 有害事象

試験全体で計 76 件の TEAE が 36 名中 29 名（80.6%）の被験者で報告された。1 件以上の TEAE が報告された被験者の数は日本人 MSJ-0011 250 µg 群で 10 名（83.3%）、白人 MSJ-0011 250 µg 群で 10 名（83.3%）、日本人 u-hCG（Pregnyl 5000 IU）群で 9 名（75.0%）であり、3 投与群で同様であった。

安全性解析対象集団の 36 名で最も多く（発現割合 >10%）報告された TEAE は、不正子宮出血（10 名、27.8%）、頭痛（7 名、19.4%）、注射部位疼痛（7 名、19.4%）、腟出血（4 名、11.1%）であった。不正子宮出血の発現頻度は、日本人 MSJ-0011 群（12 名中 6 名、50.0%）で日本人 u-hCG 群（12 名中 3 名、25.0%）、白人 MSJ-0011 群（12 名中 1 名、8.3%）に比べて高かった。頭痛は MSJ-0011 投与被験者のみで報告された。各 MSJ-0011 群で頭痛が報告された被験者の数は、日本人 MSJ-0011 群で 2 名（16.7%）、白人 MSJ-0011 群で 5 名（41.7%）であった。注射部位疼痛は日本人被験者のみで報告され、日本人 MSJ-0011 群の 2 名（16.7%）および日本人 u-hCG 群の 5 名（41.7%）であった。腟出血は MSJ-0011 投与被験者のみで報告され、すなわち日本人 MSJ-0011 群の 2 名（16.7%）および白人 MSJ-0011 群の 2 名（16.7%）であった。

3 投与群を通じ、重度の 1 件を除くすべての TEAE が軽度または中等度であった。重度の 1 件は白人 MSJ-0011 群の被験者番号[redacted]で発現した便秘であり、治験薬との因果関係は治験責任医師により否定された。

本試験で報告された TEAE のほとんどは、治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判定された。最も多く報告された治験薬と関連した TEAE は注射部位疼痛であり、日本人 MSJ-0011 群の 2 名（16.7%）および日本人 u-hCG 群の 5 名（41.7%）で報告された。その他に、不正子宮出血、乳房痛、ざ瘡、頭痛、悪心および下痢が治験薬と関連がある TEAE として報告された。

EMR701173_003 試験で報告されたすべての TEAE を表 2.7.6-16 に、その要約を表 2.7.6-15 に示す。

表 2.7.6- 15 EMR701173_003 試験で報告された TEAE の要約（安全性解析対象集団）

	日本人 MSJ-0011 250 µg 皮下投与 (N=12) 被験者数（%）	白人 MSJ-0011 250 µg 皮下投与 (N=12) 被験者数（%）	日本人 u-hCG 5000 IU 筋肉内投与 (N=12) 被験者数（%）	全体（N=36） 被験者数（%）
TEAE 発現件数				
全 TEAE	27 (100.0)	34 (100.0)	15 (100.0)	76 (100.0)
重篤な TEAE	0	0	0	0
中止に至った TEAE	0	0	0	0
重度の TEAE	0	1 (2.9)	0	1 (1.3)
治験薬に関連した TEAE	5 (18.5)	5 (14.7)	5 (33.3)	15 (19.7)
TEAE 発現被験者数				
全 TEAE	10 (83.3)	10 (83.3)	9 (75.0)	29 (80.6)
重篤な TEAE	0	0	0	0
中止に至った TEAE	0	0	0	0
重度の TEAE	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)
治験薬に関連した TEAE	3 (25.0)	3 (25.0)	5 (41.7)	11 (30.6)

TEAE=試験治療下で発現した有害事象
5.3.3.1.3 治験総括報告書 表 12-1 より引用

表 2.7.6- 16 EMR701173_003 試験で報告された TEAE（投与群別、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	日本人（MSJ-0011 250 µg）皮下投与 (N=12)		白人（MSJ-0011 250 µg）皮下投与 (N=12)		日本人（u-hCG 5000 IU）筋肉内投与 (N=12)		全体 (N=36)	
	被験者数 (%)	件数	被験者数 (%)	件数	被験者数 (%)	件数	被験者数 (%)	件数
有害事象の発現被験者数および総発現件数								
全体	10 (83.3)	27	10 (83.3)	34	9 (75.0)	15	29 (80.6)	76
生殖系および乳房障害								
全体	9 (75.0)	11	4 (33.3)	8	5 (41.7)	5	18 (50.0)	24
不正子宮出血	6 (50.0)	6	1 (8.3)	1	3 (25.0)	3	10 (27.8)	10
腟出血	2 (16.7)	2	2 (16.7)	5	0	0	4 (11.1)	7
月経過多	1 (8.3)	1	0	0	2 (16.7)	2	3 (8.3)	3
乳房痛	0	0	2 (16.7)	2	0	0	2 (5.6)	2
乳房不快感	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
月経困難症	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
神経系障害								
全体	3 (25.0)	4	5 (41.7)	8	0	0	8 (22.2)	12
頭痛	2 (16.7)	2	5 (41.7)	6	0	0	7 (19.4)	8
浮動性めまい	1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	0	0	2 (5.6)	2
失神寸前の状態	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
失神	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
一般・全身障害および投与部位の状態								
全体	2 (16.7)	3	1 (8.3)	1	5 (41.7)	5	8 (22.2)	9
注射部位疼痛	2 (16.7)	2	0	0	5 (41.7)	5	7 (19.4)	7
疲労	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
注射部位血腫	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
胃腸障害								
全体	2 (16.7)	2	3 (25.0)	5	0	0	5 (13.9)	7
悪心	1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	0	0	2 (5.6)	2
便秘	0	0	1 (8.3)	2	0	0	1 (2.8)	2
下痢	0	0	1 (8.3)	2	0	0	1 (2.8)	2
腹部不快感	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1

器官別大分類 基本語	日本人（MSJ-0011 250 µg）皮下投与 (N=12)		白人（MSJ-0011 250 µg）皮下投与 (N=12)		日本人（u-hCG 5000 IU）筋肉内投与 (N=12)		全体 (N=36)	
	被験者数 (%)	件数	被験者数 (%)	件数	被験者数 (%)	件数	被験者数 (%)	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
全体	0	0	3 (25.0)	4	1 (8.3)	1	4 (11.1)	5
咳嗽	0	0	1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	2 (5.6)	2
口腔咽頭痛	0	0	2 (16.7)	2	0	0	2 (5.6)	2
鼻漏	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
傷害、中毒および処置合併症								
全体	2 (16.7)	4	0	0	1 (8.3)	1	3 (8.3)	5
節足動物咬傷	1 (8.3)	3	0	0	0	0	1 (2.8)	3
関節捻挫	1 (8.3)	1	0	0	1 (8.3)	1	2 (5.6)	2
皮膚および皮下組織障害								
全体	1 (8.3)	1	1 (8.3)	2	1 (8.3)	1	3 (8.3)	4
皮膚刺激	0	0	1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	2 (5.6)	2
ざ瘡	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
脂漏性皮膚炎	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
感染症および寄生虫症								
全体	1 (8.3)	1	0	0	2 (16.7)	2	3 (8.3)	3
鼻咽頭炎	1 (8.3)	1	0	0	2 (16.7)	2	3 (8.3)	3
精神障害								
全体	1 (8.3)	1	2 (16.7)	2	0	0	3 (8.3)	3
感情不安定	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
抑うつ気分	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
気分動揺	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
筋骨格系および結合組織障害								
全体	0	0	2 (16.7)	2	0	0	2 (5.6)	2
背部痛	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
筋肉痛	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
耳および迷路障害								
全体	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
耳痛	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
外科および内科処置								
全体	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
歯修復	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1

事象名：MedDRA/J ver13.1

TEAE=試験治療下で発現した有害事象
5.3.3.1.3 治験総括報告書 表 12-2 より引用

治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された TEAE を表 2.7.6- 17 に示す。治験薬との因果関係がある TEAE の割合が最も高かった投与群は、日本人 u-hCG 群であり、33.3%（15 件中 5 件）であった。一方、日本人 MSJ-0011 群では 18.5%（27 件中 5 件）、白人 MSJ-0011 群では 14.7%（34 件中 5 件）であった。治験薬との因果関係のある TEAE のうち、最もよくみられたものは注射部位疼痛であり、日本人 MSJ-0011 群の 2 名および日本人 u-hCG 群（軽度～中等度）の 5 名に認められた。その他に、不正子宮出血、乳房痛、頭痛、悪心、下痢およびざ瘡が治験薬との因果関係のある TEAE として報告された。

表 2.7.6- 17 EMR701173_003 試験で報告された治験薬との因果関係がある TEAE（投与群別、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	日本人 MSJ-0011 投与 (N=12)		白人 MSJ-0011 投与 (N=12)		日本人 u-hCG 投与 (N=12)	
	被験者数 (%)	件数	被験者数 (%)	件数	被験者数 (%)	件数
全体	3 (25.0)	5	3 (25.0)	5	5 (41.7)	5
不正子宮出血	1 (8.3)	1	0	0	0	0
乳房痛	0	0	2 (16.7)	2	0	0
注射部位疼痛	2 (16.7)	2	0	0	5 (41.7)	5
頭痛	1 (8.3)	1	0	0	0	0
悪心	1 (8.3)	1	0	0	0	0
下痢	0	0	1 (8.3)	2	0	0
ざ瘡	0	0	1 (8.3)	1	0	0

事象名：MedDRA/J ver13.1
TEAE=試験治療下で発現した有害事象
5.3.3.1.3 治験総括報告書 表 12-3 より引用

2.5.7.1.2 死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象

EMR701173_003 試験では、死亡を含め、重篤な有害事象は報告されなかった。

2.5.7.1.3 臨床検査

安全性解析対象集団の 3 投与群を通じ、1 日目の治験薬投与前から 12 日目までのいずれの評価時点においても、血液学的または血液生化学的臨床検査値の平均値および中央値に時間経過による顕著な変化は認められなかった。同様に Marvelon 投与集団でも、血液学的または血液生化学的臨床検査値に時間経過による顕著な変化はみられなかった。

2.5.7.1.3.1 個別の被験者における変動

各臨床検査値の時間経過による変化を被験者別に検討したところ、安全性解析対象集団および Marvelon 投与集団のいずれにおいても、また、いずれの評価時点でも顕著な変化は認められなかった。

2.5.7.1.3.2 個々の臨床的に重要な異常

治験責任医師により臨床的な意義があると判断された臨床検査異常値はなかった。また、TEAE として報告された臨床検査異常値もなかった。

2.5.7.1.4 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

2.5.7.1.4.1 バイタルサイン

-1 日目の治験薬投与前（1 日目の治験薬投与前と同時刻）、ならびに 1 日目の治験薬投与前と治験薬投与後 2、6、24、48 および 264（12 日目）時間にバイタルサインを測定した。

いずれの投与群および評価時点でも、また、投与前後の比較においても、口腔温、収縮期および拡張期血圧または脈拍数に臨床的に重要な変化はみられなかった。また、投与群間および民族間の差異も認められなかった。スクリーニング時および追跡調査時に体重を測定した。いずれの投与群および評価時点でも、体重の臨床的に重要な変化はみられなかった。

治験責任医師により注目すべきまたは臨床的意義を伴うと判断されたバイタルサイン値はなかった。

2.5.7.1.4.2 心電図検査

治験薬投与前と治験薬投与後 2、6、24、48 および 264 時間に心電図検査値を測定した。心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔および RR 間隔の平均値および中央値について、いずれの評価時点でも臨床的に重要な変化はみられなかった。また、投与群間および民族間の差異も認められなかった。

2.5.7.1.5　その他の安全性に関連する観察項目

2.5.7.1.5.1　注射部位反応

治験責任医師は、治験実施計画書に記載された定義に従って、注射部位反応の重症度を「なし」、「軽度」、「中等度」または「重度」のいずれかに判定した。

発赤

日本人 MSJ-0011 群の 2 名で発赤が発現した。被験者番号[redacted]は治験薬投与 5 分後および追跡調査来院時にそれぞれ軽度および中等度の発赤を示した。また、被験者番号[redacted]は治験薬投与 5 分後に中等度の発赤を示した。

白人 MSJ-0011 群では、7 名が 1 時点で、1 名が 2 時点で発赤が発現した。すなわち、5 名（41.7%、被験者番号[redacted]および[redacted]が治験薬投与 5 分後に軽度の発赤を、2 名（16.7%、被験者番号[redacted]および[redacted]が治験薬投与 5 分後に中等度の発赤を、各 1 名（それぞれ 8.3%、被験者番号[redacted]および[redacted]が治験薬投与 12 時間および 24 時間後に軽度の発赤を示した。

日本人 u-hCG 群では、2 名がいずれかの時点で発赤を報告した。被験者番号[redacted]は治験薬投与の 5 分後ならびに 1 および 2 時間後に軽度の発赤を示した。また、被験者番号[redacted]は治験薬投与 15 分後に軽度の発赤を示した。上記以外に発赤を示した被験者はいなかった。

腫脹

すべての投与群で、治験薬投与後に注射部位腫脹が発現した被験者は認められなかった。

挫傷

白人 MSJ-0011 群の 2 名で挫傷が発現した。被験者番号[redacted]は治験薬投与 12 時間後に、被験者番号[redacted]は治験薬投与 6、12 および 24 時間後に軽度の挫傷を報告した。日本人被験者から挫傷の報告はなかった。

そう痒感

日本人 MSJ-0011 群では、3 名がそう痒感を報告した。3 名中 2 名（被験者番号[redacted]および[redacted]で治験薬投与 5 分後および追跡調査来院時に軽度のそう痒感が報告された。残りの 1 名（被験者番号[redacted]も軽度のそう痒感が報告された。

白人 MSJ-0011 群では、2 名でそう痒感が報告された。被験者番号[redacted]は治験薬投与 5 分後に、被験者番号[redacted]で治験薬投与 5 分後および追跡調査来院時にいずれも軽度のそう痒感が報告された。

日本人 u-hCG 群でそう痒感の報告はなかった。

2.5.7.1.5.2 経膣超音波検査

スクリーニング時、-1 日目および追跡調査来院時に経膣超音波検査を実施した。3 投与群を通じ、いずれの評価時点でも異常所見は認められず、10 mm 超の卵胞が確認された被験者はいなかった。

2.5.7.2 安全性に関する結果の要約

安全性解析対象集団の 36 名中 29 名 (80.6%) から計 76 件の TEAE が報告された。1 件以上の TEAE を報告した被験者の割合は 3 投与群でほぼ同じであり、75.0%～83.3%であった。最も多く報告された（発現割合 >10%）TEAE は、不正子宮出血（10 名、27.8%）、頭痛（7 名、19.4%）、注射部位疼痛（7 名、19.4%）、膣出血（4 名、11.1%）であった。

報告された TEAE のほとんどは軽度または中等度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。臨床検査、バイタルサインおよび心電図検査の結果に臨床的に意義のある変化または異常値は認められなかった。

日本人 u-hCG 群で治験薬との因果関係があると考えられる注射部位疼痛が 5 件報告されたが、MSJ-0011 および u-hCG の両製剤の局所刺激性については、概ね良好な忍容性を示した。

EMR701173_003 試験で治験薬との因果関係があると判断された TEAE は、いずれも MSJ-0011 または u-hCG に関連する有害事象として既に知られているものであった。MSJ-0011 投与時の日本人および白人被験者との間、ならびに MSJ-0011 および u-hCG との間で安全性データに若干の差異があるようにも思われるが、被験者数が少ないこと、投与経路が異なることから結論を導くには至らない。

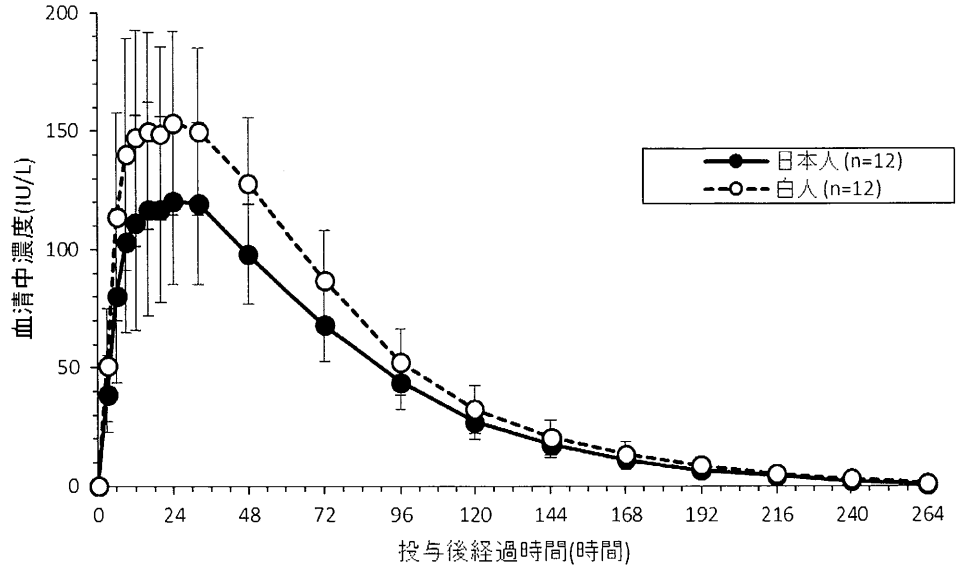
2.5.8 薬物動態に関する結果

2.5.8.1 薬物動態

MSJ-0011 投与時の血清中 hCG 濃度（算術平均値）の推移をそれぞれ人種別および製剤別で図 2.7.6-9 および図 2.7.6- 10 に示す。

MSJ-0011 投与時の血清中 hCG 濃度推移曲線は日本人および白人被験者で同様な形状を示したが、観察期間を通じて日本人被験者の濃度は白人被験者の濃度に比べて低かった。

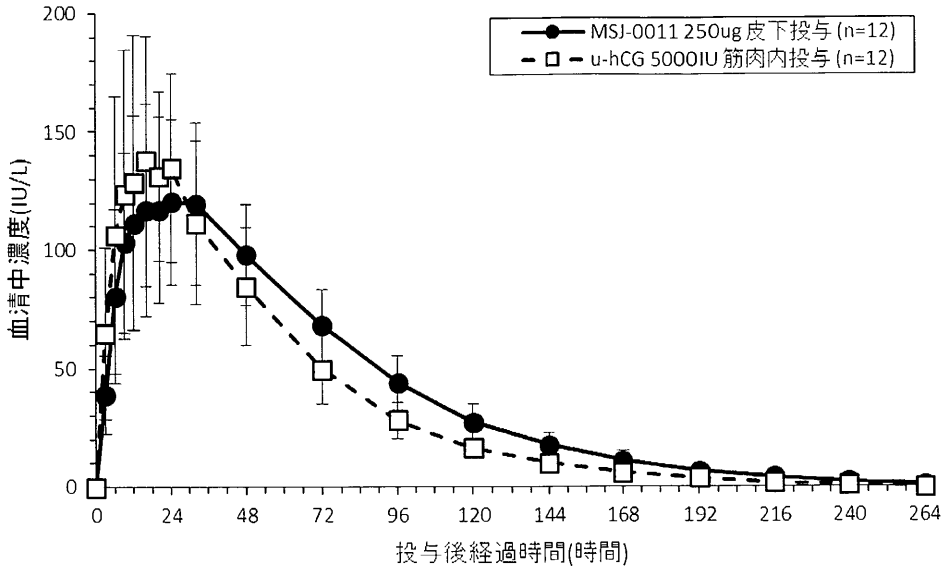
図 2.7.6- 9　　EMR701173_003 試験における MSJ-0011 投与時の人種別血清中 hCG 平均濃度（IU/L）推移曲線



（平均値±SD）
5.3.3.1.3 治験総括報告書 図 11-1 より引用

日本人被験者における MSJ-0011 および u-hCG 投与時の平均濃度推移を比較すると、吸収相では u-hCG が高値を示したが、消失相では u-hCG が低値を示した（図 2.7.6- 10）。

図 2.7.6- 10　　EMR701173_003 試験における日本人被験者の治療別血清中 hCG 平均濃度（IU/L）推移曲線



（平均値±SD）
5.3.3.1.3 治験総括報告書 図 11-3 より引用

おもな血清中薬物動態パラメータを人種別および製剤別に表 2.7.6- 18 に示す。

表 2.7.6- 18　　おもな血清中 hCG の薬物動態パラメータ

パラメータ	日本人被験者 MSJ-0011 250 μg 皮下投与 (N=12)	白人被験者 MSJ-0011 250 μg 皮下投与 (N=12)	日本人被験者 u-hCG 5000 IU 筋肉内投与 (N=12)
C_{max} (IU/L)	126.26 (31.6) 86.84 – 218.29	158.06 (26.5) 93.54 – 248.32	141.39 (38.4) 80.78 – 258.85
t_{max} [a] (h)	22.0 12 - 48	22.0 9 - 48	18.0 9 - 24
AUC_{0-t} (IU/L*h)	10130 (21.5) 7779 - 15169	12787 (24.2) 9070 - 19603	8535 (32.1) 4916 - 12551
$AUC_{0-\infty}$ (IU/L*h)	10278 (21.4) 7917 - 15330	12946 (24.1) 9237 - 19798	8666 (31.6) 5033 - 12770
$t_{1/2}$ (h)	35.2 (14.8) 29.2 - 45.5	35.7 (11.2) 30.4 - 43.0	34.5 (11.2) 26.3 - 39.4
CL/f (L/h)	0.63 (21.4) 0.42 - 0.82	0.50 (24.1) 0.33 - 0.70	0.58 (31.6) 0.39 - 0.99
MRT (h)	65.5 (13.9) 56.3 - 88.5	63.9 (11.5) 50.3 - 75.4	54.8 (10.4) 41.7 - 62.7
Vz/f (L)	32.2 (24.7) 20.4 - 44.2	25.8 (20.3) 17.4 - 38.8	28.7 (35.6) 16.4 - 48.4

幾何平均値（geoCV%）および範囲

[a]　t_{max}=最高血清中濃度到達時間、中央値および範囲

AUC=曲線下面積、C_{max}=濃度推移における最高濃度、CL=クリアランス、CL/f=みかけのクリアランス、F=バイオアベイラビリティ、IU=国際単位、MRT=平均滞留時間、Vss=定常状態における分布容積、Vz/f=みかけの分布容積

5.3.3.1.3 治験総括報告書 表 11-3 より引用

おもな薬物動態パラメータを ANOVA により比較した結果を表 2.7.6- 19 に示す。民族間比および製剤間比の精度は 90%信頼区間を用いて判定した。

日本人被験者における MSJ-0011 投与時の $AUC_{0-\infty}$および C_{max} 値は、白人被験者での結果に比べて約 20%低かった（表 2.7.6- 19）。AUC に関する民族間比較の P 値は 0.0342 であったが、多重性を考慮すると当該 P 値は民族間に統計学的有意差があることを示すものではない。ANCOVA では、被験者の年齢が高いほど AUC が高くなり、AUC に対する年齢の影響が示唆された。

一方、日本人被験者に MSJ-0011 の皮下投与または u-hCG の筋肉内投与を行ったときの血清中 hCG 濃度のおもな薬物動態パラメータを比較したところ、いずれのパラメータについても両製剤間で統計学的有意差は認められなかった（表 2.7.6- 19）。日本人被験者における MSJ-0011 投与後の血清中 hCG の曝露量は、u-hCG 投与後に比べ、C_{max} が 11%低く、AUC が 19%高かった（表 2.7.6- 19）。

•

$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}に関する変動係数は被験者数から想定される値よりも小さく、本試験で薬剤間比が十分に高精度で求められた。

表 2.7.6- 19 EMR701173_003 試験における血清中 hCG のおもな薬物動態パラメータの比較（ANOVA）（PP 解析対象集団）

			90%信頼区間	
パラメータ	ANOVA CV (%)	推定値	下限	上限
比較：MSJ-0011 日本人/MSJ-0011 白人(MSJ-0011 250 µg 皮下投与)				
$AUC_{0-\infty}$ (IU/L*h)	26.0	0.7939 (P=0.0342)	0.6653	0.9474
C_{max} (IU/L)	32.5	0.7988 (P=0.0914)	0.6419	0.9940
比較：MSJ-0011 日本人/u-hCG 日本人(MSJ-0011 250 µg 皮下投与 vs u-hCG 5000 IU 筋肉内投与)				
$AUC_{0-\infty}$ (IU/L*h)	26.0	1.1859 (P=0.1120)	0.9938	1.4152
C_{max} (IU/L)	32.5	0.8930 (P=0.3874)	0.7176	1.1112

ANOVA=分散分析、AUC=曲線下面積、C_{max}=濃度推移における最高濃度、CV=変動係数
5.3.3.1.3 治験総括報告書 表 11-5 より引用

日本人被験者における MSJ-0011 投与 168 時間後の hCG の尿中排泄量は 471.4 IU（298.7～654.1 IU）であった。これは、投与量の 7.3%（4.6%～10.1%）に相当する。日本人における腎クリアランスは 47.4 mL/h（30.8～66.6 mL/h）であり、白人のデータと類似していた。

2.5.8.2 薬物動態の要約

以下に、EMR701173_003 試験の薬物動態に関する結果を要約する。

- MSJ-0011 投与時の血清中 hCG 濃度推移曲線は日本人および白人被験者で同様な形状を示したが、日本人被験者における全体曝露量（C_{max}および AUC）は白人被験者に比べて約 20%低かった。
- 日本人被験者における MSJ-0011 投与後の血清中 hCG の曝露量は、u-hCG 投与後に比べ、C_{max}が 11%低く、AUC が 19%高かった。
- 本試験では、MSJ-0011 投与後のおもな薬物動態パラメータが日本人および白人被験者間で異なっていた可能性がある。
- 日本人被験者において MSJ-0011 および u-hCG 投与時のおもな薬物動態パラメータに差異は認められなかった。

2.5.9 結論

EMR701173_003 試験の主要目的の一つは MSJ-0011 250 µg を皮下投与したときの血清薬物動態プロファイルを日本人女性および白人女性の間で比較することであった。日本人被験者における血清中 hCG 濃度は白人被験者に比べて低く推移しており、薬物動態に民族間で相違がある可能性は否定できなかった。

二つ目の主要目的は、健康な日本人女性を対象として MSJ-0011 250 µg 単回皮下投与後の血清 hCG の薬物動態プロファイルを u-hCG の筋肉内投与と比較することであった。その結果、両剤の薬物動態パラメータに統計学的有意差は認められなかった。

MSJ-0011 の単回皮下投与および u-hCG の単回筋肉内投与はいずれも安全であり、良好な忍容性を示した。安全性解析において問題となる安全性シグナルは検出されなかった。

以上のように、日本人において MSJ-0011 250 µg（皮下投与）は日本国内の u-hCG の承認用量（5000 IU、筋肉内投与）と同等の曝露量を示した。u-hCG の無排卵症（無月経、無排卵周期症、不妊症）を適応とする承認用量は 3000～5000 IU である。また、「生殖医療ガイドブック 2010」（日本生殖医学会編）では、u-hCG の推奨用量を排卵誘発および生殖補助医療のいずれの適応においても 5000～10000 IU と広く設定している。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 および u-hCG の薬物動態が概ね同じであったことと hCG 製剤が広い治療域を有することを考え合わせると、この曝露量に関する民族間差が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悪影響を及ぼすとは考えにくい。

2.6 EMR701173_002 試験

本第 III 相試験の目的は、視床下部 - 下垂体機能障害または多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）に伴う無排卵または希発排卵と診断された日本人女性を対象として、MSJ-0011 250 µg 単回皮下投与による排卵率が、u-hCG 5000 IU 単回筋肉内投与による排卵率に対して非劣性（非劣性マージン：-20%）であることを示すことであった。

表 2.7.6- 20 EMR701173_002 試験の試験方法の概略

標題： 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、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-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、尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン 5000 IU 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
治験調整医師： [redacted]
試験実施施設： 日本の 15 施設
試験の相： 第 III 相
試験期間： 試験開始日：2012 年 9 月 3 日 試験終了日：2014 年 12 月 27 日
目的： <u>主要目的</u> 本試験の主要目的は、視床下部 - 下垂体機能障害または PCOS に伴う無排卵また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-0011 250 µg 単回皮下投与の排卵率が、u-hCG 5000 IU 単回筋肉内投与の排卵率に対して非劣性（非劣性マージン：-20%）であることを立証することである［なお排卵とは、黄体期中期の血清プロゲステロン（P_4）値が 5 ng/mL 以上または臨床的妊娠に至ることと定義する］。

副次目的

本試験の副次目的は、以下を評価することである。

- 臨床的有効性：排卵率（排卵を、黄体期中期の P_4 値が 9.4 ng/mL 以上または臨床的妊娠に至ることと定義した場合の排卵率）、黄体期中期の子宮内膜厚、生化学的妊娠率および臨床的妊娠率
- 安全性
- 局所忍容性

試験の種類：

非盲検、並行群間比較、無作為化、多施設共同試験

患者数（予定数および解析数）：

予定数：約 87 名（ホリトロピンアルファ投与開始時点）

無作為割付け数：81 名（MSJ-0011 群：54 名、u-hCG 群：27 名）

おもな適格基準：

「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診断された日本人患者」を本試験に組み入れた。

適格基準

以下の適格基準をすべて満たす患者を、本試験に組み入れることとした。

- 民族的に日本人である者
- 年齢が 20～39 歳（20 歳および 39 歳を含む）で、挙児を希望している閉経前女性
- BMI が 17.0～29.0 kg/m^2（小数点第 2 位切り捨て）の者
- 卵胞期初期（月経 3～5 日目）の血清中甲状腺刺激ホルモン（TSH）、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩（DHEA-S）、17-ヒドロキシプロゲステロン（17-OHP）、プロラクチン（PRL）および FSH の値に臨床的に重要な異常値が認められない者（卵胞期初期の FSH は 12 mIU/mL 以下であること。ただし、PCOS に起因する DHEA-S および／または 17-OHP の上昇は許容される。）
- 無排卵または希発排卵
  視床下部－下垂体機能障害（第 1 度無月経、希発月経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診断された者。排卵障害は、確認できる過去の検査データ［血清中 P_4 値および可能であれば、基礎体温表および／または経膣超音波検査（TVUS）所見］を提出しなければならない。過去の検査データが入手できない場合は、スクリーニング期間に排卵障害を確認するため血清中 P_4 値を周期に合わせた適切な時点に 2 回測定する。血清中 P_4 値は 5 ng/mL 未満でなければならない。
- 以下いずれかに該当する：自発月経（年 2 回以上）がある者、または過去に黄体ホルモン製剤により陽性反応（消退出血）を示した者
- 排卵誘発療法が不適切と判断されている卵管異常がない者
- スクリーニング時の TVUS で正常な子宮腔を有することが確認された者
- ゴナドトロピンによる排卵誘発療法の対象となる者
- スクリーニング時の妊娠検査（血清中 β-hCG）結果が陰性である者
- 同意取得日より前 12 ヵ月以内の精液検査結果が世界保健機関（WHO）基準により正常である男性パートナーをもつ者

- 同意取得日より前 12 ヵ月以内に実施された子宮頸部スメアの結果が正常［子宮頸部細胞診（PAP）テストスコアが II 以下］である者（結果が入手できないまたはこの期間中にスメアが実施されなかった場合は、スクリーニングの一環として子宮頸部スメアを実施する）
- スクリーニング時の血液学的および生化学的検査値、尿検査値に臨床的に重要な異常値が認められない者
- 本試験の内容を完全に理解し、本試験への参加前に自らの自由意思で文書同意した者

除外基準

下記の除外基準のいずれかに抵触する場合、本試験に組み入れないこととした。

- 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以外の女性因子による不妊症であり、排卵誘発療法が不適切と判断される者
- 外科的／組織学的診断で子宮内膜症がステージ III または IV（米国不妊学会［American Fertility Society］分類）、または治療が必要となる子宮内膜症を有する者
  子宮内膜症の外科的／組織学的診断はないが子宮内膜症の慢性症状／徴候（骨盤痛、月経困難症、性交疼痛症、骨盤内圧痛または骨盤内硬結）を呈する者の適格性については、前治療の種類、治療効果および症状の寛解期間を考慮しながら病歴に基づいて判断する。治験責任（分担）医師の臨床判断に基づき活動性および／または重度の子宮内膜症の疑いがある患者は、除外すること。
- 子宮性無月経による不妊症を有する者
- 原発性または早発卵巣不全による不妊症を有する者
- 副腎または甲状腺の機能障害、または高プロラクチン血症による不妊症を有する者
- 摂食障害または激しい運動による無排卵の者
- 過去のゴナドトロピン療法で連続 2 サイクル以上排卵がみられなかった者
- 授乳中の者
- 妊娠が禁忌となる者
- 治験参加前 3 ヵ月以内に子宮外妊娠の既往歴を有する者
- 活動性の血栓塞栓症を有する者
- 頭蓋内腫瘍を有する者、または頭蓋内腫瘍の既往歴を有する者
- ゴナドトロピンまたはエストロゲン依存性の悪性腫瘍を有する者、若しくは、その疑いがある者
- PCOS 以外を原因とする卵巣腫大を有する者
- スクリーニング時の TVUS で持続性卵巣嚢胞（直径が 20 mm を超える）または子宮内膜症性嚢胞が認められた者
- 診断の確定していない不正出血が認められる者
- 未治療の子宮内膜増殖症を有する者
- 重症の卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の既往歴を有する者（日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会の OHSS 重症度分類に基づく）
- hCG またはゴナドトロピン含有製剤、および／またはその添加物に対してアレルギーまたは過敏症の既往歴を有する者
- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性が既に認められた者。B 型または C 型肝炎ウイルスの感染歴

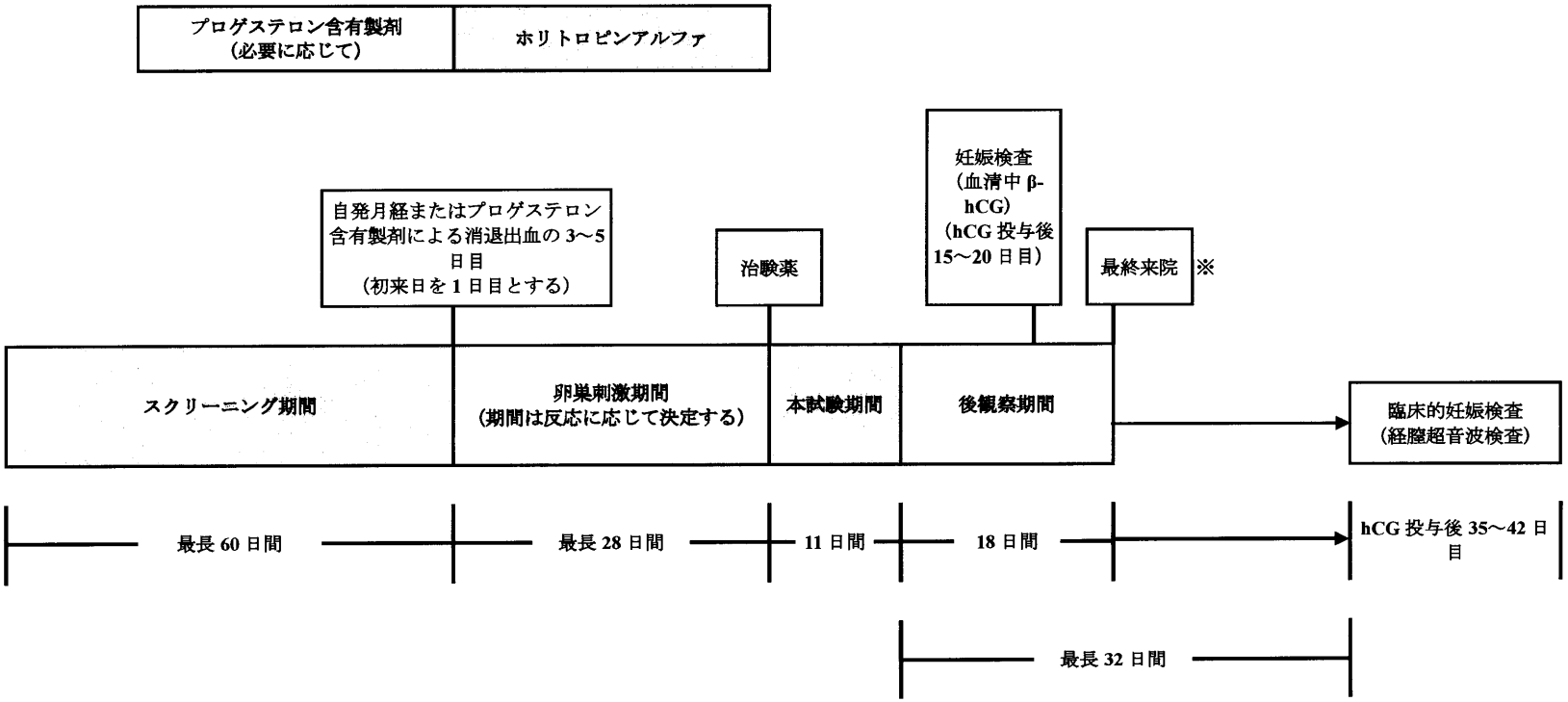
がある者、若しくは活動性の B 型または C 型肝炎ウイルス感染が確認されている者 • 喫煙量が一日 6 本以上である者 • 同意取得日より前 5 年以内に、アルコールまたは薬物乱用の既往歴、若しくはその乱用の疑いがある者 • 臨床的に重要な全身疾患を有する者 • 同意取得日より前 3 ヵ月以内に他の治験に参加した者、または本試験と同時期に他の治験に参加する者 • 本試験におけるホリトロピンアルファによる卵巣刺激の開始（卵巣刺激 1 日目［S1］）より前 2 ヵ月以内にゴナドトロピン治療を受けた者 • 治験責任（分担）医師が本試験から除外すべきと判断した他の重大な疾患がある者 • 法的能力の欠如または制限がある者
被験薬：用量・用法 MSJ-0011：250 μg 皮下（単回投与）
投与期間： 単回投与
対照薬：用量・用法 u-hCG（HCG モチダ筋注用 5 千単位）：5000 IU（日本薬局方）筋肉内（単回投与）
評価項目： 主要評価項目 治験薬投与前の血清中 P_4 値が 5 ng/mL 未満で治験薬を投与された患者における排卵率（黄体期中期の血清中 P_4 値 5 ng/mL 以上を排卵と定義する）とする。hCG 投与日（DhCG）5～7 visit および DhCG 8～10 visit に得られた 2 つの測定値のうち高い方の値を排卵率評価のための最終値とする。ただし、臨床的妊娠に至った場合は、黄体期中期の血清中 P_4 値を問わず、排卵したとみなす。 副次評価項目 有効性評価項目 • 黄体期中期の血清中 P_4 値 9.4 ng/mL 以上を排卵と定義する場合の排卵率。DhCG 5～7 visit および DhCG 8～10 visit に得られた 2 つの測定値のうち高い方の値を排卵率評価のための最終値とする。ただし、臨床的妊娠に至った場合は、黄体期中期の血清中 P_4 値を問わず、排卵したとみなす。 • 黄体期中期の子宮内膜厚 • 生化学的および臨床的妊娠率 安全性評価項目 安全性および忍容性評価項目は下記のとおりとする。 • 全有害事象の発現割合および重症度 • 日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会の OHSS 重症度分類に基づき分類した軽症、中等症および重症 OHSS の発現割合 • 多胎妊娠 • 血液学的および生化学的検査、尿検査結果における臨床的に重要な変動

• 治験薬投与の局所忍容性
統計手法: 両投与群における排卵率を 95%と仮定すると、評価可能例を 72 名（MSJ-0011 投与群：48 名、u-hCG 投与群：24 名）と設定することにより、90%以上の検出力で観測された排卵率の差（MSJ-0011 －u-hCG）の両側 95%信頼区間の下限値が非劣性限界値-20%を超えることを示すことができる。登録後に治験薬投与に至らない被験者の割合（キャンセル率）は約 15%と想定されることから、ホリトロピンアルファ開始症例として約 87 名を登録する必要があると推定される。 主解析は、本試験用に設定した ITT 解析対象集団（Mod ITT）、および PP 解析対象集団に対して実施する。Mod ITT 対象集団とは、治験薬（MSJ-0011 または u-hCG）を投与され、かつ有効性主要評価（DhCG 5～7 visit および DhCG 8～10 visit に得られた 2 つの血清中 P_4 値のうち高い方の値）を終了した全被験者と定義する。 主要評価項目である排卵率は、百分率（%）で報告する。MSJ-0011 投与群の u-hCG 投与群に対する非劣性は、排卵率の差の正確両側 95%信頼区間に基づき検証する。この信頼区間の下限値を非劣性限界値-20%と比較する。 安全性解析対象集団は、治験薬（MSJ-0011 または u-hCG）投与を受けた全被験者からなる。
治験依頼者名： メルクセローノ株式会社〒153-8926 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー4F
報告日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.6.1 EMR701173_002 試験の治療スケジュール

治療スケジュールを図 2.7.6- 11 に示す。

図 2.7.6- 11 EMR701173_002 試験の治療スケジュール



※ 最終調査来院日は hCG 投与後 28～31 日目（DhCG 28～31）とした。ただし、DhCG 15～20 visit の妊娠検査（血清中 β-hCG）結果が陽性であった場合は、最終調査来院日を hCG 投与後 35～42 日目（DhCG 35～42）とした。
β-hCG=β-ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン

2.6.2　患者の内訳

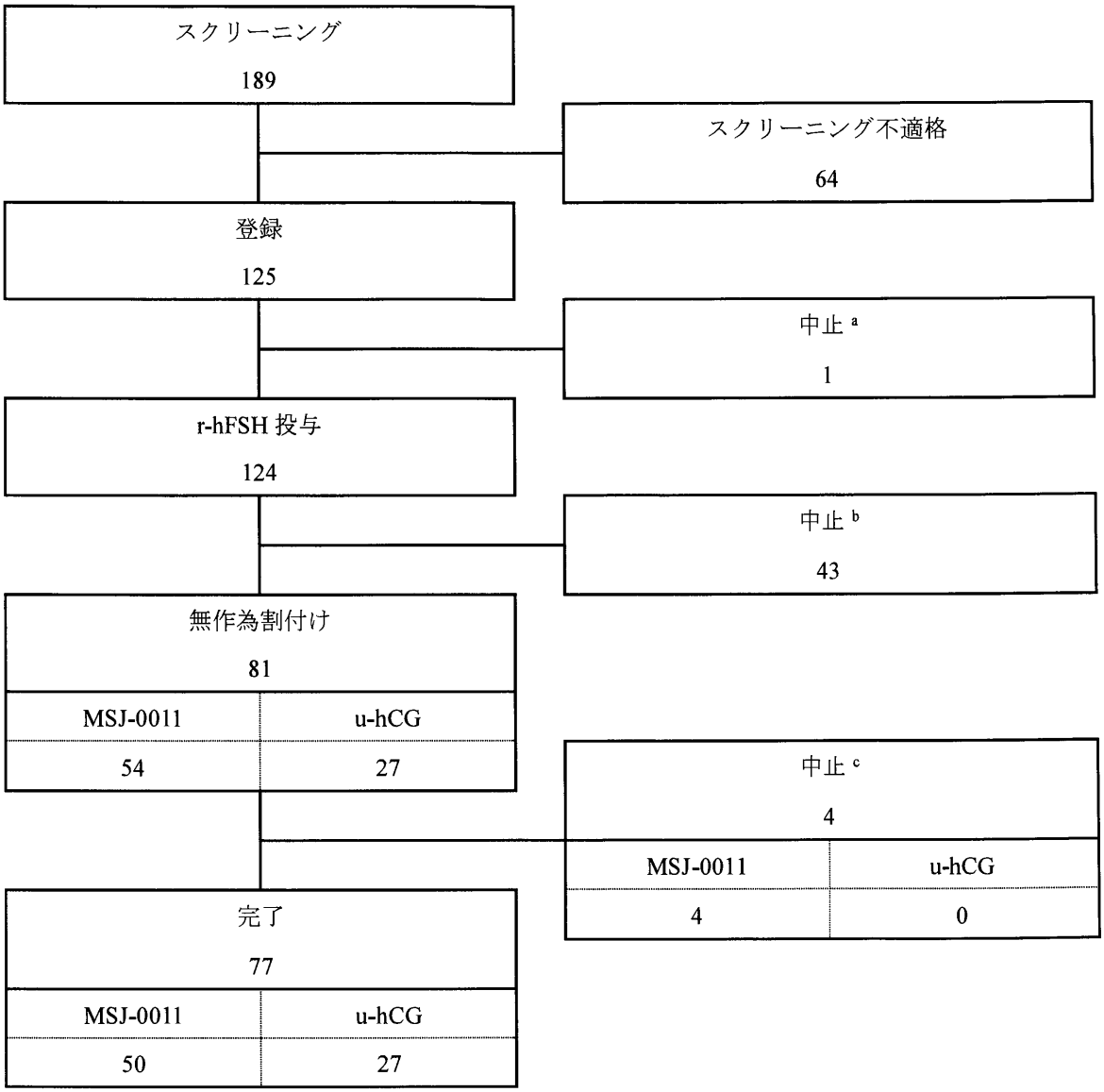
患者の内訳を図 2.7.6- 12 に示す。計 189 名の患者をスクリーニングし、そのうち 125 名の患者を治験に組み入れた。遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン(r-hFSH)を投与した患者数は 124 名(65.6%)で、治験薬投与前に治験を中止した患者は 44 名（23.3%）であった。治験中止のおもな理由は OHSS のリスク（15.9%）であった。その他の理由は、有害事象（0.5%）、自然妊娠（0.5%）、同意撤回（0.5%）、治験薬投与前の TVUS により確認された早発排卵（2.1%）、およびその他（3.7%）であった。

計 81 名の患者を、MSJ-0011 群（54 名）と u-hCG 群（27 名）とに 2 対 1 の割合で無作為割付けした。OHSS の発症率は両群で同程度(14.8%)であった。この 81 名のうち、MSJ-0011 群の 50 名(92.6%)および u-hCG 群の 27 名（100%）の患者が本試験を終了した。MSJ-0011 群の 4 名（7.4%）が治験薬投与後に治験を中止した（同意撤回 1 名およびその他 3 名）。u-hCG 群では中止例はなかった。治験薬投与中または投与後の中止のうち、1 件が患者からの申し出、3 名は治験責任医師の判断による中止であった。

Mod ITT 集団の大部分の患者に、月経を刺激するために P_4 を投与した[MSJ-0011 群の 51 名(94.4%)、u-hCG 群の 27 名（100%)]。

r-hFSH の投与期間は、u-hCG 群と比較して MSJ-0011 群の方が短かった（Mod ITT 集団での r-hFSH 投与期間の平均±SD：MSJ-0011 群 12.0±3.52 日、u-hCG 群 13.5±5.89 日)。

図 2.7.6- 12　　EMR701173_002 試験における患者の内訳



a　自然妊娠例の 1 名が治験薬の投与を受けなかった。

b　計 43 名を本試験から除外した。おもな理由は OHSS のリスク（15.9%）であり、その他の理由は、有害事象（0.5%）、同意撤回（0.5%）、治験薬投与前の経膣超音波検査により確認された早発排卵（2.1%）、およびその他（3.7%）であった。

c　計 4 名が治験薬投与後に本試験を中止した。1 名が患者からの申し出、3 名は治験責任医師の判断による中止であった。

2.6.3 治験実施計画書からの逸脱

MSJ-0011 群の 4 名の患者（7.4%）に、治験実施計画書からの重大な逸脱である治験薬遵守の不適切（ホリトロピンアルファの過剰投与、1 名）、有害事象による禁止併用治療薬の使用（2 名）、および S8 のホリトロピンアルファの投与漏れ（1 名）が報告された。一方、u-hCG 群では逸脱はみられなかった。これらの逸脱した患者は、治験を中止した。

2.6.4 解析対象集団

Mod ITT 集団および安全性解析集団は、MSJ-0011 群の患者 54 名および u-hCG 群の患者 27 名からなる。MSJ-0011 群の 4 名（7.4%）が治験薬投与中／投与後に治験を中止した。PP 解析対象集団は、MSJ-0011 群の患者 50 名および u-hCG 群の患者 27 名からなる。PP 解析対象集団の患者数は Mod ITT 集団の 90%超であることから、すべての有効性の結果は、事前に CTP で規定したとおり、Mod ITT 集団のみで評価した。

2.6.5 人口統計学的および他のベースライン特性

両群の患者の患者背景は同様であった。Mod ITT 集団の患者全体の年齢中央値は 31.50 歳（MSJ-0011 群：33.30 歳、u-hCG 群：30.00 歳）であった。Mod ITT 集団全体の体重中央値は 52.80 kg であった（MSJ-0011 群：51.55 kg、u-hCG 群：54.50 kg）。Mod ITT 集団全体の BMI 中央値は 20.80 kg/m^2 であった（MSJ-0011 群：20.60 kg/m^2、u-hCG 群：21.00 kg/m^2）。

表 2.7.6- 21 EMR701173_002 試験における人口統計学的特性（Mod ITT 集団）

	MSJ-0011 群 （54 名）	u-hCG 群 （27 名）	計 （81 名）
年齢（歳）			
例数（欠測）	54 (0)	27 (0)	81 (0)
平均値±SD	32.61±3.303	30.67±3.603	31.96±3.506
中央値	33.30	30.00	31.50
l.q. ; u.q.	30.50; 35.40	28.10; 33.90	29.50; 35.10
最小値 ; 最大値	24.0; 38.5	24.7; 37.4	24.0; 38.5
性別　女性	54 (100.0%)	27 (100.0%)	81 (100.0%)
人種　アジア人	54 (100.0%)	27 (100.0%)	81 (100.0%)
民族　日本人	54 (100.0%)	27 (100.0%)	81 (100.0%)
身長（cm）			
例数（欠測）	54 (0)	27 (0)	81 (0)
平均値±SD	159.48±4.868	157.66±5.039	158.87±4.970
中央値	159.30	157.50	158.50
l.q. ; u.q.	155.50; 163.00	155.20; 161.90	155.50; 162.00
最小値 ; 最大値	148.0; 172.4	144.8; 167.1	144.8; 172.4
体重（kg）			
例数（欠測）	54 (0)	27 (0)	81 (0)
平均値±SD	52.77±7.389	54.29±7.084	53.27±7.280
中央値	51.55	54.50	52.80
l.q. ; u.q.	46.70; 57.30	49.00; 58.90	47.50; 57.70
最小値 ; 最大値	41.3; 72.6	40.3; 66.9	40.3; 72.6
BMI（kg/m^2）			
例数（欠測）	54 (0)	27 (0)	81 (0)
平均値±SD	20.73±2.613	21.84±2.873	21.10±2.736
中央値	20.60	21.00	20.80
l.q. ; u.q.	18.50; 21.90	19.80; 24.20	19.10; 22.60
最小値 ; 最大値	17.2; 28.4	17.1; 27.1	17.1; 28.4

BMI=体格指数、l.q.=下側四分位数、SD=標準偏差、u.q.=上側四分位数
5.3.5.1.1 治験総括報告書 表 15.1.3.2 より引用

不妊症関連の病歴を表 2.7.6- 22 に示す。不妊症関連の病歴は両群で同様であった。

表 2.7.6- 22　　EMR701173_002 試験の不妊症関連の病歴（Mod ITT 集団）

	MSJ-0011 群 （54 名）	u-hCG 群 （27 名）	全体 （81 名）
産科歴			
過去の妊娠回数（最小値；最大値）	0; 5	0; 4	0; 5
生児出生数（最小値；最大値）	0; 3	0; 2	0; 3
月経歴			
初潮年齢（中央値）	12.0	12.0	12.0
不妊歴			
不妊症			
原発性	38 (70.4%)	20 (74.1%)	58 (71.6%)
続発性	16 (29.6%)	7 (25.9%)	23 (28.4%)
不妊期間（年）［中央値］	2.0	1.0	2.0
不妊の種類			
男女双方に原因がある不妊症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
女性のみに原因がある不妊症	54 (100.0%)	27 (100%)	81 (100%)
原因不明	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
女性の不妊症の原因			
子宮内膜症	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)
排卵障害	54 (100.0%)	27 (100%)	81 (100%)
排卵障害の患者：			
排卵障害の種類			
無排卵	5 (9.3%)	2 (7.4%)	7 (8.6%)
希発排卵	49 (90.7%)	25 (92.6%)	74 (91.4%)
排卵障害の原因			
視床下部－下垂体機能障害：グレード 1 の無月経	7 (13.0%)	5 (18.5%)	12 (14.8%)
視床下部－下垂体機能障害：希発月経	34 (63.0%)	14 (51.9%)	48 (59.3%)
多嚢胞性卵巣症候群 [a]	13 (24.1%)	8 (29.6%)	21 (25.9%)
月経の種類			
1 年間に月経が 6 回未満の希発月経～無月経	17 (31.5%)	13 (48.1%)	30 (37.0%)
1 年間に月経が 6 回以上の希発月経	33 (61.1%)	12 (44.4%)	45 (55.6%)
続発性無月経	4 (7.4%)	1 (3.7%)	5 (6.2%)
月経不順	0 (0.0%)	1 (3.7%)	1 (1.2%)

	MSJ-0011 群 (54 名)	u-hCG 群 (27 名)	全体 (81 名)
不妊治療歴			
クロミフェン：			
過去にクロミフェンの投与サイクルを受けた患者数（例数）	37	22	59
サイクル数（最小値；最大値）	1; 12	1; 10	1; 12
臨床妊娠回数（最小値；最大値）[b]	0; 1	0; 1	0; 1
ゴナドトロピン製剤：			
過去にゴナドトロピン製剤の投与サイクルを受けた患者数（例数）	14	6	20
サイクル数（最小値；最大値）	1; 12	1; 13	1; 13
臨床妊娠回数（最小値；最大値）[c]	0; 1	0; 0	0; 1
クロミフェン+ゴナドトロピン製剤：			
過去にクロミフェン+ゴナドトロピン製剤の投与サイクルを受けた患者数（例数）	31	20	51
サイクル数（最小値；最大値）	1; 22	1; 27	1; 27
臨床妊娠回数（最小値；最大値）[d]	0; 2	0; 1	0; 2
不妊症の家族歴			
過去に不妊症／原因不明の流産歴がある家族の有無			
あり	7 (13.0%)	5 (18.5%)	12 (14.8%)
なし	47 (87.0%)	22 (81.5%)	69 (85.2%)
OHSS 歴			
OHSS 歴がある患者の有無：			
あり	3 (5.6%)	3 (11.1%)	6 (7.4%)
なし	51 (94.4%)	24 (88.9%)	75 (92.6%)
OHSS の重症度			
軽度	3 (100.0%)	3 (100.0%)	6 (100.0%)
妊娠と関連性がある OHSS 歴の有無			
なし	3 (100.0%)	3 (100.0%)	6 (100.0%)

[a] 日本産科婦人科学会が定義する 3 つの診断基準をすべて満たす多嚢胞性卵巣症候群
[b] クロミフェンのサイクルを受けた患者
[c] ゴナドトロピン製剤のサイクルを受けた患者
[d] クロミフェン+ゴナドトロピン製剤のサイクルを受けた患者
OHSS= 卵巣過剰刺激症候群、u-hCG=尿由来ヒト絨毛性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.1 治験総括報告書 表 11.2-1 より引用

MSJ-0011 群（54 名）および u-hCG 群（27 名）における病歴で、多くみられたものは、季節性アレルギー［MSJ-0011 群 12 名（22.2%）、u-hCG 群 1 名（3.7%）］、頭痛［MSJ-0011 群 6 名（11.1%）、u-hCG 群 5 名（18.5%）］、月経困難症［MSJ-0011 群 5 名（9.3%）、u-hCG 群 2 名（7.4%）］、アレルギー性鼻炎［MSJ-0011 群 5 名（9.3%）、u-hCG 群 0 名（0.0%）］であった。

2.6.6　有効性に関する結果

有効性の解析の結果を Mod ITT 集団別に示す。

2.6.6.1　主要評価項目

本試験の主要評価項目は排卵率であった。排卵は、治験薬投与前の血清中 P_4 値が 5 ng/mL 未満であることを確認し、治験薬を投与したすべての患者を対象として、黄体期中期の血清中 P_4 値が 5 ng/mL 以上と定義した。hCG 投与後 5～7 日目（DhCG 5～7）来院および hCG 投与後 8～10 日目（DhCG 8～10）来院で得られた 2 つの測定値のうち高い方の値を採用した。また、臨床的妊娠に至った場合は、黄体期中期の血清中 P_4 値を問わず、排卵したとみなした。

主要評価項目である黄体期中期の血清中 P_4 値が 5 ng/mL 以上の患者の排卵率について、日本人不妊女性（Mod ITT 集団）を対象とした排卵誘発で、MSJ-0011 250 μg 皮下投与は u-hCG 5000 IU 筋肉内投与に対して非劣性を示した。

Mod ITT 集団では、MSJ-0011 群および u-hCG 群の患者全員で排卵が確認された（排卵率 100.0%）。排卵率の差（MSJ-0011 – u-hCG）の両側 95% CI の下限（-7.8%）は、非劣性の限界値である-20%を上まわった。したがって、排卵率で MSJ-0011 の投与は u-hCG 投与に対して非劣性であった（表 2.7.6-23）。

表 2.7.6- 23 主要評価項目：黄体期中期の血清中 P_4 値が 5 ng/mL 以上の患者の排卵率（Mod ITT 集団）：EMR701173_002 試験

	MSJ-0011 群 (54 名) n (%)	u-hCG 群 (27 名) n (%)	MSJ-0011 群 vs. u-hCG 群
血清中 P_4 濃度が以下の患者数：			
DhCG 0 に 5 ng/mL 未満	54 (100.0%)	27 (100.0%)	
DhCG 5～7 に 5 ng/mL 以上	52 (96.3%)	26 (96.3%)	
DhCG 8～10 に 5 ng/mL 以上	48 (88.9%)	25 (92.6%)	
黄体期中期の血清中 P_4 値が 5 ng/mL 以上の患者数 [a]	54 (100.0%)	27 (100.0%)	
排卵した患者数 [b]	54 (100.0%)	27 (100.0%)	
(排卵率の 95% CI) [c]	(93.4, 100.0)	(87.2, 100.0)	
排卵率の差			0.0%
95% CI[d]			(-7.8, 12.8)

[a] hCG 投与後 5～7 日目（DhCG 5～7）および hCG 投与後 8～10 日目（DhCG 8～10）に得られた 2 つの測定値のうち高い方.

[b] 黄体期中期の血清中 P4 値が 5 ng/mL 以上または臨床的妊娠に至った場合に排卵したとみなした。排卵した患者数および排卵率は、Mod ITT 集団で治験薬投与前の血清中 P4 値が 5 ng/mL 未満の患者を対象として算出した。

[c] 95% CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

[d] 95% CI は Chan and Zhang 法を用いて算出した。

CI= 信頼区間、DhCG=hCG 投与日（x）日目、Mod ITT=（本試験用に）設定した intention-to-treat 解析対象集団、P_4=プロゲステロン、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン

5.3.5.1.1 治験総括報告書 表 11.2-3 より引用

2.6.6.2 副次評価項目

有効性の副次評価項目は、黄体期中期の血清中 P_4 値が 9.4 ng/mL 以上と定義される患者の排卵率、黄体期中期の子宮内膜厚、ならびに生化学的および臨床的妊娠率であった。

2.6.6.2.1 黄体期中期の血清中 P_4 値が 9.4 ng/mL 以上の患者の排卵率

黄体期中期の血清中 P_4 値が 9.4 ng/mL 以上の患者の排卵達成率（黄体期中期の血清中 P_4 値が 9.4 ng/mL 以上または臨床的妊娠の達成と定義される）は、u-hCG 群と比べて MSJ-0011 群は非劣性であった（表 2.7.6- 24）。

表 2.7.6- 24　黄体期中期の血清中 P_4 値が 9.4 ng/mL 以上の患者の排卵率（Mod ITT 集団）：EMR701173_002 試験

副次評価項目	MSJ-0011 群（54 名）	u-hCG 群（27 名）	MSJ-0011 群 vs u-hCG 群
黄体期中期の血清中 P_4 値が 9.4 ng/mL[a] 以上の患者数［例数（%）］	51 (94.4%)	24 (88.9%)	
P_4 値が 9.4 ng/mL 以上または臨床的妊娠により定義される妊娠率［例数（%）］	52 (96.3%)	24 (88.9%)	
排卵率の 95% CI[b]	(87.3, 99.5)	(70.8, 97.6)	
排卵率の差（95% CI）[c]			7.4% (-5.2, 25.6)

[a] hCG 投与後 5～7 日目（DhCG 5～7）および hCG 投与後 8～10 日目（DhCG 8～10）に得られた 2 つの測定値のうち高い方
[b] 95% CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。
[c] 95% CI は Chan and Zhang 法を用いて算出した。
CI= 信頼区間、P_4= プロゲステロン、u-hCG=尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.1 治験総括報告書 表 11.2-4 より引用

2.6.6.2.2　黄体期中期の子宮内膜厚（mm）

黄体期中期の子宮内膜厚は投与群間で同程度であった。Mod ITT 集団では、DhCG 5～7 時点の子宮内膜厚中央値は MSJ-0011 群で 11.0 mm、u-hCG 群で 12.0 mm であった。

2.6.6.2.3　生化学的および臨床的妊娠率

生化学的妊娠とは、hCG 投与後 15～20 日目来院（DhCG 15～20）の妊娠検査で血清中 β-ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（β-hCG）が陽性（β-hCG が 10 IU/L 超）であったが、hCG 投与後 35～42 日目来院（DhCG 35～42）の TVUS で胎嚢が確認されなかった流産すべてと定義した。臨床的妊娠は、DhCG 35～42 来院の TVUS において胎嚢が確認されたと定義した。

生化学的妊娠は、両群で同程度であった（Mod ITT 集団）。臨床的妊娠は、MSJ-0011 群と比べ、u-hCG 群で高い割合で報告された。臨床的妊娠に至る前の流産の発現割合は両群で同様であった。異所性妊娠はいずれの群でも報告されなかった（表 2.7.6- 25）。

表 2.7.6- 25　　生化学的および臨床的妊娠率（Mod ITT 集団）：EMR701173_002 試験

副次評価項目	MSJ-0011 群 （54 名）	u-hCG 群 （27 名）
血清中β-hCG が 10 IU/L 超の患者数［例数（%）］[a]	19 (35.2%)	10 (37.0%)
生化学的妊娠率[a]	3.7%	3.7%
95% CI[c]	(0.5, 12.7)	(0.1, 19.0)
臨床的妊娠率[b]	29.6%	33.3%
95% CI[c]	(18.0, 43.6)	(16.5, 54.0)
臨床的妊娠に至る前の流産に至った患者数［例数（%）］	2 (3.7%)	1 (3.7%)

[a] DhCG 15～20 に中央検査室の監督下で実施される妊娠検査の結果
[b] DhCG 35～42 の TVUS で 1 個以上の胎嚢が認められると定義した。
[c] 95% CI は、Clopper-Pearson 法を用いて算出した。
β-hCG= β-ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、CI= 信頼区間、u-hCG=尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.1 治験総括報告書 表 11.2-5 より引用

2.6.6.2.4　　その他の解析

血清中 P_4 値

hCG 投与日（DhCG 0）、hCG 投与後 5～7 日目（DhCG 5～7）、および hCG 投与後 8～10 日目（DhCG 8～10）の血清中 P_4 値は、u-hCG 群（それぞれ 1.707、69.724、53.865 ng/mL）よりも MSJ-0011 群（それぞれ 2.350、95.016、73.458 ng/mL）において高い値を示した。

DhCG 15～20 の妊娠検査

MSJ-0011 群 52 名および u-hCG 群 27 名の患者が hCG 投与後 15～20 日目（DhCG 15～20）に妊娠検査を受け、妊娠検査陽性であった患者は、Mod ITT 集団では、MSJ-0011 群 19 名（36.5%）、u-hCG 群 10 名（37.0%）で、その割合は両群で同程度であった。

経膣超音波検査

TVUS の検査結果は両群で同様であった。

2.6.6.3　　有効性に関する結果の要約

両群の患者全員が、黄体期中期の血清中 P_4 値 5 ng/mL 以上と定義された排卵に至った。排卵率の差（MSJ-0011 − u-hCG）の両側 95%信頼区間の下限は非劣性限界値の-20%を上まわり、r-hFSH により卵胞刺激を受けていた不妊女性を対象とした排卵誘発で、u-hCG 5000 IU 筋肉内投与に対する MSJ-0011 の非劣性が示された。

黄体期中期の血清中 P_4 値が 9.4 ng/mL 以上の患者の排卵率は、MSJ-0011 群が u-hCG 群と比べて高かった。

黄体期中期の子宮内膜厚も、両群間で同程度であった。

生化学的妊娠率は両群で同様であったが、臨床的妊娠率は、MSJ-0011 群よりも u-hCG 群で高かった。

2.6.7 安全性に関する結果

2.6.7.1 EMR701173_002 試験で報告された有害事象

2.6.7.1.1 有害事象

本試験では治験薬投与前にホリトロピンアルファが投与された。治験開始後かつ治験薬投与前に、MSJ-0011 群で計 15 名（27.8%）および u-hCG 群で計 3 名（11.1%）に 1 件以上の有害事象が発現した。治験薬投与後に MSJ-0011 群で計 33 名（61.1%）および u-hCG 群で計 11 名（40.7%）に 1 件以上の TEAE が発現した。治験薬との因果関係が否定できない TEAE が 1 件以上発現した患者数は、MSJ-0011 群で 21 名（38.9%）および u-hCG 群で 8 名（29.6%）であった。TEAE の発現割合は、u-hCG 群よりも MSJ-0011 群で高かった。治験期間中に MSJ-0011 群の 1 名（1.9%）に重篤な TEAE である卵巣過剰刺激症候群が報告され、治験薬との因果関係が否定できないと判定された（表 2.7.6- 26）。本試験中で死亡例はなかった。

表 2.7.6- 26 有害事象の要約（安全性解析対象集団）：EMR701173_002 試験

	MSJ-0011 群 (54 名)		u-hCG 群 (27 名)	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）
TEAE	54	33 (61.1)	14	11 (40.7)
治験薬との因果関係が否定できない TEAE	25	21 (38.9)	9	8 (29.6)
重篤な有害事象	1	1 (1.9)	0	0 (0.0)
重篤な TEAE	1	1 (1.9)	0	0 (0.0)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE	1	1 (1.9)	0	0 (0.0)

TEAE=試験治療下で発現した有害事象、u-hCG=尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.1 治験総括報告書 表 12.2-1 より引用

2.6.7.1.2 有害事象の要約

器官別大分類別で最もよくみられた TEAE は、生殖系および乳房障害ならびに感染症および寄生虫症であった。生殖系および乳房障害ならびに感染症および寄生虫症の発現割合は、u-hCG 群よりも MSJ-0011 群で高かった。一般・全身障害および投与部位の状態の発現割合は、両群で同程度であった。基本語別で最もよくみられた TEAE は、OHSS、卵巣嚢胞、注射部位紅斑、および注射部位疼痛であった。OHSS および卵巣嚢胞の発現割合は、両群で同様であった（表 2.7.6- 27、表 2.7.6- 28）。

表 2.7.6- 27 EMR701173_002 試験で観察されたすべての TEAE および治験薬との因果関係が否定できない TEAE（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	MSJ-0011 (54 名)		u-hCG (27 名)	
	因果関係を問わない	因果関係が否定できない	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
胃腸障害	6 (11.1%)	2 (3.7%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)
腹部膨満	0 -	0 -	1 (3.7%)	1 (3.7%)
腹痛	2 (3.7%)	0 -	0 -	0 -
上腹部痛	1 (1.9%)	0 -	0 -	0 -
腹水	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 -	0 -
便秘	2 (3.7%)	1 (1.9%)	0 -	0 -
下痢	1 (1.9%)	0 -	0 -	0 -
悪心	1 (1.9%)	0 -	0 -	0 -
嘔吐	1 (1.9%)	0 -	0 -	0 -
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (14.8%)	8 (14.8%)	4 (14.8%)	3 (11.1%)
注射部位内出血	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 -	0 -
注射部位紅斑	5 (9.3%)	5 (9.3%)	2 (7.4%)	1 (3.7%)
注射部位疼痛	2 (3.7%)	2 (3.7%)	3 (11.1%)	3 (11.1%)
注射部位腫脹	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 -	0 -
感染症および寄生虫症	9 (16.7%)	0 -	1 (3.7%)	0 -
急性扁桃炎	1 (1.9%)	0 -	0 -	0 -
膀胱炎	4 (7.4%)	0 -	0 -	0 -
鼻咽頭炎	4 (7.4%)	0 -	1 (3.7%)	0 -
神経系障害	2 (3.7%)	0 -	0 -	0 -
浮動性めまい	1 (1.9%)	0 -	0 -	0 -
頭痛	1 (1.9%)	0 -	0 -	0 -
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.9%)	0 -	0 -	0 -
妊娠時出血	1 (1.9%)	0 -	0 -	0 -
生殖系および乳房障害	17 (31.5%)	12 (22.2%)	7 (25.9%)	4 (14.8%)
月経困難症	1 (1.9%)	0 -	0 -	0 -
性器出血	1 (1.9%)	0 -	0 -	0 -
出血性卵巣嚢胞	1 (1.9%)	0 -	0 -	0 -
卵巣嚢胞	6 (11.1%)	3 (5.6%)	3 (11.1%)	0 -
卵巣腫大	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 -	0 -

器官別大分類 基本語	MSJ-0011 (54 名)		u-hCG (27 名)	
	因果関係を問わない	因果関係が否定できない	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
卵巣過剰刺激症候群	8 (14.8%)	8 (14.8%)	4 (14.8%)	4 (14.8%)
子宮出血	1 (1.9%)	0 -	0 -	0 -
皮膚および皮下組織障害	2 (3.7%)	1 (1.9%)	0 -	0 -
薬疹	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 -	0 -
湿疹	1 (1.9%)	0 -	0 -	0 -

事象名：MedDRA(J) ver 17.1
TEAE=試験治療下で発現した有害事象
5.3.5.1.1 治験総括報告書 表 15.3.1.4 より引用

表 2.7.6- 28　器官別大分類および基本語別の 2%以上の患者に発現した TEAE：EMR701173_002 試験（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	MSJ-0011 群（54 名） n（%）	u-hCG 群（27 名） n（%）
胃腸障害	6 (11.1%)	1 (3.7%)
腹部膨満	0 -	1 (3.7%)
腹痛	2 (3.7%)	0 -
便秘	2 (3.7%)	0 -
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (14.8%)	4 (14.8%)
注射部位紅斑	5 (9.3%)	2 (7.4%)
注射部位疼痛	2 (3.7%)	3 (11.1%)
感染症および寄生虫症	9 (16.7%)	1 (3.7%)
膀胱炎	4 (7.4%)	0 -
鼻咽頭炎	4 (7.4%)	1 (3.7%)
神経系障害	2 (3.7%)	0 -
生殖系および乳房障害	17 (31.5%)	7 (25.9%)
卵巣嚢胞	6 (11.1%)	3 (11.1%)
卵巣過剰刺激症候群	8 (14.8%)	4 (14.8%)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.7%)	0 -

事象名：MedDRA/J ver.17.1
TEAE=試験治療下で発現した有害事象、u-hCG=尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.1 治験総括報告書 表 12.2-2 より引用

2.6.7.1.3 治験薬との因果関係別および重症度別の TEAE：EMR701173_002 試験

MSJ-0011 群 21 名（38.9%）および u-hCG 群 8 名（29.6%）に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した（表 2.7.6- 26）。このうち最もよくみられた TEAE は器官別大分類別では、生殖系および乳房障害（MSJ-0011 群 22.2%、u-hCG 群 14.8%）ならびに一般・全身障害および投与部位の状態（MSJ-0011 群 14.8%、u-hCG 群 11.1%）であった。治験薬との因果関係が否定できないと判定された TEAE で最もよくみられたものは卵巣過剰刺激症候群（両群とも 14.8%）、注射部位紅斑（MSJ-0011 群 9.3%、u-hCG 群 3.7%）、および注射部位疼痛（MSJ-0011 群 3.7%、u-hCG 群 11.1%）であった（表 2.7.6- 27）。

両群で観察された TEAE の重症度は、ほとんどが軽度であった（表 2.7.6- 29）。発現した OHSS の重症度は、大半が軽度から中等度であった。重度の OHSS が MSJ-0011 群の 2 名に発現した。このうち 1 件は重篤な有害事象であった。治験責任医師は、本事象を MSJ-0011 およびホリトロピンアルファと関連ありと判定し、不必要なホリトロピンアルファの投与が行われたため、妊娠により OHSS が悪化したとした。

表 2.7.6- 29 2%以上の患者に発現した有害事象（重症度別）：EMR701173_002 試験（安全性解析対象集団）

基本語	MSJ-0011 群（54 名） n（%）			u-hCG 群（27 名） n（%）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
腹部膨満	0 -	0 -	0 -	1 (3.7%)	0 -	0 -
便秘	2 (3.7%)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -
注射部位紅斑	5 (9.3%)	0 -	0 -	2 (7.4%)	0 -	0 -
注射部位疼痛	2 (3.7%)	0 -	0 -	3 (11.1%)	0 -	0 -
膀胱炎	4 (7.4%)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -
鼻咽頭炎	4 (7.4%)	0 -	0 -	1 (3.7%)	0 -	0 -
卵巣嚢胞	6 (11.1%)	0 -	0 -	3 (11.1%)	0 -	0 -
卵巣過剰刺激症候群	4 (7.4%)	2 (3.7%)	2 (3.7%)	2 (7.4%)	2 (7.4%)	0 -

事象名：MedDRA/J ver.17.1
u-hCG=尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.1 治験総括報告書 表 12.2-3 より引用

2.6.7.2 死亡、その他の重篤な有害事象および他の臨床的に重要な有害事象

2.6.7.2.1 死亡

本試験で死亡例はなかった。

2.6.7.2.2　その他の重篤な有害事象

MSJ-0011 群 1 名に重篤な有害事象である OHSS が発現した。治験責任医師は、この重篤な有害事象である OHSS を MSJ-0011 およびホリトロピンアルファと関連ありと判定し、不必要なホリトロピンアルファの投与が行われたため、妊娠により OHSS が悪化したとした。

2.6.7.2.3　その他の重要な有害事象

OHSS の可能性を示す臨床症状が発現した患者の割合は、MSJ-0011 群で 16.7%（9 名）と u-hCG 群の 11.1%（3 名）と比べて高かった。おもな臨床所見は腹部膨満（MSJ-0011 群 13.0%、u-hCG 群 3.7%）および腹水（MSJ-0011 群 13.0%、u-hCG 群 11.1%）であり、腹部膨満は u-hCG 群よりも MSJ-0011 群で高い頻度で発現した。なお、OHSS の発現割合は両群で同程度（14.8%）であった。

投与に関する忍容性評価で、注射部位疼痛の発現割合は、MSJ-0011 群（3.7%）の方が u-hCG 群（11.1%）と比べ低かった。注射部位紅斑の発現割合は、MSJ-0011 群（9.3%）と u-hCG 群（7.4%）で同程度であり、その発現期間は MSJ-0011 群（24.0 時間）の方が u-hCG 群（60.3 時間）よりも短かった。局所忍容性の他の項目については、MSJ-0011 群と u-hCG 群は同様であった。

2.6.7.2.4　死亡、その他の重篤な有害事象および他の特に重要な有害事象の叙述

患者 ID：[redacted]、症例番号：[redacted]

事象（MedDRA 基本語）：卵巣過剰刺激症候群

多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵または希発排卵を有する[redacted]歳女性患者は、MSJ-0011 投与群に無作為割付けされ、重度の重篤な有害事象である卵巣過剰刺激症候群を発現した。

病歴および治療歴は、多嚢胞性卵巣症候群（*2年前9 月～試験開始時継続中）、カンジダ感染症（*同年 1 月～試験開始時で継続中）、左卵管閉塞（*同年 1 月）および卵管鏡下卵管形成術（*同年 2 月）、通年性アレルギー性鼻炎および花粉症（*同年 3 月～試験開始時で継続中）であった。初潮年齢は 11 歳、治験前の最終月経（誘発）は*同年 6 月 1 日であった。過去の妊娠回数および生児出産数はなしと報告された。当該患者は 26 ヵ月間の原発性不妊症と診断された（排卵障害：多嚢胞性卵巣症候群に伴う希発排卵および月経の種類は月経が年間 6 回以上の希発排卵）。不妊治療（サイクル数、臨床妊娠回数）にはクロミフェンが含まれた（2、0）。治験登録時、本患者に喫煙の習慣はなかった。

*同年 7 月 25 日から*同年 7 月 27 日まで、感染症の予防としてセフジトレンピボキシル 300 mg を 1 日 3 回経口で服用していた。*同年 7 月 15 日から 2014 年 7 月 28 日まで、卵胞刺激ホルモン含有製剤ホリトロピンアルファ 75 IU を 1 日 1 回皮下投与する調節卵巣刺激法を行った。20[redacted]年 7 月 24 日に右下腹部に MSJ-0011 250 µg を投与した。患者は、処方されたホリトロピンアルファを続ける必要があると誤解していたため、*同年 7 月 24 日から*同年 7 月 28 日までさらに 5 日間、ホリトロピンアルファを自己注射したと報告した。*同年 7 月 25 日に、人工授精が実施された。*同年 8 月 6 日、腹部膨満感が発現した。*同年 8 月 8 日、hCG 投与後 15～20 日目の評価が行われた。右卵巣は 7.7 cm で、左卵巣の大きさは正常であった。ダグラス窩に少量から中量の腹水が認められた。患者は、翌日来院するように指示された。*同年 8 月 9 日、超音波検査および血液検査が行われた。

右卵巣は 8 cm、左卵巣は 5.9 cm で、かなりの量の腹水がみられた。*同年 8 月 12 日、患者は治験実施施設に対して、腹部膨満感の悪化を訴え、入院となった。同日、超音波検査、血液検査、および尿-hCG 検査が行われた。右卵巣は 12 cm に、左卵巣は 8 cm に肥大しており、尿-hCG 検査は陽性であった。MSJ-0011 投与後 19 日の*同年 8 月 12 日、重篤な有害事象である重度の卵巣過剰刺激症候群が報告され、腹腔穿刺術が施された。患者の体重は 61.6 kg、腹囲は 85 cm であった。*同年 8 月 13 日、体重は 63.4 kg、腹囲は 91 cm であった。D-ダイマーも 3.22 μg/mL（基準範囲：0.0～0.99 μg/mL）であった。*同年 8 月 20 日、超音波検査が実施された。右卵巣は 6.5 cm、左卵巣は 6.9 cm、腹水は子宮の前面までとなった。*同年 8 月 21 日、本事象は軽快し、患者は退院した。

*同年 8 月 12 日～*同年 8 月 25 日まで、アスピリン／ダイアルミネート 1 錠を 1 日 1 回経口投与し、*同年 8 月 12 日～*同年 8 月 20 日までアセテートリンゲル液 2500 mL を 1 日 1 回静脈内投与した。*同年 8 月 8 日の関連する臨床検査所見は以下のとおりであった：総蛋白 59 g/L（基準範囲：60～84 g/L）、アルカリホスファターゼ 29 IU/L（基準範囲：40～100 IU/L）、ケトン体陰性。*同年 8 月 28 日の関連する臨床検査所見は以下のとおりであった：ヘモグロビン 113 g/L（基準範囲：116～162 g/L）、ヘマトクリット 0.34 V/V（基準範囲：0.35～0.47 V/V）、赤血球数 3.6×10^{12}/L（基準範囲：$3.8\sim5.5\times10^{12}$/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）49 IU/L（基準範囲：6～37 IU/L）およびケトン体陰性。

*同年 9 月 4 日、腹部膨満感は消失した。*同年 11 月 8 日、卵巣過剰刺激症候群は後遺症なく回復したと判断された。

治験責任医師は、本事象（卵巣過剰刺激症候群）を MSJ-0011 およびホリトロピンアルファと関連ありと評価した。治験責任医師は、*同年 7 月 24 日から*同年 7 月 28 日まで患者に不必要なホリトロピンアルファの投与が行われたため、妊娠により卵巣過剰刺激症候群が悪化したとした。

本患者は、本試験中に早産に至った。*同年 12 月 12 日、出血および腹痛を認めたため入院となった。5 cm の胎嚢が子宮頸部まで下がっていた。*同年 12 月 13 日、22 週 1 日にて患者は出産した。新生児は女児であり、週数に比して低体重であった。本事象は治験責任医師により臨床的に重要と判断された。患者は*同年 12 月 19 日に退院した。早産で低体重の新生児の転帰についての報告はなかった。

2.6.7.2.5　臨床検査

血液学的検査

ベースライン時正常であったヘモグロビン値の治験終了来院時での低下が MSJ-0011 群 1 名および u-hCG 群 2 名で観察された。また、ベースラインで正常であったヘマトクリット値の治験終了来院時の低下が MSJ-0011 群 3 名および u-hCG 群 2 名で観察された。

血液学的検査項目（ヘマトクリット、ヘモグロビン）のベースラインの正常値から治験終了時までの平均値の変動は両群で同程度であり、治験責任医師により臨床的に重要とみなされた変動はなかった。

生化学検査

ベースラインで正常であったカルシウム値の治験終了来院時での上昇が MSJ-0011 群 1 名および u-hCG 群 2 名で観察された。また、ベースラインで正常であった ALT 値の治験終了来院時での低下が MSJ-0011 群で 1 名、上昇が同群で 1 名観察されたが、u-hCG 群では観察されなかった。

生化学検査項目（カルシウムおよび ALT）のベースラインの正常値から治験終了時までの平均値の変動は両群で同程度であり、治験責任医師により臨床的に重要とみなされた変動はなかった。

尿検査

尿検査項目について、ベースラインから治験終了来院時点での平均値の変動で、臨床的に重要とみなされたものはなかった。

2.6.7.2.6　バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）の平均値について、ベースラインから治験期間中および終了時点での変動で、臨床的に重要とみなされたものはなかった。

2.6.7.2.7　その他の安全性に関連する観察項目

多胎妊娠

MSJ-0011 群の患者 1 名に 2 個の胎嚢および 2 胎児の心拍が確認された。u-hCG 群では多胎妊娠は観察されなかった。

2.6.7.3　安全性に関する結果の要約

以下のとおり、MSJ-0011 投与で全体的に良好な安全性プロファイルおよび忍容性が認められた。

- 安全性解析対象集団の 81 名の患者のうち 44 名に 1 件以上の TEAE が発現した。
- 治験薬投与前の有害事象および投与後の TEAE の発現割合はいずれも MSJ-0011 群の方が高かったが、事象の種類および発現割合はホリトロピンアルファ／hCG または注射可能な他剤により排卵誘発を受けた患者に発現した既知の有害事象の範囲内であり、新たな安全性の懸念を示すものは認められなかった。
- 全体的な OHSS の発現割合は両群で同様であった。重度の OHSS が MSJ-0011 群 2 名に発現したが、大半の OHSS は軽度から中等度であった。
- 本試験で観察された重篤な TEAE は、上記の重度 OHSS の 1 件であった。
- 本試験で死亡例はなかった。
- 注射部位疼痛の発現頻度は MSJ-0011 群で少なく、他の局所忍容性の項目は u-hCG 群と同様であった。

2.6.8　結論

本試験では、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、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に、排卵率を主要評価項

目とした評価を行った。本試験で 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証明された（Mod ITT 集団）。

両群のすべての患者で排卵（黄体期中期の血清中 P_4 値が 5 ng/mL 以上または臨床的妊娠と定義された）が認められた。排卵率の差（MSJ-0011 – u-hCG）の両側 95%信頼区間の下限は非劣性限界値 -20%を上まわった。したがって、MSJ-0011 250 μg 皮下投与は、u-hCG 5000 IU 筋肉内投与に対して非劣性であることが証明された。

有効性の副次評価項目である排卵率および黄体期の子宮内膜厚も、両群で同程度であった。

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%）。これは、器官別大分類で「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」に属する TEAE で両群に差がみられたことによる。なお、OHSS を除くほとんどの TEAE の重症度は軽度または中等度であった。これらの器官別大分類で TEAE の発現割合に差がみられた理由は不明であるが、MSJ-0011 群で r-hFSH による卵巣刺激期間が短かったことに関連した可能性がある。すなわち、わずかに低体重で BMI 値が低かったこと、またはその他の評価されなかった因子により r-hFSH による卵巣刺激への反応の種類や程度が異なっていたことが考えられる。排卵誘発には r-hFSH による卵巣刺激とそれに続く hCG 投与が必要である。r-hFSH による卵巣刺激と hCG 投与を順次行う治療レジメンが、それぞれの薬剤に起因する有害事象の発現プロファイルを複雑にしている。r-hFSH による卵巣刺激への反応の強さは、r-hFSH 投与期間の長さとしてのみ間接的にとらえられ、この投与期間の違いが、これら器官別大分類での TEAE 発現割合の差に関連した可能性を示す唯一のものである。しかし、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。

2.7　8209 試験

この第 III 相試験の目的は、r-hFSH による卵胞発育刺激療法を受ける患者を対象として、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ことであった。

表 2.7.6- 30　　8209 試験の試験方法の概略

標題： 遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（Gonal-F）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、遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（Ovidrel）による排卵誘発の有効性および安全性を、尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（Profasi）と比較評価する第 III 相、二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同試験。（セローノ試験番号：GF 8209）
治験責任医師： Prof.[redacted] Dr[redacted] Prof.[redacted] Dr[redacted] Dr[redacted]（オーストラリア）；Dr[redacted]（カナダ）；Dr[redacted] Prof.[redacted] Dr[redacted]（フランス）；Prof.[redacted] Dr[redacted]（ドイツ）；Dr[redacted] Dr[redacted] Prof.[redacted]（イスラエル）；Prof.[redacted] Prof.[redacted]（イタリア）；Dr[redacted]（スペイン）；Prof.[redacted]（スイス）；Prof.[redacted] Prof.[redacted] Dr[redacted] Dr[redacted]（英国）。
試験実施施設： 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、英国の 19 施設
試験の相： 第 III 相
試験期間： 19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
目的： r-hFSH による卵胞発育刺激療法を受ける患者を対象として、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 と比較評価する。MSJ-0011 皮下投与の安全性を確認し、u-hCG 皮下投与の安全性と比較する。主要目的は、MSJ-0011 の排卵した患者の割合が、u-hCG に対して臨床的に非劣性であることを示すことである。
試験の種類： 二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同試験
患者数（予定数および解析数）： 評価可能例数を 174 名以上とするため、本試験には約 270 名を登録することとした。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、242 名を組み入れ、198 名に hCG を投与した（MSJ-0011：99 名、u-hCG：99 名）。このうち評価可能な患者は 177 名であった（MSJ-0011：85 名、u-hCG：92 名）。

おもな適格基準：

以下の基準をすべて満たす女性を対象とした：不妊症の者、20～38 歳、妊娠検査陰性の者、無排卵または希発排卵（月経周期が 40 日以上または無月経で、P_4 値が 10 nmol/L 未満）の者、前年中に自発月経、またはクエン酸クロミフェン若しくは黄体ホルモン製剤による消退出血を示した者、治療開始前 3 ヵ月以内の TSH 値が正常範囲内（0.3～4.1 μIU/mL 若しくは 0.4～4.0 μIU/mL、または遊離 T_4 値が正常値）、FSH 値が 3 mIU/mL 以上 12 mIU/mL 以下、P_4 値が 10 nmol/L 未満、PRL 値が 800 mIU/L 未満、テストステロン値が 6.0 nmol/L 未満、DHEA-S 値が 20.0 μmol/L 未満、17 OH-P 値が 14.4 nmol/L 未満の者、血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査で臨床的に重要な異常を認めない者、両側卵管開存の者、子宮腔正常の者、クロミフェン療法またはゴナドトロピン療法の治療歴が計 10 周期以下で本試験開始前 2 ヵ月以内にクロミフェン製剤またはゴナドトロピン製剤の投与を受けていない者、BMI が 18 以上 35 未満の者、臨床的に重要な全身性疾患のない者、血清検査で HIV および B 型肝炎表面抗原陰性の者、不正性器出血のない者、重度 OHSS の既往のない者、薬物乱用のない者、本試験と同時に他の臨床試験に参加する予定のない者、同意文書に署名した者。

被験薬：用量・用法

主席卵胞の平均径が 18 mm 以上で、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 個以下であることを確認したのち、r-hFSH 最終投与後 32 時間以内に遺伝子組換えまたは尿由来 hCG を投与した。E_2 値が 5500 pmol/L（1500 pg/mL）以下であることを hCG 投与の条件とした。

MSJ-0011：250 μg 皮下投与

u-hCG：5000 IU 皮下投与

投与期間：

排卵誘発療法 1 周期（hCG 単回投与）

評価項目：

有効性：本試験の主要評価項目は排卵の有無であった。排卵とは、黄体期中期の血清 P_4 値が 30 nmol/L（9.4 ng/mL）以上に至ることと定義した。排卵の有無は、hCG を投与し、かつ hCG 投与前の P_4 値が 30 nmol/L 未満であった全患者を対象として、中央検査室で測定した各患者 2 点の血清 P_4 値のうち数値が高い測定値を用いて評価した。ただし臨床的妊娠が確認された場合、黄体期中期の血清 P_4 値が 30 nmol/L 以上か否かにかかわらず、治療成功（すなわち排卵あり）と判定した。有効性の副次評価項目は、hCG 投与後 5～10 日目の 2 時点の平均黄体期血清 P_4 値、超音波検査による排卵の確認（本方法を現在採用している施設のみ）、0 日目、hCG 投与後 1 日目、hCG 投与後 2 日目および薬物動態／薬力学解析用 P_4 測定と同日同時点における血清 hCG 値、ならびに血清ホルモン値（例：アンドロステンジオン、E_2）であった。また、黄体期の子宮内膜厚、妊娠数、生化学的妊娠数、臨床的妊娠数（超音波検査により胎嚢および胎児心拍の双方または一方を確認した例数）、多胎妊娠率（臨床的妊娠における双胎および品胎の割合）、自然流産率（臨床的妊娠あたりの妊娠損失率）、出生児数、非妊娠患者の黄体期持続も有効性の副次評価項目とした。

安全性：有害事象の発現割合および重症度、OHSS の発現割合および重症度、定期的臨床検査における臨床的に重要な変化、MSJ-0011 および u-hCG の局所忍容性、抗 hCG 抗体の出現、ならびにバイタルサインの変化。

統計手法： 全評価項目について、要約統計量を算出した。有効性の主要評価項目では、信頼区間の限界値を、あらかじめ規定した臨床許容限界値（排卵率の差：-20%）と比較した。副次評価項目では、2 値データは Fisher の直接確率検定およびロジスティック回帰分析を用いて、連続データは ANOVA および t 検定を用いて解析した。
治験依頼者名： Serono Europe Ltd
報告日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.1　8209 試験の治療スケジュール

治療スケジュールを図 2.7.6- 13 に示す。r-hFSH 投与開始前 2 ヵ月以内に試験前評価を実施し、各患者が本試験の適格基準を満たすことを確認するとともに、各患者の臨床検査ベースライン値を得た。適格性が確認され、r-hFSH 投与開始の準備が整った患者に、時系列的に順次、固有の患者番号を付与した。患者は、試験前評価から治験薬投与開始までの間、いかなる排卵誘発療法も受けないこととした。

適格性が確認された患者では、自発月経または消退出血の 3～5 日目に卵巣刺激を開始した。r-hFSH は連日投与した。卵胞発育および成熟が間近であることを示唆する卵巣反応（E_2 値上昇または超音波検査による卵胞径増加）が記録されない限り、同周期の r-hFSH 投与期間は 35 日以下とした。

r-hFSH は 75 IU アンプル 3 本（225 IU）までの 1 日量で連日皮下投与した。累積用量は 75 IU アンプル 69.5 本（5212.5 IU）までとした。

図 2.7.6- 13　8209 試験の治療スケジュール

治験薬 ↓

スクリーニング期間	卵巣刺激期間 (r-hFSH 投与)	本試験期間	追跡調査期間 (規定なし)
r-hFSH 投与前 2 ヵ月以内	35 日以下	単回投与後 42 日	－

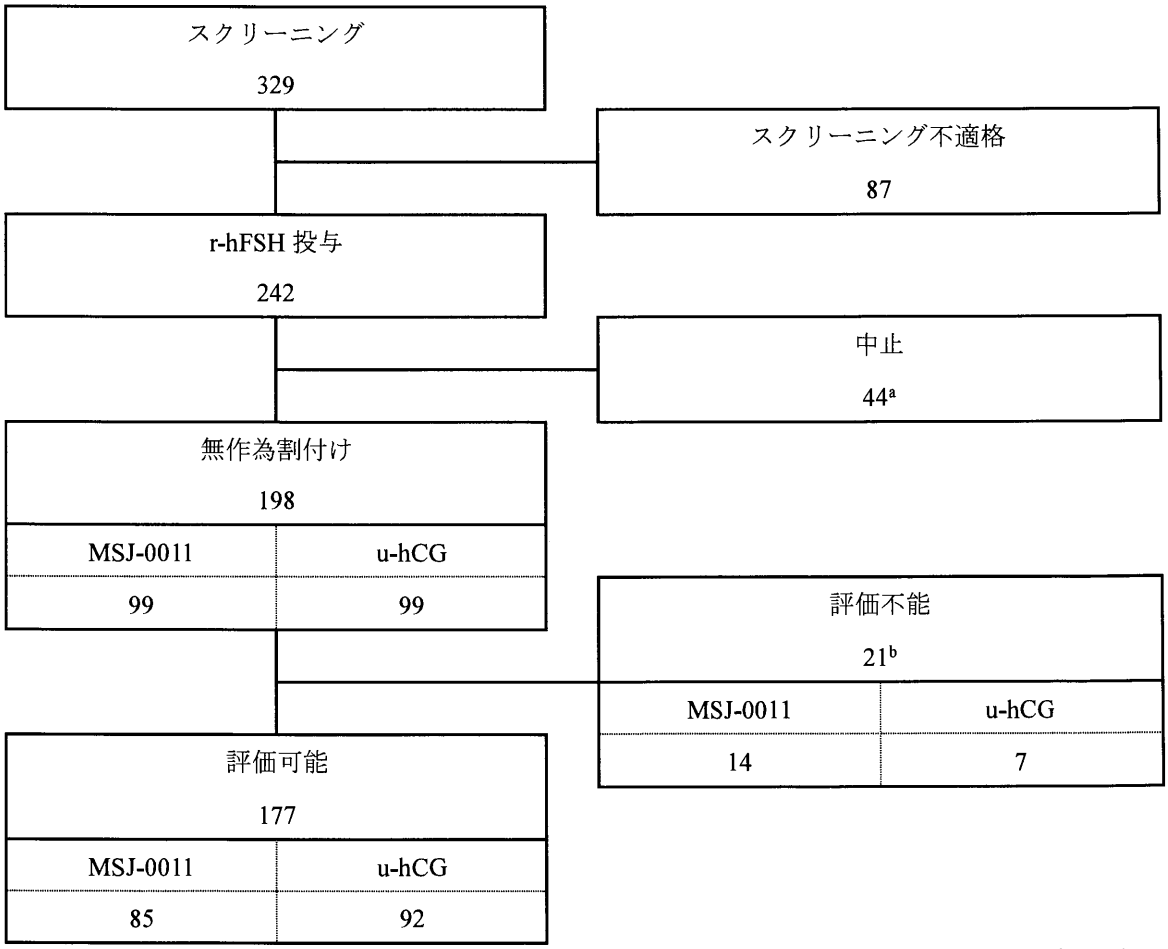
2.7.2　患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6- 14 に示す。本試験では、計 329 名をスクリーニングした。本試験に登録し、r-hFSH を 1 回以上投与した患者は、このうち 242 名であった。登録は欧州、オーストラリア、カナ

ダおよびイスラエルの計 9 ヵ国の治験実施施設 19 施設で実施した。卵巣刺激が成功し、2 種類の hCG 療法のいずれかに無作為に割り付けた患者は、登録 242 名中 198 名であった。このうち MSJ-0011 群への割付けが 99 名（50%）、u-hCG 群への割付けが 99 名（50%）であった。242 名中 44 名には hCG を投与しなかった。

hCG 投与の 198 名のうち評価可能は 177 名（MSJ-0011 群：85 名、u-hCG 群：92 名）であり、この集団を PP 解析対象集団とした。全患者集団でも解析を実施した。

図 2.7.6- 14　　8209 試験の患者の内訳



a　44 名を本試験から除外した。除外理由は、適格基準からの逸脱（1 名）、OHSS のリスク（26 名）、治療効果なし（10 名）、不遵守（1 名）、その他［計 6 名：LH 増加（1 名）、排卵（2 名）、個人的理由（1 名）、治験薬 hCG が入手できず（1 名）、多胎妊娠のリスク（1 名）］であった。

b　21 名を主解析（PP 解析対象集団）から除外した。除外理由は治験実施計画書からの重大な逸脱（18 名）および適格基準からの重大な逸脱（3 名）であった。

2.7.3 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書に規定した適格基準、治療レジメンまたは試験手順からの逸脱はすべて確認し、治療コードを開鍵する前に、各逸脱が軽微または重大な逸脱のいずれに相当するか個々に判定した。治験実施計画書からの重大の逸脱とは、治験薬の有効性または安全性の評価に臨床的に重要な影響を与える可能性があると判断される逸脱と定義した。その他のあらゆる逸脱は、軽微な逸脱と定義した。

2.7.3.1 治験実施計画書からのすべての逸脱

治験薬の評価に重大な影響を与える可能性がある適格基準および治験実施計画書からの逸脱は計24件であり、これらは治験実施計画書からの重大な逸脱と判断された。

軽微な逸脱のほとんどは、解析または検査（例：精液検査、採血、超音波検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査）を実施しなかった、または治験実施計画書で要求された期間内に実施しなかったことであった。その他の軽微な逸脱は、投与した r-hFSH の有効期限切れに関する逸脱であった。これらの軽微な逸脱は、治験薬の有効性および安全性の評価に影響を与えないと判断された。

2.7.3.2 重大な逸脱

適格基準からの重大な逸脱が6名6件で認められた。また試験中に、治験実施計画書からの重大な逸脱が18名で18件発生した。

適格基準からの重大な逸脱6名中3名（MSJ-0011 群2名、u-hCG 群1名）は、PP 解析対象集団から除外した。その他3名は hCG 未投与であった。試験中に重大な逸脱があった18名（MSJ-0011 群12名、u-hCG 群6名）も PP 解析対象集団から除外した。したがって、PP 解析対象集団からの除外例数は計21名であった（MSJ-0011 群14名、u-hCG 群7名）。

適格基準および治験実施計画書からの重大な逸脱を表 2.7.6- 31 に示す。

2.7.3.3 無作為割付けからの逸脱

二重盲検試験である本試験では、無作為割付けからの逸脱はほとんど発生しなかった。報告された逸脱はいずれも治験薬の有効性または安全性の評価に臨床的に重要な影響は与えないと考えられたため、軽微な逸脱と判断された。これらの逸脱はおもに、割付けで生じた初期の誤りを訂正したこと、および治験薬補充の遅延によるものであった。いずれの患者も、実際に受けた治験薬に従って解析した。

表 2.7.6- 31 治験実施計画書からの重大な逸脱：8209 試験

逸脱の種類	治験実施計画書の記述	重大な逸脱により評価不能：MSJ-0011 群	重大な逸脱により評価不能：u-hCG 群	重大な逸脱により hCG 未投与	例数
選択基準	無排卵が確認され、かつ最終月経とプロゲステロン値測定との間隔が 15 日以上の者。	06-53	06-52		2
	ホルモン値が治験実施計画書に規定された範囲内である者。	13-70		04-68 08-62 08-63	4
治験実施計画書からの逸脱	通則：治験実施計画書によって要求されたデータは、たとえ明記されていなくても入手すること。	09-56 09-57 11-60 12-62 13-61	08-61 12-66		7
	ホルモン評価：DhCG の P_4 値が 30 nmol/L 未満であること。	12-78 13-59			2
	治験薬の投与：治験薬の投与日は治験薬の有効期限前であること。	03-58 11-53 12-60 12-80 20-51	08-54 08-55 11-51 11-52		9

5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 4 より、一部改変して引用

2.7.4　解析対象集団

r-hFSH を投与した 242 名の症例報告書（CRF）をデータベースに入力した。hCG 未投与 44 名を除外した hCG 投与の 198 名を全患者集団とした（ただし hCG 未投与 44 名の有害事象は、他の患者の有害事象と別に記述した）。記述的分析のほとんどは、この全患者集団を対象としたものである。

hCG 投与の 198 名中 21 名に重大な逸脱が認められた。これらの患者を除外した 177 名を、PP 解析対象集団とした。

本試験は非劣性を示す試験であり、いずれかの治療群から除外または脱落した患者は、治療効果なしと判定される。したがって、最大の解析対象集団を用いた結果は、同等性を立証する方向に傾く可能性がある。主解析は PP 解析対象集団を用いて実施した。なお、全患者集団でも解析を実施しており、両集団での結果の差異を示した。

2.7.5　人口統計学的および他のベースライン特性

hCG 投与 198 名の人口統計学的およびベースライン特性を、本項に要約する。

2.7.5.1　年齢、身長および体重

患者の年齢、身長および体重を表 2.7.6-32 に示す。これらの人口統計学的特性について、MSJ-0011 群および u-hCG 群間に差は認められなかった。

表 2.7.6-32　8209 試験の年齢、体重および身長

特性	治療群	例数	欠測	平均値	SD	最小値	l.q.	中央値	u.q.	最大値
年齢（歳）	MSJ-0011	99	-	29.2	3.7	22	27	29	31	39
	u-hCG	99	-	28.5	3.5	22	26	28	30	38
	全体	198	-	28.8	3.6	22	26	29	31	39
身長（cm）	MSJ-0011	99	-	162.4	6.0	145	159	163	166	176
	u-hCG	99	-	163.1	6.7	150	159	163	168	178
	全体	198	-	162.7	6.4	145	159	163	167	178
体重（kg）	MSJ-0011	99	-	66.8	11.9	45.0	58.0	66.0	73.0	99.0
	u-hCG	99	-	68.5	14.3	45.0	58.0	66.0	79.0	106.0
	全体	198	-	67.6	13.2	45.0	58.0	66.0	75.0	106.0

l.q.=下側四分位数、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン、u.q.=上側四分位数
5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 5 より引用

2.7.5.2 人種

hCG 投与の 198 名中 183 名（92%）が白人であった。アジア人は 8 名（MSJ-0011 群 6 名、u-hCG 群 2 名）、黒人は 6 名（MSJ-0011 群 4 名、u-hCG 群 2 名）、混血は 1 名（u-hCG 群）であった。

2.7.5.3 喫煙習慣

198 名中 156 名（79%）が非喫煙者であった。非喫煙者と喫煙者の割合は、治療群間で同程度であった。喫煙量が 1 日 1～5 本の患者が計 5 名、1 日 6～20 本の患者が計 35 名（MSJ-0011 群 19 名、u-hCG 群 16 名）であった。各群 1 名ずつは、喫煙習慣が不明であった。

2.7.5.4 病歴

特記すべき病歴は認められなかった。

2.7.5.5 既往歴

報告された既往歴とその例数を表 2.7.6-33 に示す。治療群間に差は認められなかった。いずれの患者にも、本試験の目的に影響を与える可能性がある既往は認められなかった。

表 2.7.6- 33 8209 試験で報告された既往歴およびその数

	MSJ-0011 群	u-hCG 群	全体
呼吸器系	7	6	13
耳鼻咽喉系	5	5	10
眼科系	7	9	16
胃腸系	7	7	14
泌尿管系	3	3	6
生殖器系	32	21	53
内分泌／代謝系	9	5	14
皮膚科系	4	10	14
神経系	5	9	14
筋骨格系	6	10	16
血液／リンパ系	5	10	15
精神系	2	8	10
アレルギー系	19	14	33
手術	37	31	68
その他	30	24	54

5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 6 より引用

2.7.5.6 試験条件に関連しない併存疾患

併存疾患とその例数を表 2.7.6- 34 に示す。治療群間に差は認められなかった。いずれの患者にも、本試験の目的に影響を与える可能性がある併存疾患は認められなかった。

表 2.7.6- 34 8209 試験の併存疾患およびその数

	MSJ-0011 群	u-hCG 群	全体
心血管系	2	2	4
呼吸器系	2	1	3
眼科系	0	1	1
胃腸系	0	1	1
生殖器系	1	1	2
内分泌／代謝系	8	8	16
皮膚科系	1	2	3
神経系	3	0	3
筋骨格系	1	1	2
血液／リンパ系	1	2	3
精神系	3	1	4
アレルギー系	1	5	6

5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 7 より引用

2.7.5.7 併用薬

r-hFSH 初回投与前に使用されていた薬剤を表 2.7.6- 35 に示す。治験薬投与前の併用薬使用数について、治療群間に差は認められなかった。本試験の目的に影響を与える可能性があると判断された併用薬はなかった。また患者[redacted]は、スクリーニング中に下肢をギプスで固定していたが、試験治療開始前に除去された。

表 2.7.6- 35 8209 試験開始時の併用薬の要約

薬剤名	件数	例数	例数の割合（%）
アセチルサリチル酸	1	1	0.5%
α-トコフェロール	1	1	0.5%
アルチジドおよびスピロノラクトン	1	1	0.5%
カルシポトリオール	1	1	0.5%
コレスチラミン	1	1	0.5%
クマリンおよびトロキセルチン	1	1	0.5%
デキサメタゾン	5	5	2.5%
ジオスミン	1	1	0.5%
硫酸鉄およびアスコルビン酸	3	2	1.0%
葉酸	5	5	2.5%
ヒドロコルチゾン	2	2	1.0%
ラベタロール塩酸塩	1	1	0.5%
レボチロキシン	4	4	2.0%
メフロキン	1	1	0.5%
メタミゾールナトリウム	1	1	0.5%
メタドン	1	1	0.5%
ヨウ化カリウム	2	2	1.0%
プレドニゾロン	1	1	0.5%
サルブタモール	2	2	1.0%
テマゼパム	1	1	0.5%
チロキシン	1	1	0.5%
トリフルオペラジン	1	1	0.5%
トリヘキシフェニジル	1	1	0.5%

5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 8 より引用

2.7.5.8 ホルモン

ホルモン特性を表 2.7.6- 36 に示す。本測定値はすべて中央検査施設より得られたものである。FSH、P_4 値、PRL、テストステロン、DHEA-S、17OH-P、TSH および遊離型 T_4 は患者の適格性の評価に用

いた。LH、E_2 およびアンドロステンジオンは文書化の目的で記録した。検体は最終月経日の 83 日前および 358 日後の期間に採取した。

スクリーニング前のホルモン値は、15 名の患者を除くすべての患者で、治験実施計画書で規定された基準範囲内であった。スクリーニング時でのホルモン値は、MSJ-0011 群でテストステロン値がやや低値であったことを除けば、両群で差異は認められなかった。全患者で B 型および C 型肝炎は陰性であった。HIV 検査では、2 施設の 17 名を除けば、全患者で陰性であった。

表 2.7.6- 36　ホルモンスクリーニング：FSH、P_4 値、PRL、テストステロン、DHEA-S、17OH-P、TSH および遊離型 T_4 とその基準値、ならびにその他の項目：8209 試験

評価項目	治療群	例数	欠測	平均値	SD	最小値	l.q.	中央値	u.q.	最大値
FSH (IU/L) (3-12)	MSJ-0011	99	-	6.6	1.8	1.8	5.3	6.4	7.6	12.1
	u-hCG	99	-	6.5	1.8	1.0	5.5	6.4	7.3	12.1
	全体	198	-	6.5	1.8	1.0	5.4	6.4	7.4	12.1
P_4 (IU/L) (<=10)	MSJ-0011	99	-	2.2	1.2	1.0	1.5	2.0	2.7	10.9
	u-hCG	99	-	2.4	1.0	1.0	1.6	2.1	3.0	5.9
	全体	198	-	2.3	1.1	1.0	1.6	2.1	2.7	10.9
PRL (mIU/L) (<=800)	MSJ-0011	98	1	225.0	125.1	61.0	144.0	195.0	263.0	786.0
	u-hCG	99	-	209.0	100.1	40.0	156.0	194.0	230.0	588.0
	全体	197	1	216.9	113.2	40.0	150.0	194.0	245.0	786.0
Testosterone (nmol/L) (<=6)	MSJ-0011	98	1	1.9	0.8	0.3	1.2	1.8	2.3	4.7
	u-hCG	99	-	2.1	1.1	0.5	1.3	2.0	2.7	6.6
	全体	197	1	2.0	1.0	0.3	1.3	1.9	2.6	6.6
DHEA-S (µmol/L) (<=20)	MSJ-0011	98	1	8.4	4.7	0.7	5.4	7.5	9.9	26.0
	u-hCG	99	-	7.8	4.2	0.9	4.8	6.8	9.9	24.0
	全体	197	1	8.1	4.5	0.7	5.2	7.2	9.9	26.0
17OH-P (nmol/L) (<=14.4)	MSJ-0011	98	1	4.4	2.3	1.0	2.7	4.0	5.5	13.0
	u-hCG	99	-	5.0	2.8	1.0	3.0	4.1	6.6	13.8
	全体	197	1	4.7	2.6	1.0	2.9	4.1	6.0	13.8
TSH[a] (mIU/L) (0.3-4.1)	MSJ-0011	61	38	1.6	1.3	0.4	0.9	1.3	1.6	8.2
	u-hCG	58	41	1.5	0.8	0.1	1.0	1.3	1.9	4.6
	全体	119	79	1.5	1.1	0.1	0.9	1.3	1.7	8.2
ITSH[a] (µIU/mL) (0.4-4.0)	MSJ-0011	36	63	1.6	1.1	0.5	0.9	1.3	2.0	5.6
	u-hCG	41	58	1.5	0.8	0.3	0.9	1.3	2.0	3.9
	全体	77	121	1.5	0.9	0.3	0.9	1.3	2.0	5.6

評価項目	治療群	例数	欠測	平均値	SD	最小値	l.q.	中央値	u.q.	最大値
FT4 (pmol/L) (11-24)	MSJ-0011	4	95	15.6	5.1	11.4	12.6	14.0	18.7	23.0
	u-hCG	4	95	18.1	6.9	10.5	13.3	17.5	22.9	27.0
	全体	8	190	16.9	5.8	10.5	12.6	15.2	20.9	27.0
LH (IU/L) (<=13.5)	MSJ-0011	97	2	8.0	4.9	1.0	5.1	7.8	9.4	40.0
	u-hCG	99	-	9.1	6.4	1.0	5.1	8.4	11.5	41.0
	全体	196	2	8.5	5.7	1.0	5.1	8.3	10.8	41.0
E_2 (pmol/L)	MSJ-0011	96	3	179	167	20	116	145	176	1213
	u-hCG	99	-	198	184	20	117	152	214	1300
	全体	195	3	189	176	20	116	150	196	1300
ANDR (nmol/L)	MSJ-0011	95	4	8.3	3.6	2.9	5.5	8.0	10.2	25.0
	u-hCG	97	2	9.0	3.9	2.6	6.3	8.7	10.6	26.0
	全体	192	6	8.7	3.7	2.6	6.2	8.2	10.5	26.0

[a] 甲状腺刺激ホルモン値の基準範囲について、19[redacted]年 9 月 9 日～*翌年 10 月 17 日は TSH 欄に示した 0.3～4.1 μIU/mL とした。*同年 11 月 6 日～*2年後 5 月 11 日は ITSH 欄に示した 0.4～4.0 μU/mL とした。

17-OHP=17-ヒドロキシプロゲステロン、ANDR=アンドロステンジオン DHEA-S=デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩、E_2=エストラジオール、FSH=卵胞刺激ホルモン、FT4=遊離サイロキシン、、LH=黄体化ホルモン、l.q.=下側四分位数、=P_4=プロゲステロン、PRL=プロラクチン、SD=標準偏差、TSH=甲状腺刺激ホルモン、u.q.= 上側四分位数、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン

5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 11 より引用

2.7.6　有効性に関する結果

本項には、PP 解析対象集団 177 名を対象とした有効性解析（主解析）と、無作為割付けおよび hCG 投与を実施した全患者集団 198 名を対象とした有効性解析（補助解析）を示す。この 2 つの解析による各評価項目の結論は同様であった。

2.7.6.1　主要評価項目：排卵

治験実施計画書で規定した有効性の主要評価項目は、hCG を投与した患者の排卵の有無であった。排卵とは、黄体期中期の血清 P_4 値が 30 nmol/L（9.4 ng/mL）以上に至ることと定義した。排卵の有無は、hCG を投与し、かつ hCG 投与前の P_4 値が 30 nmol/L 未満であった全患者を対象として、中央検査室で測定した各患者 2 点の血清 P_4 値のうち数値が高い測定値を用いて評価した。ただし臨床的妊娠が確認された場合、黄体期中期の血清 P_4 値が 30 nmol/L 以上か否かにかかわらず、治療成功（すなわち排卵あり）と判定した。治験実施施設を因子としたロジスティック回帰分析を用いて、排卵に至った患者数の割合を治療群間で比較した。

ほぼ全患者［PP 解析対象集団 177 名中 162 名（91.5%）、全患者集団 198 名中 176 名（88.9%）］で排卵が認められたため、治験実施施設の効果を含めたモデルにあてはめるために治験実施施設を統合するのではなく、Fisher の正確な検定に基づく解析を実施した。治療群間差の片側 95%CI は、両側 90%CI の下限値として算出した。治療群間差の補助解析として、オッズ比およびその CI を求めた。

あらかじめ設定していた π_u=80%に対し $\pi_r \geq 60\%$であるとした仮説を検定するため、オッズ比の片側95%CI が限界値の 2.667 未満であるかどうか確認した。

PP 解析対象集団：

PP 解析対象集団の排卵率は 91.5%であった。MSJ-0011 群の排卵率は 95.3%、u-hCG 群の排卵率は 88.0%であった。u-hCG ではなく MSJ-0011 を投与することによる、治療効果の推定値は+7.3%であり、片側 95%CI の下限値は-1.9%であった。これは、治験実施計画書で定めた臨床許容限界値の-20%より大きい。そのため、MSJ-0011 は u-hCG に比べて統計学的に非劣性であると結論付けた。ロジスティック回帰分析でも同様の結論が得られた。オッズ比は 0.3636 であり、その片側 95%CI の上限値は 1.098 であり、限界値の 2.667 未満であった。このことからも、非劣性が確認された。

全患者集団：

全患者集団の排卵率は 88.9%であった。MSJ-0011 群の排卵率は 91.9%、u-hCG 群の排卵率は 85.9%であった。u-hCG ではなく MSJ-0011 を投与することによる治療効果の推定値は+6.1%であり、片側 95%CI の下限値は-3.7%であった。これは、治験実施計画書で定めた臨床許容限界値の-20%より大きい。そのため、MSJ-0011 は u-hCG に比べて統計学的に非劣性であると結論付けた。ロジスティック回帰分析でも同様の結論が得られた。オッズ比は 0.5338 であり、その片側 95%CI の上限値は 1.258 であり、限界値の 2.667 未満であった。このことからも、非劣性が確認された。

全患者集団のうち評価不能として PP 解析対象集団から除外された 21 名の排卵率はわずか 66.7%（21 名中 14 名）であった。

P_4 値が 30 nmol/L 以上に達しなかった患者は 22 名のみであった。このうち 6 名は、1 時点の測定値が欠測であった。この 6 名のうち 1 名（患者[redacted] は臨床的妊娠を達成したため、排卵ありと判定した。他 5 名は PP 解析対象集団を対象とした解析では重大な逸脱として除外され、全患者集団を対象とした解析では排卵なしと判定した。残り 16 名は、黄体期を通じて P_4 値が極めて低い患者と、P_4 値が 20～30 nmol/L と閾値近辺の患者に大別された。

表 2.7.6- 37　　P_4 値が 30 nmol/L 未満（測定が 1 時点のみ）であった患者の要約：8209 試験

患者番号	治療群	DhCG の P_4 値	DhCG5～7 の P_4 値	DhCG8～10 の P_4 値	DhCG5～10 の最大 P_4 値	DhCG の E_2 値（pmol/L）	DhCG における 11 mm 以上の卵胞（mm）
[redacted]	MSJ-0011	14.9		16.4	16.4	993	26, 12
[redacted]	u-hCG	1.5	16.5		16.5	638	18, 12
[redacted]	MSJ-0011	3.0		23.0	23.0	953	19, 14
[redacted]	MSJ-0011	2.6		24.0	24.0	471	18
[redacted]	MSJ-0011	2.1	27.0		27.0	563	18
[redacted]	u-hCG [a]	1.0	21.0		21.0	632	18, 12

[a]　臨床的妊娠
DhCG=hCG 投与日（x）日目、E_2=エストラジオール、P_4=プロゲステロン、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 17 より引用

2.7.6.2　　妊娠

評価不能 21 名で妊娠に至った患者は 4 名のみ（MSJ-0011 群：患者[redacted]、[redacted]および[redacted]、u-hCG 群：[redacted]）であり、PP 解析対象集団で解析しても結果は同程度であると考えられるため、妊娠の解析は全患者集団で実施した。

198 名中 57 名（MSJ-0011 群 26 名、u-hCG 群 31 名）（全患者集団の 29%）で妊娠が確認された。そのうち臨床的妊娠は 51 名（同 26%）（MSJ-0011 群 22 名、u-hCG 群 29 名）、生化学的妊娠は 6 名（同 3%）（MSJ-0011 群 4 名、u-hCG 群 2 名）であった。

2.7.6.2.1　　臨床的妊娠

臨床的妊娠とは、DhCG 35～42 の超音波検査で胎嚢および胎児心拍の双方または一方が確認された妊娠と定義した。子宮外妊娠も臨床的妊娠として計数した。妊娠情報が記録された患者は計 56 名（MSJ-0011 群 26 名、u-hCG 群 30 名）であった。56 名中 5 名（MSJ-0011 群 4 名、u-hCG 群 1 名）は超音波検査予定日前に自然流産したため、超音波検査の記録がなかった。

すなわち、臨床的妊娠が確認されたのは 51 名（MSJ-0011 群 22 名、u-hCG 群 29 名）であった。このうち妊娠継続は 45 名であった。臨床的妊娠を達成した患者の割合について、u-hCG 群（29%）と MSJ-0011 群（22%）間に統計学的有意差は認められなかった（ロジスティック回帰分析、P=0.2378）。

2.7.6.2.2　　多胎妊娠

多胎妊娠とは、2 個以上の胎嚢および 2 個以上の胎児心拍の双方または一方を確認すること、または出生児数が 2 児以上であることと定義した。超音波検査の結果、2 個の胎嚢および 2 胎児の心拍を認めた患者が 5 名（MSJ-0011 群 1 名、u-hCG 群 4 名）、2 個の胎嚢および 1 胎児の心拍を認めた患者

が 1 名（MSJ-0011 群）、3 個の胎嚢および 3 胎児の心拍を認めた患者が 2 名（MSJ-0011 群 1 名、u-hCG 群 1 名）、4 個の胎嚢および 3 胎児の心拍を認めた患者が 1 名（u-hCG 群、患者[redacted] であった。すなわち、多胎妊娠は計 9 名（MSJ-0011 群 3 名、u-hCG 群 6 名）であり、両群間に統計学的有意差は認められなかった（ロジスティック回帰分析、P=0.2901）。超音波検査で 2 個の胎嚢および 1 胎児の心拍を認めた MSJ-0011 群 1 名は単胎児を出産し、3 個の胎嚢および 3 胎児の心拍を認めた u-hCG 群 1 名は完全流産に至った。2 個の胎嚢および 2 胎児の心拍を認めた u-hCG 群 1 名は、報告書作成時点で妊娠継続中であった。

2.7.6.2.3　生化学的妊娠

生化学的妊娠とは、DhCG 15～20 または DhCG 18～24 の妊娠検査（血清 β-hCG が 10 mIU/mL 超）で陽性であったが、DhCG 35～42 の超音波検査で胎嚢が確認できないまたは臨床的妊娠の他の徴候が認められないことと定義した。

臨床的妊娠または生化学的妊娠が確認された患者は計 57 名（MSJ-0011 群 26 名、u-hCG 群 31 名）であった。臨床的妊娠または生化学的妊娠を達成した患者の割合は、u-hCG 群（99 名中 31 名、31%）に比べて MSJ-0011 群（99 名中 26 名、26%）で若干低かったが、この差は統計学的に有意ではなかった（ロジスティック回帰分析、P=0.4052）。

2.7.6.3　有効性の結論

本試験では計 242 名を登録し、排卵誘発療法を 1 周期実施した。無作為割付けし、hCG 投与に移行した患者は計 198 名であった。無作為割付けした 198 名の全患者に、hCG を単回投与した。割付けの内訳は、MSJ-0011 群が 99 名、u-hCG 群が 99 名であった。21 名（MSJ-0011 群 14 名、u-hCG 群 7 名）は、治験実施計画書からの重大な逸脱があったと判断され、PP 解析対象集団から除外した。人口統計学的およびベースライン特性は、u-hCG 群でテストステロン値が若干高値であった以外、治療群間で同様であった。

PP 解析対象集団の排卵率は 91.5%であった。MSJ-0011 群の排卵率は 95.3%、u-hCG 群の排卵率は 88.0%であった。u-hCG ではなく MSJ-0011 を投与することによる治療効果の推定値は+7.3%であり、片側 95%CI の下限値は-1.9%であった。これは、治験実施計画書で定めた臨床許容限界値の-20%より大きい。そのため、MSJ-0011 は u-hCG に比べて統計学的に非劣性であると結論付けた。ロジスティック回帰分析でも同様の結論が得られた。オッズ比は 0.3636 であり、その片側 95%CI の上限値は 1.098 であり、限界値の 2.667 未満であった。このことからも、非劣性が確認された。

全患者集団の排卵率は 88.9%であった。MSJ-0011 群の排卵率は 91.9%、u-hCG 群の排卵率は 85.9%であった。u-hCG ではなく MSJ-0011 を投与することによる治療効果の推定値は+6.1%であり、片側 95%CI の下限値は-3.7%であった。これは、治験実施計画書で定めた臨床許容限界値の-20%より大きい。そのため、MSJ-0011 は u-hCG に比べて統計学的に非劣性であると結論付けた。ロジスティック回帰分析でも同様の結論が得られた。オッズ比は 0.5338 であり、その片側 95%CI の上限値は 1.258 であり、限界値の 2.667 未満であった。このことからも、非劣性が確認された。

妊娠率および妊娠転帰も、治療群間で同程度であり、統計学的有意差は認められなかった。本試験で妊娠に至った患者は、198 名中 57 名（28.8%）であった。臨床的妊娠はそのうち 51 名であった。

総妊娠率は MSJ-0011 群で 26%、u-hCG 群で 31%であった。臨床的妊娠率は MSJ-0011 群で 22%、u-hCG 群で 29%であった。

以上要約すると、無排卵性不妊症女性における排卵誘発は、MSJ-0011 と u-hCG で同等であることが示された。両治療のいずれでも、妊娠率は極めて良好であった。

2.7.7 安全性に関する結果

本項には、hCG 投与の全患者（198 名）を対象とした安全性解析を示す。また、r-hFSH を投与したが hCG を投与しなかった患者 44 名で発現した有害事象とは区別して提示する。

2.7.7.1 8209 試験のすべての有害事象

2.7.7.1.1 有害事象

本試験では、242 名中 98 名で 177 件の有害事象が記録された。このうち hCG 未投与の患者では、44 名中 7 名で 10 件の有害事象が発現した。hCG 未投与の患者で発現した有害事象は、原因不明の発熱（入院が必要であり、重篤な有害事象と判断した）、尿路感染（治療が必要であった）、膣小出血（2 件）、排卵痛、黒色偽性表皮腫（いずれも軽度であった）、中等度の頭痛／浮動性めまい／悪心、中等度の右側および左側卵巣嚢胞（同一患者で発現し、治療が必要であった）、重度の片頭痛であった。これらの有害事象はいずれも治験薬（hCG）と関連しないため、本項ではこれ以上考察しないこととする。

一方、hCG 投与の患者では、198 名中 91 名で 167 件の有害事象が記録された。hCG 投与前に発現した有害事象が 53 件（198 名中 35 名、表 2.7.6-38）、hCG 投与後に発現した有害事象が 100 件（198 名中 65 名、表 2.7.6-39）、妊娠中または出産時に発現した有害事象が 14 件（10 名）であった。本項では、有害事象をこれらの 3 期に分けて考察した。本試験中に患者の死亡は報告されなかった。

<u>hCG 投与前（FSH 投与中）に発現した有害事象</u>

本試験では、hCG 投与前に 198 名中 35 名で 53 件の有害事象が発現した。MSJ-0011 群では 99 名中 21 名（21%）で 31 件（総件数の 58%）、u-hCG 群では 99 名中 14 名（14%）で 22 件（総件数の 42%）の有害事象が報告された。

重篤な有害事象の報告はなかったが、12 名（MSJ-0011 群 6 名、u-hCG 群 6 名）15 件の有害事象は治療が必要であった。これらの有害事象はいずれも治験薬との因果関係がないと判断された。

最もよくみられた有害事象は、頭痛（7 件）および FSH 注射部位疼痛（6 件、すべて MSJ-0011 群）であった。これらの有害事象以外はいずれも発現件数が 4 件以下であった。最もよくみられた有害事象の分類は、「一般的全身障害」（16 件）、「女性生殖器障害」（11 件）、「適用部位障害」（8 件）、「消化管障害」（8 件）であった。

いずれの有害事象も、治験責任医師によって軽度または中等度と判断された。

hCG 投与後に発現した有害事象

hCG 投与後に 198 名中 65 名で 100 件の有害事象が発現した。MSJ-0011 群では 99 名中 26 名(26%)で 34 件（総件数の 34%)、u-hCG 群では 99 名中 39 名（39%）で 66 件（総件数の 66%）の有害事象が報告された。

重篤な有害事象の報告はなかったが、6 名 6 件（MSJ-0011 群 4 名 4 件、u-hCG 群 2 名 2 件）の有害事象は治療が必要であった。これらの有害事象の内訳は、MSJ-0011 群が腹痛（関連なし)、卵巣過剰刺激（おそらく関連あり)、腹痛（おそらく関連あり）および咽喉痛（関連なし）であり、u-hCG 群が真菌感染（関連なし）および卵巣嚢胞（おそらく関連あり）であった。

最もよくみられた有害事象は適用部位障害であり、注射部位疼痛が 25 名 29 件(MSJ-0011 群 9 件、u-hCG 群 20 件)、注射部位炎症が 17 名 17 件（MSJ-0011 群 2 件、u-hCG 群 15 件)、注射部位内出血が 10 名 11 件（MSJ-0011 群 4 件、u-hCG 群 7 件)、注射部位反応が 10 名 11 件（MSJ-0011 群 3 件、u-hCG 群 8 件）報告された。局所忍容性データは 2.7.7.5.1 項に示している。これら以外に発現件数が 4 件を超えた有害事象は、卵巣嚢胞（7 名 7 件）および腹痛（5 名 5 件）であった。1 件の有害事象（表 2.7.6- 41）を除く全有害事象が、治験責任医師によって軽度または中等度と判断された。

妊娠中または出産時に発現した有害事象

妊娠中または出産時に、51 名中 10 名で 14 件の有害事象が発現した。MSJ-0011 群では 22 名中 4 名（18%）で 4 件（総件数の 29%）の有害事象が報告され、u-hCG 群では 29 名中 6 名（21%）で 10 件（総件数の 71%）の有害事象が報告された。

重篤な有害事象は、7 名 9 件（総件数の 64%）(MSJ-0011 群 2 名 2 件、u-hCG 群 5 名 7 件）であった。これらの有害事象の内訳は、MSJ-0011 群は染色体異常および稽留流産、u-hCG 群は心室中隔欠損症、自然流産、胎児死亡／早産／新生児死亡（同一患者)、染色体障害、稽留流産であった。これらのうち、2 名を除く全患者が入院した。これらの有害事象を表 2.7.6- 43 に示す。その他 2 件の有害事象（稽留流産および尿路感染）でも、治療が行われた。

表 2.7.6- 38 hCG 投与前に発現した有害事象の器官別大分類および慣用語（J-ART）別の要約：8209 試験

器官別大分類	慣用語	AE の発現件数（発現例数およびその割合%）（N=198）	MSJ-0011 (N=99)	u-hCG (N=99)
適用部位障害	注射部位内出血	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
	注射部位炎症	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
	注射部位疼痛	6 (6; 3.0%)	6 (6; 6.1%)	
一般的全身障害	腹部膨満	2 (2; 1.0%)	1 (1; 1.0%)	1 (1; 1.0%)
	過敏症	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
	疲労	2 (2; 1.0%)	1 (1; 1.0%)	1 (1; 1.0%)
	発熱	4 (4; 2.0%)	2 (2; 2.0%)	2 (2; 2.0%)
	頭痛	7 (6; 3.0%)	4 (3; 3.0%)	3 (3; 3.0%)
心・血管障害（一般）	低血圧	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
消化管障害	腹痛	3 (3; 1.5%)		3 (3; 3.0%)
	下腹部痛	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
	腹部仙痛	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
	下痢	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
	胃炎	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
	悪心	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
代謝・栄養障害	体重増加	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
筋・骨格系障害	背部痛	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
精神障害	不安	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
	不眠症	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
女性生殖（器）障害	乳房痛	3 (3; 1.5%)	2 (2; 2.0%)	1 (1; 1.0%)
	子宮内膜症	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
	月経中間期出血	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
	不正子宮出血	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
	卵巣嚢胞	3 (3; 1.5%)	2 (2; 2.0%)	1 (1; 1.0%)
	子宮出血	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
	腟分泌物	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
呼吸器系障害	鼻炎	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
	気管炎	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
二次用語	外傷 NOS	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
視覚障害	視覚障害	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)

器官別大分類	慣用語	AE の発現件数（発現例数およびその割合%）（N=198）	MSJ-0011 (N=99)	u-hCG (N=99)
全体		53 (35; 17.7%)	31 (21; 21.2%)	22 (14; 14.1%)
適用部位障害		8 (7; 3.5%)	8 (7; 7.1%)	
一般的全身障害		16 (14; 7.1%)	9 (8; 8.1%)	7 (6; 6.1%)
心・血管障害（一般）		1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
消化管障害		8 (8; 4.0%)	4 (4; 4.0%)	4 (4; 4.0%)
代謝・栄養障害		1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
筋・骨格系障害		1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
精神障害		2 (1; 0.5%)		2 (1; 1.0%)
女性生殖（器）障害		11 (10; 5.1%)	8 (7; 7.1%)	3 (3; 3.0%)
呼吸器系障害		2 (2; 1.0%)	1 (1; 1.0%)	1 (1; 1.0%)
二次用語		1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
皮膚・皮膚付属器障害		1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
視覚障害		1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)

AE：有害事象、J-ART=医薬品副作用用語集、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 32 より引用

表 2.7.6- 39 hCG 投与後に発現した有害事象の器官別大分類および慣用語（J-ART）別の要約：8209 試験

器官別大分類	慣用語	AE の発現件数（発現例数およびその割合%）（N=198）	MSJ-0011 (N=99)	u-hCG (N=99)
適用部位障害	注射部位内出血	11 (10; 5.1%)	4 (3; 3.0%)	7 (7; 7.1%)
	注射部位炎症	17 (17; 8.6%)	2 (2; 2.0%)	15 (15; 15.2%)
	注射部位疼痛	29 (25; 12.6%)	9 (8; 8.1%)	20 (17; 17.2%)
	注射部位反応	11 (10; 5.1%)	3 (3; 3.0%)	8 (7; 7.1%)
一般的全身障害	腹部膨満（abdominal distension）	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
	インフルエンザ様疾患	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
消化管障害	腹部不快感	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
	腹痛	5 (5; 2.5%)	2 (2; 2.0%)	3 (3; 3.0%)
	下腹部痛	3 (3; 1.5%)		3 (3; 3.0%)
	腹部膨満（bloating）	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
代謝・栄養障害	高血糖	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
女性生殖（器）障害	乳腺膿瘍	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
	乳房痛	2 (2; 1.0%)	1 (1; 1.0%)	1 (1; 1.0%)
	卵巣嚢胞	7 (7; 3.5%)	3 (3; 3.0%)	4 (4; 4.0%)
	卵巣過剰刺激	3 (3; 1.5%)	3 (3; 3.0%)	
抵抗機構障害	真菌感染	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
呼吸器系障害	咽頭痛	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
	上気道感染	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
皮膚・皮膚付属器障害	そう痒症	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
泌尿器系障害	血尿	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
白血球・網内系障害	白血球増加症	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
全体		100 (65; 32.8%)	34 (26; 26.3%)	66 (39; 39.4%)
適用部位障害		68 (50; 25.3%)	18 (16; 16.2%)	50 (34; 34.3%)
一般的全身障害		2 (2; 1.0%)	1 (1; 1.0%)	1 (1; 1.0%)
消化管障害		10 (10; 5.1%)	4 (4; 4.0%)	6 (6; 6.1%)
代謝・栄養障害		1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
女性生殖器障害		13 (13; 6.6%)	7 (7; 7.1%)	6 (6; 6.1%)
抵抗機構障害		1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
呼吸器系障害		2 (2; 1.0%)	2 (2; 2.0%)	
皮膚・皮膚付属器障害		1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	

器官別大分類	慣用語	AE の発現件数（発現例数およびその割合%）（N=198）	MSJ-0011 (N=99)	u-hCG (N=99)
泌尿器系障害		1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
白血球・網内系障害		1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)

AE：有害事象、J-ART=医薬品副作用用語集、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 33 より引用

本試験中に発現した有害事象の重症度を表 2.7.6- 40 および表 2.7.6- 41 に示す。

表 2.7.6- 40 hCG 投与前に発現した有害事象の重症度の要約：8209 試験

器官別大分類	重症度	AE の発現件数（発現例数およびその割合%）（N=198）	MSJ-0011 (N=99)	u-hCG (N=99)
適用部位障害	軽度	6 (5; 2.5%)	6 (5; 5.1%)	
	中等度	2 (2; 1.0%)	2 (2; 2.0%)	
一般的全身障害	軽度	15 (13; 6.6%)	8 (7; 7.1%)	7 (6; 6.1%)
	中等度	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
心・血管障害（一般）	軽度	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
消化管障害	軽度	8 (8; 4.0%)	4 (4; 4.0%)	4 (4; 4.0%)
代謝・栄養障害	軽度	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
筋・骨格系障害	軽度	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
精神障害	軽度	2 (1; 0.5%)		2 (1; 1.0%)
女性生殖（器）障害	軽度	10 (9; 4.5%)	7 (6; 6.1%)	3 (3; 3.0%)
	中等度	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
呼吸器系障害	軽度	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
	中等度	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
二次用語	中等度	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
皮膚・皮膚付属器障害	軽度	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
視覚障害	軽度	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
全体	軽度	47 (31; 15.7%)	27 (19; 19.2%)	20 (12; 12.1%)
	中等度	6 (6; 3.0%)	4 (4; 4.0%)	2 (2; 2.0%)
	計	53 (35; 17.7%)	31 (21; 21.2%)	22 (14; 14.1%)

AE：有害事象、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 34 より引用

表 2.7.6- 41 hCG 投与後に発現した有害事象の重症度の要約：8209 試験

器官別大分類	重症度	AE の発現件数（発現例数およびその割合%）（N=198）	MSJ-0011 (N=99)	u-hCG (N=99)
適用部位障害	軽度	61 (47; 23.7%)	14 (13; 13.1%)	47 (34; 34.3%)
	中等度	6 (6; 3.0%)	3 (3; 3.0%)	3 (3; 3.0%)
	重度	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
一般的全身障害	軽度	2 (2; 1.0%)	1 (1; 1.0%)	1 (1; 1.0%)
消化管障害	軽度	7 (7; 3.5%)	2 (2; 2.0%)	5 (5; 5.1%)
	中等度	3 (3; 1.5%)	2 (2; 2.0%)	1 (1; 1.0%)
代謝・栄養障害	中等度	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
女性生殖（器）障害	軽度	9 (9; 4.5%)	6 (6; 6.1%)	3 (3; 3.0%)
	中等度	4 (4; 2.0%)	1 (1; 1.0%)	3 (3; 3.0%)
抵抗機構障害	軽度	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
呼吸器系障害	軽度	2 (2; 1.0%)	2 (2; 2.0%)	
皮膚・皮膚付属器障害	軽度	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
泌尿器系障害	軽度	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
白血球・網内系障害	軽度	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
全体	軽度	85 (56; 28.3%)	26 (20; 20.2%)	59 (36; 36.4%)
	中等度	14 (8; 4.0%)	7 (5; 5.1%)	7 (3; 3.0%)
	重度	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
	計	100 (65; 32.8%)	34 (26; 26.3%)	66 (39; 39.4%)

AE：有害事象、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 35 より引用

hCG 投与前に発現した有害事象はいずれも、治験責任医師によって軽度または中等度と判断された。hCG 投与後に発現した有害事象では、重度と判断された 1 件の有害事象を除く全有害事象が、治験責任医師によって軽度または中等度と判断された。重症度の程度について、適用部位障害の軽度の有害事象の発現件数（MSJ-0011 群 14 件、u-hCG 群 47 件）を除けば、両群で大きな差は認められなかった。

表 2.7.6- 42 hCG 投与後に発現した重度の有害事象、生命を脅かす有害事象および重症度不明の有害事象の要約：8209 試験

治療群	治験実施施設	患者番号	No.	発現日	回復日	医師記載用語	集計用語	器官別大分類	重症度	重篤性	治験薬との関連性	発現頻度	入院の有無	入院日数	治療の必要性	hCG 投与日
MSJ-0011	4	[redacted]	1	*同年 2 月 22 日	*同年 2 月 22 日	MSJ-0011 投与後部位の疼痛	注射部位疼痛	投与部位の障害	重度	非重篤	おそらく関連あり	単回	なし	—	なし	19[redacted]年 2 月 22 日

hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 30 より引用

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6- 43　　妊娠中または出産時に発現した重度の有害事象、生命を脅かす有害事象および重症度不明の有害事象の要約：8209 試験

治療群	治験実施施設	患者番号	No.	発現日	回復日	医師記載用語	集計用語	器官別大分類	重症度	重篤性	治験薬との関連性	発現頻度	入院の有無	入院日数	治療の必要性	hCG 投与日
MSJ-0011	10	[redacted]	1	*同年 9 月	*翌年 1 月 13 日	胎児染色体異常	染色体異常	胎児障害	不明	重篤	関連なし	単回	あり	4	なし	19[redacted]年 9 月 8 日
	12	[redacted]	1	*同年 12 月 17 日	*同年 12 月 30 日	稽留流産	稽留流産	女性生殖器障害	不明	重篤	関連なし	単回	あり	1	あり	19[redacted]年 10 月 24 日
u-hCG	6	[redacted]	1	*同年 8 月 9 日	*同年 8 月 18 日	自然流産	自然流産	胎児障害	重度	重篤	関連なし	間欠性	あり	2	なし	19[redacted]年 3 月 20 日
	10	[redacted]	1	*同年 8 月 18 日	*同年 9 月 21 日	双胎の早産：1 児死産、1 児生産	早産	女性生殖器障害	不明	重篤	関連なし	単回	あり	35	あり	19[redacted]年 4 月 14 日
			3	*同年 9 月 21 日	*同年 9 月 28 日	周産期死亡：在胎期間 25 週	新生児死亡	新生児および乳児障害	生命を脅かす	重篤	関連なし	単回	あり	7	あり	19[redacted]年 4 月 14 日
		[redacted]	1	*翌年 1 月 30 日	*翌年 1 月 31 日	子宮内容除去術が必要な 8/40 週での稽留流産	稽留流産	女性生殖器障害	不明	重篤	関連なし	単回	あり	1	あり	19[redacted]年 11 月 11 日

hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 31 より引用

*新薬承認情報提供時に置き換え

本試験中に発現した有害事象の治験薬との因果関係を表 2.7.6- 44 および表 2.7.6- 45 に示す。

表 2.7.6- 44 hCG 投与前に発現した有害事象の因果関係の要約：8209 試験

器官別大分類	治験薬との因果関係	AE の発現件数（発現例数およびその割合%）	MSJ-0011	u-hCG
適用部位障害	関連なし	8 (7; 3.5%)	8 (7; 7.1%)	
一般的全身障害	関連なし	16 (14; 7.1%)	9 (8; 8.1%)	7 (6; 6.1%)
心・血管障害（一般）	関連なし	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
消化管障害	関連なし	8 (8; 4.0%)	4 (4; 4.0%)	4 (4; 4.0%)
代謝・栄養障害	関連なし	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
筋・骨格系障害	関連なし	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
精神障害	関連なし	2 (1; 0.5%)		2 (1; 1.0%)
女性生殖器障害	関連なし	11 (10; 5.1%)	8 (7; 7.1%)	3 (3; 3.0%)
呼吸器系障害	関連なし	2 (2; 1.0%)	1 (1; 1.0%)	1 (1; 1.0%)
二次用語	関連なし	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
皮膚・皮膚付属器障害	関連なし	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
視覚障害	関連なし	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
全体	関連なし	53 (35; 17.7%)	31 (21; 21.2%)	22 (14; 14.1%)
	全体	53 (35; 17.7%)	31 (21; 21.2%)	22 (14; 14.1%)

AE：有害事象、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
事象名： 医薬品副作用用語集（J-ART）1996
5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 36 より引用

表 2.7.6- 45　　hCG 投与後に発現した有害事象の因果関係の要約：8209 試験

器官別大分類	治験薬との因果関係	AE の発現件数（発現例数およびその割合%）	MSJ-0011	u-hCG
適用部位障害	おそらく関連あり	44 (32; 16.2%)	12 (10; 10.1%)	32 (22; 22.2%)
	関連あるかもしれない	22 (18; 9.1%)	6 (6; 6.1%)	16 (12; 12.1%)
	不明	2 (1; 0.5%)		2 (1; 1.0%)
一般的全身障害	おそらく関連あり	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
	関連なし	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
消化管障害	おそらく関連あり	4 (4; 2.0%)	2 (2; 2.0%)	2 (2; 2.0%)
	関連あるかもしれない	4 (4; 2.0%)		4 (4; 4.0%)
	関連なし	2 (2; 1.0%)	2 (2; 2.0%)	
代謝・栄養障害	関連なし	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
女性生殖器障害	おそらく関連あり	7 (7; 3.5%)	4 (4; 4.0%)	3 (3; 3.0%)
	関連あるかもしれない	2 (2; 1.0%)	1 (1; 1.0%)	1 (1; 1.0%)
	関連なし	4 (4; 2.0%)	2 (2; 2.0%)	2 (2; 2.0%)
抵抗機構障害	関連なし	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
呼吸器系障害	関連なし	2 (2; 1.0%)	2 (2; 2.0%)	
皮膚・皮膚付属器障害	不明	1 (1; 0.5%)	1 (1; 1.0%)	
泌尿器系障害	不明	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
白血球・網内系障害	関連あるかもしれない	1 (1; 0.5%)		1 (1; 1.0%)
全体	おそらく関連あり	56 (42; 21.2%)	19 (17; 17.2%)	37 (25; 25.3%)
	関連あるかもしれない	29 (24; 12.1%)	7 (7; 7.1%)	22 (17; 17.2%)
	関連なし	11 (10; 5.1%)	7 (7; 7.1%)	4 (3; 3.0%)
	不明	4 (3; 1.5%)	1 (1; 1.0%)	3 (2; 2.0%)
	全体	100 (65; 32.8%)	34 (26; 26.3%)	66 (39; 39.4%)

AE：有害事象、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
事象名： 医薬品副作用用語集（J-ART）1996
5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 37 より引用

hCG 投与前に発現した有害事象はいずれも、治験責任医師によって関連なしと判断された。hCG 投与後に発現した有害事象 100 件のうち、56 件は治験薬とおそらく関連あり、29 件は関連あるかもしれないと判断された。治験薬との因果関係について、適用部位障害でおそらく関連ありまたは関連あるかもしれないと判断された件数（MSJ-0011 群 18 件、u-hCG 群 48 件）を除けば、両群で大きな差は認められなかった。

2.7.7.2　死亡、その他の重篤な有害事象および他の臨床的に重要な有害事象

2.7.7.2.1　死亡

本試験中に死亡は認められなかった。

2.7.7.2.2　その他の重篤な有害事象

8 名に 10 件の重篤な有害事象が報告された。これらの叙述を 2.7.7.2.4 項に示す。

2.7.7.2.3　その他の重要な有害事象

本試験では、脱落に至った他の重要な有害事象は報告されなかった。

2.7.7.2.4　死亡、その他の重篤な有害事象および他の特に重要な有害事象の叙述

本試験中に発現した重篤な有害事象は、計 8 名 10 件であった。その内訳は、MSJ-0011 群が 2 名、u-hCG 群が 5 名および hCG 投与前に治療を中止した患者が 1 名であった。hCG 投与後に重篤な有害事象を発現した患者 7 名の重篤な有害事象発現時期はいずれも妊娠中であり、hCG 投与後 1 ヵ月以上が経過していた。

<u>hCG 未投与</u>

患者[redacted]：2[redacted]歳白人女性。喫煙量は 1 日 6～20 本であった。本患者は原発性無排卵であり、推定無排卵期間は 19 年であった。続発性不妊症であり、不妊期間は 2 年であった。現在のパートナーとの間で、生殖補助医療（ART）によらず排卵誘発剤のみで 1 回の妊娠歴があり、先天奇形を伴うことなく、単胎児を得ている。5 日間の黄体ホルモン剤投与により誘発した、r-hFSH 投与前の最終月経は 19[redacted]年 6 月 25 日であった。6 月 27 日の妊娠検査は陰性であった。r-hFSH を卵巣刺激 1 日目（S1）（6 月 27 日）～S5（7 月 1 日）は 75 IU/day、S6（7 月 2 日）および S7（7 月 3 日）は 37.5 IU/day の用量で連日投与した。E_2 は、第 3 回採血時（7 月 4 日）のホルモン検査で 3043 pg/mL であった。超音波検査の結果、径 11 mm 以上の卵胞を右卵巣に 8 個（径 16 mm：4 個、径 15 mm：4 個）、左卵巣に 8 個（径 14 mm：2 個、径 13 mm：4 個、径 12 mm：2 個）認めた。OHSS のリスクがあるため、MSJ-0011／プラセボまたは u-hCG／プラセボの投与は実施しなかった。治療中止後 9 日の 7 月 12 日に、原因不明の発熱により入院となった。症状は持続的であったが、軽度であり、治療は不要であった。4 日後の 7 月 16 日に退院した。本事象は、治験責任医師による評価で、治験薬とおそらく関連がないと判断された［医薬品使用経験報告（DER）#[redacted]］。

<u>MSJ-0011 群</u>

患者[redacted]：3[redacted]歳白人女性。喫煙習慣なし。原発性不妊症であり、不妊期間は 5 年であった。不妊症の原因は無排卵または排卵障害であり、その推定期間は 23 年であった。r-hFSH 投与前の最終月経

開始日は 19[redacted]年 8 月 20 日であり、自発月経であった。同日に妊娠検査を実施した結果、陰性であった。r-hFSH を 75 IU/day の用量で、S1（*同年 8 月 25 日）～S14（9 月 7 日）まで連日投与した。9 月 8 日に腹部左側に MSJ-0011（1 バイアル）、腹部右側にプラセボ（1 アンプル）を投与した後、タイミング法を実施した。月経が発来せず、9 月 30 日に妊娠が確認された。3[redacted]歳と高齢であったため、羊水穿刺を実施した。その結果、胎児染色体異常 47 XXX と診断された。患者およびその夫の染色体核型は正常であった。精神医学的カウンセリングを実施し、反応性うつ病が認められた。患者からの依頼により、中絶することとなった。*翌年 1 月 12 日に入院となり、その翌日にプロスタグランジン製剤を用いて人工妊娠中絶を実施した。染色体異常 47 XXX を有する胎児は、在胎期間 20 週、体重 200 g の女児であった。退院は 1 月 15 日であった。本事象は、治験責任医師による評価で、治験薬とおそらく関連がないと判断された（DER #[redacted]。

患者[redacted]：2[redacted]歳白人女性。喫煙習慣なし。併存疾患として喘息を認め、サルブタモールを併用していた。既往歴は、多嚢胞性卵巣および腹腔鏡下卵巣焼灼術（手術日：*前年 12 月 15 日）であった。原発性無排卵であり、推定無排卵期間は 14 年であった。無排卵による原発性不妊症であり、不妊期間は 5 年であった。黄体ホルモン剤投与により誘発した、r-hFSH 投与前の最終消退出血は 19[redacted]年 9 月 24 日から 7 日間であった。*同年 9 月 27 日の妊娠検査は陰性であった。r-hFSH を S1（9 月 27 日）～S17 は 75 IU/day、S18～S21 は 112.5 IU/day、S22～S27（10 月 23 日）は 150 IU/day の用量で連日投与した。10 月 24 日に腹部左側に MSJ-0011、腹部右側にプラセボを投与した後、タイミング法を実施した。月経が発来せず、11 月 22 日の尿検査陽性で妊娠が確認された。11 月 22 日の超音波検査で 1 個の胎嚢を認めたが、胎児心拍は確認されなかった。12 月 17 日の超音波検査で無生育性であり、稽留流産と診断された。12 月 30 日に日帰り手術で子宮内容除去術を施行した。本事象は、治験責任医師による評価で、治験薬とおそらく関連がないと判断された（DER #[redacted]。

u-hCG 群

患者[redacted]：2[redacted]歳白人女性。原発性不妊症であり、不妊期間は 2 年であった。不妊症の原因は無排卵または排卵障害であり、その推定期間は 2 年であった。既往歴は、右側重複腎であった。10 日間の黄体ホルモン剤投与により誘発した、r-hFSH 投与前の最終月経は 19[redacted]年 6 月 16 日であった。*同年6 月 18 日の妊娠検査は陰性であった。r-hFSH を S1（6 月 18 日）～S13（6 月 30 日）まで 75 IU/day の用量で連日投与した。7 月 1 日に腹部左側にプラセボ（1 バイアル）、腹部右側に u-hCG（1 アンプル）を投与した後、タイミング法を実施した。月経が発来せず、妊娠が確認された。7 月 30 日の超音波検査で、1 個の胎嚢および 1 胎児の心拍を確認した。妊娠に特に問題は生じず、*翌年 3 月 25 日に在胎期間 39 週で体重 3.420 kg の男児が出生した。胎児に先天異常として心奇形（心室間交通）が認められた。緊急の入院、治療または手術は不要であったが、医学的観察が必要であり、手術が今後必要となる可能性があった。この先天異常は、治験責任医師による評価で、治験薬とおそらく関連がないと判断された（DER #[redacted]。

患者[redacted]：3[redacted]歳白人女性。喫煙習慣なし。原発性不妊症であり、不妊期間は 3 年であった。不妊症の原因は無排卵または排卵障害であり、その推定期間は 13 年であった。併存疾患として試験登録時にアンドロゲン過剰症を認め、ヒドロコルチゾンを 10 mg の用量で連日経口投与していた。10 日間の黄体ホルモン剤投与により誘発した、r-hFSH 投与前の最終月経は 19[redacted]年 3 月 6 日であった。*同年 3 月 10 日の妊娠検査は陰性であった。r-hFSH を 75 IU/day の用量で S1（3 月 10 日）～S10（3

月 19 日）まで連日投与した。3 月 20 日に腹部左側にプラセボ（1 バイアル）、腹部右側に u-hCG（1 アンプル）を投与した後、タイミング法を実施した。3 月 20～22 日に、腹部右側の注射部位に若干の発赤が認められた。重症度は軽度であり、治験薬と関連があるかもしれないと判断された。月経が発来せず、妊娠が確認された。4 月 21 日の超音波検査で 3 個の胎嚢および 3 胎児の心拍を確認した。4 月 24 日に減胎手術を施行し、双胎とした。以降の妊娠経過は正常であった。8 月 9 日に切迫流産のため入院となった。早産予防のため、8 月 11 日に子宮頸部周囲縫合法を施行した。8 月 18 日に、早産のため再入院となった。その症状は重度であった。自然破水後、子宮頸部周囲縫合を抜糸し、全身麻酔下で子宮内容除去術を施行した。この自然流産は、治験責任医師による評価で、治験薬とおそらく関連がないと判断された（DER #[redacted]。

患者[redacted]：2[redacted]歳白人女性。喫煙習慣なし。無排卵または排卵障害による続発性不妊症であった。原発性無排卵であり、推定無排卵期間は 14 年であった。現在のパートナーとの間で、ART によらず排卵誘発剤のみで 1 回の妊娠歴があった。その妊娠転帰は生化学的流産であった。同妊娠で多胎妊娠や先天奇形は認められなかった。スクリーニング時の卵巣および子宮の超音波検査で、左卵巣に 23 mm の嚢胞が示された（悪性の徴候なし）。5 日間の黄体ホルモン剤投与により誘発した、r-hFSH 投与前の最終月経は 19[redacted]年 3 月 10 日であった。*同年 2 月 25 日の妊娠検査は陰性であった。r-hFSH を S1（3 月 13 日）～S15（3 月 27 日）は 37.5 IU/day、S16～S21 は 75 IU/day、S22～S26 は 112.5 IU/day、S27～S32（4 月 13 日）は 75 IU/day の用量で連日投与した。4 月 14 日に、腹部左側にプラセボ（1 バイアル）、腹部右側に u-hCG（1 アンプル）を投与した後、タイミング法を実施した。月経が発来せず、4 月 30 日に妊娠が確認された。5 月 12 日の超音波検査で 2 個の胎嚢および 2 胎児の心拍を確認した。妊娠 18 週の 8 月 18 日の超音波検査で 1 児の子宮内胎児死亡が明らかとなり、8 月 19 日に入院となった。生存胎児については、超音波検査を毎週実施し、異常は認められなかった。妊娠 25 週で早産となり、9 月 20 日に体重 760 g、身長 33 cm の生児（男児）を得た。第 2 児は死産であった。入院中、患者にカルシパリン、バソプオレシン、抗生剤およびコルチコステロイドを投与した。退院は 9 月 23 日であった。生児は、未熟なため 9 月 28 日に死亡した。これらの事象は、治験責任医師による評価で、治験薬とおそらく関連がないと判断された（DER #[redacted]、[redacted]および[redacted]。

患者[redacted]：3[redacted]歳白人女性。喫煙歴なし。続発性無排卵であり、推定無排卵期間は 4 年であった。続発性不妊症であり、不妊期間は 5 年であった。現在のパートナーとの間で、ART によらず 3 回の自然妊娠歴があった。それぞれの妊娠転帰は、生化学的流産、自然流産および一児出産であった。本出生児に先天奇形は認められなかった。7 日間の黄体ホルモン剤投与により誘発した最終月経は*同年7 月 8 日であった。*同年 7 月 11 日の妊娠検査は陰性であった。r-hFSH を S1（7 月 11 日）～S14 は 75 IU/day、それ以降は S27（8 月 6 日）まで 112.5 IU/day の用量で連日投与した。19[redacted]年 8 月 7 日に、腹部左側にプラセボ（1 バイアル）、腹部右側に u-hCG（1 アンプル）を投与した後、タイミング法を実施した。注射部位反応として、腹部右側の発赤および疼痛が認められた。これらは 10 時間持続した。重症度は軽度であった。月経が発来せず、9 月 5 日に超音波検査で 1 個の胎嚢および 1 胎児の心拍を認めたことから、妊娠を確認した。胎児は、22 週の超音波検査で多発奇形であることが明らかとなった。羊水穿刺により、致死性の胎児異常であるエドワード症候群（18 トリソミー）と確定診断された。人工妊娠中絶のため、*翌年 1 月 7 日に入院となった。ミフェプリストン tdd 660 mg 経口投与およびプロスタグランジン羊水内投与により、経膣分娩で人工妊娠中絶を実施した。胎児の在胎期間は 24 週であり、胎児の性別は不明であった。患者は翌日に退院した。検死により、エドワ

ード症候群が確認された。本事象は、治験責任医師による評価で、治験薬とおそらく関連がないと判断された（DER #[redacted]。

患者[redacted]: 2[redacted]歳白人女性。喫煙習慣なし。本患者は原発性無排卵であり、推定無排卵期間は 16 年であった。無排卵または排卵障害による原発性不妊症であり、不妊期間は 2 年であった。5 日間の黄体ホルモン剤投与により誘発した、r-hFSH 投与前の最終月経は 19[redacted]年 10 月 28 日であった。*同年 10 月 31 日の妊娠検査は陰性であった。r-hFSH を 75 IU/day の用量で S1（10 月 31 日）～S11（11 月 10 日）まで連日投与した。11 月 11 日に、腹部左側にプラセボ（1 バイアル）、腹部右側に u-hCG（1 アンプル）を投与した。11 月 13 日に子宮内人工授精（IUI）を施行した。月経が発来せず、妊娠が確認された。12 月 12 日の超音波検査で 1 個の胎嚢および 1 胎児の心拍を確認した。6 および 8 週の超音波検査で胎児および胎児心拍が確認されたが、週数に比べて胎児が小さめであった。8 週の超音波検査翌日に稽留流産と判断され、*翌年 1 月 30 日の妊婦健診の超音波検査を予約した。同検査で頭殿長 18.2 mm の死胎児が確認され、稽留流産（子宮内胎児死亡）と診断された。カウンセリング後、同日に子宮内容除去術を実施するよう手配した。本患者は入院となり、子宮内容除去術を施行した。胎児の在胎期間は 8 週間であった。退院は 1 月 31 日であった。本事象は、治験責任医師による評価で、治験薬とおそらく関連がないと判断された（DER #[redacted]。

2.7.7.3 臨床検査

血液学的検査

治療前または治療後の血液学的臨床検査値では、好塩基球および大細胞の治療前後の変化量（10^9/L、白血球分画の追加項目）で統計学的に有意な群間差（好塩基球 P=0.029、大細胞 P=0.031）が認められたことを除けば、治療群間に差はなかった。これらの差に臨床的意義はないと判断された。

表 2.7.6- 46 血液学的検査：有意な群間差が認められた治療後前後の変化量の要約：8209 試験

評価項目	治療群	例数	欠測例数	平均値	SD	最小値	l.q.	中央値	u.q.	最大値	t 検定の P 値
好塩基球（10^9/L）	MSJ-0011	87	12	0.00	0.03	-0.17	-0.01	0.00	0.01	0.08	
	u-hCG	87	12	0.01	0.03	-0.05	-0.01	0.00	0.02	0.12	
	全体	174	24	0.00	0.03	-0.17	-0.01	0.00	0.01	0.12	0.029
大細胞（%）	MSJ-0011	75	24	0.11	0.85	-2.00	0.00	0.00	1.00	2.00	
	u-hCG	75	24	-0.09	0.99	-2.00	-1.00	0.00	0.00	4.00	
	全体	150	48	0.01	0.92	-2.00	-1.00	0.00	1.00	4.00	0.186
大細胞（10^9/L）	MSJ-0011	72	27	0.02	0.05	-0.09	-0.02	0.02	0.05	0.13	
	u-hCG	74	25	0.00	0.06	-0.14	-0.03	-0.01	0.03	0.19	
	全体	146	52	0.01	0.06	-0.14	-0.03	0.01	0.04	0.19	0.031

l.q.=下側四分位数、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン、u.q.=上側四分位数
5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 46 より引用

血液生化学的検査

治療前または治療後の血液生化学的臨床検査値では、治療後の平均血糖値が MSJ-0011 群でわずかに高値であった以外、治療群間に差は認められなかった。

表 2.7.6- 47 血液生化学的検査：治療後来院で有意な群間差が認められた項目の要約：8209 試験

評価項目	治療群	例数	平均値	SD	最小値	l.q.	中央値	u.q.	最大値	t 検定の P 値
血糖（MMOL/L）	MSJ-0011	90	5.13	1.13	3.10	4.40	4.90	5.50	10.00	
	u-hCG	89	4.83	0.70	2.90	4.40	4.80	5.20	7.00	
	全体	179	4.98	0.95	2.90	4.40	4.90	5.40	10.00	0.034

l.q.=下側四分位数、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン、u.q.=上側四分位数
5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 47 を一部改変して引用

血糖値が MSJ-0011 群で上昇し、u-hCG 群で低下した以外に、治療前後の変化量で統計学的に有意な群間差は認められなかった（表 2.7.6- 48）。

表 2.7.6- 48　　血液生化学的検査：有意な群間差が認められた治療前後の変化量の要約：8209 試験

評価項目	治療群	例数	平均値	SD	最小値	l.q.	中央値	u.q.	最大値	t 検定の P 値
血糖（MMOL/L）	MSJ-0011	89	0.29	1.12	-2.50	-0.30	0.10	0.80	4.20	
	u-hCG	86	-0.05	0.88	-4.30	-0.50	0.00	0.50	2.20	
	全体	175	0.12	1.03	-4.30	-0.40	0.00	0.60	4.20	0.027

l.q.=下側四分位数、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン、u.q.=上側四分位数
5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 48 を一部改変して引用

尿検査

尿検査値について、治療群間に差は認められなかった。いずれの患者のいずれの検査値についても、治療前後に統計学的に有意な差はみられなかった。ほとんどの患者は、尿 pH 、尿蛋白、尿ケトン体および尿糖値が正常であった。以下の MSJ-0011 群 3 名の治療後来院の結果を除いて、認められた異常はすべて軽微であった：患者[redacted]：尿ケトン++および尿糖++++、患者[redacted]：尿蛋白++++、患者[redacted]：尿蛋白++。

本試験における臨床検査値の全体的な変化

全体的にみて、血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査の治療前後の変化量で、臨床的に意義のある群間差は認めらなかった。ただしヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、リンパ球（%）、好酸球（%）、ナトリウム、カルシウム、クレアチニン、総蛋白、コレステロール、ALT およびアルカリホスファターゼは、両群のいずれでも治療後に統計学的に有意に減少した。一方、白血球数、好中球（%および 10^9/L）、単球（10^9/L）、大細胞（10^9/L）および血小板は、治療後に統計学的に有意に増加した。

血液学的検査および血液生化学的検査のこれらの変化は、臨床的に重要ではなく、卵胞発育刺激療法中の患者で通常認められる変化（すなわち、血液希釈および白血球増加）とみなせるものであった。

2.7.7.4　　バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

身体的所見の結果は治療前後で同様であり、いずれも正常であった。治療後の測定値またはベースライン時からの変化量について、治療群間に差は認められなかった。

全体的にみて、統計学的に有意な変化がみられた検査項目は、体重のみであった（平均 0.3 kg 増加、SD 2.1、中央値 0.0、範囲-9～+8 kg）。ただしこの変化は、臨床的に重要ではなかった。

表 2.7.6- 49　　治療後の心拍数、血圧および体重：8209 試験

評価項目	治療群	例数	平均値	SD	最小値	l.q.	中央値	u.q.	最大値
心拍数（bpm）	MSJ-0011	90	76.9	8.5	56.0	70.0	80.0	82.0	96.0
	u-hCG	84	77.1	7.8	58.0	72.0	76.0	82.0	100.0
	全体	174	77.0	8.1	56.0	72.0	79.0	82.0	100.0
収縮期圧（mmHg）	MSJ-0011	91	117.9	11.4	76.0	110.0	120.0	125.0	160.0
	u-hCG	91	117.6	11.0	95.0	110.0	120.0	125.0	145.0
	全体	182	117.8	11.2	76.0	110.0	120.0	125.0	160.0
拡張期圧（mmHg）	MSJ-0011	90	73.1	8.3	48.0	70.0	75.0	80.0	92.0
	u-hCG	91	72.7	9.0	50.0	70.0	70.0	80.0	100.0
	全体	181	72.9	8.6	48.0	70.0	71.0	80.0	100.0
体重（kg）	MSJ-0011	92	66.9	12.1	46.0	58.0	66.0	73.5	99.0
	u-hCG	85	68.1	14.1	46.0	57.0	67.0	77.0	99.0
	全体	177	67.5	13.1	46.0	58.0	66.0	75.0	99.0

l.q.=下側四分位数、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン、u.q.=上側四分位数
5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 55a を一部改変して引用

表 2.7.6- 50　　心拍数、血圧および体重の治療前後の変化量：8209 試験

評価項目	治療群	例数	平均値	SD	最小値	l.q.	中央値	u.q.	最大値
心拍数（bpm）	MSJ-0011	87	0.8	8.7	-28.0	-4.0	0.0	6.0	24.0
	u-hCG	79	0.8	7.4	-24.0	-4.0	0.0	6.0	20.0
	全体	166	0.8	8.1	-28.0	-4.0	0.0	6.0	24.0
収縮期圧（mmHg）	MSJ-0011	90	0.4	9.8	-25.0	-5.0	0.0	5.0	25.0
	u-hCG	89	1.5	9.4	-20.0	-4.0	0.0	5.0	35.0
	全体	179	0.9	9.6	-25.0	-5.0	0.0	5.0	35.0
拡張期圧（mmHg）	MSJ-0011	89	-1.2	9.5	-22.0	-8.0	0.0	5.0	20.0
	u-hCG	89	-0.4	8.6	-30.0	-5.0	0.0	5.0	30.0
	全体	178	-0.8	9.1	-30.0	-6.0	0.0	5.0	30.0
体重（kg）	MSJ-0011	92	0.4	2.0	-9.0	0.0	0.0	1.0	8.0
	u-hCG	85	0.2	2.1	-9.0	0.0	0.0	1.0	7.0
	全体	177	0.3	2.1	-9.0	0.0	0.0	1.0	8.0

l.q.=下側四分位数、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン、u.q.=上側四分位数
5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 55b を一部改変して引用

身体所見の治療前後の比較で、臨床的に重要な変化が認められたのは、u-hCG 群 2 名のみ（患者[redacted]：皮膚疾患「右乳房下の小膿瘍」、患者[redacted]：内分泌／代謝障害「乳房圧痛」）であった。

2.7.7.5 その他の安全性評価項目

2.7.7.5.1 局所忍容性

MSJ-0011 および u-hCG 皮下投与の局所忍容性は、患者によって患者日誌に記録された hCG 投与後の注射部位反応（そう痒感、腫脹、発赤、挫傷、疼痛およびその他）に基づいて評価した。解析は、注射部位反応を発現した総例数に基づき、MSJ-0011 群の全患者（99 名）および u-hCG 群の全患者（99 名）から局所忍容性に関する情報を入手して実施した。なお、腹部左側には実薬 MSJ-0011 またはプラセボ（u-hCG のプラセボ）を、腹部右側には実薬 u-hCG またはプラセボ（MSJ-0011 のプラセボ）を投与した。

表 2.7.6- 51　　注射部位反応の要約：8209 試験

反応の種類	腹部左側（N=99）		腹部右側（N=99）		MSJ-0011 と u-hCG の比較における P 値（Fisher の直接確率検定）
反応全体	MSJ-0011	9	MSJ-0011 のプラセボ	10	
	u-hCG のプラセボ	11	u-hCG	31	P=0.0002
（総数）		(20)		(41)	（ロジスティック回帰：P=0.0001）
そう痒感	MSJ-0011	1	MSJ-0011 のプラセボ	2	
	u-hCG のプラセボ	1	u-hCG	3	P=0.6212
（総数）		(2)		(5)	
腫脹	MSJ-0011	0	MSJ-0011 のプラセボ	0	
	u-hCG のプラセボ	0	u-hCG	0	P=1.0000
（総数）		(0)		(0)	
発赤	MSJ-0011	1	MSJ-0011 のプラセボ	1	
	u-hCG のプラセボ	1	u-hCG	19	P=0.0001
（総数）		(2)		(20)	
挫傷	MSJ-0011	1	MSJ-0011 のプラセボ	3	
	u-hCG のプラセボ	4	u-hCG	4	P=0.3686
（総数）		(5)		(7)	
疼痛	MSJ-0011	5	MSJ-0011 のプラセボ	2	
	u-hCG のプラセボ	4	u-hCG	14	P=0.0512
（総数）		(9)		(16)	
その他	MSJ-0011	1	MSJ-0011 のプラセボ	2	
	u-hCG のプラセボ	2	u-hCG	3	P=0.6212
（総数）		(3)		(5)	

u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 43 より引用

解析の結果、注射部位反応が発現した投与の割合は、MSJ-0011 群と u-hCG 群で有意に異なることが示された（ロジスティック回帰分析、P=0.0001）。u-hCG 群では投与 99 回中 31 回（31%）で症状が発現したが、MSJ-0011 群では投与 99 回中 9 回（9%）で症状が発現した。MSJ-0011 はまた、プラセボと同様局所反応の発現件数が少なく、プラセボよりも局所反応の発現件数が多かった u-hCG と対照的であった。これは、適用部位障害（特に注射部位疼痛および注射部位炎症）の発現について MSJ-0011 と u-hCG で差が認められた有害事象解析の結果と一致した（表 2.7.6- 45）。

2.7.7.5.2　OHSS の超音波検査

hCG 投与後 5～7 日目（DhCG 5～7）に超音波検査を実施し、卵巣腫大または腹水などの OHSS の徴候を記録した。計 194 名（各群 97 名）で超音波検査を実施した。ただし 15 名（MSJ-0011 群 9 名、u-hCG 群 6 名）では卵巣の評価が行われず、他 2 名（いずれも u-hCG 群）では片側の卵巣のみ評価が行われた。子宮窩に腹水が認められた患者は計 71 名（MSJ-0011 群 34 名、u-hCG 群 37 名）であった。122 名は子宮窩に腹水は認められず、5 名は腹水の有無が不明であった。子宮窩に腹水が認められた患者の腹水の重症度は、+／極軽度が 51 名（MSJ-0011 群 24 名、u-hCG 群 27 名）、++／軽度が 17 名（MSJ-0011 群 9 名、u-hCG 群 8 名）、+++／中等度が 3 名（MSJ-0011 群 1 名、u-hCG 群 2 名）であった。

脇腹に腹水が認められた患者は 10 名（MSJ-0011 群 5 名、u-hCG 群 5 名）であった。182 名は脇腹に腹水は認められず、6 名は腹水の有無が不明であった。脇腹に腹水が認められた患者の腹水の重症度は、+／極軽度が 9 名（MSJ-0011 群 5 名、u-hCG 群 4 名）、++／軽度が 1 名（u-hCG 群）であった。肝周囲に腹水が認められた患者はいなかった。部位にかかわらず、++++／重度の腹水が認められた患者はいなかった。卵巣の評価結果を表 2.7.6- 52 に示す。治療群間に差は認められなかった。

表 2.7.6- 52　　DhCG 5～7 の超音波検査：8209 試験

評価項目	治療群	例数	欠測例数	平均値	SD	最小値	l.q.	中央値	u.q.	最大値
右卵巣：長さ (mm)	MSJ-0011	88	11	44.8	13.5	19.0	34.5	44.0	54.0	80.0
	u-hCG	91	8	44.5	16.7	15.0	33.0	40.0	50.0	112.0
	全体	179	19	44.7	15.2	15.0	34.0	41.0	53.0	112.0
右卵巣：高さ (mm)	MSJ-0011	87	12	34.6	10.9	18.0	26.0	33.0	42.0	72.0
	u-hCG	90	9	33.4	11.8	17.0	25.0	30.5	39.0	86.0
	全体	177	21	34.0	11.3	17.0	25.0	32.0	40.0	86.0
右卵巣：幅 (mm)	MSJ-0011	86	13	35.2	10.6	18.0	26.0	34.0	43.0	62.0
	u-hCG	85	14	34.2	12.6	15.0	25.0	31.0	40.0	75.0
	全体	171	27	34.7	11.6	15.0	26.0	33.0	41.0	75.0
右卵巣：推定容積 (mm^3)	MSJ-0011	85	14	32911.9	27252.6	4838.1	13212.5	22870.8	43932.0	145435.0
	u-hCG	85	14	33985.5	42598.3	4993.6	11309.7	19226.5	36421.5	272338.0
	全体	170	28	33448.7	35656.4	4838.1	12095.1	20222.4	41737.1	272338.0
右卵巣：推定最大径 (mm)	MSJ-0011	88	11	46.3	13.3	22.0	36.0	44.5	54.5	80.0
	u-hCG	91	8	45.8	15.8	26.0	35.0	41.0	52.0	112.0
	全体	179	19	46.0	14.6	22.0	36.0	42.0	54.0	112.0
左卵巣：長さ (mm)	MSJ-0011	88	11	43.2	14.1	16.0	33.0	41.5	51.5	84.0
	u-hCG	91	8	41.5	15.3	19.0	32.0	37.0	48.0	114.0
	全体	179	19	42.3	14.7	16.0	33.0	39.0	48.0	114.0
左卵巣：高さ (mm)	MSJ-0011	87	12	34.1	11.7	13.0	26.0	32.0	42.0	66.0
	u-hCG	90	9	32.7	10.3	14.0	26.0	31.0	38.0	71.0
	全体	177	21	33.4	11.0	13.0	26.0	31.0	39.0	71.0
左卵巣：幅 (mm)	MSJ-0011	86	13	34.3	12.4	12.0	26.0	32.0	41.0	75.0
	u-hCG	83	16	32.3	8.9	16.0	27.0	30.0	36.0	60.0
	全体	169	29	33.3	10.8	12.0	26.0	31.0	38.0	75.0
左卵巣：推定容積 (mm^3)	MSJ-0011	85	14	32509.3	31205.4	1415.8	11979.9	19542.3	43127.7	145452.0
	u-hCG	83	16	26433.5	27278.5	3518.6	11781.0	17006.5	29623.1	180235.0
	全体	168	30	29507.6	29401.7	1415.8	11871.0	18334.3	35416.2	180235.0
左卵巣：推定最大径 (mm)	MSJ-0011	88	11	45.2	13.9	16.0	35.0	43.5	53.0	84.0
	u-hCG	91	8	43.2	14.8	25.0	34.0	38.0	48.0	114.0
	全体	179	19	44.2	14.4	16.0	35.0	41.0	51.0	114.0

DhCG=hCG 投与日（x）日目、l.q.=下側四分位数、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン、u.q.=上側四分位数
5.3.5.1.2 治験総括報告書 表 44 より引用

OHSS を発現した 3 名の患者（患者[redacted]; いずれも MSJ-0011 群）すべてに不妊治療歴があり、過去に使用された薬剤はクロミフェン（患者[redacted]および[redacted] および r-hFSH（患者

[redacted]、OHSS の既往を有する唯一の患者）であった。患者[redacted]は、本試験で妊娠に至った。OHSS の持続期間は 3、5 および 19 日であった。報告された腹部症状は腹部膨満（3x）、軽度の疼痛、ならびに中等度の疼痛および悪心であった。5～12 cm の両側卵巣腫大が 1 名で、5～12 cm の片側卵巣腫大および 5 cm 未満の他側卵巣腫大が各群 2 名で認められた。2 kg の体重増加が 1 名で認められた。血液濃縮（ヘマトクリット増加）、電解質障害、呼吸困難、低血圧、血液量減少症または胸水／心嚢液貯留を発現した患者はいなかった。臨床的に重要な腹水が 1 名で報告された。当該患者（患者[redacted]には「休薬、Spasfon、Solupred／フロログルシノールおよびプレドニゾン（2x）」の治療が行われた。入院には至らなかった。

2.7.7.5.3　抗体

治験実施計画書に従って、周期 1 日目および治療後来院時の血清試料を用いて、抗 hCG 抗体の出現を評価した。この評価は、治験依頼者が開発およびバリデーションした免疫測定法を用いて、中央検査室で実施した。

r-hFSH 初回投与前では、198 名中 189 名から試料を採取した。この 189 名はいずれも抗 hCG 抗体陰性であった。

hCG 投与後では、198 名中 177 名（MSJ-0011 群 91 名、u-hCG 群 86 名）から試料を採取した。この 177 名もすべて抗 hCG 抗体陰性であった。

2.7.7.6　安全性の結果の要約

hCG 投与後、MSJ-0011 群では 99 名中 26 名（26%）で 34 件の有害事象が、u-hCG 群では 99 名中 39 名（39%）で 66 件の有害事象が報告された（ロジスティック回帰分析、P=0.050）。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。hCG 投与後に重篤な有害事象が報告されたのは 7 名であり、その内訳は MSJ-0011 群 2 名（2%）、u-hCG 群 5 名（5%）であった。これらはいずれも、治験責任医師による評価で、治験薬と関連なし／おそらく関連なしと判断された。全体的にみて、hCG 投与の忍容性は良好であった。しかし一部の局所反応（特に炎症および疼痛）は、発現した患者の割合が、MSJ-0011 投与後に比べて u-hCG 投与後で有意に高かった（ロジスティック回帰分析、P=0.0001）。

治療後の血液学的検査および血液生化学的検査の測定値で、2 群間に統計学的有意差は認められなかった。hCG 投与の 198 名中 177 名から、抗 hCG 抗体評価用試料を採取した。この 177 名すべてが抗 hCG 抗体陰性であった。

以上要約すると、MSJ-0011 および u-hCG の皮下投与は安全であり、免疫原性を示さなかった。局所忍容性は、MSJ-0011 の方が u-hCG より優れていた。

2.7.8　結論

r-hFSH を、75 IU アンプル 3 本（225 IU）までの 1 日量で連日皮下投与した。累積用量は 75 IU アンプル 69.5 本（5212.5 IU）までとした。1 日量は、超音波検査で評価した卵巣反応および血漿 E_2 値

に従って調節した。以下の基準をすべて満たすことを確認次第、r-hFSH 最終投与後 32 時間以内に、MSJ-0011 およびプラセボまたは u-hCG およびプラセボのいずれかを、盲検下で皮下投与した：

- 主席卵胞の平均径が 18 mm 以上であること
- 主席卵胞以外に平均径 16 mm 以上の卵胞が 3 個を超えないこと
- 主席卵胞以外に平均径 11～14 mm の卵胞が 4 個を超えないこと
- E_2 値が適切である（5500 pmol/L、1500 pg/mL）

計 329 名をスクリーニングした。適格と判断され、r-hFSH を投与した患者は、このうち 242 名であった。卵巣刺激後、198 名に hCG を投与した。このうち 99 名に MSJ-0011、他 99 名に u-hCG を投与した。

本試験の有効性の主要評価項目は、排卵であった。排卵とは、黄体期中期の血清 P_4 値が 30 nmol/L（9.4 ng/mL）以上となることと定義した。

PP 解析対象集団の排卵率は 91.5%であった。MSJ-0011 群の排卵率は 95.3%、u-hCG 群の排卵率は 88.0%であった。u-hCG ではなく MSJ-0011 を投与することにより、治療効果の推定値が 7.3%上昇した。この治療効果の片側 95%CI の下限値は-1.9%であった。これは、治験実施計画書で定めた臨床許容限界値の-20%より大きい。そのため、MSJ-0011 は u-hCG に比べて統計学的に非劣性であると結論付けた。ロジスティック回帰分析でも同様の結論が得られた。オッズ比は 0.3636 であり、その片側 95%CI の上限値は 1.098 であり、限界値の 2.667 未満であった。このことからも、非劣性が確認された。

全患者集団の排卵率は 88.9%であった。MSJ-0011 群の排卵率は 91.9%、u-hCG 群の排卵率は 85.9%であった。u-hCG ではなく MSJ-0011 を投与することにより、治療効果の推定値が 6.1%上昇した。この治療効果の片側 95%CI の下限値は-3.7%であった。これは、治験実施計画書で定めた臨床許容限界値の-20%より大きい。そのため、MSJ-0011 は u-hCG に比べて統計学的に非劣性であると結論付けた。ロジスティック回帰分析でも同様の結論が得られた。オッズ比は 0.5338 であり、その片側 95%CI の上限値は 1.258 であり、限界値の 2.667 未満であった。このことからも、非劣性が確認された。

妊娠率および妊娠転帰も、治療群間で同程度であり、統計学的有意差は認められなかった。本試験で妊娠に至った患者は、198 名中 57 名（28.8%）であった。臨床的妊娠はそのうち 51 名であった。総妊娠率は MSJ-0011 群で 26%、u-hCG 群で 31%であった。臨床的妊娠率は MSJ-0011 群で 22%、u-hCG 群で 29%であった。

以上要約すると、無排卵性不妊症女性における排卵誘発は、MSJ-0011 と u-hCG で同等であることが示された。両治療のいずれでも、妊娠率は極めて良好であった。

hCG 投与後、MSJ-0011 群では 99 名中 26 名（26%）で 34 件の有害事象が、u-hCG 群では 99 名中 39 名（39%）で 66 件の有害事象が報告された（ロジスティック回帰分析、P=0.050）。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。

hCG 投与後に重篤な有害事象が報告されたのは 7 名であり、その内訳は MSJ-0011 群 2 名（2%）、u-hCG 群 5 名（5%）であった。これらはいずれも、治験責任医師による評価で、治験薬と関連なし／おそらく関連なしと判断された。

全体的にみて、hCG 投与の忍容性は良好であった。しかし一部の局所反応（特に炎症および疼痛）は、発現した患者の割合が、MSJ-0011 投与後に比べて u-hCG 投与後で有意に高かった（ロジスティック回帰分析、P=0.0001）。

治療後の血液学的および血液生化学的検査の測定値で、2 群間に統計学的有意差は認められなかった。hCG 投与の 198 名中 177 名から、抗 hCG 抗体評価用試料を採取した。この 177 名すべてが抗 hCG 抗体陰性であった。

以上要約すると、MSJ-0011 の皮下投与は安全かつ忍容性良好であり、免疫原性をもたないことが示された。MSJ-0011 は、一部の局所反応について、u-hCG より優れていた。

以上から、MSJ-0011 は、排卵誘発の効果について u-hCG と同等であり、一部の局所反応について u-hCG より優れていることが立証されたと結論付けた。

2.8　7648 試験

この第 III 相試験の目的は、体外受精・胚移植（IVF-ET）前に r-hFSH による過排卵刺激療法を受ける女性を対象として、MSJ-0011 皮下投与による卵胞の最終成熟および早期黄体化の誘発の有効性および安全性を、u-hCG 皮下投与と比較評価することであった。

表 2.7.6- 53　　7648 試験の試験方法の概略

標題： IVF-ET 前に遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（Gonal-F）による過排卵刺激を受ける女性を対象として、遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（Ovidrel）による卵胞の最終成熟および早期黄体化の誘発の有効性および安全性を、尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（Profasi）と比較評価する第 III 相、二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同試験。（セローノ試験番号：GF 7648）
治験責任医師： Dr[redacted]（フランス）、Prof.[redacted]（フランス）、Prof.[redacted]（オランダ）、Dr[redacted]（イスラエル）、Prof.[redacted]（ドイツ）、Prof.[redacted]（イタリア）、Dr[redacted]（英国）、Dr[redacted]（ドイツ）、Prof.[redacted]（スウェーデン）
試験実施施設： 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の 9 施設
試験の相： 第 III 相
試験期間： 試験開始日：19[redacted]年[redacted]月　試験終了日：19[redacted]年[redacted]月
目的： IVF-ET 前に r-hFSH による過排卵刺激を受ける女性を対象として、MSJ-0011 皮下投与による卵胞の最終成熟および早期黄体化の誘発の有効性および安全性を、u-hCG 皮下投与と比較評価する。主要目的は、患者別投与あたりの採卵細胞の総数を u-hCG と MSJ-0011 で比較し、採卵数が u-hCG と MSJ-0011 で同等であることを示すことであった。
試験の種類： 二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同試験
患者数（予定数および解析数）： 評価可能数を 172 名以上とするため、本試験には約 200 名を登録することとした。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、205 名を登録し、190 名に hCG を投与し（MSJ-0011：97 名、u-hCG：93 名）、172 名を評価した。

おもな適格基準： 以下の基準をすべて満たす女性を対象とした：不妊症の者、20～38 歳、妊娠検査陰性の者、25～35 日の正常な月経周期を有する者、黄体前期の血清 FSH 値が 12 IU/L 以下、LH 値が 13.5 IU/L 以下、PRL 値が 800 mIU/L 以下およびテストステロン値が 3.5 nmol/L 以下の者、血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査で臨床的に重要な異常を認めない者、両卵巣を有する者、生殖補助医療の治療歴が 3 周期未満の者、月経周期 2 周期以内に生殖補助医療を受けていない者、本試験開始前 2 ヵ月以内にクロミフェン製剤またはゴナドトロピン製剤の投与を受けていない者、子宮腔正常の者、血清検査で HIV および B 型肝炎表面抗原陰性の者、臨床的に重要な全身性疾患のない者、3 ヵ月以内に子宮外妊娠の既往のない者、BMI が 30 kg/m^2 未満の者、PCOS でない者、重度 OHSS の既往のない者、体外受精（IVF）または GIFT 失敗の既往がない者、ゴナドトロピン療法に不応または不耐ではないの者、不正性器出血のない者、薬物乱用のない者、男性パートナーが膿精液症ではない者、本試験と同時に他の臨床試験に参加する予定のない者、同意文書に署名した者。
被験薬の用量・用法： 主席卵胞の平均径が 18 mm 以上で、主席卵胞以外に平均径 16 mm 以上の卵胞が 2 個以上存在し、E_2 値が卵胞 1 個あたり約 150 pg（すなわち卵胞 1 個あたり 540 pmol）であることを確認次第、ナファレリンおよび r-hFSH 最終投与後 24 時間以内に遺伝子組換え hCG を投与した。 MSJ-0011：250 µg（5000 IU）皮下投与
投与期間： IVF 療法 1 周期（hCG 単回投与）
対照薬の用量・用法： 主席卵胞の平均径が 18 mm 以上で、主席卵胞以外に平均径 16 mm 以上の卵胞が 2 個以上存在し、E_2 値が 卵胞 1 個あたり約 150 pg（すなわち卵胞 1 個あたり 540 pmol）であることを確認次第、ナファレリンおよび r-hFSH 最終投与後 24 時間以内に尿由来 hCG を投与した。 u-hCG（Profasi）：5000 IU 皮下投与
評価項目： 有効性：有効性の主要評価項目は、患者別 hCG 投与あたりの採卵数であった。有効性の副次評価項目は、hCG 投与後に 1 個以上採卵できた患者数、hCG 投与日に径 10 mm 超であった卵胞数あたりの採卵数、成熟卵数、2PN 受精卵数、2PN 分割胚数、hCG 投与後 1 日目、経膣採卵（OPU）日、胚移植日および hCG 投与後 6～7 日目の血清 P_4 値および血清 hCG 値、移植胚あたりの着床率、黄体期の子宮内膜厚、生化学的妊娠数、臨床的妊娠数、多胎妊娠数、流産率ならびに出生児数であった。 安全性：有害事象の発現割合および重症度、OHSS の発現割合および重症度、定期的臨床検査における臨床的に重要な変化、MSJ-0011 および u-hCG の局所忍容性および抗 hCG 抗体の出現。
統計手法： 全評価項目について、要約統計量を算出した。2 値データはロジスティック回帰分析または Fisher の直接確率検定を用いて解析した。順位データおよび連続データは t 検定、ANCOVA または ANOVA を用いて解析した。
治験依頼者名： Ares-Serono International SA

報告日：
19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.8.1　7648 試験の治療スケジュール

治療スケジュールを図 2.7.6- 15 に示す。適格性が確認された患者に対し、治験実施施設の通常の手技に従って、ナファレリンを 1 日 2 回鼻腔内反復投与した。ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト投与開始後 10 日目以降に、超音波検査および血清 E_2 値によって、ダウンレギュレーションを確認した。その時点でダウンレギュレーションが確認されなかった場合、すなわち卵巣活動の所見がない、子宮内膜厚が 10 mm 未満でない、あるいは E_2 値が 50 pg/mL 以下（180 pmol/L 以下）でない場合、GnRH アゴニスト単独投与をさらに最大 15 日間延長した。GnRH アゴニスト投与開始後 25 日目でもダウンレギュレーションが確認されなかった患者は、本試験から除外した。いずれの患者も、過排卵刺激開始前にダウンレギュレーション状態であることを確認することとした。

ダウンレギュレーションが確認され、r-hFSH 投与開始の準備が整った患者に、時系列的に順次、固有の患者番号を付与した。卵胞の最終成熟誘発基準を満たすまでナファレリンおよび r-hFSH を投与した。

適切な卵胞反応が確認され次第、患者を以下の 2 つの治療のいずれかに盲検下で無作為に割り付け、ナファレリンおよび r-hFSH 最終投与後 24 時間以内に hCG を投与した。

- 250 µg MSJ-0011（バイアル）皮下投与および u-hCG のプラセボ（アンプル）皮下投与
- 5000 IU u-hCG（アンプル）皮下投与および MSJ-0011 のプラセボ（バイアル）皮下投与

採卵し、評価後 IVF を行った。OPU 後 2 または 3 日目に、胚移植を実施した。移植胚数は 3 個以下とした。天然型プロゲステロン製剤を OPU 後から月経発来まで、または妊娠した患者の場合少なくとも妊娠 3 週目まで投与し、黄体期を持続させた。追跡調査を実施し、治療転帰（妊娠または月経発来）を記録した。いずれの患者も、治験実施計画書に基づき、1 周期の治療のみ実施した。

図 2.7.6- 15　7648 試験の治療スケジュール

治験薬 ↓

スクリーニング期間	下垂体ダウンレギュレーション期間	卵巣刺激期間（r-hFSH 投与）	本試験期間	追跡調査期間（規定なし）
ナファレリン投与前 2 ヵ月以内	ナファレリン 1 日 2 回投与を最低 10 日間。最大 15 日間延長可能	期間は r-hFSH 投与への患者の反応により異なる	単回投与後 35～42 日	－

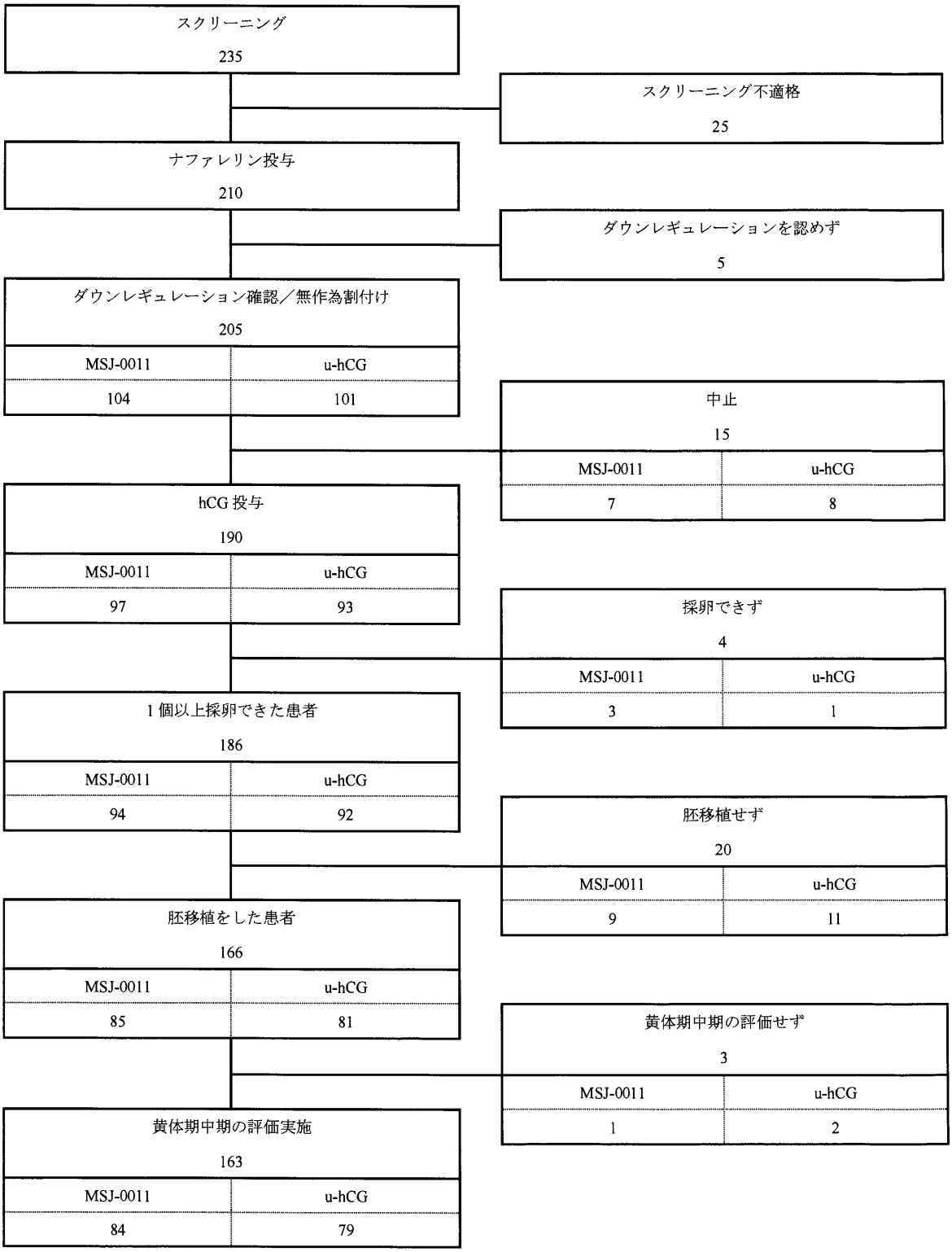
2.8.2　患者の内訳

本試験では、計 235 名をスクリーニングした。本試験に登録し、ナファレリン投与によりダウンレギュレーションした患者は、このうち 210 名であった。登録は欧州およびイスラエルの計 7 ヵ国の治験実施施設 9 施設で実施した。235 名中 25 名にはナファレリンを投与しなかった。ダウンレギュレーションが認められ、r-hFSH を 1 回以上投与した患者は、ナファレリンを投与した 210 名中 205 名であった。

ダウンレギュレーションを確認した患者全員を、2 種類の治療のいずれかに無作為に割り付けた。205 名中 190 名に hCG を投与した。このうち MSJ-0011 群への割付けが 97 名（51.1%）、u-hCG 群への割付けが 93 名（48.9%）であった。205 名中 15 名には hCG を投与しなかった。hCG を投与した 190 名のうち評価可能は 172 名（MSJ-0011 群：88 名、u-hCG 群：84 名）であった。

hCG 投与後採卵した患者 190 名のうち、1 個以上採卵できた患者は 186 名であった。胚移植を施行した患者は 166 名であった。

図 2.7.6- 16 7648 試験の患者の内訳



2.8.3 治験実施計画書からの逸脱

2.8.3.1 7648 試験におけるすべての逸脱

試験中に発生した治験実施計画書からの逸脱は計 564 件であった。そのうち 551 件が軽微な逸脱、13 件が重大な逸脱であった。治験実施計画書からの軽微な逸脱 551 件の発生時期は、治療前が 255 件、ダウンレギュレーション中が 69 件、卵巣刺激中が 56 件、hCG 投与時が 24 件、OPU および IVF 時が 63 件、治療後が 84 件であった。

軽微な逸脱のほとんどは、解析または検査（例：精液検査、採血、超音波検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査）を実施しなかったまたは治験実施計画書で要求された期間内に実施しなかったことであった。その他の軽微な逸脱は、最終採血試料で報告された E_2 値がダウンレギュレーション確認範囲を超えていたことおよび投与した r-hFSH の有効期限切れに関する逸脱であった。

これらの逸脱は、治験薬の有効性および安全性の評価に影響を与えないと判断された。

2.8.3.2 7648 試験の重大な逸脱

治験薬の評価に重大な影響を与える可能性がある適格基準および治験実施計画書からの逸脱は計 30 件であり、これらは治験実施計画書からの重大な逸脱と判断された。

適格基準からの重大な逸脱が 13 名 17 件で認められた。また試験中に、治験実施計画書からの重大な逸脱が 11 名で 13 件発生した。患者 1 名 [redacted] では、適格基準からの重大な逸脱 1 件と治験実施計画書からの重大な逸脱 2 件が報告された。

適格基準からの重大な逸脱 13 名中 10 名は、評価可能集団から除外した。その他 3 名は hCG 未投与であった。

適格基準および治験実施計画書からの重大な逸脱を表 2.7.6- 54 に示す。重大な逸脱があった患者は計 18 名（各治療群 9 名ずつ）であった。これらの患者を除外した 172 名を、評価可能集団とした（2.8.4 項）

表 2.7.6- 54　　治験実施計画書からの重大な逸脱：7648 試験

逸脱の種類	治験実施計画書の記述	重大な逸脱により評価不能：MSJ-0011 群	重大な逸脱により評価不能：u-hCG 群	重大な逸脱により hCG 未投与	例数
適格基準	不妊原因が卵管因子、子宮内膜症または原因不明のいずれかである者。不妊期間が 2 または 3 年以上である者。	[redacted]		[redacted]	5
	男性パートナーの精液検査の結果が治験実施計画書で定めた範囲内である者、または過去に実施した IVF で受精率が 50%以上である者。	[redacted]	[redacted]	[redacted]	6
除外基準	受精の問題から IVF 失敗の既往がある者、または過去の治療周期でゴナドトロピン療法に不応（成熟卵胞が 2 個以下）であった者。	[redacted]	[redacted]	[redacted]	4
	男性パートナーが膿精液症または重大な細菌感染の者。		[redacted]		2
治験実施計画書からの逸脱	治験薬のみを投与すること。			[redacted]	2
	下垂体レギュレーション：ナファレリン最終投与日は r-hFSH 最終投与日と同一であるべきであり、ナファレリン投与開始日後 25 日以内とすべきである。	[redacted]			1
	治験薬の投与：hCG は、r-hFSH およびナファレリン最終投与後 24 時間以内に投与すべきである。	[redacted]			1
	治験薬の投与：治験薬（MSJ-0011 または u-hCG）投与基準「直近の超音波検査で主席卵胞の径が 18 mm 以上であり、主席卵胞以外に径 16 mm 以上の卵胞が 2 個以上存在すること」を満たすこと。	[redacted]	[redacted]		3
	治験薬の投与：hCG／プラセボの投与日は当該ロットの有効期限前であること。	[redacted]	[redacted]		6
すべての逸脱		[redacted]	[redacted]	[redacted]	9+9+5

hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.3 治験総括報告書 表 5 より引用

2.8.3.3　　無作為割付けからの逸脱

本試験で発生した逸脱はいずれも、治験薬の有効性または安全性の評価に臨床的に重要な影響は与えないと考えられたため、軽微な逸脱と判断された。

患者[redacted]は適格性がすべて確認される前に無作為割付けされた。同患者のパートナーが C 型肝炎陽性であることが明らかになったため、ナファレリン投与中に同患者を除外しなければならなかった。同患者の治療番号は他の患者には使用せず欠番とし、無作為割付けを記した封筒は未開封のままとした。

業務遂行上の理由から、ドイツの治験実施施設 2 施設の施設番号を入れ替えなければならなかった。治験実施施設 3（ハンブルク）を治験実施施設 4 に、治験実施施設 4（デュッセルドルフ）を治験実施施設 3 に変更した。デュッセルドルフの施設では、第 1 患者が既に試験を開始していた。そのため、同患者の患者番号を[redacted]から[redacted]に変更した。

治験実施施設 5（オランダ）で患者募集が速やかに進行し、治験薬が不足した。そのため、使用前に有効期限切れになるであろう英国の治験実施施設（治験実施施設 7、患者[redacted]～[redacted]の治験薬を、治験実施施設 5 に送付することに同意した。無作為割付け番号は変更せず、治験実施施設 7 はこれらの番号を患者に使用しないこととした。

治験実施施設 6 では、有効期限切れのため治験薬 3 箱を処分した。これらの箱の番号は欠番とした。そのため、患者 10 名には、各患者の患者番号に 3 を足した番号の箱の治験薬を投与した。その他 6 名の患者にも、患者番号が異なる箱の治験薬を投与した。

患者[redacted]には、患者[redacted]に投与した箱（補充品）の治験薬を投与した。

いずれの患者も、実際に受けた治験薬に従って解析した。

2.8.4　解析対象集団

FSH を投与した 205 名の CRF をデータベースに入力した。hCG 未投与の 15 名を除外した hCG を投与した 190 名を、全患者集団とした（ただし hCG 未投与の 15 名の有害事象は、他の患者の有害事象と別に記述した）。記述的分析のほとんどは、この全患者集団を対象としたものである。

hCG を投与した 190 名中 18 名に重大な逸脱が認められた。これらの患者を除外した 172 名を、評価可能集団とした。

本試験は同等性または非劣性を示す試験であり、いずれかの治療群から除外または脱落した患者は、治療効果なしと判定される。したがって、最大の解析対象集団を用いた結果は、同等性を立証する方向に傾く可能性がある。

したがって、主解析は評価可能集団を用いて実施した。全患者集団でも主解析を実施した結果、両集団の結果に差は認められなかった。

2.8.5　人口統計学的および他のベースライン特性

2.8.5.1　年齢、体重および身長

患者の年齢、身長および体重を表 2.7.6- 55 に示す。これらの人口統計学的パラメータについて、MSJ-0011 群および u-hCG 群間に差は認められなかった。

表 2.7.6- 55 7648 試験の年齢、身長および体重

評価項目	治療群	例数	平均値	SD	最小値	l.q.	中央値	u.q.	最大値
年齢（歳）	MSJ-0011	97	32.3	3.4	24	30	33	35	38
	u-hCG	93	31.6	3.1	25	29	32	34	38
	全体	190	32.0	3.3	24	30	32	35	38
身長（cm）	MSJ-0011	97	166.0	6.8	150	160	167	170	180
	u-hCG	93	165.7	6.7	150	162	165	171	182
	全体	190	165.9	6.7	150	161	166	170	182
体重（kg）	MSJ-0011	97	61.2	8.1	44.0	56.0	60.0	67.0	79.0
	u-hCG	93	61.7	9.7	44.0	54.0	61.0	67.0	85.0
	全体	190	61.5	8.9	44.0	55.0	61.0	67.0	85.0

l.q.=下側四分位数、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン、u.q.=上側四分位数
5.3.5.1.3 治験総括報告書 表 6 より引用

2.8.5.2 人種

hCG を投与した 190 名中 185 名（97%）が白人であった。アジア人は 3 名（MSJ-0011 群 2 名、u-hCG 群 1 名）、混血は 2 名（各群 1 名ずつ）であった。

2.8.5.3 喫煙習慣

190 名中 134 名（71%）が非喫煙者であった。非喫煙者と喫煙者の割合は、治療群 2 群間で同程度であった。喫煙量が 1 日 1～5 本の患者が計 16 名、1 日 6～20 本の患者が計 40 名であった。

2.8.5.4 病歴

特記すべき病歴は認められなかった。

2.8.5.5 既往歴

報告された既往歴とその例数を表 2.7.6- 56 に示す。治療群間に差は認められなかった。いずれの患者でも、本試験の目的に影響を与える可能性がある既往歴は認められなかった。

表 2.7.6- 56 7648 試験で報告された既往歴およびその例数

N=190	MSJ-0011 群	u-hCG 群	全体
心血管系	2	3	5
呼吸器系	5	3	8
耳鼻咽喉系	9	6	15
眼科系	17	14	31
胃腸系	9	16	25
泌尿管系	7	16	23
内分泌／代謝系	7	7	14
皮膚科系	16	16	32
神経系	8	14	22
筋骨格系	14	12	26
血液／リンパ系	9	13	22
精神系	1	4	5
アレルギー系	18	25	43
手術	59	49	108

u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.3 治験総括報告書 表 7 より引用

2.8.5.6 試験条件に関連しない合併症

合併症とその例数を表 2.7.6- 57 に示す。治療群間に差は認められなかった。いずれの患者でも、本試験の目的に影響を与える可能性がある合併症は認められなかった。

表 2.7.6- 57 7648 試験の患者の合併症およびその例数

N=190	MSJ-0011 群	u-hCG 群	全体
心血管系	2	2	4
呼吸器系	3	2	5
耳鼻咽喉系	1	2	3
内分泌／代謝系	7	6	13
神経系	2	0	2
筋骨格系	2	1	3
精神系	2	1	3
アレルギー系	6	10	16

u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.3 治験総括報告書 表 8 より引用

2.8.5.7 併用薬

ナファレリン初回投与前に使用されていた薬剤を表 2.7.6- 58 に示す。治験薬投与前の併用薬使用例数について、治療群 2 群間に差は認められなかった。本試験の目的に影響を与える可能性があると判断された併用薬はなかった。

表 2.7.6- 58 7648 試験開始時の併用薬の要約

薬剤名	件数	使用例数	使用例数の割合（%）
アモキシシリン	1	1	0.5%
プロピオン酸ベクロメタゾン	2	2	1.1%
ブロモクリプチン	2	2	1.1%
ブデソニド	1	1	0.5%
クロルキナドール + プロメストリエン	1	1	0.5%
シタロプラム	1	1	0.5%
デキサメタゾン	1	1	0.5%
ジアゼパム	2	1	0.5%
ジトラノール	1	1	0.5%
フレカイニド酢酸塩	1	1	0.5%
葉酸	8	4	2.1%
フルーツ抽出物（Strotan）	1	1	0.5%
ヘキサミジン + テトラカイン	1	1	0.5%
硫酸鉄	1	1	0.5%
L-チロキシン	9	7	3.7%
L-チロキシン + ヨウ化カリウム	1	1	0.5%
メトプロロール酒石酸塩	1	1	0.5%
ニトレンジピン	1	1	0.5%
酢酸ノルエチステロン	1	1	0.5%
パラセタモール + リン酸コデイン + 塩酸ブクリジン（Migraleve）	1	1	0.5%
ヨウ化カリウム	2	2	1.1%
プロプラノロール塩酸塩	1	1	0.5%
サルブタモール	1	1	0.5%
特殊軟膏 1	1	1	0.5%
テルブタリン硫酸塩	1	1	0.5%
亜鉛	1	1	0.5%

5.3.5.1.3 治験総括報告書 表 9 より引用

2.8.6 有効性に関する結果

2.8.6.1 主要評価項目：採卵数

有効性の主要評価項目は、hCG 投与した患者あたりの採卵数であった。全体的にみて、評価可能集団で、採卵数は 0～35 個であった。予測されたように、hCG 投与日に径 10 mm 超であった卵胞数は、治験実施施設間で変動がみられたが、採卵数と相関することが示された。

2.8.6.1.1　評価可能集団

評価可能な患者 172 名の平均採卵数は 11.1 個であった。各群の平均採卵数は、MSJ-0011 群で 11.6 個、u-hCG 群で 10.6 個であった。治療および治験実施施設を要因、hCG 投与日に径 10 mm 超であった卵胞数を共変量とした ANCOVA モデルで、2 治療群間に統計学的有意差は認められなかった。共変量（hCG 投与日に径 10 mm 超であった卵胞数）は、統計学的に有意であった（P=0.0001）。この共変量と治療群との間に相関は認められなかった。評価可能な患者の採卵数を表 2.7.6- 59 に示す。

表 2.7.6- 59　評価可能な患者の採卵数：7648 試験

統計量　治療群（例数）	MSJ-0011 群（88）	u-hCG 群（84）
測定値：　平均値（SD）	11.6 (6.5)	10.6 (5.9)
最小値、中央値、最大値	0, 11.0, 27	1, 9.5, 35
共変量による調整最小二乗平均値（SEM）	10.773 (0.533)	10.436 (0.558)
推定群間差（SE）［90%信頼区間］	+0.337 (0.712)	[-0.8417, +1.515]

SD=標準偏差、SE=標準誤差、SEM=平均値の標準誤差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.3 治験総括報告書 表 17 より引用

2.8.6.1.2　全患者集団

hCG を投与した 190 名の平均採卵数は 11.1 個であった。各群の平均採卵数は、MSJ-0011 群で 11.4 個、u-hCG 群で 10.7 個であった。治療および治験実施施設を要因、hCG 投与日に径 10 mm 超であった卵胞数を共変量とした ANCOVA モデルで、治療群間に統計学的有意差は認められなかった。共変量（hCG 投与日に径 10 mm 超であった卵胞数）は、統計学的に有意であった（P=0.0001）。この共変量と治療群との間に相関は認められなかった。全患者集団の採卵数を表 2.7.6- 60 に示す。

表 2.7.6- 60　全患者集団の採卵数：7648 試験

統計量　治療群（例数）	MSJ-0011 群（97）	u-hCG 群（93）
測定値：　平均値（SD）	11.4 (6.5)	10.7 (6.1)
最小値、中央値、最大値	0, 11.0, 27	0, 10.0, 35
共変量による調整最小二乗平均値（SEM）	10.609 (0.529)	10.621 (0.544)
推定群間差（SE）［90%信頼区間］	-0.011 (0.722)	[-1.206, +1.183]

SD=標準偏差、SE=標準誤差、SEM=平均値の標準誤差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.3 治験総括報告書 表 19 より引用

2.8.6.2 妊娠

評価可能集団から除外された患者 18 名で妊娠に至った患者は 2 名のみ（MSJ-0011 群：患者[redacted] および u-hCG 群：患者[redacted]、両患者とも双胎児を出産）であったため、妊娠の解析は全患者集団で実施した。

表 2.7.6- 61 に示すように、hCG を投与した 190 名中 66 名（MSJ-0011 群 36 名、u-hCG 群 30 名）（全患者集団の 35%）で妊娠が報告された。そのうち臨床的妊娠は 55 名（同 29%）（MSJ-0011 群 32 名、u-hCG 群 23 名）、生化学的妊娠は 11 名（同 6%）（MSJ-0011 群 4 名、u-hCG 群 7 名）であった。

表 2.7.6- 61 7648 試験の全妊娠の要約

治療群	MSJ-0011 群（97）		u-hCG 群（93）		計（190）		P [a]
妊娠 全妊娠	36	(37.1%)	30	(32.3%)	66	(34.7%)	P=0.4766
生化学的妊娠	4	(4.1%)	7	(7.5%)	11	(5.8%)	
臨床的妊娠	32	(33.0%)	23	(24.7%)	55	(28.9%)	P=0.1920
（多胎妊娠）	9	(9.3%)	9	(9.7%)	18	(9.5%)	P=0.9586
妊娠損失 自然流産	3	(3.1%)			3	(1.6%)	
中絶	1	(1.0%)			1	(0.5%)	
子宮外妊娠	1	(1.0%)	1	(1.1%)	2	(1.1%)	
妊娠継続	27	(27.8%)	22	(23.7%)	49	(25.8%)	P=0.5015
妊娠損失 死産	1	(1.0%)			1	(0.5%)	
追跡不能			1	(1.1%)	1	(0.5%)	
出産	26	(26.8%)	21	(22.6%)	47	(24.7%)	
単胎児	18	(18.6%)	13	(14.0%)	31	(16.3%)	
双胎児	8	(8.2%)	8	(8.6%)	16	(8.4%)	P=0.9587
全流産	6/32	(18.8%)	1/23	(4.3%)	7	(12.7%)	P=0.2187

[a] Cochran-Mantel-Haenzsel 検定
u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.3 治験総括報告書 表 22 より引用

2.8.6.2.1 臨床的妊娠

臨床的妊娠とは、DhCG 35～42 の超音波検査で胎嚢および胎児心拍の双方または一方が確認された妊娠と定義した。子宮外妊娠も臨床的妊娠として計数した。妊娠情報が記録された患者は計 63 名（MSJ-0011 群 35 名、u-hCG 群 28 名）であった。このうち 8 名（MSJ-0011 群 3 名、u-hCG 群 5 名）は超音波検査の記録がなかった。その理由は、超音波検査予定日前に自然流産したためが 7 名（MSJ-0011 群 3 名、u-hCG 群 4 名）、子宮外妊娠であることが明らかになったためが 1 名（u-hCG 群の患者[redacted]）であった。

すなわち、臨床的妊娠が確認されたのは 55 名（MSJ-0011 群 32 名、u-hCG 群 23 名）であった。このうち妊娠継続したのは 49 名であった。臨床的妊娠を達成した患者の割合は、u-hCG 群（25%）、MSJ-0011 群（33%）であった（ロジスティック回帰分析、P=0.1920）。妊娠が継続した 49 名のうち、MSJ-0011 群が 27 名（28%）、u-hCG 群が 22 名（24%）であった（ロジスティック回帰分析、P=0.5015）。妊娠が継続した 49 名の平均胎嚢数および心拍の認められた平均胎児数はそれぞれ 1.31 個および 1.29 個であった。平均胎嚢数および心拍の認められた平均胎児数について治療群間に差は認められなかった。患者[redacted]（u-hCG 群）は出国したため、追跡不能であった。以下の解析では、同患者の最終妊娠転帰を不明とみなした。

2.8.6.2.2　多胎妊娠

多胎妊娠とは、2 個以上の胎嚢および 2 個以上の胎児心拍の双方または一方を確認できること、または出生児数が 2 児以上であることと定義した。超音波検査の結果、2 個の胎嚢および 2 胎児の心拍を認めた患者が 14 名（MSJ-0011 群 8 名、u-hCG 群 6 名）、2 個の胎嚢および 1 胎児の心拍を認めた患者が 1 名（u-hCG 群）、3 個の胎嚢および 3 胎児の心拍を認めた患者が 1 名（MSJ-0011 群、患者[redacted]）であった。すなわち、超音波検査による多胎妊娠は計 16 名（MSJ-0011 群 9 名、u-hCG 群 7 名）であった。しかし、超音波検査で胎嚢を 1 個および 1 胎児の心拍しか確認できなかった u-hCG 群 2 名が、双胎児を出産した。したがって、実際の多胎妊娠は、MSJ-0011 群 9 名（9.3%）および u-hCG 群 9 名（9.7%）であった。多胎妊娠について、両群間に統計学的有意差は認められなかった［ロジスティック回帰（多胎妊娠 0 件の治験実施施設も含めた）、P=0.9586］。超音波検査で 2 個の胎嚢および 2 胎児の心拍を確認した MSJ-0011 群 1 名は、完全流産に至った。また超音波検査で 2 個の胎嚢および 1 胎児の心拍を確認した u-hCG 群 1 名は、単胎児を出産した。

2.8.6.2.3　生化学的妊娠

生化学的妊娠とは、DhCG 15～17 または DhCG 18～21 の妊娠検査（血清 β-hCG > 10 mIU/mL）で陽性であったが、DhCG 35～42 の超音波検査で胎嚢が確認できないまたは臨床的妊娠の他の徴候が認められないことと定義した。

DhCG 18～21 の妊娠検査で陽性であった患者 65 名に臨床的妊娠の患者[redacted]を追加した計 66 名（MSJ-0011 群 36 名、u-hCG 群 30 名）が総妊娠患者数であった。生化学的妊娠を達成した患者の割合は、u-hCG 群（93 名中 30 名、32%）に比べて MSJ-0011 群（97 名中 36 名、37%）で若干高かったが、この差は統計学的に有意ではなかった。（ロジスティック回帰分析、P=0.4766）。

2.8.6.3　有効性の結論

本試験では計 210 名を登録し、ナファレリンによりダウンレギュレーションした。ダウンレギュレーションを確認し、無作為割付け後に r-hFSH を投与した患者は、このうち 205 名（97.6%）であった。無作為割付け 205 名のうち、hCG を単回投与した患者は 190 名（92.7%）であった。hCG を投与した患者の内訳は、MSJ-0011 群が 97 名、u-hCG 群が 93 名であった。18 名（MSJ-0011 群 9 名、u-hCG 群 9 名）は治験実施計画書からの重大な逸脱があったため、評価可能集団から除外した。

人口統計学的およびベースライン特性は、ART 治療歴のある例数および患者 1 名あたりの平均治療回数で若干の差が認められた以外、治療群間で同様であった。

本試験の有効性の主要評価項目は、OPU 日の採卵数であった。4 名（MSJ-0011 群 3 名、u-hCG 群 1 名）を除く全患者で、1 個以上（範囲：1～35 個）採卵した。これら 4 名のうち MSJ-0011 群 1 名および u-hCG 群 1 名は評価可能集団から除外された患者であった。評価可能な患者を対象とした解析では、症例 1 名あたりの平均採卵数は MSJ-0011 群で 11.6 個、u-hCG 群で 10.6 個であった。治験実施施設および hCG 投与日に径 10 mm 超であった卵胞数を考慮した ANCOVA モデルで治療が同等であることを示すには、採卵数の差の両側 90%CI の限界値が±3 の範囲内でなければならないが、解析の結果、これを満たすことが示された［-0.8417、+1.515］。全患者集団を対象とした解析からも、治療の同等性が確認された。全患者集団を対象とした解析では、症例 1 名あたりの平均採卵数は、MSJ-0011 群で 11.4 個、u-hCG 群で 10.7 個であった。その両側 90%CI は［-1.206、+1.183］であった。したがって、MSJ-0011 および u-hCG の有効性が同等であることが示された。

妊娠率および妊娠転帰もまた、治療群 2 群間で同程度であった。臨床的妊娠数は MSJ-0011 群で 32 名、u-hCG 群で 23 名であったが、この差は統計学的に有意ではなかった。本試験で妊娠に至った患者は、190 名中 66 名（34.7%）であった。総妊娠率は MSJ-0011 群で 37.1%、u-hCG 群で 32.3%であった。臨床的妊娠率は MSJ-0011 群で 33.0%、u-hCG 群で 24.7%であった。

以上要約すると、IVF-ET 前に r-hFSH による過排卵刺激を受ける女性を対象とした、卵胞の最終成熟および早期黄体化の誘発は、MSJ-0011 と u-hCG で同等であることが示された。両治療のいずれでも、妊娠率は極めて良好であった。

2.8.7 安全性に関する結果

本項で hCG 投与全患者（190 名）を対象とした安全性解析を示す。hCG 未投与の 15 名で発現した有害事象は CTR に示されている（12.2.1）。

2.8.7.1 7648 試験のすべての有害事象

2.8.7.1.1 有害事象

本試験では、205 名中 117 名で 228 件の有害事象が記録された。このうち hCG 未投与症例では、15 名中 5 名で 8 件の有害事象が発現した。hCG 未投与で発現した有害事象は、くしゃみ過多、頭痛、咽喉痛、子宮頸管分泌過多、睡眠障害、鼻炎（いずれも軽度）、中等度の疲労、および重度で入院に至った重篤な腹腔内出血であった。

一方、hCG 投与症例では、190 名中 112 名で 220 件の有害事象が記録された。hCG 投与前に発現した有害事象が 113 件（190 名中 59 名）、hCG 投与後に発現した有害事象が 97 件（190 名中 64 名）、妊娠中または出産時に発現した有害事象が 10 件（9 名）であった。本項では、有害事象をこれらの 3 期に分けて考察した。本試験中に患者の死亡は報告されなかった。

hCG 投与前に発現した有害事象

本試験では、hCG 投与前に 190 名中 59 名で 113 件の有害事象が発現した。MSJ-0011 群では 97 名中 30 名（31%）で 63 件（総件数の 56%）、u-hCG 群では 93 名中 29 名（31%）で 50 件（総件数の 44%）の有害事象が報告された。

6 名（MSJ-0011 群 5 名、u-hCG 群 1 名）6 件の有害事象は治験薬との因果関係はなく、処置を要するものであったが、重篤な有害事象として報告されたものはなかった。

最もよくみられた有害事象は、頭痛（22 件）、ほてり（10 件）、腹痛（9 件）、悪心（7 件）、くしゃみ過多（7 件）および卵巣嚢胞（5 件）であった。これらの有害事象以外はいずれも発現件数が 4 件以下であった。

6 件の重度の有害事象（MSJ-0011 群 3 名、u-hCG 群 3 名、いずれも治験薬との因果関係なし）以外は、いずれの有害事象も治験責任医師によって軽度または中等度と判断された。

hCG 投与後に発現した有害事象

hCG 投与後に 190 名中 64 名で 97 件の有害事象が発現した。MSJ-0011 群では 97 名中 22 名（23%）で 32 件（総件数の 33%）、u-hCG 群では 93 名中 42 名（45%）で 65 件（総件数の 67%）の有害事象が報告された。

このうち 5 名 5 件（MSJ-0011 群 3 名、u-hCG 群 2 名）の有害事象は重篤であった。その内訳は、MSJ-0011 群が腹痛（2 名）および子宮頸部癌であり、u-hCG 群が卵巣過剰刺激および虫垂炎であった。これらの有害事象はいずれも、入院治療となった。治験薬との因果関係は表 2.7.6-62 に示すとおりである。その他 4 名 4 件の有害事象も治療が必要であったが、これらの有害事象はいずれも治験薬との因果関係なしと判断された。

最もよくみられた有害事象は適用部位障害であり、注射部位疼痛が 29 名 33 件、注射部位炎症が 22 名 23 件、注射部位内出血が 14 名 14 件で報告された。局所忍容性データは、2.8.7.1.5.1 項に示す。

有害事象のほとんどは、治験責任医師によって軽度または中等度と判断された。重度の有害事象、生命を脅かす有害事象および重症度不明の有害事象は、表 2.7.6-62 に示すように、計 7 件（MSJ-0011 群 2 件、u-hCG 群 5 件）であった。

妊娠中または出産時に発現した有害事象

妊娠中または出産時に、55 名中 9 名で 10 件の有害事象が発現した。MSJ-0011 群では 32 名中 4 名（13%）で 4 件（総件数の 40%）、u-hCG 群では 23 名中 5 名（22%）で 6 件（総件数の 60%）の有害事象が報告された。

重篤な有害事象は、6 名 7 件（5%）（MSJ-0011 群 3 名 3 件、u-hCG 群 3 名 4 件）であった。これらの有害事象の内訳は、MSJ-0011 群は胎児徐脈、先天異常および流産であり、u-hCG 群は子宮外妊娠、細菌感染、先天異常（同一患者で 2 件）であった。1 名を除く全患者が入院となった。これらの他に、治療が必要な有害事象は報告されなかった。これらの有害事象を表 2.7.6-63 に要約する。

表 2.7.6- 62 hCG 投与後に発現した重度の有害事象、生命を脅かす有害事象および重症度不明の有害事象の要約：7648 試験

治療群	治験実施施設番号	患者番号	番号	発現日	回復日	医師記載用語	集計用語	器官別大分類	重症度	重篤性	治験薬との関連性	発現頻度	入院の有無	入院日数	処置	hCG 投与日
MSJ-0011	3	[redacted]	2	*翌年 11 月	*翌年 12 月 4 日	腹痛	腹痛	消化管障害	不明	重篤	関連なし	持続的	あり	2	なし	19[redacted]年 11 月 14 日
	7	[redacted]	1	*同年 6 月 27 日	*同年 8 月	子宮頸部扁平上皮癌	子宮頸部癌	新生物（腫瘍）	生命を脅かす	重篤	関連なし	持続的	あり	10	あり	19[redacted]年 6 月 25 日
u-hCG	2	[redacted]	1	*同年 3 月 7 日	*同年 3 月 7 日	注射時の腹部左側の疼痛	注射部位疼痛	適用部位障害	重度	非重篤	おそらく関連あり	単回	なし		なし	19[redacted]年 3 月 7 日
			2	*同年 3 月 7 日	*同年 3 月 7 日	注射時の腹部右側の疼痛	注射部位疼痛	適用部位障害	重度	非重篤	おそらく関連あり	単回	なし		なし	19[redacted]年 3 月 7 日
	3	[redacted]	1	*同年 6 月 20 日	*同年 7 月 8 日	OHSS 腹痛	卵巣過剰刺激	女性生殖器障害	重度	重篤	おそらく関連あり	持続的	あり	7	あり	19[redacted]年 6 月 17 日
	4	[redacted]	2	*同年 2 月 5 日	*同年 2 月 9 日	急性虫垂炎	虫垂炎	消化管障害	重度	重篤	関連なし	単回	あり	5	あり	19[redacted]年 1 月 28 日
	7	[redacted]	2	*同年 2 月 17 日	*同年 2 月 17 日	u-hCG／プラセボ注射部位の腹部右側の疼痛	注射部位疼痛	適用部位障害	重度	非重篤	関連あるかもしれない	単回	なし		なし	19[redacted]年 2 月 17 日

hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.3 治験総括報告書 表 29 より引用

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6- 63 妊娠中または出産時に発現した重度の有害事象、生命を脅かす有害事象および重症度不明の有害事象の要約：7648 試験

治療群	治験実施施設番号	患者番号	番号	発現日	回復日	医師記載用語	集計用語	器官別大分類	重症度	重篤性	治験薬との関連性	発現頻度	入院の有無	入院日数	処置	hCG 投与日
MSJ-0011	4	[redacted]	1	*翌年 8 月 9 日	*翌年 8 月 15 日	徐脈	徐脈	心拍数・心リズム障害	生命を脅かす	重篤	関連なし	単回	あり	7		19[redacted]年 7 月 11 日
	6	[redacted]	1	*同年	*同年	先天奇形：無脳症	先天異常（NOS）	胎児障害	不明	重篤	不明	単回	あり			19[redacted]年 10 月 21 日
	7	[redacted]	1	*同年 4 月 19 日	*同年 4 月 22 日	完全流産	流産	胎児障害	重度	重篤	関連なし	単回	あり	2	なし	19[redacted]年 2 月 18 日
u-hCG	5	[redacted]	1	*同年 11 月 21 日	*同年 11 月 22 日	子宮外妊娠	子宮外妊娠	女性生殖（器）障害	生命を脅かす	重篤	不明	単回	あり	1	なし	19[redacted]年 9 月 20 日
		[redacted]	1	*翌年 4 月 1 日	*翌年 4 月 30 日	β-溶血性連鎖球菌感染	細菌感染	抵抗機構障害	重度	重篤	関連なし	単回	あり	28	なし	19[redacted]年 10 月 15 日
	7	[redacted]	1	*翌年 3 月 12 日	継続中	胎児異常：先天性心欠損 胎児異常：右上肢奇形	先天異常（NOS） 先天異常（NOS）	胎児障害 胎児障害	重度	重篤	関連なし	単回	なし		なし	19[redacted]年 11 月 6 日

hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.3 治験総括報告書 表 30 より引用

*新薬承認情報提供時に置き換え

本試験中に発現した有害事象とそれらの治験薬との因果関係を表 2.7.6- 64 および表 2.7.6- 65 に示す。

表 2.7.6- 64　　hCG 投与前に発現した有害事象の因果関係の要約：7648 試験

器官別大分類	治験薬との因果関係	AE の発現件数（発現例数およびその割合%）	MSJ-0011	u-hCG
適用部位障害	おそらく関連あり	1 (1–0.5%)	1 (1–1.0%)	
	関連なし	4 (4–2.1%)	1 (1–1.0%)	3 (3–3.2%)
一般的全身障害	関連あるかもしれない	1 (1–0.5%)		1 (1–1.1%)
	関連なし	46 (32–16.8%)	26 (17–17.5%)	20 (15–16.1%)
中枢・末梢神経系障害	関連なし	1 (1–0.5%)		1 (1–1.1%)
消化管障害	おそらく関連あり	1 (1–0.5%)		1 (1–1.1%)
	関連なし	20 (14–7.4%)	13 (9–9.3%)	7 (5–5.4%)
心拍数・心リズム障害	関連なし	2 (2–1.1%)	1 (1–1.0%)	1 (1–1.1%)
筋・骨格系障害	関連なし	4 (4–2.1%)	2 (2–2.1%)	2 (2–2.2%)
血小板・出血凝血障害	関連なし	1 (1–0.5%)	1 (1–1.0%)	
精神障害	関連なし	3 (2–1.1%)	3 (2–2.1%)	
女性生殖（器）障害	関連なし	6 (6–3.2%)	1 (1–1.0%)	5 (5–5.4%)
抵抗機構障害	関連なし	1 (1–0.5%)	1 (1–1.0%)	
呼吸器系障害	関連なし	15 (12–6.3%)	7 (6–6.2%)	8 (6–6.5%)
皮膚・皮膚付属器障害	関連なし	5 (5–2.6%)	4 (4–4.1%)	1 (1–1.1%)
視覚障害	関連なし	2 (2–1.1%)	2 (2–2.1%)	
全体	おそらく関連あり	2 (2–1.1%)	1 (1–1.0%)	1 (1–1.1%)
	関連あるかもしれない	1 (1–0.5%)		1 (1–1.1%)
	関連なし	110 (58–30.5%)	62 (29–29.9%)	48 (29–31.2%)
	全体	113 (59–31.1%)	63 (30–30.9%)	50 (29–31.2%)

AE：有害事象、hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.3 治験総括報告書 表 35 より引用

表 2.7.6- 65　　hCG 投与後に発現した有害事象の因果関係の要約：7648 試験

器官別大分類	治験薬との因果関係	AE の発現件数（発現例数およびその割合%）	MSJ-0011	u-hCG
適用部位障害	おそらく関連あり	46 (35–18.4%)	8 (7–7.2%)	38 (28–30.1%)
	関連あるかもしれない	27 (19–10.0%)	12 (9–9.3%)	15 (10–10.8%)
	関連なし	1 (1–0.5%)		1 (1–1.1%)
中枢・末梢神経系障害	おそらく関連あり	1 (1–0.5%)		1 (1–1.1%)
	関連なし	1 (1–0.5%)		1 (1–1.1%)
消化管障害	関連あるかもしれない	2 (2–1.1%)	1 (1–1.0%)	1 (1–1.1%)
	関連なし	5 (4–2.1%)	2 (2–2.1%)	3 (2–2.2%)
	不明	1 (1–0.5%)	1 (1–1.0%)	
肝臓・胆管系障害	関連あるかもしれない	1 (1–0.5%)		1 (1–1.1%)
新生物（腫瘍）	関連なし	1 (1–0.5%)	1 (1–1.0%)	
女性生殖（器）障害	おそらく関連あり	2 (2–1.1%)	1 (1–1.0%)	1 (1–1.1%)
	関連なし	1 (1–0.5%)	1 (1–1.0%)	
抵抗機構障害	関連なし	2 (2–1.1%)	2 (2–2.1%)	
呼吸器系障害	関連なし	3 (2–1.1%)	1 (1–1.0%)	2 (1–1.1%)
皮膚・皮膚付属器障害	関連あるかもしれない	1 (1–0.5%)		1 (1–1.1%)
泌尿器系障害	関連なし	2 (2–1.1%)	2 (2–2.1%)	
全体	おそらく関連あり	49 (36–18.9%)	9 (7–7.2%)	40 (29–31.2%)
	関連あるかもしれない	31 (22–11.6%)	13 (10–10.3%)	18 (12–12.9%)
	関連なし	16 (12–6.3%)	9 (8–8.2%)	7 (4–4.3%)
	不明	1 (1–0.5%)	1 (1–1.0%)	
	全体	97 (64–33.7%)	32 (22–22.7%)	65 (42–45.2%)

AE：有害事象、hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.3 治験総括報告書 表 36 より引用

hCG 投与前に発現した有害事象のうち 3 件が、治験責任医師によって治験薬（hCG）と関連あるかもしれないまたは多分関連ありと判断された。しかし、これらの有害事象はいずれも hCG 投与開始前に発現し、hCG 投与開始後に回復しているため、hCG ではなく本試験中に併用した他の薬剤に関連している可能性が高い。hCG 投与後に発現した有害事象では、97 件中 80 件の有害事象が治験責任医師によって、関連あるかもしれない（31 件）または多分関連あり（49 件）と判断された。治験薬との因果関係については、多分関連ありと判断された適用部位障害の発現件数を除いて、治療群間で差は認められなかった。

2.8.7.1.2　死亡、その他の重篤な有害事象および他の臨床的に重要な有害事象

2.8.7.1.2.1　死亡

本試験中に死亡は認められなかった。

2.8.7.1.2.2　その他の重篤な有害事象

表 2.7.6- 66 に示すとおり、12 名に 13 件の重篤な有害事象が報告された。

2.8.7.1.2.3　死亡、その他の重篤な有害事象および他の特に重要な有害事象の叙述

MSJ-0011 群

患者[redacted]: 3[redacted]歳白人女性。喫煙習慣なし。卵管因子による続発性不妊症であり、不妊期間は 2 年であった。ナファレリン投与期間は*同年 10 月 12 日～11 月 15 日、r-hFSH 投与期間は同年 10 月 31 日～11 月 13 日であった。MSJ-0011 の投与は、r-hFSH 最終投与翌日（19[redacted]年 11 月 14 日）であった。11 月 16 日に 16 個採卵した。このうち 13 個は卵丘成熟ステージ 3 であった。常法により IVF を行った。*同年 11 月 19 日に、患者の子宮に胚 3 個を移植した。本周期では妊娠に至らず、11 月 26 日に月経が発来した。持続的な腹痛のため約 1 週間の入院が必要であったが、治療は行われなかった。同患者は膵炎と診断された。本事象は、治験責任医師による評価で、臨床的に重要ではなく、治験薬と関連なし／関連ないらしいと判断された（DER #[redacted]。

患者[redacted]: 3[redacted]歳白人女性。喫煙習慣なし。子宮内膜症および男性因子による原発性不妊症であり不妊期間は 2 年であった。ナファレリン投与期間は*前年 12 月 28 日～*同年 1 月 22 日、r-hFSH 投与期間は*同年 1 月 12 日～1 月 21 日であった。MSJ-0011 の投与は、19[redacted]年 1 月 21 日であった。1 月 23 日に 12 個採卵し、卵細胞質内精子注入法（ICSI）により受精した。*同年 1 月 26 日に、患者の子宮に胚 3 個を移植した。本周期では妊娠に至らなかった。*同年 1 月 23 日に卵巣過剰刺激が報告された。本事象は 3 日間持続した。腹部膨満および胃腸症状は認められず、5～12 cm の卵巣腫大を伴った重度の腹痛が認められた。1 月 24 日～27 日の 3 日間入院となり、ヘパリンを投与した。本事象は、治験責任医師による評価で、臨床的重要性は低いが、治験薬との因果関係があるかもしれないと判断された（DER #[redacted]。

患者[redacted]: 3[redacted]歳白人女性。喫煙習慣なし。卵管因子および子宮内膜症による原発性不妊症であり、不妊期間は 2.5 年であった。ナファレリン投与期間は*同年 6 月 6 日～7 月 11 日、r-hFSH 投与期間は 7 月 1 日～7 月 11 日であった。MSJ-0011 の投与は、19[redacted]年 7 月 11 日であった。7 月 13 日に 21 個採卵した。このうち 15 個は卵丘成熟ステージ 3 であった。常法により IVF を行った。7 月 15 日に、患者の子宮に胚 3 個を移植したが、本周期では妊娠に至らなかった。*同年 11 月 13 日に、7 月 15 日に凍結保存した胚 5 個を解凍し、3 個を移植した。ダウンレギュレーションおよび卵巣刺激は、ナファレリンおよび低用量の閉経後尿由来性腺刺激ホルモン（hMG）を用いて実施した。11 月 28 日に血漿 β-hCG 値で妊娠が示唆され、12 月 7 日の超音波検査で 1 個の胎嚢および 1 個の胎児心拍を確認した。*翌年 8 月 9 日に、体重 3.3 kg の女児が出生した。胎児徐脈のため、緊急帝王切開が必要であった。出生児は集中治療を行ったが、6 日後に死亡した。本事象は、治験責任医師による評価で、治験薬と関連なし／関連ないらしいと判断された（DER #[redacted]。

患者[redacted]: 3[redacted]歳白人女性。喫煙習慣なし。男性因子による続発性不妊症であり、不妊期間は 4 年であった。ナファレリン投与期間は*同年 9 月 19 日～10 月 21 日、r-hFSH 投与期間は 10 月 11 日～10 月 20 日であった。MSJ-0011 の投与は、19[redacted]年 10 月 21 日であった。10 月 23 日に 15 個採卵した。このうち 13 個は卵丘成熟ステージ 3 であった。ICSI により受精した。*同年 10 月 25 日に、患者の子宮に胚 2 個を移植した。11 月 7 日および 11 日に血清 β-hCG 値で妊娠が示唆され、11 月 25 日の超音波検査で 1 個の胎嚢および 1 個の胎児心拍を確認した。妊娠 16 週後に、超音波検査で重度の奇形（無頭蓋）が明らかとなった。妊娠 18 週に入院となり、2 段階中絶を施行した。胎児の剖検から、診断が確定した。本事象は、治験責任医師による評価で、治験薬との因果関係は不明であると判断された（DER #[redacted]。

患者[redacted]: 3[redacted]歳白人女性。喫煙量は 1 日 6～20 本であった。卵管因子による原発性不妊症であり、不妊期間は 4 年であった。ナファレリン投与期間は*同年 5 月 21 日～6 月 25 日、r-hFSH 投与期間は 6 月 15 日～6 月 25 日であった。MSJ-0011 の投与は、19[redacted]年 6 月 25 日であった。本患者は、OPU 日（*同年 6 月 27 日）に 1 個も採卵できなかったため、本試験から除外した。同時点から、不規則な腟出血が観察された。*同年 7 月 30 日に、子宮頸部扁平上皮癌であることが明らかとなり、根治的子宮摘出および両側骨盤リンパ節郭清を施行した。入院期間は 16 日間であった。直近（*3年前 10 月）の子宮頸部細胞診では正常であり、*同年 10 月に子宮頸部細胞診を再度実施する予定であった。本事象は、治験責任医師による評価で、臨床的に重要であるが、治験薬と関連なし／関連ないらしいと判断された（DER #[redacted]。

患者[redacted]: 3[redacted]歳白人女性。喫煙習慣なし。原因不明の原発性不妊症であり、不妊期間は 8 年であった。ナファレリン投与期間は*同年 1 月 21 日～2 月 18 日、r-hFSH 投与期間は 2 月 9 日～2 月 18 日であった。MSJ-0011 の投与は、19[redacted]年 2 月 18 日であった。2 月 20 日に 12 個採卵し、そのうち 9 個を ICSI により受精した。*同年 2 月 22 日に、患者の子宮に胚 2 個を移植した。妊娠継続を示唆する血清 hCG 値が 2 回連続して得られ、4 月 3 日の超音波検査で 2 個の胎嚢および 2 個の胎児心拍を認めたことから、妊娠を確認した。妊娠 10 週後に患者から腟出血の報告があり、*同年 4 月 19 日に双胎稽留流産と診断された。子宮内容除去術を手配したが、施行前の 4 月 21 日に出血を来し、完全流産に至った。入院期間は 3 日間であった。治療は不要であった。本事象は、治験責任医師による評価で、臨床的に重要であるが、治験薬と関連なし／関連ないらしいと判断された（DER #[redacted]。

u-hCG 群

患者[redacted]: 3[redacted]歳白人女性。喫煙量は 1 日 6～20 本であった。卵管因子による続発性不妊症であり、不妊期間は 6 年であった。ナファレリン投与期間は*同年 5 月 19 日～6 月 17 日、r-hFSH 投与期間は 6 月 3 日～6 月 16 日であった。u-hCG の投与は 19[redacted]年 6 月 17 日であった。6 月 19 日に 17 個採卵した。その全個数が卵丘成熟ステージ 3 であった。常法により IVF を行った。*同年 6 月 21 日に、患者の子宮に胚 3 個を移植した。本周期では妊娠に至らなかった。*同年 6 月 20 日に卵巣過剰刺激が報告された。本事象は 8 日間持続した。腹部膨満および胃腸症状は認められず、最大 5 cm の卵巣腫大を伴った重度の腹痛が認められた。入院となり（6 月 21 日～27 日の 7 日間）、ヘパリンを投与した。本事象は、治験責任医師による評価で、治験薬と多分関連ありと判断された（DER #[redacted]。

患者[redacted]: 2[redacted]歳白人女性。喫煙量は 1 日 6～20 本であった。男性因子による原発性不妊症であり不妊期間は 4 年半であった。ナファレリン投与期間は*前年 12 月 25 日～*同年 1 月 28 日、r-hFSH 投与期間は 1 月 18 日～1 月 28 日であった。u-hCG の投与は 19[redacted]年 1 月 28 日であった。1 月 30 日に 24 個採卵した。その全個数が卵丘成熟ステージ 3 であった。ICSI により受精した。*同年 2 月 1 日に、患者の子宮に胚 2 個を移植した。本周期では妊娠に至らなかった。*同年 2 月 5 日に、急性疼痛の訴えがあり、急性虫垂炎と診断された。2 月 5 日～9 日まで 5 日間入院となり、虫垂切除術が施行された。本事象は、治験責任医師による評価で、臨床的に重要ではなく、治験薬と関連なし／関連ないらしいと判断された（DER #[redacted]。

患者[redacted]: 3[redacted]歳白人女性。喫煙習慣なし。男性因子および原因不明による原発性不妊症であり、不妊期間は 4 年であった。ナファレリン投与期間は*同年 8 月 28 日～9 月 20 日、r-hFSH 投与期間は 9 月 8 日～9 月 20 日であった。u-hCG の投与は 19[redacted]年 9 月 20 日であった。9 月 22 日に 12 個採卵した。その全個数が卵丘成熟ステージ 3 であった。常法により IVF を行った。*同年 9 月 25 日に、患者の子宮に胚 3 個を移植した。10 月 9 日の尿妊娠検査で陰性であり、同日に月経が発来した。次回の月経が発来せず、*同年 11 月 21 日に左下腹部痛を訴えた少し後で失神に至った。同日に入院となり、子宮外妊娠と診断された。腹腔鏡下左卵管切除術を施行した。退院は 2 日後の*同年 11 月 23 日であった。本事象は、治験責任医師による評価で、臨床的に重要であり、治験薬との因果関係は不明であると判断された（DER #[redacted]。

患者[redacted]: 2[redacted]歳白人女性。喫煙習慣なし。卵管因子による原発性不妊症であり、不妊期間は 1 年であった。ナファレリン投与期間は*同年 9 月 21 日～10 月 15 日、r-hFSH 投与期間は 10 月 5 日～10 月 15 日であった。u-hCG の投与は 19[redacted]年 10 月 15 日であった。10 月 17 日に 6 個採卵した。その全個数が卵丘成熟ステージ 3 であった。常法により IVF を行った。*同年 10 月 19 日に、患者の子宮に胚 3 個を移植した。11 月 2 日の血清 hCG 値から妊娠陽性が示唆され、11 月 23 日の超音波検査で双胎妊娠が確認された。膣の β-溶血性レンサ球菌感染（*翌年 4 月 1 日に診断）により、*翌年 4 月 30 日に早産に至った。経膣分娩により、体重 1.480 kg の男児および体重 1.470 kg の女児が出生した。男児は 4 月 30 日に同感染により死亡した。本事象は、治験責任医師による評価で、臨床的に重要であるが、治験薬と関連なし／関連ないらしいと判断された（DER #[redacted]。

患者[redacted]: 3[redacted]歳白人女性。喫煙習慣なし。卵管因子による続発性不妊症であり、不妊期間は 4 年であった。ナファレリン投与期間は*同年 9 月 30 日～11 月 6 日、r-hFSH 投与期間は 10 月 27 日～11 月 6 日であった。u-hCG の投与は 19[redacted]年 11 月 6 日であった。11 月 8 日に 9 個採卵し、常法により IVF を行った。*同年 11 月 10 日に、患者の子宮に胚 2 個を移植した。妊娠継続を示唆する血清 hCG 値が 2 回連続して得られ、12 月 15 日の超音波検査で 1 個の胎嚢および 1 個の胎児心拍を認めたことから、妊娠を確認した。妊娠 19 週後に、胎児が右手掌のばち状指および橈骨欠損を伴う右上肢短縮であることが明らかとなった。肺動脈狭窄および右室肥大を伴う心臓欠陥も認められた。胎児の核型は正常であった。患者が妊娠継続を選択した。*翌年 7 月 31 日に、体重 2.140 kg の男児が帝王切開で出生した。本事象は、治験責任医師による評価で、臨床的に重要であるが、治験薬と関連なし／関連ないらしいと判断された（DER #[redacted]。

hCG 未投与

患者[redacted]：3[redacted]歳白人女性。喫煙量は 1 日 1～5 本であった。子宮内膜症と卵管因子による原発性不妊症であり、不妊期間は 3 年であった。ナファレリン投与期間は 19[redacted]年 2 月 16 日～3 月 4 日、r-hFSH 投与期間は 2 月 29 日～3 月 4 日であった。ヘモグロビン制御のため、*同年 3 月 2 日から 5 日間入院となった。腹腔内出血のため治療を中止し、hCG は投与しなかった。本事象は、治験責任医師による評価で、臨床的重要性は低く、治験薬と関連なし／関連ないらしいと判断された（DER#[redacted]）。出血の原因は特定できなかった。

表 2.7.6- 66 7648 試験の重篤な有害事象

治療群	治験実施施設	患者番号	発現日	回復日	医師記載用語	集計用語	器官別大分類	重症度	治験薬との関連性	発現頻度	入院日数	治療の必要性	hCG 投与日
hCG 未投与	5	[redacted]	19[redacted]年 3 月 3 日	*同年 3 月 4 日	腹腔内出血	腹腔内出血	消化管障害	重度	関連なし	単回	6	なし	
hCG 投与後													
MSJ-0011	3	[redacted]	*翌年 11 月 [a]	*翌年 12 月 4 日 [a]	腹痛	腹痛	消化管障害	不明	関連なし	持続的	2	なし	19[redacted]年 11 月 14 日
		[redacted]	*同年 1 月 24 日	*同年 1 月 26 日	腹痛	腹痛	消化管障害	中等度	関連あるかもしれない	単回	3	あり	19[redacted]年 1 月 21 日
	7	[redacted]	*同年 6 月 27 日	*同年 8 月	子宮頸部扁平上皮癌	子宮頸部癌	新生物（腫瘍）	生命を脅かす	関連なし	持続的	10	あり	19[redacted]年 6 月 25 日
u-hCG	3	[redacted]	*同年 6 月 20 日	*同年 7 月 8 日	OHSS 腹痛	卵巣過剰刺激	女性生殖（器）障害	重度	おそらく関連あり	持続的	7	あり	19[redacted]年 6 月 17 日
	4	[redacted]	*同年 2 月 5 日	*同年 2 月 9 日	急性虫垂炎	虫垂炎	消化管障害	重度	関連なし	単回	5	あり	19[redacted]年 1 月 28 日
妊娠中または出産時													
MSJ-0011	4	4-03	*翌年 8 月 9 日	*翌年 8 月 15 日	徐脈	徐脈	心拍数・心リズム障害	生命を脅かす	関連なし	単回	7		19[redacted]年 7 月 11 日
	6	[redacted]	*同年	*同年	無脳症	先天異常 先天奇形（NOS）	胎児障害	不明	不明	単回			19[redacted]年 10 月 21 日
	7	[redacted]	*同年 4 月 19 日	*同年 4 月 22 日	完全流産	流産	胎児障害	重度	関連なし	単回	2	なし	19[redacted]年 2 月 18 日
u-hCG	5	[redacted]	*同年 11 月 21 日	*同年 11 月 22 日	子宮外妊娠	子宮外妊娠	女性生殖（器）障害	生命を脅かす	不明	単回	1	なし	19[redacted]年 9 月 20 日
		[redacted]	*翌年 4 月 1 日	*翌年 4 月 30 日	β-溶血性連鎖球菌感染	細菌感染	抵抗機構障害	重度	関連なし	単回	28	なし	19[redacted]年 10 月 15 日
	7	[redacted]	*翌年 3 月 12 日	継続中	胎児異常：先天性心欠損	先天異常（NOS）	胎児障害	重度	関連なし	単回		なし	19[redacted]年 11 月 6 日
					胎児異常：	先天異常	胎児障害						

					右上肢奇形	(NOS)							

[a] 患者[redacted]の重篤な有害事象の発現は（CRF には 19[redacted]年と記録されているが）19[redacted]年である。
hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.3 治験総括報告書 表 44 より引用

2.8.7.1.2.4 その他の重要な有害事象

治験の中止に至った他の重要な有害事象は報告されなかった。

2.8.7.1.3 臨床検査

血液学的検査

治療前では、血液学的臨床検査値に群間差は認められなかった。しかし治療後では、白血球数、好中球（%）および好中球（10^9/L）の3つの臨床検査値で2群間に有意差が認められた。しかし、これらの差に臨床的意義はないと判断された。

表 2.7.6- 67 血液学的検査：治療後に有意な群間差が認められた項目の要約：7648 試験

評価項目	治療群	例数	欠測例数	平均値	SD	最小値	l.q.	中央値	u.q.	最大値	P
白血球数（10^9/L）	MSJ-0011	94	3	8.46	2.63	3.90	6.70	8.15	9.80	15.90	
	u-hCG	88	5	7.72	2.15	4.20	5.95	7.50	8.80	13.90	
	全体	182	8	8.10	2.43	3.90	6.50	7.80	9.30	15.90	0.040
好中球（%）	MSJ-0011	94	3	66.64	8.32	43.00	61.00	66.50	71.00	90.00	
	u-hCG	88	5	63.85	8.90	41.00	57.50	64.00	70.00	85.00	
	全体	182	8	65.29	8.69	41.00	60.00	66.00	71.00	90.00	0.030
好中球（10^9/L）	MSJ-0011	94	3	5.73	2.24	1.98	4.32	5.27	6.75	12.32	
	u-hCG	88	5	5.00	1.83	2.13	3.60	4.71	6.25	11.02	
	全体	182	8	5.38	2.08	1.98	3.94	4.99	6.51	12.32	0.017

l.q.=下側四分位数、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン、u.q.=上側四分位数
5.3.5.1.3 治験総括報告書 表 46 より引用

治療前後の変化量に、統計学的に有意な群間差は認められなかった。

血液生化学的検査

治療前または治療後の血液生化学的臨床検査値について、治療群間に差は認められなかった。治療前後の変化量に、統計学的に有意な群間差は認められなかった。

尿検査

尿検査値について、治療群間に差は認められなかった。いずれの患者のいずれの検査値についても、治療前後に統計学的に有意な変化はみられなかった。ほとんどの患者は、尿 pH、尿蛋白、尿ケトン体および尿糖値が正常であった。認められた異常は、以下2名を除いて、いずれも軽微であった。患

者[redacted]（MSJ-0011 群）：治療後来院の尿蛋白および尿糖++、患者[redacted]（u-hCG 群）：治療前来院の尿蛋白+++。

全体的にみて、血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査の治療前後の検査値で、臨床的に意義のある群間差は認めらなかった。ただしヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、リンパ球（10^9/L）、好酸球（%）、ナトリウム、総ビリルビン、総蛋白および血糖値は、両群のいずれでも治療後に統計学的に有意に減少した。

一方、白血球数、好中球（%および 10^9/L）、単球（10^9/L）、[なお単球（%）は減少が認められた]、好塩基球（10^9/L）、血小板および ALT は、いずれの群でも治療後に統計学的に有意に増加した。

血液学的検査および血液生化学的検査のこれらの変化は、臨床的に重要ではなかった。

2.8.7.1.4 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

理学的検査の結果は治療前後で同様であり、いずれも正常であった。治療後の測定値またはベースライン時からの変化量について、治療群間に差は認められなかった。

全体的にみて、統計学的に有意な変化がみられた検査項目は、心拍数（2.3 bpm 上昇）および拡張期圧（1.7 mmH 低下）の 2 項目のみであった。これらの変化は臨床的に重要ではなかった。

表 2.7.6- 68 心拍数および血圧の治療後の測定値および治療前後の変化量：7648 試験

評価項目	治療群	例数	欠測例数	平均値	SD	最小値	l.q.	中央値	u.q.	最大値
心拍数（bpm）	MSJ-0011	96	1	75.4	8.9	55.0	70.0	76.0	80.0	100.0
	u-hCG	91	2	77.6	9.2	61.0	70.0	76.0	84.0	104.0
	全体	187	3	76.5	9.1	55.0	70.0	76.0	80.0	104.0
収縮期圧（mmHg）	MSJ-0011	96	1	115.4	11.0	85.0	110.0	112.5	120.0	140.0
	u-hCG	91	2	116.6	13.2	90.0	110.0	120.0	120.0	160.0
	全体	187	3	116.0	12.1	85.0	110.0	115.0	120.0	160.0
拡張期圧（mmHg）	MSJ-0011	96	1	72.0	8.6	50.0	70.0	70.0	80.0	95.0
	u-hCG	91	2	72.7	11.0	40.0	65.0	75.0	80.0	100.0
	全体	187	3	72.3	9.8	40.0	70.0	73.0	80.0	100.0

治療後

評価項目	治療群	例数	欠測例数	平均値	SD	最小値	l.q.	中央値	u.q.	最大値
心拍数（bpm）	MSJ-0011	90	7	1.8	9.6	-21.0	-4.0	0.0	8.0	32.0
	u-hCG	89	4	2.7	10.7	-20.0	-4.0	4.0	8.0	38.0
	全体	179	11	2.3	10.2	-21.0	-4.0	2.0	8.0	38.0
収縮期圧（mmHg）	MSJ-0011	95	2	-0.2	11.4	-45.0	-10.0	0.0	10.0	20.0
	u-hCG	91	2	-0.2	12.2	-30.0	-10.0	0.0	10.0	20.0
	全体	186	4	-0.2	11.8	-45.0	-10.0	0.0	10.0	20.0
拡張期圧（mmHg）	MSJ-0011	95	2	-1.9	11.0	-30.0	-10.0	0.0	5.0	20.0
	u-hCG	91	2	-1.6	12.2	-40.0	-8.0	0.0	5.0	20.0
	全体	186	4	-1.7	11.6	-40.0	-10.0	0.0	5.0	20.0

l.q.=下側四分位数、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン、u.q.=上側四分位数
5.3.5.1.3 治験総括報告書 表 53 より引用

治療後来院時点における治療前後の変化量については、以下の患者を除き、臨床的に重要な変化は認められなかった。MSJ-0011 群では、以下 2 名で尿路異常が発現した：患者[redacted]（膣真菌症）および患者[redacted]（尿中亜硝酸塩+++。試験中 5 日間のみ認められた）。また患者[redacted]で異常な毛髪脱落（内分泌／代謝系）、患者[redacted]で虹彩炎（眼科系）が発現した。u-hCG 群では、患者[redacted]で鼻炎（耳鼻咽喉系）および気管支炎（呼吸器系）、患者[redacted]で腹痛（生殖器系）が発現した。

2.8.7.1.5 その他の安全性評価項目

2.8.7.1.5.1 局所忍容性

MSJ-0011 および u-hCG 皮下投与の局所忍容性は、患者によって患者日誌に記録された hCG 投与後の注射部位反応（そう痒感、腫脹、発赤、挫傷、疼痛およびその他）に基づいて評価した。

解析は、反応を発現した総例数に基づいて実施された。MSJ-0011 群全患者（97 名）および u-hCG 群全患者（93 名）から、投与の局所忍容性に関する情報を入手した。なお腹部左側には実薬 MSJ-0011 またはプラセボ（u-hCG のプラセボ）を、腹部右側には実薬 u-hCG またはプラセボ（MSJ-0011 のプラセボ）を投与した。

表 2.7.6- 69　　注射部位反応の要約：7648 試験

反応の種類	腹部左側		腹部右側		MSJ-0011 と u-hCG の比較における P 値 [a]
反応全体	MSJ-0011	13/97	プラセボ	4/97	
	プラセボ	13/93	u-hCG	35/93	P=0.0001
（総数）		(26)		(39)	
そう痒感	MSJ-0011	1/97	プラセボ	0/97	
	プラセボ	0/93	u-hCG	1/93	P=0.5024
（総数）		(1)		(1)	
腫脹	MSJ-0011	1/97	プラセボ	0/97	
	プラセボ	0/93	u-hCG	2/93	P=0.3688
（総数）		(1)		(2)	
発赤	MSJ-0011	3/97	プラセボ	1/97	
	プラセボ	1/93	u-hCG	18/93	P=0.0002
（総数）		(4)		(19)	
挫傷	MSJ-0011	5/97	プラセボ	2/97	
	プラセボ	1/93	u-hCG	8/93	P=0.1479
（総数）		(6)		(10)	
疼痛	MSJ-0011	5/97	プラセボ	2/97	
	プラセボ	10/93	u-hCG	15/93	P=0.0092
（総数）		(15)		(17)	
その他	MSJ-0011	0/97	プラセボ	0/97	
	プラセボ	2/93	u-hCG	3/93	P=0.1153
（総数）		(2)		(3)	

[a] Fisher の直接確率検定。「反応全体」については、ロジスティック回帰分析
u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.3 治験総括報告書 表 42 より引用

解析の結果、注射部位反応が現れた投与の割合は、MSJ-0011 群と u-hCG 群で有意に異なることが示された（ロジスティック回帰分析、P=0.0001）。u-hCG 群では投与 93 回中 35 回（38%）で症状が発現したが、MSJ-0011 群では投与 97 回中 13 回（13%）でしか症状が発現しなかった。MSJ-0011 はまた、プラセボよりも局所反応の発現件数が少なく、プラセボよりも局所反応の発現件数が増加した u-hCG と対照的であった。これは、適用部位障害（特に注射部位疼痛および注射部位炎症）の発現について MSJ-0011 と u-hCG で差が認められた有害事象解析の結果と一致した。疼痛および発赤の発現

もまた、治療群間で有意差を示した（それぞれ P=0.0092 および P=0.0002、いずれも Fisher の直接確率検定）。

2.8.7.1.5.2　OHSS の超音波検査

hCG 投与後 6～7 日目（DhCG 6～7）に超音波検査を実施し、卵巣腫大または腹水などの OHSS の徴候を記録した。計 177 名（MSJ-0011 群 90 名、u-hCG 群 87 名）で超音波検査を実施した。ただし 12 名（MSJ-0011 群 6 名、u-hCG 群 6 名）では卵巣の評価が行われず、他 2 名（いずれも MSJ-0011 群）では片側の卵巣しか評価が行われなかった。

子宮窩に腹水が認められた患者は計 94 名（MSJ-0011 群 53 名、u-hCG 群 41 名）であった。86 名では子宮窩に腹水は認められなかった。10 名は腹水の有無が不明であった。子宮窩に腹水が認められた患者の腹水の重症度は、+／極軽度が 50 名（MSJ-0011 群 28 名、u-hCG 群 22 名）、++／軽度が 35 名（MSJ-0011 群 17 名、u-hCG 群 18 名）、+++／中等度が 8 名（MSJ-0011 群 7 名、u-hCG 群 1 名）、重症度不明が 1 名（MSJ-0011 群、患者番号[redacted] であった。

脇腹に腹水が認められた患者は 6 名（MSJ-0011 群 2 名、u-hCG 群 4 名）であった。136 名では脇腹に腹水は認められなかった。48 名は腹水の有無が不明であった。脇腹に腹水が認められた患者の腹水の重症度は、+／極軽度が 5 名（MSJ-0011 群 1 名、u-hCG 群 4 名）、+++／中等度が 1 名（MSJ-0011 群）であった。1 名（u-hCG 群）で肝周囲に+／極軽度の腹水が認められた。

部位にかかわらず、++++／重度の腹水が認められた患者はいなかった。卵巣の評価結果を表 2.7.6-70 に要約する。治療群間に差は認められなかった。

表 2.7.6- 70　　DhCG 6～7 の超音波検査：7648 試験

評価項目	治療群	例数	欠測例数	平均値	SD	最小値	l.q.	中央値	u.q.	最大値
右卵巣：長さ（mm）	MSJ-0011	90	7	62.8	17.0	25.0	51.0	59.5	75.0	118.0
	u-hCG	87	6	59.3	15.8	24.0	52.0	59.0	66.0	108.0
	全体	177	13	61.1	16.5	24.0	52.0	59.0	71.0	118.0
右卵巣：高さ（mm）	MSJ-0011	90	7	46.2	12.9	22.0	36.0	44.0	55.0	90.0
	u-hCG	87	6	43.4	12.8	20.0	35.0	43.0	49.0	82.0
	全体	177	13	44.9	12.9	20.0	35.0	44.0	53.0	90.0
右卵巣：幅（mm）	MSJ-0011	81	16	47.6	13.7	27.0	38.0	46.0	55.0	90.0
	u-hCG	79	14	46.5	14.8	16.0	37.0	45.0	54.0	89.0
	全体	160	30	47.1	14.2	16.0	37.0	45.5	54.5	90.0
右卵巣：推定容積（mm^3）	MSJ-0011	81	16	83644.9	66160.5	9032.1	41050.1	63931.4	108568.0	424115.0
	u-hCG	79	14	74611.2	58312.0	4423.4	40212.4	59574.0	88976.1	277877.0
	全体	160	30	79184.5	62377.6	4423.4	40369.4	61976.2	100405.0	424115.0
右卵巣：推定最大径（mm）	MSJ-0011	90	7	64.2	16.6	30.0	54.0	61.0	76.0	118.0
	u-hCG	87	6	60.7	.15.5	24.0	52.0	59.0	68.0	108.0
	全体	177	13	62.4	16.1	24.0	53.0	60.0	72.0	118.0
左卵巣：推定最大径（mm）	MSJ-0011	90	7	62.7	13.7	30.0	53.0	62.0	69.0	110.0
	u-hCG	87	6	58.8	15.9	25.0	49.0	58.0	69.0	99.0
	全体	177	13	60.8	14.9	25.0	50.0	60.0	69.0	110.0
左卵巣：推定容積（mm^3）	MSJ-0011	80	17	80142.2	71858.0	10995.6	40212.4	66966.9	107686.0	575958.0
	u-hCG	79	14	66856.4	49699.7	4712.4	29633.0	53603.4	88930.6	232641.0
	全体	159	31	73541.1	62012.8	4712.4	36112.6	61784.6	97452.1	575958.0
左卵巣：長さ（mm）	MSJ-0011	90	7	61.2	14.3	30.0	52.0	61.5	67.0	110.0
	u-hCG	87	6	57.2	16.7	20.0	45.0	55.0	68.0	99.0
	全体	177	13	59.3	15.6	20.0	49.0	59.0	68.0	110.0
左卵巣：高さ（mm）	MSJ-0011	89	8	46.8	14.0	19.0	36.0	45.0	55.0	100.0
	u-hCG	87	6	43.0	12.3	16.0	34.0	44.0	50.0	83.0
	全体	176	14	44.9	13.3	16.0	35.0	45.0	52.5	100.0
左卵巣：幅（mm）	MSJ-0011	80	17	47.1	12.1	28.0	38.0	46.5	54.5	100.0
	u-hCG	79	14	44.6	13.1	18.0	35.0	44.0	52.0	84.0
	全体	159	31	45.9	12.6	18.0	36.0	45.0	54.0	100.0

DhCG=hCG 投与日（x）日目、l.q.=下側四分位数、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン、u.q.=上側四分位数
5.3.5.1.3 治験総括報告書 表 43 より引用

OHSS の症状が認められた 13 名（MSJ-0011 群 7 名、u-hCG 群 6 名）のうち、9 名は不妊治療歴があり、過去に使用された薬剤はクロミフェン（3 名）、Pergonal（5 名）、Metrodin（2 名）およびその

他の薬剤（Humegon）（2 名）であった。OHSS の既往を有する患者はいなかった。本試験で OHSS の症状が認められた患者のうち 2 名が妊娠に至った（MSJ-0011 群の患者[redacted]および u-hCG 群の患者[redacted]。

OHSS の持続期間は、3～20 日（平均 8.3 日、SD=4.3 日）とさまざまであった。MSJ-0011 群の患者[redacted]は OHSS の持続期間が不明であった。OHSS の持続期間について、治療群間に有意差は認められなかった（t 検定、P=0.5315）。

報告された腹部症状は、腹部膨満（MSJ-0011 群 3 名、u-hCG 群 3 名）、軽度の疼痛（u-hCG 群 1 名）、中等度の疼痛（MSJ-0011 群 1 名）および重度の疼痛（各群 1 名ずつ）であった。胃腸症状は認められなかった。

5～12 cm の両側卵巣腫大が 11 名（MSJ-0011 群 6 名、u-hCG 群 5 名）で、5～12 cm の片側卵巣腫大および 5 cm 未満の他側卵巣腫大が各群 1 名ずつで認められた。2 kg の体重増加が MSJ-0011 群 1 名で認められた。乏尿を経験した患者はいなかった。各群 1 名ずつで血液濃縮（ヘマトクリット）が認められた。電解質障害、呼吸困難、低血圧、血液量減少症または胸水／心嚢液貯留が認められた患者はいなかった。各群それぞれ 4 名ずつで臨床的に重要な腹水が報告された。

治療が必要であった患者は 3 名であり、患者[redacted]（MSJ-0011 群）および患者[redacted]（u-hCG 群）にはヘパリン、患者[redacted]（MSJ-0011 群）には抗アンドロゲン剤（酢酸シプロテロン）を投与した。ヘパリンを投与した両患者は入院が必要であり、重篤な有害事象として報告した。

2.8.7.1.5.3　抗体

治験実施計画書に従って、周期 1 日目および治療後来院時の血清試料を用いて、抗 hCG 抗体の出現を評価した。この評価は、治験依頼者が開発およびバリデーションした免疫測定法を用いて、中央検査室で実施した。

r-hFSH 初回投与前では、190 名中 172 名から試料を採取した。この 172 名はいずれも抗 hCG 抗体陰性であった。

hCG 投与後では、190 名中 152 名（MSJ-0011 群 78 名、u-hCG 群 74 名）から試料を採取した。この 152 名もすべて抗 hCG 抗体陰性であった。

2.8.7.2　安全性の結果の要約

hCG 投与後、MSJ-0011 群では 97 名中 22 名（22.7%）で 32 件の有害事象が、u-hCG 群では 93 名中 42 名（45.2%）で 65 件の有害事象が報告された（ロジスティック回帰分析、P=0.0004）。これらの有害事象の大部分（72%超）は、適用部位障害（疼痛、炎症および挫傷）であった。hCG 投与後に報告された有害事象の約 93%は、重症度が軽度または中等度であった。

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。重篤な卵巣過剰刺激が u-hCG 群 1 名（患者[redacted]：重度、おそらく関連あり）で報告された。その他の重篤な有害事象は、MSJ-0011 群 1 名で発現した腹痛（患者 3-25：中等度、関連あるかもしれない）を除き、いずれも、治験責任医師による評価で、治験薬と関連なし／関連ないらしいと判断された。

全体的にみて、hCG 投与の忍容性は良好であった。しかし一部の局所反応（特に炎症および疼痛）は、発現した患者の割合が、MSJ-0011 投与後に比べて u-hCG 投与後で有意に高かった（ロジスティック回帰：P=0.0001）。

血液学的検査および血液生化学的検査の治療後の測定値で、2 群間に統計学的有意差は認められなかった。hCG を投与した 190 名中 152 名から、抗 hCG 抗体評価用試料を採取した。この 152 名すべてが抗 hCG 抗体陰性であった。

以上要約すると、MSJ-0011 および u-hCG の皮下投与は安全であり、免疫原性を示さなかった。一部の局所反応は遺伝子組換え hCG 投与に比べ尿由来 hCG で高かった（P=0.0001、ロジスティック回帰分析）。

2.8.8 結論

本試験では、評価可能な患者で解析を実施した後、全患者集団でも解析を実施した。本試験の有効性の主要評価項目は、OPU 日の採卵数であった。評価可能な患者を対象とした解析では、症例 1 名あたりの平均採卵数は MSJ-0011 群で 11.6 個、u-hCG 群で 10.6 個であった（全患者集団を対象とした解析では MSJ-0011 群で 11.4 個、u-hCG 群で 10.7 個であった）。採卵数の差の両側 90%CI が、治験実施計画書であらかじめ規定した臨床許容範囲［-3、+3］の範囲内であったことから、両治療が同等であることが示された。

妊娠率および妊娠転帰も、2 群間で同程度であった。臨床的妊娠を達成した患者は u-hCG 群に比べて MSJ-0011 群で多かったが、2 群間に統計学的有意差は認められなかった。本試験で妊娠に至った患者は、190 名中 66 名（34.7%）であった。妊娠率は MSJ-0011 群で 37.1%、u-hCG 群で 32.3%であった。臨床的妊娠率は MSJ-0011 群で 33.0%、u-hCG 群で 24.7%であった。

MSJ-0011 の安全性は、有害事象、局所忍容性、臨床検査値、バイタルサインおよび抗 hCG 抗体の出現をモニタリングすることにより評価した。本試験では、hCG 未投与の 15 名中 5 名 8 件の有害事象を含め、205 名中 117 名で 228 件の有害事象が記録された。したがって hCG を投与した患者では、190 名中 112 名で計 220 件の有害事象が記録された。これらのうち、hCG 投与前に発現した有害事象が 113 件（190 名中 59 名）、hCG 投与後に発現した有害事象が 97 件（190 名中 64 名）、妊娠中または出産時に発現した有害事象が 10 件（9 名）であった。hCG 投与後に報告された有害事象の約 93%は、重症度が軽度または中等度であった。

hCG 投与後、MSJ-0011 群では 97 名中 22 名（22.7%）で 32 件の有害事象が、u-hCG 群では 93 名中 42 名（45.2%）で 65 件の有害事象が報告された。この 2 群間の差は有意であり、MSJ-0011 群で好ましい結果が得られた（ロジスティック回帰分析、P=0.0004）。hCG 投与後に発現したこれらの有害事象の大部分は、適用部位障害であった。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。

本試験では、OHSS 発現を注意深くモニタリングした。OHSS が、MSJ-0011 群で 7 件、u-hCG 群で 6 件報告された。そのうち 2 件（各群 1 件ずつ）は重篤な有害事象として報告された。

全体的にみて、hCG 投与の忍容性は良好であった。しかし一部の局所反応（特に炎症および疼痛）は、発現した患者の割合が、MSJ-0011 投与後に比べて u-hCG 投与後で高かった（ロジスティック回帰：P=0.0001）。治療後の血液学的検査および血液生化学的検査の測定値で、2 群間に統計学的有意差

は認められなかった。hCG を投与した 190 名中 152 名から、抗 hCG 抗体評価用試料を採取した。この 152 名すべてが抗 hCG 抗体陰性であった。

以上要約すると、MSJ-0011 の皮下投与は安全かつ忍容性良好であり、免疫原性をもたないことが示された。一部の局所反応は遺伝子組換え hCG 投与に比べ尿由来 hCG で高かった。IVF-ET 前に r-hFSH による過排卵刺激を受ける女性を対象とした、卵胞の最終成熟および早期黄体化の誘発は、r-hCG および u-hCG で同等であることが示された。

2.9 7927 試験

この第 III 相試験の目的は、投与あたりの採卵数が、MSJ-0011 500 µg 皮下投与と u-hCG 10,000 米国薬局方（USP）単位筋肉内投与で同等であることを示すことであった。

表 2.7.6- 71 7927 試験の試験方法の概略

標題： IVF-ET 前に高純度ヒト卵胞刺激ホルモン［Fertinex（Metrodin XP）］による過排卵刺激を受ける女性を対象として、r-hCG 皮下投与による卵胞の最終成熟および早期黄体化の誘発の有効性および安全性を、尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（Profasi）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（セローノ試験番号：GF 7927）
治験責任医師： [redacted] MD、Brookline, MA ; [redacted] MD、Dallas, TX ; [redacted] MD、Orlando, FL ; [redacted] MD、Rochester, MN ; [redacted] MD、Houston, TX ; [redacted] MD、Durham, NC ; [redacted] MD、Stanford, CA ; [redacted] MD、Boston, MA ; [redacted] MD、Chicago, IL ; [redacted] MD、New Brunswick, NJ ; [redacted] MD、[redacted] MD ; [redacted] MD、Philadelphia, PA ; [redacted] MD、Davis, CA ; [redacted] MD、St. Louis, MO ; [redacted] MD、Mt. Pleasant, SC ; [redacted] MD、Boston, MA ; [redacted] MD、Birmingham, AL ; [redacted] MD、Durham, NC ; [redacted] MD、Irvine, CA ; [redacted] MD、Providence, RI
試験実施施設： 本試験には、米国の計 20 施設が参加した。
試験の相： 第 III 相
試験期間： 試験開始日：19[redacted]年[redacted]月
試験終了日：19[redacted]年[redacted]月
目的： 本試験の主要目的は、投与あたりの採卵数が、MSJ-0011 500 µg 皮下投与と u-hCG 10,000 USP 単位筋肉内投与で同等であることを示すことであった。副次目的は、MSJ-0011 の用量 250 µg と 500 µg が同等かどうか確認することであった。
試験の種類： 非盲検、無作為化、並行群間比較試験

患者数（予定数および解析数）：

本試験では、適格基準を満たすであろう女性患者を、評価可能な患者 219 名を確保するのに十分な数で募集することとした。

19[redacted]年[redacted]月～[redacted]月に 389 名をスクリーニングし、297 名を Lupron 投与期に登録した。この 297 名中 296 名がヒト卵胞刺激ホルモン（hFSH）投与期に移行した。hFSH 投与期後、適格基準を満たした 275 名を無作為に割り付け、hCG を投与した。

おもな適格基準：

以下の基準をすべて満たす女性を対象とした：不妊症の者（妊娠希望であり、避妊していないにもかかわらず 2 年以上妊娠しない女性。ただし、両側卵管閉塞の場合を除く）、18～38 歳、BMI が 30 kg/m^2 以下の者、25～35 日の規則的な排卵性自然月経周期を有する者、同意文書に署名した者、両卵巣を有する者、ゴナドトロピン刺激による生殖補助医療の治療歴が 1 周期以下の者、月経周期 2 周期以内に生殖補助医療を受けていない者、クエン酸クロミフェンまたはゴナドトロピン製剤の投与を本試験治療前 2 ヵ月以内に受けていない者、全身性疾患のない者。

被験薬：用量・用法:

MSJ-0011 250 または 500 µg、皮下単回投与。

投与期間：

FSH 治療完了後に単回投与。

本試験に登録した患者は、Lupron 投与期、hFSH 投与期、hCG 投与、OPU、受精および胚移植を通じてモニタリングした。また追跡調査を実施し、治療転帰（月経発来または妊娠）を記録することとした。患者が妊娠した場合、妊娠転帰まで追跡することとした。

評価項目:

有効性：主要評価項目：hCG 投与あたりの採卵数。副次評価項目は、hCG 投与日の採卵数、成熟卵数、2PN 受精卵数、2PN または分割胚数、移植胚あたりの着床率、血清 P_4 値および血清 hCG 値（OPU 日、胚移植日および hCG 投与後 6 または 7 日目）、黄体期の子宮内膜厚、妊娠率および妊娠転帰であった。

安全性：有害事象の発現割合および重症度、注射部位の局所忍容性、抗 hCG 抗体および抗 FSH 抗体の出現、臨床検査値の病的変化、妊娠転帰。

統計手法:

有効性の主要評価項目では、治療および治験実施施設を要因とした ANOVA モデルで推定した差の標準誤差から、500 µg MSJ-0011 群と u-hCG 群の採卵数の差および 500 µg MSJ-0011 群および 250 µg MSJ-0011 群の採卵数の差について 90%信頼区間を算出した。この CI の限界値が±3 の範囲内である場合、治療が同等であると判定した。

有効性の副次評価項目では、連続変数は ANOVA を用いて、カテゴリー変数はロジスティック回帰または Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて解析した。

治験依頼者名：

Serono Laboratories, Inc.

報告日：
19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.9.1　7927 試験の治療スケジュール

治療スケジュールを図 2.7.6-17 に示す。適格性が確認され、治験薬投与開始の準備が整った患者に GnRH アゴニストを投与し、下垂体をダウンレギュレーションした。すなわち、排卵後 7～8 日から酢酸リュープロレリン（Lupron）を 1.0 mg の用量で大腿部または上腕部に連日皮下投与した。月経開始後 5 日以内に、血清 E_2 値によってダウンレギュレーションを確認した。ダウンレギュレーション（E_2 値が 75 pg/mL 未満）が確認された場合、Lupron の 1 日量を 0.5 mg に減量し、hCG 投与日（hCG 投与日も含む）まで Lupron の投与を継続した。Lupron を 20 日間投与後にダウンレギュレーションが確認されなかった患者は、本試験から除外した。ダウンレギュレーションが確認され、hFSH 投与開始の準備が整った患者に、時系列的に順次、固有の患者番号を付与した。

ダウンレギュレーション確認後、hFSH の投与を開始し、適切な卵胞発育が確認されるまで投与を継続した。主席卵胞の平均径が 18 mm 以上であり、主席卵胞以外に平均径 16 mm 以上の卵胞が 2 個以上存在し、卵胞数から判断して E_2 値が適切であることが確認された患者は、以下の hCG 群 3 群のいずれかに無作為に割り付け、OPU 前に卵胞の最終成熟および早期黄体化を誘発した。

a）MSJ-0011 250 μg（5000 IU）皮下投与
b）MSJ-0011 500 μg（10000 IU）皮下投与
c）u-hCG（Profasi）10000 USP 単位の筋肉内投与

hCG は hFSH 最終投与後 36 時間以内に単回投与した。hCG 投与後 34～38 時間に採卵し、IVF を実施した。移植胚数は 3 個以下とした。

プロゲステロンオイルを OPU 後 24 時間以内から月経発来まで、または妊娠した患者の場合少なくとも妊娠 3 週目まで投与し、黄体期を持続させた。追跡調査を実施し、治療転帰（月経発来または妊娠）を記録した。いずれの患者も、治験実施計画書に基づき、1 周期の治療のみ実施し、hFSH の総投与量は 6000 IU 以下とした。

図 2.7.6-17　7927 試験の治療スケジュール

治験薬 ↓

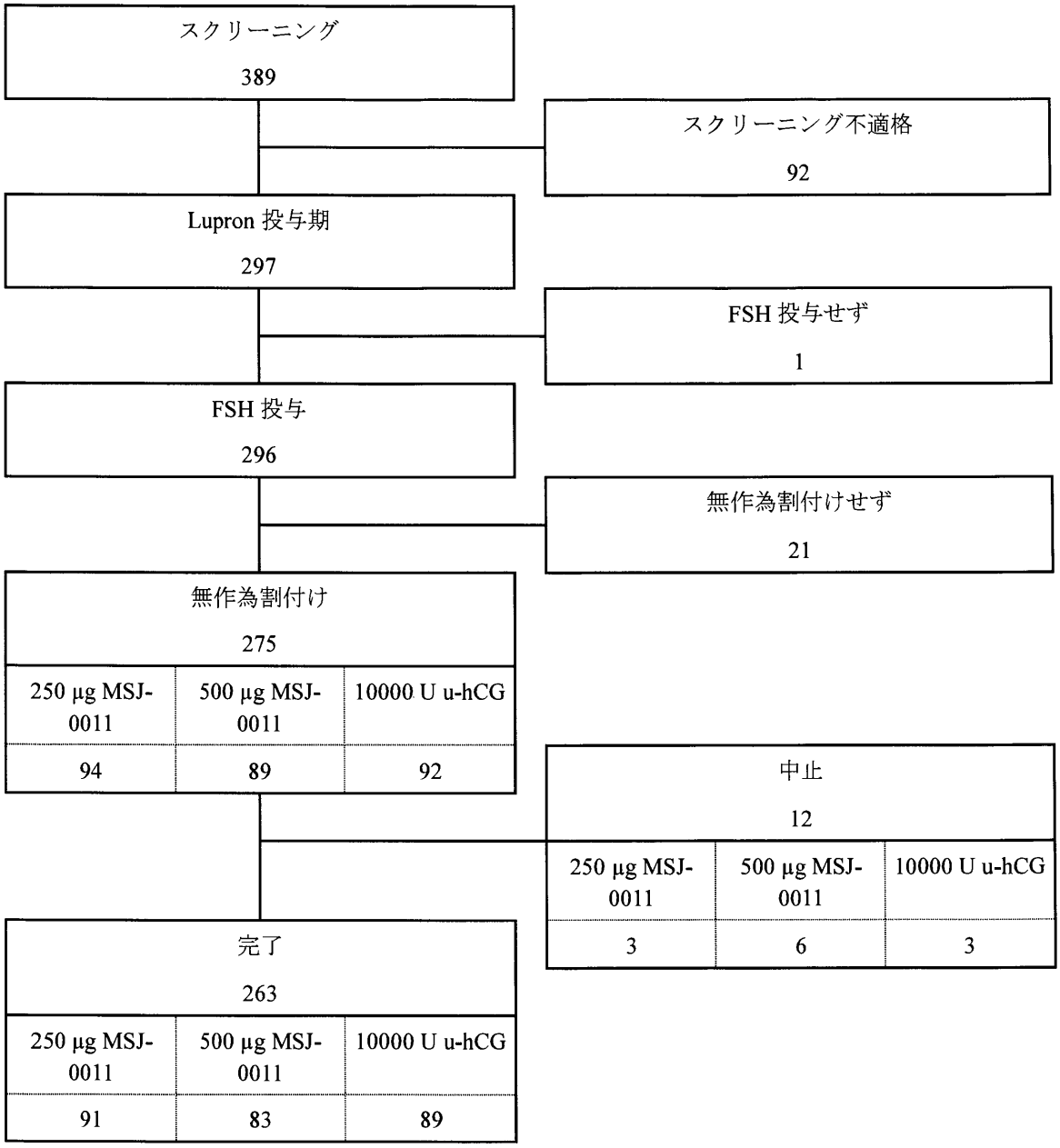
スクリーニング期間	下垂体ダウンレギュレーション期間（酢酸リュープロレリン投与）	卵巣刺激期間（hFSH 投与）	本試験期間	追跡調査期間
下垂体ダウンレギュレーション開始 2 ヵ月以内	期間は酢酸リュープロレリン投与への患者の反応により異なる	期間は hFSH 投与への患者の反応により異なる	単回投与後 42 日	－

2.9.2 患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6-18 に示す。本試験では、計 389 名をスクリーニングした。本試験に登録し、Lupron によりダウンレギュレーションした患者は、このうち 297 名であった。92 名はスクリーニングで不適格となった。ダウンレギュレーションが確認され hFSH 投与期に移行し、hFSH を 1 回以上投与された患者は、297 名中 296 名であった。1 名（患者[redacted] は Lupron 投与期に自然妊娠したため、本試験から除外した。無作為割付けに移行し hCG を単回投与された患者は、hFSH を投与された 296 名中 275 名であった。21 名は無作為割付けをされなかった。この非割付け 21 名の内訳は、おもに卵胞反応不適切のために卵胞刺激後に hCG を投与されなかった患者が 16 名、治験実施計画書から逸脱した方法で hCG を投与された患者が 5 名（u-hCG 投与 4 名、MSJ-0011 250 µg 投与 1 名）であった。この MSJ-0011 250 µg を投与した 1 名は、無作為割付けを記した封筒を開封する前に不注意により MSJ-0011 250 µg を投与されたため、無作為割付けせずとみなした。治験実施計画書から逸脱した方法で hCG を投与されたこれら 5 名は、有効性の評価には含めなかったが、安全性の評価には含めた。

無作為割付け 275 名のうち、94 名（34.2%）に MSJ-0011 250 µg、89 名（32.4%）に MSJ-0011 500 µg、92 名（33.5%）に u-hCG 10,000 USP 単位を投与した。無作為割付け 275 名すべてから 1 個以上採卵した。受精卵を 1 個以上得た患者は 270 名、胚移植を施行した患者は 263 名であった。

図 2.7.6- 18 7927 試験の患者の内訳



2.9.3 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱は概して軽微であり、本試験の転帰に影響を与えないと判断された。有効性解析は、全患者集団を解析対象とする計画であったため、これらの治験実施計画書からの逸脱は有効性解析から除外しなかった。hCG を投与した無作為割付け 275 名のうち、有効性解析から除外

した患者は 0 名であった。すなわち、275 名すべてでデータが得られ、これら患者を有効性解析に含めた。

2.9.3.1 適格基準からの逸脱

適格基準からの逸脱は軽微であり、本試験の安全性および有効性の評価に影響を与える可能性は低いと判断された。治験実施計画書で規定した時点に評価が行われなかったが、得られた結果は適格基準で定義された範囲内であった逸脱も散見された。

2.9.3.2 中止基準からの逸脱

中止基準に抵触した患者はいずれも本試験から除外することとした。中止基準からの逸脱は認められなかった。

2.9.3.3 治療規定からの逸脱

割付けと異なる治験薬（hCG）または用量が投与された無作為割付けした患者はいなかった。

2.9.3.4 併用薬の逸脱

併用禁止薬を投与した患者はいなかった。患者の健康上必要と考えられる薬剤は、治験責任医師の裁量により投与可能であった。したがって、本試験中に 99.6%の患者で併用薬が投与された。併用薬の投与を容易にするこの条件は、以下の理由などの複数の理由により採用された。第 1 に、本適応では hCG 投与の経験が豊富なことと、常用中の併用薬が新規治療薬と引き続き併用される可能性が高いことを考慮した結果、この条件が本試験対象集団のリスクを高めることはないと判断されたためである。第 2 に、hCG は長年使用されているが、臨床的に重要な薬物相互作用は報告されていないためである。最後に、IVF-ET では、特に採卵手技でさまざまな補助薬が使用されるためである。これは、本試験で抗生剤（89.6%）、鎮痛剤および麻酔薬（84.9%）、ならびにコルチコステロイド（25.7%）が広く併用されたことからも明らかである。本試験で使用されたおもな併用薬は、これらの薬剤であった。IVF-ET でさまざまな補助薬が使用されることを本試験中に変更することは、非現実的であると判断された。ただし、本試験中は以下の薬剤を避けることを推奨した：他のホルモン製剤、抗炎症薬、排卵に影響を与えることが既知の抗精神病薬（例：神経遮断薬、ドーパミンアンタゴニスト）。

2.9.3.5 その他の治験実施計画書からの逸脱

本試験の無作為割付け 275 名中 7 名は、治験実施計画書に規定された hCG 投与基準「主席卵胞の平均径（長径および短径の平均）が 18 mm 以上であり、かつ主席卵胞以外に平均径 16 mm 以上の卵胞が 2 個以上存在する」を満たさなかった。このうち、主席卵胞が 18 mm 未満であった患者は 4 名であった。その内訳は、u-hCG 群 2 名（患者[redacted]および[redacted]、MSJ-0011 250 µg 群 1 名（患者[redacted]および MSJ-0011 500 µg 群 1 名[redacted]であった。これらの患者の最大径はいずれも 17 mm であった。4 名中 1 名は治験責任医師が平均径ではなく長径を使用しており、1 名は無作為割付け前

日の主席卵胞径が 18 mm であった。他 2 名は逸脱理由が不明であった。主席卵胞が 18 mm 以上であったが、主席卵胞以外の 16 mm 以上の卵胞が 2 個未満であった患者は 3 名であった。その内訳は、u-hCG 群 2 名（患者[redacted]および[redacted] および MSJ-0011 250 µg 群 1 名（患者[redacted] であった。また u-hCG 群の患者[redacted]では、超音波検査の記録が紛失して記録がないため、卵胞データが得られなかった。そのため、同患者が治験実施計画書の hCG 投与基準を満たすか否かは不明である。

移植胚数が最大許容個数（3 個）を超えた患者は 9 名であった。移植胚数が 4 個の患者が 6 名[redacted]、同 5 個の患者が 3 名[redacted] であった。

2.9.3.6 無作為割付けからの逸脱

本試験では、無作為割付けからの逸脱が 3 名で発生した。治験実施施設 01 では、無作為割付けを記した封筒の封筒番号 15 が誤った箇所にファイルされ、割付け時に見つからなかった。患者[redacted]および[redacted]は、封筒番号 15 を抜かした封筒を順次用いて、無作為割付けした。その後、封筒番号 15 が見つかったため、次の患者[redacted]は封筒番号 15 を用いて無作為割付けした。いずれの封筒も、患者割付けまで未開封であった。

2.9.4 解析対象集団

本試験で無作為割付けおよび hCG 単回投与を実施した患者は 275 名であった。割付けの内訳は、MSJ-0011 250 µg 群が 94 名、MSJ-0011 500 µg 群が 89 名、u-hCG 10,000 USP 単位群が 92 名であった。有効性解析には、この 275 名のデータを含めた。すなわち、有効性の評価から除外した患者はいなかった。人口統計学的およびベースライン特性の表、ならびに安全性の結果の表には、hFSH は投与したが、hCG 投与のための無作為割付けを行わなかった患者 21 名のデータも含めた。すなわち、これらの表には、計 296 名のデータを記載した。

2.9.5 人口統計学的および他のベースライン特性

本試験に登録し、hFSH を 1 回以上投与した患者 296 名の人口統計学的特性を表 2.7.6- 72 に示す。同表には、非割付けおよび無作為割付け双方の結果を示している。無作為割付けの結果は、hCG 群別に示す。人口統計学的特性はいずれも hCG 群 3 群間で同様であった。hCG を投与した 275 名の hFSH 投与時の年齢中央値は 32 歳（範囲 24～38 歳）であった。hCG を投与した 275 名のほとんどは白人（80.7%）および非喫煙者（91.3%）であった。同 275 名の体重中央値は 135 lbs、BMI 中央値は 23 kg/m^2 であった。

非割付け 21 名の人口統計学的特性は、無作為割付けした患者と同様であった。

表 2.7.6- 72 無作為割付け群別の人口統計学的特性（対象集団：hFSH 投与の全患者）：7927 試験

特性	非割付け (N=21)	hCG 群				
		250 µg MSJ-0011 (N=94)	500 µg MSJ-0011 (N=89)	u-hCG (N=92)	全体 (N=275)	P 値 [a]
hFSH 投与時の年齢（歳）						0.209
例数	21	94	89	92	275	
平均値（SD）	34.00 (3.46)	32.59 (3.68)	31.66 (3.52)	32.15 (3.73)	32.14 (3.65)	
中央値	35	33	31	32	32	
範囲	(25, 38)	(24, 38)	(24, 38)	(24, 38)	(24, 38)	
人種						0.771
白人	18 (85.71%)	78 (82.98%)	72 (80.90%)	72 (78.26%)	222 (80.73%)	
アフリカ系アメリカ人	2 (9.52%)	6 (6.38%)	7 (7.87%)	8 (8.70%)	21 (7.64%)	
ヒスパニック系	1 (4.76%)	5 (5.32%)	7 (7.87%)	7 (7.61%)	19 (6.91%)	
アジア系	0 -	4 (4.26%)	3 (3.37%)	2 (2.17%)	9 (3.27%)	
その他	0 -	1 (1.06%)	0 -	3 (3.26%)	4 (1.45%)	
体重（lbs）						0.629
例数	21	93	88	90	271	
平均値（SD）	140.38 (19.8)	137.65 (21.1)	135.31 (20.8)	138.32 (17.6)	137.11 (19.9)	
中央値	139	135	131	138	135	
範囲	(107, 190)	(91, 200)	(98, 191)	(108, 189)	(91, 200)	
身長（in）						0.703
例数	21	93	88	90	271	
平均値（SD）	65.29 (1.82)	64.53 (2.55)	64.55 (2.82)	64.69 (2.72)	64.59 (2.69)	
中央値	65	65	65	65	65	
範囲	(62, 68)	(57, 72)	(53, 71)	(52, 71)	(52, 72)	
BMI（kg/m^2）						0.619
例数	21	93	88	90	271	
平均値（SD）	23.29 (3.87)	23.26 (3.07)	22.87 (3.07)	23.33 (2.91)	23.15 (3.01)	
中央値	23	23	22	23	23	
範囲	(18, 35)	(17, 31)	(17, 30)	(18, 31)	(17, 31)	

特性		非割付け (N=21)	hCG 群				
			250 µg MSJ-0011 (N=94)	500 µg MSJ-0011 (N=89)	u-hCG (N=92)	全体 (N=275)	P 値 [a]
喫煙習慣							
現在	あり	0 -	5 (5.32%)	9 (10.11%)	10 (10.87%)	24 (8.73%)	0.148
	なし	21 (100.0%)	89 (94.68%)	80 (89.89%)	82 (89.13%)	251 (91.27%)	
過去	あり	4 (19.05%)	16 (17.02%)	14 (15.73%)	20 (21.74%)	50 (18.18%)	0.480
	なし	17 (80.95%)	73 (77.66%)	66 (74.16%)	62 (67.39%)	201 (73.09%)	
	不明	0 -	5 (5.32%)	9 (10.11%)	10 (10.87%)	24 (8.73%)	

[a] P 値：生データ（BMI）または順位データ（年齢、身長、体重）は二元配置分散分析、喫煙習慣はロジスティック回帰分析、人種は治験実施施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて算出した。

BMI=体格指数、SD=標準偏差、hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、hFSH=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

5.3.5.1.4 治験総括報告書 表 6 より引用

産婦人科既往歴

本試験で無作為割付けした患者 275 名の産婦人科既往歴を群別に表 2.7.6- 73 に示す。いずれの産婦人科特性も、3 群間に統計学的有意差は認められなかった。hCG を投与した 275 名の初経年齢中央値は 13.0 歳、範囲は 9～18 歳であった。hCG を投与した 275 名の 38.9%が原発性不妊症、61.1%が続発性不妊症であった。不妊症の主因は卵管因子が最も多く（59.3%）、軽度の子宮内膜症が 22.9%、原因不明が 17.5%であった。不妊期間は 3 群間で同程度であり、hCG を投与した 275 名の不妊期間中央値は 48 ヵ月であった。

無作為割付けした 275 名中 107 名（38.9%）は、妊娠歴がなく、妊娠歴は 3 群間で同様であった。hCG を投与した患者の 76%（275 名中 208 名）は、未経産であった。妊娠し経産回数が 1 回以上の患者は 24%であった。経産回数が 2 回を超えた患者は 3.6%であった。

過去の妊娠における子宮外妊娠率は 26.5%、自然流産率は 17.1%であった。多胎妊娠歴のある患者は 1%未満であった。出生児に先天異常が認められた患者はいなかった。

不妊治療歴に関するデータも収集した。ART 治療歴のある患者は 275 名中 56 名（20.4%）であった。無作為割付けした患者全体のうち約半数の患者（49.1%）にクエン酸クロミフェン（CC）単独療法歴があり、FSH または hMG 単独療法歴のある患者は 41.8%、CC／FSH 併用療法または CC／hMG 併用療法歴のある患者は 13.1%であった。不妊治療歴について、hCG 群間に統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.6- 73 無作為割付け群別の産婦人科既往歴（対象集団：hFSH 投与の全患者）：7927 試験

特性	非割付け (N=21)	hCG 群				P 値 [a]
		250 µg MSJ-0011 (N=94)	500 µg MSJ-0011 (N=89)	u-hCG (N=92)	全体 (N=275)	
初経年齢（歳）						0.199
例数	21	90	87	84	261	
平均値（SD）	13.33 (1.35)	12.68 (1.40)	12.78 (1.43)	12.45 (1.44)	12.64 (1.43)	
中央値	13.0	12.0	13.0	12.5	13.0	
範囲	(11.0, 16.0)	(10.0, 18.0)	(10.0, 16.0)	(9.0, 16.0)	(9.0, 18.0)	
不妊症の種類						0.999
原発性	5 (23.8%)	36 (38.3%)	34 (38.2%)	37 (40.2%)	107 (38.9%)	
続発性	16 (76.2%)	58 (61.7%)	55 (61.8%)	55 (59.8%)	168 (61.1%)	
不妊症の主因						0.561
卵管因子	15 (71.4%)	58 (61.7%)	52 (58.4%)	53 (57.6%)	163 (59.3%)	
軽度の子宮内膜症	4 (19.0%)	20 (21.3%)	24 (27.0%)	19 (20.7%)	63 (22.9%)	
原因不明	2 (9.5%)	15 (16.0%)	13 (14.6%)	20 (21.7%)	48 (17.5%)	
不明	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)	
不妊期間						0.891
例数	21	94	89	92	275	
平均値（SD）	55.24 (40.10)	52.49 (29.06)	51.60 (28.94)	56.88 (37.50)	53.67 (32.06)	
中央値	54.0	47.5	48.0	48.0	48.0	
範囲	(2.0, 120.0)	(6.0, 156.0)	(2.0, 144.0)	(2.0, 180.0)	(2.0, 180.0)	
妊娠歴						
妊娠回数						0.285
0	5 (23.8%)	36 (38.3%)	34 (38.2%)	37 (40.2%)	107 (38.9%)	
1	7 (33.3%)	25 (26.6%)	23 (25.8%)	25 (27.2%)	73 (26.5%)	
2	4 (19.0%)	10 (10.6%)	12 (13.5%)	17 (18.5%)	39 (14.2%)	
3	4 (19.0%)	14 (14.9%)	9 (10.1%)	7 (7.6%)	30 (10.9%)	
4	0	5 (5.3%)	3 (3.4%)	4 (4.3%)	12 (4.4%)	
>4	1 (4.8%)	4 (4.3%)	8 (9.0%)	2 (2.2%)	14 (5.1%)	
経産回数						0.521
0	13 (61.9%)	68 (72.3%)	68 (76.4%)	72 (78.3%)	208 (75.6%)	
1	4 (19.0%)	12 (12.8%)	10 (11.2%)	11 (12.0%)	33 (12.0%)	
2	2 (9.5%)	11 (11.7%)	5 (5.6%)	8 (8.7%)	24 (8.7%)	
>2	2 (9.5%)	3 (3.2%)	6 (6.7%)	1 (1.1%)	10 (3.6%)	

特性	非割付け (N=21)	hCG 群				P 値 [a]
		250 µg MSJ-0011 (N=94)	500 µg MSJ-0011 (N=89)	u-hCG (N=92)	全体 (N=275)	
ART						0.655
あり	6 (28.6%)	20 (21.3%)	19 (21.3%)	17 (18.5%)	56 (20.4%)	
なし	7 (33.3%)	41 (43.6%)	39 (43.8%)	42 (45.7%)	122 (44.4%)	
不明	8 (38.1%)	33 (35.1%)	31 (34.8%)	33 (35.9%)	97 (35.3%)	

[a] P 値：生データ（初経年齢）または順位データ（不妊期間）は二元配置分散分析、不妊症の種類および ART はロジスティック回帰分析、妊娠歴および不妊症の主因は治験実施施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて算出した。

ART=生殖補助医療、SD=標準偏差、hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、hFSH=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

5.3.5.1.4 治験総括報告書 表 7 より引用

2.9.6　有効性に関する結果

有効性解析の解析対象集団は、無作為割付けおよび hCG 単回投与を実施した患者 275 名であった。この 275 名の内訳は、MSJ-0011 250 µg 群が 94 名、MSJ-0011 500 µg 群が 89 名、u-hCG 群が 92 名であった。

2.9.6.1　主要評価項目：採卵数

本試験の有効性の主要評価項目は、hCG 投与後 34～38 時間に実施した OPU における採卵数であった。

統計解析では、2 対の治療群間比較を実施し（MSJ-0011 500 µg 群と u-hCG 群の比較および MSJ-0011 500 µg 群と MSJ-0011 250 µg 群の比較）、それぞれで群間差の 90% CI を算出した。いずれの対の比較でも、採卵数の差の信頼区間の限界値が臨床許容範囲（± 3）の範囲内である場合、比較した治療群が同等であると判定した。

有効性の主要評価項目の結果を表 2.7.6- 74 に示す。投与あたりの平均採卵数は、MSJ-0011 250 µg 群で 13.60 個、MSJ-0011 500 µg 群で 14.64 個および u-hCG 群で 13.66 個であった。MSJ-0011 500 µg 群と u-hCG 群の比較では、平均採卵数の差は 0.98 であり、90% CI は（-0.775、2.729）であった。MSJ-0011 500 µg 群と MSJ-0011 250 µg 群の比較では、平均採卵数の差は 1.04 であり、90% CI は（-0.706、2.781）であった。治療が同等であると判定するには、採卵数の差の 90%CI の下限値が-3 より大きく、上限値が 3 未満でなければならない。したがって、MSJ-0011 500 µg 群と u-hCG の有効性は同等であり、また MSJ-0011 250 µg 群と MSJ-0011 500 µg 群の有効性も同等である。

表 2.7.6- 74 hCG 群別の患者あたりの採卵数（対象集団：無作為割付け後 hCG を投与した患者）：7927 試験

統計量	患者あたりの採卵数（hCG 群）		
	250 µg MSJ-0011	500 µg MSJ-0011	u-hCG
例数	94	89	92
平均値（SD）	13.60 (0.75)	14.64 (0.77)	13.66 (0.77)
中央値	12.5	14.0	13.5
範囲	(3.0, 37.0)	(4.0, 38.0)	(3.0, 29.0)
	治療の同等性		
	500 µg MSJ-0011 - u-hCG	500 µg MSJ-0011 - 250 µg MSJ-0011	
平均値の差（SEM）	0.98 (1.06)	1.04 (1.06)	
平均値の差の 90%CI	(-0.775, 2.729)	(-0.706, 2.781)	

CI=信頼区間、hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、SD=標準偏差、SEM=平均値の標準誤差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.4 治験総括報告書 表 13 より引用

2.9.6.2 hFSH 投与期の血清エストラジオール値および卵胞発育

2.9.6.2.1 血清エストラジオール値

血清 E_2 値測定用試料については、各施設の臨床検査室用試料（患者の治療管理方針決定用）だけでなく、中央検査室用試料（後向き有効性解析用）も採血した。

中央検査室で測定したベースライン（可能であれば hFSH による刺激 1 日目）、刺激 6 日目および無作為割付け直前の血清 E_2 値（pmol/L）を表 2.7.6- 75 に示す。この 3 点のいずれの測定時点でも、血清 E_2 値は hCG 群 3 群間で同程度であり、統計学的有意差は認められなかった。無作為割付けした患者全体の血清 E_2 値の中央値は、ベースライン時で 37 pmol/L（10.1 pg/mL）、刺激 6 日目で 676 pmol/L（184.1 pg/mL）であった。E_2 値は引き続き上昇し、無作為割付け直前の中央値は 5705 pmol/L（1554.1 pg/mL）であった。

非割付け 21 名の血清 E_2 値の中央値は、6 日目および無作為割付け直前のいずれの時点でも、無作為割付けした患者に比べて低値であった。

表 2.7.6- 75 無作為割付け群別に示したベースライン、刺激 6 日目および無作為割付け直前の血清エストラジオール値（pmol/L）（対象集団：hFSH 投与の全患者）：7927 試験

評価時点	統計量	非割付け (N=21)	hCG 群				
			250 µg MSJ-0011 (N=94)	500 µg MSJ-0011 (N=89)	u-hCG (N=92)	全体 (N=275)	P 値 [a]
ベースライン	例数	19	88	81	86	255	0.702
	平均値 (SD)	39.47 (6.4)	69.69 (152.2)	46.00 (20.3)	52.62 (54.9)	56.41 (95.8)	
	中央値	37.0	37.0	37.0	37.0	37.0	
	範囲	(37.0, 63.0)	(37.0, 1084.0) [b]	(37.0, 136.0)	(37.0, 504.0)	(37.0, 1084.0)	
hFSH 6 日目	例数	20	90	84	87	261	0.775
	平均値 (SD)	401.80 (485.5)	783.39 (606.3)	854.62 (764.4)	863.70 (715.0)	833.08 (694.8)	
	中央値	242.5	632.5	739.0	695.0	676.0	
	範囲	(40.0, 1946.0)	(37.0, 3691.0)	(37.0, 5580.0)	(46.0, 3366.0)	(37.0, 5580.0)	
無作為割付け直前	例数	17	92	88	91	271	0.856
	平均値 (SD)	3016.41 (4028.1)	6468.66 (3984.6)	6779.74 (4086.7)	6321.36 (3664.9)	6520.21 (3904.6)	
	中央値	1265.0	6083.5	5656.5	5380.0	5705.0	
	範囲	(97.0, 12995.0)	(1001.0, 27493.0)	(1053.0, 19687.0)	(1157.0, 16680.0)	(1001.0, 27493.0)	

[a] P 値：生データまたは順位データはモデルの仮説に応じて二元配置分散分析を用いて算出した。
[b] 測定値 1084 pmol/L（患者[redacted] は、試料チューブのラベル貼り間違えによる可能性が高い。
hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、hFSH=ヒト卵胞刺激ホルモン、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.4 治験総括報告書 表 10 より引用

2.9.6.2.2 卵胞発育

ベースライン（可能であれば hFSH による刺激 1 日目）、hFSH 刺激 6 日目および無作為割付け直前の超音波検査で 10 mm 超であった卵胞数を表 2.7.6- 76 に示す。この 3 点のいずれの測定時点でも、卵胞発育は hCG 群 3 群間で同程度であり、統計学的有意差は認められなかった。無作為割付けした患者全体における径 10 mm 超の卵胞数中央値は、ベースライン時で 0.0 個、刺激 6 日目で 2.0 個、無作為割付け直前で 13.0 個であった。

非割付け 21 名における径 10 mm 超の卵胞数中央値は、6 日目および無作為割付け直前のいずれの時点でも、無作為割付けした患者に比べて低値であった。

表 2.7.6- 76 無作為割付け群別に示したベースライン、刺激 6 日目および無作為割付け直前の径 10 mm 超の卵胞数（対象集団：hFSH 投与の全患者）：7927 試験

評価時点	統計量	非割付け (N=21)	hCG 群				
			250 µg MSJ-0011 (N=94)	500 µg MSJ-0011 (N=89)	u-hCG (N=92)	全体 (N=275)	P 値 [a]
ベースライン	例数	17	79	76	76	231	0.195
	平均値 (SD)	0.06 (0.24)	0.19 (0.51)	0.08 (0.32)	0.17 (0.47)	0.15 (0.44)	
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	範囲	(0.0, 1.0)	(0.0, 2.0)	(0.0, 2.0)	(0.0, 2.0)	(0.0, 2.0)	
hFSH 6 日目	例数	21	94	89	91	274	0.402
	平均値 (SD)	0.95 (1.72)	2.34 (3.26)	2.72 (2.95)	3.07 (3.55)	2.70 (3.27)	
	中央値	0.0	1.0	2.0	2.0	2.0	
	範囲	(0.0, 7.0)	(0.0, 23.0)	(0.0, 12.0)	(0.0, 15.0)	(0.0, 23.0)	
無作為割付け直前	例数	19	94	89	91	274	0.376
	平均値 (SD)	6.42 (7.90)	13.72 (6.32)	14.58 (6.57)	13.05 (5.19)	13.78 (6.06)	
	中央値	3.0	14.0	14.0	12.0	13.0	
	範囲	(0.0, 30.0)	(4.0, 32.0)	(4.0, 34.0)	(3.0, 26.0)	(3.0, 34.0)	

[a] P 値：順位データを二元配置分散分析により算出した。
hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、hFSH=ヒト卵胞刺激ホルモン、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.4 治験総括報告書 表 11 より引用

無作為割付け基準は「主席卵胞の平均径が 18 mm 以上であり、かつ主席卵胞以外に平均径 16 mm 以上の卵胞が 2 個以上存在する」であった。無作為割付け直前の超音波検査による平均径 16 mm 以上の卵胞数および同 18 mm 以上の卵胞数を表 2.7.6- 77 に示す。両評価項目は hCG 群 3 群間で同程度であり、統計学的有意差は認められなかった。無作為割付けした患者全体では、無作為割付け直前の 16 mm 以上の卵胞数中央値は 7.0 個、18 mm 以上の卵胞数中央値は 3.0 個であった。無作為割付け 275 名中 4 名は、径 18 mm 以上の卵胞が存在せず、1 名は卵胞データが報告されなかった。

表 2.7.6- 77 無作為割付け群別に示した無作為割付け直前の 16 mm 以上および 18 mm 以上の卵胞数（対象集団：hFSH 投与の全患者）：7927 試験

集計項目	非割付け (N=21)	hCG 群				
		250 µg MSJ-0011 (N=94)	500 µg MSJ-0011 (N=89)	u-hCG (N=92)	全体 (N=275)	P 値 [a]
16 mm 以上の卵胞数						
例数	21	94	89	91	274	0.109
平均値（SD）	1.90(1.81)	6.73(3.17)	7.74(3.54)	7.16(3.47)	7.20(3.41)	
中央値	2.0	6.0	7.0	7.0	7.0	
範囲	(0.0,6.0)	(2.0,16.0)	(2.0,18.0)	(2.0,18.0)	(2.0,18.0)	
18 mm 以上の卵胞数						
例数	21	94	89	91	274	0.299
平均値（SD）	0.90(1.22)	3.65(2.44)	4.11(2.59)	3.97(2.79)	3.91(2.61)	
中央値	1.0	3.0	4.0	3.0	3.0	
範囲	(0.0,4.0)	(0.0,10.0)	(0.0,12.0)	(0.0,17.0)	(0.0,17.0)	

[a] P 値：順位データを二元配置分散分析により算出した。
hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、hFSH=ヒト卵胞刺激ホルモン、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.4 治験総括報告書 表 12 より引用

2.9.6.3 その他の有効性評価項目

2.9.6.3.1 妊娠

本試験では、臨床的妊娠を胎嚢の確認と定義し、胎児心拍の有無は問わないこととした。生化学的妊娠は β-hCG 妊娠検査の陽性（≥10 mIU/mL）が確認された流産（または月経が発来せず）で、超音波検査で胎嚢が確認されたなかったものと定義した。

総妊娠率

hCG 群 3 群それぞれの総妊娠率を表 2.7.6- 78 に示す。総妊娠率の算出には、生化学的妊娠および臨床的妊娠の双方を含めた。これらのデータを用いた治療の比較は、ロジスティック回帰分析により実施した。

本試験で妊娠に至った患者は、無作為割付け 275 名中 112 名（40.7%）であった。総妊娠率は、MSJ-0011 250 µg 群で 39.4%、MSJ-0011 500 µg 群で 43.8%および u-hCG 群で 39.1%であった。いずれの対の比較でも、総妊娠率に統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.6- 78 hCG 群別の総妊娠率（対象集団：無作為割付け後 hCG を投与した患者）：7927 試験

集計項目	hCG 群		
	250 µg MSJ-0011 (N=94)	500 µg MSJ-0011 (N=89)	u-hCG (N=92)
総妊娠数およびその割合%			
妊娠	37 (39.4%)	39 (43.8%)	36 (39.1%)
妊娠に至らず	57 (60.6%)	50 (56.2%)	56 (60.9%)
	治療の比較		
	500 µg MSJ-0011 - u-hCG	500 µg MSJ-0011 - 250 µg MSJ-0011	
P 値 [a]	0.984	0.973	

[a] P 値：ロジスティック回帰分析。
hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.4 治験総括報告書 表 24 より引用

臨床的妊娠率

hCG 群 3 群それぞれの臨床的妊娠率を表 2.7.6- 79 に示す。

無作為割付け 275 名で臨床的妊娠を達成したのは 98 名（35.6%）であった。その内訳は、MSJ-0011 250 µg 群が 94 名中 33 名（35.1%）、MSJ-0011 500 µg 群が 89 名中 32 名（36.0%）、u-hCG 群が 92 名中 33 名（35.9%）であった。いずれの対の比較でも、臨床的妊娠率に統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.6- 79 hCG 群別の臨床的妊娠率（対象集団：無作為割付け後 hCG を投与した患者）：7927 試験

集計項目	hCG 群		
	250 µg MSJ-0011 (N=94)	500 µg MSJ-0011 (N=89)	u-hCG (N=92)
臨床的妊娠数およびその割合%			
臨床的妊娠	33 (35.1%)	32 (36.0%)	33 (35.9%)
臨床的妊娠に至らず	61 (64.9%)	57 (64.0%)	59 (64.1%)
	治療の比較		
	500 µg MSJ-0011 - u-hCG	500 µg MSJ-0011 - 250 µg MSJ-0011	
P 値 [a]	0.962	0.977	

[a] P 値：ロジスティック回帰分析。
hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.4 治験総括報告書 表 25 より引用

妊娠転帰

妊娠転帰を hCG 群別に表 2.7.6- 80 に示す。本試験では、計 112 名の妊娠が報告された。妊娠 112 名中 14 名（12.5%）は生化学的妊娠、98 名（87.5%）は臨床的妊娠であった。1 名から複数の妊娠転帰が報告される場合もあった。生児を得たのは、臨床的妊娠 98 名中 84 名（85.7%）であった。その内訳は、MSJ-0011 250 µg 群が臨床的妊娠 33 名中 29 名（87.9%）、MSJ-0011 500 µg 群が同 32 名中 27 名（84.4%）、u-hCG 群が同 33 名中 28 名（84.8%）であった。自然流産、稽留流産または子宮外妊娠による早期妊娠損失のため、生児が得られなかった患者は 14 名であった。多子出産が 33 名で報告された。その内訳は、MSJ-0011 250 µg 群で出産 29 名中 9 名（31.0%）、MSJ-0011 500 µg 群で同 27 名中 10 名（37.0%）、u-hCG 群で同 28 名中 14 名（50.0%）であった。

臨床的妊娠における自然流産率は、MSJ-0011 250 µg 群で 21.2%、MSJ-0011 500 µg 群で 18.8%および u-hCG 群で 12.1%であった。子宮外妊娠率は、MSJ-0011 250 µg 群、MSJ-0011 500 µg 群および u-hCG 群でそれぞれ 3.0%、9.4%および 9.1%であった。その他報告された妊娠転帰は、稽留流産 1 名、死産 1 名、減胎 1 名、胎嚢消失 10 名であった。その他として報告された妊娠転帰の割合は、MSJ-0011 250 µg 群で 15.2%、MSJ-0011 500 µg 群で 18.8%および u-hCG 群で 6.1%であった。いずれの対の比較でも、これらの自然流産率、子宮外妊娠率およびその他の妊娠転帰の割合について、統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.6- 80 hCG 群別の妊娠転帰（対象集団：無作為割付け後、試験治療により妊娠を達成した集団）7927 試験

妊娠転帰	hCG 群			群間差の P 値 [a]	
	250 µg MSJ-0011 (N=94)	500 µg MSJ-0011 (N=89)	u-hCG (N=92)	500 µg MSJ-0011 - u-hCG	500 µg MSJ-0011 - 250 µg r-hCG
全妊娠	37	39	36		
生化学的妊娠	4	7	3		
臨床的妊娠	33	32	33		
臨床的妊娠の全転帰 [b]	42	42	37		
子宮外妊娠				0.941	0.289
あり	1 (3.0%)	3 (9.4%)	3 (9.1%)		
なし	32 (97.0%)	29 (90.6%)	30 (90.9%)		
自然流産				0.388	0.846
あり	7 (21.2%)	6 (18.8%)	4 (12.1%)		
なし	26 (78.8%)	26 (81.3%)	29 (87.9%)		
その他				0.058	0.820
あり	5 (15.2%)	6 (18.8%)	2 (6.1%)		
なし	28 (84.8%)	26 (81.3%)	31 (93.9%)		
生児出生				0.857	0.929
あり	29 (87.9%)	27 (84.4%)	28 (84.8%)		
単胎児 [c]	20 (69.0%)	17 (63.0%)	14 (50.0%)		
双胎児 [c]	8 (27.6%)	7 (25.9%)	14 (50.0%)		
品胎児 [c]	1 (3.4%)	3 (11.1%)	0 -		
なし	4 (12.1%)	5 (15.6%)	5 (15.2%)		

[a] P 値：ロジスティック回帰分析。
[b] 1 名から複数の妊娠転帰が報告される場合もある。臨床的妊娠の転帰の割合は、臨床的妊娠数を分母として算出した。
[c] 臨床的妊娠の転帰が「生児出生あり」の臨床的妊娠数を母数として算出した。
hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.4 治験総括報告書 表 26 より引用

2.9.6.4 有効性の結論

7927 試験では計 297 名を登録し、Lupron によりダウンレギュレーションした。ダウンレギュレーションが確認され hFSH 投与期に移行した患者は、297 名中 296 名（99.7%）であった。hFSH 投与期後、275 名（92.9%）を無作為に割り付け、hCG を単回投与した。割付けの内訳は、MSJ-0011 250 µg

群が 94 名、MSJ-0011 500 μg 群が 89 名、u-hCG 10,000 USP 単位群が 92 名であった。有効性評価対象集団は、この hCG を投与した全患者 275 名であった。

人口統計学的特性およびベースライン特性はいずれも hCG 群 3 群間で同様であった。本試験に登録した患者集団は、IVF-ET 前に過排卵刺激を受ける典型的な患者集団であった。hCG 投与 275 名の年齢中央値は 32 歳、BMI 中央値は 23 kg/m^2 であり、そのほとんどは白人（80.7%）であった。不妊症の主因は、卵管因子が 59.3%、軽度の子宮内膜症が 22.9%、原因不明が 17.5%であった。hCG 投与の 275 名の不妊期間中央値は 48 ヵ月であった。hCG 投与の 76%は、未経産であった。妊娠し経産回数が 1 回以上の患者は 24%であった。経産回数が 2 回を超えた患者は 3.6%であった。ART 歴のある患者は 275 名中 56 名（20.4%）であった。

スクリーニング時のホルモン値についても、hCG 群 3 群間で差は認められなかった。血清 FSH 値、LH 値および E_2 値の中央値はそれぞれ 8.1 mIU/mL、4.3 mIU/mL、50 pg/mL であった。

FSH 投与後および無作為割付け直前の血清 E_2 値、10 mm を超える卵胞数、16 mm 以上の卵胞数、18 mm 以上の卵胞数について、hCG 群 3 群に差は認められなかった。無作為割付けした患者全体の無作為割付け直前における血清 E_2 値中央値は 5705 pmol/L、10 mm 超の卵胞数中央値は 13.0 個、16 mm 以上の卵胞数中央値は 7.0 個、18 mm 以上の卵胞数中央値は 3.0 個であった。したがって、hFSH 投与後の卵胞発育、ならびに卵胞の最終成熟および黄体化誘発を目的とした hCG 投与直前の卵胞発育について、群間差は認められなかった。

本試験の有効性の主要評価項目は、hCG 投与後 34～38 時間に実施した OPU における投与あたりの採卵数であった。採卵数は、IVF-ET 成功の重要な要素であることが示されている。これは、妊娠率から明らかである。本試験のおもな目的は、有効性の主要評価項目が、MSJ-0011 500 μg 皮下投与と u-hCG 10,000 USP 単位筋肉内投与で同等であることを示すことであった。

本試験では、いずれの対の比較でも妊娠率および妊娠転帰は同程度であり、統計学的有意差は認められなかった。本試験で妊娠に至った患者は、無作為割付け 275 名中 112 名（40.7%）であった。総妊娠率は MSJ-0011 250 μg 群で 39.4%、MSJ-0011 500 μg 群で 43.8%、u-hCG 群で 39.1%であった。臨床的妊娠率は MSJ-0011 250 μg 群で 35.1%、MSJ-0011 500 μg 群で 36.0%、u-hCG 群で 35.9%であった。

以上要約すると、IVF-ET 前に hFSH による過排卵刺激を受ける女性における卵胞の最終成熟および黄体化の誘発は、MSJ-0011 500 μg 皮下投与と u-hCG 10,000 USP 単位筋肉内投与で同等であることが示された。MSJ-0011 250 μg は、有効性の主要評価項目について MSJ-0011 500 μg と同等であることが示された。

2.9.7　安全性に関する結果

安全性評価の解析対象集団は、hFSH 投与期に移行した患者 296 名であった。hCG を単回投与した患者は、この 296 名中 280 名であった。280 名のうち、無作為割付け後に治験実施計画書に従って hCG を投与した患者が 275 名、治験実施計画書から逸脱した方法で hCG を投与した試験中止例は 5 名であった。これら 5 名の hCG 投与の内訳は、u-hCG が 4 名、MSJ-0011 250 μg が 1 名であった。この MSJ-0011 250 μg 投与の 1 名は、無作為割付けを記した封筒を開封する前に不注意により MSJ-0011 250 μg を投与したため、無作為割付けせずとみなした。hCG を投与しなかった患者は 296 名中 16 名であった。

2.9.7.1 7927 試験のすべての有害事象

2.9.7.1.1 有害事象

本試験全体を通じて、296 名中 160 名（54.1%）で計 354 件の有害事象が報告された。この 354 件のうち、hCG 投与前の有害事象は 88 件（50 名）、hCG 投与後の有害事象は 266 件（132 名）であった。hCG 投与後に有害事象を発現した 132 名の内訳は、MSJ-0011 250 µg 群が 95 名中 44 名（46.3%）、MSJ-0011 500 µg 群が 89 名中 51 名（57.3%）、u-hCG 群が 96 名中 37 名（38.5%）であった。hCG 投与後に記録された全有害事象を、hCG 群別に表 2.7.6- 81 に示す。

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。

hCG 投与後に報告された有害事象は計 266 件であった。最もよくみられた有害事象の器官別大分類（J-ART）は、「胃腸系」および「女性生殖器系」であった。胃腸系の有害事象を経験した患者の割合は、MSJ-0011 250 µg 群（95 名中 17 名、17.9%）および u-hCG 群（96 名中 16 名、16.7%）に比べて、MSJ-0011 500 µg 群（89 名中 19 名、21.3%）で若干高値であった。女性生殖器系の有害事象を経験した患者の割合は、MSJ-0011 250 µg 群で 11.6%、u-hCG 群で 11.5%であったのに対し、MSJ-0011 500 µg 群で 19.1%であった。

最もよくみられた（全患者の 10%超で報告された）有害事象は術後痛および悪心であり、発現割合はそれぞれ 12.1%および 10.4%であった。これらの有害事象の発現割合は、MSJ-0011 250 µg 群および u-hCG 群に比べて、MSJ-0011 500 µg 群で若干高かった。その他よく報告された（全患者の 5%超で報告された）有害事象は、腹痛（9.3%）および嘔吐（6.1%）であった。OHSS 報告数は、MSJ-0011 250 µg 群で 3 名（3.2%）、MSJ-0011 500 µg 群で 8 名（9.0%）、u-hCG 群で 3 名（3.1%）であった。

本試験で報告された有害事象の種類は、不妊治療として IVF-ET 関連手技を実施した患者集団で予測されるものであった。

表 2.7.6- 81 hCG 投与後に報告された全有害事象（J-ART 器官別大分類および基本語）の hCG 群別発現例数および発現件数（対象集団：hCG 投与の全患者）：7927 試験

器官別大分類 基本語	hCG 投与							
	250 µg MSJ-0011 (N=95)		500 µg MSJ-0011 (N=89)		u-hCG (N=96)		全体 (N=280)	
	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数
少なくとも 1 件の有害事象を経験した患者	44 (46.3%)	93	51 (57.3%)	101	37 (38.5%)	72	132 (47.1%)	266
消化管障害	17 (17.9%)	30 (32.3%)	19 (21.3%)	34 (33.7%)	16 (16.7%)	27 (37.5%)	52 (18.6%)	91 (34.2%)
悪心	8 (8.4%)	8 (8.6%)	13 (14.6%)	15 (14.9%)	8 (8.3%)	8 (11.1%)	29 (10.4%)	31 (11.7%)
腹痛	8 (8.4%)	12 (12.9%)	10 (11.2%)	11 (10.9%)	8 (8.3%)	8 (11.1%)	26 (9.3%)	31 (11.7%)
嘔吐	5 (5.3%)	5 (5.4%)	7 (7.9%)	8 (7.9%)	5 (5.2%)	5 (6.9%)	17 (6.1%)	18 (6.8%)
放屁	2 (2.1%)	2 (2.2%)	0	0	2 (2.1%)	2 (2.8%)	4 (1.4%)	4 (1.5%)
下痢	2 (2.1%)	2 (2.2%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
便秘	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
消化不良	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
痔核	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
しゃっくり	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
女性生殖（器）障害	11 (11.6%)	13 (14.0%)	17 (19.1%)	18 (17.8%)	11 (11.5%)	12 (16.7%)	39 (13.9%)	43 (16.2%)
卵巣過剰刺激	3 (3.2%)	4 (4.3%)	8 (9.0%)	8 (7.9%)	3 (3.1%)	3 (4.2%)	14 (5.0%)	15 (5.6%)
月経中間期出血	2 (2.1%)	2 (2.2%)	4 (4.5%)	4 (4.0%)	4 (4.2%)	4 (5.6%)	10 (3.6%)	10 (3.8%)
子宮外妊娠	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	2 (2.0%)	2 (2.1%)	2 (2.8%)	5 (1.8%)	5 (1.9%)
女性乳房痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	2 (2.1%)	2 (2.8%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
腟出血	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)
子宮頸部病変	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
月経困難症	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
白帯下	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
卵巣障害	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
子宮出血	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腟炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
子宮障害 NOS	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腟部不快感	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
二次用語	11 (11.6%)	11 (11.8%)	14 (15.7%)	14 (13.9%)	9 (9.4%)	9 (12.5%)	34 (12.1%)	34 (12.8%)
術後痛	11 (11.6%)	11 (11.8%)	14 (15.7%)	14 (13.9%)	9 (9.4%)	9 (12.5%)	34 (12.1%)	34 (12.8%)
一般的全身障害	7 (7.4%)	9 (9.7%)	6 (6.7%)	7 (6.9%)	9 (9.4%)	9 (12.5%)	22 (7.9%)	25 (9.4%)
疼痛	4 (4.2%)	4 (4.3%)	2 (2.2%)	2 (2.0%)	4 (4.2%)	4 (5.6%)	10 (3.6%)	10 (3.8%)
背部痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
発熱	2 (2.1%)	2 (2.2%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)

器官別大分類 基本語	hCG 投与							
	250 µg MSJ-0011 (N=95)		500 µg MSJ-0011 (N=89)		u-hCG (N=96)		全体 (N=280)	
	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数
腹部腫脹	0	0	0	0	2 (2.1%)	2 (2.8%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)
疲労	0	0	2 (2.2%)	2 (2.0%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)
蒼白	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
失神	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ほてり	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
倦怠感	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
インフルエンザ様症候群	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
中枢・末梢神経系障害	6 (6.3%)	6 (6.5%)	5 (5.6%)	5 (5.0%)	4 (4.2%)	4 (5.6%)	15 (5.4%)	15 (5.6%)
頭痛	3 (3.2%)	3 (3.2%)	3 (3.4%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	1 (1.4%)	7 (2.5%)	7 (2.6%)
浮動性めまい	2 (2.1%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)	2 (2.0%)	2 (2.1%)	2 (2.8%)	6 (2.1%)	6 (2.3%)
片頭痛	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
錯感覚	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
適用部位障害	5 (5.3%)	6 (6.5%)	5 (5.6%)	7 (6.9%)	1 (1.0%)	1 (1.4%)	11 (3.9%)	14 (5.3%)
注射部位疼痛	2 (2.1%)	2 (2.2%)	3 (3.4%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	1 (1.4%)	6 (2.1%)	6 (2.3%)
注射部位反応	2 (2.1%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)	2 (2.0%)	0	0	4 (1.4%)	4 (1.5%)
注射部位内出血	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)
注射部位炎症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
注射部位腫瘤	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚・皮膚付属器障害	3 (3.2%)	3 (3.2%)	2 (2.2%)	2 (2.0%)	4 (4.2%)	4 (5.6%)	9 (3.2%)	9 (3.4%)
発疹	3 (3.2%)	3 (3.2%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.4%)	5 (1.8%)	5 (1.9%)
そう痒症	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚障害	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
多汗	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚冷湿	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
精神障害	3 (3.2%)	3 (3.2%)	3 (3.4%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	1 (1.4%)	7 (2.5%)	7 (2.6%)
情動不安定	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)
不眠症	2 (2.1%)	2 (2.2%)	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)
錯乱	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
うつ病	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
神経過敏	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
呼吸器系障害	3 (3.2%)	3 (3.2%)	2 (2.2%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.4%)	6 (2.1%)	6 (2.3%)
上気道感染	2 (2.1%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.4%)	4 (1.4%)	4 (1.5%)
咳嗽	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
呼吸困難	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
泌尿器系障害	4 (4.2%)	4 (4.3%)	1 (1.1%)	2 (2.0%)	0	0	5 (1.8%)	6 (2.3%)
排尿困難	2 (2.1%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	3 (1.1%)	3 (1.1%)

器官別大分類 基本語	hCG 投与							
	250 μg MSJ-0011 (N=95)		500 μg MSJ-0011 (N=89)		u-hCG (N=96)		全体 (N=280)	
	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数
尿失禁	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
アルブミン尿	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
排尿頻回	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
心拍数・心リズム障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	2 (2.1%)	2 (2.8%)	4 (1.4%)	4 (1.5%)
不整脈	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)
動悸	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
頻脈	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
抵抗機構障害	2 (2.1%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.4%)	4 (1.4%)	4 (1.5%)
性器モニリア症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
単純ヘルペス	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
白血球・網内系障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	2 (2.0%)	0	0	3 (1.1%)	3 (1.1%)
白血球増加症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)
白血球減少症	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
視覚障害	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
結膜炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
内分泌障害	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
甲状腺腫	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
心・血管障害（一般）	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
心雑音	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
赤血球障害	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
貧血	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
新生物（腫瘍）	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
乳腺線維腺症	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.4 治験総括報告書 表 28 より引用

hCG 投与後に報告された有害事象の発現例数および発現件数を、治験薬との因果関係ごと hCG 群別に表 2.7.6- 82 に示す。

表 2.7.6- 82 hCG 投与後に報告された全有害事象の関連性別および hCG 群別の発現例数および発現件数（対象集団：hCG 投与の全患者）：7927 試験

hCG 群	治験薬との因果関係					
	関連なし		関連あるかもしれない		おそらく関連あり	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
MSJ-0011 250 µg 群、95 名 発現例数 44 名 発現件数 93 件	25 (26.3%)	46 (49.5%)	22 (23.2%)	36 (38.7%)	9 (9.5%)	11 (11.8%)
MSJ-0011 500 µg 群、89 名 発現例数 51 名 発現件数 101 件	28 (31.5%)	50 (49.5%)	21 (23.6%)	36 (35.6%)	11 (12.4%)	15 (14.9%)
u-hCG 群、96 名 発現例数 37 名 発現件数 72 件	21 (21.9%)	36 (50.0%)	20 (20.8%)	29 (40.3%)	7 (7.3%)	7 (9.7%)

hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.4 治験総括報告書 表 30 より引用

最もよくみられた治験薬関連事象は、腹痛、術後痛、卵巣過剰刺激症候群、および悪心であった。

2.9.7.1.2 死亡、その他の重篤な有害事象および他の臨床的に重要な有害事象

本試験に登録し、hFSH を少なくとも 1 回投与した患者 296 名中 12 名（4.1%）で、本試験中に重篤な有害事象が発現した。死亡は報告されなかった。この 12 名中 2 名は、重篤な有害事象のために試験を中止した。有害事象により試験を中止した患者は、これら以外に報告されなかった。

本試験中で重篤な有害事象が報告された患者 12 名を、表 2.7.6- 83 に示す。

表 2.7.6- 83　　hCG 投与後に重篤な有害事象が報告された全患者の一覧：7927 試験

治療群	患者番号	集計用語	医師記載用語	重症度	治験薬との因果関係	発現日[a]	回復日[a]	発現期間（日）	治験薬の対応[b]	併用薬の有無
250 μg MSJ-0011	[redacted]	子宮外妊娠	子宮外妊娠（右卵管）	生命を脅かす	関連があるかもしれない	37	38	2	対応なし	なし
250 μg MSJ-0011	[redacted]	腹痛	腹痛	中等度	関連があるかもしれない	2	2	1	対応なし	あり
250 μg MSJ-0011	[redacted]	卵巣過剰刺激	軽度～中等度の卵巣過剰刺激症候群、悪心、嘔吐、下痢、骨盤痛	中等度	関連があるかもしれない	7	15	9	対応なし	あり
500 μg MSJ-0011	[redacted]	血管迷走神経性反応	採卵後の低血圧および浮動性めまい。血管迷走神経性反応によると思われる。	中等度	関連なし	2	2	1	対応なし	あり
500 μg MSJ-0011	[redacted]	卵巣過剰刺激	過剰刺激	重度	おそらく関連あり	5	11	7	対応なし[b]	あり
500 μg MSJ-0011	[redacted]	子宮外妊娠	左子宮外妊娠	中等度	関連なし	26	26	1	対応なし	あり
500 μg MSJ-0011	[redacted]	卵巣過剰刺激	卵巣過剰刺激症候群	重度	おそらく関連あり	17	継続中	–	対応なし	なし
500 μg MSJ-0011	[redacted]	卵巣障害	卵巣捻転	生命を脅かす	関連なし	36	36	1	対応なし	なし
500 μg MSJ-0011	[redacted]	子宮外妊娠	子宮外妊娠	重度	関連なし	42	83	42	対応なし	あり
500 μg MSJ-0011	[redacted]	卵巣過剰刺激	卵巣過剰刺激症候群	中等度	おそらく関連あり	4	10	7	対応なし[b]	あり
u-hCG	[redacted]	子宮外妊娠	左子宮外妊娠	重度	関連なし	32	継続中	–	対応なし	なし
u-hCG	[redacted]	子宮外妊娠	子宮外妊娠	重度	関連があるかもしれない	40	継続中	–	対応なし	なし

[a]　hCG 投与日からの日数。
[b]　治験薬投与への対応。2 名の患者 [redacted] および [redacted] は当該事象により治験薬投与を中止した。
hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.4 治験総括報告書 表 32 より引用

本試験中に重篤な有害事象を発現した患者 12 名の内訳は、MSJ-0011 250 μg 群が 3 名（3.2%）、MSJ-0011 500 μg 群が 7 名（7.9%）、u-hCG 群が 2 名（2.1%）であった。重篤な有害事象により試験を中止した 2 名はいずれも MSJ-0011 500 μg 群であった。有害事象により試験を中止した患者は、これら以外に報告されなかった。

最もよくみられた重篤な有害事象は、子宮外妊娠（5 名）および OHSS（4 名）であった。その他の重篤な有害事象は、腹痛、卵巣捻転および OPU 後の血管迷走神経性反応であり、それぞれ 1 名ずつで報告された。子宮外妊娠の発現割合は hCG 群 3 群間で同程度であり、MSJ-0011 250 μg 群で 1 名（1.1%）、MSJ-0011 500 μg 群で 2 名（2.2%）、u-hCG 群で 2 名（2.1%）であった。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（95名中1名、1.1%）およびu-hCG群（96名中0名）に比べて、MSJ-0011 500 μg群で高値であった（89名中3名、3.4%）。

治験薬と関連があるかもしれないまたは多分関連ありと判断された重篤な有害事象は12件中7件であり、その内訳はOHSSが4件、子宮外妊娠が2件、腹痛が1件であった。重篤な有害事象の重症度は、中等度が12件中5件、重度が5件（子宮外妊娠3件およびOHSS2件）であり、2件（子宮外妊娠1件および卵巣捻転1件）は治験責任医師による評価で生命を脅かすと判断された。

重篤な有害事象として報告されたOHSS発現のうち2名（いずれもMSJ-0011 500 μg群）は、同事象により試験を中止した。この2名は重症度が異なっていたが（中等度1名、重度1名）双方共に治験薬と多分関連ありと判断された。

2.9.7.1.3　死亡、その他の重篤な有害事象および他の特に重要な有害事象の叙述

MSJ-0011 250 μg群

患者[redacted]（製造管理番号[redacted]USA）：3[redacted]歳、未経産。卵管因子による原発性不妊症で、不妊期間は50ヵ月であった。治験実施計画書に従ってダウンレギュレーションおよび卵巣刺激を実施し、複数の卵胞発育を促した。19[redacted]年2月19日に無作為割付けし、MSJ-0011 250 μgを皮下投与した。β-hCG値は*同年3月5日に92 mIU/mLであった。*同年3月7日に243 mIU/mLへの上昇を確認した。*同年3月26日に腟出血の訴えがあり、経腟超音波検査により子宮外妊娠（未破裂右卵管妊娠）および胎児心拍を確認した。*同年3月27日に腹腔鏡手術により子宮外妊娠部位を摘出した。回復は良好であり、合併症はなかった。本事象は外科手術を伴う入院が必要であったため、治験責任医師により重篤かつ生命を脅かす事象であると判断された。ショックまたは卵管切迫破裂の徴候は認められなかった。本事象は、治験責任医師による評価で、治験薬と関連があるかもしれないと判断された。

患者[redacted]（製造管理番号[redacted]USA）：3[redacted]歳、未経産。原因不明の原発性不妊症であり、不妊期間は35ヵ月であった。治験実施計画書に従ってダウンレギュレーションおよび卵巣刺激を実施し、複数の卵胞発育を促した。19[redacted]年8月21日に無作為割付けし、MSJ-0011 250 μgを皮下投与した。投与後同日中に嘔吐を伴う腹痛が発現し、救急室を受診した。中等度の腹痛のため、一晩入院となった。症状が軽快した翌日早朝に退院した。本事象は、治験責任医師による評価で、治験薬と関連があるかもしれないと判断された。

患者[redacted]（製造管理番号[redacted]USA）：3[redacted]歳、未経産。軽度の子宮内膜症を伴う原発性不妊症であり、不妊期間は39ヵ月であった。治験実施計画書に従ってダウンレギュレーションおよび卵巣刺激を実施し、複数の卵胞発育を促した。19[redacted]年5月14日に無作為割付けし、MSJ-0011 250 μgを皮下投与した。*同年5月21日に、中等度の卵巣過剰刺激の症状として悪心、嘔吐および腹部膨満が認められた。症状悪化に伴い、モニタリングのため*同年5月23日に入院となった。入院経過は良好であり、*同年5月25日に退院した。本事象は、治験責任医師による評価で、重症度が中等度であり、治験薬と多分関連ありと判断された。

MSJ-0011 500 μg 群

患者[redacted]（製造管理番号[redacted]USA）：2[redacted]歳、未経産。軽度の子宮内膜症を伴う続発性不妊症であり、不妊期間は 48 ヵ月であった。治験実施計画書に従ってダウンレギュレーションおよび卵巣刺激を実施し、複数の卵胞発育を促した。19[redacted]年 9 月 28 日に MSJ-0011 500 μg を皮下投与し、その翌日に経膣超音波ガイド下穿刺により採卵した。この手技に伴って投与した薬剤は、デメロール、フェネルガン、ベルセド、リドカインおよびエピネフリンであった。採卵終了直後に、頭部ふらふら感を伴った血管迷走神経性反応および低血圧が認められた。*同年 9 月 29 日に入院となり、点滴を施行した。*同年 9 月 30 日に退院した。本事象は、治験責任医師による評価で、重症度は中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。

患者[redacted]（製造管理番号[redacted]USA）：3[redacted]歳、2 妊 2 産。卵管因子による続発性不妊症であり、不妊期間は 72 ヵ月であった。治験実施計画書に従ってダウンレギュレーションおよび卵巣刺激を実施し、複数の卵胞発育を促した。19[redacted]年 1 月 20 日に MSJ-0011 500 μg を皮下投与し、*同年 1 月 22 日に経膣超音波ガイド下穿刺により採卵した。*同年 1 月 24 日に、重度の卵巣過剰刺激の徴候として、卵巣腫大、腹部膨満、悪心および重度の腹痛が認められた。*同年 1 月 24 日に入院となり、同 25 日に退院した。胚移植は施行しなかった。胚のほとんどを凍結し、本患者を本試験から除外した。本事象は、治験責任医師による評価で、重症度は重度であり、治験薬と多分関連ありと判断された。

患者[redacted]（製造管理番号[redacted]USA）：2[redacted]歳、未経産。軽度の子宮内膜症を伴う原発性不妊症であり、不妊期間は 132 ヵ月であった。治験実施計画書に従ってダウンレギュレーションおよび卵巣刺激を実施し、複数の卵胞発育を促した。19[redacted]年 5 月 5 日に無作為割付けし、MSJ-0011 500 μg を皮下投与した。β-hCG 値は*同年 5 月 21 日に 98 mIU/mL であった。*同年 5 月 23 日に 234 mIU/mL への上昇を確認した。*同年 5 月 30 日の経膣超音波検査では、子宮内に胎嚢が確認できず、極微量の骨盤液貯留を認めた。患者は左下腹部痛を訴えていた。β-hCG 値は 6027 mIU/mL であった。子宮外妊娠が疑われ、同日に施行した腹腔鏡手術により子宮外妊娠を確認した。左子宮外妊娠部位を摘出した。6 月 13 日の超音波検査で、子宮内単胎妊娠および胎児心拍を確認した。同妊娠は、合併症なく継続中である。本事象は、治験責任医師による評価で、重症度が中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。

患者[redacted]（製造管理番号[redacted]USA）：3[redacted]歳、6 妊 2 産。子宮外妊娠および自然流産の既往あり。卵管疾患を伴う続発性不妊症であり、不妊期間は 60 ヵ月であった。治験実施計画書に従ってダウンレギュレーションおよび卵巣刺激を実施し、複数の卵胞発育を促した。19[redacted]年 3 月 12 日に無作為割付けし、MSJ-0011 500 μg を皮下投与した。β-hCG 値は*同年 3 月 28 日に 171 mIU/mL であった。2 回目の測定は実施されなかった。重度の OHSS の症状として、腹部膨満、腹痛、悪心、体重増加が認められ、短期入院が必要となった。*同年 4 月 22 日に試験への参加を中止したが、OHSS が継続しており、*同年 5 月 5 日に入院となった。本事象は、「試験後の有害事象」の項で後述する。この OHSS は、治験責任医師による評価で、重症度が重度であり、治験薬と多分関連ありと判断された。

患者[redacted]（製造管理番号[redacted]USA）：2[redacted]歳、未経産。卵管疾患を伴う続発性不妊症であり、不妊期間は 27 ヵ月であった。治験実施計画書に従ってダウンレギュレーションおよび卵巣刺激を実施し、複数の卵胞発育を促した。19[redacted]年 1 月 23 日に無作為割付けし、MSJ-0011 500 μg を皮下

投与した。*同年 2 月 10 日および 12 日に、β-hCG 値の上昇を確認した。*同年 2 月 27 日に左下腹部痛を急性発症し、発症後 2～3 時間で悪化した。超音波検査で、多発性嚢胞を伴った左卵巣腫大を確認した。腹腔鏡手術により卵巣捻転を確認し、腹腔鏡下で捻転を整復した。一晩観察し、翌日退院となった。その後、問題なく妊娠継続中である。本事象は、治験責任医師による評価で、生命を脅かす事象であり、治験薬と関連なしと判断された。

患者[redacted]（製造管理番号[redacted]USA）：3[redacted]歳、未経産。子宮外妊娠の既往あり。卵管疾患を伴う続発性不妊症であり、不妊期間は 36 ヵ月であった。治験実施計画書に従ってダウンレギュレーションおよび卵巣刺激を実施し、複数の卵胞発育を促した。19[redacted]年 7 月 6 日に無作為割付けし、MSJ-0011 500 μg を皮下投与した。β-hCG 値は*同年 7 月 21 日に 30 mIU/mL であった。*同年 7 月 23 日に 97 mIU/mL への上昇を確認した。*同年 8 月 16 日に、経膣超音波検査により子宮外妊娠（右副角妊娠）および胎児心拍を確認した。*同年 8 月 16 日に、メトトレキサートを筋肉内投与した。1 週間後の追跡検査で、β-hCG 上昇および子宮外妊娠の成長を確認した。*同年 8 月 23 日に、メトトレキサートの 2 回目投与として、超音波ガイド下で胎嚢にメトトレキサートを直接注入した。*同年 9 月 26 日の β-hCG 値は 1.1 mIU/mL であり、実質的に陰性であった。本事象は、治験責任医師による評価で、重症度が重度であり、治験薬と関連なしと判断された。

患者[redacted]（製造管理番号[redacted]USA）：2[redacted]歳、未経産。卵管疾患を伴う続発性不妊症であり、不妊期間は 47 ヵ月であった。治験実施計画書に従ってダウンレギュレーションおよび卵巣刺激を実施し、複数の卵胞発育を促した。19[redacted]年 2 月 4 日に無作為割付けし、MSJ-0011 500 μg を皮下投与した。*同年 2 月 7 日に、中等度の卵巣過剰刺激の症状として悪心、嘔吐および腹痛が認められた。症状が速やかに悪化したため、同日に入院となった。入院経過は良好であり、*同年 2 月 10 日に退院した。本患者は、本事象のため本試験から除外した。本事象は、治験責任医師による評価で、重症度が中等度であり、治験薬と多分関連ありと判断された。

u-hCG 群

患者[redacted]（製造管理番号[redacted]USA）：3[redacted]歳、未経産。子宮外妊娠の既往あり。卵管疾患を伴う続発性不妊症であり、不妊期間は 21 ヵ月であった。治験実施計画書に従ってダウンレギュレーションおよび卵巣刺激を実施し、複数の卵胞発育を促した。19[redacted]年 6 月 17 日に無作為割付けし、u-hCG 10,000 USP 単位を投与した。β-hCG 値は*同年 7 月 8 日に 736 mIU/mL であった。*同年 7 月 12 日に 1388 mIU/mL への上昇を確認した。*同年 7 月 18 日の経膣超音波検査により、子宮外妊娠（未破裂左卵管妊娠）を確認し、*同年 7 月 19 日に卵管開口術により除去した。本事象は、治験責任医師による評価で、重症度が重度であり、治験薬と関連なし／関連ないらしいと判断された。

患者[redacted]（製造管理番号[redacted]USA）：3[redacted]歳、未経産。軽度の子宮内膜症を伴う原発性不妊症であり、不妊期間は 120 ヵ月であった。治験実施計画書に従ってダウンレギュレーションおよび卵巣刺激を実施し、複数の卵胞発育を促した。19[redacted]年 1 月 19 日に無作為割付けし、u-hCG 10,000 USP 単位を投与した。β-hCG 値は*同年 2 月 5 日に 23 mIU/mL であった。*同年 2 月 7 日に 51 mIU/mL への上昇を確認した。*同年 2 月 27 日の経膣超音波検査により、子宮外妊娠（未破裂左卵管妊娠）を確認した。*同年 3 月 4 日に、腹腔鏡手術により子宮外妊娠部を摘出した。入院は不要であった。本事象は、治験責任医師による評価で、重症度が重度であり、治験薬と関連があるかもしれないと判断された。

2.9.7.1.4 臨床検査

ベースライン時および最終測定時点のデータが得られた hFSH 投与の全 296 名の臨床検査値の要約統計量を表 2.7.6-84（血液生化学的検査）および表 2.7.6-85（血液学的検査）に示す。同表に示すように、評価した臨床検査値のいずれでも、ベースライン時からの変化量の平均値および中央値は小さく、臨床的に重要ではなかった。またいずれの臨床検査値でも、ベースライン時からの変化量について、治療群間に臨床的に意義のある差は認められなかった。

血液生化学的臨床検査値は、いずれの検査項目でも平均変化量が小さく、ほとんどの値で変化量の中央値が 0 近辺であった。

白血球数平均値の増加（増加量：$2.25x10^3/\mu L$）が認められた。hCG 群 3 群で同様の増加が認められた。白血球分画では、好中球（%）の平均値が 6.9%増加し、リンパ球（%）の平均値が 6.7%減少した。これらの変化も 3 群全群で観察された。血小板数平均値の増加（増加量：$53.5x10^6/mL$）が認められた。hCG 群 3 群で同様の増加が認められた。これら以外に、血液学的臨床検査値に注目すべき変化はみられなかった。

表 2.7.6- 84 血液生化学的検査：ベースライン値およびベースライン時から最終測定時点までの変化量の平均値および中央値（対象集団：hFSH 投与の全患者）：7927 試験

項目（単位）	来院 [a]	全登録患者（N=296）			
		例数	平均値（SD）	中央値	範囲
ナトリウム（mEq/L）	ベースライン	296	138.50 (2.34)	138.0	(131.0, 145.0)
	最終	280	137.97 (2.99)	138.0	(126.0, 147.0)
	変化量	280	-0.48 (3.55)	0.0	(-11.0, 12.0)
カリウム（mEq/L）	ベースライン	295	4.06 (0.36)	4.0	(3.3, 6.8)
	最終	275	4.16 (0.61)	4.1	(3.3, 12.3)
	変化量	274	0.11 (0.67)	0.0	(-2.5, 8.6)
血糖（mg/dL）	ベースライン	295	85.63 (12.56)	84.0	(41.0, 153.0)
	最終	275	86.21 (16.92)	86.0	(42.0, 224.0)
	変化量	274	0.51 (18.70)	-1.0	(-65.0, 125.0)
クレアチニン（mg/dL）	ベースライン	296	0.69 (0.11)	0.7	(0.4, 1.1)
	最終	280	0.68 (0.11)	0.7	(0.4, 1.0)
	変化量	280	-0.00 (0.11)	0.0	(-0.4, 0.4)
カルシウム（mg/dL）	ベースライン	296	9.13 (0.37)	9.1	(8.3, 10.5)
	最終	280	9.14 (0.40)	9.2	(7.2, 10.8)
	変化量	280	0.01 (0.44)	0.0	(-2.0, 1.4)
総蛋白（g/dL）	ベースライン	296	7.32 (0.45)	7.3	(6.1, 9.4)
	最終	280	7.33 (0.48)	7.3	(5.4, 9.0)
	変化量	280	0.01 (0.50)	0.0	(-1.7, 1.6)
アルカリホスファターゼ（IU/L）	ベースライン	296	61.36 (18.21)	58.0	(18.0, 149.0)
	最終	279	63.47 (19.86)	61.0	(18.0, 184.0)
	変化量	279	2.41 (13.74)	2.0	(-50.0, 102.0)
総ビリルビン（mg/dL）	ベースライン	296	0.53 (0.24)	0.5	(0.2, 1.6)
	最終	280	0.47 (0.19)	0.4	(0.2, 1.5)
	変化量	280	-0.06 (0.19)	0.0	(-0.9, 0.8)
ALT（IU/L）	ベースライン	296	15.71 (7.79)	14.0	(5.0, 77.0)
	最終	280	20.37 (14.33)	16.5	(2.0, 150.0)
	変化量	280	4.58 (13.83)	2.0	(-44.0, 134.0)
コレステロール（mg/dL）	ベースライン	296	175.19 (33.27)	171.0	(95.0, 377.0)
	最終	280	179.85 (36.30)	176.0	(93.0, 389.0)
	変化量	280	5.14 (23.96)	5.0	(-69.0, 159.0)
尿 pH	ベースライン	295	5.43 (0.73)	5.0	(5.0, 8.0)
	最終	268	5.31 (0.65)	5.0	(5.0, 8.0)
	変化量	267	-0.10 (0.95)	0.0	(-3.0, 3.0)

[a] ベースライン：Lupron 投与開始直前の値
ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、hFSH=ヒト卵胞刺激ホルモン、SD=標準偏差
5.3.5.1.4 治験総括報告書 表 33 より引用

表 2.7.6- 85 血液学的検査：ベースライン値およびベースライン時から最終測定時点までの変化量の平均値および中央値（対象集団：hFSH 投与の全患者）：7927 試験

項目（単位）	来院[a]	全登録患者（N=296）			
		例数	平均値（SD）	中央値	範囲
赤血球数（m/µL）	ベースライン	289	4.37 (0.31)	4.4	(3.6, 5.3)
	最終	276	4.35 (0.33)	4.3	(3.5, 5.5)
	変化量	269	-0.02 (0.28)	0.0	(-0.9, 1.0)
白血球数（k/µL）	ベースライン	289	6.01 (1.75)	5.9	(2.0, 13.7)
	最終	276	8.22 (2.76)	7.6	(3.3, 20.9)
	変化量	269	2.25 (2.78)	1.7	(-5.1, 17.4)
ヘモグロビン（Hb）（g/dL）	ベースライン	289	13.19 (0.85)	13.2	(9.8, 15.3)
	最終	276	13.11 (0.87)	13.1	(10.7, 15.9)
	変化量	269	-0.07 (0.78)	-0.1	(-2.2, 2.7)
ヘマトクリット（Hct）（%）	ベースライン	289	39.01 (2.86)	39.0	(30.6, 46.6)
	最終	276	38.89 (2.89)	38.8	(30.8, 47.5)
	変化量	269	-0.07 (3.09)	-0.1	(-10.1, 9.2)
好中球（%）	ベースライン	289	60.00 (8.63)	61.0	(23.8, 84.4)
	最終	276	66.92 (9.05)	67.7	(34.3, 91.4)
	変化量	269	6.92 (10.44)	6.9	(-30.7, 45.6)
リンパ球（%）	ベースライン	289	31.15 (7.99)	30.5	(8.7, 70.1)
	最終	276	24.53 (7.86)	23.7	(4.9, 59.1)
	変化量	269	-6.66 (9.44)	-6.3	(-43.4, 32.0)
単球（%）	ベースライン	289	6.04 (1.55)	5.9	(3.2, 14.4)
	最終	276	5.67 (1.39)	5.6	(3.0, 10.5)
	変化量	269	-0.30 (1.62)	-0.3	(-5.5, 3.7)
好酸球（%）	ベースライン	289	1.93 (1.27)	1.6	(0.1, 7.5)
	最終	276	2.08 (1.65)	1.6	(0.2, 10.2)
	変化量	269	0.10 (1.67)	0.0	(-4.7, 7.9)
好塩基球（%）	ベースライン	289	0.86 (0.38)	0.8	(0.0, 2.3)
	最終	276	0.79 (0.41)	0.7	(0.0, 2.4)
	変化量	269	-0.06 (0.47)	-0.1	(-1.5, 1.7)
血小板数（k/µL）	ベースライン	288	262.05 (54.47)	256.0	(146.0, 481.0)
	最終	276	314.82 (71.67)	307.5	(170.0, 545.0)
	変化量	268	53.45 (54.84)	46.0	(-70.0, 243.0)

[a] ベースライン：Lupron 投与開始直前の値
hFSH=ヒト卵胞刺激ホルモン、SD=標準偏差
5.3.5.1.4 治験総括報告書 表 34 より引用

2.9.7.1.4.1　個々の臨床的に重要な異常

個々の患者［296 名中 10 名（3.4%）］で臨床的に重要な異常が報告された。このうち 6 名の異常は、因果関係の評価で、既存の異常または治験薬と関連ないらしいと判断された。他 4 名（1.4%）の異常は、治験責任医師による評価で、治験薬と関連があるかもしれない、または多分関連ありと判断された。これら 4 名の内訳は、MSJ-0011 250 μg 群が 95 名中 1 名（1.1%）、MSJ-0011 500 μg 群が 89 名中 2 名（2.2%）、u-hCG 群が 96 名中 1 名（1.0%）であった。治験責任医師により臨床的に重要であると判断された治験薬に関連した臨床検査異常で、よく報告された異常は、白血球数増加（3 名）、好中球数増加（2 名）および血小板数増加（2 名）であった。その他にも、カリウム増加、アルカリホスファターゼ増加、ALT 増加、総蛋白低下およびアルブミン尿が認められた。3 名は OHSS 併発と診断された。これら 4 名の叙述を以下に示す。

MSJ-0011 250 μg 群

患者[redacted]: 3[redacted]歳女性、身長 67 インチ、体重 145 ポンド。卵管疾患による続発性不妊症であった。試験前の臨床検査値は正常であった。MSJ-0011 250 μg 群に無作為割付けし、IVF-ET を施行したが、妊娠には至らなかった。試験後の臨床検査で尿蛋白が 1+であった。本事象は、治験責任医師による評価で、治験薬と関連があるかもしれないと判断された。発現日の 57 日後に本事象の消失を確認した。

MSJ-0011 500 μg 群

患者[redacted]: 3[redacted]歳女性、身長 61 インチ、体重 105 ポンド。特記すべき既往歴はなく、原因不明な原発性不妊症であった。試験前（19[redacted]年 12 月 26 日）の臨床検査値は、白血球数減少（3.54 k/mm^3、正常範囲 4.36～10.74 k/mm^3）を除いて正常であった。本試験に登録し、MSJ-0011 500 μg 群に無作為割付けし、IVF-ET を施行した結果、妊娠に至った。試験後の理学的検査で、軽度の卵巣過剰刺激を確認した。同日に実施した臨床検査では、白血球数増加（20.9 k/mm^3、正常範囲 4.36～10.74 k/mm^3）、好中球増加（79.8%、正常範囲 40.5%～75.0%）、血小板増加（415 k/mm^3、正常範囲 130～394 k/mm^3）およびカリウム増加（5.8 mEq/L、正常範囲 3.4～5.4 mEq/L）に加え、リンパ球減少（10.8%、正常範囲 15.4%～48.5%）も認めた。これらの臨床検査異常は、卵巣過剰刺激に伴う異常と一致すると考えられた。そのためこれらの異常は、治験責任医師による評価で、治験薬と関連があるかもしれないと判断された。

患者[redacted]: 3[redacted]歳女性、身長 65 インチ、体重 134 ポンド。動悸、腎結石および乳汁漏出症の既往あり。卵管疾患による続発性不妊症であった。試験前の臨床検査値は、白血球数減少（3.99 k/mm^3、正常範囲 4.36～10.74 k/mm^3）を除いて正常であった。本試験に登録し、MSJ-0011 500 μg 群に無作為割付けし、IVF-ET を施行した結果、妊娠に至った。卵巣過剰刺激が発現し、入院となった。入院直前に実施した試験後の臨床検査で、白血球数増加（11.53 k/mm^3、正常範囲 4.36～10.74 k/mm^3）を認めた。これは、卵巣過剰刺激に伴う異常と一致すると考えられた。そのため本事象は、治験責任医師による評価で、治験薬と多分関連ありと判断された。

u-hCG 群

患者[redacted]: 2[redacted]歳女性、身長 63 インチ、体重 133 ポンド。尿道狭窄および股関節脱臼の既往あり。卵管疾患による続発性不妊症であった。試験前の臨床検査値は正常であった。u-hCG 10,000 U 群に無作為割付けし、IVF-ET を施行した結果、妊娠に至った。試験後の理学的検査および臨床検査で、卵巣過剰刺激の症状に加え、白血球数増加（13.61 k/mm^3、正常範囲 4.36～10.74 k/mm^3）、好中球増加（78%、正常範囲 40.5%～75.0%）、血小板増加（470 k/mm^3、正常範囲 130～394 k/mm^3）、アルカリホスファターゼ増加（184 IU/L、正常範囲 31～110 IU/L）および ALT 増加（150 IU/L、正常範囲 6～34 IU/L）を認めた。また、総蛋白（5.4 g/dL）が正常範囲（6.1～8.4 g/dL）未満であった。これらの臨床検査異常は、卵巣過剰刺激に伴う異常と一致すると考えられた。そのためこれらの異常は、治験責任医師による評価で、治験薬と多分関連ありと判断された。

2.9.7.1.5 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

2.9.7.1.5.1 バイタルサイン

試験前のスクリーニング検査および試験後評価時にバイタルサインを測定した。

収縮期圧および拡張期圧の記述統計量をそれぞれ表 2.7.6- 86 および表 2.7.6- 87 に示す。いずれの検査値でも、投与前後の変化量について、治療群間に臨床的に意義のある差は認められなかった。hCG 群 3 群のいずれでも、収縮期圧および拡張期圧の変化量の中央値は 0.0 であった。

表 2.7.6- 86 バイタルサインの記述統計量：収縮期圧（対象集団：hFSH 投与の全患者）：7927 試験

評価時点	非割付け (N=21)	hCG 群			
		250 µg MSJ-0011 (N=94)	500 µg MSJ-0011 (N=89)	u-hCG (N=92)	全体 (N=275)
試験前（mmHg）					
例数	21	93	86	90	269
平均値（SD）	114.10 (11.64)	113.80 (11.65)	113.78 (12.65)	113.38 (9.67)	113.65 (11.33)
中央値	117.0	112.0	110.0	110.0	110.0
範囲	(90.0, 136.0)	(90.0, 152.0)	(90.0, 165.0)	(90.0, 134.0)	(90.0, 165.0)
試験後（mmHg）					
例数	18	88	83	90	261
平均値（SD）	112.67 (12.35)	113.20 (12.03)	114.49 (11.52)	112.29 (9.98)	113.30 (11.19)
中央値	111.0	112.0	112.0	110.0	112.0
範囲	(96.0, 150.0)	(80.0, 156.0)	(86.0, 142.0)	(90.0, 142.0)	(80.0, 156.0)
試験前後の変化（mmHg）					
例数	18	87	82	88	257
平均値（SD）	-1.67 (16.45)	-0.24 (14.06)	0.32 (12.93)	-1.18 (10.11)	-0.39 (12.42)
中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
範囲	(-26.0, 33.0)	(-40.0, 30.0)	(-34.0, 38.0)	(-35.0, 22.0)	(-40.0, 38.0)

hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、hFSH=ヒト卵胞刺激ホルモン、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.4 治験総括報告書 表 37 より引用

表 2.7.6- 87 バイタルサインの記述統計量：拡張期圧（対象集団：hFSH 投与の全患者）：7927 試験

評価時点	非割付け (N=21)	hCG 群			
		250 µg MSJ-0011 (N=94)	500 µg MSJ-0011 (N=89)	u-hCG (N=92)	全体 (N=275)
試験前（mmHg）					
例数	21	93	86	90	269
平均値（SD）	71.10 (7.28)	70.81 (8.40)	71.29 (8.22)	70.56 (8.21)	70.88 (8.25)
中央値	71.0	70.0	70.0	70.0	70.0
範囲	(60.0,83.0)	(50.0,90.0)	(56.0,90.0)	(52.0,88.0)	(50.0,90.0)
試験後（mmHg）					
例数	18	88	83	90	261
平均値（SD）	70.78 (6.93)	69.84 (7.79)	71.04 (9.05)	69.54 (7.09)	70.12 (7.99)
中央値	70.0	70.0	70.0	70.0	70.0
範囲	(60.0,90.0)	(50.0,90.0)	(50.0,91.0)	(54.0,82.0)	(50.0,91.0)
試験前後の変化（mmHg）					
例数	18	87	82	88	257
平均値（SD）	0.06 (8.69)	-0.69 (10.36)	-0.62 (8.93)	-1.03 (8.64)	-0.79 (9.31)
中央値	-2.5	0.0	0.0	0.0	0.0
範囲	(-10.0,20.0)	(-30.0,33.0)	(-30.0,18.0)	(-26.0,18.0)	(-30.0,33.0)

hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、hFSH=ヒト卵胞刺激ホルモン、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.4 治験総括報告書 表 38 より引用

2.9.7.1.6 その他の安全性評価項目

2.9.7.1.6.1 局所忍容性

hCG 投与後の注射部位反応を患者日誌に記録するよう患者に依頼した。記録した症状はそう痒感、発赤、腫脹、挫傷および疼痛の 5 種類であった。

hCG 注射部位の患者による評価を、hCG 群別に表 2.7.6- 88 に示す。注射部位反応は、3 群間で同様であった。注射部位反応の各症状（そう痒感、発赤、腫脹、挫傷および疼痛）は、95%以上の投与において「なし」または「軽度」であった。そう痒感、発赤および腫脹については、反応なしまたは軽度～中等度の反応しか認められなかったため、報告された最も高い重症度についてのみ評価した。重度の挫傷が MSJ-0011 250 µg 群の 1 名、重度の疼痛が MSJ-0011 250 µg 群 3 名および MSJ-0011 500 µg 群 2 名の計 5 名で報告された。

表 2.7.6- 88 患者の評価による hCG 投与の局所忍容性（対象集団：hCG 投与の全患者）：7927 試験

観察項目	注射部位反応	hCG 群			
		250 µg MSJ-0011 (N=95)	500 µg MSJ-0011 (N=89)	u-hCG (N=96)	全体 (N=280)
		例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
そう痒感	欠測	8 (8.4%)	9 (10.1%)	12 (12.5%)	29 (10.4%)
	なし	85 (89.5%)	78 (87.6%)	83 (86.5%)	246 (87.9%)
	軽度	2 (2.1%)	2 (2.2%)	0	4 (1.4%)
	中等度	0	0	1 (1.0%)	1 (0.4%)
	全体	95	89	96	280
発赤	欠測	7 (7.4%)	8 (9.0%)	13 (13.5%)	28 (10.0%)
	なし	86 (90.5%)	77 (86.5%)	81 (84.4%)	244 (87.1%)
	軽度	2 (2.1%)	2 (2.2%)	2 (2.1%)	6 (2.1%)
	中等度	0	2 (2.2%)	0	2 (0.7%)
	全体	95	89	96	280
腫脹	欠測	7 (7.4%)	8 (9.0%)	13 (13.5%)	28 (10.0%)
	なし	87 (91.6%)	76 (85.4%)	82 (85.4%)	245 (87.5%)
	軽度	0	4 (4.5%)	1 (1.0%)	5 (1.8%)
	中等度	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (0.7%)
	全体	95	89	96	280
挫傷	欠測	8 (8.4%)	8 (9.0%)	13 (13.5%)	29 (10.4%)
	なし	80 (84.2%)	78 (87.6%)	82 (85.4%)	240 (85.7%)
	軽度	5 (5.3%)	3 (3.4%)	0	8 (2.9%)
	中等度	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	2 (0.7%)
	重度	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
	全体	95	89	96	280
疼痛	欠測	7 (7.4%)	8 (9.0%)	13 (13.5%)	28 (10.0%)
	なし	67 (70.5%)	71 (79.8%)	74 (77.1%)	212 (75.7%)
	軽度	14 (14.7%)	7 (7.9%)	8 (8.3%)	29 (10.4%)
	中等度	4 (4.2%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	6 (2.1%)
	重度	3 (3.2%)	2 (2.2%)	0	5 (1.8%)
	全体	95	89	96	280

hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.4 治験総括報告書 表 31 より引用

2.9.7.1.6.2　抗体

血清抗 FSH 抗体および血清抗 hCG 抗体評価用試料を、試験開始に 296 名中 278 名から、試験後に 270 名から得た。

hCG 抗体検査を後向きに実施した結果、1 名が陽性であった。患者[redacted]（[redacted]歳、2 妊 0 産、続発性不妊症）は、ベースライン来院時で抗 hCG 抗体陽性であった（2.3 ratio）。同患者は hCG などの排卵誘発剤の投薬歴がないため、これは予期せぬ結果であった。同患者には、治験実施計画書に従って、*同年 1 月 10 日～*同年 1 月 20 日に FSH を投与し、19[redacted]年 1 月 21 日に MSJ-0011 500 μg を投与した。*同年 2 月 6 日の試験後来院時の hCG 抗体検査は、陰性であった。したがって、試験前の hCG 抗体検査の結果は、非特異的な結果であることが示唆された。

2.9.7.2　安全性の結果の要約

MSJ-0011 250 μg および 500 μg 皮下投与は安全かつ忍容性良好であり、免疫原性を示さなかった。

hCG 投与後に最もよくみられた有害事象の器官別大分類（J-ART）は、「胃腸系」および「女性生殖器系」であった。胃腸系の有害事象を経験した患者の割合は、MSJ-0011 250 μg 群（17.9%）および u-hCG 群（16.7%）に比べて、MSJ-0011 500 μg 群（21.3%）で若干高値であった。女性生殖器系の有害事象を経験した被験者の割合は、MSJ-0011 250 μg 群で 11.6%、u-hCG 群で 11.5%であったのに対し、MSJ-0011 500 μg 群で 19.1%であった。

最もよくみられた（全患者の 10%超で報告された）有害事象は、術後痛および悪心であり、発現割合はそれぞれ 12.1%および 10.4%であった。これらの有害事象の種類は、本患者集団で予測されるものであり、採卵および IVF-ET 手技に関連している可能性が高い。その他よく報告された（全患者の 5%超で報告された）有害事象は、腹痛（9.3%）および嘔吐（6.1%）であった。OHSS 報告数は、MSJ-0011 250 μg 群で 3 名（3.2%）、MSJ-0011 500 μg 群で 8 名（9.0%）、u-hCG 群で 3 名（3.1%）であった。このうち、軽度～中等度の OHSS が 14 名中 12 名、重度の OHSS が 2 名（いずれも MSJ-0011 500 μg 群）であった。

hCG 投与後に報告された有害事象の 94%超は、重症度が軽度または中等度であった。本試験中に重篤な有害事象を発現した患者 12 名の内訳は、MSJ-0011 250 μg 群が 3 名（3.2%）、MSJ-0011 500 μg 群が 7 名（7.9%）、u-hCG 群が 2 名（2.1%）であった。この 12 名中 2 名は、重篤な有害事象により試験を中止した。この 2 名はいずれも MSJ-0011 500 μg 群であった。有害事象により試験を中止した患者は、これら以外に報告されなかった。最もよくみられた重篤な有害事象は、子宮外妊娠（5 名）および OHSS（4 名）であった。その他の重篤な有害事象は、腹痛、卵巣捻転および OPU 後の血管迷走神経性反応であり、それぞれ 1 名ずつで報告された。重篤な有害事象として報告された子宮外妊娠の発現割合は hCG 群 3 群間で同程度であり、MSJ-0011 250 μg 群で 1.1%、MSJ-0011 500 μg 群で 2.2%、u-hCG 群で 2.1%であった。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%）。

局所忍容性は良好であり、注射部位反応は 3 群間で同様であった。注射部位反応の各症状（そう痒感、発赤、腫脹、挫傷および疼痛）は、95%以上の投与において「なし」または「軽度」であった。

投与した患者のほとんどは、ベースライン時および試験終了時の臨床検査値が正常範囲内であった。臨床検査のいずれの結果も、hCG 群 3 群間で同様であった。治験責任医師によって臨床的に重要

な臨床検査異常ありと判断された患者は 10 名（3.4%）あった。このうち 6 名の異常は、既存の異常または治験薬と関連ないらしいと判断された。OHSS を発現した患者で認められた臨床的に重要な異常は、そのほとんどが治験薬と関連があるかもしれないまたは多分関連ありと判断された。抗 hCG 抗体または抗 FSH 抗体が出現した患者はいなかった。

収縮期圧または拡張期圧のベースライン時から試験終了時までの変化について、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

以上要約すると、MSJ-0011 は忍容性が良好であり、現在市販されている u-hCG と安全性プロファイルが同様であることが立証された。また、MSJ-0011 250 μg 群に比べて MSJ-0011 500 μg 群で有害事象を発現した例数が多いという傾向が認められた。OHSS は治験薬に関連した事象であることが多く、本試験では MSJ-0011 500 μg の 8 名および MSJ-0011 250 μg の 3 名で OHSS が発現した。このうち重篤な OHSS は MSJ-0011 500 μg の 3 名および MSJ-0011 250 μg の 1 名であった。以上から、MSJ-0011 の安全性プロファイルは現在市販されている u-hCG と安全性プロファイルが同様であるが、MSJ-0011 500 μg 群と MSJ-0011 250 μg 群の安全性プロファイルは若干異なっていると結論付けた。

2.9.8　結論

本試験では計 297 名を登録し、Lupron によりダウンレギュレーションを引き起こした。ダウンレギュレーションが確認され hFSH 投与期に移行した患者は、297 名中 296 名（99.7%）であった。適切な卵胞発育を達成した患者の平均総投与量は 2500 IU（範囲：900～6000 IU）、平均 hFSH 投与期間は 10 日（範囲：6～17 日）であった。hFSH 投与期後、275 名（92.9%）を無作為に割り付け、hCG を単回投与した。割付けの内訳は、MSJ-0011 250 μg 群が 94 名、MSJ-0011 500 μg 群が 89 名、u-hCG 10,000 USP 単位群が 92 名であった。有効性評価対象集団は、無作為割付け後に hCG を投与した患者全 275 名であった。

人口統計学的特性およびベースライン特性はいずれも hCG 群 3 群間で同様であった。本試験に登録した患者集団は、IVF-ET 前に過排卵刺激を受ける典型的な患者集団であった。hCG を投与した 275 名の年齢中央値は 32 歳、BMI 中央値は 23 kg/m^2 であり、そのほとんどは白人（80.7%）であった。評価対象集団全体の試験登録時の不妊期間中央値は、48 ヵ月であった。不妊症の主因は、卵管因子が 59.3%、軽度の子宮内膜症が 22.9%、原因不明が 17.5%であった。hCG を投与した 76%は、未経産であった。妊娠し経産回数が 1 回以上の患者は 24%であった。経産回数が 2 回を超えた患者は 3.6%であった。ART 歴のある患者は 20%強であった。

スクリーニング時のホルモン値について、hCG 群 3 群間で差は認められなかった。血清 FSH 値、LH 値および E_2 値の中央値はそれぞれ 8.1 mIU/mL、4.3 mIU/mL、50 pg/mL であった。

無作為割付け直前の血清 E_2 値、10 mm を超える卵胞数、16 mm 以上の卵胞数、18 mm 以上の卵胞数について、hCG 群 3 群に差は認められなかった。無作為割付けした患者全体の無作為割付け直前における血清 E_2 値中央値は 5705 pmol/L、10 mm 超の卵胞数中央値は 13.0 個、16 mm 以上の卵胞数中央値は 7.0 個、18 mm 以上の卵胞数中央値は 3.0 個であった。したがって、hFSH 投与後の卵胞発育、ならびに卵胞の最終成熟および黄体化誘発を目的とした hCG 投与直前の卵胞発育について、群間差は認められなかった。

本試験の有効性の主要評価項目は、hCG 投与後 34～38 時間に実施した OPU における採卵数であった。採卵数は、IVF-ET 成功の重要な要素であることが示されている。これは、妊娠率から明らか

である。MSJ-0011 250 μg 群、MSJ-0011 500 μg 群および u-hCG 群の患者あたりの平均採卵数は、それぞれ 13.60、14.64 および 13.66 個であった。MSJ-0011 500 μg 群と u-hCG 群の比較では、平均採卵数の差は 0.98 であり、90% CI は（-0.775、2.729）であった。MSJ-0011 500 μg 群と MSJ-0011 250 μg 群の比較では、平均採卵数の差は 1.04 であり、90% CI は（-0.706、2.781）であった。治療が同等であると判定するには、平均採卵数の差の信頼区間の限界値が± 3 以内でなければならない。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 群と u-hCG の有効性は同等であり、また MSJ-0011 250 μg 群と MSJ-0011 500 μg 群の有効性も同等であることが示された。

また、いずれの対の比較でも、妊娠率および妊娠転帰は同程度であり、統計学的有意差は認められなかった。本試験で妊娠に至った患者は、無作為割付け 275 名中 112 名（40.7%）であった。総妊娠率は MSJ-0011 250 μg 群で 39.4%、MSJ-0011 500 μg 群で 43.8%、u-hCG 群で 39.1%であった。臨床的妊娠率は MSJ-0011 250 μg 群で 35.1%、MSJ-0011 500 μg 群で 36.0%、u-hCG 群で 35.9%であった。

MSJ-0011 の安全性を、有害事象、注射部位の局所反応および妊娠転帰をモニタリングし、臨床検査、抗 FSH 抗体、抗 hCG 抗体およびバイタルサインを評価することによって評価した。本試験で MSJ-0011 250 μg および 500 μg 皮下投与は安全かつ忍容性良好であり、免疫原性を示さなかった。

本試験全体を通じて、296 名中 160 名（54.1%）で計 354 件の有害事象が報告された。発現時期別（hCG 投与前および hCG 投与後）に有害事象を評価した。354 件のうち、hCG 投与前の有害事象は 88 件、hCG 投与後の有害事象は 266 件であった。hCG 投与後に有害事象を発現した 132 名の内訳は、MSJ-0011 250 μg 群が 95 名中 44 名（46.3%）、MSJ-0011 500 μg 群が 89 名中 51 名（57.3%）、u-hCG 群が 96 名中 37 名（38.5%）であった。

hCG 投与後に最もよくみられた有害事象の器官別大分類（J-ART）は、「胃腸系」および「女性生殖器系」であった。胃腸系の有害事象を経験した患者の割合は、MSJ-0011 250 μg 群（17.9%）および u-hCG 群（16.7%）に比べて、MSJ-0011 500 μg 群（21.3%）で若干高値であった。女性生殖器系の有害事象を経験した被験者の割合は、MSJ-0011 250 μg 群で 11.6%、u-hCG 群で 11.5%であったのに対し、MSJ-0011 500 μg 群で 19.1%であった。

最もよくみられた（全患者の 10%超で報告された）有害事象は術後痛および悪心であり、発現割合はそれぞれ 12.1%および 10.4%であった。これらの有害事象の種類は、本患者集団で予測されるものであり、採卵および IVF-ET 手技に関連している可能性が高い。その他よく報告された（全患者の 5%超で報告された）有害事象は、腹痛（9.3%）および嘔吐（6.1%）であった。OHSS 報告数は、MSJ-0011 250 μg 群で 3 名（3.2%）、MSJ-0011 500 μg 群で 8 名（9.0%）、u-hCG 群で 3 名（3.1%）であった。このうち、軽度～中等度の OHSS が 14 名中 12 名、重度の OHSS が 2 名（いずれも MSJ-0011 500 μg）であった。

hCG 投与後に報告された有害事象の 94%超は、重症度が軽度または中等度であった。本試験中に重篤な有害事象を発現した患者 12 名の内訳は、MSJ-0011 250 μg 群が 3 名（3.2%）、MSJ-0011 500 μg 群が 7 名（7.9%）、u-hCG 群が 2 名（2.1%）であった。12 名中 2 名は、重篤な有害事象により試験を中止した。この 2 名はいずれも MSJ-0011 500 μg 群であった。有害事象により試験を中止した患者は、これら以外に報告されなかった。最もよくみられた重篤な有害事象は、子宮外妊娠（5 名）および OHSS（4 名）であった。その他の重篤な有害事象は、腹痛、卵巣捻転および OPU 後の血管迷走神経性反応であり、それぞれ 1 名ずつで報告された。重篤な有害事象として報告された子宮外妊娠の発現割合は hCG 群 3 群間で同程度であり、MSJ-0011 250 μg 群で 1.1%、MSJ-0011 500 μg 群で 2.2%、u-hCG 群

で 2.1%であった。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%）。

局所忍容性は良好であり、注射部位反応は 3 群間で同様であった。注射部位反応の各症状（そう痒感、発赤、腫脹、挫傷および疼痛）は、95%以上の投与において「なし」または「軽度」であった。

投与した患者のほとんどは、ベースライン時および試験終了時の臨床検査値が正常範囲内であった。臨床検査のいずれの結果も、hCG 群 3 群間で同様であった。治験責任医師によって臨床的に重要な臨床検査異常ありと判断された患者は 10 名（3.4%）あった。このうち 6 名の異常は、既存の異常または治験薬と関連ないらしいと判断された。OHSS を発現した患者で認められた臨床的に重要な異常は、そのほとんどが治験薬と関連があるかもしれないまたは多分関連ありと判断された。抗 hCG 抗体または抗 FSH 抗体が出現した患者はいなかった。

以上から、IVF-ET 前に hFSH による過排卵刺激を受ける女性を対象とした、卵胞の最終成熟および黄体化の誘発は、MSJ-0011 500 μg 皮下投与と u-hCG 10,000 USP 単位で同等であると結論付けた。また MSJ-0011 250 μg 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、有効性について MSJ-0011 500 μg と同等であることが示された。有害事象で用量依存的な傾向が認められたことも考慮すると、本試験で得られた有効性および安全性データは、個々の患者に最適な用量を選択するうえで、また本適応の通常の用量範囲で MSJ-0011 のリスク／ベネフィットを相対的に評価するうえで有用である。

MSJ-0011 250 μg および 500 μg 皮下投与は安全かつ忍容性良好であり、免疫原性を示さなかった。

2.10 9073 試験

この第 III 相試験の目的は、IVF-ET または ICSI-ET 療法の一環として下垂体脱感作および過排卵刺激を受けた患者を対象として、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 筋肉内投与と比較評価することであった。

表 2.7.6- 89 9073 試験の試験方法の概略

標題： IVF-ET および ICSI-ET 前に遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（Gonal-F）による過排卵刺激を受ける女性を対象として、卵胞の最終成熟および黄体化の誘発の安全性および有効性を、遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（Ovidrel）と尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（Profasi）で比較する第 III 相、二重盲検、ダブルダミー、無作為化試験（セローノ試験番号：GF 9073)
治験責任医師： Dr.[redacted]および Dr.[redacted]（オーストラリア）、Dr[redacted]および Dr.[redacted]（ニュージーランド）
試験実施施設： オーストラリア：City West IVF, 12 Caroline Street, Westmead, NSW, 2145
ニュージーランド：Fertility Associates, 131 Remuera Rd, Remuera, Auckland, New Zealand
試験の相： 第 III 相
試験期間： 試験開始日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験終了日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
目的： IVF-ET または ICSI-ET 療法の一環として下垂体脱感作および過排卵刺激を受けた患者における卵胞の最終成熟および黄体化の誘発を対象として、MSJ-0011 皮下投与の安全性および有効性を、u-hCG 筋肉内投与と比較評価する。
試験の種類： 二重盲検、ダブルダミー、無作為化試験
患者数（予定数および解析数）： 予定数：無作為割付け時で 80 名。実数：90 名を登録した。無作為割付けした 84 名を、治療を意図した解析対象集団［intention to treat（ITT）集団］、評価可能な 81 名を、PP 解析対象集団とした。

おもな適格基準：

IVF-ET または卵細胞質内精子注入法・胚移植（ICSI-ET）前に過排卵刺激を受ける不妊症女性

被験薬の用量・用法：

MSJ-0011：250 µg（5,000 IU）単回皮下投与。バイアルで供給。

投与期間：

単回投与

対照薬の用量・用法：

u-hCG（Profasi）：(5,000 IU）単回筋肉内投与。アンプルで供給。

評価項目：

<u>有効性</u>:

主要評価項目

- MSJ-0011 または u-hCG 投与の症例 1 名あたりの採卵数

副次評価項目

- MSJ-0011 または u-hCG 投与後に 1 個以上採卵できた患者数。
- MSJ-0011 または u-hCG 投与日の卵胞数あたりの採卵数。
- 成熟卵数（すなわち、第一減数分裂中期および第二減数分裂中期の卵数）（入手可能な場合のみ）。
- 2PN 受精卵数。
- 2PN 分割胚数
- MSJ-0011 または u-hCG 投与後 1 日目、OPU 日、胚移植日および MSJ-0011 または u-hCG 投与後 6～7 日目の血清 P_4 値。
- P_4 測定と同日同時点における血清 hCG 値。
- 移植胚あたりの着床率。
- 黄体期の子宮内膜厚。
- 妊娠数：
  - 生化学的妊娠数。
  - 臨床的妊娠数（超音波検査で胎児心拍の有無にかかわらず胎嚢を確認した例数）。
- 多胎妊娠率（妊娠継続した患者における双胎および品胎の割合）。
- 流産率（臨床的妊娠あたりの妊娠損失）。
- 出生児数。

<u>安全性：</u>

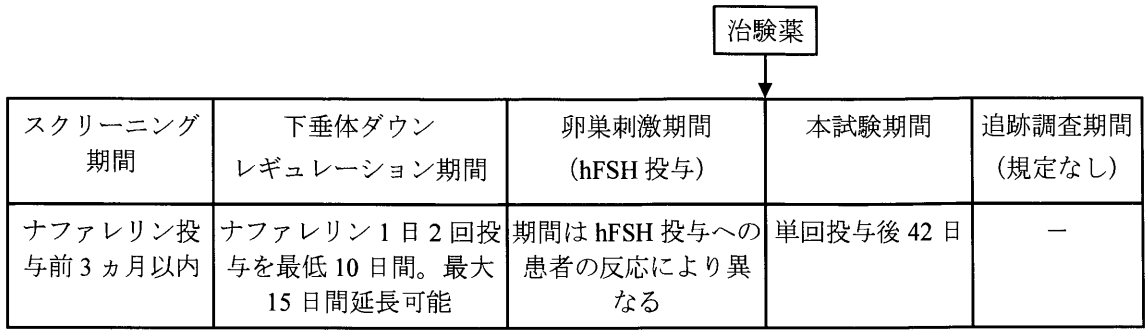
- 有害事象の発現割合および重症度。
- 定期的臨床検査における臨床的に重要な変化。
- MSJ-0011 または u-hCG 投与の局所忍容性。
- 抗 hCG 抗体の出現。
- 各群の軽度、中等度および重度の OHSS の発現割合。OHSS は臨床的検査、超音波検査および血

液生化学的検査に基づいて評価することとした。
統計手法： 全評価項目について、要約統計量を算出した。採卵数の 2 群間の比較では、2 元配置共分散分析を使用した。同解析では、ベースライン時（MSJ-0011 または u-hCG 投与前）に 10 mm 超であった卵胞数を共変量、ベースライン時の不妊症の種類（原発性または続発性不妊症）および治験実施施設を要因とした。 ANCOVA モデルで推定した差の標準誤差から、採卵数の群間差の 90%信頼区間を算出した。その信頼区間の限界値が、治験実施計画書であらかじめ規定した臨床許容範囲（-3、+3）の範囲内であった場合、2 治療が同等であると判定した。 有効性の副次評価項目の連続データは、データの正規性に応じてパラメトリック法またはノンパラメトリック法のいずれかを用いて、適切な分散分析により解析した。有効性の副次評価項目のカテゴリー変数に対する効果は、カイ二乗検定または Fisher の直接確率検定を用いて解析した。
治験依頼者名： Serono Australia Pty Ltd
報告日： 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.10.1 9073 試験の治療スケジュール

治療スケジュールを図 2.7.6-19 に示す。適格基準を満たし、ナファレリン投与開始の準備が整った患者に、時系列的に順次、固有の患者番号を付与した。治験実施施設の通常の手技に従って、ナファレリン 400 µg を 1 日 2 回鼻腔内反復投与した。GnRH 投与開始後 10 日以降に、血清 E_2 値、LH 値および P_4 値によって、ダウンレギュレーションを確認した。ダウンレギュレーション（E_2 値が 180 pmol/L 以下かつ適格な LH 値および P_4 値）が確認されなかった場合、ナファレリン単独投与をさらに最大 15 日間延長した。延長期間後でもダウンレギュレーションが確認されなかった患者は、本試験から除外した。いずれの患者も、過排卵刺激療法開始前にダウンレギュレーションであることを確認した。r-hFSH による刺激開始時に、ナファレリンの用量を 200 µg 1 日 2 回に減量した。

図 2.7.6- 19　　9073 試験の治療スケジュール

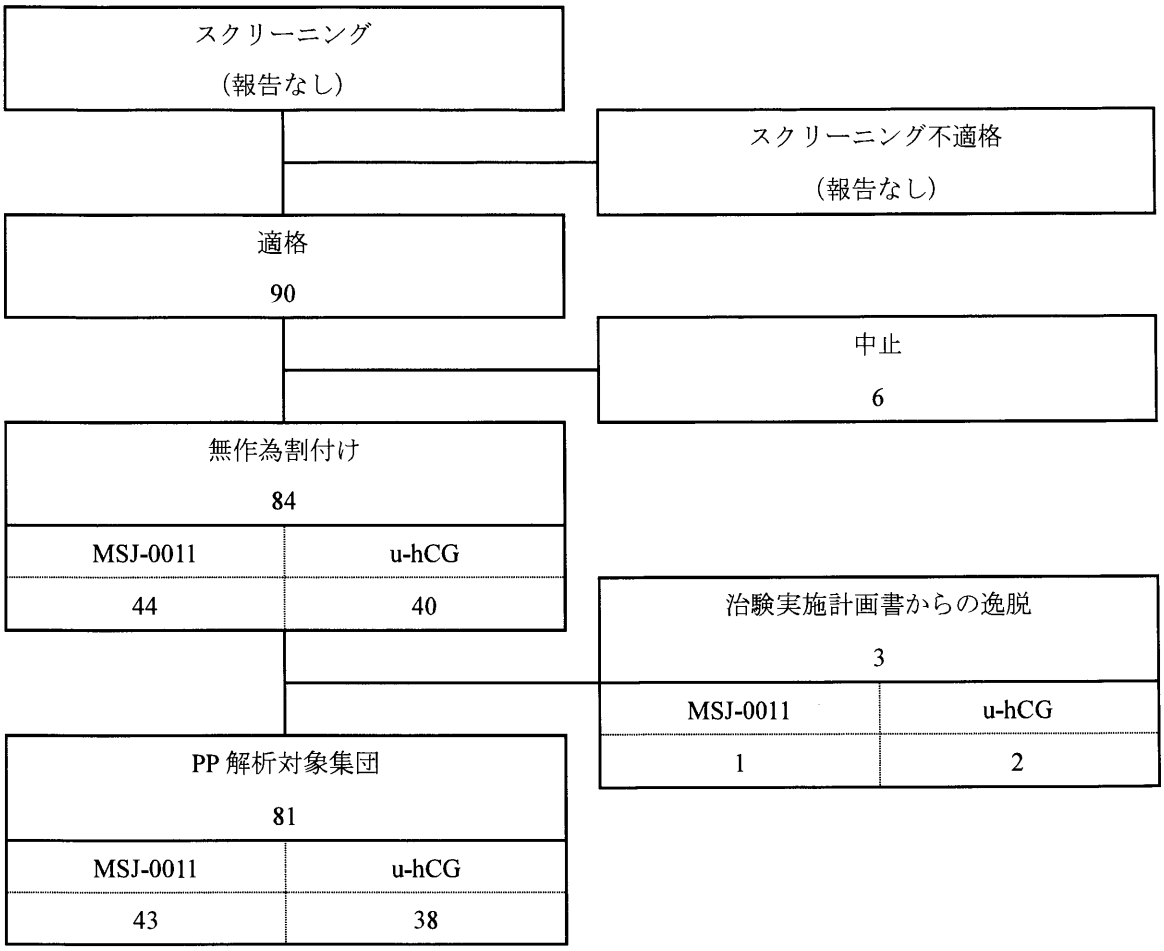


2.10.2　患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6- 20 に示す。本試験では、治験実施施設 2 施設で計 90 名を登録した。シドニーの施設が 74 名、オークランドの施設が 16 名であった。登録の 90 名中 6 名は、無作為割付け前に除外した。その理由は、無作為割付け前のナファレリンおよび r-hFSH による卵巣刺激に失敗したためが 1 名、OHSS のリスクのためが 4 名、自然排卵が認められたためが 1 名であった。9 名（MSJ-0011 群 5 名、u-hCG 群 4 名）は胚移植に移行しなかった。その理由は、MSJ-0011 群では受精失敗が 1 名、OHSS のリスクのためが 3 名、胚の質が悪く廃棄したためが 1 名であった。u-hCG 群での理由は、受精失敗および不適格が 1 名、OHSS のリスクのためが 3 名であった。これら以外の 75 名は本試験を完了した。

本試験に登録した 90 名のうち、上記の理由により無作為割付け前に 6 名を除外し、残り 84 名を無作為に割り付けた。この割付けの内訳は MSJ-0011 群が 44 名、u-hCG 群が 40 名であった。この 84 名の全患者に対し、hCG またはプラセボを皮下および筋肉内投与し、OPU を実施した。したがって、この 84 名を安全性解析対象集団かつ ITT 集団とした。卵発育に影響する可能性が高い治験実施計画書からの逸脱が認められた 3 名は、PP 解析対象集団に不適格であると判断した。したがって、残り 81 名（MSJ-0011 群 43 名、u-hCG 群 38 名）を PP 解析対象集団とした。

図 2.7.6- 20　　9073 試験の患者の内訳



2.10.3　治験実施計画書からの逸脱

2.10.3.1　適格基準からの逸脱および治験実施計画書からの逸脱

本試験の治験実施計画書からの逸脱は概して軽微であり、本試験の転帰に影響を与えないと判断された。本試験に登録した 90 名すべてに対し、下垂体脱感作および卵巣刺激の双方を実施した。6 名を無作為割付け前に除外したが、これらの除外理由はいずれも適格基準または治験実施計画書からの逸脱以外であった。

無作為割付け 84 名中 2 名で、適格基準からの逸脱が認められた。患者番号[redacted]は、過去に受けた 2 周期の ART（ICSI）で失敗しており（すなわち受精率が 0%）、患者番号[redacted]は原因不明の不妊症であったが、その不妊期間は治験実施計画書で定めた 3 年ではなく、2 年であった。また他 1 名（患者番号[redacted]では、治験実施計画書からの逸脱が認められた。同患者では、OPU が、治験実施計画書で定めた投与後 34～38 時間ではなく（投与後 34～39 時間の治験実施施設もあり）、投与後わずか 21 時間で実

施された。したがって、u-hCG 群の患者番号[redacted]および[redacted]、ならびに MSJ-0011 群の患者番号[redacted]を PP 解析対象集団から除外した。

適格基準からの逸脱は上記 2 名以外になく、また他の治験実施計画書からの逸脱はいずれも軽微であった。治験実施計画書からの逸脱のほとんどは、スクリーニング用採血に関するものであった。スクリーニング用採血は月経周期 2～4 日目または 21～25 日目と規定されていたが、この期間外に実施された患者が 19 名であった。また他 7 名では、β-hCG 測定用試料の採血（1 回目または 2 回目の採血）が、治験実施計画書で規定された評価期間の 15～17 日目および 18～21 日目以外で実施された。

その他認められた逸脱は以下のとおりであった：黄体期評価の欠測（患者番号[redacted]、S1 およびダウンレギュレーション評価用試料の採血が早く実施された（患者番号[redacted]および[redacted]、黄体期持続のための投与が 2 週間ではなく 10 日間であった（患者番号[redacted]。

2.10.3.2　無作為割付けからの逸脱

本試験では無作為割付けからの逸脱は認められなかった。

2.10.4　解析対象集団

本試験では 90 名を登録した。この 90 名すべてに対し、ナファレリンによる下垂体脱感作および r-hFSH による卵巣刺激を実施した。6 名は無作為割付けに不適格であった。その理由は、OHSS のリスクのためが 4 名、卵巣刺激期間に適切な反応が得られなかったためが 1 名、自然排卵が認められたためが 1 名であった。したがって、無作為割付けは 84 名であった。割付けの内訳は MSJ-0011 群が 44 名、u-hCG 群が 40 名であった。この 84 名すべてに対し、hCG またはプラセボを皮下および筋肉内投与し、OPU を実施した。したがって、この 84 名を安全性解析対象集団かつ ITT 集団とした。卵発育に影響する可能性が高い治験実施計画書からの逸脱が認められた 3 名は、PP 解析対象集団に不適格であると判断した。したがって、残り 81 名（MSJ-0011 群 43 名、u-hCG 群 38 名）を PP 解析対象集団とした。

2.10.5　人口統計学的および他のベースライン特性

2.10.5.1　人口統計学的特性

本試験で無作為割付け後に hCG を投与した 84 名すべての人口統計学的特性を表 2.7.6- 90 に示す。評価した人口統計学的特性のいずれでも、hCG 群 2 群間に統計学的有意差は認められなかった。この hCG 投与集団の平均年齢±SD は 31.5±3.9 歳、範囲は 21～38 歳であった。同集団のほとんとが白人（89.3%）、非喫煙者（84.5%）であった。平均体重±SD は 63.2±9.5 kg、平均 BMI±SD は 23.2±3.1 kg/m^2 であった。平均収縮期圧±SD は 115.2±10.1 mmHg、平均拡張期圧±SD は 73.6±7.6 mmHg、平均心拍数±SD は 72.0±6.2 bpm であった。これら 84 名の人口統計学的特性は、登録全患者の人口統計学的特性と同様であった。

表 2.7.6- 90 9073 試験の人口統計学的特性

無作為割付け（安全性解析対象集団かつ ITT 集団）			
項目	MSJ-0011 群 (N=44)	u-hCG 群 (N=40)	P 値
年齢（歳）			
平均値（SD）	31.8 (4.0)	31.1 (3.8)	0.3622 [a]
中央値	32.0	32.0	
範囲	21, 38	24, 38	
体重（kg）			
平均値（SD）	63.6 (10.7)	62.8 (8.1)	0.7003
中央値	64	62.5	
範囲	42, 84	43, 76	
身長（cm）			
平均値（SD）	164.8 (6.3)	164.6 (8.0)	0.8903
中央値	165	164.5	
範囲	146, 175	144, 183	
BMI（kg/m^2）			
平均値（SD）	23.3 (3.4)	23.2 (2.6)	0.7792
中央値	23.5	23.0	
範囲	15.8, 29.8	18.4, 30.0	
人種			
白人 例数（%）	39 (88.6)	36 (90.0)	1.0000
地中海人 例数（%）	0 (0.0)	1 (2.5)	
アジア人 例数（%）	3 (6.8)	1 (2.5)	
その他 例数（%）	2 (4.6) [b]	2 (5.0) [c]	
収縮期圧（mmHg）			
平均値（SD）	116.9 (8.9)	113.4 (11.0)	0.2065 [a]
中央値	120	110	
範囲	100, 140	85, 130	
拡張期圧（mmHg）			
平均値（SD）	73.0 (7.9)	74.3 (7.3)	0.4785 [a]
中央値	70	72.5	
範囲	60, 85	55, 90	
脈拍数（拍/分）			
平均値（SD）	71.7 (6.4)	72.3 (6.1)	0.6918 [a]
中央値	72	72	
範囲	60, 88	62, 96	

無作為割付け（安全性解析対象集団かつ ITT 集団）				
項目		MSJ-0011 群 (N=44)	u-hCG 群 (N=40)	P 値
1 日あたりの平均喫煙量				
0 本	例数（%）	39 (88.6)	32 (80.0)	0.274
1～5 本	例数（%）	2 (4.6)	5 (12.5)	
5～20 本	例数（%）	3 (6.8)	3 (7.5)	
20 本超	例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	

[a] P 値：連続変数の生データは分散分析を用いて算出した。ただし、a が付いた P 値は、順位データに対して分散分析を実施した。カテゴリー変数の喫煙習慣（すなわち、非喫煙者と喫煙者の比較）はカイ二乗検定、カテゴリー変数の人種（白人と非白人の比較）は Fisher の直接確率検定を用いて算出した。

[b] 中国系ニュージーランド人、スリランカ人

[c] インド人、白系マオリ人

BMI=体格指数、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン

5.3.5.1.5 治験総括報告書 表 6 より引用

2.10.5.2 病歴および理学的検査

試験前の理学的検査の要約を表 2.7.6- 91 に示す。無作為割付け 84 名（ITT 集団かつ安全性解析対象集団）のうち 77 名（92%）から、試験前の理学的検査データを得た。試験前の理学的検査で異常が認められたのは 77 名中 1 名のみであった。この患者番号[redacted]では、試験前に皮膚異常（乾癬）が認められた。なお、同患者では試験後に皮膚の評価が実施されなかった。

表 2.7.6- 91 試験前の理学的検査：9073 試験

無作為割付け（安全性解析対象集団かつ ITT 集団）			
理学的検査		MSJ-0011 群 (N=44)	u-hCG 群 (N=40)
理学的検査	実施（%）	39 (88.6)	38 (95.0)
	未実施（%）	5 (11.4)	2 (5.0)
理学的検査を実施した患者の結果			
心血管系			
	正常	39 (100.0)	37 (97.4)
	異常	0 (0.0)	0 (0.0)
	未検査	0 (0.0)	1 (2.6)
呼吸器系			
	正常	39 (100.0)	37 (97.4)
	異常	0 (0.0)	0 (0.0)
	未検査	0 (0.0)	1 (2.6)
耳鼻咽喉系			
	正常	3 (7.7)	4 (10.5)
	異常	0 (0.0)	0 (0.0)
	未検査	36 (92.3)	34 (89.5)
眼科系			
	正常	1 (2.6)	3 (7.9)
	異常	0 (0.0)	0 (0.0)
	未検査	38 (97.4)	35 (92.1)
胃腸系			
	正常	27 (69.2)	32 (84.2)
	異常	0 (0.0)	0 (0.0)
	未検査	12 (30.8)	6 (15.8)
尿路系			
	正常	34 (87.2)	35 (92.1)
	異常	0 (0.0)	0 (0.0)
	未検査	5 (12.8)	3 (7.9)
生殖器系（産婦人科）			
	正常	39 (100.0)	37 (97.4)
	異常	0 (0.0)	0 (0.0)
	未検査	0 (0.0)	1 (2.6)

無作為割付け（安全性解析対象集団かつ ITT 集団）			
理学的検査		MSJ-0011 群 (N=44)	u-hCG 群 (N=40)
内分泌／代謝系			
	正常	35 (89.7)	32 (84.2)
	異常	0 (0.0)	0 (0.0)
	未検査	4 (10.3)	6 (15.8)
皮膚科系			
	正常	5 (12.8)	7 (18.4)
	異常	1 (2.6)	0 (0.0)
	未検査	33 (84.6)	31 (81.6)
神経系			
	正常	3 (7.7)	4 (10.5)
	異常	0 (0.0)	0 (0.0)
	未検査	36 (92.3)	34 (89.5)
筋骨格系			
	正常	2 (5.1)	3 (7.9)
	異常	0 (0.0)	0 (0.0)
	未検査	37 (94.9)	35 (92.1)
リンパ系			
	正常	1 (2.6)	3 (7.9)
	異常	0 (0.0)	0 (0.0)
	未検査	38 (97.4)	35 (92.1)

u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.5 治験総括報告書 表 7 より引用

2.10.5.3　産婦人科既往歴

ITT 集団 84 名の産婦人科既往歴を表 2.7.6- 92 に示す。いずれの産婦人科特性も、不妊症の種類を除いて、2 群間で同様であった。原発性不妊症の割合が u-hCG 群（57.5%）に比べて MSJ-0011 群（79.5%）で高く、それに対応して続発性不妊症の割合が MSJ-0011 群（20.5%）に比べて u-hCG 群（42.5%）で高かった（P=0.029、カイ二乗検定）。不妊期間中央値は両群共に 3 年であった。両群共に最もよくみられた不妊症の原因は、男性因子であった（MSJ-0011 群 55.8%、u-hCG 群 51.1%）。不妊症の原因が男性因子のみであった患者は、MSJ-0011 群で 23 名（52.3%）、u-hCG 群で 18 名（45%）であった。ART によらない妊娠歴のある患者は、MSJ-0011 群では 9 名（20.5%）であったが、u-hCG 群では 15 名（37.5%）であった。ART による妊娠歴のある患者は MSJ-0011 群で 1 名（4.8%）、u-hCG 群で 2 名（11.8%）であった。

表 2.7.6- 92 9073 試験の産婦人科既往歴

		ITT 集団（N=84）		P 値
		MSJ-0011 群 (N=44)	u-hCG 群 (N=40)	
不妊症の種類				
原発性不妊症	例数（%）	35 (79.5)	23 (57.5)	0.029 [a]
続発性不妊症	例数（%）	9 (20.5)	17 (42.5)	
不妊症の期間（年）				
	例数	44	40	0.5747 [b]
	平均値（SD）	3.6 (2.0)	3.4 (2.0)	
	中央値	3	3	
	範囲	2, 11	2, 13	
規則的な月経周期の有無				
あり	例数（%）	44 (100.0)	40 (100.0)	
なし	例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	
最短周期（日）				
	例数	44	40	0.2226 [b]
	平均値（SD）	27.5 (1.3)	28.0 (1.6)	
	中央値	28	28	
	範囲	24, 30	25, 31	
最長周期（日）				
	例数	44	40	0.8414 [b]
	平均値（SD）	30.2 (2.3)	30.4 (2.5)	
	中央値	30	30	
	範囲	26, 35	26, 35	
不妊症の原因 （報告された原因ごとに集計）				
卵管因子	例数（%）	12 (23.1)	13 (28.9)	
原因不明の不妊症	例数（%）	6 (11.5)	5 (11.1)	
子宮内膜症（I 期または II 期）	例数（%）	5 (9.6)	4 (8.9)	
男性因子	例数（%）	29 (55.8)	23 (51.1)	

		ITT 集団（N=84）		P 値
		MSJ-0011 群 (N=44)	u-hCG 群 (N=40)	
不妊症の原因（患者ごとに集計）				
卵管因子のみ	例数（%）	6 (13.6)	10 (25.0)	
卵管因子 + 子宮内膜症	例数（%）	2 (4.5)	0 (0)	
卵管因子 + 男性因子	例数（%）	4 (9.1)	3 (7.5)	
原因不明の不妊症のみ	例数（%）	6 (11.5)	5 (11.1)	
子宮内膜症（I 期または II 期）のみ	例数（%）	1 (2.3)	2 (5.0)	
子宮内膜症（I 期または II 期）+ 男性因子	例数（%）	2 (4.5)	2 (5.0)	
男性因子のみ	例数（%）	23 (52.3)	18 (45.0)	
ART によらない妊娠歴：				
ART によらない妊娠歴のある患者	例数（%）	9 (20.5)	15 (37.5)	0.084 [a]
総妊娠件数				
あり	件数（%）	15 (30.0)	34 (57.6)	
なし	件数（%）	35 (70.0)	25 (42.4)	
妊娠の種類				
自然妊娠	件数（%）	15 (100.0)	29 (85.3)	
排卵誘発	件数（%）	0 (0.0)	5 (14.7)	
ART による妊娠歴：				
AC 歴のある患者	例数（%）	21 (47.7)	17 (42.5)	0.631 [a]
ART による妊娠歴のある患者		1 (4.8)	2 (11.8)	0.464 [c]
過去の AC 実施件数				
あり	件数（%）	29 (55.8)	25 (52.1)	
なし	件数（%）	23 (44.2)	23 (47.9)	
総妊娠件数				
あり	件数（%）	1 (3.4)	2 (8.0)	
なし	件数（%）	28 (96.6)	23 (92.0)	

[a] カイ二乗検定
[b] 順位データに対する分散分析
[c] Fisher の直接確率検定
AC=生殖補助、ITT=治療を意図した、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.5 治験総括報告書 表 8 より引用

2.10.6 有効性に関する結果

2.10.6.1 有効性の主要評価項目：患者あたりの採卵数

本試験の有効性の主要評価項目は、hCG 投与後 34～39 時間に実施した OPU における患者採卵数であった。統計解析では、ITT 集団および PP 解析対象集団それぞれで 2 治療群間を比較し、それぞれで群間差の 90% CI を算出した。採卵数の差の信頼区間の限界値が、治験実施計画書であらかじめ規定した臨床許容範囲（-3、+3）の範囲内であった場合、2 治療群が同等であると判定した。結果を表 2.7.6- 93 および表 2.7.6- 94 に要約する。

2.10.6.1.1 有効性の主要評価項目の解析：PP 解析対象集団

PP 解析対象集団 81 名の解析では、ベースライン時（MSJ-0011 または u-hCG 投与前）に 10 mm 超であった卵胞数、治験実施施設およびベースライン時の不妊症の種類（原発性または続発性不妊症）を考慮した共分散分析モデルを用いて、2 治療群間の採卵数を比較した。要因間の交互作用（2 元、3 元および 4 元）を検定した結果、いずれも有意ではなかった。そのため、変数減増法を用いて、本モデルから一つずつ除外した。ベースライン時の不妊症および治験実施施設の影響も有意ではなく、本モデルから除外した。したがって、最終モデルにはベースライン時の卵胞数および治療群のみを含めた。このベースライン時の卵胞数の有意な影響（P=0.0001）を考慮にいれたモデルで、2 群間に有意差は認められなかった（P=0.2837）。

調整前の平均採卵数±SD は、MSJ-0011 群で 10.86±4.44、u-hCG 群で 10.45±5.18 であった。ベースライン時の卵胞数で調整した最小二乗平均値±平均値の標準誤差（SEM）は、MSJ-0011 群で 11.11±0.60、u-hCG 群で 10.16±0.64 であった。

調整前の平均値の群間差は 0.413 であり、その 90%信頼区間は（-1.050、1.877）であった。一方、最小二乗平均値の群間差は 0.953 であり、その 90%信頼区間は（-0.517、2.424）であった。調整前および調整後の信頼区間は、十分に治験実施計画書であらかじめ規定した臨床許容範囲（-3、+3）の範囲内であった。したがって、MSJ-0011 群および u-hCG 群の 2 群は同等であると判定された。

表 2.7.6- 93 hCG 群別の採卵数（PP 解析対象集団 81 名）：9073 試験

統計量	採卵数			
	MSJ-0011 群	u-hCG 群	平均値の差	90%信頼区間
調整前：				
例数	43	38		
平均値	10.86	10.45	0.413	-1.050, 1.877
SD	4.44	5.18		
中央値	10	10		
範囲	1, 24	3, 26		
共変量で調整した最小二乗平均値（SEM）	11.114 (0.603)	10.161 (0.642)	0.953	-0.517, 2.424

hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、PP=治験実施計画書に適合した、SD=標準偏差、SEM=平均値の標準誤差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.5 治験総括報告書 表 14 より引用

2.10.6.1.2 有効性の主要評価項目の解析：ITT 集団

ITT 集団 84 名でも、上記と同様の手法で有効性の主要評価項目を解析した。本モデルの要因間の交互作用を検定した結果、いずれも有意ではなかったため、本モデルから除外した。また同様に、不妊症の種類および治験実施施設の影響も、本モデルから除外した。したがって、最終モデルにはベースライン時の卵胞数および治療群のみを含めた。このベースライン時の卵胞数の有意な影響（P=0.0001）を考慮にいれたモデルで、治療群間に有意差は認められなかった（P=0.2266）。

要約統計量は PP 解析対象集団と同様であった。調整前の平均採卵数±SD は、MSJ-0011 群で 10.75±4.45、u-hCG 群で 10.28±5.10 であった。ベースライン時の卵胞数で調整した最小二乗平均値±SEM は、MSJ-0011 群で 11.02±0.59、u-hCG 群で 9.98±0.62 であった。調整前の平均値の群間差は 0.475 であり、その 90%信頼区間は（-0.945、1.895）であった。一方、最小二乗平均値の群間差は 1.046 であり、その 90%信頼区間は（-0.382、2.474）であった。いずれの信頼区間も、あらかじめ定めた臨床許容範囲の± 3 の範囲内であった。

これらの結果から、MSJ-0011 群および u-hCG 群の 2 群が同等であると判定した PP 解析対象集団の解析結果が支持された。

表 2.7.6- 94　　hCG 群別の採卵数（対象集団：ITT 集団 84 名）：9073 試験

統計量	採卵数			
	MSJ-0011 群	u-hCG 群	平均値の差	90%信頼区間
調整前：				
例数	44	40		
平均値	10.75	10.28	0.475	-0.945, 1.895
SD	4.45	5.10		
中央値	10	10		
範囲	1, 24	3, 26		
共変量で調整した最小二乗平均値（SEM）	11.022 (0.591)	9.976 (0.620)	1.046	-0.382, 2.474

hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、ITT=治療を意図した、SD=標準偏差、SEM=平均値の標準誤差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.5 治験総括報告書 表 15 より引用

2.10.6.2　妊娠

妊娠および妊娠転帰の要約、ならびに胎児および胎児の転帰の要約をそれぞれ表 2.7.6- 95 および表 2.7.6- 96 に示す。MSJ-0011 群の生化学的妊娠は、15～17 日目に血清 hCG 値が 25 IU/L 以上であり、18～21 日目に追認された（あるいは 18～21 日目の測定のみ）もので、胚移植した 39 名中 10 名（25.6%）に認められた。u-hCG 群の生化学的妊娠も、胚移植した 36 名中 10 名（27.8%）であった。MSJ-0011 群の臨床的妊娠は 6 名（15.4%）であった。臨床的妊娠とは、胎児心拍の有無にかかわらず胎嚢を確認することとした。臨床的妊娠 6 名中 1 名は多胎妊娠であり、胎児心拍を 3 胎児確認したため、胎児心拍が計 8 胎児認められた。u-hCG 群の臨床的妊娠は 7 名（19.4%）であった。このうち 1 名は胎嚢 2 個を確認したが、胎児心拍は 1 胎児しか確認できず、また他 1 名は胎嚢 1 個を確認したが、胎児心拍が認められなかった。したがって、胎児心拍は計 6 胎児認められた。これらの群間差は有意ではなく、生化学的妊娠の P 値は 0.834、臨床的妊娠の P 値は 0.643 であった。

自然流産の発現割合は、MSJ-0011 群（0%）に比べて、u-hCG 群（50%）で高値であった（P=0.038）。MSJ-0011 群では自然流産が認められなかったが、u-hCG 群では 4 名が自然流産に至った。このうち 2 名は上述したように、超音波検査で胎児心拍が認められず胎嚢のみを認めた症例であり、他 2 名は超音波検査で胎児心拍を認めた後に流産した症例であった。患者番号[redacted]では、胎児心拍が認められない胎嚢を超音波検査で認め、後にこの空の胎嚢が流産となった。患者番号[redacted]では胎嚢 1 個および胎児心拍 1 胎児を認めたが、2 ヵ月後に流産に至った。患者番号[redacted]では胎嚢 1 個および胎児心拍 1 胎児を認めたが、2 週間後に流産に至った。患者番号[redacted]では超音波検査で胎嚢 2 個を認めたが、胎児心拍が 1 胎児しか認められず、後にこの空の胎嚢が流産となった。MSJ-0011 群の 1 名（患者番号[redacted]は、超音波検査では多胎妊娠（三胎）が確認されたが、そのうち 1 児は再吸収された。染色体核型分析は実施しなかった。また、子宮外妊娠は認められなかった。

生児出生に至った妊娠の割合は、u-hCG 群に比べて MSJ-0011 群で高値であった。MSJ-0011 群では妊娠 6 名中 6 名（100.0%）が生児出生（計 7 児：男児 3 児および女児 4 児）に至ったが、u-hCG 群で

は生児出生に至った患者は妊娠 7 名中 4 名（57.1%）であった（単生児計 4 児：男児 1 児および女児 3 児）（P=0.035、Fisher の直接確率検定）。残りの 1 児について詳細は不明である。

MSJ-0011 群では胎児 8 児中 7 児（87.5%）が生児として出生したが、u-hCG 群では胎児 6 児中 4 児（66.7%）が生児として出生した（表 2.7.6- 96）（P=0.538、Fisher の直接確率検定）。

表 2.7.6- 95　　hCG 群別の妊娠の要約（対象集団：完了の 75 名）：9073 試験

妊娠に関する解析	hCG 群		
胚移植数	MSJ-0011 群 (N=39)	u-hCG 群 (N=36)	P 値
生化学的妊娠（血清 hCG 値が 25 IU/L 以上）			
あり　例数（%）	10 (25.6)	10 (27.8)	0.834 [a]
なし　例数（%）	29 (74.4)	26 (72.2)	
超音波検査の実施			
あり　例数（%）	8	11 [c]	
なし　例数（%）	2 [d]	0	
臨床的妊娠（胎児心拍の有無にかかわらず胎嚢を確認すること）			
あり　例数（%）	6 (15.4)	7 (19.4)	0.643 [a]
なし　例数（%）	33 (84.6)	29 (80.6)	
多胎妊娠			
あり　例数（%）	1 (16.7)	1 (14.3)	0.731 [b]
なし　例数（%）	5 (83.3)	6 (85.7)	
生児出生に至った患者			
例数（%）	6 (100.0)	4 (57.1)	0.035 [b]

[a]　カイ二乗検定

[b]　Fisher の直接確率検定

[c]　生化学的妊娠に計数しなかった、15～17 日目に血清 hCG 値が 15.8 IU/L であった 1 名を含む。

[d]　2 名は超音波検査実施前に自然流産に至った。

hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン

5.3.5.1.5 治験総括報告書 表 23a より引用

表 2.7.6- 96　　hCG 群別の胎児および胎児の転帰の要約（対象集団：完了の 75 名）：9073 試験

胎児に関する解析	hCG 群		
胚移植数	MSJ-0011 群 (N=39)	u-hCG 群 (N=36)	P 値
胎嚢数	8	8	
胎児数 [b]	8	6	
自然流産（臨床的妊娠に対する妊娠損失）			
あり　例数（%）	0 (0.0)	4 (50.0)	0.038 [a]
なし　例数（%）	8 (100.0)	4 (50.0)	
胎児の再吸収			
あり　再吸収数（%）	1 (12.5)	0 (0)	
生児出生			
あり　出生児数（%）	7 (87.5)	4 (66.7)	0.538 [a]

[a] Fisher の直接確率検定

[b] MSJ-0011 群では、1 名で胎嚢 3 個および胎児心拍 3 胎児が確認されたため、MSJ-0011 群の胎児数は計 8 胎児であった。u-hCG 群では、胎嚢 2 個を認めたが、胎児心拍が 1 胎児しか認められなかった患者 1 名、および胎嚢 1 個を認めたが胎児心拍が認められなかった患者 1 名がいたため、u-hCG 群の胎児数は計 6 胎児であった。

hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.5 治験総括報告書 表 23b より引用

2.10.6.3　有効性の結論

PP 解析対象集団を対象とした有効性の主要評価項目（採卵数）の解析では、ベースライン時に 10 mm 超であった卵胞数で調整後も、2 群間で統計学的有意差は認められなかった。調整前の平均採卵数±SD は、MSJ-0011 群で 10.86±4.44、u-hCG 群で 10.45±5.18 であった。調整前の平均値の群間差は 0.413 であり、その 90%信頼区間は（-1.050、1.877）、P 値は 0.2837 であった。調整最小二乗平均値±SEM は、MSJ-0011 群で 11.11±0.60、u-hCG 群で 10.16±0.64 であった。一方、最小二乗平均値の群間差は 0.953 であり、その 90%信頼区間は（-0.517、2.424）であった。したがって、調整前および調整後のいずれでも、排卵数の群間差の 90%信頼区間が（-3、+3）の範囲内であったため、2 群は同等であると判定された。

ITT 集団を解析対象集団とした結果も、PP 解析対象集団の結果と同様であり、ベースライン時の卵胞数で調整後も、2 群間で統計学的有意差は認められなかった。調整前の平均採卵数±SD は、MSJ-0011 群で 10.75±4.45、u-hCG 群で 10.28±5.10 であった。調整前の平均値の群間差は 0.475 であり、その 90%信頼区間は（-0.945、1.895）、P 値は 0.2266 であった。調整最小二乗平均値±SEM は、MSJ-0011 群で 11.02±0.59、u-hCG 群で 9.98±0.62 であった。最小二乗平均値の群間差は 1.046 であり、その 90%信頼区間は（-0.382、2.474）であった。したがって、ITT 集団でも調整前および調整後のいずれでも排卵数の群間差の 90%信頼区間が（-3、+3）の範囲内であったため、2 群は同等であると判定された。

妊娠については、生化学的妊娠数および臨床的妊娠数に統計学的に有意な群間差は認められなかった（生化学的妊娠 P=0.834、臨床的妊娠 P=0.643）。MSJ-0011 群の臨床的妊娠は 6 名（15.4%）であっ

た。臨床的妊娠とは、胎児心拍の有無にかかわらず胎嚢を確認することとした。臨床的妊娠 6 名中 1 名は多胎妊娠であり、胎児心拍を 3 胎児確認したため、胎児心拍は計 8 胎児であった。u-hCG 群の臨床的妊娠は 7 名（19.4%）であった。このうち 1 名は胎嚢 2 個を確認したが、胎児心拍は 1 胎児しか確認できず、また他 1 名は胎嚢 1 個を確認したが、胎児心拍が認められなかった。したがって、胎児心拍は計 6 胎児であった。

2.10.7　安全性に関する結果

2.10.7.1　9073 試験のすべての有害事象

2.10.7.1.1　有害事象

hCG 無作為割付け後の試験中に発現した全有害事象を表 2.7.6- 97 に示す。MSJ-0011 群では 12 名（27.3%）13 件、u-hCG 群では 18 名（45.0%）28 件の有害事象が報告された。これらの有害事象は、1 件を除くすべてについて、治験薬と関連があるかもしれないまたは多分関連ありと判断された。u-hCG 群の 1 名（2.5%）で重度の有害事象が報告されたが、重篤な有害事象は報告されなかった。また、有害事象のために治験薬の用量を変更したまたは治験薬の投与を中止した患者はいなかった。いずれの治療群でも、治療または入院を必要とした有害事象は報告されなかった。

表 2.7.6- 97　　有害事象の要約（対象集団：安全性解析対象集団かつ ITT 集団）：9073 試験

	MSJ-0011 群 (N=44)	u-hCG 群 (N=40)
有害事象報告数（%）	12 (27.3)	18 (45.0%)
治験薬との因果関係のある有害事象の報告数（%）	12 (27.3)	18 (45.0%)
重篤な有害事象の報告数（%）	0	0
重度の有害事象の報告数（%）	0	1 (2.5%)
有害事象による治験薬の用量変更または投与中止の報告数（%）	0	0
有害事象報告件数	13	28
有害事象の転帰／有害事象報告件数		
治療せず	13	28
治療が必要	0	0
入院が必要	0	0
死亡	0	0

ITT=治療を意図した、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.5 治験総括報告書 表 24 より引用

安全性解析対象集団かつ ITT 集団（84 名）の有害事象を、米国食品医薬品局が提供している副作用用語集（COSTART）器官別大分類および基本語別に表 2.7.6- 98 に示す。MSJ-0011 群では 12 名（27.3%）13 件、u-hCG 群では 18 名（45%）28 件の有害事象が報告された。これらの有害事象は、1

件を除くすべてについて、治験薬と関連があるかもしれないまたは多分関連ありと判断された。「全身障害」に属する事象が報告された例数について、2 群間に統計学的有意差が認められた。報告された「全身障害」事象はすべて注射部位に関する事象であり、MSJ-0011 群では 9 名（20.5%）、u-hCG 群では 17 名（42.5%）で発現した（P=0.029）。これらの事象の大部分は、皮下投与に関連した事象であると考えられた（表 2.7.6- 98）。

最もよくみられた有害事象は注射部疼痛であり、MSJ-0011 群の 7 名（15.9%）および u-hCG 群の 13 名（32.5%）で報告された。また、注射部反応が MSJ-0011 群の 2 名（4.5%）および u-hCG 群の 4 名（10.0%）で報告されたほか、注射部炎症が u-hCG 群の 2 名（5.0%）で報告された。u-hCG 群の 1 名では、注射部反応および注射部炎症の双方が認められた。

表 2.7.6- 98　無作為割付け後に発現した有害事象（COSTART 器官別大分類および基本語）の治療群別発現数（対象集団：安全性解析対象集団かつ ITT 集団）：9073 試験

器官別大分類	基本語	MSJ-0011 群 (N=44)		u-hCG 群 (N=40)		P 値
		発現例数	発現割合（%）	発現例数	発現割合（%）	
	全事象	12	27.3	18	45.0	0.166 [a]
01	全身障害	9	20.5	17	42.5	0.029 [a]
	注射部炎症	0	0	2	5.0	
	注射部疼痛	7	15.9	13	32.5	
	注射部反応	2	4.5	4	10.0	
05	血液／リンパ系	3	6.8	2	5.0	1.0 [b]
	斑状出血	3	6.8	2	5.0	
08	神経系	0	0	2	5.0	0.224 [b]
	感覚鈍麻	0	0	1	2.5	
	攣縮	0	0	1	2.5	

[a] カイ二乗検定
[b] Fisher の直接確率検定
COSTART=米国食品医薬品局が提供している副作用用語集、ITT=治療を意図した、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.5 治験総括報告書 表 25 より引用

報告された有害事象は、攣縮（筋肉内投与）の 1 件を除いて、いずれも治験薬と関連があるかもしれないまたは多分関連ありと判断された（表 2.7.6- 98）。

2.10.7.1.2　死亡、その他の重篤な有害事象および他の臨床的に重要な有害事象

本試験で、死亡または重篤な有害事象は報告されなかった。

2.10.7.1.3　臨床検査

血液学的検査

本試験で、血液学的検査で臨床的な重要な異常または変化は認められなかった。

血液生化学的検査

試験前と比べて、血液生化学的検査データに変化はみられなかった。ただし 1 名（患者番号[redacted]）では、2 時点（試験前および排卵誘発時）のコレステロール検査が空腹下で実施されなかった。

尿検査

尿検査で臨床的に重要な異常はみられず、いずれの尿検査値でも試験中に変化は認められなかった。

2.10.7.1.4　バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

2.10.7.1.4.1　バイタルサイン

試験前評価および試験後評価時に、バイタルサインとして収縮期圧、拡張期圧および脈拍数を測定した。各来院時の記述統計量および試験前後の変化量をそれぞれ表 2.7.6-99、表 2.7.6-100、表 2.7.6-101 に示す。収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数の試験前後の変化量は、いずれの治療群でもまた全体でも、ごくわずかであった。

表 2.7.6- 99 バイタルサイン：収縮期圧の記述統計量：9073 試験

評価時点		安全性解析対象集団かつ ITT 集団		
		MSJ-0011 群 (N=44)	u-hCG 群 (N=40)	P 値
試験前（mmHg）				
	例数	44	40	
	平均値（SD）	116.9 (8.9)	113.4 (11.0)	0.2065
	中央値	120	110	
	範囲	100, 140	85, 130	
試験後（mmHg）				
	例数	43	38	
	平均値（SD）	114.4 (10.1)	115.1 (9.7)	0.8697
	中央値	110	110	
	範囲	90, 130	90, 130	
試験前後の変化量（mmHg）				
	例数	43	38	
	平均値（SD）	-2.7 (11.8)	1.5 (10.1)	0.0560
	中央値	0	0	
	範囲	-30, 20	-20, 30	

負の値は治療後に収縮期圧が降下したことを示す。
P 値：順位データに対する分散分析による。
ITT=治療を意図した、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.5 治験総括報告書 表 29 より引用

表 2.7.6- 100 バイタルサイン：拡張期圧の記述統計量：9073 試験

評価時点		安全性解析対象集団かつ ITT 集団		
		MSJ-0011 群 (N=44)	u-hCG 群 (N=40)	P 値
試験前（mmHg）				
	例数	44	40	
	平均値（SD）	73.0 (7.9)	74.3 (7.3)	0.4785
	中央値	70	72.5	
	範囲	60, 85	55, 90	
試験後（mmHg）				
	例数	43	38	
	平均値（SD）	73.3 (6.7)	72.8 (7.5)	0.9520
	中央値	70	70	
	範囲	60, 90	50, 85	
試験前後の変化量（mmHg）				
	例数	43	38	
	平均値（SD）	0 (11.2)	-1.3 (9.1)	0.6902
	中央値	0	0	
	範囲	-25, 20	-22, 20	

負の値は治療後に拡張期圧が降下したことを示す。
P 値：順位データに対する分散分析による。
ITT=治療を意図した、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.5 治験総括報告書 表 30 より引用

表 2.7.6- 101　　バイタルサイン：脈拍数の記述統計量：9073 試験

評価時点		安全性解析対象集団かつ ITT 集団		
		MSJ-0011 群 (N=44)	u-hCG 群 (N=40)	P 値
試験前（拍/分）				
	例数	44	40	
	平均値（SD）	71.7 (6.4)	72.3 (6.1)	0.6918
	中央値	72	72	
	範囲	60, 88	62, 96	
試験後（拍/分）				
	例数	43	38	
	平均値（SD）	73.1 (6.7)	73.2 (6.6)	0.8670
	中央値	72	72	
	範囲	60, 96	56, 92	
試験前後の変化量（拍/分）				
	例数	43	38	
	平均値（SD）	1.5 (9.2)	0.8 (9.2)	0.7325 [a]
	中央値	2	1	
	範囲	2, 24	-24, 24	

負の値は治療後に脈拍数が減少したことを示す。
P 値：順位データに対する分散分析による。
[a]　調整前データに対する P 値を示す。
ITT=治療を意図した、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.5 治験総括報告書 表 31 より引用

2.10.7.1.4.2　理学的検査

試験前の理学的検査は、無作為割付け（ITT 集団かつ安全性解析対象集団）84 名中 77 名で実施された。しかし、試験後の理学的検査は 15 名でしか実施されず、そのうち試験前に理学的検査を受けた患者は 11 名のみであった。したがって、試験前後の変化量を評価可能であった患者は 11 名のみであった。そのため、理学的検査の試験前後の変化量について、結論を出すことはできない。

理学的検査で異常が報告された患者は 1 名（患者番号[redacted] のみであった。同患者では、試験前に皮膚異常（乾癬）が認められたが、試験後に皮膚の評価が実施されなかったため、試験後の情報はない。試験前の理学的評価で正常で、試験後にも当該項目を評価した患者では、いずれの患者でも異常は認められなかった。

2.10.7.1.5 その他の安全性評価項目

2.10.7.1.5.1 局所忍容性

注射の局所忍容性を記録した。有害事象の解析から予測されたように、両実薬群で最もよくみられた注射部位反応は投与経路にかかわらず疼痛であり、MSJ-0011 群の 6 名（13.6%）および u-hCG 群の 6 名（15%）で報告された。しかし、u-hCG のプラセボ投与（筋肉内投与、2 名 4.5%）に比べて、MSJ-0011 のプラセボ投与（皮下投与、12 名 30.0%）で疼痛の発現割合が高かったことから、注射溶媒または注射方法が影響している可能性が示唆された（表 2.7.6- 102）。

表 2.7.6- 102 患者の評価による MSJ-0011 または u-hCG の注射部位反応（対象集団：ITT 集団）：9073 試験

	MSJ-0011 群			u-hCG 群			実薬	プラセボ
	MSJ-0011 群 (N=44)	u-hCG のプラセボ (N=44)	SC 対 IM P 値	u-hCG 群 (N=40)	MSJ-0011 のプラセボ (N=40)	SC 対 IM P 値	MSJ-0011 群対 u-hCG 群 P 値	MSJ-0011 群対 u-hCG 群 P 値
投与経路	SC	IM		IM	SC			
全注射部位反応	8	5	0.367	11	16	0.237	0.308	0.002
そう痒感								
あり 例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (2.5)	2 (5.0)	1.0	0.476	0.224
腫脹								
あり 例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
発赤								
あり 例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (2.5)	2 (5.0)	1.0	0.476	0.224
挫傷								
あり 例数（%）	1 (2.3)	3 (6.8)	0.616	1 (2.5)	1 (2.5)	-	1.0	0.618
疼痛								
あり 例数（%）	6 (13.6)	2 (4.5)	0.266	6 (15.0)	12 (30.0)	0.108	1.0	0.002
その他								
あり 例数（%）	1 (2.3) 刺激感	0 (0.0)	1.0	2 (5.0) 攣縮、しびれ感	1 (2.5) 刺激感	1.0	0.603	0.002

IM=筋肉内投与、ITT=治療を意図した、SC=皮下投与、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.5 治験総括報告書 表 28 より引用

2.10.7.1.5.2　抗体

抗 hCG 抗体検査を実施した患者は、いずれも陰性であった。

2.10.7.2　安全性の結果の要約

hCG 投与後に、MSJ-0011 群の 12 名（27.3%）13 件、u-hCG 群の 18 名（45%）28 件で有害事象が報告された。この差は統計学的に有意ではなかった（P=0.166）。報告された有害事象は、1 名で報告された攣縮を除いて、いずれも治験薬との因果関係が示唆された。hCG 投与前に報告された有害事象は、2 名（2%）3 件であった。

有害事象のほとんどは、注射部位に関連した事象（注射部疼痛、炎症または反応）であり、これらの反応を発現した患者の割合は、MSJ-0011 群（20.5%）に比べて u-hCG 群（42.5%）で高く、P 値は 0.029 であった。これらの事象のほとんどは注射部疼痛であり、MSJ-0011 群の 7 名（15.9%）および u-hCG 群の 13 名（32.5%）で注射部疼痛が報告された。

重篤な有害事象、治療または入院を必要とした有害事象は報告されなかった。同様に、卵巣過剰刺激も報告されなかった。有害事象の重症度は、重度の 1 件を除いて、いずれも軽度または中等度であった。この重度の有害事象は、筋肉内投与部位の疼痛であり、同日中に回復した。

局所忍容性の評価で、両実薬群で最もよくみられた注射部位反応は注射部疼痛であり、MSJ-0011 群の 6 名（13.6%）および u-hCG 群の 6 名（15%）で報告された。しかし、u-hCG のプラセボ投与（筋肉内投与、2 名 4.5%）に比べて、MSJ-0011 のプラセボ投与（皮下投与、12 名 30.0%）で疼痛の発現割合が高かったことから（P=0.002、検定方法不明）、注射溶媒または注射方法が影響している可能性が示唆された。

臨床検査については、臨床的に重要な所見は試験治療下で認められなかった。抗 hCG 抗体検査を実施した患者は、いずれも陰性であった。バイタルサイン（血圧または脈拍数）に、試験中に統計学的に有意な変化はみられず、試験後に理学的検査を実施した 15 名で新たな所見は認められなかった。

MSJ-0011 の安全性プロファイルは、u-hCG と同様であると考えられる。この 2 治療間の唯一の差は、MSJ-0011 のプラセボ皮下投与で疼痛の発現割合が増加したことであった。

2.10.8　結論

IVF-ET または ICSI-ET 前に hFSH による過排卵刺激を受ける女性を対象とした卵胞の最終成熟および黄体化の誘発において、MSJ-0011 250 μg 皮下投与は、u-hCG 5000 IU 筋肉内投与と同等であることが示された。

MSJ-0011 250 μg 皮下投与は安全かつ忍容性良好であり、免疫原性を示さなかった。

3 付録

3.1 EMR701173_003 試験

表 2.7.6- 103 EMR701173_003 試験の治験薬投与前の有害事象

器官別大分類 基本語	日本人（MSJ-0011 250 µg）皮下投与 (N=12)		白人（MSJ-0011 250 µg）皮下投与 (N=12)		日本人（u-hCG 5000 IU）筋肉内投与 (N=12)		全体 (N=36)	
	被験者数 (%)	件数	被験者数 (%)	件数	被験者数 (%)	件数	被験者数 (%)	件数
有害事象の発現被験者数および総発現件数								
全体	8 (66.7)	16	8 (66.7)	18	6 (50.0)	11	22 (61.1)	45
生殖系および乳房障害								
全体	2 (16.7)	5	2 (16.7)	2	1 (8.3)	1	5 (13.9)	8
不正子宮出血	1 (8.3)	3	0	0	1 (8.3)	1	2 (5.6)	4
乳房圧痛	0	0	2 (16.7)	2	0	0	2 (5.6)	2
月経困難症	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
月経過多	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
神経系障害								
全体	3 (25.0)	4	4 (33.3)	7	1 (8.3)	1	8 (22.2)	12
頭痛	2 (16.7)	3	4 (33.3)	6	1 (8.3)	1	7 (19.4)	10
浮動性めまい	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
嗜眠	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
一般・全身障害および投与部位の状態								
全体	0	0	0	0	2 (16.7)	2	2 (5.6)	2
熱感	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (2.8)	1
血管穿刺部位疼痛	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (2.8)	1
胃腸障害								
全体	4 (33.3)	5	4 (33.3)	7	2 (16.7)	3	10 (27.8)	15
悪心	2 (16.7)	2	3 (25.0)	6	1 (8.3)	2	6 (16.7)	10
腹部不快感	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
便秘	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
下痢	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
消化不良	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (2.8)	1
排便回数増加	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1

器官別大分類 基本語	日本人（MSJ-0011 250 µg）皮下投与 (N=12)		白人（MSJ-0011 250 µg）皮下投与 (N=12)		日本人（u-hCG 5000 IU）筋肉内投与 (N=12)		全体 (N=36)	
	被験者数 (%)	件数	被験者数 (%)	件数	被験者数 (%)	件数	被験者数 (%)	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
全体	1 (8.3)	1	0	0	2 (16.7)	3	3 (8.3)	4
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (8.3)	2	1 (2.8)	2
咳嗽	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (2.8)	1
皮膚および皮下組織障害								
全体	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
ざ瘡	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
感染症および寄生虫症								
全体	1 (8.3)	1	0	0	1 (8.3)	1	2 (5.6)	2
鼻咽頭炎	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1 (2.8)	1
尿路感染	0	0	0	0	1 (8.3)	1	1 (2.8)	1
精神障害								
全体	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1
抑うつ気分	0	0	1 (8.3)	1	0	0	1 (2.8)	1

事象名：MedDRA/J ver13.1
u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.3.1.3 治験総括報告書 表 15.3.1.10 より引用

3.2 EMR701173_002 試験

表 2.7.6- 104 EMR701173_002 試験の治験薬投与前の有害事象

器官別大分類 基本語	MSJ-0011 (%) (N=54)	u-hCG (%) (N=27)
眼障害	2 (3.7%)	0
眼瞼浮腫	1 (1.9%)	0
眼充血	1 (1.9%)	0
胃腸障害	4 (7.4%)	0
腹部膨満	2 (3.7%)	0
腹痛	1 (1.9%)	0
嘔吐	1 (1.9%)	0
感染症および寄生虫症	7 (13.0%)	3 (11.1%)
細菌性腸炎	1 (1.9%)	0
インフルエンザ	0	1 (3.7%)
鼻咽頭炎	6 (11.1%)	1 (3.7%)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (3.7%)
神経系障害	1 (1.9%)	0
頭痛	1 (1.9%)	0
生殖系および乳房障害	4 (7.4%)	0
乳頭の炎症	1 (1.9%)	0
卵巣嚢胞	3 (5.6%)	0

事象名：MedDRA/J ver17.1
u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン
5.3.5.1.1 治験総括報告書 表 15.3.1.2 より引用