

2021年7月作成（第1版）

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

日本標準商品分類番号

872413

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

### 遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（FSH）製剤

ホリトロピン デルタ（遺伝子組換え）

レコベル<sup>®</sup> 皮下注 12 $\mu$ g ペン

レコベル<sup>®</sup> 皮下注 36 $\mu$ g ペン

レコベル<sup>®</sup> 皮下注 72 $\mu$ g ペン

REKOVELLE<sup>®</sup> PEN for S.C. Injection 12 $\mu$ g/36 $\mu$ g/72 $\mu$ g

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	レコベル皮下注12 $\mu$ gペン： 1シリンジ（注射液0.36mL）中、ホリトロピンデルタとして12 $\mu$ gを含有 レコベル皮下注36 $\mu$ gペン： 1シリンジ（注射液1.08mL）中、ホリトロピンデルタとして36 $\mu$ gを含有 レコベル皮下注72 $\mu$ gペン： 1シリンジ（注射液2.16mL）中、ホリトロピンデルタとして72 $\mu$ gを含有
一般名	和名：ホリトロピン デルタ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Follitropin Delta（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年3月23日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元（輸入）フェリング・ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	フェリング・ファーマ株式会社 くすり相談室 TEL：0120-093-168 FAX：03-3596-1107 受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.ferring.co.jp/">http://www.ferring.co.jp/</a>

本IFは2021年3月作成（第1版）の添付文書の記載に基づき作成した。

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

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

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

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

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

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日

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

# 目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4
6. RMPの概要	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	6
5. 化学名(命名法)又は本質	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6
III. 有効成分に関する項目	7
1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	14
VI. 薬効薬理に関する項目	92
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	92
2. 薬理作用	92
VII. 薬物動態に関する項目	94
1. 血中濃度の推移	94
2. 薬物速度論的パラメータ	95
3. 母集団(ポピュレーション)解析	96
4. 吸収	97
5. 分布	97
6. 代謝	97
7. 排泄	98
8. トランスポーターに関する情報	98
9. 透析等による除去率	98

10. 特定の背景を有する患者	98
11. その他	98
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	99
1. 警告内容とその理由	99
2. 禁忌内容とその理由	99
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	100
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	100
5. 重要な基本的注意とその理由	100
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	101
7. 相互作用	102
8. 副作用	102
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	104
10. 過量投与	104
11. 適用上の注意	104
12. その他の注意	104
IX. 非臨床試験に関する項目	105
1. 薬理試験	105
2. 毒性試験	105
X. 管理的事項に関する項目	108
1. 規制区分	108
2. 有効期間	108
3. 包装状態での貯法	108
4. 取扱い上の注意	108
5. 患者向け資材	108
6. 同一成分・同効薬	108
7. 国際誕生年月日	108
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	108
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	108
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	109
11. 再審査期間	109
12. 投薬期間制限に関する情報	109
13. 各種コード	109
14. 保険給付上の注意	109
X I. 文献	110
1. 引用文献	110
2. その他の参考文献	111
X II. 参考資料	112
1. 主な外国での発売状況	112
2. 海外における臨床支援情報	114
X III. 備考	115
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	115
2. その他の関連資料	115

## 略語表

略語及び用語	英語での説明又は定義	日本語での説明又は定義
AMH	Anti-Müllerian Hormone	アンチミュリアンホルモン 抗ミュラー管ホルモン
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of Variance	分散分析
ART	Assisted Reproductive Technologies	生殖補助医療
ASRM	American Society for Reproductive Medicine	米国生殖医学会
AUC	Area under the curve	血中濃度時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	体格指数
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	Total systemic clearance	全身クリアランス
$C_{max}$	Maximum concentration observed	最高血中濃度
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
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
ICSI	Intracytoplasmic Sperm Injection	卵細胞質内精子注入法
IVF	<i>in vitro</i> Fertilisation	体外受精
JSOG	Japan Society of Obstetrics And Gynecology	日本産科婦人科学会
$K_{absorption}$	Rate constant for absorption after the subcutaneous administration	皮下投与後の吸収速度定数
LH	Luteinising Hormone	黄体形成ホルモン
mITT	modified intention-to-treat	無作為割付けされ、治験薬を投与された集団
NCU	Neonatal Care Unit	新生児治療室
NICU	Neonatal Intensive Care Unit	新生児集中治療室
OHSS	Ovarian Hyperstimulation Syndrome	卵巣過剰刺激症候群
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PP	Per-protocol	治験実施計画書に適合した対象集団
rFSH	Recombinant Follicle-Stimulating Hormone	遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	半減期
$t_{max}$	Time of maximum observed concentration ( $C_{max}$ )	最高血中濃度到達時間
$V_{ss}$	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
$V_z$	Volume of distribution associated with the terminal phase	消失相における分布容積
$\beta$ hCG	Beta Unit of Human Chorionic Gonadotropin	$\beta$ サブユニットヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
$\lambda_z$	First-order rate constant associated with the terminal (loglinear) portion of the concentration-time curve	時間-対数濃度直線回帰により推定した血中濃度時間曲線の消失相(対数線形)部分に関連した一次速度定数

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

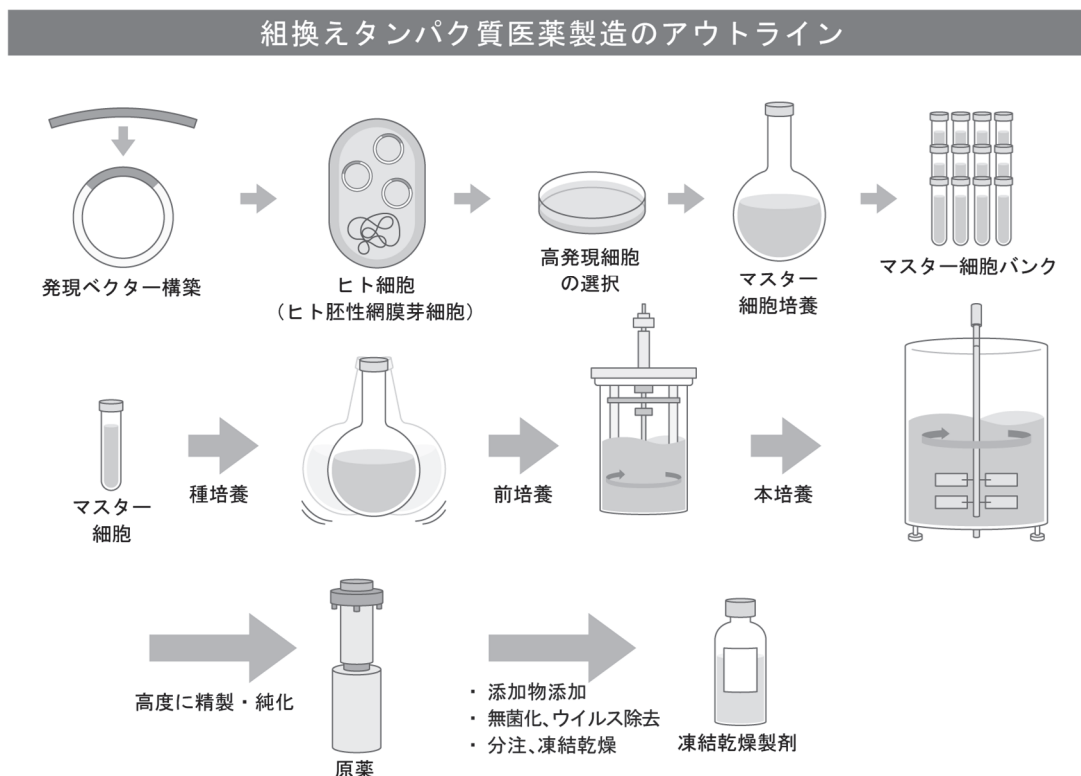
ホリトロピン デルタ（遺伝子組換え）は、フェリング・ファーマ株式会社が開発した遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（rFSH）である。ヒト由来細胞株（ヒト胚性網膜芽細胞：PER.C6）にヒト卵胞刺激ホルモン（FSH）を分泌する遺伝子を組み込むことで、無血清条件下で原薬（ホリトロピン デルタ）を生成し、内因性のFSHと同様の糖鎖「 $\alpha$ 2.3 及び  $\alpha$ 2.6 結合シアル酸を有する糖鎖構造」を持つことが可能となった。この糖鎖構造により、内因性FSHと同様に血中クリアランスが低下し安定した血中FSH濃度が期待できる<sup>1~3)</sup>。

FSHは脳下垂体前葉で産生され卵胞の発育を促すため不妊症の治療に広く用いられ、rFSH製剤としては欧州で1995年に、国内では2006年に導入されている。しかし、生殖補助医療（ART）における調節卵巣刺激では、卵巣予備能が高い患者に標準用量で治療を開始すると卵巣反応過剰のリスクが増大し卵巣過剰刺激症候群に至る可能性があり、また卵巣予備能が低い患者においては卵巣反応低下により十分な採卵数が期待できない。そのため、個々の患者の卵巣予備能に合わせた調節卵巣刺激が重要とされている<sup>4~8)</sup>。

海外の医療行政〔英国国立医療技術評価機構（NICE）<sup>9)</sup>〕も安全性に加え有効性及び治療効率（ゴナドトロピン投与量）を高めるために投与量の個別化を推奨しているが、FSHの用量設定のための適切かつ明確な基準は確立されていない。

レコベルは血清抗ミューラー管ホルモン（AMH）値及び体重に基づいた個別の投与量アルゴリズムにより、各患者の特性を踏まえた治療が可能なペン型注入器付き注射剤である。海外では欧州で2016年12月に承認されて以来、2020年11月までに63の国と地域にて承認され、国内では2021年3月に「生殖補助医療における調節卵巣刺激」の効能又は効果で承認された。

### ●遺伝子組換えタンパク質製剤の製造方法



## 2. 製品の治療学的特性

- (1) AMH 値及び体重を指標とした個別の投与量アルゴリズムにより、個々の患者に適した投与量で至適な卵胞発育及び安全性リスクの軽減が期待できる。投与量アルゴリズムを用いた国内第Ⅲ相試験【STORK 試験】及び海外第Ⅲ相試験【ESTHER-1 試験】において、有用性が確認された。

国内第Ⅲ相試験【STORK 試験】の主要評価項目である採卵数において、本剤のフォリトロピンベータ（本邦 2005 年発売、2018 年販売中止）に対する非劣性が検証され、海外第Ⅲ相試験【ESTHER-1 試験】の主要評価項目である継続妊娠率及び継続着床率において、本剤のホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）に対する非劣性が検証された。

(43～74 頁参照)

- (2) 国内外の大規模臨床試験<sup>10～20)</sup> から「生殖補助医療における調節卵巣刺激」の適応症を取得した。

(11 頁参照)

- (3) 重大な副作用として卵巣過剰刺激症候群 (10.6%) があらわれることがある。主な副作用として卵巣腫大、骨盤液貯留 (各 2%以上)、頭痛、傾眠、下痢、便秘、骨盤痛、疲労 (各 2%未満) が報告されている。添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照されたい。

(102、103 頁参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 世界初のヒト由来細胞株 (PER. C6) から製造された遺伝子組換え FSH 製剤である。

(1、6 頁参照)

- (2) 内因性の FSH と同様の糖鎖「 $\alpha$  2.3 及び  $\alpha$  2.6 結合シアル酸を有する糖鎖構造」を持つことで、血中クリアランスが低下し安定した血中 FSH 濃度が期待できる<sup>1～3)</sup>。レコベル 13.5 $\mu$ g<sup>\*</sup>を単回静脈内投与した際の全身クリアランスは 0.47L/h、血中半減期は 40.3 時間であった。

(96 頁参照)

- (3) 自己投与が可能なペン型注入器付き注射剤である。

※：これらの試験に用いた製剤の規格は質量単位 ( $\mu$ g) ではなく 225IU であったが、本剤の承認用量である質量単位 ( $\mu$ g) に換算した用量を記載した。

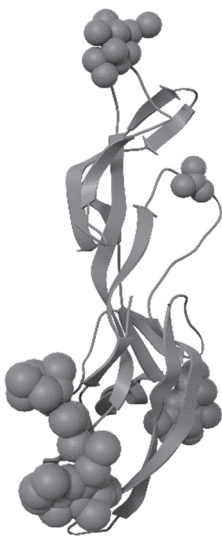


## 糖鎖について

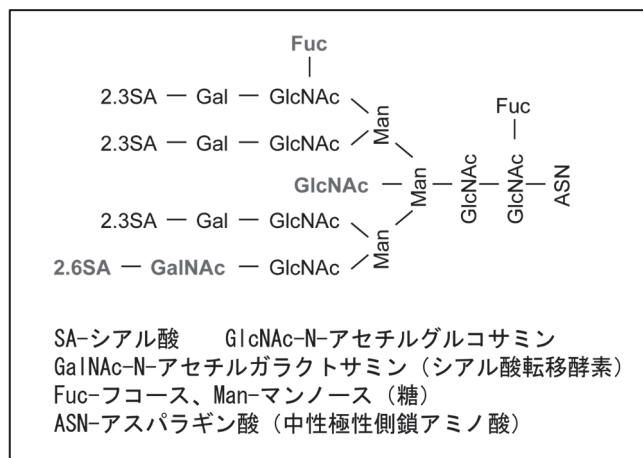
FSH ではタンパク質（以下図：リボン状のイラスト部分）の4カ所に結合している部分（以下図：丸状のイラスト部分）を糖鎖といい、グルコースなど約10種類の単糖から構成される樹状分子である。糖鎖は受容体の活性化や結合、血中の安定性等にかかわり、糖鎖がないとFSHの機能に影響を与える<sup>21)</sup>。

FSHは2つのサブユニットから構成され、 $\alpha$ サブユニットの52番目、78番目、 $\beta$ サブユニットの7番目と24番目に糖鎖が付加されている。これらの糖鎖の末端に付いているシアル酸( $\alpha$ 2.6結合シアル酸を有する糖鎖)の存在により、肝細胞上に位置するアシアロ糖タンパク質受容体による糖タンパク質の取り込みが抑制され、血中半減期が延長することにより血中FSH濃度が安定する<sup>21)</sup>。

### FSHの構造<sup>21~28)</sup>



### 内因性FSHの糖鎖例



### ●PER. C6 (ヒト胚性網膜芽細胞) について

1985年に中絶された18週齢の胎児の網膜組織から採取された細胞を元に調整開発された細胞である。オランダのベンチャー企業 Cruce11社が開発し、無血清条件下(ウシ胎児血清等の動物由来の血清の必要性がない)で高い生産性を持つ。

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

##### (2)流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
卵巣過剰刺激症候群（OHSS）及びその合併症	過敏症	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告などの 収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動 市販直後調査 一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成と提供 患者向資材の作成と提供

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

(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

レコベル®皮下注12 $\mu$ gペン

レコベル®皮下注36 $\mu$ gペン

レコベル®皮下注72 $\mu$ gペン

#### (2) 洋名

REKOVELLE® PEN for S.C. Injection 12 $\mu$ g

REKOVELLE® PEN for S.C. Injection 36 $\mu$ g

REKOVELLE® PEN for S.C. Injection 72 $\mu$ g

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え) (JAN)

#### (2) 洋名(命名法)

Follitropin Delta (Genetical Recombination) (JAN)

Follitropin Delta (INN)

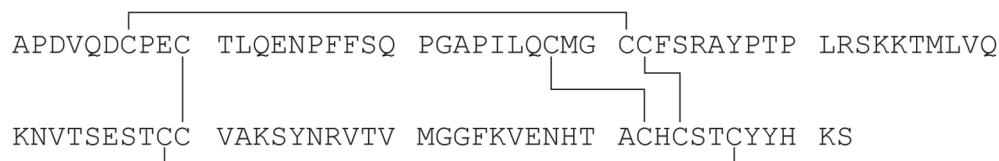
#### (3) ステム

アトロピン誘導体: trop

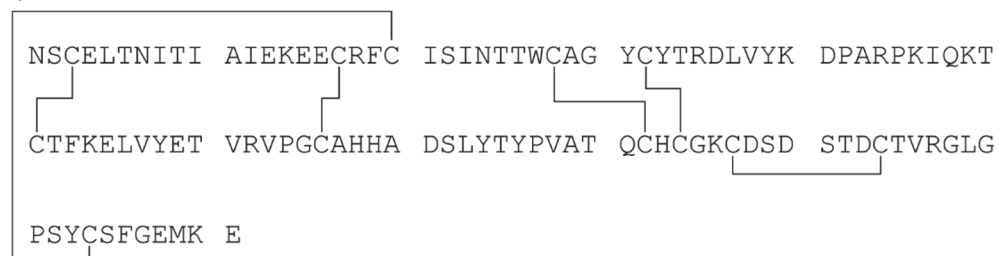
### 3. 構造式又は示性式

$\alpha$  及び  $\beta$  サブユニットのアミノ酸配列 (ジスルフィド結合位置及び糖鎖結合部位を含む)

$\alpha$  サブユニット:



$\beta$  サブユニット:

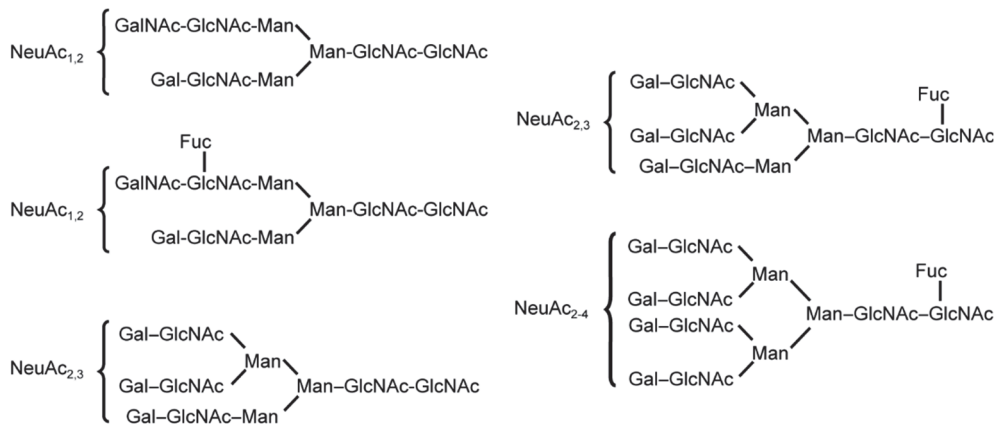


A: アラニン、P: プロリン、D: アスパラギン酸、V: バリン、Q: グルタミン、C: システイン、E: グルタミン酸、T: トレオニン、L: ロイシン、N: アスパラギン、F: フェニルアラニン、S: セリン、G: グリシン、I: イソロイシン、M: メチオニン、R: アルギニン、Y: チロシン、K: リシン、H: ヒスチジン、W: トリプトファン

## 糖鎖

結合位置： $\alpha$ サブユニット N52, N78,  $\beta$ サブユニット N7, N24

### 主な糖鎖の推定構造



NeuAc : N-アセチルノイラミン酸、GalNAc : N-アセチルガラクトサミン、GlcNAc : N-アセチルグルコサミン、Man : マンノース (糖)、Gal : ガラクトース、Fuc : フコース

## 4. 分子式及び分子量

分子式 (タンパク質部分) : C<sub>975</sub>H<sub>1493</sub>N<sub>267</sub>O<sub>305</sub>S<sub>26</sub> (二量体)

C<sub>437</sub>H<sub>672</sub>N<sub>122</sub>O<sub>134</sub>S<sub>13</sub> ( $\alpha$ サブユニット)

C<sub>538</sub>H<sub>821</sub>N<sub>145</sub>O<sub>171</sub>S<sub>13</sub> ( $\beta$ サブユニット)

分子量 (タンパク質部分) : 22668.58 (二量体) ※糖鎖を除く分子量

10195.59 ( $\alpha$ サブユニット)

12472.99 ( $\beta$ サブユニット)

## 5. 化学名(命名法)又は本質

化学名 : 卵胞刺激ホルモン

本質 : ホリトロピン デルタは、遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモンであり、 $\beta$ -ガラクトシド $\alpha$ -2,3-シアル酸転移酵素4の遺伝子が導入されたヒト胚性網膜芽細胞により産生される。ホリトロピン デルタは、92個のアミノ酸残基からなる $\alpha$ サブユニット及び111個のアミノ酸残基からなる $\beta$ サブユニットから構成される糖タンパク質 (C<sub>975</sub>H<sub>1493</sub>N<sub>267</sub>O<sub>305</sub>S<sub>26</sub> ; 分子量 : 約34,000 ※糖鎖を含む) である。

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CAS登録番号 : 146479-72-3

治験薬番号 : FE999049

その他の名称 : ヒト卵胞刺激ホルモン (遺伝子組換え)、FSH (遺伝子組換え)、rFSH、hFSH、r-hFSH

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

無色澄明又は僅かに混濁した液

##### (2) 溶解性

該当しない

##### (3) 吸湿性

該当しない

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当しない

##### (7) その他の主な示性値

吸光度：1.01（ホリトロピン デルタ1mg/mL溶液を1cmの光路長及び波長280nmで測定した場合）

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20°C±5°C	ポリエチレン袋	36ヵ月	規格内
加速試験	5°C±3°C		6ヵ月	
凍結融解 サイクル試験	-20°C±5°Cにて3ヵ月保存後、 凍結と融解を3回繰り返し		3ヵ月	

試験項目：外観（色調、澄明性）、pH、含量等

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：サイズ排除クロマトグラフィー、逆相液体クロマトグラフィー

定量法：サイズ排除クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤（ペン型注入器付き注射剤）

#### (2) 製剤の外観及び性状

外観	
性状	無色澄明の液

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：6.0～7.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：0.9～1.2

#### (5) その他

容器中の特殊な気体の有無：なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

1シリンジ中		12 $\mu$ gペン (0.36mL中)	36 $\mu$ gペン (1.08mL中)	72 $\mu$ gペン (2.16mL中)
ホリトロピン デルタ（遺伝子組換え）		12 $\mu$ g	36 $\mu$ g	72 $\mu$ g
添加剤	フェノール[保存剤]	1.8mg	5.4mg	10.8mg
	ポリソルベート20[界面活性剤]	0.0018mg	0.0054mg	0.0108mg
	L-メチオニン[抗酸化剤]	0.36mg	1.1mg	2.2mg
	硫酸ナトリウム水和物	11.4mg	34.3mg	68.6mg
	リン酸水素ナトリウム水和物[緩衝剤]	0.10mg	0.31mg	0.62mg
	リン酸[pH調節剤]	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム[pH調節剤]	適量	適量	適量
注射用水		適量	適量	適量

本剤はヒト胚性網膜芽細胞を使用して製造している。

## (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

## (3) 熱量

該当資料なし

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

(1) 目的物質由来不純物 (FSHの分子変化体：分析方法を設け許容基準を設けている)

(2) 製造工程由来不純物 (宿主細胞由来タンパク質を除き精製工程で除去：分析方法を設け許容基準を設けている)

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	ペン	36ヵ月	規格内
光安定性試験	総照度120万lux/h以上及び総近紫外放射エネルギー200W/h/m <sup>2</sup> 以上	シリンジのみ	—	アイソフォームプロファイルの変化 (電荷の変化と推定)。それ以外は規格内
		ペン		規格内
凍結融解サイクル試験	凍結確認後、融解	1.5mL入りの日本未承認シリンジ	凍結確認後、融解	凍結融解サイクル1回目で切断体が約98%まで増加し、含量が33.3μg/mLから約20μg/mLまで低下。
使用時の安定性試験	30±2℃、75±5%RH	注射針で薬液採取後のペン	28日	規格内

試験項目：外観、含量、pH、無菌※、エンドトキシン※、糖鎖プロファイル※※等 (※：長期、使用時、※※：長期)

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

## (2)包装

<レコベル<sup>®</sup>皮下注12 $\mu$ gペン>

1本/箱

<レコベル<sup>®</sup>皮下注36 $\mu$ gペン>

1本/箱

<レコベル<sup>®</sup>皮下注72 $\mu$ gペン>

1本/箱

## (3)予備容量

気泡の排出等の薬液の損失を考慮し、過量充填している。

過量充填量0.067mLは、気泡排出時に排出される最大薬液量30回以上を補う量である。

## (4)容器の材質

ガラス（シリンジ）、ブROMOPチルゴム（プランジャー、シリンジ先端のゴム栓部分）、アルミニウム（クシリンジ先端のゴム栓部分）、ポリプロピレン（PP）／ポリオキシメチレン（POM）／スチール／ポリブチレンテレフタレート（PBT）／熱可塑性エラストマー（TPE）（ペン本体、ペンキャップ、シリンジホルダー）、ポリブチレンテレフタレート（投与量設定ダイヤル、注入ボタン）

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当しない



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

##### 生殖補助医療における調節卵巣刺激

(解説)

本剤の投与レジメンは、個々の患者において有効性（既存治療と同等の妊娠率）と安全性のバランスが取れた卵巣反応を得ることが可能なように個別化されている。すなわち、この個別化用量は、十分な卵巣反応が見込める患者に対しては、採卵数8～14個（適切な卵巣反応が見込める患者では平均11個）が目標となり、一方で極端な卵巣反応を示す患者の割合が最小となるよう、卵巣反応（採卵数）の調整が可能なように設計されている。

国内において本剤の有効性と安全性を検討する目的で、生殖補助医療（ART）を受ける日本人女性を対象に、本剤群の投与量は被験者の血清抗ミュラー管ホルモン（AMH）値及び体重に基づき個別に決定された固定用量（最小6 $\mu$ g/日、最大12 $\mu$ g/日）を用いた、フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）対照、無作為化、評価者盲検、並行群間比較試験（国内第Ⅲ相試験STORK）を実施した。その結果、主要評価項目である採卵数において、本剤のフォリトロピンベータ（遺伝子組換え）に対する非劣性が検証され、副次評価項目である臨床妊娠率においても同程度の効果が確認された。

海外においても同様の目的で、ARTを受ける非日本人女性を対象に、本剤群の投与量は血清AMH値及び体重に基づき個別に決定された固定用量（最大12 $\mu$ g/日）を用いた、ホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）対照、無作為化、評価者盲検、並行群間比較試験（海外第Ⅲ相試験ESTHER-1）を実施した。その結果、主要評価項目である継続妊娠率及び継続着床率において、本剤のホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）に対する非劣性がそれぞれ検証された。さらに、上記の試験（海外第Ⅲ相試験ESTHER-1）で継続妊娠に至らなかった被験者を対象に、ホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）対照、評価者盲検、並行群間比較試験（海外第Ⅲ相試験ESTHER-2）が行われ、2回目COS周期（COS周期2）及び3回目COS周期（COS周期3）の本剤の有効性と安全性が確認された。

以上より、IVF又はICSIなどのARTを受ける女性に対し本剤の複数卵胞発育のための調節卵巣刺激効果が確認されたことから、日本における本剤の効能又は効果を「生殖補助医療における調節卵巣刺激」と設定した。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の投与の適否は、患者及びパートナーの検査を十分に行った上で判断すること。原発性卵巣不全が認められる場合や妊娠不能な性器奇形又は妊娠に不適切な子宮筋腫の合併等の妊娠に不適切な場合には本剤を投与しないこと。また、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、当該疾患の治療を優先すること。[2.3、2.4参照]

(解説)

不妊の主な理由として、排卵障害、卵管疾患、男性因子、子宮内膜症及び原因不明の不妊が挙げられ、また、原発性卵巣不全が認められる場合や妊娠不能な性器奇形又は妊娠に不適切な子宮筋腫等の患者に対して本剤を投与することは適切ではないことから、本剤の投与前に患者やそのパートナーの検査を行い本剤の投与の適否を判断する必要があることから設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

通常、ホリトロピン デルタ（遺伝子組換え）として、投与開始前の血清抗ミュラー管ホルモン（AMH）値及び体重に基づき、下表に従い算出した投与量を、月経周期2日目又は3日目から1日1回皮下投与し、卵胞が十分に発育するまで継続する。なお、下表に従い算出した投与量が6 $\mu$ gを下回る場合は6 $\mu$ gを、12 $\mu$ gを上回る場合は12 $\mu$ gを、1日あたりの投与量とする。

血清 AMH 値 (pmol/L)	<15	15~16	17	18	19~20	21~22	23~24	25~27	28~32	33~39	$\geq$ 40
1日 あたりの投与量	12	0.19	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10
	$\mu$ g	$\mu$ g/kg (体重)									

(解説)

本剤の開始用量は患者ごとに適切な用量が設定されている個別化用量であることから、刺激期間中においては本剤の用量調整を行わない固定用量とした。

国内外で実施された第I相臨床試験において、本剤の1日1回の皮下投与の忍容性・安全性及び曝露が確認され、海外第I相試験000020における本剤の皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティは約64%<sup>\*</sup>を示し、国内外の第II相及び第III相臨床試験において、IVF/ICSIのための調節卵巣刺激を受ける患者における本剤の皮下投与の忍容性・安全性が確認されたことから、本剤の投与方法を皮下投与とした。

国内第III相試験STORK及び海外第III相試験ESTHER-1の本剤の投与規定から、本剤の投与期間を卵胞が十分に発育するまで継続することとした。

※：健康成人女性24例を対象に本剤225IU（13.5 $\mu$ g）を皮下投与した際の静脈内投与に対するバイオアベイラビリティ

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法・用量は、本剤の薬物動態試験、母集団薬物動態/薬力学解析及び国内外の臨床試験における有効性及び安全性の成績に基づき、有効性（目標とする採卵数）及び安全性（卵巣過剰刺激症候群の発症リスク）の観点から、患者にとって適切な卵巣反応を得ることが可能な、個別化用量を設定した。個別化用量は、刺激後の患者の採卵数に影響を及ぼす血清AMH値及び体重に基づくものとした。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 血清AMH値のng/mLからpmol/Lへの換算式は以下のとおりである。

$$\text{ng/mL} \times 7.14 = \text{pmol/L}$$

(参考：血清AMH値 (ng/mL) に基づく1日あたりの投与量)

血清 AMH 値 (ng/mL)	~2.03	2.04~ 2.31	2.32~ 2.45	2.46~ 2.59	2.60~ 2.87	2.88~ 3.15	3.16~ 3.43	3.44~ 3.85	3.86~ 4.55	4.56~ 5.53	5.54~
1日あたりの投与量	12	0.19	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10
	$\mu$ g	$\mu$ g/kg (体重)									

7.2 超音波検査及び血清エストラジオール濃度の測定によって十分な卵胞の発育が確認されるまで本剤の投与を継続する。本剤の最終投与後、卵胞成熟を誘起した後、採卵する。

7.3 本剤投与時に卵巣反応が不良又は過剰（卵巣過剰刺激症候群又は卵巣過剰刺激症候群の徴候が認められた場合を含む）が認められた患者における調節卵巣刺激には、他剤の使用を考慮すること。

(解説)

7.1 国内の臨床現場でのAMH値の単位はng/mLが使用されることから本項を設定した。

- 7.2 ギナドトロピン療法による過剰な卵巣反応により卵巣過剰刺激症候群が引き起こされる可能性がある。本剤を安全かつ有効に使用するためには、超音波検査又は超音波検査と血清エストラジオール濃度測定との組み合わせによる定期的な卵巣反応のモニタリングが必要であることから設定した。
- 7.3 本剤の先行治療周期において、卵巣反応が不良又は過剰であった患者に本剤の投与を継続しても十分な卵巣反応を得られないあるいは卵巣の過剰反応の可能性があり、他の治療法を考慮する必要があることから設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

試験番号	phase	主要目的	試験デザイン	試験薬	対象：被験者数
評価資料：国内臨床試験					
CS03 <sup>a</sup>	I	安全性 薬理	群内無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増	本剤:75、150、225、450IU SC プラセボ SC	日本人及び白人の健康女性、21-35歳：39例
000124	II	用量 反応性	無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同	本剤:6、9、12 $\mu$ g SC フォリトロピンベータ:150IU SC [刺激期間は固定用量投与]	日本人のIVF/ICSIを受ける女性、20-39歳：158例
STORK、 000273	III	有効性 安全性	無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同	本剤：AMH値及び体重に基づく個別化用量（6-12 $\mu$ g/日 SC） [刺激期間は固定用量投与]  フォリトロピンベータ：150IU SC [開始6日以降は反応に応じて調節して投与]	日本人のIVF/ICSIを受ける女性、20-40歳：347例
参考資料：海外臨床試験					
CS01	I	安全性 薬理	群内無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量漸増	本剤:37.5、75、150、225、450IU SC プラセボ SC	健康女性、21-35歳：40例
CS02	I	安全性 薬理	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	本剤:225IU SC ホリトロピンアルファ:225IU SC [7日間投与]	健康女性、21-39歳：49例
000020	I	薬理	無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間、群内クロスオーバー	本剤:225IU IV and 450IU SC ホリトロピンアルファ:225IU IV and 450IU SC	健康女性、21-35歳：50例
評価資料：海外臨床試験					
000009	II	用量 反応性	無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同、国際共同	本剤:5.2 $\mu$ g、6.9 $\mu$ g、8.6 $\mu$ g、10.3 $\mu$ g or 12.1 $\mu$ g SC ホリトロピンアルファ:150IU SC [刺激期間は固定用量投与]	IVF/ICSIを受ける女性、18-37歳：265例
ESTHER-1、 000004	III	有効性 安全性	無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同、国際共同	本剤:AMH値及び体重に基づく個別化用量（最大12 $\mu$ g/日 SC） [刺激期間は固定用量投与] ホリトロピンアルファ:150IU SC [開始6日以降は反応に応じて調節して投与]	IVF/ICSIを受ける女性、18-40歳：1326例（COS周期1）
ESTHER-2、 000071	III	免疫原性	評価者盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同、国際共同	本剤:ESTHER-1試験のCOS周期の卵巣反応に基づく個別化用量（COS周期2最高用量18 $\mu$ g/日 SC、COS周期3最高用量24 $\mu$ g/日） [刺激期間は固定用量投与]  ホリトロピンアルファ:ESTHER-1試験のCOS周期の卵巣反応に基づく [開始6日以降は反応に応じて調節して投与]	IVF/ICSIを受ける女性、ESTHER-1の無作為化時点18-40歳、ESTHER-1で妊娠継続していない：513例（COS周期2）及び188例（COS周期3）

AMH:抗ミュラー管ホルモン;COS:調節卵巣刺激;ESTHER:Evidence-based Stimulation Trial with Human rFSH in Europe and Rest of World;ICSI:卵細胞質内精子注入;IV:静脈内投与;IVF:体外受精;IU:国際単位;SC:皮下投与

a: CS03試験は米国で実施されたが、主な対象被験者は日本人であることから、国内試験に含めた。

(2)臨床薬理試験

1)国内第 I 相試験(CS03試験)<sup>10,11)</sup>

目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>日本人健康女性に本剤<sup>*</sup>を腹部へ単回皮下投与した際の安全性及び忍容性を評価する。</li> <li>日本人健康女性に本剤を単回投与した際の薬物動態を検討する。</li> </ul> <p>※:1mLガラスバイアル中のクエン酸ナトリウム緩衝液 (pH6.5) で提供され、600IU/mL FSH活性である。</p>
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増試験
対象	日本人健康女性31例及び白人健康女性8例
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>同意文書に署名した女性</li> <li>日本人コホートに組み入れる日本人女性は、両親 (2名)、祖父母 (4名) とともに日本人であり、祖父母は日本で出生している女性</li> <li>白人女性 (白人コホートのみ)</li> <li>年齢21歳以上35歳以下の女性</li> <li>禁欲を行わない場合は、Day-42~Day11にまで二重バリア避妊法の使用に同意した女性</li> <li>正常な月経周期 (平均24~35日間) を有する女性 (経口避妊薬未投与時)</li> <li>Day-3及びDay-1の血清中FSH濃度が5IU/L以下の女性</li> <li>体格指数 (BMI) が18kg/m<sup>2</sup>以上29kg/m<sup>2</sup>以下の女性</li> <li>血清検査においてヒト免疫不全ウイルス (HIV) -1、HIV-2、B型肝炎 (表面抗原) 及びC型肝炎抗体が陰性の女性</li> <li>既往歴、身体的検査、心電図、血圧、血中及び尿中の臨床検査値プロフィールから健康である女性</li> <li>スクリーニング期及びDay-1に行った尿中薬物スクリーニング検査及び呼気アルコール検査が陰性の女性</li> <li>本試験開始前6ヵ月間以上、非喫煙者であった女性</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床的に重大な腎疾患、肝疾患、胃腸疾患、心血管疾患、筋骨格系疾患、婦人科系疾患、精神疾患、免疫疾患、内分泌疾患又は代謝性疾患を現在有する、又はそれらの既往歴を有する女性</li> <li>過去5年間にがんと診断された女性 (適切に管理された基底細胞癌及び皮膚の扁平上皮癌は除く)</li> <li>妊娠又は授乳中の女性</li> <li>高プロラクチン血症、多嚢胞性卵巣症候群又はその他の卵巣機能不全、下垂体又は視床下部の腫瘍、甲状腺又は副腎疾患等の内分泌異常を現在有する、又はそれらの既往歴を有する女性</li> <li>スクリーニング時又はDay-1の経膈超音波検査、細胞診、婦人科検査又は乳房検査において臨床的に問題となる所見 (卵巣嚢腫、卵巣腫瘍、子宮腫瘍等) が認められた女性</li> <li>ゴナドトロピン製剤の使用が禁忌の女性</li> <li>ゴナドトロピン製剤の投与経験を有する女性</li> <li>過去2年以内にアルコール又は薬物乱用の既往歴がある、又はそれらを現在有する女性</li> <li>重度のアレルギー又はアナフィラキシー反応を現在有する、又はそれらの既往歴を有する女性</li> <li>処方薬、一般用医薬品 (OTC) 又はハーブ薬 (経口避妊薬、クロモグリク酸、パラセタモールの使用は除く) をOGESTRELO.5/50の初回投与前2週間又は使用薬剤の半減期の5倍の期間 (いずれか長い方) 以内に服用した女性。抗菌薬又は抗真菌薬の局所投与は、治験薬初回投与前に中止した場合であれば許容することとした。</li> <li>スクリーニング前12週間以内に治験薬を服用した者、又はそれ以前であっても、本試験の結果に影響を及ぼす可能性があるとして治験担当医師が判断した女性</li> <li>カフェイン含有飲料を日常的に大量に摂取 (例: コーヒー6杯以上、又はそれと同等量) しており、安全性評価に影響を及ぼす可能性のある離脱症状が試験中に生じるおそれのある女性</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・治験薬の初回投与日前8週間以内に献血を行った女性、又は大量出血(500mL以上)がみられた女性、若しくは初回投与日前4週間以内に血漿成分献血を行った女性</li> <li>・長期で多量の喫煙歴(20pack-years超)のある女性</li> <li>・過去に本試験で無作為化された女性</li> <li>・試験手順を十分に理解し、本試験に協力するための精神的能力がない、又は言語障壁を有する女性</li> <li>・その他の理由で本試験への参加が不適切であると治験担当医師が判断した女性</li> </ul>																				
試験方法	<p>本試験は、日本人及び白人健康女性を対象に、本剤の単回皮下投与時の薬物動態を検討する群内無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量漸増試験である。試験期間中、内因性卵胞刺激ホルモン(FSH)濃度を低値で安定させるため、高用量配合経口避妊薬を本剤投与前に6週間投与し、さらに試験期間を通じてDay11まで継続投与した。</p> <p>日本人コホートでは、日本人健康女性を本剤75、150、225及び450IUの用量漸増群4群に組み入れ、各群8例(本剤群6例、プラセボ群2例に群内無作為化)に対し、Day1に単回皮下投与した。各投与群には新規の被験者を組み入れ、低用量群から投与開始し、安全性及び忍容性を確認後、高用量群へ用量を逐次漸増した。</p> <p>白人コホートでは、白人健康女性を本剤450IU群に組み入れ、8例(本剤群6例、プラセボ群2例に群内無作為化)に対し、Day1に単回皮下投与した。</p> <p>試験デザインを以下に示す。</p> <table border="1" data-bbox="456 898 1437 1182"> <thead> <tr> <th rowspan="2">スクリーニング来院</th> <th rowspan="2">Run-in 期 Visit2-3</th> <th colspan="2">投与期 Day1-10 Visit4-11</th> <th colspan="2">追跡調査</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>Day11 Visit12</th> <th>試験終了 Day28 Visit13</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>適格性</td> <td>高用量 OGESTREL 投与</td> <td>治験薬の単回 皮下投与</td> <td>観察及 び評価</td> <td rowspan="2">追跡評 価</td> <td rowspan="2">抗FSH抗体 評価</td> </tr> <tr> <td>投与前 43-56日</td> <td>投与前 1-42日</td> <td>Day1</td> <td>投与後 9日</td> </tr> </tbody> </table>	スクリーニング来院	Run-in 期 Visit2-3	投与期 Day1-10 Visit4-11		追跡調査				Day11 Visit12	試験終了 Day28 Visit13	適格性	高用量 OGESTREL 投与	治験薬の単回 皮下投与	観察及 び評価	追跡評 価	抗FSH抗体 評価	投与前 43-56日	投与前 1-42日	Day1	投与後 9日
スクリーニング来院	Run-in 期 Visit2-3			投与期 Day1-10 Visit4-11		追跡調査															
				Day11 Visit12	試験終了 Day28 Visit13																
適格性	高用量 OGESTREL 投与	治験薬の単回 皮下投与	観察及 び評価	追跡評 価	抗FSH抗体 評価																
投与前 43-56日	投与前 1-42日	Day1	投与後 9日																		
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・バイタルサイン(臥位血圧、心拍数、体温)</li> <li>・心電図(間隔、リズム、形態)</li> <li>・血液生化学検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査</li> <li>・アレルギー反応の徴候</li> <li>・抗FSH抗体の有無</li> <li>・注射部位反応</li> <li>・副作用</li> </ul>																				
解析計画	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図及び抗FSH抗体について、用量群別に要約した。																				
結果	<p><b>主要評価項目</b></p> <p><b>①バイタルサイン及び心電図</b> バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要と判断された異常は見られず、本剤投与による明らかな傾向又は用量に関連した変化は認められなかった。</p> <p><b>②血液生化学検査</b> 血液生化学検査項目に臨床的に重要と判断された異常値又は用量に関連した変化は見られず、本剤投与による明らかな傾向は認められなかった。</p> <p><b>③血液学的検査及び血液凝固検査</b> 血液学的検査項目及び血液凝固検査項目に臨床的に重要と判断された異常値又は用量に関連した変化は見られず、本剤投与による明らかな傾向は認められなかった。</p>																				

**④尿検査**

尿検査項目に臨床的に重要と判断された異常は見られず、本剤投与による明らかな傾向は認められなかった。

**⑤アレルギー反応の徴候及び抗FSH抗体の有無**

アレルギー反応の徴候及び抗FSH抗体は認められなかった。

**⑥副作用**

副作用の発現割合は、日本人コホートの225IU群40% (2/5例)、450IU群17% (1/6例)、プラセボ群25% (2/8例)、白人コホートの450IU群33% (2/6例)であった。日本人コホートの75IU群、150IU群、白人コホートのプラセボ群には副作用は認められなかった。

主な副作用は、日本人コホートの膣出血 (225IU群2例2件)、下腹部痛 (225IU群及びプラセボ群各1例1件)であった。

死亡、重度の有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

**副作用 (安全性解析対象集団：日本人コホート)**

	75IU n=6	150IU n=6	225IU n=5	450IU n=6	プラセボ n=8	計 n=31
副作用	0	0	2例 (40%)	1 (17%)	2 (25%)	5 (16%)
生殖系および乳房障害						
膣出血	0	0	2 (40%)	0	0	2 (6%)
子宮頸部上皮異形成	0	0	0	0	1 (13%)	1 (3%)
月経前症候群	0	0	0	1 (17%)	0	1 (3%)
胃腸障害						
下腹部痛	0	0	1 (20%)	0	1 (13%)	2 (6%)
悪心	0	0	0	0	1 (13%)	1 (3%)
神経系障害						
頭痛	0	0	1 (20%)	0	0	1 (3%)

MedDRA/J Ver 22.1

薬物動態の結果は「VII-1. 血中濃度の推移 (2) 血中濃度 1) 単回投与試験」参照

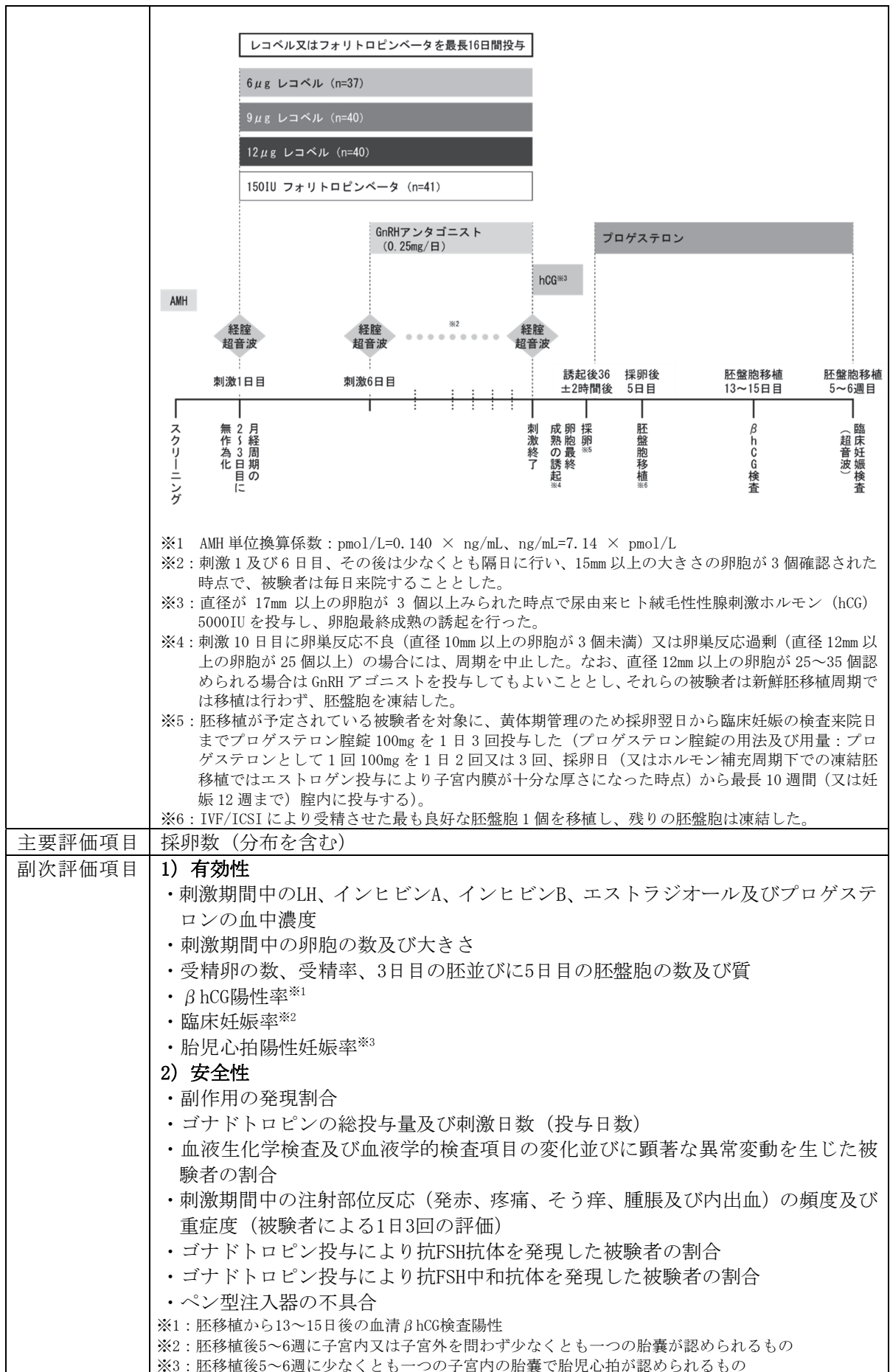
### (3) 用量反応探索試験

#### 1) 国内第Ⅱ相試験(000124試験:用量反応試験)<sup>12,13)</sup>

目的	<p>調節卵巣刺激を受ける被験者において、卵巣反応に関して本剤<sup>*</sup>の用量反応性を検討する。</p> <p><sup>*</sup>: 着脱可能なカートリッジとペン型注射器の形態であり、各カートリッジにはFSH72<math>\mu</math>gを含有するリン酸ナトリウム緩衝液2.16mL (pH6.5) (33.3<math>\mu</math>g/mL) が充てんされている。</p>
試験デザイン	無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間比較、多施設共同試験
対象	IVF/ICSIのための調節卵巣刺激を受ける日本人女性158例
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 全ての試験に関連する手順を開始する前に、同意書に署名している女性</li> <li>• 身体的、精神的に健康な女性</li> <li>• スクリーニング時のAMH値が、5.0~44.9pmol/Lの女性</li> <li>• 20~39歳の日本人女性 (同意書に署名する時点で20歳の誕生日を迎えており、無作為化の時点で40歳の誕生日を迎えていない)</li> <li>• 卵管性不妊症、原因不明の不妊症、ステージⅠ又はⅡの子宮内膜症〔米国生殖医学会 (ASRM) 分類改訂版による診断<sup>29)</sup>〕に関連する不妊症と診断された女性、あるいはパートナーが男性不妊症と診断されている女性で、射出精子を使用したIVF/ICSIの適応となる女性</li> <li>• 無作為化前に1年以上の不妊歴 (卵管性不妊症又は重度の男性不妊症には適用しない) がある女性</li> <li>• 定期的 (24~35日間) な月経周期があり、排卵があると推定される女性</li> <li>• 無作為化前1年以内に子宮卵管造影検査、子宮鏡検査、経膈超音波下通水検査又は経膈超音波検査で、子宮腔が正常 (例えば、直径3cmを超える粘膜下又は筋層内子宮筋腫などの治療を要する子宮筋腫がないこと、ポリープがないこと、妊娠不能な先天性の構造的異常がないこと) であると確認できた女性。なお、上記の疾患があると診断されたが、無作為化前1年以内に外科的治療を受けた女性も含む。</li> <li>• 無作為化前1年以内に経膈超音波検査で、両卵巣の存在を画像で十分に確認することができ、重大な異常 (例えば、3cmを超える子宮内膜症性嚢胞又はゴナドトロピンの使用が禁忌となるような卵巣腫大) がなく、そして卵管とその周囲の組織に明らかな異常が認められない (たとえば、卵管留水腫がない等) ことを確認でき、両卵巣の双方から採卵ができる女性</li> <li>• 卵胞期初期の卵胞刺激ホルモン (FSH) 値が1~12IU/L (無作為化前3ヵ月以内に得られた結果) である女性</li> <li>• 両卵巣の卵胞期初期の胞状卵胞 (直径2~10mm) の総数が6以上25個以下 (無作為化前3ヵ月以内に得られた結果) の女性</li> <li>• 無作為化前1年以内にB型肝炎表面抗原 (HBs抗原) 検査、C型肝炎ウイルス (HCV) 検査、及びヒト免疫不全ウイルス (HIV) 検査が陰性であると確認できた女性</li> <li>• BMIが17.5~32.0kg/m<sup>2</sup>の女性</li> <li>• 胚盤胞1個を移植することを受諾する意思がある女性</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 多嚢胞性卵巣症候群 [PCOS: ロッテルダム診断基準改訂版<sup>30)</sup> 又は日本産科婦人科学会 (JSOG) 新診断基準による診断] で無排卵、又はステージⅢあるいはⅣの子宮内膜症 (ASRM分類改訂版<sup>29)</sup> による診断) がある女性</li> <li>• IVF/ICSIのための調節卵巣刺激を3回以上行ったことのある女性</li> <li>• 過去に平均1日用量150IU以上のFSH製剤を用いてIVF/ICSIのための調節卵巣刺激を行ったが、卵巣反応が不良 (15mm以上の卵胞が4個未満と定義) であった、又は卵巣反応が不十分であったために周期を中止した女性</li> <li>• 過去に平均1日用量150IU以下のFSH製剤を用いてIVF/ICSIのための調節卵巣刺激を行い、卵巣反応が過剰 [採卵数が25個を超える又は卵巣過剰刺激症候群のリスクを含む卵巣過剰反応により周期を中止と定義] である女性</li> <li>• 過去の調節卵巣刺激周期で入院を必要とする卵巣過剰刺激症候群を発現したことのある女性</li> <li>• 刺激1日目の無作為化前に行われる経膈超音波検査で10mmを超える卵胞が1個以上確認された女性</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>・習慣流産（妊娠24週目未満の流産が連続して3回以上と定義）と診断される女性</li> <li>・異常核型のある女性、あるいはパートナーに異常核型がある場合</li> <li>・進行性の動脈又は静脈血栓塞栓症、重度の血栓性静脈炎、あるいはこれらの既往歴がある女性</li> <li>・ポルフィリン症がある女性</li> <li>・臨床的に重要な全身疾患がある女性（例えば、インスリン依存性糖尿病など）</li> <li>・遺伝的又は後天的な血栓形成傾向がある女性</li> <li>・内分泌又は代謝異常（下垂体、副腎、甲状腺、すい臓、肝臓、腎臓の異常によるもの）がある女性、ただし、病状が管理された甲状腺機能障害であって、本治験への参加に問題がないと判断される場合を除く</li> <li>・抗FSH抗体の存在が確認されている女性</li> <li>・ゴナドトロピンの使用が禁忌となる卵巣、乳房、子宮、副腎、下垂体又は視床下部に腫瘍がある女性</li> <li>・中等度又は重度の腎機能あるいは肝機能障害がある女性</li> <li>・授乳中の女性</li> <li>・原因不明の不正出血がある女性</li> <li>・無作為化前3年以内に子宮頸部細胞診で臨床的に重要な異常が確認された女性（ただし、その異常が解消された場合は除く）</li> <li>・スクリーニング時の臨床検査においてゴナドトロピンによる刺激が不可能である所見が見られた女性</li> <li>・スクリーニング時の婦人科検査においてゴナドトロピンによる刺激が不可能である所見が見られた女性</li> <li>・スクリーニング時の婦人科検査において、先天性の子宮異常又は子宮内避妊器具が装着されているなど、妊娠不能な女性</li> <li>・妊娠中（スクリーニング時及び無作為化前の尿検査で妊娠反応陰性でなければならない）又は妊娠禁忌の女性</li> <li>・現在、進行性の骨盤炎症性疾患がある女性</li> <li>・無作為化直前の月経周期で経口避妊薬を含む妊娠調節薬を使用した女性</li> <li>・無作為化直前の月経周期中にホルモン製剤（甲状腺治療薬を除く）を使用した女性</li> <li>・悪性疾患（絨毛性疾患）に対して化学療法又は放射線療法が既往歴のある女性</li> <li>・現在、薬物又はアルコールを乱用している、過去（無作為化前1年間に）乱用していた、あるいは現在（過去1ヵ月間）1週間あたりの飲酒量が14単位を超える女性</li> <li>・現在、1日あたり10本を超える喫煙習慣がある又は過去（無作為化前3ヵ月間に）あった女性</li> <li>・本治験で使用する薬剤の有効成分又は添加剤に対して過敏症がある女性</li> <li>・GnRH製剤又は他のGnRH誘導体制剤の有効成分又は添加剤に対して過敏症がある女性</li> <li>・過去に本治験に参加したことがある女性</li> <li>・現在、本治験以外の治験に参加している（追跡期間を含む）女性</li> <li>・無作為化前3ヵ月以内に治験薬の投与を受けている女性</li> </ul>
<p>試験方法</p>	<p>割付け前 3 ヶ月以内に実施したスクリーニング時の AMH 値（低 AMH 層：5.0～14.9pmol/L 及び高 AMH 層 15.0～44.9pmol/L<sup>*1</sup>）を層別因子として、月経周期の 2～3 日目に、本剤 6、9 又は 12 μg/日群あるいは対照薬のフォリトロピンベータ（遺伝子組換え（以下、フォリトロピンベータ））150IU/日群のいずれかに 1：1：1：1 で均等に無作為割付した（フォリトロピンベータの 1 日用量 150IU は 15 μg に相当する<sup>31)</sup>）。</p> <p>各群のゴナドトロピンの 1 日量は刺激期間を通じ固定し、1 日 1 回腹部へ皮下注射した。卵巣反応に応じて最長 16 日間投与とし、卵巣最終成熟の誘起の基準に達した時点又は周期が中止された時点で投与を終了することとした。</p> <p>併用薬の投与を含めた試験デザインを以下に示す。</p>



主要評価項目

採卵数 (分布を含む)

副次評価項目

1) 有効性

- ・刺激期間中のLH、インヒビンA、インヒビンB、エストラジオール及びプロゲステロンの血中濃度
- ・刺激期間中の卵胞の数及び大きさ
- ・受精卵の数、受精率、3日目の胚並びに5日目の胚盤胞の数及び質
- ・ $\beta$ hCG陽性率<sup>※1</sup>
- ・臨床妊娠率<sup>※2</sup>
- ・胎児心拍陽性妊娠率<sup>※3</sup>

2) 安全性

- ・副作用の発現割合
- ・ゴナドトロピンの総投与量及び刺激日数 (投与日数)
- ・血液生化学検査及び血液学的検査項目の変化並びに顕著な異常変動を生じた被験者の割合
- ・刺激期間中の注射部位反応 (発赤、疼痛、そう痒、腫脹及び内出血) の頻度及び重症度 (被験者による1日3回の評価)
- ・ゴナドトロピン投与により抗FSH抗体を発現した被験者の割合
- ・ゴナドトロピン投与により抗FSH中和抗体を発現した被験者の割合
- ・ペン型注入器の不具合

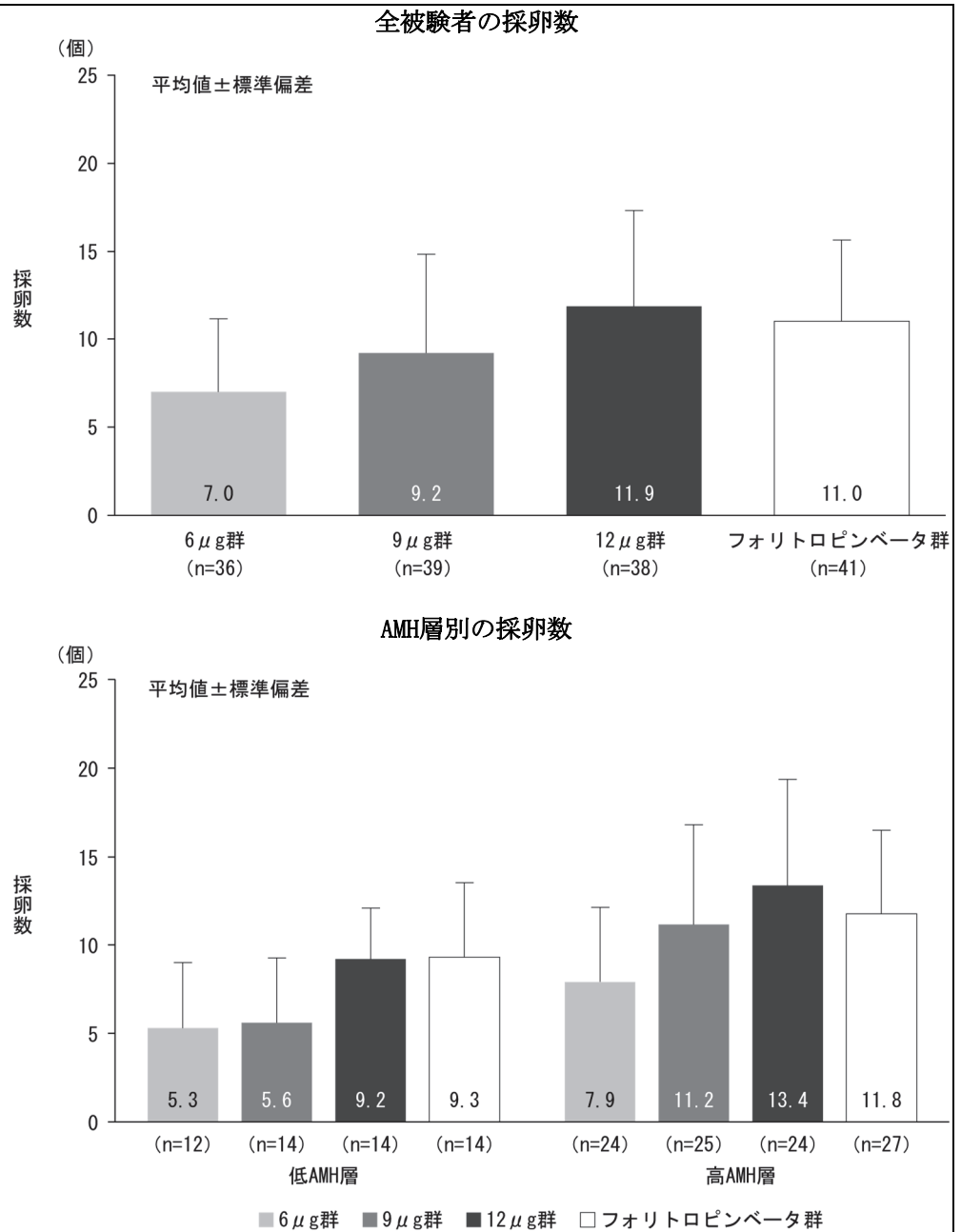
※1: 胚移植から13~15日後の血清 $\beta$ hCG検査陽性

※2: 胚移植後5~6週に子宮内又は子宮外を問わず少なくとも一つの胎嚢が認められるもの

※3: 胚移植後5~6週に少なくとも一つの子宮内の胎嚢で胎児心拍が認められるもの

妊娠追跡調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・継続妊娠率*及び出生率</li> <li>・出生時及び出生後4週の新児の健康状態</li> </ul> <p>※：胚移植後10～11週に少なくとも一つの子宮内生存胎児が認められるもの</p>
解析計画	<p>1) 主要評価項目</p> <p>採卵数を独立（転帰）変数とし、施設及びAMH層（5.0～14.9pmol/L及び15.0～44.9pmol/L）を因子とし、用量を共変量とする共分散分析（ANCOVA）を用いて分析した。主要解析は治験実施計画書に適合した対象（PP）集団、その他の解析についてはFAS解析対象集団に基づいて解析した。傾きの推定値が正であり、0とは有意に異なっている場合に、用量反応性が確立されることとした。ANCOVAに加え、採卵数を独立（転帰）変数とし、施設及び用量を因子とする分散分析（ANOVA）を、副次解析として実施した。本モデルには全ての投与群を含み、全ての群間でのpairwise difference検定により95%信頼区間（CI）を算出した。また、AMH層因子別のサブグループ解析は事前に規定されていた。</p> <p>2) 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・卵胞発育では、刺激終了時の卵胞を、卵胞ごと及び被験者ごとに投与群別に要約し、ANCOVAにより投与群間差を検討し、本剤の用量反応性を検討した。</li> <li>・内分泌パラメータの血中濃度では、刺激6日目、刺激終了時の各内分泌パラメータを測定し、ベースラインからの各測定時点の変化を要約し時系列プロットにより図示した。対数変換データについてANCOVAにより投与群間差を検討し、本剤の用量反応性を検討した。</li> <li>・ゴナドトロピン（本剤又はフォリトロピンベータ）の投与日数及びゴナドトロピンの総投与量を要約し、投与群及びAMH層を因子としたANOVAを用いて投与群間を比較した。</li> <li>・受精卵の数及び受精率では、度数分布表を含め、受精卵の数を投与群別に要約した。主要評価項目と同様の方法を用いて、用量反応性を検討した。さらに、採卵数に対する受精卵の割合（ICSIを用いて授精されたものについては、第Ⅱ減数分裂中期の卵の数に対する受精卵の割合）を要約し、投与群間を比較した。</li> <li>・3日目胚及び5日目の胚盤胞の数と質では、3日目胚及び5日目の胚盤胞の総数に加え質のカテゴリーの内訳を投与群別に、度数分布表を含めて要約した。主要評価項目の場合と同様の方法を用い、用量反応性を検討した。さらに、採卵数に対する胚及び胚盤胞の割合を要約し、投与群間を比較した。</li> <li>・βhCG陽性率、臨床妊娠率、胎児心拍陽性妊娠率では、全ての被験者について要約した。</li> </ul>

患者背景		本剤 6 $\mu$ g n=37	本剤 9 $\mu$ g n=40	本剤 12 $\mu$ g n=0	フォリトロピン ベータ 150IU n=41
年齢 (歳)		33.1 ±3.8	33.9 ±3.4	34.6 ±3.4	33.3 ±3.9
身長 (m)	平均値 ±標準偏差	1.59 ±0.04	1.59 ±0.06	1.59 ±0.05	1.59 ±0.05
体重 (kg)		54.2 ±8.2	53.5 ±7.1	53.4 ±6.7	53.9 ±5.8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		21.4 ±2.8	21.0 ±2.2	21.1 ±2.3	21.2 ±2.0
BMI [n (%)]	<18.5	3 8.1%	2 5.0%	7 17.5%	4 9.8%
	18.5-<25.0	30 81.1%	36 90.0%	31 77.5%	34 82.9%
	25.0-<30.0	4 10.8%	2 5.0%	2 5.0%	3 7.3%
卵状卵胞数 (2-10mm)		10.4 ±4.0	10.2 ±3.4	10.9 ±4.6	10.6 ±3.5
スクリーニング時の血清 AMH 値 (pmol/L)	平均値 ±標準偏差	21.9 ±10.3	20.5 ±10.6	18.4 ±7.8	18.5 ±8.4
スクリーニング時の血清 AMH 値 (pmol/L) [n (%)]	<15	12 32.4%	15 37.5%	15 37.5%	14 34.1%
	≥15	25 67.6%	25 62.5%	25 62.5%	27 65.9%
原発性不妊 [n (%)]	Yes	24 64.9%	20 50.0%	27 67.5%	19 46.3%
	No	13 35.1%	20 50.0%	13 32.5%	22 53.7%
不妊期間 (月)	平均値 ±標準偏差	39.8 ±21.3	37.6 ±27.3	52.2 ±35.0	40.9 ±24.1
不妊の主な理由 [n (%)]	原因不明	13 35.1%	16 40.0%	17 42.5%	17 41.5%
	卵管性不妊	9 24.3%	7 17.5%	7 17.5%	6 14.6%
	軽度の男性因子不妊	6 16.2%	5 12.5%	3 7.5%	5 12.2%
	中等度の男性因子不妊	5 13.5%	7 17.5%	4 10.0%	7 17.1%
	重度の男性因子不妊	4 10.8%	5 12.5%	9 22.5%	3 7.3%
	子宮内膜症 ステージ I/II	0 0%	0 0%	0 0%	2 4.9%
	その他	0 0%	0 0%	0 0%	1 2.4%
有効性評価	<b>1) 主要評価項目</b> <b>①採卵数 (PP: サブグループ解析を含む)</b> 平均採卵数 (平均値±標準偏差) は、本剤 6 $\mu$ g 群 7.0±4.1 個、9 $\mu$ g 群 9.2±5.7 個、12 $\mu$ g 群 11.9±5.4 個、フォリトロピンベータ群 11.0±4.7 個であった。AMH 層別のサブグループ解析では、本剤群の高 AMH 層で 7.9~13.4 個、低 AMH 層で 5.3~9.2 個の範囲であり、フォリトロピンベータ群は高 AMH 層で 11.8 個、低 AMH 層で 9.3 個であった。				

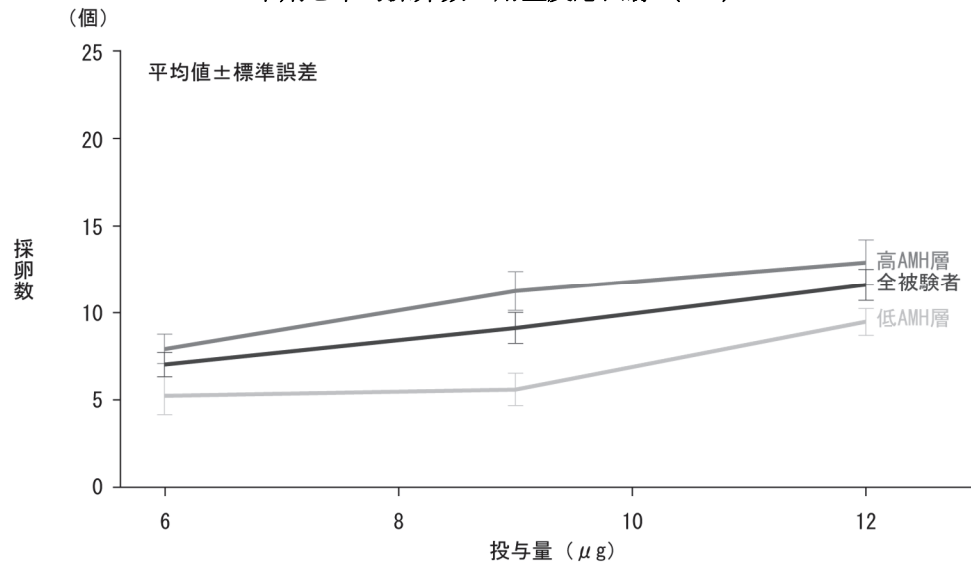


**②用量反応関係 (PP及びFAS : サブグループ解析を含む)**

PP 解析対象集団において、ANCOVA モデルによる用量反応関係の傾きの推定値は 0 から有意に正であり、本剤 6~12 μg 投与時の平均採卵数に統計学的に有意な用量反応関係が認められた (p<0.001<sup>\*</sup>)。AMH 層のサブグループ解析においても用量反応関係が認められた (高 AMH 層 p<0.001<sup>\*</sup>、低 AMH 層 p=0.008<sup>\*</sup>)。  
 ※ : 採卵数を独立 (転帰) 変数、施設及びAMH層を因子とし、用量を共変量としたANCOVA

FAS 解析対象集団における本剤と平均採卵数の用量反応曲線は以下の通りであり、本剤の用量が同じ場合、採卵数は低 AMH 層と比べ高 AMH 層で 36~100%高かった。

本剤と平均採卵数の用量反応曲線 (FAS)



③採卵数の分布 (FAS : サブグループ解析)

高AMH層では、採卵数が8~14個の被験者の割合は、6、9及び12μg群で45.8%、52.0%及び40.0%であった。採卵数が8個未満の被験者の割合は45.8%、24.0%及び20.0%であった。採卵数が15個以上の被験者の割合は8.3%、24.0%及び40.0%であった。フォリトロピンベータ群では、採卵数が8~14個の被験者の割合は63.0%、15個以上の被験者の割合は22.2%であった。

低AMH層では、採卵数が8~14個の被験者の割合は、6、9及び12μg群で33.3%、40.0%及び60.0%であった。採卵数が8個未満の被験者の割合は66.6%、60.0%及び33.3%、採卵数が15個以上の被験者は12μg群6.7%であった。フォリトロピンベータ群では、採卵数が8~14個の被験者の割合は57.1%、8個未満の被験者の割合は28.5%、採卵数が15個以上の被験者は14.3%であった。

AMH層別の採卵数の分布

AMH層	本剤 6μg (n=24)	本剤 9μg (n=25)	本剤 12μg (n=25)	フォリトロ ピンベータ 150IU (n=27)
高AMH層				
採卵数、n (%)				
<4 (反応不良)	3 (12.5%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	
4-7 (中程度の反応)	8 (33.3%)	5 (20.0%)	4 (16.0%)	4 (14.8%)
8-14 (目標とする反応)	11 (45.8%)	13 (52.0%)	10 (40.0%)	17 (63.0%)
15-19 (過剰反応)	2 (8.3%)	4 (16.0%)	8 (32.0%)	4 (14.8%)
≥20 (重度の過剰反応)		2 (8.0%)	2 (8.0%)	2 (7.4%)
低AMH層				
採卵数、n (%)				
<4 (反応不良)	4 (33.3%)	5 (33.3%)		1 (7.1%)
4-7 (中程度の反応)	4 (33.3%)	4 (26.7%)	5 (33.3%)	3 (21.4%)
8-14 (目標とする反応)	4 (33.3%)	6 (40.0%)	9 (60.0%)	8 (57.1%)
15-19 (過剰反応)			1 (6.7%)	2 (14.3%)

## 2) 副次評価項目

### ①内分泌パラメータ (FAS)

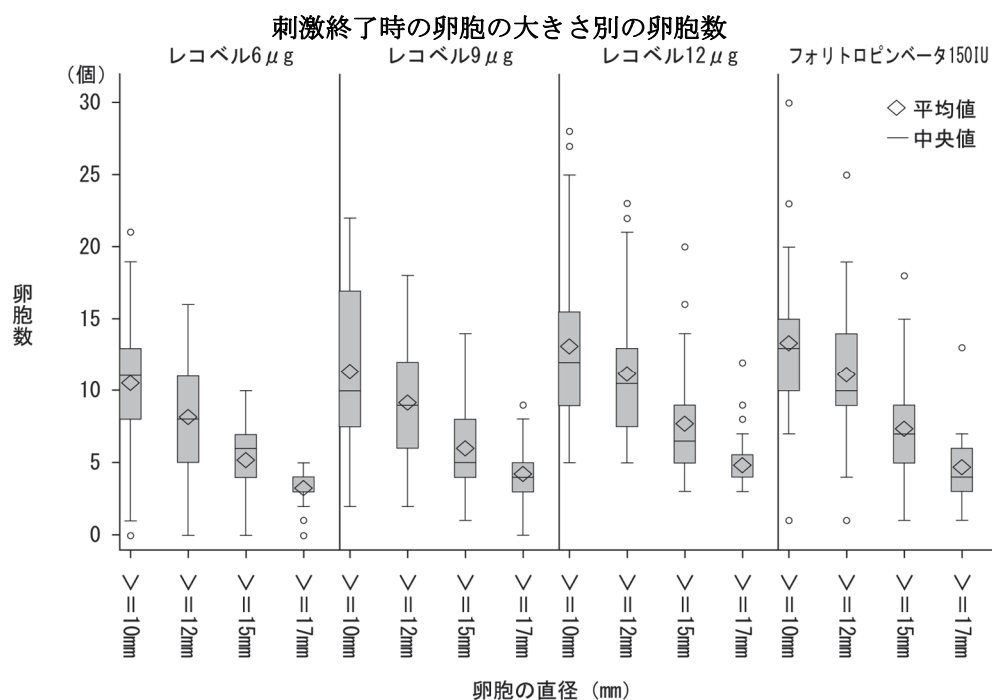
本剤 6~12  $\mu\text{g}$  投与時の刺激 6 日目の LH、インヒビン A、インヒビン B、エストラジオール及びプロゲステロンの血清中濃度は用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた (いずれも  $p < 0.001^*$ )。

本剤 6~12  $\mu\text{g}$  投与時の刺激終了時のインヒビン A、エストラジオール、プロゲステロンの血清中濃度は用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた (いずれも  $p < 0.001^*$ )。

※: 共変量を含む対数変換データに基づく ANCOVA モデル、F 検定

### ②刺激期間中の卵胞数及び大きさ (FAS)

刺激終了時の卵胞発育 (大きさと数を考慮した卵胞容積) に、本剤投与群間で統計学的に有意な用量反応関係が認められた ( $p < 0.001$ 、共変量を含む ANCOVA モデル、F 検定)。投与群別の刺激終了時の大きさ別卵胞数を以下に示す。



### ③受精卵の数及び受精率 (FAS)

本剤 6~12  $\mu\text{g}$  投与時の受精卵の数は 3.2~5.9 個であり、用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた ( $p < 0.001$ 、共変量を含む ANCOVA モデル、F 検定)。

受精率 (平均値) は 49.7~53.9%であった。

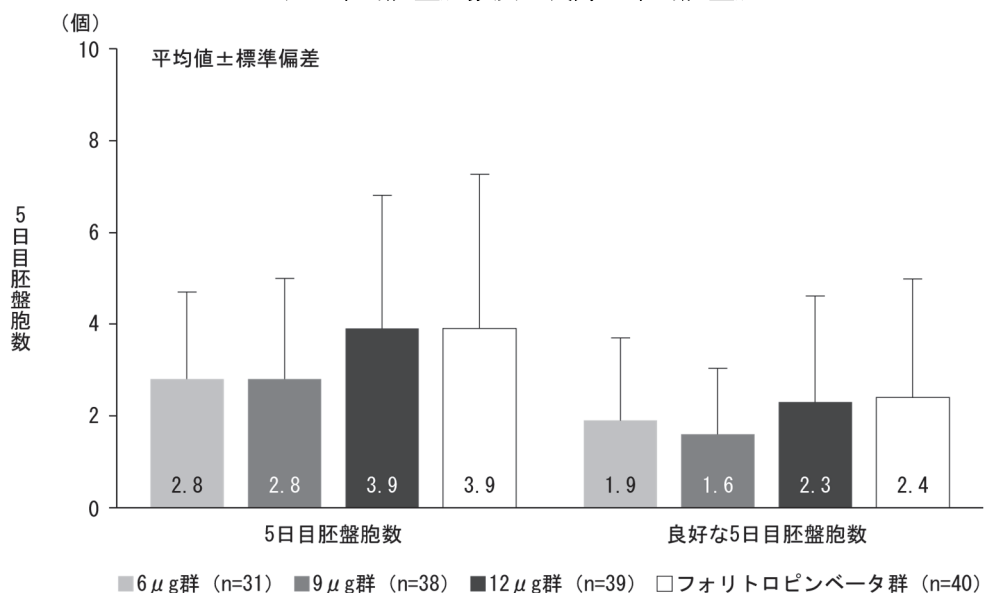
### ④3日目胚の数及び質 (FAS)

本剤 6~12  $\mu\text{g}$  投与時の 3 日目胚の数 (平均値) は 4.6~6.9 個であり、用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた ( $p < 0.001$ 、共変量を含む ANCOVA モデル、F 検定)。良好な 3 日目胚の数 (平均値) は全被験者で 3.4~4.5 個であった。

### ⑤5日目胚盤胞の数及び質 (FAS)

本剤 6、9 及び 12  $\mu$ g 群の 5 日目胚盤胞の数 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は 2.8 $\pm$ 1.92 個、2.8 $\pm$ 2.23 個、3.9 $\pm$ 2.93 個であり、用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた ( $p=0.012$ 、共変量を含む ANCOVA モデル、F 検定)。良好な 5 日目胚盤胞の数 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は 1.9 $\pm$ 1.80 個、1.6 $\pm$ 1.44 個、2.3 $\pm$ 2.34 個であった。

5 日目の平均胚盤胞数及び良好な平均胚盤胞



5 日目胚盤胞の質の評価は、Gardner&Schoolcraft の分類 (116、117 頁) に基づいた。3BB 以上を良好胚盤胞と定義した。

### ⑥ $\beta$ hCG 陽性率 (FAS)

全被験者における  $\beta$  hCG 陽性率は、6  $\mu$ g 群 27.0% (10/37 例)、9  $\mu$ g 群 25.0% (10/40 例)、12  $\mu$ g 群 35.0% (14/40 例) 及びフォリトロピンベータ群 22.0% (9/41 例) であった。

### ⑦ 臨床妊娠率 (FAS)

全被験者における臨床妊娠率は、6  $\mu$ g 群 24.3% (9/37 例)、9  $\mu$ g 群 20.0% (8/40 例)、12  $\mu$ g 群 32.5% (13/40 例) 及びフォリトロピンベータ群 19.5% (8/41 例) であった。

### ⑧ 胎児心拍陽性妊娠率 (FAS)

全被験者における胎児心拍陽性妊娠率は、6  $\mu$ g 群 18.9% (7/37 例)、9  $\mu$ g 群 20.0% (8/40 例)、12  $\mu$ g 群 25.0% (10/40 例) 及びフォリトロピンベータ群 14.6% (6/41 例) であった。

### 3) 妊娠追跡調査項目

#### ① 継続妊娠率 (FAS)

全被験者における継続妊娠率は、6  $\mu$ g 群 16.2% (6/37 例)、9  $\mu$ g 群 17.5% (7/40 例)、12  $\mu$ g 群 25.0% (10/40 例)、フォリトロピンベータ群 14.6% (6/41 例) であった。

#### ② 出生率 (FAS)

全被験者における出生率は、6  $\mu$ g 群 16.2% (6/37 例)、9  $\mu$ g 群 17.5% (7/40 例)、12  $\mu$ g 群 22.5% (9/40 例)、フォリトロピンベータ群 14.6% (6/41 例) であった。



	<p><b>③出生後4週の生存新生児率 (FAS)</b>  出生後4週に死亡した新生児は認められなかった。FASにおける出生後4週の生存新生児率は、6<math>\mu</math>g群 16.2%、9<math>\mu</math>g群 17.5%、12<math>\mu</math>g群 22.5%、フォリトロピンベータ群 14.6%となった。</p>
<p>安全性評価</p>	<p><b>副次評価項目</b></p> <p><b>①副作用の発現割合 (安全性解析対象集団)</b>  副作用の発現割合は、本剤6<math>\mu</math>g群 16.2% (6/37例)、9<math>\mu</math>g群 15.0% (6/40例)、12<math>\mu</math>g群 35.0% (14/40例)、フォリトロピンベータ群 34.1% (14/41例)であった。  主な副作用は卵巣過剰刺激症候群が6<math>\mu</math>g群 10.8% (4/37例)、9<math>\mu</math>g群 7.5% (3/40例)、12<math>\mu</math>g群 17.5% (7/40例)、フォリトロピンベータ群 22.0% (9/41例)、卵巣腫大が5.4% (2/37例)、7.5% (3/40例)、7.5% (3/40例)及び2.4% (1/40例)であった。  死亡例は認められず、重篤な有害事象は9<math>\mu</math>g群で1例(子宮頸部出血)、フォリトロピンベータ群で2例(異所性妊娠、腹膜炎が各1例)に認められ、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。  中止に至った有害事象は6<math>\mu</math>g群で4例(いずれも卵巣過剰刺激症候群)、9<math>\mu</math>g群2例(いずれも卵巣過剰刺激症候群)、12<math>\mu</math>g群6例(卵巣過剰刺激症候群3例、プロゲステロン増加3例)、フォリトロピンベータ群5例(いずれも卵巣過剰刺激症候群)に認められた。</p>

## 副作用（安全性解析対象集団）

	本剤 6 $\mu$ g (n=37)	本剤 9 $\mu$ g (n=40)	本剤 12 $\mu$ g (n=40)	フォリトロピ ンベータ 150IU (n=41)
副作用	6 (16.2%)	6 (15.0%)	14 (35.0%)	14 (34.1%)
胃腸障害	0	0	3 (7.5%)	4 (9.8%)
腹水	0	0	2 (5.0%)	4 (9.8%)
腹部不快感	0	0	1 (2.5%)	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (2.4%)
肝機能異常	0	0	0	1 (2.4%)
臨床検査	0	0	3 (7.5%)	0
プロゲステロン増加	0	0	3 (7.5%)	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.5%)	0
食欲減退	0	0	1 (2.5%)	0
神経系障害	0	0	2 (5.0%)	0
浮動性めまい	0	0	1 (2.5%)	0
頭痛	0	0	1 (2.5%)	0
生殖系および乳房障害	6 (16.2%)	6 (15.0%)	11 (27.5%)	10 (24.4%)
卵巣過剰刺激症候群	4 (10.8%)	3 (7.5%)	7 (17.5%)	9 (22.0%)
卵巣腫大	2 (5.4%)	3 (7.5%)	3 (7.5%)	1 (2.4%)
骨盤不快感	0	0	1 (2.5%)	0

MedDRA/J Ver 22.1

## ② 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量（安全性解析対象集団）

平均刺激期間（平均値±標準偏差）は、6 $\mu$ g群 9.8±2.22日（範囲：6～16日）、9 $\mu$ g群 8.9±1.76日（範囲：6～16日）、12 $\mu$ g群 8.7±1.44日（範囲：6～13日）、フォリトロピンベータ群 8.9±1.82日（範囲：6～14日）であった。  
各群の総ゴナドトロピン量は、6 $\mu$ g群 59.0±13.31 $\mu$ g、9 $\mu$ g群 79.6±15.93 $\mu$ g、12 $\mu$ g群 103.4±17.33 $\mu$ g、フォリトロピンベータ群 1339±273.3IUであった。

## ③ 臨床検査（安全性解析対象集団）

全ての投与群で、刺激終了時又は試験終了時の血液生化学検査項目及び血液学的検査項目のベースラインからの平均変化量に臨床的に問題となる変化はなかった。有害事象として報告された異常変動は認められなかった。

## ④ 注射部位反応（安全性解析対象集団）

治験薬投与後（全評価時期）の注射部位反応が認められた被験者の割合は、6 $\mu$ g群 45.9%（17/37例）、9 $\mu$ g群 45.0%（18/40例）、12 $\mu$ g群 50.0%（20/40例）及びフォリトロピンベータ群 61.0%（25/41例）であった。内出血が最も多く、29.7%（11/37例）、32.5%（13/40例）、37.5%（15/40例）及び26.9%（11/41例）に認められた。重度の事象は認められなかった。

**⑤抗FSH抗体（安全性解析対象集団）**

治験薬投与により抗FSH抗体を発現した被験者が12 $\mu$ g群2.4%（1/40例）に認められた。当該被験者は、投与前及び投与後8～10日では抗FSH抗体は陰性であったが、投与後21～28日に陽性（抗体価は定量限界未満（ $<0.30$ ））となった。その後2回の追跡調査で陰性であり、中和抗体は認められなかった。

**⑥ペン型注入器の不具合（安全性解析対象集団）**

本試験でペン型注入器の不具合は認められなかった。

**⑦新生児の健康状態（妊娠追跡調査）**

本試験で出生した児は、6 $\mu$ g群6例、9 $\mu$ g群7例、12 $\mu$ g群9例、フォリトロピンベータ群6例の28例であった。

平均在胎期間（平均値 $\pm$ 標準偏差）は273.6 $\pm$ 7.7日、新生児の平均体重（平均値 $\pm$ 標準偏差）は2964 $\pm$ 333.2gであり、健康状態は投与群間で同様であった。満期で出生した児は92.9%（26/28例）、妊娠32～36週で出生した児は7.1%（2/28例）であり、妊娠32週未満の早期産児は認められなかった。

重篤な有害事象は12 $\mu$ g群の新生児2例、胎児1例に認められた。胎児1例に先天異常が認められた被験者は妊娠中絶を選択した。

新生児2例のうち1例は敗血症のため新生児集中治療室（NICU）に入院し、別の1例は先天異常3件が認められ、経過観察のためNICUに入院した。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

死産、新生児の死亡は認められなかった。また、分娩時の被験者（母体）にも重篤な有害事象は認められなかった。

## 2) 海外第Ⅱ相試験(00009試験:用量反応試験)<sup>14)</sup>

目的	調節卵巣刺激を受ける被験者において、卵巣反応に関して本剤 <sup>※</sup> の用量反応性を検討する。 ※：1mLガラスバイアル中のリン酸ナトリウム緩衝液（pH6.5）で提供され、600IU/mL FSH活性（約34.5μg/mL）である。
試験デザイン	無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間比較、国際共同、多施設共同試験
対象	IVF/ICSIのための調節卵巣刺激を受ける非日本人女性265例
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>全ての試験に関連する手順を開始する前に、同意書に署名している女性</li> <li>身体的、精神的に健康な女性</li> <li>スクリーニング時の血清AMH値が、5.0～44.9pmol/Lの女性</li> <li>18～37歳の女性（同意書に署名する時点で18歳の誕生日を迎えており、無作為化の時点で38歳の誕生日を迎えていない）</li> <li>卵管性不妊症、原因不明の不妊症、ステージⅠ又はⅡの子宮内膜症<sup>29)</sup>に関連する不妊症と診断された女性、あるいはパートナーが男性因子の不妊症と診断されている女性で、射出精子（精子提供者からの凍結精子を含む）を使用するIVF/ICSIの適応となる女性</li> <li>無作為化前に1年以上の不妊歴（卵管性不妊症又は重度の男性因子の不妊症には適用しない）がある女性</li> <li>定期的（24～35日間）な月経周期があり、排卵があると推定される女性</li> <li>無作為化前1年以内に子宮卵管造影検査、子宮鏡検査又は経膈超音波検査で、子宮腔が正常（例：直径3cmを超える粘膜下又は筋層内子宮筋腫などの治療を要する子宮筋腫がないこと）であると確認できた女性。なお、上記の疾患があると診断されたが、無作為化前1年以内に外科的治療を受けた女性も含む。</li> <li>無作為化前3ヵ月以内に経膈超音波検査で、両卵巣の存在を画像で十分に確認することができ、重大な異常（例：35mmを超える卵巣嚢胞又はゴナドトロピンの使用が禁忌となるような卵巣腫大）がなく、正常な子宮付属器（例：卵管留水腫がない）が確認できる女性</li> <li>卵胞期初期の血清中FSH値が1～12IU/L（無作為化前3ヵ月以内に得られた結果）である女性</li> <li>両卵巣の卵胞期初期の胞状卵胞（直径2～10mm）の総数が6以上25個以下（無作為化前3ヵ月以内に得られた結果）の女性</li> <li>無作為化前1年以内にB型肝炎表面抗原（HBsAg）検査、C型肝炎ウイルス（HCV）検査、及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査が陰性であると確認できた女性</li> <li>BMIが18.5～32.0kg/m<sup>2</sup>の女性</li> <li>新鮮胚移植周期に胚盤胞1個を移植することを受諾する意思がある女性</li> <li>無作為化後6ヵ月以内に開始される凍結胚移植周期に胚盤胞1個を移植することを受諾する意思がある女性</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）（ロッテルダム診断基準改訂版<sup>30)</sup>又はJSOG新診断基準による診断）で無排卵、又はステージⅢあるいはⅣの子宮内膜症がある女性</li> <li>IVF/ICSIのための調節卵巣刺激を3回以上行ったことのある女性</li> <li>過去に平均1日用量150IU以上のFSH製剤を用いてIVF/ICSIのための調節卵巣刺激を行ったが、卵巣反応が不良（15mm以上の卵胞が4個未満と定義）であった、又は卵巣反応が不十分であったために周期を中止した女性</li> <li>過去に平均1日用量225IU未満のFSH製剤を用いてIVF/ICSIのための調節卵巣刺激を行い、卵巣反応が過剰（採卵数が25個を超える又は卵巣過剰刺激症候群のリスクを含む卵巣反応過剰により周期を中止と定義）である女性</li> <li>過去の調節卵巣刺激周期で重度の卵巣過剰刺激症候群（GoIan分類<sup>32)</sup>）を発現したことがある女性</li> <li>刺激1日目の無作為化前の経膈超音波検査で10mmを超える卵胞が1個以上確認された女性</li> <li>習慣流産（妊娠24週目未満の流産を連続して3回と定義）と診断される女性</li> <li>異常核型のある女性、あるいはパートナー（精子提供者：該当する場合、本試験の授精に使用する精子の提供源に基づく）に異常核型がある場合</li> </ul>

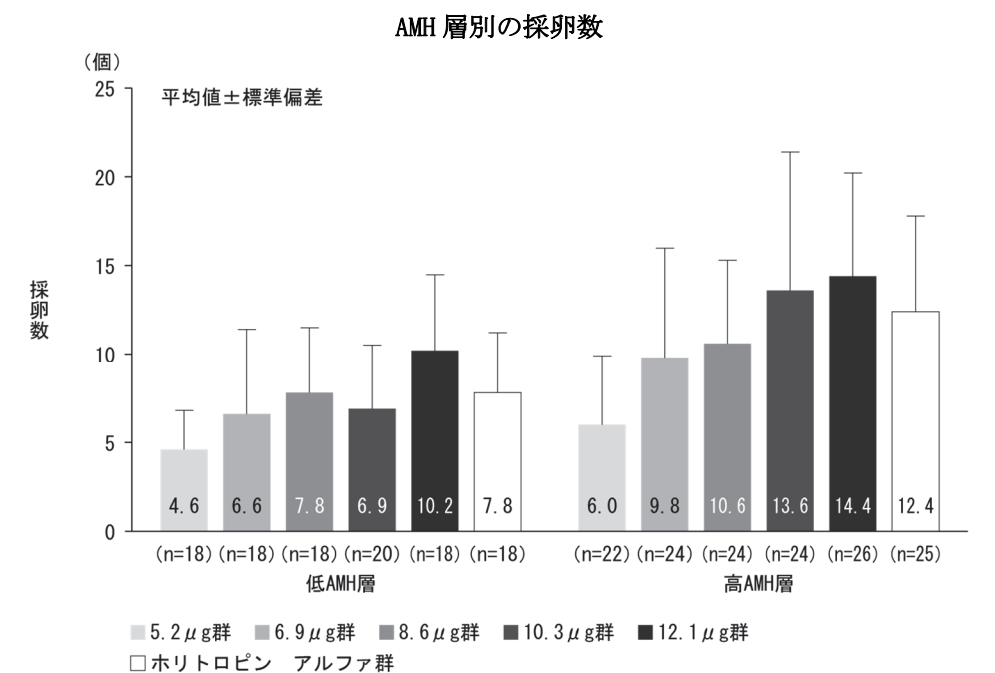
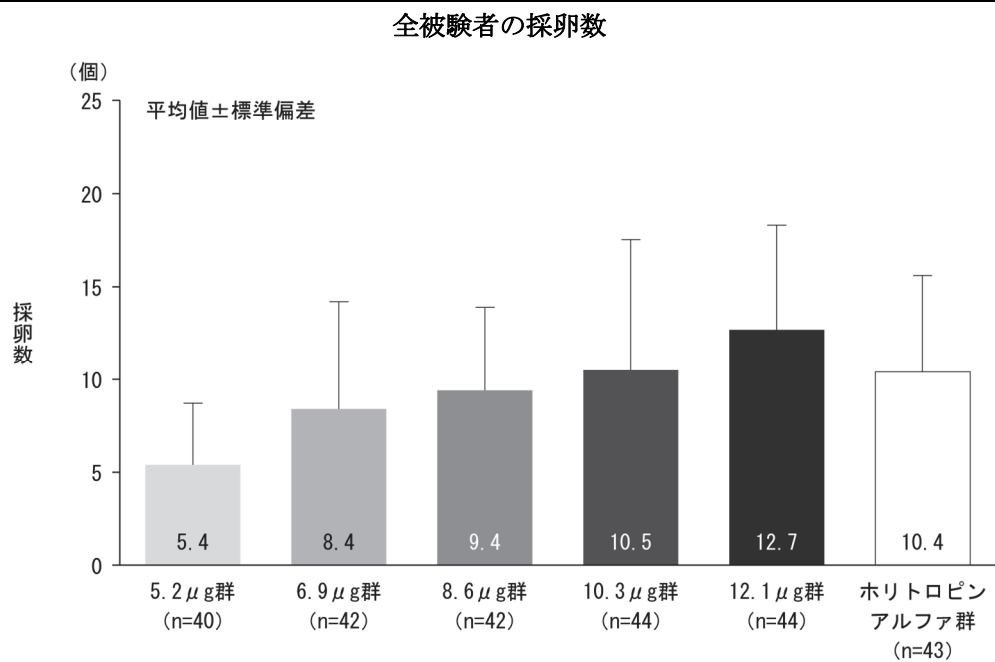
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床的に重要な全身疾患がある女性（例：インスリン依存性糖尿病）</li> <li>・内分泌又は代謝異常（下垂体、副腎、甲状腺、すい臓、肝臓、腎臓）がある女性、ただし、病状が管理された甲状腺機能障害であって、本試験への参加に問題がないと判断される場合を除く</li> <li>・ゴナドトロピンの使用が禁忌となる卵巣、乳房、子宮、副腎、下垂体又は視床下部に腫瘍がある女性</li> <li>・中等度又は重度の腎機能あるいは肝機能障害がある女性</li> <li>・授乳中の女性</li> <li>・原因不明の不正性器出血がある女性</li> <li>・無作為化前3年以内に子宮頸部細胞診で臨床的に重要な異常が確認された女性（ただし、その異常が解消された場合は除く）</li> <li>・スクリーニング時の臨床検査においてゴナドトロピンによる刺激が不可能である所見が見られた女性</li> <li>・スクリーニング時の婦人科検査においてゴナドトロピンによる刺激が不可能である所見が見られた女性</li> <li>・スクリーニング時の婦人科検査において、妊娠不能な女性（例：先天性の子宮異常又は子宮内避妊器具が装着されている）</li> <li>・妊娠中（スクリーニング時及び無作為化前の尿検査で妊娠反応陰性でなければならない）又は妊娠禁忌の女性</li> <li>・現在、進行性の骨盤内炎症性疾患がある女性</li> <li>・無作為化直前の月経周期に経口避妊薬を含む妊娠調節薬を使用した女性</li> <li>・無作為化直前の月経周期にホルモン製剤（甲状腺治療薬を除く）を使用した女性</li> <li>・化学療法（絨毛性疾患を除く）又は放射線療法が既往歴のある女性</li> <li>・現在、薬物又はアルコールを乱用している、過去（無作為化前1年間に）乱用していた、あるいは現在（過去1ヵ月間）1週間あたりの飲酒量が14単位を超える女性</li> <li>・現在、1日あたり10本を超える喫煙習慣がある又は過去（無作為化前3ヵ月間）にあった女性</li> <li>・本試験で使用する薬剤の有効成分又は添加剤に対して過敏症がある女性</li> <li>・過去に本試験に参加したことがある女性</li> <li>・現在、本試験以外の治験に参加している（追跡期間を含む）女性</li> <li>・無作為化前3ヵ月以内に未承認の治験薬の投与を受けている女性</li> </ul>
試験方法	<p>割付け前3ヵ月以内に実施したスクリーニング時のAMH値〔5.0~14.9pmol/L（以下、低AMH層）及び15.0~44.9pmol/L（以下、高AMH層）〕<sup>*1</sup>を層別因子として、月経周期の2~3日目に、本剤5.2、6.9、8.6、10.3又は12.1μg/日あるいは対照薬のホリトロピンアルファ（遺伝子組換え（以下、ホリトロピンアルファ））150IU/日のいずれかの投与群に1:1:1:1:1:1に均等に無作為割付けし、卵巣刺激を開始した（ホリトロピンアルファの1日用量150IUは11μgに相当する<sup>33)</sup>）。各群のゴナドトロピンの1日量は刺激期間を通じ固定し、1日1回腹部へ皮下注射した。卵巣反応に応じて最長16日間投与とし、卵巣最終成熟の誘起の基準に達した時点又は周期が中止された時点で投与を終了することとした。</p> <p>併用薬の投与を含めた試験デザインを以下に示す。</p>

	<div style="text-align: center;"> <p>レコベル又はホリトロピン アルファを最長16日間投与</p> </div> <p>※1 AMH 単位換算係数：pmol/L=0.140 × ng/mL、ng/mL=7.14 × pmol/L</p> <p>※2：刺激 1、4 及び 6 日目、その後は少なくとも隔日に行い、15mm 以上の大きさの卵胞 3 個を確認した時点で、被験者は毎日来院することとした。</p> <p>※3：直径が 17mm 以上の卵胞が 3 個以上みられた時点で遺伝子組換えヒト絨毛性腺刺激ホルモン (hCG) 5000IU 又は GnRH アゴニスト 0.2mg を投与し、卵胞最終成熟の誘起を行った。</p> <p>※4：刺激 10 日目に卵巣反応不良 (直径 10mm 以上の卵胞が 3 個未満) 又は卵巣反応過剰 (直径 12mm 以上の卵胞が 35 個より多い) の場合には、周期を中止した。なお、直径 12mm 以上の卵胞が 25 個未満の場合、遺伝子組換えヒト絨毛性腺刺激ホルモン (hCG) 5000IU を投与し、直径 12mm 以上の卵胞が 25~35 個認められる場合には、GnRH アゴニスト 0.2mg を投与した (GnRH アゴニストを投与した被験者には新鮮胚移植周期では移植は行わず、胚盤胞を凍結した)。</p> <p>※5：胚移植が予定されている被験者を対象に、黄体期管理のため採卵翌日から臨床妊娠の検査来院日までプロゲステロン錠 100mg を 1 日 3 回投与した (プロゲステロン錠の用法及び用量：プロゲステロンとして 1 回 100mg を 1 日 2 回又は 3 回、採卵日 (又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点) から最長 10 週間 (又は妊娠 12 週まで) 腔内に投与する)。</p> <p>※6：IVF/ICSI により受精させた最も良好な胚盤胞 1 個を移植し、残りの胚盤胞は凍結した。</p>
主要評価項目	採卵数 (分布を含む)
副次評価項目	<p>1) 有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>刺激期間中のLH、インヒビンA、インヒビンB、エストラジオール、プロゲステロン、総テストステロン、性ホルモン結合グロブリン (SHBG) [遊離アンドロゲン指標 (FAI) として算出] の血清中濃度</li> <li>刺激期間中の卵胞の数及び大きさ</li> <li>受精卵の数、受精率、3日目の胚並びに5日目の胚盤胞の数及び質</li> <li>β hCG陽性率<sup>※1</sup></li> <li>臨床妊娠率<sup>※2</sup></li> <li>胎児心拍陽性妊娠率<sup>※3</sup></li> </ul> <p>2) 安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用の発現割合</li> <li>ゴナドトロピンの総投与量及び刺激日数 (投与日数)</li> <li>血液生化学検査及び血液学的検査項目の変化並びに顕著な異常変動を生じた被験者の割合</li> <li>刺激期間中の注射部位反応 (発赤、疼痛、そう痒、腫脹及び内出血) の頻度及び重症度 (被験者による1日3回の評価)</li> <li>rFSH製剤投与により抗FSH抗体が発現した被験者の割合</li> <li>rFSH製剤投与により中和活性を有する抗FSH抗体が発現した被験者の割合</li> </ul>

	<p>※1：胚移植から13～15日後の血清βhCG検査陽性          ※2：胚移植後5～6週に子宮内又は子宮外を問わず少なくとも一つの胎嚢が認められるもの          ※3：胚移植後5～6週に少なくとも一つの子宮内の胎嚢で胎児心拍が認められるもの</p>
<p>解析計画</p>	<p>1) 主要評価項目          採卵数を独立（転帰）変数とし、施設及びAMH層（5.0～14.9pmol/L及び15.0～44.9pmol/L）を因子とし、用量（対数）を共変量とする共分散分析（ANCOVA）を用いて分析した。主要解析は治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団、その他の解析においては無作為割付され、治験薬を投与された（mITT）解析対象集団に基づき解析した。傾きの推定値が正であり、0とは有意に異なっている場合に、用量反応性が確立されることとした。          ANCOVAモデルに基づく仮定は、残差を使用して評価した。線形性が疑われる場合、用量（対数）反応曲線の線形部分内にある投与群に限定して繰り返し解析した。          ANCOVAに加え、採卵数を独立（転帰）変数とし、施設及び用量を因子とする分散分析（ANOVA）を、副次解析として実施した。本モデルには全ての投与群を含み、全ての群間でのpairwise difference検定により95%信頼区間（CI）を算出した。また、AMH層因子別のサブグループ解析は事前に規定されていた。</p> <p>2) 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 卵胞発育では、刺激期間中の各評価時期の卵胞を、卵胞ごと及び被験者ごとに投与群別に要約し、ANOVAにより投与群間差を検討し、本剤の用量反応性を検討した。</li> <li>・ 内分泌パラメータの血中濃度では、刺激期間中の各評価時期の内分泌パラメータを測定し、ベースラインからの各測定時点の変化を要約し時系列プロットにより図示した。ANCOVAにより投与群間差を検討し、本剤の用量反応性を検討した。</li> <li>・ ギナドトロピン（本剤又はホリトロピンアルファ）の投与日数及びギナドトロピンの総投与量を要約し、投与群及びAMH層を因子としたANOVAを用いて投与群間を比較した。</li> <li>・ 受精卵の数及び受精率では、度数分布表を含め、受精卵の数を投与群別に要約した。主要評価項目と同様の方法を用いて、用量反応性を検討した。さらに、採卵数に対する受精卵の割合（ICSIを用いて授精されたものについては、第Ⅱ減数分裂中期の卵の数に対する受精卵の割合）を要約し、投与群間を比較した。</li> <li>・ 3日目胚及び5日目の胚盤胞の数と質では、3日目胚及び5日目の胚盤胞の総数に加え質のカテゴリーの内訳を投与群別に、度数分布表を含めて要約した。主要評価項目の場合と同様の方法を用い、用量反応性を検討した。さらに、採卵数に対する胚及び胚盤胞の割合を要約し、投与群間を比較した。</li> <li>・ βhCG陽性率、臨床妊娠率、胎児心拍陽性妊娠率では、全ての被験者について要約した。</li> </ul>

患者背景		本剤 5.2 μg n=42	本剤 6.9 μg n=45	本剤 8.6 μg n=44	本剤 10.3 μg n=44	本剤 12.1 μg n=47	ホリトロピン アルファ 11 μg n=43
年齢 (歳)		33.6 ± 2.2	32.3 ± 3.5	32.8 ± 2.4	32.3 ± 3.2	32.6 ± 3.0	32.4 ± 3.0
身長 (m)	平均値±標準 偏差	1.65 ± 0.06	1.65 ± 0.06	1.64 ± 0.07	1.64 ± 0.06	1.66 ± 0.07	1.65 ± 0.07
体重 (kg)		62.4 ± 10.1	63.0 ± 9.2	62.8 ± 8.2	60.5 ± 8.2	61.1 ± 8.2	66.1 ± 10.8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		23.0 ± 3.5	23.2 ± 3.2	23.2 ± 2.8	22.4 ± 2.6	22.3 ± 2.5	24.2 ± 3.6
BMI [n (%)]	18.0- < 25.0	30 71%	33 73%	32 73%	35 80%	40 85%	29 67%
	25.0- < 30.0	10 24%	10 22%	11 25%	9 20%	6 13%	8 19%
	30.0- < 32.0	1 2%	2 4%	1 2%	0 0%	1 2%	5 12%
	≥ 32.0	1 2%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 2%
胞状卵胞数 (≥2mm)		13.7 ± 4.4	13.2 ± 4.7	13.5 ± 4.4	14.5 ± 4.4	14.3 ± 4.5	14.0 ± 4.2
スクリー ニング時の 血清 AMH 値 (pmol/L)	平均値±標準 偏差	17.1 ± 9.1	18.5 ± 9.5	17.7 ± 10.1	19.1 ± 10.0	18.5 ± 9.9	19.3 ± 10.0
原発性不妊 [n (%)]	Yes	28 67%	32 71%	30 68%	35 80%	33 70%	25 58%
	No	14 33%	13 29%	14 32%	9 20%	14 30%	18 42%
不妊期間 (月)	平均値±標準 偏差	39.5 ± 23.6	36.6 ± 26.2	40.9 ± 28.3	40.1 ± 27.2	40.9 ± 28.5	33.5 ± 17.0
不妊の主な 理由 [n (%)]	原因不明	24 57%	21 47%	23 52%	23 52%	23 49%	20 47%
	卵管性不妊	5 12%	4 9%	2 5%	1 2%	5 11%	6 14%
	軽度の 男性因子不妊	6 14%	7 16%	10 23%	6 14%	9 19%	9 21%
	中等度/重度 の 男性因子不妊	7 17%	11 24%	8 18%	12 27%	8 17%	7 16%
	子宮内膜症 ステージ I/II	0 0%	2 4%	1 2%	1 2%	1 2%	1 2%
	その他	0 0%	0 0%	0 0%	1 2%	1 2%	0 0%
有効性評価	<b>1) 主要評価項目</b> <b>①採卵数 (PP: サブグループ解析を含む)</b> PP 解析対象集団の平均採卵数 (平均値±標準偏差) は、本剤 5.2 μg 群 5.4±3.3、6.9 μg 群 8.4±5.8、8.6 μg 群 9.4±4.5、10.3 μg 群 10.5±7.0、12.1 μg 群 12.7±5.6、ホリトロピンアルファ群 10.4±5.2 個であった。AMH 層別のサブグループ解析においては、本剤は高 AMH 層で 6.0~14.4 個、低 AMH 層で 4.6~10.2 個の範囲であり、ホリトロピンアルファ群が高 AMH 層で 12.4 個、低 AMH 層で 7.8 個であった。						





**②用量反応関係 (PP及びmITT : サブグループ解析を含む)**

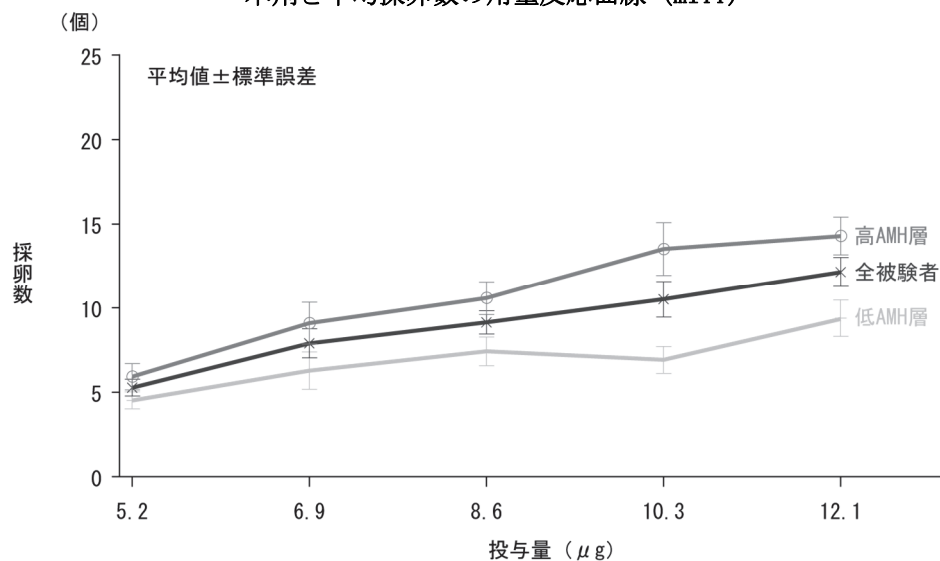
PP 解析対象集団において、ANCOVA モデルによる用量反応関係の傾きの推定値は 0 から有意に正であり、本剤 5.2~12.1 μg 投与時の平均採卵数に統計学的に有意な用量反応関係が認められた (p<0.001<sup>\*</sup>)。

各 AMH 層のサブグループ解析においても用量反応関係が認められた (高 AMH 層 p<0.001<sup>\*</sup>、低 AMH 層 p<0.001<sup>\*</sup>)。

※：採卵数を独立 (転帰) 変数、施設及び AMH 層を因子とし、用量を共変量とした ANCOVA、p 値は F 検定 (Type1) に基づく

mITT 解析対象集団における本剤と平均採卵数の用量反応曲線は以下の通りであり、本剤の用量が同じ場合、採卵数は低 AMH 層と比べ高 AMH 層で 31~97%高かった。

本剤と平均採卵数の用量反応曲線 (mITT)



③採卵数の分布 (サブグループ解析)

高 AMH 層では、採卵数が 8~14 個の被験者の割合は、5.2、6.9、8.6、10.3 及び 12.1 μg 群で 22%、27%、54%、42%及び 38%であった。採卵数が 15 個以上の被験者の割合は 9%、19%、21%、38%及び 50%であった。  
 低 AMH 層では、採卵数が 8~14 個の被験者の割合は、5.2、6.9、8.6、10.3 及び 12.1 μg 群で 5%、21%、35%、30%及び 60%であった。採卵数が 8 個未満の被験者の割合は、95%、68%、60%、70%及び 30%であった。

AMH 層別の採卵数の分布

	本剤 5.2 μg	本剤 6.9 μg	本剤 8.6 μg	本剤 10.3 μg	本剤 12.1 μg	ホリトロ ピン アルファ 11 μg
<b>高AMH層</b>						
採卵数、n (%)						
<4 (反応不良)	8 (35%)	4 (15%)	1 (4%)	2 (8%)	0	1 (4%)
4-7 (中程度の反応)	8 (35%)	10 (38%)	5 (21%)	3 (13%)	3 (12%)	2 (8%)
8-14 (目標とする反応)	5 (22%)	7 (27%)	13 (54%)	10 (42%)	10 (38%)	15 (60%)
15-19 (過剰反応)	2 (9%)	1 (4%)	5 (21%)	3 (13%)	6 (23%)	4 (16%)
≥20 (重度の過剰反応)	0	4 (15%)	0	6 (25%)	7 (27%)	3 (12%)
<b>低AMH層</b>						
採卵数、n (%)						
<4 (反応不良)	6 (32%)	5 (26%)	3 (15%)	2 (10%)	2 (10%)	1 (6%)
4-7 (中程度の反応)	12 (63%)	8 (42%)	9 (45%)	12 (60%)	4 (20%)	10 (56%)
8-14 (目標とする反応)	1 (5%)	4 (21%)	7 (35%)	6 (30%)	12 (60%)	6 (33%)
15-19 (過剰反応)	0	1 (5%)	1 (5%)	0	1 (5%)	1 (6%)
≥20 (重度の過剰反応)	0	1 (5%)	0	0	1 (5%)	0

## 2) 副次評価項目

### ①内分泌パラメータ (mITT)

#### ・刺激 4 日目

本剤 5.2~12.1  $\mu\text{g}$  投与時の刺激 4 日目の血清中インヒビン A、インヒビン B、エストラジオール濃度は用量増加に伴い増加、血清中 LH 濃度は用量増加に伴い減少し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた (いずれも  $p < 0.001^*$ )。

#### ・刺激 6 日目

本剤 5.2~12.1  $\mu\text{g}$  投与時の刺激 6 日目の血清中インヒビン A、インヒビン B、エストラジオール、プロゲステロン濃度は用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた (プロゲステロン濃度は  $p = 0.003^*$ 、その他はいずれも  $p < 0.001^*$ )。

#### ・刺激終了時

本剤 5.2~12.1  $\mu\text{g}$  投与時の刺激終了時の血清中インヒビン A、インヒビン B、エストラジオール、プロゲステロン濃度は用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた (いずれも  $p < 0.001^*$ )。

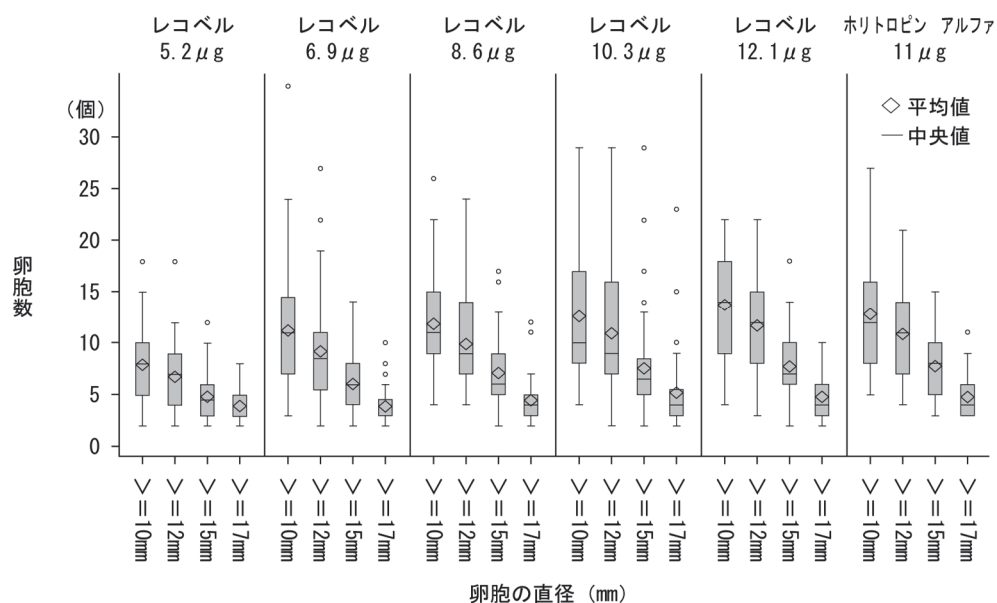
本剤 5.2~12.1  $\mu\text{g}$  投与時の総テストステロン、SHBG、FAI は、刺激 4、6 日目及び刺激終了時において、用量反応関係は認められなかった<sup>\*</sup>。

※：共変量を含む対数変換データに基づく ANCOVA モデル、F 検定

### ②刺激期間中の卵胞数及び大きさ (mITT)

刺激終了時の卵胞発育 (大きさと数を考慮した卵胞容積) に、本剤の投与群間で統計学的に有意な用量反応関係が認められた ( $p < 0.001$ 、共変量を含む ANCOVA モデル、F 検定)。

刺激終了時における卵胞の大きさ別の卵胞数



### ③受精卵の数及び受精率 (mITT)

本剤 5.2~12.1  $\mu\text{g}$  投与時の受精卵の数 (平均値) は 3.7~6.7 個であり、用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた ( $p < 0.001$ 、F 検定)。

受精率 (平均値) は 53.2~65.8%であり、用量増加に伴い減少し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた ( $p < 0.001$ 、F 検定)。

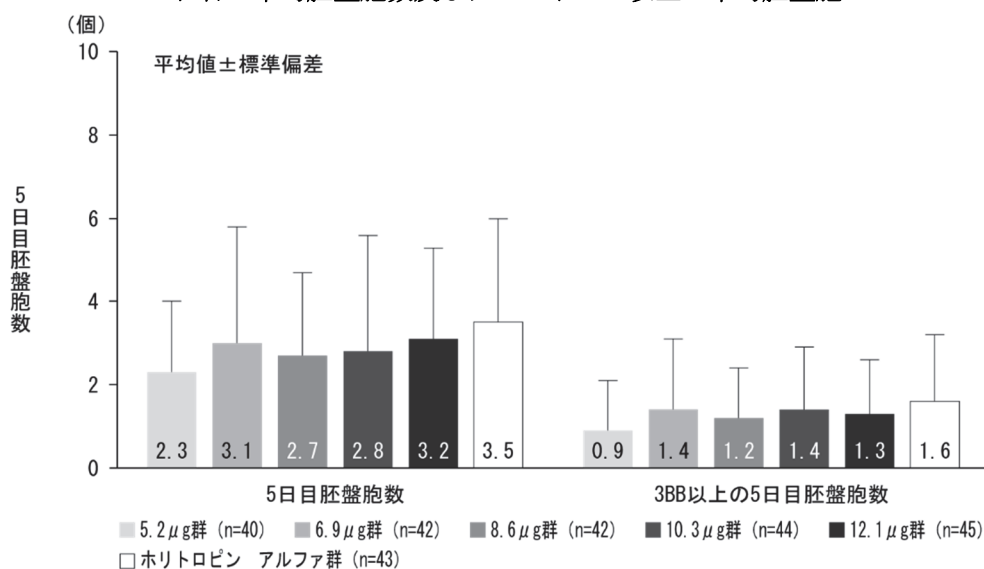
#### ④3日目胚の数及び質 (mITT: 採卵した被験者)

本剤 5.2~12.1  $\mu$ g 投与時の3日目胚の数(平均値)は3.6~6.4個であり、用量増加に伴い増加し有意な用量反応関係が認められた ( $p < 0.001$ )。最も良好及び良好な3日目胚の数(平均値)は全被験者で0.8~2.6個であった。

#### ⑤5日目胚盤胞の数及び質 (mITT: 採卵した被験者)

本剤 5.2、6.9、8.6、10.3及び12.1  $\mu$ g 群の5日目胚盤胞の数(平均値±標準偏差)は2.3±1.7個、3.1±2.7個、2.7±2.0個、2.8±2.8個、3.2±2.2個であった。グレード3BB以上の5日目胚盤胞の数(平均値±標準偏差)は0.9±1.2個、1.4±1.7個、1.2±1.2個、1.4±1.5個、1.3±1.3個であった。

5日目の平均胚盤胞数及びグレード3BB以上の平均胚盤胞



5日目胚盤胞の質の評価は、Gardner&Schoolcraftの分類(116,117頁)に基づいた。3BB以上を良好胚盤胞と定義した。

#### ⑥ $\beta$ hCG陽性率 (mITT)

全被験者における $\beta$ hCG陽性率は、5.2  $\mu$ g 群 43% (18/42 例)、6.9  $\mu$ g 群 51% (23/45 例)、8.6  $\mu$ g 群 41% (18/44 例)、10.3  $\mu$ g 群 39% (17/44 例)、12.1  $\mu$ g 群 51% (24/47 例)、ホリトロピンアルファ群 53% (23/43 例)であり、本剤の投与群間に統計学的な有意差は認められなかった ( $p=0.624$ 、95%CI は 95%Clopper-Pearson 正確信頼区間、p 値は  $\chi^2$  検定に基づく)。

#### ⑦臨床妊娠率 (mITT)

全被験者における臨床妊娠率は、5.2  $\mu$ g 群 38% (16/42 例)、6.9  $\mu$ g 群 47% (21/45 例)、8.6  $\mu$ g 群 41% (18/44 例)、10.3  $\mu$ g 群 36% (16/44 例)、12.1  $\mu$ g 群 47% (22/47 例)、ホリトロピンアルファ群 51% (22/43 例)であり、本剤の投与群間に統計学的な有意差は認められなかった ( $p=0.707$ 、95%CI は 95%Clopper-Pearson 正確信頼区間、p 値は  $\chi^2$  検定に基づく)。

#### ⑧胎児心拍陽性妊娠率 (mITT)

全被験者における胎児心拍陽性妊娠率は、5.2  $\mu$ g 群 36% (15/42 例)、6.9  $\mu$ g 群 40% (18/45 例)、8.6  $\mu$ g 群 36% (16/44 例)、10.3  $\mu$ g 群 25% (11/44 例)、12.1  $\mu$ g 群 40% (19/47 例)、ホリトロピンアルファ群 51% (22/43 例)で本剤の投与群間に統計学的な有意差は認められなかった ( $p=0.248$ 、95%CI は 95%Clopper-Pearson 正確信頼区間、p 値は  $\chi^2$  検定に基づく)。

安全性評価	<p><b>副次評価項目</b></p> <p><b>①副作用の発現割合（安全性解析対象集団）</b></p> <p>副作用の発現割合は本剤 5.2 <math>\mu</math>g 群 7% (3/42 例)、6.9 <math>\mu</math>g 群 11% (5/45 例)、8.6 <math>\mu</math>g 群 9% (4/44 例)、10.3 <math>\mu</math>g 群 7% (3/44 例)、12.1 <math>\mu</math>g 群 13% (6/47 例)、ホリトロピンアルファ群 2% (1/43 例) であった。</p> <p>主な副作用（2 例以上に発現）は頭痛が 8.6 <math>\mu</math>g 群 7% (3/44 例)、疲労が 6.9 <math>\mu</math>g 群 4% (2/45 例)、骨盤痛が 12.1 <math>\mu</math>g 群 9% (4/47 例) であった。</p> <p>死亡例は認められず、重篤な有害事象は 10.3 <math>\mu</math>g 群に 1 例（異所性妊娠）認められ、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。</p> <p>中止に至った有害事象は、6.9 <math>\mu</math>g 群に 1 例（子宮出血）認められた。</p>
-------	--

副作用（安全性解析対象集団）						
	本剤 5.2 $\mu$ g n=42	本剤 6.9 $\mu$ g n=45	本剤 8.6 $\mu$ g n=44	本剤 10.3 $\mu$ g n=44	本剤 12.1 $\mu$ g n=47	ホリトロ ピンアル ファ 11 $\mu$ g n=43
副作用	3 (7%)	5 (11%)	4 (9%)	3 (7%)	6 (13%)	1 (2%)
胃腸障害	1 (2%)	1 (2%)	0	0	1 (2%)	0
腹部不快感	0	1 (2%)	0	0	1 (2%)	0
腹部膨満	0	1 (2%)	0	0	0	0
悪心	1 (2%)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (4%)	0	0	1 (2%)	0
疲労	0	2 (4%)	0	0	1 (2%)	0
神経系障害	2 (5%)	1 (2%)	3 (7%)	1 (2%)	1 (2%)	0
頭痛	1 (2%)	1 (2%)	3 (7%)	1 (2%)	1 (2%)	0
浮動性めまい	1 (2%)	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (2%)	0	0	0	0	0
精神障害	1 (2%)	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (2%)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (5%)	1 (2%)	1 (2%)	2 (5%)	4 (9%)	1 (2%)
骨盤痛	1 (2%)	0	0	1 (2%)	2 (4%)	1 (2%)
乳房不快感	0	0	0	0	1 (2%)	0
卵巣腫大	0	1 (2%)	0	0	0	0
卵巣過剰刺激症候群	0	0	0	1 (2%)	1 (2%)	0
早期排卵	1 (2%)	0	0	0	0	0
膣出血	0	0	1 (2%)	0	0	0

MedDRA/J Ver 22.1

**②治験薬が投与された被験者数、期間及び用量**

平均刺激期間（平均値±標準偏差）は、5.2μg群 9.62±2.23日（範囲：5～16日）、6.9μg群 8.98±1.98日（範囲：6～16日）、8.6μg群 8.36±1.64日（範囲：6～15日）、10.3μg群 7.86±1.37日（範囲：6～12日）、12.1μg群 8.09±1.82日（範囲：1～12日）、ホリトロピンアルファ群 8.6±1.65日（範囲：5～14日）であった。

総ゴナドトロピン量は、5.2μg群の 50±11.6μg から 12.1μg群の 97.8±22μg の範囲であった。ホリトロピンアルファ群は 94.7±18.1μg であった。

**③臨床検査（安全性解析対象集団）**

全ての投与群で、刺激終了時又は試験終了時の血液生化学検査項目及び血液学的検査項目のベースラインからの平均変化量に臨床的に問題となる変化はなかった。また、各被験者において、臨床的に重要と判断された異常変動は認められなかった。

**④注射部位反応（安全性解析対象集団）**

本剤群及びホリトロピンアルファ群の注射部位反応の発現状況（被験者数）は以下の通りであった。

注射部位反応の被験者数

	本剤 5.2μg		本剤 6.9μg		本剤 8.6μg		本剤 10.3μg		本剤 12.1μg		ホリトロピン アルファ 11μg	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
内出血												
なし	42	100%	45	100%	44	100%	44	100%	47	100%	43	100%
軽度	8	19%	17	38%	6	14%	11	25%	13	28%	10	23%
中等度	2	5%	0		0		2	5%	1	2%	1	2%
重度	1	2%	0		0		0		0		0	
そう痒感												
なし	42	100%	45	100%	44	100%	44	100%	47	100%	43	100%
軽度	4	10%	8	18%	11	25%	4	9%	9	19%	9	21%
中等度	1	2%	1	2%	0		0		0		0	
重度	0		0		0		0		0		0	
疼痛												
なし	42	100%	45	100%	44	100%	44	100%	47	100%	43	100%
軽度	8	19%	14	31%	9	20%	9	20%	9	19%	13	30%
中等度	2	5%	2	4%	0		1	2%	1	2%	3	7%
重度	0		0		0		0		1	2%	0	
発赤												
なし	42	100%	45	100%	44	100%	44	100%	47	100%	43	100%
軽度	24	57%	22	49%	17	39%	16	36%	23	49%	16	37%
中等度	0		1	2%	0		0		1	2%	1	2%
重度	0		0		0		0		0		0	
腫脹												
なし	42	100%	45	100%	44	100%	44	100%	47	100%	43	100%
軽度	4	10%	3	7%	4	9%	2	5%	5	11%	1	2%
中等度	0		0		0		0		0		0	
重度	0		0		0		0		0		0	

⑤抗FSH抗体（安全性解析対象集団）

本剤 6.9  $\mu$ g 群 1 例に rFSH 製剤投与により発現した抗 FSH 抗体が認められた。当該被験者は、投与前及び投与後 8~10 日では抗 FSH 抗体は陰性であったが、投与後 21~28 日に陽性（抗体価は定量限界未満）となった。1 回目の追跡調査では陽性（定量限界未満）であったが、その後の追跡調査で 2 回連続して陰性となり、抗 FSH 抗体はベースライン値まで急速に低下した。また、中和活性も認められなかった。



#### (4) 検証的試験

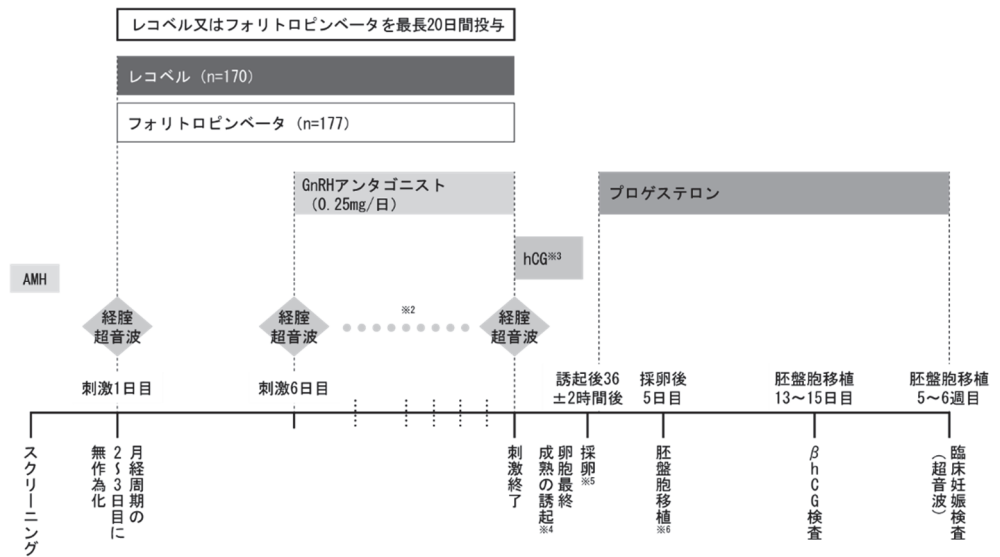
##### 1) 有効性検証試験

##### 国内第Ⅲ相試験(STORK試験: 検証的試験)<sup>15,16)</sup>

目的	IVF/ICSIを受ける日本人患者を対象とする調節卵巣刺激において、採卵数に関してフォリトロピンベータ（遺伝子組換え（以下、フォリトロピンベータ））に対する本剤 <sup>*</sup> の非劣性を検証する。 ※：充てん済みペン型注入器の形態であり、着脱不可能なシリンジにはFSH72 $\mu$ gを含有するリン酸ナトリウム緩衝液2.16mL（pH6.5）（33.3 $\mu$ g/mL）が充てんされている。
試験デザイン	無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間比較、多施設共同試験
対象	IVF/ICSIのための調節卵巣刺激を受ける日本人女性347例
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全ての試験に関連する手順を開始する前に、同意書に署名している女性</li> <li>・ 身体的、精神的に健康な女性</li> <li>・ 20～40歳の日本人女性（同意書に署名する時点で20歳の誕生日を迎えており、無作為化の時点で41歳の誕生日を迎えていない）</li> <li>・ 卵管性不妊症、原因不明の不妊症、ステージⅠ又はⅡの子宮内膜症〔米国生殖医学会（ASRM）分類改訂版による診断<sup>29)</sup>〕に関連する不妊症と診断された女性、若しくはパートナーが男性不妊症と診断されている女性で、射出精子を使用したIVF/ICSIの適応となる女性</li> <li>・ 無作為化前に1年以上の不妊歴がある女性（卵管性不妊症又は重度の男性不妊症には適用しない）</li> <li>・ 本試験での周期が、被験者にとって初めてのIVF/ICSIのための調節卵巣刺激となる女性</li> <li>・ 定期的（24～35日間）な月経周期があり、排卵があると推定される女性</li> <li>・ スクリーニング前1年以内に子宮卵管造影検査、子宮鏡検査、経膈超音波下通水検査又は経膈超音波検査で、子宮腔が正常（例えば、直径3cmを超える粘膜下又は筋層内子宮筋腫などの治療を要する子宮筋腫がないこと、ポリープがないこと、妊娠の可能性が低減される先天性の構造的異常がないこと）であると確認できた女性。なお、上記の疾患があると診断されたが、スクリーニング前1年以内に外科的治療を受けた女性も含む</li> <li>・ スクリーニング前1年以内に経膈超音波検査で、両卵巣の存在を画像で十分に確認することができ、重大な異常（例えば3cmを超える子宮内膜症性嚢胞又はゴナドトロピンの使用が禁忌となるような卵巣腫大）がなく、卵管とその周囲の組織に明らかな異常が認められない（たとえば、卵管水腫がない等）ことを確認でき、両卵巣の双方から採卵できる女性</li> <li>・ 卵胞期初期（周期2～4日目）の血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が1～15IU/L（スクリーニング前3ヵ月以内に得られた結果）である女性</li> <li>・ スクリーニング前1年以内に血清B型肝炎表面抗原（HBs抗原）検査、C型肝炎ウイルス（HCV）検査、及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査が陰性であると確認できた女性</li> <li>・ スクリーニング時の体格指数（BMI）が17.5～32.0kg/m<sup>2</sup>の女性</li> <li>・ 胚盤胞1個を移植することを受諾する意思がある女性</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ステージⅢ又はⅣの子宮内膜症（ASRM分類改訂版による診断<sup>29)</sup>）がある女性</li> <li>・ 刺激1日目の刺激開始前に行われる経膈超音波検査で10mmを超える卵胞（嚢胞を含む）が1個以上確認された女性（ただし、刺激1日目の刺激開始前に穿刺により嚢胞を除去した場合は除外しない）</li> <li>・ 習慣流産（異所性妊娠を除く超音波検査による妊娠確定後の妊娠24週目未満での流産が連続して3回以上）と診断される女性</li> <li>・ 異常核型のある女性、又はパートナーに異常核型がある場合。精子の産生が重度に障害されている場合（精子濃度が1000000/mL未満）は、Y染色体の微小欠失がないことを含め、正常な核型が確認されていなければならない</li> <li>・ 進行性の動脈又は静脈血栓塞栓症及び重度の血栓性静脈炎の女性。又はこれらの既往歴がある女性</li> <li>・ ポルフィリン症がある女性</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床的に重要な全身疾患がある女性（例えば、インスリン依存性糖尿病など）</li> <li>・遺伝的又は後天的な血栓形成傾向がある女性</li> <li>・本試験への参加の支障となる内分泌又は代謝異常（下垂体、副腎、すい臓、肝臓、腎臓の異常によるもの）がある女性。ただし、病状が管理された甲状腺機能障害を除く</li> <li>・抗FSH抗体の存在が確認されている女性（患者の医療記録で入手可能な情報に基づく）</li> <li>・卵巣、乳房、子宮、副腎、下垂体又は視床下部にゴナドトロピンの使用が禁忌となる腫瘍がある女性</li> <li>・治験担当医師により臨床的に意義があると判断された、血液生化学検査、血液学的検査又はバイタルサインの異常所見が、スクリーニング時に認められた女性</li> <li>・中等度又は重度の腎機能若しくは肝機能障害がある女性</li> <li>・授乳中の女性</li> <li>・原因不明の不正性器出血がある女性</li> <li>・スクリーニング前3年以内に子宮頸部細胞診で臨床的に重要な異常が確認された女性（ただし、その異常が解消された場合は除く）</li> <li>・スクリーニング時の臨床検査においてゴナドトロピンによる刺激が不可能である所見が見られた女性</li> <li>・スクリーニング時の婦人科検査においてゴナドトロピンによる刺激が不可能である所見が見られた女性</li> <li>・スクリーニング時の婦人科検査において、先天性の子宮異常又は子宮内避妊器具が装着されているなど、妊娠する可能性が低い女性</li> <li>・妊娠中（スクリーニング時及び無作為化前の尿検査で妊娠反応陰性でなければならない）又は妊娠禁忌の女性</li> <li>・現在、進行性の骨盤内炎症性疾患がある女性</li> <li>・無作為化直前の月経周期中に、デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）、メトフォルミン、又は経口避妊薬、プロゲステゲン若しくはエストロゲンによる周期プログラミングを含むホルモン製剤（甲状腺治療薬を除く）、又は妊娠調節薬を使用した女性</li> <li>・悪性疾患に対して化学療法（絨毛性疾患に対する治療を除く）又は放射線療法の既往歴がある女性</li> <li>・現在、アルコール又は薬物を乱用している、過去（無作為化前1年間に）乱用していた、若しくは現在（過去1ヵ月間）1週間あたりの飲酒量が14単位を超える女性</li> <li>・現在1日あたり10本を超える喫煙習慣がある又は無作為化前3ヵ月間にあった女性</li> <li>・本試験で使用する薬剤の有効成分又は添加剤に対して過敏症がある女性</li> <li>・GnRH製剤又は他のGnRH誘導体制剤の有効成分又は添加剤に対して過敏症がある女性</li> <li>・過去に本試験に参加したことがある女性</li> <li>・現在、本試験以外の試験（追跡期間を含む）に参加している女性</li> <li>・スクリーニング前3ヵ月以内に治験薬の投与を受けた女性</li> </ul>
試験方法	<p>実施医療機関及び刺激開始前 60 日以内に実施したスクリーニング時の血清 AMH 値（15pmol/L 未満及び 15pmol/L 以上<sup>*1</sup>）を層別因子として、月経周期の 2～3 日目に、本剤群又はフォリトロピンベータ群のいずれかに 1：1 で均等に無作為割付し、卵巣刺激を開始した。</p> <p>血清 AMH 値が 15pmol/L 未満の被験者は本剤の 1 日用量を 12 <math>\mu</math>g/日とし、15pmol/L 以上の被験者は 0.19～0.10 <math>\mu</math>g/kg の範囲の連続変数に基づき、血清 AMH 値及び体重により本剤の 1 日用量を決定した。1 日用量は刺激期間を通じて固定し、最高用量は 12 <math>\mu</math>g/日、最低用量は 6 <math>\mu</math>g/日とした。フォリトロピンベータの 1 日用量は投与開始から刺激 5 日目まで 150IU で固定し、以降は卵巣反応に応じて 75IU 単位で調節可能としたうえで最高 1 日用量を 375IU とした（フォリトロピンベータ 150IU は 15 <math>\mu</math>g に相当する<sup>31)</sup>）。本剤及びフォリトロピンベータの投与期間は最長 20 日間とした（注射針：Becton Dickinson Micro-Fine 31G-F、31G×8mm）。</p>

併用薬の投与を含めた試験デザインを以下に示す。



※1 AMH 単位換算係数: pmol/L=0.140 × ng/mL, ng/mL=7.14 × pmol/L

※2: 刺激1及び6日目、その後は少なくとも隔日に実施し、15mm以上の大きさの卵胞が3個確認された時点で、毎日来院することとした。

※3: 直径が17mm以上の卵胞が3個以上みられた時点で尿由来ヒト絨毛性腺刺激ホルモン(hCG)5000IUを投与し、卵胞最終成熟の誘起を行った。

※4: 卵巣反応不良(刺激20日目までに直径17mm以上の卵胞が3個以上見られない)又は卵巣反応過剰(直径12mm以上の卵胞が25個以上)が認められた場合、周期を中止した。なお、直径12mm以上の卵胞が25~35個の範囲内である場合は、GnRHアゴニストを投与して、卵胞最終成熟の誘起を行うことができることとした。

※5: 胚移植が予定されている被験者を対象に、黄体期管理のため採卵翌日から臨床妊娠の検査来院日までプロゲステロン錠100mgを1日3回投与した(プロゲステロン錠の用法及び用量:プロゲステロンとして1回100mgを1日2回又は3回、採卵日(又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点)から最長10週間(又は妊娠12週まで)腔内に投与する)。

※6: IVF/ICSIにより受精させた最も良好な胚盤胞1個を移植し、残りの胚盤胞は凍結した。

主要評価項目

採卵数

副次評価項目

1) 有効性

1. 重要な副次評価項目

・臨床妊娠率<sup>※1</sup>

2. 副次評価項目

・ゴナドトロピンの総投与量及び刺激日数

・刺激6日目及び刺激終了時のFSH、LH、エストラジオール、プロゲステロン、インヒビンA及びインヒビンBの血中濃度

・刺激6日目及び刺激終了時の卵胞の数並びに大きさ

・卵巣反応が不良又は過剰であったために周期を中止した、並びに過剰な卵巣反応及び卵巣過剰刺激症候群リスクのために胚盤胞の移植を中止した被験者の割合

・採卵数が4未満、4~7、8~14、15~19、及び20個以上であった被験者の割合

・採卵数が4未満、15以上又は20個以上として定義する過剰卵巣反応を示した被験者の割合

・受精率、3日目の胚の数及び質、並びに採卵後5日目の胚盤胞の数及び質

・βhCG陽性率<sup>※2</sup>

・着床率<sup>※3</sup>

・胎児心拍陽性妊娠率<sup>※4</sup>

	<p><b>2) 安全性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用の発現割合</li> <li>・早期発症型卵巣過剰刺激症候群<sup>※5</sup>に対する予防的介入<sup>※6</sup>を受けた被験者の割合</li> <li>・早期発症型卵巣過剰刺激症候群（中等度/重度の卵巣過剰刺激症候群を含む）を発現した、及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を受けた被験者の割合</li> <li>・晩期発症型卵巣過剰刺激症候群<sup>※7</sup>（中等度/重度の卵巣過剰刺激症候群を含む）を発現した被験者の割合</li> <li>・全卵巣過剰刺激症候群<sup>※8</sup>及び/又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入の発現割合</li> <li>・血液生化学検査及び血液学的検査パラメータの変化並びに顕著な異常変動を生じた被験者の割合</li> <li>・刺激期間中の注射部位反応（発赤、疼痛、そう痒、腫脹及び内出血）の頻度及び重症度（被験者による評価）</li> <li>・ペン型注入器の不具合</li> </ul> <p>※1：胚移植後5～6週に子宮内又は子宮外を問わず少なくとも一つの胎嚢が認められるもの  ※2：胚移植後13～15日の血清βhCG検査陽性  ※3：胚移植後5～6週の胎嚢数を、移植した胚盤胞数で除した数値  ※4：胚移植後5～6週に少なくとも一つの子宮内の胎嚢で胎児心拍が認められるもの  ※5：卵胞最終成熟の誘起後9日以内に認められた卵巣過剰刺激症候群  ※6：早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を以下の通り定義した。  ・卵巣反応過剰（直径12mm以上の卵胞が25個以上認められた場合）による周期の中止  ・GnRHアゴニストによる卵胞最終成熟の誘起（直径12mm以上の卵胞が25～35個認められた場合）  ・ドパミンアゴニストの投与（12mm以上の卵胞が20個以上ある被験者への予防的介入としてのみ検討する）  ※7：卵胞最終成熟の誘起後9日を過ぎて認められた卵巣過剰刺激症候群  ※8：早期及び晩期発症型の卵巣過剰刺激症候群</p>
<p>妊娠追跡調査項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・継続妊娠率<sup>※</sup>及び出生率</li> <li>・出生時及び出生から4週間後の新生児の健康状態</li> </ul> <p>※：胚移植後10～11週に少なくとも一つの子宮内生存胎児が認められるもの</p>
<p>解析計画</p>	<p>FASを主な解析対象集団として解析し、PP解析対象集団については補助的に解析した。主要評価項目である採卵数は、投与群及びAMH層を固定因子とする分散分析（ANOVA）を用いて解析した。平均値の投与群間差（本剤－フォリトロピンベータ）とその両側95%信頼区間（CI）をモデルに基づき算出し、対立仮説（<math>H_1</math>）に対する帰無仮説（<math>H_0</math>）を検定した。FASにおいて両側95%CIの下限が非劣性マージンの-3.0個を上回った場合、帰無仮説は棄却され、本剤のフォリトロピンベータに対する非劣性が検証されたと判断した。</p> <p>なお、採卵数におけるCOS周期の中止、卵胞最終成熟の誘起の未実施及び採卵手技の未実施による欠測値については、0で補完した。</p> <p>また、各投与群の各AMH層（高AMH層及び低AMH層）に対する治療効果の差について、投与群及びAMH層の交互作用を含めたANOVAを用いて解析した。さらに、AMH層別による部分集団解析を実施した（投与群のみを因子とした単純なモデル）が、各AMH層において非劣性を個別に検証する検出力はないため解析は補助的に行った。重要な副次有効性評価項目及び他の副次有効性評価項目については、FAS及びPP解析対象集団を用いて、投与群間の比較を全被験者及び各AMH層で行った。特に重要な副次評価項目である臨床妊娠率については、Mantel-Haenszel法を用いて、各AMH層により調整した投与群間の差とその両側95%CIを求め推定した。なお、βhCG陽性率、臨床妊娠率、胎児心拍陽性妊娠率及び着床率については、陽性と記録されていない場合、欠測値を陰性として補完した。</p> <p>主要評価項目及び副次評価項目のAMH層因子別のサブグループ解析は事前に規定されていた。</p>

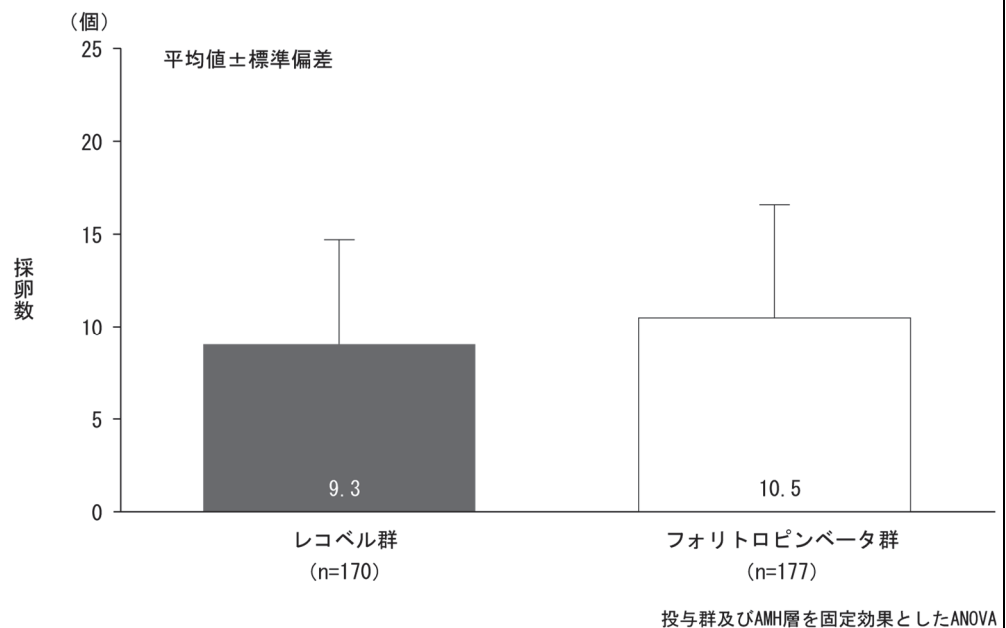
患者背景		本剤 n=170	フォリトロピン ベータ m=177
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	34.2 ±3.5	34.0 ±3.4
身長 (m)		1.59 ±0.05	1.59 ±0.05
体重 (kg)		54.5 ±7.5	54.3 ±7.5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		21.4 ±2.7	21.6 ±2.8
BMI [n (%)]	<18.5	13 7.6%	11 6.2%
	18.5-<25.0	140 82.4%	142 80.2%
	25.0-<30.0	15 8.8%	20 11.3%
	≥30.0	2 1.2%	4 2.3%
胞状卵胞数 (2-10mm)	平均値±標準偏差	11.5 ±6.9	11.4 ±6.9
スクリーニング 時の血清 AMH 値 (pmol/L)		20.9 ±13.7	21.5 ±17.1
スクリーニング 時の血清 AMH 値 (pmol/L) [n (%)]	<15	69 40.6%	73 41.2%
	≥15	101 59.4%	104 58.8%
原発性不妊 [n (%)]	Yes	109 64.1%	117 66.1%
	No	61 35.9%	60 33.9%
不妊期間 (月)	平均値±標準偏差	34.3 ±26.0	31.6 ±18.2
不妊の主な理由 [n (%)]	原因不明	81 47.6%	88 49.7%
	卵管性不妊	28 16.5%	37 20.9%
	軽度の 男性因子不妊	24 14.1%	18 10.2%
	中等度の 男性因子不妊	21 12.4%	16 9.0%
	重度の 男性因子不妊	11 6.5%	16 9.0%
	子宮内膜症 ステージ I/II	4 2.4%	2 1.1%
	その他	1 0.6%	0 0%

## 1) 主要評価項目

## ①採卵数（主解析、FAS）

FASにおける採卵数（平均値±標準偏差）は、本剤群  $9.3 \pm 5.4$  個、フォリトロピンベータ群  $10.5 \pm 6.1$  個であり、群間差及びその95%CIは-1.2個 [95%CI (-2.3, -0.1)、投与群及びAMH層を固定効果としたANOVA] であった。95%CIの下限值は、事前に規定した非劣性マージンの-3.0個を上回り、採卵数について本剤のフォリトロピンベータに対する非劣性が検証された。

全被験者の採卵数

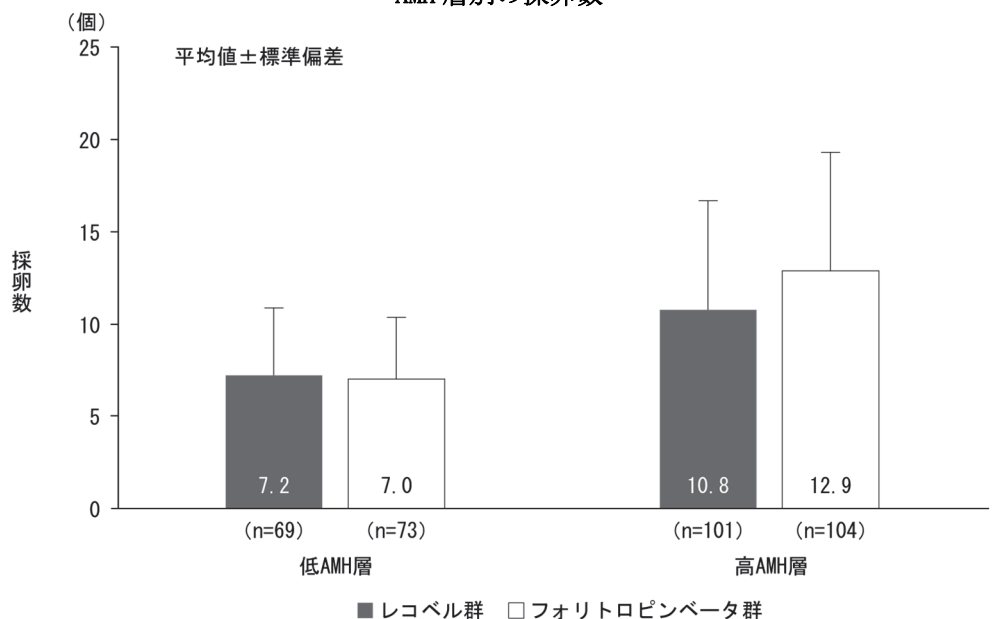


## ②AMH層別採卵数（追加解析、FAS：サブグループ解析）

低AMH層の採卵数（平均値±標準偏差）は、本剤群  $7.2 \pm 3.7$  個、フォリトロピンベータ群  $7.0 \pm 3.4$  個であり、群間差及びその95%CIは0.1個 [95%CI (-1.0, 1.3)]<sup>※1</sup> であった。高AMH層の採卵数（平均値±標準偏差）は、本剤群  $10.8 \pm 5.9$  個、フォリトロピンベータ群  $12.9 \pm 6.4$  個であり、群間差及びその95%CIは-2.2個 [95%CI (-3.9, -0.5)]<sup>※1</sup> であった。

※1：投与群を固定効果としたAMH層内におけるANOVA

### AMH 層別の採卵数



投与群を固定効果としたAMH層内におけるANOVA

本剤群及びフォリトロピンベータ群の採卵数における血清 AMH 値依存性の差を、投与群-AMH 層を交互作用項として含めた ANOVA モデルで検証した。

採卵数に対し、投与群及び AMH 層に統計学的に有意な交互作用が認められ (p=0.046)、血清 AMH 値に基づく本剤の個別化用量は、対照であるフォリトロピンベータと異なる方法により卵巣反応を調節することが示された。

### 採卵数に対するAMH層で調整した群間比較及び投与群-AMH層の交互作用 (FAS)

	本剤	フォリトロピン ベータ	比較 <sup>※2</sup>	
	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	群間差 (95%CI)	p値 <sup>※3</sup>
採卵数	9.3±5.4	10.5±6.1	-1.0 (-2.1, 0.1)	0.046

※2：投与群、AMH層及び投与群-AMH層の交互作用項を固定効果として含めたANOVAによる比較

※3：ANOVAモデルにおける投与群-AMH層の交互作用に対するp値

## 2) 重要な副次評価項目

### 臨床妊娠率 (FAS：サブグループ解析を含む)

臨床妊娠率は本剤群 25.3% (43/170 例)、フォリトロピンベータ群 23.7% (42/177 例) であり、群間差及びその 95%CI は 1.6% [95%CI (-7.5%, 10.6%)、AMH 層で調整されており、各 AMH 層内で得られたリスク差を関連付ける Mantel-Haenszel 法及び各 AMH 層の正規近似] であった。AMH 層別のサブグループ解析では本剤群の低 AMH 層 21.7% (15/69 例)、高 AMH 層 27.7% (28/101 例)、フォリトロピンベータ群の低 AMH 層 24.7% (18/73 例)、高 AMH 層 23.1% (24/104 例) であった。

## 3) 副次評価項目

### 調節卵巣刺激に関連する評価項目

#### ①ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間 (FAS)

ゴナドトロピンによる平均刺激期間 (平均値±標準偏差) は、本剤群 8.9±1.9 日間、フォリトロピンベータ群 8.8 83.5±28.9 μg 及び 1499±514IU であった。

**ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間**

	本剤	フォリトロピン ベータ	p値*
ゴナドトロピンによる刺激期間 (日)			
平均値±標準偏差	8.9±1.9	8.8±1.7	
中央値 (四分位範囲)	9.0 (8.0;10.0)	9.0 (8.0;10.0)	0.694
ゴナドトロピン総投与量 (μg)			
全被験者 平均値±標準偏差	83.5±28.9		
ゴナドトロピン総投与量 (IU)			
全被験者 平均値±標準偏差		1499±514	

※：p 値は AMH 層で調整した van Elteren 検定により算出

**②内分泌プロファイル (FAS)**

刺激 6 日目の本剤群のインヒビン A、インヒビン B 及びエストラジオールの血清中濃度は、フォリトロピンベータ群と比べ統計学的に有意に低く (p<0.001、p<0.001 及び p=0.002)、FSH、LH 及びプロゲステロンの血清中濃度では、両群間に統計学的有意差は認められなかった (いずれも投与効果の F 検定)。

刺激終了時の本剤群の FSH、プロゲステロン、インヒビン A、エストラジオール及びインヒビン B の血清中濃度は、フォリトロピンベータ群と比べ統計学的に有意に低く (p<0.001、p<0.001、p<0.001、p=0.003 及び p=0.027)、LH の血清中濃度は両群間に統計学的有意差は認められなかった (いずれも投与効果の F 検定)。

**③卵胞数及び大きさ**

• **刺激6日目 (FAS)**

刺激 6 日目の卵胞数、卵胞の平均サイズ、最大卵胞のサイズ、最大 1~3 番目の卵胞の平均サイズ (平均値±標準偏差) は、本剤群で 12.8±7.2 個、9.3±2.1mm、13.9±2.4mm、12.7±2.1mm、フォリトロピンベータ群で 13.3±7.1、9.3±2.0mm、14.1±2.4mm、12.8±2.0mm であった。

• **刺激終了時 (FAS)**

刺激終了時の卵胞数 (平均値±標準偏差) は本剤群 14.9±8.0 個、フォリトロピンベータ群 16.3±8.8 個であり、フォリトロピンベータ群の卵胞数は本剤群と比べ統計学的に有意に多かった (p=0.036、AMH 層で調整した van Elteren 検定)。刺激終了時の卵胞の平均サイズ、最大卵胞のサイズ、最大 1~3 番目の卵胞の平均サイズは、本剤群で 13.6±2.4mm、20.7±2.1mm、19.2±1.5mm、フォリトロピンベータ群で 13.8±2.2mm、20.9±2.2mm、19.4±1.6mm であった。

刺激終了時に 12mm 以上の卵胞数は本剤群 9.2±4.4 個、フォリトロピンベータ群 10.5±5.4 個、17mm 以上の卵胞数は本剤群 4.2±2.1 個、フォリトロピンベータ群 4.6±2.1 個であった。



刺激終了時のサイズ別卵胞数

	本剤	フォリトロピン ベータ	p 値 <sup>※</sup>
卵胞≥8mm			
平均値±標準偏差	12.5±6.0	14.0±7.1	
中央値（四分位範囲）	11.0（8.0;16.0）	12.0（10.0;17.0）	0.004
卵胞≥10mm			
平均値±標準偏差	11.1±5.4	12.4±6.1	
中央値（四分位範囲）	10.0（7.0;14.0）	11.0（9.0;15.0）	0.003
卵胞≥12mm			
平均値±標準偏差	9.2±4.4	10.5±5.4	
中央値（四分位範囲）	8.0（6.0;12.0）	9.0（7.0;12.0）	0.004
卵胞≥15mm			
平均値±標準偏差	6.1±2.9	7.1±3.5	
中央値（四分位範囲）	5.0（4.0;7.0）	7.0（4.0;9.0）	<0.001
卵胞≥17mm			
平均値±標準偏差	4.2±2.1	4.6±2.1	
中央値（四分位範囲）	3.0（3.0;5.0）	4.0（3.0;6.0）	0.003

※：p 値は年齢層で調整した van Elteren 検定により算出

④卵巣反応不良又は卵巣反応過剰による周期中止、卵巣反応過剰/卵巣過剰刺激症候群の発現リスクによる胚盤胞移植中止

・卵巣反応不良又は卵巣反応過剰による周期中止（FAS）

採卵前に周期中止した被験者は 10 例であり、そのうち 5 例が卵巣反応不良による周期中止であった。他の 5 例の周期中止理由については、他の医学的理由による周期中止<sup>\*</sup>が 4 例、有害事象発現による周期中止が 1 例であった。

卵巣反応不良により周期中止した被験者の割合は、本剤群 1.2%（2/170 例）、フォリトロピンベータ群 0.6%（1/177 例）であり、全被験者が低 AMH 層であった。卵巣反応過剰により周期中止した被験者は、本剤群には認められなかったが、フォリトロピンベータ群では 1.1%（2/177 例）に認められ、いずれの被験者も高 AMH 層であった。

※：卵巣反応過剰による中止基準に抵触しなかったが、卵巣過剰刺激症候群の発現リスクにより治験担当医師が周期中止を判断した。

卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者の割合

	本剤 (n=170)	フォリトロピンベータ (n=177)
卵巣反応不良による周期中止 n (%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)
卵巣反応過剰による周期中止 n (%)	0	2 (1.1%)

・卵巣反応過剰/卵巣過剰刺激症候群リスクによる胚盤胞移植中止（FAS）

胚盤胞移植を中止した被験者 61 例のうち、卵巣反応過剰/卵巣過剰刺激症候群の発現リスクにより胚盤胞移植を中止した被験者は 33 例であった。その被験者の投与群別の割合は、本剤群 7.6%（13/170 例）、フォリトロピンベータ群 11.3%（20/177 例）であった。

卵巣反応過剰/卵巣過剰刺激症候群の発現リスクにより

胚盤胞移植中止した被験者の割合

	本剤	フォリトロピン ベータ	投与群間の比較*		
			OR	(95%CI)	p値
卵巣反応過剰/卵巣過剰刺激症候群の発現リスクによる胚盤胞移植中止	13/170 (7.6%)	20/177 (11.3%)	0.62	(0.29, 1.33)	0.244

※：オッズ比 (OR) は共通オッズ比であり、両側 95%CI は Wald 法による CI である。p 値は、 $\chi^2$  検定の尤度比に基づく。

採卵に関連する評価項目

⑤採卵数の分布 (FAS)

目標とする卵巣反応 (採卵数 8~14 個) が得られた被験者の割合は本剤群 40.8%、フォリトロピンベータ群 42.8%であった。

中程度の反応 (採卵数 4~7 個) が得られた被験者の割合は、本剤群 36.1%、フォリトロピンベータ群 26.6%であり、本剤群の被験者の割合は、フォリトロピンベータ群と比べ統計学的に有意に多かった ( $p=0.041$ \*)。

過剰反応 (採卵数 15 個以上、及び、採卵数 20 個以上の重度の過剰反応を含む) が得られた被験者の割合は、本剤群 14.8%、フォリトロピンベータ群 25.4%であり、本剤群の被験者の割合はフォリトロピンベータ群と比べ統計学的に有意に低かった ( $p=0.014$ \*)。

採卵数の分布

	本剤	フォリトロピン ベータ	投与群間の比較*		
			OR	(95%CI)	p値
<4 (反応不良)	14/169 (8.3%)	9/173 (5.2%)	1.71	(0.71, 4.14)	0.254
4-7 (中程度の反応)	61/169 (36.1%)	46/173 (26.6%)	1.64	(1.02, 2.65)	0.041
8-14 (目標とする反応)	69/169 (40.8%)	74/173 (42.8%)	0.92	(0.60, 1.42)	0.705
15-19 (過剰反応)	17/169 (10.1%)	25/173 (14.5%)	0.63	(0.32, 1.25)	0.183
≥20 (重度の過剰反応)	8/169 (4.7%)	19/173 (11.0%)	0.37	(0.15, 0.89)	0.030

※：中程度の反応、目標とする反応、過剰反応について、オッズ比及び 95%CI は AMH 層を因子に含むロジスティック回帰に基づく。p 値は尤度比検定に基づく。反応不良、重度の過剰反応について、オッズ比は共通オッズ比であり、両側 95%CI は Wald 法による CI である。p 値は、 $\chi^2$  検定の尤度比に基づく。N は採卵した被験者及び卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者数であり、本剤群 169 例、フォリトロピンベータ群 173 例である。

⑥極端な卵巣反応 (FAS : サブグループ解析を含む)

採卵数 4 個未満又は 15 個以上の極端な卵巣反応が認められた被験者の割合は、本剤群 23.1%、フォリトロピンベータ群 30.6%、採卵数 4 個未満又は 20 個以上の極端な卵巣反応が認められた被験者の割合は、13.0%及び 16.2%であった。

極端な卵巣反応を示した被験者の割合

	本剤	フォリトロピン ベータ	投与群間の比較*		
			OR	(95%CI)	p値
採卵数<4又は≥15個	39/169 (23.1%)	53/173 (30.6%)	0.66	(0.40, 1.08)	0.094
採卵数<4又は≥20個	22/169 (13.0%)	28/173 (16.2%)	0.77	(0.42, 1.41)	0.397

※：オッズ比及び 95%CI は AMH 層を因子に含むロジスティック回帰に基づく。p 値は、 $\chi^2$  検定の尤度比に基づく。N は採卵した被験者及び卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者数であり、本剤群 169 例、フォリトロピンベータ群 173 例である。

低 AMH 層における反応不良（採卵数 4 個未満）の被験者の割合は、本剤群 11.6%、フォリトロピンベータ群 12.3%であった。

高 AMH 層における過剰反応（採卵数 15 個以上）の被験者の割合は、本剤群 22.0%、フォリトロピンベータ群 42.0%であり、本剤群の被験者の割合は、フォリトロピンベータ群と比べ統計学的に有意に低かった（ $p=0.002$ 、 $\chi^2$ 検定）。

高 AMH 層における重度の過剰反応（採卵数 20 個以上）の被験者の割合は、本剤群 8.0%、フォリトロピンベータ群 19.0%であり、本剤群の被験者の割合は、フォリトロピンベータ群と比べ統計学的に有意に低かった（ $p=0.021$ 、 $\chi^2$ 検定）。

#### AMH 層別の極端な卵巣反応を示した被験者の割合

	本剤	フォリトロピンベータ	p値 <sup>**</sup>
低AMH層			
採卵数<4	8/69 (11.6%)	9/73 (12.3%)	0.893
高AMH層			
採卵数≥15	22/100 (22.0%)	42/100 (42.0%)	0.002
採卵数≥20	8/100 (8.0%)	19/100 (19.0%)	0.021

※：p 値は  $\chi^2$  検定の尤度比に基づく。

#### 受精・胚移植に関連する評価項目

##### ⑦受精率（FAS：採卵した被験者）

採卵した被験者の受精率（平均値±標準偏差）は本剤群 54.5±26.1%、フォリトロピンベータ群 57.1±23.4%であった。受精卵数は 5.2±3.8 個及び 5.9±4.0 個であり、本剤群と比べフォリトロピンベータ群の受精卵数は統計学的に有意に多かった（ $p=0.027$ 、AMH 層で調整した van Elteren 検定）。

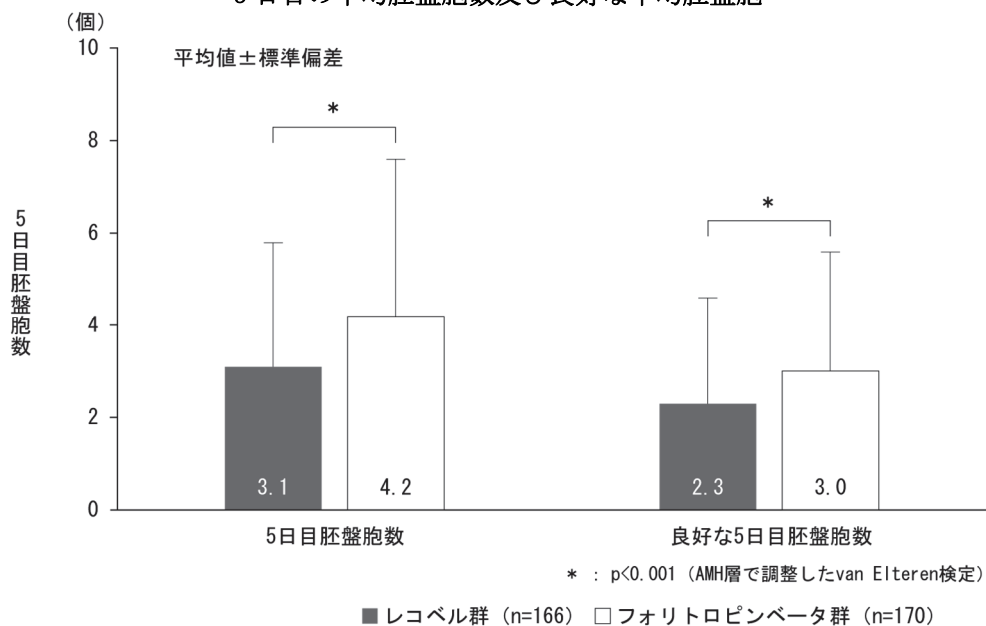
##### ⑧3 日目胚の数と質（FAS：採卵した被験者）

採卵した被験者における 3 日目胚の数（平均値±標準偏差）は、本剤群 5.8±4.2 個、フォリトロピンベータ群 7.0±4.3 個、良好な 3 日目胚の数は 3.9±3.3 個及び 4.6±3.3 個であり、3 日目胚及び良好な 3 日目胚の数はいずれも、本剤群と比べフォリトロピンベータ群が統計学的に有意に多かった（ $p=0.001$  及び  $p=0.004$ 、AMH 層で調整した van Elteren 検定）。

##### ⑨5 日目胚盤胞の数と質（FAS：採卵した被験者）

採卵した被験者における 5 日目胚盤胞の数（平均値±標準偏差）は、本剤群 3.1±2.7 個、フォリトロピンベータ群 4.2±3.4 個、良好な 5 日目胚盤胞の数は 2.3±2.3 個及び 3.0±2.6 個であり、5 日目胚盤胞及び良好な 5 日目胚盤胞の数はいずれも、本剤群と比べフォリトロピンベータ群が統計学的に有意に多かった（いずれも  $p<0.001$ 、AMH 層で調整した van Elteren 検定）。

### 5日目の平均胚盤胞数及び良好な平均胚盤胞



5日目胚盤胞の質の評価は、Gardner&Schoolcraftの分類 (116,117頁) に基づいた。3BB以上を良好胚盤胞と定義した。なお、内細胞塊及び栄養外胚葉に関してはDの分類を追加した。

### 妊娠に関連する評価項目

#### ⑩ β hCG 陽性率 (FAS)

β hCG 陽性率は本剤群 29.4% (50/170 例)、フォリトロピンベータ群 29.4% (52/177 例) であった。

#### ⑪ 着床率 (FAS : 移植された全胚盤胞)

移植された全胚盤胞における着床率は本剤群 31.9% (43/135<sup>※</sup>)、フォリトロピンベータ群 29.8% (42/141<sup>※</sup>) であった。

※ : 胎嚢数/移植された胚盤胞数

#### ⑫ 胎児心拍陽性妊娠率 (FAS)

胎児心拍陽性妊娠率は本剤群 23.5% (40/170 例)、フォリトロピンベータ群 21.5% (38/177 例) であった。

#### 4) 妊娠追跡調査 (中間解析)

##### ① 継続妊娠率 (FAS)

継続妊娠率は、本剤群 23.5% (40/170 例)、フォリトロピンベータ群 19.2% (34/177 例) であった。

##### ② 出生率 (FAS)

出生率は、本剤群 23.5% (40/170 例)、フォリトロピンベータ群 18.6% (33/177 例) であった。

##### ③ 出生後 4 週の生存新生児率 (FAS)

出生時から出生後 4 週までに死亡した新生児はなかった。出生後 4 週の生存新生児率は、本剤群 23.5% (40/170 例)、フォリトロピンベータ群 18.6% (33/177 例) であった。

①副作用の発現割合（安全性解析対象集団）

副作用の発現割合は、本剤群 18.8% (32/170 例)、フォリトロピンベータ群 25.4% (45/177 例) であった。

主な副作用（いずれかの群で 2%以上）は、卵巣過剰刺激症候群が本剤群 10.6% (18/170 例)、フォリトロピンベータ群 19.2% (34/177 例)、卵巣腫大が 2.9% (5/170 例) 及び 2.3% (4/177 例)、骨盤液貯留が 2.4% (4/170 例) 及び 1.7% (3/177 例) であった。

本試験で死亡例は認められず、重篤な副作用はフォリトロピンベータ群 2 例（いずれも卵巣過剰刺激症候群）に認められた。

中止に至った有害事象は、本剤群 13 例（卵巣過剰刺激症候群 8 例、プロゲステロン増加 3 例、インフルエンザ、ウイルス性上気道感染各 1 例）に、フォリトロピンベータ群 18 例（卵巣過剰刺激症候群 14 例、卵巣腫大 2 例、プロゲステロン増加、卵管水腫各 1 例）に認められた。

副作用（安全性解析対象集団）

	本剤 (n=170)	フォリトロピン ベータ (n=177)
副作用	32 (18.8%)	45 (25.4%)
胃腸障害	2 (1.2%)	1 (0.6%)
便秘	1 (0.6%)	0
下痢	1 (0.6%)	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.2%)	1 (0.6%)
疲労	1 (0.6%)	0
倦怠感	0	1 (0.6%)
末梢性浮腫	1 (0.6%)	0
臨床検査	4 (2.4%)	3 (1.7%)
プロゲステロン増加	3 (1.8%)	1 (0.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6%)
エストラジオール増加	0	1 (0.6%)
白血球数減少	1 (0.6%)	0
神経系障害	2 (1.2%)	3 (1.7%)
頭痛	2 (1.2%)	2 (1.1%)
傾眠	1 (0.6%)	1 (0.6%)
生殖系および乳房障害	27 (15.9%)	41 (23.2%)
卵巣過剰刺激症候群	18 (10.6%)	34 (19.2%)
卵巣腫大	5 (2.9%)	4 (2.3%)
骨盤液貯留	4 (2.4%)	3 (1.7%)
骨盤不快感	0	2 (1.1%)
卵管水腫	0	1 (0.6%)
骨盤痛	1 (0.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6%)	0
そう痒症	1 (0.6%)	0
血管障害	1 (0.6%)	0
ほてり	1 (0.6%)	0

MedDRA/J Ver 22.1

## ②卵巣過剰刺激症候群

発現した卵巣過剰刺激症候群を系統的に分類するため Golan 分類<sup>32)</sup>を適用した。

### ・早期発症型卵巣過剰刺激症候群<sup>\*2)</sup>に対する予防的介入の実施（安全性解析対象集団）

早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入（卵巣反応過剰による周期中止、GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起及び/又はドパミンアゴニストの投与）を実施した被験者は、本剤群 1.2% (2/170 例)、フォリトロピンベータ群 3.4% (6/177 例) であった。

### ・早期発症型卵巣過剰刺激症候群（中等度/重度の卵巣過剰刺激症候群を含む）を発現した、及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を受けた被験者の割合（安全性解析対象集団）

早期発症型卵巣過剰刺激症候群（全グレード）及び/又は予防的介入を受けた被験者の割合は、本剤群 10.6% (18/170 例)、フォリトロピンベータ群 20.9% (37/177 例) であった。

### ・晩期発症型卵巣過剰刺激症候群（中等度/重度の卵巣過剰刺激症候群を含む）を発現した被験者の割合（安全性解析対象集団）

晩期発症型卵巣過剰刺激症候群（全グレード）は本剤群 1.2% (2/170 例)、フォリトロピンベータ群 1.1% (2/177 例) に認められ、中等度/重度の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合は 0.6% (1/170 例) 及び 1.1% (2/177 例) であった。

### ・全卵巣過剰刺激症候群及び/又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入の発現割合（安全性解析対象集団）

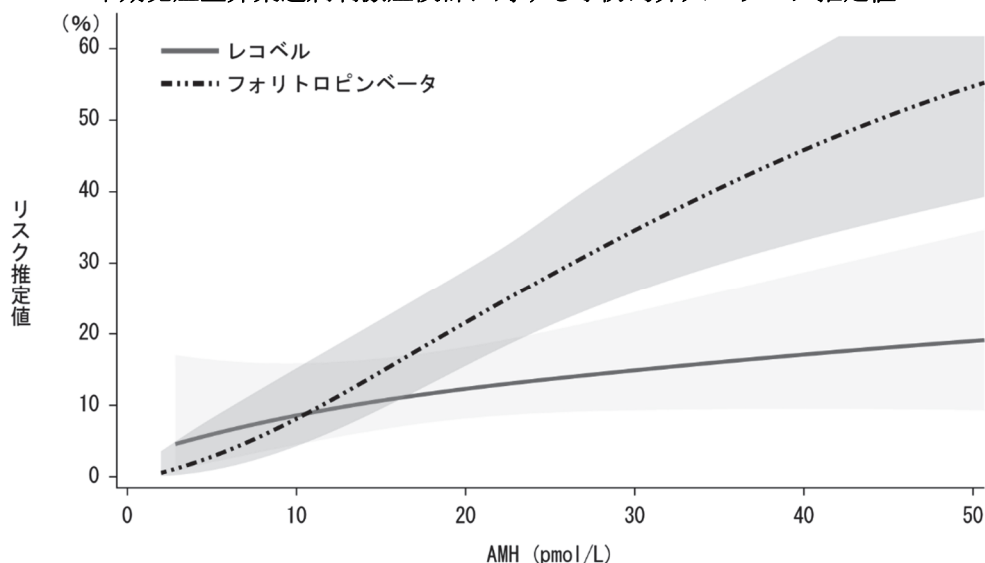
全卵巣過剰刺激症候群（全グレード）は本剤群 11.2% (19/170 例)、フォリトロピンベータ群 19.8% (35/177 例) に認められ、フォリトロピンベータ群と比べ本剤群が統計学的に有意に低かった ( $p=0.021^{**}$ )。

全卵巣過剰刺激症候群（全グレード）及び/又は予防的介入が認められた被験者の割合は本剤群 11.8% (20/170 例)、フォリトロピンベータ群 22.0% (39/177 例) であった。

※：オッズ比及び95%CIは投与群を因子に含めたロジスティック回帰モデル、p値は $\chi^2$ 検定の尤度比に基づく。

血清 AMH 値別全卵巣過剰刺激症候群（全グレード）及び/又は予防的介入のリスク推定値は以下のとおりであった。

血清AMH値別全卵巣過剰刺激症候群（全グレード）及び/又は  
早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入のリスク推定値



### ③臨床検査（安全性解析対象集団）

本剤群及びフォリトロピンベータ群ともに、刺激終了時又は試験終了時の血液生化学検査項目及び血液学的検査項目のベースラインからの平均変化量に臨床的に問題となる変化はなかった。

刺激終了時に異常値となった血液生化学検査項目は、本剤群では認められず、フォリトロピンベータ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が1例に認められ、試験終了時には顕著な異常値となった血液生化学検査項目は両群ともに認められなかった。

また、刺激終了時に顕著な異常値となった血液学的検査項目は、両群ともに認められなかった。試験終了時に顕著な異常値となった血液学的検査項目は、本剤群では認められず、フォリトロピンベータ群では、白血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が1例に認められた。

### ④注射部位反応（安全性解析対象集団）

治験薬投与後（全評価時期）の注射部位反応が認められた被験者の割合は、本剤群40.6%（69/170例）、フォリトロピンベータ群62.1%（110/177例）であった。中等度の注射部位反応が認められた被験者の割合は、2.4%（4/170例）及び5.1%（9/177例）であった。重度の注射部位反応（内出血）が認められた被験者の割合は、0.6%（1/170例）及び0%（0/177例）であった。

### ⑤ペン型注入器の不具合（安全性解析対象集団）

本試験では、ペン型注入器の不具合は認められなかった。

### ⑥新生児の健康状態（妊娠追跡調査）

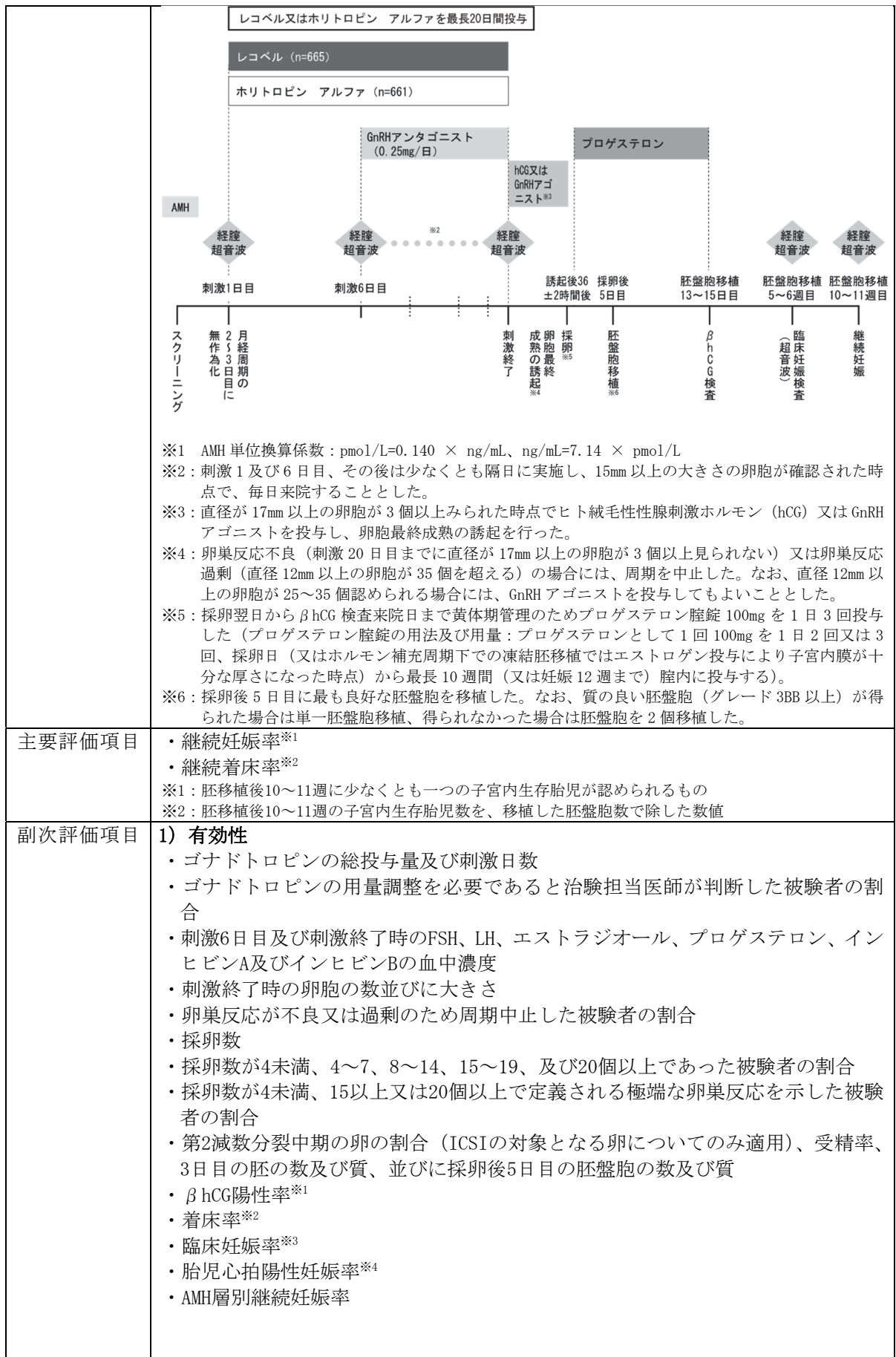
出生児は、本剤群41例、フォリトロピンベータ群33例であった。平均在胎期間（平均値±標準偏差）は、本剤群273.2±9.1日、フォリトロピンベータ群273.6±13.2日、新生児の体重は2931±332g及び3012±463gであった。

海外第Ⅲ相試験(ESTHER-1試験:検証的試験)<sup>17, 18)</sup>

目的	IVF/ICSIを受ける女性を対象に調節卵巣刺激の新鮮胚移植周期の継続妊娠率及び継続着床率について本剤 <sup>*</sup> のホリトロピンアルファ(遺伝子組換え(以下、ホリトロピンアルファ))に対する非劣性を検証する。 ※: 着脱可能なカートリッジとペン型注射器の形態で提供され、各カートリッジにはFSH50 $\mu$ gを含有するリン酸ナトリウム緩衝液1.5mL (pH6.5) (33.3 $\mu$ g/mL) が充てんされている。
試験デザイン	無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間比較、国際共同、多施設共同試験
対象	IVF/ICSIのために調節卵巣刺激を受ける非日本人女性1326例
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング開始前に、同意書に署名している女性</li> <li>・身体的、精神的に健康な女性</li> <li>・18～40歳の閉経前の女性(同意書に署名する時点で18歳の誕生日を迎えており、無作為化の時点で41歳の誕生日を迎えていない)</li> <li>・卵管性不妊症、原因不明の不妊症、ステージⅠ又はⅡの子宮内膜症に関連する不妊症と診断された女性、若しくはパートナーが男性不妊症と診断されている女性で、男性パートナー又は精子提供者から新鮮又は凍結射出精子を使用したIVF/ICSIの適応となる女性</li> <li>・37歳以下の女性では無作為化前に1年以上、38歳以上の女性では6ヵ月以上の不妊歴がある女性(卵管性不妊症又は重度の男性不妊症には適用しない)</li> <li>・本試験での周期が、被験者にとって初めてのIVF/ICSIのための調節卵巣刺激となる女性</li> <li>・定期的(24～35日間)な月経周期があり、排卵があると推定される女性</li> <li>・無作為割付け前1年以内に、子宮卵管造影検査、子宮鏡検査、経膈超音波下通水検査又は経膈超音波検査で、子宮腔が正常(例えば、直径3cmを超える粘膜下又は筋層内子宮筋腫などの治療を要する子宮筋腫がないこと、ポリープがないこと、妊娠の可能性が低減される先天性の構造的異常がないこと)であると確認できた女性。</li> <li>・無作為割付け前1年以内に、経膈超音波検査で、両卵巣の存在を画像で十分に確認することができ、重大な異常(例えば3cmを超える子宮内膜症性嚢胞又はゴナドトロピンの使用が禁忌となるような卵巣腫大)がなく、正常な子宮付属器である(たとえば、卵管水腫がない等)ことを確認でき、両卵巣の双方から採卵できる女性</li> <li>・卵胞期初期(周期2～4日目)の血清FSH値が1～15IU/L(無作為割付け前3ヵ月以内に得られた結果)である女性</li> <li>・無作為割付け前2年以内に、血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)検査、C型肝炎ウイルス(HCV)検査、及びヒト免疫不全ウイルス(HIV)検査が陰性であると確認できた女性</li> <li>・スクリーニング時の体格指数(BMI)が17.5～32.0kg/m<sup>2</sup>の女性</li> <li>・37歳以下では胚盤胞1個、38歳以上では良好な胚盤胞を1個、又は良好でない場合胚盤胞を2個移植することを受諾する意思がある女性</li> <li>・無作為割付け後1年以内に本試験での1回目のCOS周期で採取した胚盤胞を用いた凍結胚移植周期で最大2個の胚盤胞の移植を受諾する意思がある女性</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ステージⅢ又はⅣの子宮内膜症がある女性</li> <li>・刺激1日目の無作為割付け前の経膈超音波検査で10mmを超える卵胞が1個以上確認された女性</li> <li>・習慣流産(異所性妊娠を除く超音波検査による妊娠確定後の妊娠24週未満での流産が連続して3回以上)と診断される女性</li> <li>・異常核型のある女性、又はパートナー/精子提供者(本試験の受精に用いる精子の情報源に基づく)に異常核型がある場合。精子の産生が重度に障害されている場合(精子濃度が1,000,000/mL未満)は、Y染色体の微小欠失がないことを含め、正常な核型が確認されていなければならない</li> <li>・臨床的に重要な全身疾患がある女性(例:インスリン依存性糖尿病)</li> <li>・遺伝的又は後天的な血栓形成傾向がある女性</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>・進行性の動脈又は静脈血栓塞栓症及び重度の血栓性静脈炎の女性。又はこれらの既往歴がある女性</li> <li>・ポルフィリン症がある女性</li> <li>・本治験への参加の支障となる内分泌又は代謝異常（下垂体、副腎、すい臓、肝臓、腎臓の異常によるもの）がある女性。ただし、病状が管理された甲状腺機能障害を除く</li> <li>・抗FSH抗体の存在が確認されている女性（患者の医療記録で入手可能な情報に基づく、すなわち本試験で解析対象となる抗FSH抗体ではない）</li> <li>・卵巣、乳房、子宮、副腎、下垂体又は視床下部にゴナドトロピンの使用が禁忌となる腫瘍がある女性</li> <li>・中等度又は重度の腎機能若しくは肝機能障害がある女性</li> <li>・授乳中の女性</li> <li>・原因不明の不正性器出血がある女性</li> <li>・無作為割付け前3年以内に子宮頸部細胞診で臨床的に重要な異常が確認された女性（ただし、その異常が解消された場合は除く）</li> <li>・スクリーニング時の婦人科検査において、ゴナドトロピンによる刺激が不可能である所見、妊娠する可能性が低い女性（例：先天性の子宮異常又は子宮内避妊器具が装着されている）</li> <li>・妊娠中（スクリーニング時及び無作為割付け前の尿検査で妊娠反応陰性でなければならぬ）又は妊娠禁忌の女性</li> <li>・現在、進行性の骨盤内炎症性疾患がある女性</li> <li>・無作為割付け直前の月経周期中に、デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）又は経口避妊薬による周期プログラミングを含む妊娠調節薬、プロゲステロン若しくはエストロゲン製剤を使用した女性</li> <li>・無作為割付け直前の月経周期中に、ホルモン製剤（甲状腺治療薬を除く）を使用した女性</li> <li>・悪性疾患に対して化学療法（絨毛性疾患に対する治療を除く）又は放射線療法の既往歴がある女性</li> <li>・現在、アルコール又は薬物を乱用している、過去（無作為割付け前1年間に）乱用していた、若しくは現在（過去1ヵ月間）1週間あたりの飲酒量が14単位を超える女性</li> <li>・現在1日あたり10本を超える喫煙習慣がある又は無作為割付け前3ヵ月間にあった女性</li> <li>・本試験で使用する薬剤の有効成分又は添加剤に対して過敏症がある女性</li> <li>・過去に本試験に参加したことがある女性</li> <li>・無作為割付け前3ヵ月以内に治験薬の投与を受けた女性</li> </ul>
<p>試験方法</p>	<p>実施医療機関及び年齢（35歳未満、35～37歳、38～40歳）を層別因子として、月経周期の2～3日目に本剤群又はホリトロピンアルファ群のいずれかに1：1で均等に無作為割付けし、卵巣刺激を開始した。</p> <p>血清AMH値が15pmol/L<sup>*1</sup>未満の被験者は本剤の1日用量を12μgとし、15pmol/L以上の被験者は0.19～0.10μg/kgの範囲の連続変数に基づき、血清AMH値及び体重により本剤の1日用量を決定した。1日用量は刺激期間を通して固定し、1日最高用量は12μgとした。ホリトロピンアルファの1日用量は投与開始から刺激5日目まで150IUで固定し、以降は卵巣反応に応じて75IU単位で調節可能としたうえで最高1日用量を450IUとした（ホリトロピンアルファ150IUは11μgに相当する<sup>33)</sup>）。本剤及びホリトロピンアルファの投与期間は最長20日間とした（注射針：29G）。</p> <p>併用薬の投与を含めた試験デザインを以下に示す。</p>



	<p><b>2) 安全性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用の発現割合</li> <li>早期発症型卵巣過剰刺激症候群<sup>※5</sup>（中等度/重度の卵巣過剰刺激症候群を含む）を発現、及び/又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群のため予防的介入<sup>※6</sup>を実施した被験者の割合</li> <li>晩期発症型卵巣過剰刺激症候群<sup>※7</sup>（中等度/重度の卵巣過剰刺激症候群を含む）を発現した被験者の割合</li> <li>全卵巣過剰刺激症候群<sup>※8</sup>及び/又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入の発現割合</li> <li>免疫関連の有害事象の頻度</li> <li>刺激終了時及び胚移植時の調節卵巣刺激に伴う腹部不快感（VASによる評価）</li> <li>刺激1日目から刺激終了時及び胚移植時までの体重及び腹囲の変化</li> <li>有害事象（免疫関連の有害事象、注入器の不具合を含む）により周期中止した被験者の割合</li> <li>生化学的妊娠、自然流産及び異所性妊娠（薬物/外科的介入の有無は問わない）の妊娠損失の割合</li> <li>血液生化学検査及び血液学的検査項目の変化並びに顕著な異常変動を生じた被験者の割合</li> <li>刺激期間中の注射部位反応（発赤、疼痛、そう痒、腫脹及び内出血）の頻度及び重症度（被験者による評価）</li> <li>ゴナドトロピン投与により抗FSH抗体を発現した被験者、中和抗体を生じた被験者の割合</li> <li>ペン型注入器の不具合</li> </ul> <p>※1：胚移植後13～15日の血清βhCG検査陽性  ※2：胚移植後5～6週の胎嚢数を、移植した胚盤胞数で除した数値  ※3：胚移植後5～6週に子宮内又は子宮外を問わず少なくとも一つの胎嚢が認められるもの  ※4：胚移植後5～6週に少なくとも一つの子宮内の胎嚢で胎児心拍が認められるもの  ※5：卵巣最終成熟の誘起後9日以内に認められた卵巣過剰刺激症候群  ※6：早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を以下の通り定義した。  ・卵巣反応過剰（直径12mm以上の卵胞が25個以上認められた場合）による周期の中止  ・GnRHアゴニストによる卵巣最終成熟の誘起（直径12mm以上の卵胞が25～35個認められた場合）  ・ドパミンアゴニストの投与（12mm以上の卵胞が20個以上ある被験者への予防的介入としてのみ検討する）  ※7：卵巣最終成熟の誘起後9日を過ぎて認められた卵巣過剰刺激症候群  ※8：早期及び晩期発症型の卵巣過剰刺激症候群</p>
妊娠追跡調査項目	出生率並びに出生時及び出生後4週の新生児の健康状態（重大/軽微な先天異常を含む）
解析計画	<p>海外ガイドライン<sup>34, 35)</sup>に従い、2つの主要評価項目（継続妊娠率及び継続着床率）について、PP解析対象集団とmITT解析対象集団を用いた解析を行った。これらの2つの集団による解析結果は同等の重要性を有することから、両解析対象集団において非劣性を検証することとした。</p> <p>主解析については、全年齢層の結果を併合するため、Mantel-Haenszel法を用いて層別因子（年齢）により調整した。</p> <p>各主要評価項目について、継続妊娠率及び継続着床率の投与群間の差（本剤-ホルイトロピンアルファ）の両側95%CIを算出し、対立仮説（<math>H_A</math>）に対する帰無仮説（<math>H_0</math>）を検定した。mITT及びPP解析対象集団ともに両側95%CIの下限值が非劣性マージンの-8.0%を上回った場合、解析対象の主要評価項目に関する帰無仮説を棄却し、両帰無仮説がいずれも棄却された場合、両主要評価項目において本剤のホルイトロピンアルファに対する非劣性が検証されたと判断することとした。</p> <p>継続妊娠率は胚移植後10～11週に子宮内生存胎児が認められた被験者の割合とし、継続着床率は、移植された胚盤胞数あたりの胚移植後10～11週に子宮内生存胎児が認められた割合とした。</p> <p>主要評価項目の欠測データについては、継続妊娠に関する情報のない被験者（例：中止又は欠測データによる）は無効例とみなし、胚盤胞移植が行われたが継続着床に関する情報がない被験者（生存胎児数）も無効例（生存胎児数0）とみなした。</p>

副次有効性評価項目（ $\beta$  hCG陽性率、臨床妊娠率、胎児心拍陽性妊娠率、着床率）については、mITT解析対象集団を用いて、両主要評価項目と同様の解析を行った。採卵数については、血清AMH値で調整し、全被験者及び卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者について、投与群間で比較した。また、主要評価項目及び副次評価項目のAMH層因子別のサブグループ解析は事前に規定されていた。

患者背景		本剤 n=665	ホリトロピン アルファ n=661
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	33.4 ±3.9	33.2 ±3.9
身長 (m)		1.65 ±0.07	1.65 ±0.06
体重 (kg)		64.7 ±10.7	63.4 ±10.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		23.7 ±3.4	23.3 ±3.3
BMI [n (%) ]	<18.5	11 1.7%	15 2.3%
	18.5-<25.0	455 68.4%	466 70.5%
	25.0-<30.0	152 22.9%	140 21.2%
	≥30.0	47 7.1%	40 6.1%
胞状卵胞数 (2-10mm)	平均値±標準偏差	14.7 ±6.9	14.4 ±6.8
スクリーニング時の血清 AMH 値 (pmol/L)		19.4 ±14.6	19.4 ±14.8
スクリーニング時の血清 AMH 値 (pmol/L) [n (%) ]	<15	297 44.7%	306 46.3%
	≥15	368 55.3%	355 53.7%
原発性不妊 [n (%) ]	Yes	470 70.7%	471 71.3%
	No	195 29.3%	190 28.7%
不妊期間 (月)	平均値±標準偏差	35.3 ±24.4	34.9 ±21.7
不妊の主な理由 [n (%) ]	原因不明	281 42.3%	273 41.3%
	卵管性不妊	92 13.8%	96 14.5%
	軽度の男性因子不妊	90 13.5%	82 12.4%
	中等度の男性因子不妊	91 13.7%	91 13.8%
	重度の男性因子不妊	87 13.1%	87 13.2%
	子宮内膜症 ステージ I/II	22 3.3%	29 4.4%
	その他	2 0.3%	3 0.5%

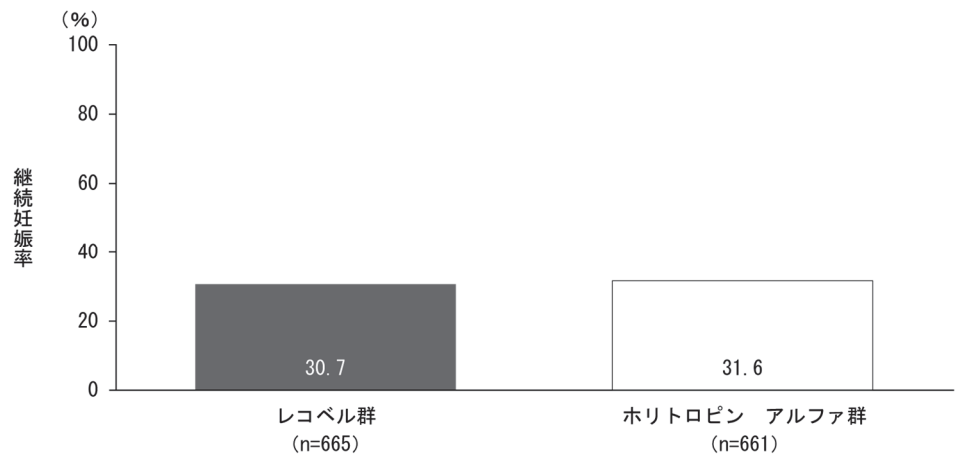
## 1) 主要評価項目

## ①継続妊娠率（主解析、mITT及びPP）

mITT 解析対象集団の継続妊娠率は本剤群 30.7% (204/665 例)、ホリトロピンアルファ群 31.6% (209/661 例)、群間差とその 95%CI は-0.9% [95%CI (-5.9, 4.1)]<sup>\*</sup>であった。PP 解析対象集団の継続妊娠率は本剤群 31.8% (198/623 例)、ホリトロピンアルファ群 32.6% (206/632 例)、群間差とその 95%CI は-0.9% [95%CI (-6.0, 4.3)]<sup>\*</sup>であった。いずれの解析対象集団においても、継続妊娠率の群間差の 95%CI の下限値は、事前に規定した非劣性マージンの-8.0%を上回ったことから、本剤のホリトロピン アルファに対する非劣性が検証された。

※：投与群間の比較は年齢層を因子として調整しCochran-Mantel-Haenszel検定により算出

## 継続妊娠率（mITT 解析）



投与群間の比較は年齢層を因子として調整しCochran-Mantel-Haenszel検定により算出

## ②継続着床率（主解析、mITT及びPP：移植された全胚盤胞）

mITT 解析対象集団の移植された全胚盤胞における継続着床率は本剤群 35.2% (206/585<sup>※1</sup>)、ホリトロピンアルファ群 35.8% (209/584<sup>※1</sup>)、群間差とその 95%CI は-0.6% [95%CI (-6.1, 4.8)]<sup>※2</sup>であった。PP 解析対象集団の移植された全胚盤胞における継続着床率は本剤群 36.2% (200/553<sup>※1</sup>)、ホリトロピンアルファ群 36.9% (206/558<sup>※1</sup>)、群間差とその 95%CI は-0.9% [95%CI (-6.5, 4.7)]<sup>※2</sup>であった。いずれの解析対象集団においても、継続着床率の群間差の 95%CI の下限値は、事前に規定した非劣性マージンの-8.0%を上回ったことから、本剤のホリトロピンアルファに対する非劣性が検証された。

※1：子宮内生存胎児数/移植された胚盤胞数

※2：年齢層を因子として調整しCochran-Mantel-Haenszel検定により算出

## 2) 副次評価項目

## 調節卵巣刺激に関連する評価項目

## ①ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間（mITT）

ゴナドトロピンによる刺激期間（平均値±標準偏差）は、本剤群 8.9±1.9 日間、ホリトロピンアルファ群 8.6±1.7 日間であり、本剤群の平均刺激期間はホリトロピンアルファ群と比べて統計学的に有意に長かった（年齢で調整：p=0.062<sup>※1</sup>、スクリーニング時の血清 AMH 値で調整：p=0.043<sup>※1</sup>）。

ゴナドトロピンの総投与量（平均値±標準偏差）は、本剤群 90.0±25.3 μg、ホリトロピンアルファ群 103.7±33.6 μg であり、本剤群の平均総投与量はホリトロピンアルファ群と比べて統計学的に有意に低かった（年齢で調整：p<0.001<sup>※1</sup>、スクリーニング時の血清 AMH 値で調整：p<0.001<sup>※1</sup>）。

※1：いずれも van Elteren 検定

**ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間**

	本剤	ホリトロピン アルファ	p値 <sup>※2</sup>
ゴナドトロピンによる刺激期間 (日)			
平均値±標準偏差	8.9±1.9	8.6±1.7	
中央値 (四分位範囲)	9.0 (8.0;10.0)	8.0 (8.0;10.0)	0.043
ゴナドトロピン総投与量 (μg)			
平均値±標準偏差	90.0±25.3	103.7±33.6	
中央値 (四分位範囲)	90.0 (72.0;108.0)	99.0 (88.0;115.5)	<0.001

※2：p値はスクリーニング時の血清AMH値で調整したvan Elteren検定

**②ゴナドトロピンを用量調整した被験者の割合 (mITT)**

卵胞発育に基づき、治験担当医師が刺激6日目に用量調整が必要であると判断した被験者の割合は本剤群 24.2%、ホリトロピンアルファ群 26.5%であった。刺激期間中に用量調整した被験者の割合は、本剤群 0% (1日用量固定のため)、ホリトロピンアルファ群 36.8% (31.0%が増量、5.9%が減量) であった。

**③内分泌プロファイル (mITT)**

刺激6日目及び刺激終了時の本剤群の血清中FSH濃度は、いずれの時点においてもホリトロピンアルファ群と比べ有意に高く (いずれも  $p < 0.001^*$ )、本剤群の血清インヒビンA濃度はホリトロピンアルファ群と比べて有意に低かった ( $p = 0.030^*$ 及び  $p = 0.019^*$ )。刺激6日目の血清中エストラジオール濃度はホリトロピンアルファ群と比べて優位に低かった ( $p = 0.019^*$ )。刺激終了時のLH、エストラジオール、プロゲステロン及びインヒビンBの血清中濃度は両群間に統計学的有意差は認められなかった<sup>※</sup>。

※：投与効果のF検定

**④卵胞数及び大きさ (mITT)**

刺激終了時に、直径10、12、15又は17mm以上の卵胞数 (平均値±標準偏差) は、本剤群では12.8±6.2個、10.8±5.4個、7.5±4.1個、5.0±2.8個、ホリトロピンアルファ群では13.0±6.8個、11.1±6.0個、7.7±4.5個、5.1±3.1個であった。

**刺激終了時のサイズ別卵胞数**

	本剤	ホリトロピン アルファ	p値 <sup>※</sup>
卵胞≥10mm			
平均値±標準偏差	12.8±6.2	13.0±6.8	
中央値 (四分位範囲)	12.0 (8.0;17.0)	12.0 (8.0;17.0)	0.930
卵胞≥12mm			
平均値±標準偏差	10.8±5.4	11.1±6.0	
中央値 (四分位範囲)	10.0 (7.0;14.0)	10.0 (7.0;14.0)	0.954
卵胞≥15mm			
平均値±標準偏差	7.5±4.1	7.7±4.5	
中央値 (四分位範囲)	7.0 (5.0;10.0)	7.0 (5.0;10.0)	0.904
卵胞≥17mm			
平均値±標準偏差	5.0±2.8	5.1±3.1	
中央値 (四分位範囲)	4.0 (3.0;6.0)	4.0 (3.0;6.0)	0.702

※：p値は年齢層で調整したvan Elteren検定

⑤卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者の割合 (mITT)

採卵前に周期中止した被験者は47例であり、そのうち43例が卵巣反応不良による周期中止であった。

卵巣反応不良による周期中止に至った被験者の割合は本剤群 3.8%、ホリトロピンアルファ群 2.7%であった。卵巣反応過剰による周期中止はなく、GnRH アゴニストによる誘起に至った卵巣反応過剰 (直径 12mm 以上の卵胞が 25~35 個) が認められた被験者の割合は本剤群 1.5%、ホリトロピンアルファ群 3.5%であった。卵巣反応過剰 (直径 12mm 以上の卵胞が 20 個以上) によるドパミンアゴニストを投与した被験者は本剤群の 0.8%とホリトロピンアルファ群の 1.5%であり、そのうちホリトロピンアルファ群の 3 例では GnRH アゴニストによる誘起も実施された。

卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者の割合

	本剤	ホリトロピンアルファ
卵巣反応不良による周期中止	25/665 (3.8%)	18/661 (2.7%)
卵巣反応過剰による周期中止	0	0
GnRHアゴニストによる誘起	10/665 (1.5%)	23/661 (3.5%)
ドパミンアゴニスト投与	5/665 (0.8%)	10/661 (1.5%)

採卵に関連する評価項目

⑥採卵数 (mITT:サブグループ解析を含む)

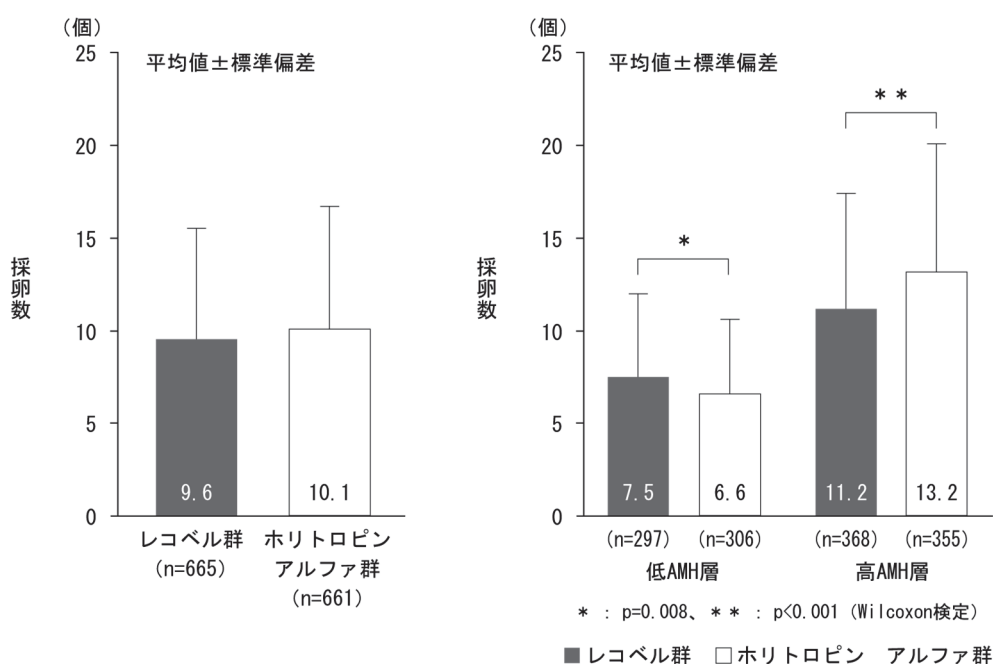
mITT 解析対象集団の採卵数 (平均値±標準偏差) は、本剤群 9.6±5.84 個、ホリトロピンアルファ群 10.1±6.63 個であり、投与群間に統計学的な有意差はなかった (p=0.331<sup>※1</sup>)。

AMH 層別にみると、低 AMH 層の採卵数は、本剤群 (7.5±4.57 個) がホリトロピンアルファ群 (6.6±4.08 個) と比べ統計学的に有意に多く (p=0.008<sup>※2</sup>)、高 AMH 層の採卵数は、本剤群 (11.2±6.22 個) がホリトロピンアルファ群 (13.2±6.91 個) と比べ統計学的に有意に少なかった (p<0.001<sup>※2</sup>)。

※1: 血清AMH値で調整したvan Elteren検定で算出した。

※2: AMH層内のWilcoxon検定で算出した。

全被験者及び AMH 層別の採卵数





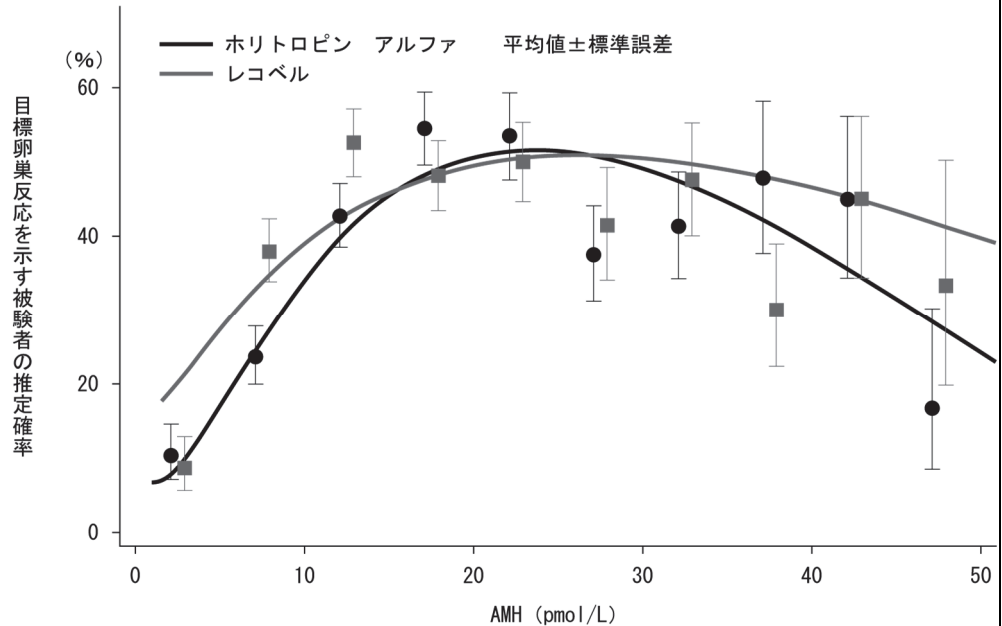
⑦採卵数の分布 (mITT：サブグループ解析を含む)

目標とする卵巣反応 (採卵数 8~14 個) が得られた被験者の割合は本剤群 41.7% (275/660 例)、ホリトロピンアルファ群 37.4% (247/661 例) であり、本剤群がホリトロピンアルファ群と比べ統計学的に有意に高かった (p=0.037、ネストされたモデルの尤度比検定)。

採卵数が 4 個未満の被験者の割合は 11.5% (76/660 例) 及び 12.1% (80/661 例)、4~7 個の被験者の割合は 28.9% (191/660 例) 及び 29.5% (195/661 例)、15~19 個の被験者の割合は 11.7% (77/660 例) 及び 12.6% (83/661 例)、20 個以上の被験者の割合は 6.2% (41/660 例) 及び 8.5% (56/661 例) であった。

スクリーニング時の AMH 値別の目標とする卵巣反応 (採卵数 8~14 個) を示す被験者の割合は以下の通りであった。

スクリーニング時の AMH 別の目標卵巣反応を示す被験者の割合<sup>18)</sup>



Reprinted from Fertil Steril, 107. 2, Andersen AN. et al., Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial, 387-396, Copyright (2017), with permission from Elsevier.

⑧極端な卵巣反応を示した被験者の割合 (mITT：サブグループ解析を含む)

極端な卵巣反応が認められた被験者の割合は、本剤群がホリトロピンアルファ群と比べ統計学的に有意に低かった (採卵数 4 個未満又は 15 個以上 : p=0.010<sup>\*1</sup>、採卵数 4 個未満又は 20 個以上 : p=0.026<sup>\*1</sup>)。

極端な卵巣反応を示した被験者の割合 (mITT 解析対象集団：全被験者)

	本剤	ホリトロピンアルファ	p値 <sup>*1</sup>
採卵数<4又は≥15	194/660 (29.4%)	219/661 (33.1%)	0.010
採卵数<4又は≥20	117/660 (17.7%)	136/661 (20.6%)	0.026

※1：p値は、投与群を因子、血清AMH値を共変量及び交互作用項としたネストされたロジスティック回帰モデルを比較した尤度比検定

卵胞最終成熟の誘起を実施した低 AMH 層の被験者のうち、採卵数が 4 個未満の被験者の割合は本剤群 (11.8%) がホリトロピンアルファ群 (17.9%) と比べて統計学的に有意に少なかった (p=0.039、 $\chi^2$  検定)。

また、高 AMH 層の被験者のうち、採卵数 15 個以上の被験者の割合は本剤群 27.9%、ホリトロピンアルファ群 35.1%、採卵数 20 個以上の被験者の割合は 10.1% 及び 15.6% であり、採卵数 15 個又は 20 個以上であった被験者の割合は本剤群がホリトロピンアルファ群と比べて統計学的に有意に少なかった (p=0.038 及び p=0.030、いずれも  $\chi^2$  検定)。

**AMH 層別極端な卵巣反応を示した被験者の割合  
(mITT 解析対象集団：卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者)**

	本剤	ホリトロピンアルファ	p 値 <sup>※2</sup>
低 AMH 層			
採卵数 < 4	33/280 (11.8%)	52/290 (17.9%)	0.039
高 AMH 層			
採卵数 ≥ 15	99/355 (27.9%)	124/353 (35.1%)	0.038
採卵数 ≥ 20	36/355 (10.1%)	55/353 (15.6%)	0.030

※2:  $\chi^2$  検定

**受精・胚移植に関連する評価項目**

**⑨第2減数分裂中期の卵胞 (mITT：採卵した被験者)**

採卵した被験者の第 2 減数分裂中期の平均卵胞数は本剤群 7.4 個、ホリトロピンアルファ群 7.7 個であり、第 2 減数分裂中期の卵胞の割合は 76.9% 及び 77.1% であった。いずれも投与群間に有意差は認められなかった (第 2 減数分裂中期の平均卵胞数：p=0.909<sup>※</sup>、第 2 減数分裂中期の卵胞の割合：p=0.722<sup>※</sup>)。

※：p 値は年齢層で調整した van Elteren 検定

**⑩受精率 (mITT：採卵した被験者)**

採卵した被験者の平均受精卵数は本剤群 5.5 個、ホリトロピンアルファ群 5.9 個、平均受精率は本剤群 56.0%、ホリトロピンアルファ群 57.0% であり、投与群間に有意な差は認められなかった (平均受精卵数：p=0.498、平均受精率：p=0.530、いずれも p 値は年齢層で調整した van Elteren 検定)。

**⑪3日目胚 (mITT：採卵した被験者)**

採卵した被験者の 3 日目胚の平均胚数は本剤群 5.4 個、ホリトロピンアルファ群 5.7 個であり、良好胚の平均数は 4.2 個及び 4.5 個であった。3 日目に良好胚まで発育した卵胞の割合は 43.0% 及び 43.4% であった。いずれも投与群間に有意差は認められなかった (平均胚数：p=0.590<sup>※</sup>、良好な胚の平均数：p=0.414<sup>※</sup>、3 日目に良好胚まで発育した卵胞の割合：p=0.788<sup>※</sup>)。

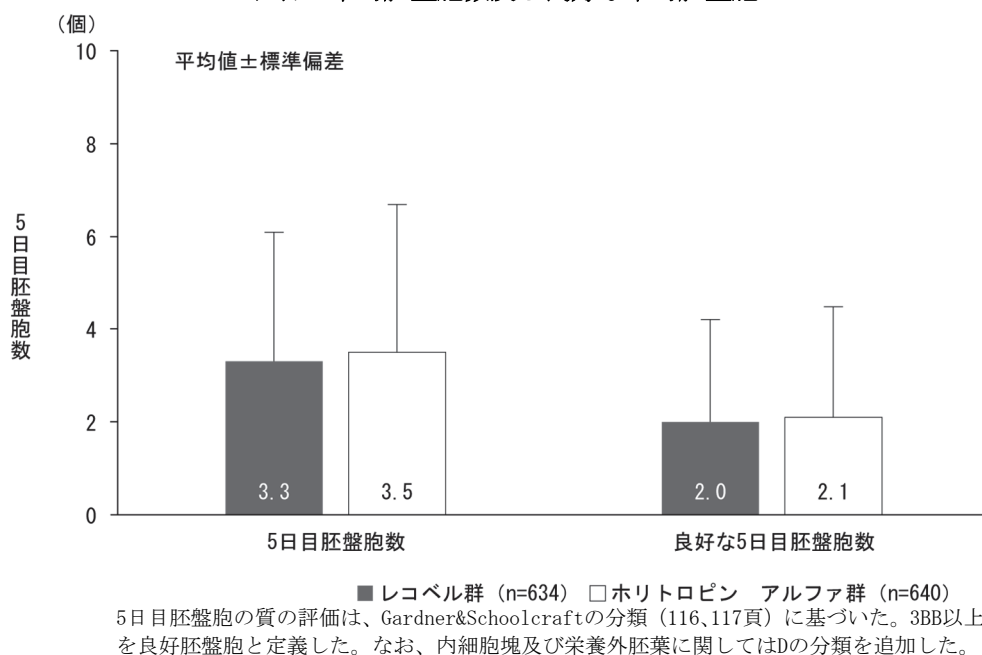
※：p 値は年齢層で調整した van Elteren 検定

**⑫5日目胚盤胞 (mITT：採卵した被験者)**

採卵した被験者の 5 日目胚盤胞の平均胚盤胞数は本剤群 3.3 個、ホリトロピンアルファ群 3.5 個であり、良好な胚盤胞の平均数は 2.0 個及び 2.1 個であった。5 日目に良好な胚盤胞まで発育した卵胞の割合は 19.6% 及び 20.0% であった。いずれも投与群間に有意差は認められなかった (平均胚盤胞数：p=0.344<sup>※</sup>、良好な胚盤胞の平均数：p=0.580<sup>※</sup>、5 日目に良好な胚盤胞まで発育した卵胞の割合：p=0.939<sup>※</sup>)。

※：p 値は年齢層で調整した van Elteren 検定

### 5日目の平均胚盤胞数及び良好な平均胚盤胞



### 妊娠に関連する評価項目

#### ⑬ β hCG陽性率 (mITT及びPP)

mITT 解析対象集団のβ hCG 陽性率は本剤群 38.6% (257/665 例)、ホリトロピンアルファ群 40.2% (266/661 例)、群間差とその95%CIは-1.5% [95%CI (-6.8, 3.7)]<sup>\*</sup>であった。PP 解析対象集団のβ hCG 陽性率は本剤群 40.0% (249/623 例)、ホリトロピンアルファ群 41.5% (262/632 例)、群間差とその95%CIは、-1.5% [95%CI (-6.9, 3.9)]<sup>\*</sup>であった。

いずれの解析対象集団においてもβ hCG 陽性率の群間差の95%CIの下限值は、非劣性マージンの-8.0%を上回った。

※：年齢層を因子として調整しCochran-Mantel-Haenszel検定により算出

#### ⑭ 着床率 (mITT及びPP：移植された全胚盤胞)

mITT 解析対象集団の移植された全胚盤胞における着床率は本剤群 39.8% (233/585<sup>\*1</sup>)、ホリトロピンアルファ群 41.3% (241/584<sup>\*1</sup>)、群間差とその95%CIは-1.4% [95%CI (-7.0, 4.2)]<sup>\*2</sup>であった。PP 解析対象集団の移植された全胚盤胞における着床率は本剤群 40.9% (226/553<sup>\*1</sup>)、ホリトロピンアルファ群 42.5% (237/558<sup>\*1</sup>)、群間差とその95%CIは-1.7% [95%CI (-7.4, 4.1)]<sup>\*2</sup>であった。

いずれの解析対象集団においても着床率の群間差の95%CIの下限值は、非劣性マージンの-8.0%を上回った。

※1：胎囊数/移植された胚盤胞数

※2：年齢層を因子として調整しCochran-Mantel-Haenszel検定により算出

#### ⑮ 臨床妊娠率 (mITT及びPP)

mITT 解析対象集団の臨床妊娠率は本剤群 34.9% (232/665 例)、ホリトロピンアルファ群 36.5% (241/661 例)、群間差とその95%CIは-1.5% [95%CI (-6.6, 3.6)]<sup>\*</sup>であった。PP 解析対象集団の臨床妊娠率は本剤群 36.1% (225/623 例)、ホリトロピンアルファ群 37.5% (237/632 例)、群間差とその95%CIは、-1.4% [95%CI (-6.7, 3.9)]<sup>\*</sup>であった。

いずれの解析対象集団においても臨床妊娠率の群間差の95%CIの下限值は、非劣性マージンの-8.0%を上回った。

※：年齢層を因子として調整しCochran-Mantel-Haenszel検定により算出

### ⑩胎児心拍陽性妊娠率 (mITT及びPP)

mITT 解析対象集団の胎児心拍陽性妊娠率は本剤群 31.7% (211/665 例)、ホリトロピンアルファ群 33.4% (221/661 例)、群間差とその 95%CI は-1.6% [95%CI (-6.7, 3.4)]<sup>\*</sup>であった。PP 解析対象集団の胎児心拍陽性妊娠率は本剤群 32.9% (205/623 例)、ホリトロピンアルファ群 34.3% (217/632 例)、群間差とその 95%CI は、-1.5% [95%CI (-6.7, 3.7)]<sup>\*</sup>であった。

いずれの解析対象集団においても胎児心拍陽性妊娠率の群間差の 95%CI の下限値は、非劣性マージンの-8.0%を上回った。

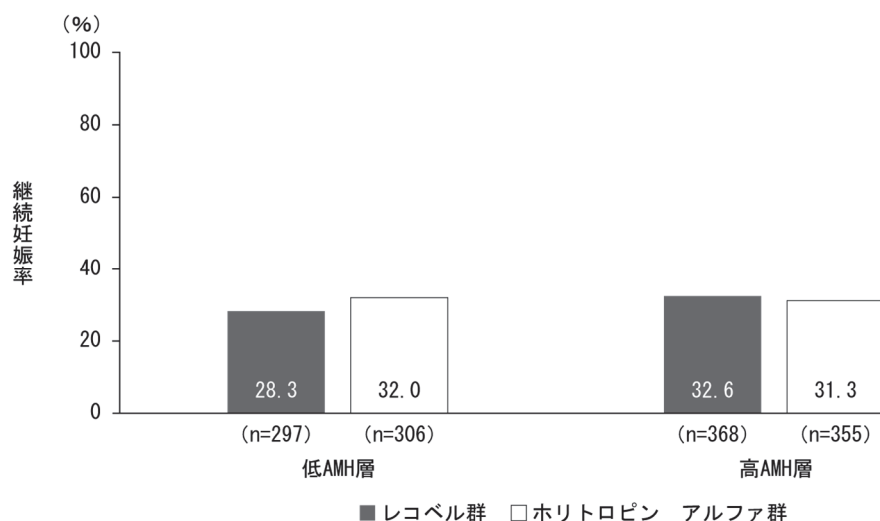
※：年齢層を因子として調整しCochran-Mantel-Haenszel検定により算出

### ⑪AMH層別継続妊娠率 (mITT及びPP：サブグループ解析)

mITT 解析対象集団の低 AMH 層の継続妊娠率は、本剤群 28.3% (84/297 例)、ホリトロピンアルファ群 32.0% (98/306 例)、高 AMH 層では 32.6% (120/368 例) 及び 31.3% (111/355 例) であった。

PP 解析対象集団の低 AMH 層の継続妊娠率は、本剤群 29.0% (80/276 例)、ホリトロピンアルファ群 33.0% (96/291 例)、高 AMH 層では 34.0% (118/347 例) 及び 32.3% (110/341 例) であった。

AMH 層別の継続妊娠率 (mITT 解析)



### 3) 妊娠追跡調査項目

#### ①出生率 (mITT及びPP)

mITT 解析対象集団の出生率は本剤群 29.8% (198/665 例)、ホリトロピンアルファ群 30.7% (203/661 例) であり、群間差とその 95%CI は-0.9% [95%CI (-5.8, 4.0)]<sup>\*</sup>であった。PP 解析対象集団の出生率は本剤群 30.8% (192/623 例)、ホリトロピンアルファ群 31.6% (200/632 例)、群間差とその 95%CI は-0.9% [95%CI (-6.0, 4.2)]<sup>\*</sup>であった。

※：投与群間差及び95%CIは年齢層で調整されている。

#### ②出生後4週の生存新生児率 (mITT及びPP)

本試験で出生した新生児は本剤群 198 例、ホリトロピンアルファ群 203 例であり、出生後 4 週には、ホリトロピンアルファ群の 2 例を除く全例が生存していた。

mITT 解析対象集団の出生後 4 週の生存新生児率は本剤群 29.8% (198/665 例)、ホリトロピンアルファ群 30.4% (201/661 例)、群間差とその 95%CI は-0.6% [95%CI (-5.5, 4.3)]<sup>\*</sup>であった。PP 解析対象集団の出生後 4 週の生存新生児率は本剤群 30.8% (192/623 例)、ホリトロピンアルファ群 31.3% (198/632 例)、群間差とその 95%CI は-0.6% [95%CI (-5.7, 4.5)]<sup>\*</sup>であった。

※：投与群間差及び95%CIは年齢層で調整されている。

安全性評価	副次評価項目																																							
<p><b>①副作用の発現割合（安全性解析対象集団）</b></p>																																								
<p>副作用の発現割合は、本剤群 17.0% (113/665 例)、ホリトロピンアルファ群 13.8% (91/661 例) であった。主な副作用（いずれかの群で発現割合 1%以上）は、頭痛が本剤群 5.3% (35/665 例)、ホリトロピンアルファ群 4.5% (30/661 例)、骨盤不快感が 3.8% (25/665 例) 及び 3.2% (21/661 例)、卵巢過剰刺激症候群が 3.0% (20/665 例) 及び 3.6% (24/661 例)、骨盤痛が 2.0% (13/665 例) 及び 2.6% (17/661 例)、悪心が 1.7% (11/665 例) 及び 1.1% (7/661 例)、疲労が 1.8% (12/665 例) 及び 0.9% (6/661 例)、子宮付属器痛が 1.2% (8/665 例) 及び 0.6% (4/661 例) であった。</p> <p>本試験で死亡例は認められず、重篤な副作用は本剤群 2 例、ホリトロピンアルファ群 3 例に認められ、いずれも卵巢過剰刺激症候群であった。</p> <p>中止に至った副作用は本剤群 6 例（いずれも卵巢過剰刺激症候群）、ホリトロピンアルファ群 9 例（卵巢過剰刺激症候群 7 例、子宮内膜萎縮、卵巢機能亢進が各 1 例）に認められた。</p>																																								
<p><b>副作用（発現割合1%以上）（安全性解析対象集団）</b></p>																																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">本剤 (n=665)</th> <th style="width: 20%; text-align: center;">ホリトロピン アルファ (n=661)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副作用</td> <td style="text-align: center;">113 (17.0%)</td> <td style="text-align: center;">91 (13.8%)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td style="text-align: center;">21 (3.2%)</td> <td style="text-align: center;">13 (2.0%)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td style="text-align: center;">11 (1.7%)</td> <td style="text-align: center;">7 (1.1%)</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td style="text-align: center;">13 (2.0%)</td> <td style="text-align: center;">6 (0.9%)</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td style="text-align: center;">12 (1.8%)</td> <td style="text-align: center;">6 (0.9%)</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td style="text-align: center;">37 (5.6%)</td> <td style="text-align: center;">33 (5.0%)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td style="text-align: center;">35 (5.3%)</td> <td style="text-align: center;">30 (4.5%)</td> </tr> <tr> <td>生殖系および乳房障害</td> <td style="text-align: center;">67 (10.1%)</td> <td style="text-align: center;">65 (9.8%)</td> </tr> <tr> <td>骨盤不快感</td> <td style="text-align: center;">25 (3.8%)</td> <td style="text-align: center;">21 (3.2%)</td> </tr> <tr> <td>卵巢過剰刺激症候群</td> <td style="text-align: center;">20 (3.0%)</td> <td style="text-align: center;">24 (3.6%)</td> </tr> <tr> <td>骨盤痛</td> <td style="text-align: center;">13 (2.0%)</td> <td style="text-align: center;">17 (2.6%)</td> </tr> <tr> <td>子宮付属器痛</td> <td style="text-align: center;">8 (1.2%)</td> <td style="text-align: center;">4 (0.6%)</td> </tr> </tbody> </table>			本剤 (n=665)	ホリトロピン アルファ (n=661)	副作用	113 (17.0%)	91 (13.8%)	胃腸障害	21 (3.2%)	13 (2.0%)	悪心	11 (1.7%)	7 (1.1%)	一般・全身障害および投与部位の状態	13 (2.0%)	6 (0.9%)	疲労	12 (1.8%)	6 (0.9%)	神経系障害	37 (5.6%)	33 (5.0%)	頭痛	35 (5.3%)	30 (4.5%)	生殖系および乳房障害	67 (10.1%)	65 (9.8%)	骨盤不快感	25 (3.8%)	21 (3.2%)	卵巢過剰刺激症候群	20 (3.0%)	24 (3.6%)	骨盤痛	13 (2.0%)	17 (2.6%)	子宮付属器痛	8 (1.2%)	4 (0.6%)
	本剤 (n=665)	ホリトロピン アルファ (n=661)																																						
副作用	113 (17.0%)	91 (13.8%)																																						
胃腸障害	21 (3.2%)	13 (2.0%)																																						
悪心	11 (1.7%)	7 (1.1%)																																						
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (2.0%)	6 (0.9%)																																						
疲労	12 (1.8%)	6 (0.9%)																																						
神経系障害	37 (5.6%)	33 (5.0%)																																						
頭痛	35 (5.3%)	30 (4.5%)																																						
生殖系および乳房障害	67 (10.1%)	65 (9.8%)																																						
骨盤不快感	25 (3.8%)	21 (3.2%)																																						
卵巢過剰刺激症候群	20 (3.0%)	24 (3.6%)																																						
骨盤痛	13 (2.0%)	17 (2.6%)																																						
子宮付属器痛	8 (1.2%)	4 (0.6%)																																						
<p><b>②卵巢過剰刺激症候群</b></p>																																								
<p>発現した卵巢過剰刺激症候群を系統的に分類するため Golan 分類<sup>32)</sup>を適用した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <b>早期発症型卵巢過剰刺激症候群（中等度/重度の卵巢過剰刺激症候群を含む）を</b>発現、及び/又は早期発症型卵巢過剰刺激症候群のため予防的介入を実施した被験者の割合（mITT）        早期発症型卵巢過剰刺激症候群（全グレード）及び/又は予防的介入を受けた被験者の割合は、本剤群 4.7% (31/665 例)、ホリトロピンアルファ群 6.2% (41/661 例) であった。</li> <li>・ <b>晩期発症型卵巢過剰刺激症候群（中等度/重度の卵巢過剰刺激症候群を含む）を</b>発現した被験者の割合（安全性解析対象集団）        晩期発症型卵巢過剰刺激症候群（全グレード）は本剤群 0.9% (6/665 例)、ホリトロピンアルファ群 1.8% (12/661 例) に認められた。</li> </ul>																																								

・全卵巣過剰刺激症候群及び/又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入の発現割合（安全性解析対象集団：サブグループ解析を含む）

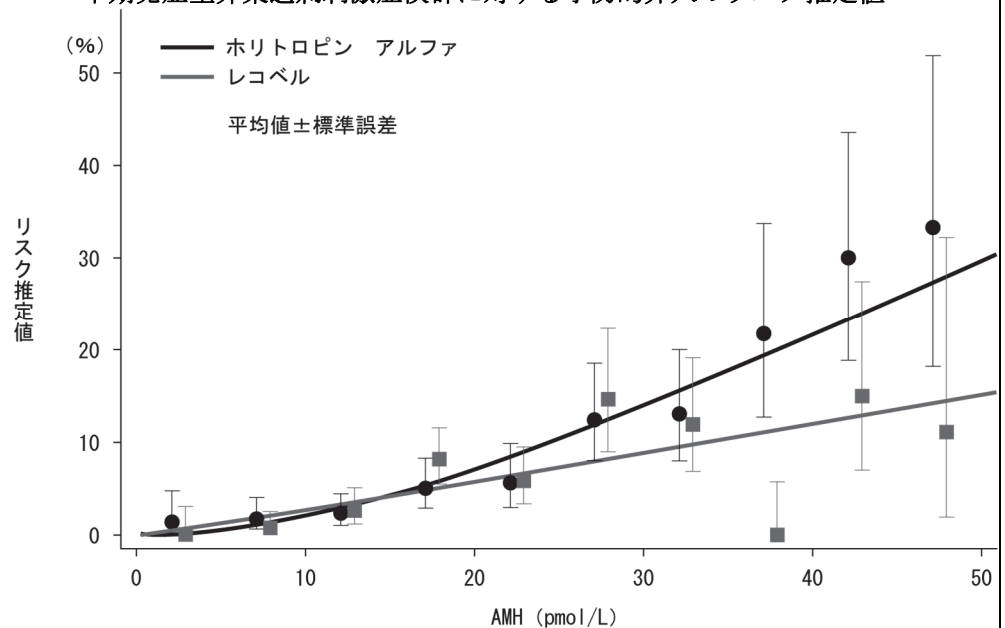
全卵巣過剰刺激症候群は本剤群 3.5% (23/665 例)、ホリトロピンアルファ群 4.8% (32/661 例) であった。

全卵巣過剰刺激症候群（全グレード）及び/又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を行った被験者の割合は、本剤群 5.6% (37/665 例)、ホリトロピンアルファ群 8.0% (53/661 例) であり、ホリトロピンアルファ群と比べ本剤群の割合は統計学的に有意に低かった (p=0.037<sup>※2</sup>)。

※2: 投与群を因子、血清AMH値を共変量及び交互作用項としたネストされたロジスティック回帰モデルを比較した尤度比検定

血清 AMH 値別全卵巣過剰刺激症候群（全グレード）及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入のリスク推定値は以下の通りであった。

血清AMH値別全卵巣過剰刺激症候群（全グレード）及び/又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入のリスク推定値<sup>18)</sup>



Reprinted from Fertil Steril, 107. 2, Andersen AN. et al., Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial, 387-396, Copyright (2017), with permission from Elsevier.

③免疫関連の有害事象の頻度

広域検索におけるアナフィラキシー反応 (SMQ) の副作用は、本剤群では呼吸困難 0.2% (1/665 例)、そう痒症 0.2% (1/665 例)、全身性そう痒症 0.2% (1/665 例) 及び発疹 0.2% (1/665 例)、ホリトロピンアルファ群では発疹 0.2% (1/661 例) 及び潮紅 0.2% (1/661 例) であった。

血管性浮腫 (SMQ) 及び重篤な皮膚有害事象 (SMQ) の副作用は認められなかった。注射部位反応の副作用は、本剤群で悪寒が 0.2% (1/665 例) に認められた。

過敏症 (SMQ) の副作用は、狭域検索では発疹が本剤群で 0.2% (1/665 例)、ホリトロピンアルファ群で 0.2% (1/661 例) に認められた。広域検索では本剤群でそう痒症が 0.2% (1/665 例)、全身性そう痒症が 0.2% (1/665 例)、発疹が 0.2% (1/665 例)、ホリトロピンアルファ群で発疹が 0.2% (1/661 例)、潮紅が 0.2% (1/661 例) に認められた。

**④調節卵巣刺激に伴う腹部不快感 (VAS)**

刺激終了時と胚盤胞移植時の腹部不快感を VAS で評価した結果、刺激終了時の腹部不快感の VAS スコア (平均値±標準偏差) は本剤群で 16.1±18.14mm、ホリトロピンアルファ群で 15.9±17.36mm、胚盤胞移植時の腹部不快感の VAS スコアは 17.2±20.02mm、16.1±19.37mm であった。

**⑤体重と最大腹囲の変化**

刺激 1 日目から刺激終了時までの体重変化 (平均値±標準偏差) は、本剤群 0.3±1.11kg、ホリトロピンアルファ群 0.2±0.78kg であった。刺激 1 日目から胚盤胞移植までの体重変化は 0.0±1.03kg、0.0±0.98kg であった。

刺激 1 日目から刺激終了時までの最大腹囲の変化 (平均値±標準偏差) は、本剤群 0.3±4.41cm、ホリトロピンアルファ群 0.1±5.03cm であった。刺激 1 日目から胚盤胞移植までの最大腹囲の変化は 0.6±4.79 cm、-0.1±5.23 cm であった。

**⑥有害事象 (免疫関連の有害事象、注入器の不具合を含む) により周期中止した被験者の割合**

本試験では、免疫関連の有害事象、注入器の不具合による周期中止は認められなかった。

**⑦妊娠損失 (安全性解析対象集団)**

早期妊娠損失率は本剤群 20.6% (53/257 例)、ホリトロピンアルファ群 21.4% (57/266 例) であった。その内訳は、自然流産が本剤群 26 例、ホリトロピンアルファ群 30 例、生化学的妊娠がそれぞれ 25 例、異所性妊娠がそれぞれ 1 例、人工流産がそれぞれ 1 例であった。

**⑧臨床検査 (安全性解析対象集団)**

本剤群及びホリトロピンアルファ群ともに、刺激終了時又は試験終了時の血液生化学検査項目及び血液学的検査項目のベースラインからの平均変化量に臨床的に問題となる変化はなかった。

**⑨注射部位反応 (安全性解析対象集団)**

治験薬投与後 (全評価時期) の注射部位反応が認められなかった被験者の割合は、本剤群 31.1% (207/665 例)、ホリトロピンアルファ群 31.2% (206/661 例) であった。重度の事象が少なくとも 1 回認められた被験者は 0.9% (6/665 例) 及び 0.2% (1/661 例) であった。

**⑩抗FSH抗体 (安全性解析対象集団)**

治験薬投与により抗 FSH 抗体を発現した被験者が本剤群 1.05% [95%CI (0.42, 2.16)]、ホリトロピンアルファ群 0.76% [95%CI (0.25, 1.76)] に認められた。本剤群 7 例、ホリトロピンアルファ群 5 例の計 12 例に認められた抗 FSH 抗体のうち、本剤群 1 例及びホリトロピンアルファ群 2 例では、投与後 1 回目の検査において陽性であり、本剤群 5 例及びホリトロピンアルファ群 3 例では、投与後 2 回目の検査において陽性であった。本剤群 1 例は、投与後のいずれの検査においても陽性であった。

抗 FSH 抗体が認められた被験者にいずれの評価時点においても中和活性は認められなかった。

**⑪ペン型注入器の不具合**

本試験では、本剤の再利用可能ペン型注入器の不具合が 10 例 11 件で確認された。

不具合が確認された 10 例のうち、4 例に投薬過誤が認められ、そのうち 3 例の投薬過誤の期間は 1 日、1 例の投薬過誤の期間は 9 日間であった。これらの被験者はいずれも周期中止には至らなかった。

**⑫新生児の健康状態（妊娠追跡調査）**

• **新生児の健康状態**

本試験の出生児は、本剤群 201 例、ホリトロピンアルファ群 208 例であった。平均在胎期間（平均値±標準偏差）は本剤群 272.3±15.60 日、ホリトロピンアルファ群 272.3±16.89 日、新生児の平均体重は 3186±600.8g 及び 3168±624.1g であった。

妊娠 36 週超で出生した児は、本剤群 88.6%（178/201 例）、ホリトロピンアルファ群 89.4%（186/208 例）、妊娠 32～36 週で出生した児は 10%（20/201 例）及び 8.7%（18/208 例）、妊娠 32 週未満の早期産児は 1.5%（3/201 例）及び 1.9%（4/208 例）であった。

• **新生児の重篤な有害事象**

**死産**

本剤群では双胎児の死産が報告され、ホリトロピンアルファ群では 3 例の死産が報告された。

**新生児死亡**

本剤群及びホリトロピンアルファ群ともに出生時の新生児死亡は認められなかった。生後 4 週以内では、本剤群では新生児死亡は認められなかったが、ホリトロピンアルファ群では 1.4%（3/208 例）の新生児が死亡した。

**出生時及び出生後4週以内のNICU/NCUへの入院**

出生時に NICU/NCU への入院に至った新生児は、本剤群では 12 例、ホリトロピンアルファ群 19 例であった。生後 4 週以内に入院に至った新生児の割合は、本剤群 4 例、ホリトロピンアルファ群 6 例であった。

**先天異常**

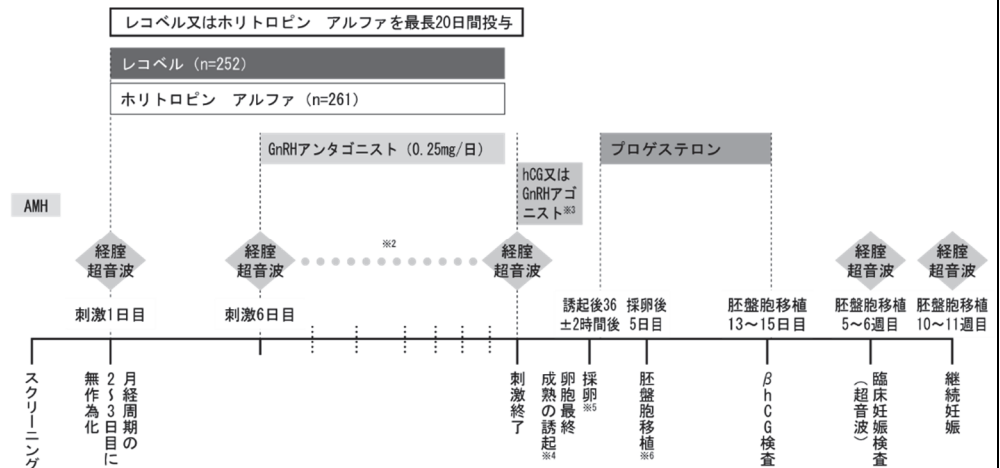
重大な先天異常は、本剤群では胎児/新生児 6 例に 6 件、ホリトロピンアルファ群では胎児/新生児 6 例に 7 件認められた。



海外第Ⅲ相試験 (ESTHER-2試験)<sup>19, 20)</sup>

目的	IVF/ICSIを受ける女性を対象に、調節卵巣刺激周期法を反復した際（以下、反復COS周期）の抗卵巣刺激ホルモン（FSH）抗体の有無及びその中和活性に基づき、本剤 <sup>*</sup> 及びホリトロピンアルファ（遺伝子組換え（以下、ホリトロピンアルファ））の免疫原性を評価する。 ※：着脱可能なカートリッジとペン型注射器の形態で提供され、各カートリッジにはFSH50 $\mu$ gを含有するリン酸ナトリウム緩衝液1.5mL（pH6.5）（33.3 $\mu$ g/mL）が充てんされている。
試験デザイン	実薬対照、評価者盲検、並行群間比較、国際共同、多施設共同試験
対象	海外第Ⅲ相試験【ESTHER-1試験】におけるIVF/ICSIのためのCOS周期1で継続妊娠が得られなかった非日本人女性513例
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング開始前に、同意書に署名している女性</li> <li>海外第Ⅲ相試験【ESTHER-1試験】（有効性の主試験）でCOS周期1に参加した女性</li> <li>先行COS周期におけるベースライン及び投与後1回以上の抗FSH抗体評価の結果が得られている女性（抗FSH抗体が検出された場合、再同意を得ることとした。すなわち、被験者は次のCOS周期開始前に試験参加の同意書に再度署名することとした。）</li> <li>先行COS周期において、採卵を実施した女性、又は、卵巣反応不良又は極端な卵巣反応により採卵前に周期中止した女性</li> <li>先行COS周期において継続妊娠に至らなかった女性（先行周期で後期妊娠損失により出生に至らなかった被験者についても、本試験に合致する場合、COS周期2及びCOS周期3への参加に適格とした。）</li> <li>胚盤胞移植方針に合意できる女性（胚盤胞移植方針では、COS周期2では、質の良い胚盤胞を単一胚盤胞移植、又は質の良い胚盤胞がない場合、胚盤胞2個を移植（2個得られた場合）、COS周期3では単一胚盤胞移植又は胚盤胞2個を移植することとした。）</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>先行COS周期において、治験実施計画書の不遵守が見られた女性</li> <li>先行COS周期の試験終了時/周期終了時来院以降、ゴナドトロピンによる刺激を受けた女性</li> <li>先行COS周期の試験終了時/周期終了時来院以降、未承認の治験薬を使用した女性</li> <li>刺激1日目の投与開始前に経膈超音波検査で10mm以上の卵胞が1個以上認められた女性</li> <li>妊娠している女性（刺激1日目の投与開始前に尿妊娠検査が陰性である女性）</li> <li>先行COS周期で重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた女性</li> <li>先行COS周期で適格基準に抵触する臨床的に関連のある変化が認められた女性</li> <li>先行COS周期以降、ゴナドトロピンによる刺激が不可能である既往歴又は妊娠の可能性が低いに関連のある既往歴が認められた女性</li> </ul>
試験方法	海外第Ⅲ相試験【ESTHER-1試験】のCOS周期1において継続妊娠が得られなかった被験者を対象としてCOS周期2を開始した。COS周期2において継続妊娠が得られなかった被験者を対象としてCOS周期3を開始した。各被験者への投与は、海外第Ⅲ相試験【ESTHER-1試験】で割付けられた投与群を継続した。 先行COS周期で目標とする卵巣反応（採卵数8～14個）が得られた場合は、先行COS周期での本剤の1日用量及びホリトロピンアルファの開始用量を次のCOS周期でも維持した。一方、先行COS周期での採卵数が4個未満又は4～7個であった場合は、次のCOS周期の1日用量を増量し、採卵数が15～19個又は20個以上認められた場合は、次のCOS周期の1日用量を減量した。本剤の1日用量は刺激期間を通して固定し、ホリトロピンアルファの1日用量は刺激開始から5日間は開始用量 <sup>*1</sup> を投与し、それ以降は卵巣反応に応じて75IU単位で調節した（ホリトロピンアルファ75IUは5.5 $\mu$ gに相当する <sup>33)</sup> ）。 1日最高用量は、本剤ではCOS周期2で18 $\mu$ g、COS周期3で24 $\mu$ gとし、ホリトロピンアルファでは450IUとした。各群の投与期間は最長20日間とした（注射針：29G）。

併用薬の投与を含めた試験デザインを以下に示す。



- ※1：先行COS周期での卵巣反応により、下記の通り開始用量を設定した。
  - ・採卵数 8～14 個：先行COS周期と同用量
  - ・採卵数 4 個未満又は 4～7 個：先行COS周期から増量
  - ・採卵数 15～19 個又は 20 個以上：先行COS周期から減量
- ※2：刺激 1 及び 6 日目、その後は少なくとも隔日に実施し、15mm 以上の大きさの卵胞が確認された時点で、毎日来院することとした。
- ※3：直径が 17mm 以上の卵胞が 3 個以上みられた時点でヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (hCG) 又は GnRH アゴニストを投与し、卵胞最終成熟の誘起を行った。
- ※4：卵巣反応不良 (刺激 20 日目までに直径が 17mm 以上の卵胞が 3 個以上見られない) 又は卵巣反応過剰 (直径 12mm 以上の卵胞が 35 個を超える) の場合には、周期を中止した。なお、直径 12mm 以上の卵胞が 25～35 個認められる場合には、GnRH アゴニストを投与してもよいこととした。
- ※5：採卵翌日から β hCG 検査来院日まで黄体期管理のためプロゲステロン錠 100mg を 1 日 3 回投与した (プロゲステロン錠の用法及び用量：プロゲステロンとして 1 回 100mg を 1 日 2 回又は 3 回、採卵日 (又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点) から最長 10 週間 (又は妊娠 12 週まで) 腔内に投与する)。
- ※6：採卵後 5 日目に最も良好な胚盤胞を移植した。なお、COS 周期 2 では質の良い胚盤胞 (グレード 3BB 以上) が得られた場合は単一胚盤胞移植、得られなかった場合は胚盤胞を 2 個移植し、COS 3 周期では胚盤胞の質に関わらず 2 個移植した。

主要評価項目 反復COS周期 (COS周期2、COS周期3) 後にrFSH製剤投与により抗FSH抗体が発現した被験者の割合

副次評価項目 1) 安全性

- ・各COS周期の副作用の発現割合
- ・反復COS周期 (COS周期2、COS周期3) 後にrFSH製剤投与により抗FSH中和抗体が発現した被験者の割合
- ・各COS周期後にrFSH製剤投与により抗FSH抗体及び抗FSH中和抗体が発現した被験者の割合
- ・各COS周期の早期発症型卵巣過剰刺激症候群<sup>※1</sup> (中等度/重度の卵巣過剰刺激症候群を含む) を発現、及び/又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群のため予防的介入<sup>※2</sup>を実施した被験者の割合
- ・各COS周期の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群<sup>※3</sup> (中等度/重度の卵巣過剰刺激症候群を含む) を発現した被験者の割合
- ・全卵巣過剰刺激症候群<sup>※4</sup>及び/又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入の発現割合
- ・各COS周期の免疫関連の有害事象の頻度
- ・各COS周期の刺激終了時及び移植時の調節卵巣刺激に伴う腹部不快感 [視覚的アナログ尺度 (VAS) による評価]
- ・各COS周期の刺激1日目から刺激終了時及び移植時までの体重及び腹囲の変化
- ・各COS周期の有害事象 (免疫関連の有害事象、注入器の不具合を含む) により周期中止した被験者の割合
- ・各COS周期の生化学的妊娠、自然流産及び異所性妊娠 (薬物/外科的介入の有無は問わない) の妊娠損失の割合

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・各COS周期の血液生化学検査及び血液学的検査項目の変化並びに顕著な異常変動を生じた被験者の割合</li> <li>・各COS周期の刺激期間中の注射部位反応（発赤、疼痛、そう痒、腫脹及び内出血）の頻度及び重症度（被験者による評価）</li> <li>・ペン型注入器の不具合</li> </ul> <p><b>2) 有効性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・各COS周期のゴナドトロピンの総投与量及び刺激日数</li> <li>・各COS周期において治験担当医師によりゴナドトロピンの用量調整が必要と判断された被験者の割合</li> <li>・各COS周期の刺激6日目及び刺激終了時のFSH、黄体化ホルモン（LH）、エストラジオール、プロゲステロン、インヒビンA及びインヒビンBの血中濃度</li> <li>・各COS周期の刺激6日目及び刺激終了時の卵胞の数及び大きさ</li> <li>・各COS周期の卵巣反応が不良又は過剰のため周期を中止した被験者の割合</li> <li>・各COS周期の採卵数</li> <li>・各COS周期の採卵数が4未満、4～7、8～14、15～19、及び20個以上であった被験者の割合</li> <li>・各COS周期の採卵数が4未満、15以上又は20個以上で定義される極端な卵巣反応を示した被験者の割合</li> <li>・各COS周期の第2減数分裂中期の卵の割合（ICSIの対象となる卵についてのみ適用）、受精率、3日目の胚の数及び質、並びに採卵後5日目の胚盤胞の数及び質</li> <li>・各COS周期のβ hCG陽性率<sup>※5</sup></li> <li>・各COS周期の着床率<sup>※6</sup></li> <li>・各COS周期の臨床妊娠率<sup>※7</sup></li> <li>・各COS周期の胎児心拍陽性妊娠率<sup>※8</sup></li> <li>・各COS周期の継続妊娠率<sup>※9</sup></li> <li>・各COS周期の継続着床率<sup>※10</sup></li> </ul> <p>※1：卵胞最終成熟の誘起後9日以内に認められた卵巣過剰刺激症候群  ※2：早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を以下の通り定義した。  ・卵巣反応過剰（直径12mm以上の卵胞が25個以上認められた場合）による周期の中止  ・GnRHアゴニストによる卵胞最終成熟の誘起（直径12mm以上の卵胞が25～35個認められた場合）  ・ドパミンアゴニストの投与（12mm以上の卵胞が20個以上ある被験者への予防的介入としてのみ検討する）  ※3：卵胞最終成熟の誘起後9日を過ぎて認められた卵巣過剰刺激症候群  ※4：早期（誘起後9日以内）及び晚期（誘起後9日を超える）発症型の卵巣過剰刺激症候群  ※5：胚移植後13～15日の血清β hCG検査陽性  ※6：胚移植後5～6週間の胎嚢数を、移植した胚盤胞数で除した数値  ※7：胚移植後5～6週に子宮内又は子宮外を問わず少なくとも一つの胎嚢が認められるもの  ※8：胚移植後5～6週に少なくとも一つの子宮内の胎嚢で胎児心拍が認められるもの  ※9：胚移植後10～11週に少なくとも一つの子宮内生存胎児が認められるもの  ※10：胚移植後10～11週の子宮内生存胎児数を、移植した胚盤胞数で除した数値</p>
妊娠追跡調査項目	各COS周期の出生率並びに出生時及び出生後4週の新児の健康状態（重大/軽微な先天異常を含む）
凍結胚移植周期（追跡調査）	最終の反復COS周期の刺激開始から1年以内に開始した凍結胚移植周期における以下の評価項目 <ul style="list-style-type: none"> <li>・β hCG陽性率</li> <li>・臨床妊娠率</li> <li>・胎児心拍陽性妊娠率</li> <li>・着床率</li> <li>・継続妊娠率</li> <li>・継続着床率</li> <li>・新生児の出生率</li> <li>・出生時及び出生4週間後の新生児の健康状態（重大/軽微な先天異常を含む）</li> </ul>

解析計画	<p>最大2回の反復COS周期において、いずれかの評価時点でrFSH製剤により抗FSH抗体が1回以上発現した被験者の割合、及びClopper-Pearson正確信頼区間の両側95%信頼区間 (CI) を算出した。</p> <p>rFSH製剤により抗FSH中和抗体を発現した被験者の割合を同様の方法で求めた。さらにそれぞれのCOS周期における抗FSH抗体及び抗中和抗体を発現した被験者の割合を求めた。</p>												
安全性評価	<p><b>1) 主要評価項目</b></p> <p><b>最大2回の反復COS周期終了後のrFSH製剤投与により発現した抗FSH抗体 (安全性解析対象集団)</b></p> <p>反復 COS 周期を通して同一被験者に 2 回検出された場合、rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体は 1 回の発現として解析した。</p> <p>COS 周期 2 を実施した被験者 (本剤群 252 例、ホリトロピンアルファ群 261 例) における最大 2 回の反復 COS 周期終了後 (COS 周期 2 及び COS 周期 3) に rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体は、本剤群 2 例 (発現割合 : 0.79% [95%CI (0.10, 2.84) ※]) 及びホリトロピンアルファ群 1 例 (発現割合 : 0.38% [95%CI (0.01, 2.12) ※]) で認められた。COS 周期 3 では新たに rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体が認められた被験者はなかった。</p> <p>※ : exact Clopper-Pearson の信頼区間</p> <p style="text-align: center;"><b>rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の累積発現割合 (反復 COS 周期後)</b></p> <table border="1" data-bbox="459 884 1437 981"> <thead> <tr> <th colspan="2">本剤</th> <th colspan="2">ホリトロピンアルファ</th> </tr> <tr> <th colspan="2">(95%CI)</th> <th colspan="2">(95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2/252 (0.79%)</td> <td>(0.10%, 2.84%)</td> <td>1/261 (0.38%)</td> <td>(0.01%, 2.12%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>95%CI は exact Clopper-Pearson の信頼区間</p> <p><b>2) 副次評価項目</b></p> <p><b>①副作用の発現割合</b></p> <p>• <b>COS周期2 (安全性解析対象集団)</b></p> <p>COS 周期 2 の副作用の発現割合は、本剤群 10.3% (26/252 例)、ホリトロピンアルファ群 13.8% (36/261 例) であった。</p> <p>主な副作用は、頭痛が本剤群 3.2% (8/252 例)、ホリトロピンアルファ群 3.8% (10/261 例)、骨盤不快感が 2.0% (5/252 例) 及び 2.3% (6/261 例)、骨盤痛が 1.6% (4/252 例) 及び 1.5% (4/261 例)、子宮付属器痛が 2.0% (5/252 例) 及び 1.9% (5/261 例)、悪心が 1.2% (3/252 例) 及び 2.3% (6/261 例)、卵巣過剰刺激症候群がホリトロピンアルファ群で 2.3% (6/261 例)、疲労がホリトロピンアルファ群で 1.5% (4/261 例) であった。</p> <p>死亡は認められず、重篤な副作用は、ホリトロピンアルファ群に 1 例 (卵巣過剰刺激症候群) 認められた。</p> <p>中止に至った副作用は、ホリトロピンアルファ群 2 例 (いずれも卵巣過剰刺激症候群) に認められた。</p>	本剤		ホリトロピンアルファ		(95%CI)		(95%CI)		2/252 (0.79%)	(0.10%, 2.84%)	1/261 (0.38%)	(0.01%, 2.12%)
本剤		ホリトロピンアルファ											
(95%CI)		(95%CI)											
2/252 (0.79%)	(0.10%, 2.84%)	1/261 (0.38%)	(0.01%, 2.12%)										

副作用（発現割合1%以上）：COS周期2（安全性解析対象集団）

	本剤 (n=252)	ホリトロピン アルファ (n=261)
副作用	26 (10.3%)	36 (13.8%)
胃腸障害	4 (1.6%)	8 (3.1%)
悪心	3 (1.2%)	6 (2.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4%)	4 (1.5%)
疲労	0	4 (1.5%)
神経系障害	9 (3.6%)	13 (5.0%)
頭痛	8 (3.2%)	10 (3.8%)
生殖系および乳房障害	16 (6.3%)	25 (9.6%)
卵巣過剰刺激症候群	2 (0.8%)	6 (2.3%)
骨盤不快感	5 (2.0%)	6 (2.3%)
子宮付属器痛	5 (2.0%)	5 (1.9%)
骨盤痛	4 (1.6%)	4 (1.5%)

MedDRA/J Ver 22.1

・COS周期3（安全性解析対象集団）

COS周期3の副作用の発現割合は、本剤群 6.3% (6/95例)、ホリトロピンアルファ群 10.8% (10/93例)であった。

本剤群の主な副作用（全副作用が1%以上）は、子宮付属器痛 2.1% (2/95例)、頭痛、卵巣過剰刺激症候群、乳頭痛、子宮ポリープが各 1.1% (1/95例)であった。ホリトロピンアルファ群の主な副作用は疲労、味覚不全、頭痛、骨盤不快感が各 2.2% (2/93例)、便秘、子宮付属器痛、卵巣嚢胞が各 1.1% (1/93例)であった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象はホリトロピンアルファ群で1例（卵巣過剰刺激症候群）認められた。

中止に至った副作用は本剤群 1例（卵巣過剰刺激症候群）に認められた。

副作用：COS周期3（安全性解析対象集団）

	本剤 (n=95)	ホリトロピン アルファ (n=93)
副作用	6 (6.3%)	10 (10.8%)
胃腸障害	0	1 (1.1%)
便秘	0	1 (1.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (2.2%)
疲労	0	2 (2.2%)
神経系障害	1 (1.1%)	4 (4.3%)
味覚不全	0	2 (2.2%)
頭痛	1 (1.1%)	2 (2.2%)
生殖系および乳房障害	5 (5.3%)	4 (4.3%)
子宮付属器痛	2 (2.1%)	1 (1.1%)
骨盤不快感	0	2 (2.2%)
乳頭痛	1 (1.1%)	0
卵巣嚢胞	0	1 (1.1%)
卵巣過剰刺激症候群	1 (1.1%)	0
子宮ポリープ	1 (1.1%)	0

MedDRA/J Ver 22.1

**②最大2回の反復COS周期後のrFSH製剤投与により発現した抗FSH抗体の中和活性 (安全性解析対象集団)**

COS 周期 2 を実施した被験者 (本剤群 252 例、ホリトロピンアルファ群 261 例) で、いずれの評価時期においても rFSH 製剤投与による抗 FSH 中和抗体を発現した被験者は認められなかった。

**③COS周期2のrFSH製剤投与により発現した抗FSH抗体及び中和活性 (安全性解析対象集団)**

COS 周期 2 終了後に rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者は、本剤群 252 例中 2 例 (発現割合 : 0.79% [95%CI (0.10, 2.84)]) 及びホリトロピンアルファ群 261 例中 1 例 (発現割合 : 0.38% [95%CI (0.01, 2.12)]) であった。抗 FSH 抗体を発現した 3 例はいずれも投与前に抗 FSH 抗体は認められず、本剤群 2 例は投与後 2 回目検査のみ陽性であり、ホリトロピンアルファ群 1 例は投与後 1 回目検査のみ陽性であった。

また、3 例ともに COS 周期 2 のいずれの評価時点でも rFSH 製剤投与により発現した抗 FSH 抗体の中和活性は認められなかった。

**④COS周期3のrFSH製剤投与により発現した抗FSH抗体及び中和活性 (安全性解析対象集団)**

COS 周期 3 終了後に rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体が認められた被験者は、本剤群 95 例中 1 例 (発現割合 : 1.05% [95%CI (0.03, 5.73)]) 及びホリトロピンアルファ群 93 例中 1 例 (発現割合 : 1.08% [95%CI (0.03, 5.85)]) であった。COS 周期 3 において抗 FSH 抗体を発現した 2 例はいずれも投与前に抗 FSH 抗体は認められなかったが、投与後 1 回目検査が陽性であり、2 回目検査は陰性であった。また、2 例ともに、COS 周期 2 で rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体が発現した被験者であった。

また、2 例ともに COS 周期 3 のいずれの評価時点でも rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の中和活性は認められなかった。

**⑤卵巣過剰刺激症候群 (安全性解析対象集団)**

発現した卵巣過剰刺激症候群を系統的に分類するため Golan 分類<sup>32)</sup>を適用した。

- **各COS周期の早期発症型卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度の卵巣過剰刺激症候群を含む) を発現、及び/又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群のため予防的介入を実施した被験者の割合**

COS 周期 2 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群 (全グレード) 及び/又は予防的介入を行った被験者の割合は、本剤群 2.0% (5/252 例)、ホリトロピンアルファ群 3.8% (10/261 例) であった。COS 周期 3 では 1.1% (1/95 例) 及び 1.1% (1/93 例) であった。

- **各COS周期の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度の卵巣過剰刺激症候群を含む) を発現した被験者の割合**

COS 周期 2 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群 (全グレード) の発現割合は本剤群 0.4% (1/252 例)、ホリトロピンアルファ群 0.8% (2/261 例)、COS 周期 3 では 1.1% (1/95 例) 及び 1.1% (1/93 例) であった。

COS 周期 2 の中等度/重度の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、本剤群では認められず、ホリトロピンアルファ群 0.8% (2/261 例) であった。COS 周期 3 でも本剤群では認められず、ホリトロピンアルファ群 1.1% (1/261 例) であった。

・全卵巣過剰刺激症候群<sup>\*1</sup>及び/又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入の発現割合（副次評価項目、安全性解析対象集団）

COS 周期 2 の全卵巣過剰刺激症候群の発現割合は本剤群 1.2% (3/252 例)、ホリトロピンアルファ群 1.2% (3/261 例) であった。COS 周期 3 では 2.1% (2/95 例) 及び 1.1% (1/93 例) であった。

全卵巣過剰刺激症候群及び/又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を行った被験者の割合は、COS 周期 2 では本剤群 2.4% (6/252 例)、ホリトロピンアルファ群 4.2% (11/261 例)、COS 周期 3 では 2.1% (2/95 例) 及び 2.2% (2/93 例) であった。中等度/重度の全卵巣過剰刺激症候群及び/又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を行った被験者の割合は、COS 周期 2 では本剤群 1.6% (4/252 例)、ホリトロピンアルファ群 4.2% (11/261 例)、COS 周期 3 では 0.0% (0/95 例) 及び 2.2% (2/93 例) であった。

⑥免疫関連の有害事象の頻度

狭域検索におけるアナフィラキシー反応 (SMQ) の有害事象は、COS 周期 2 及び 3 で認められなかった。

広域検索におけるアナフィラキシー反応 (SMQ) の副作用は、COS 周期 2 では本剤群で胸部不快感が 0.4% (1/252 例)、ホリトロピンアルファ群で潮紅が 0.4% (1/261 例) に認められた。COS 周期 3 では本剤群で咳嗽が 1.1% (1/95 例)、ホリトロピンアルファ群で咳が 1.1% (1/93 例)、呼吸困難が 1.1% (1/93 例)、潮紅が 1.1% (1/93 例) に認められた。

⑦調節卵巣刺激に伴う腹部不快感 (VAS)

刺激終了時と胚盤胞移植時の腹部不快感を VAS で評価した結果、刺激終了時の腹部不快感の VAS スコア (平均値±標準偏差)は、COS 周期 2 では 13.4±15.79mm、ホリトロピンアルファ群 13.5±16.50mm、胚盤胞移植時の腹部不快感の VAS スコアは 14.2±18.15mm、13.8±16.84mm であった。

刺激終了時の腹部不快感の VAS スコアは COS 周期 3 では 12.7±15.46mm、13.0±15.65mm、胚盤胞移植時の腹部不快感の VAS スコアは 13.0±15.65mm、11.5±17.07mm であった。

⑧体重と最大腹囲の変化

COS 周期 2 では刺激 1 日目から刺激終了時までの体重変化 (平均値±標準偏差)は、本剤群 0.4±1.01kg、ホリトロピンアルファ群 0.3±0.81kg であった。刺激 1 日目から胚盤胞移植までの体重変化は 0.3±2.29kg、0.0±0.94kg であった。刺激 1 日目から刺激終了時までの最大腹囲の変化 (平均値±標準偏差)は、本剤群 0.4±4.38cm、ホリトロピンアルファ群 0.2±4.49cm であった。刺激 1 日目から胚盤胞移植までの最大腹囲の変化は 0.1±4.64cm、-0.1±4.74cm であった。

COS 周期 3 では刺激 1 日目から刺激終了時までの体重変化 (平均値±標準偏差)は、本剤群 0.2±0.85kg、ホリトロピンアルファ群 0.4±0.85kg であった。刺激 1 日目から胚盤胞移植までの体重変化は 0.0±0.97kg、0.1±1.01kg であった。刺激 1 日目から刺激終了時までの最大腹囲の変化 (平均値±標準偏差)は、本剤群 -0.6±4.75cm、ホリトロピンアルファ群 0.9±5.37cm であった。刺激 1 日目から胚盤胞移植までの最大腹囲の変化は -0.8±5.63cm、0.2±5.63cm であった。

⑨有害事象 (免疫関連の有害事象、注入器の不具合を含む) により周期中止した被験者の割合

本試験では免疫関連の有害事象、注入器の不具合による周期中止は認められなかった。

**⑩妊娠損失（安全性解析対象集団）**

COS 周期 2 の  $\beta$ hCG 検査陽性の被験者における早期妊娠損失率は、本剤群 26.3% (25/95 例)、ホリトロピンアルファ群 23.0% (20/87 例)、COS 周期 3 では 35.0% (14/40 例) 及び 23.5% (8/34 例) であった。その内訳は、COS 周期 2 では、生化学的妊娠が本剤群 13 例、ホリトロピンアルファ群 8 例、自然流産が 11 例及び 9 例、異所性妊娠が 1 例及び 3 例であった。COS 周期 3 では、生化学的妊娠が本剤群 9 例、ホリトロピンアルファ群 4 例、自然流産が 5 例及び 4 例であった。

**⑪臨床検査（安全性解析対象集団）**

COS 周期 2 及び COS 周期 3 において、本剤群及びホリトロピンアルファ群ともに、刺激終了時又は試験終了時の血液生化学検査項目及び血液学的検査項目のベースラインからの平均変化量に臨床的に問題となる変化はなかった。

**⑫注射部位反応（安全性解析対象集団）**

COS 周期 2 の治験薬投与後（全評価時期）では、本剤群 42.1% (106/252 例)、ホリトロピンアルファ群 41.4% (108/261 例) の被験者で注射部位反応は認められなかった。

COS 周期 3 の治験薬投与後（全評価時期）では、本剤群 46.3% (44/95 例)、ホリトロピンアルファ群 48.4% (45/93 例) の被験者で注射部位反応は認められなかった。

**⑬ペン型注入器の不具合（安全性解析対象集団）**

本試験では、本剤の再利用可能ペン型注入器の不具合が 3 例 (COS 周期 2 で 2 例、COS 周期 3 で 1 例) で確認された。ペン型注入器の不具合は、不十分な指示又は指示内容の誤解に伴う人的エラーであった。

そのうち、COS 周期 2 の 1 例では、刺激 1 日目に投薬過誤が報告され、他の 2 例については、投薬過誤は報告されなかった。いずれの被験者も周期中止に至らなかった。

**⑭新生児の健康状態（妊娠追跡調査）**

・新生児の健康状態

本試験の新生児は、COS 周期 2 で 142 例（本剤群 74 例、ホリトロピンアルファ群 68 例）、COS 周期 3 で 67 例（本剤群 33 例、ホリトロピンアルファ群 34 例）の計 209 例が出生した。

平均妊娠期間（平均値±標準偏差）は本剤群 268.6±17.61 日、ホリトロピンアルファ群 270.0±14.42 日、新生児の平均体重は 3034±717.2g 及び 3045±572.8g であった。

妊娠 36 週超で出生した児は、本剤群 79.4% (85/107 例)、ホリトロピンアルファ群 81.4% (83/102 例)、妊娠 32～36 週で出生した児は 15.9% (17/107 例) 及び 16.7% (17/102 例)、妊娠 32 週未満の早期産児は 4.7% (5/107 例) 及び 2.0% (2/102 例) であった。

・新生児の重篤な有害事象

死産

COS 周期 2 及び COS 周期 3 のいずれも死産は認められなかった。

新生児死亡

COS 周期 2 及び COS 周期 3 のいずれも出生時の新生児死亡は認められなかった。

出生時及び出生後 4 週以内の新生児集中治療室 (NICU) / 新生児治療室 (NCU) への入院

出生後 24 時間以内に NICU/NCU への入院に至った新生児は、本剤群 17 例、ホリトロピンアルファ群 11 例であった。出生後 4 週以内に入院に至った新生児は、本剤群 3 例、ホリトロピンアルファ群 6 例であった。



	<p><b>先天異常</b>  先天異常は 16 例の被験者の胎児/新生児 18 例に 27 件認められ、そのうち 7 例 11 件が重大な先天異常であった。  重大な先天異常は、本剤群では新生児 2 例に 3 件（口蓋裂、大血管転位、心室中隔欠損症）認められ、重大な先天異常の発現割合は 1.9%（2/107 例）であった。  ホリトロピンアルファ群では胎児/新生児 5 例に 8 件（単心室、口蓋裂、大動脈縮窄、大動脈二尖弁、心室中隔欠損症、骨盤腎、心室中隔欠損症、心房中隔欠損症）認められ、そのうち、単心室が認められた 1 例は選択的妊娠中絶に至ったため、新生児における重大な先天異常の発現割合は 3.9%（4/102 例）であった。</p> <p><b>⑮凍結胚移植周期の安全性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>新生児の健康状態</b>  凍結胚移植周期で出生した本剤群の新生児 125 例及びホリトロピンアルファの新生児 130 例における平均在胎期間（平均値±標準偏差）は、本剤群 271±15 日、ホリトロピンアルファ群 269±15 日、32 週未満であった被験者は、いずれの投与群も 0.8%であった。平均体重は 3160±607 及び 3034±654g であった。</li> <li>• <b>新生児の重篤な有害事象</b>  <b>死産</b>  凍結胚移植周期に死産は認められなかった。  <b>新生児死亡</b>  凍結胚移植周期において新生児死亡がホリトロピンアルファ群 1 例に認められた。  <b>出生時及び出生後 4 週以内の NICU/NCU への入院</b>  出生時に NICU/NCU への入院へ至った新生児は、本剤群 17 例、ホリトロピンアルファ群 22 例であった。生後 4 週以内に入院に至った新生児の割合は、本剤群 3 例（双胎児 1 組、単胎児 1 例）、ホリトロピンアルファ群 3 例（全て単胎児）であった。  <b>先天異常</b>  凍結胚移植周期において重大な先天異常は、本剤群では 4 例 6 件（胎児 1 例に 13 トリソミー、胎児 1 例にリンパ管腫及び 21 トリソミー、新生児 1 例に多指症、新生児 1 例にベックウィズ・ヴィーデマン症候群及び動脈管開存症）、ホリトロピンアルファ群では 2 例 2 件（胎児 1 例に 21 トリソミー、新生児 1 例に両大血管右室起始症）が認められた。</li> </ul>
有効性評価	<p><b>副次評価項目</b></p> <p><b>調節卵巣刺激に関連する評価項目</b></p> <p><b>①ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間（mITT）</b>  COS 周期 2 のゴナドトロピンによる刺激期間（平均値±標準偏差）は、本剤群 9.0 ±1.89 日間、ホリトロピンアルファ群 9.0±1.84 日間、ゴナドトロピンの平均総投与量は 107.7±39.22 µg 及び 121.7±44.31 µg であった。  COS 周期 3 のゴナドトロピンによる刺激期間（平均値±標準偏差）は、本剤群 8.9 ±1.90 日間、ホリトロピンアルファ群 8.8±1.43 日間、ゴナドトロピンの平均総投与量は、130.0±57.53 µg 及び 132.7±44.38 µg であった。</p>

**ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間：COS 周期 2**

	本剤	ホリトロピンアルファ
ゴナドトロピンによる刺激期間 (日)		
平均値±標準偏差	9.0±1.89	9.0±1.84
中央値 (四分位範囲)	9.0 (8.0;10.0)	9.0 (8.0;10.0)
ゴナドトロピン総投与量 (μg)		
平均値±標準偏差	107.7±39.22	121.7±44.31
中央値 (四分位範囲)	105.0 (80.5;129.0)	112.8 (96.3;145.8)

**ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間：COS 周期 3**

	本剤	ホリトロピンアルファ
ゴナドトロピンによる刺激期間 (日)		
平均値±標準偏差	8.9±1.90	8.8±1.43
中央値 (四分位範囲)	9.0 (8.0;10.0)	9.0 (8.0;10.0)
ゴナドトロピン総投与量 (μg)		
平均値±標準偏差	130.0±57.53	132.7±44.38
中央値 (四分位範囲)	120.0 (90.0;153.0)	132.0 (99.0;162.3)

**②ゴナドトロピンを用量調整した被験者の割合 (mITT)**

COS 周期 2 の卵胞発育に基づき、治験担当医師が刺激 6 日目に用量調整が必要であると判断した被験者の割合は本剤群 28.5%、ホリトロピンアルファ群 31.5%であった。COS 周期 3 では、本剤群 29.0%、ホリトロピンアルファ群 34.4%であった。なお、刺激期間中に用量調整した被験者の割合は、COS 周期 2 で本剤群 0% (1 日用量固定のため)、ホリトロピンアルファ群 43.7%、COS 周期 3 で本剤群 0% (1 日用量固定のため)、40.9%であった。

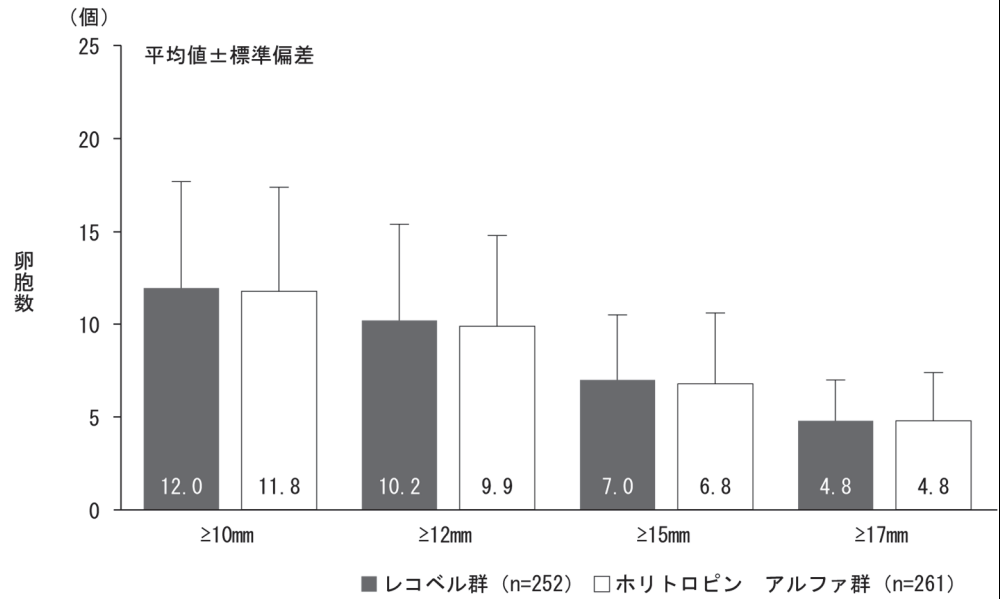
**③内分泌プロファイル (mITT)**

COS 周期 2 の刺激 6 日目の血清中 FSH 濃度は、本剤群 15.3IU/L、ホリトロピンアルファ群 11.9IU/L、刺激終了時では 15.9IU/L 及び 14.2IU/L であった。COS 周期 3 の刺激 6 日目の血清中 FSH 濃度は、本剤群 17.2IU/L、ホリトロピンアルファ群 12.8IU/L、刺激終了時では 18.0IU/L 及び 15.0IU/L であった。

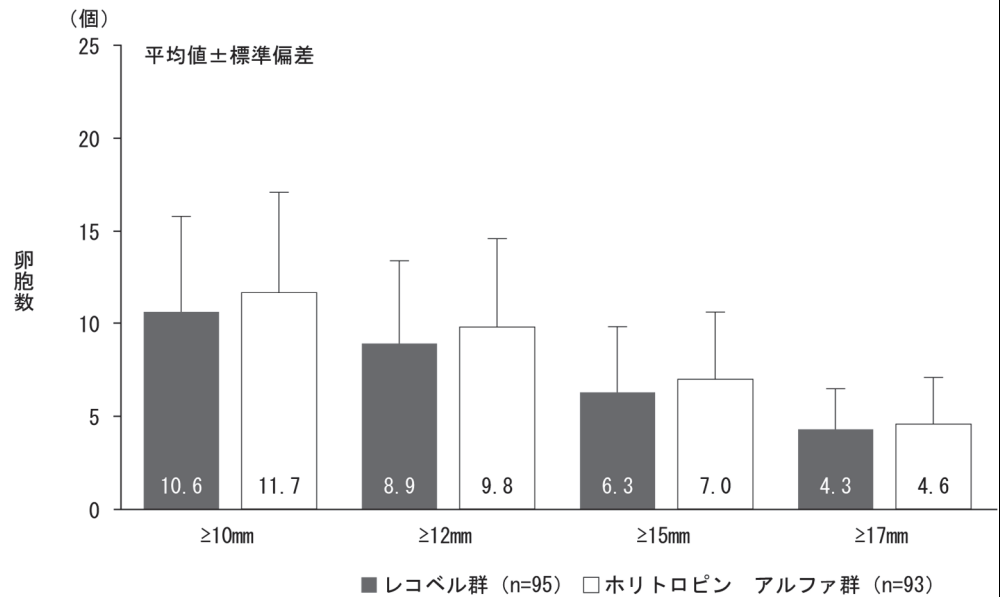
**④卵胞数及び大きさ (mITT)**

COS 周期 2 の刺激終了時に、直径 10、12、15 又は 17mm 以上の卵胞数 (平均値±標準偏差) は、本剤群で 12.0±5.7 個、10.2±5.2 個、7.0±3.5 個、4.8±2.2 個、ホリトロピンアルファ群では 11.8±5.6 個、9.9±4.9 個、6.8±3.8 個、4.8±2.6 個であった。  
 COS 周期 3 の刺激終了時に、直径 10、12、15 又は 17mm 以上の卵胞数 (平均値±標準偏差) は、本剤群で 10.6±5.2 個、8.9±4.5 個、6.3±3.5 個、4.3±2.2 個、ホリトロピンアルファ群では 11.7±5.4 個、9.8±4.8 個、7.0±3.6 個、4.6±2.5 個であった。

刺激終了時のサイズ別卵胞数：COS 周期 2



刺激終了時のサイズ別卵胞数：COS 周期 3



⑤卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者の割合 (mITT)

COS 周期 2 において採卵前に周期中止した被験者は 20 例であり、そのうち 16 例が卵巣反応不良又は卵巣反応過剰による周期中止であった。卵巣反応不良による周期中止に至った被験者の割合は本剤群 2.0%、ホリトロピンアルファ群 3.8%であった。卵巣反応過剰による周期中止に至った被験者の割合は 0.4%及び 0.0%であった。GnRH アゴニストによる誘起に至った卵巣反応過剰 (直径 12mm 以上の卵胞が 25~35 個) が認められた被験者の割合は 0.4%及び 0.8%であった。

卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者の割合：COS 周期 2

	本剤	ホリトロピンアルファ
卵巣反応不良による周期中止	5/252 (2.0%)	10/261 (3.8%)
卵巣反応過剰による周期中止	1/252 (0.4%)	0/261 (0.0%)
GnRHアゴニストによる誘起	1/252 (0.4%)	2/261 (0.8%)

COS 周期 3 において採卵前に周期中止した被験者は 6 例であり、そのうち 4 例が卵巣反応不良による周期中止であった。卵巣反応不良による周期中止に至った被験者の割合は本剤群 2.1%、ホリトロピンアルファ群 2.2%であった。卵巣反応過剰による周期中止に至った被験者は両群ともなかった。GnRH アゴニストによる誘起に至った卵巣反応過剰（直径 12mm 以上の卵胞が 25～35 個）が認められた被験者の割合は 0.0%及び 1.1%であった。

卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者の割合：COS 周期 3

	本剤	ホリトロピンアルファ
卵巣反応不良による周期中止	2/95 (2.1%)	2/93 (2.2%)
卵巣反応過剰による周期中止	0/95 (0.0%)	0/93 (0.0%)
GnRHアゴニストによる誘起	0/95 (0.0%)	1/93 (1.1%)

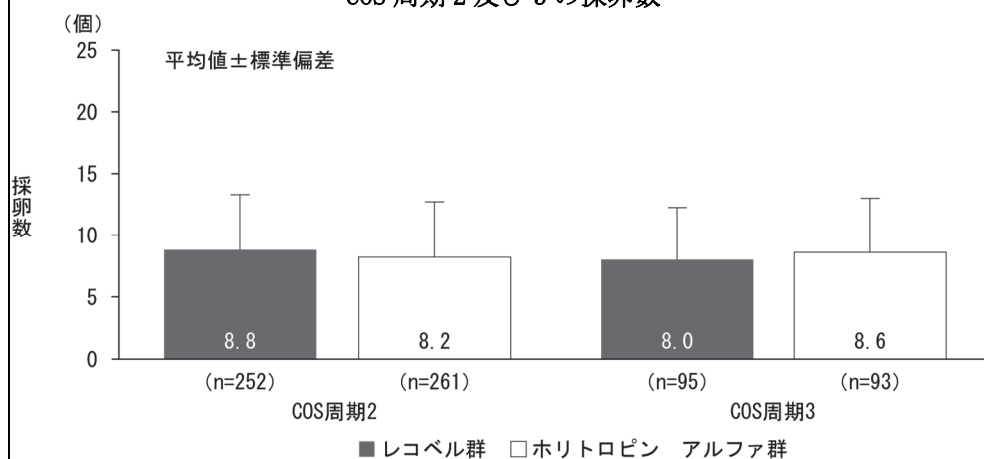
採卵に関連する評価項目

⑥採卵数 (mITT)

COS 周期 2 の全被験者の採卵数（平均値±標準偏差）は、本剤群 8.8±5.0 個、ホリトロピンアルファ群 8.2±4.5 個であった。

COS 周期 3 の全被験者の採卵数（平均値±標準偏差）は、本剤群 8.0±4.2 個、ホリトロピンアルファ群 8.6±4.4 個であった。

COS 周期 2 及び 3 の採卵数



**⑦採卵数の分布 (mITT)**

COS 周期 2 において目標とする卵巣反応（採卵数 8～14 個）が得られた被験者の割合は本剤群 45.3%、ホリトロピンアルファ群 45.2%であった。採卵数が 4 個未満の被験者の割合は 9.7%及び 13.4%、4～7 個の被験者の割合は 30.4%及び 32.2%、15～19 個の被験者の割合は 10.9%及び 8.0%、20 個以上の被験者の割合は 3.6%及び 1.1%であった。

COS 周期 3 において目標とする卵巣反応（採卵数 8～14 個）が得られた被験者の割合は本剤群 47.9%、ホリトロピンアルファ群 48.9%であった。採卵数が 4 個未満の被験者の割合は 13.8%及び 12.0%、4～7 個の被験者の割合は 30.9%及び 29.3%、15～19 個の被験者の割合は 6.4%及び 6.5%、20 個以上の被験者の割合は 1.1%及び 3.3%であった。

**採卵数の分布：COS 周期 2**

採卵数	本剤		ホリトロピンアルファ	
	n	%	n	%
<4 (反応不良)	24	9.7%	35	13.4%
4-7 (中程度の反応)	75	30.4%	84	32.2%
8-14 (目標とする反応)	112	45.3%	118	45.2%
15-19 (過剰反応)	27	10.9%	21	8.0%
≥20 (重度の過剰反応)	9	3.6%	3	1.1%

**採卵数の分布：COS 周期 3**

採卵数	本剤		ホリトロピンアルファ	
	n	%	n	%
<4 (反応不良)	13	13.8%	11	12.0%
4-7 (中程度の反応)	29	30.9%	27	29.3%
8-14 (目標とする反応)	45	47.9%	45	48.9%
15-19 (過剰反応)	6	6.4%	6	6.5%
≥20 (重度の過剰反応)	1	1.1%	3	3.3%

**⑧極端な卵巣反応を示した被験者の割合 (mITT)**

COS 周期 2 において採卵数 4 個未満又は 15 個以上の被験者の割合は、本剤群 24.3%、ホリトロピンアルファ群 22.6%であり、採卵数 4 個未満又は 20 個以上の被験者の割合は 13.4%及び 14.6%であった。

**極端な卵巣反応を示した被験者の割合：COS 周期 2**

	本剤	ホリトロピンアルファ
採卵数<4又は≥15	60/247 (24.3%)	59/261 (22.6%)
採卵数<4又は≥20	33/247 (13.4%)	38/261 (14.6%)

COS 周期 3 において採卵数 4 個未満又は 15 個以上の被験者の割合は、本剤群 21.3%、ホリトロピンアルファ群 21.7%であり、採卵数 4 個未満又は 20 個以上の被験者の割合は 14.9%及び 15.2%であった。

**極端な卵巣反応を示した被験者の割合：COS 周期 3**

	本剤	ホリトロピンアルファ
採卵数<4又は≥15	20/94 (21.3%)	20/92 (21.7%)
採卵数<4又は≥20	14/94 (14.9%)	14/92 (15.2%)

**受精・胚移植に関連する評価項目**

**⑨第2減数分裂中期の卵胞 (mITT：採卵した被験者)**

COS 周期 2 において採卵した被験者の第 2 減数分裂中期の平均卵胞数は本剤群 7.1 個、ホリトロピンアルファ群 6.4 個であり、第 2 減数分裂中期の卵胞の割合は 77.9%及び 76.3%であった。

COS 周期 3 において採卵した被験者の第 2 減数分裂中期の平均卵胞数は本剤群 6.5 個、ホリトロピンアルファ群 6.4 個であり、第 2 減数分裂中期の卵胞の割合は 78.8%及び 73.6%であった。

**⑩受精率 (mITT：採卵した被験者)**

COS 周期 2 において採卵した被験者の平均受精卵数は本剤群 5.3 個、ホリトロピンアルファ群 4.4 個、平均受精率は 56.8%及び 52.6%であった。

COS 周期 3 において採卵した被験者の平均受精卵数は本剤群 4.6 個、ホリトロピンアルファ群 4.6 個、平均受精率は本剤群 56.3%、ホリトロピンアルファ群 49.7%であった。

**⑪3日目胚 (mITT：採卵した被験者)**

COS 周期 2 において採卵した被験者の 3 日目胚の平均胚数は本剤群 5.1 個、ホリトロピンアルファ群 4.3 個であり、良好胚の平均数は 3.9 個及び 3.3 個であった。

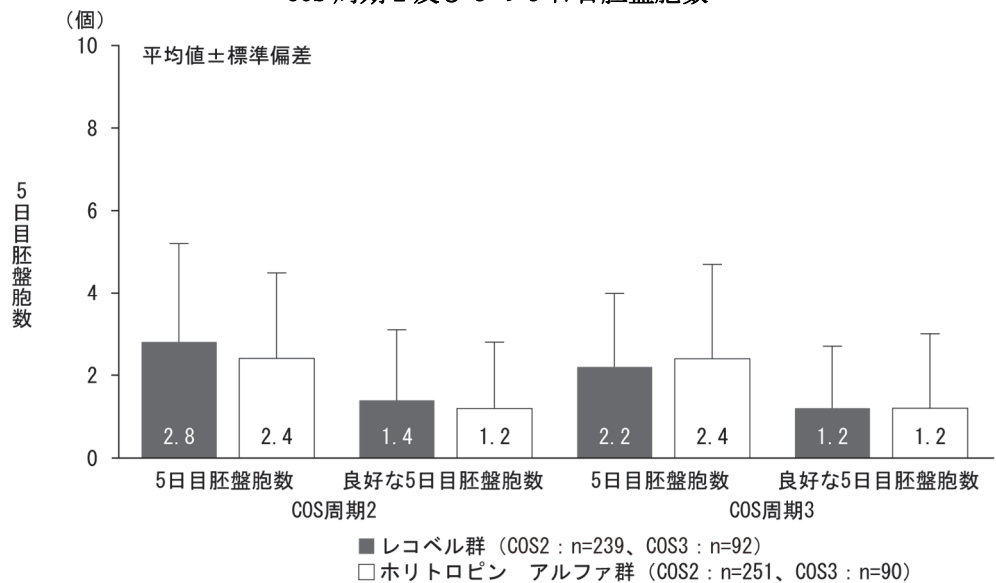
COS 周期 3 において採卵した被験者の 3 日目胚の平均胚数は本剤群 4.4 個、ホリトロピンアルファ群 4.4 個であり、良好胚の平均数は 3.2 個及び 3.3 個であった。

**⑫5日目胚盤胞 (mITT：採卵した被験者)**

COS 周期 2 において採卵した被験者の 5 日目胚盤胞の胚盤胞数 (平均値±標準偏差) は本剤群 2.8±2.4 個、ホリトロピンアルファ群 2.4±2.1 個であり、良好な胚盤胞数 (平均値±標準偏差) は 1.4±1.7 個及び 1.2±1.6 個であった。

COS 周期 3 において採卵した被験者の 5 日目胚盤胞の胚盤胞数 (平均値±標準偏差) は本剤群 2.2±1.8 個、ホリトロピンアルファ群 2.4±2.3 個であり、良好な胚盤胞数 (平均値±標準偏差) は 1.2±1.5 個及び 1.2±1.8 個であった。

**COS 周期 2 及び 3 の 5 日目胚盤胞数**



5 日目胚盤胞の質の評価は、Gardner&Schoolcraft の分類 (116,117 頁) に基づいた。3BB 以上を良好胚盤胞と定義した。なお、内細胞塊及び栄養外胚葉に関しては D の分類を追加した。

## 妊娠に関連する評価項目

### ⑬ $\beta$ hCG陽性率 (mITT)

COS 周期 2 の  $\beta$  hCG 陽性率は本剤群 37.7% (95/252 例)、ホリトロピンアルファ群 33.3% (87/261 例)、COS 周期 3 の  $\beta$  hCG 陽性率は 42.1% (40/95 例) 及び 36.6% (34/93 例) であった。

### ⑭ 着床率 (mITT：移植された全胚盤胞)

COS 周期 2 の移植された全胚盤胞における着床率は本剤群 34.6% (88/254<sup>※</sup>)、ホリトロピンアルファ群 30.6% (83/271<sup>※</sup>)、COS 周期 3 の移植された全胚盤胞における着床率は 28.8% (38/132<sup>※</sup>) 及び 32.2% (39/121<sup>※</sup>) であった。

※：胎嚢数/移植された胚盤胞数

### ⑮ 臨床妊娠率 (mITT)

COS 周期 2 の臨床妊娠率は本剤群 32.5% (82/252 例)、ホリトロピンアルファ群 30.3% (79/261 例)、COS 周期 3 の臨床妊娠率は 32.6% (31/95 例) 及び 32.3% (30/93 例) であった。

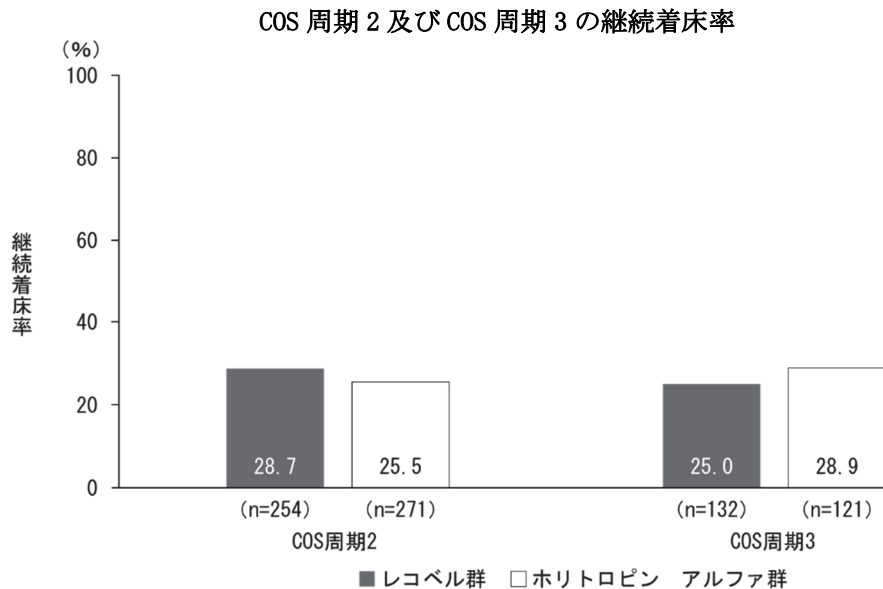
### ⑯ 胎児心拍陽性妊娠率 (mITT)

COS 周期 2 の胎児心拍陽性妊娠率は本剤群 29.4% (74/252 例)、ホリトロピンアルファ群 27.2% (71/261 例)、COS 周期 3 の胎児心拍陽性妊娠率は 27.4% (26/95 例) 及び 29.0% (27/93 例) であった。

### ⑰ 継続着床率 (mITT：移植された全胚盤胞)

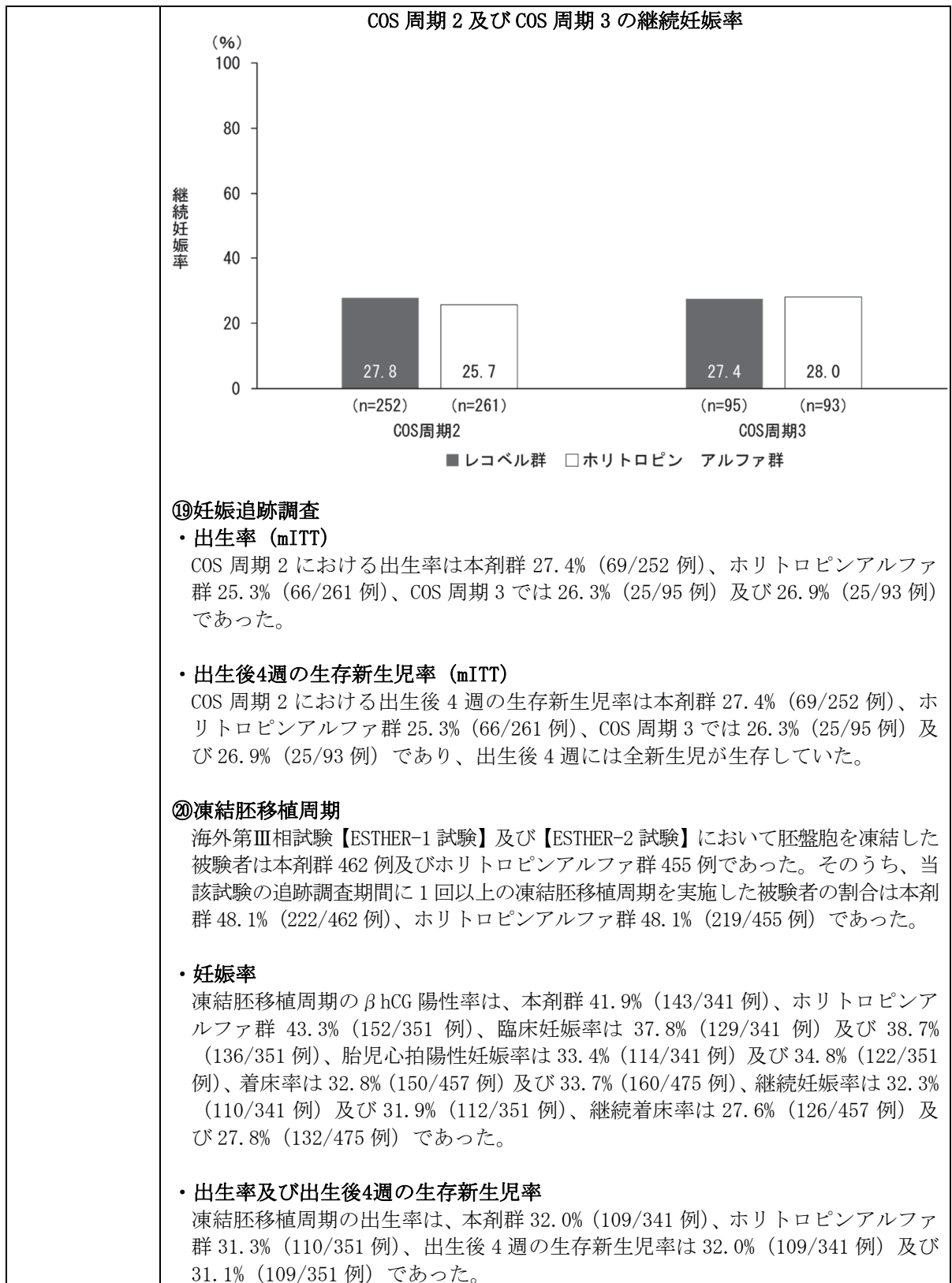
COS 周期 2 の移植された全胚盤胞における継続着床率は本剤群 28.7% (73/254<sup>※</sup>)、ホリトロピンアルファ群 25.5% (69/271<sup>※</sup>)、COS 周期 3 の移植された全胚盤胞における継続着床率は 25.0% (33/132<sup>※</sup>) 及び 28.9% (35/121<sup>※</sup>) であった。

※：子宮内生存胎児数/移植された胚盤胞数



### ⑱ 継続妊娠率 (mITT)

COS 周期 2 の継続妊娠率は本剤群 27.8% (70/252 例)、ホリトロピンアルファ群 25.7% (67/261 例)、COS 周期 3 の継続妊娠率は 27.4% (26/95 例) 及び 28.0% (26/93 例) であった。



**2) 安全性試験**

該当資料なし



**(5) 患者・病態別試験**

該当資料なし

**(6) 治療的使用**

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

目的	体外受精 (IVF) 又は卵細胞質内精子注入法 (ICSI) などの生殖補助医療 (ART) を受ける女性を対象とした複数卵胞発育を目的とした本剤による調節卵巣刺激を対象に、OHSS及びその合併症の発現状況を把握し、発現割合が国内臨床試験と比べ同程度であるかを確認し、本剤のリスク最小化活動に対する適切性の評価及び新たなリスク最小化計画の策定要否について検討する。特異的な背景因子の有無についても調査検討する。
調査方式	中央登録方式
症例数	目標症例数：500例
調査期間等	調査期間：2年（予定） 登録期間：1年6ヵ月（予定）

**2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要**

該当しない

**(7) その他**

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

rFSH(ホリトロピンアルファ (遺伝子組換え))

uFSH製剤

hMG製剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>36)</sup>

FSHは、顆粒膜細胞に発現するFSH受容体に結合してエストロゲンの合成を促進し、卵胞の発育及び卵母細胞の成熟に寄与する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>37)</sup>

##### 1) FSH受容体の放射性リガンドを用いた結合試験 (*in vitro*)

ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え) の同族受容体への親和性をラジオレセプターアッセイにより検討した。この試験に用いた膜受容体はヒトFSH受容体 (hFSH-R) が安定して発現しているヒト胎児由来腎臓 (HEK) 293細胞から調製した。この膜受容体に対する親和性をホリトロピンアルファ (遺伝子組換え) と同じ条件で比較したところ、両薬の阻害定数 ( $K_i$ ) 値は以下の通りであった。親和性の値は生理的受容体リガンドの範囲内であった。

##### ヒト受容体への特異的結合

	ホリトロピン デルタ	ホリトロピンアルファ
$K_D$ (nM)	0.400	非実施
$K_i$ (nM)	0.0996	0.101

$K_D$ : Dissociation constant (解離定数)

$K_i$ : Inhibition constant (阻害定数)

##### 2) アッセイによる効力比較 (*in vitro*)

ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え) のヒト受容体活性化能をhFSH-Rを発現している遺伝子導入細胞 (HEK293細胞) を用い、環状アデノシンリン酸 (cAMP) 産生を測定して、ホリトロピンアルファ (遺伝子組換え) と比較検討した。

HEK293細胞のcAMP反応は用量依存的であり、平行線定量法を用いて両薬の比活性を解析したところ、ホリトロピンアルファ (遺伝子組換え) は89% [80-99%]、ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え) は85% [79-92%] であった。

#### 細胞を用いた *in vitro* 試験で評価したホリトロピン デルタ及びホリトロピンアルファの相対効力

	相対効力	信頼区間
ホリトロピンアルファ	89%	80%~99%
ホリトロピン デルタ	85%	79%~92%
判定基準	80%~125%	-

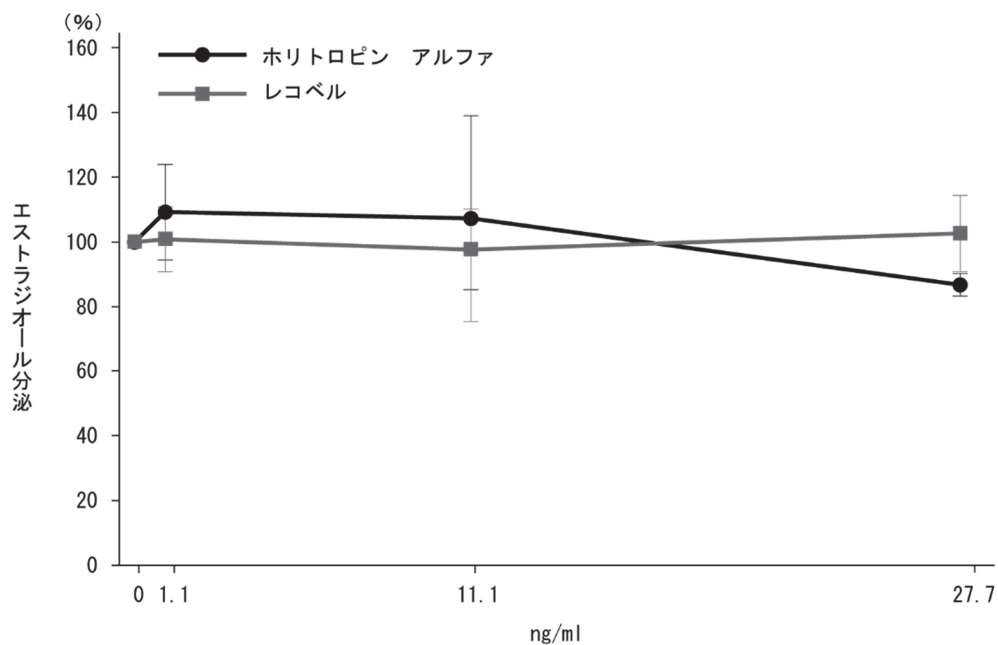
値は2つの独立した実験結果の平均値を示す。

### 3) ホリトロピン デルタ(遺伝子組換え)およびホリトロピンアルファ(遺伝子組換え)による排卵前卵胞から得たGCの刺激(*in vitro*)

ホリトロピン デルタ(遺伝子組換え) およびホリトロピンアルファ(遺伝子組換え) によるヒト顆粒膜細胞(GC)のFSH受容体の機能的活性化を調節卵巣刺激(COS)で生じた細胞を用いて検討した。24時間培養中のプロゲステロン、エストラジオール、インヒビンA、及びインヒビンBのホルモン分泌、並びに3 $\beta$ -水酸化ステロイド脱水素酵素(3 $\beta$ -HSD)、チトクロームP450 19A1(CYP19A1)、及びインヒビンAの遺伝子転写量を比較検討した。

プロゲステロン及びインヒビンA分泌は有意なFSH濃度依存性を示し、3 $\beta$ -HSD及びインヒビンAの遺伝子発現も濃度依存的であった。測定したパラメータのいずれにもホリトロピン デルタ(遺伝子組換え)とホリトロピンアルファ(遺伝子組換え)の間に統計学的有意差はなかった(ANCOVAモデルに基づく)。

#### ホリトロピン デルタ又はホリトロピンアルファで刺激した培養GCでのエストラジオール分泌



非刺激GCを100%ベースライン産生を表す0-標本とした。エラーバーは標準誤差を示す。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 血中濃度

##### 1) 単回投与

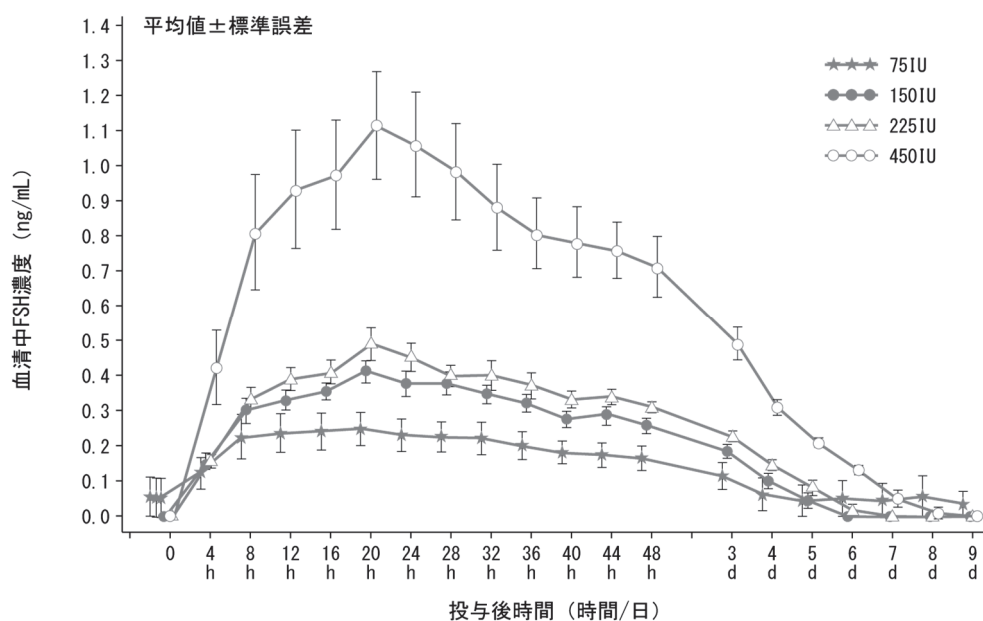
日本人健康成人女性（内因性FSH抑制下）を対象に本剤75、150、225及び450IU（4.5、9.0、13.5及び27.0  $\mu\text{g}$ <sup>注2</sup>）を単回皮下投与した際の薬物動態パラメータ及び血清中FSH濃度推移は以下のとおりであった。日本人女性において本剤75～450IU（4.5～27.0  $\mu\text{g}$ <sup>注2</sup>）の範囲におけるFSH曝露量は投与量に比例して増加した<sup>10</sup>。

薬物動態パラメータ（単回皮下投与）

	75IU (4.5 $\mu\text{g}$ ) n=6	150IU (9.0 $\mu\text{g}$ ) n=6	225IU (13.5 $\mu\text{g}$ ) n=5	450IU (27.0 $\mu\text{g}$ ) n=6
AUC (ng·h/mL) ※1	14±6	30±6	36±6	82±18
C <sub>max</sub> (ng/mL) ※1	0.2±0.1	0.4±0.1	0.5±0.1	1.1±0.4
t <sub>max</sub> (h) ※2	18 (8-20)	20 (12-24)	20 (20-32)	20 (20-24)
t <sub>1/2</sub> (h) ※1	37.5±12.9	36.8±4.8	40.3±2.2	42.9±11.3

※1：平均値±標準偏差、※2：中央値（最小値、最大値）

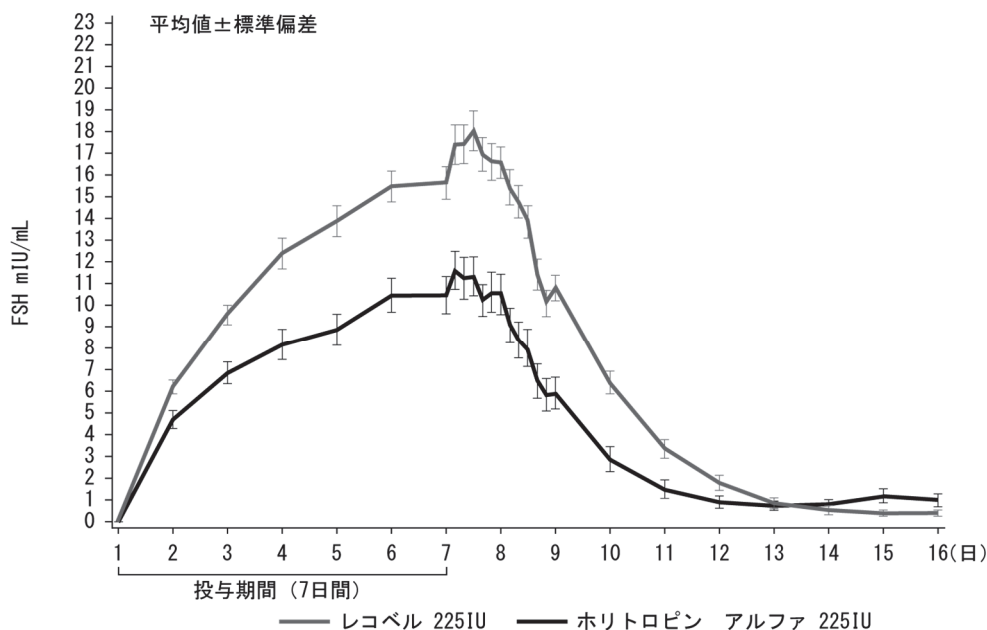
平均血清中 FSH 濃度の経時変化



## 2) 反復投与

外国人健康成人女性（内因性FSH抑制下）を対象に本剤225IU（ $13.5 \mu\text{g}^{\text{註}}$ ）又はホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）225IUを1日1回7日間反復皮下投与したとき、投与開始6～7日後に血清FSH濃度は定常状態に達した。また、投与7日後におけるFSHのAUC及び $C_{\text{max}}$ のホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）に対する本剤の比は、1.74 [90%CI (1.37, 2.21)] 及び1.60 [90%CI (1.38, 1.86)] であった（外国人データ）<sup>38)</sup>。

反復投与時の血清中 FSH 濃度



データは平均値±標準偏差、ベースライン補正である。

注) これらの試験に用いた製剤の規格は質量単位 ( $\mu\text{g}$ ) でないが、本剤の承認用量である質量単位 ( $\mu\text{g}$ ) に換算した用量を参考として併記した。なお、本剤とホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）を生物活性単位 (IU) として同一量投与した場合にFSHのAUC及び $C_{\text{max}}$ がそれぞれ異なることから、本剤は「6. 用法及び用量」に従って質量単位 ( $\mu\text{g}$ ) で適切に投与すること。

## (3) 中毒域

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法<sup>3)</sup>

ノンコンパートメント解析により、非日本人健康女性の静脈内投与後Day1～Day7、皮下投与後Day1～Day10までの血清中濃度に基づき推定した。

薬物動態パラメータ (AUC、 $AUC_t$ 、 $C_{\text{max}}$ 、 $t_{\text{max}}$ 、 $\lambda_z$ 、 $t_{1/2}$ 、CL、 $V_z$ 、 $V_{\text{ss}}$ 、 $K_{\text{absorption}}$ 及びF) の対数変換値について分散分析 (ANOVA) モデルを用いて投与群間を比較した。薬物動態パラメータの比は90%CIで推定した。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

レコベル225IU (13.5 $\mu\text{g}^{\text{註}}$ ) を日本人健康成人女性5例に単回静脈内投与した際の全身クリアランスは0.47L/h、血中半減期は40.3時間であった<sup>10)</sup>。

外国人健康成人女性24例を対象に単回静脈内投与した際の全身クリアランスは本剤225IU群 (13.5 $\mu\text{g}^{\text{註}}$ ) で0.3L/h、ホリトロピンアルファ225IU群で0.4L/hであった (外国人データ)<sup>3)</sup>。

### (5) 分布容積<sup>3)</sup>

外国人健康成人女性24例を対象に本剤225IU (13.5 $\mu\text{g}^{\text{註}}$ ) を静脈内投与した際の分布容積は8.7Lであった (外国人データ)。

### (6) その他

該当資料なし

注) これらの試験に用いた製剤の規格は質量単位 ( $\mu\text{g}$ ) でないが、本剤の承認用量である質量単位 ( $\mu\text{g}$ ) に換算した用量を参考として併記した。なお、本剤とホリトロピンアルファ (遺伝子組換え) を生物活性単位 (IU) として同一量投与した場合にFSHのAUC及び $C_{\text{max}}$ がそれぞれで異なることから、本剤は「6. 用法及び用量」に従って質量単位 ( $\mu\text{g}$ ) で適切に投与すること。

## 3. 母集団(ポピュレーション)解析

### (1) 解析方法

1コンパートメントモデル

### (2) パラメータ変動要因

国内第Ⅲ相試験【STORK試験】において、本剤を投与した169例から334検体の血清中FSH濃度データを用いて構築したモデルから、CL/F、V/F、及びベースラインの内因性FSH濃度、並びに半量大抑制までの時間について個体間変動を推定した。CL/Fにおける個体間変動の推定値のシュリンクエージは小さく(17%)、CL/Fの個別推定値は共変量効果の影響を受けやすいことが示唆された。

母集団薬物動態モデルによるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	rSE	95%CI	シュリンクエージ (%)
見かけの総クリアランス (L/h)	0.400	0.012	0.390 to 0.409	
見かけの分布容積 (L)	14.3	0.047	13.0 to 15.6	
吸収速度 ( $\text{h}^{-1}$ )	0.160	0	Fixed	
吸収ラグタイム (h)	1.94	0	Fixed	
クリアランスに対する体重の影響	1.06	0.096	0.863 to 1.26	
容積に対する体重の影響	1.66	0.2	1.02 to 2.30	
クリアランスに対する年齢の影響	-0.109	1.1	-0.336 to 0.118	
クリアランスに対するeGFRの影響	0.0984	1.1	-0.107 to 0.304	
クリアランスに対するALTの影響	0.129	0.42	0.0235 to 0.235	
クリアランスに対するASTの影響	-0.0749	1.4	-0.276 to 0.126	
クリアランスに対するビリルビンの影響	-0.00218	7.9	-0.0361 to 0.0317	
クリアランスにおける個体間変動 (%CV)	13	0.18		17
指数残差変動	0.11	0.12		19

0に近い共変量の効果推定値は、影響がないことを示し、 $(\text{COV}/\text{COV}_{\text{med}})^{\theta}$  の  $\theta$  で示されている。COV<sub>med</sub>は共変量の中央値である。

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CV: 変動係数、eGFR: 推算糸球体ろ過量、rSE: 相対標準誤差

体重は、FSH曝露に対して最も顕著に影響を及ぼす共変量であり、統計学的に有意であった。標準的な体重54kgの被験者と比べ、40kgの被験者ではAUCが1.38倍〔90%CI (1.31, 1.45)〕と推定された。

ALTはFSH曝露に影響を及ぼす共変量として統計学的に有意であったが、ALTが当該試験における最大値である57IU/Lであった場合のAUC比は0.817〔90%CI (0.712, 0.939)〕と推定され、ALTの影響に関する推定値は生理学的に反したものであった（ALT増加に伴いAUCは減少）。FSHのCL/Fに対する年齢、eGFR、及びビリルビン濃度は、共変量として統計学的に有意ではなかった。

#### 4. 吸収<sup>3)</sup>

健康成人女性24例を対象に本剤225IU（13.5 $\mu$ g<sup>注</sup>）を皮下投与した際の静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは約64%であった（外国人データ）。

注）これらの試験に用いた製剤の規格は質量単位（ $\mu$ g）でないが、本剤の承認用量である質量単位（ $\mu$ g）に換算した用量を参考として併記した。なお、本剤とホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）を生物活性単位（IU）として同一量投与した場合にFSHのAUC及びC<sub>max</sub>がそれぞれで異なることから、本剤は「6. 用法及び用量」に従って質量単位（ $\mu$ g）で適切に投与すること。

#### 5. 分布

##### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

##### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

##### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

##### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

##### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

##### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

#### 6. 代謝

##### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

##### (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

##### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

#### (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

### 7. 排泄

外国人健康成人女性24例を対象に単回静脈内投与した際の全身クリアランスは本剤225IU群 (13.5  $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup> で0.3L/h、ホリトロピンアルファ225IU群で0.4L/hであった。本剤225IU群の尿中の未変化体排泄率は投与量の9.4%であった。225IU単回静脈内投与時の血中半減期は本剤群23.7時間、ホリトロピンアルファ群18.2時間であった (外国人データ)<sup>3)</sup>。

本剤225IU (13.5 $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup>) を日本人健康成人女性5例に単回静脈内投与した際の全身クリアランスは0.47L/h、血中半減期は40.3時間であった<sup>10)</sup>。

注) これらの試験に用いた製剤の規格は質量単位 ( $\mu\text{g}$ ) でないが、本剤の承認用量である質量単位 ( $\mu\text{g}$ ) に換算した用量を参考として併記した。なお、本剤とホリトロピンアルファ (遺伝子組換え) を生物活性単位 (IU) として同一量投与した場合にFSHのAUC及びC<sub>max</sub>がそれぞれ異なることから、本剤は「6. 用法及び用量」に従って質量単位 ( $\mu\text{g}$ ) で適切に投与すること。

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

#### (1)腎機能障害患者

調節卵巣刺激を受ける日本人女性を対象とした第Ⅲ相試験の血清FSH濃度を用いた母集団薬物動態解析の結果、クリアランスに対するeGFRの影響は、推定値が0.0984、相対標準誤差が1.1、95%CIが (-0.107, 0.304) であった<sup>39)</sup>。

#### (2)肝機能障害患者

調節卵巣刺激を受ける日本人女性を対象とした第Ⅲ相試験の血清FSH濃度を用いた母集団薬物動態解析の結果、クリアランスに対するALT、AST、ビリルビンの影響は、推定値がそれぞれ0.129、-0.0749、-0.00218、相対標準誤差がそれぞれ0.42、1.4、7.9、95%CIがそれぞれ (0.0235, 0.235)、(-0.276, 0.126)、(-0.0361, 0.0317) であった<sup>39)</sup>。

### 11. その他

該当資料なし



## Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

血栓塞栓症を伴う重篤な卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、用法及び用量、使用上の注意に特に留意すること。予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。[8.2、9.1.6、11.1.1参照]

(解説)

卵巣過剰刺激症候群は、多発性卵巣嚢腫による卵巣腫大を特徴とし、さらに重要な点として毛細血管透過性亢進により、血管内腔からサードスペースへの急激な体液移動をもたらす。その結果、血液量減少、血液濃縮、腹水並びに胸水の貯留をもたらす、腹部膨満、悪心又は嘔吐、下痢、並びに呼吸窮迫などの症状を呈する。重症の場合、急性腎不全や血栓症といった重篤な合併症をもたらすリスクを伴う。さらに、卵巣腫大により卵巣捻転が生じる可能性もある。

本剤ではAMH値及び体重に基づき投与量を調節することで卵巣過剰刺激症候群のリスク軽減が期待でき、国内臨床試験では重篤な卵巣過剰刺激症候群は認められていない。しかし、卵胞発育刺激の反応性には個人差があり、本剤投与後においても重篤な卵巣過剰刺激症候群が発現する可能性は否定できない。予測されるリスク及び注意すべき症状についてあらかじめ患者に説明を行うことにより、関連する症状を早期に検知し、異常が認められた場合に適切な対応を行うことで重篤化を回避するために、類薬の記載に基づき設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば、乳癌、子宮内膜癌)及びその疑いのある患者[腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。]
- 2.3 十分にコントロールされていない甲状腺又は副腎機能不全の患者[症状を悪化させることがある。][5.参照]
- 2.4 視床下部、下垂体腫瘍等の頭蓋内器官の活動性の腫瘍がある患者[症状の悪化のおそれがある。][5.参照]
- 2.5 診断の確定していない不正出血のある患者[悪性腫瘍の疑いがある。]
- 2.6 原因が特定されない卵巣腫大又は卵巣嚢胞のある患者[卵胞刺激作用によりその症状を悪化させることがある。]
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

(解説)

- 2.1 過去に過敏症の既往がある場合、より重篤な過敏症反応が発現する可能性があることから設定した。
- 2.2 エストロゲン分泌促進作用を有する薬剤については、女性ホルモン依存性の悪性疾患及び良性疾患を有する患者において、以下の理由から注意喚起を行うことが適切と判断されることから設定した。(平成22年6月1日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡)
  - ・理論上女性ホルモンによって病態に影響を及ぼす可能性があること。
  - ・既に当該記載がある製剤も見受けられるが、その製剤と比較して、本剤でリスクが低いことを示す情報がないこと。
- 2.3 十分にコントロールされていない甲状腺又は副腎機能不全がある患者においては、卵胞刺激ホルモンの投与によりその症状が悪化する可能性があるため設定した。
- 2.4 視床下部、下垂体腫瘍等の頭蓋内器官の活動性の腫瘍がある患者においては、卵胞刺激ホルモンの投与により腫瘍が悪化する可能性があるため設定した。
- 2.5 原因不明の婦人科系出血は悪性腫瘍の可能性があり、悪性腫瘍の場合、薬理作用により腫瘍の悪化あるいは顕性を促す可能性があることから設定した。
- 2.6 卵巣刺激により症状を悪化させる可能性があることから設定した。

2.7 妊娠中の投与は不要であり、妊婦への投与に関する安全性情報は確立していないため設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、不妊治療に十分な知識及び経験のある医師が使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。
- 8.2 調節卵巣刺激をする際に卵巣への刺激が過剰になることがある。  
以下の点に留意し、卵巣過剰刺激症候群の発現が予想された場合は、本剤の投与を中断し、少なくとも4日間は性交を控え、避妊するように指導すること。
- ・患者の自覚症状の有無（初期の警告的な徴候として、重度の骨盤痛、悪心及び嘔吐）
  - ・急激な体重増加の有無（初期の警告的な徴候）
  - ・卵巣腫大の有無（内診の他、超音波検査、血清エストラジオール値検査等）
- 卵巣過剰刺激症候群は本剤投与終了後に発現し、急速に（24時間から数日以内）進行して重篤化することがあるため、投与後少なくとも2週間の経過観察が必要である。多くの場合、投与後7日から10日経過した時期に最も症状が重くなる。通常、月経開始とともに自然に解消するが、妊娠した場合は、より重度になる。[1.、11.1.1参照]
- 8.3 在宅自己注射を行う場合は、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
- 8.3.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。
- 8.3.2 使用済みの注射針を再使用しないように患者に注意を促すこと。
- 8.3.3 使用済みの針及び本剤の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの針及び本剤を廃棄する容器を提供することが望ましい。
- 8.3.4 在宅自己注射を行う前に、本剤の「在宅自己注射説明書」及び添付の「取扱説明書」を必ず読むよう指導すること。
- 8.4 卵胞発育刺激を受けている女性では一般女性よりも流産率が高い。
- 8.5 体外受精・胚移植などの生殖補助医療を受ける不妊女性では、異所性妊娠の可能性が高くなる。
- 8.6 卵胞発育刺激を受けた女性では、自然妊娠に比べて多胎妊娠の頻度が高くなる。多胎妊娠では単胎妊娠に比し、流・早産が多いこと、妊娠高血圧症候群などの合併症を起こしやすいこと、低出生体重児出生や奇形等のために周産期死亡率が高いことなどの異常が発生しやすいので、その旨をあらかじめ患者に説明すること。日本産科婦人科学会の調査によると、平成29年の新鮮胚又は凍結胚を用いた体外受精・胚移植の治療成績では、妊娠数79,137例中、双胎が2,434例（3.1%）、三胎が48例（0.1%）、四胎が0例（0%）であった<sup>40)</sup>。

（解説）

- 8.1 調節卵巣刺激後の主な重篤な副作用として卵巣過剰刺激症候群が発現する恐れがある。当該リスクの回避のためには、適切な用量調整、関連症状の早期の検知、症状が認められた場合の適切な処置、患者への適切な指導が重要になることから、本剤投与にあたっては調節卵巣刺激法の十分な知識及び経験のある医師による管理下で使用すべきであり、早期の処置のためには患者へ十分な説明を行い、早期の受診、医師への相談を促すことが重要である。以上のことを踏まえ、類薬の記載に基づき設定した。

- 8.2 卵巣過剰刺激症候群は調節卵巣刺激後の最も注意すべき副作用であり、関連する症状を早期に検知し、異常が認められた場合に適切な対応を行うことで重篤化を回避するため、類薬の記載に基づき設定した。
- 8.3 本剤は在宅自己注射により使用することができる。自己投与の適用前に適切な指導を行うことにより、患者が自己注射の危険性と対処方法を理解し、確実な投与手技を行えるようにするため、類薬の記載に基づき設定した。
- 8.4 卵巣発育刺激を受けている女性では流産の確率が高いことが報告されている<sup>41)</sup>ことから設定した。
- 8.5 異所性妊娠は正常な妊娠ではないため治療が必要となる場合も多く、生殖補助医療を受ける女性においてはそのリスクが高いとの報告がある<sup>42)</sup>。該当する患者においても本剤の使用が想定されるため設定した。
- 8.6 多胎妊娠は自然妊娠においても認められるが、卵巣発育刺激を受けた女性においてはその発現頻度は高くなる。多胎妊娠では単胎妊娠に比べ流産又は早産が多いこと、妊娠合併症が起きやすいこと、周産期死亡率が高いことなどのリスクがあることから設定した<sup>43)</sup>。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1)合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 未治療の子宮内膜増殖症のある患者

子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合がある。

##### 9.1.2 子宮筋腫のある患者

子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。

##### 9.1.3 子宮内膜症のある患者

症状が増悪するおそれがある。

##### 9.1.4 乳癌の既往歴のある患者

乳癌が再発するおそれがある。

##### 9.1.5 乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者

症状が増悪するおそれがある。

##### 9.1.6 本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる女性

ゴナドトロピン治療の必要性については、血栓塞栓症の発現のリスクを考慮して決定すること。ゴナドトロピンによる治療は発現リスクを増加させる。なお、妊娠自体によっても血栓塞栓症のリスクは高くなることに留意すること。[1.参照]

##### 9.1.7 卵管疾患の既往歴のある患者

不妊治療の有無にかかわらず異所性妊娠のリスクが高くなる。

(解説)

#### 9.1.1 ～ 9.1.5

本剤の作用によりエストロゲンの分泌が促進されこれらの疾患の発現や症状の増悪が認められるおそれがあることから、エストロゲン・テストステロン分泌作用を有する製品共通の注意事項として設定した。(平成22年6月1日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡)

9.1.6 ゴナドトロピン療法においては血栓塞栓症のリスクが増加するとの報告があり<sup>44)</sup>、また、調節卵巣刺激後に最も注意すべき副作用である卵巣過剰刺激症候群は、重症例では血栓塞栓を引き起こすことがある。血栓塞栓症の発現リスクのある背景因子のある患者においては、本剤投与時に注意が必要であることから設定した。

9.1.7 異所性妊娠は正常な妊娠ではないため治療が必要となる場合も多く、卵管疾患の既往のある女性においてはそのリスクが高いとの報告がある<sup>42)</sup>ことから設定した。

**(2)腎機能障害患者**

設定されていない

**(3)肝機能障害患者**

設定されていない

**(4)生殖能を有する者**

設定されていない

**(5)妊婦**

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。他の遺伝子組換えヒト卵巣刺激ホルモン製剤において、動物実験（ラット）で、分娩障害、妊娠期間の延長、吸収胚数の増加及び出生率の低下が認められている。また、動物実験（ウサギ）で、流産、着床後死亡率の増加が認められている。しかし、両種の動物実験で、催奇形性は認められていない。[2.7参照]

（解説）

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.6」を参照すること。

**(6)授乳婦**

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。FSHは乳汁中に移行することから、本剤も乳汁中に移行する可能性がある。

（解説）

乳汁への移行に関する非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であるため設定した。

**(7)小児等**

設定されていない

**(8)高齢者**

設定されていない

**7. 相互作用**

**(1)併用禁忌とその理由**

設定されていない

**(2)併用注意とその理由**

設定されていない

**8. 副作用**

**11. 副作用**

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止等の適切な処置を行うこと。

## (1) 重大な副作用

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 卵巣過剰刺激症候群(10.6%)

軽度又は中等度の卵巣過剰刺激症候群(10.6%)では一過性下腹部不快感、軽度悪心、嘔吐、下痢及び腹部膨満等がみられ、卵巣過剰刺激症候群の進行によって症状の持続や悪化が認められる。重度の卵巣過剰刺激症候群では、腹痛、腹部膨満、重度の卵巣腫大、体重増加、呼吸困難、乏尿、及び持続する悪心・嘔吐・下痢などの消化管症状等の症状がみられ、臨床的評価では血液量減少症、血液濃縮、電解質失調、腹水、腹膜腔出血、胸水、胸水症、呼吸困難、心嚢液貯留、血栓塞栓症が認められる場合がある。重度の卵巣過剰刺激症候群(0%)では、卵巣茎捻転、卵巣破裂による卵巣出血、肺塞栓症、虚血性脳卒中、心筋梗塞、成人呼吸窮迫症候群等の合併症により重篤化することがある。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には直ちに投与を中止し、入院させて適切な処置を行うこと。[1.、8.2参照]

(解説)

国内臨床試験において重篤な卵巣過剰刺激症候群は認められていないものの、非重篤な卵巣過剰刺激症候群は18例(10.6%)に認められている。重篤な卵巣過剰刺激症候群は海外では報告されており、本剤投与後に最も注意を要する副作用であることから、類薬の記載に基づき設定した。

<発現症例>

国内第Ⅲ相試験【STORK試験】

卵巣過剰刺激症候群(初期評価:グレード3、最高評価:グレード3)

※投与中止に至った副作用

年齢	32歳	刺激終了時のエストロジオール値	14860.98pmol/L
体重	57kg	卵胞数	12mm以上:5個 17mm以上:15個
投与群	7µg/kg/日群	採卵数	20個
投与期間	8日間	胚盤胞凍結保存	1個

## (2) その他の副作用

### 11.2 その他の副作用

	2%以上	2%未満	頻度不明
精神障害			気分動揺
神経系障害		頭痛、傾眠	浮動性めまい
胃腸障害		下痢、便秘	悪心、嘔吐、腹部不快感
生殖系及び乳房障害	卵巣腫大、骨盤液貯留	骨盤痛	子宮付属器痛、骨盤不快感、膣出血、乳房痛、乳房圧痛
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労	

(解説)

本剤のCCDSに記載されている副作用、国内第Ⅲ相試験STORKにおいて報告された副作用情報を基に本剤との関連性が否定できないと判断した事象を設定の対象とした。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 注射針を取り付ける前に、本剤のペン先端をアルコール綿等で消毒すること。

14.1.2 本剤は皮下注射にのみ使用すること。また、注射部位は腹部の皮下とし、連続して同一部位に注射しないこと。

14.1.3 本剤の注射には、JIS T 3226-2に適合するA型注射針を使用すること。使用するペン型注入器付き注射剤の取扱説明書及び使用する注射針の添付文書を読み、適用上の注意等を確認すること。

14.1.4 1本のペン型注入器を複数の患者に使用しないこと。

### 14.2 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・凍結を避け2～8℃で保管すること。ただし、使用開始後は室温（30℃以下）で保管し、使用開始後28日を超えたものは使用しないこと。[20.2参照]

- ・保管時はキャップを付けること。

（解説）

14.1.1、14.1.4 使用時の衛生面及び安全性を考慮し、類薬の記載に準拠し設定した。

14.1.2 本剤の投与経路及び注射時の局所に対する安全性を考慮し設定した。

14.1.3 検証済みの注射針を使用することを考慮し、類薬の記載に準拠し設定した。

14.2 本剤の安定性試験の結果、28日間は室温（30℃以下）で安定であることが確認されていることから設定した。また、光曝露及び使用時の衛生面を考慮し、キャップを付けて保管することとした。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 卵胞発育刺激のための多剤療法を受けた患者で卵巣又は他の生殖器官の良性及び悪性腫瘍の発現が報告されている<sup>45、46</sup>。しかしながら近年の疫学的調査では、ゴナドトロピンによる治療と腫瘍の発生の因果関係はないことが報告されている<sup>47、48</sup>。

15.1.2 生殖補助医療後の先天異常の発生率は自然受胎後に比べわずかに高いとの報告がある<sup>49～51</sup>。

（解説）

15.1.1 不妊治療のために多剤療法を受けた患者では、卵巣などの生殖器系腫瘍が良性悪性を問わず報告されており<sup>45、46</sup>、平成22年6月1日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡においても女性ホルモン依存性の悪性疾患及び良性疾患を有する患者に対する注意喚起を行っていることから設定した。しかしながら、疫学的調査においてゴナドトロピン治療と腫瘍の発生の因果関係はないことが報告されていることから<sup>47、48</sup>、その旨も説明した。

15.1.2 生殖補助医療を受けた患者では先天性奇形の発現率が自然妊娠より高いとの報告があるため設定した<sup>49～51</sup>。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験<sup>37)</sup>

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

試験項目	試験系	濃度又は投与量	結果
hERG試験	HEK293細胞	2.61 $\mu$ g/mL	hERGテール電流に対する抑制は認められなかった。
Irwin試験	ラット (雌雄各6)	0.522、5.22、52.2 $\mu$ g/kg (単回皮下投与)	受動性、流涙、及び啼鳴、雄では鼻口部の汚れ、雌では眼球突出が見られたが、その多くが溶媒投与群でも見られたため、これらは本剤の作用ではないと考えられた。
呼吸試験	ラット (雌雄各8)	0.522、5.22、52.2 $\mu$ g/kg (単回皮下投与)	投与後8及び24時間の呼吸数及び1回換気量に作用は認められなかった。
心血管試験	カニクイザル (雌雄各4)	52.2 $\mu$ g/kg (単回皮下投与)	動脈圧 (収縮期及び拡張期)、心拍数、RR-、PR-、QT-、QTcF及びQTcQ間隔、並びにQRS時間について、変化は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験<sup>52)</sup>

#### (1) 単回投与毒性試験

動物種 (n数/群)	投与方法	投与量 ( $\mu$ g/kg)	概略の致死量 ( $\mu$ g/kg)
マウス (雌雄各5)	静脈内	290	>290
マウス (雌雄各5)	皮下	290	>290
ラット (雌雄各5)	静脈内	290	>290
ラット (雌雄各5)	皮下	290	>290

## (2) 反復投与毒性試験

動物種 (n 数/群)	投与方法/ 投与期間 (休薬期間) 投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	無毒性量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	主な所見
ラット (雌雄各 5)	皮下/2 週 1.45、14.5、145	145	$\geq 1.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ 雌：卵巣重量増加、卵巣腫大、卵巣嚢胞及び黄体の突出、乳腺房増殖 雄：乳腺雌性化 $\geq 14.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 雌：インヒビン B 増加、膣・子宮頸部上皮粘液分泌亢進 $\geq 145 \mu\text{g}/\text{kg}$ 雌：子宮内膜の増殖/褶曲
ラット (雌雄各 10)	皮下/4 週 (4 週) 1.04、7.31、52.2	52.2	$\geq 1.04 \mu\text{g}/\text{kg}$ 雌：卵巣重量増加、卵巣腫大、卵嚢胞増加、黄体数増加、膣・子宮頸部上皮粘液分泌亢進、インヒビン B 増加 $\geq 7.31 \mu\text{g}/\text{kg}$ 雌：子宮上皮の空胞化・肥大、乳腺房増殖の増加 $52.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ : 体重増加量の増加、摂餌量増加、下垂体・副腎重量増加 (雌) 以上の変化は主薬理及びその延長上の作用
カニクイザル(雌雄各 1)	皮下/1 週 290	290	雌：卵巣重量の増加、インヒビン B 増加、エストラジオール・プロゲステロンの増加、卵巣腫大、濾胞内出血を伴う胞状卵嚢胞の嚢胞状拡張 雄：インヒビン B 増加、精巣の精上皮の軽度な萎縮と空胞変性
カニクイザル(雌雄各 3)	皮下/4 週 (4 週) 0.522、5.22、52.2	52.2	$\geq 0.522 \mu\text{g}/\text{kg}$ : 精巣・卵巣重量増加、投与部位の炎症、卵管内腔の拡張、卵嚢胞性拡張、卵胞内出血、子宮内膜間質の硝子化・嚢胞形成、インヒビン B 増加、下垂体好酸性細胞肥大/過形成 (雌)、黄体形成ホルモン減少、 $17-\beta$ エストラジオール増加 局所刺激性以外の変化は主薬理及びその延長上の作用

## (3) 遺伝毒性試験

ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え) は、内因性タンパクと一次構造が同一であることから、遺伝毒性試験は実施しなかった。

## (4) がん原性試験

ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え) は、内因性タンパクと一次構造が同一であることから、がん原性試験は実施しなかった。



## (5) 生殖発生毒性試験

### 1) ラット受胎能及び初期胚発生に関する皮下投与用量設定試験

各群 6 例のラットに媒体対照、ホリトロピン デルタ（遺伝子組換え）0.363、3.63、及び 36.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を、交配前 14 日間、交配期間中及び妊娠 6 日目まで皮下注射した。

36.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  群では 2 例の雌に持続的な発情休止期の誘発により、発情周期数の減少が認められた。妊娠した雌は 3 例であり、1 例当たりの黄体数は用量依存的に増加した。また、平均着床数、群平均着床前死亡及び 1 腹あたりの生存胚数の増加が認められた。3.63  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  群では群平均着床前死亡の増加が認められた。これらの変化は全てホリトロピン デルタの薬理又は過剰な薬理作用に起因すると考えられた。

### 2) ラット雌受胎能及び初期胚発生に関する皮下投与毒性試験

各群 20 例の雌ラットに媒体対照、ホリトロピン デルタ（遺伝子組換え）0.261、0.835、及び 2.61  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を少なくとも交配 14 日前から交配期間中及び妊娠 6 日まで投与した。交尾雌は妊娠 13 日に、非交尾雌は交配期間終了の 14 日後に剖検した。

中間用量（0.835  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）以上の群において、摂餌量の軽度増加に伴う交配前期間の体重増加量の増加、交尾までの平均日数の増加、平均交尾栓数の減少及び受胎率の低下が認められた。また、2.61  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  群で性周期の平均数の減少が認められた。0.835 及び 2.61  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  群の平均黄体数は対照群の約 2 倍であり、被験物質の薬理作用が示された。高用量群の着床前死亡率は対照群 25% に対して約 50% であった。

## (6) 局所刺激性試験

ホリトロピン デルタ（遺伝子組換え）の 5 種の異なる処方を各群 6 例の雌ウサギ背部の剃毛皮膚に 37  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.75mL/site で皮下注射し、投与 2 日及び 5 日後に各群 3 例の雌を屠殺・剖検した。対照群と比較して一般状態、局所反応、並びに肉眼的及び病理組織学的に明らかな違いは見られなかった。

## (7) その他の毒性試験

FSH 中和抗体産生を調べるために、各群 6 例の雌ラットにホリトロピン デルタ（遺伝子組換え）0.183、1.83、及び 18.3  $\mu\text{g}/\text{head}/\text{日}$  を 1 週間に 5 日、計 8 週間皮下投与し、アッセイで 0、2、4、6 及び 8 週後の前回投与 72 時間後（ホリトロピン デルタの干渉を避けるため半減期の約 6 倍）に血清を採取した。

*In vitro* のルシフェラーゼ法により全群から中和抗体が検出された。18 例中 15 例では、投与量にかかわらず、2~4 週間の間に中和抗体産生が認められ、6 及び 8 週後では高い中和抗体（平均強度が 30~70 倍シフト）が 18 例中 15 例のラットで認められた。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：レコベル®皮下注12 $\mu$ gペン・36 $\mu$ gペン・72 $\mu$ gペン  
生物由来製品 処方箋医薬品※ ※注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：ホリトロピン デルタ（遺伝子組換え）

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

凍結を避け2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

ペン型注入器の破損又は異常が認められる場合は使用しないこと。  
凍結を避け2～8℃で保管すること。ただし、使用開始後は室温（30℃以下）で保管し、使用開始後28日を超えたものは使用しないこと。[14.2参照]

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

- ・小冊子：レコベル皮下注ペンを使用される方へ（小冊子）
- ・A4両面：レコベル皮下注ペンをご使用いただく方へ「卵巢過剰刺激症候群について」  
[医薬品リスク管理計画書（RMP）のリスク最小化活動のために作成された資料]

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同 効 薬：rFSH[ホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）]  
uFSH  
HMG

### 7. 国際誕生年月日

2016年12月12日（欧州）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レコベル®皮下注12 $\mu$ gペン	2021年3月23日	30300AMX00261	未収載	
レコベル®皮下注36 $\mu$ gペン	2021年3月23日	30300AMX00262	未収載	
レコベル®皮下注72 $\mu$ gペン	2021年3月23日	30300AMX00263	未収載	

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**11. 再審査期間**

8年：2021年3月23日～2029年3月22日

**12. 投薬期間制限に関する情報**

該当しない

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処 理システム用コ ード
レコベル®皮下注12 $\mu$ gペン	未収載	未収載	1991383010101	未収載
レコベル®皮下注36 $\mu$ gペン	未収載	未収載	1991390010101	未収載
レコベル®皮下注72 $\mu$ gペン	未収載	未収載	1991406010101	未収載

**14. 保険給付上の注意**

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) Koechling W. et al. : Endocr Connect. 2017 : 6 (5) ; 297-305. [FP07416]
- 2) Olsson H. et al. : J Clin Pharmacol. 2014 : 54 (11) ; 1299-1307. [FP09363]
- 3) 社内資料 : 海外第 I 相試験 (000020試験、CTD2.7.6.1) [FP09874]
- 4) La Marca A. et al. : Hum Reprod Update. 2010 : 16 (2) ; 113-130. [FP00274]
- 5) Nelson SM. : Fertil Steril. 2013 : 99 (4) ; 963-969. [FP04195]
- 6) Nelson SM. et al. : Hum Reprod. 2009 : 24 (4) ; 867-875. [FP02229]
- 7) Fauser BC. et al. : Hum Reprod Update. 2008 : 14 (1) ; 1-14. [FP09846]
- 8) Broer SL. et al. : Curr Opin Obstet Gynecol. 2010 : 22 (3) ; 193-201. [FP09847]
- 9) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ; National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: assessment and treatment of people with fertility problems. NICE Clinical Guideline 156. February 2013. [FP09899]
- 10) 社内資料 : 国内第 I 相試験 (CS03試験、CTD2.7.6.2) [承認時評価資料] [FP09879]
- 11) Olsson H. et al. : Clin Drug Investig. 2015 : 35 (4) ; 247-53. [FP09571]
- 12) 社内資料 : 国内第 II 相試験 (000124試験、CTD2.7.6.5) [承認時評価資料] [FP09880]
- 13) Osamu I. et al. : Fertil Steril. 2021 : 115 (6) ; 1478-1486. [FP09605]
- 14) 社内資料 : 海外第 II 相試験 (000009試験、CTD2.7.6.6) [承認時評価資料] [FP09876]
- 15) 社内資料 : 国内第 III 相試験 (STORK試験、CTD2.7.6.7) [承認時評価資料] [FP09881]
- 16) Osamu I. et al. : Reprod Biomed Online. 2021 : 42 (5) ; 909-918. [FP09710]
- 17) 社内資料 : 海外第 III 相試験 (ESTHER-1試験、CTD2.7.6.8) [承認時評価資料] [FP09877]
- 18) Andersen AN. et al. : Fertil Steril. 2017 : 107 (2) ; 387-396. [FP05633]
- 19) 社内資料 : 海外第 III 相試験 (ESTHER-2試験、CTD2.7.6.9) [承認時評価資料] [FP09878]
- 20) Bosch E. et al. : Reprod Biomed Online. 2019 : 38(2) ; 195-205. [FP08700]
- 21) Bousfield GR. and Harvey DJ. : Endocrinology. 2019 : 160 (6) ; 1515-1535. [FP09834]
- 22) Bishop LA. et al. : Endocrinology. 1995 : 136 (6) ; 2635-2640. [FP09848]
- 23) Bishop LA. et al. : Mol Endocrinol. 1994 : 8 (6) ; 722-731. [FP09849]
- 24) van Zuylen CW. et al. : Biochem Biophys Res Commun. 1997 : 232 (1) ; 117-120. [FP09850]
- 25) Matzuk MM. and Boime I. : J Cell Biol. 1988 : 106 (4) ; 1049-1059. [FP09851]
- 26) Bousfield GR. et al. : Biochemistry. 2004 : 43 (33) ; 10817-10833. [FP09852]
- 27) Flack MR. et al. : J Biol Chem. 1994 : 269 (19) ; 14015-14020. [FP09853]
- 28) Keene JL. et al. : Endocrine. 1994 : 2 (3) ; 175-180. [FP09873]
- 29) American Society for Reproductive Medicine. : Fertil Steril. 1997 : 67 (5) ; 817-821. [FP09854]
- 30) Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. : Hum Reprod. 2004 : 19 (1) ; 41-47. [FP09855]
- 31) PUREGON. Summary of Product Characteristics.  
([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/puregon-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/puregon-epar-product-information_en.pdf)) (2021年7月時点)
- 32) Golan A. et al. : Obstet Gynecol Surv. 1989 : 44 (6) ; 430-440. [FP09610]
- 33) GONAL-F. Summary of Product Characteristics.  
([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gonal-f-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gonal-f-epar-product-information_en.pdf)) (2021年7月時点)
- 34) FDA. Guidance for Industry. Non-inferiority clinical trials to establish effectiveness. November 2016.

- 35) ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials E9. February 1998.
- 36) Levin ER. et al. : Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics ; 2018. 803-831. [FP09704]
- 37) 社内資料：薬理試験 (CTD2. 6. 2) [FP09884]
- 38) 社内資料：海外第 I 相試験 (CS02試験、CTD2. 7. 6. 4) [FP09875]
- 39) 社内資料：日本人母集団薬物動態解析 (CTD2. 7. 2. 2) [FP09883]
- 40) 石原理：日本産科婦人科学会雑誌. 2019 : 71(11) ; 2509-2573. [FP09696]
- 41) Wang JX. et al. : Hum Reprod. 2004 : 19 (2) ; 272-277. [FP09856]
- 42) Clayton HB. et al. : Obstet Gynecol. 2019 : 93 ; 122-128. [FP09857]
- 43) Reddy UM. et al. : Obstet Gynecol. 2007 : 109 (4) ; 967-977. [FP09858]
- 44) Chan WS. and Dixonon ME. : Thromb Res. 2008 : 121 (6) ; 713-726. [FP09859]
- 45) Parazzini F. et al. : Gynecol Oncol. 1998 : 68 (3) ; 226-228. [FP09697]
- 46) Burkman RT. et al. : Fertil Steril. 2003 : 79 (4) ; 844-851. [FP09698]
- 47) Jensen A. et al. : Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 : 16 (7) ; 1400-1407. [FP09699]
- 48) Rupinder KR. and Pratap K. : Med J Malaysia. 2006 : 61 (1) ; 132-137. [FP09700]
- 49) Hansen M. et al. : N. Engl. J. Med. : 2002 : 346 (10) ; 725-730. [FP09701]
- 50) Bonduelle M. et al. : Hum Reprod. 2002 : 17 (3) ; 671-694. [FP09702]
- 51) Peschka B. et al. : Hum Reprod. 1999 : 14 (9) ; 2257-2263. [FP09703]
- 52) 社内資料：毒性試験 (CTD2. 6. 6) [FP09882]
- 53) Gardner DK, Schoolcraft WB. In vitro culture of human blastocysts. In: Towards reproductive certainty (Eds Jansen R & Mortimer D). The Parthenon Publishing Group. 1999 : 378-388. [FP09802]

## 2. その他の参考文献

特になし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、イギリス、ドイツ並びにフランスをはじめとするEU各国で2016年12月に承認されて以来、2020年11月現在、以下63の国と地域にて承認されている（2020年11月時点）。

アイスランド、アイルランド、アルゼンチン、イギリス、イスラエル、イタリア、インドネシア、ウクライナ、エストニア、エルサルバドル、オーストラリア、オーストリア、オランダ、カザフスタン、カナダ、韓国、キプロス、ギリシャ、グアテマラ、クロアチア、ケイマン諸島、コスタリカ、コロンビア、ジャマイカ、シンガポール、スイス、スウェーデン、スペイン、スロバキア、スロベニア、セルビア、チェコ、チリ、デンマーク、ドイツ、ドミニカ共和国、トリニダード・トバゴ、ニュージーランド、ノルウェー、パナマ、バハマ、バルバドス、ハンガリー、フィンランド、ブラジル、フランス、ブルガリア、ベルギー、ポーランド、ボリビア、ポルトガル、香港、ホンジュラス、マルタ、マレーシア、メキシコ、モルドバ、ラトビア、リトアニア、リヒテンシュタイン、ルーマニア、ルクセンブルク、ロシア

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 効能又は効果

生殖補助医療における調節卵巣刺激

#### 用法及び用量

通常、ホリトロピン デルタ（遺伝子組換え）として、投与開始前の血清抗ミュラー管ホルモン（AMH）値及び体重に基づき、下表に従い算出した投与量を、月経周期2日目又は3日目から1日1回皮下投与し、卵胞が十分に発育するまで継続する。なお、下表に従い算出した投与量が6 $\mu$ gを下回る場合は6 $\mu$ gを、12 $\mu$ gを上回る場合は12 $\mu$ gを、1日あたりの投与量とする。

血清 AMH 値 (pmol/L)	<15	15~16	17	18	19~20	21~22	23~24	25~27	28~32	33~39	≥40
1日 あたりの投与量	12	0.19	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10
	$\mu$ g	$\mu$ g/kg（体重）									

海外での承認状況（2020年11月時点）

国名	欧州
会社名	Ferring Pharmaceuticals A/S
販売名	REKOVELLE 12 micrograms/0.36 mL solution for injection REKOVELLE 36 micrograms/1.08 mL solution for injection REKOVELLE 72 micrograms/2.16 mL solution for injection
剤形・規格	プレフィルドペン注射液（注射用） 無色澄明の液体、pH：6.0～7.0
承認日	2016年12月12日
効能又は効果	体外受精（IVF）や卵細胞質内精子注入法（ICSI）などの生殖補助医療（ART）を施行されている女性における複数卵胞発育のための調節卵巣刺激（COS）。 GnRH（性腺刺激ホルモン）アゴニストのロング法における本剤の臨床試験は実施していない（5.1項参照）。
用法及び用量	不妊治療に十分な経験のある医師の管理指導のもとで投与を開始すること。

## 用量

本剤は患者ごとに用量を調整する。その目的は卵巢反応の良好な安全性及び有効性プロファイルを得ること、すなわち十分な採卵数を達成し卵巢過剰刺激症候群 (OHSS) を防ぐための介入を減らすことにある。本剤の投与は $\mu\text{g}$ 単位で行う (5.1項参照)。投与レジメンは本剤特有であり、他のゴナドトロピンには適用できない。

第1周期において、患者の血清抗ミュラー管ホルモン (AMH) 値及び体重に基づき患者ごとに1日用量を決定する。この1日用量はロシュ社の体外診断薬エクルーシス試薬AMH Plusで測定された直近のAMH値 (すなわち12ヵ月以内) に基づき設定すること (4.4項参照)。

1日用量は、刺激期間を通じて固定すること。AMH値が $15\text{pmol/L}$ 未満の患者の場合、体重に関係なく1日用量を $12\mu\text{g}$ とする。AMH値が $15\text{pmol/L}$ 以上の場合、AMH値の増加に応じて1日用量を $0.19\sim 0.10\mu\text{g/kg}$ の範囲で減量する (表1)。

投与量はペン型注入器の投与スケールにあわせて $0.33\mu\text{g}$ 単位に近い投与量に四捨五入する。第1周期における最大1日投与量は $12\mu\text{g}$ とする。

本剤の投与量を算出するために、体重は卵巢刺激を開始する直前に靴と上着を脱いだ状態で測定する。

表1 投与レジメン

AMH ( $\text{pmol/L}$ )	<15	15~16	17	18	19~20	21~22	23~24	25~27	28~32	33~39	$\geq 40$
本剤1日あたりの 固定用量 $\mu\text{g}$	12	0.19	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10
						$\mu\text{g/kg}$					

AMH値は $\text{pmol/L}$ で示し、最も近い整数に四捨五入する。AMH値を $\text{ng/mL}$ で表す場合、投与前に $7.14$ を乗じて $\text{pmol/L}$  ( $\text{ng/mL} \times 7.14 = \text{pmol/L}$ ) に変換すること。

本剤の投与は月経出血開始2日目又は3日目より開始し、十分な卵胞発育 (直径 $17\text{mm}$ 以上の卵胞3個以上) が確認されるまで継続する。十分な卵胞発育には、平均9日間 (5~20日間) で達する。遺伝子組換えヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG)  $250\mu\text{g}$ の単回投与又は $5000\text{IU}$ の投与を行い、最終的な卵胞成熟を誘起する。卵胞の過剰な発育 (直径 $12\text{mm}$ 以上の卵胞25個以上) を認めた患者では、本剤の投与を中止し、hCGによる最終的な卵胞成熟の誘起を行わないこと。

刺激周期を連続する場合は、本剤の1日用量を前回の患者の卵巢反応により維持又は変更すること。OHSSを認めることなく先行周期に適正な卵巢反応が認められた場合には、本剤の1日投与量は先行周期と同じ用量を使用すること。先行周期において卵巢反応が低かった場合には、次の周期における本剤の1日用量を卵巢反応の程度により25%又は50%増量し、先行周期で卵巢反応が高かった場合には、次の周期における本剤の1日用量を20%又は33%減量すること。先行周期において、OHSSが認められた患者又はOHSSの発症リスクがあった患者では、次の周期における本剤の1日用量は先行周期より33%減量する。最大1日用量は $24\mu\text{g}$ である。

### 腎機能障害及び肝機能障害のある患者

腎機能障害又は肝機能障害のある患者における本剤の安全性、有効性及び薬物動態に関する検討は臨床試験では特に行っていない。限定的であるが、これらの患者集団において本剤の投与レジメンを変更する必要性は示されなかった (4.4項参照)。

### 無排卵症のある多嚢胞性卵巢症候群患者

多嚢胞性卵巢症候群を有する無排卵症患者に関する検討は行っていない。ただし、排卵可能な多嚢胞性卵巢患者は臨床試験の対象となっている (5.1項参照)。

### 高齢者

高齢者集団における本剤の使用経験はない。

	<p>小児 小児集団における本剤の使用経験はない。</p> <p><u>投与方法</u> 本剤は可能であれば腹壁に皮下投与する。初回投与は医師の直接の管理のもとで行うこと。患者に専用のペン型注入器の使用方法及び投与法の指導を必ず行うこと。自己注射の対象は、十分に意欲があり、適切な教育訓練を受け、専門家のアドバイスを受けることができる患者に限定すること。 専用のペン型注入器を用いた投与方法について、付属の「取扱説明書」を参照すること。</p>
--	--

## 2. 海外における臨床支援情報

欧州製品概要 (SmPC)

### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

#### Pregnancy

REKOVELLE is not indicated during pregnancy. No teratogenic risk has been reported, following controlled ovarian stimulation, in clinical use with gonadotropins. There are no data from the inadvertent exposure to REKOVELLE in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity with REKOVELLE doses above the recommended maximal dose in humans (section 5.3) .



### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

#### 2. その他の関連資料

##### 卵巣過剰刺激症候群の Golan 分類<sup>32)</sup>

軽度、中等度及び重度卵巣過剰刺激症候群の分類（Golan 分類）

軽度卵巣過剰刺激症候群	
グレード1	腹部膨満及び腹部不快感。
グレード2	グレード1の症状に加え、悪心、嘔吐又は下痢を伴う。卵巣が5～12cmに腫大。
中等度卵巣過剰刺激症候群	
グレード3	軽度卵巣過剰刺激症候群の症状に加え、超音波検査で腹水を認める。
重度卵巣過剰刺激症候群	
グレード4	中等度卵巣過剰刺激症候群の症状に加え、腹水又は胸水症の臨床所見を認める、又は呼吸困難を伴う。
グレード5	上記の全てに加え、血液量の変化、血液濃縮による血液粘度増加、血液凝固の異常、腎灌流及び腎機能の低下。

Golan A. et al., Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review, Obstet Gynecol Surv, 44, 6, 430-440. Wolters Kluwer Health, Inc. and its Societies take no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.

##### PCOS診断基準：ロッテルダム診断基準改訂版<sup>30)</sup>

以下のうち2項目以上を満たす

- ・無排卵及び/又は希発排卵
- ・高アンドロゲン血症（臨床的徴候及び/又は生化学的徴候）
- ・多嚢胞卵巣

※他の病因は除外する（先天性副腎過形成症、アンドロゲン産生腫瘍、クッシング症候群等）。

##### 刺激終了時の卵胞最終成熟の誘起の基準

卵巣反応不良	卵胞成熟誘起	卵巣反応過剰
<p>刺激10日目直径10mm以上の卵胞が3個未満の場合には、周期を中止することとした。 (000009、000124試験)</p> <p>刺激20日目までに直径17mm以上の卵胞が3個以上に達しない場合周期を中止することとした。 (ESTHER-1試験、STORK試験)</p>	<p>最終的な卵胞成熟誘起の基準：直径17mm以上の卵胞が3個以上 上記の基準が満たされた日にhCGを投与することとした。</p>	<p>直径12mm以上の卵胞が25個以上の場合には、周期を中止することとした（注：直径12mm以上の卵胞が25～35個の場合は、GnRHアゴニストを投与してよいこととした）</p>

### 3日目胚の総合的な質の評価カテゴリー

最高品質の胚*	良質の胚*	最小品質の胚*
割球数が4又は5 (2日目) 割球が7以上 (3日目) フラグメンテーションが20%以下 (3日目) 割球の大きさが均等 (3日目) 多核細胞化の兆候がない (1、2及び3日目)	割球数が6以上 (3日目) 分裂停止が起きていない (例：分裂が24時間以内に起きている) フラグメンテーションが30%以下 (3日目) 多核細胞化の兆候がない (1、2及び3日目)	割球数が4以上 (3日目) 分裂停止が起きていない (例：分裂が24時間以内に起きている) フラグメンテーションが50%以下 (3日目) 多核細胞化の兆候がない (1、2及び3日目)

※：全ての基準を満たすこととした。3日目に緊密化により割球数が確認できない胚がある場合、その胚を最高品質の胚とした。

### 5日目胚の総合的な質の評価カテゴリー

採卵後5日目における胚盤胞の質の評価は、3項目（拡張胚盤胞及び孵化状態、内細胞塊、栄養外胚葉）から成る。採点法は、Gardner&Schoolcraft<sup>53)</sup> の分類に基づいた。なお、海外第Ⅲ相試験ESTHER-1及び国内第Ⅲ相試験STORKでは、内細胞塊及び栄養外胚葉に関してDの分類を追加した。

・拡張胚盤胞及び孵化状態の評価は、以下の一つを選択した。

1. 胞胚腔が胚容積の半分未満の初期胚盤胞
2. 胞胚腔が胚容積の半分以上の胚盤胞
3. 胞胚腔が胚を完全に満たす胚盤胞
4. 胞胚腔の容積が初期胚よりも大きくなり、透明帯が菲薄化した拡張胚盤胞
5. 栄養外胚葉が透明帯から脱出し始めている孵化中胚盤胞
6. 胚盤胞が完全に透明帯から脱出した孵化が完了した胚盤胞

拡張胚盤胞及び孵化状態が3～6の胚盤胞については、内細胞塊及び栄養外胚葉のグレードを評価した。

・内細胞塊の評価は、以下の一つを選択した

- A. 細胞同士が密で細胞数が多い
- B. 細胞同士の密着が疎で細胞数が少ない
- C. 細胞数がほとんど認められない
- D. 変性している又は内細胞塊が認められない

注) 国内第Ⅱ相試験000124及び海外第Ⅱ相試験000009ではA～C、国内第Ⅲ相試験STORK、海外第Ⅲ相試験ESTHER-1及びESTHER-2ではA～Dで評価した。

・栄養外胚葉の評価は、以下の一つを選択した

- A. 細胞数が多く、密な上皮を形成している
- B. 細胞数が少なく、疎な上皮を形成している
- C. 細胞が非常に少なく、大きい
- D. 変性している又は細胞が非常に大きい

注) 国内第Ⅱ相試験000124及び海外第Ⅱ相試験000009ではA～C、国内第Ⅲ相試験STORK、海外第Ⅲ相試験ESTHER-1及びESTHER-2ではA～Dで評価した。

5日目の総合的な胚盤胞の質

5日目の総合的な胚盤胞の質は、拡張及び孵化状態に基づいて評価し、拡張胚盤胞及び孵化状態が3～6の胚盤胞については、内細胞塊のグレード及び栄養外胚葉のグレードを評価した。

### 子宮内膜症の進行期分類

米国生殖医学会（ASRM）分類改訂版による診断<sup>29)</sup>

病巣		～1cm	1～3cm	3cm～	
腹膜	表在性	1	2	4	
	深在性	2	4	6	
卵巣	右	表在性	1	2	4
		深在性	4	16	20
	左	表在性	1	2	4
		深在性	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		一部		完全	
		4		40	

癒着		～1/3	1/3～2/3	2/3～	
卵巣	右	フィルム様	1	2	4
		強固	4	8	16
	左	フィルム様	1	2	4
		強固	4	8	16
卵管	右	フィルム様	1	2	4
		強固	4*	8*	16
	左	フィルム様	1	2	4
		強固	4*	8*	16

\*：卵管采が完全に閉塞している場合は16点とする。

ステージⅠ：1～5点、ステージⅡ：6～15点、ステージⅢ：16～40点、ステージⅣ：41点以上

