2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 はじめに 9
2.5.1.2 薬理学的分類 9
2.5.1.2.1 本剤の薬理学的分類 9
2.5.1.2.2 本薬の特徴 9
2.5.1.3 目標適応症の臨床的/病態生理学的側面及び現在の治療法 10
2.5.1.3.1 ARTにおける調節卵巣刺激の現状 10
2.5.1.3.2 現在の治療法 10
2.5.1.4 本剤の開発に関する科学的根拠及び臨床上の考慮 11
2.5.1.4.1 新たな治療選択肢の医学的必要性 11
2.5.1.4.2 卵巣過剰刺激症候群（OHSS） 12
2.5.1.4.3 ゴナドトロピン治療に対する卵巣反応の予測因子 12
2.5.1.4.4 本剤の開発意義 14
2.5.1.5 本剤の臨床開発プログラム 15
2.5.1.5.1 臨床試験の概要 15
2.5.1.5.2 臨床試験の要約 17
2.5.1.5.3 規制当局による助言の要約 20
2.5.1.5.4 試験実施状況 21
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 22
2.5.2.1 製剤の開発過程 22
2.5.2.2 質量に基づく本薬の含量及び投与 22
2.5.2.3 AMHの定量 23
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 24
2.5.3.1 薬物動態の要約 24
2.5.3.1.1 薬物動態 24
2.5.3.1.2 IVF/ICSIを受ける女性におけるFSH曝露量 26
2.5.3.2 薬力学の要約 28
2.5.3.2.1 作用機序 28
2.5.3.2.2 健康被験者における薬力学 28
2.5.3.2.3 IVF/ICSIを受ける女性における薬力学（用量反応性） 29
2.5.3.2.4 本剤の個別化用量の確立 33
2.5.4 有効性の概括評価 39
2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概要 39
2.5.4.1.1 試験デザイン 40
2.5.4.1.2 対象患者 43
2.5.4.1.3 有効性評価項目 44
2.5.4.1.4 統計手法 44
2.5.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 45
2.5.4.3 曝露量 47
2.5.4.4 卵巣反応 48
2.5.4.4.1 採卵数 48

2.5.4.4.2　卵巣反応の調節....49
2.5.4.5　妊娠、着床、出生....51
2.5.4.5.1　臨床妊娠率....51
2.5.4.5.2　継続妊娠率、継続着床率....52
2.5.4.5.3　出生率....54
2.5.4.6　有効性の補完データ....54
2.5.4.6.1　反復COS周期....54
2.5.4.6.2　凍結胚移植周期....56
2.5.4.7　1日最低用量を含む個別化用量の妥当性....56
2.5.5　安全性の概括評価....58
2.5.5.1　ヒトの安全性に関連する非臨床安全性成績....58
2.5.5.2　安全性評価に用いた試験の概要....58
2.5.5.3　曝露状況....59
2.5.5.4　有害事象....60
2.5.5.4.1　有害事象の要約....60
2.5.5.4.2　比較的よく見られる有害事象....61
2.5.5.4.3　副作用....63
2.5.5.4.4　死亡及びその他の重篤な有害事象....65
2.5.5.4.5　中止に至った有害事象....66
2.5.5.5　卵巣過剰刺激症候群....66
2.5.5.5.1　卵巣過剰刺激症候群の評価方法....66
2.5.5.5.2　COS周期1における全卵巣過剰刺激症候群....67
2.5.5.5.3　COS周期1における早期発症型卵巣過剰刺激症候群....71
2.5.5.5.4　COS周期1における晩期発症型卵巣過剰刺激症候群....72
2.5.5.5.5　反復COS周期における卵巣過剰刺激症候群....72
2.5.5.6　抗FSH抗体....73
2.5.5.7　安全性上の注意....74
2.5.5.8　特別な患者集団及び状況下における安全性....74
2.5.5.8.1　内因性要因....74
2.5.5.8.2　外因性要因....75
2.5.5.8.3　薬物相互作用....75
2.5.5.8.4　妊娠中及び授乳中の使用....75
2.5.5.8.5　過量投与....75
2.5.5.8.6　薬物乱用....75
2.5.5.8.7　離脱症状及び反跳現象....75
2.5.5.8.8　腎及び肝機能障害....75
2.5.5.8.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害....75
2.5.5.8.10　QT/QTcへの影響....76
2.5.5.8.11　本剤の1日最低用量における安全性....76
2.5.5.9　市販後の使用経験....77
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論....77
2.5.6.1　治療の背景....77

2.5.6.1.1　疾患又は症状 77
2.5.6.1.2　現行の治療 77
2.5.6.2　ベネフィット 78
2.5.6.3　リスク 83
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 86
2.5.6.5　補遺 87
2.5.7　付録 88
2.5.8　参考文献 90

表の目次

表 2.5-1　承認申請に含まれる臨床データパッケージ 16
表 2.5-2　臨床開発プログラムにおいて本剤を投与された被験者数 19
表 2.5-3　採卵数：国内第II相試験 000124（FAS） 29
表 2.5-4　フォリスチムに対する本剤の相対用量：国内第II相試験 000124 30
表 2.5-5　採卵数：海外第II相試験 000009（mITT 解析対象集団） 31
表 2.5-6　ゴナールエフに対する本剤の相対用量：海外第II相試験 000009 32
表 2.5-7　本剤の個別化用量：海外第III相試験 ESTHER-1 37
表 2.5-8　本剤の個別化用量：国内第III相試験 000273 38
表 2.5-9　本剤の個別化用量：国内第III相試験 000273 40
表 2.5-10　本剤及びゴナールエフ用量：海外第III相試験 ESTHER-2 43
表 2.5-11　人口統計学的及び基準値の特性：国内第III相試験 000273（FAS）、海外第III相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団） 46
表 2.5-12　ゴナドトロピン曝露量（全被験者）：国内第III相試験 000273（FAS）、海外第III相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団） 47
表 2.5-13　採卵数（全被験者、AMH 層別）：国内第III相試験 000273（FAS）、海外第III相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団） 49
表 2.5-14　主な卵巣反応のパラメータ：国内第III相試験 000273（FAS）、海外第III相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団） 50
表 2.5-15　臨床妊娠率（全被験者、胚盤胞を移植した被験者）：国内第III相試験 000273（FAS）、海外第III相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団） 51
表 2.5-16　継続妊娠率：国内第III相試験 000273（FAS）、海外第III相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団、PP 解析対象集団） 53
表 2.5-17　継続着床率：海外第III相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団、PP 解析対象集団：移植された全胚盤胞） 53
表 2.5-18　出生率（全被験者）：国内第III相試験 000273（FAS）、海外第III相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団） 54
表 2.5-19　反復 COS 周期におけるゴナドトロピン曝露量及び主な有効性の結果：海外第III相試験 ESTHER-2（継続試験）（mITT 解析対象集団） 55
表 2.5-20　モデルに基づく卵巣反応の予測値及び観測値の比較：国内第III相試験 000273、海外第III相試験 ESTHER-1 56
表 2.5-21　有効性の要約（本剤の個別化用量 6 µg/日未満と算出された被験者）：国内第III相試験 000273（FAS） 57
表 2.5-22　安全性評価項目の概要 58

表 2.5-23　本剤の 1 日用量別の被験者数： 国内第III相試験 000273、海外第III相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2.....59
表 2.5-24　有害事象の概要：国内第III相試験 000273、海外第III相試験 ESTHER-1 （安全性解析対象集団）.....60
表 2.5-25　発現割合 2%以上の有害事象：国内第III相試験 000273、海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....62
表 2.5-26　発現割合 2%以上の副作用：国内第III相試験 000273、海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....63
表 2.5-27　発現割合 0.1%以上の副作用：海外第III相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2（安全性解析対象集団）.....64
表 2.5-28　卵巣過剰刺激症候群の Golan 分類.....67
表 2.5-29　全卵巣過剰刺激症候群の発現及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入：国内第III相試験 000273、海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....68
表 2.5-30　早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現及び／又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入：国内第III相試験 000273、海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....72
表 2.5-31　全卵巣過剰刺激症候群の発現及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 2、COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....73
表 2.5-32　rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者の割合： 海外第III相試験 ESTHER-1、ESTHER-2（安全性解析対象集団）.....74
表 2.5-33　卵巣過剰刺激症候群及び予防的介入の発現割合（本剤の個別化用量が 6 µg/日未満と算出された被験者）：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....76

図の目次

図 2.5-1　rFSH 製剤による調節卵巣刺激を受けた患者における卵巣反応の推定のための血清 AMH 値、ベースラインの血清中 FSH 濃度、インヒビン B 及び AFC の予測値を示す受信者動作特性（ROC）曲線 (10).....14
図 2.5-2　健康女性に本剤を単回投与後の血清中 FSH 濃度：国内第I相試験 CS03.....24
図 2.5-3　健康女性被験者に本剤又はゴナールエフを反復投与後の血清中 FSH 濃度：海外第I相試験 CS02.....25
図 2.5-4　全被験者及び AMH 層別採卵数の用量反応関係：国内第II相試験 000124（FAS）.....30
図 2.5-5　全被験者及び AMH 層別採卵数の用量反応関係：海外第II相試験 000009（mITT 解析対象集団）.....32
図 2.5-6　採卵数の用量反応関係：国内第II相試験 000124、海外第II相試験 000009.....33
図 2.5-7　採卵数及び胚盤胞数の関連性：海外第II相試験 000009.....35
図 2.5-8　低 AMH 層及び高 AMH 層の用量別採卵数の推定値.....36
図 2.5-9　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.....37
図 2.5-10　有効性を評価した試験の概観.....39
図 2.5-11　血清 AMH 値別全卵巣過剰刺激症候群のリスク推定値：国内第III相試験 000273 （安全性解析対象集団）.....70
図 2.5-12　血清 AMH 値別全卵巣過剰刺激症候群及び／又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入が認められた被験者のリスク推定値：海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....70

略語

略語	英語表記	日本語表記
AFC	antral follicle count	胞状卵胞数
AMH	anti-Müllerian hormone	抗ミュラー管ホルモン
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ART	assisted reproductive technologies	生殖補助医療
AUC	area under the time-concentration curve from the last dose to infinity	薬剤投与から無限大時間までの濃度時間曲線下面積
βhCG	beta unit of human chorionic gonadotropin	βサブユニットヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
BMI	body mass index	体格指数
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum concentration observed	最高血中濃度
COS	controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ECG	electrocardiogram	心電図
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ESTHER	Evidence-based Stimulation Trial with Human rFSH in Europe and Rest of World	ヨーロッパ及びその他の地域における rFSH を用いたエビデンスに基づく調節卵巣刺激試験
ESTHER-1	acronym for overseas phase 3 trial 000004	海外第Ⅲ相試験 000004
ESTHER-2	acronym for overseas phase 3 trial 000071	海外第Ⅲ相試験 000071
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GnRH	gonadotropin-releasing hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ICSI	intracytoplasmic sperm injection	卵細胞質内精子注入法
IM	Intramusculalr	筋肉内投与
INN	international nonproprietary name	国際一般名
IQ-range	interquartile range (25th-75th percentile)	四分位範囲（25-75 パーセンタイル）
IV	Intravenous(ly)	静脈内投与
IVF	in vitro fertilisation	体外受精
JSOG	Japan Society of Obstetrics and Gynecology	日本産科婦人科学会
LH	Luteinising hormone	黄体形成ホルモン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集

略語	英語表記	日本語表記
mITT	modified intention-to-treat	無作為割付けされ治験薬を投与された被験者集団
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence	英国国立医療技術評価機構
OHSS	ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PP	per-protocol	治験実施計画書に適合した集団
PT	preferred term	基本語
rFSH	recombinant follicle-stimulating hormone	遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン
ROC	receiver operating characteristic	受信者動作特性
SC	subcutaneous	皮下投与
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
t_{max}	time to C_{max}	最高濃度到達時間
V_{ss}	distribution volume at steady state	定常状態における分布容積
V_z/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積

製剤名（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）

一般名	製剤名／商標名	分類	試験
ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）	FE 999049／REKOVELLE	rFSH	000009, 000124, 000273, ESTHER-1, ESTHER-2
フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）	フォリスチム	rFSH	000124, 000273
ホリトロピン　アルファ（遺伝子組換え）	ゴナールエフ	rFSH	000009, ESTHER-1, ESTHER-2
ガニレリクス酢酸塩	ORGALUTRAN	GnRH アンタゴニスト	000009
ガニレリクス酢酸塩	ガニレスト	GnRH アンタゴニスト	000124, 000273
セトロレリクス酢酸塩	セトロタイド	GnRH アンタゴニスト	ESTHER-1, ESTHER-2
ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	注射用 HCG 5,000 単位「F」	hCG	000124, 000273
コリオゴナドトロピン	オビドレル	rhCG	000009, ESTHER-1, ESTHER-2
プロゲステロン	ルティナス	プロゲステロン	000009, 000273
プロゲステロン	FE 999913／ルティナス	プロゲステロン	000124
プロゲステロン	エンドメトリン	プロゲステロン	ESTHER-1, ESTHER-2
トリプトレリン酢酸塩	デカペプチル／ゴナペプチル	GnRH アゴニスト	000009, ESTHER-1, ESTHER-2

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　はじめに

FE 999049（以下、本剤）は、ヒト由来宿主細胞株（ヒト胚性網膜芽細胞）により産生された新規の遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（rFSH）であり、着脱不可能なシリンジ一体型充てん済みペン型注入器で注射剤として、皮下に自己注射するように設計された製剤である。薬理学的にはゴナドトロピンと同種であり、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）の調節卵巣刺激（COS）の際の複数卵胞発育を目的に投与する。効能・効果は「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を予定している。

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、香港などでも承認され、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。本剤の国際一般名（INN）は follitropin delta、一般的名称（JAN）はホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）（以下、本薬）であり、日本以外の国と地域では REKOVELLE の商標名で販売されている。

フェリング・ファーマ株式会社は、日本人を対象とした第Ⅰ相、第Ⅱ相、及び第Ⅲ相試験を含む臨床開発プログラムを実施し、IVF/ICSI を受ける日本人女性における本剤の有効性及び安全性を確認した。現在、国内で「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を効能・効果として承認されているゴナドトロピン製剤は、ゴナールエフ〔ホリトロピン　アルファ（遺伝子組換え）〕[I]のみであるが、その添付文書(1) (2)には、調節卵巣刺激を受ける日本人女性を対象とした有効性及び安全性を裏付けるデータは示されていない。そのため、当該申請効能・効果における臨床試験が国内で実施されていないことが示唆される。

2.5.1.2　薬理学的分類

2.5.1.2.1　本剤の薬理学的分類

本剤は rFSH であり、薬理学的分類はゴナドトロピンに分類される。ゴナドトロピンは、下垂体前葉で合成及び分泌されるホルモンであり、生殖腺に作用し、性ホルモン産生の増強により、女性においては卵胞の発育と成熟を促し、男性においては精子形成を促進する。主なゴナドトロピンには卵胞成熟ホルモン（FSH）並びに黄体形成ホルモン（LH）が含まれる。

2.5.1.2.2　本薬の特徴

FSH は、ヘテロ二量体糖タンパク質の一種であり、2 つの異なる非共有結合性タンパク鎖（α 鎖及び β 鎖）によって構成される。

ヒト細胞株由来の rFSH 製剤は、現在、本剤のみであり、他の rFSH 製剤は、全てチャイニーズハムスター卵巣（CHO）の細胞株を由来とする。現在、国内で使用できるゴナドトロピン（rFSH 製剤を含む）の概要を 2.5.1.3.2 現在の治療法に示す。本薬は、オランダの [redacted] 社が開発した方法により、ヒ

[I] 本文書では〔ホリトロピン　アルファ（遺伝子組換え）〕についてはゴナールエフと記載した。

ト由来の細胞株（ヒト胚性網膜芽細胞）で発現させた rFSH である。同量の FSH のα鎖及びβ鎖並びにシアル酸転移酵素をコードした遺伝子を組込み、選定した細胞株を無血清培地で培養した。

本薬の 2 つの FSH サブユニットのアミノ酸配列は、天然型ヒト FSH 及び既存の CHO 細胞株由来の rFSH の配列と同一であるが、本薬は、糖鎖プロファイル、シアル酸結合パターン並びにアイソフォームプロファイルにおいて CHO 細胞株由来の rFSH と異なる。本薬の糖鎖は α2,3 位及び α2,6 位結合のシアル酸を有し、N-アセチルガラクトサミン、分岐を有する N-アセチルグルコサミン及びアンテナ型フコースなどの糖鎖を持つ。また、CHO 細胞株由来の rFSH と比較し、テトラアンテナ型構造の糖鎖の割合が高く、総シアル酸含有量も高いなどの特徴がある。

本薬の特徴のうち、α2,6 位結合のシアル酸や分岐を有する N-アセチルグルコサミンは、ヒト尿由来の高純度 FSH でも認められるが、CHO 由来の rFSH では認められない(3)。これは、CHO 由来の rFSH 製剤糖鎖プロファイルと比べ、本薬のプロファイルが内因性 FSH に類似していることを示している。

2.5.1.3　目標適応症の臨床的/病態生理学的側面及び現在の治療法

2.5.1.3.1　ART における調節卵巣刺激の現状

ゴナドトロピン製剤は、調節卵巣刺激（COS）を促し、ART において複数卵胞発育を目的に用いられ、ART における調節卵巣刺激は、他の不妊治療では妊娠が期待できない女性が対象となる。ART は、「妊娠を成立させるためにヒト卵子と精子、あるいは胚を取り扱うことを含む全ての治療あるいは方法」であり、体外受精（IVF）、卵細胞質内精子注入法（ICSI）、新鮮胚移植、凍結融解胚移植などが含まれ、1 つの主席卵胞の発育のため排卵誘発剤を用いて排卵誘発し、採卵を実施しない場合は ART とはみなされない。

国内における初の体外受精は 1983 年に東北大学で実施され、日本産科婦人科学会（JSOG）の統計によると、2017 年度、607 の医療機関が ART 実施医療機関として登録されており、1 年あたりの出生数は、全体の 946065 例に対し 56617 例で、約 16.7 人に 1 人（新鮮及び凍結胚移植の両方を含む）は ART による出生児である(4)。

2.5.1.3.2　現在の治療法

現在、国内で「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を適応として承認されているゴナドトロピン製剤は、CHO 細胞株由来の rFSH 製剤であるゴナールエフ〔ホリトロピン　アルファ（遺伝子組換え）〕のみである。ゴナールエフは、2019 年 2 月に当該適応で承認された。以前は、フォリスチム〔フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）〕が当該適応において日本で承認されていた唯一のゴナドトロピン製剤であったが、2018 年 3 月に販売中止（経過措置期間：2018 年 4 月 1 日～2019 年 3 月 31 日）されている。

ゴナドトロピン製剤投与時の臨床的に最も重要な合併症は、卵巣過剰刺激症候群であり、国内で実施された臨床試験では、IVF/ICSI を受ける日本人女性での発現割合は、20%以上と報告されている(5)(6)。ゴナドトロピン製剤の添付文書では、卵巣過剰刺激症候群を警告としており、超音波検査及び血清エストラジオール濃度測定により卵巣過剰刺激症候群の徴候がないことを確認し、用量調整時に注意を払うことが推奨されているが、投与開始後のゴナドトロピンの用量調整は、卵巣反応や卵巣過剰刺激症候群のリスクを大きく変えるようなものではないと考える。

国内におけるゴナールエフの開始用量については、添付文書によると、通常 150 又は 225 IU/日を 1 日 1 回皮下投与するが（すなわち、調節卵巣刺激を適応に日本で承認されていたフォリスチムの開始用量と同一）(2) (7)、刺激に対する反応は患者によっても異なるため、年齢やベースラインの FSH 濃度などを考慮し開始用量を選択することが推奨されている。しかしながら、患者背景に基づく開始用量の選択法を示す具体的な臨床的指針は提供されておらず、更に開始用量の選択において考慮することが推奨されている年齢及びベースラインの FSH 濃度は、いずれもゴナドトロピンに対する卵巣反応の予測因子として最良とは言えない（2.5.1.4.2 卵巣過剰刺激症候群（OHSS））。また、ゴナールエフは、刺激期間中に患者の反応に基づき、450 IU/日を超えない範囲で用量調整が必要である。なお、ゴナールエフの添付文書では、日本人女性における当該用法・用量の有効性及び安全性データは示されていない(2)。

2.5.1.4　本剤の開発に関する科学的根拠及び臨床上の考慮

2.5.1.4.1　新たな治療選択肢の医学的必要性

調節卵巣刺激の目的は、患者へのリスクを最小限に抑えた上で、十分な量の採卵を成功させることである。卵巣過剰刺激症候群は、医原性合併症として調節卵巣刺激の主要なリスクであり、生命を脅かす可能性もある。治療目的達成の可能性を低減させることなく卵巣過剰刺激症候群のリスクを抑えることが、現在の ART における臨床的に最も重要な課題である。

調節卵巣刺激を受ける患者に同一用量のゴナドトロピン製剤を投与した場合でも、患者間で卵巣反応に大きな差異が認められることが報告されており(8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15)、卵巣予備能が低い患者では、ゴナドトロピンの用量が不十分な場合、十分な採卵ができないリスクがある(16)。しかしながら、卵巣予備能が低い患者に対しゴナドトロピン用量を増量しても卵巣反応不良を改善できるとは限らず、また、卵巣予備能の高い患者が標準用量で治療を開始した場合、卵巣反応過剰のリスクが増大し、卵巣過剰刺激症候群に至る可能性がある。したがって、実臨床では、特に安全性面において、リスク因子に基づき患者を特定し管理することが、調節卵巣刺激において重要である(8) (9) (17) (18) (19)。しかしながら、卵巣予備能が高い患者の反応は多岐にわたるため、これらの全ての患者に、同じ用量幅を用いてゴナドトロピン用量を一律に減量する単純な方法は、適切な方法ではない。

本剤の投与レジメンは、個々の患者が有効性（既存治療と同程度の妊娠率）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よう個別化されている。この個別化用量は、a) 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、b) 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いて採卵数 4 個未満の場合、及び卵巣過剰刺激症候群のリスク又は早期卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入が必要である卵巣予備能の高い患者において採卵数 15 個以上又は 20 個以上の場合を指す。

不妊治療におけるゴナドトロピン製剤の個別化用量の必要性は、臨床現場では既に認識されており(8) (9) (17) (18) (19) (20)、海外の医療行政〔英国国立医療技術評価機構（NICE）〕(21)も調節卵巣刺激における有効性、安全性及び治療効率（すなわち、ゴナドトロピンの消費量）を高めるために個別化用量を推奨している。

2.5.1.4.2　　卵巣過剰刺激症候群（OHSS）

卵巣過剰刺激症候群は、多数の発育卵胞による卵巣腫大を特徴とし、更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、卵巣腫大により子宮付属器捻転（卵巣茎捻転）が生じる可能性もある。

実臨床における卵巣過剰刺激症候群の発現割合は不明であり、その理由として、系統的に登録を行うシステムがないこと、並びに評価手法に問題があることが挙げられる。例えば、調節卵巣刺激を受ける患者では腹部不快感が頻繁に認められるが、これらが軽度の卵巣過剰刺激症候群として報告されるとは限らない(22)。また、文献報告では、卵巣過剰刺激症候群の重症度評価の指標や対象となる患者集団が異なることが認められ、さらには様々な用法・用量の治療方法による結果であることから、実際の卵巣過剰刺激症候群の発現割合を把握することは困難である。また、欧州のレジストリデータによると、卵巣過剰刺激症候群の発現割合は約 3%との報告(23)があるが、ほとんどの症例が入院に至る重症患者であると推定され、過少報告であると考えられる(23) (24)。したがって、卵巣過剰刺激症候群のリスクを正確に評価するためには、比較臨床試験において標準治療と比較することが最善の方法と考えられる。

一方、国内においては、IVF/ICSI を受ける女性を対象とした過去の臨床試験において、卵巣過剰刺激症候群の発現割合は 20.4%と報告されている(5)。また、本剤の国内第Ⅱ相試験 000124(6)でフォリスチム 150 IU（添付文書(7)で示されている承認用量の最低開始用量）を投与された被験者における卵巣過剰刺激症候群の発現割合は 22.0%、中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合は 19.5%であった。

ゴナドトロピン投与中は、患者の反応を観察し、卵巣過剰刺激症候群の発現の徴候を確認することが推奨される。実臨床では、徴候が認められた場合、卵巣過剰刺激症候群を予防するため複数の介入法があり、ゴナドトロピンの減量、若しくは中断（coasting 法）、周期の中止、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニストを用いた卵胞最終成熟の誘起、及びドパミンアゴニストの投与などが含まれる。しかしながら、これらの予防的介入にもかかわらず卵巣過剰刺激症候群は起こる可能性がある(25) (26) (27) (28)。周期中に過剰刺激の徴候のモニタリング、さらには予防的介入を実施した場合でも、必ずしも卵巣過剰刺激症候群の発現は予防できないため、刺激前における卵巣過剰刺激症候群のリスクの予測、並びにゴナドトロピンの適切な用量設定は、リスクを最小化する上で臨床的に重要な意義がある。バイオマーカーを用いて患者の卵巣予備能を把握し、ゴナドトロピン治療に対する卵巣反応を予測することは、卵巣過剰刺激症候群のリスクを予測でき、治療方針を検討する上で有用である(8) (9)。

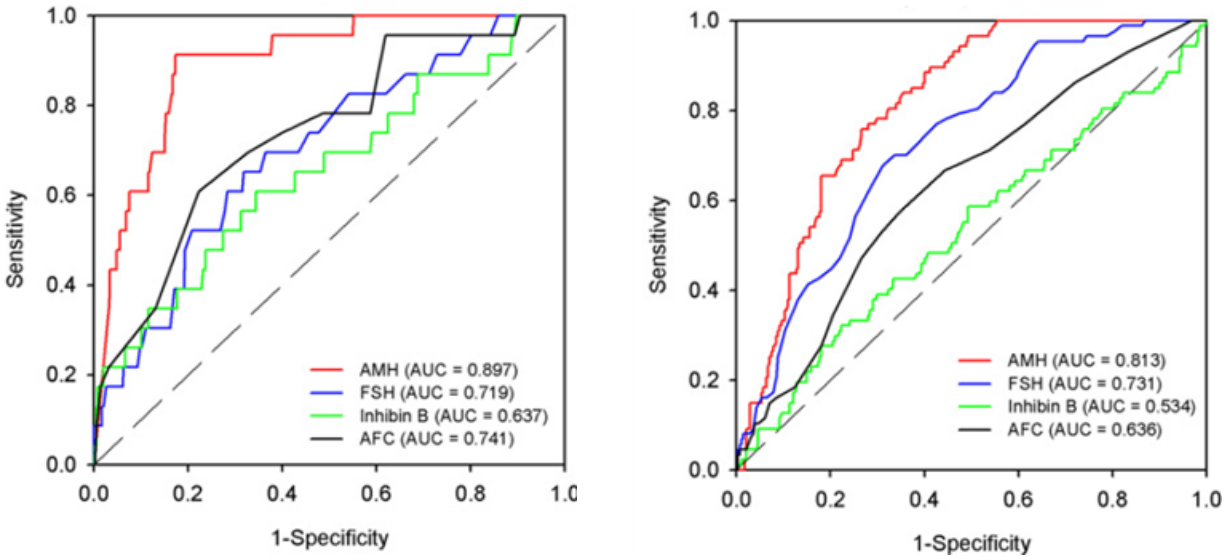
2.5.1.4.3　　ゴナドトロピン治療に対する卵巣反応の予測因子

年齢、ベースラインの血清中 FSH 濃度、胞状卵胞数（AFC）、血清抗ミュラー管ホルモン（AMH）値などの患者特性は、卵巣予備能の予測値となり得ることが知られているが(10) (29) (30) (31) (32)、下記に示すように、特に血清 AMH 値は、外因性ゴナドトロピンに対する卵巣反応性の予測因子として広く認知されている(8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15)。

年齢に関しては、ゴナドトロピンによる刺激時における患者の卵胞発育能を予測する上で間接的な因子にしかならないと考えられており、バイオマーカーの方がより適切に卵巣反応能を反映する。ベースラインの血清中 FSH 濃度は、卵巣反応不良（血清中 FSH 濃度高値に関連する）を比較的適切に予測できるものの、卵巣過剰刺激症候群を予測することは困難である。したがって、主にベースラインの血清中 FSH 濃度が高値の場合は臨床的意義があるものの、卵巣反応の予測因子としての感受性と有用性は限定的である。また、AFC の測定は、超音波装置の技術的側面や施行者の訓練並びに手法に左右され、観測者間のばらつきを生みやすい(33) (34) (35) (36)。なお、観測者のばらつきが比較的少ないと予想される不妊治療施設において行われた臨床試験の結果でも、参加した施設の多くで血清 AMH 値と卵胞数との相関関係が AFC と卵胞数との相関関係を上回る結果であった(31)。さらに、ベースラインの血清中 FSH 濃度と AFC については、評価可能な時期が月経周期の最初の数日のみに限定されるという問題点がある。

一方、血清 AMH 値は、ゴナドトロピンに対する卵巣の低反応(8) (19) (29) (32) (37) (38) (39) (40)並びに高反応(8) (19) (32) (41) (42) (43)のいずれについても、高感度かつ特異的に卵巣反応を予測することが可能である。ゴナドトロピンの卵巣反応を予測する因子を比較した複数の結果において、血清 AMH 値は、患者の年齢、ベースラインの血清中 FSH 濃度、及び AFC と比べ、調節卵巣刺激に対する卵巣反応（低反応及び高反応の分類を含む）をより正確に予測することが可能なバイオマーカーであることが多数報告されている(8) (10) (19) (29) (30) (32) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43)。さらに、血清 AMH 値は、周期内及び周期間のばらつきが限定的であり、月経周期のいずれの時期でも測定可能である(34) (44) (45) (46)。

調節卵巣刺激後の卵巣反応不良及び卵巣反応過剰を示す患者の特定において、血清 AMH 値が他のバイオマーカーと比べ優れていることを示した結果（ROC 曲線）を図 2.5-1 に示す(10)。



卵巣反応不良：
採卵数 4 個未満又は卵巣反応不良による周期中止

卵巣反応過剰：
採卵数 15 個以上又は卵巣反応過剰による周期中止

図 2.5-1　rFSH 製剤による調節卵巣刺激を受けた患者における卵巣反応の推定のための血清 AMH 値、ベースラインの血清中 FSH 濃度、インヒビン B 及び AFC の予測値を示す受信者動作特性（ROC）曲線 (10)

血清 AMH 値は、調節卵巣刺激を目的としたゴナドトロピンの用量設定に有用であり、その結果、臨床上の転帰の改善、副作用の減少、並びに調節卵巣刺激にかかる費用の削減に繋がり得ると報告されている(12) (47)。卵巣反応のバイオマーカーに関する一連の根拠、及び臨床現場並びに医療行政（NICE）からの推奨に基づき、フェリング社は、卵巣反応の予測因子としての血清 AMH 値の測定を、本剤の臨床開発の早期段階において導入した。国内及び海外第Ⅱ相試験の無作為化時には、血清 AMH 値に基づき被験者を層別し、全被験者において血清 AMH 値以外に、その卵巣反応の予測能が比較可能な他のバイオマーカーについても測定した。その結果、血清 AMH 値は、本剤の卵巣反応の予測因子として最も優れていることを確認した［2.7.2 臨床薬理の概要 2.7.2.2.3.4 項、2.7.2.2.3.7 項］。

また、rFSH 製剤の曝露量が体格指数（BMI）と逆相関することは以前から示されているが(48)、本剤の試験結果においても、血清中 FSH 濃度減少と体重増加はほぼ比例関係にあり、体重が薬物曝露量の重要な因子であることが確認された。また、採卵数並びに卵巣反応に対しても、体重は臨床的に重要な影響を及ぼす因子であることが示され、その影響は特に本剤の低用量投与時に顕著であり、用量増加に伴いその影響は徐々に低下し、投与量が 12 µg 前後の場合では体重の影響はほぼ認められなかった（2.5.3.2.4 本剤の個別化用量の確立参照）。

2.5.1.4.4　本剤の開発意義

本剤は、テーラーメイド医療の概念を導入し、ART における調節卵巣刺激を受ける不妊症の個々の女性に適した個別化用量を提供できる新規のゴナドトロピン製剤である。本剤の個別化用量は、第 I

相及び第Ⅱ相試験、並びに母集団薬物動態／薬力学解析などの最新の科学的知見及び前向きに実証されたデータに基づくものであり、個々の患者の血清 AMH 値及び体重に基づき用量を設定するものである。本剤は、その用量設定に際し、卵巣反応さらに曝露量と卵巣反応に影響を及ぼす患者特性を予測するバイオマーカーに基づき、各患者に適した用量を設定するための明確なガイダンスを臨床医に初めて提供するゴナドトロピン製剤であり、臨床現場が推奨する個別化用量のニーズを満たすものである。

本剤の個別化用量の目的は、卵巣過剰刺激症候群のリスクを低減し、かつ、既存の標準治療と同程度の妊娠率を達成できる卵巣反応を得ることにある。本申請資料概要では、国内及び海外の IVF/ICSI を受ける女性を対象とした臨床試験において、本剤の個別化用量の目的が達成されたことから、それらの試験から得られた本剤の有効性及び安全性のデータを提示した。また、本剤の用量は刺激期間を通じて固定であるため（すなわち、刺激期間中の用量調整の必要はない）、本剤は患者及び医療機関いずれに対しても利便性が高い製剤であり、患者と臨床現場に新たな臨床的な有用性を提供できると考える。すなわち、現行の治療法では、承認されている最低開始用量の投与及び減量を含む刺激期間中の用量調整をした場合においても、卵巣過剰刺激症候群の発現割合は 20%以上とされているが〔2.5.1.4.2 卵巣過剰刺激症候群（OHSS）を参照〕、本剤はより安全性の高い不妊治療が提供可能であり、不妊治療におけるアンメットメディカルニーズを満たすものである。

本申請資料概要において、フェリング・ファーマ株式会社は、申請効能・効果を「生殖補助医療における調節卵巣刺激」とし、IVF/ICSI を受ける日本人女性を対象に本剤の有効性及び安全性を示す。また、本剤の添付文書にも、当該効能・効果「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を裏付ける日本人女性を対象とした臨床試験のデータを含める予定である。一方、ゴナールエフ（現時点で当該治療について国内で承認されている唯一のゴナドトロピン製剤）の添付文書(2)には、調節卵巣刺激を受ける日本人女性における有効性及び安全性を裏付けるデータは示されておらず、本適応症を対象とした臨床試験は実施されていないと考える。

2.5.1.5　本剤の臨床開発プログラム

2.5.1.5.1　臨床試験の概要

フェリング社は、本剤の臨床開発プログラムとして、第Ⅰ相試験を 4 試験、第Ⅱ相試験を 2 試験、及び第Ⅲ相試験を 3 試験実施した。そのうち、国内では、日本における臨床開発のためにデザインされた試験として、第Ⅰ相試験 1 試験、IVF/ICSI を受ける日本人女性を対象に本剤の用量反応性を検討する第Ⅱ相試験 1 試験、及び IVF/ICSI を受ける日本人女性を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する第Ⅲ相試験 1 試験を実施した。国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験はそれぞれ海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の後に実施した。

今般、IVF/ICSI を受ける日本人女性を対象に、ART による調節卵巣刺激における本剤の有効性及び安全性が示された。国内第Ⅲ相試験では、IVF/ICSI を受ける日本人女性において採卵数を指標として本剤のフォリスチムに対する非劣性が示され、さらに、本剤の個別化用量の投与により、既存の標準治療と同程度の妊娠率を達成した上で、卵巣過剰刺激症候群の発現を低下させた。フェリング・ファーマ株式会社は、ART における調節卵巣刺激において、有用な治療選択肢として本剤を医療現場へ提供できると考え、その製造販売承認申請を行うこととした。

本承認申請に用いる臨床データパッケージに含まれる国内及び海外臨床試験を表 2.5-1 に示す。

表 2.5-1　　承認申請に含まれる臨床データパッケージ

区分	相	試験番号/ 資料番号	試験デザイン	投与方法	被験者数	対象
国内試験						
評価	1	CS03[a] [49] 日本人及び白人を対象とした単回投与時の薬物動態 5.3.3.1-1	単施設 群内無作為化 プラセボ対照 二重盲検 用量漸増	FE 999049: 75, 150, 225, 450 IU 皮下投与 プラセボ: 皮下投与	計 39 例 FE 999049: 29 例 （日本人 23 例、白人 6 例）	日本人及び白人 健康女性 21-35 歳
評価	2	000124 日本人を対象とした用量反応性 5.3.4.2-1	多施設共同 無作為化 実薬対照 評価者盲検 並行群間	FE 999049: 6, 9, 12 µg 皮下投与 フォリスチム: 150 IU 皮下投与 刺激期間を通じて固定用量	計 158 例 FE 999049: 117 例	日本人 IVF/ICS を受ける女性 20-39 歳
評価	3	000273 日本人を対象とした有効性及び安全性 5.3.5.1-1	多施設共同 無作為化 実薬対照 評価者盲検 並行群間	FE 999049: 血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量（6-12 µg/日皮下投与）; 刺激期間を通じて固定用量 フォリスチム: 開始用量 150 IU 皮下投与; 投与開始 5 日間は固定用量、その後用量調整可	計 347 例 FE 999049: 170 例	日本人 IVF/ICSI を受ける女性 20-40 歳
海外試験						
参考	1	CS01[49] 非日本人を対象とした単回投与時の薬物動態 5.3.3.1-2	単施設 群内無作為化 プラセボ対照 二重盲検 用量漸増	FE 999049: 37.5, 75,150, 225, 450 IU 皮下投与 プラセボ: 皮下投与	計 40 例 FE 999049: 30 例	非日本人 健康女性 21-35 歳
参考	1	CS02[50] 非日本人を対象とした反復投与時の薬物動態及び薬力学 5.3.4.1-1	単施設 無作為化 実薬対照 二重盲検 並行群間	FE 999049: 225 IU 皮下投与 ゴナールエフ: 225 IU 皮下投与	計49例 FE 999049: 24例	非日本人 健康女性 21-39歳
参考	1	000020[50] 非日本人を対象とした絶対バイオアベイラビリティ 5.3.1.2-1	単施設 無作為化 実薬対照 非盲検 並行群間 群内クロスオーバー	FE 999049: 225 IU 静脈内投与 450 IU 皮下投与 ゴナールエフ: 225 IU 静脈内投与 450 IU 皮下投与	計50例 FE 999049: 25例	非日本人 健康女性 21-35歳
評価	2	000009[51][52] 非日本人を対象とした用量反応性 5.3.4.2-3	多施設共同 国際共同 無作為化 実薬対照 評価者盲検 並行群間	FE 999049: 5.2, 6.9, 8.6, 10.3, 12.1 µg 皮下投与 ゴナールエフ: 150 IU 皮下投与 刺激期間を通じて固定用量	計265例 FE 999049: 222例	非日本人 IVF/ICSI を受ける女性 18-37歳
評価	3	ESTHER-1, 000004[53] 非日本人を対象とした有効性及び安全性 5.3.5.1-2	多施設共同 国際共同 無作為化 実薬対照 評価者盲検 並行群間	FE 999049: AMH 及び体重に基づく個別化用量（最高 12 µg/日 皮下投与）； 刺激期間を通じて固定用量 ゴナールエフ: 開始用量 150 IU 皮下投与； 投与開始 5 日間は固定用量、その後用量調整可	COS 周期 1 計 1326 例 FE 999049: 665 例	非日本人 IVF/ICSI を受ける女性 18-40 歳

区分	相	試験番号/ 資料番号	試験デザイン	投与方法	被験者数	対象
評価	3	ESTHER-2, 000071(54) 非日本人を対象とした有効性、安全性及び免疫原性 5.3.5.1-3	多施設共同 国際共同 実薬対照 評価者盲検 並行群間	FE 999049: 先行周期（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1）の卵巣反応に基づく個別化用量（COS 周期 2 最高 18 µg/日、COS 周期 3 最高 24 µg/日）；刺激期間を通じて固定用量 ゴナールエフ: 開始用量は、先行周期（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1）の卵巣反応に基づく; 投与開始 5 日間は固定用量、その後用量調整可	COS 周期 2 計 513 例 FE 999049: 252 例 COS 周期 3 計 188 例 FE 999049: 95 例	非日本人 IVF/ICSI を受ける女性 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 無作為割付け時点で 18-40 歳 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で継続妊娠に至らなかった被験者

a：国内第 I 相試験 CS03 は、米国で実施されたが、主な被験者は日本人であることから国内試験に分類した。

2.5.1.5.2　　臨床試験の要約

第 I 相試験

海外第 I 相試験 CS01 では白人を対象に、国内第 I 相試験 CS03 では日本人及び白人を対象に本剤の広範囲の用量域で単回投与した際の薬物動態を評価した。海外第 I 相試験 CS02 では本剤を反復投与した際の薬物動態及び薬力学をゴナールエフと比較し、海外第 I 相試験 000020 では、本剤の絶対バイオアベイラビリティをゴナールエフと比較した。

海外第 I 相試験 CS01 では、白人被験者に本剤を単回投与後、広範囲の用量域で用量比例性が認められた。国内第 I 相試験 CS03 においても、日本人において予定臨床用量を含む用量範囲において本剤の単回投与後にほぼ線形な用量反応関係が示された。さらに、本剤 450 IU 投与後の薬物動態は、日本人健康女性と白人健康女性の間で極めて類似していた。

海外第 I 相試験 CS02 では、本剤とゴナールエフを同一用量〔ラットでの *in vivo* Steelman-Pohley バイオアッセイにより算出した国際単位（IU）〕で反復投与した結果(55)、本剤及びゴナールエフの 2 つのゴナドトロピン間の薬物動態及び薬力学に類似性が見られず、本剤はゴナールエフと比べ曝露量が大きく、卵胞発育及び内分泌プロファイルにおける反応性も高かった。この異なるプロファイルは、本剤特有の糖鎖プロファイルに起因する可能性が考えられた。したがって、ラットを用いた *in vivo* Steelman-Pohley バイオアッセイにより定量した力価とマウス及びラットの体内動態から予測された本剤のヒトにおける臨床効果は、他の FSH 製剤のそれと乖離すると考え［2.4 非臨床試験の概括評価 2.4.3 項］、本剤の用量の表示には生物活性単位（IU）ではなく、有効成分の品質プロファイルを反映するタンパク質量（µg）を用いることが適切であると判断した。

第Ⅱ相試験

IVF/ICSI を受ける日本人及び非日本人女性を対象に、本剤の用量反応関係及び採卵数を評価するため、多施設共同、無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間、第Ⅱ相試験を海外及び国内でそれぞれ 1 試験実施した（海外第Ⅱ相試験 000009、国内第Ⅱ相試験 000124）。いずれの試験も、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）を層別因子として被験者を無作為割付けした。

国内第Ⅱ相試験 000124 では、IVF/ICSI を受ける日本人女性を対象に、本剤 6～12 μg/日の用量範囲で、統計学的に有意な用量反応関係が示され、IVF/ICSI を受ける非日本人女性を対象に 5.2～12.1 μg/日の用量範囲で実施した海外第Ⅱ相試験 000009 で確認された用量反応関係と同様であった。

本剤の個別化用量を確立するため、海外第Ⅱ相試験 000009 の成績に基づき母集団薬物動態／薬力学解析を実施し、その結果、血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量が設定され、海外第Ⅲ相試験で個別化用量を用いた本剤の有効性及び安全性を確認した。また、国内第Ⅲ相試験 000273 の実施前に、国内第Ⅱ相試験 000124 の成績に基づく母集団薬物動態／薬力学解析を実施し、IVF/ICSI を受ける日本人女性に対する個別化用量の適切性を前向きに評価した。

第Ⅲ相試験

申請効能・効果における本剤の有効性及び安全性を検証するため、第Ⅲ相試験として、IVF/ICSI を受ける日本人女性を対象とした国内第Ⅲ相試験 000273、非日本人女性を対象とした海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、並びにその継続試験である海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の 3 試験を実施した。これらの第Ⅲ相試験では、同様の被験者の適格性基準を採用し、試験デザインの主な特徴並びに評価項目の定義においても類似していることから、試験間の比較並びに非日本人データの日本人集団への外挿が可能である。

国内第Ⅲ相試験 000273 は、多施設共同、無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間、比較試験であり、IVF/ICSI を受ける日本人女性における本剤の個別化用量の有効性及び安全性を評価するため実施した。本試験で用いた本剤の個別化用量は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 とほぼ同一であったが、日本人は非日本人と比べ、低体重であることを考慮し、1 日最低用量 6 μg/日を設定し、用量範囲は、国内第Ⅱ相試験 000124 で検討した 6～12 μg/日とした。本試験では、採卵数を主要評価項目として本剤のフォリスチムに対する非劣性を検証し、複数卵胞発育に対する FSH の薬力学的効果を直接評価し、重要な副次評価項目として臨床妊娠率を評価した。その結果、主要評価項目の採卵数について、本剤のフォリスチムに対する非劣性が示され、重要な副次評価項目の臨床妊娠率もフォリスチムと同程度の妊娠率が得られた。また、本試験では、フォリスチムの用量は、推奨される最低開始用量の 150 IU で投与を開始し、刺激期間中に治験担当医師の判断により減量が認められていたにもかかわらず、個別化用量を用いた本剤群における卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、フォリスチム群と比べ統計学的に有意に低かった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 は、多施設共同、無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間、比較試験であり、IVF/ICSI を受ける非日本人女性における本剤の個別化用量の有効性及び安全性を評価するため実施した。本試験は、継続妊娠率及び継続着床率を主要評価項目とし、ゴナールエフ（参加国で承認済の rFSH 製剤）に対する非劣性を検証した。その結果、いずれの評価項目においても、本剤のゴナールエフに対する非劣性が示され、また、本剤群とゴナールエフ群の採卵数に統計学的な有意差は認められなかった。さらに、本試験ではゴナールエフの用量は、推奨される最低開始用量である 150 IU で投与を開始し、刺激期間中に治験担当医師の判断により減量が認められていたにもかかわらず、個別化用量を用いた本剤群における卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入が認められた被験者の割合は、ゴナールエフ群と比べ統計学的に有意に低かった。

続いて実施した海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では、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、最大 2 回までの反復 COS 周期を実施し、本剤の免疫原性を評価した。反復

COS 周期を実施した場合においても、本剤投与により抗 FSH 抗体が発現した被験者は少なく、本剤の免疫原性は低いことが示唆された。また、本剤群の臨床妊娠率はゴナールエフ群と同程度であり、さらに卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入が認められた被験者の割合は、ゴナールエフ群と比べ統計学的に有意に低かった。

曝露量

臨床開発プログラムにおいて本剤を投与された女性被験者数を表 2.5-2 に要約する。

表 2.5-2　　臨床開発プログラムにおいて本剤を投与された被験者数

相/試験	FE 999049	フォリスチム	ゴナールエフ	プラセボ	計
国内試験					
第Ⅰ相					
CS03[a]	29 (日本人 23)	0	0	10 (日本人 8)	39
第Ⅱ相					
000124	117	41	0	0	158
第Ⅲ相					
000273	170	177	0	0	347
海外試験					
第Ⅰ相					
CS01	30	0	0	10	40
CS02	24	0	25	0	49
000020	25	0	25	0	50
第Ⅱ相		0			
000009	222	0	43	0	265
第Ⅲ相		0			
ESTHER-1	665	0	661	0	1326
ESTHER-2 COS 周期 2[b]	252	0	261	0	513
ESTHER-2 COS 周期 3[b]	95	0	93	0	188
総 COS 周期	1012	0	1015	0	2027
総被験者数 (全試験)	1282	218	754	20	2274
IVF/ICSI を受けた総被験者数 (日本人 第Ⅱ相及び第Ⅲ相)	287	218	0	0	505
IVF/ICSI を受けた総被験者数 (海外 第Ⅱ相及び第Ⅲ相)	887	0	704	0	1591

a：CS03 試験は米国で実施されたが、主な対象被験者は日本人であることから、国内試験に含めた。
b：ESTHER-2 試験の調節卵巣刺激周期 2 周期目（COS 周期 2）及び 3 周期目（COS 周期 3）の被験者は、ESTHER-1 試験の調節卵巣刺激周期 1 周期目（COS 周期 1）の 1 回目の COS を受けた後、2 回目及び 3 回目の COS 周期を受けた IVF/ICSI を受けた被験者である。
［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1］［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1］［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1］［CS01 試験：添付資料 5.3.3.1-2］［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1］［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1］［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3］［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2］［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3］から引用

本剤の臨床開発プログラムにおいて臨床試験 9 試験が実施され、日本人の IVF/ICSI を受ける女性 505 例を含む全体で 2274 例が組入れられた。本剤を投与された被験者は 1282 例であり、そのうち 310 例が日本人であった。試験別の内訳は、国内第Ⅰ相試験 23 例、国内第Ⅱ相試験 117 例、国内第Ⅲ相試験 170 例であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の調節卵巣刺激法 1 周期目（以下、COS 周期 1）では、本剤を投与された被験者は 665 例であり、そのうち、252 例が海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の調節卵巣刺激法 2 周期目（以下、COS 周期 2）に移行し、本剤を継続投与された。さらに、そのうち 95 例が調節卵巣刺激法 3

周期目（以下、COS 周期 3）に移行し、引き続き本剤を継続投与された。その結果、計 1012 周期が実施され、国内並びに海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における IVF/ICSI の総周期数は、本剤群で 1521 周期、対照群（フォリスチム／ゴナールエフ）で 1276 周期であった。

臨床試験における 1 日あたりの曝露量について、国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の本剤の 1 日最高用量は、両試験共に 12 μg/日であった。日本人は比較的、低体重であることを考慮し、かつ、国内第Ⅱ相試験 000124 で検討した用量範囲 6～12 μg/日の範囲内とするため国内第Ⅲ相試験 000273 では、本剤の 1 日最低用量を 6 μg/日とした。なお、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で本剤を投与された大多数の被験者（96.1%）の用量範囲も 6～12 μg/日であった。その後に実施した海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では、ゴナドトロピンの用量を先行して実施した COS 周期の卵巣反応に従い調整することとし、COS 周期 2 では 1 日最高用量 18 μg/日まで、COS 周期 3 では 1 日最高用量 24 μg/日まで、本剤の用量を漸増可能とした。本剤を投与された被験者の半分以上の用量範囲が 6～12 μg/日であった。

2.5.1.5.3　規制当局による助言の要約

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）による助言の要約

フェリング・ファーマ株式会社は、「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を効能・効果とした本剤の開発に際し、PMDA と相談を行った。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の対面助言（医薬品[redacted]相談）（[redacted]、薬機審長第[redacted] 号）では、[redacted]が示され、かつ、[redacted]が示された場合に、[redacted]することが受け入れ可能であるとのことであった。当該見解は、本剤の反復投与により評価した海外第 I 相試験 CS02 において、本剤及びゴナールエフ間の薬物動態及び薬力学の類似性が否定される前の助言であり、その後、フェリング・ファーマ株式会社は臨床開発プログラムを大幅に変更した。

その後、20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日の[redacted]相談（[redacted]、薬機審長第[redacted] 号）において、[redacted]されたことを踏まえ、[redacted]を対象とした[redacted]試験を臨床データパッケージに含める旨、PMDA から助言を得た。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の対面助言（医薬品[redacted]相談）（[redacted]、薬機審長第[redacted] 号）では、[redacted]、及び[redacted]については受け入れ可能との見解を得た。また、[redacted]については、[redacted]することが適切であるとの見解を得た。

また、国内第Ⅲ相試験に先立ち、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に対面助言（医薬品[redacted]相談）（[redacted]、薬機審長第[redacted]号）、その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日並びに 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品[redacted]相談（それぞれ[redacted]及び[redacted]）を行った。国内第Ⅲ相試験の試験デザインに関する対面助言の内容を以下に要約する。

- 対照薬：対照薬としてフォリスチム（当時、「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を効能・効果として国内で承認されていた唯一のゴナドトロピン製剤）を第Ⅲ相試験に用いることについて、PMDA の合意を得た。

- 主要評価項目並びに非劣性マージン：主要評価項目を採卵数とし、[redacted]である[redacted]を[redacted]とすることについて PMDA の合意を得た。
- 重要な副次評価項目：[redacted]については、[redacted]とみなされる旨、PMDA から見解を得た。
- 本剤の[redacted]：当時計画中の国内第Ⅲ相試験で、有効性及び安全性が示されることを前提に、日本人に対する血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の[redacted]することについて PMDA から合意を得た。また、日本人に対する本剤の[redacted]と設定したため（日本人への投与量は、日本人の低体重を考慮し、さらに、国内第Ⅱ相試験で検討した 6～12 μg/日の範囲内とした）、[redacted]となった被験者に[redacted]を投与した際の有効性及び安全性を裏付けるため、これらの被験者集団の解析を実施する旨、助言を得た。
- [redacted]：国内第Ⅲ相試験 000273 では初回 COS 周期を評価している。反復 COS 周期については、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 で、先行 COS 周期（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の初回 COS 周期を含む）の卵巣反応に基づき、反復 COS 周期を実施しているため、[redacted]として、[redacted]を設定することは可能である（ただし、[redacted]する）との見解を得た。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]相談（[redacted]、薬機審長第[redacted]号）で臨床データパッケージの内容及び申請電子データが必要な臨床試験について助言を得た。臨床データパッケージについては、フェリング・ファーマ株式会社が提示した案で了承を得た。また、申請電子データ提出範囲に関して、[redacted]も含める必要がある旨助言を得た。

2.5.1.5.4　　試験実施状況

ガイドライン

本剤の臨床開発は、臨床開発、統計手法並びにバイオテクノロジー由来のタンパク質性医薬品の免疫原性評価に関する一般的ガイドラインに準じて実施した(56) (57) (58) (59) (60) (61) (62)[II] (63) (64) (65) (66) (67)[III] (68) (69) (70)[III]。

GCP 遵守

本剤の臨床開発プログラムに含まれる全臨床試験は、ヘルシンキ宣言並びに各試験開始時点における改訂されたヘルシンキ宣言、GCP、及び各実施国の法令に基づき実施した。

II　本剤の非劣性試験の考慮事項は、本臨床開発プログラム中に公開された食品医薬品局（FDA）ガイドラインの最新版に準拠している。

III　本剤の免疫原性試験の全体的な戦略は、本臨床開発プログラム中に公開された FDA 及び欧州医薬品庁（EMA）のガイドラインにも準拠している。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤の開発過程

本剤の最終製剤は、質量に基づく含量が充てんされ、投与は充てん済みペン型注入器を用い、薬液を皮下に自己注射するよう設計された製剤である。

本剤は無菌等張液で、タンパク濃度 33.3 μg/mL の有効成分並びに添加物（界面活性剤：ポリソルベート 20、抗酸化剤：L-メチオニン、保存剤：フェノール、安定化剤：硫酸ナトリウム、緩衝剤：リン酸水素ナトリウム）を含有する。予定される市販製剤は、国内及び海外第Ⅲ相試験で使用した製剤と同一であり、含量は 12、36 及び 72 μg を予定している。

第Ⅰ相試験 3 試験（CS01、CS02、CS03）の製剤には、防腐剤無添加のクエン酸緩衝溶液を使用した。不純物の含量は、非臨床及び臨床試験で用いられた全てのロットで同様であった。本剤の濃度は、各臨床試験によってわずかに異なったものの、第Ⅲ相試験で使用された濃度は全て市販予定の製剤の濃度（本剤 33.3 μg/mL）と同様であった［3.2.P.2 Pharmaceutical Development］。

本剤を 33.3 μg/mL 含有する製剤を用いて実施した試験（国内第Ⅱ相試験 000124、国内第Ⅲ相試験 000273、並びに海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2）における反復投与後の薬物動態データとクエン酸ナトリウム緩衝溶液を用いた海外第Ⅰ相試験 CS02 の反復投与後の薬物動態データの比較から、同様の曝露量が示された［2.7.2 臨床薬理の概要 2.7.2.3.2.1 項］。

2.5.2.2　質量に基づく本薬の含量及び投与

本薬の最終製剤は、質量に基づく含量（タンパク質量、μg/mL 単位）が充てんされており、用量も質量に基づき（μg 単位）投与する。質量に基づく含量設定は、高純度かつロット間で整合性のとれる遺伝子組換えの薬剤において適切であると考えられており、他の rFSH 製剤であるゴナールエフでも 2001 年以降適用されている。ただし、ゴナールエフは、含量表記に μg と共にラット生体内における Steelman-Pohley バイオアッセイ法に基づき設定された IU の両方が用いられており、推奨用量の含量については、IU のみで記載されている。

本剤についても、第Ⅰ相試験 CS01、CS02、CS03 及び 000020 並びに海外第Ⅱ相試験 000009 までは、生物活性（IU/mL）に基づき IU 単位で投与した。これらのロットのタンパク質量については、原薬タンパク質量の逆算から算定し、μg 単位へ変換後、個別化用量の確立を目的とした母集団薬物動態／薬力学解析で用いた（2.5.3.2.4 本剤の個別化用量の確立）。

2.5.1.5.2 臨床試験の要約並びに 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価に示すとおり、本剤とゴナールエフを IU 単位に基づく同一用量で反復投与した場合、ゴナールエフと比較し、本剤を投与した被験者で曝露量及び卵巣反応のいずれも上昇した。本剤特有の糖鎖プロファイルから、クリアランス及び消失半減期を推定した結果、本剤とゴナールエフの薬物動態及び薬力学に類似性が認められなかった。

ラットにおいて、本剤のクリアランスはゴナールエフより速く、*in vivo* Steelman-Pohley バイオアッセイでの力価は低い。患者にゴナールエフ又は本剤をラットでの活性に基づく同等用量（IU）を投与した場合、本剤の曝露量及び活性は、ゴナールエフと比べ α2,6 位結合のシアル酸の影響により高くなるものと予測される。

したがって、ラットを用いた *in vivo* Steelman-Pohley バイオアッセイにより定量した力価は、マウス及びラットの体内動態試験［2.4 非臨床試験の概括評価 2.4.3 項］で推測されたヒトでの本剤の臨床効果を反映しないと考え、本剤の用量の表示には生物活性単位（IU）ではなく、有効成分の品質プロファイルを反映するタンパク質量（μg）を用いることが適切であると判断した。国内第Ⅱ相試験 000124、国内第Ⅲ相試験 000273 並びに海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 で用いた本剤については、用量をタンパク質量（μg/mL）で表記し、質量ベース（μg）で投与した。これは、市販予定製剤の投与法と同様である。

2.5.2.3　AMH の定量

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 において調節卵巣刺激における本剤の個別化用量を設定する際、Roche Diagnostics 社の Elecsys® AMH 免疫測定法を用いて血清 AMH 値を測定した。Elecsys® AMH 免疫測定法は、血清並びに血漿 AMH 値を *in vitro* で定量する自動測定可能な高感度及び高精度の電気化学発光法に基づく免疫測定法である(71)［2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 2.7.1.1.2.3 項］。

本測定法は、手動での AMH 定量に比べ、より高感度でばらつきが少なく（測定精度と真度が高い）かつ短時間で行うことができる(72)。AMH 値の国際的標準物質がない中で、Roche Diagnostics 社は Elecsys® AMH 免疫測定法の販売開始前に Beckman Coulter 社の手動の Gen Ⅱ酵素免疫測定法（ELISA）に対して標準化を行った。

海外第Ⅱ相試験 000009 では Beckman Coulter 社の手動の Gen Ⅱ酵素免疫測定法が用いられたため、本剤の投与レジメンの確立にも本測定法が使用されている。海外第Ⅲ相試験の AMH 値測定で、Beckman Coulter 社の手動の Gen II 酵素免疫測定法の代替として、自動の Elecsys® AMH 免疫測定法を用いることの妥当性は、以下により裏付けられた。1）海外第Ⅱ相試験で得られた検体を用い両測定法を直接比較した結果、Gen II 酵素免疫測定法と Elecsys® AMH 免疫測定法は一貫した結果を示し、全体的なバイアスもなかった［添付資料 5.3.5.3-5］、2）本剤の投与法のアルゴリズムの基となるモデルにおけるパラメータの推定値は両測定法で同程度であった［添付資料 5.3.5.3-5］。以上のとおり、フェリング社は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 において Elecsys® AMH 免疫測定法を導入する前に、海外第Ⅱ相試験における血清 AMH 値の定量の適切性及び AMH 値に基づく投与法のアルゴリズムの適切性を確認した。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で適用された Roche Diagnostics 社の Elecsys® AMH 免疫測定法に関わる手順は、欧州におけるコンパニオン診断薬としての手順に従った。

Elecsys® AMH 免疫測定法は、国内第Ⅱ相試験 000124 並びに国内第Ⅲ相試験 000273 での AMH 値測定にも用いた。国内ではエクルーシス試薬 AMH Plus 免疫測定法が 2017 年 2 月に製造販売承認され、2017 年 4 月に発売されている。Elecsys® AMH 免疫測定法及びエクルーシス試薬 AMH Plus 免疫測定法は、測定原理、分析プラットフォーム、使用する抗体並びに試薬、及び測定範囲において同一であり、唯一の違いは、エクルーシス試薬 AMH Plus 免疫測定法は許容誤差限界を 25%以内とするため品質管理基準がより厳密になったことである。さらに、Roche Diagnostics 社の Elecsys® AMH 免疫測定法と新しく自動化された Beckman Coulter 社の AMH 免疫測定法である ACCESS との間には良好な相関性及び広範囲の血清 AMH 値の測定値が同様であることが報告されている(73) (74)。これは、患者の安全面が担保されており、医師が血清 AMH 値を測定する際、エクルーシス試薬 AMH Plus 免疫測定法ではなく誤って ACCESS を用いた場合でも、大きなリスクはないことを意味する。

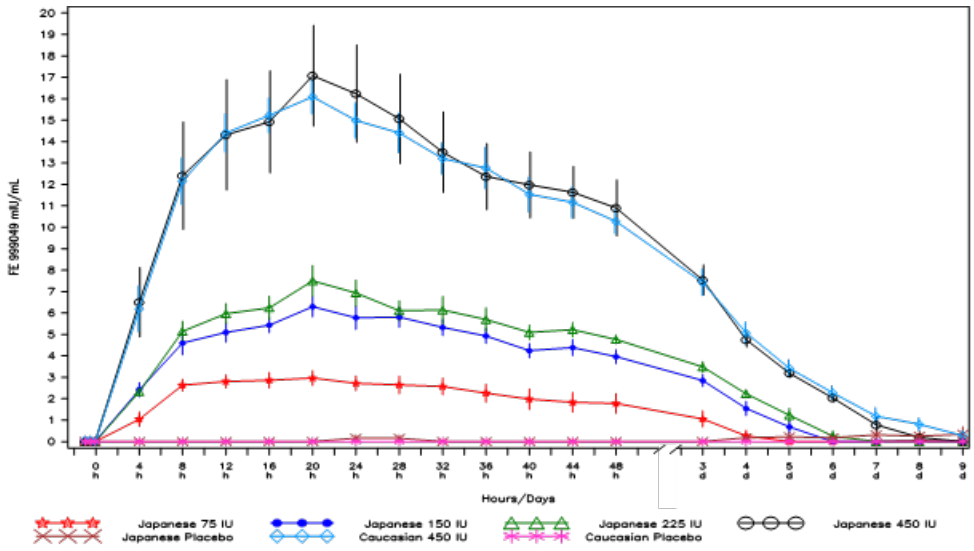
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態の要約

2.5.3.1.1　薬物動態

健康女性を対象とした第 I 相単回投与試験 CS01、CS03 及び 000020 を 3 試験並びに第 I 相反復投与試験 CS02 を 1 試験実施し、本剤の薬物動態プロファイルを評価した。その結果、日本人健康女性に単回投与した CS03 試験において、4.9～29.4 μg〔IU（75～450）を使用したバッチ特有の μg 換算率で算出〕の広用量範囲で C_{max} と AUC の用量比例性が認められた［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1］。

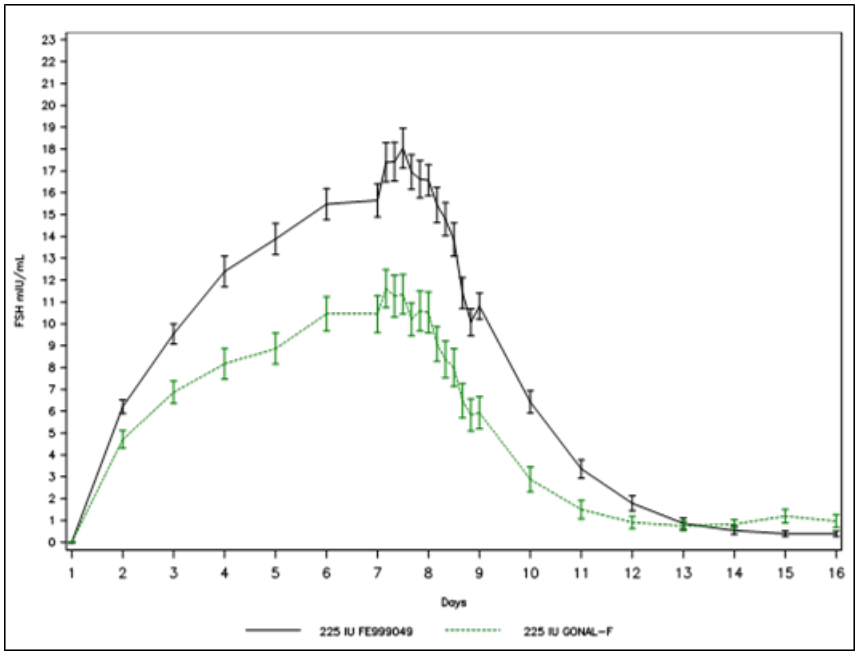
国内第 I 相試験 CS03 で、本剤を 75～450 IU 単回皮下投与後の日本人健康女性の血清中 FSH 濃度、及び 450IU 単回皮下投与後の非日本人健康女性の血清中 FSH 濃度を図 2.5-2 に示す。450 IU 単回皮下投与後の薬物動態は日本人と非日本人で類似していた。



Mean±標準誤差（SE）及びベースライン補正
平均濃度は、規定の評価時期で全被験者のデータから算出した。定量限界未満の濃度は 0 で補完した。
［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-1］

図 2.5-2　健康女性に本剤を単回投与後の血清中 FSH 濃度：国内第 I 相試験 CS03

海外第 I 相試験 CS02 で、本剤 225 IU 又はゴナールエフ 225 IU を健康女性被験者に 7 日間連日皮下投与した後の血清中 FSH 濃度を図 2.5-3 に示す。



Mean±標準偏差（SD）及びベースライン補正
［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 Figure 9-1］から引用

図 2.5-3　健康女性被験者に本剤又はゴナールエフを反復投与後の血清中 FSH 濃度：海外第 I 相試験 CS02

本剤及びゴナールエフを同一用量（単位：IU）で投与した場合、FSH の曝露量は、ゴナールエフ投与後と比べ、本剤投与後で有意に高く、その比〔90%信頼区間（CI）〕は、AUC で 1.74〔90%CI（1.37,2.21）〕、C_{max} で 1.60〔90%CI（1.38,1.86）〕であった。

健康女性被験者に本剤を連日皮下投与した際、FSH 濃度は投与後 6～7 日に定常状態に達し、その時点での C_{max} は、単回投与後と比べ 2.5～3 倍高かった。一方、ゴナールエフ並びにフォリスチムでは、定常状態に達する時間は、それぞれ投与後 3～4 日(75)及び投与後 5 日(7)であった。本剤の定常状態に達する時間はゴナールエフ／フォリスチムと比べわずかに長いが、本剤の消失半減期も長かったことと一致する（以下参照）。しかしながら、刺激期間は通常 7 日以上であるため、卵胞最終成熟の誘起前には定常状態へ達する。

吸収及び絶対バイオアベイラビリティ

本剤は、健康女性被験者に対して単回皮下投与（CS01、CS03、000020 試験）若しくは反復皮下投与（CS02 試験）のいずれにおいても、C_{max} までの時間（t_{max}）は 10～24 時間（中央値）の範囲であり、緩やかに吸収された。皮下投与における本剤の絶対バイオアベイラビリティ（平均値）は 64%と推定

され、ゴナールエフの絶対バイオベイラビリティ 60%と同様であり（000020 試験）、また、過去に報告されたゴナールエフの絶対バイオアベイラビリティ（74%）(76)とも近似していた。

分布

皮下投与後の見かけの分布容積（V_z/F）は約 25 L であり、用量間並びに試験間（CS01、CS02 及び CS03 試験）で一致していた。静脈内単回投与後の定常状態における分布容積（V_{ss}）の平均値は 9 L であり、中等度の血管外分布を示した（000020 試験）。定常状態における分布容積の 9 L は、過去に報告されたゴナールエフの分布容積（11 L）と同様であった(77)。総合的に、本剤の分布特性は、他の FSH 製剤と類似していた(77) (78)。

消失

静脈内投与後の本剤のクリアランスは 0.3 L/h であった（000020 試験）。皮下投与後の見かけのクリアランス（CL/F）は約 0.5 L/h であり試験間（CS01、CS02 及び CS03 試験）で同程度であった。

クロスオーバーで検討した海外第 I 相試験 000020 では、単回皮下投与後の終末相消失半減期は、静脈内投与後と比べ長く（それぞれ 38 時間及び 24 時間）、吸収率が消失の律速因子であることが示された。本剤の反復皮下投与後の終末相消失半減期は 28 時間であり（CS02 試験）、単回皮下投与後（平均 40 時間）と比べ短かった（CS01、CS03 及び 000020 試験）。t_{max} も、単回皮下投与後と比べ反復皮下投与後で短く、それぞれ中央値で 24 時間、10 時間であった。これらの結果の原因は不明であるが、他の FSH 製剤でも同様の差が観察された(76)。

本剤とゴナールエフの薬物動態を比較した全試験で、本剤の終末相消失半減期は、ゴナールエフと比べわずかに長かった。反復皮下投与後の終末相消失半減期は、本剤群 28 時間、ゴナールエフ群 18 時間であった（CS02 試験）。さらに、CL/F は、ゴナールエフ群 0.92 L/h に対し、本剤群 0.56 L/h であり、過去に報告されたゴナールエフの CL/F(76)、並びに PUREGON（国内での販売名フォリスチム）(79)で報告された CL/F と比べても低値であった。本剤の CL/F がゴナールエフより低値であったことは、本剤の C_{max} と AUC が IU 単位で同用量を投与した際のゴナールエフの C_{max} の 1.6 倍、AUC の 1.7 倍高かったこととも一致した（CS02 試験）。

本剤のクリアランスがゴナールエフと比べ低いことは、両剤間における糖鎖形成の構造差が原因と考えられる。例えば、本剤のシアル酸含量は CHO 由来の rFSH より低く、その結果、代謝クリアランスを低下させ、よって曝露量を上昇させている(80)。本剤の代謝及び排泄に関する試験は特に実施していない。本剤の代謝は、他の FSH 製剤と同様と考えられており、代謝経路は主に腎臓であるが、肝臓も関与する(81) (82) (83) (84) (85)。投与した本剤の約 9%が未変化体として尿中に排泄されており（000020 試験）、未変化体の腎排泄が本剤の主な消失経路でないことを示している。

2.5.3.1.2　IVF/ICSI を受ける女性における FSH 曝露量

調節卵巣刺激を実施した IVF/ICSI を受ける女性における FSH 曝露量は、本剤の用量反応性を検討した国内第Ⅱ相試験 000124 及び海外第Ⅱ相試験 000009、並びに本剤の有効性を評価した国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で示されている。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の各試験で、一次消失並びに一次吸収の 1 コンパートメント母集団薬物動態モデルを用い、FSH の曝露特性を示し［000124

試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-2］［000009 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-4］［ESTHER-1 試験母集団薬物動態解析：添付資料 5.3.3.5-2］、これにより、曝露量の指標として AUC と反比例する CL/F を推定した。その結果、海外第Ⅱ相試験 000009 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の CL/F は、それぞれ 0.61 及び 0.55 L/h と推定され、海外第Ⅰ相試験 CS02 の健康女性被験者におけるノンコンパートメント解析に基づく CL/F の推定値 0.58 L/h と極めて類似した値が得られた。国内第Ⅱ相試験 000124 及び国内第Ⅲ相試験 000273 における CL/F は、それぞれ 0.47 及び 0.40 L/h であり、海外試験と比べわずかに低く、FSH への曝露量が白人女性に比べ日本人女性で高いことを示した。

当該所見は、体重が日本人女性と白人女性での曝露量の相違の大部分を説明できることを裏付ける結果であり、次項で更に詳述する。国内第Ⅱ相試験 000124 並びに海外第Ⅱ相試験 000009 の両試験における FSH の曝露量データにより、本剤の全用量で、血清中 FSH 濃度の明らかな用量比例性が示された（000124 試験で 6～12 μg/日、000009 試験で 5.2～12.1 μg/日）。したがって、IVF/ICSI を受ける日本人女性に対し、予定している治療用量範囲において、本剤の曝露量は用量比例的に増加することが裏付けられた。

内因性及び外因性要因

海外第Ⅱ相試験 000009、国内第Ⅱ相試験 000124、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、国内第Ⅲ相試験 000273 において、FSH 曝露量は、体重の増加におおむね比例して減少することが確認され、皮下投与並びに筋肉内投与後の rFSH 製剤の曝露量が BMI と反比例することを示す過去の報告と一致する(48)。評価した共変量のうち、FSH 曝露量の変動のほとんどの要因は体重であった。したがって、本剤の投与法のアルゴリズムに体重を含めることとした（2.5.3.2.4 本剤の個別化用量の確立）。本剤の曝露量について、海外第Ⅰ相試験 CS02、海外第Ⅱ相試験 000009、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、国内第Ⅱ相試験 000124、国内第Ⅲ相試験 000273 で比較した結果、本剤の CL/F は、海外試験間並びに国内試験 2 試験間で類似していた。国内第Ⅱ相試験 000124 の標準的な日本人女性（体重中央値：53 kg）の曝露量は、海外第Ⅱ相試験 000009 の非日本人女性（体重中央値：62 kg）より 1.5 倍高かった。この違いは予測どおりであり、試験間の体重差によりほぼ説明可能である。本剤の用量は、治療用量範囲内で線形性の薬物動態を示し、複数の経路で代謝され、蛋白結合並びに薬物間相互作用が低いこと［添付資料 5.3.5.3-8］を考慮すると、体重を除き、本剤の薬物動態に影響を与える可能性のある民族差によるリスクは低いと考える。

なお、本剤の薬物動態プロファイルに対する外因性要因の影響の解析は、実施していない。

薬物相互作用

臨床及び非臨床の薬物相互作用を検討する試験は実施していない。タンパク質性医薬品は、チトクローム P450 遺伝子酵素によって代謝されないため、代謝に起因する薬物相互作用は見られず、タンパク質性医薬品と薬物間の相互作用は臨床的にごくわずかであると一般的に考えられている(86)。また、外因性 FSH と他剤との臨床的に重要な相互作用の可能性を示唆するデータは、本剤の臨床試験並びに文献でも報告されていない。以上より、本剤に対する薬物相互作用は低いと考えられる。

特定の患者集団

特定の患者集団での試験は実施していない。本剤投与後、未変化体の尿中排泄率が約 9%であったため（海外第 I 相試験 000020）、腎排泄が本剤の主な消失経路ではないと考えられる。海外第 II 相試験 000009［2.7.2 臨床薬理の概要 2.7.2.2.3.3 項］、海外第III相試験 ESTHER-1［2.7.2 臨床薬理の概要 2.7.2.2.3.5 項］、及び国内第III相試験 000273［2.7.2 臨床薬理の概要 2.7.2.2.3.8 項］に基づく母集団薬物動態／薬力学解析により、曝露量に対する腎機能並びに肝機能マーカーの影響を評価した。評価した対象集団において、本剤の全身曝露に対する腎機能〔推算糸球体ろ過量（eGFR）で評価〕並びに肝機能（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、並びにビリルビンで評価）の著しい影響は見られなかった。これらの臨床試験の被験者は、全般的に腎機能並びに肝機能が正常であり、腎機能障害若しくは肝機能障害の影響を特定することは困難であったものの、評価した対象集団は、本剤による調節卵巣刺激の適応対象となる患者と一致している。

2.5.3.2　薬力学の要約

2.5.3.2.1　作用機序

本剤は、女性では卵巣の顆粒膜細胞のみに発現するヒト FSH 受容体に対し特異的親和性及び機能的活性を有することが示されている［2.4 非臨床試験の概括評価 2.4.2 項］。FSH を非経口投与された女性において最も重要な効果は、成熟した卵胞の複数発育である。

2.5.3.2.2　健康被験者における薬力学

海外第 I 相試験 CS02 の健康女性被験者に対し、本剤 225 IU 及びゴナールエフ 225 IU を 7 日間連日皮下投与した結果、ゴナールエフ群と比べ本剤群の卵胞数は多かった。治験薬投与終了後の卵胞発育では、Day 11 の卵胞数及び卵胞サイズはゴナールエフ群と比べ本剤群で大きかった。同様に、血清インヒビン B 及びエストラジオールの薬力学的マーカーのいずれも、ゴナールエフ群と比べ本剤群で血清中濃度が顕著に上昇した。

2.5.3.2.3　IVF/ICSI を受ける女性における薬力学（用量反応性）

2.5.3.2.3.1　国内第Ⅱ相試験 000124

国内第Ⅱ相試験 000124 では、IVF/ICSI を受ける女性 158 例を無作為割付けし、本剤 6、9、12 µg/日、又はフォリスチム 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。各投与群への無作為化は、ゴナドトロピンに対する被験者の反応をより均一にするため、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、2.5.3.2.3.2 海外第Ⅱ相試験 000009 参照）を層別因子とした。血清 AMH 値を層別因子として無作為割付けされた被験者の割合は、高 AMH 層 65%、低 AMH 層 35%であった。

本試験では採卵数を主要評価項目として評価した。最大の解析対象集団（FAS）における全被験者及び AMH 層別の各投与群の平均採卵数を、表 2.5-3 に示す。また、本剤の採卵数における用量反応曲線を図 2.5-4 に示す。

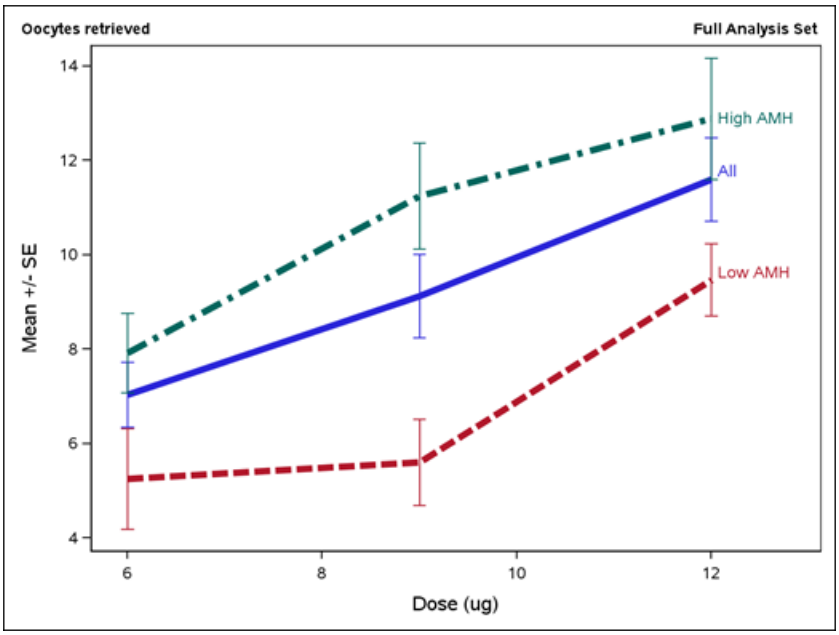
FAS において、本剤 6～12 µg 投与時の平均採卵数に統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）。各 AMH 層においても有意な用量反応関係が認められた（高 AMH 層 p<0.001、低 AMH 層 p<0.01）。

また、全投与群で、平均採卵数は、高 AMH 層と比べ低 AMH 層が低かった。本剤の用量が同じ場合、採卵数は低 AMH 層と比べ高 AMH 層で 36～100%高く、各投与群の AMH 層間で平均採卵数に臨床的に意義のある差が見られた。

表 2.5-3　採卵数：国内第Ⅱ相試験 000124（FAS）

FAS	FE 999049 6 µg (N=37)	FE 999049 9 µg (N=40)	FE 999049 12 µg (N=40)	フォリスチム 150 IU (N=41)
全被験者 N	36	40	40	41
Mean (SD)	7.0 (4.12)	9.1 (5.62)	11.6 (5.60)	11.0 (4.66)
低 AMH 層 N	12	15	15	14
Mean (SD)	5.3 (3.70)	5.6 (3.54)	9.5 (2.97)	9.3 (4.25)
高 AMH 層 N	24	25	25	27
Mean (SD)	7.9 (4.11)	11.2 (5.61)	12.9 (6.42)	11.8 (4.70)

欠測値については、事前に規定した値（卵巣反応不良による周期中止の場合は採卵数 1 個とする）で補完することとし、当該規定を 8 例に適用した。
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-3］から引用



［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Figure 9-1］から引用

図 2.5-4　　全被験者及び AMH 層別採卵数の用量反応関係：国内第Ⅱ相試験 000124（FAS）

本剤群では、刺激終了時の卵胞容積に統計学的に有意な用量反応関係が認められ（p<0.001）、更にエストラジオール及びインヒビン A では、刺激 6 日目及び刺激終了時において本剤の用量反応関係が認められ、インヒビン B では、刺激 6 日目に本剤の用量反応関係が認められた（いずれも p<0.001）。

卵胞容積、エストラジオール、インヒビン B 及びインヒビン A の薬力学的パラメータについて、フォリスチム 150 IU（15 µg）に対する本剤の相対用量を推定した（表 2.5-4）。

表 2.5-4　　フォリスチムに対する本剤の相対用量：国内第Ⅱ相試験 000124

	フォリスチム 15 µg と同程度の反応が得られる本剤の相対用量 [a]
刺激 6 日目の薬力学的パラメータ	
卵胞容積	0.65
エストラジオール	0.65
インヒビン B	0.73
インヒビン A	0.60

a：相対用量はフォリスチム 15 µg と同程度の薬力学的反応が得られる本剤のフォリスチムに対する用量比である。フォリスチムは IU 単位で投与され、µg への換算に関する情報が添付文書(7)に含まれていないため、欧州で承認されている PUREGON の添付文書に基づき換算した。フォリスチム 150 IU に相当する用量は 15 µg である(87)。

［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table9-13］から引用

全般的に、フォリスチムと同様の卵胞及び内分泌反応を得るために必要な用量（単位：µg）は、フォリスチムの一日用量 150 IU/日（15 µg に相当）と比べ、本剤は 27～40%低かった(87)。

2.5.3.2.3.2　　海外第Ⅱ相試験 000009

IVF/ICSI を受ける非日本人女性を対象に実施した海外第Ⅱ相試験 000009 の試験デザインは、国内第Ⅱ相試験 000124 と類似している。IVF/ICSI を受ける女性 265 例を無作為割付けし、本剤 5.2、6.9、8.6、10.3、12.1 μg/日、又はゴナールエフ 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。被験者を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た。血清 AMH 値の範囲及び分類については、本試験策定時に既に報告されていた文献(11)[IV] (17) (47) (88)並びにフェリング社の臨床試験データによって裏付けられている(10) (30) (31) (89)。

AMH 層別の被験者の割合は高 AMH 層 56%、低 AMH 層 44%であった。modified intention to treat（mITT）解析対象集団における全被験者及び AMH 層別の採卵数を表 2.5-5 に示す。

表 2.5-5　　採卵数：海外第Ⅱ相試験 000009（mITT 解析対象集団）

	FE 999049 5.2 μg (N=42)	FE 999049 6.9 μg (N=45)	FE 999049 8.6 μg (N=44)	FE 999049 10.3 μg (N=44)	FE 999049 12.1 μg (N=47)	ゴナールエフ 11 μg (N=43)
全被験者	5.2 (3.3)	7.9 (5.9)	9.2 (4.6)	10.5 (7.0)	12.2 (5.9)	10.4 (5.2)
高 AMH 層	5.9 (3.9)	9.1 (6.4)	10.6 (4.8)	13.6 (7.8)	14.4 (5.8)	12.4 (5.4)
低 AMH 層	4.5 (2.2)	6.3 (4.9)	7.4 (3.8)	6.9 (3.6)	9.4 (4.9)	7.8 (3.4)

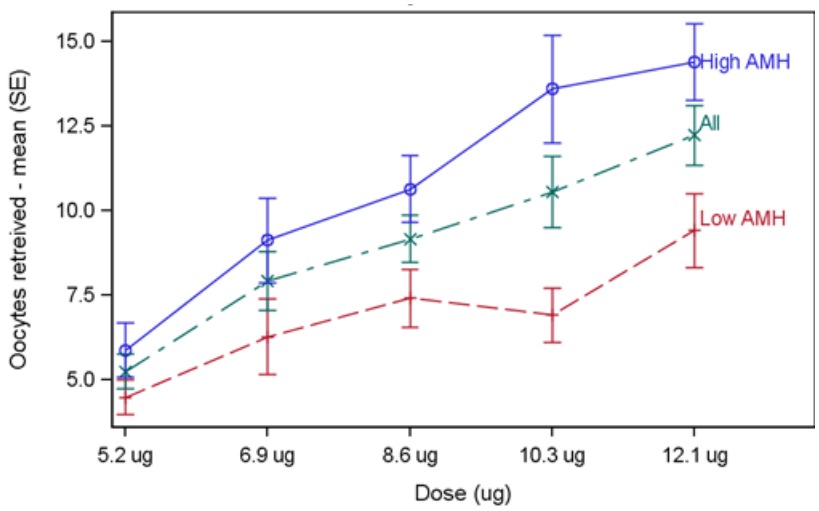
mean (SD).
欠測値については、事前に規定した値（卵巣反応不良による周期中止の場合は採卵数 1 個とする）で補完することとし、当該規定を 6 例に適用した。
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-3］から引用

本剤 5.2～12.1 μg 投与時の平均採卵数に統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）。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）。

採卵数における本剤の用量反応曲線を図 2.5-5 に示す。

いずれの用量においても、低 AMH 層の平均採卵数は高 AMH 層と比べ少なかった。また、本剤の用量の増加と共に、低 AMH 層と高 AMH 層間の採卵数の差が大きくなった。本剤を同一用量で投与した場合、採卵数は低 AMH 層よりも高 AMH 層で 31～97%多かった。

IV　本報告は 2013 年に公表された文献であるが、海外第Ⅱ相試験 000009 の試験計画前に第一著者とフェリング社により当該データを検討した。



［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Figure 10-1］から引用

図 2.5-5　　全被験者及び AMH 層別採卵数の用量反応関係：海外第Ⅱ相試験 000009（mITT 解析対象集団）

本剤群では、刺激終了時の卵胞容積に統計学的に有意な用量反応関係が認められ（p<0.001）、更にエストラジオール、インヒビン B 及びインヒビン A では、刺激 6 日目及び刺激終了時において本剤の用量反応関係が認められた（いずれも p<0.001）。

卵胞容積、エストラジオール、インヒビン B 及びインヒビン A の薬力学的パラメータについて、ゴナールエフ 150 IU（11 µg）に対する本剤の相対用量を推定した（表 2.5-6）。

表 2.5-6　　ゴナールエフに対する本剤の相対用量：海外第Ⅱ相試験 000009

	ゴナールエフ 11 µg と同程度の反応が得られる本剤の相対用量 [a]
刺激 6 日目の薬力学的パラメータ	
卵胞容積	0.73
エストラジオール	0.82
インヒビン B	0.89
インヒビン A	0.76

a：相対用量はゴナールエフ 11 µg と同程度の薬力学的反応が得られる本剤のゴナールエフに対する用量比である。欧州で承認されているゴナールエフの添付文書に基づき、ゴナールエフ 150 IU に相当する用量は 11 µg である(75)。

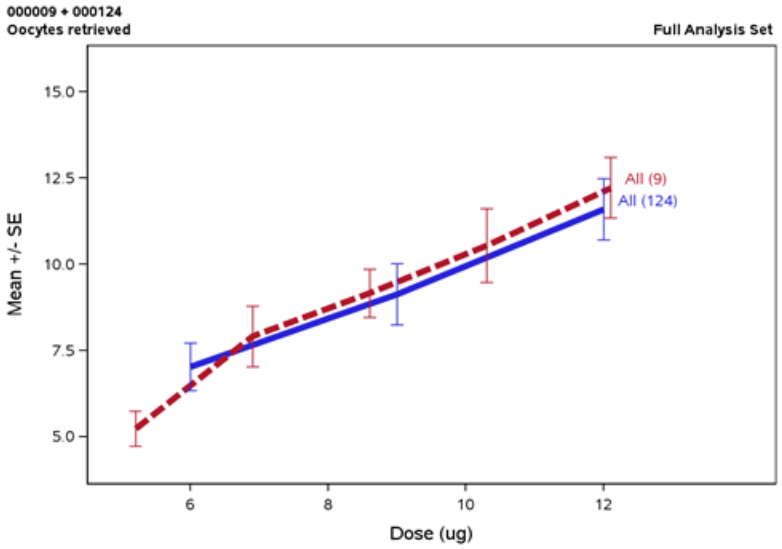
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-16］から引用

全般的に、ゴナールエフと同様の卵胞及び内分泌反応を得るために必要な用量（単位：µg）は、ゴナールエフの質量に基づく用量 150 IU（11 µg に相当）と比べ、本剤が 11～27%低かった(75)。

2.5.3.2.3.3　　日本人及び非日本人における用量反応関係の結論

IVF/ICSI を受ける日本人及び非日本人の女性を対象に実施した国内及び海外第Ⅱ相試験の 2 つの用量反応試験で本剤と採卵数に有意な用量反応関係が示された。図 2.5-6 に示すように、用量反応関係は、日本人と非日本人で同様であった 。

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、これらの両試験のいずれにおいても、血清 AMH 値は本剤の卵巣反応に対する優れた予測因子であることが確認された。



赤破線：海外第Ⅱ相試験 000009、青実線：国内第Ⅱ相試験 000124
本図は、無作為割付けされ、実際の投与群に基づき治験薬を投与された被験者であり、000124 試験では FAS、000009 試験では mITT 解析対象集団のデータである。
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Figure 10-1］［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Figure 9-3］から引用

図 2.5-6　　採卵数の用量反応関係：国内第Ⅱ相試験 000124、海外第Ⅱ相試験 000009

2.5.3.2.4　　本剤の個別化用量の確立

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 で確立し、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、国内第Ⅱ相試験 000124 で IVF/ICSI を受ける日本人女性に対する本剤の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、国内第Ⅲ相試験 000273 で日本人に対する個別化用量の有効性及び安全性を前向きに評価した。

本剤の用量又は曝露量と採卵数に関するモデルを特定するため母集団薬物動態／薬力学解析を実施した。母集団薬物動態／薬力学解析については［000009 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-4］に詳述した。

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用量反応モデル、曝露応答モデルを考慮した薬力学モデルの構築

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) IVF/ICSI を受ける日本人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。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 値を当てはめた当該モデルにおいて、他に影響を及ぼす予測因子は見られなかった［2.7.2 臨床薬理の概要 2.7.2.2.3.4 項、2.7.2.2.3.7 項］。また、海外第Ⅱ相試験 000009 では、卵巣反応に対する体重の影響を検証した結果、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 個であり、血清 AMH 値に加え、体重の卵巣反応に対する影響も見られた。体重増加に伴い血清 FSH 濃度は低下し、一貫して体重の影響が確認された（2.5.3.1.2 IVF/ICSI を受ける女性における FSH 曝露量）。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重要であったが、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重要ではなかった［000009 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-4］。したがって、モデルにおける採卵数は、体重補正後の用量の増加に伴い増加し、また固定用量で血清 AMH 値の増加に伴い増加した。

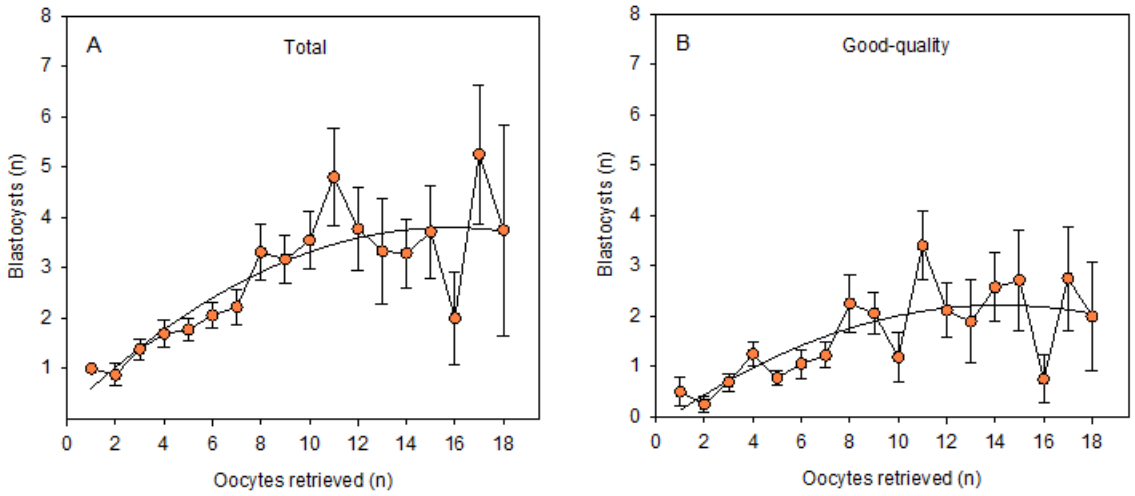
さらに、海外第Ⅱ相試験 000009 では採卵数と AUC の関連性について評価するため、曝露応答モデルを追加構築した。その結果、曝露応答モデルにおける、AUC は体重補正後の用量と比較し、採卵数の予測因子として示されなかった。この理由として、FSH 曝露量による採卵数の変動の多くが、体重補正後の用量にて説明されたためと考えられた。

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報告されている。［2.7.3 臨床的有効性の概要 2.7.3.4.1 項］で示すとおり、本剤の個別化用量における目標とする卵巣反応は、採卵数 8～14 個、平均で 11 個と定義した。

目標採卵数の最低値及び最高値である 8～14 個について考慮すべき事項を以下に要約する。

図 2.5-7 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。これらのパラメータ間に有意な相関（$p<0.001$）が認められたものの、それらは、採卵数が 8 個未満の被験者層が影響しており、採卵数がそれ以上増加した場合でも、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）
Mean±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 2.5-7　　採卵数及び胚盤胞数の関連性：海外第Ⅱ相試験 000009

採卵数は、卵巣過剰刺激症候群のリスクと直接相関関係にある。採卵数 20 個以上の患者における中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、採卵数 7～15 個の患者と比べ 20 倍高かったことが示されている(90)。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(91)。

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することなく固定用量を投与する。卵巣反応不良を予測し、投与開始後 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(92) (93)。

本剤の個別化用量の特定

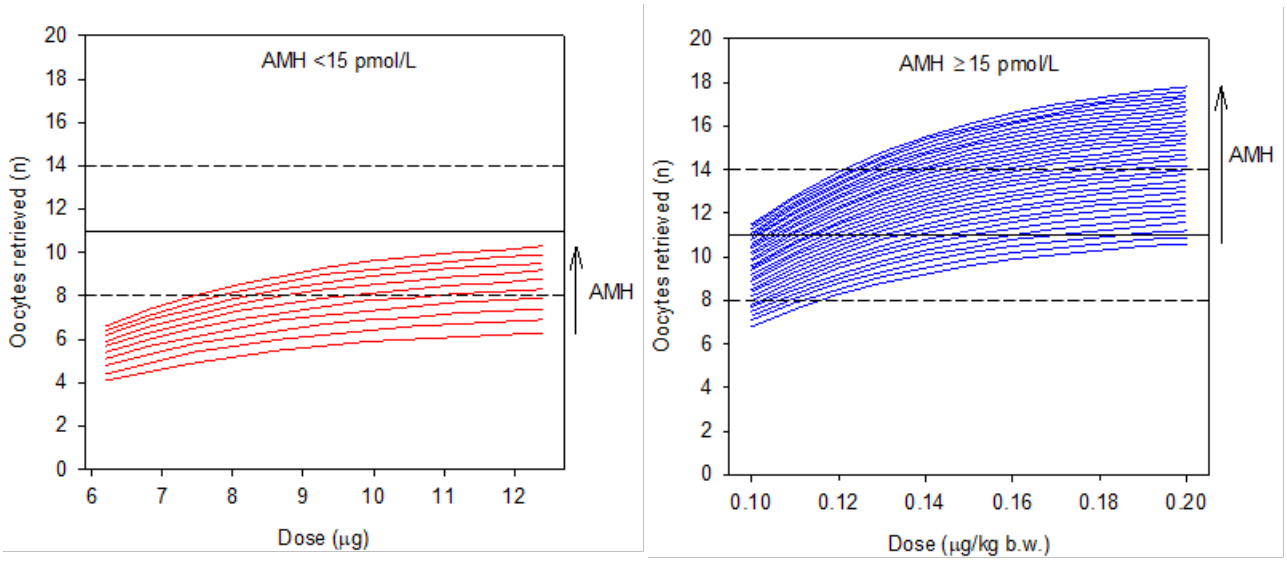
本剤の至適用量を選択するため、様々な用量についてモデルを用い採卵数を予測した。

低 AMH 層（左図）及び高 AMH 層（右図）において本剤の各用量投与時に推定される採卵数を図 2.5-8 に示す。本剤の用量は、低 AMH 層で μg 単位、高 AMH 層では μg/kg 単位で示しており、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 投与時ではその影響は重要でないことを示している。

あらゆる臨床的検討に基づき、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(16)。

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、複数の血清 AMH 値で採卵数 11 個を達成できる本剤の用量が同一となり、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 2.5-8　　低 AMH 層及び高 AMH 層の用量別採卵数の推定値

以上より、海外第Ⅱ相試験 000009 の試験成績及び採卵数を指標とした反応モデルに基づき、初回 COS 周期における本剤の推奨用量を患者の血清 AMH 値に基づき設定した。特に、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。したがって、初回 COS 周期における本剤の個別化用量を表 2.5-7 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。

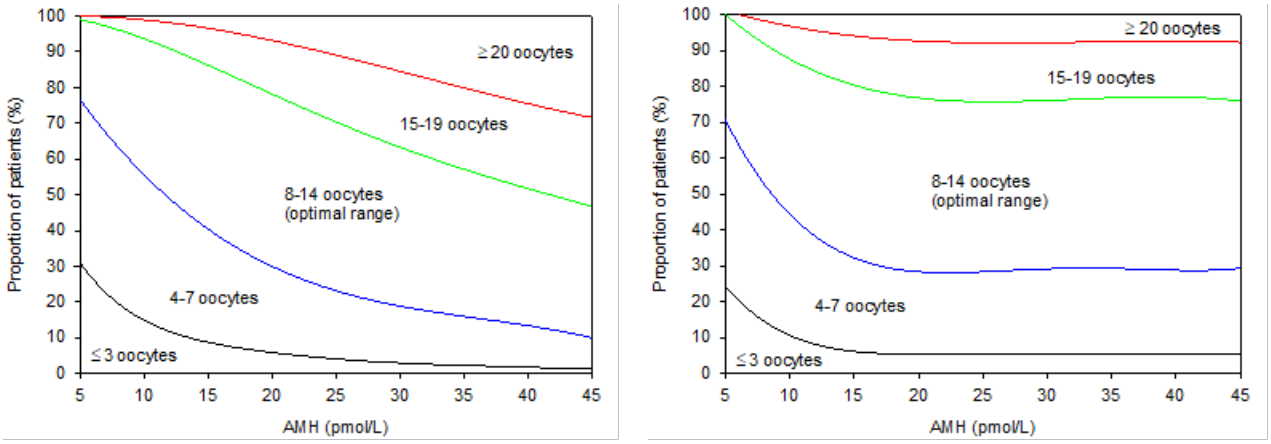
表 2.5-7　　本剤の個別化用量：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

血清 AMH 値 (pmol/L)	<15	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	≥40
FE 999049 1 日固定用量 (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］から引用

重要な点として、血清 AMH 値の測定値が±15%の変動範囲であれば、目標とする採卵数を得ることができ、採卵数 11 個のモデルにおける誤差は、ほとんどの患者で±1 個、全ての患者で 1.2～1.3 個である。変動範囲がより広い場合（±25%）においても、予測される採卵数への影響は、臨床的に許容できる範囲内（血清 AMH 値のほぼ全範囲で-1.5～1.7 個）であると考えられる［添付資料 5.3.5.3-6］。

図 2.5-9 では、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。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期待できる。



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 2.5-9　　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た［000124 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-2］。用量反応モデルを用い、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。全被験者の採卵数について、予定する個別化用量投与と標準的な用量 9 µg 投与を比較するため、当該モデルを用いてシミュレーションを行った。その結果、日本人の女性において、本剤の個別化用量を投与することにより治療目的を達成し得ることが示された。

したがって、表 2.5-8 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であった。ただし、国内第Ⅲ相試験では、本剤の 1 日最小用量として 6 µg/日を設定した。これは、日本人集団の体重は低めであることを考慮し、かつ国内第Ⅱ相試験 000124 で検討した 6～12 µg/日の用量範囲となるよう設定した。

表 2.5-8　　本剤の個別化用量：国内第Ⅲ相試験 000273

血清 AMH 値 (pmol/L)	<15	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	≥40
FE 999049 1 日固定用量 (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］から引用

日本人に対する本剤の個別化用量の適切性は、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）との比較から確認した（2.5.4.7 1 日最低用量を含む個別化用量の妥当性）。

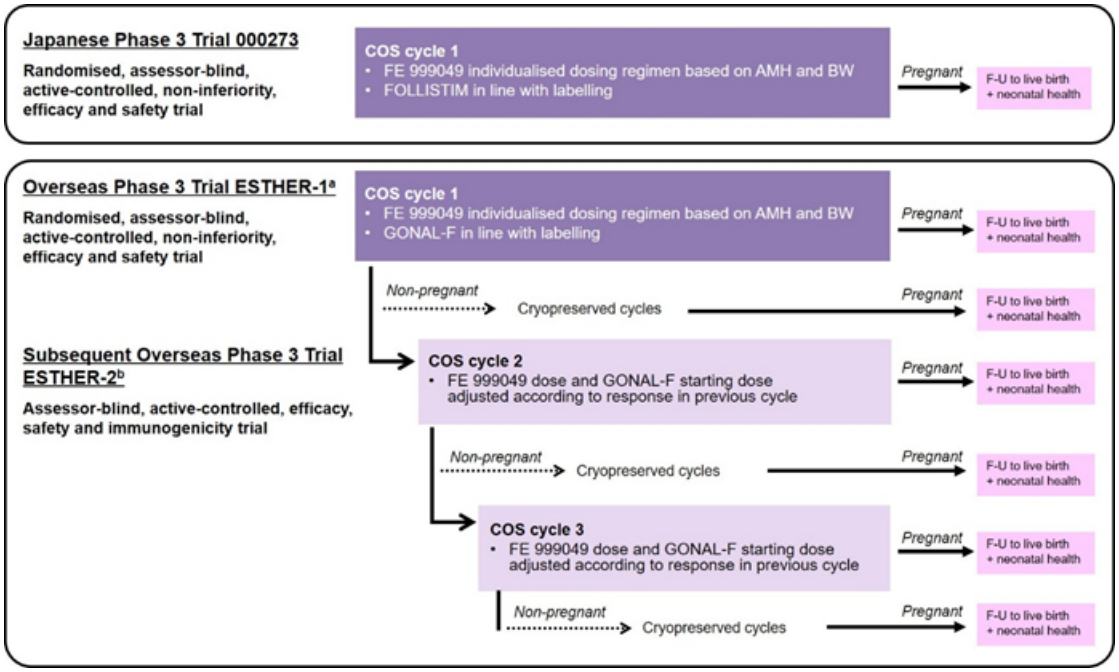
2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価に用いた試験の概要

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 は、本剤の個別化用量の有効性を対照薬（フォリスチム／ゴナールエフ）と比較することを目的に実施した。さらに、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 から継続して最大 2 回の反復 COS 周期を実施した海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2、並びに海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び／又は ESTHER-2 で得られた凍結胚盤胞を用いた凍結胚移植周期を実施し、本剤の反復 COS 周期並びに凍結胚移植周期における有効性を補足的に評価した。

第Ⅲ相試験では、調節卵巣刺激時の介入が本剤の治療の結果に及ぼす影響を適切に評価するため、卵胞最終成熟の誘起のための基準の標準化、胚盤胞移植方針の標準化、評価時期、手順及び介入の方法について厳密な基準を設けた。なお、第Ⅲ相試験に組入れた女性被験者の年齢層は広範囲であり、また、各女性被験者の血清 AMH 値の制限は設定しなかった。

第Ⅲ相試験の概観を図 2.5-10 に示す。



a：ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、フランス、イタリア、ポーランド、ロシア、スペイン、英国
b：ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、イタリア、ポーランド、ロシア、スペイン、英国
AMH：抗ミュラー管ホルモン、BW：体重、COS：調節卵巣刺激、ESTHER：Evidence-based Stimulation Trial with Human rFSH in Europe and Rest of World、F-U：追跡調査

図 2.5-10　有効性を評価した試験の概観

以上の国内及び海外第Ⅲ相試験において、対象となった IVF/ICSI を受ける女性 1673 例のうち、835 例に本剤を投与した。また、COS 周期として計 2374 周期が行われ、1182 周期が本剤群であった。

2.5.4.1.1　　試験デザイン

2.5.4.1.1.1　　国内第Ⅲ相試験 000273

国内第Ⅲ相試験 000273 は、多施設共同、無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間試験であり、IVF/ICSI の 1 回目の COS 周期を受ける女性を対象に、採卵数を主要評価項目として、本剤のフォリスチム〔フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）、MSD 株式会社〕に対する非劣性を検証することを目的に実施した。本試験では 347 例を組入れ、本剤を 170 例、フォリスチムを 177 例に投与した。

本試験では、被験者を本剤群又はフォリスチム群のいずれかに 1：1 の割合で、スクリーニング時の血清 AMH 値（15 pmol/L 未満及び 15 pmol/L 以上）を層別因子として割付けた。

本剤群の被験者に対しては、表 2.5-9 に示すとおり、血清 AMH 値（Roche Diagnostics 社の Elecsys® AMH 免疫測定法により測定）及び無作為化時の体重に基づく個別化用量を投与した。IVF/ICSI を受ける日本人女性に対する本剤の個別化用量については、日本人女性の体重が低めであり、並びに国内第Ⅱ相試験 000124 で検討した用量範囲が 6～12 μg/日であったことから、1 日最低用量を 6 μg/日、1 日最高用量を 12 μg/日とし、刺激期間を通じて、用量調整せず固定用量を投与した。

表 2.5-9　　本剤の個別化用量：国内第Ⅲ相試験 000273

血清 AMH 値 (pmol/L)	<15	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	≥40
FE 999049 1 日固定用量 (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］から引用

フォリスチム群の被験者に対しては、試験計画時に国内で承認された用法・用量に基づき(7)、開始用量は 150 IU/日とし、刺激期間の最初の 5 日間は同一用量で投与、その後は個々の反応に応じて、治験担当医師の判断により 75 IU 単位で増量又は減量を許容し、1 日最高用量は 375 IU/日とした。

刺激 6 日目に、GnRH アンタゴニスト（ガニレリクス酢酸塩 0.25 mg、ガニレスト）を投与開始し、刺激期間を通じて（又は周期中止まで）継続した。卵胞最終成熟の誘起は直径 17 mm 以上の卵胞が 3 個以上になった時点で実施した。

直径 12 mm 以上の卵胞が 25 個未満の場合は、hCG（注射用 HCG 5,000 単位「F」）を投与し卵胞最終成熟の誘起を実施した。卵巣反応過剰（直径 12 mm 以上の卵胞が 25 個以上）が認められた被験者のうち、直径 12 mm 以上の卵胞が 25～35 個の範囲内である場合は、治験担当医師の判断により、実施医療機関で使用可能な GnRH アゴニストを施設の手順に従い投与して、卵胞最終成熟の誘起を行うことができることとした。直径 12 mm 以上の 35 個を超えた場合は、周期を中止した。また、卵巣反応不良（刺激 20 日目までに直径 17 mm 以上の卵胞が 3 個以上見られない）と治験担当医師が判断した場合は周期を中止した。

採卵は、卵胞最終成熟の誘起から 36±2 時間後に実施し、IVF、ICSI、又はその両方を用いて受精させ、採卵後 5 日目まで継続して評価した。hCG を用いて卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者は、利

用可能な最も良質の胚盤胞 1 個を採卵後 5 日目に移植し、残りの胚盤胞は凍結した。凍結した胚盤胞は、試験期間中には移植しなかったが、試験終了後に日本産科婦人科学会（JSOG）の会告に従って被験者が使用することを許容した。

黄体期管理のため、採卵翌日から胚移植後 5～6 週の臨床妊娠の検査来院日まで、プロゲステロン腟錠（ルティナス）100 mg を 1 日 3 回投与した。

胚移植後 5～6 週に経腟超音波検査により臨床妊娠及び着床を確認した。また、胎児心拍陽性妊娠の被験者は、継続妊娠（胚移植後 10～11 週の経腟又は腹部超音波検査）、妊娠の転帰並びに出生時及び出生後 4 週の新生児の健康状態に関する情報を収集するため追跡調査した。

2.5.4.1.1.2　　海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 は、11 ヵ国、37 医療機関で実施した。本試験は、国際共同、多施設共同、無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間試験であり、IVF/ICSI の 1 回目の COS 周期を受ける女性を対象に、継続妊娠率並びに継続着床率を主要評価項目として、本剤のゴナールエフ〔ホリトロピン　アルファ（遺伝子組換え）、Merck Serono 社（試験実施時）〕に対する非劣性を検証することを目的に実施した。本剤の個別化用量は、国内第Ⅲ相試験 000273 で適用された 1 日最低用量の 6 μg/日は設定されていなかったが、国内第Ⅲ相試験 000273 の項で述べた個別化用量と同一の用量設定法を用いた（表 2.5-9）。ゴナールエフ群に無作為化された被験者には、各国において承認された用法・用量に基づき投与した。ゴナールエフの用量は投与開始から 5 日目まで 150 IU とし、その後、各被験者の反応に基づき、治験担当医師の判断により調整した。ゴナールエフの 1 日最高用量は、450 IU であった。本試験では 1326 例を組入れ、本剤を 665 例、ゴナールエフを 661 例に投与した。

本試験における GnRH アンタゴニストの開始日、卵胞最終成熟の誘起並びに周期中止の基準、採卵の時期、受精方法、胚盤胞移植の時期、黄体期管理の開始日を含む調節卵巣刺激時の介入と手順については、国内第Ⅲ相試験 000273 と同様であった。両試験における主な違いを以下に示す。

- 無作為化の層別因子：継続妊娠率及び継続着床率を主要評価項目とした ESTHER-1 試験では、年齢（<35 歳、35～37 歳、38～40 歳）を層別因子とし、一方、採卵数を主要評価項目とした 000273 試験では血清 AMH 値（<15 pmol/L、≥15 pmol/L）を層別因子とした。

- 胚盤胞移植手順：ESTHER-1 試験では、胚盤胞 1 個の移植としたが、38 歳以上の被験者でグレード 3BB 以上の良質の胚盤胞が得られない場合は、胚盤胞 2 個を移植した。000273 試験では、全ての被験者で胚盤胞 1 個を移植した。

- 併用不妊治療薬：ESTHER-1 試験では、GnRH アンタゴニストとしてセトロレリクス酢酸塩 0.25 mg（セトロタイド）、hCG としてコリオゴナドトロピンアルファ 250 μg（オビドレル）、GnRH アゴニストとしてトリプトレリン酢酸 0.2 mg（ゴナペプチル）を用いた。

000273 試験では、GnRH アンタゴニストとしてガニレリクス酢酸塩 0.25 mg（ガニレスト）、hCG としてコリオゴナドトロピンアルファ 5000 IU（注射用 HCG 5,000 単位「F」）を使用し、GnRH アゴニストは、各実施医療機関で使用可能な GnRH アゴニストを施設の手順に従い投与した[V]。黄体期管理のためのプロゲステロン腟錠（エンドメトリン／ルティナス[VI]）の 100 mg1 日 3 回投与について、ESTHER-1 試験ではβhCG 検査の来院まで、000273 試験では臨床妊娠確認の来院まで継続した。

両試験共に、出生後 4 週までの妊娠追跡調査を実施した。当該追跡調査については、被験者の最終来院後（すなわち 000273 試験では臨床妊娠確認の来院後、ESTHER-1 試験では継続妊娠確認の来院後）に開始した。

2.5.4.1.1.3　海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（継続試験）

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 において継続妊娠が得られなかった被験者を対象に、最大 2 回までの調節卵巣刺激（COS 周期 2 及び COS 周期 3）を実施し、本剤の免疫原性並びに有効性及び安全性の評価を目的として実施した実薬対照、評価者盲検試験である。本試験の主要目的は反復調節卵巣刺激における抗 FSH 抗体の有無の評価であった。

513 例が COS 周期 2 を実施し、本剤を 252 例、ゴナールエフを 261 例に投与した。そのうち、188 例が COS 周期 3 を実施し、本剤を 95 例、ゴナールエフを 93 例に投与した。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の試験デザインは、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 とほぼ同様であったが、主な違いは 2 点あり、その違いを以下に示す。

- 用法・用量：各被験者への投与については、ESTHER-1 試験で割付けられた治験薬（本剤又はゴナールエフ）を継続して投与し、用量は、先行 COS 周期における卵巣反応に基づき調整した。本試験における本剤及びゴナールエフの用法・用量を表 2.5-10 に示す。

- 胚盤胞移植方針：本試験では、先行 COS 周期で継続妊娠を達成できなかった被験者における追加の反復 COS 周期が対象であることから胚盤胞移植方針については、ESTHER-1 試験より緩和されており、COS 周期 2 では、胚盤胞の質によって胚盤胞 1 個又は 2 個を移植することとし、COS 周期 3 では胚盤胞数に関する制限は設けなかった。

先行 COS 周期で目標とする反応（採卵数 8～14 個）が得られた場合は、先行 COS 周期で用いた 1 日用量を次の COS 周期でも継続投与した。一方、先行 COS 周期での卵巣反応が反応不良又は中程度の反応であった場合は、次の COS 周期の 1 日用量を増量し、過剰反応又は重度の過剰反応が認められた場合は、次の COS 周期の 1 日用量を減量した。

V　国内第Ⅲ相試験 000273 では、GnRH アゴニストは、ブセレリン酢酸塩 600 μg（スプレキュア又はブセレキュア）、及び酢酸ナファレリン（ナファレリル）を使用した。

VI　ルティナス（国内第Ⅲ相試験 000273 で使用）及びエンドメトリン（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で使用）は同一製剤であるが、それぞれ国内及び海外の商標名である。

COS 周期の移行時の用量変更については、本剤は個別化用量のため相対値（%）で示し、ゴナールエフは、臨床での用量調整を反映して絶対値（IU）で示した。COS 周期 1 で本剤が μg 単位、ゴナールエフが IU 単位で用量設定されていたため、後続の COS 周期において、これらのゴナドトロピン製剤に同一の投与アルゴリズムを導入することは不可能であった。しかしながら、用法は類似しており、ゴナールエフについては、臨床現場での使用を反映した用量調整を行った。

表 2.5-10　　本剤及びゴナールエフ用量：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2

先行周期の採卵数	FE 999049 1 日用量 （先行 COS 周期からの 1 日用量の増減基準）	ゴナールエフ開始用量 （先行 COS 周期からの開始用量の増減基準）
<4 [a]	+50%	+ 75 IU (150 IU の+50%)
4-7	+25%	+ 37.5 IU (150 IU の+25%)
8-14	同用量	同用量
15-19	-20%	- 37.5 IU (150 IU の-25%)
≥20 [b]	-33%	- 75 IU (150 IU の-50%)

a：卵巣反応不良による周期中止の被験者も含む。
b：卵巣反応過剰による周期中止の被験者及び GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者も含む。
本剤の 1 日用量は、刺激期間を通じて固定用量とした。COS 周期 2 の 1 日最高用量は 18 μg/日、COS 周期 3 の 1 日最高用量は 24 μg/日とした。
ゴナールエフ開始用量は 5 日間固定用量とし、その後卵巣反応に基づき、75 IU ごとに用量調整を可能とした。ゴナールエフの 1 日最高用量は 450 IU とした。
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 5-1、Table 5-2、Table 5-3、Table 5-4］から引用

本剤の凍結胚移植周期におけるデータの収集並びに新生児の安全性データベースの拡充を目的に海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び／又は ESTHER-2 で得られた胚盤胞を凍結保存した被験者は、各試験の最終の COS 周期における刺激開始後 1 年以内に凍結胚移植周期を開始できることとし、凍結胚移植周期では最大 2 個の胚盤胞移植を許容した。

2.5.4.1.2　　対象患者

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の両試験では、初めて IVF/ICSI のための COS 周期を受ける女性を対象とした。この対象集団は、患者選択の際に過去の周期から得られた知見に基づくバイアスが生じることを避けることができ、異なるゴナドトロピン製剤間の有効性の比較を、異なる用法・用量を用いて評価する際に最適な集団と考えられた。いずれの試験も、卵管性不妊、原因不明の不妊、又は子宮内膜症ステージ I/II(94)に関連した不妊症と診断されていた女性、若しくはパートナーの男性が不妊症と診断された被験者を組入れた。また 24～35 日間の定期的な月経周期があり、排卵があると推定される女性を対象とした。いずれの試験共に、習慣流産の既往を有する女性は除外した。BMI は、17.5～32.0 kg/m^2 と設定し、低体重、標準体重、過体重、及び肥満の全てを対象とした。被験者の年齢範囲は、000273 試験で 20～40 歳、ESTHER-1 試験で 18～40 歳であり、各地域における臨床実態並びに不妊治療の適応年齢が反映された。両試験ともに、ゴナドトロピン製剤の使用並びに不妊治療薬の併用に関連する禁忌を除外基準に適用した。

継続試験の海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では、ESTHER-1 試験で継続妊娠を達成できなかった被験者を組入れた。

以上より、000273 試験及び ESTHER-1 試験は双方ともに、ほぼ同様の選択・除外基準を用いており、選択された母集団は臨床現場で IVF/ICSI における COS 周期を実施する女性を反映していたと考えられる。

2.5.4.1.3　有効性評価項目

国内第Ⅲ相試験 000273 の主要評価項目は、採卵数であった。採卵数は、ゴナドトロピン製剤の主な薬理作用を直接的に評価でき、卵巣反応の適切なマーカーとして、FSH 製剤の薬力学効果を反映すると考えられる。さらに、重要な副次評価項目として臨床妊娠率を設定した。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、主要評価項目として継続妊娠率と継続着床率を設定した。継続妊娠は、出生における最適な予測因子であり、その期間は、他の潜在的な交絡因子による影響をより排除できる期間と定義されており(90)、有効性を評価する試験の適切な主要評価項目と考えられる。また、欧州医薬品庁（EMA）の Scientific Advice Consultation（科学的助言相談）の助言に従い、本剤の有効性の結果の頑健性を確保し調節卵巣刺激の結果における本剤の有効性を再確認するため、更に主要評価項目を追加し、継続着床率を評価することとした(95)。ESTHER-1 試験では、副次評価項目として、採卵数並びに臨床妊娠率を評価した。

継続して実施した海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 は反復投与後の免疫原性の評価が目的であり、主要評価項目を「調節卵巣刺激を最大 2 回実施後の rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体が発現した被験者の割合」とした。また、000273 試験並びに ESTHER-1 試験の有効性評価項目についても ESTHER-2 試験で評価した。

有効性の概括評価の項では、有効性主要評価項目並びに主な副次有効性評価項目を中心に言及している。補助的に設定された他の副次有効性評価項目については、［2.7.3 臨床的有効性の概要 2.7.3.1.5 項］で詳述する。

2.5.4.1.4　統計手法

2.5.4.1.4.1　国内第Ⅲ相試験 000273

国内第Ⅲ相試験 000273 では、主要評価項目の採卵数について、本剤のフォリスチムに対する非劣性マージンを-3.0 個とした。欧州及び米国では、過去の先例から、採卵数について他のゴナドトロピン製剤に対する非劣性マージンは-4.0 個を選択することが多く、また-4.0 個は期待する治療効果の約 1/2 に相当する。本試験では、海外規制当局の方針を考慮し、同時に臨床的な妥当性、すなわち-3.0 個の非劣性マージンの差は妊娠の可能性に影響を及ぼさない、若しくはその影響は限定されていることを踏まえ、採卵数に関する本剤のフォリスチムに対する非劣性マージンを-3.0 個とした。なお、本試験では、採卵数の妊娠の可能性への影響を評価するため、重要な副次評価項目として臨床妊娠率を含めた試験デザインとした。

FAS（無作為割付け及び投与された全被験者を含み、割付群に基づき解析する集団）は本試験のみで用いられたが、全被験者が無作為割付けされた投与群と一致した薬剤を投与されたため、mITT 解析対象集団（無作為割付け及び投与された全被験者を含み、実際の投与群に基づき解析する集団）と同じ集団となった。本試験では FAS を主要な解析対象集団とし、主要評価項目及び副次評価項目のいずれも FAS を用いて示した。

本試験の主要評価項目「採卵数」は、FAS を用いて、投与群及び AMH 層を固定因子とする分散分析（ANOVA）を用いて解析した。平均値の投与群間差（本剤－フォリスチム）とその両側 95%CI をモデルに当てはめ、算出した。

採卵数の差の両側 95%CI を算出し、対立仮説（H_1）に対する帰無仮説（H_0）を検定した。FAS において両側 95%CI の下限が非劣性マージンの-3.0 個を上回った場合、帰無仮説は棄却され、調節卵巣刺激を受ける女性の採卵数において、本剤のフォリスチムに対する非劣性が検証されたと判断することとした。

2.5.4.1.4.2　海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、主要評価項目である継続妊娠率及び継続着床率について、本剤のゴナールエフに対する非劣性マージンを-8.0%（差の絶対値）とした。継続妊娠の非劣性マージンを-8.0%とすることは、EMA により推奨されており、欧州の規制の方針に準じている。継続妊娠率と継続着床率との密接な関係性を考慮し、継続着床率の非劣性マージンも継続妊娠率と同じ-8.0%とした。

本試験で無作為割付けされ、治験薬を投与された全ての被験者を含む mITT 解析対象集団（解析は実際の投与に基づいて実施）を採用した。本試験の主要評価項目（継続妊娠率及び継続着床率）は、mITT 解析対象集団及び PP（治験実施計画書に適合した）解析対象集団のいずれについても解析した。副次評価項目については、mITT 評価対象集団を用いて解析した。

本試験の主解析については、全年齢群の結果を併合するため、Mantel-Haenszel 法を用いて層別因子（年齢）により調整した。各主要評価項目について、率（継続妊娠率及び継続着床率）の投与群間の差（本剤－ゴナールエフ）の両側 95%CI を算出し、対立仮説（H_A）に対する帰無仮説（H_0）を検定した。mITT 及び PP 解析対象集団共に両側 95%CI の下限値が非劣性マージンの-8.0%を上回った場合、解析対象である主要評価項目に関する帰無仮説を棄却した。両帰無仮説が棄却された場合、両主要評価項目について本剤のゴナールエフに対する非劣性を主張できることとした。両主要評価項目について非劣性を確立するため、多重性の調整はしなかった。

2.5.4.1.4.3　海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（継続試験）

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では有効性評価項目に関する投与群間の差を評価可能な検出力はなかったため、正式な統計学的な群間比較は行わず、mITT 解析対象集団における有効性評価項目について要約統計量を用いて示した。

2.5.4.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.5-11 に示す。

人口統計学的特性について、対象集団の人種並びに民族を除き、000273 試験と ESTHER-1 試験との間に著しい差はなく、人種及び民族の違いは、各試験が実施された地理的要因によるものである。

ベースラインの基準値の特性については、当初の予想どおり、000273 試験の被験者の体重及び BMI が ESTHER-1 試験の被験者と比べ低値であった。卵巣予備能について、血清 AMH 値は試験間で同程度であったが、AFC については、000273 試験が ESTHER-1 試験と比べ低値であった。この差について

は、血清 AMH 値が客観的な生化学的パラメータであることに対し、AFC は観察者／施行者の手技に依存し、また医療機関や試験において採用される技術的及び手法的な影響を受ける検査項目であることが考えられる。重要な点は、各試験において、両群の被験者のベースラインの特性が類似していたことである。

表 2.5-11　人口統計学的及び基準値の特性：国内第Ⅲ相試験 000273（FAS）、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団）

	000273				ESTHER-1			
	FE 999049 N=170		フォリスチム N=177		FE 999049 N=665		ゴナールエフ N=661	
無作為割付時の年齢(歳)								
Mean (SD)	34.2	(3.5)	34.0	(3.4)	33.4	(3.9)	33.2	(3.9)
無作為割付時の年齢区分(歳), n (%)								
<35	88	51.8%	93	52.5%	394	59.2%	392	59.3%
35-37	51	30.0%	55	31.1%	161	24.2%	167	25.3%
38-40	31	18.2%	29	16.4%	110	16.5%	102	15.4%
身長 (m)								
Mean (SD)	1.59	(0.05)	1.59	(0.05)	1.65	(0.07)	1.65	(0.06)
体重 (kg)								
Mean (SD)	54.5	(7.5)	54.3	(7.5)	64.7	(10.7)	63.4	(10.4)
BMI (kg/m^2)								
Mean (SD)	21.4	(2.7)	21.6	(2.8)	23.7	(3.4)	23.3	(3.3)
BMI, n (%)								
<18.5	13	7.6%	11	6.2%	11	1.7%	15	2.3%
18.5-<25.0	140	82.4%	142	80.2%	455	68.4%	466	70.5%
25.0-<30.0	15	8.8%	20	11.3%	152	22.9%	140	21.2%
≥30.0	2	1.2%	4	2.3%	47	7.1%	40	6.1%
胞状卵胞数 (2-10mm)								
Mean (SD)	11.5	(6.9)	11.4	(6.9)	14.7	(6.9)	14.4	(6.8)
スクリーニング時の血清 AMH 値 (pmol/L)								
Mean (SD)	20.9	(13.7)	21.5	(17.1)	19.4	(14.6)	19.4	(14.8)
スクリーニング時の血清 AMH 値 (pmol/L), n (%)								
<15	69	40.6%	73	41.2%	297	44.7%	306	46.3%
≥15	101	59.4%	104	58.8%	368	55.3%	355	53.7%
不妊期間 (月)								
Mean (SD)	34.3	(26.0)	31.6	(18.2)	35.3	(24.4)	34.9	(21.7)
不妊の主な理由, n (%)								
原因不明	81	47.6%	88	49.7%	281	42.3%	273	41.3%
卵管性不妊	28	16.5%	37	20.9%	92	13.8%	96	14.5%
軽度の男性因子不妊	24	14.1%	18	10.2%	90	13.5%	82	12.4%
中等度の男性因子不妊	21	12.4%	16	9.0%	91	13.7%	91	13.8%
重度の男性因子不妊	11	6.5%	16	9.0%	87	13.1%	87	13.2%
子宮内膜症ステージ I/II	4	2.4%	2	1.1%	22	3.3%	29	4.4%
その他	1	0.6%	0		2	0.3%	3	0.5%

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 7-6、Table 7-7、Table 7-8、Table 7-11、Table 7-13］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 7-5 Table 7-6、Table 7-7、Table 7-9、Table 7-10、EOT Table 3.1.3］から引用

2.5.4.3　曝露量

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の各群におけるゴナドトロピン曝露量を表 2.5-12 に示す。

000273 試験及び ESTHER-1 試験の本剤群及び対照群（フォリスチム／ゴナールエフ）における刺激期間はいずれも平均 9 日間であった。

000273 試験では、平均 1 日投与量は本剤群 9.4±2.5 μg/日、フォリスチム群 16.7±2.5 μg/日（167±25 IU/日）、平均総投与量はそれぞれ 83.5±28.9 μg/日及び 149.9±51.4 μg/日（1499±514 IU/日）であり、ゴナドトロピンの平均 1 日投与量及び平均総投与量のいずれも、フォリスチム群と比べ本剤群が統計学的に有意に低かった（いずれも p<0.001）（付録 表 2.5-2 及び付録 表 2.5-3）。同様に、ESTHER-1 試験におけるゴナドトロピンの平均 1 日投与量及び平均総投与量は、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（いずれも p<0.001）。両試験において本剤群のゴナドトロピン量が低かった理由として本剤の力価（μg）及び個別化用量に一部起因すると考えられる。ゴナドトロピンの μg 単位での用量が対照薬間（フォリスチム／ゴナールエフ）で大きく異なった理由として、これらの rFSH 製剤間で変換係数が異なっていたことが挙げられる（フォリスチムでは 150 IU が 15 μg、ゴナールエフでは 150 IU が 11 μg に相当する）(75) (87)。

注目すべき点として、本剤の個別化用量は、刺激期間を通じて開始用量が維持されていた一方、対照群では、治験担当医師の判断により、高頻度に用量が調節された。対照群（フォリスチム／ゴナールエフ）の全被験者が用量 150 IU で投与を開始したが、刺激期間中に用量調整した被験者の割合は、000273 試験のフォリスチム群で 46.3%、ESTHER-1 試験のゴナールエフ群で 36.8%であり、その大部分が増量であった。

表 2.5-12　ゴナドトロピン曝露量（全被験者）：国内第Ⅲ相試験 000273（FAS）、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団）

	000273		ESTHER-1 COS 周期 1	
	FE 999049	フォリスチム	FE 999049	ゴナールエフ
	N=170	N=177	N=665	N=661
ゴナドトロピン刺激期間 (日)				
Mean (SD)	8.9 (1.9)	8.8 (1.7)	8.9 (1.9)	8.6 (1.7)
ゴナドトロピン総投与量 (μg)				
Mean (SD)	83.5 (28.9)	149.9 (51.4)	90.0 (25.3)	103.7 (33.6)
ゴナドトロピン 1 日投与量(μg/日)				
Mean (SD)	9.4 (2.5)	16.7 (2.5)	10.2 (2.3)	11.9 (1.8)

a:：フォリスチムは IU 単位で投与され、国内の添付文書に換算に関する情報が含まれていなかった(7)。ゴナドトロピン平均総投与量は 1499±514 IU、平均 1 日投与量は 167±25 IU/日であった。フォリスチム 150 IU を欧州で承認されている PUREGON の添付文書の基準を用いて 15 μg/日に換算した(87)。
b：ゴナールエフは IU 単位で投与され、ゴナドトロピン平均総投与量は 1414±458 IU、平均 1 日投与量は 162±25 IU/日であった。ゴナールエフ 150 IU を欧州で承認されているゴナールエフの添付文書の基準を用いて 11 μg へ換算した(75)。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-33、Table 9-34、EOT Table 6.2］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-42、EOT Table 6.1］付録 表 2.5-1 から引用

2.5.4.4　卵巣反応

2.5.4.4.1　採卵数

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の刺激を開始した全被験者の採卵数及び AMH 層別（低 AMH 層：15 pmol/L 未満、高 AMH 層：15 pmol/L 以上）の採卵数を表 2.5-13 に示す。

000273 試験では、主要評価項目の採卵数について、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。ESTHER-1 試験では、採卵数について投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。

刺激を開始した全被験者において、本剤群及び対照群（フォリスチム／ゴナールエフ）における採卵数（平均値±SD）は、000273 試験でそれぞれ 9.3±5.4 個及び 10.5±6.1 個、ESTHER-1 試験でそれぞれ 9.6±5.8 個及び 10.1±6.6 個であった。したがって、本剤群及び対照群（フォリスチム／ゴナールエフ）で刺激を開始した全被験者の平均採卵数は、両試験で類似していた。

ゴナールエフは、「生殖補助医療における調節卵巣刺激」の効能・効果で、2019 年 2 月に国内で承認されたが、その添付文書には、IVF/ICSI を受ける日本人女性にゴナールエフを投与した際の採卵数に関するデータは示されていない(2)。000273 試験で使用されたフォリスチムの用法・用量（承認用量のうち最低開始用量である 150 IU、及び、その後の各被験者の反応に基づき、治験担当医師の判断により用量調整）は、国内におけるゴナールエフの添付文書で推奨されている最低開始用量と同様である(2)。ただし、承認されている 1 日最高用量は、ゴナールエフは 450 IU、フォリスチムは 375 IU であった(2) (7)。

000273 試験では、血清 AMH 値の差に起因して予測される両群の採卵数の差について、AMH 層-投与群を交互作用項に含め ANOVA モデルで解析した。その結果、採卵数に関して投与群と各 AMH 層の間に統計学的に有意な交互作用が認められ（$p<0.05$）、本解析から、血清 AMH 値に基づく本剤の個別化用量は、標準的なゴナドトロピン治療と異なる卵巣反応を示すことが確認された。

両試験共に、採卵数は、低 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 未満：卵巣反応不良のリスク集団）で比較的低かった。これは、低 AMH 層の被験者では卵巣予備能が低く、また、ゴナドトロピン治療に対する反応が限定的であることを反映した結果であった。000273 試験の高 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 以上）における平均採卵数は、本剤群（固定用量 12 μg/日）及びフォリスチム群（開始用量 150 IU/日）で同様であった（それぞれ 7.2±3.7 個及び 7.0±3.4 個）。一方、ESTHER-1 試験では、低 AMH 層における平均採卵数は、本剤群がゴナールエフ群と比べ 1 個多かった（それぞれ 7.5±4.6 個及び 6.6±4.1 個、$p<0.01$）。

高 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 以上：卵巣反応過剰のリスク集団）に本剤の個別化用量を投与した場合、予想どおり、平均採卵数は従来の用法・用量である標準治療と比べ 2 個少なかった。高 AMH 層における平均採卵数は、000273 試験の本剤群で 10.8±5.9 個、フォリスチム群で 12.9±6.4 個（$p<0.05$）、ESTHER-1 試験の本剤群で 11.2±6.2 個、ゴナールエフ群で 13.2±6.9 個（$p<0.001$）であった。両試験ともに、高 AMH 層に対し、本剤投与後の採卵数は、目標とする反応である 8～14 個の範囲内であり、目標とする平均採卵数 11 個に近似していた。したがって、本剤の個別化用量は、過剰反応の可能性があるリスク集団において、卵巣反応過剰を軽減し、その結果、卵巣過剰刺激症候群のリス

クを低減し（2.5.5.5 卵巣過剰刺激症候群）、臨床的効果も維持できることが示された（2.5.4.4.2 卵巣反応の調節）。

表 2.5-13　採卵数（全被験者、AMH 層別）：
国内第Ⅲ相試験 000273（FAS）、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団）

	000273		ESTHER-1, COS 周期 1	
	FE 999049 (N=170)	フォリスチム (N=177)	FE 999049 (N=665)	ゴナールエフ (N=661)
全被験者				
Mean (SD)	9.3 (5.4)	10.5 (6.1)	9.6 (5.8)	10.1 (6.6)
Median (IQ-range)	8.0 (5.0;12.0)	10.0 (6.0;14.0)	9.0 (5.0;13.0)	9.0 (5.0;13.0)
群間差 (95%CI)[a]	-1.2 (-2.3, -0.1)		NA	
p 値	NA		0.331[b] / 0.363[c]	
低 AMH 層（AMH <15 pmol/L）				
Mean (SD)	7.2 (3.7)	7.0 (3.4)	7.5 (4.6)	6.6 (4.1)
Median (IQ-range)	7.0 (5.0;10.0)	7.0 (5.0;9.0)	7.0 (5.0;10.0)	6.0 (4.0;9.0)
群間差 (95%CI)[d]	0.1(-1.0, 1.3)		NA	
p 値 [e]	NA		0.008	
高 AMH 層（AMH ≥15 pmol/L）				
Mean (SD)	10.8 (5.9)	12.9 (6.4)	11.2 (6.2)	13.2 (6.9)
Median (IQ-range)	10.0 (7.0;14.0)	12.0 (9.0;17.0)	10.0 (7.0;15.0)	12.0 (8.0;16.0)
群間差 (95%CI)[d]	-2.2 (-3.9, -0.5)		NA	
p 値 [e]	NA		<0.001	

a：投与群及び AMH 層を固定因子とした ANOVA に基づく。
b：p 値は血清 AMH 値で調整した van Elteren 検定で算出した。
c：p 値は年齢で調整した van Elteren 検定で算出した。
d：各 AMH 層内の比較は、投与群及び AMH 層を固定因子とした ANOVA に基づく。
e：p 値はスクリーニング時の血清 AMH 値で調整した Wilcoxon's 検定で算出した。
NA：該当なし
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-2、Table 9-3、Table 9-6、Table 9-7］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-24、EOT Table 7.2.9.1.5、Table 7.2.9.2.9］から引用

2.5.4.4.2　卵巣反応の調節

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の主な卵巣反応パラメータを表 2.5-14 に示す。

目標とする採卵数 8～14 個であった被験者の割合は、000273 試験及び ESTHER-1 試験で同程度であった（000273 試験 40.8%及び ESTHER-1 試験 41.7%）。投与群別にみると、ESTHER-1 試験では、本剤群の目標とする採卵数 8～14 個であった被験者の割合は、ゴナールエフ群と比べ統計学的に有意に高かった（p<0.05）。一方、000273 試験では、本剤群とフォリスチム群の目標とする採卵数であった被験者の割合に統計学的な有意差は認められなかった。

低 AMH 層のリスク集団における卵巣反応不良（採卵数 4 個未満）の被験者の割合は、000273 試験の本剤群とフォリスチム群で同程度であった。ESTHER-1 試験では、低 AMH 層において、本剤の個別

化用量の効果が認められ、ゴナールエフ群と比べ卵巣反応不良の被験者の割合の統計学的に有意な減少が認められた（p<0.05）。

000273 試験及び ESTHER-1 試験ともに、本剤群における卵巣反応過剰の割合は、対照群（フォリスチム／ゴナールエフ）と比べ低く、高 AMH 層のリスク集団における卵巣反応過剰（採卵数 15 個又は 20 個以上）の被験者の割合は統計学的に有意に減少した（p<0.05）。

卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群のリスクにより胚盤胞移植を中止した被験者の割合は、本剤群が対照群（フォリスチム／ゴナールエフ）より低かった。また、卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群のリスクにより胚盤胞移植を中止した被験者のほとんどが、高 AMH 層であった。本剤群で卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群のリスクにより胚盤胞移植を中止した被験者が少なかったことは、本剤の個別化用量は、安全な調節卵巣刺激を実施するために卵巣反応を変化させ、卵巣反応過剰及び卵巣過剰刺激症候群のリスクを低減できることが示されている（卵巣過剰刺激症候群については、2.5.5.5 卵巣過剰刺激症候群で詳述する）。

000273 試験及び ESTHER-1 試験のいずれの試験でも、採卵後 5 日目に少なくとも胚盤胞 1 個を有する被験者の割合について、投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.5-14　主な卵巣反応のパラメータ：国内第Ⅲ相試験 000273（FAS）、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団）

	000273						ESTHER-1, COS 周期 1					
	FE 999049			フォリスチム			FE 999049			ゴナールエフ		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
採卵数 8-14 個 [a]	69	169	40.8%	74	173	42.8%	275	660	41.7%	247	661	37.4%
リスク集団における極端な卵巣反応 [b]												
AMH<15 pmol/L												
採卵数<4 個	8	69	11.6%	9	73	12.3%	33	280	11.8%	52	290	17.9%
p 値			0.893[c]						0.039[d]			
AMH≥15 pmol/L												
採卵数≥15 個	22	100	22.0%	42	100	42.0%	99	355	27.9%	124	353	35.1%
p 値			0.002[c]						0.038[d]			
採卵数≥20 個	8	100	8.0%	19	100	19.0%	36	355	10.1%	55	353	15.6%
p 値			0.021[c]						0.030[d]			
周期中止及び移植中止												
卵巣反応不良による周期中止	2	170	1.2%	1	177	0.6%	25	665	3.8%	18	661	2.7%
卵巣反応過剰による周期中止	0			2	177	1.1%	0			0		
卵巣反応過剰/卵巣過剰刺激症候群リスクによる胚盤胞移植中止	13	170	7.6%	20	177	11.3%	17	665	2.6%	31	661	4.7%
胚盤胞の利用												
5 日目胚盤胞が 1 個以上得られた被験者	141	170	82.9%	158	177	89.3%	552	665	83.0%	562	661	85.0%

a：N は採卵した被験者数及び卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者数を示す。

b：本解析は、国内第Ⅲ相試験 000273 では刺激を開始した全被験者、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者を対象として実施した。卵巣反応不良により周期中止した被験者は、採卵数 4 個未満として取扱い、卵巣反応過剰により周期中止した被験者は、採卵数 15 個及び 20 個以上として取扱った。
c：p 値は AMH 層内のχ^2検定の尤度比検定により算出した。
d：p 値は AMH 区分内のχ^2検定により算出した。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-16、Table 9-17、Table 9-18、Table 9-20、Table 9-30］［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-23、Table 9-30、Table 9-27、Table 9-41、EOT Table 7.2.7.1.1、7.2.9.1.1］［2.7.3 臨床的有効性の概要 付録 Table 2.7.3.6 3］から引用

2.5.4.5　妊娠、着床、出生

2.5.4.5.1　臨床妊娠率

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の刺激を開始した全被験者及び胚盤胞を移植した被験者における臨床妊娠率を表 2.5-15 に示す。

いずれの試験においても胚盤胞を移植した被験者の割合は投与群間で同程度であった。000273 試験では全ての被験者が単一胚盤胞移植であり、ESTHER-1 では、単一胚盤胞移植であった被験者の割合が 95.8%（1075/1122 例）、胚盤胞を 2 個移植した被験者の割合が 4.2%（47/1122 例）であった。

000273 試験において、重要な副次評価項目の胚移植後 5～6 週の臨床妊娠率は、刺激を開始した被験者において本剤群 25.3%、フォリスチム群 23.7%であり、両群で同程度であった。

表 2.5-15　臨床妊娠率（全被験者、胚盤胞を移植した被験者）：国内第Ⅲ相試験 000273（FAS）、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団）

	000273						ESTHER-1, COS 周期 1					
	FE 999049			フォリスチム			FE 999049			ゴナールエフ		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
全被験者	43	170	25.3%	42	177	23.7%	232	665	34.9%	241	661	36.5%
群間差 (95%CI)	1.7% (-7.3%,10.7%)[a]						-1.5% (-6.6%,3.6%)[b]					
胚盤胞を移植した被験者	43	135	31.9%	42	141	29.8%	232	562	41.3%	241	560	43.0%
群間差 (95%CI)	2.0% (-8.8%,12.8%)[a]						-1.8% (-7.5%,4.0%)[b]					

a：群間差と 95%CI は年齢区分で調整した。
b：群間差と 95%CI は年齢層で調整した。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-12 、EOT Table 7.2.1.2.4］［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-14、EOT Table 7.2.2.2.5］から引用

以下に考察するとおり、000273 試験のフォリスチム群で刺激を開始した被験者における臨床妊娠率は、国内で過去に実施された臨床試験の結果とおおむね一致していると考えられ、当該試験において本剤を評価する上で、比較対照としてフォリスチムが適切であることが示された。

フォリスチムの添付文書によると、IVF/ICSI を受ける日本人女性 153 例が組入れられた非対照試験の要約が示されており(7)、刺激を開始した被験者における移植後 12～18 週の妊娠率は 22.9%（35/153 例）であった。当該試験で適用した移植手順については記載されていないが、妊娠 35 例のうち 11 例が多胎妊娠であり、単一の胚／胚盤胞移植に限定されていなかったことが示唆される。国内第Ⅱ相試験 000124 では単一胚盤胞移植のみを実施したが、刺激を開始した被験者における胚移植後 5～6 週の臨床妊娠率は、フォリスチム 150 IU 群（COS 周期開始時の用量）で 19.5%（8/41 例）であった。現

在、「生殖補助医療における調節卵巣刺激」の効能・効果で、国内で唯一承認されている製剤のゴナールエフの添付文書(2)には、IVF/ICSI を受ける日本人女性にゴナールエフを投与した際の妊娠に関するデータは示されていないため、比較については言及できない。

000273 試験で単一胚盤胞移植を実施した被験者における臨床妊娠率は、本剤群 31.9%、フォリスチム群で 29.8%であった。

2017 年の JSOG レジストリデータによると、臨床妊娠率は、新鮮胚移植周期では 21.4%[VII]、単一の新鮮胚移植周期では 21.7%であった(4)。これらの JSOG データには、広範囲の患者集団が含まれ、平均年齢は 38.0±4.6 歳であり、000273 試験の平均年齢（年齢範囲：20～40 歳、平均年齢：34.1±3.5 歳）を大きく上回り、また、妊娠の可能性がより低い 40 歳以上の患者（年齢範囲：20～53 歳）も含まれていた。年齢区分別の JSOG レジストリデータによると、新鮮胚移植における臨床妊娠率は、30 歳未満で 34.7%、30～34 歳で 32.5%、35～40 歳で 24.1%であった(4)。当該データに基づき、000273 試験のフォリスチム群並びに本剤群で得られた単一胚盤胞を移植した被験者における臨床妊娠率（それぞれ 29.8%及び 31.9%）は、国内の実臨床におけるデータと一致していることが示された。

以上より、IVF/ICSI を受ける日本人女性において、本剤による調節卵巣刺激後の臨床妊娠率（刺激を開始した被験者及び胚盤胞を移植した被験者のいずれにおいても）は、予測どおりの結果が得られたと考えられる。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の本剤群及びゴナールエフ群の臨床妊娠率は同程度であり、刺激を開始した被験者における臨床妊娠率は本剤群 34.9%、ゴナールエフ群 36.5%、胚盤胞を移植した被験者における臨床妊娠率は本剤群 41.3%、ゴナールエフ群 43.0%であった。000273 試験で確認された臨床妊娠率は、対照群及び本剤群ともに ESTHER-1 試験より低かったが、その理由として 000273 試験の移植手順がより厳格であったことのみでは十分に説明できない。文献によると、米国において ART 後の妊娠率が白人女性よりアジア人女性で低いことが示唆されている(96) (97) (98) (99)。白人女性とアジア人女性との間で妊娠結果が異なる潜在的な理由は不明であるが、著者らによると、ゴナドトロピン刺激によって作られた内分泌環境がアジア人女性では異なり、それが妊娠結果の一部のパラメータの変動要因となっている可能性があると推測されている。しかしながら、現在、IVF/ICSI を受けたアジア人と白人女性で見られた差異を明確に説明することはできない。

2.5.4.5.2　継続妊娠率、継続着床率

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の刺激を開始した被験者における継続妊娠率を表 2.5-16 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 の FAS における継続妊娠率は本剤群 23.5%、フォリスチム群 19.2%であった。

VII　Ishihara et al. (2019)の報告によると、データは、開始された周期ではなく、胚移植した周期により表示している。本報告では「妊娠率」について言及しているが、第一著者は陽性の胎嚢であることを確認しており、FE 999049 臨床開発プログラムで使用される臨床妊娠率の定義と一致する。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の mITT 解析対象集団における継続妊娠率は、本剤群 30.7%、ゴナールエフ群 31.6%であり、これは PP 解析対象集団でもそれぞれ 31.8%及び 32.6%と同様であった。いずれの解析対象集団においても、継続妊娠率の群間差の 95%CI の下限値は、事前に規定した非劣性マージンの-8.0%を上回ったことから、本剤のゴナールエフに対する非劣性が示された。

表 2.5-16　継続妊娠率：国内第Ⅲ相試験 000273（FAS）、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団、PP 解析対象集団）

	000273						ESTHER-1, COS 1					
	FE 999049			フォリスチム			FE 999049			ゴナールエフ		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
継続妊娠率												
FAS / mITT	40	170	23.5%	34	177	19.2%	204	665	30.7%	209	661	31.6%
群間差 (95%CI)	4.4% (-4.2%,13.0%)[a]						-0.9% (-5.9%,4.1%)[b]					
PP	NA	NA	NA	NA	NA	NA	198	623	31.8%	206	632	32.6%
群間差 (95%CI)	NA						-0.9% (-6.0%,4.3%)[b]					

a：群間差と 95%CI は年齢区分を因子として調整した。
b：群間差と 95%CI は年齢層を因子として調整した。
NA：該当なし
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum Table 6-4］［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-1］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の継続着床率を表 2.5-17 に示す。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 において、移植された全胚盤胞における継続着床率は、mITT 解析対象集団の本剤群で 35.2%、ゴナールエフ群で 35.8%、PP 解析対象集団の本剤群で 36.2%、ゴナールエフ群で 36.9%であった。いずれの解析対象集団においても、継続着床率の群間差の 95%CI の下限値は、事前に規定した非劣性マージンの-8.0%を上回ったことから、本剤のゴナールエフに対する非劣性が示された。

表 2.5-17　継続着床率：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団、PP 解析対象集団：移植された全胚盤胞）

	FE 999049			ゴナールエフ			比較[a]
	n	N	%	n	N	%	群間差 (95%CI)
継続着床率							
mITT 解析対象集団における移植された全胚盤胞数	206	585	35.2%	209	584	35.8%	-0.6% (-6.1%, 4.8%)
PP 解析対象集団における移植された全胚盤胞数	200	553	36.2%	206	558	36.9%	-0.9% (-6.5%, 4.7%)

a：群間差及び 95%CI は年齢層で調整されている。
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-1、Table 9-8］から引用

2.5.4.5.3　　出生率

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の出生率を表 2.5-18 に示す。

国内第III相試験 000273 の FAS における出生率は本剤群 23.5%、フォリスチム群 18.6%であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の mITT 解析対象集団の出生率は本剤群 29.8%、ゴナールエフ群 30.7%であり、主要評価項目である継続妊娠率及び継続着床率における結論（2.5.4.5.2 継続妊娠率、継続着床率）を支持するものであった。

国内第Ⅲ相試験 000273 の出生後 4 週の生存新生児率は本剤群 23.5%、フォリスチム群 18.6%、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の出生後 4 週の生存新生児率は本剤群 29.8%、ゴナールエフ群 30.4%であった。［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum EOT Table 6-9］［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Addendum Table 6-4］。

表 2.5-18　　出生率（全被験者）：国内第Ⅲ相試験 000273（FAS）、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団）

	000273						ESTHER-1, COS 1					
	FE 999049			フォリスチム			FE 999049			ゴナールエフ		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
出生率												
FAS / mITT	40	170	23.5%	33	177	18.6%	198	665	29.8%	203	661	30.7%
群間差			5.0%						-0.9%			
(95%CI)			(-3.6%,13.5%)[a]						(-5.8%,4.0%)[b]			

a：群間差と 95%CI は年齢区分を因子として調整した。
b：群間差と 95%CI は年齢層を因子として調整した。
NA：該当なし
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum EOT Table 3.16］［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Addendum Table 6-1］から引用

2.5.4.6　　有効性の補完データ

2.5.4.6.1　　反復 COS 周期

継続試験の海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 における本剤の有効性を裏付けるデータを COS 周期別に表 2.5-19 に示す。

継続試験の ESTHER-2 試験の各 COS 周期で投与されたゴナドトロピン総投与量及び平均 1 日投与量は、COS 周期 2 では本剤群がゴナールエフ群より少なく、COS 周期 3 では、両群とも同様であった。

ESTHER-2 試験の COS 周期 2 並びに COS 周期 3 における採卵数、採卵後の 5 日目胚盤胞を 1 個以上有する被験者の割合、並びに臨床妊娠率、継続妊娠率及び出生率は、投与群間で類似しており、反復 COS 周期を通じて同様の有効性が維持されたと考えられる。

表 2.5-19　反復 COS 周期におけるゴナドトロピン曝露量及び主な有効性の結果：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（継続試験）（mITT 解析対象集団）

	ESTHER-2, COS 周期 2				ESTHER-2, COS 周期 3			
	FE 999049		ゴナールエフ [a]		FE 999049		ゴナールエフ [a]	
ゴナドトロピン投与期間 (日), mean (SD)								
全被験者	9.0 (1.9)		9.0 (1.8)		8.9 (1.9)		8.8 (1.4)	
ゴナドトロピン総投与量 (µg), mean (SD)								
全被験者	107.7 (39.2)		121.7 (44.3)		130.0 (57.5)		132.7 (44.4)	
ゴナドトロピン 1 日投与量 (µg/日), mean (SD)								
全被験者	12.0 (3.6)		13.5 (3.5)		14.6 (5.1)		15.1 (4.4)	
採卵数, mean (SD)								
全被験者	8.8 (5.0)		8.2 (4.5)		8.0 (4.2)		8.6 (4.4)	
5 日目胚盤胞が 1 個以上, n (%)								
全被験者	202	80.2%	212	81.2%	77	81.1%	70	75.3%
臨床妊娠率, n (%)								
全被験者	82	32.5%	79	30.3%	31	32.6%	30	32.3%
胚盤胞を移植した被験者	82	38.9%	79	35.7%	31	37.8%	30	40.0%
継続妊娠率, n (%)								
全被験者	70	27.8%	67	25.7%	26	27.4%	26	28.0%
出生率, n (%)								
全被験者	69	27.4%	66	25.3%	25	26.3%	25	26.9%

a：ゴナールエフは IU 単位で投与された。欧州のゴナールエフの添付文書に基づき 150 IU を 11 µg に換算した(75)。
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-2、Table 10-4、Table 10-13、Table 10-15、 Table 10-39、Table 10-40、Table 10-57、Table 10-58、Table 10-59、Table 10-60、EOT Tables 6.1，Table 7.2.18.4］［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Addendum Table 6-1、Table 6-3］から引用

2.5.4.6.2　　凍結胚移植周期

ESTHER-1 試験及び／又は ESTHER-2 試験で得られた凍結胚盤胞を用いた COS 周期においても本剤の有効性を裏付けるデータが得られた［添付資料 5.3.5.3-1］。凍結胚移植周期 692 周期（本剤群で 341 周期、ゴナールエフ群で 351 周期）が開始され（すなわち、追跡調査の期間内に移植を目的として胚盤胞を解凍）、そのうち 673 周期で胚盤胞を移植した（本剤群で 328 周期、ゴナールエフ群で 345 周期）。凍結胚移植周期を実施した被験者における臨床妊娠率は、本剤群 37.8%、ゴナールエフ群 38.7%であり、本剤の有効性を更に裏付ける結果が得られた。

2.5.4.7　　1 日最低用量を含む個別化用量の妥当性

本剤の個別化用量は、海外第Ⅱ相試験 000009 のデータを用いた用量反応モデルに基づき設定されており、国内第Ⅲ相試験 000273 並びに海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 において、当初予測された卵巣反応と実際に確認された卵巣反応の比較によるモデルの適切性を評価することは重要であると考えられる［添付資料 5.3.5.3-3］［添付資料 5.3.5.3-4］。表 2.5-20 に示すとおり、当該予測値は、各試験において本剤投与後に実際に採卵数 8～14 個が観測された被験者の割合と極めてよく一致した。また、当該モデルは、血清 AMH 値に基づき極端な反応例を予測する上でも妥当であった。さらに、主な卵巣反応パラメータに基づく反応は、両試験で類似していた。

表 2.5-20　　モデルに基づく卵巣反応の予測値及び観測値の比較：国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

本剤群の結果	000273[a]		ESTHER-1[b]	
	予測値	観測値	予測値	観測値
採卵数 8-14 個の被験者の割合	43.2%	40.8%	41.6%	41.7%
血清 AMH 値<15 pmol/L 及び採卵数<4 個の被験者の割合 [c]	15.3%	9.0%	18.2%	11.8%
血清 AMH 値≥15 pmol/L 及び採卵数≥20 個の被験者の割合 [c]	10.8%	8.0%	8.8%	10.1%

a：FAS（本剤群）、有害事象による周期中止の 1 例を除く。
b：mITT 解析対象集団（本剤群）、その他の理由による周期中止の 5 例を除く。
c：卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者
［添付資料 5.3.5.3-3 Table-1］［添付資料 5.3.5.3-4 Table 1］から引用

本剤の 1 日最低用量として設定した 6 μg/日における有効性及び安全性を裏付けるため、国内第Ⅲ相試験 000273 において、算出された個別化用量が 6 μg/日未満であった被験者について解析した［2.7.3 臨床的有効性の概要 2.7.3.4.3 項］［2.7.4 臨床的安全性の概要 2.7.4.2.3 項］。本試験で無作為割付けされた 347 例のうち、本剤の個別化用量を血清 AMH 値並びに体重から算出した結果、6 μg/日未満であった被験者は 42 例（12.1%）であり、そのうち、本剤群 20 例は、固定用量として 6 μg/日を投与され、フォリスチム群 22 例は、承認されている最低開始用量 150 IU/日で投与開始し、その後、治験担当医師の判断により用量調整した。これらの被験者における有効性の概要を表 2.5-21 に、安全性については 2.5.5.8.11 本剤の 1 日最低用量における安全性に示す。

表 2.5-21　有効性の要約（本剤の個別化用量 6 µg/日未満と算出された被験者）：国内第Ⅲ相試験 000273（FAS）

	血清 AMH 値及び体重に基づき本剤の個別化用量 6 µg/日未満と算出された被験者			
	本剤群で 6 µg/日を投与 (N=20)		フォリスチム群で 150 IU/日を投与 (N=22)	
採卵数, Mean (SD)	10.4 (5.0)		15.9 (8.3)	
採卵数 8-14 個の被験者, n (%)	11	55.0%	4	18.2%
卵巣反応不良による周期中止した被験者, n (%)	0		0	
卵巣反応過剰による周期中止した被験者, n (%)	0		2	9.1%
卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群リスクによる胚盤胞移植中止, n (%)	0		13	59.1%
臨床妊娠率, n (%)	7	35.0%	4	18.2%
継続妊娠率, n (%)	7	35.0%	3	13.6%
出生率, n (%)	7	35.0%	3	13.6%

［2.7.3 臨床的有効性の概要 付録 表 2.7.3.6-5、表 2.7.3.6-6、表 2.7.3.6-7］から引用

以上より、本剤の 1 日最低用量が 6 µg/日未満と算出された日本人被験者に 6 µg/日を投与した際の有効性プロファイルは良好であった。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　ヒトの安全性に関連する非臨床安全性成績

本剤の非臨床プログラムにおいて、毒性変化又は安全性薬理に関する有害作用は認められなかった［2.4 非臨床試験の概括評価］。本プログラムには、単回及び反復投与毒性試験（肝毒性及び腎毒性の評価を含む）、生殖毒性試験、心血管系安全性試験、神経系及び呼吸器系を評価する試験が含まれ、観察された作用は全て本剤の薬理作用又は FSH 製剤の過剰な薬理作用によるものであった。

2.5.5.2　安全性評価に用いた試験の概要

本剤の安全性は、以下の 9 試験において評価し、その安全性評価項目を表 2.5-22 に示す。

表 2.5-22　安全性評価項目の概要

	国内			海外					
	第Ⅰ相	第Ⅱ相	第Ⅲ相	第Ⅰ相			第Ⅱ相	第Ⅲ相	
	CS03[a]	000124	000273	CS01	CS02	000020	000009	ESTHER-1	ESTHER-2
有害事象									
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X
死亡及びその他の重篤な有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X
中止に至った有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X
注目すべき有害事象：卵巣過剰刺激症候群	-	X	X	-	-	-	X	X	X
注目すべき有害事象：妊娠損失	-	X	X	-	-	-	X	X	X
臨床検査									
血液生化学検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学的検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査	X	-	-	X	X	X	-	-	-
その他の安全性評価									
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	-
身体的所見	X	X	X	X	X	X	X	X	X
婦人科検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X
心電図（ECG）	X	-	-	X	X	X	-	-	-
局所忍容性（注射部位反応）	X	X	X	X	X	X	X	X	X
投与過誤及びペン型注入器の不具合	-	X	X	-	-	-	-	X	X
抗 FSH 抗体	X	X	-	X	X	X	X	X	X
多胎妊娠	-	X	X	-	-	-	X	X	X
新生児の健康状態									
死亡及びその他の重篤な有害事象	-	X	X	-	-	-	X	X	X
先天異常	-	X	X	-	-	-	X	X	X
在胎期間及び体重	-	X	X	-	-	-	X	X	X

X：当該安全性評価項目を評価
ECG:心電図; ESTHER: Evidence-based Stimulation Trial with Human rFSH in Europe and Rest of World
CS03、000124、000273、000009、ESTHER-1、ESTHER-2 試験は評価試験である（グレーの網掛け）。
a：CS03 試験は米国で実施されたが、主な対象被験者は日本人であることから、国内試験に含めた。
［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1］［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1］［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Addendum］［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1］［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum］［CS01 試験：添付資料 5.3.3.1-2］［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1］［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1］［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3］［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2］［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Addendum］［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3］［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Addendum］から引用

本項では、国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、並びに ESTHER-1 試験に継続して実施した海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 における反復 COS 周期で得られた安全性データを示す。

主な有害事象、副作用、死亡（被験者及び新生児）、他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象について評価し、続いて、調節卵巣刺激に関する最も重要な有害事象である卵巣過剰刺激症候群について考察する。また、本臨床開発プログラムでは抗 FSH 抗体に関する本剤の免疫原性を検討し、反復 COS 周期後の免疫原性を評価した海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の結果も含め簡潔に考察する。

2.5.5.3　曝露状況

表 2.5-2 に示したとおり、完了した 9 試験で IVF/ICSI を受ける日本人女性 505 例を含む合計 2274 例が組入れられ、本剤の安全性を評価した。国内第Ⅲ相試験 000273 では、調節卵巣刺激を目的に本剤を 170 例に投与し、対照薬としてフォリスチムを 177 例に投与した。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（COS 周期 1）では、IVF/ICSI を受ける非日本人女性 665 例に本剤を投与し、そのうち 252 例に ESTHER-2 試験の COS 周期 2 で引き続き本剤を投与し、さらに、そのうち 95 例に ESTHER-2 試験の COS 周期 3 で引き続き本剤を投与した。その結果、合計 1012 周期の調節卵巣刺激が実施された。海外第Ⅲ相試験において、対照薬としてゴナールエフを 661 例に投与し、その結果、合計 1015 周期の調節卵巣刺激が実施された。

臨床試験における 1 日あたりの曝露量について、000273 試験及び ESTHER-1 試験の本剤の 1 日最高用量は、両試験ともに 12 μg/日であった。000273 試験における 1 日最低用量 6 μg/日の設定については、日本人女性の体重が低めであり、また国内第Ⅱ相試験 000124 で検討された 6～12 μg/日の用量範囲とするため設定した。その後に ESTHER-1 試験に続いて実施した ESTHER-2 試験では、本剤の 1 日最大用量を ESTHER-1 試験での 12 μg/日から ESTHER-2 試験の COS 周期 2 では 18 μg/日、COS 周期 3 では 24 μg/日へ漸増した。

国内第Ⅲ相試験の COS 周期、海外第Ⅲ相試験の COS 周期 1～3 の各周期で投与された本剤の 1 日用量別の被験者数を表 2.5-23 に示す。

表 2.5-23　本剤の 1 日用量別の被験者数：国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2

国内第Ⅲ相試験 000273	海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 COS 周期 1		海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2			海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 3		
6-12 μg	<6 μg	6-12 μg	<6 μg	6-12 μg	>12 μg	<6 μg	6-12 μg	>12 μg
170 例	26 例	639 例	11 例	142 例	99 例	2 例	36 例	57 例

データは割付けられた用量に基づく。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 8-2］［2.7.4 臨床的安全性の概要 付録 2.7.4.7-29］から引用

なお、ESTHER-1 試験において本剤を投与されたほとんどの被験者（96.1%）についても、6～12 μg/日の用量範囲で投与された。ESTHER-2 試験では、先行 COS 周期で卵巣反応不良であった被験者に本剤の 1 日最高用量を漸増し、増量の影響を評価したが、半数以上の被験者（51.3%）で用量範囲が 6～12 μg/日であった。

本剤の平均総投与量は、000273 試験で 83.5±28.9 µg、ESTHER-1 試験で 90.0±25.3 µg であった。本剤の平均 1 日投与量は、000273 試験で 9.4±2.5 µg/日、ESTHER-1 試験で 10.2±2.3 µg/日であった。

2.5.5.4　有害事象

2.5.5.4.1　有害事象の要約

有害事象は、同意取得時から試験終了時来院（国内第Ⅲ相試験 000273 では胚移植後 5～6 週の臨床妊娠を評価する来院、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では胚移植後 10～11 週の継続妊娠を評価する来院）まで収集した。有害事象は、国際医薬用語集 MedDRA/J version 22.1 を用いて、MedDRA 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）について日本語へ読み替えた。

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の有害事象の概要を表 2.5-24 に示す。

000273 試験の有害事象の発現割合は、本剤群 42.9%、フォリスチム群 52.0%であり、副作用の発現割合は、本剤群 18.8%、フォリスチム群 25.4%であった。全般的に有害事象及び副作用の発現割合はいずれも一貫して本剤群がフォリスチム群と比べ低かった。同様に、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現割合も本剤群がフォリスチム群と比べ低かった。

ESTHER-1 試験における有害事象の発現割合は、本剤群 54.6%、ゴナールエフ群 50.8%であり、副作用の発現割合は、本剤群 17.0%、ゴナールエフ群 13.8%であった。重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現割合は、両群ともに少なく、約 1～2%であった。

両試験で発現した有害事象は、ほとんどが軽度又は中等度の事象であった。死亡例はなく、中止に至った有害事象の発現割合は、000273 試験（本剤群 7.6%、フォリスチム群 10.2%）が、ESTHER-1 試験（本剤群 1.4%、ゴナールエフ群 1.5%）と比べ高かったが、これは主に 000273 試験において卵巣過剰刺激症候群の発現割合がより高かったことによるものである。卵巣過剰刺激症候群については、2.5.5.5 卵巣過剰刺激症候群で詳述する。

表 2.5-24　有害事象の概要：国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

	000273						ESTHER-1, COS 周期 1					
	FE 999049 (N=170)			フォリスチム (N=177)			FE 999049 (N=665)			ゴナールエフ (N=661)		
	n	%	E	n	%	E	N	%	E	n	%	E
有害事象	73	42.9%	140	92	52.0%	149	363	54.6%	1063	336	50.8%	961
重度の有害事象	0			1	0.6%	1	34	5.1%	38	29	4.4%	44
副作用	32	18.8%	41	45	25.4%	53	113	17.0%	183	91	13.8%	141
死亡	0			0			0			0		
重篤な有害事象	0			2	1.1%	2	16	2.4%	17	10	1.5%	12
中止に至った有害事象	13	7.6%	13	18	10.2%	18	9	1.4%	9	10	1.5%	10

有害事象と治験薬との因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の 2 段階で判定し、「否定できない」と判断された事象を副作用とした。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-1］［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-1］から引用

2.5.5.4.2　　比較的よく見られる有害事象

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 のいずれかの投与群で発現割合 2%以上の有害事象を表 2.5-25 に示す。

000273 試験の主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）は、卵巣過剰刺激症候群（本剤群 11.2%、フォリスチム群 19.8%）、注射部位紅斑（治験薬投与に起因した事象はなし）（それぞれ 7.6%及び 8.5%）、生化学的妊娠（それぞれ 3.5%及び 5.6%）であった。

ESTHER-1 試験の主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）は、頭痛（本剤群 14.6%、ゴナールエフ群 13.3%）、処置による疼痛（それぞれ 7.4%及び 7.9%）、骨盤痛（それぞれ 6.9%及び 6.2%）、骨盤不快感（それぞれ 5.7%及び 3.8%）であった。

両試験の主な有害事象の SOC は、「生殖系および乳房障害」及び「妊娠、産褥および周産期の状態」であり、2.5.5.5 卵巣過剰刺激症候群で詳述する卵巣過剰刺激症候群を除き、各試験における本剤の有害事象のプロファイルは、対照薬（フォリスチム／ゴナールエフ）と同様であると考えられる。

両試験を通じた臨床的に重要な有害事象の評価から、ESTHER-1 試験の非日本人被験者と比べ 000273 試験の日本人被験者では、頭痛の発現割合が低く、卵巣過剰刺激症候群（2.5.5.5 卵巣過剰刺激症候群参照）及び注射部位反応の発現割合が高かった。局所忍容性については、本剤又は対照薬の注射部位反応の評価に基づき 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論で考察する。

表 2.5-25　　発現割合 2%以上の有害事象：国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

	国内第Ⅲ相試験 000273				海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1			
	FE 999049		フォリスチム		FE 999049		ゴナールエフ	
MedDRA SOC	(N=170)		(N=177)		(N=665)		(N=661)	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
有害事象	73	42.9%	92	52.0%	363	54.6%	336	50.8%
胃腸障害	11	6.5%	11	6.2%	85	12.8%	70	10.6%
悪心	2	1.2%	2	1.1%	29	4.4%	26	3.9%
便秘	4	2.4%	5	2.8%	21	3.2%	20	3.0%
一般・全身障害および投与部位の状態	17	10.0%	16	9.0%	48	7.2%	40	6.1%
疲労	1	0.6%	0		23	3.5%	18	2.7%
注射部位紅斑	13	7.6%	15	8.5%	9	1.4%	3	0.5%
注射部位そう痒感	0		5	2.8%	6	0.9%	2	0.3%
感染症および寄生虫症	11	6.5%	9	5.1%	58	8.7%	46	7.0%
気道感染	0		0		23	3.5%	13	2.0%
ウイルス性上気道感染	6	3.5%	6	3.4%	1	0.2%	1	0.2%
傷害、中毒および処置合併症	5	2.9%	5	2.8%	84	12.6%	78	11.8%
処置による疼痛	3	1.8%	3	1.7%	49	7.4%	52	7.9%
神経系障害	8	4.7%	10	5.6%	112	16.8%	99	15.0%
頭痛	4	2.4%	4	2.3%	97	14.6%	88	13.3%
浮動性めまい	2	1.2%	3	1.7%	10	1.5%	15	2.3%
妊娠、産褥および周産期の状態	17	10.0%	18	10.2%	102	15.3%	112	16.9%
生化学的妊娠	6	3.5%	10	5.6%	25	3.8%	25	3.8%
つわり[a]	3	1.8%	2	1.1%	30	4.5%	30	4.5%
自然流産	3	1.8%	4	2.3%	26	3.9%	30	4.5%
妊娠時出血	4	2.4%	0		26	3.9%	27	4.1%
生殖系および乳房障害	36	21.2%	54	30.5%	137	20.6%	142	21.5%
卵巣過剰刺激症候群	19	11.2%	35	19.8%	23	3.5%	32	4.8%
骨盤痛	3	1.8%	3	1.7%	46	6.9%	41	6.2%
骨盤不快感	0		3	1.7%	38	5.7%	25	3.8%
子宮付属器痛	0		0		21	3.2%	13	2.0%
月経困難症	0		0		9	1.4%	17	2.6%
腟出血	0		1	0.6%	9	1.4%	15	2.3%
卵巣嚢胞	5	2.9%	7	4.0%	2	0.3%	3	0.5%
卵巣腫大	5	2.9%	5	2.8%	0		0	
骨盤液貯留	4	2.4%	4	2.3%	0		0	

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合
有害事象の解析時には海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 は MedDRA Ver. 17.1、国内第Ⅲ相試験 000273 は MedDRA Ver. 20.0 によりコード化し、日本語への読み替えは MedDRA/J Ver. 22.1 を使用した。
a：解析時には、MedDRA Ver. 20.0 により PT：Vomiting in pregnancy とコード化し、本申請資料における日本語読み替え時には MedDRA/J Ver. 22.1 のつわり（PT：Morning sickness）と読み替えた。
［2.7.4 臨床的安全性の概要 付録表 2.7.4-7-1、表 2.7.4.7-2］から引用

反復 COS 周期において、本剤の平均 1 日投与量及び 1 日最高用量が増加したにもかかわらず、周期の反復に伴う本剤群の有害事象の発現割合の増加は認められなかった（COS 周期 1 で 54.6%、COS 周期 2 で 47.2%、COS 周期 3 で 48.4%）。ESTHER-2 試験の反復 COS 周期を実施した被験者において、本剤の 1 日最高用量は漸増されていたが、本剤の有害事象プロファイルに対し影響を及ぼさなかったことが示された。ESTHER-2 試験における本剤の有害事象プロファイルについては、［2.7.4 臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.2.2.2 項］に示す。

2.5.5.4.3　副作用

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 のいずれかの投与群で発現割合 2%以上の副作用を表 2.5-26 に示す。

000273 試験の主な副作用（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）は、卵巣過剰刺激症候群（本剤群 10.6%、フォリスチム群 19.2%）、卵巣腫大（それぞれ 2.9%及び 2.3%）、骨盤液貯留（それぞれ 2.4%及び 1.7%）であった。フォリスチム群と比べ本剤群で発現割合が低かった卵巣過剰刺激症候群を除き、これらの副作用の発現割合は本剤群とフォリスチム群と同程度であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の主な副作用（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）は、頭痛（本剤群 5.3%、ゴナールエフ群 4.5%）、骨盤不快感（それぞれ 3.8%及び 3.2%）、卵巣過剰刺激症候群（それぞれ 3.0%及び 3.6%）、骨盤痛（それぞれ 2.0%及び 2.6%）であった。本剤群とゴナールエフ群の主な副作用の発現割合は同程度であった。

副作用の全体の発現割合は、000273 試験がわずかに ESTHER-1 試験を上回ったが、これは主にフォリスチム群における副作用の発現割合（25.4%）が高かったことが起因しており、本剤群における副作用の発現割合は、000273 試験（18.8%）及び ESTHER-1 試験（17.0%）で同様であった。

表 2.5-26　発現割合 2%以上の副作用：国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

	国内第Ⅲ相試験 000273				海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1			
	FE 999049		フォリスチム		FE 999049		ゴナールエフ	
MedDRA SOC	(N=170)		(N=177)		(N=665)		(N=661)	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
副作用	32	18.8%	45	25.4%	113	17.0%	91	13.8%
神経系障害	2	1.2%	3	1.7%	37	5.6%	33	5.0%
頭痛	2	1.2%	2	1.1%	35	5.3%	30	4.5%
生殖系および乳房障害	27	15.9%	41	23.2%	67	10.1%	65	9.8%
卵巣過剰刺激症候群	18	10.6%	34	19.2%	20	3.0%	24	3.6%
骨盤不快感	0		2	1.1%	25	3.8%	21	3.2%
骨盤痛	1	0.6%		0	13	2.0%	17	2.6%
卵巣腫大	5	2.9%	4	2.3%			0	
骨盤液貯留	4	2.4%	3	1.7%			0	

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合
有害事象の解析時には海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 は MedDRA Ver. 17.1、国内第Ⅲ相試験 000273 は MedDRA Ver. 20.0 によりコード化し、日本語への読み替えは MedDRA/J Ver. 22.1 を使用した。
［2.7.4 臨床的安全性の概要 付録表 2.7.4.7-4、表 2.7.4.7-5］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の COS 周期 1～3 を通じて発現した副作用（発現割合 0.1%以上）を表 2.5-27 に示す。

本剤群における発現割合 0.1%以上の副作用は、European Summary of Product Characteristics(100)及び企業中核データシート（第 2.0 版、2017 年 12 月 1 日）に望ましくない効果（undesirable effect）として記載している(101)。

表 2.5-27　発現割合 0.1%以上の副作用：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	FE 999049 (N=1012 周期)			ゴナールエフ (N=1015 周期)		
PT	n	%	E	n	%	E
副作用	135	13.3%	220	115	11.3%	210
胃腸障害	25	2.5%	32	21	2.1%	26
悪心	14	1.4%	15	13	1.3%	14
下痢	6	0.6%	6	3	0.3%	3
腹部膨満	1	<0.1%	1	3	0.3%	3
便秘	3	0.3%	3	2	0.2%	2
腹部不快感	2	0.2%	2	1	<0.1%	1
嘔吐	2	0.2%	3	1	<0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態	14	1.4%	14	10	1.0%	13
疲労	12	1.2%	12	10	1.0%	13
神経系障害	45	4.4%	56	42	4.1%	58
頭痛	42	4.2%	50	36	3.5%	49
浮動性めまい	4	0.4%	4	3	0.3%	4
味覚不全	0			4	0.4%	5
傾眠	2	0.2%	2	0		
精神障害	5	0.5%	5	0		
気分動揺	4	0.4%	4	0		
	0			0		
生殖系および乳房障害	82	8.1%	104	86	8.5%	107
卵巣過剰刺激症候群	23	2.3%	23	30	3.0%	30
骨盤不快感	29	2.9%	34	27	2.7%	30
骨盤痛	16	1.6%	20	20	2.0%	24
子宮付属器痛	14	1.4%	15	10	1.0%	10
乳房痛	2	0.2%	2	3	0.3%	4
乳房圧痛	2	0.2%	2	1	<0.1%	1
腟出血	2	0.2%	2	2	0.2%	2
血管障害	0			2	0.2%	2
潮紅	0			2	0.2%	2

有害事象と治験薬との因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の 2 段階で判定し、「否定できない」と判断された事象を副作用とした。
N：周期数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合、E：発現件数
有害事象の解析時には MedDRA Ver. 17.1 によりコード化し、日本語への読み替えは MedDRA/J Ver. 22.1 を使用した。
［2.7.4 臨床的安全性の概要 付録 表 2.7.4.7-9］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の 3 回の COS 周期を通じて認められた副作用のうち、卵巣過剰刺激症候群、頭痛、傾眠、便秘、下痢、骨盤痛、及び疲労については、国内第Ⅲ相試験 000273 でも認められたため、添付文書（案）に記載する予定である。

2.5.5.4.4　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡

本剤の臨床開発プログラムに組入れられた被験者に死亡は認められなかった。

国内及び海外第Ⅱ相並びに第Ⅲ相試験（000124、000273、000009、ESTHER-1、ESTHER-2 試験）で終了した妊娠追跡調査によると、新鮮胚移植周期における継続妊娠中の死産の発現割合は、本剤群及びにフォリスチム／ゴナールエフ群でそれぞれ 0.5%（2[VIII]/441 例）及び 0.8%（3[VIII]/362 例）、凍結胚移植周期における継続妊娠中の死産の発現割合は、それぞれ 0%（0/126 例）及び 0%（0/114 例）であった。出生後 4 週以内の新生児死亡の発現割合は、新鮮胚移植周期で出生した新生児では、本剤群及びフォリスチム／ゴナールエフ群でそれぞれ 0%（0/449 例）及び 0.8%（3/369 例）、凍結胚移植周期で出生した新生児では、それぞれ 0%（0/141 例）及び 0.8%（1/132 例）であった。死産並びに新生児死亡については、［2.7.4 臨床的安全性の概要 2.7.4.5 項］で詳述する。

その他の重篤な有害事象

第Ⅲ相試験で本剤の個別化用量を投与された IVF/ICSI を受ける女性における重篤な有害事象の発現割合は低かった。国内第Ⅲ相試験 000273 では、重篤な有害事象は、本剤群には認められず、フォリスチム群のみに 2 例（1.1%）2 件認められた。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では、重篤な有害事象は、本剤群の計 1012 周期において 20 例（2.0%）、ゴナールエフ群の計 1015 周期において 15 例（1.5%）に認められ、件数はそれぞれ 22 件及び 17 件であった。全ての重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係を否定できない事象は卵巣過剰刺激症候群のみであった。それらの事象について以下に示す。

国内及び海外第Ⅲ相試験では、全体で卵巣過剰刺激症候群が重篤な有害事象として 13 例に認められた。その内訳は、ESTHER-1 及び ESTHER-2 試験の本剤群 3 例、000273 試験のフォリスチム群 2 例、ESTHER-1 及び ESTHER-2 試験のゴナールエフ群 8 例であった。重篤な有害事象と判断された主な理由は入院に至ったためであった。

000273 試験の本剤群では、入院に至った卵巣過剰刺激症候群は認められなかったが、000273 試験の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。ESTHER-1 及び ESTHER-2 試験では、本剤群の 2 例 [IX]、ゴナールエフ群の 8 例が卵巣過剰刺激症候群により入院した。ESTHER-1 及び ESTHER-2 試験における卵巣過剰刺激症候

VIII　データは胎児数である。

IX　本剤群の 1 例については外来で管理されたが、医学的に重要な事象と判断され、重篤な有害事象と判断された。

群による入院期間の合計は本剤群で 8 日（各 4 日）、ゴナールエフ群で合計は 67 日（2～17 日の範囲）であった。

その他の臨床的に重要な重篤な有害事象は、子宮付属器捻転（卵巣茎捻転）及び異所性妊娠による妊娠損失であった。卵巣過剰刺激症候群とは関連のない子宮付属器捻転（卵巣茎捻転）が ESTHER-1 試験の本剤群 1 例で認められた。全ての重篤な有害事象について、［2.7.4 臨床安全性の要約 2.7.4.2.1.6 項］で詳述する。

2.5.5.4.5　　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現割合は、国内第Ⅲ相試験 000273（本剤群 7.6%、フォリスチム群 10.2%）が、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（本剤群 1.4%、ゴナールエフ群 1.5%）を大きく上回った。同様に、継続して実施した海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 における中止に至った有害事象の発現割合も COS 周期 2 の本剤群 1.2%（3/252 例）、ゴナールエフ群で 1.5%（4/261 例）、COS 周期 3 の本剤群で 3.2%（3/95 例）、ゴナールエフ群で 0%（0/93 例）と低かった。

ゴナドトロピン投与の中止に至った有害事象は、000273 試験の本剤群 1 例に認められたインフルエンザのみであった。000273 試験及び ESTHER-1 試験で中止に至った有害事象のうち、主な事象は、卵巣過剰刺激症候群による胚盤胞移植の中止であり、その発現割合は、000273 試験の本剤群 4.7%（8/170 例）、フォリスチム群 7.9%（14/177 例）、ESTHER-1 の本剤群 0.9%（6/665 例）、ゴナールエフ群 1.1%（7/661 例）であった。卵巣過剰刺激症候群については 2.5.5.5 卵巣過剰刺激症候群に詳述する。

2.5.5.5　　卵巣過剰刺激症候群

2.5.5.5.1　　卵巣過剰刺激症候群の評価方法

卵巣過剰刺激症候群の分類及び評価

国内及び海外第Ⅲ相試験の全試験において、発現した卵巣過剰刺激症候群を系統的に分類するため Golan 分類〔表 2.5-28[X](102)〕を適用した。卵胞最終成熟の誘起後 9 日以内に認められた卵巣過剰刺激症候群を早期発症型卵巣過剰刺激症候群、卵胞最終成熟の誘起後 9 日を過ぎて認められた卵巣過剰刺激症候群を晩期発症型卵巣過剰刺激症候群と定義した(103) (104) (105)。

X　表 2.5-28 は、国内第Ⅱ相試験 000124、国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅱ相試験 000009 で使用した。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では、グレード 4 に「卵巣過剰刺激症候群による穿刺」、グレード 5 に「卵巣過剰刺激症候群による入院」を追加した。

表 2.5-28　　卵巣過剰刺激症候群の Golan 分類

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

［000273 試験:添付資料 5.3.5.1-1 Table 5-6］から引用

早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入

実臨床では、卵巣過剰刺激症候群のリスクの高い患者又は過剰刺激の初期徴候が見られる患者は、卵巣過剰刺激症候群の発症に対する予防的介入により管理される可能性が高い。したがって、卵巣過剰刺激症候群の発現のみの評価では、ゴナドトロピン投与により生じる過剰刺激の程度について過少評価に至る可能性がある。

国内第Ⅲ相試験 000273 並びに海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では、早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入の選択肢として、卵巣反応過剰（定義：直径 12 mm 以上の卵胞が 25 個以上の場合）による周期の中止、GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起（直径 12 mm 以上の卵胞が 25～35 個の場合に適用）、ドパミンアゴニストの投与（直径 12 mm 以上の卵胞が 20 個以上の場合の予防的介入として検討）を事前に定義した。これらの定義を用い、本剤の第Ⅲ相試験における卵巣過剰刺激症候群のリスク管理を、体系的に評価することとした。

第Ⅲ相試験の評価項目

国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 における卵巣過剰刺激症候群のリスク管理に関連する評価項目は、卵巣過剰刺激症候群が認められた被験者のみならず、早期発症型卵巣過剰刺激症候群の予防的介入を実施した被験者を含めた割合も設定した。

2.5.5.5.2　　COS 周期 1 における全卵巣過剰刺激症候群

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 において発現した全卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）の発現及び／又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入の割合の概要を表 2.5-29 に示す。

卵巣過剰刺激症候群の重症度又は予防的介入の実施にかかわらず、000273 試験では、卵巣過剰刺激症候群に関連した事象の全ての統計学的な比較において、本剤の個別化用量の安全性プロファイル

は、従来の用法・用量を用いたフォリスチムと比べ良好であった。本剤群で認められた卵巣過剰刺激症候群の発現割合は 11.2%であり、フォリスチム群の 19.8%と比べ統計学的に有意に低かった（p<0.05）。中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群に限定した場合においても、本剤群の発現割合は 7.1%であり、フォリスチム群の 14.1%と比べ統計学的に有意に低かった（p<0.05）。前述のとおり、早期発症型卵巣過剰刺激症候群リスクを有する被験者に対しては、治験担当医師による予防的介入が許容されており、介入を実施した被験者の割合については、本剤群はフォリスチム群と比べ 3 倍低かった。卵巣過剰刺激症候群を発現及び／又は予防的介入を実施した被験者、並びに中等度／重度卵巣過剰刺激症候群を発現及び／又は予防的介入を実施した被験者を解析した結果、本剤群の発現割合は、フォリスチム群と比べ統計学的に有意に低く（p<0.01）、一貫性のある結論が得られた。

ESTHER-1 試験における中等度／重度卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、投与群間で同様であったものの、早期発症型卵巣過剰刺激症候群の予防的介入の発現割合は、本剤群 2.3%であり、ゴナールエフ群の 4.5%と比べ統計学的に有意に低かった（p<0.01）。本剤群の卵巣過剰刺激症候群を発現及び／又は予防的介入を実施した被験者の割合は 5.6%であり、ゴナールエフ群の 8.0%より統計学的に有意に低かった（p<0.05）。同様に、中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群を発現及び／又は予防的介入を実施した被験者の割合についても、本剤群 4.4%であり、ゴナールエフ群の 6.7%と比べ統計学的に有意に低かった（p<0.05）。

表 2.5-29　全卵巣過剰刺激症候群の発現及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入：国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

	000273					ESTHER-1 COS 周期 1				
	FE 999049 (N=170)		フォリスチム (N=177)			FE 999049 (N=665)		ゴナールエフ (N=661)		
	n	%	n	%	p 値 [a]	n	%	n	%	p 値 [b]
全卵巣過剰刺激症候群 (全グレード)	19	11.2%	35	19.8%	0.021	23	3.5%	32	4.8%	0.238
全卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度)	12	7.1%	25	14.1%	0.027	14	2.1%	19	2.9%	0.514
予防的介入	2	1.2%	6	3.4%	NA	15	2.3%	30	4.5%	0.005
全卵巣過剰刺激症候群 (全グレード) 及び/又は予防的介入	20	11.8%	39	22.0%	0.008	37	5.6%	53	8.0%	0.037
全卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度) 及び/又は予防的介入	14	8.2%	31	17.5%	0.007	29	4.4%	44	6.7%	0.013

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合、NA：該当なし
a：p 値はχ^2検定の尤度比に基づく。
b：p 値は投与群を因子、血清 AMH 値を共変量及び交互作用項としたネストされたロジスティック回帰モデルを比較した尤度比検定。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-15、Table 10-24］［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-24］から引用

注目すべき点は、000273 試験及び ESTHER-1 試験では、対照薬（フォリスチム／ゴナールエフ）の用量については、添付文書に基づき、推奨される最低開始用量の 150 IU/日から投与開始し、刺激期間において治験担当医師の判断により減量が認められていたことである(2) (7) (75)。対照薬を最低開始用量より高い用量で投与開始した場合、卵巣過剰刺激症候群の発現及び／又は予防的介入を実施した被験者の割合並びに重症度は更に高くなると考えられる。

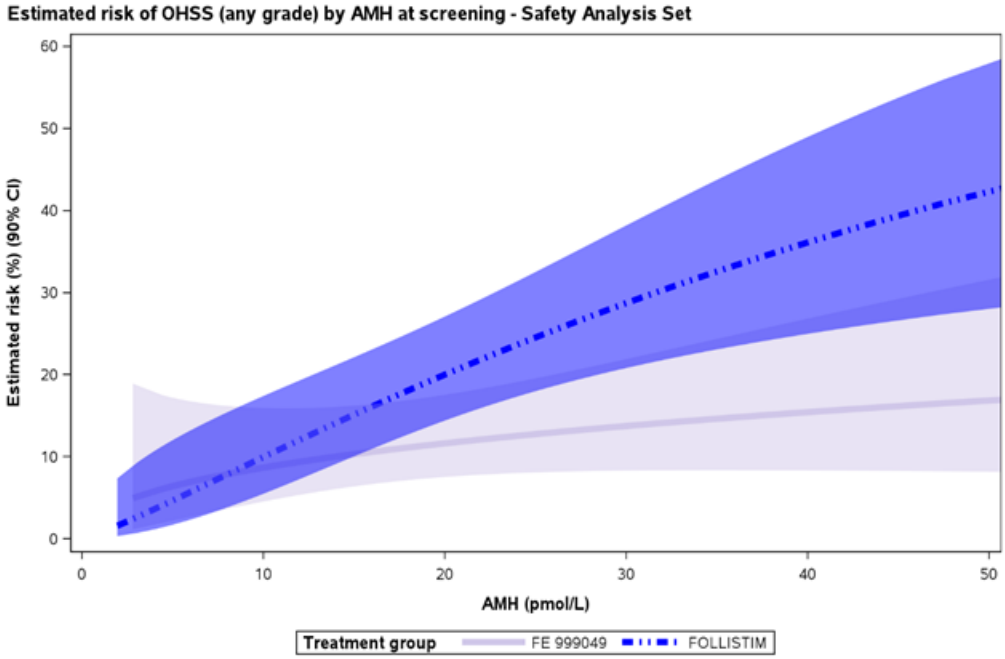
予防的介入を実施した被験者の割合は、ESTHER-1 試験が 000273 試験よりわずかに高かった。一方、卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、対照薬の 2 剤を比較した場合、000273 試験が ESTHER-1 試験

を大きく上回った。考えられる理由として、日本人被験者は、刺激期間中（すなわち、卵胞最終成熟の誘起の前）の卵胞の数並びに大きさに基づく予防的介入の基準を満たしていないにもかかわらず卵胞最終成熟の誘起後に卵巣過剰刺激症候群を呈した可能性が考えられる。ESTHER-1 試験のゴナールエフ群では、予防的介入の発現割合が本剤群と比べゴナールエフ群で統計学的に有意に高く、予防的介入により卵巣過剰刺激症候群の発現割合及び／又は重症度が低下していた可能性があるため、当該試験では投与群間で卵巣過剰刺激症候群の発現割合が類似していたと考えられる。

卵巣過剰刺激症候群の症状が軽度の場合、主観的かつ非特異的になるなど、異なる交絡因子のため卵巣過剰刺激症候群の発現割合が試験間で異なる結果を示すことはよく知られている(22) (106) (107)。しかしながら、超音波検査、臨床的介入、及び入院などを通じ、より客観的な評価が可能であった中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群の場合でも、000273 試験が ESTHER-1 試験よりも発現割合が高かった(108)。その原因として、重度の卵巣過剰刺激症候群の発現を減少させる予防的介入の相異に加え、国内の治験担当医師が、調節卵巣刺激を実施する上で被験者を注意深く観察し、卵巣過剰刺激症候群の症状を厳密に記録及び評価したと推測できる。公表文献によると、IVF/ICSI を受ける日本人女性における卵巣過剰刺激症候群の発現割合は 20.4%と報告されている(5)。さらに、国内第Ⅱ相試験 000124 のフォリスチム群において、卵巣過剰刺激症候群の発現割合が 22.0%、中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群の発現割合が 19.5%であり(6)、000273 試験のフォリスチム群の結果（それぞれ 19.8%及び 14.1%）と一致していた。

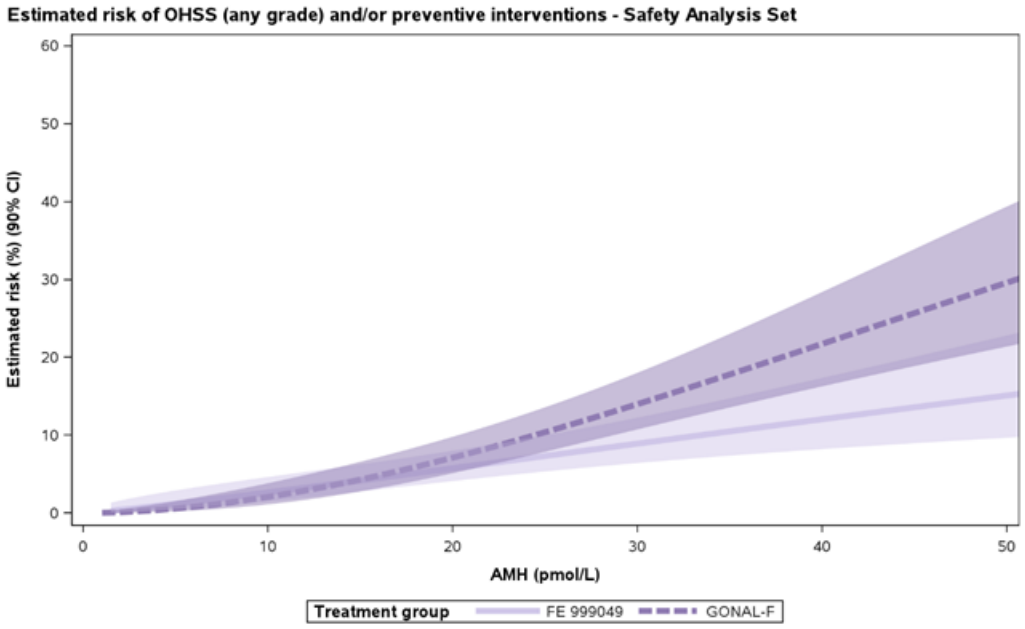
IVF/ICSI を受ける日本人女性において卵巣過剰刺激症候群の発現割合が高いことから、卵巣過剰刺激症候群に対するより安全なプロファイルを有する治療選択肢が国内において求められることは明らかである。卵巣過剰刺激症候群を管理するため、血清 AMH 値などのバイオマーカーを用いてリスクが高い患者を特定し、刺激の開始時から適切な用量を設定することが推奨されている(12) (47)。実際、000273 試験及び ESTHER-1 試験において卵巣過剰刺激症候群が認められた被験者（グレードにかかわらない）又は中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群の認められた被験者の大部分が血清 AMH 値が 15 pmol/L 以上であり、すなわち卵巣反応過剰のリスクが高い被験者であった(91) (103)。

以下の図では、血清 AMH 値の増加に伴う卵巣過剰刺激症候群に関連した事象〔000273 試験における全卵巣過剰刺激症候群（図 2.5-11）、ESTHER-1 試験における全卵巣過剰刺激症候群及び／又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群の予防的介入（図 2.5-12）〕の増加のリスク推定値を示す。



［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure10-5］から引用

図 2.5-11　血清 AMH 値別全卵巣過剰刺激症候群のリスク推定値：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）



［2.7.4 臨床的安全性の概要 付録 2.7.4.7］から引用

図 2.5-12　血清 AMH 値別全卵巣過剰刺激症候群及び／又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入が認められた被験者のリスク推定値：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

2.5.5.5.3　　COS 周期 1 における早期発症型卵巣過剰刺激症候群

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 において発現した早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現及び／又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入の割合の概要を表 2.5-30 に示す。

000273 試験での全卵巣過剰刺激症候群と同様に（表 2.5-29）、本剤群の安全性プロファイルは、フォリスチム群と比べ良好であり、早期発症型卵巣過剰刺激症候群に関連する全ての事象の発現割合〔早期発症型卵巣過剰刺激症候群（それぞれ 10.0%及び 18.6%）、中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群（それぞれ 6.5%及び 13.0%）、早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入（それぞれ 10.6%及び 20.9%）、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（それぞれ 7.6%及び 16.4%）〕は統計学的に有意に低かった（$p<0.05$）。

ESTHER-1 試験では、本剤群の早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入、早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入、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は、ゴナールエフ群と比べ統計学的に有意に低かった（$p<0.05$）。

予防的介入の実施にもかかわらず、早期発症型卵巣過剰刺激症候群は 000273 試験で 3 例（本剤群 1 例、フォリスチム群 2 例）、ESTHER-1 試験で 10 例（本剤群 1 例、ゴナールエフ群 9 例）に認められた。当該所見に関する考察として、第一に、予防的介入の実施にもかかわらず卵巣過剰刺激症候群が認められることについては近年の報告と一致している。予防的介入には、当初、卵巣過剰刺激症候群を予防すると考えられていた GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起も含まれ(24) (109) (110)、そのような予防的介入においても卵巣過剰刺激症候群の発現を完全に防ぐことはできない。第二に、予防的介入を実施したにもかかわらず卵巣過剰刺激症候群を発現した被験者数がゴナールエフ群で特に多かったことは、ゴナールエフによる過剰刺激の強さが示唆される。

表 2.5-30　早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現及び／又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入：国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

	000273					ESTHER-1 COS 周期 1				
	FE 999049 (N=170)		フォリスチム (N=177)			FE 999049 (N=665)		ゴナールエフ (N=661)		
	n	%	n	%	p 値 [a]	n	%	n	%	p 値 [b]
早期発症型卵巣過剰刺激症候群 (全グレード)	17	10.0%	33	18.6%	0.017	17	2.6%	20	3.0%	0.291
早期発症型卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度)	11	6.5%	23	13.0%	0.035	9	1.4%	9	1.4%	0.644
予防的介入	2	1.2	6	3.4	NA	15	2.3%	30	4.5%	0.005
早期発症型卵巣過剰刺激症候群 (全グレード)及び/又は予防的介入	18	10.6%	37	20.9%	0.006	31	4.7%	41	6.2%	0.046
早期発症型卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度) 及び/又は予防的介入	13	7.6%	29	16.4%	0.009	24	3.6%	34	5.1%	0.019

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合、NA：該当なし
a：p 値はχ^2検定の尤度比に基づく。
b：p 値は投与群を因子、血清 AMH 値を共変量及び交互作用項としたネストされたロジスティック回帰モデルを比較した尤度比検定。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-11、Table 10-15］［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-13］から引用

2.5.5.5.4　COS 周期 1 における晩期発症型卵巣過剰刺激症候群

晩期発症型卵巣過剰刺激症候群は妊娠中の hCG 上昇に関連していることもあり、国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 において晩期発症型卵巣過剰刺激症候群を発現した被験者は、すべてβhCG 陽性であった(104) (105)。

000273 試験の本剤群及びフォリスチム群に認められた晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、それぞれ 1.2%及び 1.1%であった。ESTHER-1 試験では本剤群及びゴナールエフ群に認められた晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、それぞれ 0.9%及び 1.8%であった。晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合が本剤群に比べゴナールエフ群で 2 倍高くなったことは、ゴナールエフ群での投与量に伴う過剰刺激による卵巣過剰刺激症候群の易発性を示しており、またゴナールエフ投与時における過剰刺激はより高度であるという仮説とも一致する。

2.5.5.5.5　反復 COS 周期における卵巣過剰刺激症候群

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 における反復 COS 周期の卵巣過剰刺激症候群の発現状況を表 2.5-31 に示す。

COS 周期 2 では、本剤群の卵巣過剰刺激症候群の発現割合が低く、本剤群 1.2%、ゴナールエフ群 3.1%、並びに本剤群の中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群の発現割合も低く、本剤群 0%、ゴナールエフ群 2.7%であった。なお、先行した COS 周期で過剰反応又は重度の過剰反応を示した被験者は次の周期で投与量を減量しているが、先行周期の投与量からの減量の程度は本剤群と比べゴナールエフ群で大きく、本剤群で 20%及び 33%の減量であるのに対して、ゴナールエフ群では 25%及び 50%の減量であった。

表 2.5-31　全卵巣過剰刺激症候群の発現及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2、COS 周期 3（安全性解析対象集団）

	COS 周期 2				COS 周期 3			
	FE 999049 (N=252)		ゴナールエフ (N=261)		FE 999049 (N=95)		ゴナールエフ (N=93)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
全卵巣過剰刺激症候群 (全グレード)	3	1.2%	8	3.1%	2	2.1%	1	1.1%
全卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度)	0	0.0%	7	2.7%	0	0.0%	1	1.1%
予防的介入	4	1.6%	5	1.9%	0	0.0%	1	1.1%
早期発症型卵巣過剰刺激症候群 (全グレード) 及び/又は予防的介入	5	2.0%	10	3.8%	1	1.1%	1	1.1%
早期発症型卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度) 及び/又は予防的介入	4	1.6%	10	3.8%	0	0.0%	1	1.1%
全卵巣過剰刺激症候群 (全グレード) 及び/又は予防的介入	6	2.4%	11	4.2%	2	2.1%	2	2.2%
全卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度) 及び/又は予防的介入	4	1.6%	11	4.2%	0	0.0%	2	2.2%

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-23、Table11-24、Table 11-40、Table 11-41］から引用

2.5.5.6　抗 FSH 抗体

抗 FSH 抗体の評価

抗 FSH 抗体に関する免疫原性を、第Ⅰ相試験における全ての健康被験者、国内第Ⅱ相試験、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における IVF/ICSI を受ける女性被験者を対象に評価した。免疫原性の検査は段階的に実施し、スクリーニング時の分析で陽性であった場合、確認分析を行い、その後、定量のため力価分析を含む特性分析並びに中和活性評価のため中和抗体分析を追加で実施した。

rFSH 製剤投与により発現した抗 FSH 抗体とは、投与前に陰性であり、投与後に少なくとも 1 回陽性が認められる、若しくは、投与前に陽性であり、投与後に少なくとも 1 回陽性であり、投与前に定義された力価の倍増を伴うと定義した。

本剤の免疫原性リスク評価は、免疫原性の概要［添付資料 5.3.5.3-2］に、その臨床的側面については、［2.7.4 臨床的安全性の概要 2.7.4.4.8 項］にて詳述する。

国内試験における抗 FSH 抗体

国内第Ⅰ相試験 CS03 では、rFSH 製剤投与により発現した抗 FSH 抗体は認められなかった。国内第Ⅱ相試験 000124 の本剤群及びフォリスチム群における rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体が発現した被験者の割合は、それぞれ 0.9%（1/117 例）及び 0%（0/41 例）であった。その抗 FSH 抗体が認められた 1 例については、力価は定量限界未満であり中和活性は認められなかった。

反復 COS 周期を含む海外試験における抗 FSH 抗体

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では、先行して実施した海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で 1 回目の COS 周期 1 を終了した被験者に対し最大 2 回までの反復 COS 周期を実施し、特に反復投与後の免疫原性につい

て評価し、本剤又はゴナールエフによる COS 周期を 2～3 回実施した被験者における抗 FSH 抗体に関するデータを収集した。

ESTHER-1 及び ESTHER-2 試験で IVF/ICSI を受けた女性被験者の各 COS 周期における rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の発現割合を表 2.5-32 に示す。

本剤投与により抗 FSH 抗体が発現した被験者の割合は、COS 周期 1 で 1.1%、COS 周期 2 で 0.8%、COS 周期 3 で 1.1%であり、本剤の反復 COS 周期中に抗 FSH 抗体の増加は認めなかった。さらに、本剤投与により抗 FSH 抗体が発現した被験者の割合は、初回 COS 周期の本剤投与前に認められた既存の抗 FSH 抗体（投与前に検出され、投与後に力価が増大していない）の発現割合の 1.4%を超えなかった。同様に、ゴナールエフ投与により抗 FSH 抗体が発現した被験者の割合は、COS 周期 1 で 0.8%、COS 周期 2 で 0.4%、COS 周期 3 で 1.1%であった。本剤投与により抗 FSH 抗体を発現した被験者の割合については、他の rFSH 製剤で報告されている 0～2%と一致した(111) (112) (113) (114) (115)。

ESTHER-1 及び ESTHER-2 試験で本剤投与による抗 FSH 抗体を発現した全被験者において、力価は定量下限未満、又は極めて低かった。また、ESTHER-1 及び ESTHER-2 試験において、本剤投与により中和活性を有する抗 FSH 抗体を発現した被験者は認めなかった。

表 2.5-32　rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者の割合：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2（安全性解析対象集団）

	COS 周期 1				COS 周期 2				COS 周期 3			
	FE 999049 (N=665)		ゴナールエフ (N=661)		FE 999049 (N=252)		ゴナールエフ (N=261)		FE 999049 (N=95)		ゴナールエフ (N=93)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
投与により発現した抗 FSH 抗体	7	1.1%	5	0.8%	2	0.8%	1	0.4%	1	1.1%	1	1.1%

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-42］
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9-7、Table 9-12］から引用

2.5.5.7　安全性上の注意

調節卵巣刺激におけるゴナドトロピン投与時のその他の主な安全性リスクには、妊娠損失（流産）、多胎妊娠、先天異常が含まれ、これらは使用上の注意として添付文書（案）に記載する予定である。2.5.6.3 リスクで詳述する。

2.5.5.8　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.8.1　内因性要因

本剤の用量は、各患者の血清 AMH 値及び体重に基づき個別化されるため、各患者の内因性要因にも適応する。アジア人女性は、同じ生殖年齢の白人女性と比較し、血清 AMH 値が異なり、したがって卵巣予備能も異なる可能性があることが複数の試験で報告されている(116) (117)。しかしながら、血清 AMH 値と卵巣反応との関連性は民族にかかわらず有効であるため、民族間差についても血清 AMH 値に基づく個別化用量を用いることにより対処できる。

人種並びに民族に関して、国内第Ⅲ相試験 000273 と海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の IVF/ICSI を受ける女性における有害事象の発現割合（重要な事象として卵巣過剰刺激症候群、それ以外の事象として注射部位反応及び頭痛を除く）は全般的に同様であった。詳細については［2.7.4 臨床的安全性の概要 2.7.4.6.1 項］に示す。

卵巣過剰刺激症候群の発現割合については、全般的に IVF/ICSI を受ける日本人女性が非日本人女性より高く、当該所見は、本剤の臨床開発プログラムでも認められ、文献でも報告されている。詳細については 2.5.5.5 卵巣過剰刺激症候群に示す。

2.5.5.8.2　外因性要因

外因性要因が本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性に関する解析は実施していない。

2.5.5.8.3　薬物相互作用

本剤の薬物相互作用試験は実施していない（2.5.3.1.2 IVF/ICSI を受ける女性における FSH 曝露量参照）。

2.5.5.8.4　妊娠中及び授乳中の使用

本剤は、妊婦又は妊娠の可能性のある女性で使用しないこと。授乳中の投与は、本剤投与によるベネフィットがリスクを上回る場合にのみ行うこと。

2.5.5.8.5　過量投与

過量投与の影響は不明であるが、過剰反応及び卵巣過剰刺激症候群が発現する可能性がある。

2.5.5.8.6　薬物乱用

臨床試験において本剤の薬物乱用の報告はない。

2.5.5.8.7　離脱症状及び反跳現象

ゴナドトロピン投与に伴う離脱症状及び反跳現象の報告はない。

2.5.5.8.8　腎及び肝機能障害

腎及び肝機能障害を有する患者に対する本剤の安全性、有効性、並びに薬物動態は確立されていない。日本人並びに非日本人被験者の母集団薬物動態データでは、腎機能及び肝機能が本剤の全身曝露量に対して影響を及ぼさないことが示唆された（2.5.3.1.2 IVF/ICSI を受ける女性における FSH 曝露量参照）。

2.5.5.8.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する本剤の影響はない又はほとんどないと考えられる。また、本剤又はゴナドトロピンによる精神機能障害を示唆するデータはない。

2.5.5.8.10　　QT/QTc への影響

国内及び海外第 I 相試験の全試験で、本剤投与後の心電図（ECG）に明らかな傾向、若しくは用量に関連した変化は認められず、いずれの評価時点でも異常及び臨床的に重要と判定された変化は認められなかった［2.7.2 臨床薬理の概要 2.7.2.4.1 項］。QT 間隔延長に及ぼす本剤の影響は、健康女性被験者を対象に検討した結果、本剤は QT 間隔を延長しないことが示され［2.7.2 臨床薬理の概要 2.7.2.4.1 項］、得られた所見及び本剤の薬理学的性質に基づき、本剤の Thorough QT 試験は実施しなかった。

2.5.5.8.11　　本剤の 1 日最低用量における安全性

国内第Ⅲ相試験 000273 で本剤の個別化用量が 6 μg/日未満と算出され、本剤群で 6 μg/日又はフォリスチム群で 150 IU/日を投与された 42 例における安全性については、本剤群 6 μg/日群の有害事象の発現割合は、フォリスチム群 150 IU/日群と比べ低く（それぞれ 15.0%及び 77.3%）、同様に副作用の発現割合も低かった（それぞれ 5.0%及び 59.1%）。当該 42 例における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を表 2.5-33 に示す。

本剤の個別化用量が 6 μg/日未満と算出されたが、本剤 6 μg/日を投与された 20 例に卵巣過剰刺激症候群（全グレード）又は中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群は認められなかった。一方、フォリスチムの最低開始用量 150 IU/日を投与され、刺激期間に治験担当医師の判断により減量も可能であった 22 例中 13 例（59.1%）に卵巣過剰刺激症候群が認められ、そのほとんどが早期発症型卵巣過剰刺激症候群であり重症度は中等度又は重度であった。早期発症型卵巣過剰刺激症候群への予防的介入も含めると、全卵巣過剰刺激症候群の発現及び／又は予防的介入を実施した被験者は、本剤群では認められなかったが、フォリスチム群では 22 例中 16 例（72.7%）であり、両群の差は顕著であった。

表 2.5-33　　卵巣過剰刺激症候群及び予防的介入の発現割合（本剤の個別化用量が 6 μg/日未満と算出された被験者）：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

	FE 999049 (N=20)		フォリスチム (N=22)	
	n	%	n	%
全卵巣過剰刺激症候群 (全グレード)	0		13	59.1%
全卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度)	0		8	36.4%
早期発症型卵巣過剰刺激症候群 (全グレード)	0		12	54.5%
早期発症型卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度)	0		7	31.8%
全卵巣過剰刺激症候群 (全グレード) 及び/又は予防的介入	0		16	72.7%
全卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度) 及び/又は予防的介入	0		13	59.1%

［2.7.4 臨床的安全性の概要 付録 表 2.7.4.7-19、表 2.7.4.7-21］から引用

標準治療の最低開始用量である 150 IU/日の投与と比較し、本剤の個別化用量が 6 μg/日未満と算出された被験者に 6 μg/日を投与した場合でも卵巣過剰刺激症候群の発現リスクが増加しないことが示唆された。また、これは、000273 試験の全被験者において、卵巣過剰刺激症候群に関連した事象のプロファイルに対して本剤がフォリスチムより良好な結果が得られたことと一致した。詳細は 2.5.5.5 卵巣過剰刺激症候群に示す。

以上より、IVF/ICSI を受ける日本人女性に対し、本剤の 1 日最低用量として 6 μg/日投与に伴う安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.9　市販後の使用経験

2019 年 8 月 31 日現在の市販後の販売データによると、累積で計 10999 例が本剤に曝露したと推定される。市販後調査として、報告者によって重篤と判断された副作用が 29 件報告されており、そのほとんど（29 件中 27 件）が卵巣過剰刺激症候群であった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

世界保健機関では、不妊症を生殖器系疾患として分類しており、ある一定の期間（1 年間が一般的）避妊することなく性交渉を行っているにもかかわらず、妊娠の成立を見ない場合を不妊症と定義している。女性の不妊症は、一般的に閉経前の女性における 5 番目に重大な障害と位置付けられている (118) (119)。

生殖年齢のカップル全体の約 15%が不妊症であると報告されており (120) (121)、国内では 2015 年のレジストリデータによると、不妊について悩んでいる夫婦は全体で 35.0%、子供のいない夫婦では 55.2%とされ、不妊検査や治療を受けたことがある夫婦は、全体で 18.2%、子供のいない夫婦では 28.2%とされている (122)。

多くの人が、子供を持つため不妊治療を選択し、ART による治療は年々増加している。先進国においては、出産年齢の高齢化、肥満人口の増加、精液所見の低下などの要因に伴い、不妊治療のニーズが増加している。さらに米国では、女性の 20%が妊娠の可能性が減少する 35 歳以上になるまで妊娠を遅らせている (123)。2017 年度に ART を受けた日本人女性の平均年齢は 38 歳であった (4)。

JSOG の最新のレジストリデータによると、2017 年における ART の周期数（新鮮胚移植及び凍結胚移植を含む）は、448210 回であった。日本における ART による 1 年あたりの出生数は、全体の 946065 例に対し 56617 例で、約 16.7 人に 1 人は ART 実施後に出生している (4)。

2.5.6.1.2　現行の治療

「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を効能・効果にもつ、現時点で国内で承認されているゴナドトロピン製剤は、ゴナールエフ〔ホリトロピン　アルファ（遺伝子組換え）〕のみである。国内で承認の製剤が 1 製剤のみでは、製剤の製造又は安全性に問題が発生した場合、あるいは供給不足に陥った場合、若しくは市場撤退した場合、国内における ART の実施に大きな影響を及ぼす懸念がある。国内において、安全かつ有効な新たなゴナドトロピン製剤を供給すること、特に異なる由来（ヒト細胞由来）のゴナドトロピン製剤を別の製造販売元から供給することは、既存の製剤の供給不足が生じた際に、ART を希望する患者への影響を最小限に抑えることができる。

調節卵巣刺激において臨床的に懸念される主な問題として、過剰刺激のリスクが挙げられる。現行の標準的な治療法では、このリスクに対する十分な対応はなく、IVF/ICSI を受ける日本人女性の 20%

以上で卵巣過剰刺激症候群が報告されている(5) (6)。ゴナールエフの添付文書に記載されている開始用量は 150 IU/日又は 250 IU/日であり、その開始用量は患者の年齢やベースラインの FSH 濃度などの卵巣反応の予測因子に基づき選択し、その後、卵巣過剰刺激症候群の徴候などの卵巣反応を観察し 450 IU/日までの増量が許容されている(2)。なお、この用法・用量は、過去に承認されていたフォリスチムと同様であるが、フォリスチムの場合は、1 日最高用量が 375 IU/日であった。ゴナールエフの IVF/ICSI を受ける日本人女性に対する承認用量は、海外において ART を目的として調節卵巣刺激を実施する患者に推奨されている用量と同じであり(75)、年齢及びベースラインの FSH 濃度などの予測因子に基づき用量が決定されるが、これらの因子のいずれもゴナドトロピンの卵巣反応に対するマーカーとして最良とは言えず、投与中のゴナドトロピンの用量調整が卵巣反応や卵巣過剰刺激症候群の発現リスクに十分に対応できていないと考えられる。重要な点として、ゴナールエフの添付文書において明確な用量選択に関する指標が提示されておらず、各患者に対する開始用量及びその後の用量調整は、担当医師の判断に委ねられている。調節卵巣刺激を受ける患者の安全性及び福祉を考慮すると、治療選択肢として、妊娠の可能性を低減させることなく、卵巣過剰刺激症候群の発現リスクを抑制可能な用法・用量の選択が必要であることは明らかである。

2.5.6.2　ベネフィット

現在、不妊症治療におけるアンメットメディカルニーズとして安全な調節卵巣刺激が求められおり、また、本剤は既存の CHO 由来製剤と異なるヒト細胞株を用いて製造されていることから、rFSH 製剤の新たな選択肢となり得る。血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量は、標準治療と同様の妊娠率を達成し得る卵巣反応（採卵数）をもたらし、かつ調節卵巣刺激における主なリスクである卵巣過剰刺激症候群の発現を減少させるものであり、患者並びに医療現場にとって利便性の高い治療選択肢になるものと考える。また、1 回目の採卵周期に COS を受ける日本人患者（すなわち、初めて COS 治療を受ける患者）を対象とした第Ⅲ相試験（000273 試験）の成績は、2 回目以降の採卵周期に COS を受ける日本人患者（COS 治療経験のある患者）においても得られると考えられることから、本剤の用法及び用量は、採卵周期によらない用法及び用量を設定した。

本項では、「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を効能・効果とした本剤の優れた効果について、IVF/ICSI を受ける日本人女性を対象とした国内第Ⅲ相試験 000273、並びに IVF/ICSI を受ける非日本人女性を対象とした海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で得られたデータに基づき要約する。

1.　卵巣反応を調節できる

本剤の個別化用量は、妊娠に関連する十分な有効性を示しつつ、卵巣反応を調節して極端な卵巣反応に至る患者の割合を可能な限り減らし、卵巣過剰刺激症候群の発現リスクを減少させることにより安全性を向上させることを目的に設定されている。

国内第Ⅲ相試験 000273 における採卵数（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 層の本剤群は、ゴ

ナールエフ群との比較において、平均採卵数が統計学的に有意に多かったことは注目に値する。その詳細を以下に示した。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し、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、本剤群は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。

一方、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 での採卵数は、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。全被験者における比較では、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た。すなわち、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。一方、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認められた。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。

妊娠を達成するためには、調節卵巣刺激、採卵及び卵胞の培養後に新鮮胚移植周期又は凍結胚移植周期に移行できる胚／胚盤胞を 1 個以上獲得する必要がある。国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 において、本剤及び標準治療（フォリスチム又はゴナールエフ）による調節卵巣刺激を開始した全被験者のうち、採卵後 5 日に少なくとも胚盤胞 1 個を有した被験者の割合は約 83～89%であり、投与群間並びに日本人と非日本人間で同程度であった。

以上より、各患者の血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量により、IVF/ICSI を受ける日本人及び非日本人の女性において卵巣反応の調節が可能であることが確認された。以下の項において、既存のゴナドトロピン製剤との比較から、本剤の個別化用量による卵巣反応の調整により、既存のゴナドトロピン製剤と同様の妊娠率を達成し、卵巣過剰刺激症候群の発現割合が減少したことを説明する。

2.　既存のゴナドトロピン製剤と同様の妊娠率及び出生率が得られる

IVF/ICSI における調節卵巣刺激の最終目標は、健康な新生児の出生に至ることである。実施した臨床試験では、臨床妊娠並びに継続妊娠を出生の代替評価項目として用い、国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の重要な臨床評価項目として、その結果について評価した（出生に関するデータは妊娠追跡調査で収集した）。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、胚移植後 5～6 週の臨床妊娠率を重要な副次評価項目として事前に設定した。調節卵巣刺激を開始した全被験者における臨床妊娠率は、本剤群 25.3%、フォリスチム群 23.7%であった。胚盤胞移植を実施した被験者における臨床妊娠率は、本剤群 31.9%、フォリスチム群 29.8%であった。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で調節卵巣刺激を開始した全被験者における臨床妊娠率は、本剤群 34.9%、ゴナールエフ群 36.5%であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、胚移植後 10～11 週の継続妊娠率並びに継続着床率を主要評価項目とした。継続妊娠率は、本剤群 30.7%、ゴナールエフ群 31.6%、移植された全胚盤胞における継続着床率はそれぞれ 35.2%及び 35.8%であり、両項目で、本剤のゴナールエフに対する非劣性が示された。国内第Ⅲ相試験 000273 における継続妊娠率は、本剤群 23.5%、フォリスチム群 19.2%であった。

出生に関するデータは、臨床試験において妊娠に至った被験者に対する妊娠追跡調査で収集した。刺激を開始した全被験者の出生率は、国内第Ⅲ相試験 000273 では、本剤群 23.5%、フォリスチム群 18.6%、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、本剤群 29.8%、ゴナールエフ群 30.7%であった。

以上より、本剤による調節卵巣刺激により、IVF/ICSI を受ける日本人及び非日本人の女性のいずれにおいても既存のゴナドトロピン製剤と同様の妊娠率及び出生率が得られることが確認された。

3.　卵巣過剰刺激症候群の発現割合を減少させる

国内第Ⅲ相試験 000273 では、フォリスチムの開始用量は推奨される最低開始用量の 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かかわらず、本剤の個別化用量による調節卵巣刺激は、フォリスチムと比べ安全性が高かった。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%）、全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 11.8%及び 22.0%）、及び中等度／重度の全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 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かかわらず、本剤群では、全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／重度の全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 日の範囲）であった。

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 における標準治療（フォリスチム／ゴナールエフ）による卵巣過剰刺激症候群の発現を評価した結果、日本人被験者における卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、非日本人被験者を大きく上回った。一方、標準治療による予防的介入の発現割合は日本人被験者がわずかに低かった。その理由として、日本人被験者では、刺激期間中（すなわち卵胞最終成熟の誘起前）の卵胞の個数並びに大きさに基づく予防的介入の基準を満たしていなかったが、卵胞最終成熟の誘起後に卵巣過剰刺激症候群を発現した被験者が多かった可能性が考えられた。また、国内の治験担当医師は、被験者を注意深く観察し、卵巣過剰刺激症候群の症状を厳密に記録及び評価していたとこともその理由として考えられた。

以上より、IVF/ICSI を受ける日本人及び非日本人の女性に対し、推奨されている最低開始用量から投与し、刺激期間に治験担当医師の判断による減量が可能である既存のゴナドトロピン製剤と比べ、血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量を用いた本剤は、卵巣過剰刺激症候群のリスクを統計学的に有意に低下させることが確認された。

4.　用量調整を必要としない固定用量を投与できる

本剤は、血清 AMH 値及び体重に基づき各患者に適した個別化用量を設定し、刺激期間を通じて固定用量を投与する。一方、既存の標準治療は、推奨開始用量から投与を始め、その後用量を調整するが刺激期間中に増量しても採卵数の増加に至るわけではないため適切な開始用量の選択が重要である(92)(93)。さらに、刺激期間中の減量により、卵巣反応過剰及び卵巣過剰刺激症候群の発現リスクを必ずしも減少させるわけではないため、安全性の面からも開始用量を適切に選択することが重要である。本剤の有効性及び安全性データから、本剤において個別化用量を刺激期間中固定用量とすることは適切であると考えた。

標準治療では、刺激期間中に頻繁に用量調整され、用量調整した被験者の割合は、国内第Ⅲ相試験 000273 では 46%、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では 37%であった。標準治療では刺激期間中に用量調整が多くの被験者で行われたことを考慮すると、本剤の固定用量はその調整が不要となり、患者並びに医療従事者のいずれにおいても利便性が極めて高い製剤である。また、従来の治療と異なり、患者に対し増量・減量の指示を行う際に伴う誤解や聞き違いのリスクがないため高いアドヒアランスが期待できる。

5.　ゴナドトロピンの総投与量及び 1 日投与量を削減できる

承認されている最低開始用量が 150 IU であり、その後用量調整が必要な既存の標準治療と比べ、本剤の個別化用量は、ゴナドトロピンの投与量を減少させることができる。

国内第Ⅲ相試験 000273 におけるゴナドトロピン総投与量は、フォリスチム群 149.9±51.4 µg〔フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）の 150 IU は 15 µg に相当 [XI](87)〕に対し、本剤群では 83.5±28.9 µg であった。同様に、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 におけるゴナドトロピン総投与量は、ゴナールエフ群 103.7±33.6 µg〔ホリトロピン　アルファ（遺伝子組換え）の 150 IU は 11 µg に相当 [XII](75)〕に対し、本剤群では 90.0±25.3 µg であった。したがって、本剤のゴナドトロピンの総投与量は標準治療より少なく、独自に開発した個別化用量により、治療効率の向上が期待できる。FSH 総曝露量は、卵巣癌やその他の生殖器の腫瘍を含む未知の長期的な安全性の懸念を伴う可能性があるので、最小限に抑えることが重要である（2.5.6.3 リスク）。

6.　本剤は在宅自己注射が可能な充てん済みペン型注入器である

XI　欧州で承認されている PUREGON の添付文書の換算率に基づき、フォリスチム 150 IU に相当する用量は 15 µg である

XII　欧州で承認されているゴナールエフの添付文書の換算率に基づき、ゴナールエフ 150 IU に相当する用量は 11 µg である

国内で販売予定の本剤の剤型は、着脱不可能なシリンジ一体型の充てん済みペン型注入器を用い、装着されたシリンジの薬液を注射するよう設計されており[XIII]、投与前に溶解やその他の調製手順が不要である。投与経路は皮下投与で、各患者は、自宅で本剤を投与することができるため、投与のための来院の必要はなく、患者の負担を軽減できる。また、この充てん済みペン型注入器では、0.33 µg 単位で投与可能であり、本剤の個別化用量の精密な投与が可能である。

国内第Ⅲ相試験 000273 において、本剤を充てん済みペン型注入器を用いて投与した被験者における注射部位反応（発赤、疼痛、そう痒、腫脹、内出血）の発現頻度（件数）は 1.2%であり、局所忍容性は良好であった。一方、フォリスチム群における注射部位反応の発現率は 3.1%であった。さらに、本剤に関連する注射部位反応で、追加の検査又は治療、若しくは COS 周期の中止を要した事象はなかった。

本剤の良好な局所忍容性は、服薬遵守の向上にもつながるものと考えられる。

7.　本剤は安全であり忍容性は良好である

国内第Ⅲ相試験 000273 において本剤群の副作用の発現割合は 18.8%であり、フォリスチム群の 25.4%と比べ低かった。本試験の本剤群の主な副作用は、卵巣過剰刺激症候群（10.6%）、卵巣腫大（2.9%）及び骨盤液貯留（2.4%）であった。前述のとおり、本剤群における卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、フォリスチム群（19.2%）より低く、卵巣腫大並びに骨盤液貯留は、フォリスチム群と同程度（それぞれ 2.3%及び 1.7%）であった。本剤群に認められた副作用は、いずれも軽度又は中等度であり、重度の副作用は認められなかった。また、本試験の本剤群では重篤な有害事象は認められなかったが、フォリスチム群では、入院を要する重篤な卵巣過剰刺激症候群が 2 例に認められた。本剤の有害事象プロファイルについては、2.5.6.3 リスクで詳述する。

以上より、「生殖補助医療における調節卵巣刺激」の効能・効果において、本剤は安全であり、忍容性が良好なゴナドトロピン製剤である。

8.　ヒト細胞由来の細胞株で製造された、唯一の rFSH 製剤である

本剤は、ヒト細胞株を由来とする唯一の rFSH 製剤であり、動物細胞株を由来とする他のゴナドトロピン製剤の代替となり得る。さらに、本剤は CHO 細胞由来の rFSH 製剤と異なる糖鎖プロファイル、シアル酸結合、並びにアイソフォームプロファイルを有する。これらの特徴により CHO 由来の rFSH 製剤より長い消失半減期及び低いクリアランスを有し、本剤の特異的な薬物動態プロファイルに反映されている。CHO 由来の rFSH 製剤では認められない本剤の特徴のいくつかは、ヒト由来の FSH でも見られ、本剤がより内因性 FSH に類似していることが示唆される。

[XIII] 非交換式の充てん済みペン型注入器は、国内第Ⅲ相試験 000273 で使用された。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では交換可能なペン型注入器（再利用可能ペン）が使用された。

2.5.6.3　　リスク

本項では、申請効能・効果の「生殖補助医療における調節卵巣刺激」における本剤及びゴナドトロピン製剤全般の主なリスクについて要約する。本剤の臨床開発プログラムで認められたリスクに関する詳細情報は［2.7.4 臨床的安全性の概要］に示す。

1.　卵巣過剰刺激症候群（警告）

卵巣過剰刺激症候群は、調節卵巣刺激時のゴナドトロピン投与に伴う医原性合併症であり、生命を脅かす可能性もある重大なリスクである。

IVF/ICSI を受ける日本人及び非日本人の女性に対する本剤の個別化用量は、最低開始用量が 150 IU と定められている他のゴナドトロピン製剤に比べ、卵巣過剰刺激症候群の発現率が統計学的に有意に低かった。国内第Ⅲ相試験 000273 において、卵巣過剰刺激症候群の発現割合に関する全ての評価項目で、本剤群がフォリスチム群と比べ統計学的に有意に低く、全卵巣過剰刺激症候群では、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ではそれぞれ 7.1%及び 14.1%、全卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入はそれぞれ 11.8%及び 22.0%、中等度／重度の全卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入はそれぞれ 8.2%及び 17.5%であった。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 における卵巣過剰刺激症候群の発現リスクに関する本剤の良好なプロファイルについては、2.5.6.2 ベネフィットに要約した。

本剤の個別化用量を投与した患者でも卵巣過剰刺激症候群は発現し得るが、その発現リスクは、卵巣過剰刺激症候群の初期徴候が認められた際のモニタリング並びに患者への指導によって管理及び制御可能である。また、フェリング・ファーマ株式会社では、本剤の添付文書にて卵巣過剰刺激症候群を警告として記載し、担当医師から患者への説明を義務化するなど、卵巣過剰刺激症候群の初期徴候を重要な使用上の注意として記載する予定である。

2.　ART に伴うリスク（使用上の注意）

ゴナドトロピン製剤は、長期にわたり安全に使用されてきた製剤である。ART におけるゴナドトロピン製剤の投与に伴いこれまでに特定されている短期的リスクには、卵巣過剰刺激症候群（OHSS）(102) (124)、子宮付属器捻転（卵巣茎捻転）(125) (126)、多胎妊娠(127) (128) (129)、異所性妊娠(127) (130) (131)並びに妊娠損失(125) (132) (133)が含まれる。静脈及び動脈血栓塞栓事象は、発現割合は低いが、卵巣過剰刺激症候群及び妊娠の重篤な合併症である(134) (135) (136) (137) (138) (139)。長期的リスクに関しては、卵巣刺激におけるゴナドトロピン製剤（又は一般的な排卵誘発剤）の投与に伴う卵巣癌やその他の生殖器の腫瘍との因果関係は確認されていない(140) (141) (142)。また、ART 後の先天異常の発現割合については、自然妊娠の場合よりもわずかに高い可能性がある(102) (143) (144) (145) (146) (147) (148)。ART における調節卵巣刺激に伴うこれらのリスクは、本剤の添付文書（案）に使用上の注意として記載している。

前述した卵巣過剰刺激症候群を除き、本剤の安全性に関するデータを以下に示す。これらのリスクは、ART における調節卵巣刺激において見られる一般的なリスクであるため、国内第Ⅱ相試験 000124、国内第Ⅲ相試験 000273、並びに海外第Ⅱ相試験 000009、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 において IVF/ICSI を受けた全被験者のデータに基づく検討は妥当であると考える（一方、

卵巣過剰刺激症候群の発症リスクはゴナドトロピンの用法・用量に影響されるため、該当するデータは第Ⅲ相試験のみと考える）。妊娠追跡調査は、IVF/ICSI を受ける女性を対象とした全ての国内試験（国内第Ⅱ相試験 000124、国内第Ⅲ相試験 000273）及び海外試験（海外第Ⅱ相試験 000009、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2）で完了した。

子宮付属器捻転（卵巣茎捻転）：IVF/ICSI を受ける日本人及び非日本人の女性における子宮付属器捻転（卵巣茎捻転）の発現割合は、本剤群 0.07%（1/1521 周期）、フォリスチム／ゴナールエフ群で 0%（0/1276 周期）であった。子宮付属器捻転（卵巣茎捻転）はこの 1 件のみであったが、卵巣過剰刺激症候群との関連性は認められなかった［2.7.4 臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.6 項］。

多胎妊娠：多胎妊娠のリスクは、主に移植する胚／胚盤胞の個数に関連しているが、まれに双胎妊娠以上の妊娠が 1 個の胚／胚盤胞移植で認められる。国内第Ⅲ相試験 000273 では、1 個の胚盤胞移植での双胎妊娠が本剤及びフォリスチムを用いた調節卵巣刺激後に継続妊娠に至った被験者のそれぞれ 2.5%（1/40 例）及び 0%（0/34 例）に認められた。全ての国内及び海外第Ⅱ相並びに第Ⅲ相試験（000124、000273、000009、ESTHER-1 及び ESTHER-2）では、1 個の胚盤胞移植での双胎妊娠が本剤群及びフォリスチム／ゴナールエフ群において継続妊娠に至った被験者のそれぞれ 1.7%（7/405 例）及び 2.8%（9/326 例）に認められた。したがって、標準治療と比べ本剤による調節卵巣刺激により、1 個の胚盤胞移植での多胎妊娠のリスクの上昇は認められなかった。多胎妊娠については、［2.7.4 臨床的安全性の概要 2.7.4.4.7 項］にて詳述する。

異所性妊娠：IVF/ICSI を受ける日本人及び非日本人の女性における異所性妊娠の発現割合は、本剤群で 0.3%（4/1521 周期）、フォリスチム／ゴナールエフ群で 0.4%（5/1276 周期）であった。したがって、本剤による異所性妊娠のリスクは標準治療と同様であった。異所性妊娠については、［2.7.4 臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.9 項］にて詳述する。

自然流産：臨床試験では早期及び後期妊娠損失には、「生化学的妊娠」や「自然流産」など複数の MedDRA 用語を用いて報告しているが、添付文書（案）では、妊娠損失に非専門用語として「流産」が用いられている。国内第Ⅲ相試験 000273 の本剤群及びフォリスチム群におけるβhCG 検査から継続妊娠確認までの期間における早期妊娠損失が、それぞれ、βhCG 陽性であった被験者の 20.0%（10/50 例）及び 34.6%（18/52 例）に認められた。国内及び海外第Ⅱ相並びに第Ⅲ相試験（000124、000273、000009、ESTHER-1 及び ESTHER-2）において、βhCG 検査から継続妊娠確認までの期間における早期妊娠損失（異所性妊娠の数件を含む。詳細は前述を参照。）が、本剤群の βhCG 陽性であった被験者の 23.4%（135/576 例）、フォリスチム／ゴナールエフ群で 23.1%（109/471 例）、後期妊娠損失は本剤群の継続妊娠に至った被験者の 2.3%（10/441 例）、フォリスチム／ゴナールエフ群の継続妊娠に至った被験者の 2.5%（9/362 例）に認められた。以上より、早期及び後期妊娠損失の発現割合は、本剤と標準治療で同程度であった。妊娠損失については、［2.7.4 臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.9 項］にて詳述する。

静脈及び動脈血栓塞栓事象：本剤の臨床開発プログラムにおいて、ゴナドトロピンによる血栓塞栓事象は認められず、本剤群で 0%（0/1521 周期）、フォリスチム／ゴナールエフ群で 0%（0/1276 周期）であった。

卵巣癌及びその他の生殖器の腫瘍：ゴナドトロピン投与が卵巣癌及びその他の生殖器の腫瘍のリスクを高めるか否かはコンセンサスが得られていない。潜在的な長期リスクについては臨床試験で検出されることはほとんどなく、本剤の臨床開発プログラムでは当該事象は認められていない。

先天異常：先天異常は、妊娠期間、分娩時並びに分娩後に記録し、胎児及び新生児についてそれぞれ調査した。国内第Ⅲ相試験 000273 では、本剤群の生存出生した新生児 1 例、フォリスチム群の胎児 1 例に先天異常が認められ、フォリスチム群の胎児 1 例については選択的妊娠中絶に至った。

国内及び海外第Ⅱ相並びに第Ⅲ相試験（000124、000273、000009、ESTHER-1 及び ESTHER-2）の新鮮胚移植周期により出生した新生児に認められた重大な先天異常の発現割合は、本剤群及びフォリスチム／ゴナールエフ群でそれぞれ 1.8%（8/449 例）及び 1.9%（7/369 例）であった。海外第Ⅱ相並びに第Ⅲ相試験（000009、ESTHER-1 及び ESTHER-2）の凍結胚移植周期により出生した新生児に認められた重大な先天異常の発現割合は、本剤群並びにゴナールエフ群でそれぞれ 1.4%（2/141 例）及び 0.8%（1/132 例）であった。したがって、国内及び海外第Ⅱ相並びに第Ⅲ相試験の新鮮胚移植周期及び凍結胚移植周期全体では、生存出生した新生児に認められた重大な先天異常の発現割合は、本剤群で 1.7%（10/590 例）、フォリスチム／ゴナールエフ群で 1.6%（8/501 例）であった。また、国内及び海外第Ⅱ相並びに第Ⅲ相試験の臨床妊娠に至った被験者のうち、選択的人工妊娠中絶に至った重大な先天異常の発現割合は、新鮮胚移植周期の本剤群で 0.8%（4/497 例）、フォリスチム／ゴナールエフ群で 1.2%（5/422 例）、凍結胚移植周期ではそれぞれ 1.3%（2/151 例）及び 0.7%（1/138 例）であった。したがって、新生児の健康に関して、標準治療と比べ本剤による重大な先天異常のリスク増加は示唆されず、その発現割合は、ゴナドトロピン製剤の文献で報告されている発現割合を超えるものではなかった。先天異常については、［2.7.4 臨床的安全性の概要 2.7.4.5.2.5 項］に詳述する。

3.　ゴナドトロピン製剤に関連する一般的な事象（副作用）

国内第Ⅲ相試験 000273 の主な副作用は、卵巣過剰刺激症候群（本剤群 10.6%、フォリスチム群 19.2%）、卵巣腫大（それぞれ 2.9%及び 2.3%）、骨盤液貯留（それぞれ 2.4%及び 1.7%）であった。本剤群の副作用で重度の事象は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の本剤群の 1012 周期において発現割合 1.0%以上の主な副作用は、頭痛（4.2%）、骨盤不快感（2.9%）、卵巣過剰刺激症候群（2.3%）、骨盤痛（1.6%）、子宮付属器痛（1.4%）、悪心（1.4%）、及び疲労（1.2%）であった。本剤群において発現割合 0.1～1.0%未満の頻度の低い副作用は、下痢（0.6%）、浮動性めまい（0.4%）、気分動揺（0.4%）、便秘（0.3%）、嘔吐（0.2%）、腹部不快感（0.2%）、乳房痛（0.2%）、乳房圧痛（0.2%）、膣出血（0.2%）、及び傾眠（0.2%）であった。全般的に、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 において本剤と標準治療の副作用プロファイルは同様であった。

以上より、日本人に本剤を投与した際の副作用の発現割合は低く、重度と判断された事象はなく、発現した事象は既知の事象であり、安全性上、新たに懸念すべき事象は見られず、本剤の安全性及び忍容性は良好であった。さらに、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の非日本人で認められた副作用から本剤の安全性プロファイルが裏付けられた。

4.　免疫原性（その他の注意）

国内第Ⅱ相試験 000124 の本剤及びフォリスチム投与による抗 FSH 抗体が発現した被験者の割合は本剤群 0.9%（1/117 例）、フォリスチム群 0%（0/41 例）であった。本剤投与による抗 FSH 抗体が検出された被験者において力価は定量下限未満であり、中和活性を有する抗 FSH 抗体は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の各 COS 周期での本剤投与による抗 FSH 抗体が発現した被験者の割合（COS 周期 1 で 1.1%、COS 周期 2 で 0.8%及び COS 周期 3 で 1.1%）は、COS 周期 1 における本剤投与前の既存の抗 FSH 抗体を認めた被験者の割合（1.4%）と同程度であり、またゴナールエフ投与による抗 FSH 抗体が発現した被験者の割合（COS 周期 1 で 0.8%、COS 周期 2 で 0.4%及び COS 周期 3 で 1.1%）とも類似していた。既存の抗 FSH 抗体又は本剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者に本剤による調節卵巣刺激を反復した場合も、抗体価の上昇、卵巣反応の低下、又は免疫関連の有害事象の発現には至らなかった。

以上より、本剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者の割合は、投与前に既存の抗 FSH 抗体を認めた被験者の割合と同程度であり、抗体価が低値であったことにより、総合的に本剤の免疫原性は低いことが示唆された［添付資料 5.3.5.3-2］。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

IVF/ICSI を受ける日本人女性において、採卵数を指標に本剤の CHO 由来 rFSH 製剤に対する非劣性が検証され、同程度の臨床妊娠率が得られたことにより、本剤の有効性が確認された。同様に、海外試験においても、継続妊娠率及び継続着床率を指標に本剤の CHO 由来 rFSH 製剤に対する非劣性が検証され、同程度の採卵数が得られており、日本人における本剤の有効性が裏付けられた。

調節卵巣刺激において卵巣過剰刺激症候群が臨床的に最も重要な合併症であり、卵巣過剰刺激症候群に関連した安全性は調節卵巣刺激における重要な側面である。本剤の個別化用量は、個々の女性の血清 AMH 値及び体重により予測したリスクプロファイルに基づき各女性に適した固定用量を投与することができる。IVF/ICSI を受ける日本人女性において、最低開始用量から投与を開始し、刺激期間では治験担当医師の判断により減量も可能なゴナドトロピン標準治療と比較し、本剤の個別化用量を用いた場合、卵巣過剰刺激症候群の発現割合を統計学的に有意に低下させ、従来のゴナドトロピン標準治療と比べ、より良好な安全性プロファイルを示した。さらに、海外第Ⅲ相試験データによると、本剤は、標準治療と比べ、主に早期発症型卵巣過剰刺激症候群への予防的介入の必要性を統計学的に有意に低下させ、卵巣過剰刺激症候群のリスクを改善した。

本剤による注射部位反応の発現頻度は低く、本剤投与により発現した副作用において、従来のゴナドトロピン製剤と比べ、新たな安全性の懸念は認められなかった。

また、推奨されている最低開始用量から投与を開始し、刺激期間に減量も可能な従来のゴナドトロピン製剤と比較し、個別化用量による本剤のゴナドトロピン曝露量及び消費量は少なかった。本剤の個別化用量は刺激期間中は固定用量が投与されることから、標準開始用量で投与を開始し、その後用量調整が必要となることのある従来のゴナドトロピン製剤と比べ、患者並びに医療従事者にとってより利便性が高い製剤である。

以上より、本剤は、生殖補助医療における調節卵巣刺激を実施する不妊症の女性にとって良好なベネフィット・リスクバランスを有する安全かつ有効な製剤であり、従来の CHO 由来 rFSH 製剤の代替の治療選択肢となると考える。

2.5.6.5　補遺

該当なし

2.5.7　付録

付録 表 2.5-1 ゴナドトロピン曝露量：国内第Ⅲ相試験 000273（FAS）

	FE 999049 (N=170)	FOLLISTIM (N=177)	Total (N=347)
Total gonadotropin dose (µg)			
n	170	177	347
Mean (SD)	83.5 (28.9)	149.9 (51.4)	117.4 (53.4)
Median [IQ-range]	83.6 [63.0;100.0]	135.0 [120.0;165.0]	108.0 [84.0;142.5]
Min;max	21;192	90;420	21;420
Total gonadotropin dose (IU)			
n		177	177
Mean (SD)		1499 (514)	1499 (514)
Median [IQ-range]		1350 [1200;1650]	1350 [1200;1650]
Min;max		900;4200	900;4200
Average daily dose (µg/day)			
n	170	177	347
Mean (SD)	9.4 (2.5)	16.7 (2.5)	13.1 (4.4)
Median [IQ-range]	9.7 [6.7;12.0]	15.0 [15.0;18.3]	15.0 [9.7;15.0]
Min;max	6;12	13;26	6;26
Average daily dose (IU/day)			
n		177	177
Mean (SD)		166.8 (24.9)	166.8 (24.9)
Median [IQ-range]		150.0 [150.0;183.3]	150.0 [150.0;183.3]
Min;max		125;263	125;263

N = Number of patients
n = Number of patients with observation
% = Percentage of patients with observation
FOLLISTIM is dosed in IU and its approved labelling in Japan does not include any information on conversion. The conversion factor of 150 IU corresponding to 15 µg for FOLLISTIM is used according to the approved PUREGON labelling in Europe.

付録 表 2.5-2 ゴナドトロピン総投与量（µg）の群間比較：国内第Ⅲ相試験 000273（FAS）

	FE 999049		FOLLISTIM		Comparison
	Median	[IQ-range]	Median	[IQ-range]	P-value*
All observations	83.6	[63.0;100.0]	135.0	[120.0;165.0]	<.001

* P-value based on van Elteren test adjusted for AMH strata.
FOLLISTIM is dosed in IU and its approved labelling in Japan does not include any information on conversion. The conversion factor of 150 IU corresponding to 15 µg for FOLLISTIM is used according to the approved PUREGON labelling in Europe.

付録 表 2.5-3 ゴナドトロピン平均 1 日投与量（μg/日）の群間比較：国内第Ⅲ相試験 000273（FAS）

	FE 999049		FOLLISTIM		Comparison
	Median	[IQ-range]	Median	[IQ-range]	P-value*
All observations	9.7	[6.7; 12.0]	15.0	[15.0; 18.3]	<.001

* P-value based on van Elteren test adjusted for AMH strata.
FOLLISTIM is dosed in IU and its approved labelling in Japan does not include any information on conversion. The conversion factor of 150 IU corresponding to 15 µg for FOLLISTIM is used according to the approved PUREGON labelling in Europe.

2.5.8　参考文献

(1) GONALEF 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.

(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.

(3) Wang H, Chen X, Zhang X, Zhang W, Li Y, Yin H, et al. Comparative assessment of glycosylation of a recombinant human FSH and a highly purified FSH extracted from human urine. J Proteome Res 2016; 15, 923-32.

(4) Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara A, Katagiri Y, Kuwabara Y, Hamatani T, et al. 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) 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: 185-93.

(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.

(7) フォリスチム注 300IU カートリッジ、600IU カートリッジ、900IU カートリッジ添付文書 2015 年 8 月改訂（第 8 版）．MSD 株式会社.

(8) La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). Hum Reprod Update 2010; 16: 113-30.

(9) Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. Fertil Steril 2013; 99: 963-9.

(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: 1644-53.

(11) Fleming R, Broekmans F, Calhaz-Jorge C, Dracea L, Alexander H, Nyboe Andersen A, et al. Can anti-Müllerian hormone concentrations be used to determine gonadotrophin dose and treatment protocol for ovarian stimulation? Reprod Biomed Online 2013; 26: 431-9.

(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: 124-40.

(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: 1825-30.

(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.

(15) Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. Hum Reprod Update 2014; 20: 370-85.

(16) Leijdekkers JA, Torrance HL, Schouten NE, van Tilborg TC, Oudshoorn SC, Mol BMJ, et al. 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].

(17) Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, et al. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. Hum Reprod 2009; 24: 867-75.

(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.

(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.

(20) Honnma H, Baba T, Sasaki M, Hashiba Y, Oguri H, Fukunaga T, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels affect the rate of ongoing pregnancy after in vitro fertilization. Reprod Sci 2013; 20: 51-9.

(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.

(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: 528-37.

(23) De Geyter Ch, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al, 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: 1586-601.

(24) Kol S, Humaidan P. GnRH agonist triggering: recent developments. Reprod Biomed Online 2013; 26: 226-30.

(25) Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Humaidan P, Kol S, Banker M, Devroey P, et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome after gonatropin-releasing hormone (GnRH) agonist trigger and "freeze-all" approach in GnRH antagonist protocol. Fertil Steril 2014; 101: 1008-11.

(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: 541-4.

(27) Ling LP, Phoon JWL, Lau M, Chan J, Viardot-Foucacult V, Tan T, et al. GnRH agonist trigger and ovarian hyperstimulation syndrome: relook at “freeze-all strategy”. Reprod Biomed Online 2014; 29: 392-4.

(28) Santos-Ribeiro S, Polyzos NP, Stouffs K, De Vos M, Seneca S, Tournaye H, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome after gonadotropin-releasing hormone agonist triggering and "freeze-all": in-depth analysis of genetic predisposition. J Assist Reprod Genet 2015; 32:1063-8.

(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: 3413-23.

(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: 1829-39.

(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: 923-30.

(32) Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. Am J Obstet Gynecol 2017; 217: 129-40.

(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: 270-5.

(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: 577-83.

(35) van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, Looman CW, Eijkemans MJ, Fauser BC et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts. Hum Reprod 2010; 25: 221-7.

(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: 1044-51.

(37) Al-Azemi M, Killick SR, Duffy S, Pye C, Refaat B, Hill N, et al. Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction. Hum Reprod 2011; 26: 414-22.

(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: 2369-72.

(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: 855-64.

(40) Binder H, Strick R, Zaherdoust O, Dittrich R, Hamori M, Beckmann MW, et al. Assessment of FSHR variants and antimüllerian hormone in infertility patients with a reduced ovarian response to gonadotropin stimulation. Fertil Steril 2012; 97: 1169-75.

(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.

(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: 449-56.

(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: 1197-203.

(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: 4057-63.

(45) La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. Hum Reprod 2006; 21: 3103-7.

(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: 1837-40.

(47) Yates AP, Rustamov O, Roberts SA, Lim HY, Pemberton PW, Smith A, et al. Anti-Müllerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF. Hum Reprod 2011; 26: 2353-62.

(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.

(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: 247-53.

(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: 1299-307.

(51) Arce J-C, Nyboe Andersen A, Fernández-Sánchez M, Visnova H, Bosch E, García-Velasco JA, et al. 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: 1633-40.

(52) Bosch E, Nyboe Andersen A, Barri P, García-Velasco JA, de Sutter P, Fernández-Sánchez M, et al. 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: 902-12.

(53) Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BCJM, García-Velasco JA, Klein BM, et al, 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: 387-96.

(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.

(55) Steelman SL, Pohley FM. Assay of the follicle stimulating hormone based on the augmentation with human chorionic gonadotropin. Endocrinology 1953; 53: 604-16.

(56) ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6. 10 June 1996.

(57) ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials E9. 5 February 1998.

(58) EMA. Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials. EMA/CHMP/295050/2013. 26 February 2015.

(59) EMA. Reflection paper on the extrapolation of results from clinical studies conducted outside the EU to the EU-population. EMEA/CHMP/EWP/692702/2008. 22 October 2009.

(60) EMA. Guideline on the choice of the non-inferiority margin. EMEA/CPMP/EWP/2158/90. 27 July 2005.

(61) FDA. Guidance for Industry. Non-inferiority clinical trials. Draft, March 2010.

(62) FDA. Guidance for Industry. Non-inferiority clinical trials to establish effectiveness. Final, November 2016.

(63) EMA. Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post authorisation data. EMEA/CHMP/313666/2005. 14 November 2005.

(64) EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/BMWP/42832/2005. 22 February 2006.

(65) FDA. Guidance for Industry. Assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins. Draft, December 2009.

(66) FDA. Guidance for Industry. Immunogenicity assessment for therapeutic protein products. August 2014.

(67) FDA. Guidance for Industry. Immunogenicity testing of therapeutic protein products – developing and validating assays for anti-drug antibody dectection. Final, January 2019.

(68) EMA. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. 13 December 2007.

(69) EMA. Concept paper on the revision of the guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. CHMP/BMWP/42832/2005. 20 February 2014.

(70) EMA. Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins. EMA/CHMP/BWWP/14327/2206 Rev1. 18 May 2017.

(71) Roche Diagnostics. Elecsys® AMH (Anti-Müllerian Hormone). Package insert. 2014 07 V 1.0 (EU).

(72) Deeks ED. Elecsys® AMH assay: a review in anti-Müllerian hormone quantification and assessment of ovarian reserve. Mol Diagn Ther 2015; 19: 245-49.

(73) Nelson SM, Pastuszek E, Kloss G, Malinowska I, Liss J, Lukaszuk A, et al. Two new automated, compared with two enzyme-linked immunosorbent, antimüllerian hormone assays. Fertil Steril 2015; 104: 1016-21.

(74) 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.

(75) 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.

(76) 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.

(77) 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.

(78) 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.

(79) 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: 1187-93.

(80) Ulloa-Aguirre A, Timossi C. Biochemical and functional aspects of gonadotrophin-releasing hormone and gonadotrophins. Reprod Biomed Online 2000; 1: 48-62.

(81) Butt WR, Ryle M, Shirley A. Kinetic studies with 125I-labelled follicle-stimulating hormone. J Endocrinol 1973; 58: 275-87.

(82) 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.

(83) 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.

(84) Emmanouel DS, Stavropoulos T, Katz AI. Role of the kidney in metabolism of gonadotropins in rats. Am J Physiol 1984; 247: E786-92.

(85) Nisula BC, Blithe DL, Akar A, Lefort G, Wehmann RE. Metabolic fate of human choriogonadotropin. J Steroid Biochem 1989; 33: 733-7.

(86) Lee J, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang S. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions. Clin Pharmacokinet 2010; 295-310.

(87) PUREGON Summary of Product Characteristics. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/puregon. Accessed 18 December 2019.

(88) 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.

(89) 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.

(90) 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: 1757-71.

(91) Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, et al. 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: 967-73.

(92) 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.

(93) 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; 146-9.

(94) American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997; 67: 817-21.

(95) EMA Scientific Consultation. January 2013.

(96) Fujimoto VY, Luke B, Brown MB, Jain T, Armstrong A, Grainger DA, et al. Racial and ethnic disparities in assisted reproductive technology outcomes in the United States. Fertil Steril 2010; 93: 382-90.

(97) Purcell K, Schembri M, Frazier LM, Rall MJ, Shen S, Croughan M, et al. Asian ethnicity is associated with reduced pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. Fertil Steril 2007; 87: 297-302.

(98) 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: 413-9.

(99) Langen ES, Shahine LK, Lamb JD, Lathi RB, Milki AA, Fujimoto VY, et al. Asian ethnicity and poor outcomes after in vitro fertilization blastocyst transfer. Obstet Gynecol 2010; 115: 591-6.

(100) REKOVELLE. Summary of Product Characteristics. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rekovelle-epar-product-information_en.pdf. Accessed 18 December 2019.

(101) Ferring Company Core Datasheet REKOVELLE, version 2.0, 01 December 2017.

(102) Golan A, Ron-El R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. Obstet Gynecol Surv 1989; 44: 430-40.

(103) Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM, et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 2006; 85: 112-20.

(104) Mathur RS, Akande VA, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2000; 73: 901-7

(105) 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: 636-41.

(106) 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: 1634-47.

(107) Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. Hum Reprod Update 2002; 8: 559-77.

(108) Nelson SM. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. Thromb Res 2017; 151: S61-4.

(109) Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-free clinic by segmentation of IVF treatment. Hum Reprod 2011; 26: 2593-7.

(110) Humaidan P, Alsbjerg B. GnRHa trigger or final oocyte maturation: is HCG trigger history? Reprod Biomed Online 2014; 29: 274-80.

(111) 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.

(112) 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.

(113) 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.

(114) 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: 2534-40.

(115) Wadhwa M, Thorpe R. Unwanted immunogenicity: implications for follow-on biologicals. Drug Inf 2007; 41: 1-10.

(116) 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.

(117) Nelson SM, Sun A, Qui L, Xu T, Xue W, Deng Y, et al. 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].

(118) World Health Organization and The World Bank. World report on disability, 2011. Available from: https://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report/en/. Accessed 20 February 2020.

(119) World Health Organization. Infertility disability prevalence, 2004. Available from: https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/infertility_DIS_table.pdf?ua=1. Accessed 20 February 2020.

(120) 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.

(121) European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE ART fact sheet, 18 February 2018.

(122) 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.

(123) 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.

(124) Whelan JG III, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2000; 73: 883-96.

(125) Gelbaya TA. Short and long-term risks to women who conceive through in vitro fertilization. Hum Fertil 2010; 13: 19-27.

(126) Baron KT, Babagbemi KT, Arleo EK, Asrani AV, Troiano RN. Emergent complications of assisted Reproduction: expecting the unexpected. Radio Graphics 2013; 33: 229-44.

(127) 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: 638-42.

(128) Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW, Tasca RJ. Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 2007; 109: 967-77.

(129) ESHRE Capri Workshop Group. Multiple pregnancy gestation. Hum Reprod 2000; 15: 1856-64.

(130) Klemetti R, Sevon T, Gissler M, Hemminki E. Health of children born as a result of in vitro fertilization. Pediatrics 2006; 118: 1819-27.

(131) 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.

(132) Winter E, Wang J, Davies MJ, Norman R. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. Hum Reprod 2002; 17: 3220–3.

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

(134) Stewart JA, Hamilton PJ, Murdoch AP. Thromboembolic disease associated with ovarian stimulation and assisted conception techniques. Hum Reprod 1997; 12: 2167-73.

(135) Chan WS, Dixon ME. The 'ART' of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. Thromb Res 2008; 121: 713–26.

(136) 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.

(137) Mor YS, Schenker JG. Ovarian Hyperstimulation Syndrome and Thrombotic Events. Am J Reprod Immunol 2014; 72: 541-8.

(138) Hansen AT, Kesemodel US, Juul S, Hvas AM. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. Hum Reprod 2014: 29: 611-7.

(139) Grandone E, Villani M. Assisted reproductive technologies and thrombosis. Thromb Res 2015; 135: 44-5.

(140) 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: 260-4.

(141) 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.

(142) Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer-a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2013; 19: 105-23.

(143) Wen J, Jiang J, Ding C, Dai J, Liu Y, Xia Y, et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. Fertil Steril 2012; 97: 1331-7.

(144) 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: 330-53.

(145) Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. BMJ 2006; 333: 679-83.

(146) 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: 360-6.

(147) 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: 2177-85.

(148) 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: 119-26.