# 1.8 添付文書（案）

# 目次

**1.8.1　添付文書（案）....4**
**1.8.2　効能・効果の設定根拠....9**
1.8.2.1　効能又は効果（案）....9
1.8.2.2　効能又は効果（案）の設定根拠....9
1.8.2.2.1　効能又は効果に関連する注意（案）....10
1.8.2.2.2　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠....10
**1.8.3　用法・用量の設定根拠....10**
1.8.3.1　用法及び用量（案）....10
1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠....11
1.8.3.2.1　用法....11
1.8.3.2.2　用量....11
1.8.3.2.3　用法及び用量に関連する注意（案）....19
1.8.3.2.4　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠....19
**1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠....20**
1.8.4.1　警告....20
1.8.4.1.1　警告（案）....20
1.8.4.1.2　警告（案）の設定根拠....20
1.8.4.2　禁忌（次の患者には投与しないこと）....20
1.8.4.2.1　禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）....20
1.8.4.2.2　禁忌（次の患者には投与しないこと）の設定根拠....21
1.8.4.3　重要な基本的注意....21
1.8.4.3.1　重要な基本的注意（案）....21
1.8.4.3.2　重要な基本的注意（案）の設定根拠....22
1.8.4.4　特定の背景を有する患者に関する注意....23
1.8.4.4.1　合併症・既往歴等のある患者（案）....23
1.8.4.4.2　合併症・既往歴等のある患者（案）の設定根拠....24
1.8.4.4.3　妊婦（案）....24
1.8.4.4.4　妊婦（案）の設定根拠....24
1.8.4.4.5　授乳婦（案）....24
1.8.4.4.6　授乳婦（案）の設定根拠....25
1.8.4.5　副作用....25
1.8.4.5.1　重大な副作用（案）....25
1.8.4.5.2　重大な副作用（案）の設定根拠....25
1.8.4.5.3　その他の副作用（案）....25
1.8.4.5.4　その他の副作用（案）の設定根拠....25
1.8.4.6　適用上の注意....26
1.8.4.6.1　薬剤投与時の注意（案）....26
1.8.4.6.2　薬剤投与時の注意（案）の設定根拠....26
1.8.4.6.3　薬剤交付時の注意（案）....26
1.8.4.6.4　薬剤交付時の注意（案）の設定根拠....26
1.8.4.7　その他の注意....27

1.8.4.7.1　臨床使用に基づく情報（案）.....27
1.8.4.7.2　臨床使用に基づく情報（案）の設定根拠.....27

**1.8.5　参考文献.....28**

### 1.8.1 添付文書（案）

FERRING PHARMACEUTICALS

**最新の添付文書を参照すること**

2021年1月作成（Ver. 3）

貯　　法：凍結を避け2～8℃で保存
有効期間：3年

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®皮下注12μgペン
# レコベル®皮下注36μgペン
# レコベル®皮下注72μgペン

REKOVELLE® PEN for S.C. Injection 12μg/36μg/72μg

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 872413 |

| | 12 μg | 36 μg | 72 μg |
|---|---|---|---|
| 承認番号 | – | – | – |
| 販売開始 | – | | |

生物由来製品
処方箋医薬品注)

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

**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]**

**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化を促すことがある。］
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］

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 1シリンジ中 | | レコベル皮下注12μgペン（0.36mL中） | レコベル皮下注36μgペン（1.08mL中） | レコベル皮下注72μgペン（2.16mL中） |
|---|---|---|---|---|
| ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え） | | 12μg | 36μg | 72μg |
| 添加剤 | フェノール | 1.8mg | 5.4mg | 10.8mg |
| | ポリソルベート20 | 0.0018mg | 0.0054mg | 0.0108mg |
| | L-メチオニン | 0.36mg | 1.1mg | 2.2mg |
| | 硫酸ナトリウム水和物 | 11.4mg | 34.3 mg | 68.6mg |
| | リン酸水素ナトリウム水和物 | 0.10mg | 0.31mg | 0.62mg |
| | リン酸 | 適量 | 適量 | 適量 |
| | 水酸化ナトリウム | 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。

### 3.2 製剤の性状

| 剤形 | 注射剤（上記成分をシリンジに充てんしたペン型注入器付き注射剤） |
|---|---|
| 性状 | 無色澄明の液 |
| pH | 6.0～7.0 |
| 浸透圧比（生理食塩液に対する比） | 0.9～1.2 |

## 4. 効能又は効果

**生殖補助医療における調節卵巣刺激**

## 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当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]

## 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6μgを下回る場合は6μgを、12μgを上回る場合は12μg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 |
| | μg | μg/kg（体重） | | | | | | | | | |

## 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。
ng/mL×7.14＝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 |
| | μg | μg/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兆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。

## 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[1)]。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 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。

### 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]

### 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。

## 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。

### 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]

### 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、腟出血、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 | |

## 14. 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、使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。

## 15. その他の注意

### 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[2)3)]。しかしながら近年の疫学的調査では、ゴナドトロピンによる治療と腫瘍の発生の因果関係はないことが報告されている[4)5)]。

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[6)7)8)]。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

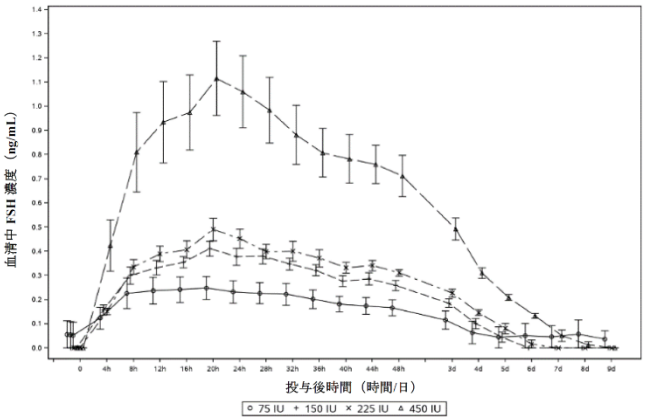
日本人健康成人女性（内因性 FSH 抑制下）を対象に本剤 75、150、225 及び 450IU（4.5、9.0、13.5 及び 27.0μg[注)]）を単回皮下投与した際の薬物動態パラメータ及び血清中 FSH 濃度推移は以下のとおりであった。

日本人女性において本剤 75～450IU（4.5～27.0μg[注)]）の範囲における FSH 曝露量は投与量に比例して増加した[9)]。

薬物動態パラメータ（単回皮下投与）

| 薬物動態パラメータ | 75IU (4.5μg) N=6 | 150IU (9.0μg) N=6 | 225IU (13.5μg) N=5 | 450IU (27.0μg) N=6 |
|---|---|---|---|---|
| AUC (ng・h/mL) [a] | 14±6 | 30±6 | 36±6 | 82±18 |
| $C_{max}$ (ng/mL) [a] | 0.2±0.1 | 0.4±0.1 | 0.5±0.1 | 1.1±0.4 |
| $t_{max}$ (h) [b] | 18 (8-20) | 20 (12-24) | 20 (20-32) | 20 (20-24) |
| $t_{½}$ (h) [a] | 37.5±12.9 | 36.8±4.8 | 40.3±2.2 | 42.9±11.3 |

a：平均値±標準偏差、b：中央値（最小値、最大値）、N（例数）




平均値±標準誤差

外国人健康成人女性（内因性 FSH 抑制下）を対象に本剤 225IU（13.5μg[注)]）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 $C_{max}$ 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、それぞれ 1.74〔90%CI（1.37, 2.21）〕及び 1.60〔90%CI（1.38, 1.86）〕であった[10)]。

### 16.2 吸収

健康成人女性に本剤 225IU（13.5μg[注)]）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）[11)]。

### 16.3 分布

健康成人女性に本剤 225IU（13.5μg[注)]）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）[11)]。

### 16.5 排泄

健康成人女性に本剤 225IU（13.5μg[注)]）を静脈内投与した際の全身クリアランスは 0.3L/h であり、尿中の未変化体排泄率は投与量の 9.4%であった（外国人データ）[11)]。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 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、投与前の eGFR 値は血清 FSH 濃度に大きな影響を及ぼさなかった[12)]。

#### 16.6.2 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、投与前の肝機能検査値（ALT、AST、ビリルビン）は、血清 FSH 濃度に大きな影響を及ぼさなかった[12)]。

注）これらの試験に用いた製剤の規格は質量単位（μg）でないが、本剤の承認用量である質量単位（μg）に換算した用量を参考情報として併記した。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 $C_{max}$ 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（μg）で適切に投与すること。［16.1 参照］

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験

生殖補助医療を受ける 20～40 歳の日本人女性を対象に、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト法（GnRH アンタゴニスト法）による調節卵巣刺激を用いた、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、並行群間比較試験を実施した。本剤投与群の被験者（170 例、平均 34.2 歳）は、血清 AMH 値及び体重に基づき 6～12μg の範囲で決定用量（刺激期間を通じて固定）が投与された。フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）投与群の被験者（177 例、平均 34.0 歳）は、開始用量を 150IU とし（最初の 5 日間は固定）、その後は各被験者の反応に基づき 75～375IU の範囲で調節（調節幅は 75IU）した用量が投与された。卵胞成熟の誘起の基準に達した時点で、尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）5000IU を投与し、卵胞成熟の誘起を行い採卵した。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た（非劣性マージン -3.0）。また採卵後、体外受精（IVF）あるいは卵細胞質内精子注入法（ICSI）により受精させ、胚盤胞を 1 つ移植し、臨床妊娠率[注1)]を評価した結果、本剤投与群は 25.3%（43/170 例）、フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）投与群は 23.7%（42/177 例）であった。卵巣過剰刺激症候群の有害事象の発現率は、本剤投与群は 11.2%（19/170 例）、フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）投与群は 19.8%（35/177 例）であった。本剤投与群の副作用発現率は 18.8%（32/170 例）であり、主な副作用は卵巣過

剰刺激症候群 10.6%（18/170 例）、卵巣腫大 2.9%（5/170 例）及び骨盤液貯留 2.4%（4/170 例）であった [13]。

| | 本剤<br>（N=170） | フォリトロピン ベータ<br>（N=177） | 差<br>［95%信頼区間］ |
|---|---|---|---|
| 採卵数 | 9.3±5.4 | 10.5±6.1 | -1.2<br>[-2.3; -0.1] |

平均値±標準偏差

注 1）治験薬を投与した被験者における胚移植後 5～6 週に少なくとも 1 つの胎嚢を認めた被検者の割合

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

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 [14]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）
Follitropin delta（Genetical recombination）

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、β-ガラクトシド α-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 α サブユニット及び 111 個のアミノ酸残基からなる β サブユニットから構成される糖タンパク質（$C_{975}H_{1493}N_{267}O_{305}S_{26}$；分子量：約 34,000）である。

性　状：無色澄明又は僅かに混濁した液である。

## 20. 取扱い上の注意

20.1 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。

20.2 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］

## 22. 包装

〈レコベル®皮下注 12μg ペン〉
1 本／箱
〈レコベル®皮下注 36μg ペン〉
1 本／箱
〈レコベル®皮下注 72μg ペン〉
1 本／箱

## 23. 主要文献


1) 石原理：日本産科婦人科学会雑誌, 71(11), 2019; 2509-73
2) Parazzini F., et al.: Gynecol.Oncol., 1998; 68, 226
3) Burkman R.T., et al.: Fertil.Steril., 2003; 79, 844
4) Jensen A., et al.: Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 2007; 16, 1400
5) Rupinder K.R., et al.: The Medical Journal of Malaysia, 2006; 61, 132
6) Hansen, M. et al.: N. Engl. J. Med. 2002; 346, 7257
7) Bonduelle, M. et al.: Hum . Reprod. 2002;17, 671
8) Peschka, B. et al.: Hum. Reprod. 1999; 14, 2257
9) 社内資料：国内第 I 相試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.2）
10) 社内資料：海外第 I 相試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.4）
11) 社内資料：海外第 I 相試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1）
12) 社内資料：日本人母集団薬物動態解析（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2）
13) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.7）
14) Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of the Therapeutics, 2018; 803-31


## 24. 文献請求先及び問い合わせ先


フェリング・ファーマ株式会社　くすり相談室
〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目 3 番 17 号
虎ノ門 2 丁目タワー
フリーダイヤル：0120-093-168　Fax：03-3596-1107


## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元（輸入）


FERRING PHARMACEUTICALS フェリング・ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目 3 番 17 号

### 1.8.2　効能・効果の設定根拠

#### 1.8.2.1　効能又は効果（案）

生殖補助医療における調節卵巣刺激

#### 1.8.2.2　効能又は効果（案）の設定根拠

FE 999049（以下、本剤）であるホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）は、ヒト由来宿主細胞株（ヒト胚性網膜芽細胞）で発現させた新規の遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（rFSH）である。FSH は下垂体前葉で産生され、体循環に分泌されるヘテロ二量体の糖タンパクであり、女性の体内で卵胞の発育と成熟を促進することが知られ、国内ではチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株由来の FSH であるゴナールエフ（ホリトロピン　アルファ）が、「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を効能又は効果として承認されている。なお、同じ CHO 細胞株由来の FSH であるフォリスチム（フォリトロピンベータ）も「複数卵胞発育のための調節卵巣刺激」を効能又は効果として承認されていたが、2018 年に製造販売が中止された（経過措置期間 2018 年 4 月 1 日～2019 年 3 月 31 日）。

海外において、本剤は体外受精（IVF）又は卵細胞質内精子注入法（ICSI）などの生殖補助医療（ART）を受ける女性の複数卵胞発育のための調節卵巣刺激（COS）を効能・効果とし、既存治療に対する新たな治療の選択肢として提供されている。

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（既存治療と比べ卵巣過剰刺激症候群のリスクを低減）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。なお、極端な卵巣反応とは、移植可能な胚盤胞を採取できないリスクを有する卵巣予備能の低い患者における採卵数 4 個未満の場合、及び卵巣過剰刺激症候群のリスク又は予防的介入が必要である卵巣予備能の高い患者における採卵数 15 個以上又は 20 個以上の場合を指す。

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 μg/日、最大 12 μg/日）を用いた、フォリトロピンベータ対照、無作為化、評価者盲検、並行群間比較試験（国内第Ⅲ相試験 000273）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。また、試験期間中に安全性が問題となる事象は認められず、本剤群の卵巣過剰刺激症候群の発現率はフォリトロピンベータ群と比較して統計的に有意に少なかった。

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 μg/日）を用いた、ホリトロピン　アルファ対照、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　アルファに対する非劣性がそれぞれ検証された。試験期間中に安全性が問題となる事象は認められず、本剤群の卵巣過剰刺激症候群の発現率はホリトロピン　アルファ群と比較して少なかった。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予定される効能又は効果を「生殖補助医療における調節卵巣刺激」と設定した。

なお、フェリング社は、2016 年 12 月に欧州委員会から本剤の製造販売承認を取得し、その後、オーストラリア、ブラジル、カナダ、メキシコ、香港等でも承認され、2020 年 11 月現在、世界 60 ヵ国以上の国と地域で承認を得ている。本剤の効能又は効果はいずれの国・地域においても類似したものであり、下記に欧州で承認された効能又は効果を示す。

“Controlled ovarian stimulation for the development of multiple follicles in women undergoing assisted reproductive technologies (ART) such as an in vitro fertilisation (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycle”

#### 1.8.2.2.1　効能又は効果に関連する注意（案）

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当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。

#### 1.8.2.2.2　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

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。

### 1.8.3　用法・用量の設定根拠

#### 1.8.3.1　用法及び用量（案）

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 μg を下回る場合は 6 μg を、12 μg を上回る場合は 12 μg 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 |
| | μg | μg/kg（体重） | | | | | | | | | |

#### 1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠

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。

##### 1.8.3.2.1　用法

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、更に本剤の皮下投与の高い絶対的バイオアベイラビリティが確認されていること、並びに国内外の第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 000273 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。

##### 1.8.3.2.2　用量

###### 1.8.3.2.2.1　第Ⅱ相試験 用量反応の検討

**国内第Ⅱ相試験 000124**

国内第Ⅱ相試験 000124 では、IVF/ICSI を受ける日本人女性 158 例を対象に、スクリーニング時の血清 AMH 値（低 AMH 層：血清 AMH 値 5.0～14.9 pmol/L、高 AMH 層：血清 AMH 値 15.0～44.9 pmol/L）を層別因子として無作為割付けし、本剤 6、9、12 μg/日、又はフォリトロピンベータ（フォリスチム）150 IU/日を投与した。刺激期間中は、全投与群で固定用量を投与した。

その結果、本剤 6、9、12 μg 又はフォリスチム 150 IU の平均採卵数はそれぞれ 7.0、9.1、11.6 個及び 11.0 個であり、本剤 5.2～12.1 μg 投与時の平均採卵数に統計的に有意な用量反応関係が認められた（$p<0.001$）。また、各 AMH 層においても用量反応関係が認められた（高 AMH 層 $p<0.001$、低 AMH 層 $p<0.001$）。本剤のいずれの用量においても、低 AMH 層の平均採卵数は高 AMH 層と比べ少なく、本剤の用量の増加と共に、低 AMH 層及び高 AMH 層間の採卵数の差が大きくなる傾向が認められた。

有害事象の発現率は本剤 6、9、12 μg 群及びフォリスチム群でそれぞれ、62.2%（23/37 例）、60.0%（24/40 例）、67.5%（27/40 例）及び 58.5%（24/41 例）であり、有害事象の発現率に投与群間の差は認められなかった。卵巣過剰刺激症候群の発現率は、本剤群及びフォリスチム群でそれぞれ 13.5%（5/37 例）、7.5%（3/40 例）、17.5%（7/40 例）及び 22.0%（9/41 例）であり、本剤 12 μg 群及びフォリスチム群の卵巣過剰刺激群の発現率が高かった。

**海外第Ⅱ相試験 000009**

海外第Ⅱ相試験 000009 では、IVF/ICSI を受ける非日本人を女性 265 例を対象に、スクリーニング時の血清 AMH 値（低 AMH 層：血清 AMH 値 5.0～14.9 pmol/L、高 AMH 層：血清 AMH 値 15.0～44.9 pmol/L）を層別因子として無作為割付けし、本剤 5.2、6.9、8.6、10.3、12.1 μg/日、又はホリトロピン　アルファ（ゴナールエフ）11 μg/日（150 IU/日）を投与した。国内第Ⅱ相試験 000124 と同様に、全刺激期間を通じ全投与群で固定用量を投与した。

その結果、本剤 5.2、6.9、8.6、10.3、12.1 μg 又はゴナールエフ 11 μg の平均採卵数はそれぞれ 5.2、7.9、9.2、10.5、12.2 個及び 10.4 個であり、本剤 5.2～12.1 μg 投与時の平均採卵数に統計的に有意な用量反応関係が認められた（$p<0.001$）。また、各 AMH 層においても用量反応関係が認められた（高 AMH 層 $p<0.001$、低 AMH 層 $p<0.001$）。本剤のいずれの用量群においても、低 AMH 層の平均採卵数は高 AMH 層と比べ少なく、本剤の用量の増加と共に低 AMH 層及び高 AMH 層間の採卵数の差が大きくなる傾向が認められた。

有害事象の発現率は、本剤群及びゴナールエフ群でそれぞれ、40%（17/42 例）、49%（22/45 例）、45%（20/44 例）、57%（25/44 例）、40%（19/47 例）及び 28%（12/43 例）であり、本剤群の有害事象の発現率はゴナールエフ群と比較し高い傾向が認められたが、本剤の用量との明らかな関係は認められなかった。また、卵巣過剰刺激症候群の発現率は、本剤群及びゴナールエフ群でそれぞれ 0%（0/42 例）、2%（1/45 例）、2%（1/44 例）、2%（1/44 例）、4%（2/47 例）及び 0%（0/43 例）であり、いずれの群も本剤群の卵巣過剰刺激症候群の発現率は低かった。

以上より、IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける非日本人女性における本剤 5.2～12.1 μg の有効性及び安全性、並びに日本人女性における本剤の 6～12 μg の有効性及び安全性が確認された。また、国内及び海外第Ⅱ相試験の 2 試験で本剤と採卵数に有意な用量反応関係が示され、その用量反応関係は、日本人と非日本人で同様であった。さらに、国内及び海外第Ⅱ相試験 2 試験のいずれの用量群においても、平均採卵数は、低 AMH 層が高 AMH 層より低く、これらの 2 試験のいずれにおいても、血清 AMH 値は卵巣反応の優れた予測因子であることが確認された。

#### 1.8.3.2.2.2　母集団薬物動態／薬力学解析による個別化用量の設定

本剤の個別化用量は、本剤の用量反応性を検討した海外第Ⅱ相試験 000009 を用いて設定され、その個別化用量の有効性及び安全性について海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で前向きに評価した。その後、日本人の IVF/ICSI を受ける女性に対する個別化用量の適切性を国内第Ⅱ相試験 000124 の結果に基づく母集団薬物動態／薬力学解析により再評価し、日本人に対する個別化用量の有効性及び安全性を、国内第Ⅲ相試験 000273 で前向きに評価した。

本剤の用量又は曝露量と採卵数との関連性のモデルを構築するために、母集団薬物動態／薬力学解析を実施した。本剤の個別化用量は以下のとおり検討した。

1) 海外第Ⅱ相試験 000009 に基づく採卵数を指標とした薬力学モデルの構築。用量反応モデル、曝露応答モデルを考慮した。

2) 臨床的検討に基づく調節卵巣刺激における目標採卵数の設定

3) 調節卵巣刺激における目標採卵数に関連した治療効果の改善を得るために必要な本剤の個別化用量の特定

4) 日本人の IVF/ICSI を受ける女性における本剤の個別化用量の妥当性評価

**採卵数を指標とした薬力学モデルの構築**

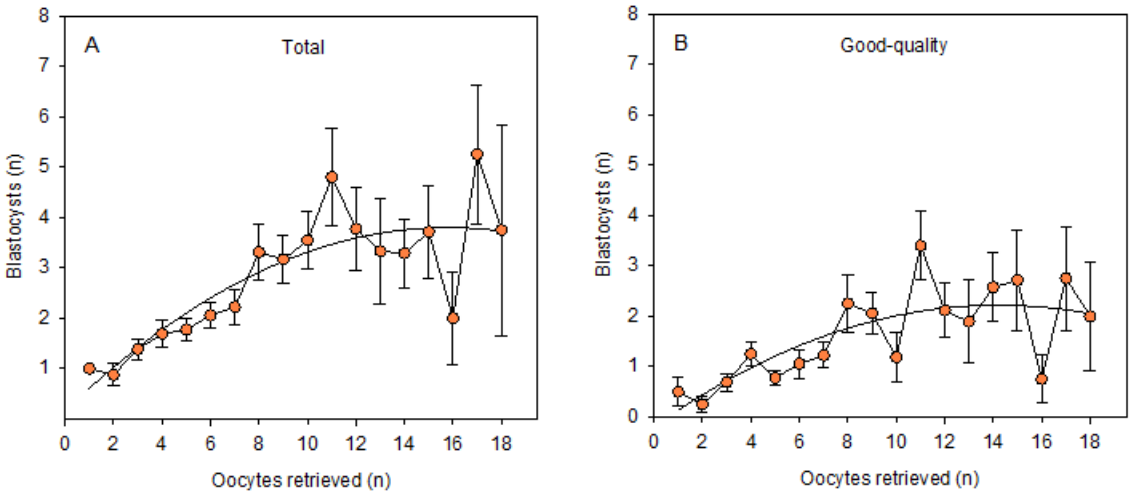
海外第Ⅱ相試験 000009 で得られた結果に基づき、採卵数を指標として、本剤の体重補正後の用量並びにゴナドトロピンの卵巣反応バイオマーカー〔ベースラインの FSH、AMH、インヒビン B、胞状卵胞数（AFC）〕及び年齢に関する用量反応モデルを構築した。その結果、卵巣反応のバイオマーカーのうち、血清 AMH 値が採卵数の予測因子として最適であり、血清 AMH 値を当該モデルへあてはめた場合は、他に影響を及ぼす予測因子は認められなかった。また、海外第Ⅱ相試験 000009 において、卵巣反応に対する体重の影響を検討した結果、本剤 5.2 µg/日群では体重 48.0～55.0 kg（最低四分位）の被験者の採卵数は 7.4 個、体重 68.5～95.2 kg（最高四分位）の被験者で 3.2 個であったように、血清 AMH 値に加え、体重の卵巣反応に対する影響が認められた。体重増加に伴い血清 FSH 濃度は低下し、一貫した体重の影響が確認された。体重の卵巣反応への影響は、本剤の低用量投与時では臨床的に意味があるものであったが、用量増加に伴い影響は低下し、12.1 µg/日群における体重の影響は臨床的に意味があるものではなかった。以上、用量反応モデルにおける検討において、採卵数は体重補正後の用量の増加に伴い増加し、また固定用量では血清 AMH 値の増加に伴い増加することが確認された。

さらに、海外第Ⅱ相試験 000009 では採卵数と AUC の関連性について評価するため、曝露応答モデルを構築した。その結果、曝露応答モデルにおいて AUC は採卵数の予測因子ではなかった。FSH 曝露量に起因する採卵数の変動の多くの部分が、体重補正後の用量で説明可能であることがその理由として考えられた。

**目標とする卵巣反応の設定**

妊娠達成には最適な採卵数及びその範囲があると考えられ、本剤の個別化用量による適切な卵巣反応は、採卵数 8～14 個、平均で 11 個とした。目標採卵数の最低値及び最高値である 8～14 個について検討した内容を以下に要約した。

図 1.8- 1 は、海外第Ⅱ相試験 000009 で観測された採卵数と胚盤胞数の総数並びに質についての関連性を示す。採卵数が 8 個未満の被験者層が影響し、これらのパラメータ間に有意な相関（$p<0.001$）が認められたが、採卵数が 8 個以上増加した場合では、胚盤胞数の増加は緩やかであった。




胚盤胞の総数（左図）及び良質の胚盤胞数（右図）
平均±標準誤差（SE）、曲線は 2 次多項式への適合を表す。
［000009 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-4 Figure 26］

**図 1.8- 1　　採卵数及び胚盤胞数の関連性：海外第Ⅱ相試験 000009**

一方、採卵数は、卵巣過剰刺激症候群のリスクと直接関係があり、採卵数 20 個以上の被験者における中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、採卵数 7～15 個の被験者と比べ 20 倍高かったことが示されている。また、採卵数が 15 個を超える卵巣反応では、卵巣過剰刺激症候群のリスクが上昇することも報告されている。

本剤の開始用量は個別化されるため、刺激期間に用量を調節せず固定用量とした。なお、卵巣反応不良を予測し、投与開始 5 日以降にゴナドトロピンの用量を増加しても、卵巣反応不良の回復が見られないことが複数の試験で示されている。

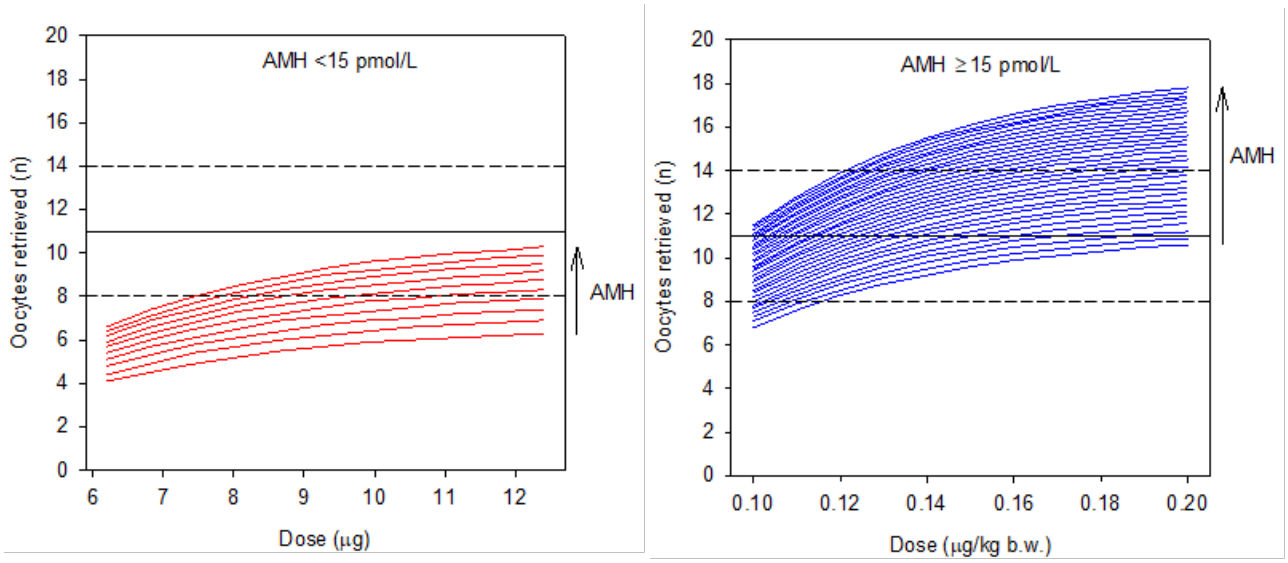
**本剤の個別化用量の特定**

本剤の至適用量を選択するため、様々な用量についてモデルを用いて採卵数を予測した。

低 AMH 層及び高 AMH 層において本剤の各用量投与時に推定される採卵数を図 1.8- 2 に示す。本剤の用量は、低 AMH 層で µg 単位、高 AMH 層では µg/kg 単位で示しているが、本剤の低用量投与時では、体重の卵巣反応への影響は臨床的に重要であるが、用量増加に伴いその影響は徐々に低下し、12.1 µg 投与時では体重の影響が認められなかったことを反映するものである。。様々な臨床的検討も踏まえ、本剤の個別化用量は、採卵数 8～14 個（平均 11 個）が得られる可能性が最も高い用量を設定した。

低 AMH 層（血清 AMH 値 5～14 pmol/L）では、平均 11 個の採卵を達成する至適用量は 12 µg であった。血清 AMH 値 5～14 pmol/L の場合、用量増加に伴う採卵数の増加を示す曲線の傾きは緩やかであり、用量の採卵数への影響は限定的であった。これは、最近の文献報告とも一致しており、当該文献では、卵巣反応不良と予測される患者において、ある一定以上の用量を投与しても必ずしも反応の改善が得られないことが示されている。

高 AMH 層（血清 AMH 値 15～45 pmol/L）では、用量増加に伴う採卵数の増加を示す曲線の傾きはより大きく、わずかな用量増加でも採卵数に影響を及ぼすことが示された。さらに、高 AMH 層では、曲線の傾きは高用量域と比べ低用量域で大きく、傾きの大きい低用量域では、広い血清 AMH 値の範囲で採卵数 11 個を達成できる本剤の用量は同一であったが、傾きの小さい高用量域では、同一用量が適用される血清 AMH 値は少なかった。




低 AMH 層（左図、血清 AMH 値 5～14 pmol/L）、高 AMH 層（右図、血清 AMH 値 15～45 pmol/L）
水平の実線は採卵数 11 個を示し、水平の点線は採卵数 8～14 個を示している。
［000009 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-4 Figure 27］

**図 1.8- 2　　低 AMH 層及び高 AMH 層の用量別採卵数**

以上より、海外第Ⅱ相試験 000009 の成績及び採卵数を指標としたモデルに基づき、初回 COS 周期における本剤の推奨用量は患者の血清 AMH 値に基づき設定することとした。また、血清 AMH 値 15 pmol/L 以上の場合は、体重も考慮する必要があると考えられ、初回 COS 周期における本剤の個別化用量を表 1.8- 1 のとおり設定し、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で用いることとした。

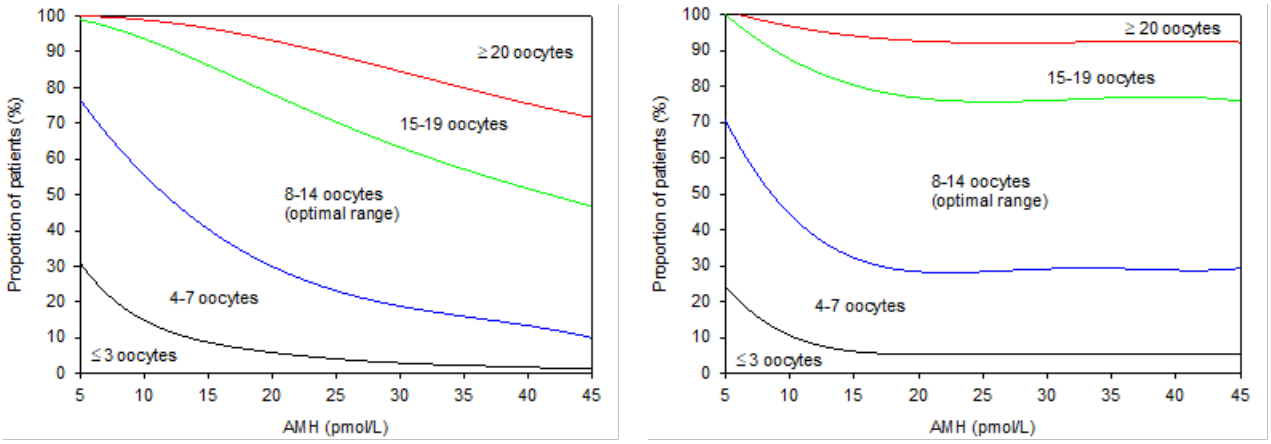
**表 1.8- 1　　本剤の個別化用量：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1**

| 血清 AMH 値（pmol/L） | <15 | 15-16 | 17 | 18 | 19-20 | 21-22 | 23-24 | 25-27 | 28-32 | 33-39 | ≥40 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 用量（µg/kg） | 12 µg | 0.19 | 0.18 | 0.17 | 0.16 | 0.15 | 0.14 | 0.13 | 0.12 | 0.11 | 0.10 |

血清 AMH 値は用量設定前に最も近い整数に四捨五入した。血清 AMH 値 15 pmol/L 未満の 12 µg を除き、用量は µg/kg で示されている。1 日最高用量は 12 µg/日であった。
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 5-1］

なお血清 AMH 値の±15%の変動範囲であれば、採卵数 11 個を目標とした場合のモデルによる検討結果から、ほとんどの患者で±1 個、全ての患者で-1.2～1.3 個の誤差で目標とする採卵数を得ることが可能と予測された。また、血清 AMH 値の変動範囲がより広い場合（±25%）においても、予測される採卵数は、臨床的に許容できる範囲内（血清 AMH 値のほぼ全範囲において-1.5～1.7 個）であると予測された。

血清 AMH 値に基づく推定採卵数別の被験者数の分布をモデルにより予測し、各被験者に予定している個別化用量を投与した場合と全被験者で同一用量を投与した場合で比較した結果を図 1.8- 3 に示す。予定している個別化用量を投与した場合の推定採卵数のシミュレーションによると、採卵数別の被験者の割合の分布は最適であり、本剤の個別化用量により均一な卵巣反応を示した。また、高 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 以上）では、採卵数 20 個以上の患者数の減少が予想され、卵巣反応過剰のリスク低下、それにより卵巣過剰刺激症候群のリスク低下が予想された。




全被験者に本剤 9 µg を投与した場合（左図）、本剤の個別化用量を投与した場合（右図）
［000009 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-4 Figure 29］

**図 1.8- 3　　血清 AMH 値別の卵巣反応の分布シミュレーション：海外第Ⅱ相試験 000009**

## 日本人女性における本剤の個別化用量の妥当性

国内第Ⅱ相試験 000124 に基づき、体重補正後の用量と採卵数並びに FSH 曝露量と採卵数を評価する 2 つの母集団薬力学モデルを構築し、用量反応モデルを用いて、予定する本剤の個別化用量で推定される採卵数の分布に基づき、日本人女性における個別化用量の適切性を前向きに評価した。個別化用量による投与と 9 µg の固定用量による投与について、モデルを用いて獲得採卵数をシミュレーションし比較した。その結果、日本人女性においても、本剤を個別化用量にて投与することにより治療目標を達成し得ることが示された。

表 1.8- 2 に示すとおり、国内第Ⅲ相試験 000273 の用法・用量は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で用いた用量と基本的に同一とした。ただし、国内第Ⅲ相試験では、日本人集団は比較的体重が低い傾向にあり、かつ国内第Ⅱ相試験 000124 で検討した 6～12 µg/日の用量範囲とするため、本剤の 1 日最小用量として 6 µg/日を設定した。

**表 1.8- 2　　本剤の個別化用量：国内第Ⅲ相試験 000273**

| AMH（pmol/L） | <15 | 15-16 | 17 | 18 | 19-20 | 21-22 | 23-24 | 25-27 | 28-32 | 33-39 | ≥40 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| FE 999049<br>1 日固定用量<br>（µg/kg） | 12 µg/日 | 0.19 | 0.18 | 0.17 | 0.16 | 0.15 | 0.14 | 0.13 | 0.12 | 0.11 | 0.10 |

血清 AMH 値は用量設定前に最も近い整数に四捨五入されている。

血清 AMH 値 15 pmol/L 未満の場合の 12 μg/日投与を除き、全用量は μg/kg で示されている。
1 日最低用量は 6 μg/日、1 日最高用量は 12 μg/日である。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 5-1］

また、海外第Ⅱ相試験 000009 に基づく用量反応モデルにおいて予測される卵巣反応（予測値）を国内第Ⅲ相試験 000273 で見られた卵巣反応（観測値）と比較し、日本人に対する本剤の個別化用量の適切性を確認した。

#### 1.8.3.2.2.3　第Ⅲ相臨床試験による個別化用量の検討

**国内第Ⅲ相試験 000273**

IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける日本女性を対象に、本剤の個別化用量を投与した際のフォリスチムに対する採卵数の非劣性を検証することを目的とした、国内第Ⅲ相試験を行った。本剤群は血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量を投与し（6～12 μg）、その後刺激期間中は固定用量とした。フォリスチム群は、開始用量 150 IU としその後反応に応じて用量調整を行った。投与期間は最長 20 日間とした。

主要評価項目である採卵数（平均値±SD）は、本剤群 9.3±5.4 個、フォリスチム群 10.5±6.1 個であり、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-3.0 個を上回り、本剤のフォリスチムに対する非劣性が示された。血清 AMH 値で層別した部分集団解析では、低 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 未満：反応不良のリスク集団）の本剤群及びフォリスチム群の採卵数は、それぞれ 7.2±3.7 個及び 7.0±3.4 個であり、採卵数 4 個未満の被験者の割合はそれぞれ 11.6%及び 12.3%であった。低 AMH 層の被験者の卵巣予備能の低さを考慮すると、必ずしもゴナドトロピンに対する卵巣反応が大幅に増加するとは限らないが、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の低 AMH 層の本剤群において、平均採卵数が統計学的に有意に高かったことは注目に値する。また、本剤は、高 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 以上）の被験者で卵巣反応過剰を軽減することができ、採卵数は、本剤群で 10.8±5.9 個、フォリスチム群で 12.9±6.4 個であり、過剰反応を示した被験者の割合も、本剤群がフォリスチム群と比べ統計学的に有意に低く、採卵数 15 個以上であった被験者の割合は本剤群 22.0%、フォリスチム群 42.0%、採卵数 20 個以上であった被験者の割合はそれぞれ 8.0%及び 19.0%であった。

有害事象の発現割合は、本剤群 42.9%（73/170 例）、フォリスチム群 52.0%（92/170 例）であり、有害事象の発現率において投与群間に大きな差は認められなかった。主な有害事象は、卵巣過剰刺激症候群が本剤群 11.2%（19/170 例）、フォリスチム群 19.8%（35/177 例）、注射部位紅斑（治験薬投与に起因した事象はなし）がそれぞれ 7.6%（13/170 例）及び 8.5%（15/177 例）、生化学的妊娠がそれぞれ 3.5%（6/170 例）及び 5.6%（10/177 例）であった。卵巣過剰刺激症候群の本剤群の発現率はフォリスチム群と比較し低かった。重篤な有害事象はフォリスチム群に 1.1%（2/177 例）認められた卵巣過剰刺激症候群であり、本剤群では認めず、忍容性は良好であった。

また、全卵巣過剰刺激症候群について、全卵巣過剰刺激症候群の発現割合（本剤群 11.2%、フォリスチム群 19.8%）、中等度／重度の全卵巣過剰刺激症候群の発現割合（それぞれ 7.1%及び 14.1%）、早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入の発現割合（それれぞれ 11.8%及び 22.0%）、及び中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入の発現割合（それぞれ 8.2%及び 17.5%）の卵巣過剰刺激症候群に関連する全ての評価項目の発現割合は、本剤群がフォリスチム群より統計学的に有意に低かった。さらに、本剤群では、卵巣過剰刺激症候群により入院に至った被験者は

なかったが、フォリスチム群では、2 例が卵巣過剰刺激症候群により入院し、入院期間の合計は 49 日（それぞれ 16 日及び 33 日）であった。

**海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1**

IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける非日本人女性を対象に、本剤の個別化用量を投与した際のゴナールエフに対する継続妊娠率及び継続着床率における非劣性を検証することを目的とした、海外第Ⅲ相試験を行った。本剤群は血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量を投与し（～12 μg）、その後刺激期間中は固定用量とした。ゴナールエフ群は、開始用量 150 IU としその後反応に応じて用量調整を行った。投与期間は最長 20 日間とした。

主要評価項目である継続妊娠率は本剤群 30.7%、ゴナールエフ群 31.6%、群間差とその 95%CI は-0.9%〔95%CI（-5.9, 4.1）〕であり、移植された全胚盤胞における継続着床率は本剤群 35.2%、ゴナールエフ群 35.8%、群間差とその 95%CI は-0.6%〔95%CI（-6.1, 4.8）〕であった。2 つの主要評価項目ともに群間差（率）の 95%CI の下限値が事前に設定した非劣性マージン 8.0%を大きく上回り、いずれの主要評価項目においてもゴナールエフに対する非劣性が検証された。

また、採卵数においては、本剤群 9.6±5.8 個、ゴナールエフ群 10.1±6.6 個であり、両群に統計学的な有意差は認められなかった。全被験者では、両群の卵巣反応は同程度であったが、AMH 層別では相反する結果が得られ、低 AMH 層では、本剤群はゴナールエフ群と比べ統計学的に有意に採卵数が増加し、それぞれ 7.5±4.6 個及び 6.6±4.1 個であったのに対し、高 AMH 層では統計学的に有意に採卵数が減少し、それぞれ 11.2±6.2 個及び 13.2±6.9 個であった。この卵巣反応の変化は、極端な卵巣反応を示す被験者の減少にも反映されている。低 AMH 層において採卵数が 4 個未満であった被験者の割合は、本剤群がゴナールエフ群と比べ統計学的に有意に低く、それぞれ 11.8%及び 17.9%であった。同様に、高 AMH 層で過剰反応を示した被験者の割合は、本剤群がゴナールエフ群と比べ統計学的に有意に低く、採卵数 15 個以上の被験者の割合はそれぞれ 27.9%及び 35.1%、採卵数 20 個以上の被験者の割合はそれぞれ 10.1%及び 15.6%であった。

有害事象の発現割合は、本剤群 54.6%（363/665 例）、ゴナールエフ群 50.8%（336/661 例）であり、有害事象の発現率において投与群間の差は認められなかった。主な有害事象は、頭痛が本剤群 14.6%（97/665 例）、ゴナールエフ群 13.3%（88/661 例）、処置による疼痛がそれぞれ 7.4%（49/665 例）及び 7.9%（52/661 例）、骨盤痛がそれぞれ 6.9%（46/665 例）及び 6.2%（41/661 例）、骨盤不快感がそれぞれ 5.7%（38/665 例）及び 3.8%（25/661 例）であった。また、卵巣過剰刺激症候群の発現率は、本剤群が 3.5%（23/665 例）、ゴナールエフ群は 4.8%（32/661 例）であり、投与群間で大きな差は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 2.4%（16/665 例）に 17 件、ゴナールエフ群 1.5%（10/661 例）に 12 件認められ、主な重篤な有害事象は卵巣過剰刺激症候群で、その発現割合は本剤群 0.5%（3/665 例）、ゴナールエフ群 0.9%（6/661 例）であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 において、早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入の割合は本剤群がゴナールエフ群と比べ統計学的に有意に低かった（本剤群 2.3%、ゴナールエフ群 4.5%）。国内第Ⅲ相試験 000273 と同様に、対照薬であるゴナールエフの用量は、承認されていた最低開始用量の 150 IU に設定し、刺激期間では治験担当医師の判断により減量が認められていたにも関わらず、本剤群では、卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入の発現割合（それぞれ 5.6%及び 8.0%）、及び中等

度／重度の卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入の発現割合（それぞれ 4.4%及び 6.7%）は統計学的に有意に低かった。本剤群では 2 例が卵巣過剰刺激症候群により入院し、入院期間の合計は 8 日（各 4 日）であった。一方、ゴナールエフ群では 6 例が卵巣過剰刺激症候群により入院し、入院期間の合計は 52 日（2～17 日）であった。

以上より、患者の血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量は、目標となる卵巣反応を確保しつつ極端な卵巣反応を示す患者の割合を低下することが可能であり、IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける非日本人女性及び日本人女性において適切な用法・用量であることが確認された。

#### 1.8.3.2.3　用法及び用量に関連する注意（案）

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。
   ng/mL×7.14＝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 |
| | μg | μg/kg（体重） | | | | | | | | | |

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。

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兆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。

#### 1.8.3.2.4　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

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。

2. ゴ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。

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。

### 1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

非臨床及び臨床試験成績に基づき、企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）並びに類薬（遺伝子組換え卵巣刺激ホルモン製剤、ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン製剤）の「使用上の注意」の記載内容等を参考に設定した。

#### 1.8.4.1　警告

##### 1.8.4.1.1　警告（案）

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。

##### 1.8.4.1.2　警告（案）の設定根拠

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し、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茎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。

#### 1.8.4.2　禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 1.8.4.2.1　禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者［腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。］

3. 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。］

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. 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。］

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。］

7. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

#### 1.8.4.2.2　禁忌（次の患者には投与しないこと）の設定根拠

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. 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す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。

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。

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。

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化を促す可能性があることから設定した。

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。

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。

### 1.8.4.3　重要な基本的注意

#### 1.8.4.3.1　重要な基本的注意（案）

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。

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。

3. 在宅自己注射を行う場合は、患者に投与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。

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。

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。

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。

**1.8.4.3.2　　重要な基本的注意（案）の設定根拠**

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、CCDS 及び類薬の記載に基づき設定した。

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、CCDS 及び類薬の記載に基づき設定した。

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。

4. 卵胞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(1)ことから設定した。

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(2)。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。

6. 多胎妊娠は自然妊娠においても認められるが、卵胞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(3)。

#### 1.8.4.4　特定の背景を有する患者に関する注意

##### 1.8.4.4.1　合併症・既往歴等のある患者（案）

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。

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。

3. 子宮内膜症のある患者

   症状が増悪するおそれがある。

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。

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。

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。

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。

#### 1.8.4.4.2　合併症・既往歴等のある患者（案）の設定根拠

1. 本剤の作用によりエストロゲンの分泌が促進され子宮内膜増殖症の症状が増悪す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）
2. 本剤の作用によりエストロゲンの分泌が促進され子宮筋腫の発育を促進す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）
3. 本剤の作用によりエストロゲンの分泌が促進され子宮内膜症の症状が増悪す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）
4. 本剤の作用によりエストロゲンの分泌が促進され乳癌が再発す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）
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症状が増悪す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）
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(4)、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。
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(2)ことから設定した。

#### 1.8.4.4.3　妊婦（案）

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。

#### 1.8.4.4.4　妊婦（案）の設定根拠

妊娠中の女性への本剤の投与に関して確立された安全性情報はないこと、及び他の遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン製剤における動物実験の情報(5)を踏まえ設定した。

#### 1.8.4.4.5　授乳婦（案）

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。

#### 1.8.4.4.6　　授乳婦（案）の設定根拠

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。

### 1.8.4.5　　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。

#### 1.8.4.5.1　　重大な副作用（案）

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。

#### 1.8.4.5.2　　重大な副作用（案）の設定根拠

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、CCDS 及び類薬の記載に基づき設定した。

#### 1.8.4.5.3　　その他の副作用（案）

| | **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、腟出血、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 | |

#### 1.8.4.5.4　　その他の副作用（案）の設定根拠

本剤の CCDS に記載されている副作用、国内第Ⅲ相試験 000273 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。

#### 1.8.4.6　適用上の注意

##### 1.8.4.6.1　薬剤投与時の注意（案）

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。

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。

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、使用上の注意等を確認すること。

4. 1 本のペン型注入器を複数の患者に使用しないこと。

##### 1.8.4.6.2　薬剤投与時の注意（案）の設定根拠

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。

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。

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。

##### 1.8.4.6.3　薬剤交付時の注意（案）

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。
- 保管時はキャップを付けること。

##### 1.8.4.6.4　薬剤交付時の注意（案）の設定根拠

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。

### 1.8.4.7　その他の注意

#### 1.8.4.7.1　臨床使用に基づく情報（案）

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。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。

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。

#### 1.8.4.7.2　臨床使用に基づく情報（案）の設定根拠

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(6) (7)、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(8) (9)、その旨も説明した。

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(10) (11) (12)。

### 1.8.5 参考文献

(1) Wang JX, Norman RJ, Wilcox AJ. Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology. Hum. Reprod. 2004; 19(2): 272-7.

(2) Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. Obstet Gynecol 2006; 107: 595-604.

(3) Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW, Tasca RJ. Infertility, Assisted Reproductive Technology, and Adverse Pregnancy Outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. Obstetrics & Gyn. 2007 Apr; 109(4): 967-77.

(4) Chan WS, Dixon ME. The “ART” of thromboembolism: A review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. Thrombosis Research. 2008; 121: 713-26.

(5) Bussi R., et al.: Jpn Pharmacol Ther 1995; 23: 1953-1977

(6) Fabio Parazzini, Eva Negri, Carlo La Vecchia,Simona Moroni, Anna Polatti, Francesca Chiaffarino, et al. Treatment for Fertility and Risk of Ovarian Tumors of Borderline Malignancy. GYNECOLOGIC ONCOLOGY.1998;68:226-228.

(7) Ronald T. Burkman, M.D.,a Mei-Tzu C. Tang, Ph.D.,b Kathleen E. Malone, Ph.D.,b Polly A, et al. Infertility drugs and the risk of breast cancer: findings from the National Institute of Child Health and Human Development Women’s Contraceptive and Reproductive Experiences Study. FERTILITY AND STERILITY.2003 April;79(4):844-851.

(8) Jensen A., et al.: Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 2007; 16, 1400

(9) Rupinder K.R., et al.: The Medical Journal of Malaysia, 2006; 61, 132

(10) Michèle Hansen, M.P.H., Jennifer J. Kurinczuk, M.D., Carol Bower, M.B., B.S., Ph.D., Sandra Webb, Ph.D. The Risk of Major Birth Defects after Intracytoplasmic Sperm Injection and in Vitro Fertilization. N Engl J Med. 2002; 346:725-730.

(11) Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). Hum. Reprod. 2002 Mar;17(3):671-94.

(12) B.Peschka, J.Leygraaf, K.van der Ven, M.Montag, B.Schartmann, R.Schubert, et al. Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. Hum. Reprod.1999;14(9):2257-2263.

# 1.9 一般的名称に係る文書

## 目次

**1.9.1 医薬品一般的名称 (JAN).....3**

**1.9.2 国際一般名 (INN).....3**

別添 1　平成 30 年 10 月 25 日付け薬生薬審発第 1025 第 3 号

別添 2　WHO Drug Information, Vol. 29, No. 3, 2015, Recommended INN: List 74

### 1.9.1　医薬品一般的名称 (JAN)

平成 30 年 10 月 25 日付け薬生薬審発第 1025 第 3 号により、以下のとおり通知された。

登録番号：29-4-B12

JAN（日本名）ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）Follitropin Delta (Genetical Recombination)

### 1.9.2　国際一般名 (INN)

WHO Drug Information, Vol. 29, No. 3, 2015, Recommended INN: List 74 の 399-400 頁に、以下のとおり収載された。

follitropin delta

薬生薬審発 1025 第 3 号
平成 30 年 10 月 25 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添１のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

また、「医薬品の一般的名称について」（平成8年6月25日薬研第24号厚生省薬務局研究開発振興課長通知）の別表２中、登録番号8-3-2の記載内容及び「我が国における医薬品の一般的名称の変更について」（平成30年9月4日薬生薬審発0904第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）の別紙２中、No.40の記載内容について、別添２のとおり変更するので併せて御留意願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（別表 1）INN との整合性が図られる可能性のあるもの
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 1）

登録番号　30-1-A2
JAN（日本名）：インコボツリヌストキシンA
JAN（英　名）：IncobotulinumtoxinA

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖 PFVNKQFNYK DPVNGVDIAY IKIPNAGQMQ PVKAFKIHNK IWVIPERDTF

TNPEEGDLNP PPEAKQVPVS YYDSTYLSTD NEKDNYLKGV TKLFERIYST

DLGRMLLTSI VRGIPFWGGS TIDTELKVID TNCINVIQPD GSYRSEELNL

VIIGPSADII QFECKSFGHE VLNLTRNGYG STQYIRFSPD FTFGFEESLE

VDTNPLLGAG KFATDPAVTL AHELIHAGHR LYGIAINPNR VFKVNTNAYY

EMSGLEVSFE ELRTFGGHDA KFIDSLQENE FRLYYYNKFK DIASTLNKAK

SIVGTTASLQ YMKNVFKEKY LLSEDTSGKF SVDKLKFDKL YKMLTEIYTE

DNFVKFFKVL NRKTYLNFDK AVFKINIVPK VNYTIYDGFN LRNTNLAANF

NGQNTEINNM NFTKLKNFTG LFEFYKLLCV RGIITSK

H鎖 ALNDLCIKVN NWDLFFSPSE DNFTNDLNKG EEITSDTNIE AAEENISLDL

IQQYYLTFNF DNEPENISIE NLSSDIIGQL ELMPNIERFP NGKKYELDKY

TMFHYLRAQE FEHGKSRIAL TNSVNEALLN PSRVYTFFSS DYVKKVNKAT

EAAMFLGWVE QLVYDFTDET SEVSTTDKIA DITIIIPYIG PALNIGNMLY

KDDFVGALIF SGAVILLEFI PEIAIPVLGT FALVSYIANK VLTVQTIDNA

LSKRNEKWDE VYKYIVTNWL AKVNTQIDLI RKKMKEALEN QAEATKAIIN

YQYNQYTEEE KNNINFNIDD LSSKLNESIN KAMININKFL NQCSVSYLMN

SMIPYGVKRL EDFDASLKDA LLKYIYDNRG TLIGQVDRLK DKVNNTLSTD

IPFQLSKYVD NQRLLSTFTE YIKNIINTSI LNLRYESNHL IDLSRYASKI

NIGSKVNFDP IDKNQIQLFN LESSKIEVIL KNAIVYNSMY ENFSTSFWIR

IPKYFNSISL NNEYTIINCM ENNSGWKVSL NYGEIIWTLQ DTQEIKQRVV

FKYSQMINIS DYINRWIFVT ITNNRLNNSK IYINGRLIDQ KPISNLGNIH

ASNNIMFKLD GCRDTHRYIW IKYFNLFDKE LNEKEIKDLY DNQSNSGILK

DFWGDYLQYD KPYYMLNLYD PNKYVDVNNV GIRGYMYLKG PRGSVMTTNI

YLNSSLYRGT KFIIKKYASG NKDNIVRNND RVYINVVVKN KEYRLATNAS

QAGVEKILSA LEIPDVGNLS QVVVMKSKND QGITNKCKMN LQDNNGNDIG

FIGFHQFNNI AKLVASNWYN RQIERSSRTL GCSWEFIPVD DGWGERPL

L鎖 C429 – H鎖 C6：ジスルフィド結合

$C_{6708}H_{10359}N_{1729}O_{1995}S_{32}$（2本鎖）

L鎖 $C_{2286}H_{3500}N_{578}O_{666}S_{9}$

H鎖 $C_{4422}H_{6861}N_{1151}O_{1329}S_{23}$

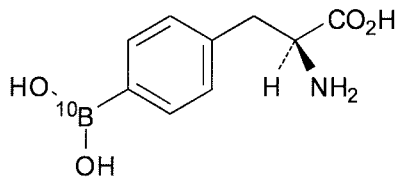
インコボツリヌストキシンAは，ボツリヌス菌が産生するボツリヌス神経毒素A型であり，437個のアミノ酸残基からなるL鎖1本及び848個のアミノ酸残基からなるH鎖1本からなるタンパク質である．

IncobotulinumtoxinA is a botulinum neurotoxin type A produced in *Clostridium botulinum*, which is a protein composed of an L-chain consisting of 437 amino acid residues and an H-chain consisting of 848 amino acid residues.

登録番号　30-3-A1

JAN（日本名）：ボロファラン（$^{10}B$）

JAN（英　名）：Borofalan ($^{10}B$)




$C_9H_{12}{}^{10}BNO_4$

4-[($^{10}B$)ボロノ]-L-フェニルアラニン

4-[($^{10}B$)Borono]-L-phenylalanine

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

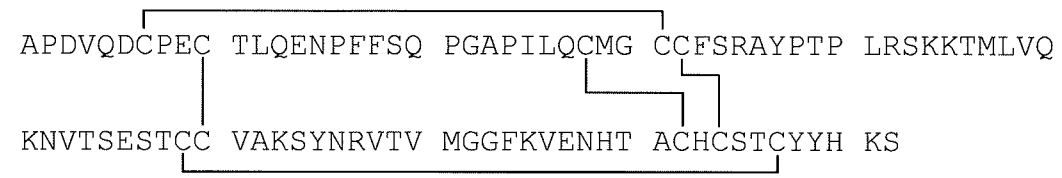
登録番号　29-4-B12

JAN（日本名）：ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）

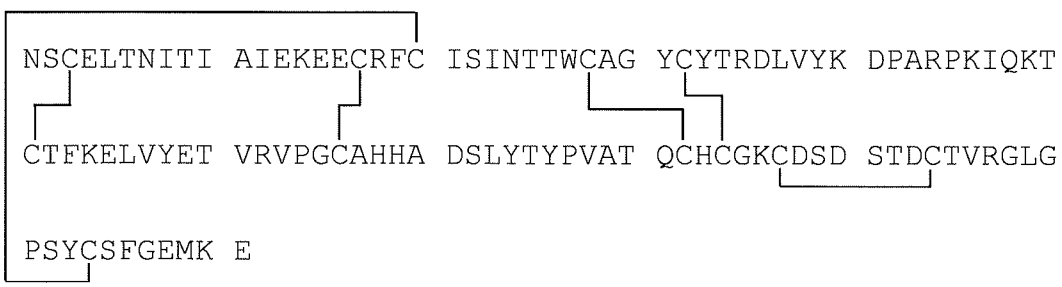
JAN（英　名）：Follitropin Delta (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

α サブユニット：

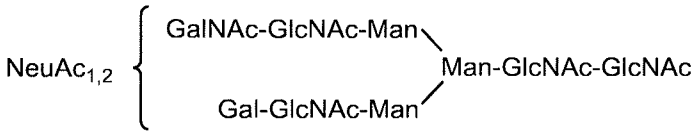


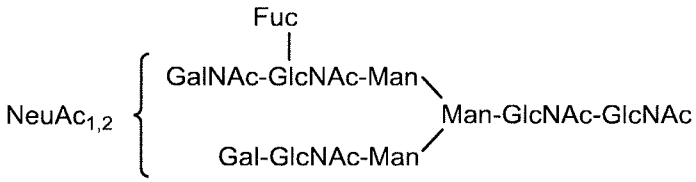

β サブユニット：

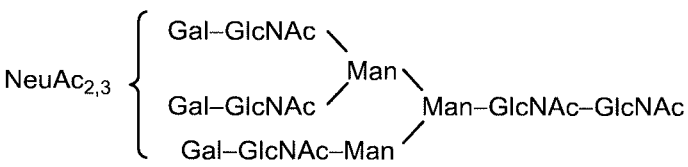


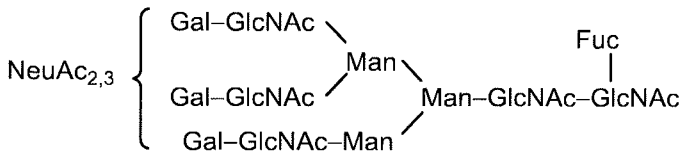

α サブユニット N52，N78，β サブユニット N7，N24：糖鎖結合

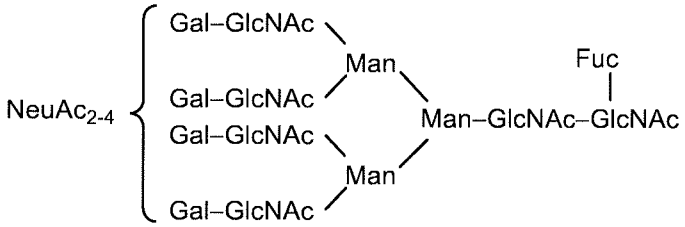
主な糖鎖の推定構造






$C_{975}H_{1493}N_{267}O_{305}S_{26}$（タンパク質部分，2 量体）
α サブユニット　$C_{437}H_{672}N_{122}O_{134}S_{13}$
β サブユニット　$C_{538}H_{821}N_{145}O_{171}S_{13}$

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，β-ガラクトシド α-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 α サブユニット及び 111 個のアミノ酸残基からなる β サブユニットから構成される糖タンパク質（分子量：約 34,000）である．

Follitropin Delta is a recombinant human follicle-stimulating hormone, which is produced in human embryonic retinoblast cells transfected with β-galactoside α-2,3-sialyltransferase 4 gene. Follitropin Delta is a glycoprotein (molecular weight: ca. 34,000) composed of an α subunit consisting of 92 amino acid residues and a β subunit consisting of 111 amino acid residues.

登録番号　30-2-B8

JAN（日本名）：ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Dinutuximab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖　EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRSSQSLV HRNGNTYLHW YLQKPGQSPK

LLIHKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCSQSTHVP

PLTFGAGTKL ELKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA

KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC

EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

H鎖　EVQLLQSGPE LEKPGASVMI SCKASGSSFT GYNMNWVRQN IGKSLEWIGA

IDPYYGGTSY NQKFKGRATL TVDKSSSTAY MHLKSLTSED SAVYYCVSGM

EYWGQGTSVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV

TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH

KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS

RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS

VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS

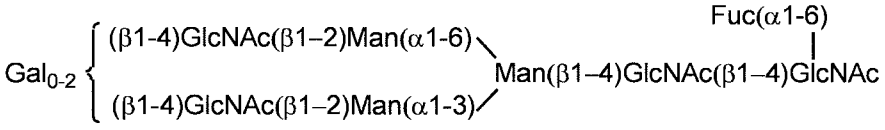
REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF

FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK

H 鎖 N293：糖鎖結合；H 鎖 K443：部分的プロセシング

L 鎖 C220－H 鎖 C216，H 鎖 C222－H 鎖 C222，H 鎖 C225－H 鎖 C225：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：




$C_{6422}H_{9982}N_{1722}O_{2008}S_{48}$（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖　$C_{2153}H_{3335}N_{567}O_{668}S_{18}$

L 鎖　$C_{1058}H_{1660}N_{294}O_{336}S_{6}$

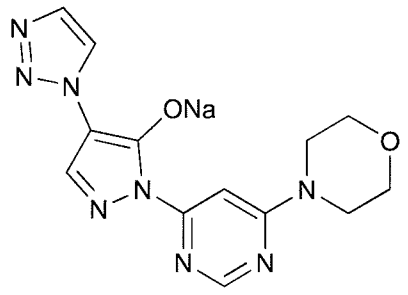
ジヌツキシマブは，遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり，マウス抗ガングリオシドGD2モノクローナル抗体の可変部及びヒトIgG1の定常部からなる．ジヌツキシマブは，マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される．ジヌツキシマブは，443個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び220個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約150,000）である．

Dinutuximab is a recombinant chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from mouse anti-ganglioside GD2 monoclonal antibody and constant regions derived from human IgG1. Dinutuximab is produced in murine myeloma (Sp2/0) cells. Dinutuximab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 443 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 220 amino acid residues each.

登録番号　30-3-B1

JAN（日本名）：モリデュスタットナトリウム

JAN（英　名）：Molidustat Sodium




$C_{13}H_{13}N_8NaO_2$

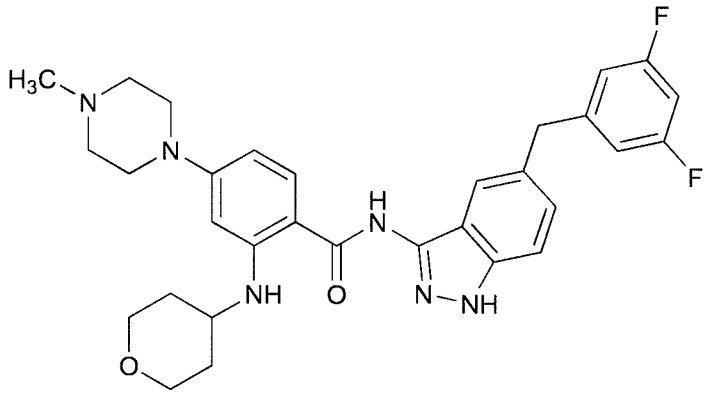
1-[6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-4-イル]-4-(1*H*-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-1*H*-ピラゾール-5-オラート一ナトリウム

Monosodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1*H*-pyrazol-5-olate

登録番号　30-3-B3

JAN（日本名）：エヌトレクチニブ

JAN（英　名）：Entrectinib




$C_{31}H_{34}F_2N_6O_2$

*N*-{5-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1*H*-インダゾール-3-イル}-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-[(オキサン-4-イル)アミノ]ベンズアミド

*N*-{5-[(3,5-Difluorophenyl)methyl]-1*H*-indazol-3-yl}-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-[(oxan-4-yl)amino]benzamide

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

別添２

平成８年６月25日薬研第24号厚生省薬務局研究開発振興課長通知の別表２
登録番号　8-3-2

| | 変更前 | 変更後 |
|---|---|---|
| JAN（英　名） | Pentetoreotide | Pentetreotide |

※（参考）JAN日本名：ペンテトレオチド

平成30年９月４日薬生薬審発0904第１号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）の別紙２

変更前

| No. | 旧JAN日本名 | | 新JAN日本名 |
|---|---|---|---|
| 40 | 塩酸レナペネム水和物 | → | レナペネネム塩酸塩水和物 |

変更後

| No. | 旧JAN日本名 | | 新JAN日本名 |
|---|---|---|---|
| 40 | 塩酸レナペネム水和物 | → | レナペネム塩酸塩水和物 |

# International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

## RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 74

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2013* (available in CD-ROM only).

## Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

## Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 74

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

## Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

## Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 74

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

evinacumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[ANGPTL3 (angiopoyetina-like 3) *de Homo sapiens*], anticuerpo monoclonal humano;
cadena pesada gamma4 (1-453) [VH de *Homo sapiens* (IGHV3-43*02 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.19] (1-126) -IGHG4*01 (CH1 (127-224), bisagra S10>P (234) (225-236), CH2 (237-346), CH3 (347-451), CHS (452-453)) (127-453)], (140-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* (V-KAPPA (IGKV1-5*03 (98.90%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (232-232":235-235")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG VIQPGGSLRL SCAASGFTFD DYAMNWVRQG PGKGLEWVSA  50
ISGDGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNSLY LQMNSLRAED TAFFYCAKDL 100
RNTIFGVVIP DAFDIWGQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA 150
LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS 200
SLGTKTYTCN VDHKPSNTKV DKRVESKYGP PCPPCPAPEF LGGPSVFLFP 250
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSQEDPEVQ FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 300
QFNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR 350
EPQVYTLPPS QEEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT 400
PPVLDSDGSF FLYSRLTVDK SRWQEGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 450
LGK                                                     453
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASQSIR SWLAWYQQKP GKAPKLLIYK  50
ASSLESGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP DDFATYYCQQ YNSYSYTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                         214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 153-209 267-327 373-431
22"-96" 153"-209" 267"-327" 373"-431"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 140-214' 140"-214'"
Inter-H-H (h 8, h 11) 232-232" 235-235"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
303, 303"

**flutafuranolum ($^{18}$F)**
flutafuranol ($^{18}$F)

2-{2-[$^{18}$F]fluoro-6-(methylamino)pyridin-3-yl}-1-benzofuran-5-ol

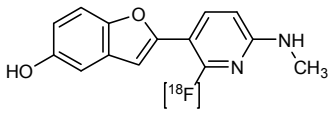
flutafuranol ($^{18}$F)

2-{2-[$^{18}$F]fluoro-6-(méthylamino)pyridin-3-yl}-1-benzofuran-5-ol

flutafuranol ($^{18}$F)

2-{2-[$^{18}$F]fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il}-1-benzofuran-5-ol

$C_{14}H_{11}{}^{18}FN_2O_2$




**follitropinum delta #**
follitropin delta

recombinant DNA derived heterodimer of human glycoprotein hormones alpha chain and follitropin subunit beta (FSH-beta) follicle-stimulating hormone, expressed in PER.C6 cells, glycoform delta

follitropine delta

hétérodimère constitué de la chaîne alpha des hormones glycoprotéiques et de la sous-unité bêta de la follitropine (HFS-bêta) humaines, hormone folliculostimulante, exprimée dans les cellules PER.C6 à partir d'ADN recombinant, forme glycosylée delta

folitropina delta

heterodímero constituido por la cadena alfa de las hormonas glicoproteícas y la subunidad beta de la folitropina (HFS-beta) humanas, hormona estimulante del folículo, expresada en células PER.C6 a partir de ADN recombinante, forma glicosilada delta

alpha chain / chaîne alpha / cadena alfa
APDVQDCPEC TLQENPFFSQ PGAPILQCMG CCFSRAYPTP LRSKKTMLVQ 50
KNVTSESTCC VAKSYNRVTV MGGFKVENHT ACHCSTCYYH KS 92

beta chain / chaîne bêta / cadena beta
NSCELTNITI AIEKEECRFC ISINTTWCAG YCYTRDLVYK DPARPKIQKT 50'
CTFKELVYET VRVPGCAHHA DSLYTYPVAT QCHCGKCDSD STDCTVRGLG 100'
PSYCSFGEMK E 111'

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
7-31 10-60 28-82 32-84 59-87
3'-51' 17'-66' 20'-104' 28'-82' 32'-84' 87'-94'

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
Asn-52 Asn-78 Asn-7' Asn-24'

**gepotidacinum**

gepotidacin

(2*R*)-2-[(4-{[(3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)methyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaphthylene-3,8-dione

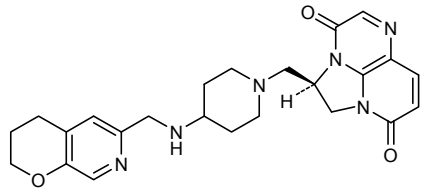
gépotidacine

(2*R*)-2-[(4-{[(3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridin-6-yl)méthyl]amino}pipéridin-1-yl)méthyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacénaphthylène-3,8-dione

gepotidacina

(2*R*)-2-[(4-{[(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-il)metil]amino}piperidin-1-il)metil]-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona

$C_{24}H_{28}N_6O_3$



**gilteritinibum**

gilteritinib

6-ethyl-3-{3-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]anilino}-5-[(oxan-4-yl)amino]pyrazine-2-carboxamide

giltéritinib

6-éthyl-3-{3-méthoxy-4-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)pipéridin-1-yl]anilino}-5-[(oxan-4-yl)amino]pyrazine-2-carboxamide

# 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

目次

**1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ .....3**

**1.10.2 生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ .....8**

### 1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>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、β-ガラクトシド α-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 α サブユニット及び 111 個のアミノ酸残基からなる β サブユニットから構成される糖タンパク質（$C_{975}H_{1493}N_{267}O_{305}S_{26}$；分子量：約 34,000）である。<br><br>別名　ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td>別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>生殖補助医療における調節卵巣刺激</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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 μg を下回る場合は 6 μg を、12 μg を上回る場合は 12 μg を、1 日あたりの投与量とする。
<table>
<tr><td>血清 AMH 値 (pmol/L)</td><td>＜15</td><td>15～16</td><td>17</td><td>18</td><td>19～20</td><td>21～22</td><td>23～24</td><td>25～27</td><td>28～32</td><td>33～39</td><td>≧40</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1 日あたりの投与量</td><td>12</td><td>0.19</td><td>0.18</td><td>0.17</td><td>0.16</td><td>0.15</td><td>0.14</td><td>0.13</td><td>0.12</td><td>0.11</td><td>0.10</td></tr>
<tr><td>μg</td><td colspan="10">μg/kg（体重）</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）<br><br>製剤：レコベル皮下注 12 μg ペン（1 シリンジ（注射液 0.36 mL）中、ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）として 12 μg を含有）<br><br>レコベル皮下注 36 μg ペン（1 シリンジ（注射液 1.08 mL）中、ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）として 36 μg を含有）<br><br>レコベル皮下注 72 μg ペン（1 シリンジ（注射液 2.16 mL）中、ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）として 72 μg を含有）</td></tr>
</table>

毒　　性

［急性毒性］

概略の致死量

マウス（雌雄）皮下投与：290 μg/kg より大

マウス（雌雄）静脈内投与：290 μg/kg より大

ラット（雌雄）皮下投与：290 μg/kg より大

ラット（雌雄）静脈内投与：290 μg/kg より大

［亜急性毒性及び慢性毒性］

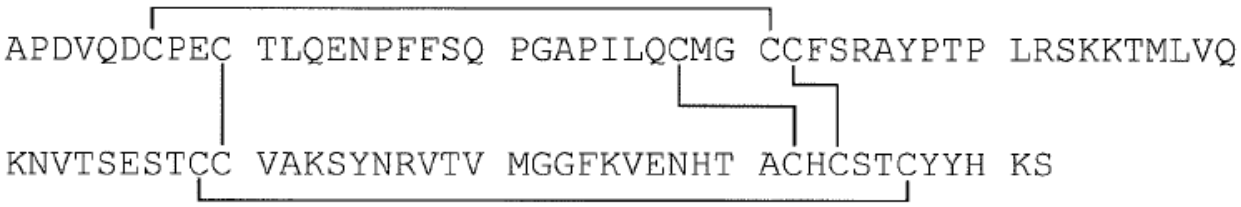
| 動物種 | 投与経路 | 投与期間 | 無毒性量 | 主な所見 |
|---|---|---|---|---|
| ラット | 皮下 | 4 週間 | 52.2 μg/kg | ≥1.04 μg/kg 雌：卵巣腫大、卵胞嚢胞増加、黄体数増加、腟・子宮頸部上皮粘液分泌亢進、インヒビン B 増加<br>≥7.31 μg/kg 雌：子宮上皮の空胞化・肥大、乳腺房増殖の増加<br>52.2 μg/kg：体重増加量の増加、摂餌量増加、下垂体・副腎重量増加（雌）<br>以上の変化は主薬理及びその延長上の作用 |
| カニクイザル | 皮下 | 4 週間 | 52.2 μg/kg | ≥0.522 μg/kg：精巣・卵巣重量増加、投与部位の炎症、卵管内腔の拡張、卵胞嚢胞性拡張、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-β エストラジオール増加<br>局所刺激性以外の変化は主薬理及びその延長上の作用 |

| | |
|---|---|
| 副　作　用 | 副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　32/170 例＝18.8%<br><br>上記発現率は、臨床試験結果（生殖補助医療を受ける日本人女性を対象とした国内第Ⅲ相試験）より算出した。<br><br>副作用・臨床検査値異常の種類　例数（%）<br>卵巣過剰刺激症候群　18 例（10.6%）<br>卵巣腫大　5 例（2.9%）<br>骨盤液貯留　4 例（2.4%）<br>プロゲステロン増加　3 例（1.8%）<br>頭痛　2 例（1.2%） |
| 会　　社 | フェリング・ファーマ株式会社　製剤：輸入 |

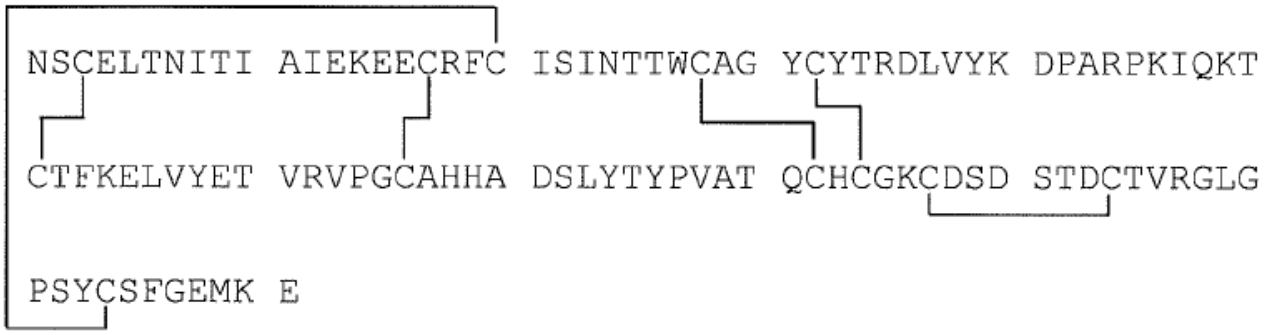
別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

α サブユニット：

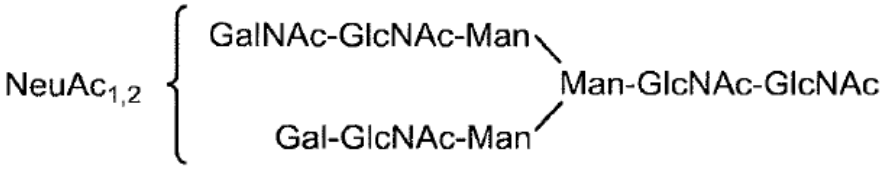


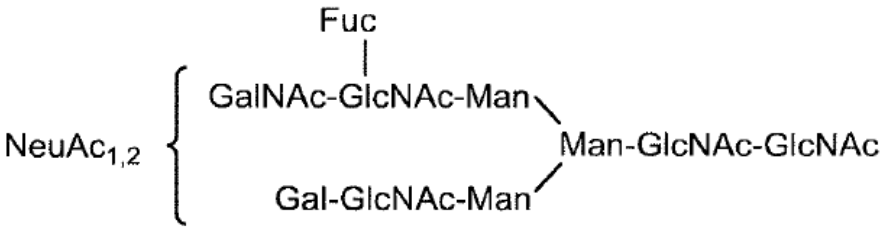

β サブユニット：

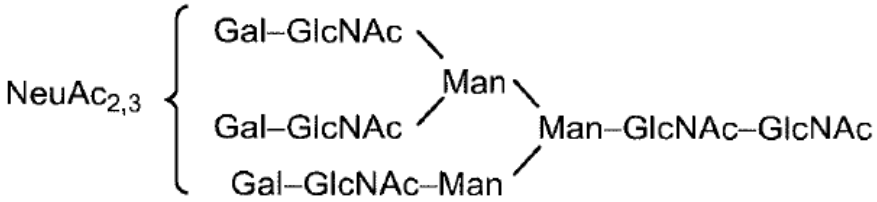


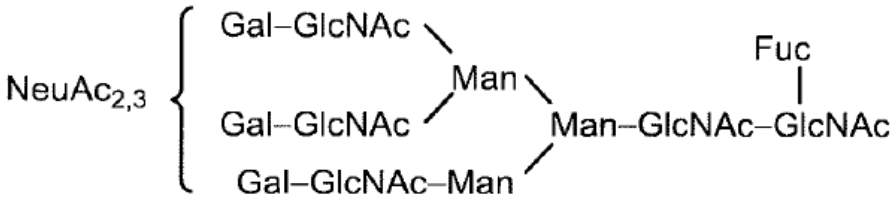

α サブユニット N52，N78，β サブユニット N7，N24：糖鎖結合

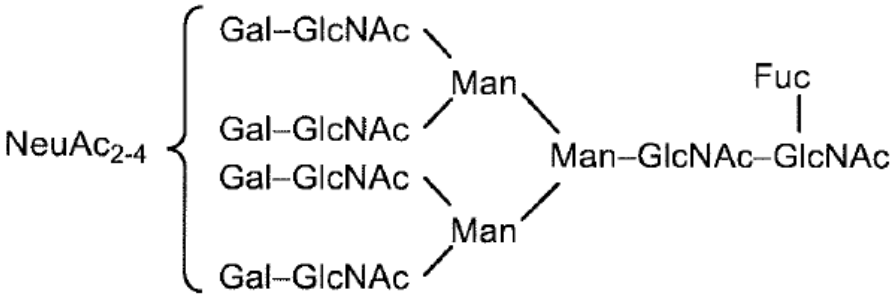
主な糖鎖の推定構造：


NeuAc1,2
GalNAc-GlcNAc-Man
Man-GlcNAc-GlcNAc
Gal-GlcNAc-Man


Fuc
NeuAc1,2
GalNAc-GlcNAc-Man
Man-GlcNAc-GlcNAc
Gal-GlcNAc-Man


NeuAc2,3
Gal–GlcNAc
Man
Gal–GlcNAc
Man–GlcNAc–GlcNAc
Gal–GlcNAc–Man


NeuAc2,3
Gal–GlcNAc
Man
Fuc
Gal–GlcNAc
Man–GlcNAc–GlcNAc
Gal–GlcNAc–Man


NeuAc2-4
Gal–GlcNAc
Man
Fuc
Gal–GlcNAc
Man–GlcNAc–GlcNAc
Gal–GlcNAc
Man
Gal–GlcNAc

### 1.10.2　生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

別紙様式 1

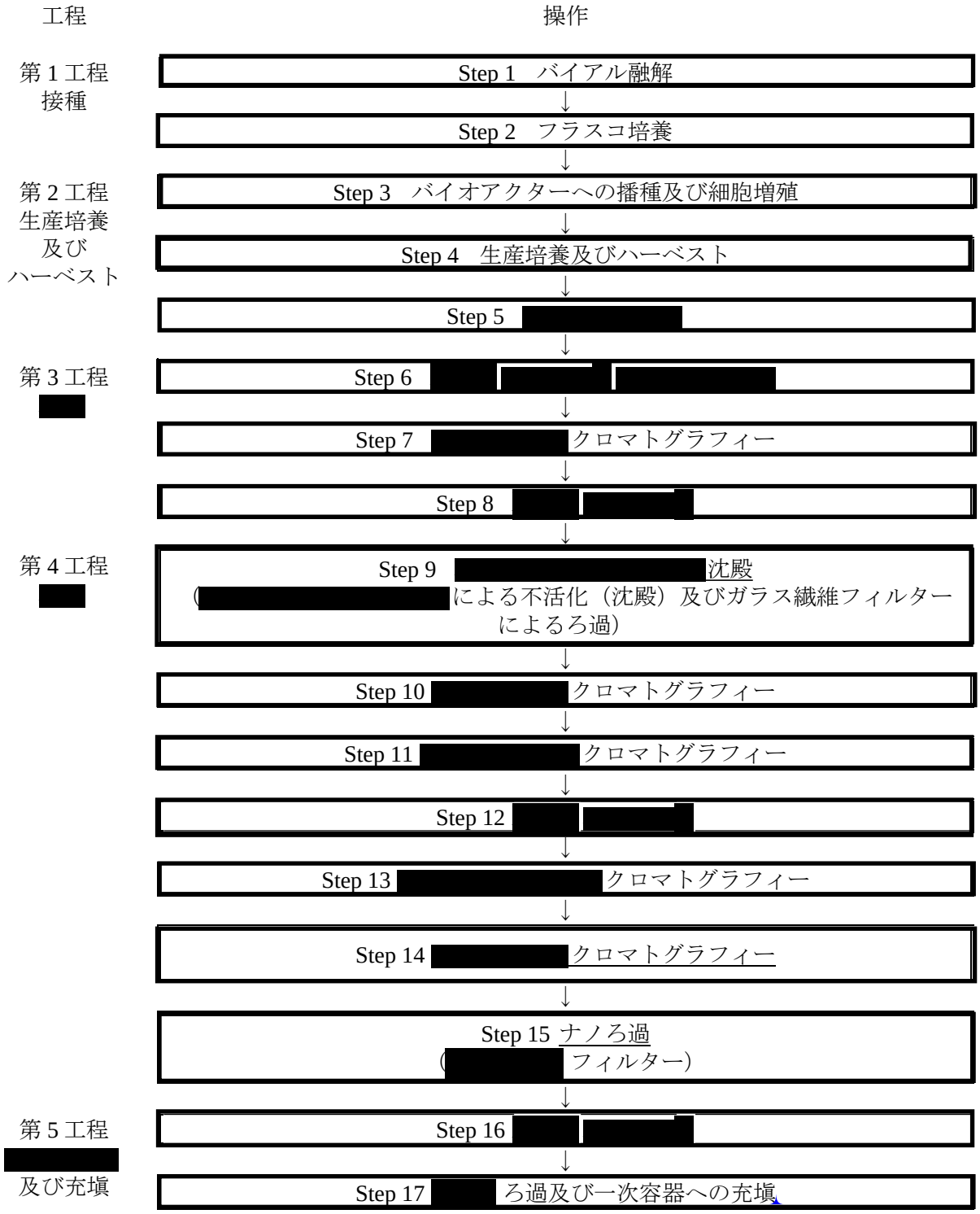
<table>
<tr><td>一般名：</td><td>ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>販売名：</td><td>レコベル皮下注 12 μg ペン、同 36 μg ペン、同 72 μg ペン</td></tr>
<tr><td>申請者：</td><td>フェリング・ファーマ株式会社</td></tr>
<tr><td>効能・効果：</td><td>生殖補助医療における調節卵巣刺激</td></tr>
<tr><td>用法・用量：</td><td>通常、ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）として、投与開始前の血清抗ミュラー管ホルモン（AMH）値及び体重に基づき、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 μg を下回る場合は 6 μg を、12 μg を上回る場合は 12 μg を、1 日あたりの投与量とする。
<table>
<tr><td>血清 AMH 値 (pmol/L)</td><td>＜15</td><td>15～16</td><td>17</td><td>18</td><td>19～20</td><td>21～22</td><td>23～24</td><td>25～27</td><td>28～32</td><td>33～39</td><td>≧40</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1 日あたりの投与量</td><td>12</td><td>0.19</td><td>0.18</td><td>0.17</td><td>0.16</td><td>0.15</td><td>0.14</td><td>0.13</td><td>0.12</td><td>0.11</td><td>0.10</td></tr>
<tr><td>μg</td><td colspan="10">μg/kg（体重）</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>生物由来原料等の使用の有無</td><td>■使用→　使用している場合は以下の欄を記入<br>□不使用</td></tr>
<tr><td>使用した生物由来原料等</td><td>■ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、<br>□動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他）<br>原材料名：ヒト胚性網膜芽細胞</td></tr>
<tr><td>生物由来原料等の使用目的</td><td>■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、<br>□製剤添加物、□その他（　　）</td></tr>
<tr><td>原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：</td><td>別紙様式 2 参照</td></tr>
<tr><td>生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：</td><td>別紙様式 2 参照</td></tr>
<tr><td>ウイルスクリアランス試験結果の概要：</td><td>別添 2 参照</td></tr>
<tr><td>製造工程の概要（フローチャート）：<br>（不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）</td><td>別添 1 参照</td></tr>
</table>

別紙様式２

| | |
|---|---|
| 使用した生物由来原料等の名称 | ヒト胚性網膜芽細胞 |
| 使用した生物由来原料等の分類 | □ヒト血液由来成分、■ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　） |
| 生物由来原料等の使用目的 | □有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、<br>□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、<br>□その他（　　） |
| 生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 | MCB 及び WCB の宿主細胞であるヒト胚性網膜芽細胞の MCB 及び WCB は、ICH、USP、EP 及び WHO の各ガイドラインに従って、外来性感染性物質について試験を実施し無菌性が検証され、マイコプラズマは確認されていないことを確認している。 |
| 生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 | 製造工程において[redacted]処理による不活性化、その後のガラス繊維ろ過による沈殿物の除去、[redacted]クロマトグラフィー及びウイルス保持フィルターを使用したナノろ過処理がなされている。ホリトロピン デルタ原薬の製造プロセスは、現在の基準に対応しており、製品のウイルス安全性は、ICH Q5A の要件に従っていることが示唆されている。 |
| 製造工程の概要（フローチャート）：<br>（不活化処理及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載） | 別添 1 参照 |
| ウイルスクリアランス試験結果の概要 | 別添 2 参照 |

**別添 1　原薬の製造工程の概要（フローチャート）**

原薬の製造工程の概要（重要工程は二重線）を以下に示す。ウイルスの不活化及び除去処理には下線を付す。



## 別添 2　ウイルスクリアランス試験結果の概要

ウイルスクリアランス試験の結果を表 1.10- 1 に示した。試験で評価した工程は、[redacted]処理による不活性化、その後のガラス繊維（GF）ろ過による沈殿物の除去、[redacted]クロマトグラフィー、及びウイルス保持フィルター[redacted]を使用したナノろ過である。選択したモデルウイルスは、エンベロープ型ウイルスとして、マウス白血病ウイルス（MuLV）及び仮性狂犬病ウイルス（PRV）、並びに非エンベロープ型ウイルスとして、脳心筋炎ウイルス（EMCV）及びブタパルボウイルス（PPV）である。

**表 1.10- 1　ウイルスクリアランス試験結果**

| Step | LRFs | | | |
|---|---|---|---|---|
| | MuLV | PRV | EMCV | PPV |
| | タンパク質濃度 | | | |
| 処理 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| クロマトグラフィー | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| ナノろ過 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 総ウイルスクリアランス | ≥ 8.43 | ≥ 10.68 | ≥ 9.34 | ≥ 13.61 |

--：not relevant
NR：結果を総ウイルスクリアランス指数の計算に使用しなかったため関連なし
1：低い方のウイルスクリアランス指数の累積

# 第3部（モジュール3）：品質に関する文書

## 3.2 データ又は報告書

### 3.2.S 原薬（ホリトロピン デルタ（遺伝子組換え）、[redacted]）

3.2.S.1 一般情報（ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）、[redacted]）

| 項番号 | 資料名 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.1.1 | Nomenclature | イスラエル | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.1.2 | Structure | イスラエル | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.1.3 | General Properties | イスラエル | 海外 | 評価 |

3.2.S.2 製造（ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）、[redacted]）

| 項番号 | 資料名 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.2.1 | Manufacturer(s) | イスラエル | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.2 | Description of Manufacturing Process and Process Controls | イスラエル | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.3 | Control of Materials | イスラエル | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | Controls of Critical Steps and Intermediates | イスラエル | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | Process Validation and/or Evaluation | イスラエル | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | Manufacturing Process Development | イスラエル | 海外 | 評価 |

3.2.S.3 特性（ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）、[redacted]）

| 項番号 | 資料名 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.3.1 | Elucidation of Structure and Other Characteristics | イスラエル | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | Impurities | イスラエル | 海外 | 評価 |

3.2.S.4 原薬の管理（ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）、[redacted]）

| 項番号 | 資料名 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.4.1 | Specification | イスラエル | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.4.2 | Analytical Procedure | イスラエル | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.4.3 | Validation of Analytical Procedure | イスラエル | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.4.4 | Batch Analyses | イスラエル | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.4.5 | Justification of Specification | イスラエル | 海外 | 評価 |

3.2.S.5 標準品又は標準物質（ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）、[redacted]）

| 項番号 | 資料名 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.5 | Reference Standards or Materials | イスラエル | 海外 | 評価 |

3.2.S.6 容器及び施栓系（ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）、[redacted]）

| 項番号 | 資料名 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.6 | Container Closure System | イスラエル | 海外 | 評価 |

3.2.S.7 安定性（ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）、[redacted]）

| 項番号 | 資料名 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.7.1 | Stability Summary and Conclusion | イスラエル | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.7.2 | Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment | イスラエル | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.7.3 | Stability Data | イスラエル | 海外 | 評価 |

### 3.2.P 製剤（レコベル皮下注ペン、ペン型注入器付き注射剤）

3.2.P.1 製剤及び処方（レコベル皮下注ペン、ペン型注入器付き注射剤）

| 項番号 | 資料名 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.1 | Description and Composition of the Drug Product | デンマーク | 海外 | 評価 |

3.2.P.2 製剤開発の経緯（レコベル皮下注ペン、ペン型注入器付き注射剤）

| 項番号 | 資料名 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.2 | Pharmaceutical Development | デンマーク・ドイツ・英国・イスラエル・スイス・ベルギー | 海外 | 評価 |

3.2.P.3 製造（レコベル皮下注ペン、ペン型注入器付き注射剤）

| 項番号 | 資料名 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.3.1 | Manufacturer(s) | ドイツ・英国 | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.3.2 | Batch Formula | ドイツ・デンマーク | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.3.3 | Description of Manufacturing Process and Process Controls | ドイツ・英国 | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.3.4 | Controls of Critical Steps and Intermediates | ドイツ・英国 | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | Process Validation and/or Evaluation | ドイツ・英国 | 海外 | 評価 |

3.2.P.4 添加剤の管理（レコベル皮下注ペン、ペン型注入器付き注射剤）

| 項番号 | 資料名 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.4.1 | Specifications (Excipients) | デンマーク | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.4.2 | 該当なし | － | － | － |
| 3.2.P.4.3 | 該当なし | － | － | － |
| 3.2.P.4.4 | 該当なし | － | － | － |
| 3.2.P.4.5 | 該当なし | － | － | － |
| 3.2.P.4.6 | Novel Excipients | － | － | － |

3.2.P.5 製剤の管理（レコベル皮下注ペン、ペン型注入器付き注射剤）

| 項番号 | 資料名 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.5.1 | Specification(s) | デンマーク | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.5.2 | Analytical Procedure | ドイツ・英国・デンマーク | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.5.3 | Validation of Analytical Procedure | ドイツ・英国・デンマーク | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.5.4 | Batch Analyses | ドイツ・英国・イスラエル・デンマーク | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.5.5 | Characterisation of Impurities | ドイツ・英国・ベルギー・デンマーク | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.5.6 | Justification of Specification(s) | ドイツ・英国・デンマーク | 海外 | 評価 |

3.2.P.6 標準品又は標準物質（レコベル皮下注ペン、ペン型注入器付き注射剤）

| 項番号 | 資料名 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.6 | Reference Standards or Materials | デンマーク・イスラエル・ドイツ | 海外 | 評価 |

3.2.P.7 容器及び施栓系（レコベル皮下注ペン、ペン型注入器付き注射剤）

| 項番号 | 資料名 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.7 | Container Closure System | ドイツ・英国・スイス・デンマーク | 海外 | 評価 |

3.2.P.8 安定性（レコベル皮下注ペン、ペン型注入器付き注射剤）

| 項番号 | 資料名 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.8.1 | Stability Summary and Conclusion | ドイツ・英国・デンマーク | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.8.2 | Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment | ドイツ・英国・デンマーク | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data | ドイツ・英国・イスラエル・スイス・デンマーク | 海外 | 評価 |

**3.2.A その他**

3.2.A.1 製造施設及び設備（ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）、[redacted]）

| 項番号 | 資料名 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.A.1 | Facilities and Equipment | イスラエル | 海外 | 評価 |

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価（レコベル皮下注ペン、ペン型注入器付き注射剤、[redacted]）

| 項番号 | 資料名 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.A.2 | Adventitious Agents Safety Evaluation | デンマーク・ドイツ・英国 | 海外 | 評価 |

3.2.A.3 添加剤

| 項番号 | 資料名 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.A.3 | Excipients | デンマーク | 海外 | 評価 |

# 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

## 4.2 試験報告書

### 4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.1.1-1 | Development of a binding assay using one customer radioligand of the FSH receptor | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]社（フランス） | 海外 | 評価 |
| 4.2.1.1-2 | Potency determination of FE 999049 (rFSH) drug product vs. Gonal F by a cell based assay | 不明 | 20[redacted]/[redacted]/1 | [redacted]（イスラエル） | 海外 | 評価 |
| 4.2.1.1-3 | Stimulation of granulosa cells from preovulatory follicles with two different FSH products | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（デンマーク） | 海外 | 評価 |

4.2.1.2 副次的薬理試験

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| － | 該当なし | | | | | |

4.2.1.3 安全性薬理試験

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.1.3-1 | Effect of FE 999049 on hERG tail current recorded from stably transfected HEK293 cells | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（英国） | 海外 | 評価 |
| 4.2.1.3-2 | Effects of FE 999049 in the Irwin Test in Rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（英国） | 海外 | 評価 |
| 4.2.1.3-3 | Effects of FE 999049 on Respiration Rate and Tidal Volume in Conscious Rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（英国） | 海外 | 評価 |
| 4.2.1.3-4 | Cardiovascular Effects of FE 999049 in Conscious, Telemetered Cynomolgus Primates | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（英国） | 海外 | 評価 |

### 4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.1-1 | Validation of an Immunoassay Method for Measurement of rhFSH in Rat Serum | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（英国） | 海外 | 評価 |
| 4.2.2.1-2 | Validation of an Immunoassay Method for Measurement of rhFSH in Monkey Serum | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（英国） | 海外 | 評価 |
| 4.2.2.1-3 | Validation of an immunoassay method for the measurement of anti-rhFSH antibodies in rat serum | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（英国） | 海外 | 評価 |
| 4.2.2.1-4 | Validation of an immunoassay method for the measurement of anti-rhFSH antibodies in monkey serum | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（英国） | 海外 | 評価 |

4.2.2.2 吸収

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.2-1 | Pharmacokinetics of a Recombinant Human Follicle Stimulating Hormone (rhFSH) Preparation in Adult Female Rats after Intravenous Bolus Administration | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | Ferring Research Institute Inc.（米国） | 海外 | 参考 |

4.2.2.3 分布

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| － | 該当なし | | | | | |

4.2.2.4 代謝

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| － | 該当なし | | | | | |

4.2.2.5 排泄

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| － | 該当なし | | | | | |

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| － | 該当なし | | | | | |

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.7-1 | Comparison of Pharmacokinetic Profiles In Rats of FE 999049 and GONAL F® Injected Intravenously With Asialofetuin | [redacted] et al. | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（イスラエル） | 海外 | 参考 |
| 4.2.2.7-2 | Pharmacokinetic Comparison of FE 999049 and GONAL-F using Asialo-Glycoproten Receptor Knock-out Mice Model | [redacted] et al. | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（イスラエル） | 海外 | 参考 |

**4.2.3 毒性試験**

4.2.3.1 単回投与毒性試験

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.1-1 | Single Dose Intravenous Toxicity Study in the Mouse | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（英国） | 海外 | 評価 |
| 4.2.3.1-2 | Single Dose Subcutaneous Toxicity Study in the Mouse | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（英国） | 海外 | 評価 |
| 4.2.3.1-3 | Single Dose Intravenous Toxicity Study in the Rat | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（英国） | 海外 | 評価 |
| 4.2.3.1-4 | Single Dose Subcutaneous Toxicity Study in the Rat | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（英国） | 海外 | 評価 |

4.2.3.2 反復投与毒性試験

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.2-1 | 14 Day Subcutaneous Dose Range Finding Study in the Rat | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（英国） | 海外 | 評価 |
| 4.2.3.2-2 | Four Week Subcutaneous Toxicity Study in the Rat with a Four Week Treatment-Free Period | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（英国） | 海外 | 評価 |
| 4.2.3.2-3 | Maximum tolerated dose study with subcutaneous administration in the cynomolgus monkey | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（ドイツ） | 海外 | 評価 |
| 4.2.3.2-4 | 4 week subcutaneous administration in the cynomolgus monkey with a 4 week treatment free period | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（ドイツ） | 海外 | 評価 |

4.2.3.3 遺伝毒性試験

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| － | 該当なし | | | | | |

4.2.3.4 がん原性試験

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| － | 該当なし | | | | | |

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.5.1-1 | Subcutaneous Fertility and Early Embryonic Developmental Toxicity Range Finding Study in the Rat | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（英国） | 海外 | 評価 |
| 4.2.3.5.1-2 | Subcutaneous Female Fertility and Early Embryonic Developmental Toxicity Study in the Rat | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（英国） | 海外 | 評価 |

4.2.3.6 局所刺激性試験

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.6-1 | Sub-acute and Sub-chronic Local Tolerance Study in Rabbits | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]（デンマーク） | 海外 | 評価 |

4.2.3.7 その他の毒性試験

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.7.7-1 | Analysis for Neutralising Anti-FE 999049 Antibodies in Serum Samples from Female Rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | Ferring Research Institute Inc.（米国） | 海外 | 参考 |
| 4.2.3.7.7-2 | FE 999049/REKOVELLE – Safety Evaluation of Host Cell Protein HN1 in Drug Substance | [redacted] | 20[redacted]/[redacted]/1 | Ferring Pharmaceuticals A/S（デンマーク） | 海外 | 参考 |
| 4.2.3.7.7-3 | Qualification of CMPBA in FE 999049 drug product | [redacted] | 20[redacted]/[redacted]/1 | Ferring Pharmaceuticals A/S（デンマーク） | 海外 | 参考 |
| 4.2.3.7.7-4 | FE 999049 Drug Product Cartridge-Leachables Safety Evaluation | 不明 | 20[redacted]/[redacted]/1 | Ferring Pharmaceuticals A/S（デンマーク） | 海外 | 参考 |
| 4.2.3.7.7-5 | FE 999049, Cartridge Rubber, Datwyler FM457, Extractables Safety Evaluation | 不明 | 20[redacted]/[redacted]/1 | Ferring Pharmaceuticals A/S（デンマーク） | 海外 | 参考 |

**4.3 参考文献**


| 資料番号 | 資料名 |
|---|---|
| 4.3-1 | Andersen CY, Byskov AG. Estradiol and regulation of anti-Müllerian hormone, inhibin-A, and inhibin-B secretion: analysis of small antral and preovulatory human follicles' fluid. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Oct;91(10):4064-9. |
| 4.3-2 | Andersen CY, Ezcurra D. What is the clinical relevance of follicle-stimulating hormone isoforms in fertility treatment? Reprod Biol Insights 2011, 4,1-10. |
| 4.3-3 | Ashwell G, Harford J. Carbohydrate-specific receptors of the liver. Ann Rev Biochem 1982; 51: 531-54. |
| 4.3-4 | Bassett SG, Zeleznik AJ. Acute suppression of FSH secretion by oestradiol in the ovariectomized rhesus monkey. J Reprod Fertil. 1990 Mar;88(2):441-6. |
| 4.3-5 | Biffoni M, Cantelmo A, Marcucci I, Martelli F, Suzuki H, Borrelli F, Suzuki K. General pharmacology studies on recombinant human follicle stimulating hormone. Arzneimittelforschung. 1994 Sep;44(9):1096-102. |
| 4.3-6 | Bousfield GR, Dias JA. Synthesis and secretion of gonadotropins including structure-function correlates. Rev Endocr Metab Disord. 2011 Dec;12(4):289-302. |
| 4.3-7 | Bousfield GR, Butnev VY, Butnev VY, Hiromasa Y, Harvey DJ, May JV. Hypo-glycosylated human follicle-stimulating hormone (hFSH21/18) is much more active in vitro than fully-glycosylated hFSH (hFSH24). Mol Cell Endocrinol. 2014 Feb 15;382(2):989-97. |
| 4.3-8 | Creus S, Chaia Z, Pellizzari EH, Cigorraga SB, Ulloa-Aguirre A, Campo S. Human FSH isoforms: carbohydrate complexity as determinant of in-vitro bioactivity. Mol Cell Endocrinol 2001 Mar 28,174(1-2), 41-9. |
| 4.3-9 | de Leeuw R., Mulders J, Voortman G, Rombout F, Damm J, Kloosterboer L. Structure-function relationship of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon®). Mol Hum Reprod 1996 May;2(5), 361-9. |
| 4.3-10 | Green ED, Baenziger JU. Asparagine-linked oligosaccharides on lutropin, follitropin, and thyrotropin. II. Distributions of sulfated and sialylated oligosaccharides on bovine, ovine, and human pituitary glycoprotein hormones. J Biol Chem. 1988 Jan 5;263(1):36-44. |
| 4.3-11 | Ishibashi S, Hammer RE, Herz J. Asialoglycoprotein receptor deficiency in mice lacking the minor receptor subunit. J Biol Chem 1994 Nov 11; 269(45): 27803-6. |
| 4.3-12 | Levin ER, Vitek WS, Hammes SR. Estrogens, progestines, and the female reproductive tract. Chapter 44. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of the Therapuetics. 13th edition. McGraw Hill; 2018. |
| 4.3-13 | Merat A, R.Arabsolghar, J.Zamani, M.H.Roozitalab. Serum Levels of Sialic Acid and Neuraminidase Activity in Cardiovascular, Diabetic and Diabetic Retinopathy Patients. IJMS 2003 Sep,28(3), 123-6. |
| 4.3-14 | Mi Y, Lin A, Fiete D, Steirer L, Baenziger JU. Modulation of mannose and asialoglycoprotein receptor expression determines glycoprotein hormone half-life at critical points in the reproductive cycle. J Biol Chem 2014 Apr 25,289(17), 12157-67. |
| 4.3-15 | Moyle W, Campbell R. Gonadotropins. In DeGroot L, ed. Endocrinology. 3 ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1995, 230-41. |
| 4.3-16 | Mullen M, Cooke D, Crow M. Structural and Functional Roles of FSH and LH as Glycoproteins Regulating Reproduction in Mammalian Species. In Vizcarra Jorge, ed. Gonadotropin. Intech open science, 2013, 155-80. |
| 4.3-17 | Olsson H, Sandstrom R, Grundemar L. Different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) derived from a human cell line compared with rFSH from a non-human cell line. J Clin Pharmacol 2014 Nov, 54 (11), 1299-307. |
| 4.3-18 | Park EI, Baenziger JU. Closely related mammals have distinct asialoglycoprotein receptor carbohydrate specificities. J Biol Chem 2004 Sep 24,279(39), 40954-59. |
| 4.3-19 | Park EI, Mi Y, Unverzagt C, Gabius HJ, Baenziger JU. The asialoglycoprotein receptor clears glycoconjugates terminating with sialic acid alpha 2,6GalNAc. Proc Natl Acad Sci USA 2005 Nov 22,102(47), 17125-9. |
| 4.3-20 | Park EI, Manzella SM, Baenziger JU. Rapid clearance of sialylated glycoproteins by the asialoglycoprotein receptor. J Biol Chem 2003 Feb 14,278(7):4597-602. |
| 4.3-21 | Porchet HC, le Cotonnec JY, Canali S, Zanolo G. Pharmacokinetics of recombinant human follicle stimulating hormone after intravenous, intramuscular, and subcutaneous administration in monkeys, and comparison with intravenous administration of urinary follicle stimulating hormone. Drug Metab Dispos 1993 Jan,21(1), 144-50. |
| 4.3-22 | Poulin P. A single-species approach considering additional physiological information for prediction of hepatic clearance of glycoprotein derivate therapeutics. Clin Pharmacokinet. 2011 Oct;50(10):665-74. |
| 4.3-23 | Santi D, Simoni M. Biosimilar recombinant follicle stimulating hormones in infertility treatment. Expert Opin Biol Ther. 2014 Oct;14(10):1399-409. |
| 4.3-24 | Steelman SL, Pohley FM. Assay of the follicle stimulating hormone based on the augmentation with human chorionic gonadotropin. Endocrinology 1953 Dec;53(6):604-16. |
| 4.3-25 | Steirer LM, Park EI, Townsend RR, Baenziger JU. The asialoglycoprotein receptor regulates levels of plasma glycoproteins terminating with sialic acid α2,6-galactose. J Biol Chem 2009 Feb 6,284(6), 3777-83. |
| 4.3-26 | Ulloa-Aguirre A, Timossi C. Biochemical and functional aspects of gonadotrophin-releasing hormone and gonadotrophins. Reprod Biomed Online. 2000;1(2):48-62. |
| 4.3-27 | Ulloa-Aguirre A, Timossi C, Méndez JP. Is there any physiological role for gonadotrophin oligosaccharide heterogeneity in humans? I. Gondatrophins are synthesized and released in multiple molecular forms. A matter of fact. Hum Reprod. 2001 Apr;16(4):599-604. |
| 4.3-28 | U.S. FDA. Review and evaluation of pharmacology/toxicology data. Gonal-F (r-hFSHα; follitropin alpha for injection. NDA #020378. 2000 May 120-129 p. [cited 2019 Oct 30] Available form: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/20-378S-006_review.pdf |
| 4.3-29 | van Schanke A, van de Wetering-Krebbers SF, Bos E, Sloot WN. Absorption, distribution, metabolism and excretion of corifollitropin alfa, a recombinant hormone with a sustained follicle-stimulating activity. Pharmacology. 2010;85(2):77-87. |
| 4.3-30 | Wide L, Eriksson K. Dynamic changes in glycosylation and glycan composition of serum FSH and LH during natural ovarian stimulation. Ups J Med Sci. 2013 Aug;118(3):153-64. |
| 4.3-31 | Yding Andersen C, Leonardsen L, Ulloa-Aguirre A, Barrios-De-Tomasi J, Moore L, Byskov AG. FSH-induced resumption of meiosis in mouse oocytes: effect of different isoforms. Mol Hum Reprod. 1999 Aug;5(8):726-31. |
| 4.3-32 | 岡原国男, 蔵行義雄, 井関元八, 谷口繁, 山田明男. ABSに関する薬理学的研究. 食品衛生学雑誌. 1963; 4 (1): 15-31. |

| | |
|---|---|
| 4.3-33 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Acute Toxicity: oral 001 Key: [cited 2019 Nov 18]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/3/2 |
| 4.3-34 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Acute Toxicity: other routes: [cited 2019 Nov 18]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/3/5# |
| 4.3-35 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Repeated dose toxicity: oral 005 Supporting: [cited 2019 Dec 24]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/6/2/?documentUUID=4d0d949a-dcd9-41a7-ac1a-34b5ac60aeb5 |
| 4.3-36 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Repeated dose toxicity: oral 001 Key: [cited 2019 Nov 18]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/6/2 |
| 4.3-37 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Repeated dose toxicity: oral 003 Key: [cited 2019 Nov 19]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/6/2/?documentUUID=8cd6cef8-a006-49f6-82ec-3ba53dc6765f# |
| 4.3-38 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Repeated dose toxicity: oral 008 Supporting: [cited 2019 Nov 19]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/6/2/?documentUUID=10467550-a418-4d14-bcc8-9633aba66ae4 |
| 4.3-39 | Moinuddin JF, Lee HW. Alimentary, blood and other changes due to feeding manganous sulfate, magnesium sulfate and sodium sulfate. Am J Physiol. 1960 Jul; 199: 77-83. |
| 4.3-40 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Repeated dose toxicity: oral 002 Key: [cited 2019 Nov 19]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/6/2/?documentUUID=0722a841-f564-4c78-9240-e8b59faf07eb# |
| 4.3-41 | Blunck JM, Crowther CE. Enhancement of azo dye carcinogenesis by dietary sodium sulphate. Eur J Cancer. 1975 Jan; 11(1): 23-31. |
| 4.3-42 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Repeated dose toxicity: dermal 001 Supporting: [cited 2019 Nov 18]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/6/4 |
| 4.3-43 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Genetic toxicity: in vitro 001 Key: [cited 2019 Nov 18]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/7/2 |
| 4.3-44 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Genetic toxicity: in vitro 002 Key: [cited 2019 Nov 18]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/7/2/?documentUUID=d00f0396-b917-48d4-a59e-6d5bf61f2573 |
| 4.3-45 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Genetic toxicity: in vitro 003 Key: [cited 2019 Dec 17]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/7/2/?documentUUID=00b4a578-42e2-47fd-a533-6648916cc975 |
| 4.3-46 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Genetic toxicity: in vivo 001 Key: [cited 2019 Nov 27]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/7/3 |
| 4.3-47 | Gocke E, King MT, Eckhardt K, Wild D. Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. Mutat Res. 1981 Oct; 90 (2): 91-109. |
| 4.3-48 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Carcinogenicity 004 Other: [cited 2019 Nov 27]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/8/?documentUUID=575cc40e-14a1-4788-a147-510eae772ef8 |
| 4.3-49 | Toth B. Cancer induction by the sulfate form of 4-(hydroxymethyl) benzenediazonium ion of Agaricus bisporus. In Vivo. 1987 Jan-Feb; 1 (1): 39-42. |
| 4.3-50 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Carcinogenicity 001 Key: [cited 2019 Nov 27]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/8/?documentUUID=f2bd115c-7af7-47e2-8c69-234928c17a16# |
| 4.3-51 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Toxicity to reproduction 001 Key: [cited 2019 Nov 18]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/9/2 |
| 4.3-52 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Developmental toxicity / teratogenicity 002 Key: [cited 2019 Nov 27]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/9/3/?documentUUID=d5cef981-6856-4a3f-8f52-73b49834ddb7 |
| 4.3-53 | Arcuri AA, Gautieri RF. Morphine-induced fetal malformations III: Possible mechanisms of action. J Pharm Sci. 1973 Oct; 62 (10): 1626-34. |
| 4.3-54 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Developmental toxicity / teratogenicity 001 Key: [cited 2019 Nov 27]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/9/3/?documentUUID=218d0b4f-b8e0-4b8a-903d-cf198d693cf6# |
| 4.3-55 | Seindenberg JM, Anderson DG, Becker RA. Validation of an in vivo developmental toxicity screen in the mouse. Teratog Carcinog Mutagen. 1986; 6 (5): 361-74. |
| 4.3-56 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Developmental toxicity / teratogenicity 004 Supporting: [cited 2019 Nov 18]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/9/3/?documentUUID=48730f00-5e7d-4426-93ef-24d3844ea86e |
| 4.3-57 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Toxicity to reproduction 004 Other: [cited 2019 Nov 27]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/9/2/?documentUUID=dc438a0a-4136-43fe-8c39-270f44441bcd |
| 4.3-58 | Andres CJ, Cline TR. Influence of sulfate in drinking water on mouse reproduction during two parities. J Anim Sci. 1989 May; 67 (5): 1313-7. |

| | |
|---|---|
| 4.3-59 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Skin irritation / corrosion 001 Key: [cited 2019 Nov 18]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/4/2 |
| 4.3-60 | European Chemical Agency (ECHA). Sodium sulphate (CAS # 7757-82-6). Eye irritation 001 Key: [cited 2019 Nov 18]. Available from: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15539/7/4/3 |
| 4.3-61 | Krijgsheld KR, Frankena H, Scholtens E, Zweens J, Mulder GJ. Absorption, serum levels and urinary excretion of inorganic sulfate after oral administration of sodium sulfate in the conscious rat. Biochim Biophys Acta. 1979 Sep 3; 586 (3): 492-500. |
| 4.3-62 | Morris ME, Levy G. Serum concentration and renal excretion by normal adults of inorganic sulfate after acetaminophen, ascorbic acid, or sodium sulfate. Clin Pharmacol Ther. 1983 Apr; 33 (4): 529-36. |
| 4.3-63 | Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, Marks JG Jr, et al. Final amended safety assessment of sodium sulfate as used in cosmetics: The 2016 Cosmetic Ingredient Review. Washington: 2016 June29 [cited 2019 Nov 18]. Avairable from: https://www.cir-safety.org/sites/default/files/SODSUL062016FR.pdf |
| 4.3-64 | Human and Environmental Risk Assessment team. Human and environmental risk assessment on ingredients of household cleaning products. Substance: Sodium sulfate (CAS# 7757-82-6) Edition 1.0: 2006 January [cited 2019 Nov 18]. Avairable from https://www.heraproject.com/files/39-F-06_Sodium_Sulfate_Human_and_Environmental_Risk_Assessment_V2.pdf |
| 4.3-65 | World Health Organization. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO food additive series: 44. Sodium Sulfate: [cited 2019 Nov 27]. Avairable from: http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44jec07.htm |
| 4.3-66 | Food and Drug Administration (FDA). Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products: Sodium Sulfate: [updated 2019 October 23; cited 2019 Nov 18]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm?event=BasicSearch.page |
| 4.3-67 | 日本医薬品添加剤協会. 無水硫酸ナトリウム. 医薬品添加物事典. 東京: 医薬品添加剤協会; 2016. 550-1. |

# 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

## 5.2 臨床試験一覧表

## 5.3 試験報告書及び関連情報

### 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| － | 該当なし | － | － | － | － | － | － | － |

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.2-1 | An open-label, randomised, parallel group trial investigating the absolute bioavailability and other pharmacokinetic parameters of FE 999049 and GONAL-F administered as single subcutaneous and intravenous doses in healthy women (000020) | Ferring Pharmaceuticals A/S | 2012年1月～2012年5月 | アメリカ | 海外 | Journal of Clinical Pharmacology April 2014; 54(11): 1299-1307 | 参考 | 無 |

5.3.1.3 *In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| － | 該当なし | － | － | － | － | － | － | － |

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.4-1 | Reports of bioanalytical and analytical methods for human studies - Japan | Ferring Pharmaceuticals A/S | － | － | － | － | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-2 | Long-term stability of recombinant human FSH in human serum using immunoassay based on electrochemiluminescence (ECL) (DCB-S-0078) | Ferring Pharmaceuticals A/S | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | デンマーク | 海外 | － | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-3 | Investigation of stability of recombinant human FSH standard stock solution (DCB-S-0077) | Ferring Pharmaceuticals A/S | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | デンマーク | 海外 | － | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-4 | Validation of an analytical method (ANA-DCB-0094) for determination of anti-human rFSH antibodies in human serum using screening, confirmatory and titer immunoassays based on electrochemiluminescence (ECL) (DCB-S-0108) | Ferring Pharmaceuticals A/S | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | デンマーク | 海外 | － | 参考 | 無 |

### 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| － | 該当なし | － | － | － | － | － | － | － |

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| － | 該当なし | － | － | － | － | － | － | － |

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| － | 該当なし | － | － | － | － | － | － | － |

**5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書**

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.3.1-1 | A randomised, double-blind, placebo controlled, sequential dose escalation study investigating the safety, tolerability and pharmacokinetics of FE 999049 given as single subcutaneous doses in gonadotrophin down-regulated healthy Japanese and Caucasian women<br>(FE 999049 CS03) | Ferring Pharmaceuticals A/S | 2010年6月～2011年1月 | アメリカ | 海外 | Clinical Drug Investigation March 2015; 35: 247-253 | 評価 | 無 |
| 5.3.3.1-2 | A randomized, double-blind, placebo controlled, sequential dose escalation study investigating the safety, tolerability and pharmacokinetics of FE 999049 given as single subcutaneous doses in gonadotrophin down-regulated healthy women<br>(FE 999049 CS01) | Ferring Pharmaceuticals A/S | 2009年7月～2009年11月 | アメリカ | 海外 | Clinical Drug Investigation March 2015; 35: 247-253 | 参考 | 無 |

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| － | 該当なし | － | － | － | － | － | － | － |

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| － | 該当なし | － | － | － | － | － | － | － |

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| － | 該当なし | － | － | － | － | － | － | － |

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.3.5-1 | Modelling Report Pharmacokinetic Modelling to Evaluate the Dependence of Systemic Follicle Stimulating Hormone Concentrations on Individual Subject Characteristics (000273) | Ferring Pharmaceuticals A/S | － | － | 国内 | － | 評価 | 有 |
| 5.3.3.5-2 | Modelling Report Pharmacokinetic Modelling to Evaluate the Dependence of Follicle Stimulating Hormone Concentrations on Individual Subject Characteristics (000004 ESTHER-1) | Ferring Pharmaceuticals A/S | － | － | 海外 | － | 評価 | 有 |

**5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書**

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.4.1-1 | A randomized, double-blind, active control, multiple dose study investigating the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of FE 999049 in comparison to GONAL-F in gonadotrophin down-regulated healthy women (FE 999049 CS02) | Ferring Pharmaceuticals A/S | 2010年4月～2010年7月 | アメリカ | 海外 | Journal of Clinical Pharmacology April 2014; 54(11): 1299-1307 | 参考 | 無 |

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.4.2-1 | A randomised, controlled, assessor-blind, parallel groups, multicentre trial assessing the doseresponse relationship of FE 999049 in controlled ovarian stimulation in Japanese women undergoing an assisted reproductive technology programme (000124) | Ferring Pharmaceuticals A/S、フェリング・ファーマ㈱ | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]他、計13施設 | 国内 | － | 評価 | 有 |
| 5.3.4.2-2 | Modelling Report Pharmacokinetic and Parmacodynamic Modelling to Evaluate an Individualised Dosing regimen of FE 999049 in Japanese Subjects (000124) | Ferring Pharmaceuticals A/S | － | － | 国内 | － | 評価 | 有 |
| 5.3.4.2-3 | A randomised, controlled, assessor-blind, parallel groups, multinational, multicentre trial assessing the dose-response relationship of FE 999049 in controlled ovarian stimulation in women undergoing an assisted reproductive technology programme (000009) | Ferring Pharmaceuticals A/S | 2011年9月～2012年4月 | デンマーク他、計4ヵ国 | 海外 | Fertility and Sterility December 2014; 102(6): 1633-1640 | 評価 | 有 |
| 5.3.4.2-4 | PK-PD Modelling Report Summary of pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling to establish an individualised FE 999049 dosing regimen (CS01, 000009) | Ferring Pharmaceuticals A/S | － | － | 海外 | － | 評価 | 有 |

**5.3.5 有効性及び安全性試験報告書**

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.1-1 | A randomised, controlled, assessor-blind, parallel groups, multicentre trial assessing the efficacy and safety of FE 999049 in controlled ovarian stimulation in Japanese women undergoing an assisted reproductive technology programme<br>(000273) | Ferring Pharmaceuticals A/S、フェリング・ファーマ㈱ | 20[redacted]年[redacted]月～<br>20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]他、計26施設 | 国内 | － | 評価 | 有 |
| 5.3.5.1-2 | A randomised, controlled, assessor-blind, parallel groups, multicentre, multinational trial comparing the efficacy and safety of FE 999049 with follitropin alfa (GONAL-F) in controlled ovarian stimulation in women undergoing an assisted reproductive technology programme; ESTHER-1<br>(000004) | Ferring Pharmaceuticals A/S | 2013年10月～<br>2015年5月 | ベルギー他、計11ヵ国 | 海外 | Fertility and Sterility February 2017; 107(2): 387-396 | 評価 | 有 |
| 5.3.5.1-3 | A controlled, assessor-blind, parallel groups, multicentre, multinational trial evaluating the immunogenicity of FE 999049 in repeated cycles of controlled ovarian stimulation in women undergoing an assisted reproductive technology programme; ESTHER-2<br>(000071) | Ferring Pharmaceuticals A/S | 2014年3月～<br>2015年6月 | ベルギー他、計10ヵ国 | 海外 | Reprod BioMed online 2018; 38: 195-205 | 評価 | 有 |

5.3.5.2 非対照試験報告書

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| － | 該当なし | － | － | － | － | － | － | － |

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.3-1 | ESTHER-1 and ESTHER-2 Cryopreserved Cycle Follow-up (000004 and 000071) | Ferring Pharmaceuticals A/S | － | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 5.3.5.3-2 | Integrated Summary of Immunogenicity (CS01, CS02, CS03, 000020, 000009, 000124, ESTHER-1 and ESTHER-2) | Ferring Pharmaceuticals A/S | － | － | 国内, 海外 | － | 評価 | 無 |
| 5.3.5.3-3 | Agreement of the number of oocytes retrieved in the pivotal phase 3 trial 000273 (STORK) to the model-based expectation from phase 2 trial 000009 | Ferring Pharmaceuticals A/S | － | － | 国内, 海外 | － | 評価 | 無 |
| 5.3.5.3-4 | Agreement of the number of oocytes retrieved in the pivotal phase 3 trial ESTHER-1 to the model-based expectation from phase 2 trial 000009 | Ferring Pharmaceuticals A/S | － | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 5.3.5.3-5 | Comparison of the Elecsys AMH assay and the AMH Gen II ELISA based on samples from the Phase 2 Trial 000009 | Ferring Pharmaceuticals A/S | － | － | 海外 | － | 評価 | 無 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.3-6 | Clinical implication of AMH measurement error | Ferring Pharmaceuticals A/S | － | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 5.3.5.3-7 | Subject variation of AMH concentration over time | Ferring Pharmaceuticals A/S | － | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 5.3.5.3-8 | Follitropin Delta, Sensitivity to Ethnic Factors | Ferring Pharmaceuticals A/S | － | － | 国内, 海外 | － | 評価 | 無 |

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| － | 該当なし | － | － | － | － | － | － | － |

**5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書**

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.6-1 | PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT REKOVELLE Follitoropin delta | Ferring Pharmaceutical A/S | 2018年12月1日～2019年11月30日 | － | 海外 | － | 参考 | 無 |

**5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録**

5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表
電子申請データを提出するため、添付しない。

5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.7.2-1 | 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表 (000124) | Ferring Pharmaceuticals A/S、フェリング・ファーマ㈱ | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]他、計13施設 | 国内 | － | 評価 | 有 |
| 5.3.7.2-2 | 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表 (000273) | Ferring Pharmaceuticals A/S、フェリング・ファーマ㈱ | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]他、計26施設 | 国内 | － | 評価 | 有 |
| 5.3.7.2-3 | 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表 (000009) | Ferring Pharmaceuticals A/S | 2011年9月～2013年4月 | デンマーク他、計4ヵ国 | 海外 | － | 評価 | 有 |
| 5.3.7.2-4 | 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表 (000004) | Ferring Pharmaceuticals A/S | 2013年10月～2015年5月 | ベルギー他、計11ヵ国 | 海外 | － | 評価 | 有 |
| 5.3.7.2-5 | 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表 (000071) | Ferring Pharmaceuticals A/S | 2014年3月～2015年6月 | ベルギー他、計10ヵ国 | 海外 | － | 評価 | 有 |

5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.7.3-1 | 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 (000124) | Ferring Pharmaceuticals A/S、フェリング・ファーマ㈱ | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]他、計13施設 | 国内 | － | 評価 | 有 |
| 5.3.7.3-2 | 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 (000273) | Ferring Pharmaceuticals A/S、フェリング・ファーマ㈱ | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]他、計26施設 | 国内 | － | 評価 | 有 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.7.3-3 | 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 (000009) | Ferring Pharmaceuticals A/S | 2011年9月～2013年4月 | デンマーク他、計4ヵ国 | 海外 | － | 評価 | 有 |
| 5.3.7.3-4 | 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 (000004) | Ferring Pharmaceuticals A/S | 2013年10月～2015年5月 | ベルギー他、計11ヵ国 | 海外 | － | 評価 | 有 |
| 5.3.7.3-5 | 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 (000071) | Ferring Pharmaceuticals A/S | 2014年3月～2015年6月 | ベルギー他、計10ヵ国 | 海外 | － | 評価 | 有 |

5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表

| 資料番号 | 資料名 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 電子申請データ提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.7.4-1 | 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (000124) | Ferring Pharmaceuticals A/S、フェリング・ファーマ㈱ | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]他、計13施設 | 国内 | － | 評価 | 有 |
| 5.3.7.4-2 | 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (000273) | Ferring Pharmaceuticals A/S、フェリング・ファーマ㈱ | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | [redacted]他、計26施設 | 国内 | － | 評価 | 有 |
| 5.3.7.4-3 | 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (000009) | Ferring Pharmaceuticals A/S | 2011年9月～2013年4月 | デンマーク他、計4ヵ国 | 海外 | － | 評価 | 有 |
| 5.3.7.4-4 | 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (000004) | Ferring Pharmaceuticals A/S | 2013年10月～2015年5月 | ベルギー他、計11ヵ国 | 海外 | － | 評価 | 有 |
| 5.3.7.4-5 | 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (000071) | Ferring Pharmaceuticals A/S | 2014年3月～2015年6月 | ベルギー他、計10ヵ国 | 海外 | － | 評価 | 有 |

5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図

電子申請データを提出するため、添付しない。

**5.4 参考文献**


| 資料番号 | 資料名 |
|---|---|
| 5.4-1 | GONAL-F 75 IU Prescribing Information. April 2019, version 11. Available from: http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/380079_2413404D1025_2_10. Accessed 18 December 2019. |
| 5.4-2 | GONAL-F Pen 300 IU, 450 IU and 900 IU Prescribing Information. April 2019, version 10. Available from: http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/380079_2413404G1021_1_13. Accessed 20 February 2020. |
| 5.4-3 | Wang H, Chen X, Zhang X, Zhang W, Li Y, Yin H, Shao H, Chen G. Comparative assessment of glycosylation of a recombinant human FSH and a highly purified FSH extracted from human urine. J Proteome Res 2016; 15, 923-932. |
| 5.4-4 | Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara A, Katagiri Y, Kuwabara Y, Hamatani T, Harada M, Ichikawa T. Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2017 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Reprod Med Biol 2019; 19: 3-12. |
| 5.4-5 | Fujiwara T. A multi-center, randomized, open-label, parallel group study of a natural micronized progesterone vaginal tablet as a luteal support agent in Japanese women undergoing assisted reproductive technology. Reprod Med Biol 2015; 14: 185-193. |
| 5.4-6 | 000124 A randomised, controlled, assessor-blind, parallel groups, multicentre trial assessing the dose-response relationship of FE 999049 in controlled ovarian stimulation in Japanese women undergoing an assisted reproductive technology programme. Ferring Pharmaceuticals A/S. Report, September 2016. |
| 5.4-7 | FOLLISTIM 300 IU, 600 IU and 900 IU Prescribing Information. August 2015, version 8. |
| 5.4-8 | La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, Stabile G, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). Hum Reprod Update 2010; 16: 113-130. |
| 5.4-9 | Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. Fertil Steril 2013; 99: 963-969. |
| 5.4-10 | Arce J-C, La Marca A, Klein BM, Nyboe Andersen A, Fleming R. Antimüllerian hormone in GnRH antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good prognosis patients. Fertil Steril 2013; 99: 1644-1653. |
| 5.4-11 | Fleming R, Broekmans F, Calhaz-Jorge C, Dracea L, Alexander H, Nyboe Andersen A, Blockeel C, Jenkins J, Lunenfeld B, Platteau P, Smitz J, de Ziegler D. Can anti-Müllerian hormone concentrations be used to determine gonadotrophin dose and treatment protocol for ovarian stimulation? Reprod Biomed Online 2013; 26: 431-439. |

| | |
|---|---|
| 5.4-12 | La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. Hum Reprod Update 2014; 20: 124-140. |
| 5.4-13 | Toner JP, Seifer DB. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. Fertil Steril 2013; 99: 1825-1830. |
| 5.4-14 | Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. Hum Reprod Update 2014; 5: 688-701. |
| 5.4-15 | Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, Griesinger G, Kelsey TW, La Marca A, Lambalk C, Mason H, Nelson SM, Visser JA, Wallace WH, Anderson RA. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. Hum Reprod Update 2014; 20: 370-385. |
| 5.4-16 | Leijdekkers JA, Torrance HL, Schouten NE, van Tilborg TC, Oudshoorn SC, Mol BMJ, Eijkemans MJC, Broekmans FJM. Individualized ovarian stimulation in IVF/ICSI treatment: it is time to stop using high FSH doses in predicted low responders. Hum Reprod 2019 [15 December 2019, DOI: 10.1093/humrep/dez184; epub ahead of print]. |
| 5.4-17 | Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, Mitchell P, Ambrose P, Fleming R. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. Hum Reprod 2009; 24: 867-875. |
| 5.4-18 | Fauser BC, Diedrich K, Devroey P; Evian Annual Reproduction Workshop Group 2007. Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. Hum Reprod Update 2008; 14: 1-14. |
| 5.4-19 | Broer SL, Mol B, Dolleman M, Fauser BC, Broekmans FJ. The role of anti-Müllerian hormone assessment in assisted reproductive technology outcome. Curr Opin Obstet Gynecol 2010; 22: 193-201. |
| 5.4-20 | Honnma H, Baba T, Sasaki M, Hashiba Y, Oguri H, Fukunaga T, Endo T, Asada Y. Serum anti-Mullerian hormone levels affect the rate of ongoing pregnancy after *in vitro* fertilization. Reprod Sci 2013; 20: 51-59. |
| 5.4-21 | 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. |
| 5.4-22 | Fernández-Sánchez M, Visnova H, Yuzpe A, Klein BM, Mannaerts B, Arce J-C for the ESTHER-1 and ESTHER-2 Study Group. Individualization of the starting dose of follitropin delta reduces the overall OHSS risk and/or the need for additional preventive interventions: cumulative data over three stimulation cycles. Reprod Biomed Online 2019; 38: 528-537. |
| 5.4-23 | De Geyter Ch, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Smeenk J, Vidakovic S, Goossens V, and The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE. Hum Reprod 2018; 33: 1586-1601. |
| 5.4-24 | Kol S, Humaidan P. GnRH agonist triggering: recent developments. Reprod Biomed Online 2013; 26: 226-30. |
| 5.4-25 | Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Humaidan P, Kol S, Banker M, Devroey P, Garcia-Velasco JA. Severe ovarian hyperstimulation syndrome after gonatropin-releasing hormone (GnRH) agonist trigger and "freeze-all" approach in GnRH antagonist protocol. Fertil Steril 2014; 101: 1008-1011. |
| 5.4-26 | Gurbuz AS, Gode F, Ozcimen N, Isik AZ. Gonadotrophin-releasing hormone agonist trigger and freeze-all strategy does not prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome: A report of three cases. Reprod Biomed Online 2014; 29: 541-544. |
| 5.4-27 | Ling LP, Phoon JWL, Lau M, Chan J, Viardot-Foucacult V, Tan T, Nadarajah S, Tan H. GnRH agonist trigger and ovarian hyperstimulation syndrome: relook at "freeze-all strategy". Reprod Biomed Online 2014; 29: 392-394. |
| 5.4-28 | Santos-Ribeiro S, Polyzos NP, Stouffs K, De Vos M, Seneca S, Tournaye H, Blockeel C. Ovarian hyperstimulation syndrome after gonadotropin-releasing hormone agonist triggering and "freeze-all": in-depth analysis of genetic predisposition. J Assist Reprod Genet 2015; 32:1063-1068. |
| 5.4-29 | Nyboe Andersen A, Witjes H, Gordon K, Mannaerts B on behalf of the Xpect investigators. Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre-treatment. Hum Reprod 2011; 26: 3413-3423. |
| 5.4-30 | Anckaert E, Smitz J, Schiettecatte J, Klein BM, Arce J-C. The value of anti-Müllerian hormone measurement in the long GnRH agonist protocol: association with ovarian response and gonadotrophindose adjustments. Hum Reprod 2012; 27: 1829-1839. |
| 5.4-31 | Nelson SM, Klein BM, Arce J-C. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. Fertil Steril 2015; 103: 923-930. |
| 5.4-32 | Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. Am J Obstet Gynecol 2017; 217: 129-140. |
| 5.4-33 | Scheffer GJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, Habbema JD, Looman CW, Te Velde ER. Quantitative transvaginal two- and three-dimensional sonography of the ovaries: reproducibility of antral follicle counts. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 20: 270-275. |
| 5.4-34 | Hansen KR, Morris JL, Thyer AC, Soules MR. Reproductive aging and variability in the ovarian antral follicle count: application in the clinical setting. Fertil Steril 2003; 80: 577-583. |
| 5.4-35 | van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, Looman CW, Eijkemans MJ, Fauser BC, Broekmans FJ. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts. Hum Reprod 2010; 25: 221-227. |
| 5.4-36 | Broekmans FJM, de Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. Fertil Steril 2010; 94: 1044-1051 |
| 5.4-37 | Al-Azemi M, Killick SR, Duffy S, Pye C, Refaat B, Hill N, Ledger W. Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction. Hum Reprod 2011; 26: 414-422. |
| 5.4-38 | Buyuk E, Seifer DB, Younger J, Grazi RV, Lieman H. Random anti-Müllerian hormone (AMH) is a predictor of ovarian response in women with elevated baseline early follicular follicle-stimulating hormone levels. Fertil Steril 2011; 95: 2369-2372. |

| | |
|---|---|
| 5.4-39 | Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. Fertil Steril 2010; 93: 855-864. |
| 5.4-40 | Binder H, Strick R, Zaherdoust O, Dittrich R, Hamori M, Beckmann MW, Oppelt PG. Assessment of FSHR variants and antimüllerian hormone in infertility patients with a reduced ovarian response to gonadotropin stimulation. Fertil Steril 2012; 97: 1169-1175. |
| 5.4-41 | Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJM. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. Hum Reprod Update 2011; 17: 46-54. |
| 5.4-42 | Kini S, Li HW, Morrell D, Pickering S, Thong KJ. Anti-mullerian hormone and cumulative pregnancy outcome in in-vitro fertilization. J Assist Reprod Genet 2010; 27: 449-456. |
| 5.4-43 | Ocal P, Sahmay S, Cetin M, Irez T, Guralp O, Cepni I. Serum anti-Müllerian hormone and antral follicle count as predictive markers of OHSS in ART cycles. J Assist Reprod Genet 2011; 28: 1197-1203. |
| 5.4-44 | Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ. Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4057-4063. |
| 5.4-45 | La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. Hum Reprod 2006; 21: 3103-3107. |
| 5.4-46 | Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy Ch, Englert Y. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. Hum Reprod 2007; 22: 1837-1840. |
| 5.4-47 | Yates AP, Rustamov O, Roberts SA, Lim HY, Pemberton PW, Smith A, Nardo LG. Anti-Müllerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF. Hum Reprod 2011; 26: 2353-2362. |
| 5.4-48 | Steinkampf MP, Hammond KR, Nichols JE, Slayden SH. Effect of obesity on recombinant follicle-stimulating hormone absorption: subcutaneous versus intramuscular administration. Fertil Steril 2003; 80: 99-102. |
| 5.4-49 | Olsson H; Sandstrom R; Bagger Y. Dose-exposure proportionality of a novel recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH), FE 999049, derived from a human cell line, with comparison between Caucasian and Japanese women after subcutaneous administration. Clin Drug Investig 2015; 35: 247-253 |
| 5.4-50 | Olsson H, Sandström R, Grundemar L. Different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) derived from a human cell line compared with rFSH from a non-human cell line. J Clin Pharmacol 2014; 54: 1299-1307. |
| 5.4-51 | Arce J-C, Nyboe Andersen A, Fernández-Sánchez M, Visnova H, Bosch E, García-Velasco JA, Barri P, de Sutter P, Klein BM, Fauser BCJM. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, anti-Müllerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 2014; 102: 1633-1640. |
| 5.4-52 | Bosch E, Nyboe Andersen A, Barri P, García-Velasco JA, de Sutter P, Fernández-Sánchez M, Visnova H, Klein BM, Mannaerts B, Arce J-C. Follicular and endocrine dose-responses according to anti-Müllerian hormone levels in IVF patients treated with a novel human recombinant FSH (FE 999049). Clin Endocrinol 2015; 83: 902-912. |
| 5.4-53 | Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BCJM, García-Velasco JA, Klein BM, Arce J-C, for the ESTHER-1 study group. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. Fertil Steril 2017; 107: 387-396. |
| 5.4-54 | Bosch E, Havelock J, Sánchez Martin F, Rasmussen BB, Klein BM, Mannaerts B, Arce J-C, for the ESTHER-2 study group. Follitropin delta in repeated ovarian stimulation for IVF: a controlled, assessor-blind phase 3 safety trial. Reprod Biomed Online 2019; 38: 195-205. |
| 5.4-55 | Steelman SL, Pohley FM. Assay of the follicle stimulating hormone based on the augmentation with human chorionic gonadotropin. Endocrinology 1953; 53: 604-616. |
| 5.4-56 | Roche Diagnostics. Elecsys® AMH (Anti-Müllerian Hormone). Package insert. 2014 07 V 1.0 (EU) |
| 5.4-57 | Deeks ED. Elecsys® AMH assay: a review in anti-Müllerian hormone quantification and assessment of ovarian reserve. Mol Diagn Ther 2015; 19: 245-49. |
| 5.4-58 | Nelson SM, Pastuszek E, Kloss G, Malinowska I, Liss J, Lukaszuk A, Plociennik L, Lukaszuk K. Two new automated, compared with two enzyme-linked immunosorbent, antimüllerian hormone assays. Fertil Steril 2015; 104: 1016-21. |
| 5.4-59 | Van Helden J, Weiskirchen R. Performance of the two new fully automated anti-Müllerian hormone immunoassays compared with the clinical standard assay. Hum Reprod 2015; 30: 1918-26. |
| 5.4-60 | GONAL-F Summary of Product Characteristics. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gonal-f-epar-product-information_en.pdf. Accessed 18 December 2019. |
| 5.4-61 | le Cotonnec JY, Porchet HC, Beltrami V, Khan A, Toon S, Rowland M. Clinical pharmacology of recombinant human follicle-stimulation hormone. II. Single doses and steady state pharmacokinetics. Fertil Steril 1994; 61: 679-86. |
| 5.4-62 | le Cotonnec JY, Porchet HC, Beltrami V, Khan A, Toon S, Rowland M. Clinical pharmacology of recombinant human follicle-stimulation hormone (FSH). I. Comparative pharmacokinetics with urinary human FSH. Fertil Steril 1998; 69: 16S-24S. |
| 5.4-63 | Fauser BC, Alper MM, Ledger W, Schoolcraft WB, Zandvliet A and ENGAGE Investigators. Pharmacokinetics and follicular dynamics of corifollitropin alfa versus recombinant FSH during ovarian stimulation for IVF. Reprod Biomed Online 2010; 21: 593-601. |
| 5.4-64 | Voortman G, Mannaerts BMJL, Huisma JAM. A dose proportionality study of subcutaneously and intramuscularly administered recombinant human follicle stimulating hormone (Follistim/Puregon) in healthy female volunteers. Fertil Steril 2000; 73: 1187-1193. |

| | |
|---|---|
| 5.4-65 | Ulloa-Aguirre A, Timossi C. Biochemical and functional aspects of gonadotrophin-releasing hormone and gonadotrophins. Reprod Biomed Online 2000; 1: 48-62. |
| 5.4-66 | Butt WR, Ryle M, Shirley A. Kinetic studies with 125I-labelled follicle-stimulating hormone. J Endocrinol 1973; 58: 275-87. |
| 5.4-67 | Sebok K, Sairam MR, Cantin M, Mohapatra SK. Distribution of follitropin and deglycosylated follitropin in the rat: a quantitative and radioautographic study. Mol Cell Endocrinol 1987; 52: 185-97. |
| 5.4-68 | Van Schanke A, van de Wetering-Krebbers SF, Bos E, Sloot WN. Absorption, distribution, metabolism and excretion of corifollitropin alfa, a recombinant hormone with a sustained follicle-stimulating activity. Pharmacology 2010; 85: 77-87. |
| 5.4-69 | Emmanouel DS, Stavropoulos T, Katz AI. Role of the kidney in metabolism of gonadotropins in rats. Am J Physiol 1984; 247: E786-92. |
| 5.4-70 | Nisula BC, Blithe DL, Akar A, Lefort G, Wehmann RE. Metabolic fate of human choriogonadotropin. J Steroid Biochem 1989; 33: 733-37. |
| 5.4-71 | Lee J, Zhang L, Men AY, Kenna LA and Huang S. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions. Clin Pharmacokinet 2010; 295-310. |
| 5.4-72 | PUREGON Summary of Product Characteristics. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/puregon. Accessed 18 December 2019. |
| 5.4-73 | Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles − implications for individualization of therapy. Hum Reprod 2007; 22: 2414-21. |
| 5.4-74 | Arce J-C, Klein BM, La Marca A. The rate of high ovarian response in women identified at risk by a high serum AMH level is influenced by the type of gonadotropin. Gynecol Endocrinol 2014, 30: 444-50. |
| 5.4-75 | Arce J-C, Nyboe Andersen A, Collins J. Resolving methodological and clinical issues in the design of efficacy trials in assisted reproductive technologies: a mini-review. Hum Reprod 2005; 20: 1757-1771. |
| 5.4-76 | Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, Muasher SJ. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256 381 in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 2014; 101: 967-973. |
| 5.4-77 | van Hooff MHA, Alberda AT, Huisman GJ, Zeilmaker GH, Leerentveld RA. Doubling the human menopausal gonadotrophin dose in the course of an in-vitro fertilization treatment cycle in low responders: a randomized study. Hum Reprod 1993; 8: 369-73. |
| 5.4-78 | Khalaf Y, El-Toukhy T, Taylor A, Braude P. Increasing the gonadotrophin dose in the course of an in vitro fertilization cycle does not rectify an initial poor response. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 146-49. |
| 5.4-79 | American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997; 67: 817-821. |
| 5.4-80 | EMA Scientific Consultation. January 2013. |
| 5.4-81 | Fujimoto VY, Luke B, Brown MB, Jain T, Armstrong A, Grainger DA, Hornstein MD. Racial and ethnic disparities in assisted reproductive technology outcomes in the United States. Fertil Steril 2010; 93: 382-390. |
| 5.4-82 | Purcell K, Schembri M, Frazier LM, Rall MJ, Shen S, Croughan M, Grainger DA, Fujimoto VY. Asian ethnicity is associated with reduced pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. Fertil Steril 2007; 87: 297-302. |
| 5.4-83 | Huddleston HG, Cedars MI, Sohn SH, Giudice LC, Fujimoto VY. Racial and ethnic disparities in reproductive endocrinology and infertility. Am J Obstet Gynecol 2010; 202: 413-419. |
| 5.4-84 | Langen ES, Shahine LK, Lamb JD, Lathi RB, Milki AA, Fujimoto VY, Westphaal LM. Asian ethnicity and poor outcomes after in vitro fertilization blastocyst transfer. Obstet Gynecol 2010; 115: 591-596. |
| 5.4-85 | Golan A, Ron-El R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. Obstet Gynecol Surv 1989; 44: 430-440. |
| 5.4-86 | Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM, Van Steirteghem A, Devroey P. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 2006; 85: 112-120. |
| 5.4-87 | Mathur RS, Akande VA, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2000; 73: 901-907 |
| 5.4-88 | Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, Vernaeve V, Van Steirteghem A, Devroey P. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile, Hum Reprod 2005; 20: 636-641 |
| 5.4-89 | Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. Fertil Steril 2016; 106: 1634-1647. |
| 5.4-90 | Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. Hum Reprod Update 2002; 8: 559-577. |
| 5.4-91 | Nelson SM. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. Thromb Res 2017; 151: S61-S64 |
| 5.4-92 | Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-free clinic by segmentation of IVF treatment. Hum Reprod 2011; 26: 2593-2597. |
| 5.4-93 | Humaidan P, Alsbjerg B. GnRHa trigger or final oocyte maturation: is HCG trigger history? Reprod Biomed Online 2014; 29: 274-280. |
| 5.4-94 | EMA. Assessment Report for Elonva (corifollitropin alfa). EMA/CHMP/802299/2009. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001106/WC500074789.pdffelonva. Accessed 20 February 2020. |

| | |
|---|---|
| 5.4-95 | Coelingh Bennink HJT, Fauser BCJM, Out HJ. Recombinant follicle-stimulating hormone (FSH; Puregon) is more efficient than urinary FSH (Metrodin) in women with clomiphene citrate-resistant, normogonadotropic, chronic anovulation: a prospective, multicenter, assessor-blind, randomized, clinical trial. Fertil Steril 1998; 69: 19-25. |
| 5.4-96 | Recombinant Human FSH Study Group. Clinical assessment of recombinant human follicle-stimulating hormone in stimulating ovarian follicular development before in vitro fertilization. Fertil Steril 1995; 63: 77-86. |
| 5.4-97 | Out HJ, Mannaerts BMJL, Driessen SGAJ, Coelingh Bennink HJT. A prospective, randomized, assessor-blind, multicentre study comparing recombinant and urinary follicle stimulating hormone (Puregon versus Metrodin) in *in-vitro* fertilization. Hum Reprod 1995; 10: 2534-2540. |
| 5.4-98 | Wadhwa M, Thorpe R. Unwanted immunogenicity: implications for follow-on biologicals. Drug Inf 2007; 41: 1-10. |
| 5.4-99 | Bleil ME, Gregorich SE, Adler NE, Sternfeld B, Rosen MP, Cedars MI. Race/ethnic disparities in reproductive age: an examination of ovarian reserve estimates across four race/ethnic groups of healthy, regularly cycling women. Fertil Steril 2014; 101: 199-207. |
| 5.4-100 | Nelson SM, Sun A, Qui L, Xu T, Xue W, Deng Y, Wang Y, Tian Z, Chen X, Fraser A, Clayton G. Ethnic discordance in serum anti-Müllerian hormone in healthy women: a population study from China and Europe. Reprod Biomed Online 2019 [29 November 2019, DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.11.013; article in press]. |
| 5.4-101 | The American College of Obstetricians and Gynecologists and American Society for Reproductive Medicine; Infertility work group for the women's health specialist. ACOG Committee Opinion, Number 781, June 2019. Available from: https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Gynecologic-Practice/co781.pdf?dmc=1&ts=20190928T2314095104. Accessed 20 February 2020. |
| 5.4-102 | European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE ART fact sheet, 18 February 2018. |
| 5.4-103 | National Institute of Population and Social Security Research. The 15th Japanese National Fertility Survey. 31 March 2017. Available from: http://www.ipss.go.jp/ps-doukou/e/doukou15/Nfs15_points_eng.pdf. Accessed 20 February 2020. |
| 5.4-104 | Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/reproductivehealth/infertility/index.htm (section "What increases a woman's risk of infertility?"). Accessed 20 February 2020. |
| 5.4-105 | Whelan JG III, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2000; 73: 883-896. |
| 5.4-106 | Gelbaya TA. Short and long-term risks to women who conceive through in vitro fertilization. Hum Fertil 2010; 13: 19-27. |
| 5.4-107 | Baron KT, Babagbemi KT, Arleo EK, Asrani AV, Troiano RN. Emergent complications of assisted Reproduction: expecting the unexpected. Radio Graphics 2013; 33: 229-244. |
| 5.4-108 | Serour GI, Aboulghar M, Mansour R, Sattar MA, Amin Y, Aboulgar H. Complications of medically assisted conception in 3,500 cycles. Fertil Steril 1998; 70: 638-642. |
| 5.4-109 | Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW, Tasca RJ. Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 2007; 109: 967-977. |
| 5.4-110 | ESHRE Capri Workshop Group. Multiple pregnancy gestation. Hum Reprod 2000; 15: 1856-1864. |
| 5.4-111 | Klemetti R, Sevon T, Gissler M, Hemminki E. Health of children born as a result of in vitro fertilization. Pediatrics 2006; 118: 1819-1827. |
| 5.4-112 | Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. Obstet Gynecol 2006; 107: 595-604. |
| 5.4-113 | Winter E, Wang J, Davies MJ, Norman R. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. Hum Reprod 2002; 17: 3220–3223. |
| 5.4-114 | Wang JX, Norman RJ, Wilcox AJ. Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology. Hum Reprod 2004; 19: 272–277. |
| 5.4-115 | Stewart JA, Hamilton PJ, Murdoch AP. Thromboembolic disease associated with ovarian stimulation and assisted conception techniques. Hum Reprod 1997; 12: 2167-2173. |
| 5.4-116 | Chan WS, Dixon ME. The 'ART' of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. Thromb Res 2008; 121: 713–26. |
| 5.4-117 | Henriksson P, Westerlund E, Wallen H, Brandt L, Hovatta O, Ekbom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. BMJ 2013; 346: e8632. |
| 5.4-118 | Mor YS, Schenker JG. Ovarian Hyperstimulation Syndrome and Thrombotic Events. Am J Reprod Immunol 2014; 72: 541-548. |
| 5.4-119 | Hansen AT, Kesemodel US, Juul S, Hvas AM. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. Hum Reprod 2014: 29: 611-617. |
| 5.4-120 | Grandone E, Villani M. Assisted reproductive technologies and thrombosis. Thromb Res 2015; 135: 44-45. |
| 5.4-121 | Steward LM, Holman CD, Aboagye-Sarfo P, Finn JC, Preen DB, Hart R. In vitro fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk. Gynecol Oncol 2013; 128: 260-264. |
| 5.4-122 | Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. Cohrane Database Syst Rev 2013; Aug 13: 8. |
| 5.4-123 | Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, Psaltopoulou T, Skalkidou A, Petridou ET. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer-a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2013; 19: 105-123. |

| | |
|---|---|
| 5.4-124 | Wen J, Jiang J, Ding C, Dai J, Liu Y, Xia Y, Liu J, Hu Z. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. Fertil Steril 2012; 97: 1331-1337. |
| 5.4-125 | Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2013; 19: 330-353. |
| 5.4-126 | Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. BMJ 2006; 333: 679-683. |
| 5.4-127 | Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA, the National Birth Defects Prevention Study. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. Hum Reprod 2009; 24: 360-366. |
| 5.4-128 | Bonduelle M, Mannaerts B, Leader A, Bergh C, Passier D, Devroey P. Prospective follow-up of 838 fetuses conceived after ovarian stimulation with corifollitropin alfa: comparative and overall neonatal outcome Hum Reprod 2012; 27: 2177-2185. |
| 5.4-129 | Heisey AS, Bell EM, Herdt-Losavio ML, Druschel C. Surveillance of congenital malformations in infants conceived through assisted reproductive technology or other fertility treatments. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2015; 103: 119-126. |
| 5.4-130 | Rodriguez I, Erdman A, Padhi D, Garnett CE, Zhao H, Targum SL, Balakrishnan S, Strnadova C, Viner N, Geiger MJ, Newton-Cheh C, Litwin J, Pugsley MK, Sager PT, Krucoff MW, Finkle JK. Electrocardiographic assessment for therapeutic proteins-scientific discussion. Am Heart J. 2010; 160: 627-34. |
| 5.4-131 | Moyle W, Campbell R. Gonadotropins. In DeGroot L, ed. Endocrinology. 3 ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1995, 230-41. |
| 5.4-132 | Vail A, Gardener E. Common statistical errors in the design and analysis of subfertility trials. Hum Reprod 2003; 18: 1000-1004. |
| 5.4-133 | Daya S. Pitfalls in the design and analysis of efficacy trials in subfertility. Hum Reprod 2003; 18: 1005-1009. |
| 5.4-134 | Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2016 Assisted Reproductive Technology National Summary Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2018. |
| 5.4-135 | Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, van der Poel S. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. Fertil Steril 2017; 108: 393-406. |
| 5.4-136 | Gardner DK, Schoolcraft WB. In vitro culture of human blastocysts. In: Towards reproductive certainty (Eds Jansen R & Mortimer D). The plenary proceedings of the 11th world congress on in vitro fertilization and human reproductive genetics. The Parthenon Publishing Group. 1999; Pp 378-388. |
| 5.4-137 | McAvey B, Zapantis A, Jindal SK, Lieman HJ, Polotsky AJ. How many eggs are needed to produce an assisted reproductive technology baby: is more always better? Fertil Steril 2011; 96: 332-335. |
| 5.4-138 | Verberg MFG, Eijkemans MJC, Macklon NS, Heijnen EMEW, Baart EB, Hohmann FP, Fauser BCJM, Broekmans FJ. The clinical significance of the retrieval of a low number of oocytes following mild ovarian stimulation for IVF: a meta-analysis. Hum Reprod Update 2009; 15: 5 12. |
| 5.4-139 | van der Gaast MH, Eijkemans MJ, van der Net JB, de Boer EJ, Burger CW, van Leeuwen FE, Fauser BC, Macklon NS. Optimum number of oocytes for a successful first IVF treatment cycle. Reprod Biomed Online 2006; 13: 476-480. |
| 5.4-140 | Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, Bangsbøll S, Andersson AM, Nyboe Andersen A. A prospective study of predictive factors of ovarian response in "standard" IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage nomogram. Hum Reprod 2003; 18: 781-787. |
| 5.4-141 | Timeva T, Milachich T, Antonova I, Arabaji T, Shterev A, Omar HA. Correlation between number of retrieved oocytes and pregnancy rate after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm infection. Scientific World Journal 2006; 6: 686-690. |
| 5.4-142 | Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400, 135 treatment cycles. Hum Reprod 2011; 26: 1768-1774. |
| 5.4-143 | The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2008; 90: S188-S193. |