2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

目次

2.7.1.1. 背景及び概観 5
2.7.1.1.1. 製剤開発 5
2.7.1.1.1.1. 製剤及び原薬の分析法 8
2.7.1.1.1.2. 生物薬剤学試験 9
2.7.1.1.2. 生物学的分析法 9
2.7.1.1.2.1. ヒト血清中FSH濃度の定量的測定 9
2.7.1.1.2.2. ヒト尿中FSH濃度の測定 10
2.7.1.1.2.3. ヒト血清中抗ミュラー管ホルモン（AMH）濃度の測定 11
2.7.1.1.2.4. 抗薬物抗体の分析 12
2.7.1.2. 個々の試験結果の要約 14
2.7.1.2.1.1. 海外第I相試験000020（絶対バイオアベイラビリティ） 14
2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.1.4. 付録 16
2.7.1.5. 参考文献 20

表の目次

表 2.7.1.1-1 臨床試験で用いた本剤の製剤組成、一次包装及び表示充てん量 7
表 2.7.1.1-2 臨床試験において本剤の投与に用いた投与デバイス 8
表 2.7.1.1-3 生物薬剤学試験 9
表 2.7.1.1-4 ヒト血清中 FSH 濃度測定の分析精度-第I相試験 10
表 2.7.1.1-5 ヒト血清中 FSH 濃度測定の分析精度の測定結果-第II相及び第III相試験 10
表 2.7.1.1-6 AMH 測定法の比較（第II相及び第III相試験） 11
表 2.7.1.2-1 本剤及びゴナールエフの絶対バイオアベイラビリティの比較 14
表 2.7.1.4-1 生物分析法の概要 16
表 2.7.1.4-2 バイオアベイラビリティ試験の要約 19

図の目次

図 2.7.1.1-1 本剤の免疫原性試験の戦略 13

略号

AMH	anti-Müllerian Hormone	抗ミュラー管ホルモン
ANOVA	Analysis of Variance	分散分析
CV	Coefficient of Variation	変動係数
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	酵素免疫測定法
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 の頭字語（略語）
ESTHER-2	Acronym for Overseas Phase 3 Trial 000071	海外第Ⅲ相試験 000071 の頭字語（略語）
FSH	Follicle-Stimulating Hormone	卵胞刺激ホルモン
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
hCG	Human Chorionic Gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児腎臓細胞
LH	Luteinising Hormone	黄体形成ホルモン
NAb	Neutralising Antibody	中和抗体
rFSH	Recombinant Follicle-Stimulating Hormone	遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン
TSH	Thyroid Stimulating Hormone	甲状腺刺激ホルモン
ICSI	Intracytoplasmic Sperm Injection	卵細胞質内精子注入法
IU	International Unit	国際単位
IV	Intravenous(Ly)	静脈内
IVF	*in vitro* Fertilisation	体外受精
Ph. Eur.	European Pharmacopeia	欧州薬局方
QC	Quality Control	品質管理
SC	Subcutaneous(ly)	皮下
SEC	Size Exclusion Chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方
WHO	World Health Organization	世界保健機関

薬物動態パラメータ

AUC	area under the concentration-time 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
AUC_{τ}	area under the concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔における濃度時間曲線下面積
AUC_t	area under the concentration-time curve from the last dose up to time t, where t was the last time point at which the concentration was above the lower limit of quantification	薬剤投与から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 t は定量下限を上回る濃度が得られた最終時点とした
CL	total systemic clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum concentration observed	最高濃度
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ
K_a	first-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
IC_{50}	time it takes to suppress endogenous FSH by 50%	内因性 FSH 濃度の 50%抑制に要する時間
$t_{1/2}$	terminal half-life	消失半減期
t_{max}	time of Cmax	最高濃度到達時間
V/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V_{ss}	distribution volume at steady state	定常状態における分布容積
V_z	distribution volume associated with the terminal phase	消失相における分布容積

2.7.1.1. 背景及び概観

卵胞刺激ホルモン（FSH）は、α鎖とβ鎖の2つのポリペプチド鎖が非共有結合したヘテロ二量体糖タンパク質であり、脳下垂体前葉で産生され、男女の生殖機能にとって重要なホルモンである。FSHは、女性では卵胞の発育と成熟を促し、男性では精子形成を促進する。遺伝子組換えヒトFSH（rFSH）製剤は、1990年代中盤に導入されて以降、不妊症の治療に広く用いられている。

FE 999049（以下、本剤）は、体外受精（IVF）又は卵細胞質内精子注入（ICSI）などの生殖補助医療を受ける女性の複数卵胞発育を目的に、「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を予定効能・効果として開発された、ホリトロピン　デルタ（以下、本薬）を着脱不可能なシリンジに充てんした一体型のペン型注入器である。本薬は、ヒト由来宿主細胞株（ヒト胚性網膜芽細胞）由来である。一方、既存の市販rFSH製剤はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株由来である。本剤のアミノ酸配列は、内因性ヒトFSH及び既存のCHO由来rFSH製剤の配列と同一であるが、遺伝子組換えタンパク質の糖鎖プロファイルは発現する細胞株と細胞培養条件に依存し、CHO由来rFSH製剤は2,3位結合のシアル酸のみを有するのに対し、本剤はα2,3位結合及びα2,6位結合のシアル酸を有する特徴を持つ［3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics］。

臨床試験プログラムにおける治験薬の原薬製造は[redacted]社（イスラエル）が行い、治験薬は、本薬の等張滅菌注射溶液として自己注射用のバイアル若しくはカートリッジに充てんした。注射液は、[redacted]（ドイツ）が製造した。

国内及び海外で実施した各臨床試験において、FSH、抗FSH抗体、及び抗ミュラー管ホルモン（AMH）を測定した。血清AMH値は卵胞プールを反映し、卵巣予備能のマーカー及びゴナドトロピン療法に対する卵巣反応の予測因子である(1)。血清中FSHは全ての臨床試験で測定し、抗FSH抗体についても国内第Ⅲ相試験000273を除く全ての臨床試験で測定した。血清AMH値は、国内第Ⅱ相試験000124及び海外第Ⅱ相試験000009の被験者集団の割付の層別因子として用い、国内第Ⅲ相試験000273及び海外第Ⅲ相試験ESTHER-1（000004）では個別化用量の決定因子として測定した。

各臨床試験で用いた分析法、バリデーション結果及び生物分析報告書の概要を表2.7.1.4-1に示す。

海外で実施したバイオアベイラビリティを検討した海外第Ⅰ相試験000020では、非日本人の健康女性を対象に、本剤を単回静脈内（IV）及び皮下（SC）投与し、本薬の最終製剤の絶対バイオアベイラビリティを評価した。

2.7.1.1.1.製剤開発

国内及び海外で実施した臨床試験は、バイアル又はカートリッジに充てんされた本薬の等張滅菌注射剤を用いて行われた。

国内第Ⅰ相試験CS03並びに海外第Ⅰ相試験CS01及びCS02では、本薬をクエン酸緩衝液に溶解したバイアル製剤を用いた。その後、保存剤を含むリン酸緩衝液に溶解したバイアル製剤に変更し、当該製剤を用いて海外第Ⅰ相試験000020及び海外第Ⅱ相試験000009が行われた。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（000071）は、海外第Ⅱ相試験000009試験と製剤組成は同じだが、バイアルではなくカートリッジに充てんした製剤に変更し、国内第Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験ESTHER-1及びESTHER-2は着脱可能なカートリッジを装

着したペン型注入器を、国内第Ⅲ相試験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た。これらの製剤は数日間の複数回の投与のため、表 2.7.1.1-1 に示す保存剤を添加した。

国内及び海外第Ⅰ相試験並びに海外第Ⅱ相試験で用いた製剤は、FSH 生物活性として 600 IU/mL を目標に製造したバッチを用いた。これは、国内第Ⅱ相試験用バッチの本剤のタンパク質濃度 34.5 µg/mL に相当する。その後、規格を FSH 生物活性からタンパク質濃度に変更し、国内第Ⅱ相試験、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験用の製剤は全て本剤のタンパク質濃度として 33.3 µg/mL を目標に製造したバッチを用いた。FSH 生物活性 IU/mL からタンパク濃度 µg/mL への変換の詳細は、［3.2.P.2 Pharmaceutical Development］に示す。また、今までに用いた治験薬の製剤組成の一覧を表 2.7.1.1-1 に示す。

なお、市販予定製剤は、国内第Ⅲ相試験 000273 試験の製剤と同一の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である。

表 2.7.1.1-1　臨床試験で用いた本剤の製剤組成、一次包装及び表示充てん量

	国内第Ⅰ相試験 CS03[a] 海外第Ⅰ相試験 CS01 海外第Ⅰ相試験 CS02	海外第Ⅱ相試験 000009 海外第Ⅰ相試験 000020	国内第Ⅱ相試験 000124 国内第Ⅲ相試験 000273	海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2
原薬	ホリトロピン　デルタ 600 IU/mL	ホリトロピン　デルタ 600 IU/mL （約 34.5 µg/mL）	ホリトロピン　デルタ 33.3 µg/mL	ホリトロピン　デルタ 33.3 µg/mL
界面活性剤	ポリソルベート 20 [redacted] mg/mL	ポリソルベート 20 [redacted] mg/mL	ポリソルベート 20 [redacted] mg/mL	ポリソルベート 20 [redacted] mg/mL
抗酸化剤	L-メチオニン [redacted] mg/mL	L-メチオニン [redacted] mg/mL	L-メチオニン [redacted] mg/mL	L-メチオニン [redacted] mg/mL
保存剤	-	フェノール [redacted] mg/mL	フェノール [redacted] mg/mL	フェノール [redacted] mg/mL
安定化剤／等張剤	塩化ナトリウム [redacted] mg/mL	硫酸ナトリウム [redacted] mg/mL[b]	硫酸ナトリウム [redacted] mg/mL[b]	硫酸ナトリウム [redacted] mg/mL[b]
緩衝液	クエン酸ナトリウム 緩衝液 pH 6.5 [redacted] mM	リン酸ナトリウム 緩衝液 pH 6.5 [redacted] mM	リン酸ナトリウム 緩衝液 pH 6.5 [redacted] mM	リン酸ナトリウム 緩衝液 pH 6.5 [redacted] mM
希釈剤	注射用水	注射用水	注射用水	注射用水
不活性ガス	窒素	窒素	該当せず	該当せず
一次包装 - 製剤				
	2R ガラスバイアル （Type I）	2R ガラスバイアル （Type I）	3 mL ガラスカートリッジ （Type I）	3 mL ガラスカートリッジ （Type I）
表示充てん量				
	1.0 mL	1.0 mL	2.16 mL	1.5 mL

a：国内第Ⅰ相試験 CS03 は、米国で実施したが、主に日本人被験者を対象としており、国内試験に分類した。
b：無水物として計算

表 2.7.1.1-2　臨床試験において本剤の投与に用いた投与デバイス

試験の相 / 地域	試験 ID	投与デバイス		
		シリンジ	再利用可能ペン	充てん済みペン [a]
第 I 相				
国内 [b]	CS03	X		
海外	CS01	X		
海外	CS02	X		
海外	000020	X		
第 II 相				
国内	000124		X	
海外	000009	X		
第 III 相				
国内	000273			X
海外	ESTHER-1		X	
海外	ESTHER-2		X	

a：市販予定の投与デバイスである
b：国内第 I 相試験 CS03 は、米国で実施したが、主に日本人被験者を対象としており、国内試験に分類した。

2.7.1.1.1.1.　製剤及び原薬の分析法

臨床試験で用いた本剤の原薬及び製剤の FSH 生物活性は、*in vivo* での Steelman-Pohley バイオアッセイ法ににより測定した。この測定は、メノトロピンの米国薬局方（USP）第 35 版及びウロフォリトロピンの最新の欧州薬局方（Ph. Eur.）に従って、FSH の世界保健機構（WHO）国際標準品（ヒト、遺伝子組換え、バイオアッセイ用）に対して校正された本剤の自社標準品を用いて行われ、タンパク質含有量から単位重量あたりの FSH の生物活性（IU/mg）を算出した。

本剤の原薬及び製剤のタンパク質含有量は、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）による紫外吸収スペクトル法により測定した。

海外第 I 相試験及び海外第 II 相試験で用いた製剤バッチの出荷規格は、Steelman-Pohley バイオアッセイを用いた生物活性（IU）を用いた［3.2.P.5.4 Batch Analyses］。海外第 II 相試験の製剤バッチ（F 10426）は生物活性（IU）を用いて製造及び出荷されたが、当該試験の用量反応の評価については、同バッチの安定性試験において測定されたタンパク含有量（質量）が用いられた。海外第 II 相試験以降の国内第 II 相試験、国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験の製剤バッチの出荷規格は、タンパク質含有量（質量）とした。

2.7.1.1.1.2.　　生物薬剤学試験

本剤の生物薬剤学試験である海外第 I 相試験 000020 において、本剤の絶対バイオアベイラビリティを評価した。また、ゴナールエフの絶対バイオアベイラビリティと比較した。当該試験の概略を表 2.7.1.1-3 に示す。生物薬剤学試験の要約を表 2.7.1.4-2 に示す。

表 2.7.1.1-3　生物薬剤学試験

	対象	用法・用量	被験者数	資料番号
絶対バイオアベイラビリティ				
海外第 I 相試験 000020	非日本人 健康成人女性	本剤 225 IU 単回静脈内投与及び 450 IU 単回皮下投与 ゴナールエフ 225 IU 単回静脈内投与及び 450 IU 単回皮下投与	50	参考資料 5.3.1.2-1

2.7.1.1.2.生物学的分析法

本剤の生物学的分析に関する分析方法、バリデーション報告書、及び分析報告書の概略は、表 2.7.1.4-1 に示した。

2.7.1.1.2.1.　　ヒト血清中 FSH 濃度の定量的測定

海外第 I 相試験 CS01 及び CS02、国内第 I 相試験 CS03、並びにバイオアベイラビリティを評価した海外第 I 相試験 000020 におけるヒト血清中 FSH 濃度の定量的測定は、電気化学発光法に基づくサンドイッチ免疫測定法により行った。同測定はフェリング社の Bioanalysis 部門が実施した。

ヒト血清中 FSH 濃度の定量下限は 0.075 ng/mL、定量上限は 5.00 ng/mL であった。また、QC 試料の真度は理論値の±10%以内、回帰式から求められた検量線用標準資料の真度は±4%以内、QC 試料の測定間精度は全ての濃度で 10% CV 以下であり、測定法の真度及び精度は良好であった（表 2.7.1.1-4）。

表 2.7.1.1-4　ヒト血清中 FSH 濃度測定の分析精度 - 第 I 相試験

地域	試験 ID	定量範囲 (ng/mL)	QC 試料の真度バイアス (%RE)	QC 試料のアッセイ間精度 (%CV)	逆算した検量線試料の真度 (%RE)
海外	CS01	0.075-5.00	≤±7%	≤10	≤±4%
海外	CS02	0.075-5.00	≤±8%	≤9	≤±2%
国内 [a]	CS03	0.075-5.00	≤±10%	≤6	≤±3%
海外	000020	0.075-5.00	≤±9%	≤7	≤±1%

a：国内第 I 相試験 CS03 は、米国で実施したが、主に日本人被験者を対象としており、国内試験に分類した。
CV：変動係数、QC：精度管理、RE：相対誤差
分析法、バリデーション及び生物分析報告書の一覧を表 2.7.1.4-1 に示す。

国内第Ⅱ相試験 000124、国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅱ相試験 000009、並びに海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 におけるヒト血清中 FSH 濃度の定量的測定は、電気化学発光法に基づくサンドイッチ免疫測定法により市販キット（Immulite 2500 又は Beckman Dxi 800 Access）を用いて行った（表 2.7.1.1-5 及び表 2.7.1.4-1）。

血清中 FSH 濃度の測定は、国内第Ⅱ相試験 000124 及び国内第Ⅲ相試験 000273 では、[redacted]（日本）で、海外第Ⅱ相試験 000009 では、[redacted]（アイルランド）、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では[redacted]（スイス）で実施した。

表 2.7.1.1-5　ヒト血清中 FSH 濃度測定の分析精度の測定結果 - 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

試験の相/対象	試験 ID	定量範囲 (mIU/mL)	QC 試料の測定内精度 (%CV)	QC 試料の測定間精度 (%CV)	QC 試料の真度
第II相					
日本人	000124	0.20-200	3.1-4.3	4.3-5.6	≤±10%
非日本人	000009	1-170	2.9-4.2	4.1-7.9	記載なし
第III相					
日本人	000273	0.20-200	3.1-4.3	4.3-5.6	≤±10%
非日本人	ESTHER-1	0.20-200	3.1-4.3	4.3-5.6	≤±10%
非日本人	ESTHER-2	0.20-200	3.1-4.3	4.3-5.6	≤±10%

CV：変動係数
分析法、バリデーション及び生物分析報告書の一覧を表 2.7.1.4-1 に示す。

2.7.1.1.2.2.　ヒト尿中 FSH 濃度の測定

海外第 I 相試験 000020 におけるヒト尿中 FSH 濃度の測定は、血清中 FSH 濃度の分析法と同一の電気化学発光法に基づくサンドイッチ免疫測定法を用いた。測定法は検証され、測定はフェリング社の Bioanalysis 部門が実施した。

ヒト尿中 FSH 濃度測定法における FSH の定量下限は 0.300 ng/mL、定量上限は 10.0 ng/mL であった。また QC 試料の真度は理論値の±8%以内、回帰式から求められた検量線用標準試料の真度は±2%以

内、QC 試料の測定間精度は全ての濃度で 5% CV 以下であり、測定法の真度及び精度は良好であった。

2.7.1.1.2.3.　　ヒト血清中抗ミュラー管ホルモン（AMH）濃度の測定

海外第II相試験 000009 での AMH 濃度の測定は、Beckman-Coulter 社の Gen II酵素免疫測定法により行った。同測定方法は AMH を標的とする 2 つの抗体を用いた定量的サンドイッチ法の原理を採用した、酵素増幅法による 2 部位免疫測定法である（表 2.7.1.4-1）。全ての分析は [redacted]（アイルランド）で行われ、測定範囲は 0.57～161 pmol/L（0.08～22.5 ng/mL）であり、定量下限は 0.16 ng/mL であった。

海外第Ⅲ相試験開始前に、血清中 AMH 濃度の測定に利用可能であった市販の Elecsys®AMH 免疫測定法（Roche Diagnostics 社）及び Gen II 酵素免疫測定法（Beckman-Coulter 社）を評価した。これらの測定法は基本的には類似していたが、測定形式が根本的に異なった。Elecsys®AMH 免疫測定法は、測定精度と真度が高く、自動測定が可能であったが、Gen II 酵素免疫測定法は、性能が低く、完全な自動測定が不可能であった。したがって、Elecsys®AMH 免疫測定法は性能及び使用の容易性の点で優れていた。

上述の評価に基づき、国内第Ⅱ相試験 000124、国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 での血清中 AMH 濃度の測定には、電気化学発光法に基づく Roche Diagnostics 社の Elecsys® AMH 免疫測定法を用いた。本測定法は AMH を標的とする 2 つの抗体を用いた定量的サンドイッチ法の原理を採用した、電気化学発光法に基づく免疫測定法である（表 2.7.1.4-1）。測定範囲は 0.071～164.2 pmol/L（0.01～23 ng/mL）であり、定量下限は 0.21 pmol/L であった。

Gen Ⅱ酵素免疫測定法及び Elecsys® AMH 免疫測定法については、海外第Ⅱ相試験 000009 の同じ検体を用いて両 AMH 測定法の比較を行った。その結果、測定法間で、測定した血清中 AMH 濃度は類似しており、算出したパラメータも同程度であった［添付資料 5.3.5.3-6］。

AMH 測定法の比較を表 2.7.1.1-6 に示した。

表 2.7.1.1-6　AMH 測定法の比較（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）

	海外第Ⅱ相試験 000009	国内第Ⅱ相試験 000124、国内第Ⅲ相試験 000273 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2
AMH アッセイ名称	Beckman Coulter Gen II 酵素免疫測定法 [a]	Elecsys® AMH 免疫学的測定法
AMH アッセイ原理	酵素的増幅法 2 部位免疫測定法／ 定量的サンドイッチ免疫測定法	電気化学発光免疫測定法／ 定量的サンドイッチ免疫測定法
測定範囲	0.57～161 pmol/L （0.08～22.5 ng/mL）	0.071～164.2 pmol/L （0.01～23 ng/mL）

a：Elecsys® AMH 免疫測定法により海外第Ⅱ相試験 000009 の検体を測定し、Beckman Coulter Gen II 酵素免疫測定法及び Elecsys® AMH 免疫学的測定法の比較及びバリデーションを実施した。

2.7.1.1.2.4.　抗薬物抗体の分析

本剤の免疫原性評価の詳細は［添付資料 5.3.5.3-2］に記載した。海外第Ⅰ相試験 CS01、CS02 及び 000020、海外第Ⅱ相試験 000009、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 並びに国内第Ⅰ相試験 CS03 及び国内第Ⅱ相試験 000124 において、本剤の単回及び反復投与時、若しくは IVF/ICSI を受ける女性における反復調節卵巣刺激周期の本剤の免疫原性について、本剤の皮下投与前、最終投与後 7～10 日及び 21～28 日時点で採取した血清検体を用いて[I]、抗 FSH 抗体の有無を評価した。また、国内第Ⅱ相試験、海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験では、内因性 FSH に対する検体の交差反応性及び中和活性を評価した。

2.7.1.1.2.4.1　半定量的測定

国内第Ⅰ相試験 CS03 並びに海外第Ⅰ相試験 CS01 及び CS02 では、電気化学発光法による半定量的抗薬物抗体免疫測定法（表 2.7.1.4-1）により抗 FSH 抗体を測定した。本測定法はスクリーニング試験と確認試験の 2 段階から構成され（図 2.7.1.1-1）、スクリーニング試験で陽性が確認された試料についてのみ確認試験を行った。確認試験で陽性と判定された試料は、ウサギ抗ヒト FSH 免疫グロブリン G（IgG）を標準品かつ陽性対象として用い、抗 FSH 抗体濃度を半定量した。スクリーニングアッセイの感度は 25 ng/mL であり、半定量範囲は 39.8～5100 ng ウサギ抗ヒト FSH IgG/mL 血清であった。

2.7.1.1.2.4.2　免疫原性試験

国内第Ⅱ相試験 000124 並びに海外試験 000009、000020、ESTHER-1 及び ESTHER-2 では、抗 FSH 抗体と中和抗体を測定した。抗 FSH 抗体測定法は、電気化学発光法によるブリッジング免疫測定法であり、免疫原性は段階的方法にて評価した。相対感度は 30 ng ウサギ抗ヒト FSH IgG/mL 血清であった。中和抗体測定法はセルベースドアッセイであり、その相対感度は、海外試験 000009 及び 000020 では 300 ng マウス抗ヒト FSH IgG/mL 血清であり、最適化及び再バリデーションを行った後の国内第Ⅱ相試験 000124 並びに海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では、143 ng マウス抗ヒト FSH IgG/mL 血清であった（図 2.7.1.1-1）。測定判定基準及び測定に関する詳細については表 2.7.1.4-1 に示す。

[I]国内第Ⅱ相試験 000124 では、rFSH の初回投与前、最終投与後 8～10 日及び 21～28 日時点で血清検体を採取した。

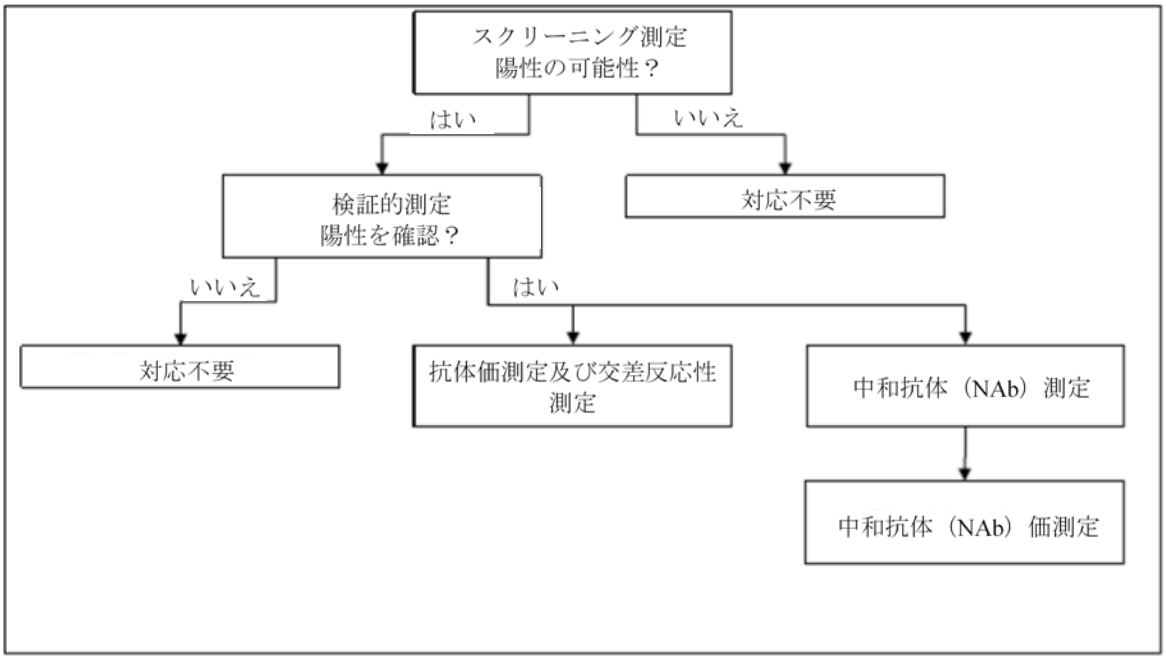


図 2.7.1.1-1　本剤の免疫原性試験の戦略

2.7.1.2. 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1.1.　海外第Ⅰ相試験 000020（絶対バイオアベイラビリティ）

海外第Ⅰ相試験 000020［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1］は非盲検、無作為化、並行群間試験であり、年齢 21～35 歳の非日本人の健康女性を対象に、本剤〔第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で用いた製剤（表 2.7.1.1-1）〕及びホリトロピン アルファ（ゴナールエフ）の薬物動態特性及び絶対バイオアベイラビリティを検討した。試験中の内因性 FSH 濃度が安定して低値となるように、被験者は試験登録前 3 ヵ月間以上、配合経口避妊薬を使用した。さらに、本試験に組入れられた被験者は、ノルゲストレル／エチニルエストラジオールを含有する高用量配合経口避妊薬を試験期間を通し連続して服用した。各被験者に本剤 225 IU 又はゴナールエフ 225 IU のいずれかを静脈内投与し、その約 2 週後に同一薬剤 450 IU を皮下投与した。本試験には、各投与群 25 例を組入れた。

本剤及びゴナールエフの絶対バイオアベイラビリティの比較を表 2.7.1.2-1 に示す。

絶対バイオアベイラビリティの幾何平均（%CV）は本剤で 64.2%（23.61%）、ゴナールエフで 60.3%（31.24%）であり、本剤の絶対バイオアベイラビリティのゴナールエフに対する比は 1.06〔90%CI（0.93, 1.22）〕であった〔分散分析（ANOVA）〕。

表 2.7.1.2-1　本剤及びゴナールエフの絶対バイオアベイラビリティの比較

	FE 999049			ゴナールエフ			比 FE 999049/ゴナールエフ	
	N	推定値	95%CI	N	推定値	95%CI	推定	90%CI
ベースライン値で補正したバイオアベイラビリティ (%)	24	64.2	(57.3,71.9)	24	60.3	(53.9,67.6)	1.06	(0.93,1.22)

比及び信頼区間は ANOVA を用いて推定し、固定効果として投与群を含めた。推定値は、モデルの最小二乗推定値である。
［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 EoT Table 12］から引用

2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4. 付録

表 2.7.1.4-1　生物分析法の概要

試験 ID	分析法	バリデーション報告書	生物分析報告書
CS01	ANA-DCB-0064：電気化学発光法（ECL）に基づく免疫測定法を用いたヒト血清中の rFSH の定量 CS01 A10, 10456v1	CS01 A10, 10457v1	CS01 A13, 10910 v1
CS01	ANA-DCB-0068：免疫測定法を用いたヒト血清中の抗ヒト FSH 抗体の測定 CS01 A10, 979v2	CS01 A10, 987v2	CS01 A13, 11098v2
CS02	ANA-DCB-0064：電気化学発光法（ECL）に基づく免疫測定法を用いたヒト血清中の rFSH の定量 CS02 A10,10456v2 CS02 A10,10456v3	CS02 A10, 10457v1 CS02 A10, 12268v1	CS02 A13, 12299v1
CS02	ANA-DCB-0068：電気化学発光法（ECL）に基づく免疫測定法を用いた抗ヒト FSH 抗体の測定 CS02 A10, 979v4	CS02 A10, 987v2	CS02 A13, 12545v1
CS03	ANA-DCB-0064：電気化学発光法（ECL）に基づく免疫測定法を用いたヒト血清中の rFSH の定量 CS03 A10, 10456v4	CS03 A10, 10457v1 CS03 A10, 12268v1	CS03 A13, 13216v1
CS03	ANA-DCB-0068：電気化学発光法（ECL）に基づく免疫測定法を用いたヒト血清中の抗ヒト FSH 抗体の測定 CS03 A10, 979v4	CS03 A10, 987v2	CS03 A13, 13238v1
000020	ANA-DCB-0064：電気化学発光法（ECL）に基づく免疫測定法を用いたヒト血清中のヒト FSH の定量 000020 A10, 10456v6	000020 A10, 10457v1 000020 A10, 12268v1 000020 A10, 14922v1	000020 A13, 15096v1
000020	ANA-DCB-0094：電気化学発光法（ECL）に基づくスクリーニング試験、確認試験及び抗体価免疫測定を含むヒト血清中の抗ヒト FSH 抗体の測定 000020 A10, 13781v2	000020 A10, 14031v1	000020 A13, 15019v1
000020	ANA-DCB-0103：電気化学発光法（ECL）に基づく免疫測定法を用いたヒト尿中 FE 999049 の定量	000020 A10, 14923v1	000020 A13, 14995v1

試験 ID	分析法	バリデーション報告書	生物分析報告書
	000020 A10, 14207v2		
000009	Immulite 2500 FSH：FE 999049 000009‐FSH 測定法の説明 000009 A10, 18323v1, FSH	NA	NA
000009	ANA-DCB-0094：電気化学発光法（ECL）に基づくスクリーニング試験、確認試験及び抗体価免疫測定を含むヒト血清中の抗ヒト FSH 抗体の測定 000009 A10, 13781v2	000009 A10, 14031v1	000009 A13, 14270v1 000009 A13, 14582v1
000009	ANA-DCB-0096：FSH-R を安定的に形質導入した HEK 293 細胞を用いた抗ヒト rFSH 中和抗体の測定 000009 A10, 14151v2	000009 A10, 14458v1	000009 A13, 15165v1
000009	Beckman-Coulter AMH Gen Ⅱ ELISA：FE 999049 000009 - AMH 測定法の説明 000009 A10, 18323v1, AMH	NA	NA
ESTHER-1 ESTHER-2	卵胞刺激ホルモン（FSH） ESTHER-1 A10, 18885v1 ESTHER-2 A10, 19199v1	NA	NA
ESTHER-1 ESTHER-2	IC-13-031：MesoScale Discovery（MSD）Platformを用いたヒト血清中の抗FE999049抗体の検出 ESTHER-1/ESTHER-2 A10, 19092v2	ESTHER-1/ESTHER-2 A10, 18727v1	ESTHER-1 A13, 18916v1 ESTHER-2 A13, 18919v1
ESTHER-1 ESTHER-2	AP POT-13-012：ヒト血清中のrFSH に対する中和抗体の検出 ESTHER-1/ESTHER-2 A10, 18856v3	ESTHER-1/ESTHER-2 A10, 18677v2 ESTHER-1/ESTHER-2 A10, 18867v2	ESTHER-1 A13, 18892v2 ESTHER-2 A13, 18893v2
ESTHER-1 ESTHER-2	Elecsys AMH 免疫測定法 ESTHER-1 A10, 18885v1 ESTHER-2 A10, 19199v1	ESTHER-1/ESTHER-2 A13, 18845v1	ESTHER-1/ESTHER-2 A13, 18845v1
000124	卵胞刺激ホルモン（FSH） 000124 1.10, 20085v3	NA	NA
000124	IC-14-048 V1、V2 及び V3：MesoScale Discovery（MSD）Platform を用いた日本人のヒト血清中の抗 FE999049 抗体の検出法 000124 1.10, 23644v1	000124 1.10, 18727v2	000124 1.10, 19722v1

試験 ID	分析法	バリデーション報告書	生物分析報告書
000124	AP POT-13-012 V1 及び V3：ヒト血清中の rFSH に対する中和抗体の検出 000124 1.10, 23644v1	000124 1.10, 18677v2 000124 1.10, 18867v2 000124 1.10, 19930v1	000124, 1.10, 19741v2
000124	Elecsys AMH 免疫測定法 000124 1.10, 20085v3	NA	NA
000273	卵胞刺激ホルモン（FSH） 000273 1.10, 20085v2	NA	NA
000273	Elecsys AMH 免疫測定法 000273 1.10, 20085v2	NA	NA

表 2.7.1.4-2　バイオアベイラビリティ試験の要約

実施地域	試験番号 開発相	試験目的	試験デザイン	投与方法	用量	被験者数	対象被験者 年齢 (平均、範囲)	パラメータ [a]					
								AUC (h·mIU/mL)	AUC_t (h·mIU/mL)	C_{max} (mIU/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	資料番号 資料区分
海外	000020 第Ⅰ相	FE 999049 及びゴナールエフの絶対バイオアベイラビリティ及び薬物動態の評価	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 IV	225 IU	25	非日本人 健康女性 28 (21-35)	744.1 (20.3)	684.0 (20.6)	60.8 (17.9)		23.7	5.3.1.2-1 参考
				FE 999049 SC	450 IU	25		1014.2 (29.4)	892.2 (32.1)	11.7 (36.5)	24.0 (8.0-48.0)	38.2	
				ゴナールエフ IV	225 IU	25		528.8 (22.0)	487.4 (20.8)	66.0 (17.0)		18.2	
				ゴナールエフ SC	450 IU	24		656.6 (31.0)	585.4 (33.0)	9.2 (33.8)	20.0 (8.0-48.0)	32.5	

a： AUC_{inf}、AUC_t及びC_{max}は、幾何平均（%CV）、t_{max}は中央値（範囲）、$t_{1/2}$は調和平均である。
［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 Table 7-2, Table 9-1］から引用

2.7.1.5. 参考文献

(1) 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.

2.7.2 臨床薬理の概要

目次

2.7.2.1　背景及び概観 7
2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた試験 7
2.7.2.1.2　臨床薬理試験 7
2.7.2.1.3　母集団薬物動態／薬力学解析 9
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.2.2.1　健康被験者を対象とした試験 10
2.7.2.2.1.1　国内第I相試験CS03（用量漸増試験） 10
2.7.2.2.1.2　海外第I相試験CS01（用量漸増試験） 12
2.7.2.2.1.3　海外第I相試験CS02（反復投与試験） 12
2.7.2.2.1.4　海外第I相試験000020（絶対バイオアベイラビリティ） 15
2.7.2.2.2　IVF/ICSIを受ける女性を対象とした試験 16
2.7.2.2.2.1　国内第II相試験000124（用量反応試験） 16
2.7.2.2.2.2　海外第II相試験000009（用量反応試験） 24
2.7.2.2.3　母集団薬物動態／薬力学解析 31
2.7.2.2.3.1　緒言 31
2.7.2.2.3.2　母集団薬物動態／薬力学モデルの構築 31
2.7.2.2.3.3　非日本人母集団薬物動態解析（海外第II相試験000009） 34
2.7.2.2.3.4　採卵数における非日本人薬力学解析（海外第II相試験000009） 37
2.7.2.2.3.5　非日本人母集団薬物動態解析（海外第III相試験ESTHER-1） 40
2.7.2.2.3.6　日本人母集団薬物動態解析（国内第II相試験000124） 44
2.7.2.2.3.7　採卵数における日本人薬力学解析（国内第II相試験000124） 46
2.7.2.2.3.8　日本人母集団薬物動態解析（国内第III相試験000273） 47
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 50
2.7.2.3.1　日本人及び非日本人データの比較 50
2.7.2.3.1.1　薬物動態 50
2.7.2.3.1.2　薬力学 52
2.7.2.3.2　日本人及び非日本人データのモデルに基づく比較 52
2.7.2.3.2.1　薬物動態 52
2.7.2.3.2.2　薬力学 54
2.7.2.4　特別な試験 55
2.7.2.4.1　Thorough QT/QTc試験 55
2.7.2.4.2　薬物相互作用 55
2.7.2.4.3　腎及び肝機能障害 56
2.7.2.5　付録 56
2.7.2.6　参考文献 61

表の目次

表 2.7.2.1-1　FE 999049 臨床薬理試験の概要 8
表 2.7.2.1-2　本剤の薬物動態／薬力学モデル 9

表 2.7.2.1-3　国内第III相試験 000273 で用いた個別化用量 10
表 2.7.2.2-1　日本人及び白人の健康女性に本剤単回皮下投与後の薬物動態パラメータ （国内第I相試験 CS03） 11
表 2.7.2.2-2　本剤単回皮下投与後の薬物動態パラメータ：海外第I相試験 CS01 12
表 2.7.2.2-3　本剤 225 IU 及びゴナールエフ 225 IU を 7 日間反復皮下投与後の薬物動態パラメータ： 海外第I相試験 CS02 13
表 2.7.2.2-4　本剤及びゴナールエフ単回静脈内投与又は皮下投与後の薬物動態パラメータ： 海外第I相試験 000020 16
表 2.7.2.2-5　卵胞の容積：国内第II相試験 000124（FAS） 19
表 2.7.2.2-6　採卵数：国内第II相試験 000124（FAS） 21
表 2.7.2.2-7　受精卵数及び 5 日目胚盤胞数：国内第II相試験 000124（FAS） 22
表 2.7.2.2-8　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 23
表 2.7.2.2-9　卵胞容積：海外第II相試験 000009（mITT 解析対象集団） 26
表 2.7.2.2-10　採卵数：海外第II相試験 000009（mITT 解析対象集団） 28
表 2.7.2.2-11　受精卵数及び 5 日目胚盤胞数：海外第II相試験 000009（mITT 解析対象集団） 30
表 2.7.2.2-12　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 31
表 2.7.2.2-13　母集団薬物動態モデル構造の比較 33
表 2.7.2.2-14　母集団薬物動態解析モデルのパラメータ推定値：海外第II相試験 000009 36
表 2.7.2.2-15　採卵数における用量反応モデルのパラメータ推定値：海外第II相試験 000009 38
表 2.7.2.2-16　薬物動態モデルによるパラメータ推定値：海外第III相試験 ESTHER-1 41
表 2.7.2.2-17　薬物動態モデルによるパラメータ推定値：国内第II相試験 000124 45
表 2.7.2.2-18　採卵数における用量反応最終モデルによるパラメータ推定値 47
表 2.7.2.2-19　母集団薬物動態モデルによるパラメータ推定値：国内第III相試験 000273 48
表 2.7.2.3-1　日本人女性及び非日本人女性における本剤 450 IU 皮下投与後の薬物動態パラメータの比較 50
表 2.7.2.3-2　本剤反復投与後の CL/F の試験間の比較 53
表 2.7.2.5-1　薬物動態試験の要約 57
表 2.7.2.5-2　刺激期間中の血清中 FSH 濃度：国内第II相試験 000124 60
表 2.7.2.5-3　刺激期間中の血清中 FSH 濃度：海外第II相試験 000009 60

図の目次

図 2.7.2.2-1　平均血清中 FSH 濃度の経時変化（ベースライン値補正）：国内第I相試験 CS03 11
図 2.7.2.2-2　非日本人健康女性に本剤又はゴナールエフ反復投与時の血清中 FSH 濃度： 海外第I相試験 CS02 13
図 2.7.2.2-3　本剤又はゴナールエフ反復投与時の血清中インヒビン B 濃度（上図）及び血清中エストラジオール濃度（下図）：海外第I相試験 CS02 14
図 2.7.2.2-4　反復投与後の卵胞発育：海外第I相試験 CS02 15
図 2.7.2.2-5　投与群別平均血清中 FSH 濃度の経時推移（国内第II相試験 000124） 18
図 2.7.2.2-6　エストラジオール、インヒビン B 及びインヒビン A の投与群別平均血清中濃度の経時推移：国内第II相試験 000124（FAS） 20
図 2.7.2.2-7　本剤群の用量別採卵数（全被験者及び AMH 層別）：国内第II相試験 000124（FAS） 21
図 2.7.2.2-8　投与群別平均血清中 FSH 濃度の経時推移：海外第II相試験 000009 25
図 2.7.2.2-9　刺激期間中のエストラジオール、インヒビン B 及びインヒビン A の投与群別平均血清中濃度：海外第II相試験 000009（mITT 解析対象集団） 27

図 2.7.2.2-10 本剤の用量群別採卵数：海外第II相試験 000009（全被験者、AMH 層別）（mITT 解析対象集団）....28
図 2.7.2.2-11 用量別血清中 FSH 濃度観測値及びモデル推定値の推移：海外第II相試験 000009....35
図 2.7.2.2-12 標準的な AUC に対する個々の AUC と体重：海外第II相試験 000009....37
図 2.7.2.2-13 各 AMH 層における体重調整用量別の採卵数の観測値及びモデル推定値....38
図 2.7.2.2-14 採卵数及び胚盤胞数の関連性：海外第II相試験 000009....39
図 2.7.2.2-15 血清 AMH 値別卵巣反応の分布の推定：海外第II相試験 000009....40
図 2.7.2.2-16 用量別血清中 FSH 濃度観測値及びモデル推定値の推移：海外第III相試験 ESTHER-1....41
図 2.7.2.2-17 母集団薬物動態解析による共変量効果の推定：海外第III相試験 ESTHER-1....43
図 2.7.2.2-18 用量別血清中 FSH 濃度観測値及びモデル推定値の推移：国内第II相試験 000124....44
図 2.7.2.2-19 体重別の標準的な AUC に対する個別の AUC 比：国内第II相試験 000124....45
図 2.7.2.2-20 各 AMH 層における体重調整用量別の採卵数の観測値及びモデル推定値： 国内第II相試験 000124....46
図 2.7.2.2-21 用量別血清中 FSH 濃度観測値及びモデル推定値の推移：国内第III相試験 000273....48
図 2.7.2.2-22 日本人母集団薬物動態解析による共変量効果の推定：国内第III相試験 000273....49
図 2.7.2.3-1 本剤初回投与後の血清中 FSH 濃度推移：国内第III相試験 000273、海外第III相試験 ESTHER-1....51
図 2.7.2.3-2 投与量別採卵数：国内第II相試験 0000124、海外第II相試験 000009....52
図 2.7.2.3-3 体重別（平均値、最小値、最大値）本剤の薬物動態プロファイルの推定： 国内第II相試験 000124、海外第II相試験 000009....53
図 2.7.2.3-4 国内第II相試験 000124 で観察された採卵数、及び海外第II相試験 000009 に基づき予測された血清 AMH 値....54

略号

ALT	alanine transaminase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AMH	anti-Müllerian hormone	抗ミュラー管ホルモン
ANOVA	analysis of variance	分散分析
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
COC	combined oral contraceptive	配合経口避妊薬
CV	coefficient of variation	変動係数
ECG	electrocardiogram	心電図
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
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
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
IV	intravenous(ly)	静脈内投与
IVF	in vitro fertilisation	体外受精
ICSI	intracytoplasmic sperm injection	卵細胞質内精子注入法
LH	luteinising hormone	黄体形成ホルモン
LLQ	lower limit of quantification	定量下限
NCA	non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
rFSH	recombinant follicle-stimulating hormone	遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン
SC	subcutaneous(ly)	皮下投与
SD	standard deviation	標準偏差

薬物動態用語及び定義

AUC	area under the concentration-time 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
AUC_{τ}	area under the concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔における濃度時間曲線下面積
AUC_t	area under the concentration-time curve from the last dose up to time t, where t was the last time point at which the concentration was above the lower limit of quantification	薬剤投与から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 t は定量下限を上回る濃度が得られた最終時点とした
CL	total systemic clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum concentration observed	最高濃度
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ
K_a	first-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
IC_{50}	time it takes to suppress endogenous FSH by 50%	内因性 FSH 濃度の 50%抑制に要する時間
$t_{½}$	terminal half-life	消失半減期
t_{max}	time of Cmax	最高濃度到達時間
V/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V_{ss}	distribution volume at steady state	定常状態における分布容積
V_z	distribution volume associated with the terminal phase	消失相における分布容積

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験は実施していない。

2.7.2.1.2　臨床薬理試験

FE 999049（以下、本剤）の臨床薬理試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示す。国内第 I 相試験 CS03、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 を評価資料とした。国内第 I 相試験 CS03 では健康な日本人及び白人を対象に実施した。国内第Ⅱ相試験 000124 及び海外第Ⅱ相試験 000009 ではそれぞれ日本人及び非日本人の IVF/ICSI を受ける女性を対象に実施した。

その他の海外第 I 相試験（CS01、CS02 及び 000020）は参考資料とした。

表 2.7.2.1-1　FE 999049 臨床薬理試験の概要

区分	相	試験番号/ 資料番号	試験デザイン	投与方法[a]	被験者数	対象
国内試験						
評価	1	CS03[b] 5.3.3.1-1	群内無作為化、プラセボ対照、二重盲検、逐次用量漸増	単回皮下投与 FE 999049: 75, 150, 225, 450 IU プラセボ	計 39 例 FE 999049:29 日本人 23 例 白人 6 例	日本人 及び白人の健康女性 21-35 歳
評価	2	000124 5.3.4.2-1	無作為化、 実薬対照、 並行群間、 評価者盲検、多施設共同	皮下投与 1 日 1 回 最長 16 日間 FE 999049: 6, 9, 12 µg フォリスチム: 150 IU	計 158 例 FE 999049: 117 例	日本人 IVF/ICSI を受ける女性 20-39 歳
海外試験						
参考	1	CS01 5.3.3.1-2	群内無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検、逐次用量漸増	単回皮下投与 FE 999049: 37.5, 75,150, 225, 450 IU プラセボ	計 40 例 FE 999049: 30 例	健康女性 21-35 歳
参考	1	CS02 5.3.4.1-1	無作為化、 実薬対照、 二重盲検、並行群間	皮下投与 1 日 1 回 7 日間 FE 999049: 225 IU ゴナールエフ: 225 IU	計 49 例 FE 999049: 24 例	健康女性 21-39 歳
参考	1	000020 5.3.1.2-1	無作為化、実薬対照、非盲検、並行群間、群内クロスオーバー	単回静脈内投与及び単回皮下投与 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	健康女性 21-35 歳
評価	2	000009 5.3.4.2-3	無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間、多施設共同、国際共同	皮下投与 1 日 1 回 最長 16 日間 FE 999049: 5.2, 6.9, 8.6, 10.3, 12.1 µg ゴナールエフ: 150 IU	計 265 例 FE 999049: 222 例	IVF/ICSI を受ける女性 18-37 歳

a：本剤は全ての第 I 相試験で IU 単位で投与された。海外第 II 相試験では、IU 単位で投与され、遡及的に µg 単位に換算した。
b：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。
国内第 II 相試験以降は、本剤は µg 単位で投与された。
SC：皮下投与、ICSI：卵細胞質内精子注入法、IU：国際単位、IV：静脈内投与、IVF：体外受精

日本人及び白人健康女性を対象に実施した国内第 I 相試験 CS03、非日本人健康女性を対象に実施した海外第 I 相試験 CS01 では、本剤の単回皮下投与時の薬物動態（PK）を検討した。検討した本剤の用量は 37.5～450 IU であった。さらに、非日本人健康女性を対象に実施した海外第 I 相試験 000020 で

は、本剤又はホリトロピン　アルファ（ゴナールエフ、EMD Serono 社、米国）225 IU を単回静脈内投与及び 450 IU を単回皮下投与した際の薬物動態及び絶対バイオアベイラビリティを評価した。

調節卵胞刺激を受ける IVF/ICSI を受ける女性を対象に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、並びに非日本人健康女性を対象に 7 日間投与した海外第Ⅰ相試験 CS02 では、本剤を反復皮下投与した際の薬物動態及び薬力学（PD）を評価した。

2.7.2.1.3　母集団薬物動態／薬力学解析

本剤について構築した薬物動態及び薬力学モデルの概略を表 2.7.2.1-2 に示す。

表 2.7.2.1-2　本剤の薬物動態／薬力学モデル

試験番号 地域	母集団薬物動態モデル	薬力学モデル	資料
第Ⅱ相試験			
000124 国内	血清中 FSH 濃度における体重の影響の探索	FE 999049 用量と採卵数の関係を検討する用量反応モデル	000124 試験母集団薬物動態／薬力学解析 5.3.4.2-2
		FSH 曝露量と採卵数の関係を検討する曝露応答モデル	
000009 海外	血清中 FSH 濃度における体重、腎及び肝機能マーカーの影響の探索	FE 999049 用量と採卵数の関係を検討する用量反応モデル	000009 試験母集団薬物動態／薬力学解析 5.3.4.2-4
		FSH 曝露量と採卵数の関係を検討する曝露応答モデル	
		FE 999049 用量と総卵胞容積、エストラジオール、インヒビン B、インヒビン A との関係を検討する用量反応モデル	
第Ⅲ相試験			
000273 国内	血清中 FSH 濃度における共変量の評価	未実施	000273 試験母集団薬物動態解析 5.3.3.5-1
000004 (ESTHER-1) 海外	血清中 FSH 濃度における共変量の評価	未実施	ESTHER-1 試験母集団薬物動態モデル 5.3.3.5-2

FSH：卵胞刺激ホルモン、PD：薬力学、PK：薬物動態

母集団薬物動態／薬力学解析を用いて、本剤の用法・用量を検討した。用量反応性を検討した海外第Ⅱ相試験 000009 で得られたデータに基づく母集団薬物動態／薬力学解析を行い、血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量を確立した。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1(1)はその個別化用量を用いて実施した。国内においても用量反応性を検討した国内第Ⅱ相試験 000124 で得られたデータに基づく母集団薬物動態／薬力学解析を行い、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で用いた個別化用量の日本人における適切性を評価した。国内第Ⅲ相試験 0000273 も同様に個別化用量を用いて実施した［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1］。

国内第Ⅲ相試験 000273 の用法・用量は、1 日最低用量を 6 μg に設定した点を除き、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で用いた用法・用量と同一であった（表 2.7.2.1-3）。 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。

表 2.7.2.1-3　国内第Ⅲ相試験 000273 で用いた個別化用量

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 (µg/kg) 1 日固定用量	12 µg	0.19	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10

1 日最高用量は 12 µg、最低用量は 6 µg である。血清 AMH 値 <15 pmol/L の 12 µg を除き、全ての用量は µg/kg で示している。血清 AMH 値は 整数に四捨五入されている。.
［000124 試験母集団薬物動態/薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-2 Table 5］から引用

また、母集団薬物動態解析を用いて、FSH 曝露に対する共変量（体重、腎及び肝機能マーカー）の影響を評価した。これらの解析は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び国内第Ⅲ相試験 000273 で得られたデータに基づき行われた。

母集団薬物動態／薬力学解析について、2.7.2.2.3 母集団薬物動態／薬力学解析で詳述した。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

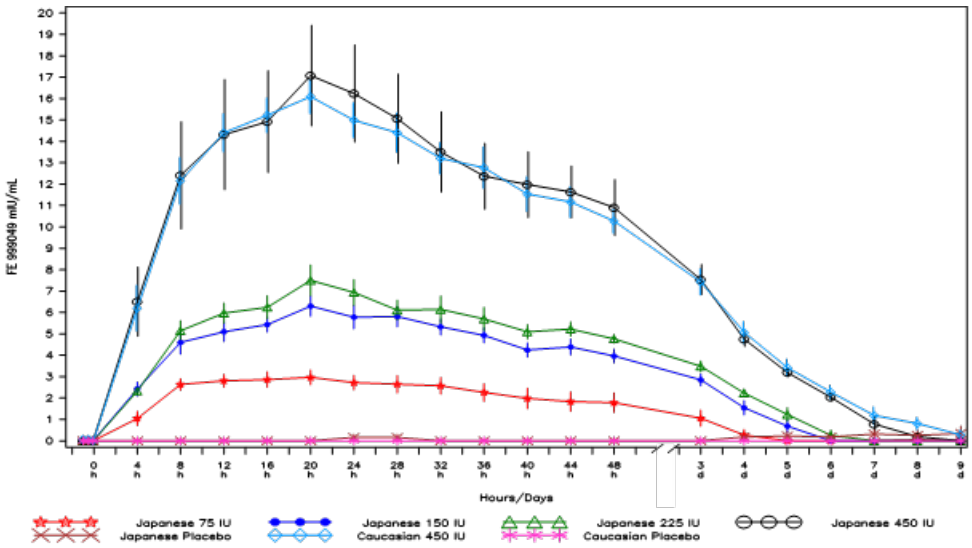
2.7.2.2.1　健康被験者を対象とした試験

2.7.2.2.1.1　国内第 I 相試験 CS03（用量漸増試験）

国内第 I 相試験 CS03 は、健康日本人及び白人女性を対象に本剤を単回皮下投与した際の薬物動態を検討する、群内無作為化、プラセボ対照、二重盲検、逐次用量漸増試験である。試験期間中、内因性 FSH 濃度を低値で安定させるため、ノルゲストレル／エチニルエストラジオールを含有する高用量配合経口避妊薬（OGESTREL 0.5/50, Watson Pharma 社）を本剤投与前に 6 週間投与し、さらに試験期間を通して Day 11 まで継続投与した。投与群は、日本人被験者各群 8 例（実薬群 6 例、プラセボ群 2 例）からなる用量漸増群 4 群、及び白人被験者 8 例（実薬群 6 例、プラセボ群 2 例）からなる単回投与群とした。本剤の用量は 75、150、225 及び 450 IU とした。白人被験者には最高用量の 450 IU のみを投与した。

本剤単回投与後の血清中 FSH 濃度を図 2.7.2.2-1、薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-1 に示す。

本剤投与後、全ての投与群で、血清中 FSH 濃度は投与後約 20 時間で最高濃度に達し、その後緩やかに減少した。



平均血清中 FSH 濃度は、評価時点で全被験者のデータから算出し、定量下限（LLQ）未満の濃度は 0 に設定した。
［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-1］から引用

図 2.7.2.2-1　平均血清中 FSH 濃度の経時変化（ベースライン値補正）：国内第 I 相試験 CS03

表 2.7.2.2-1　日本人及び白人の健康女性に本剤単回皮下投与後の薬物動態パラメータ（国内第 I 相試験 CS03）

薬物動態パラメータ		日本人 75 IU N=6	日本人 150 IU N=6	日本人 225 IU N=5	日本人 450 IU N=6	白人 450 IU N=6
AUC (mIU·h/mL)	Geometric mean (%CV)	197 (43)	446 (21)	546 (17)	1224 (23)	1243 (17)
AUC_t (mIU·h/mL)	Geometric mean (%CV)	140 (45)	365 (25)	461 (21)	1117 (27)	1169 (19)
C_{max} (mIU/mL)	Geometric mean (%CV)	3.1 (24)	6.3 (19)	7.4 (21)	16.5 (34)	16.0 (12)
t_{max} (h)	Median (range)	18 (8-20)	20 (12-24)	20 (20-32)	20 (20-24)	20 (20-20)
$t_{1/2}$ (h)	Harmonic mean	34.1	36.2	40.2	40.8	42.5
CL/F (L/h)	Geometric mean (%CV)	0.38 (42)	0.34 (22)	0.47 (25)	0.37 (25)	0.36 (16)
V_z/F (L)	Geometric mean (%CV)	19.7 (69)	17.7 (18)	27.5 (27)	22.2 (52)	22.4 (15)

薬物動態パラメータはベースライン値補正後、ノンコンパートメント解析により算出した。
CV: 変動係数、N: 被験者数
［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 35］から引用

日本人被験者の薬物動態評価の結果、FSH 曝露量における用量反応関係はほぼ線形であり、用量範囲 75～450 IU の傾きの推定値〔90%信頼区間（CI）〕は、AUC では 1.00〔90%CI（0.84, 1.15）〕、C_{max} では 0.91〔90%CI（0.77, 1.05）〕であった［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 37］。その他の薬物動態パラメータ（t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F）は用量に依存せず、検討した用量範囲内で同程度であった。

本剤 450 IU 投与後の日本人被験者及び白人被験者の FSH 曝露量に大きな差はなく、日本人と白人の比（90% CI）は、AUC では 0.98〔90%CI（0.79, 1.22）〕、C_{max} では 1.03〔90%CI（0.79, 1.35）〕であ

った［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 38］。その他の薬物動態パラメータ（t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F）についても日本人被験者と白人被験者で類似していた。

2.7.2.2.1.2　　海外第 I 相試験 CS01（用量漸増試験）

海外第 I 相試験 CS01 は、非日本人健康女性を対象に本剤単回皮下投与時の薬物動態を検討する群内無作為化、プラセボ対照、二重盲検、逐次用量漸増試験である。試験期間中、内因性 FSH 濃度を低値で安定させるため、被験者は本試験参加前の 3 ヵ月間以上、配合経口避妊薬を使用することとした。さらに、本試験に組入れられた被験者は、ノルゲストレル／エチニルエストラジオールを含有する高用量配合経口避妊薬（OGESTREL 0.5/50, Watson Pharma 社）に切替え、試験期間を通して Day 11 まで継続投与した。本剤の用量を 37.5、75、150、225 及び 450 IU とし、各群 8 例（実薬群 6 例、プラセボ群 2 例）からなる用量漸増群 5 群とした。

海外第 I 相試験で算出した薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-2 に示す。

表 2.7.2.2-2　本剤単回皮下投与後の薬物動態パラメータ：海外第 I 相試験 CS01

薬物動態パラメータ		150 IU[a] N=6	225 IU N=6	450 IU N=6
AUC (mIU·h/mL)	Geometric mean (%CV)	271 (57)	489 (33)	1152 (12)
AUC_t (mIU·h/mL)	Geometric mean (%CV)	201 (64)	421 (34)	1046 (13)
C_{max} (mIU/mL)	Geometric mean (%CV)	3.9 (43)	7.0 (23)	14.4 (22)
t_{max} (h)	Median (range)	20 (8-24)	20 (16-28)	20 (16-24)
$t_{1/2}$ (h)	Harmonic mean	37.1	24.4	43.5
CL/F (L/h)	Geometric mean (%CV)	0.55 (80)	0.46 (51)	0.39 (12)
V_z/F (L)	Geometric mean (%CV)	30.3 (55)	22.2 (38)	24.8 (24)

a：37.5 及び 75 IU 群では、薬物動態パラメータを算出できなかった。
薬物動態パラメータは、ベースライン補正後、ノンコンパートメント解析により算出した。
CV: 変動係数、N: 被験者数
［CS01 試験：添付資料 5.3.3.1-2 Table 34］から引用

150、225 及び 450 IU 群の薬物動態評価の結果（37.5 及び 75 IU 群では、血清中濃度 1 回のみ定量限界を上回った）、FSH 曝露量に関する用量反応関係はほぼ線形であり、傾きの推定値は、AUC では 1.31〔90%CI（0.88, 1.74）〕、C_{max} では 1.16〔90%CI（0.84, 1.49）〕であった［CS01 試験：添付資料 5.3.3.1-2 Table 36］。その他の薬物動態パラメータ（t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F）は用量に依存せず、検討した用量範囲で同程度であった。

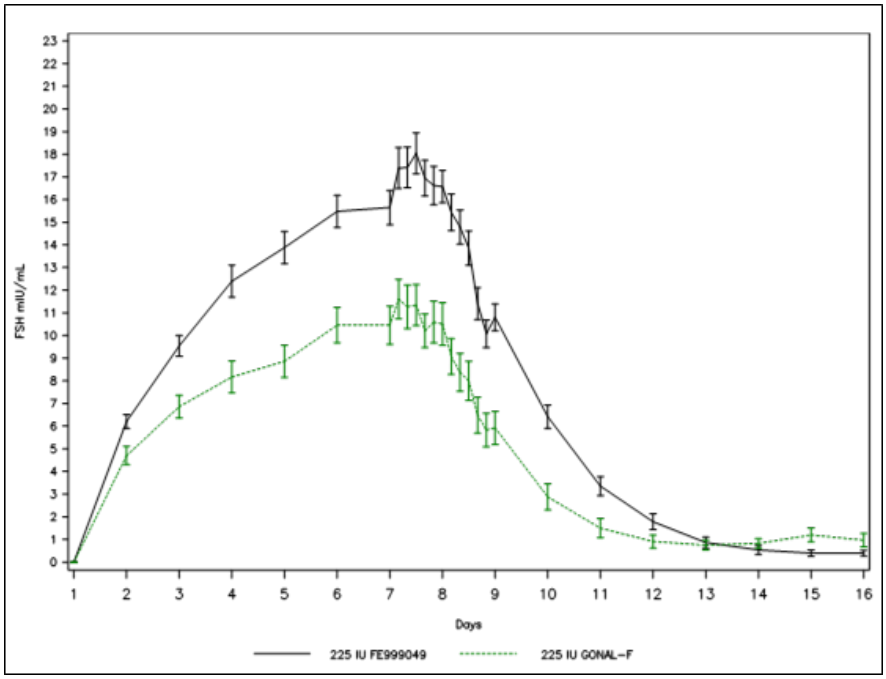
2.7.2.2.1.3　　海外第 I 相試験 CS02（反復投与試験）

海外第 I 相試験 CS02 は、非日本人健康女性を対象に本剤及びゴナールエフ 225 IU を 7 日間連日皮下投与時の薬物動態及び薬力学を検討する無作為化、実薬対照、二重盲検、並行群間試験である。試験期間中、内因性 FSH 濃度を低値で安定させるため、本剤又はゴナールエフの初回投与前に、GnRH アゴニストのリュープロレリン（LUPRON DEPOT, Abbot Laboratories 社）を 2 回投与した。本剤を投与された被験者は 24 例、ゴナールエフを投与された被験者は 25 例であった。

2.7.2.2.1.3.1　　薬物動態

本剤 225 IU 又はゴナールエフ 225 IU を 7 日間連日投与した際の血清中 FSH 濃度を図 2.7.2.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-3 に示す。

本剤又はゴナールエフを 225 IU を 7 日間投与後、各投与直前に測定した血清中 FSH 濃度は増加し、Day 6～7 に定常状態に達した。各評価時点で、本剤投与後の血清中 FSH トラフ濃度は、ゴナールエフ投与後と比較して高かった。



データは平均値± 標準偏差（SD）、ベースライン補正である。
［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 Figure 9-1］から引用

図 2.7.2.2-2　非日本人健康女性に本剤又はゴナールエフ反復投与時の血清中 FSH 濃度：海外第 I 相試験 CS02

表 2.7.2.2-3　本剤 225 IU 及びゴナールエフ 225 IU を 7 日間反復皮下投与後の薬物動態パラメータ：海外第 I 相試験 CS02

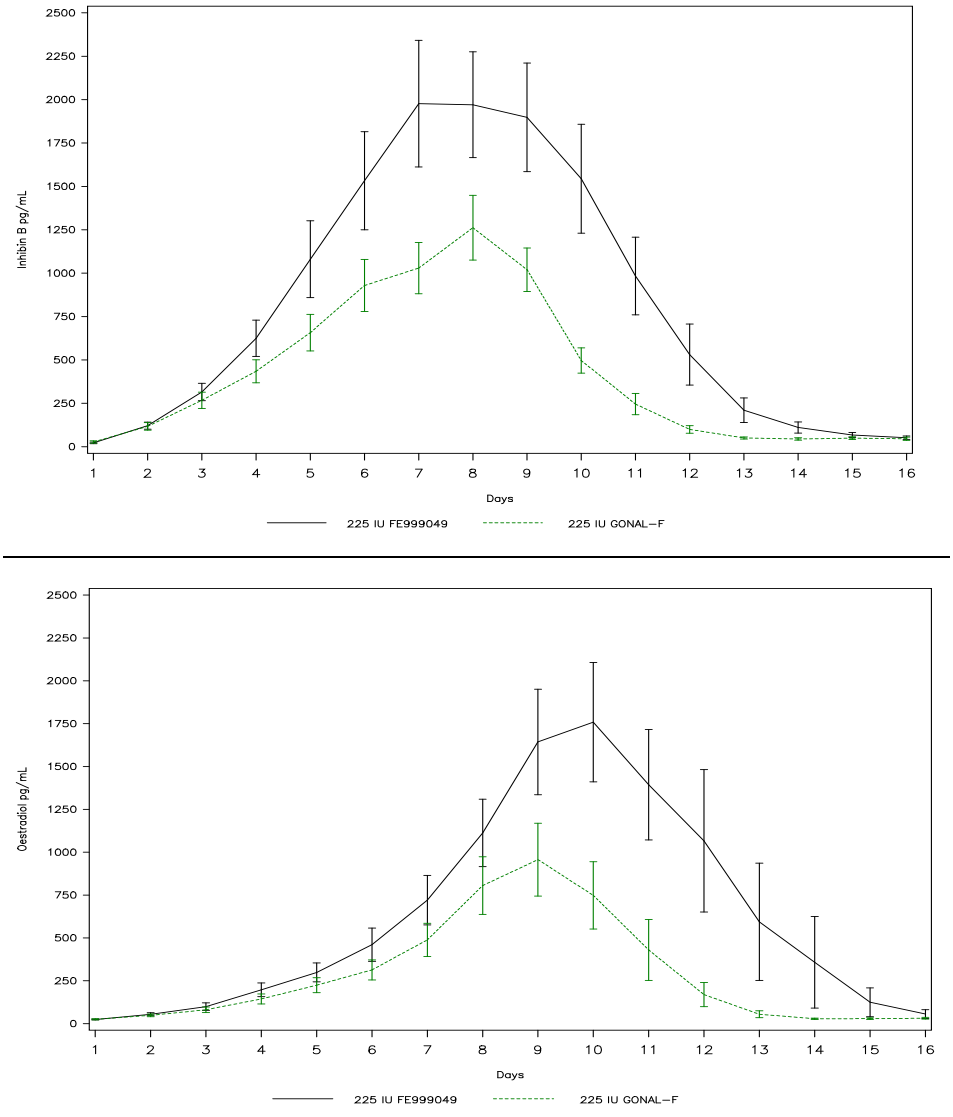
薬物動態パラメータ		FE 999049 N=24	ゴナールエフ N=24
AUC_{τ} (mIU·h/mL)	Geometric mean (%CV)	400 (23)	245 (38)
AUC_{inf} (mIU·h/mL)	Geometric mean (%CV)	1171 (32)	674 (58)
C_{max} (mIU/mL)	Geometric mean (%CV)	18.8 (23)	11.7 (36)
t_{max} (h) (after the last dose)	Median (range)	10 (0-24)	6 (0-24)
$t_{1/2}$ (h)	Harmonic mean	27.8	18.0
CL/F (L/h)	Geometric mean (%CV)	0.56 (22)	0.92 (41)
V_z/F (L)	Geometric mean (%CV)	23.4 (28)	27.8 (44)

薬物動態パラメータはベースライン補正後ノンコンパートメント解析により算出した。
CV: 変動係数、N: 被験者数
［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 Table 9-1］から引用

本剤投与後の FSH 曝露量は、同一用量（IU）のゴナールエフ投与後の曝露量よりも有意に大きく、その比は AUC では 1.74〔90%CI（1.37, 2.21）〕、C_{max} では 1.60〔90%CI（1.38, 1.86）〕であった［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 Table 9-2］。本剤の CL/F はゴナールエフより低く、$t_{1/2}$ は長かった。V_z/F は両群で同程度であった。

2.7.2.2.1.3.2　　薬力学

本剤 225 IU 又はゴナールエフ 225 IU を 7 日間連日投与した際の投与中及び投与後の血清中インヒビン B 及びエストラジオール濃度を図 2.7.2.2-3 に示す。

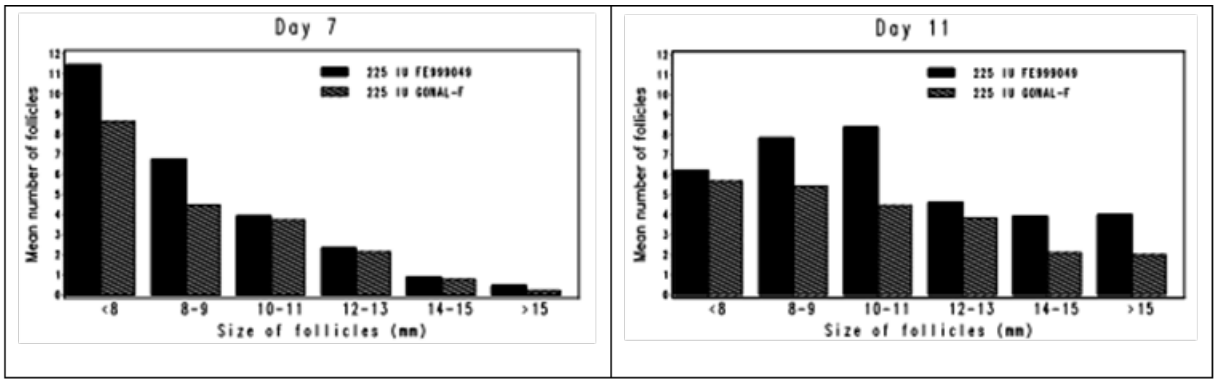


mean±SD
［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 Figure 9-3、Figure 9-4］から引用

図 2.7.2.2-3　本剤又はゴナールエフ反復投与時の血清中インヒビン B 濃度（上図）及び血清中エストラジオール濃度（下図）：海外第 I 相試験 CS02

本剤投与後のインヒビン B 及びエストラジオールの AUC は、ゴナールエフ投与後と比べ有意に大きく、その比はインヒビン B では 1.83〔90%CI（1.24, 2.71）〕、エストラジオールでは 2.26〔90%CI（1.30, 3.92）〕であった(2)。

Day 7 の本剤又はゴナールエフ投与終了後及び追跡来院時の Day 11 の卵胞発育を図 2.7.2.2-4 に示す。



［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 Figure 9-7］から引用

図 2.7.2.2-4　反復投与後の卵胞発育：海外第 I 相試験 CS02

Day 7 の本剤群の卵胞数は、卵胞の大きさのいずれの区分においても、ゴナールエフ群と比べて多かった。ゴナドトロピン投与中止後も継続的な卵胞発育が見られ、Day 11 においても、本剤群の卵胞数及び大きさはゴナールエフ群と比べて上回っていた。

以上より、本剤の薬力学的効果は、インヒビン B 及びエストラジオールに基づく薬力学的反応、並びに卵胞数及び大きさにおいて、同一 IU 用量を投与した場合のゴナールエフと比べて優れていた。

2.7.2.2.1.4　　海外第 I 相試験 000020（絶対バイオアベイラビリティ）

海外第 I 相試験 000020 は、非日本人健康女性を対象に、本剤及びゴナールエフ投与時の薬物動態及び絶対バイオアベイラビリティを検討する無作為化、実薬対照、非盲検、並行群間、群内クロスオーバー試験である。試験期間中に内因性 FSH 濃度を低値で安定させるため、被験者は本試験組入れ前の 3 ヵ月間以上、配合経口避妊薬を使用することとした。さらに、本試験に組入れられた被験者に対し、ノルゲストレル／エチニルエストラジオールを含有する高用量配合経口避妊薬（OGESTREL 0.5/50, Watson Pharma 社）に切替え、試験期間を通して継続投与した。各被験者に本剤 225 IU 又はゴナールエフ 225 IU を静脈内投与し、その約 2 週後に同一の FSH 製剤（本剤又はゴナールエフ）450 IU を皮下投与した。各投与群 25 例とした。

本剤及びゴナールエフを単回静脈内又は皮下投与後の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に示す。

表 2.7.2.2-4　本剤及びゴナールエフ単回静脈内投与又は皮下投与後の薬物動態パラメータ：海外第Ⅰ相試験 000020

薬物動態パラメータ		FE 999049		ゴナールエフ	
		IV N=25	SC N=25	IV N=25	SC N=24
AUC (mIU·h/mL)	Geometric mean (%CV)	744 (20)	1014 (29)	529 (22)	657 (31)
AUC_t (mIU·h/mL)	Geometric mean (%CV)	684 (21)	892 (32)	487 (21)	585 (33)
C_{max} (mIU/mL)	Geometric mean (%CV)	60.8 (18)	11.7 (37)	66.0 (17)	9.2 (34)
t_{max} (h)	Median (range)	-	24 (8-48)	-	20 (8-48)
$t_{1/2}$ (h)	Harmonic mean	23.7	38.2	18.2	32.5
CL (L/h)	Geometric. mean (%CV)	0.30 (22)	-	0.43 (29)	-
V_{ss} (L)	Geometric mean (%CV)	8.7 (26)	-	9.6 (30)	-
F (%)	Geometric mean (%CV)	-	64 (24)	-	60 (31)

薬物動態パラメータはベースライン補正後ノンコンパートメント解析により算出した。
CV:変動係数、IV: 静脈内投与、N: 被験者数、SC: 皮下投与
［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 Table 9-1、EOT Table 10］から引用

皮下投与後のベースライン値で補正した薬物動態パラメータの比較では、本剤の AUC 及び AUC_t はゴナールエフの 1.5 倍であり、その比はそれぞれ 1.54〔90%CI（1.32, 1.81）〕及び 1.52〔90%CI（1.29, 1.80）〕であった［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 EOT Table 13］。また、本剤の C_{max} はゴナールエフの 1.3 倍であり、その比は C_{max} では 1.27〔90%CI（1.07, 1.51）〕、t_{max} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 1.2 倍及び 1.3 倍であり、その比は t_{max} では 1.20〔90%CI（1.00, 1.45）〕、$t_{1/2}$ では 1.28〔90%CI（1.06, 1.54）〕であった。

本剤とゴナールエフの絶対バイオアベイラビリティはそれぞれ 64.2%及び 60.3%であり、同程度であった。またその比は 1.06〔90%CI（0.93, 1.22）〕であった［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 EOT Table 12］。本剤未変化体の尿中排泄率は約 9%と推定された［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 EOT Table 11］。

2.7.2.2.2　IVF/ICSI を受ける女性を対象とした試験

2.7.2.2.2.1　国内第Ⅱ相試験 000124（用量反応試験）

国内第Ⅱ相試験 000124 は、IVF/ICSI のための調節卵胞刺激を受ける日本人女性を対象に本剤の用量反応性の評価を目的とした無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間、多施設共同試験である。

本試験の主要目的は、日本人女性を対象に卵巣反応における本剤の用量反応性の評価、及び血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量の適切性の評価を行うこととした。本試験は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（000004）で用いた個別化用量の根拠となった海外第Ⅱ相試験 000009 のデザインに基づき計画した。採卵数（主要評価項目）、血清中 FSH 濃度及びその薬物動態パラメータ、FSH 作用を示す薬力学的パラメータ（卵胞発育、内分泌プロファイル）、受精、胚の胚盤胞への発育等を評価した。

また母集団薬物動態解析を行い、血清中 FSH 濃度及びその個体間変動について検討するとともに〔2.7.2.2.3.6 日本人母集団薬物動態解析（国内第Ⅱ相試験 000124）〕、採卵数と体重調整後の本剤の用

量及び FSH 曝露量を関連付ける薬力学モデルを構築し、日本人女性における本剤の個別化用量の妥当性を前向きに評価した〔2.7.2.2.3.7 採卵数における日本人薬力学解析（国内第Ⅱ相試験 000124）〕。

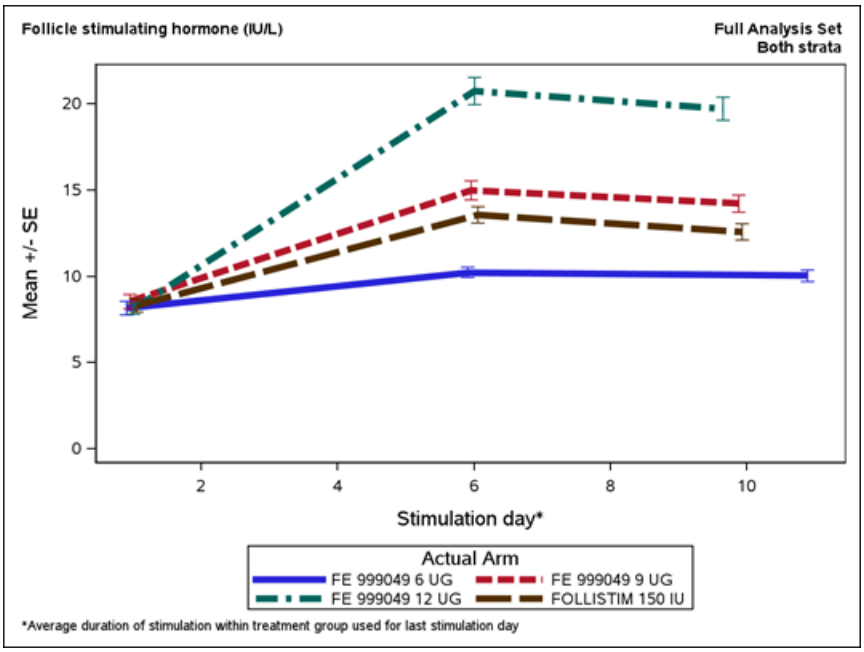
本試験の主な選択基準は、スクリーニング時の BMI が 17.5～32.0 kg/m^2、血清 AMH 値が 5.0～44.9 pmol/L の IVF 及び／又は ICSI に適格な 20～37 歳の日本人女性とした。

IVF/ICSI を受ける女性 210 例をスクリーニングし、そのうち 159 例を無作為化し、158 例に本剤 6、9、12 μg（本剤群 117 例）又はフォリスチム 150 IU（フォリスチム群 41 例）を投与した。本剤群に割付られた 1 例が、個人的理由により投与前に試験を中止した。本剤の用量反応性を評価するため、フォリスチムを標準薬として設定し、スクリーニング時の血清 AMH 値（5.0～14.9 pmol/L 及び 15.0～44.9 pmol/L）を層別因子として無作為化し、被験者を各投与群へ均等に割付けた。無作為化された被験者のうち高 AMH 層（15.0～44.9 pmol/L）64.6%、低 AMH 層（5.0～14.9 pmol/L）35.4%であった。

月経周期 2～3 日目より投与を開始し、刺激期間中を通して同一用量を継続投与した。刺激 6 日目（ゴナドトロピン投与 5 日後）に、GnRH アンタゴニスト（ガニレスト、MSD 株式会社）0.25 mg の投与を開始し、刺激期間を通して継続投与した。直径 17 mm 以上の卵胞が 3 個以上認められた日に、卵胞最終成熟を誘起した。刺激期間中は血清中 FSH 濃度、卵胞発育及びその他の内分泌パラメータを頻回に測定した。卵胞最終成熟の誘起後 36 時間（±2 時間）で採卵を行い、IVF 又は ICSI により卵子を受精させた。採卵日から胚盤胞移植日（採卵後 5 日目）まで、受精及び胚の発育を評価した。被験者の妊娠を観察し、生児出生時まで追跡した。

2.7.2.2.2.1.1　　薬物動態

各投与群における刺激期間中の血清中 FSH 濃度を図 2.7.2.2-5 及び表 2.7.2.5-2 に示す。



参照［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Figure 9-3］から一部改変

図 2.7.2.2-5　投与群別平均血清中 FSH 濃度の経時推移（国内第Ⅱ相試験 000124）

血清中 FSH 濃度は、本剤群及びフォリスチム群いずれも刺激 1 日目から増加し、6 日目から刺激終了時まで定常状態を維持した。刺激終了時の平均血清中 FSH 濃度は、本剤 6～12 μg 群で 10.0～19.7 IU/L、フォリスチム群で 12.6 IU/L であった（表 2.7.2.5-2）。

また、母集団薬物動態解析の結果、血清中 FSH 濃度の用量比例性が示され、AUC の線形回帰モデルの傾きは 0.98〔90%CI（0.88, 1.09）〕と推定された［000124 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-2 5.1 項］。

2.7.2.2.2.1.2　　薬力学

卵胞発育

各投与群（全被験者及び AMH 層別）における卵胞発育（卵胞の大きさと数の両方を考慮した卵胞容積により評価）を表 2.7.2.2-5 に示す。

表 2.7.2.2-5　卵胞の容積：国内第Ⅱ相試験 000124（FAS）

卵胞容積 (cm^3)	FE 999049 6 µg	FE 999049 9 µg	FE 999049 12 µg	フォリスチム 150 IU
全被験者	(N=37)	(N=40)	(N=40)	(N=41)
刺激 1 日目 Mean (SD)	1.1 (0.55)	1.0 (0.48)	1.0 (0.50)	1.0 (0.56)
刺激 6 日目 Mean (SD)	5.2 (2.69)	7.0 (4.66)	7.4 (3.75)	6.9 (3.78)
刺激終了時 Mean (SD)	21.4 (8.48)	23.6 (9.54)	28.5 (10.15)	27.9 (9.98)
低 AMH 層 (5.0-14.9 pmol/L)	(N=12)	(N=15)	(N=15)	(N=14)
刺激 1 日目 Mean (SD)	1.0 (0.44)	0.7 (0.40)	0.8 (0.48)	0.7 (0.36)
刺激 6 日目 Mean (SD)	4.5 (2.41)	5.1 (2.83)	6.8 (5.74)	5.3 (2.58)
刺激終了時 Mean (SD)	19.9 (8.40)	18.9 (6.72)	23.2 (6.30)	24.7 (9.12)
高 AMH 層 (15.0-44.9 pmol/L)	(N=25)	(N=25)	(N=25)	(N=27)
刺激 1 日目 Mean (SD)	1.1 (0.60)	1.1 (0.47)	1.1 (0.50)	1.2 (0.57)
刺激 6 日目 Mean (SD)	5.5 (2.80)	8.1 (5.19)	7.8 (1.81)	7.8 (4.06)
刺激終了時 Mean (SD)	22.1 (8.60)	26.4 (9.98)	31.7 (10.75)	29.6 (10.16)

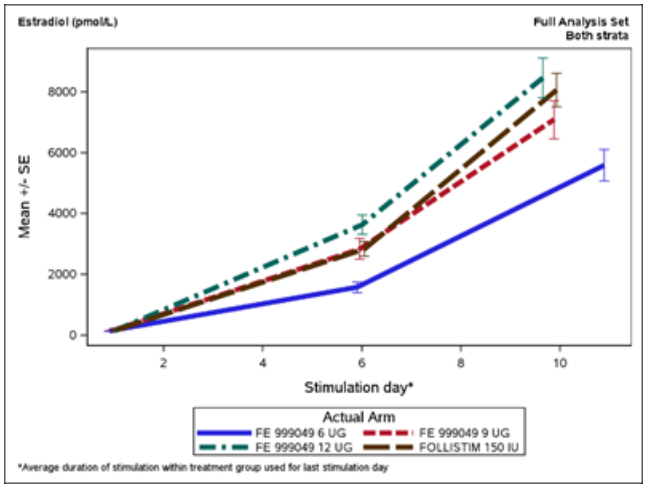
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-6、EOT Table 7.2.1.1.11］から引用

刺激終了時の卵胞発育は、本剤の用量に伴って増大し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）。AMH 層別にみると、有意な用量反応関係は高 AMH 層で認められ（p<0.001）、低 AMH 層で有意差は認められなかった［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.2.1.2.5］

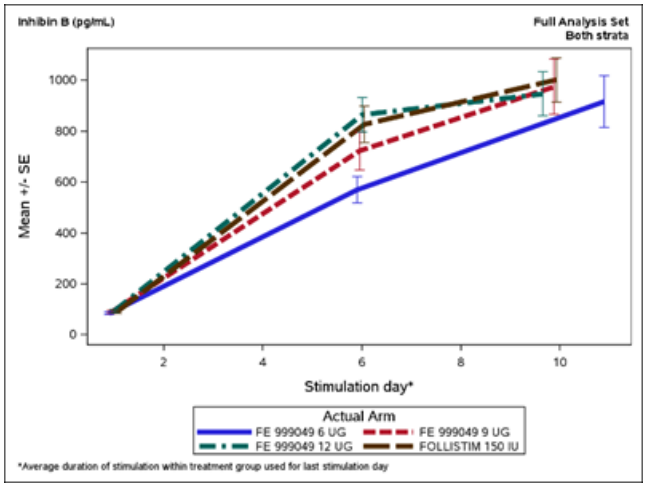
内分泌プロファイル

本剤の全用量における刺激 1 日目、6 日目及び刺激終了時のエストラジオール、インヒビン B 及びインヒビン A の血清中濃度を図 2.7.2.2-6 に示す。なお、プロゲステロン及び黄体形成ホルモン（LH）の結果については［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1］に示した。

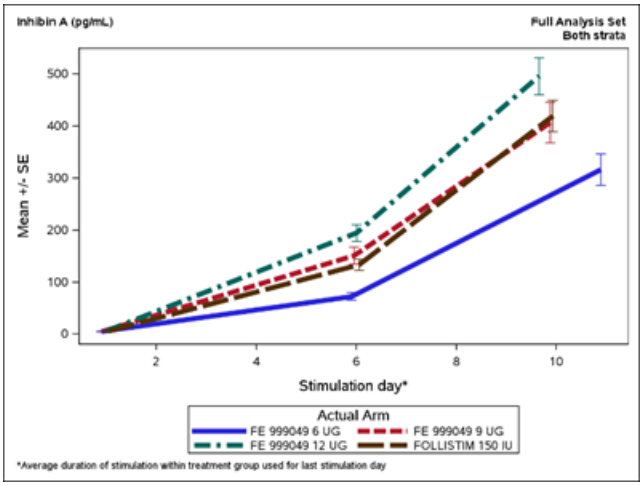
エストラジオール



インヒビン B



インヒビン A



［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Figure 9-4, 9-5, 9-6］から引用

図 2.7.2.2-6　エストラジオール、インヒビン B 及びインヒビン A の投与群別平均血清中濃度の経時推移：国内第Ⅱ相試験 000124（FAS）

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た（いずれも p<0.001）［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.2.2.2.3、EOT Table 7.2.2.2.7］。また、インヒビン B では、刺激 6 日目の本剤の用量反応関係が認められた（p<0.001）［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.2.2.2.9］。

採卵数

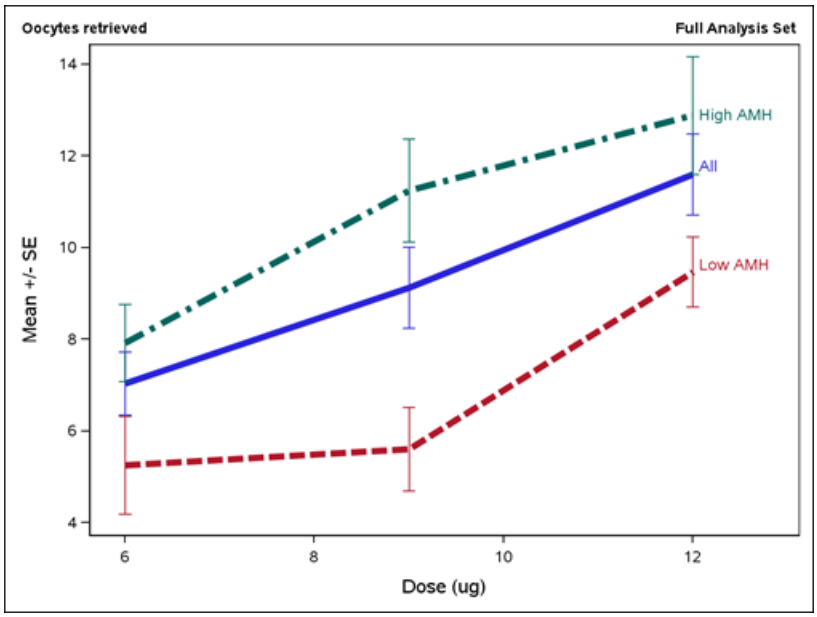
各投与群における全被験者及び AMH 層別（低 AMH 層、高 AMH 層）の平均採卵数（最大の解析対象集団）を表 2.7.2.2-6 に示す。また、本剤の採卵数に対する用量反応曲線を図 2.7.2.2-7 に示す。

表 2.7.2.2-6　採卵数：国内第Ⅱ相試験 000124（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 (5.0-14.9 pmol/L) 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 (15.0-44.9 pmol/L) n	24	25	25	27
Mean (SD)	7.9 (4.11)	11.2 (5.61)	12.9 (6.42)	11.8 (4.70)

欠測データについては、事前に規定した値を補完した（反応不良のために周期がキャンセルされた場合：採卵数を 1 個として補完）。8 例についてデータを補完した。
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-3］から引用

本剤 6、9 及び 12 µg 群の平均採卵数は、それぞれ 7.0、9.1 及び 11.6 であった。本剤 5 用量群全体の平均採卵数は、高 AMH 層の採卵数は 7.9～12.9、低 AMH 層の採卵数は 5.3～9.5 であった。いずれの投与群でも高 AMH 層の採卵数は低 AMH 層よりも多く、同一用量では、高 AMH 層の採卵数は低 AMH 層よりも 36～100%多かった。



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

図 2.7.2.2-7　本剤群の用量別採卵数（全被験者及び AMH 層別）：国内第Ⅱ相試験 000124（FAS）

また、全被験者（p<0.001）及び各 AMH 層（高 AMH 層： p<0.001、低 AMH 層：p=0.004）ともに、用量増加に伴い採卵数は増加し、統計的に有意な用量反応関係が示された［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-5］。

採卵数の分布

高 AMH 層において、本剤の刺激により採卵数が 8～14 個であった被験者の割合は、本剤 6、9 及び 12 μg 群でそれぞれ 45.8、52.0 及び 40.0%であった［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.1.1.1.1］。本剤の用量増加に伴い、採卵数 7 個以下の被験者の割合は減少し、採卵数 15 個以上の被験者の割合は増加した。

低 AMH 層において、本剤の刺激により採卵数が 8～14 個であった被験者の割合は、本剤 6、9 及び 12 μg 群でそれぞれ 33.3、40.0 及び 60.0%であった［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.1.1.1.1］。採卵数 7 個以下の被験者は、本剤 6、9 及び 12 μg 群でそれぞれ 66.6、60.0 及び 33.3%に認められた。

受精卵数及び胚盤胞数

各用量群の全被験者及び各 AMH 層別の受精卵数及び 5 日目胚盤胞数を表 2.7.2.2-7 に示す。

表 2.7.2.2-7　受精卵数及び 5 日目胚盤胞数：国内第Ⅱ相試験 000124（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)
受精卵数				
全被験者 n	37	40	40	41
Mean (SD)	3.2 (2.20)	4.4 (3.10)	5.9 (3.56)	5.7 (3.78)
低 AMH 層 (5.0-14.9 pmol/L) n	12	15	15	14
Mean (SD)	2.5 (2.20)	2.9 (2.31)	3.9 (2.31)	5.4 (3.20)
高 AMH 層 (15.0-44.9 pmol/L) n	25	25	25	27
Mean (SD)	3.5 (2.18)	5.3 (3.22)	7.0 (3.72)	5.9 (4.09)
5 日目胚盤胞数				
全被験者 n	31	38	39	40
Mean (SD)	2.8 (1.92)	2.8 (2.23)	3.9 (2.93)	3.9 (3.40)
低 AMH 層 (5.0-14.9 pmol/L) n	9	14	15	13
Mean (SD)	1.9 (1.69)	1.6 (1.50)	2.7 (2.12)	3.3 (2.56)
高 AMH 層 (15.0-44.9 pmol/L) n	22	24	24	27
Mean (SD)	3.2 (1.90)	3.5 (2.32)	4.6 (3.17)	4.1 (3.75)

［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-14、Table 9-16］から引用

本剤全用量群における平均受精卵数は、高 AMH 層で 3.5～7.0 個、低 AMH 層で 2.5～3.9 個であった。 また。平均 5 日目胚盤胞数は、本剤の用量群で 2.8～3.9 であった。刺激 5 日目に利用可能な胚盤胞が 1 個以上得られた被験者数は、6 μg 群 27 例（87.1%）、9 μg 群 34 例（89.5%）、12 μg 群 37 例（94.9%）であった［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-16］。

妊娠率

本剤群のβhCG 陽性率は、6 µg 群 27.0%（10/37 例）、9 µg 群 25.0%（10/40 例）、12 µg 群で 35.0%（14/40 例）、フォリスチム群では 22.0%（9/41 例）であった［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-18］。本剤群の臨床妊娠率は、6 µg 群 24.3%（9/37 例）、9 µg 群 20.0%（8/40 例）、12 µg 群 32.5%（13/40 例）、フォリスチム群では 19.5%（8/41 例）であった［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-19］。本剤群の胎児心拍陽性妊娠率は、6 µg 群 18.9%（7/37 例）、9 µg 群 20.0%（8/40 例）、12 µg 群 25.0%（10/40 例）、フォリスチム群では 14.6%（6/41 例）であった［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-20］。

薬力学的パラメータに関する標準薬に対する本剤の相対用量

刺激 6 日目の卵胞容積、エストラジオール、インヒビン B 及びインヒビン A について、フォリスチムに対する本剤の相対用量の推定値の要約を表 2.7.2.2-8 に示す。

なお、薬力学的反応の比較は、薬理作用を観察するために十分な日数が経過し、かつ GnRH アンタゴニストによる介入前である刺激 6 日目で行った。

表 2.7.2.2-8　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（150 IU に相当する(3)）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 150 IU は、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 へ換算した(4)。
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table9-13］から引用

標準薬であるフォリスチムと同程度の薬力学的反応を得るために必要な本剤の用量（µg）は、フォリスチムの用量より 27～40%低かった（なお、フォリスチムの 1 日用量 150 IU は 15 µg に相当する(4)）。

2.7.2.2.2.2　海外第Ⅱ相試験 000009（用量反応試験）

海外第Ⅱ相試験 000009 は、IVF/ICSI のための調節卵胞刺激を受ける非日本人女性を対象に本剤の用量反応性を評価を目的とした無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間、国際共同、多施設共同試験である(5)。

本試験の主要目的は、卵巣反応における本剤の用量反応性を評価することとした。また、試験終了後に、得られたデータを用いて母集団薬物動態／薬力学解析を行い、本剤の個別化用量について検討した。本試験における主要評価項目を採卵数とし、血清中 FSH 濃度及びその薬物動態パラメータ、FSH 作用を示す薬力学的パラメータ（卵胞発育、内分泌プロファイル）、受精、胚の胚盤胞への発育等を評価した。

また、母集団薬物動態解析を行い、血清中 FSH 濃度及び個体間変動について検討するとともに〔2.7.2.2.3.3 非日本人母集団薬物動態解析（海外第Ⅱ相試験 000009）〕、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で用いる用法・用量を設定することを目的に、薬力学モデルを構築し、採卵数と体重調整後の本剤の用量及び FSH 曝露量の関連性について検討した〔2.7.2.2.3.7 採卵数における日本人薬力学解析（国内第Ⅱ相試験 000124）〕。

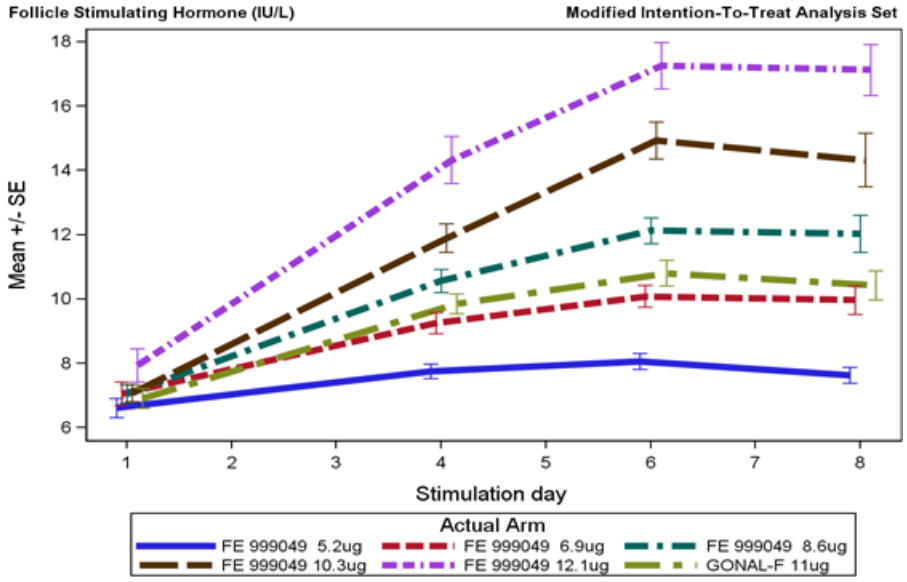
本試験の主な選択基準は、スクリーニング時の BMI が 18.5～32.0 kg/m^2、血清 AMH 値が 5.0～44.9 pmol/L の IVF 及び／又は ICSI に適格な 18～37 歳の女性とした。

IVF/ICSI を受ける女性 334 例をスクリーニングし、そのうち 265 例を無作為化し、本剤 5.2、6.9、8.6、10.3、12.1 μg（222 例）又はゴナールエフ 11 μg（150 IU）（43 例）（質量充てん法）を投与した。本剤の用量反応性を評価するため、ゴナールエフを対照とし、スクリーニング時の血清 AMH 値（5.0～14.9 pmol/L 及び 15.0～44.9 pmol/L）を層別因子として無作為化し、被験者を各投与群へ均等に割付けた。無作為化された被験者の 56%が高 AMH 層（15.0～44.9 pmol/L）、44%が低 AMH 層（5.0～14.9 pmol/L）であった。

月経周期 2～3 日目より投与を開始し、刺激期間中を通して同一用量を維持した。刺激 6 日目（ゴナドトロピン治療 5 日後）に、GnRH アンタゴニスト（ORGALUTRAN, MSD 社）0.25 mg の連日投与を開始し、刺激期間を通して継続投与した。直径 17 mm 以上の卵胞が 3 個以上認められた日に、卵胞最終成熟を誘起した。刺激期間中は血清中 FSH 濃度、卵胞発育及び他の内分泌パラメータを頻回に測定した。卵胞最終成熟の誘起後 36 時間（±2 時間）に採卵を行い、IVF 又は ICSI により卵子を受精させた。採卵日から胚盤胞移植日（採卵後 5 日目）まで、受精及び胚の発育を評価した。被験者の妊娠を観察し、生児出生時まで追跡した。

2.7.2.2.2.1　　薬物動態

各投与群における刺激期間中の血清中 FSH 濃度を図 2.7.2.2-8 及び表 2.7.2.5-3 に示す。



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

図 2.7.2.2-8　投与群別平均血清中 FSH 濃度の経時推移：海外第Ⅱ相試験 000009

血清中 FSH 濃度は、本剤群及びゴナールエフ群いずれも刺激 1 日目から 6 日目まで用量比例的に増加し、6 日目から刺激終了時まで大きく変わらなかった。刺激終了時の平均血清中 FSH 濃度は本剤 5.2～12.1 μg 用量群では 8.4～17.7 IU/L であり、ゴナールエフ群では 10.4 IU/L であった。薬物動態データから、血清中 FSH 濃度の明らかな用量比例性が示された（表 2.7.2.5-3）。

また、母集団薬物動態解析の結果、本剤及びゴナールエフのクリアランスの比は 1.52〔95%CI（1.41, 1.63）〕と推定され、AUC 及び血清中 FSH 濃度曲線から本剤の血清中 FSH 濃度はゴナールエフよりも有意に高いことが示された（p<0.0001）［000009 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-4］。

2.7.2.2.2.2.2　　薬力学

卵胞発育

各投与群（全被験者及び AMH 層別）における卵胞発育（卵胞の大きさと数の両方を考慮した卵胞容積により評価）を表 2.7.2.2-9 に示す。

表 2.7.2.2-9　卵胞容積：海外第Ⅱ相試験 000009（mITT 解析対象集団）

卵胞容積 (cm^3)	FE 999049 5.2 µg	FE 999049 6.9 µg	FE 999049 8.6 µg	FE 999049 10.3 µg	FE 999049 12.1 µg	ゴナールエフ 11 µg
全被験者	42	45	44	44	47	43
刺激 1 日目 Mean (SD)	1.3 (0.7)	1.2 (0.7)	1.4 (0.8)	1.5 (0.8)	1.4 (0.9)	1.3 (0.8)
刺激 6 日目 Mean (SD)	5.4 (2.7)	6.7 (3.2)	8.5 (4.1)	10.1 (5.2)	8.1 (3.5)	7.7 (3.7)
刺激終了時 Mean (SD)	19.2 (7.0)	23.0 (10.5)	25.0 (9.2)	27.9 (15.6)	28.2 (9.5)	26.7 (9.2)
低 AMH 層 (5.0-14.9 pmol/L)	19	19	20	20	21	18
刺激 1 日目 Mean (SD)	1.3 (0.8)	1.1 (0.5)	1.2 (0.4)	1.4 (0.8)	1.4 (1.0)	1.0 (0.7)
刺激 6 日目 Mean (SD)	5.2 (2.8)	6.3 (2.6)	6.9 (3.1)	7.9 (3.4)	7.3 (3.4)	6.5 (2.5)
刺激終了時 Mean (SD)	17.2 (6.0)	19.4 (8.2)	19.7 (6.5)	20.5 (7.9)	23.6 (8.1)	22.7 (7.8)
高 AMH 層 (15.0-44.9 pmol/L)	23	26	24	24	26	25
刺激 1 日目 Mean (SD)	1.4 (0.6)	1.3 (0.8)	1.6 (1.0)	1.6 (0.8)	1.3 (0.8)	1.5 (0.9)
刺激 6 日目 Mean (SD)	5.5 (2.6)	7.0 (3.6)	9.8 (4.5)	11.9 (5.8)	8.7 (3.4)	8.5 (4.3)
刺激終了時 Mean (SD)	20.6 (7.5)	25.5 (11.3)	29.4 (8.9)	34.0 (17.9)	31.5 (9.2)	29.6 (9.3)

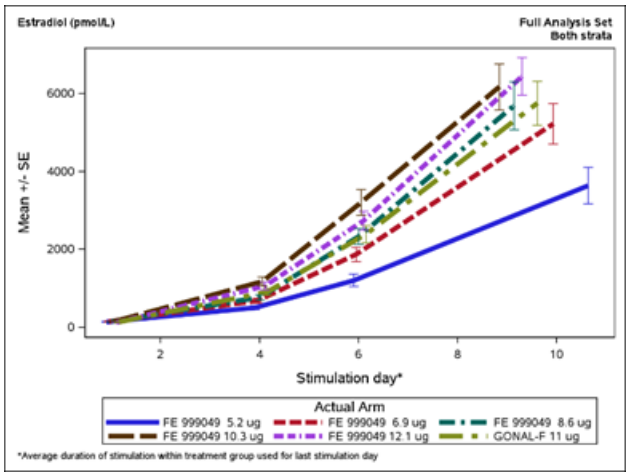
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-7、EOT Table 6.2.1.11］から引用

刺激終了時の卵胞発育は、本剤の用量の増加に伴って増大し有意な用量反応関係が認められた（$p<0.001$）。また、高 AMH 層（$p<0.001$）及び低 AMH 層（$p=0.015$）のいずれにおいても有意な用量反応関係が認められた［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table 6.2.1.23］。

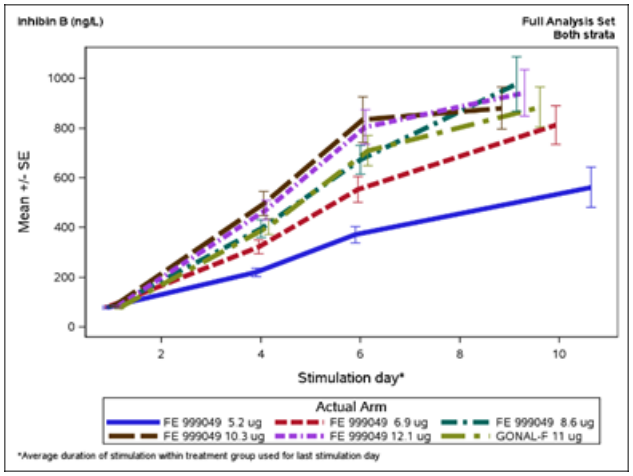
内分泌プロファイル

本剤の全用量における刺激 1 日目、6 日目及び刺激終了時のエストラジオール、インヒビン B 及びインヒビン A の血清中濃度を図 2.7.2.2-9 に示す。なお、プロゲステロン及び LH の結果は［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3］に示した。

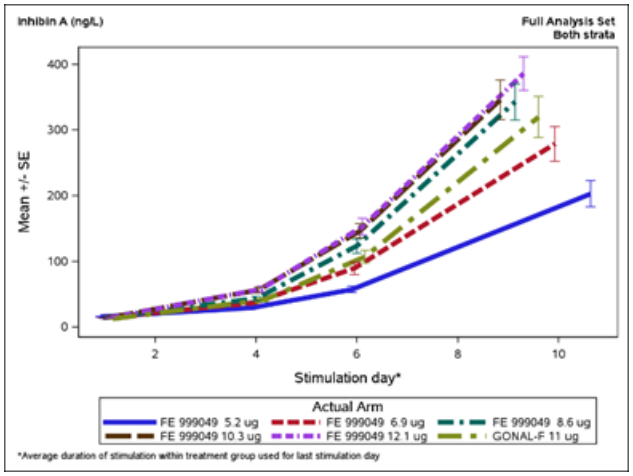
エストラジオール



インヒビン B



インヒビン A



［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Figure 10-4、Figure 10-5、Figure 10-6］から引用

図 2.7.2.2-9　刺激期間中のエストラジオール、インヒビン B 及びインヒビン A の投与群別平均血清中濃度：海外第Ⅱ相試験 000009（mITT 解析対象集団）

刺激 4 日目、6 日目及び刺激終了時のエストラジオール、インヒビン B 及びインヒビン A について、本剤の用量反応関係が認められた（全て p<0.001）［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table Table 6.2.2.3、Table 6.2.2.5、Table 6.2.2.7、Table 6.2.2.15、Table 6.2.2.17、Table 6.2.2.19、Table 6.2.2.9、Table 6.2.2.11、Table 6.2.2.13］。

採卵数

各投与群における全被験者及び AMH 層別（低 AMH 層、高 AMH 層）の平均採卵数〔modified Intent-to-treat（mITT）解析対象集団〕を表 2.7.2.2-10 に示す。また、採卵数における本剤の用量反応曲線を図 2.7.2.2-10 に示す。

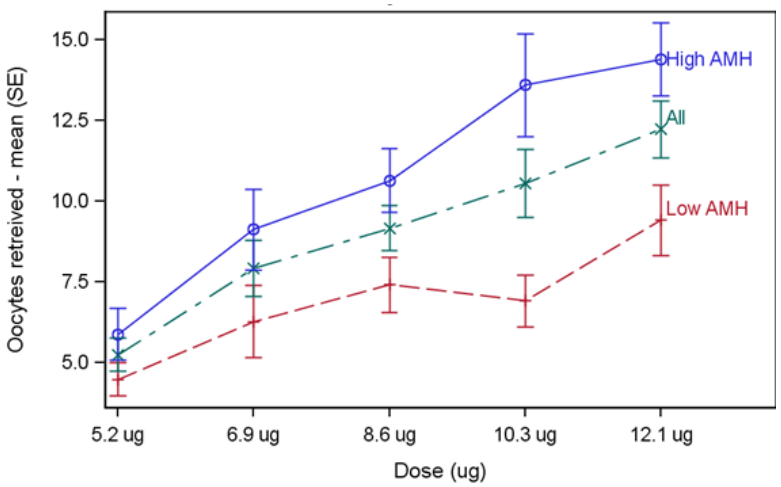
表 2.7.2.2-10　採卵数：海外第Ⅱ相試験 000009（mITT 解析対象集団）

	FE 999049					ゴナールエフ
	5.2 µg	6.9 µg	8.6 µg	10.3 µg	12.1 µg	11 µg (150 IU)
採卵数						
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)、欠測データについては、事前に規定した値を補完した（反応不良のために周期中止の場合：採卵数を 1 個として補完）。6 例についてデータを補完した。
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-3］から引用

本剤 5.2、6.9、8.6、10.3 及び 12.1 µg 群の平均採卵数は、それぞれ 5.2、7.9、9.2、10.5 及び 12.2 であった。本剤の 5 用量群全体での平均採卵数は、高 AMH 層では 5.9～14.4、低 AMH 層では 4.5～9.4 であった。

本剤の全用量群で、平均採卵数は高 AMH 層よりも低 AMH 層で低かった。本剤の用量の増加に伴い、高 AMH 層と低 AMH 層間の採卵数の差は大きくなった。全般的に、高 AMH 層の採卵数は同一用量の本剤を投与した低 AMH 層よりも 31～97%多かった。



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

図 2.7.2.2-10　本剤の用量群別採卵数：海外第Ⅱ相試験 000009（全被験者、AMH 層別）（mITT 解析対象集団）

採卵数は、検討した本剤の用量（5.2～12.1 μg）で用量の増加に伴って増加し、統計学的に有意な用量反応関係が示された（p<0.001）［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-5］。また、用量反応関係は、高 AMH 層及び低 AMH 層においても認められた（p<0.001）。

本剤の用量を倍増した場合の採卵数は、高 AMH 層では 7.1〔95%CI（4.7, 9.5）〕、低 AMH 層では 3.4〔95%CI（1.6, 5.3）〕と推定された。高 AMH 層と低 AMH 層では用量反応曲線は有意に異なり、血清 AMH 低値ではゴナドトロピン治療に対する卵巣反応が低く、一方、血清 AMH 高値ではゴナドトロピン治療に対する卵巣反応は高かった。他の因子（FSH、インヒビン B、卵胞数及び年齢）の用量反応性への影響については〔2.7.2.2.3.3 非日本人母集団薬物動態解析（海外第Ⅱ相試験 000009）〕に示した。

採卵数の分布

高 AMH 層では、本剤の刺激により採卵数が 8～14 個の被験者の割合は、本剤 5.2、6.9、8.6、10.3 及び 12.1 μg 群でそれぞれ 22、27、54、42 及び 38%であった［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-6］。本剤の用量増加に伴い、採卵数 7 個以下の被験者の割合は減少し、採卵数 15 個以上の被験者の割合は増加した。本剤の 2 つの高用量群（10.3 及び 12.1 μg 群）では、多くの被験者が 8～14 個を上回る卵巣反応を示し、採卵数が 20 個以上の被験者が各投与群の 25～27%に認められた。

低 AMH 層では、採卵数が 8～14 個の被験者の割合は、本剤 5.2、6.9、8.6、10.3 及び 12.1 μg 群でそれぞれ 5、21、35、30 及び 60%であった［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-6］。採卵数 7 個以下の卵巣反応は本剤 5.2、6.9、8.6、10.3 及び 12.1 μg 群でそれぞれ 95、68、60、70 及び 30%に認められた。

受精卵数及び胚盤胞数

各用量群の全被験者及び各 AMH 層別の受精卵数及び 5 日目胚盤胞数を表 2.7.2.2-11 に示す。

表 2.7.2.2-11　受精卵数及び 5 日目胚盤胞数：海外第Ⅱ相試験 000009（mITT 解析対象集団）

	FE 999049 5.2 µg	FE 999049 6.9 µg	FE 999049 8.6 µg	FE 999049 10.3 µg	FE 999049 12.1 µg	ゴナールエフ 11 µg
受精卵数						
全被験者 n	40	42	42	43	45	43
Mean (SD)	3.7 (2.5)	5.4 (3.8)	4.9 (2.7)	6.1 (5.1)	6.7 (3.5)	6.4 (3.5)
低 AMH 層 (5.0-14.9 pmol/L) n	17	17	19	19	19	18
Mean (SD)	3.5 (1.7)	4.4 (3.1)	4.1 (2.1)	4.1 (2.6)	5.2 (2.4)	4.9 (2.9)
高 AMH 層 (15.0-44.9 pmol/L) n	23	25	23	24	26	25
Mean (SD)	3.8 (3.0)	6.0 (4.2)	5.6 (3.0)	7.7 (6.0)	7.8 (3.9)	7.5 (3.6)
5 日目胚盤胞数						
全被験者 n	40	42	42	44	45	43
Mean (SD)	2.3 (1.7)	3.1 (2.7)	2.7 (2.0)	2.8 (2.8)	3.2 (2.2)	3.5 (2.5)
低 AMH 層 (5.0-14.9 pmol/L) n	17	17	19	20	19	18
Mean (SD)	2.2 (1.3)	2.4 (1.4)	2.3 (1.5)	2.0 (1.6)	3.1 (1.9)	3.0 (2.2)
高 AMH 層 (15.0-44.9 pmol/L) n	23	25	23	24	26	25
Mean (SD)	2.3 (1.9)	3.6 (3.3)	3.1 (2.4)	3.5 (3.4)	3.3 (2.4)	3.9 (2.7)

［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-17、Table 10-20］から引用

本剤全用量群における平均受精卵数は、高 AMH 層で 3.8～7.8 個、低 AMH 層で 3.5～5.2 個であった。平均 5 日目胚盤胞数は、本剤の全用量群で 2.3～3.2 個であった。刺激 5 日目に 1 個以上の利用可能な胚盤胞が得られた被験者数は、5.2 µg 群 38 例（95%）、6.9 µg 群 40 例（95%）、8.6 µg 群 40 例（95%）、10.3 µg 群 36 例（82%）12.1 µg 群 44 例（98%）であった［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3、Table 10-20］。

妊娠率

本剤群のβhCG 陽性率は、5.2 µg 群 43%（18/42 例）、6.9 µg 群 51%（23/45 例）、8.6 µg 群 41%（18/44 例）、10.3 µg 群 39%（17/44 例）、12.1 µg 群 51%（24/47 例）、ゴナールエフ群では 53%（23/43 例）であった［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3、Table 10-22］。本剤群の臨床妊娠率（胎児心拍を伴う）は、5.2 µg 群 36%（15/42 例）、6.9 µg 群 40%（18/45 例）、8.6 µg 群 36%（16/44 例）、10.3 µg 群 25%（11/44 例）、12.1 µg 群 40%（19/47 例）、ゴナールエフ群では 51%（22/43 例）であった［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3、Table 10-23］。

薬力学的パラメータにおける対照群に対する本剤の相対用量

刺激 6 日目の卵胞容積、エストラジオール、インヒビン B 及びインヒビン A について、ゴナールエフに対する本剤の相対用量の推定値の要約を表 2.7.2.2-12 に示す。

なお、薬力学的反応の比較は、薬理作用を観察するために十分な日数が経過し、かつ GnRH アンタゴニストによる介入前である刺激 6 日目に行った。

表 2.7.2.2-12　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（150 IU に相当）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（µg）である。ゴナールエフ 150 IU は、欧州で承認されている GONAL-F の添付文書の基準を用いて、11 µg へ換算した(6)
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-16］から引用

ゴナールエフ 11 µg（質量充てん法）（ゴナールエフ 150 IU に相当）(6)と同程度の薬力学的反応を得るために必要な本剤の用量（µg）は、ゴナールエフの用量より 11～27%低かった。

2.7.2.2.3　母集団薬物動態／薬力学解析

2.7.2.2.3.1　緒言

国内第Ⅱ相試験 000124 及び海外第Ⅱ相試験 000009 のデータを用いて母集団薬物動態／薬力学解析を実施した。母集団薬物動態／薬力学解析に用いた手法について 2.7.2.2.3.2 母集団薬物動態／薬力学モデルの構築で説明し、海外第Ⅱ相試験 000009 に基づく母集団薬物動態及び薬力学モデルの結果をそれぞれ 2.7.2.2.3.3 非日本人母集団薬物動態解析（海外第Ⅱ相試験 000009）及び 2.7.2.2.3.4 採卵数における非日本人薬力学解析（海外第Ⅱ相試験 000009）に、国内第Ⅱ相試験 000124 に基づく結果をそれぞれ 2.7.2.2.3.6 日本人母集団薬物動態解析（国内第Ⅱ相試験 000124）及び 2.7.2.2.3.7 採卵数における日本人薬力学解析（国内第Ⅱ相試験 000124）に示した。

また、母集団薬物動態解析を行い FSH 曝露量に影響を及ぼす重要な共変量について検討した。母集団薬物動態モデリングに用いた手法については 2.7.2.2.3.2 母集団薬物動態／薬力学モデルの構築で説明し、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び国内第Ⅲ相試験 000273 に基づく母集団薬物動態モデルの結果をそれぞれ 2.7.2.2.3.5 非日本人母集団薬物動態解析（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）及び 2.7.2.2.3.8 日本人母集団薬物動態解析（国内第Ⅲ相試験 000273）に示した。

また、モデルに基づく日本人及び非日本人のデータの比較を 2.7.2.3.2 日本人及び非日本人データのモデルに基づく比較に示した。

2.7.2.2.3.2　母集団薬物動態／薬力学モデルの構築

本項では、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の母集団薬物動態／薬力学モデルにおける解析データセットの定義、モデル構築手順、並びにモデル評価基準について概説する。

各最終モデルの構築については、データを説明するための複数の候補モデルを評価した。モデルの選択は、階層モデル間においては目的関数の差を用いて、非階層モデル間の比較においては赤池情報量基準に基づき行った。

薬物動態モデルの適合性については、観測値と母集団の予測値、観測値と個別の予測値、並びに条件付き重み付き残差と母集団の予測値及び時間について、視覚的に評価した。採卵数を負の二項モデルで記述した薬力学モデルについては、血清 AMH 値、体重、用量、及び母集団の予測値に対する重み付き残差のグラフにより、そのモデルの適合性を評価した。さらに、重み付き残差の Q-Q プロット（quantile-quantile plot）を用いて評価した。

モデルのオーバーパラメタリゼーション（過剰なパラメータの当てはめ）については、条件数（最大及び最小固有値の比）を用いて評価した。さらに、個体の変量効果の分布について、個体の近似プロファイルとともに評価した。なお、経験ベイズ推定値のシュリンケージが 20%以下の場合、これら推定値に依存する診断に対し影響はわずかであると判断した。

2.7.2.2.3.2.1　母集団薬物動態解析モデル

母集団薬物動態解析モデルの解析対象集団は、本剤（国内第Ⅱ相試験 000124 及び国内第Ⅲ相試験 000273）、若しくは本剤又はゴナールエフ（海外第Ⅱ相試験 000009 試験及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）のいずれかを投与され、血清中 FSH 濃度を 1 回以上測定した被験者とした。

母集団薬物動態モデルの構築においては、海外第Ⅰ相試験 CS01 で得られたデータに基づき規定した一次消失及び一次吸収を伴う 1 コンパートメント薬物動態モデルを用いた［000009 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-4］。当該モデルにおいて、4 つの構造パラメータ（k_a、t_{lag}、CL/F、及び V/F）を推定した。

モデルパラメータ k_a 及び t_{lag} については、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の採血スケジュール（治験薬の前回投与後少なくとも 8 時間以降に採血）では推定できないことから、海外第Ⅰ相試験 CS01 のデータを用いた。これらのパラメータ値の妥当性は、k_a 及び t_{lag} の 50%増減に対する CL/F 推定値の感度分析により評価した。また、海外第Ⅱ相試験 000009 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 に用いた V/F のモデルパラメータについても CS01 試験からの推定値を利用したが、同様に感度分析によってそのパラメータ値の妥当性を評価した。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の解析に用いたモデル構造を表 2.7.2.2-13 に示す。

表 2.7.2.2-13 母集団薬物動態モデル構造の比較

	海外		国内	
	第Ⅱ相試験 000009	第Ⅲ相試験 ESTHER-1	第Ⅱ相試験 000124	第Ⅲ相試験 000273
被験者数	265	1326	117	164
FSH 濃度	Day 1, 4, 6, その後隔日	Day 1, 6, 刺激終了時	Day 6, 刺激終了時	Day 6, 刺激終了時
構造パラメータ	FSH_0, IT_{50}, CL/F, ゴナールエフ CL/F に対する比	FSH_0, IT_{50}, CL/F, ゴナールエフ CL/F に対する比	CL/F, V/F	CL/F, V/F
評価された共変量	CL/F 及び V/F に対する体重 CL/F に対する eGFR, ALT, AST, ビリルビン	CL/F 及び V/F に対する体重 CL/F に対する年齢, 人種, eGFR, ALT, AST, ビリルビン	CL/F 及び V/F に対する体重	CL/F 及び V/F に対する体重 CL/F に対する年齢, eGFR, ALT, AST, ビリルビン
残差モデル	加法モデルと比例モデルの混合モデル	加法モデルと比例モデルの混合モデル	比例モデル	指数モデル

FSH_0: FSH ベースライン値、eGFR: 推算糸球体ろ過量、IT_{50}: 内因性 FSH 濃度を 50%抑制するまでの時間

海外第Ⅱ相試験 000009 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、以下の式を用いて内因性 FSH 濃度の減少を推定し、解析モデルに含めた。

$$FSH_{endo} = Baseline \cdot \frac{IT_{50}}{IT_{50} + time}$$

「Baseline」はベースラインにおける血清中 FSH 濃度、「IT_{50}」は内因性 FSH 濃度の 50%抑制に要する時間、「time」は初回投与からの時間を示す。

国内第Ⅱ相試験 000124 及び国内第Ⅲ相試験 000273 では、刺激 4 日目の血清中 FSH 濃度が測定されず、内因性 FSH 濃度の減少を正確に推定できなかったため、内因性 FSH 濃度はモデルに含めなかった。

共変量の薬物動態パラメータに対する影響は、重要な共変量を全て同時にモデルに組入れたフルモデル法による推定を用いて評価した。各試験において評価した共変量の一覧を表 2.7.2.2-13 に示す。モデルパラメータにおける個体間変動の推定値は、指数法を用いて算定した。薬物動態モデルでの推定値は全て未変換の観測値に対する相互作用を伴う条件付一次近似法（FOCE-I）を用いて算出した。

2.7.2.2.3.2.2　採卵数における用量反応モデル

採卵数における用量反応モデルの解析対象集団は、本剤を投与した被験者とした。なお、反応不良以外の理由で周期を中止した被験者を除外した。また、反応不良を理由に投与を中止した被験者については、採卵数を 1 と設定した。採卵数については、負の 2 項分布モデルを用い、予測される採卵数並びに分散パラメータを推定した。採卵数の予測値の用量依存性を説明するためのモデルとして、未調整用量（μg）又は体重調整用量（μg/kg）を独立変数とした線形モデル、双曲線モデル、及びシグモイド E_{max} モデルの使用を検討し、海外第Ⅱ相試験 000009 では、シグモイド E_{max} 用量反応モデルを採用した。

$$\lambda = \frac{E_{max} \cdot ndose^{\gamma}}{ED_{50}{}^{\gamma} + ndose^{\gamma}}$$
$$ndose = dose/(BW/62)$$

当該モデルにおいて、E_{max}は予測された最大採卵数を示し、ED_{50}は体重 62 kg の被験者がE_{max}の半分を達成する用量、γは用量反応曲線の傾きを表すシグモイド曲線のパラメータを示す。用量反応関係は、体重により調整した用量調節（ndose）に基づいた。

国内第Ⅱ相試験 000124 では、双曲線モデル及びシグモイドE_{max}モデルによりE_{max}とED_{50}の推定値間に強い相関性が認められたことから、以下に示すE_{max}とED_{50}の推定値の相関の影響を受けない双曲線E_{max}用量反応モデルを採用した。

$$\lambda = \frac{S_0 \cdot E_{max} \cdot ndose}{E_{max} + S_0 \cdot ndose}$$

当該モデルにおいて、S_0は用量がゼロの時の用量反応曲線に対する接線の傾きを示し、E_{max}/ED_{50}と一致する。

採卵数に影響を及ぼす変数として、血清 AMH 値、ベースラインの血清中 FSH 濃度、ベースラインの血清中インヒビン B 濃度、胞状卵胞数、年齢を検討した。これらの変数のE_{max}への影響は、変数増加法を用いた用量反応モデルにより評価した。

構築したモデルの予測性能であるシミュレーション特性は、視覚的事後予測性能評価方法により行った。

2.7.2.2.3.2.3　採卵数における曝露応答モデル

採卵数の曝露応答モデルにおける解析対象集団は、採卵数における用量反応モデル及び母集団薬物動態解析モデルの両解析対象集団に含まれる被験者とした。

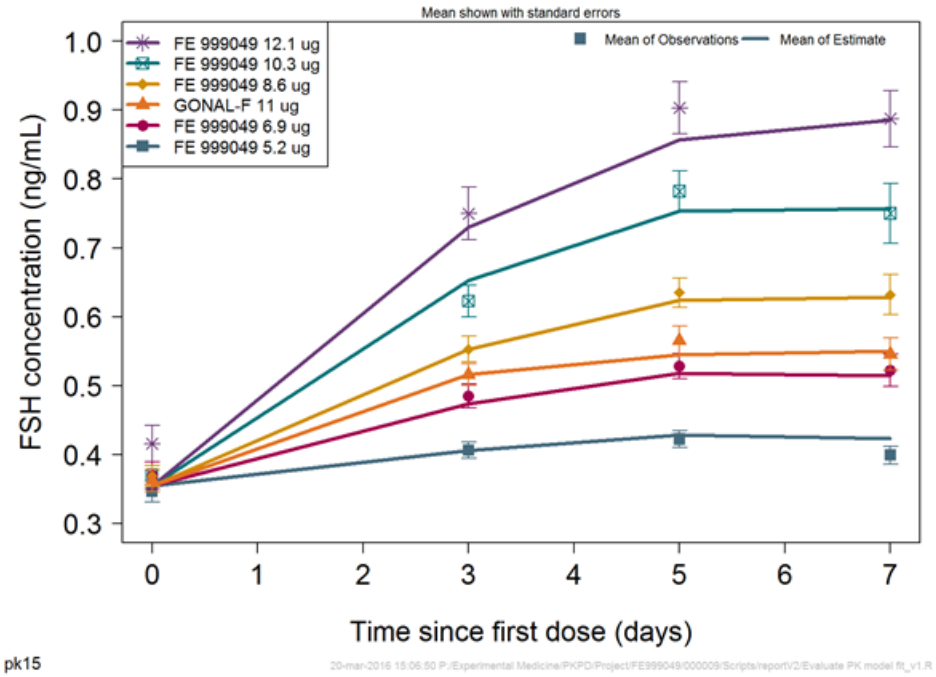
曝露応答モデルは、各試験において得られた外因性 FSH の AUC を曝露量として用いて構築した。AUC は、母集団薬物動態解析モデルにおける CL/F の個別推定値から、AUC = 用量/（CL/F）を用い算出した。構造モデルの選択方法及び変数の評価方法は、用量反応モデルの構築に用いた同じ手法を用いた。

2.7.2.2.3.3　非日本人母集団薬物動態解析（海外第Ⅱ相試験 000009）

本剤 皮下投与後の血清中 FSH の薬物動態プロファイルを検討するため、海外第Ⅱ相試験 000009 から得られた血清中 FSH 濃度及びデータを用いて、母集団薬物動態解析を実施した［000009 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-4］。

構築した母集団薬物動態モデルを用いて、FSH 曝露量に対して影響を及ぼす共変量について検討した。また、そのモデルにおける予測値を用いて、採卵数との曝露応答関係について検討した。モデル構築には、本剤又はゴナールエフのいずれかを投与した 265 例から得られた 1383 検体の血清中 FSH 濃

度のデータを用いた。構築した最終モデルでは 1 コンパートメントモデルであり、モデルからクリアランス（CL/F）、内因性 FSH 濃度の経時推移、及び重要な共変量の影響を推定した。図 2.7.2.2-11 に示すとおり、構築した最終モデルは血清中 FSH 濃度を適切に説明するものであった。



シンボルは観測値を示し、直線は母集団の推定値を示す。初回投与後 7 日までの 10 以上の観測値がある時点を示している。
［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 4］から引用

図 2.7.2.2-11　用量別血清中 FSH 濃度観測値及びモデル推定値の推移：海外第Ⅱ相試験 000009

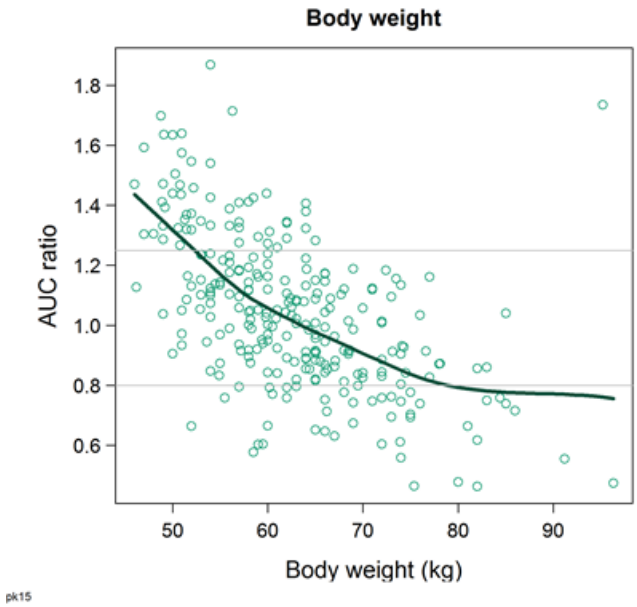
構築した母集団薬物動態モデルから求めた薬物動態パラメータ推定値の不確かさは低く、生理学的にも妥当なものであった（表 2.7.2.2-14）。構築したモデルから、CL/F、V/F、及びベースラインの内因性 FSH 濃度、並びに半量大抑制までの時間について個体間変動を推定した。CL/F における個体間変動の推定値のシュリンケージは低く（9%）、CL/F の個別推定値は共変量効果の影響を受けやすいことが示唆された。

表 2.7.2.2-14　母集団薬物動態解析モデルのパラメータ推定値：海外第Ⅱ相試験 000009

パラメータ	推定値	95%CI	シュリンケージ (%)
見かけのクリアランス (L/h)	0.614	0.590 to 0.637	
見かけの容積 (L)	27.4	Fixed	
吸収速度定数 (h-1)	0.163	Fixed	
吸収ラグタイム (h)	1.94	Fixed	
ゴナールエフ/FE 999049 のクリアランスの比	1.52	1.41 to 1.63	
ベースラインの内因性 FSH 濃度 (ng/mL)	0.355	0.342 to 0.367	
IT_{50}: 半量大抑制に要する時間 (h)	19.1	13.7 to 24.5	
IT_{50} [a] に対する体重調整用量の影響	-1.04	-1.60 to -0.493	
クリアランスに対する体重の影響	1.10	0.831 to 1.38	
容積に対する体重の影響	1.01	0.485 to 1.53	
クリアランスに対する eGFR の影響	0.269	0.0955 to 0.443	
クリアランスに対する ALT の影響	-0.0499	-0.189 to 0.0893	
クリアランスに対する AST の影響	0.0732	-0.157 to 0.303	
クリアランスに対するビリルビンの影響	-0.0623	-0.118 to -0.00640	
クリアランスにおける個体間変動 (%)	22		9
容積における個体間変動 (%)	26		43
ベースライン FSH 濃度における個体間変動 (%)	29		7
IT_{50} における個体間変動 (%)	60		59
加法残差 (ng/mL)	0.019		24
比例残差 (%)	8.9		24

0 に近い共変量の効果推定値は、影響がないことを示し、$(COV/COV_{med})^{\theta}$ の θ の値である。COV_{med} は共変量の中央値である。
a：$IT_{50} = TVP*(dose/(BW/62)/10)^{\beta}$ を用いて 10 μg に正規化された用量効果。TVP は IT_{50} の標準的な値である。
eGFR: 推算糸球体ろ過量、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
［000009 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-4 Table 8］から引用

CL/F について評価した共変量のうち、体重、推算糸球体ろ過量（eGFR）、及びビリルビンの影響は、統計学的に有意であり、そのうち体重の影響が最も大きかった。CL/F 推定値から推定した AUC 比〔標準的な体重 62 kg（000009 試験における被験者の体重の中央値）の被験者の AUC に対する個別の AUC の比〕と体重との関係を図 2.7.2.2-12 に示す。



個々の推定値（ポイント）及び Loess による平滑化曲線を示す。
グレーの水平線は、生物学的同等性限界 0.8～1.25 を示す。
［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 5］から引用

図 2.7.2.2-12　標準的な AUC に対する個々の AUC と体重：海外第Ⅱ相試験 000009

体重の影響については、標準的な体重 62 kg の被験者と比較し、46 kg の被験者では曝露量が 1.39 倍であり、96 kg の被験者では曝露量は 0.617 倍であった。

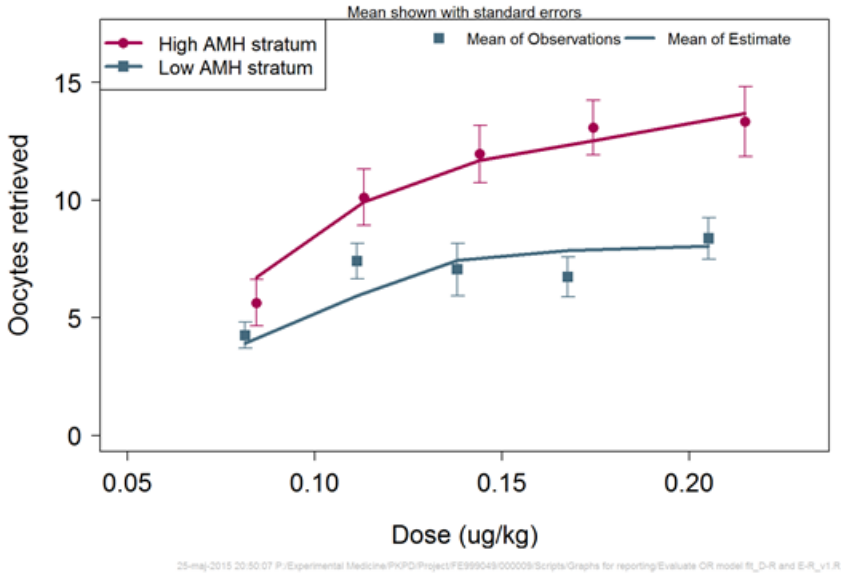
感度分析では、海外第Ⅰ相試験 CS01 から推定された k_a、t_{lag}、及び V/F の 50%変化に対する CL/F 推定値への影響は小さかった。

2.7.2.2.3.4　採卵数における非日本人薬力学解析（海外第Ⅱ相試験 000009）

体重調整後の本剤の用量及び FSH 曝露量に対する採卵数の関連性について、海外第Ⅱ相試験 000009 のデータを用いて、体重調整後の本剤の用量及び FSH 曝露量に対する採卵数の 2 つの薬力学モデルを構築した［000009 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-4］。当該用量反応モデルを用いて本剤の個別化用量を設定し、後に海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で用いた。

2.7.2.2.3.4.1　用量反応モデル

用量反応モデルの解析対象集団には、本剤を投与した 220 例から得られたデータを組入れ、2 例のデータが除外された（1 例は周期中止し、別の 1 例はベースラインの FSH 値が欠測であった）。ベースラインの血清 AMH 値の E_{max} に対する影響を含むシグモイド E_{max} モデルが、採卵数の用量依存性を最も適切に説明したモデルであった（図 2.7.2.2-13）。



値は、データと各五分位が平均用量（横軸）別に示されている。
［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 16］から引用

図 2.7.2.2-13 各 AMH 層における体重調整用量別の採卵数の観測値及びモデル推定値

用量反応モデルのパラメータ推定値の不確かさは許容範囲内であり、かつ推定値は生理学的に妥当なものであった（表 2.7.2.2-15）。

表 2.7.2.2-15 採卵数における用量反応モデルのパラメータ推定値：海外第Ⅱ相試験 000009

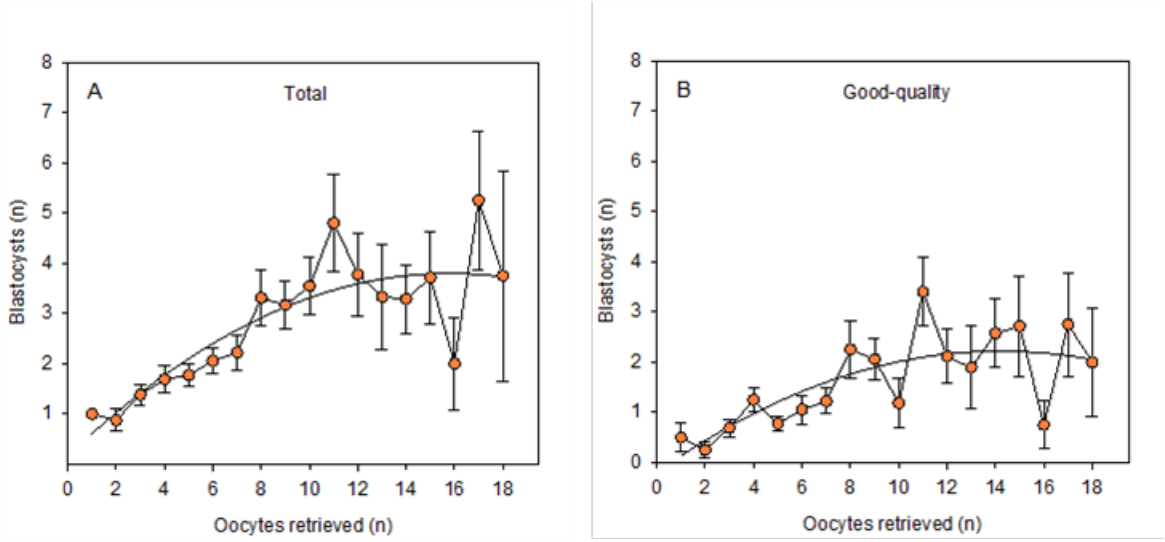
パラメータ	推定値 (RSE)
α, E_{max} – AMH 16.5 pmol/L	11.4[a] (0.09)
β, log-log slope E_{max} vs. AMH	0.50[a] (0.13)
ED_{50} (µg) – BW 62 kg	5.28[b] (0.08)
γ, sigmoidicity	3.27 (0.27)
σ^2, dispersion	0.16 (0.17)

[a] $E_{max} = \alpha*(AMH/16.5)^{\beta}$により、AMH = 16.5 pmol/L とした各被験者の E_{max}
[b] 体重 62 kg の ED_{50}
AMH: 抗ミュラー管ホルモン、BW: 体重、OR: 採卵、RSE: 相対標準誤差
［000009 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-4 Table 12］から引用

検討した血清 AMH 値、血清中 FSH 濃度、血清中インヒビン B 濃度、胞状卵胞数、及び年齢の共変量うち、ベースラインの血清 AMH 値が採卵数を最も予測する共変量であった。また、ベースラインの血清 AMH 値を当該モデルへ導入後、採卵数の変動をさらに説明可能な他の共変量はなかった。用量反応モデルのシミュレーション特性は、視覚的事後予測性能評価により評価し、当該モデルが採卵数の変動を適切に説明していることを確認した。

次に、採卵数における用量反応モデルを用いて、血清 AMH 値の範囲内で、採卵数が 11 個となる本剤の用量（μg/kg）を予測した。［2.7.3 臨床的有効性の概要 2.7.3.4.1 項］に示すとおり、有効性（移植可能な胚盤胞数）及び安全性（卵巣過剰刺激症候群のリスク）のバランスを考慮し、採卵数 8～14 個を目標とする採卵数と定義した。

図 2.7.2.2-14 は、海外第Ⅱ相試験 000009 で観測された採卵数及び胚盤胞数（胚盤胞の総数及び良質の胚盤胞の数）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。



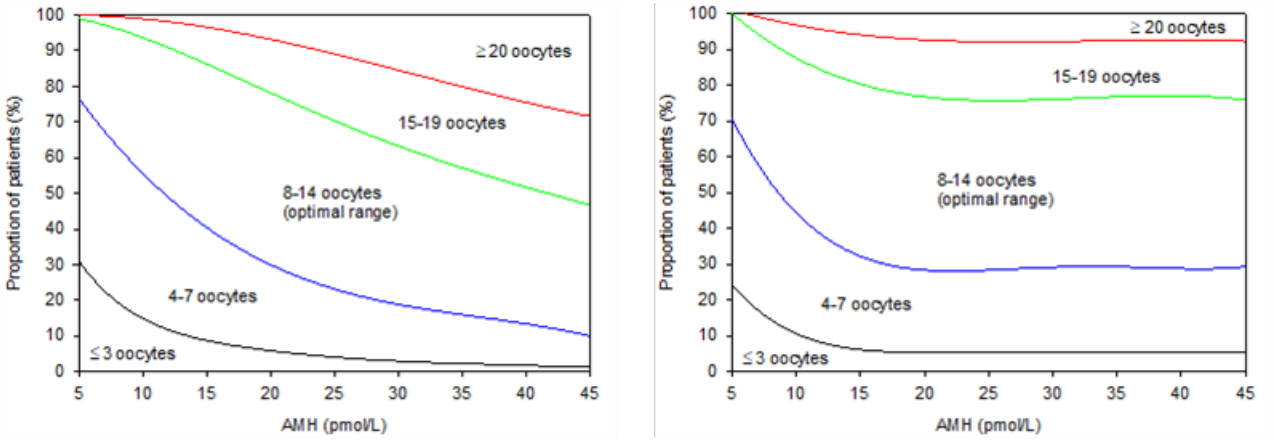
胚盤胞の総数（左図）及び良質の胚盤胞数（右図）
Mean±標準誤差（SE）、曲線は 2 次多項式への適合を表す。
［000009 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-4 Figure 26］から引用

図 2.7.2.2-14　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(7)。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(8)。

これらの用量反応モデルから得られた至適用量の推定値に基づき本剤の個別化用量を設定し、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で用いた。また、国内第Ⅲ相試験 000273 で用いた個別化用量は、1 日最低用量 6 μg/日を設定したことを除き、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の用法・用量と同一とした（表 2.7.2.1-3）。

図 2.7.2.2-15 に示すとおり、設定した個別化用量による採卵数のシミレーションの結果、極端な卵巣反応（採卵数 4 個未満及び 20 個以上）を示す被験者は、全被験者へ固定用量で投与した場合と比べ少なかった。



全ての被験者に本剤 9 μg を投与（左図）又は個別化用量の推定用量を投与（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］から引用

図 2.7.2.2-15　血清 AMH 値別卵巣反応の分布の推定：海外第Ⅱ相試験 000009

個別化用量の妥当性は、本剤の用量と薬力学マーカーである総卵胞容積、エストラジオール、インヒビン B、及びインヒビン A との関連性の評価によっても確認され［000009 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-4］、これらの薬力学マーカーにおける反応は、血清 AMH 値及び体重のいずれにも依存することが示された。さらに、体重調整の用量は、未調整の場合の用量と比べ、各薬力学マーカーに対する予測因子としてより適切であった。

以上より、採卵数及び薬力学マーカーにおける用量反応モデルから、体重及びベースラインの血清 AMH 値による用量の調整の妥当性が裏付けられた。

2.7.2.2.3.4.2　曝露応答モデル

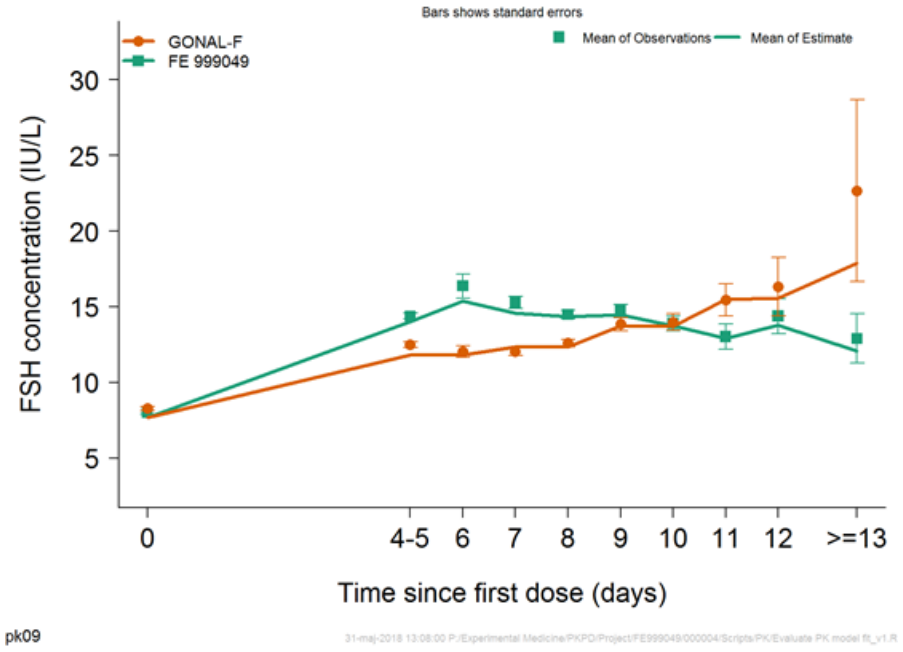
曝露応答モデルの解析対象集団は、本剤を投与された 220 例であり、用量反応モデルの解析対象集団と同一であった。

血清中 FSH 濃度の AUC〔AUC=用量/（CL/F）から算出〕をモデルの独立変数として、採卵数の曝露応答モデルを構築した。採卵数の用量反応に用いたシグモイド E_{max} モデルが採卵数と曝露応答関係を最も適切に説明したモデルであった［000009 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-4］。

2.7.2.2.3.5　非日本人母集団薬物動態解析（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）

本剤皮下投与後の血清中 FSH の薬物動態プロファイルを検討するため、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 から得られた血清中 FSH 濃度及びデータを用いて、母集団薬物動態解析モデルを構築し［ESTHER-1 試験母集団薬物動態解析：添付資料 5.3.3.5-2］、FSH 曝露量に影響を及ぼす共変量について検討した。

モデル構築には、本剤又はゴナールエフのいずれかを投与した 1326 例から 3926 検体の血清中 FSH 濃度データを用いた。構築した最終モデルは 1 コンパートメントモデルであり、CL/F、内因性 FSH 濃度の経時推移、並びに重要な共変量の影響を推定した。図 2.7.2.2-16 が示すとおり、当該モデルは血清中 FSH 濃度を適切に示した。



シンボルは観測値を示し、直線は母集団解析の推定値を示す。初回投与後 4 日に 3 つの測定値のみが得られており、これらは翌日からの測定値とプールされた。
［ESTHER-1 試験母集団薬物動態解析：添付資料 5.3.3.5-2 Figure 4］から引用

図 2.7.2.2-16　用量別血清中 FSH 濃度観測値及びモデル推定値の推移：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

薬物動態パラメータの推定値の不確かさは低く、かつ生理学的にも妥当なものであった（表 2.7.2.2-16）。構築したモデルから、CL/F、V/F、及びベースラインの内因性 FSH 濃度、並びに半量大抑制までの時間について個体間変動を推定した。CL/F の個体間変動推定値のシュリンケージは大きく（43%）、この試験データにおいては、CL/F における共変量効果を検討するに必要な感度を有していないことが示唆された。

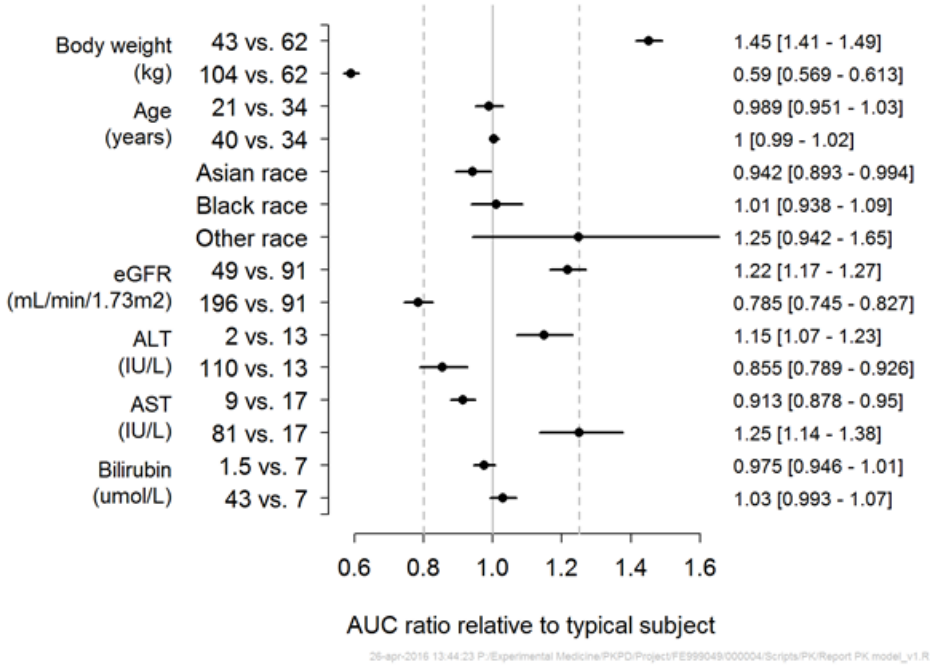
表 2.7.2.2-16　薬物動態モデルによるパラメータ推定値：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

パラメータ	推定値	rSE	95% CI	シュリンケージ (%)
FE 999049 の見かけのクリアランス (L/h)	0.551	0.013	0.537 to 0.565	
見かけの分布容積 (L)	27.4	0	Fixed	
吸収速度 (h^{-1})	0.160	0	Fixed	
吸収ラグタイム (h)	1.94	0	Fixed	
ベースラインの FSH 濃度 (IU/L)	7.69	0.0085	7.56 to 7.81	

パラメータ	推定値	rSE	95% CI	シュリンケージ (%)
内因性 FSH の IT_{50} (h)	62.2	0.074	53.3 to 71.2	
ゴナールエフ/FE 999049 のクリアランス	1.17	0.013	1.14 to 1.20	
クリアランスに対する体重の影響	1.02	0.043	0.934 to 1.10	
容積に対する体重の影響	1.69	0.091	1.39 to 1.99	
クリアランスに対する年齢の影響	-0.0228	2.2	-0.120 to 0.0748	
クリアランスに対する人種（アジア人）の影響	0.0598	0.54	-0.00394 to 0.124	
クリアランスに対する人種（黒人）の影響	-0.00931	4.8	-0.0967 to 0.0781	
クリアランスに対する他の人種の影響	-0.222	0.77	-0.557 to 0.114	
クリアランスに対する eGFR の影響	0.316	0.13	0.234 to 0.397	
クリアランスに対する ALT の影響	0.0735	0.31	0.0290 to 0.118	
クリアランスに対する AST の影響	-0.143	0.26	-0.216 to -0.0696	
クリアランスに対するビリルビンの影響	-0.0162	0.75	-0.0401 to 0.00771	
クリアランスにおける個体間変動 (%CV)	13	0.17		43
容積における個体間変動 (%CV)	26	0.65		70
ベースライン FSH 濃度における個体間変動 (%CV)	31	0.085		9
IT_{50} における個体間変動 (%CV)	99	0.18		40
加法残差変動 (IU/L)	0.55	0.42		32
比例残差変動 (%CV)	11	0.12		32

0 に近い共変量の効果推定値は、影響がないことを示し、$(COV/COV_{med})^{\theta}$ の θ で示されている。COV_{med} は、 共変量の中央値であり、人種の影響を除く。人種の影響は、$\exp(Asian \cdot \theta_A + Black \cdot \theta_B + Other \cdot \theta_O)$で推定され、'Asian', 'Black' 及び 'Other' は 0 又は 1 である。
ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CV: 変動係数、eGFR: 推算糸球体ろ過量、rSE: 相対標準誤差
［ESTHER-1 試験母集団薬物動態解析：添付資料 5.3.3.5-2 Table 5］から引用

推定した共変量の FSH 曝露量に対する影響を図 2.7.2.2-17 に示す。



各共変量の中央値を有する標準的な被験者に対する AUC の推定比とその 90%CI を示している（シンボルと横軸、右側が対応する値）。両群の被験者集団における推定比の範囲が示されている。縦の破線は生物学的同等性限界 0.8～1.25 を示している。
ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、eGFR: 推算糸球体ろ過量
［ESTHER-1 試験母集団薬物動態解析：添付資料 5.3.3.5-2 Figure 7］から引用

図 2.7.2.2-17　母集団薬物動態解析による共変量効果の推定：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

体重は、FSH 曝露に対して最も顕著に影響を及ぼす共変量であり、統計学的に有意であった。標準的な体重 62 kg の被験者と比べ、43 kg の被験者では AUC が 1.45 倍〔90%CI（1.41, 1.49）〕と推定された。

eGFR は FSH 曝露に影響を及ぼす共変量として統計学的に有意であったが、影響度は小さく、臨床的意義はないと判断された。eGFR が標準的な 91 mL/min/1.73m^2 の被験者と比べ、中等度の腎機能障害とみなされる eGFR が 49 mL/min/1.73m^2 の被験者では、AUC が 1.22 倍〔90%CI（1.17, 1.27）〕と推定された。なお、本試験において中等度の腎機能障害を有すると判断された被験者は計 3 例（0.2%）であり、それ以外は正常若しくは軽度の腎機能障害を有する被験者であった。

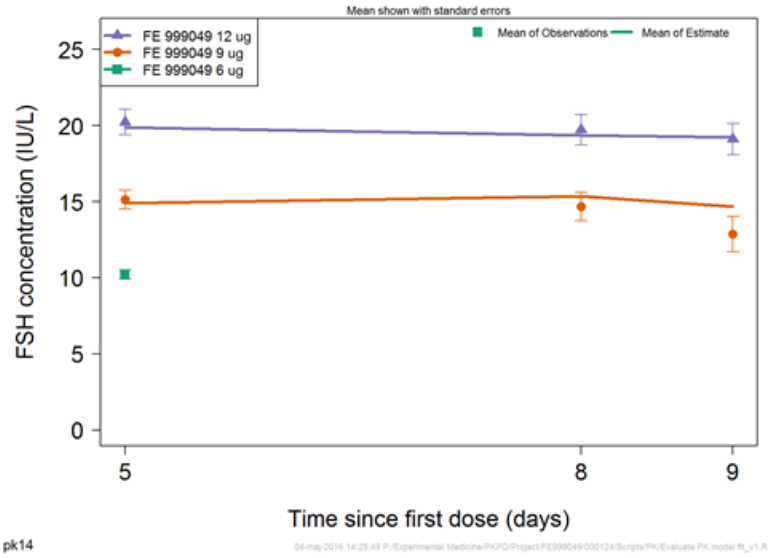
ALT 及び AST についても FSH 曝露に影響を及ぼす共変量として統計学的に有意ではあったが、影響度は小さく、臨床的意義はないと判断された。また、FSH のクリアランスに対する年齢、人種、及びビリルビン濃度は、共変量として統計学的に有意ではなかった。

感度分析では、海外第 I 相試験 CS01 から推定された k_a、t_{lag}、及び V/F の 50%変化に対する CL/F 推定値への影響は小さかった。

2.7.2.2.3.6　　日本人母集団薬物動態解析（国内第Ⅱ相試験 000124）

本剤の皮下投与後の血清中 FSH 濃度の薬物動態プロファイルを検討するため、国内第Ⅱ相試験 000124 から得られた血清中 FSH 濃度及びデータを用いて、母集団薬物動態解析を実施した［000124 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-2］。

構築した母集団薬物動態モデルを用いて、FSH 曝露量に対する体重の影響を評価し、モデル推定値は採卵数の曝露応答解析に用いた。モデル構築には、本剤を投与した 117 例から 229 検体の血清中 FSH 濃度のデータを用いた。構築した最終モデルは 1 コンパートメントモデルであり、モデルから CL/F、V/F、及びこれらの薬物動態パラメータに対する体重の影響を推定した。図 2.7.2.2-18 が示すとおり、構築した最終モデルは血清中 FSH 濃度を適切に説明するものであった。



観測値 10 以上ある評価時期を示している。
［000124 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-2 Figure 8］から引用

図 2.7.2.2-18　用量別血清中 FSH 濃度観測値及びモデル推定値の推移：国内第Ⅱ相試験 000124

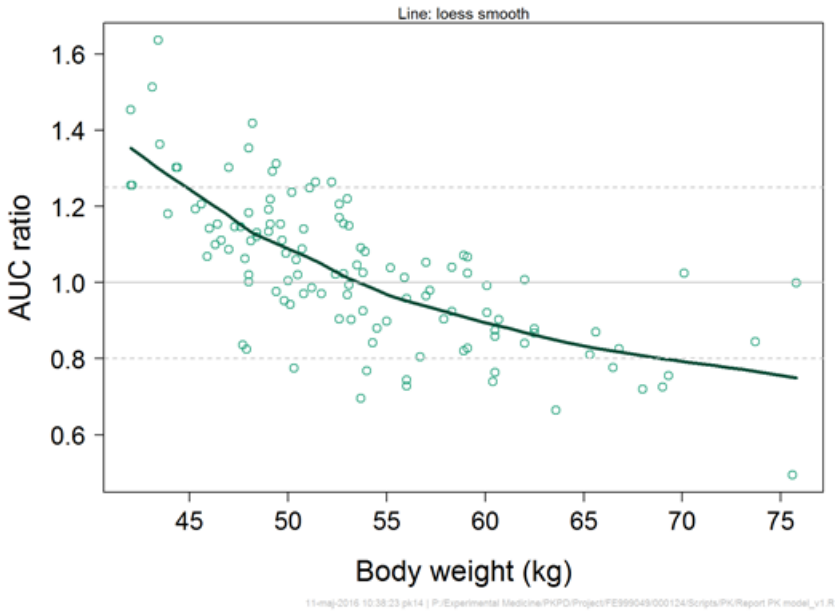
構築した母集団薬物動態モデルから求めた薬物動態パラメータ推定値の不確かさは低く、生理学的にも妥当なものであった（表 2.7.2.2-17）。CL/F における個体間変動の推定値のシュリンケージは低く（10%）、CL/F の個別推定値は共変量効果の影響を受けやすいことが示唆された。

表 2.7.2.2-17　薬物動態モデルによるパラメータ推定値：国内第Ⅱ相試験 000124

パラメータ	推定値	95% CI	シュリンケージ (%)
見かけのクリアランス (L/h)	0.465	0.437 to 0.493	
見かけの分布容積 (L)	15.0	13.0 to 17.1	
吸収速度 (h-1)	0.160	Fixed	
吸収ラグタイム (h)	1.94	Fixed	
見かけのクリアランスに対する体重の影響 [a]	1.05	0.759 to 1.35	
見かけの容積に対する体重の影響 [a]	0.942	0.307 to 1.58	
クリアランスにおける個体間変動 (%CV)	15		10
比例残差変動 (%CV)	10		22

a：0 に近い体重（BW）の影響の推定値は、影響がないことを示し、$(BW/62)^{\theta}$ の θ で示されている。
［000124 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-2 Table 6］から引用

CL/F 及び V/F に対する体重の影響は統計学的に有意であった。CL/F の推定値は体重と共に増加し、総曝露量の AUC は減少した。V/F については、ほぼ比例して体重と共に増加した。CL/F の推定値から推定した AUC 比〔標準的な体重 53 kg（000124 試験における被験者の体重の中央値）の被験者の AUC に対する個別の AUC の比〕と体重との関係を図 2.7.2.2-19 に示す



グレーの水平線は、生物学的同等性限界 0.8～1.25 を示す。
［000124 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-2 Figure 9］から引用

図 2.7.2.2-19　体重別の標準的な AUC に対する個別の AUC 比：国内第Ⅱ相試験 000124

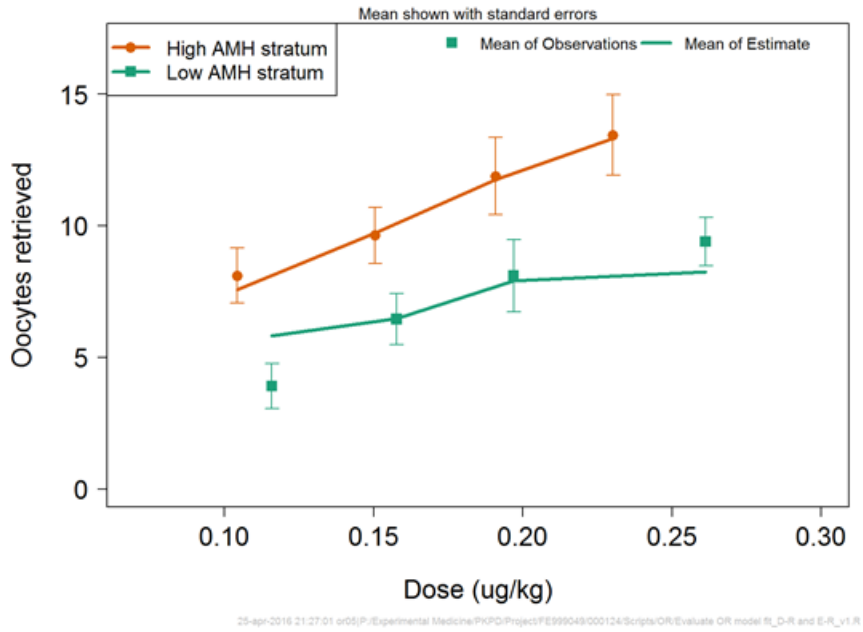
薬物動態解析モデルの視覚的事後予測性能評価により、当該モデルが適切なシミュレーション特性を有することが示された。感度分析では、海外第 I 相試験 CS01 から推定された k_a 及び t_{lag} の 50%変化に対する CL/F 推定値への影響は小さかった。

2.7.2.2.3.7　採卵数における日本人薬力学解析（国内第Ⅱ相試験 000124）

国内第Ⅱ相試験 000124 のデータを用いて、体重調整後の本剤の用量及び FSH 曝露量に対する採卵数の 2 つの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］。当該用量反応モデルを用いて、本剤の個別化用量を用いた際の推定採卵数の予測分布に基づき、日本人女性における本剤の個別化用量の妥当性を前向きに評価した。

2.7.2.2.3.7.1　用量反応モデル

用量反応モデルの解析対象集団には、周期中止した 1 例のデータを除外し、本剤を投与した 116 例から得られたデータを組入れた。ベースラインの血清 AMH 値の E_{max} に対する影響を含む双曲線 E_{max} モデルが採卵数の用量依存性を最も適切に説明したモデルであった（図 2.7.2.2-20）。



値は、データと各五分位が平均用量（横軸）別に示されている。
［000124 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-2 Figure 11］から引用

図 2.7.2.2-20　各 AMH 層における体重調整用量別の採卵数の観測値及びモデル推定値：国内第Ⅱ相試験 000124

用量反応モデルのパラメータ推定値の不確かさは許容範囲内であり、かつ推定値は生理学的に妥当なものであった（表 2.7.2.2-18）。

表 2.7.2.2-18 採卵数における用量反応最終モデルによるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	95% CI
Maximum response (oocytes), α [a]	30	11.9 to 48.0
Initial slope (oocytes/ug)	1.39	0.971 to 1.81
Effect of AMH on E_{max}, β [a]	1.31	0.707 to 1.92
Dispersion of binomial distribution	0.139	0.0601 to 0.217

[a] $E_{max} = \alpha*(AMH/18.5)^{\beta}$により、AMH = 18.5 pmol/L とした各被験者の E_{max}
AMH: 抗ミュラー管ホルモン
［000124 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-2 Table 9］から引用

検討した血清 AMH 値、血清中 FSH 濃度、血清中インヒビン B 濃度、胞状卵胞数、及び年齢の共変量のうち、ベースラインの血清 AMH 値が採卵数を最も予測する共変量であった。また、ベースラインの血清 AMH 値を当該モデルへ導入後、採卵数の変動をさらに説明可能な他の共変量はなかった。用量反応モデルのシミュレーション特性は、視覚的事後予測性能評価により評価し、当該モデルが採卵数の変動を適切に説明していることを確認した。

モデルシミュレーションにより、全被験者に対し、個別化用量を投与した場合と、標準用量（9 μg）を投与した場合と比較した。国内第Ⅱ相試験 000124 で本剤又はフォリスチムを投与された 158 例におけるベースラインの血清 AMH 値及び体重に基づき、各被験者における本剤の個別化用量を求め、用量反応モデルを用いて被験者の採卵数を 2000 回シミュレートした。その結果、目標となる反応（採卵数 8～14 個）を示す日本人女性の推定割合は、個別化用量及び標準用量間で類似していたものの（それぞれ 45.1%及び 43.3%）、採卵数 20 個以上の日本人女性の割合は、血清 AMH 値 15 pmol/L 以上の被験者で、個別化用量（2.9%）に比べ、標準用量（6.5%）が高く、採卵数 4 個未満の日本人女性の割合は、血清 AMH 値 15 pmol/L 未満の被験者で、個別化用量（14.0%）に比べ、標準用量（18.4%）が高かった。

2.7.2.2.3.7.2 曝露応答モデル

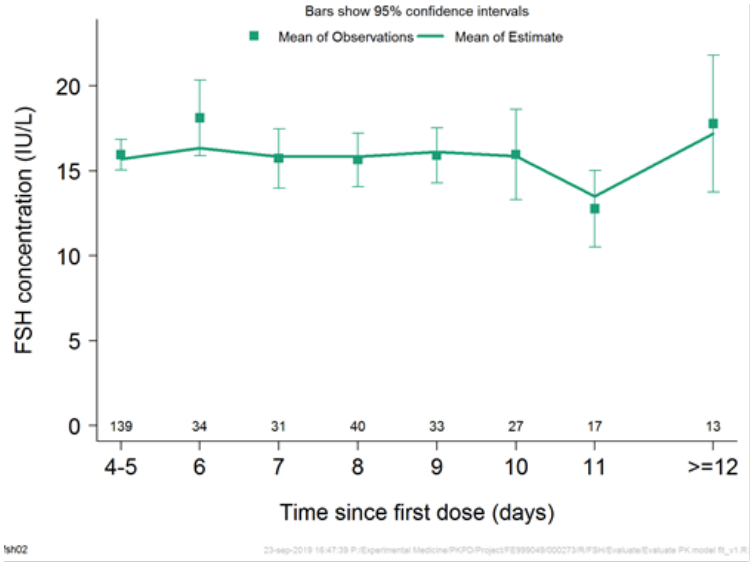
曝露応答モデルの解析対象集団は、本剤を投与された 116 例であり、用量反応モデルの解析対象集団と同一であった。

血清中 FSH 濃度の AUC〔AUC=用量/（CL/F）から算出〕をモデルの独立変数として、採卵数の曝露応答モデルを構築した。採卵数の用量反応に用いた双曲線 E_{max} モデルが、曝露応答関係を示すモデルとしても適切であった［000124 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-2］。

2.7.2.2.3.8 日本人母集団薬物動態解析（国内第Ⅲ相試験 000273）

本剤皮下投与後の血清中 FSH 濃度の薬物動態プロファイルを検討するため、国内第Ⅲ相試験 000273 から得られた血清中 FSH 濃度及びデータを用いて、母集団薬物動態解析モデルを構築し［000273 試験母集団薬物動態解析：添付資料 5.3.3.5-1］、FSH 曝露量に影響を及ぼす共変量について検討した。

モデル構築には、本剤を投与した 169 例から 334 検体の血清中 FSH 濃度データを用いた。構築した最終モデルは 1 コンパートメントモデルであり、CL/F、V/F、並びに重要な共変量の影響を推定した。図 2.7.2.2-21 が示すとおり、当該モデルは血清中 FSH 濃度を適切に示した。



x 軸の上の値は、各評価時点での観測数を示している。12 時間以降の観測値はプールされた。
［000273 試験母集団薬物動態解析：添付資料 5.3.3.5-1 Figure 4］から引用

図 2.7.2.2-21　用量別血清中 FSH 濃度観測値及びモデル推定値の推移：国内第Ⅲ相試験 000273

薬物動態パラメータ推定値の不確かさは低く、かつ生理学的にも妥当なものであった（表 2.7.2.2-19）。

構築したモデルから、CL/F、V/F、及びベースラインの内因性 FSH 濃度、並びに半量大抑制までの時間について個体間変動を推定した。CL/F における個体間変動の推定値のシュリンケージは小さく（17%）、CL/F の個別推定値は共変量効果の影響を受けやすいことが示唆された。

表 2.7.2.2-19　母集団薬物動態モデルによるパラメータ推定値：国内第Ⅲ相試験 000273

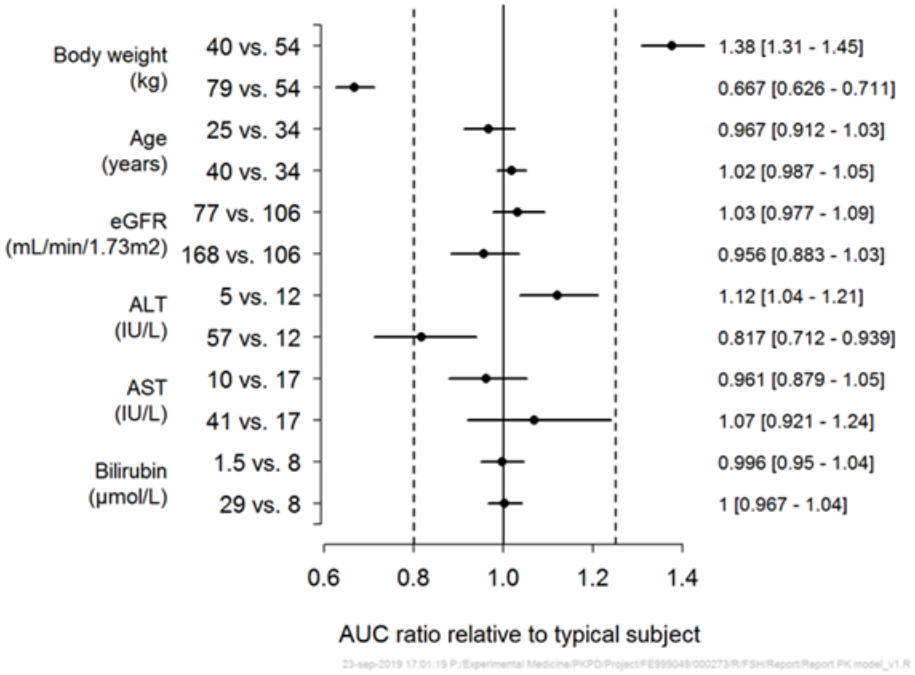
パラメータ	推定値	rSE	95% CI	シュリンケージ (%)
見かけの総クリアランス (L/h)	0.400	0.012	0.390 to 0.409	
見かけの分布容積 (L)	14.3	0.047	13.0 to 15.6	
吸収速度 (h^{-1})	0.160	0	Fixed	
吸収ラグタイム (h)	1.94	0	Fixed	
クリアランスに対する体重の影響	1.06	0.096	0.863 to 1.26	
容積に対する体重の影響	1.66	0.2	1.02 to 2.30	
クリアランスに対する年齢の影響	-0.109	1.1	-0.336 to 0.118	
クリアランスに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

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

パラメータ	推定値	rSE	95% CI	シュリンケージ (%)

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CV: 変動係数、eGFR: 推算糸球体ろ過量、rSE: 相対標準誤差
［000273 試験母集団薬物動態解析：添付資料 5.3.3.5-1 Table 6］から引用

FSH 曝露量における推定した共変量の影響を図 2.7.2.2-22 に示す。



各共変量の中央値を有する標準的な被験者に対する AUC 推定比とその 90%CI を示している（シンボルと横軸、右側が対応する値）。両群の被験者集団における推定比の範囲が示されている。縦の破線は生物学的同等性限界 0.8～1.25 を示している。
ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、eGFR: 推算糸球体ろ過量
［000273 試験母集団薬物動態解析：添付資料 5.3.3.5-1 Figure 7］から引用

図 2.7.2.2-22　日本人母集団薬物動態解析による共変量効果の推定：国内第Ⅲ相試験 000273

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

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

感度分析では、海外第 I 相試験 CS01 から推定された k_a 及び t_{lag} の変化に対する CL/F 推定値への影響は小さかった。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　日本人及び非日本人データの比較

2.7.2.3.1.1　薬物動態

日本人女性及び非日本人女性に本剤 450 IU を皮下投与した際の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-1 に示す。国内第 I 相試験 CS03（以下、CS03 試験）と海外第 I 相試験 CS01（以下、CS01 試験）における薬物動態パラメータは類似していた。

CS03 試験では、日本人と白人の比は、AUC で 0.98〔90%CI（0.79, 1.22）、C_{max} で 1.03〔90%CI（0.79, 1.35）〕であった。CS03 試験の日本人と CS01 試験の白人の比は、AUC は 1.06、C_{max} は 1.15 であった。その他の薬物動態パラメータ t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、及び V_z/F も、日本人及び白人で同様であった。

曝露量の変動に影響する因子として体重が特定されており（2.7.2.3.2.1 薬物動態）、日本人の体重の中央値は白人の中央値より約 8 kg 低いことから、AUC、AUC_t、C_{max} 及び CL/F において人種間の差が予測されたが、被験者数が少ない（6 例）ため、日本人及び白人の間で予測される曝露量の差は認められなかった。

表 2.7.2.3-1　日本人女性及び非日本人女性における本剤 450 IU 皮下投与後の薬物動態パラメータの比較

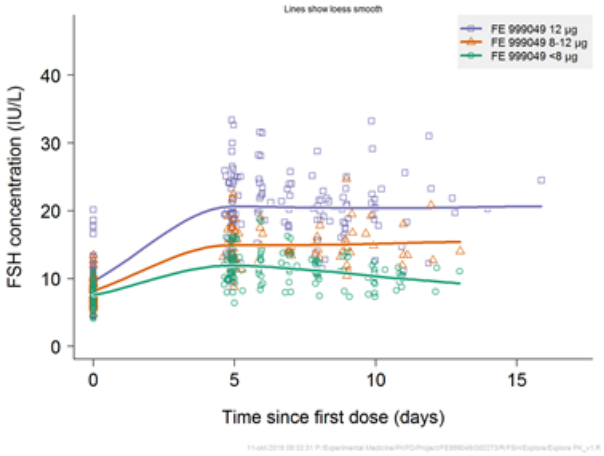
薬物動態パラメータ		日本人 450 IU CS03 N=6	白人 450 IU CS03 N=6	白人 450 IU CS01 N=6
AUC (mIU·h/mL)	Geometric mean (%CV)	1224 (23)	1243 (17)	1152 (12)
AUC_t (mIU·h/mL)	Geometric mean (%CV)	1117 (27)	1169 (19)	1046 (13)
C_{max} (mIU/mL)	Geometric mean (%CV)	16.5 (34)	16.0 (12)	14.4 (22)
t_{max} (h)	Median (range)	20 (20-24)	20 (20-20)	20 (16-24)
$t_{1/2}$ (h)	Harmonic mean	40.8	42.5	43.5
CL/F (L/h)	Geometric mean (%CV)	0.37 (25)	0.36 (16)	0.39 (12)
V_z/F (L)	Geometric mean (%CV)	22.2 (52)	22.4 (15)	24.8 (24)

薬物動態パラメータはベースライン補正後ノンコンパートメント解析により算出した。
CV: 変動係数、N: 被験者数
［CS01 試験：添付資料 5.3.3.1-2 EOT Table 34］［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 EOT Table 35］

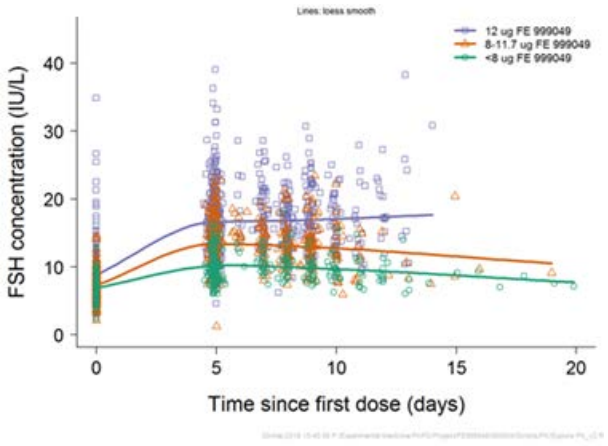
国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の血清中 FSH 濃度の比較を図 2.7.2.3-1 に示す。

1 日最高用量 12 μg/日を投与された被験者では、日本人の血清中 FSH 濃度は白人と比べ明らかに高かった。血清 AMH 値及び体重に基づき低用量を投与された被験者では、日本人の FSH 濃度は白人と類似していた。

国内第Ⅲ相試験 000273



海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

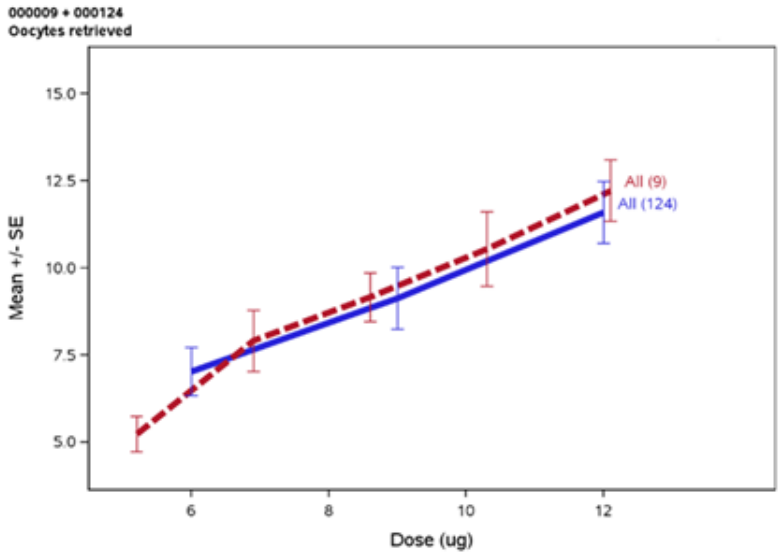


［000273 試験母集団薬物動態解析：添付資料 5.3.3.5-1 Figure 9］［ESTHER-1 試験母集団薬物動態解析：添付資料 5.3.3.5-2 Figure 9］から引用

図 2.7.2.3-1　本剤初回投与後の血清中 FSH 濃度推移：国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

2.7.2.3.1.2　　薬力学

薬力学的反応について、国内第Ⅱ相試験 000124 及び海外第Ⅱ相試験 000009 の採卵数の比較を図 2.7.2.3-2 に示す。



赤破線：海外第Ⅱ相試験 000009、青線：国内第Ⅱ相試験 000124
無作為化され、実際の投与群の治験薬を投与された被験者のデータ（000124 試験：FAS、000009 試験：mITT 解析対象集団）
参照［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 9-1］から一部改変

図 2.7.2.3-2　投与量別採卵数：国内第Ⅱ相試験 0000124、海外第Ⅱ相試験 000009

日本人及び非日本人において類似した用量反応関係が認められた。また日本人（図 2.7.2.2-7）及び非日本人被検者（図 2.7.2.2-10）ともに、本剤のいずれの用量においても、平均採卵数は高 AMH 層と比べ低 AMH 層で少なかった。観察された用量反応データは日本人及び非日本人の IVF/ICSI を受ける女性で類似しており、また血清 AMH 値は卵巣反応の重要な予測因子であった。

2.7.2.3.2　　日本人及び非日本人データのモデルに基づく比較

2.7.2.3.2.1　　薬物動態

曝露量の比較に適切な薬物動態パラメータである CL/F について、日本人と非日本人と比較した。

本剤を反復皮下投与した海外第Ⅰ相試験 CS02、海外第Ⅱ相試験 000009、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び国内第Ⅱ相試験 000124、国内第Ⅲ相試験 000273 の CL/F を表 2.7.2.3-2 に示す。なお、CS02 試験の投与期間は第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験と比べやや短かったが、投与期間内に定常状態に到達した。

表 2.7.2.3-2　本剤反復投与後の CL/F の試験間の比較

地域	第Ⅰ相試験 CL/F (95% CI) (L/h)	第Ⅱ相試験 CL/F (95% CI) (L/h)	第Ⅲ相試験 CL/F (95% CI) (L/h)
国内	-	000124: 0.47 (0.44; 0.49) [a]	000273: 0.40 (0.39;0.41])
海外	CS02: 0.58 (0.32;0.83)	000009: 0.61 (0.59;0.64)	ESTHER-1: 0.55 (0.54;0.57)

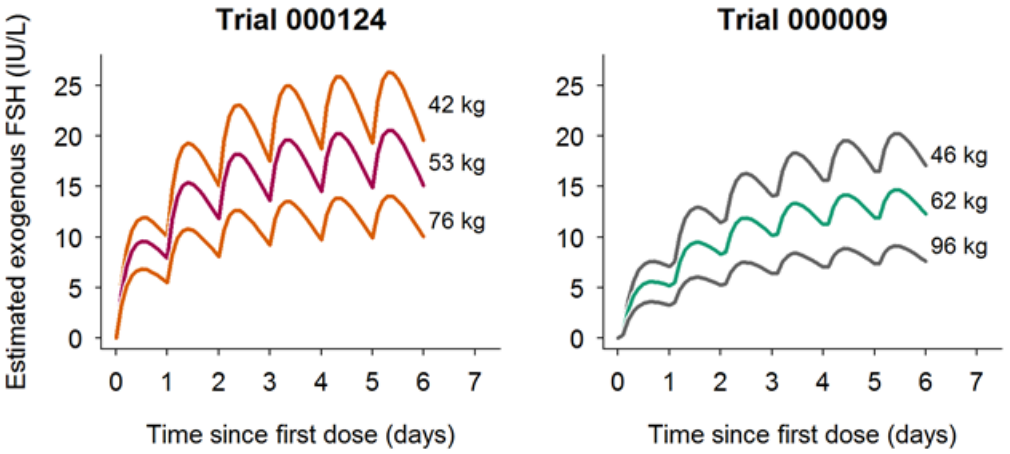
a：国内第Ⅱ相試験 000124 の推定値は体重 62 kg に基づくが、本試験の被験者の標準的な体重は 53 kg であった。
［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1］［000009 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-4］［ESTHER-1 試験母集団薬物動態解析：添付資料 5.3.3.5-2］［000124 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-2］［000273 試験母集団薬物動態解析：添付資料 5.3.3.5-1］から引用

.

本剤の皮下投与における CL/F は、海外の 3 試験間は類似しており、また国内の 2 試験間でも類似していた。一方、国内試験で得られた CL/F は海外試験の結果と比べわずかに低く、非日本人と比べ日本人で FSH 曝露量が高いことが示された。この差異は曝露量の変動のほとんどを説明する因子である体重における日本人とは非日本人の差によるものと考えられた。

また、母集団薬物動態モデルを用いて、国内第Ⅱ相試験 000124 の日本人女性と海外第Ⅱ相試験 000009 の非日本人女性における本剤の曝露量を比較した。［000124 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-2］。モデルには FSH 濃度に対する体重の影響を含む母集団薬物動態モデルを用い、2 試験それぞれに対して、各試験の平均体重（中央値）と体重範囲（最小値、最大値）における外因性 FSH 濃度の経時推移をシミュレートした。その結果を図 2.7.2.3-3 に示す。

日本人女性（体重の中央値 53 kg）における標準的な曝露量は、非日本人女性（体重の中央値 62 kg）の約 1.5 倍と推定された。この曝露量の差は、国内第Ⅱ相試験 000124 と海外第Ⅱ相試験 000009 試験の被験者の体重差から想定されるものであった。

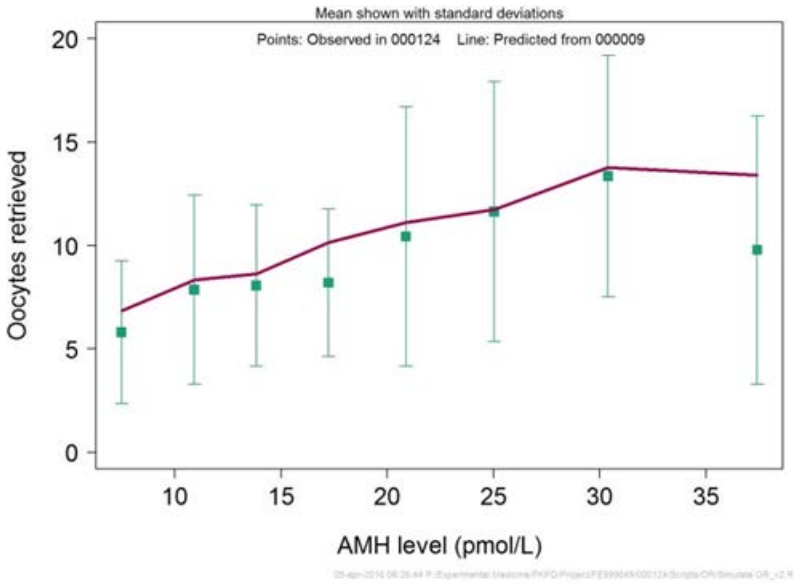


11 µg/日投与時の薬物動態プロファイルを示している。
［000124 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-2 Figure 16］から引用

図 2.7.2.3-3　体重別（平均値、最小値、最大値）本剤の薬物動態プロファイルの推定：国内第Ⅱ相試験 000124、海外第Ⅱ相試験 000009

2.7.2.3.2.2　　薬力学

2.7.2.3.1 日本人及び非日本人データの比較で示すとおり、国内第Ⅱ相試験 000124 の日本人女性及び海外第Ⅱ相試験 000009 の非日本人女性において、いずれも本剤用量と採卵数の用量反応関係が示され、またその用量反応関係の類似性が認められている。さらに日本人と非日本人の用量反応性の類似性を検討するために、海外第Ⅱ相試験 000009 の非日本人女性のデータに基づき構築した用量反応モデル（2.7.2.2.3.4.1 用量反応モデル）を用いて、国内第Ⅱ相試験 000124 における日本人の採卵数をシミュレートした（図 2.7.2.3-4）。シュミレーションには、国内第Ⅱ相試験 000124 における用量、血清 AMH 値及び体重を用いた。



値は、データの各 octile の平均血清 AMH 値で水平軸に沿って示されている。
［000124 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-2 Figure 21］から引用

図 2.7.2.3-4　国内第Ⅱ相試験 000124 で観察された採卵数、及び海外第Ⅱ相試験 000009 に基づき予測された血清 AMH 値

その結果、国内第Ⅱ相試験 000124 で観察された平均採卵数は、モデルに基づく予測値と極めてよく一致した。

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の採卵数の結果は類似しており［2.7.3 臨床的有効性の概要 2.7.3.4.2 項］、採卵数を指標とした用量反応モデルにより設定した患者の体重（kg）及び血清 AMH 値に基づく用量調整は、日本人及び非日本人患者において妥当であると考えられた。

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　Thorough QT/QTc 試験

本剤の Thorough QT/QTc 試験は実施していない。分子量 1000 から 25000 ダルトンの巨大分子が、細胞外チャネルドメインへの結合、又は他の二次メディエーターを介して間接的に、ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（hERG）のチャネル機能を阻害することは示されていない(9)。また、2005 年 4 月から国内で承認されている FSH の薬理学的プロファイルはよく知られており、本剤の卵胞発育への刺激及びホルモン産生における主な薬力学的効果、若しくは副次的な薬力学的効果の欠如については、FSH のプロファイルと一致している。

安全性薬理試験では、本剤がカニクイザルの心血管機能阻害の可能性、ラットの hERG tail current 抑制の可能性はないことが示されている。したがって、ヒトにおける QTc への影響はないと考えられた［2.6.2 薬理試験の概要文］。また、第 I 相試験においても、本剤曝露後の心電図（ECG）に明らかな傾向又は用量関連の変化は認められておらず［2.7.4 臨床的安全性の概要］、いずれの評価時点においても臨床的に重要と判断された ECG の異常は認められなかった。バイタルサインについては、本剤の臨床開発におけるいずれの臨床試験でも、本剤曝露後の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍の平均値に臨床的に関連する変化は認められなかった。

QT 間隔の延長に及ぼす本剤の影響は、海外第 I 相試験 000020 で健康女性を対象に評価した。静脈内投与直後（C_{max}）の QTcF のベースラインからの平均変化量は-4.9 msec、静脈内投与後 1 時間では-1.5 msec であった［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 EOT Table 35］。また、皮下投与後の QTcF のベースラインからの変化量は、最終投与後 12 時間で 0.7 msec（C_{max}）であった［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 EOT Table 13］。

なお、本剤 225 IU を静脈内投与後の C_{max}（ベースライン補正ではない）の平均値は 62.6 IU/L であり［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1、EOT Table11］、本剤 225 IU を 7 日間連続皮下投与後の C_{max}（ベースライン補正ではない）の平均値は 22.3 IU/L であった［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 EOT Table 39］

以上より、対象となった被験者における静脈内投与後の C_{max} は予定する本剤の用量で認められた C_{max} より高かったが（約 2.8 倍：62.6/22.3 IU/L）、本剤に起因した QT 間隔の延長は認められなかった。また、いずれの試験（海外第 I 相試験 000020 及び CS02）においても、QTcF のベースラインからの平均変化量と本剤に曝露依存関係はなかった。

2.7.2.4.2　薬物相互作用

薬物相互作用を検討した臨床試験は実施していない。本剤については、薬物間相互作用の可能性は少ないと考えられている。タンパク質性医薬品はシトクロム P450 により代謝されないため、一般に薬物代謝に関連した薬物相互作用がなく、タンパク質性医薬品-薬物相互作用は臨床的に重要ではないと考えられている(10)。

また、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」では、生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品、生物起源由来医薬品）と併用薬との薬物相互作用が生じる可能性は限定的であると記載されている(11)。ゴナドトロピンは数十年にわたり、生殖補助医療で使用されており、

その薬理学は詳細に報告されてる(12)。外因性 FSH と他の薬物との臨床的に関連する相互作用に関する報告はなく、国内で承認された他の FSH 製剤（ゴナールエフ）の添付文書にもその記載はない。

2.7.2.4.3　　腎及び肝機能障害

腎機能障害及び肝機能障害を有する患者を対象とした本剤の臨床薬理試験は実施していない。

本剤の尿中未変化体の排泄率は、健康な女性で約 9%であり［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1］、本剤（FE 999049 未変化体）の腎排泄は、排泄において主要な役割を有していない。

腎及び肝機能障害患者への影響は、海外第Ⅱ相試験 000009〔2.7.2.2.3.3 非日本人母集団薬物動態解析（海外第Ⅱ相試験 000009）〕、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1〔2.7.2.2.3.5 非日本人母集団薬物動態解析（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）〕及び国内第Ⅲ相試験 000273〔2.7.2.2.3.8 日本人母集団薬物動態解析（国内第Ⅲ相試験 000273）〕の母集団薬物動態解析により評価した。その結果、腎機能低下に伴う曝露量の増加が、海外第Ⅱ相試験 000009 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で認められたもののその影響は小さかった。したがって、本剤の全身曝露に対し、被験者の腎機能が顕著な影響を及ぼさないと考えられた。

また、海外第Ⅱ相試験 000009 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の母集団薬物動態解析では、本剤の全身曝露に対する被験者の肝機能による顕著な影響は認められなかった。国内第Ⅲ相試験 000273 に基づく母集団薬物動態解析では、ALT への影響は統計学的に有意であったが、程度は小さく臨床的な意義があると判断されなかった。また、ALT 最高値（観測値）である 57 IU/L における AUC は、ALT 中央値における AUC の 0.817 倍〔90%CI（0.712, 0.939）〕と推定され、生理学的に反する値を示した（ALT の増加に伴う AUC の減少）。年齢、eGFR 及びビリルビン濃度は、FSH のクリアランスに統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

以上より、本剤を用いる治療の対象は一般的に健康な女性であることから、腎障害及び肝障害患者における本剤の臨床試験は実施しなかった。

2.7.2.5　　付録

薬物動態試験の要約を表 2.7.2.5-1、国内第Ⅱ相試験 000124 及び海外第Ⅱ相試験 000009 の刺激期間中の血清中 FSH 濃度をそれぞれ表 2.7.2.5-2 及び表 2.7.2.5-3 に示す。

表 2.7.2.5-1　薬物動態試験の要約

試験 No 地域	バッチ番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数 登録数 完了数	被験者の種類 年齢 (平均、範囲)	投与	用量	パラメータ [a] AUC (h·mIU/mL)(%CV)	 AUC_t (h·mIU/mL) (%CV)	 C_{max} (mIU/mL) (%CV)	 t_{max} (h) (range)	 $t_{1/2}$ (h)	 CL/F (%CV)	比の平均(CI) AUC	 C_{max}	資料番号
CS03[b] 国内	CE0041	FE 999049 単回皮下投与の安全性、忍容性、薬物動態の評価	群内無作為化 二重盲検 プラセボ対照 逐次用量漸増	6	日本人 健康女性 29.0 (24.7-34.5)	FE 999049 単回 SC	75 IU	197 (43)	140 (45)	3.1 (24)	18 (8-20)	34.1	0.38 (42)			5.3.3.1-1
				6	29.6 (24.0-34.5)		150 IU	446 (21)	365 (25)	6.3 (19)	20 (12-24)	36.2	0.34 (22)			
				5	26.6 (23.0-31.1)		225 IU	546 (17)	461 (21)	7.4 (21)	20 (20-32)	40.2	0.47 (25)			
				6	26.8 (22.4-33.4)		450IU	1224 (23)	1117 (27)	16.5 (34)	20 (20-24)	40.8	0.37 (25)	0.98 [c] (0.79; 1.22)	1.03 [c] (0.79; 1.35)	
	CC0536			8	27.0 (22.3-33.7)	P 単回 SC	-	-	-	-	-	-	-			
				6	非日本人（白人） 26.2 (22.7-31.7)	FE 999049 単回 SC	450 IU	1243 (17)	1169 (19)	16.0 (12)	20 (20-20)	42.5	0.36 (16)			
				2	26.9 (21.9-31.8)	P 単回 SC	-	-	-	-	-	-	-			
CS01 海外	CC0538	FE 999049 単回皮下投与の安全性、忍容性、薬物動態の評価	群内無作為化 二重盲検 プラセボ対照 逐次用量漸増	6	非日本人 健康女性 30.7 (21-35)	FE 999049 単回 SC	37.5 IU	-	-	-	-	-	-			5.3.3.1-2
				6	30.1 (24-34)		75 IU	-	-	-	-	-	-			
				6	26.8 (23-31)		150 IU	271 (57)	201 (64)	3.9 (43)	20 (8-24)	37.1	0.55 (80)			
				6	30.9 (24-34)		225 IU	489 (33)	421 (34)	7.0 (23)	20 (16-28)	24.4	0.46 (51)			
				6	28.0 (21-32)		450 IU	1152 (12)	1046 (13)	14.4 (22)	20 (16-24)	43.5	0.39 (12)			
				10	29.3 (26-33)	P 単回 SC	-	-	-	-	-	-	-			

試験 No 地域	バッチ番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数 登録数 完了数	被験者の種類 年齢 (平均、範囲)	投与	用量	パラメータ [a]						比の平均(CI)		資料番号
								AUC_{inf} (h·mIU/mL)(%CV)	AUC_t (h·mIU/mL) (%CV)	C_{max} (mIU/mL) (%CV)	t_{max} (h) (range)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (%CV)	AUC	C_{max}	
CS02 海外	CE0041	FE 999049 反復皮下投与の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、免疫原性の評価	無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	24	非日本人 健康女性 31.1 (21.5-38.7)	FE 999049 SC 1 日 1 回 7 日間	225 IU	1171 (32)	400 (23) (AUC_τ)	18.8 (23)	10.0 (0-24)	27.8	0.56 (22)	1.74[d] (1.37; 2.21)	1.60[d] (1.38; 1.86)	5.3.4.1-1
	Y15B2257			25	33.4 (21.2-39.5)	ゴナールエフ SC 1 日 1 回 7 日間	225 IU	674 (58)	245 (38) (AUC_τ)	11.7 (36)	6.0 (0-24)	18.0	0.92 (41)			
000020 海外	F10426	FE 999049 及びゴナールエフの絶対バイオアベイラビリティ及び薬物動態の評価	無作為化 非盲検 実薬対照 並行群間 群内クロスオーバー	25	非日本人 健康女性 28 (21-35)	FE 999049 単回 IV	225 IU	744.1 (20.3)	684.0 (20.6)	60.8 (17.9)	-	23.7				5.3.1.2-1
				25		FE 999049 単回 SC	450 IU	1014.2 (29.4)	892.2 (32.1)	11.7 (36.5)	24.0 (8-48)	38.2				
	BA005575			25		ゴナールエフ 単回 IV	225 IU	528.8 (22.0)	487.4 (20.8)	66.0 (17.0)	-	18.2				
				25		ゴナールエフ 単回 SC	450 IU	656.6 (31.0)	585.4 (33.0)	9.2 (33.8)	20.0 (8-48)	32.5				
000124 国内	FJ-F01	FE 999049 の用量反応性、有効性、薬物動態、安全性、局所忍容性、免疫原性の評価	無作為化 評価者盲検 実薬対照 並行群間 多施設共同	37	日本人 IVF/ICSI を受ける女性	FE 999049 SC 1 日 1 回 最長 16 日間	6 µg						0.465[e] (95%CI:0.437,0.493)			5.3.4.2-1
				40			9 µg									
				40			12 µg									
				41		フォリスチム SC	11 µg (150 IU)									

試験 No 地域	バッチ番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数 登録数 完了数	被験者の種類 年齢 (平均、範囲)	投与	用量	パラメータ [a]						比の平均(CI)		資料番号
								AUC_{inf} (h·mIU/mL)(%CV)	AUC_t (h·mIU/mL) (%CV)	C_{max} (mIU/mL) (%CV)	t_{max} (h) (range)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (%CV)	AUC	C_{max}	
000009 海外	F10426	FE 999049 の用量反応性、有効性、薬物動態、安全性、局所忍容性、免疫原性の評価	無作為化 評価者盲検 実薬対照 並行群間 多施設共同 国際共同	42	非日本人 IVF/ICSI を受ける女性 33.6 (26-37)	FE 999049 SC 1 日 1 回 最長 16 日間	5.2 µg						0.614[e] (95%CI: 0.590,0.637)			5.3.4.2-3
				45	32.3 (21-37)		6.9 µg									
				44	32.8 (27-37)		8.6 µg									
				44	32.3 (25-37)		10.3 µg									
				47	32.6 (25-37)		12.1 µg									
	BA003321			43	32.4 (26-37)	ゴナールエフ	150 IU									

a：AUC、AUC_t、C_{max} 及び CL/F：幾何平均(%CV) 、t_{max}：中央値 (範囲)、 $t_{1/2}$ ：調和平均
b：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。
c：日本人と白人の比
d：本剤とゴナールエフの比
e：母集団薬物動態解析に基づく。
ICSI：卵細胞質内精子注入法、IVF：体外受精、PD：薬力学、PK：薬物動態、SC：皮下投与
［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 7-2, EOT Table 35］［CS01 試験：添付資料 5.3.3.1-2 Table 7-1, EOT Table 34］［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 Table 7-2, Table 9-1］［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 Table 7-2, Table 9-1, EOT Table 10］［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 3.1.1］［000124 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-2 Table 6］［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 8-7 ］［000009 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-4 Table 8］から引用

表 2.7.2.5-2　刺激期間中の血清中 FSH 濃度：国内第Ⅱ相試験 000124

	FE 999049 6 µg		FE 999049 9 µg		FE 999049 12 µg		フォリスチム 150 IU	
	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N
FSH (IU/L)								
刺激 1 日目	8.2 (2.40)	37	8.6 (2.67)	40	8.1 (1.92)	40	8.3 (2.38)	41
刺激 6 日目	10.2 (1.85)	37	15.0 (3.56)	40	20.8 (4.94)	40	13.6 (3.01)	41
刺激終了時	10.0 (1.89)	35	14.2 (3.10)	40	19.7 (4.34)	40	12.6 (3.04)	41

［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.2.2.1.1］から引用

表 2.7.2.5-3　刺激期間中の血清中 FSH 濃度：海外第Ⅱ相試験 000009

	FE 999049 5.2 µg		FE 999049 6.9 µg		FE 999049 8.6 µg		FE 999049 10.3 µg		FE 999049 12.1 µg		ゴナールエフ 11 µg	
	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N
FSH (IU/L)												
刺激 1 日目	6.6 (1.9)	42	7.1 (2.5)	45	7.0 (1.9)	44	7.1 (1.8)	44	7.9 (3.4)	46	6.9 (2.0)	43
刺激 4 日目	7.8 (1.5)	42	9.3 (2.2)	45	10.6 (2.4)	44	11.9 (2.9)	43	14.3 (4.9)	44	9.9 (2.0)	42
刺激 6 日目	8.1 (1.5)	41	10.1 (2.3)	44	12.1 (2.7)	44	14.9 (3.8)	44	17.3 (4.8)	44	10.8 (2.6)	42
刺激終了時	8.4 (1.9)	40	10.1 (2.6)	43	12.2 (3.0)	42	15.4 (3.4)	43	17.7 (4.7)	44	10.4 (2.3)	43

［000009 試験：添付資料 5.3.4.2.-3 EOT Table 6.2.2.1］から引用

2.7.2.6　参考文献

(1) Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BCJM, García-Velasco JA, Klein BM, Arce J-C, for the ESTHER-1 study group. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. Fertil Steril 2017; 107: 387-96.

(2) 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.

(3) 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.

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

(5) Arce J-C, Nyboe Andersen A, Fernández-Sánchez M, Visnova H, Bosch E, García-Velasco JA, Barri P 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.

(6) GONAL-F. Summary of Product Characteristics. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gonal-f. Accessed 18 December 2019.

(7) 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.

(8) Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, Muasher SJ. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 2014; 101: 967-73.

(9) Rodrigues I, Erdman A, Padhi D, Garnett CE, Zhao H, Targum SL et al. Electrocardiographic assessment for therapeutic proteins--scientific discussion. Am Heart J. 2010; 160: 627-34.

(10) Lee J, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang S. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions. Clin Pharmacokinet 2010; 49: 295-310.

(11) 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン．平成 30 年 7 月 23 日 薬生薬審発 0723 第 6 号．厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課.

(12) Moyle W, Campbell R. Gonadotropins. In DeGroot L, ed. Endocrinology. 3 ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1995, 230-41.

2.7.3 臨床的有効性の概要

目次

2.7.3.1 背景及び概観 9
2.7.3.1.1 臨床試験の概要 9
2.7.3.1.2 試験デザイン 12
2.7.3.1.2.1 試験デザインの特徴 12
2.7.3.1.2.2 用法・用量 18
2.7.3.1.3 対象 21
2.7.3.1.4 併用不妊治療薬 21
2.7.3.1.5 有効性評価項目 22
2.7.3.1.6 統計解析 25
2.7.3.1.6.1 有効性解析対象集団 25
2.7.3.1.6.2 統計手法 26
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 28
2.7.3.2.1 国内第III相試験000273 28
2.7.3.2.2 海外第III相試験ESTHER-1 29
2.7.3.2.3 海外第III相試験ESTHER-2 31
2.7.3.2.4 海外第III相試験ESTHER-1及びESTHER-2の凍結胚移植周期 32
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 34
2.7.3.3.1 試験対象集団 34
2.7.3.3.1.1 選択基準・除外基準 34
2.7.3.3.1.2 被験者の内訳及び解析対象集団 34
2.7.3.3.1.3 人口統計学的及び基準値の特性 37
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 41
2.7.3.3.2.1 卵巣反応 42
2.7.3.3.2.2 妊娠、着床、出生 51
2.7.3.3.2.3 卵胞発育 62
2.7.3.3.2.4 内分泌プロファイル 64
2.7.3.3.2.5 卵胞、胚、胚盤胞の発育 65
2.7.3.3.2.6 ゴナドトロピンの使用状況 70
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 73
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 76
2.7.3.4.1 FE 999049用法・用量の目的 76
2.7.3.4.2 FE 999049 個別化用量-モデルの妥当性 78
2.7.3.4.2.1 海外第III相試験ESTHER-1におけるモデルの妥当性 78
2.7.3.4.2.2 国内第III相試験000273におけるモデルの妥当性 80
2.7.3.4.3 国内第III相試験000273において算出した本剤の個別化用量が6 μg/日未満であった被験者の有効性 83
2.7.3.4.4 反復COS周期の推奨用法・用量 84
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 85
2.7.3.6 付録 86
2.7.3.7 参考文献 92

表の目次

表 2.7.3.1-1　有効性の評価に用いた臨床試験一覧 11
表 2.7.3.1-2　胚盤胞移植方針：海外第III相試験 ESTHER-1 16
表 2.7.3.1-3　胚盤胞移植方針： 海外第III相試験 ESTHER-2 17
表 2.7.3.1-4　本剤の個別化用量：国内第III相試験 000273 19
表 2.7.3.1-5　本剤の個別化用量：海外第III相試験 ESTHER-1 19
表 2.7.3.1-6　本剤及びゴナールエフ用量：海外第III相試験 ESTHER-2 20
表 2.7.3.1-7　併用不妊治療薬：国内第III相試験 000273、海外第III相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 22
表 2.7.3.1-8　有効性評価項目：国内第III相試験 000273、海外第III相試験 ESTHER-1、ESTHER-2 22
表 2.7.3.1-9　有効性評価項目の定義及び評価基準：国内第III相試験 000273、海外第III相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 24
表 2.7.3.2-1　主な有効性の結果：国内第III相試験 000273（FAS） 28
表 2.7.3.2-2　卵巣反応：国内第III相試験 000273（FAS） 29
表 2.7.3.2-3　主な有効性の結果：海外第III相試験 ESTHER-1（mITT 及び PP 解析対象集団） 30
表 2.7.3.2-4　卵巣反応：海外第III相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団） 31
表 2.7.3.2-5　主な有効性の結果：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団） 32
表 2.7.3.3-1　被験者の内訳及び解析対象集団： 国内第III相試験 000273、海外第III相試験 ESTHER-1、ESTHER-2 35
表 2.7.3.3-2　AMH 層別被験者数の分布（COS 周期 1）： 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） 36
表 2.7.3.3-3　人口統計学的特性（COS 周期 1）：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） 38
表 2.7.3.3-4　人口統計学的特性（COS 周期 2 及び CSO 周期 3）：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団） 38
表 2.7.3.3-5　ベースラインの基準値の特性（COS 周期 1）： 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） 40
表 2.7.3.3-6　ベースラインの基準値の特性：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団） 41
表 2.7.3.3-7　採卵数（COS 周期 1：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） 43
表 2.7.3.3-8　採卵数（COS 周期 1：AMH 層別被験者）： 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） 44
表 2.7.3.3-9　採卵数（COS 周期 1：採卵又は卵胞最終成熟の誘起を実施した全被験者及び AMH 層別被験者）：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） 45
表 2.7.3.3-10　採卵数（COS 周期 2 及び COS 周期 3：全被験者及び卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者）：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団） 46
表 2.7.3.3-11　採卵数の分布（COS 周期 1）： 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 2.7.3.3-12　採卵数の分布（COS 周期 2 及び COS 周期 3）： 海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団） 47
表 2.7.3.3-13　リスク集団における極端な卵巣反応（COS 周期 1）： 国内第III相試験 000273（FAS：全被験者）、海外第III相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団：卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者） 48

表 2.7.3.3-14 周期管理（COS 周期 1）：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 2.7.3.3-15 周期管理（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）.....49
表 2.7.3.3-16 卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群のリスクによる胚盤胞移植の中止（COS 周期 1：全被験者及び AMH 層別被験者）：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）.....50
表 2.7.3.3-17 卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群のリスクによる胚盤胞移植の中止（COS 周期 2 及び COS 周期 3：全被験者及）：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）.....50
表 2.7.3.3-18 臨床妊娠率（COS 周期 1：全被験者）：国内第III相試験 000273（FAS）、海外第III相試験（mITT 及び PP 解析対象集団）.....52
表 2.7.3.3-19 臨床妊娠率（COS 周期 2 及び COS 周期 3：全被験者）：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）.....53
表 2.7.3.3-20 臨床妊娠率（COS 周期 1：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（mITT 及解析対象集団）.....54
表 2.7.3.3-21 臨床妊娠率（COS 周期 2 及び COS 周期 3：全被験者）：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）.....54
表 2.7.3.3-22 βhCG 陽性率、胎児心拍陽性妊娠率、着床率（COS 周期 1）：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）.....55
表 2.7.3.3-23 βhCG 陽性率、胎児心拍陽性妊娠率、着床率（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）.....55
表 2.7.3.3-24 継続妊娠率（COS 周期 1）：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）.....57
表 2.7.3.3-25 継続妊娠率（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）.....57
表 2.7.3.3-26 継続着床率（COS 周期 1：胚盤胞を移植した被験者）：海外第III相試験 ESTHER-1（mITT 及び PP 解析対象集団：移植された全胚盤胞数）.....58
表 2.7.3.3-27 継続着床率（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団：移植された全胚盤胞数）.....59
表 2.7.3.3-28 出生率（COS 周期 1）：国内第III相試験 000273（FAS）、海外第III相試験 ESTHER-1（mITT 及び PP 解析対象集団）.....60
表 2.7.3.3-29 出生率（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）.....60
表 2.7.3.3-30 出生後 4 週の生存新生児率（COS 周期 1）：国内第III相試験 000273（FAS）海外第III相試験 ESTHER-1（mITT 及び PP 解析対象集団）.....61
表 2.7.3.3-31 出生後 4 週の生存新生児率（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）.....61
表 2.7.3.3-32 刺激終了時の卵胞発育（最小サイズの卵胞数）（COS 周期 1）：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）.....63
表 2.7.3.3-33 刺激終了時の卵胞発育（最小サイズの卵胞数）（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）.....63
表 2.7.3.3-34 刺激終了時の内分泌プロファイル（COS 周期 1）：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）.....64
表 2.7.3.3-35 刺激終了時の内分泌プロファイル（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）.....65

表 2.7.3.3-36 受精卵数及び受精率（COS 周期 1）：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）.....66
表 2.7.3.3-37 受精卵数及び受精率（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）.....66
表 2.7.3.3-38 3 日目胚の数及び品質（COS 周期 1）：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）.....67
表 2.7.3.3-39 3 日目胚の数及び品質（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）.....67
表 2.7.3.3-40 5 日目胚盤胞の数及び品質（COS 周期 1）：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）.....68
表 2.7.3.3-41 胚盤胞の利用可能性（COS 周期 1）：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）.....69
表 2.7.3.3-42 5 日目胚盤胞の数及び品質（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）.....69
表 2.7.3.3-43 胚盤胞の利用可能性（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）.....70
表 2.7.3.3-44 刺激期間（COS 周期 1）：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）.....70
表 2.7.3.3-45 刺激期間（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）.....71
表 2.7.3.3-46 ゴナドトロピン総投与量（COS 周期 1）：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）.....71
表 2.7.3.3-47 ゴナドトロピン総投与量（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）.....72
表 2.7.3.3-48 主要評価項目及び無作為化の層別因子：国内第III相試験 000273、海外第III相試験 ESTHER-1.....73
表 2.7.3.3-49 AMH 層別採卵数（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）.....74
表 2.7.3.3-50 年齢別臨床妊娠率（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）.....75
表 2.7.3.4-1 COS 周期 1 の本剤の個別化用量（日本人女性）.....77
表 2.7.3.4-2 卵巣反応のモデル予測値及び観測値の比較：海外第III相試験 ESTHER-1.....78
表 2.7.3.4-3 卵巣反応のモデル予測値及び観測値の比較：国内第III相試験 000273.....80
表 2.7.3.4-4 個別化用量 6 µg/日未満の被験者における有効性の要約：国内第III相試験 000273.....84
表 2.7.3.6-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約.....87
表 2.7.3.6-2 有効性試験の結果.....88
表 2.7.3.6-3 卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群のリスクによる胚盤胞移植中止（全被験者及び AMH 層別）：海外第III相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団）.....89
表 2.7.3.6-4 卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群のリスクによる胚盤胞移植中止（全被験者及び AMH 層別）：海外第III相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）.....89
表 2.7.3.6-5 COS 周期の完了／中止及び採卵数（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（FAS）.....90
表 2.7.3.6-6 βhCG 陽性妊娠率、臨床妊娠率、胎児心拍陽性妊娠率（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（FAS）.....91
表 2.7.3.6-7 継続妊娠率、出生率、出生後 4 週の生存新生児率（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（FAS）.....91

図の目次

図 2.7.3.1-1　国内第III相試験 000273、海外第III相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の概略.....12
図 2.7.3.1-2　卵胞最終成熟の誘起及び周期中止基準：国内第III相試験 000273.....14
図 2.7.3.1-3　試験デザイン：国内第III相試験 000273.....14
図 2.7.3.1-4　卵胞最終成熟の誘起及び周期中止基準：海外第III相試験 ESTHER-1 16
図 2.7.3.1-5　試験デザイン：海外第III相試験 ESTHER-1 16
図 2.7.3.3-1　国内及び海外第III相試験における刺激開始から継続妊娠までの臨床上の中止理由.....36
図 2.7.3.4-1　本剤群における血清 AMH 値別採卵数の分布の予測値（左図）及び観測値（右図）：海外第III相試験 ESTHER-1 78
図 2.7.3.4-2　本剤投与後の血清 AMH 値別採卵数の予測値及び観測値：海外第III相試験 ESTHER-1.....79
図 2.7.3.4-3　本剤投与後の体重別採卵数の予測値及び観測値：海外第III相試験 ESTHER-1 80
図 2.7.3.4-4　本剤群における血清 AMH 値別採卵数の分布の予測値（左図）及び観測値（右図）：国内第III相試験 000273.....81
図 2.7.3.4-5　本剤投与後の血清 AMH 値別採卵数の予測値及び観測値：国内第III相試験 000273.....82
図 2.7.3.4-6　本剤投与後の体重別採卵数の予測値及び観測値：国内第III相試験 000273.....82

略号

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
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
BW	body weight	体重
CI	confidence interval	信頼区間
COS	controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
e-CRF	electronic case report form	電子症例報告書
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology	-
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	米国食品医薬品局
FSH	follicle-stimulating hormone	卵巣刺激ホルモン
F-U	follow-up	追跡調査
GnRH	gonadotropin-releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
ICSI	intracytoplasmic sperm injection	卵細胞質内精子注入法
IQ-range	interquartile range (25^{th}-75^{th} percentile)	四分位範囲（25^{th}-75^{th} パーセンタイル）
ITT	intention-to-treat	無作為割付けされた全ての集団
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
mITT	modified intention-to-treat	無作為割付けされ、治験薬を投与された集団
OHSS	ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
OR	oocyte retrieval	採卵
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PP	per-protocol	治験実施計画書に適合した（集団）
rFSH	recombinant follicle-stimulating hormone	遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン
SC	subcutaneous	皮下投与
SD	standard deviation	標準偏差
US	ultrasound	超音波検査

製剤名

一般名	製剤名 / 商品名	製剤の種類	試験
フォリトロピン　デルタ	FE 999049 / REKOVELLE	rFSH	000273, ESTHER-1, ESTHER-2
フォリトロピンベータ	フォリスチム	rFSH	000273
ホリトロピン　アルファ	ゴナールエフ	rFSH	ESTHER-1, ESTHER-2
ガニレリクス酢酸塩	ガニレスト	GnRH アンタゴニスト	000273
酢酸セトロレリクス	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	000273
コリオゴナドトロピンアルファ	オビドレル	rhCG	ESTHER-1, ESTHER-2
プロゲステロン	ルティナス	プロゲステロン	000273
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	ゴナペプチル	GnRH アゴニスト	ESTHER-1, ESTHER-2

薬物動態パラメータ

AUC	Area under the curve	血中濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the concentration-time curve from dosing to infinity	薬剤投与から無限大時間までの血中濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from dosing up to time t, where t is the last time point at which the concentration is above the lower limit of quantification.	薬剤投与から t 時間までの血中濃度時間曲線下面積、t 時間は定量下限値を上回る最終時点
C_{max}	Maximum concentration observed	最高血中濃度
λ_z	First-order rate constant associated with the terminal (log-linear) portion of the concentration-time curve	時間－対数濃度直線回帰により推定した血中濃度時間曲線の消失相（対数線形）部分に関連した一次速度定数
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	半減期
t_{max}	Time of maximum observed concentration (C_{max})	最高血中濃度到達時間

2.7.3.1　背景及び概観

本臨床的有効性の概要では、「生殖補助医療における調節卵巣刺激」の効能・効果で使用した際のFE 999049（以下、本剤）の臨床的有効性を評価した臨床試験の背景及び概要を示した。

2.7.3.1.1 臨床試験の概要では本剤の臨床的有効性を評価した国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の概要、2.7.3.1.2 試験デザインではこれらの試験の試験デザイン及び用法・用量、2.7.3.1.3 対象では試験対象集団の適格性基準、2.7.3.1.4 併用不妊治療薬、2.7.3.1.5 有効性評価項目を記載し、2.7.3.1.6 統計解析では解析対象集団の定義及び重要な有効性評価項目における統計解析方法の要約を記載した。

2.7.3.1.1　臨床試験の概要

本剤の有効性及び安全性を評価する目的で、国内第Ⅲ相試験及び 2 つの海外第Ⅲ相試験を行い、「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を予定効能・効果とした本剤の個別化用量の有効性を評価した。国内で実施した第Ⅲ相試験 000273 及び欧州及びその他の地域で実施した海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2 を本剤の有効性の評価資料とした。本剤（商品名：REKOVELLE）は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の成績に基づき、2016 年 12 月に欧州で、その後、オーストラリア、ブラジル、カナダ、メキシコ、香港において承認され、2020 年 11 月現在、REKOVELLE は世界 60 ヵ国以上の国と地域で承認されている。

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2 の概略を図 2.7.3.1-1 に示す。

国内及び海外第Ⅲ相試験では、日本人及び非日本人から得られたデータの比較、及び海外試験結果の日本人集団への外挿を容易にするため不妊症診断を含む適格性基準（2.7.3.1.3 対象）、試験デザイン（2.7.3.1.2.1 試験デザインの特徴）及び主要評価項目の定義（2.7.3.1.5 有効性評価項目）を同一とした。各試験デザイン及び用法・用量の詳細はそれぞれ 2.7.3.1.2.1 試験デザインの特徴及び 2.7.3.1.2.2 用法・用量に記載する。

なお、国内第Ⅱ相試験 000124［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1］及び海外第Ⅱ相試験 000009［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3］は、本剤の固定用量投与時の薬力学を評価した用量反応性試験であり、個別化用量が確立する前に実施した。したがって、国内及び海外第Ⅱ相試験の詳細は［2.7.2 臨床薬理の概要］に記載した。

国内第Ⅲ相試験 000273 は、体外受精（IVF）/卵細胞質内精子注入法（ICSI）を受ける女性を対象とした多施設共同、無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間試験である。本試験では、被験者の血清中の抗ミュラー管ホルモン（AMH）の値（血清 AMH 値）及び体重に基づく本剤の個別化用量（1 日最低用量 6 μg/日、1 日最高用量 12 μg/日）を固定用量（刺激期間中の用量調整は行わない）として投与した際のフォリスチムに対する非劣性の検証、並びに有効性及び安全性を評価した。対照薬のフォリスチムは 150 IU を開始用量として 5 日間投与し、その後被験者の卵巣反応に基づき、治験担当医師の判断により用量調整した［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1］。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 は、IVF/ICSI を受ける女性を対象とした国際共同、多施設共同、無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間試験である。本試験は、血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個

別化用量（1 日最高用量 12 μg/日）を固定用量（刺激期間中の用量調整は行わない）として投与した際のゴナールエフに対する非劣性の検証、並びに有効性及び安全性を評価した。対照薬のゴナールエフは 150 IU を開始用量として 5 日間投与し、その後、被験者の卵巣反応に基づき、治験担当医師の判断により用量調整した［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2］。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の初回の調節卵巣刺激周期（以下、COS 周期 1）で継続妊娠に至らなかった IVF/ICSI を受ける女性を対象とした国際共同、多施設共同、無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間試験である。本試験では、最大 2 回までの反復 COS 周期（以下、COS 周期 2 及び COS 周期 3）を実施した際の本剤の免疫原性、有効性及び安全性を評価した。被験者の投与群は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の投与群（本剤群又はゴナールエフ群）を継続し、先行 COS 周期の卵巣反応に基づき本剤の 1 日用量及びゴナールエフの開始用量を設定した。COS 周期 2 における本剤の 1 日最高用量は 18 μg/日、COS 周期 3 では 24 μg/日とした［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3］。対照薬のゴナールエフは開始用量を 5 日間投与し、その後、被験者の卵巣反応に基づき用量調整した。

国内及び海外第Ⅲ相試験では、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、全投与群の COS 周期（COS 周期 1+COS 周期 2+COS 周期 3）は計 2374 回であり、本剤による COS 周期は計 1182 回であった。

表 2.7.3.1-1　有効性の評価に用いた臨床試験一覧

資料区分 地域 開発相	試験番号	試験 デザイン	投与方法	被験者数	対象被験者
評価資料, 国内 第Ⅲ相	000273 (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 SC); 刺激期間を通じて用量固定 フォリスチム: 開始用量 150 IU SC; 投与開始から 5 日間は固定用量、その後用量調整可	計 347 例 FE 999049: 170 例 フォリスチム: 177 例	日本人 IVF/ICSI を受ける女性 20-40 歳
評価資料, 海外 第Ⅲ相 [a]	ESTHER-1, 000004 (有効性及び安全性) 5.3.5.1-2 (1)	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 SC); 刺激期間中は用量を固定 ゴナールエフ: 開始用量 150 IU SC; 投与開始から 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 ゴナールエフ: 661 例	非日本人 IVF/ICSI を受ける女性 18-40 歳
評価資料, 海外 第Ⅲ相 [b]	ESTHER-2, 000071 (有効性、安全性及び免疫原性) 5.3.5.1-3 (2)	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（ESTHER-1 試験の 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)、刺激期間を通じて用量固定 ゴナールエフ: 開始用量は、先行周期（ESTHER-1 試験の COS 周期 1）の卵巣反応に基づく; 投与開始から 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 ゴナールエフ: 261 例 COS 周期 3 計 188 例 FE 999049: 95 例 ゴナールエフ: 93 例	非日本人 IVF/ICSI を受ける女性 ESTHER-1 試験無作為割付時点で 18-40 歳 ESTHER-1 試験で継続妊娠に至らなかった被験者

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
付録 表 2.7.3.6-1

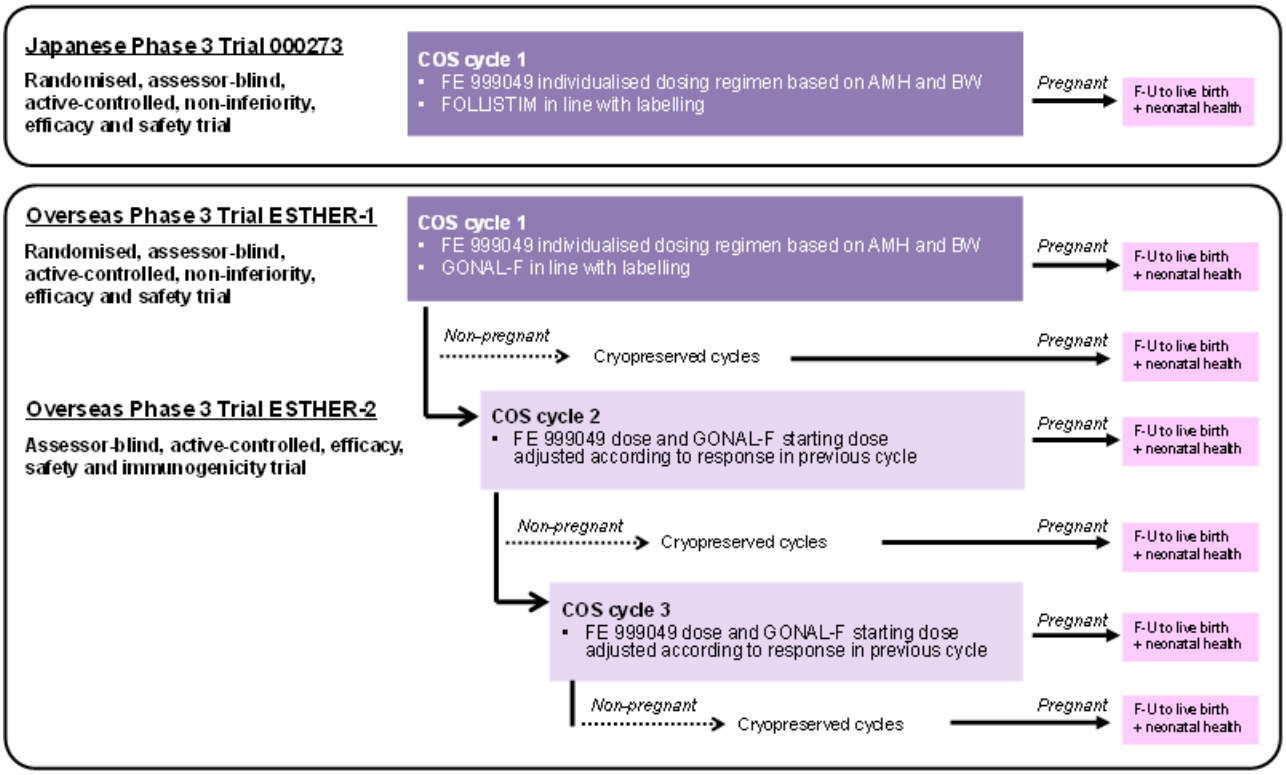


図 2.7.3.1-1　国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の概略

2.7.3.1.2　試験デザイン

2.7.3.1.2.1　試験デザインの特徴

2.7.3.1.2.1.1　国内第Ⅲ相試験 000273

国内第Ⅲ相試験 000273 は、IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける日本人女性を対象に、採卵数を主要評価項目として、本剤のフォリスチムに対する非劣性の検証並びに本剤の個別化用量の有効性及び安全性の検討を目的として実施した、多施設共同、無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間試験である。

対照薬としたフォリスチム（フォリトロピンベータ）は、IVF/ICSI を受ける女性の調節卵巣刺激を適応として、本試験計画時に唯一承認されていた rFSH 製剤であり対照薬として選択したが、2018 年にフォリスチムは製造販売承認を取り下げ、ゴナールエフ（ホリトロピン　アルファ）(3)が 2019 年に製造承認を取得し、現在ゴナールエフが IVF/ICSI における調節卵巣刺激を適応として国内で承認されている唯一の rFSH 製剤である [I]。

また、本試験の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

[I] フォリスチム及びゴナールエフの開始用量はそれぞれ 150 及び 225 IU である。

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、海外における先例及び臨床的な妥当性、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あるいはその影響は限定されていることを踏まえて、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。

本試験では、調節卵巣刺激周期（COS 周期）を 1 回実施した。月経周期 2～3 日目に被験者を本剤群又はフォリスチム群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割付けて投与し、調節卵巣刺激を開始した。割付けは、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、血清 AMH 値は無作為割付前に整数に四捨五入）及び実施医療機関を層別因子として割付けた。評価者（治験担当医師、胚培養士及び中央検査機関の担当者並びにフェリング社の臨床試験チーム）盲検下で実施した。

本剤群では、血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量を投与し、投与期間（刺激期間）を通じて同用量を投与した。フォリスチム群では、150 IU を開始用量として 5 日間投与し、その後、被験者の卵巣反応に基づき、治験担当医師の判断により用量調整した。用法・用量の詳細は 2.7.3.1.2.2 用法・用量に記載した。

刺激 6 日目に、早期の LH サージを回避する目的でゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニスト法を用いて、GnRH アンタゴニスト（ガニレリクス酢酸塩、商品名：ガニレスト、MSD 株式会社）0.25 mg/日を投与開始し、その後の刺激期間を通じて（又は周期中止まで）継続した。卵胞最終成熟の誘起及び周期中止基準を図 2.7.3.1-2 に示す。採卵は、卵胞最終成熟の誘起後 36±2 時間に実施した。hCG により卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者に対し、採卵後 5 日目に最も質の良い胚盤胞を 1 つ移植した。残りの胚盤胞は凍結保存した。胚移植後 13～15 日にβhCG 検査によりβhCG 陽性を評価し、胚移植後 5～6 週に経腟超音波検査により臨床妊娠及び胎児心拍陽性妊娠を評価した。試験デザインを図 2.7.3.1-3 に示す。試験デザインの詳細は［2.7.6 個々の試験のまとめ］に記載した。

本試験では凍結保存された胚盤胞の移植は実施しなかったが、被験者は、日本産科婦人科学会（JSOG）ガイドラインに基づき、試験終了後に凍結保存された胚盤胞を使用できることとした。胎児心拍陽性妊娠が確認できた被験者について、妊娠追跡調査として、継続妊娠（胚移植後 10～11 週）を含む妊娠の結果、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した。

また、本試験では、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し、評価のばらつきを最小限にするため、卵胞最終成熟の誘起のための基準、胚盤胞移植方針の設定、評価時期、手順及び介入の方法を治験実施計画書に定め標準化した(4) (5) (6)。さらに、GnRH アゴニストは実施医療機関において入手可能性に基づき当該実施医療機関の手順に従った用量で投与できることとしたが、GnRH アゴニスト以外の併用不妊治療薬は、同一とした。

本試験の治験実施計画書の最終化及び実施に先立ち、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）相談を行い、試験デザイン、評価者盲検、主要評価項目、非劣性マージン及び被験者数について決定した［1.13.2.4］(7)［1.13.2.5］(8)［1.13.2.6］(9)。

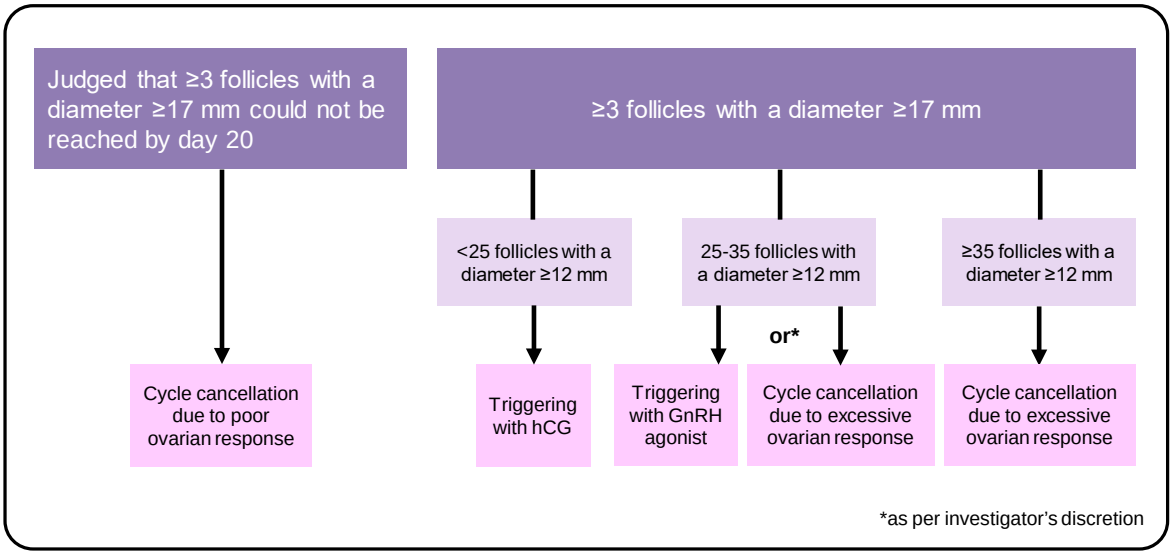


図 2.7.3.1-2　卵胞最終成熟の誘起及び周期中止基準：国内第Ⅲ相試験 000273

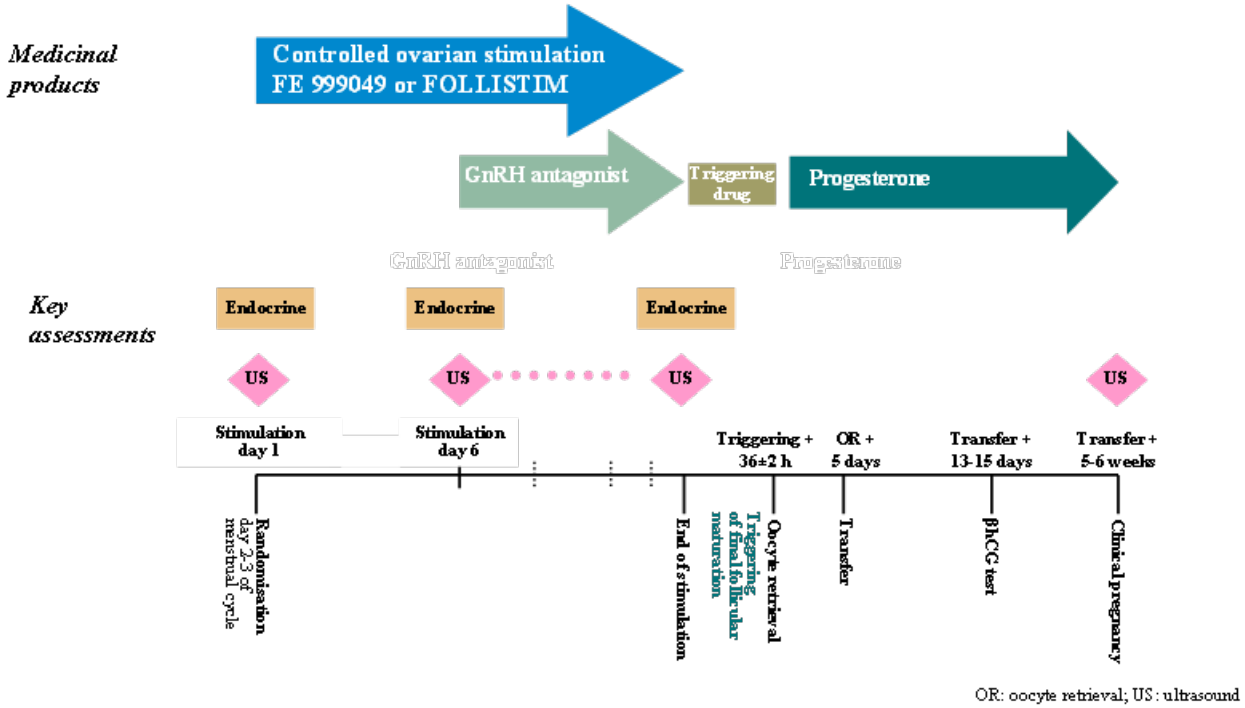


図 2.7.3.1-3　試験デザイン：国内第Ⅲ相試験 000273

2.7.3.1.2.1.2　海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 は、IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける非日本人女性を対象に、主要評価項目を継続妊娠率及び継続着床率とし、ゴナールエフに対する本剤の非劣性の検証並びに本剤の個別化用量の有効性及び安全性の検討を目的として実施した、国際共同、多施設共同、無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間試験である。

本試験を実施した国では、本試験計画時に既承認の rFSH 製剤は、ゴナールエフ（ホリトロピン　アルファ）及び PUREGON／フォリスチム（フォリトロピンベータ）であった。本剤の海外第Ⅱ相試験 000009 は、対照薬をゴナールエフとして実施しており、本試験でもゴナールエフを対照薬として選定した［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3］。

本試験では、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。継続妊娠率は出生における最適な予測因子であり、継続妊娠は他の交絡因子による影響を抑制できる期間に評価できるため(6)、調節卵巣刺激における有効性評価の適切な評価項目である。また、欧州医薬品庁（EMA）の助言に従い、本剤の有効性結果の頑健性を確保するため(10)、追加の主要評価項目として継続着床率を評価することとした。継続妊娠率の非劣性マージンは、米国食品医薬品局（FDA）及び EMA が推奨する-8.0%とし、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。

本試験では、COS 周期を 1 回実施した。月経周期 2～3 日目に被験者を本剤群又はゴナールエフ群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割付けて投与し、調節卵巣刺激を開始した。割付は中央割付で行い、年齢（35 歳未満、35～37 歳、38～40 歳）及び実施医療機関を層別因子とした。なお、年齢区分は国際的なレジストリーと同じ年齢区分とした(11)。本試験ではゴナールエフを対照薬として選択し、評価者（治験担当医師、胚培養士及び中央検査機関の担当者並びにフェリング社の臨床試験チーム）盲検下で実施した。一方、無作為割付けされた時点で、治験薬管理者、モニター及び被験者に投与群を知らせた。本試験は、国内第Ⅲ相試験 000273 と同様の試験デザインで実施した（2.7.3.1.2.1.1 国内第Ⅲ相試験 000273）。

本剤群では、血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量を投与し、投与期間（刺激期間）を通じて同用量を投与した。ゴナールエフ群では、150 IU を開始用量として 5 日間投与し、その後、被験者の卵巣反応に基づき用量調整した。用法・用量の詳細は 2.7.3.1.2.2 用法・用量に記載した

刺激 6 日目に、GnRH アンタゴニスト法を用いて、早期の LH サージを回避する目的で GnRH アンタゴニスト（セトロレリックス酢酸塩、商品名：セトロタイド、Merck Serono 社）0.25 mg/日を投与開始し、その後の刺激期間を通じて（又は周期中止まで）継続した。卵胞最終成熟の誘起及び周期中止基準を図 2.7.3.1-4 に示す。採卵は、卵胞最終成熟の誘起後 36±2 時間に実施した。hCG により卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者に対し、採卵後 5 日目に最も質の良い胚盤胞を移植した（胚盤胞移植方針の詳細は表 2.7.3.1-2 参照）。胚移植後 13～15 日にβhCG 検査によりβhCG 陽性を評価し、胚移植後 5～6 週に経腟超音波検査により臨床妊娠を評価した。胚移植後 10～11 週に経腟又は腹部超音波検査により継続妊娠及び継続着床を評価した。試験デザインを図 2.7.3.1-5 に示す。試験デザインの詳細は［2.7.6 個々の試験のまとめ］に記載した。

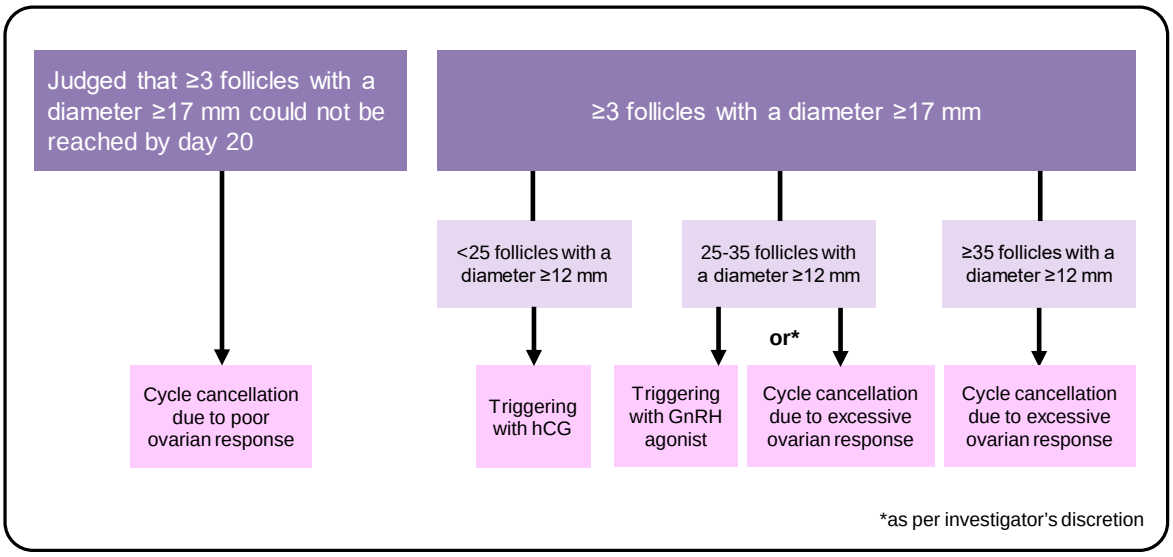


図 2.7.3.1-4　卵胞最終成熟の誘起及び周期中止基準：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

表 2.7.3.1-2　胚盤胞移植方針：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

周期	基準	胚盤胞移植数
COS 周期 1	無作為化時点で 37 歳以下	単一胚盤胞移植
	無作為化時点で 38 歳以上	質のよい胚盤胞（グレード 3BB 以上）が得られた場合：単一胚盤胞移植 質のよい胚盤胞（グレード 3BB 以上）が得られなかった場合：胚盤胞 2 個を移植

［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 5-6］から引用

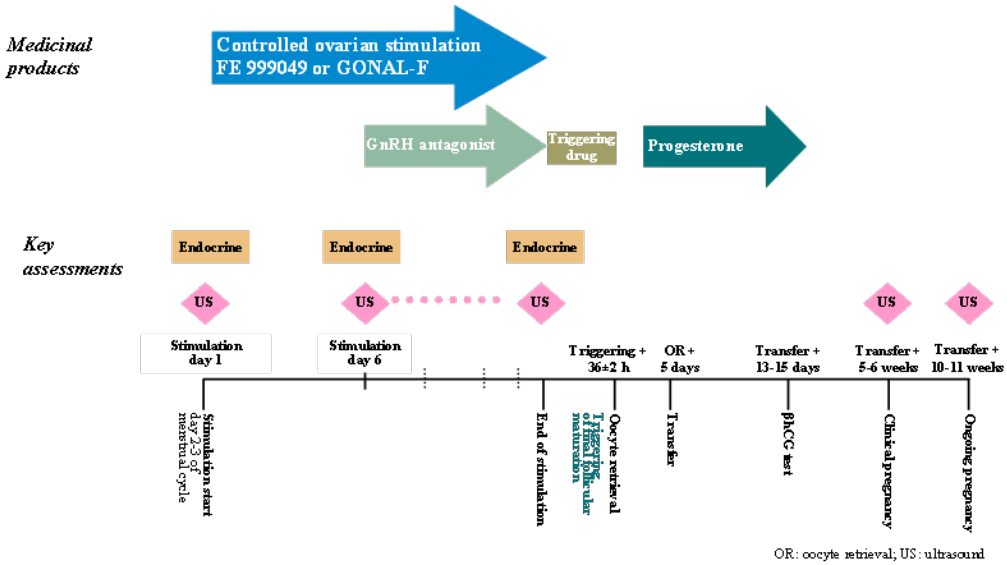


図 2.7.3.1-5　試験デザイン：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

継続妊娠が確認された被験者について、妊娠追跡調査として、妊娠の結果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した。本試験で採取した胚盤胞を用いた凍結胚移植周期については 2.7.3.1.2.1.4 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の凍結胚移植周期に記載する。

本試験では、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し、評価のばらつきを最小限にするため、卵胞最終成熟の誘起ための基準、胚盤胞移植方針の設定、併用不妊治療薬（用量及び投与期間）に関する評価基準、評価時期、手順及び介入を治験実施計画書及び本試験固有のマニュアルに定め標準化した(4) (5) (6)。

本試験で用いた本剤の個別化用量、主要評価項目、評価者盲検法及び非劣性マージンについては、治験実施計画書の最終化及び試験開始に先立ち、EMA の Scientific Advice Consultation（科学的助言相談）を受け、合意された(10)。

2.7.3.1.2.1.3　　海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2

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り、副次目的として有効性について評価した。

本試験では、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（COS 周期 1）において継続妊娠が得られなかった被験者に本試験への参加を提案し、同意が得られた場合は COS 周期 2 を開始した。また、COS 周期 2 において継続妊娠が得られなかった被験者に COS 周期 3 の参加を提案した。各被験者への投与は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で割付けられた薬剤を投与継続した。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の GnRH アンタゴニスト法は海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（2.7.3.1.2.1.2 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び図 2.7.3.1-5）と同一とした。詳細は治験総括報告書［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3］に記載した。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 と類似しているが、用法・用量（2.7.3.1.2.2 用法・用量）及び胚盤胞移植方針が異なる。

本試験では、表 2.7.3.1-3 の移植方針に従って、最も良質な胚盤胞を移植した。移植方針の基本は多胎妊娠のリスクを減らすことであったが、対象集団が先行 COS 周期で継続妊娠が得られなかった被験者であることから、移植方針を段階的に緩和した。

表 2.7.3.1-3　胚盤胞移植方針： 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2

周期	基準	胚盤胞移植数
COS 周期 2	質の良い胚盤胞 1 個以上（グレード 3BB 以上）	単一胚盤胞移植
	質の良い胚盤胞がない	胚盤胞 2 個を移植（胚盤胞が 2 個得られた場合）
COS 周期 3	年齢又は胚盤胞の質によらない	単一胚盤胞移植又は胚盤胞 2 個を移植

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 5-8］から引用

本試験は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 と同様に評価者盲検下で実施した。したがって、両試験の盲検維持のため、盲検解除は、両試験の主要評価項目に関連するデータが得られた時点で、同日に実施した。

継続妊娠が確認された被験者について、妊娠追跡調査として、妊娠の結果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した。本試験で採取した胚盤胞を用いた凍結胚移植周期については 2.7.3.1.2.1.4 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の凍結胚移植周期に記載する。

2.7.3.1.2.1.4　海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の凍結胚移植周期

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び／又は ESTHER-2 の妊娠追跡調査の一部として、採取した胚盤胞を用いた凍結胚移植周期について評価した。凍結胚移植周期の実施時期は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の無作為割付日から 1 年以内かつ海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の最終の反復 COS 周期における刺激開始後 1 年以内とした。

凍結保存に際しては、各地域のガイドライン及び／又は規制に従い、ガラス化法を用いて個々のストロー内に胚盤胞を凍結保存した。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の新鮮胚移植方針は年齢及び胚盤胞の質により決定したが、凍結胚移植周期ではより柔軟なアプローチを選択し、医師及び被験者の判断並びに地域の医療慣行に従い、最大 2 個の胚盤胞移植を許容した。凍結胚移植周期で用いる胚盤胞はいずれの COS 周期又は異なる COS 周期の組合せから採取したものでも可とした。

2.7.3.1.2.2　用法・用量

2.7.3.1.2.2.1　国内第Ⅲ相試験 000273

本剤の個別化用量

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。

本剤の個別化用量を設定するため、海外第Ⅱ相試験 000009 で得られたデータに基づき母集団薬物動態／薬力学解析を行った結果、本剤の用量 12 μg 以下の場合、採卵数は本剤の用量、血清 AMH 値及び体重に影響を受けることが示された［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3］［000009 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-4］［2.7.2 臨床薬理の概要］。さらに、国内第Ⅱ相試験 000124 で得られた日本人のデータを用いて、構築したモデルによりシュミレーションを実施した結果、同様の用量反応性が示された［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1］［000124 試験母集団薬物動態／薬力学解析：添付資料 5.3.4.2-2］［2.7.2 臨床薬理の概要］。国内及び海外第Ⅲ相試験で用いた本剤の個別化用量の設定根拠及びデータは［2.7.2 臨床薬理の概要］に詳述した。

本剤群に割付けられた被験者は、スクリーニング時の血清 AMH 値及び無作為割付時の体重に基づき、個別化用量を設定された。血清 AMH 値は、Roche Diagnostics 社の Elecsys® AMH 免疫測定法を用いて中央検査機関にて測定した。

本剤群の個別化用量による投与量は、被験者を血清 AMH 値 15 pmol/L 未満（低 AMH 層）又は血清 AMH 値 15 pmol/L 以上（高 AMH 層）に層別し、血清 AMH 値 15 pmol/L 未満の被験者では、体重を問わず 1 日用量を 12 µg とした。血清 AMH 値 15 pmol/L 以上の被験者では、血清 AMH 値の増加に伴って 1 日用量を 0.19～0.10 µg/kg まで減量した。本剤の 1 日用量は、刺激期間を通じて同量を投与した。また、本剤の 1 日最低用量を 6 µg、1 日最高用量を 12 µg と設定し、最長 20 日間投与できることとした。

国内第Ⅲ相試験 000273 の本剤の個別化用量を表 2.7.3.1-4 に示す。

表 2.7.3.1-4　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 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

フォリスチムの用法・用量

フォリスチム群に割付けられた被験者には、添付文書に記載された範囲内の用法・用量で投与した。フォリスチムの開始用量は 150 IU とし、刺激期間の最初の 5 日間は同一用量で投与し、その後は個々の反応に応じて 75 IU 単位で調節可能とした。許容される 1 日最高用量は 375 IU とし、投与期間は最長 20 日間とした。

2.7.3.1.2.2.2　海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

本剤の個別化用量

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の本剤の個別化用量は、国内第Ⅲ相試験 000273 と同一であったが、1 日最低用量は設定しなかった（国内第Ⅲ相試験 000273 では日本人被験者の低体重を考慮し、1 日最低用量を本剤 6 µg とした。国内第Ⅱ相試験 000124 も用量範囲 6～12 µg/日で実施した［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1］）。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の本剤の個別化用量を表 2.7.3.1-5 に示す。

表 2.7.3.1-5　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 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 日最高用量は 12 µg/日である。
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 5-1］

ゴナールエフの用法・用量

ゴナールエフ群に割付けられた被験者には、各国で承認されている添付文書に記載された範囲内の用法・用量で投与した。ゴナールエフの開始用量は 150 IU とし、刺激期間の最初の 5 日間は同一用量で投与し、その後は個々の反応に応じて 75 IU 単位で調節可能とした。許容される 1 日最高用量は 450 IU とし、投与期間は最長 20 日間とした。

2.7.3.1.2.2.3　　海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2

本剤及びゴナールエフの用法・用量

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の各 COS 周期の本剤の 1 日用量及びゴナールエフの開始用量は先行 COS 周期での卵巣反応に基づき設定した。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 周期での 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。本試験の COS 周期の本剤及びゴナールエフの用法・用量を表 2.7.3.1-6 に示す。

表 2.7.3.1-6　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、その後卵胞発育に基づき、75 IU ごとに用量調整した。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］

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 2 及び COS 周期 3 の投与アルゴリズムは e-CRF 上でプログラミングし、用量を自動的に算出した。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期における本剤の 1 日用量は、刺激期間を通じて同用量を投与した。一方、ゴナールエフの用量については、最初の 5 日間は開始用量を投与し、それ以降は各被験者の卵胞の発育状況に応じて 75 IU 単位で調節した。本剤の 1 日最高用量は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 の 12 µg/日から、本試験の COS 周期 2 では 18 µg/日、COS 周期 3 では 24 µg/日まで漸増した。ゴナールエフの 1 日最高用量は 450 IU/日とした。COS 周期移行時の本剤最高用量における漸増量は、ゴナールエフの漸増量と比べて少なかった。

2.7.3.1.3　　対象

国内第Ⅲ相試験 000273

国内第Ⅲ相試験 000273 の対象は、IVF/ICSI における COS 周期 1 回目を受ける日本人女性とした。したがって、先行 COS 周期の情報に基づく被験者の選定におけるバイアスを避けることができ、ゴナドトロピン製剤の有効性を適切に比較可能であり、異なる個別化用量を評価できる対象集団とした。

主な選択基準は、IVF/ICSI の適応となる女性であり、卵管性不妊症、原因不明の不妊症、ステージ I 又は II の子宮内膜症に関連する不妊症と診断された女性、若しくはパートナーが男性不妊症と診断されている女性とした。子宮内膜症の分類体系は米国生殖医学会（ASRM）分類に基づき診断した(12)。また、定期的（24～35 日間）な月経周期があり、排卵があると推定される女性とした。習慣流産の女性又はゴナドトロピンによる調節卵巣刺激が禁忌とされる女性は、本試験に参加できないこととした。

女性は加齢に伴って血清 AMH 値が低下し、卵の減少に加えて卵及び胚の質も低下するため、本試験の目的を考慮し、不妊治療を受ける女性の多くが含まれる年齢範囲の 20～40 歳の女性が適切と考えた。本試験では、胚の発育に関する情報をできる限り多く集めるために、胚盤胞期まで培養した卵を 1 つだけ移植し、妊娠に関するデータを得ることとした。

体格指数（BMI）の許容範囲は、17.5～32.0 kg/m^2 とした。低体重、正常体重、過体重及び肥満の女性における推奨用量の設定を考慮し、本試験で BMI を広範囲に設定した。またゴナドトロピンの使用、併用不妊治療薬が禁忌である女性を除外した。したがって、本試験の対象は IVF/ICSI において調節卵巣刺激を受ける代表的な女性とした。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の対象は、IVF/ICSI における COS 周期 1 回目を受ける女性とした。

主な選択基準は、IVF/ICSI の適応となる女性であり、卵管性不妊症、原因不明の不妊症、ステージ I 又は II の子宮内膜症に関連する不妊症と診断された女性、若しくはパートナーが男性不妊症と診断されている女性とした。また、定期的（24～35 日間）な月経周期があり、排卵があると推定される女性とした。習慣流産の女性は、本試験に参加できないこととした。本試験に適格な女性の年齢は 18～40 歳、BMI は 17.5～32.0 kg/m^2 とした。またゴナドトロピンの使用及び併用不妊治療薬が禁忌である女性を除外した。したがって、本試験の対象は IVF/ICSI において調節卵巣刺激を受ける代表的な女性とした。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（反復 COS 周期）

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 で継続妊娠が得られなかった女性を組入れた。本試験では反復 COS 周期 2 回（COS 周期 2 及び COS 周期 3）で構成され、COS 周期 2 において継続妊娠が得られなかった女性に対し、COS 周期 3 を開始した。

2.7.3.1.4　　併用不妊治療薬

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2 の COS 周期では、以下の薬剤を併用不妊治療薬として使用した。使用した併用不妊治療薬を表 2.7.3.1-7 に示す。詳細は各治験総括報

告書に記載した［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1］［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］。

併用不妊治療薬は、各製剤の添付文書、又は公表文献に記載されている ART の効能・効果で推奨される方法に従って投与された。

表 2.7.3.1-7　併用不妊治療薬：国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2

併用不妊治療薬	000273	ESTHER-1、ESTHER-2
GnRH アンタゴニスト	商標名：ガニレスト 用量：0.25 mg を 1 日 1 回皮下投与 刺激 6 日目に投与開始し、刺激期間を通じ継続投与する	商標名：セトロタイド 用量：0.25 mg を 1 日 1 回皮下投与 刺激 6 日目に投与開始し、刺激期間を通じ継続投与する
hCG	商標名：hCG「富士製薬工業」 用量：5000 IU を単回筋肉内投与 hCG による卵胞最終成熟の誘起基準：直径 17 mm 以上の卵胞を 3 個以上、及び直径 12 mm 以上の卵胞を 25 個未満	商標名：オビトレル 用量：250 μg を単回皮下投与 hCG による卵胞最終成熟の誘起基準：直径 17 mm 以上の卵胞を 3 個以上、及び直径 12 mm 以上の卵胞を 25 個未満
プロゲステロン	商標名：ルティナス腟錠 [a] 用量：100 mg 錠を 1 日 3 回経腟投与 投与は採卵日の翌日に開始し、臨床妊娠確認の来院（胚移植後 5～6 週）まで継続する。ただし、胚盤胞移植が行われなかった場合、月経が見られた場合、βhCG 陰性であった場合、又は妊娠損失の場合のプロゲステロンの管理の早期中止は除く。	商標名：エンドメトリン [a] 適用量：100 mg 経腟錠を 1 日 3 回。投与は採卵日の翌日に開始し、βhCG 検査の来院まで継続する。ただし、胚盤胞移植が行われなかった場合のプロゲステロンによる管理の早期中止は除く。
GnRH アゴニスト	GnRH アゴニストは、地域での利用状況に従い各施設の手順に基づく用量で使用した。 GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起基準：周期中止でない限り、直径 12 mm 以上の卵胞を 25～35 個	商標名：ゴナペプチル 用量：0.1 mg を 2 回連続で皮下投与（すなわち総用量で 0.2 mg）。GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起基準：周期中止でない限り、直径 12 mm 以上の卵胞を 25～35 個

a：ルティナス及びエンドメトリンはそれぞれ日本及び海外の同一製剤の商品名である。

2.7.3.1.5　　有効性評価項目

国内第Ⅲ相試験 000273 の全ての有効性評価項目、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の主な有効性評価項目の一覧を表 2.7.3.1-8 に示す。その他の評価項目は［2.7.6 個々の試験のまとめ］に記載した。

表 2.7.3.1-8　有効性評価項目：国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2

有効性評価項目 [a]	国内第Ⅲ相試験 000273	海外第Ⅲ相試験	
		ESTHER-1	ESTHER-2
採卵数	主要評価	副次評価	副次評価
臨床妊娠率	重要な副次評価	副次評価	副次評価
βhCG 陽性率	副次評価	副次評価	副次評価
胎児心拍陽性妊娠率	副次評価	副次評価	副次評価
着床率	副次評価	副次評価	副次評価

有効性評価項目 [a]	国内第Ⅲ相試験 000273	海外第Ⅲ相試験	
		ESTHER-1	ESTHER-2
継続妊娠率	妊娠追跡	主要評価 (Co-Primary Endpoint)	副次評価
継続着床率	-	主要評価 (Co-Primary Endpoint)	副次評価
卵巣反応不良又は卵巣反応過剰のため周期中止した、並びに卵巣反応過剰及び卵巣過剰刺激症候群リスク [b] のため胚盤胞の移植を中止した被験者の割合	副次評価	副次評価	副次評価
採卵数が 4 未満、4～7、8～14、15～19、及び 20 以上であった被験者の割合	副次評価	副次評価	副次評価
極端な卵巣反応を示した被験者の割合	副次評価	副次評価	副次評価
刺激 6 日目及び刺激終了時の卵胞の数及び大きさ	副次評価	副次評価	副次評価
受精率、採卵後の 3 日目胚の数及び質、5 日目胚盤胞の数及び質	副次評価	副次評価	副次評価
刺激 6 日目及び刺激終了時の FSH、黄体形成ホルモン（LH）、エストラジオール、プロゲステロン、インヒビン A 及びインヒビン B の血中濃度	副次評価	副次評価	副次評価
ゴナドトロピンの総投与量及び刺激日数	副次評価	副次評価	副次評価
ゴナドトロピンの用量調整した被験者の割合	-	副次評価	副次評価
出生率	妊娠追跡	妊娠追跡	妊娠追跡
出生後 4 週の生存新生児率	妊娠追跡	妊娠追跡	妊娠追跡

a: 国内第Ⅲ相試験 000273 の全ての有効性評価項目、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の主な有効性評価項目
b: 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、卵巣反応不良又は卵巣反応過剰のため周期中止となった被験者の割合
-: 該当なし

国内第Ⅲ相試験 000273 の主要評価項目は、採卵数とした。また、臨床妊娠率を重要な副次評価項目に設定した。採卵数は、ゴナドトロピンの主要な薬理作用の直接的な指標となり、卵巣反応さらに FSH 製剤の薬力学の適切なマーカーと考えられるため、主要評価項目として設定した。なお、採卵数は、国内第Ⅱ相試験 000124 の用量反応性を検討するための主要評価項目として使用されている［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1］。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 における主要評価項目は、EMA の Scientific Advice Consultation（科学的助言相談）(10)を受け、継続妊娠率と継続着床率とし、副次評価項目として採卵数と臨床妊娠率を評価した。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の主要評価項目は、試験目的（反復曝露時の免疫原性評価）に基づき「最大 2 回の反復 COS 周期後に、rFSH 製剤投与により抗 FSH 抗体が発現した被験者の割合」とした。国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で評価した有効性評価項目については、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 でも評価した。

国内及び海外第Ⅲ相試験の 3 試験の妊娠追跡調査として、妊娠に至った被験者（国内第Ⅲ相試験 000273 では胎児心拍陽性妊娠が認められた被験者、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では継

続妊娠が認められた被験者）を分娩時まで追跡し、出生率及び出生後 4 週の生存新生児率に関するデータを収集した。

評価方法

国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2 の 3 試験での主な有効性評価項目の評価に関連する重要な方法について表 2.7.3.1-9 に記載した。いずれの試験でも同一の定義と基準を用いた［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1］［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］。

表 2.7.3.1-9　有効性評価項目の定義及び評価基準：国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2

有効性評価	主な定義と評価基準
採卵数	卵胞最終成熟の誘起後 36±2 時間に記録した採卵数
臨床妊娠	胚移植後 5～6 週に子宮の経腟超音波検査を実施し、子宮内又は子宮外を問わず 1 つ以上の胎嚢を確認した場合に臨床妊娠と定義した。現行の国際用語集に従い、臨床妊娠の定義として異所性妊娠を含め、心拍の確認について記載しないこととした [a](13)。
βhCG 検査	βhCG 陽性：胚移植後 13～15 日に血清検体採取した [b]
胎児心拍陽性妊娠	胚移植後 5～6 週に経膣超音波検査で評価し、胎児心音を認める子宮内胎嚢 1 個以上の妊娠
着床（率）	胚移植後 5～6 週に経腟超音波検査で評価し、胎嚢数を移植した胚盤胞数で除した数値（割合）
継続妊娠	胚移植後 10～11 週に経腟又は腹部超音波検査で評価し、子宮内生存胎児 1 児以上の妊娠
継続着床（率）[c]	胚移植後 10～11 週に経腟又は腹部超音波検査で評価し、生存胎児数を移植した胚盤胞数で除した数値（割合）
周期中止及び胚盤胞移植の中止 [d]	不良又は過剰な卵胞発育を含む不適切な卵巣反応による周期中止（すなわち、調節卵巣刺激の中止、及び卵胞最終成熟の誘起の未実施）（図 2.7.3.1-2 及び図 2.7.3.1-4）、及び卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群リスクによる胚盤胞移植の中止（すなわち、胚盤胞が利用可能な患者における胚盤胞移植の未実施）。卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群リスクには「卵巣機能亢進」、「卵巣腫大」、「卵巣過剰刺激症候群」、及び「プロゲステロン増加」等の有害事象が含まれる。
採卵数の分布	採卵数 4 個未満（反応不良）、採卵数 4～7 個（中程度の反応）、採卵数 8～14 個（目標とする反応）、採卵数 15～19（過剰反応）、採卵数 20 個以上（重度の過剰反応）の各被験者の割合
極端な卵巣反応	採卵数が 4 個未満、15 個以上又は 20 個以上の場合の卵巣反応。血清 AMH 値 15 pmol/L 未満及び血清 AMH 値 15 pmol/L 以上の被験者についてそれぞれ反応不良（採卵数 4 個未満）及び過剰反応（採卵数 15 個以上又は 20 個以上）のリスクを評価した。
卵胞発育	刺激期間における経腟超音波検査により計測した卵胞の数及び大きさ
受精	受精後 19±2 時間における評価にて前核を 2 個有する受精卵を認めた場合を正規の受精とする。
3 日目胚の数及び質	受精後 68±2 時間の分割状態及び胚の形態パラメータにより評価する。
5 日目胚盤胞の数及び質	受精後 5 日の胚盤胞の発達及び孵化状態、胚盤胞内細胞塊の分類、並びに栄養外胚葉の分類により評価する。採点は、Gardner-Schoolcraft 分類に基づいた(14)。グレード 3BB 以上を良質の胚盤胞と定義した。
内分泌プロファイル	刺激期間の血清検体採取し中央検査機関により分析する。
ゴナドトロピンの使用	本剤又はフォリスチム／ゴナールエフの投与期間、全用量、及び用量調整を意味する [e]。
出生	新生児 1 児以上の生児出生

有効性評価	主な定義と評価基準
出生後 4 週の生存新生児率	出生後 4 週における新生児 1 児以上の生存新生児の割合

a：不妊症及び不妊治療に関する国際用語集（2017）：臨床妊娠：超音波検査で視覚的に確認した 1 個以上の胎嚢又は明らかな臨床妊娠徴候により診断した妊娠。子宮内妊娠に加え、臨床的に記録された異所性妊娠も含む。
b：βhCG の血液検体は、国内第Ⅲ相試験 000273 では中央検査機関、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では、各実施医療機関で分析した。
c：継続着床率は、国内第Ⅲ相試験 000273 では評価項目として定義しなかった。
d：胚盤胞移植の中止は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では評価項目として定義しなかった。
e：用量調整は、国内第Ⅲ相試験 000273 では評価項目として定義しなかった。

2.7.3.1.6　統計解析

2.7.3.1.6.1　有効性解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）

FAS は、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めた。解析は予定された（無作為割付された）投与群に基づいて実施した。FAS は国内第Ⅲ相試験 000273 でのみを用いられ、全被験者が無作為割付された投与群で投与されたため、下記に示す modified Intention-to-Treat（mITT）解析対象集団と同じ集団となった。国内第Ⅲ相試験 000273 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。

Modified Intention-to-Treat（mITT）解析対象集団

mITT 解析対象集団は、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めた。解析は実際の投与に基づいて実施した。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では mITT 解析対象集団の、実際の投与は全て予定された投与群であった。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の主要評価項目は、mITT 解析対象集団及び治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団（下記の定義を参照）を用いて示した。ESTHER-1 及び ESTHER-2 試験ともに、副次評価項目は mITT 解析対象集団を用いた。

治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団

PP 解析対象集団は、無作為割付けされ、治験薬を投与された全ての被験者のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱により除外された被験者を除いた集団とした。国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では PP 解析対象集団を用いて解析した。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では、主要評価項目（抗 FSH 抗体の有無）に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかったため、PP 解析対象集団を用いた解析は実施しなかった。

Intention-to-treat（ITT）解析対象集団

ITT 解析対象集団は、無作為割付けされた全ての被験者を含めた。解析は計画（無作為化）された投与群に従って実施した。ITT 解析対象集団を用いて、全ての第Ⅲ相試験の被験者の内訳を示した。ITT 解析対象集団は有効性の解析対象としなかった。

2.7.3.1.6.2　　統計手法

2.7.3.1.6.2.1　　国内第Ⅲ相試験 000273

国内第Ⅲ相試験 000273 は非劣性試験であり、主要評価項目「採卵数」について本剤のフォリスチムに対する非劣性を検証した。FAS を主な解析対象集団として解析し、PP 解析対象集団については補助的に解析した。

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

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した。

主要評価項目「採卵数」における、COS 周期の中止、卵胞最終成熟の誘起の未実施及び採卵手技の未実施による欠測値については、0 で補完した。

PP 解析対象集団を対象とした感度分析を実施し、本解析では重大な治験実施計画書逸脱（服薬不遵守等）が見られた被験者を除外し、主解析の頑健性を評価した。

また、各投与群の各 AMH 層（高 AMH 層及び低 AMH 層）に対する治療効果の差について、投与群及び AMH 層の交互作用を含めた ANOVA を用いて解析した。さらに、AMH 層別による部分集団解析を実施した（投与群のみを因子とした単純なモデル）が、各 AMH 層において非劣性を個別に検証する検出力はないため解析は補助的に行った。また、採卵に至った被験者に対する追加の解析を行った。

重要な副次有効性評価項目及び他の副次有効性評価項目については、FAS 及び PP 解析対象集団を用いて、投与群間の比較を全被験者及び各 AMH 層で行った。特に重要な副次評価項目である臨床妊娠率については、Mantel-Haenszel 法を用いて、各 AMH 層により調整した投与群間の差とその両側 95%CI を求め推定した。なお、副次有効性評価項目のβhCG 陽性率、臨床妊娠率、胎児心拍陽性妊娠率及び着床率については、「陽性」と記録されていない場合、欠測値を「陰性」として補完した。

2.7.3.1.6.2.2　　海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 は本剤のゴナールエフに対する非劣性を検証する試験であり、海外ガイドライン(15) (16)に従い、2 つの主要評価項目（継続妊娠率及び継続着床率）について、PP 解析対象集団と mITT 解析対象集団を用いた解析を行った。これらの 2 つの集団による解析結果は同等の重要性を有することから、両解析対象集団において非劣性を検証することとした。

主解析については、全年齢層の結果を併合するため、Mantel-Haenszel 法を用いて層別因子（年齢）により調整した。

各主要評価項目について、継続妊娠率及び継続着床率の投与群間の差（FE 999049-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 解析対象集団ともに両側 95%CI の下限値が非劣性マージンの-8.0%を上回った場合、解析対象の主要評価項目に関

する帰無仮説を棄却し、両帰無仮説がいずれも棄却された場合、両主要評価項目において本剤のゴナールエフに対する非劣性が検証されたと判断することとした。いずれの主要評価項目についても非劣性を検証することが目的であることから、多重性の調整はしなかった。

継続妊娠率は胚移植後 10～11 週に子宮内生存胎児が認められた被験者の割合とし、継続着床率は、移植された胚盤胞数あたりの胚移植後 10～11 週に子宮内生存胎児が認められた割合とした。

主要評価項目の欠測データについては、継続妊娠に関する情報のない被験者（例：中止又は欠測データによる）は無効例とみなし、胚盤胞移植が行われたが継続着床に関する情報がない被験者（生存胎児数）も無効例（生存胎児数 0）とみなした。

副次有効性評価項目（βhCG 陽性率、臨床妊娠率、胎児心拍陽性妊娠率、着床率）については、mITT 解析対象集団を用いて、両主要評価項目と同様の解析を行った。採卵数については、血清 AMH 値で調整し、全被験者及び卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者について、投与群間で比較した。なお、本臨床的有効性の概要の項では国内第Ⅲ相試験 000273 と海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の結果を比較するため、海外第Ⅲ相試験 ESTHER1 試験の治験総括報告書に示す年齢層で調整した解析結果とは別の血清 AMH 値で調整した結果を示した。

2.7.3.1.6.2.3　　海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では、反復 COS 周期を受ける女性の抗 FSH 抗体及び中和抗体の有無に基く本剤及びゴナールエフの免疫原性の評価を主要目的とした。したがって、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く、本試験の有効性評価項目の結果は要約統計量を用いて示した。

2.7.3.2　　個々の試験結果の要約

本項では、国内第Ⅲ相試験 000273（2.7.3.2.1 国内第Ⅲ相試験 000273）、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（2.7.3.2.2 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）及び ESTHER-2（2.7.3.2.3 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2）の主な有効性の結果を要約する。

2.7.3.2.1　　国内第Ⅲ相試験 000273

IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける日本人女性を対象に、本剤の個別化用量を投与した際のフォリスチムに対する非劣性について、採卵数を指標として、無作為化、実薬対照、評価者盲検試験により検証した。

本試験では、IVF/ICSI を受ける女性 347 例を無作為割付けし、本剤群 170 例に血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量を固定用量（刺激期間中の用量調整はなし）として投与し、フォリスチム群 177 例に開始用量 150 IU を投与し、その後、刺激期間中の被験者の反応に応じて、治験担当医師の判断により用量調整した。

本試験の主な有効性の結果を表 2.7.3.2-1 に示す。詳細は［2.7.6 個々の試験のまとめ］に記載した。

国内第Ⅲ相試験 000273 の FAS における主要評価項目の平均採卵数〔平均値±標準偏差（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、群間差とその 95%CI は-1.2 個〔95%CI（-2.3, -0.1）〕であった。95%CI の下限値は事前に規定した非劣性マージンの-3.0 を上回ったことから、本剤のフォリスチムに対する非劣性が検証された。PP 解析対象集団でも同様の結果が得られ、本剤のフォリスチムに対する非劣性が確認された。

FAS において、重要な副次評価項目である臨床妊娠率は、本剤群 25.3%、フォリスチム群 23.7%、胚盤胞を移植した被験者における臨床妊娠率は、それぞれ 31.9%及び 29.8%であった。

表 2.7.3.2-1　主な有効性の結果：国内第Ⅲ相試験 000273（FAS）

主な有効性評価項目	FE 999049	フォリスチム	投与群間の比較 群間差 (95%CI)
採卵数, mean ± SD			
全被験者	9.3 ± 5.4	10.5 ± 6.1	-1.2 (-2.3, -0.1)[a]
臨床妊娠率, % (n/N)			
全被験者	25.3% (43/170)	23.7% (42/177)	1.7% (-7.3%, 10.7%)[b]
胚盤胞移植した被験者	31.9% (43/135)	29.8% (42/141)	2.0% (-8.8%, 12.8%)[b]
継続妊娠率, % (n/N)			
全被験者	23.5% (40/170)	19.2% (34/177)	4.4% (-4.2%, 13.0%)[b]
出生率, % (n/N)			
全被験者	23.5% (40/170)	18.6% (33/177)	5.0% (-3.6%, 13.5%)[b]

a：投与群間の比較は投与群及び AMH 層を固定因子とした ANOVA
b：群間差及び 95%CI は年齢区分で調整した。
評価項目の定義は 2.7.3.1.5 有効性評価項目に記載した。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1, Table 9-3、Table 9-12、EOT Table 7.2.1.2.4］［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum Table 6-4、Table 6-8］
付録 表 2.7.3.6-2

卵巣反応を表 2.7.3.2-2 に示す。

低 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 未満：反応不良リスクのある被験者）における平均採卵数は本剤群 7.2±3.7 個、フォリスチム群 7.0±3.4 個）、高 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 以上：過剰反応リスクのある被験者）ではそれぞれ 10.8±5.9 個及び 12.9±6.4 個であった。

FAS の全被験者で、目標となる卵巣反応（採卵数 8～14 個）が得られた被験者の割合は、本剤群及びフォリスチム群で同程度であった（それぞれ 40.8%及び 42.8%）。

また、低 AMH 層において反応不良（採卵数 4 個未満）であった被験者の割合は本剤群 11.6%、フォリスチム群 12.3%であった。高 AMH 層において過剰反応（採卵数 15 個以上）であった被験者の割合はそれぞれ 22.0%及び 42.0%、重度の過剰反応（採卵数 20 個以上）の被験者の割合はそれぞれ 8.0%及び 19.0%であり、高 AMH 層の本剤群で過剰反応又は重度の過剰反応を示した被験者の割合はいずれもフォリスチム群と比べ統計学的に有意に低かった（いずれも $p<0.05$）。

本剤の個別化用量により卵巣過剰刺激症候群発現のリスクを統計学的に有意に改善することが示され、安定した卵巣反応が得られることが示された［2.7.4 臨床的安全性の概要］。

表 2.7.3.2-2　卵巣反応：国内第Ⅲ相試験 000273（FAS）

卵巣反応	FE 999049	フォリスチム	投与群間の比較	
			群間差 (95%CI)	p 値
全被験者				
採卵数 8-14 個	40.8%	42.8%	NA	0.705[a]
低 AMH 層 AMH <15 pmol/L				
採卵数, mean ± SD	7.2 ± 3.7	7.0 ± 3.4	0.1 (-1.0, 1.3)[b]	NA
採卵数<4 の被験者の割合	11.6%	12.3%	NA	0.893[c]
高 AMH 層 AMH ≥15 pmol/L				
採卵数, mean ± SD	10.8 ± 5.9	12.9 ± 6.4	-2.2 (-3.9, -0.5)[b]	NA
採卵数≥15 の被験者の割合	22.0%	42.0%	NA	0.002[c]
採卵数≥20 の被験者の割合	8.0%	19.0%	NA	0.021[c]

a：p 値は尤度比検定
b：AMH 層内の比較は、投与群を固定効果とした各 AMH 層の ANOVA に基づく
c：p 値は、AMH 層内のχ^2検定の尤度比に基づく。
評価項目の定義は 2.7.3.1.5 有効性評価項目に記載した。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-7、Table 9-18、Table 9-20］

2.7.3.2.2　海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける非日本人女性を対象に、本剤の個別化用量を投与した際のゴナールエフに対する継続妊娠率及び継続着床率の非劣性を、無作為化、実薬対照、評価者盲検試験により検証した。

本試験では、IVF/ICSI を受ける女性 1326 例を無作為割付けし、本剤群 665 例に血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量を固定用量（刺激期間中の用量調整なし）として投与し、ゴナールエフ群 661 例にゴナールエフ開始用量 150 IU を投与し、その後、刺激期間中の反応に応じて、治験担当医師の判断により用量調整した。

本試験の主な有効性の結果を表 2.7.3.2-3 に示す。詳細は［2.7.6 個々の試験のまとめ］に記載した。

表 2.7.3.2-3　主な有効性の結果：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（mITT 及び PP 解析対象集団）

主な有効性評価項目	FE 999049	ゴナールエフ	投与群間の比較	
			群間差 (95%CI)[a]	p 値 [b]
継続妊娠率, % (n/N)				
mITT 解析対象集団	30.7% (204 / 665)	31.6% (209 / 661)	-0.9% (-5.9%, 4.1%)	NA
PP 解析対象集団	31.8% (198 / 623)	32.6% (206 / 632)	-0.9% (-6.0%, 4.3%)	NA
継続着床率, % (n/N)[d]				
mITT 解析対象集団における移植された全胚盤胞数	35.2% (206 / 585)	35.8% (209 / 584)	-0.6% (-6.1%, 4.8%)	NA
PP 解析対象集団における移植された全胚盤胞数	36.2% (200 / 553)	36.9% (206 / 558)	-0.9% (-6.5%, 4.7%)	NA
臨床妊娠率, % (n/N)				
mITT 解析対象集団	34.9% (232 / 665)	36.5% (241 / 661)	-1.5% (-6.6%, 3.6%)	NA
PP 解析対象集団	36.1% (225 / 623)	37.5% (237 / 632)	-1.4% (-6.7%, 3.9%)	NA
出生率, % (n/N)				
mITT 解析対象集団	29.8% (198 / 665)	30.7% (203 / 661)	-0.9% (-5.8%, 4.0%)	NA
PP 解析対象集団	30.8% (192 / 623)	31.6% (200 / 632)	-0.9% (-6.0%, 4.2%)	NA
採卵数, mean ± SD				
(mITT 解析対象集団)				
全被験者	9.6 ± 5.8	10.1 ± 6.6	NA	0.331[b] 0.363[c]
卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者	10.0 ± 5.6	10.4 ± 6.5	NA	0.695[b] 0.692[c]

a：群間差及び 95%CI は無作為割付時の年齢層で調整した。.
b：p 値は血清 AMH 値で調整した van Elteren 検定で算出した。
c：p 値は年齢層で調整した van Elteren 検定で算出した。
d：N：移植された胚盤胞数、n：子宮内生存胎児数、%：子宮内生存胎児数の割合
評価項目の定義は 2.7.3.1.5 有効性評価項目に記載した。
N：被験者数、n：観察された被験者数、NA：該当なし
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-1、Table 9-8、Table 9-14、Table 9-24、EOT Table 7.2.9.2.9、EOT Table 7.2.9.2.11］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Addemdum Table 6-1］
付録 表 2.7.3.6-2

mITT 解析対象集団の継続妊娠率は本剤群 30.7%、ゴナールエフ群 31.6%、群間差とその 95%CI は、-0.9%〔95%CI（-5.9, 4.1）〕であった。PP 解析対象集団の継続妊娠率は本剤群 31.8%、ゴナールエフ群 32.6%、群間差とその 95%CI は-0.9%〔95%CI（-6.0, 4.3）〕であった。mITT 解析対象集団の移植された全胚盤胞における継続着床率は本剤群 35.2%、ゴナールエフ群 35.8%、群間差とその 95%CI は-0.6%〔95%CI（-6.1, 4.8）〕、PP 解析対象集団の移植された全胚盤胞における継続着床率は本剤群 36.2%、ゴナールエフ群 36.9%、群間差とその 95%CI は-0.9%〔95%CI（-6.5, 4.7）〕であった。mITT 及び PP 解析対象集団ともに、継続妊娠率及び継続着床率のいずれも群間差の 95%CI の下限値は、事前に規定した非劣性マージンの-8.0%を十分上回ったことから、本剤のゴナールエフに対する非劣性が検証された。mITT 解析対象集団（全被験者）では、採卵数について投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。卵胞最終成熟の誘起が行われた被験者における平均採卵数は本剤群 10.0±5.6 個、ゴナールエフ群 10.4±6.5 個であった。

卵巣反応を表 2.7.3.2-4 に示す。

mITT 解析対象集団の全被験者で、目標となる卵巣反応（採卵数 8～14 個）が得られた被験者の割合は、ゴナールエフ群と比べ本剤群が統計学的に有意に高かった（本剤群 41.7%、ゴナールエフ群 37.4%、p=0.037）。

また、低 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 未満：反応不良リスクのある被験者）における採卵数は、それぞれ 7.5±4.6 個及び 6.6±4.1 個であり、本剤群の採卵数はゴナールエフ群と比べ統計学的に有意（p=0.008）に多く、高 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 以上：過剰反応のリスクのある被験者）における採卵数は、それぞれ 11.2±6.2 個及び 13.2±6.9 個であり、本剤群の採卵数はゴナールエフ群と比べ統計学的に有意に少なかった（p<0.001）。

本剤群の極端な卵巣反応を示した被験者は、ゴナールエフ群と比べ統計学的に有意（p<0.05）に少なく、低 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 未満）で反応不良（採卵数 4 個未満）であった被験者の割合は本剤群 11.8%、ゴナールエフ群 17.9%、高 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 以上）で過剰反応（採卵数 15 個以上）であった被験者はそれぞれ 27.9%及び 35.1%、重度の過剰反応（採卵数 20 個以上）であった被験者はそれぞれ 10.1%及び 15.6%であり、卵巣反応の変化における本剤の臨床的意義が示された。

表 2.7.3.2-4　卵巣反応：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団）

卵巣反応	FE 999049	ゴナールエフ	投与群間の比較 p 値
全被験者			
採卵数 8-14 個	41.7%	37.4%	0.037[a]
低 AMH 層 AMH <15 pmol/L			
採卵数, mean ± SD	7.5 ± 4.6	6.6 ± 4.1	0.008[b]
採卵数<4 の被験者の割合	11.8%	17.9%	0.039[c]
高 AMH 層 AMH ≥15 pmol/L			
採卵数, mean ± SD	11.2 ± 6.2	13.2 ± 6.9	<0.001[b]
採卵数≥15 の被験者の割合	27.9%	35.1%	0.038[c]
採卵数≥20 の被験者の割合	10.1%	15.6%	0.030[c]

a：p 値はネストされたモデルの尤度比検定に基づく。
b：p 値は AMH 層内の Wilcoxon 検定で算出した。
c：p 値は、AMH 層内のχ^2検定で算出した。
評価項目の定義は 2.7.3.1.5 有効性評価項目に記載した。
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-27、Table 9-30、EOT Table 7.2.9.1.5、Table 7.2.9.2.9、Table 7.2.9.2.13］

さらに、本剤群の卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の発現割合は、ゴナールエフ群と比べて統計学的に有意に低く、卵巣過剰刺激症候群の発症リスク管理における本剤の個別化用量の臨床的ベネフィットが示された［2.7.4 臨床的安全性の概要］。

2.7.3.2.3　海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（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、調節卵巣刺激を最大 2 回（COS 周期 2、COS 周期 3）追加し、本剤の個別化用量の免疫原性及び有効性を、実薬対照、評価者盲検試験により評価した。

本試験では、各 COS 周期の本剤の 1 日用量及びゴナールエフ開始用量は、先行 COS 周期の卵巣反応に基づき設定した（用法・用量については 2.7.3.1.2.2.3 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 参照）。また、本試験の主要目的は、本剤の反復曝露後の免疫原性の評価であったが、有効性副次評価項目として継続妊娠率及び継続着床率を評価した。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で治験薬を投与された 1326 例のうち、513 例が本試験に移行し、COS 周期 2 を開始した。その内訳は、本剤群 252 例、ゴナールエフ群 261 例であった。そのうち、188 例が COS 周期 3 を開始し、その内訳は、本剤群 95 例、ゴナールエフ群 93 例であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の主な有効性の結果を表 2.7.3.2-5 に示す。本試験の詳細は［2.7.6 個々の試験のまとめ］に記載した。

表 2.7.3.2-5　主な有効性の結果：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）

主な有効性評価項目	COS 周期 2		COS 周期 3	
	FE 999049	ゴナールエフ	FE 999049	ゴナールエフ
継続妊娠率, % (n/N)	27.8% (70 / 252)	25.7% (67 / 261)	27.4% (26 / 95)	28.0% (26 / 93)
継続着床率, % (n/N)[a]	28.7% (73 / 254)	25.5% (69 / 271)	25.0% (33 / 132)	28.9% (35 / 121)
臨床妊娠率, % (n/N)	32.5% (82 / 252)	30.3% (79 / 261)	32.6% (31 / 95)	32.3% (30 / 93)
出生率, % (n/N)	27.4% (69 / 252)	25.3% (66 / 261)	26.3% (25 / 95)	26.9% (25 / 93)
採卵数, mean ± SD (mITT 解析対象集団)				
全被験者	8.8 ± 5.0	8.2 ± 4.5	8.0 ± 4.2	8.6 ± 4.4
卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者	9.2 ± 4.8	8.6 ± 4.3	8.3 ± 4.0	8.9 ± 4.2

評価項目の定義は 2.7.3.1.5 有効性評価項目に記載した。
a：N：移植された胚盤胞数、n：子宮内生存胎児数、%：子宮内生存胎児数の割合
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-1、Table 10-3、Table 10-5、Table 10-7、Table 10-13、Table 10-15、Table 10-39、Table 10-40］
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Addemdum Table 6-1、Table 6-3］
付録 表 2.7.3.6-2

反復 COS 周期においても本剤の有効性は維持され、ゴナールエフと同程度であった。継続妊娠率は、COS 周期 2 では本剤群 27.8%、ゴナールエフ群 25.7%、COS 周期 3 ではそれぞれ 27.4%及び 28.0%であった。移植された全胚盤胞における継続着床率は、COS 周期 2 では本剤群 28.7%、ゴナールエフ群 25.5%、COS 周期 3 ではそれぞれ 25.0%及び 28.9%であった。継続妊娠率及び継続着床率が本剤とゴナールエフで同程度であり、反復 COS 周期を通じて同程度の有効性が維持されることが示された。

COS 周期 2 の平均採卵数は本剤群 8.8±5.0 個、ゴナールエフ群 8.2±4.5 個であった。COS 周期 3 の平均採卵数は本剤群 8.0±4.2 個、ゴナールエフ群 8.6±4.4 個であった。

2.7.3.2.4　海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の凍結胚移植周期

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 において、胚盤胞を凍結保存した被験者は、いずれかの試験の最終の COS 周期で刺激開始後 1 年以内であれば、凍結胚移植周期を受けることを可とした。凍結胚移植周期で用いる胚盤胞は、医師及び被験者の判断並びに地域の医療慣行に従い、最大 2 個の胚盤胞を移植できることとし、使用する胚盤胞は、同一 COS 周期で得られた胚盤胞又は異なる COS 周期から採取した胚盤胞でも使用可とした。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では、計 917 例から 3407 個（本剤群 1650 個、ゴナールエフ群 1757 個）の胚盤胞がガラス化法により凍結保存された。そのうち、凍結胚移植周期を開始（移植目的で胚盤胞を融解）した被験者の割合は、本剤群 48.1%（222/462 例）、ゴナールエフ群 48.1%（219/455 例）であった［添付資料 5.3.5.3-1 5.1 項］。

開始された凍結胚移植周期は計 692 回（本剤群 341 回、ゴナールエフ群 351 回）であり、そのうち、胚盤胞移植は 673 回（本剤群 328 回、ゴナールエフ群 345 回）であった［添付資料 5.3.5.3-1 5.1 項］。単一胚盤胞移植の割合は本剤群 60.7%、ゴナールエフ群 62.3%であった［添付資料 5.3.5.3-1 Table 5-2］。

開始された凍結胚移植周期における臨床妊娠率は本剤群 37.8%、ゴナールエフ群 38.7%、継続妊娠率は本剤群 32.3%、ゴナールエフ群 31.9%、出生率はそれぞれ 32.0%及び 31.3%であった［添付資料 5.3.5.3-1 Table 6-2、Table 6-4、Table 6-6］。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の凍結胚移植周期に関するデータの詳細は、［2.7.6 個々の試験のまとめ］に記載した。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、国内第Ⅲ相試験 000273 並びに海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 に基づく臨床的有効性の結果を比較した。

試験対象集団の特性（適格性基準、中止例の内訳、人口統計学的及び基準値の特性等）を 2.7.3.3.1 試験対象集団、第Ⅲ相試験の主な有効性の結果を 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討に示す。2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討では、国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 はいずれも本剤の個別化用量を用いて、IVF/ICSI における 1 回目の調節卵巣刺激（COS 周期 1）を受ける女性を対象としており、主に両試験の有効性の比較を示した。また、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の反復 COS 周期（COS 周期 2 及び COS 周期 3）で得られた臨床的有効性データを補助的に示す。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　選択基準・除外基準

有効性を評価した国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の各選択・除外基準の概要を 2.7.3.1.3 対象に示した。詳細を［2.7.6 個々の試験のまとめ］に記載した。

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 はいずれも IVF/ICSI における調節卵巣刺激を初めて受ける（COS 周期 1）女性を対象とした。両試験の被験者は卵管性不妊症、原因不明の不妊症、又はステージ I/II の子宮内膜症に関連した不妊症と診断された女性、若しくはパートナーが男性因子による不妊症と診断された女性とした。

国内第Ⅲ相試験 000273 では年齢 20～40 歳の女性、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では年齢 18～40 歳の女性を組入れた。両試験の年齢範囲の差は、各地域の医療慣行及び不妊治療へのアクセスの差を考慮したものである。また、両試験ともに、ゴナドトロピン及び併用不妊症治療薬の使用が禁忌の女性を除外基準に含めた。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 において継続妊娠が得られなかった被験者を組入れた。

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の選択・除外基準は試験間でほぼ一致しており、同様の被験者集団で試験を実施した。両試験の被験者集団は、IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける典型的な女性であった。

2.7.3.3.1.2　被験者の内訳及び解析対象集団

国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の被験者の内訳及び解析対象集団を表 2.7.3.3-1 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、無作為割付けされ治験薬を投与された被験者を含む FAS は 347 例であり、その内訳は本剤群 170 例、フォリスチム群 177 例であった。PP 解析対象集団は 337 例〔FAS の 97.1%（337/347 例）〕であり、その内訳は本剤群 166 例、フォリスチム群 171 例であった。治験薬投与後に試験中止となった 57 例における最も多かった中止理由は有害事象（31 例）であった。臨床上の中止理由を図 2.7.3.3-1 に示す。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、無作為割付けされ治験薬を投与された被験者を含む mITT 解析対象集団は 1326 例であり、その内訳は本剤群 665 例、ゴナールエフ群 661 例であった。PP 解析対象集団は 1255 例〔mITT 解析対象集団の 94.6%（1255/1326 例）〕であり、その内訳は本剤群 623 例、ゴナールエフ群 632 例であった。治験薬投与後に試験中止となった 57 例における最も多かった中止理由は治験実施計画書の逸脱（36 例）であり、主に治験実施計画書の規定来院の不順守（生化学的妊娠後の臨床妊娠の検査来院時に来院せず等）であった。臨床上の中止理由を図 2.7.3.3-1 に示した。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では、IVF/ICSI を受ける女性 513 例（本剤群 252 例、ゴナールエフ群 261 例）が海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 から移行し、2 回目の COS 周期（COS 周期 2）での治験薬投与を開始した。COS 周期 2 完了後、188 例（本剤群 95 例、ゴナールエフ群 93 例）が COS 周期 3 に移行し治験薬を投与した。COS 周期 2 を中止した 21 例、COS 周期 3 を中止した 9 例の、主な中止理由は、治験実施計画書の逸脱（主に治験実施計画書の規定来院の不順守）であった。臨床上の中止理由を図 2.7.3.3-1 に示す。

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳及び解析対象集団：
国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2

	000273				ESTHER-1 COS 周期 1				ESTHER-2 COS 周期 2				ESTHER-2 COS 周期 3			
	FE 999049		フォリスチム		FE 999049		ゴナールエフ		FE 999049		ゴナールエフ		FE 999049		ゴナールエフ	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
無作為化 N	170		178		666		663		252		261		95		94	
ITT	170	100.0%	178	100.0%	666	100.0%	663	100.0%	252	100.0%	261	100.0%	95	100.0%	94	100.0%
FAS	170	100.0%	177	99.4%	-		-		-		-		-		-	
mITT	-		-		665	99.8%	661	99.7%	252	100.0%	261	100.0%	95	100.0%	93	98.9%
PP	166	97.6%	171	96.1%	623	93.5%	632	95.3%	-	-	-	-	-	-	-	-
完了例	147	86.5%	143	80.3%	630	94.6%	639	96.4%	238	94.4%	254	97.3%	89	93.7%	91	96.8%
中止例	23	13.5%	35	19.7%	36	5.4%	24	3.6%	14	5.6%	7	2.7%	6	6.3%	3	3.2%
中止理由																
治験実施計画書逸脱	0		0		25	3.8%	11	1.7%	8	3.2%	3	1.1%	2	2.1%	1	1.1%
有害事象	13	7.6%	18	10.1%	9	1.4%	10	1.5%	3	1.2%	4	1.5%	3	3.2%	0	
割付時/組入れ時脱落	0		1	0.6%	1	0.2%	2	0.3%	0		0		0		1	1.1%
同意撤回	1	0.6%	0		0		0		0		0		0		0	
その他	9	5.3%	16	9.0%	1	0.2%	1	0.2%	3	1.2%	0		1	1.1%	1	1.1%

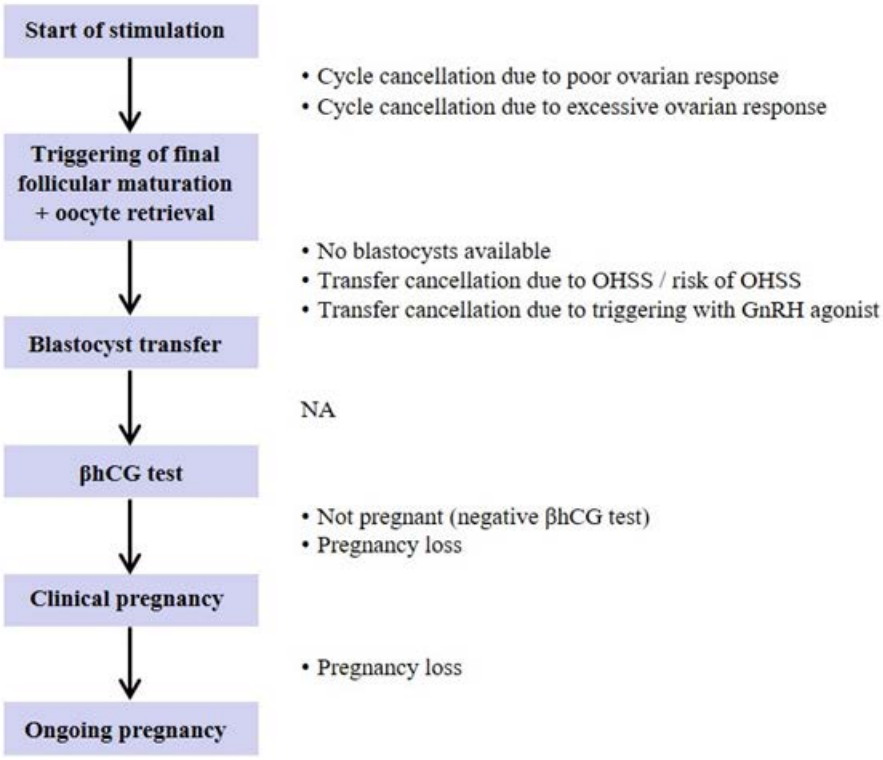
国内第Ⅲ相試験 000273 で無作為割付けされた 348 例のうち 1 例は無作為割付時脱落のため治験薬は投与されなかった。FAS は全例が予定された（無作為割付された）投与群に基づいて投与されたため、mITT 解析対象集団と同一の集団となった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で無作為割付けされた 1329 例のうち 3 例は無作為割付時脱落のため治験薬は投与されなかった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では PP 解析対象集団は設定しなかった（2.7.3.1.6.1 有効性解析対象集団）

予定来院に来院しなかった場合（例：妊娠モニタリング前に月経により中止した場合）、国内第Ⅲ相試験 000273 では「その他」に分類し、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では「プロトコル逸脱」に分類した。

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1, Table 7-2、Table 7-4］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 7-1、Table 7-4］
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 7-1、Table 7-2］から引用



*国内第Ⅲ相試験 000273 では継続妊娠は妊娠追跡調査の評価項目であり、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2 では主試験の評価項目である。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 7-1］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Figure 7-1］
［ESTHER-2 試験 ：添付資料 5.3.5.1-3 Figure 7-2、Figure 7-3］から引用

図 2.7.3.3-1　国内及び海外第Ⅲ相試験における刺激開始から継続妊娠までの臨床上の中止理由

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の FAS/mITT 解析対象集団における AMH 層別の被験者の分布を表 2.7.3.3-2 に示す。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では血清 AMH 値に基づく用量ではなく、先行 COS 周期の卵巣反応に基づく用量を投与したため（2.7.3.1.2.2.3 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2）、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の有効性の結果は AMH 層別では示さなかった。

表 2.7.3.3-2　AMH 層別被験者数の分布（COS 周期 1）：
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	%
FAS / mITT	170	100.0%	177	100.0%	665	100.0%	661	100.0%
低 AMH 層 AMH<15 pmol/L	69	40.6%	73	41.2%	297	44.7%	306	46.3%
高 AMH 層 AMH≥15 pmol/L	101	59.4%	104	58.8%	368	55.3%	355	53.7%

国内第Ⅲ相試験 000273 の FAS は全例が予定された（無作為割付された）投与群に基づいて投与されたため、mITT 解析対象集団と同一の集団となった。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 7-1］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 7-10］

国内第Ⅲ相試験 000273 の FAS 347 例のうち低 AMH 層（スクリーニング時の血清 AMH 値 15 pmol/L 未満）の被験者の割合は 40.9%（142/347 例）、高 AMH 層（スクリーニング時の血清 AMH 値 15 pmol/L 以上）の被験者の割合は 59.1%（205/347 例）であった［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 1.5］。また、低 AMH 層及び高 AMH 層の被験者の割合は本剤群とフォリスチム群で同程度であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の mITT 解析対象集団 1326 例のうち低 AMH 層（スクリーニング時の血清 AMH 値 15 pmol/L 未満）の被験者の割合は 45.5%（603/1326 例）、高 AMH 層（スクリーニング時の血清 AMH 値 15 pmol/L 以上）の被験者の割合は 54.5%（723/1326 例）であった［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 EOT Table 3.1.17］。また、低 AMH 層及び高 AMH 層の被験者の割合は、本剤群とゴナールエフ群で同程度であった。

2.7.3.3.1.3　　人口統計学的及び基準値の特性

人口統計学的特性

国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-3 及び表 2.7.3.3-4 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 の刺激開始時の平均年齢は 34.1±3.5 歳であり、35 歳未満が 52.2%、35～37 歳が 30.5%、38～40 歳が 17.3%であった。本試験に参加した被験者は全て日本人であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の刺激開始時の平均年齢は 33.3±3.9 歳であり、35 歳未満が 59.3%、35～37 歳が 24.7%、38～40 歳が 16.0%であった［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 EOT Table 3.1.1］。人種及び民族については、本試験に参加した被験者のほとんど（94.2%）が白人で、非ヒスパニック／非ラテン系であった。

国内第Ⅲ相試験 000273 と海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の人口統計学的特性に顕著な差は認められなかったが、当該 2 試験が実施された地域を反映して、試験対象集団の人種及び民族には違いが認められた。なお、2 試験の本剤群及び対照群の人口統計学的特性はいずれも類似していた。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の被験者は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で継続妊娠が得られなかった被験者であり、COS 周期 2 を開始した被験者の平均年齢は 34.1±3.9 歳、COS 周期 3 を開始した被験者の平均年齢は 34.7±4.1 歳であった。本剤群とゴナールエフ群の人口統計学的特性は類似していた。

表 2.7.3.3-3　人口統計学的特性（COS 周期 1）：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%
人種, n (%)								
American Indian or Alaska Native	0		0		0		1	0.2%
Asian	170	100.0%	177	100.0%	25	3.8%	29	4.4%
Black or African American	0		0		7	1.1%	12	1.8%
Native Hawaiian or other	0		0		3	0.5%	0	
Pacific Isl、er	0		0					
White	0		0		630	94.7%	619	93.6%
民族, n (%)								
Hispanic or Latino	0		0		38	5.7%	45	6.8%
Not Hispanic or Latino	170	100.0%	177	100.0%	627	94.3%	616	93.2%

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 7-6］［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 7-5］から引用

表 2.7.3.3-4　人口統計学的特性（COS 周期 2 及び CSO 周期 3）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 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)
周期開始時の年齢 (歳)				
Mean (SD)	34.2 (3.9)	34.0 (3.9)	34.7 (4.2)	34.7 (4.0)
無作為割付時の年齢区分 (歳), n (%)				
<35	137 (54.4%)	137 (52.5%)	46 (48.4%)	44 (47.3%)
35-37	63 (25.0%)	74 (28.4%)	24 (25.3%)	29 (31.2%)
38-40	52 (20.6%)	50 (19.2%)	25 (26.3%)	20 (21.5%)
人種, n (%)				
Asian	9 (3.6%)	14 (5.4%)	6 (6.3%)	6 (6.5%)
Black or African American	1 (0.4%)	5 (1.9%)	0	1 (1.1%)
Native Hawaiian or other Pacific Isl、er	2 (0.8%)	0	0	0
White	240 (95.2%)	242 (92.7%)	89 (93.7%)	86 (92.5%)
民族, n (%)				
Hispanic or Latino	12 (4.8%)	19 (7.3%)	3 (3.2%)	2 (2.2%)
Not Hispanic or Latino	240 (95.2%)	242 (92.7%)	92 (96.8%)	91 (97.8%)

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 7-6、Table 7-7］から引用

基準値の特性

国内第Ⅲ相試験 000273 の FAS 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の mITT 解析対象集団における体重、BMI、刺激開始前の胞状卵胞数、スクリーニング時の血清 AMH 値、不妊期間、主な不妊理由を表 2.7.3.3-5 に示す。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 における同様の基準値の特性を表 2.7.3.3-6 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 の FAS での平均体重は 54.4±7.5 kg、平均 BMI は 21.5±2.8 kg/m^2 であり、低体重の被験者の割合は 6.9%、正常体重 81.3%、過体重 10.1%、肥満 1.7%であった。スクリーニング時の平均血清 AMH 値は 21.2±15.5 pmol/L［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 EOT Table 3.1.5］、刺激開始前の平均胞状卵胞数は 11.5±6.9 個であった。試験前の平均不妊期間は 33.0±22.3 ヵ月であり、最も多い不妊理由は原因不明の不妊及び男性因子による不妊であった。原発性不妊（過去に臨床妊娠の経験がない）の被験者は 65.1%であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の mITT 解析対象集団での平均体重は 64.0±10.6 kg、平均 BMI は 23.5±3.4 kg/m^2 であり、低体重の被験者の割合は 2.0%、正常体重 69.5%、過体重 22.0%、肥満 6.6%であった。スクリーニング時の平均血清中 AMH 値は 19.4±14.7 pmol/L［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 EOT Table 3.1.15］、刺激開始前の平均胞状卵胞数は 14.6±6.8 個であった。試験前の平均不妊期間は 35.1±23.1 ヵ月であり、最も多かった不妊理由は原因不明の不妊、男性因子による不妊であった。被験者の 71.0%が原発性不妊であった。

国内第Ⅲ相試験 000273 に組入れられた日本人被験者は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の非日本人被験者に比べ全般的に体重及び BMI が低い傾向が認められた。また、平均血清 AMH 値は、両試験の被験者で同程度であったが、胞状卵胞数（AFC）は非日本人被験者と比べ日本人被験者で低かった。不妊歴については、非日本人被験者に重度の男性因子による不妊が多く、原因不明の不妊が少ない傾向を除き、日本人被験者及び非日本人被験者では顕著な差は認められなかった。また、各試験において投与群別の基準値の特性に大きな差は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 において COS 周期 2 及び COS 周期 3 に移行した被験者の平均体重及び平均 BMI は両投与群で類似しており、顕著な差は認められなかった。COS 周期 2 と比べ COS 周期 3 では刺激 1 日目の血清 AMH 値が低く、低 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 未満）の被験者の割合が多かったことを除き、COS 周期 2 及び COS 周期 3 ともに両投与群の基準値の特性に大きな差は認められなかった。

表 2.7.3.3-5　ベースラインの基準値の特性（COS 周期 1）：
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	
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%
原発性不妊, n (%)								
Yes	109	64.1%	117	66.1%	470	70.7%	471	71.3%
No	61	35.9%	60	33.9%	195	29.3%	190	28.7%
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 7-7、Table 7-8、Table 7-11、Table 7-13］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 7-6、Table 7-7、Table 7-9、Table 7-10、EOT Table 3.1.3］から引用

表 2.7.3.3-6　ベースラインの基準値の特性：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 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)
体重 (kg)				
Mean (SD)	65.9 (10.7)	65.1 (10.9)	66.3 (10.6)	66.6 (10.9)
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	24.2 (3.4)	23.9 (3.6)	24.1 (3.2)	24.2 (3.7)
BMI 区分, n (%)				
<18.5	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)
18.5-<25.0	160 (63.5%)	173 (66.3%)	64 (67.4%)	58 (62.4%)
25.0-<30.0	68 (27.0%)	64 (24.5%)	24 (25.3%)	25 (26.9%)
≥30.0	22 (8.7%)	23 (8.8%)	7 (7.4%)	9 (9.7%)
胞状卵胞				
Mean (SD)	13.7 (6.6)	14.6 (7.7)	13.3 (6.1)	14.3 (6.9)
血清 AMH 値 (pmol/L)				
Mean (SD)	16.6 (12.5)	16.9 (12.4)	13.8 (8.8)	16.0 (11.7)
血清 AMH 値区分 (pmol/L), n (%)				
<15	135 (53.8%)	138 (52.9%)	58 (61.1%)	49 (52.7%)
≥15	116 (46.2%)	123 (47.1%)	37 (38.9%)	44 (47.3%)
原発性不妊, n (%)				
Yes	169 (67.1%)	178 (68.2%)	64 (67.4%)	58 (62.4%)
No	83 (32.9%)	83 (31.8%)	31 (32.6%)	35 (37.6%)
不妊期間 (月)				
Mean (SD)	34.8 (23.7)	35.9 (23.8)	32.1 (20.2)	35.1 (19.3)
不妊の主な理由, n (%)				
原因不明	121 (48.0%)	101 (38.7%)	47 (49.5%)	46 (49.5%)
卵管性不妊	30 (11.9%)	38 (14.6%)	13 (13.7%)	10 (10.8%)
軽度の男性因子不妊	35 (13.9%)	38 (14.6%)	11 (11.6%)	8 (8.6%)
中等度の男性因子不妊	27 (10.7%)	37 (14.2%)	10 (10.5%)	13 (14.0%)
重度の男性因子不妊	32 (12.7%)	33 (12.6%)	12 (12.6%)	12 (12.9%)
子宮内膜症 ステージ I/II	6 (2.4%)	14 (5.4%)	2 (2.1%)	4 (4.3%)
その他	1 (0.4%)	0		

COS 周期 2 刺激 1 日目の本剤群の 1 例は血清 AMH 値分析用血液検体を採取しなかった。不妊歴に関する最後の 3 つの項目は ESTHER-1 試験での無作為割付のデータに基づく。
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 7-8、Table 7-9、Table 7-12、Table 7-13、Table 7-16、Table 7-17、Table 7-18、Table 7-19］から引用

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

本項では、国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 で得られた主な有効性の結果を評価項目別に示し、2 試験の結果を比較検討した。また、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 で得られた有効性の結果を補助的に示す。

2.7.3.3.2.1 卵巣反応では採卵数に基づく卵巣反応を評価した。本項では、採卵数の分布、リスク集団における極端な卵巣反応の頻度、卵巣反応不良又は卵巣反応過剰による周期中止の発現割合、卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群による胚盤胞移植中止の発現割合を示した。

2.7.3.3.2.2 妊娠、着床、出生では、胚移植後 5～6 週の臨床妊娠率、胚移植後 13～15 日のβhCG 陽性率、胚移植後 5～6 週の胎児心拍陽性妊娠率、胚移植後 5～6 週の着床率について評価した。さらに、胚移植後 10～11 週の継続妊娠率、継続着床率（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 のみ）、出生率、出生後 4 週の生存新生児率に基づき、妊娠、着床、出生について評価した。

2.7.3.3.2.3 卵胞発育及び 2.7.3.3.2.4 内分泌プロファイルでは刺激期間中の卵胞発育及び内分泌プロファイルに関する薬力学的作用、2.7.3.3.2.5 卵胞、胚、胚盤胞の発育では卵胞／胚／胚盤胞の発育（受精から採卵後の 5 日目胚盤胞数及び品質まで）を示し、2.7.3.3.2.6 ゴナドトロピンの使用状況にゴナドトロピン使用状況の要約を示した。

なお、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 は全ての有効性評価項目について投与群間の差を評価できる検出力を備えていないことから投与群間の差の検定は行わなかった。したがって、本剤の有効性について国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の結果に基づき比較検討し、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 から得られた有効性の結果は補助的に示した。

2.7.3.3.2.1　　卵巣反応

2.7.3.3.2.1.1　　採卵数

データの解析及び提示

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 ともに、採卵数は、卵胞最終成熟の誘起後 36±2 時間に記録した。

国内第Ⅲ相試験 000273 の主要評価項目である採卵数について、FAS を対象に本剤のフォリスチムに対する非劣性を検証した。本試験では、全ての被験者が無作為割付に従って投与されたため本試験の FAS は海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の mITT 解析対象集団と同一の定義の集団である。採卵数の主解析では、刺激を開始した全被験者について、全体及び AMH 層別（低 AMH 層：15 pmol/L 未満、高 AMH 層：15 pmol/L 以上）に投与群間を比較した。1 個以上採卵した被験者については、要約統計量を示した。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、採卵数は副次評価項目であり、mITT 解析対象集団を対象に解析した。本解析では、刺激を開始した全被験者及び卵胞最終成熟の誘起を実施した全被験者について、全体及び AMH 層別（低 AMH 層：15 pmol/L 未満、高 AMH 層：15 pmol/L 以上）に投与群間を比較した。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では、採卵数は副次評価項目であり、mITT 解析対象集団を対象に解析した。

COS 周期 1 の全被験者の採卵数（国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）

国内第Ⅲ相試 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 の刺激を開始した全被験者の採卵数を表 2.7.3.3-7 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 の FAS（全被験者）における主要評価項目の平均採卵数（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、群間差とその 95%CI は-1.2 個〔95%CI（-2.3, -

0.1）〕であった。95%CI の下限値は事前に規定した非劣性マージンの-3.0 個を上回ったことから、本剤のフォリスチムに対する非劣性が検証された。PP 解析対象集団でも同様の結果が得られ、本剤のゴナールエフに対する非劣性が裏付けられ、主解析の頑健性が示された［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1］。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 での mITT 解析対象集団の刺激を開始した全被験者の平均採卵数は本剤群 9.6±5.8 個、ゴナールエフ群 10.1±6.6 個であり、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

本剤群又は対照群（フォリスチム又はゴナールエフ）の刺激を開始した全被験者の平均採卵数は 2 試験で同程度であった。

表 2.7.3.3-7　採卵数（COS 周期 1：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 (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]	

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。
NA：該当なし
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-2、Table 9-3］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-24、EOT Table 7.2.9.2.9］から引用

COS 周期 1 の AMH 層別の採卵数（部分集団解析）

COS 周期 1 の刺激を開始した被験者の AMH 層別（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）の採卵数を表 2.7.3.3-8 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 の低 AMH 層における平均採卵数は本剤群 7.2±3.7 個、フォリスチム群 7.0±3.4 個であった。高 AMH 層における平均採卵数はそれぞれ 10.8±5.9 個及び 12.9±6.4 個であった。

採卵数における血清 AMH 値の差に依存して予測される両群の差について、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（p=0.046）交互作用が認められた。本解析から、血清 AMH 値に基づく本剤の個別化用量によりフォリスチム群と異なる卵巣反応を示すことが確認された［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-8］。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 において、低 AMH 層の被験者の採卵数は、本剤群 7.5±4.6 個、ゴナールエフ群 6.6±4.1 個であり、本剤群が統計学的に有意に多く（p=0.008）、高 AMH 層の被験者の採卵数は、本剤群 11.2±6.2 個、ゴナールエフ群 13.2±6.9 個であり、本剤群が統計学的に有意に少なかった（p<0.001）。

各 AMH 層別（15 pmol/L 未満、15 pmol/L 以上）において、本剤群又は対照群（フォリスチム又はゴナールエフ）の平均採卵数は 2 試験で同程度であった。

表 2.7.3.3-8　採卵数（COS 周期 1：AMH 層別被験者）：
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
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)[a]	0.1(-1.0, 1.3)		NA	
p 値 [b]	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)[a]	-2.2(-3.9, -0.5)		NA	
p 値 [b]	NA		<0.001	

a：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。
b：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 9-6、Table 9-7］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 EOT Table 7.2.9.1.5、Table 7.2.9.2.9］から引用

COS 周期 1 の採卵した被験者における採卵数（追加解析）

国内第Ⅲ相試験 000273 では、採卵数が 1 個以上の被験者を追加解析集団として事前に設定し、そのデータを示した。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採卵数の主解析に用いる集団とした。両集団ともに本項で示し、刺激を開始した全被験者の解析結果に関する補足情報として示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 の COS 周期 1 の採卵した全被験者及び AMH 層別の被験者における採卵数、並びに海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 の卵胞最終成熟の誘起を実施した全被験者及び AMH 層別の被験者における採卵数を表 2.7.3.3-9 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、1 個以上採卵した被験者の平均採卵数は本剤群 9.5±5.3 個、フォリスチム群 10.9±5.8 個であった。低 AMH 層では、それぞれ 7.4±3.5 個及び 7.1±3.3 個、高 AMH 層ではそれぞれ 11.0±5.7 個及び 13.7±5.7 個であった。

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の平均採卵数は本剤群 10.0±5.6 個、ゴナールエフ 10.4±6.5 個であった。低 AMH 層ではそれぞれ 8.0±4.3 個及び 7.0±3.9 個であり、本剤群の平均採卵数はゴナールエフ群と比べ統計学的に有意に多かった（p=0.004）。また、高 AMH 層ではそれぞれ 11.6±5.9 個及び 13.3±6.9 個であり、本剤群の平均採卵数はゴナールエフ群と比べ統計学的に有意に少なかった（p=0.002）。

表 2.7.3.3-9　採卵数（COS 周期 1：採卵又は卵胞最終成熟の誘起を実施した全被験者及び AMH 層別被験者）：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
全被験者	採卵した被験者 [a]		卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者 [b]	
Mean (SD)	9.5 (5.3)	10.9 (5.8)	10.0(5.6)	10.4(6.5)
Median (IQ-range)	8.0 (6.0; 12.0)	10.0 (7.0; 14.0)	9.0(6.0; 13.0)	9.0(6.0; 14.0)
p 値 [a]	NA		0.695[c] / 0.692[d]	
低 AMH 層（AMH <15 pmol/L）				
Mean (SD)	7.4 (3.5)	7.1 (3.3)	8.0(4.3)	7.0(3.9)
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)
p 値 [a]	NA		0.004[e]	
高 AMH 層（AMH ≥15 pmol/L）				
Mean (SD)	11.0 (5.7)	13.7 (5.7)	11.6(5.9)	13.3(6.9)
Median (IQ-range)	10.0 (7.0; 14.0)	12.5 (10.0; 18.0)	11.0(7.0; 15.0)	12.0(8.0; 16.0)
p 値	NA		0.002[e]	

a：卵胞最終成熟の誘起を実施した 337 例のうち、本剤群 1 例（採卵数 0 個）を除く全例で 1 個以上採卵した。
b：卵胞最終成熟の誘起を実施した 1279 例のうち、5 例（早期排卵により採卵前に中止した本剤群 1 例、採卵数が 0 個であった本剤群 1 例、ゴナールエフ群 3 例）を除く全例で 1 個以上採卵した。
c：p 値は血清 AMH 値で調整した van Elteren 検定により算出した。
d：p 値は年齢層で調整した van Elteren 検定により算出した。
e：p 値は AMH 層内の Wilcoxon 検定により算出した。
NA：該当なし
国内第Ⅲ相試験 000273 では、採卵数 1 個以上の被験者の採卵数は、要約統計量を用いて示した。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-9、EOT Table 7.1.1.1.5、EOT Listing 6.2、Listing 7.4］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-24、Table 9-26、EOT Table 7.2.9.2.11、EOT Listing 7.5、Listing 8.5］から引用

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における採卵数（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 からの補助的情報）

COS 周期 2 及び COS 周期 3 において刺激を開始した全被験者及び卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者の採卵数を表 2.7.3.3-10 に示す。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では、先行 COS 周期における卵巣反応に基づき用量を設定したため（2.7.3.1.2.2.3 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 参照）、AMH 層別の検討は行わなかった。

COS 周期 2 で刺激を開始した全被験者の平均採卵数は本剤群 8.8±5.0 個、ゴナールエフ群 8.2±4.5 個であった。COS 周期 3 で刺激を開始した全被験者の平均採卵数は本剤群 8.0±4.2 個、ゴナールエフ群 8.6±4.4 個であった。

COS 周期間及び投与群間で平均採卵数は同程度であった。

表 2.7.3.3-10 採卵数（COS 周期 2 及び COS 周期 3：全被験者及び卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）

	COS 周期 2		COS 周期 3	
	FE 999049	ゴナールエフ	FE 999049	ゴナールエフ
全被験者	N=252	N=261	N=95	N=93
Mean (SD)	8.8 (5.0)	8.2 (4.5)	8.0 (4.2)	8.6 (4.4)
Median (IQ-range)	8.0 (5.0; 11.5)	8.0 (5.0; 10.0)	8.0 (5.0; 10.0)	8.0 (6.0; 10.0)
卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者	N=242	N=251	N=92	N＝90
Mean (SD)	9.2 (4.8)	8.6 (4.3)	8.3 (4.0)	8.9 (4.2)
Median (IQ-range)	9.0 (6.0; 12.0)	8.0 (5.0; 11.0)	8.0 (6.0; 10.5)	8.5 (6.0; 11.0)

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-39、Table 10-40、EOT Table 7.2.7.1、EOT Table 7.2.7.2］から引用

2.7.3.3.2.1.2　採卵数の分布

COS 周期 1 の採卵数の分布（国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）

COS 周期 1 の採卵数の分布を表 2.7.3.3-11 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 において、目標とする卵巣反応（採卵数 8～14 個）が得られた被験者の割合は本剤群 40.8%、フォリスチム群 42.8%であり、両群に統計学的な有意差は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 において、目標とする卵巣反応（採卵数 8～14 個）が得られた被験者の割合は本剤群 41.7%、ゴナールエフ群 37.4%であり、本剤群の目標とする卵巣反応が得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多かった（p=0.037）［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 EOT Table 7.2.9.2.13］。

表 2.7.3.3-11 採卵数の分布（COS 周期 1）：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		フォリスチム		FE 999049		ゴナールエフ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<4	14	8.3%	9	5.2%	76	11.5%	80	12.1%
4-7	61	36.1%	46	26.6%	191	28.9%	195	29.5%
8-14	69	40.8%	74	42.8%	275	41.7%	247	37.4%
15-19	17	10.1%	25	14.5%	77	11.7%	83	12.6%
≥20	8	4.7%	19	11.0%	41	6.2%	56	8.5%

卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者はそれぞれ採卵数 4 個未満又は 20 個以上であった。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-18］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-27］から引用

COS 周期 2 及び COS 周期 3 の採卵数の分布（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2）

COS 周期 2 及び COS 周期 3 の採卵数の分布を表 2.7.3.3-12 に示す。各 COS 周期の本剤の個別化用量及びゴナールエフの開始用量は先行 COS 周期の個々の被験者の卵巣反応に基づき決定した（2.7.3.1.2.2.3 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 に詳述した）。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 において目標とする反応（採卵数 8～14 個）が得られた被験者の割合は本剤群 45.3%、ゴナールエフ群 45.2%であった。COS 周期 3 において目標とする反応（採卵数 8～14 個）が得られた被験者の割合は本剤群 47.9%、ゴナールエフ群 48.9%であった。

表 2.7.3.3-12 採卵数の分布（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：
海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）

	COS 周期 2				COS 周期 3			
	FE 999049		ゴナールエフ		FE 999049		ゴナールエフ	
採卵数	n	%	n	%	n	%	n	%
<4	24	9.7%	35	13.4%	13	13.8%	11	12.0%
4-7	75	30.4%	84	32.2%	29	30.9%	27	29.3%
8-14	112	45.3%	118	45.2%	45	47.9%	45	48.9%
15-19	27	10.9%	21	8.0%	6	6.4%	6	6.5%
≥20	9	3.6%	3	1.1%	1	1.1%	3	3.3%

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-41、Table 10-42］から引用

2.7.3.3.2.1.3　リスク集団における極端な卵巣反応

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 で、反応不良（採卵数 4 個未満）のリスク集団である低 AMH 層、過剰反応（採卵数 15 個以上又は 20 個以上）のリスク集団である高 AMH 層において、それぞれ極端な卵巣反応（採卵数 4 個未満、あるいは 15 個以上又は 20 個以上）を示した被験者の割合を表 2.7.3.3-13 に示す。

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に解析した。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、刺激を開始した全被験者において、低 AMH 層で採卵数が 4 個未満であった被験者の割合は、本剤群 11.6%、フォリスチム群 12.3%であった。高 AMH 層で採卵数が 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%であり、本剤群の被験者の割合は、フォリスチム群と比べ統計学的に有意に低かった（p=0.002）。同様に、高 AMH 層で採卵数が 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%であり、本剤群の被験者の割合は、フォリスチム群と比べ統計学的に有意に低かった（p=0.021）。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 において卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者において、低 AMH 層で採卵数が 4 個未満の被験者の割合は、本剤群 11.8%、ゴナールエフ群 17.9%であり、本剤群の被験者の割合はゴナールエフ群と比べて統計学的に有意に低かった（p=0.039）。高 AMH 層で、採卵数 15 個以上の被験者の割合は本剤群 27.9%、ゴナールエフ群 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%であり、採卵数 15 個又は 20 個以上であった被験者の割合は本剤群がゴナールエフ群と比べて統計学的に有意に低かった（それぞれ p=0.038 及び p=0.030）。

表 2.7.3.3-13　リスク集団における極端な卵巣反応（COS 周期 1）：国内第Ⅲ相試験 000273（FAS：全被験者）、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団：卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者）

	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	%
低 AMH 層（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[a]						0.039[b]					
高 AMH 層（AMH ≥ 15 pmol/L）												
採卵数≥15	22	100	22.0%	42	100	42.0%	99	355	27.9%	124	353	35.1%
p 値	0.002[a]						0.038[b]					
採卵数≥20	8	100	8.0%	19	100	19.0%	36	355	10.1%	55	353	15.6%
p 値	0.021[a]						0.030[b]					

a：p 値は AMH 層内の尤度比χ^2検定により算出した。
b：p 値は AMH 区分内のχ^2検定により算出した。
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に解析した。
卵巣反応不良のため周期中止した被験者は採卵数 4 個未満、卵巣反応過剰のため周期中止した被験者は採卵数 15 個以上又は 20 個以上に含めた。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-20］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-30］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では、各 COS 周期における本剤の個別化用量及びゴナールエフの開始用量は、血清 AMH 値でなく先行 COS 周期の卵巣反応に基づき設定した（2.7.3.1.2.2.3 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 参照）。したがって、AMH 層別のリスク集団における極端な卵巣反応の検討は行わなかった。

2.7.3.3.2.1.4　　卵巣反応不良又は卵巣反応過剰による周期中止

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 における卵巣反応不良又は卵巣反応過剰による周期中止した被験者の割合、及び卵巣反応過剰により GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起（治験実施計画書規定、図 2.7.3.1-2 及び図 2.7.3.1-4 参照）を受けた被験者の割合を 表 2.7.3.3-14 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 で卵巣反応不良により周期中止した被験者の割合は、本剤群 1.2%（2/170 例）、フォリスチム群 0.6%（1/177 例）であった。卵巣反応過剰により周期中止した被験者の割合は、本剤群には認められず、フォリスチム群 1.1%（2/177 例）であった。卵巣反応過剰により 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（直径 12 mm 以上の卵胞が 25～35 個）の割合は、本剤群 1.2%（2/170 例）、フォリスチム群 1.1%（2/170 例）であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 において卵巣反応不良による周期中止に至った被験者の割合は本剤群 3.8%、ゴナールエフ群 2.7%であった。卵巣反応過剰による周期中止はなかった。GnRH ア

ゴニストによる誘起に至った卵巣反応過剰（直径 12 mm 以上の卵胞が 25～35 個）が認められた被験者の割合は本剤群 1.5%、ゴナールエフ群 3.5%であった。

表 2.7.3.3-14　周期管理（COS 周期 1）：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)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
卵巣反応不良による周期中止	2	1.2%	1	0.6%	25	3.8%	18	2.7%
卵巣反応過剰による周期中止	0		2	1.1%	0		0	
GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起	2	1.2%	2	1.1%	10	1.5%	23	3.5%

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-16、Table 10-15］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-23、EOT Table 7.2.7.1.1］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 の周期管理の状況を表 2.7.3.3-15 に示す。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 では、卵巣反応不良による周期中止が 15 例（本剤群 5 例、ゴナールエフ群 10 例）で認められた。COS 周期 3 では、卵巣反応不良による周期中止が 4 例（各群 2 例）で認められた。COS 周期 2 では、卵巣反応過剰による周期中止、GnRH アゴニストによる誘起が本剤群 2 例及びゴナールエフ群 2 例で認められた。COS 周期 3 では、GnRH アゴニストによる誘起に至った卵巣反応過剰がゴナールエフ群 1 例に認められた。

表 2.7.3.3-15　周期管理（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）

	COS 周期 2				COS 周期 3			
	FE 999049		ゴナールエフ		FE 999049		ゴナールエフ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
卵巣反応不良による周期中止	5	2.0%	10	3.8%	2	2.1%	2	2.2%
卵巣反応過剰による周期中止	1	0.4%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
GnRH アゴニストによる誘起	1	0.4%	2	0.8%	0	0.0%	1	1.1%

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-37、Table 10-38］から引用

2.7.3.3.2.1.5　卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群のリスクによる胚盤胞移植の中止

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 における卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群リスクにより胚盤胞移植が中止された被験者の割合を全体及び AMH 層別について表 2.7.3.3-16 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 試験では前向き解析、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 試験では後向き解析を実施した。国内第Ⅲ相試験 000273 では、移植のための胚盤胞が採取できた被験者における「卵巣機能亢進」、「卵巣腫大」、「卵巣過剰刺激症候群」及び「プロゲステロン高値」の有害事象による移植中

止は、卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群のリスクによる移植中止とみなした（治験実施計画書規定）。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、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は本剤群 7.6%、フォリスチム群 11.3%であった。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中止した被験者のほとんどが高 AMH 層であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、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は本剤群 2.6%、ゴナールエフ群 4.7%であった。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中止した被験者のほとんどが高 AMH 層であった。

表 2.7.3.3-16　卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群のリスクによる胚盤胞移植の中止（COS 周期 1：全被験者及び AMH 層別被験者）：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	%
全被験者	13	7.6%	20	11.3%	17	2.6%	31	4.7%
低 AMH 層（AMH <15 pmol/L）	0		1	1.4%	2	0.3%	1	0.2%
高 AMH 層（AMH ≥15 pmol/L）	13	12.9%	19	18.3%	15	2.3%	30	4.5%

ゴナールエフ群の 1 例は卵巣反応過剰による卵巣機能亢進が認められ胚盤胞移植中止に至った。当該試験より後に実施された国内第Ⅲ相試験 000273 の治験実施計画書で定義された卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群リスクによる移植中止基準に合致したため本表に含めた。

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-17、EOT Table 7.3.2.2.2］から引用

付録 表 2.7.3.6-3

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 における卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群のリスクにより胚盤胞移植が中止された被験者の割合を表 2.7.3.3-17 に示す。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では、卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群リスクにより胚盤胞移植を中止した被験者は、COS 周期 2 の本剤群 0.8%、ゴナールエフ群 1.5%であった。COS 周期 3 ではそれぞれ 3.2%及び 1.1%であった。卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群リスクにより胚盤胞移植中止した本剤群の被験者のほとんどがプロゲステロン高値によるものであった［2.7.4 臨床的安全性の概要］。

表 2.7.3.3-17　卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群のリスクによる胚盤胞移植の中止（COS 周期 2 及び COS 周期 3：全被験者及）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）

	COS 周期 2				COS 周期 3			
	FE 999049		ゴナールエフ		FE 999049		ゴナールエフ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群のリスクによる胚盤胞移植の中止	2	0.8%	4	1.5%	3	3.2%	1	1.1%

付録 表 2.7.3.6-4

2.7.3.3.2.2　　妊娠、着床、出生

2.7.3.3.2.2.1　　臨床妊娠率

データの解析及び提示

臨床妊娠率は、胚移植後 5～6 週に 1 個以上の胎嚢が認められる場合と定義した。国内及び海外第Ⅲ相試験ともに、本定義を用いた。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、臨床妊娠率は重要な副次評価項目であり、FAS を対象に年齢区分（35 歳未満、35～37 歳、38～40 歳）で調整し投与群間を比較した。本解析は、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ついて実施した。なお、胚盤胞移植した全被験者が、単一胚盤胞移植であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、臨床妊娠率は副次評価項目であり、mITT 及び PP 解析対象集団を対象に、無作為割付時の年齢区分（35 歳未満、35～37 歳、38～40 歳）で調整し、投与群間を比較した。本解析は、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ついて実施し、本試験の 2 つの主要評価項目（継続妊娠率及び継続着床率）と同様の解析方法（2.7.3.3.2.2.3 継続妊娠率及び継続着床率）を用いた。

37 歳以下及び 38 歳以上で質の良い胚盤胞が 1 個以上認められた場合、単一胚盤胞移植し、38 歳以上で質の良い胚盤胞が得られなかった場合、胚盤胞 2 個を移植した。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では、臨床妊娠率は副次評価項目であり、mITT 解析対象集団を対象に解析したが、投与群間の比較は行わなかった。

COS 周期 1 の全被験者の臨床妊娠率（国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）

COS 周期 1 の刺激を開始した全被験者の臨床妊娠率を表 2.7.3.3-18 に示す。年齢区分（35 歳未満、35～37 歳、38～40 歳）による調整を行い解析した。

国内第Ⅲ相試験.000273 の FAS で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%〔群間差の 95%CI（-7.3, 10.7）〕であった。本試験の年齢別の臨床妊娠率は、35 歳未満 26.5%、35～37 歳 24.5%、38～40 歳 18.3%であり、年齢の上昇に伴い臨床妊娠率は低下した［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 9.2 項］。しかしながら、両投与群の各年齢群の被験者数は限定されているため、投与群の比較には注意を要する。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の mITT 解析対象集団の刺激を開始した全被験者の臨床妊娠率は、本剤群 34.9%、ゴナールエフ群 36.5%〔群間差の 95%CI（-6.6, 3.6）〕であった。PP 解析対象集団の刺激を開始した全被験者の臨床妊娠率は本剤群 36.1%、ゴナールエフ群 37.5%〔群間差の 95%CI（-6.7, 3.9）〕であった。mITT 及び PP 解析対象集団における臨床妊娠率の群間差の 95%CI の下限値は事前に規定した非劣性マージンの-8.0%を大きく上回った。いずれの解析対象集団においても、臨床妊娠率の投与群間の比較結果は主要評価項目（継続妊娠率及び継続着床率）の解析結果を裏付けるものであった（2.7.3.3.2.2.3 継続妊娠率及び継続着床率）。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の mITT 集団における臨床妊娠率は、35 歳未満 38.0%、35～37 歳 34.8%、38～40 歳 28.3%と年齢の上昇に伴い減少した［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 表 7.2.2.1.1］。

刺激を開始した全被験者における本剤群及び対照群（フォリスチム／ゴナールエフ）の臨床妊娠率は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 と比べ国内第Ⅲ相試験 000273 で約 10%低かった。

2 試験ともに、臨床妊娠率は、35 歳未満、35～37 歳、38～40 歳と年齢の上昇に伴い減少した。

表 2.7.3.3-18　臨床妊娠率（COS 周期 1：全被験者）：
国内第Ⅲ相試験 000273（FAS）、海外第Ⅲ相試験（mITT 及び PP 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	%
FAS/mITT												
年齢区分												
全被験者	43	170	25.3%	42	177	23.7%	232	665	34.9%	241	661	36.5%
<35 歳	22	88	25.0%	26	93	28.0%	144	394	36.5%	155	392	39.5%
35-37 歳	16	51	31.4%	10	55	18.2%	53	161	32.9%	61	167	36.5%
38-40 歳	5	31	16.1%	6	29	20.7%	35	110	31.8%	25	102	24.5%
比較	1.7%						-1.5%					
(95%CI)[a]	(-7.3%,10.7%)[b]						(-6.6%,3.6%)[c]					
PP												
年齢区分												
全被験者	NA			NA			225	623	36.1%	237	632	37.5%
<35 歳	NA			NA			142	374	38.0%	152	374	40.6%
35-37 歳	NA			NA			50	151	33.1%	60	159	37.7%
38-40 歳	NA			NA			33	98	33.7%	25	99	25.3%
比較	NA						-1.4%					
(95%CI)[a]							(-6.7%,3.9%)[c]					

a：投与群間の比較は全被験者について示した。
b：群間差とその 95% CI は年齢区分で調整した。
c：群間差とその 95% CI は年齢層で調整した。
NA：該当なし
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-12］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-14］から引用

COS 周期 2 及び COS 周期 3 の臨床妊娠率（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2）

COS 周期 2 及び COS 周期 3 の臨床妊娠率を表 2.7.3.3-19 に示す。

COS 周期 2 の臨床妊娠率は本剤群 32.5%、ゴナールエフ群 30.3%、COS 周期 3 ではそれぞれ 32.6%及び 32.3%であった。

表 2.7.3.3-19 臨床妊娠率（COS 周期 2 及び COS 周期 3：全被験者）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）

	COS 周期 2						COS 周期 3					
	FE 999049			ゴナールエフ			FE 999049			ゴナールエフ		
	N	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
臨床妊娠率	82	252	32.5%	79	261	30.3%	31	95	32.6%	30	93	32.3%

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-13、Table 10-15］から引用

COS 周期 1 の胚盤胞を移植した被験者の臨床妊娠率（国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）

COS 周期 1 の胚盤胞を移植した被験者の臨床妊娠率を表 2.7.3.3-20 に示す。年齢区分（35 歳未満、35～37 歳、38～40 歳）による調整を行い解析した。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、胚盤胞を移植した全被験者が単一胚盤胞移植であり、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、単一胚盤胞移植の被験者の割合は 95.8%、胚盤胞 2 個移植した被験者は 4.2%であった。

国内第Ⅲ相試験 000273 の FAS における胚盤胞を移植した被験者の臨床妊娠率は、本剤群 31.9%、フォリスチム群 29.8%〔群間差の 95%CI（-8.8, 12.8）〕であった。.

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の mITT 解析対象集団における胚盤胞を移植した被験者の臨床妊娠率は、本剤群 41.3%、ゴナールエフ群 43.0%〔群間差の 95%CI（-7.5, 4.0）〕であった。PP 解析対象集団における胚盤胞を移植した被験者の臨床妊娠率は、本剤群 42.1%、ゴナールエフ群 44.0%〔群間差の 95%CI（-7.9, 3.9）〕であった。

胚盤胞を移植した被験者における本剤群又は対照群（フォリスチム／ゴナールエフ）の臨床妊娠率は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 と比べ国内第Ⅲ相試験 000273 で約 10%低かった。

表 2.7.3.3-20　臨床妊娠率（COS 周期 1：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（mITT 及解析対象集団）

	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	%
FAS/mITT												
年齢区分												
全被験者	43	135	31.9%	42	141	29.8%	232	562	41.3%	241	560	43.0%
<35 歳	22	67	32.8%	26	70	37.1%	144	342	42.1%	155	333	46.5%
35-37 歳	16	45	35.6%	10	45	22.2%	53	134	39.6%	61	145	42.1%
38-40 歳	5	23	21.7%	6	26	23.1%	35	86	40.7%	25	82	30.5%
比較	2.0%						-1.8%					
(95%CI)[a]	(-8.8%,12.8%)[b]						(-7.5%,4.0%)[c]					
PP												
年齢区分												
全被験者	NA			NA			225	535	42.1%	237	539	44.0%
<35 歳	NA			NA			142	329	43.2%	152	321	47.4%
35-37 歳	NA			NA			50	127	39.4%	60	139	43.2%
38-40 歳	NA			NA			33	79	41.8%	25	79	31.6%
比較	NA						-2.0%					
(95%CI)[a]							(-7.9%,3.9%)[c]					

a：投与群間の比較は全被験者について示した。
b：群間差とその 95% CI は年齢区分で調整した。
c：群間差とその 95% CI は年齢層で調整した。
NA：該当なし
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 EOT Table 7.2.1.2.4］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 EOT Table 7.2.2.2.5、Table 7.2.2.2.6］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 において胚盤胞を移植した被験者の臨床妊娠率を表 2.7.3.3-21 に示す。

COS 周期 2 の胚盤胞を移植した被験者の臨床妊娠率は本剤群 38.9%、ゴナールエフ群 35.7%、COS 周期 3 ではそれぞれ 37.8%及び 40.0%であった。

表 2.7.3.3-21　臨床妊娠率（COS 周期 2 及び COS 周期 3：全被験者）：
海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）

	COS 周期 2						COS 周期 3					
	FE 999049			ゴナールエフ			FE 999049			ゴナールエフ		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
臨床妊娠率	82	211	38.9	79	221	35.7	31	82	37.8	30	75	40.0

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 EOT Table 7.2.18.4］から引用

2.7.3.3.2.2.2　　妊娠初期及び着床の評価（βhCG 陽性率、胎児心拍陽性妊娠率、着床率）

副次評価項目のβhCG 陽性率、胎児心拍陽性妊娠率、着床率により臨床妊娠率を裏付けることとした。

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 におけるβhCG 陽性率、胎児心拍陽性妊娠率及び着床率を表 2.7.3.3-22 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 の FAS における βhCG 陽性率は、本剤群及びフォリスチム群ともに 29.4%、胎児心拍陽性妊娠率は、本剤群 23.5%、フォリスチム群 21.5%、着床率は、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 の mITT 集団における βhCG 陽性率は、本剤群 38.6%、ゴナールエフ群 40.2%、胎児心拍陽性妊娠率は、本剤群 31.7%、ゴナールエフ群 33.4%、移植された全胚盤胞における着床率は、本剤群 39.8%、ゴナールエフ群 41.3%であった。

表 2.7.3.3-22　βhCG 陽性率、胎児心拍陽性妊娠率、着床率（COS 周期 1）：
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	%
βhCG 陽性率	50	170	29.4%	52	177	29.4%	257	665	38.6%	266	661	40.2%
胎児心拍陽性妊娠率	40	170	23.5%	38	177	21.5%	211	665	31.7%	221	661	33.4%
着床率(胚盤胞レベル)[a]	43	135	31.9%	42	141	29.8%	233	585	39.8%	241	584	41.3%

a：N：移植された胚盤胞数、n：胎嚢数、%：胎嚢数の割合
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1, Table 9-13、Table 9-14、Table 9-15］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-13、 Table9-15 、Table 9-16］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 におけるβhCG 陽性率、胎児心拍陽性妊娠率、着床率を表 2.7.3.3-23 に示す。

COS 周期 2 及び COS 周期 3 の反復 COS 周期における本剤群の βhCG 陽性率、胎児心拍陽性妊娠率及び着床率はゴナールエフ群と同程度であった。

表 2.7.3.3-23　βhCG 陽性率、胎児心拍陽性妊娠率、着床率（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：
海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）

	COS 周期 2						COS 周期 3					
	FE 999049			ゴナールエフ			FE 999049_			ゴナールエフ		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
βhCG 陽性率	95	252	37.7%	87	261	33.3%	40	95	42.1%	34	93	36.6%
胎児心拍陽性妊娠率	74	252	29.4%	71	261	27.2%	26	95	27.4%	27	93	29.0%
着床率(胚盤胞レベル) [a]	88	254	34.6%	83	271	30.6%	38	132	28.8%	39	121	32.2%

a：N：移植された胚盤胞数、n：胎嚢数、%：胎嚢数の割合
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-9、Table 10-11、Table 10-17、Table 10-19、Table 10-21 、Table 10-23］から引用

2.7.3.3.2.2.3　　継続妊娠率及び継続着床率

データの解析、提示及び利用可能なデータ

継続妊娠率は、胚移植後 10～11 週に 1 個以上の子宮内生存胎児が認められた被験者の割合と定義した。国内及び海外第Ⅲ相試験ともに、本定義を用いた。継続着床率は、胚移植後 10～11 週に経腟又は腹部超音波検査で評価し、生存胎児数を移植した胚盤胞数で除した数値と定義した。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、継続妊娠率の評価は妊娠追跡調査の一部である。本項では、FAS におけるデータ及び解析した結果を提示した。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、継続妊娠率は継続着床率とともに主要評価項目であった。継続妊娠率及び継続着床率について、mITT 及び PP 解析対象集団におけるデータを提示及び解析した。本試験では、いずれの解析対象集団も、継続妊娠率について本剤のゴナールエフに対する非劣性（群間差の非劣性マージン-8.0%）を示す上で同様に重要であるため、PP 解析対象集団を対象とした感度解析及び胚盤胞を移植した被験者を対象とした部分集団解析の結果も本項に提示した。

また本項では、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の継続着床率の結果も試験別に提示した。

COS 周期 1 の継続妊娠率（国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）

国内第Ⅲ相試験 000273 の FAS、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の mITT 及び PP 解析対象集団の刺激を開始した被験者における継続妊娠率を表 2.7.3.3-24 に示す。継続妊娠率の解析では、年齢区分（35 歳未満、35～37 歳、38～40 歳）により調整した。

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%〔群間差の 95%CI（-4.2, 13.0）〕であった。本試験において、継続妊娠率は年齢の増加とともに減少し、年齢区分 35 歳未満では 24.3%、35～37 歳では 18.9%、38～40 歳では 16.7%であった［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum EOT Table 2.9］。しかしながら、各投与群の年齢区分別の被験者数は限定的であり、年齢区分別の継続妊娠率の比較には注意を要する。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の mITT 解析対象集団の継続妊娠率は本剤群 30.7%、ゴナールエフ群 31.6%〔群間差の 95%CI（-5.9, 4.1）〕であった。PP 解析対象集団の継続妊娠率は本剤群 31.8%、ゴナールエフ群 32.6%〔群間差の 95%CI（-6.0, 4.3）〕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。本試験において、継続妊娠率は年齢の増加とともに減少し、年齢区分 35 歳未満では 34.5%、35～37 歳では 27.7%、38～40 歳では 24.1%であった［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 EOT Table 7.1.1.1.1］。

表 2.7.3.3-24　継続妊娠率（COS 周期 1）：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	%
FAS / mITT												
年齢区分												
全被験者	40	170	23.5%	34	177	19.2%	204	665	30.7%	209	661	31.6%
<35 歳	21	88	23.9%	23	93	24.7%	131	394	33.2%	140	392	35.7%
35-37 歳	14	51	27.5%	6	55	10.9%	41	161	25.5%	50	167	29.9%
38-40 歳	5	31	16.1%	5	29	17.2%	32	110	29.1%	19	102	18.6%
群間差 (95%CI)[a]	4.4% (-4.2%,13.0%)[b]						-0.9% (-5.9%,4.1%)[c]					
PP												
年齢区分												
全被験者	NA			NA			198	623	31.8%	206	632	32.6%
<35 歳	NA			NA			129	374	34.5%	138	374	36.9%
35-37 歳	NA			NA			39	151	25.8%	49	159	30.8
38-40 歳	NA			NA			30	98	30.6%	19	99	19.2%
群間差 (95%CI)[a]	NA						-0.9% (-6.0%,4.3%)[c]					

a：投与群間の比較は全被験者について実施した。
b：群間差と 95%CI は年齢区分を因子として調整した。
c：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、EOT Table 2.2］［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-1］から引用

COS 周期 2 及び COS 周期 3 の継続妊娠率（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2）

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 の継続妊娠率を表 2.7.3.3-25 に示す。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の無作為割付時の層別因子の年齢層も含めた。

COS 周期 2 の継続妊娠率は本剤群 27.8%、ゴナールエフ群 25.7%、COS 周期 3 ではそれぞれ 27.4%及び 28.0%であった。

表 2.7.3.3-25　継続妊娠率（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）

	COS 周期 2						COS 周期 3					
	FE 999049			ゴナールエフ			FE 999049			ゴナールエフ		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
全被験者	70	252	27.8%	67	261	25.7%	26	95	27.4%	26	93	28.0%
<35 歳	39	137	28.5%	35	137	25.5%	12	46	26.1%	14	44	31.8%
35-37 歳	22	63	34.9%	21	74	28.4%	9	24	37.5%	8	29	27.6%
38-40 歳	9	52	17.3%	11	50	22.0%	5	25	20.0%	4	20	20.0%

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-2 、Table 10-4］から引用

COS 周期 1 の継続着床率（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）

継続着床率について、mITT 及び PP 解析対象集団を対象に、胚盤胞を移植した被験者について解析した。mITT 解析対象集団では 1122 例が胚盤胞 1169 個を移植し、PP 解析対象集団では 1074 例が胚盤胞 1111 個を移植した。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の継続着床率を表 2.7.3.3-26 に示す。継続着床率の主解析では、無作為割付時の層別因子の年齢層により調整し、投与群間を比較した。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の mITT 解析対象集団の移植された全胚盤胞における継続着床率は本剤群 35.2%、ゴナールエフ群 35.8%〔群間差の 95%CI（-6.1, 4.8）〕であった。PP 解析対象集団の移植された全胚盤胞における継続着床率は本剤群 36.2%、ゴナールエフ群 36.9%〔群間差の 95%CI（-6.5, 4.7）〕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%を十分上回ったことから、本剤のゴナールエフに対する非劣性が示された。

また、継続着床率の解析では、実施医療機関間の治療効果の差の均質性を仮定し、検定した結果、mITT 及び PP 解析対象集団における均質性検定の p 値はそれぞれ 0.65 及び 0.67 であり、実施医療機関間の治療効果の不均一性は認められなかった［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 9.1.2.2.1 項］。

表 2.7.3.3-26　継続着床率（COS 周期 1：胚盤胞を移植した被験者）：
海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（mITT 及び PP 解析対象集団：移植された全胚盤胞数）

	FE 999049			ゴナールエフ			投与群間の比較 [a]	
	n	N	%	n	N	%	群間差	(95%CI)
mITT 解析対象集団								
全被験者	206	585	35.2%	209	584	35.8%	-0.6%	(-6.1%; 4.8%)
<35 歳	131	342	38.3%	140	333	42.0%		
35-37 歳	41	135	30.4%	50	147	34.0%		
38-40 歳	34	108	31.5%	19	104	18.3%		
PP 解析対象集団								
全被験者	200	553	36.2%	206	558	36.9%	-0.9%	(-6.5%; 4.7%)
<35 歳	129	329	39.2%	138	321	43.0%		
35-37 歳	39	127	30.7%	49	139	35.3%		
38-40 歳	32	97	33.0%	19	98	19.4%		

a：群間差と 95%CI は年齢層を因子として調整した。
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-8］から引用

COS 周期 2 及び COS 周期 3 の継続着床率（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2）

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 の継続着床率を表 2.7.3.3-27 に示す。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の無作為割付時の層別因子である年齢層別の継続着床率の結果も示した。

COS 周期 2 の移植された全胚盤胞における継続着床率は本剤群 28.7%、ゴナールエフ群 25.5%、COS 周期 3 ではそれぞれ 25.0%及び 28.9%であった。

表 2.7.3.3-27 継続着床率（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：
海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団：移植された全胚盤胞数）

	COS 周期 2						COS 周期 3					
	FE 999049			ゴナールエフ			FE 999049			ゴナールエフ		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
全被験者	73	254	28.7%	69	271	25.5%	33	132	25.0%	35	121	28.9%
<35 歳	42	140	30.0%	36	137	26.3%	16	69	23.2%	18	62	29.0%
35-37 歳	22	64	34.4%	22	82	26.8%	11	30	36.7%	12	36	33.3%
38-40 歳	9	50	18.0%	11	52	21.2%	6	33	18.2%	5	23	21.7%

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-6、Table 10-8］から引用

2.7.3.3.2.2.4　　出生率

データの解析、提示及び利用可能なデータ

出生率は、国内及び海外第Ⅲ相試験ともに妊娠追跡調査の一部として評価した。

国内及び海外第Ⅲ相試験の全ての妊娠追跡調査が完了し、本項では、出生率について、国内第Ⅲ相試験 000273 では FAS、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の mITT 及び PP 解析対象集団、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の mITT 解析対象集団におけるデータを提示した。

また、国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の出生後 4 週の生存新生児率も補足情報として提示した。

COS 周期 1 の出生率（国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）

国内第Ⅲ相試験 000273 の FAS、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の mITT 及び PP 解析対象集団の刺激を開始した被験者における出生率を表 2.7.3.3-28 に示す。出生率の解析では、無作為割付時の年齢層（35 歳未満、35～37 歳、38～40 歳）により調整し、投与群間を比較した。

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%〔群間差の 95%CI（-3.6, 13.5）〕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%〔群間差の 95%CI（-5.8, 4.0）〕であった。PP 解析対象集団の出生率は本剤群 30.8%、ゴナールエフ群 31.6%〔群間差の 95%CI（-6.0, 4.2）〕であった。いずれの解析対象集団においても、出生率の投与群間の比較結果は主要評価項目（継続妊娠率）の結果を裏付けるものであった（2.7.3.3.2.2.3 継続妊娠率及び継続着床率）。

表 2.7.3.3-28　出生率（COS 周期 1）：国内第Ⅲ相試験 000273（FAS）、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（mITT 及び 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	%
FAS / mITT												
出生率	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)[a]			(-3.6%;13.5%)[b]						(-5.8%;4.0%)[c]			
PP												
出生率	NA	NA	NA	NA	NA	NA	192	623	30.8%	200	632	31.6%
群間差			NA						-0.9%			
(95% CI)[a]									(-6.0%;4.2%)[c]			

a：投与群間の比較は全被験者について実施した。
b：群間差と 95%CI は年齢区分を因子として調整した。
c：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

COS 周期 2 及び COS 周期 3 の出生率（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2）

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 の出生率を表 2.7.3.3-29 に示す。

COS 周期 2 の出生率は本剤群 27.4%、ゴナールエフ群 25.3%、COS 周期 3 ではそれぞれ 26.3%及び 26.9%であった。

表 2.7.3.3-29　出生率（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）

	COS 周期 2						COS 周期 3					
	FE 999049			ゴナールエフ			FE 999049			ゴナールエフ		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
出生率	69	252	27.4%	66	261	25.3%	25	95	26.3%	25	93	26.9%

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Addendum Table 6-1、Table 6-3］から引用

出生後 4 週の生存新生児率

国内第Ⅲ相試験 000273 の FAS、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の mITT 及び PP 解析対象集団の刺激を開始した被験者における出生後 4 週の生存新生児率（新生児が生存していた被験者の割合）を表 2.7.3.3-30 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、出生時から出生後 4 週までに新生児の死亡は認められず、FAS における出生後 4 週の生存新生児率は本剤群 23.5%、フォリスチム群 18.6%であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の mITT 解析対象集団の出生後 4 週の生存新生児率は本剤群 29.8%、ゴナールエフ群 30.4%であった。PP 解析対象集団の出生後 4 週の生存新生児率は本剤群 30.8%、ゴナールエフ群 31.3%であった。

表 2.7.3.3-30　出生後 4 週の生存新生児率（COS 周期 1）：国内第Ⅲ相試験 000273（FAS）海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（mITT 及び 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	%
FAS / mITT												
出生後 4 週の生存新生児率	40	170	23.5%	33	177	18.6%	198	665	29.8%	201	661	30.4%
PP												
出生後 4 週の生存新生児率	NA	NA	NA	NA	NA	NA	192	623	30.8%	198	632	31.3%

n：出生後 4 週の生存新生児を有する被験者数
NA：該当なし
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum EOT Table 3.22］［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Addendum Table 6-4］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 の出生後 4 週の生存新生児率を表 2.7.3.3-31 に示す。

COS 周期 2 の出生後 4 週の生存新生児率は本剤群 27.4%、ゴナールエフ群 25.3%、COS 周期 3 ではそれぞれ 26.3%及び 26.9%であった。

表 2.7.3.3-31　出生後 4 週の生存新生児率（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）

	COS 周期 2						COS 周期 3					
	FE 999049			ゴナールエフ			FE 999049			ゴナールエフ		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
出生後 4 週の生存新生児率	69	252	27.4%	66	261	25.3%	25	95	26.3%	25	93	26.9%

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Addendum Table 6-5、Table 6-6］から引用

2.7.3.3.2.3　　卵胞発育

国内及び海外第Ⅲ相試験では、刺激終了時に、直径 17 mm 以上の卵胞が 3 個以上認められた時点で卵胞最終成熟の誘起を実施することとした。

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 における刺激終了時の卵胞発育状況（最小サイズ別の卵胞数）を表 2.7.3.3-32 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 の刺激終了時における、フォリスチム群の直径 10、12、15 及び 17 mm 以上の卵胞数は、本剤群に比べ統計学的に有意に多かった（p<0.01）［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-24］。また、刺激終了時の 12 mm 以上の平均卵胞数は、本剤群 9.2±4.4 個、フォリスチム群 10.5±5.4 個であり、17 mm 以上の平均卵胞数は、本剤群で 4.2±2.1 個、フォリスチム群で 4.6±2.1 個であった。

刺激終了時の卵胞発育に関する本剤群とフォリスチム群との間に認められた統計学的に有意な差は、高 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 以上）の影響によるものと考えられた。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の刺激終了時における、直径 10、12、15 及び 17 mm 以上の卵胞数について、投与群間で顕著な差は認められなかった。刺激終了時の直径 12 mm 以上の平均卵胞数は本剤群 10.8±5.4 個、ゴナールエフ群 11.1±6.0 個であり、直径 17 mm 以上の卵胞の平均卵胞数は本剤群 5.0±2.8 個、ゴナールエフ群 5.1±3.1 個であった［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-20］。

表 2.7.3.3-32 刺激終了時の卵胞発育（最小サイズの卵胞数）（COS 周期 1）：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
卵胞数≥10mm	n=169	n=177	n=664	n=661
Mean (SD)	11.1 (5.4)	12.4 (6.1)	12.8 (6.2)	13.0 (6.8)
Median (IQ-range)	10.0 (7.0;14.0)	11.0 (9.0;15.0)	12.0 (8.0;17.0)	12.0 (8.0;17.0)
卵胞数≥12mm	n=169	n=177	n=664	n=661
Mean (SD)	9.2 (4.4)	10.5 (5.4)	10.8 (5.4)	11.1 (6.0)
Median (IQ-range)	8.0 (6.0;12.0)	9.0 (7.0;12.0)	10.0 (7.0;14.0)	10.0 (7.0;14.0)
卵胞数≥15mm	n=169	n=177	n=664	n=661
Mean (SD)	6.1 (2.9)	7.1 (3.5)	7.5 (4.1)	7.7 (4.5)
Median (IQ-range)	5.0 (4.0;7.0)	7.0 (4.0;9.0)	7.0 (5.0;10.0)	7.0 (5.0;10.0)
卵胞数≥17mm	n=169	n=177	n=664	n=661
Mean (SD)	4.2 (2.1)	4.6 (2.1)	5.0 (2.8)	5.1 (3.1)
Median (IQ-range)	3.0 (3.0;5.0)	4.0 (3.0;6.0)	4.0 (3.0;6.0)	4.0 (3.0;6.0)

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-24］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-20］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 における刺激終了時の卵胞発育状況（最小サイズ別の卵胞数）を表 2.7.3.3-33 に示す。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 の刺激終了時の卵胞の数及び大きさの特性は投与群間で同程度であった。

表 2.7.3.3-33 刺激終了時の卵胞発育（最小サイズの卵胞数）（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 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
卵胞数 ≥ 10 mm	n=250	n=261	n=95	n=93
Mean (SD)	12.0 (5.7)	11.8 (5.6)	10.6 (5.2)	11.7 (5.4)
Median (IQ-range)	12.0 (8.0;15.0)	11.0 (7.0;15.0)	10.0 (7.0;14.0)	11.0 (8.0;14.0)
卵胞数 ≥ 12 mm	n=250	n=261	n=95	n=93
Mean (SD)	10.2 (5.2)	9.9 (4.9)	8.9 (4.5)	9.8 (4.8)
Median (IQ-range)	10.0 (6.0;13.0)	9.0 (6.0;13.0)	8.0 (6.0;12.0)	9.0 (7.0;12.0)
卵胞数 ≥ 15 mm	n=250	n=261	n=95	n=93
Mean (SD)	7.0 (3.5)	6.8 (3.8)	6.3 (3.5)	7.0 (3.6)
Median (IQ-range)	7.0 (4.0;9.0)	6.0 (4.0;9.0)	6.0 (4.0;8.0)	7.0 (5.0;8.0)
卵胞数 ≥ 17 mm	n=250	n=261	n=95	n=93
Mean (SD)	4.8 (2.2)	4.8 (2.6)	4.3 (2.2)	4.6 (2.5)
Median (IQ-range)	4.0 (3.0;6.0)	4.0 (3.0;6.0)	3.0 (3.0;5.0)	4.0 (3.0;5.0)

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-28、Table 10-32］から引用

2.7.3.3.2.4　　内分泌プロファイル

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 における刺激終了時の FSH、LH、エストラジオール、プロゲステロン、インヒビン A 及びインヒビン B の血清中濃度を表 2.7.3.3-34 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 の刺激終了時に、本剤群の FSH、プロゲステロン及びインヒビン A の血清中濃度は、フォリスチム群と比べ統計学的に有意に低かった（p<0.001）。本剤群のエストラジオール及びインヒビン B の血清中濃度も、フォリスチム群と比べ統計学的に有意に低かった（それぞれ p=0.003 及び p=0.027）。血清中 LH 濃度は、両群で同程度であった［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-32］。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の刺激終了時の本剤群の血清中 FSH 濃度はゴナールエフ群と比べ統計学的に有意に高かったが（p<0.001）、血清中インヒビン A 濃度は本剤群が統計学的に有意に低かった（p<0.05）。LH、エストラジオール、プロゲステロン及びインヒビン B の血清中濃度は投与群間で同程度であった［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-22］。

表 2.7.3.3-34　刺激終了時の内分泌プロファイル（COS 周期 1）：
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)
FSH (IU/L)	n=169	n=172	n=657	n=656
Mean (SD)	15.8 (5.4)	17.6 (5.4)	14.6 (4.8)	13.4 (5.6)
Median (IQ-range)	14.3 (11.6;19.7)	16.4 (13.5;20.4)	14.0 (11.0;17.5)	12.4 (10.4;15.1)
LH (IU/L)	n=169	n=172	n=656	n=656
Mean (SD)	2.2 (2.9)	1.9 (1.6)	2.0 (2.1)	2.2 (3.0)
Median (IQ-range)	1.6 (1.0;2.5)	1.4 (0.9;2.3)	1.4 (0.8;2.5)	1.6 (0.9;2.6)
エストラジオール (pmol/L)	n=169	n=172	n=657	n=656
Mean (SD)	7665.0 (4845.4)	9177.7 (6399.8)	6041.6 (3655.0)	6358.5 (4190.2)
Median (IQ-range)	6517.0 (4465.3;9033.4)	7438.8 (5363.6;10283.1)	5386.8 (3551.9;7843.8)	5524.4 (3768.7;7969.3)
プロゲステロン (nmol/L)	n=168	n=172	n=657	n=655
Mean (SD)	2.9 (1.7)	3.8 (3.3)	3.0 (2.4)	3.2 (2.4)
Median (IQ-range)	2.5 (1.9;3.5)	3.1 (2.3;4.3)	2.6 (1.8;3.6)	2.7 (1.9;4.0)
インヒビン A (pg/mL)	n=169	n=172	n=654	n=654
Mean (SD)	375.1 (216.7)	465.8 (292.4)	348.2 (176.4)	386.9 (243.7)
Median (IQ-range)	323.8 (222.1;458.8)	390.3 (301.0;551.1)	327.7 (220.7;435.5)	340.9 (225.6;483.6)
インヒビン B (pg/mL)	n=169	n=172	n=653	n=654
Mean (SD)	857.4 (589.7)	943.8 (726.9)	883.8 (572.5)	964.1 (687.6)
Median (IQ-range)	686.0 (461.0;1057.0)	734.5 (492.5;1120.5)	784.0 (451.0;1176.0)	810.0 (480.0;1204.0)

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 EOT Table 7.3.12.1.3］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2EOT Table 7.2.16.1.1］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 における内分泌プロファイルを表 2.7.3.3-35 に示す。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 の血清中 FSH 濃度は本剤群とゴナールエフ群で同程度であったが、COS 周期 3 の血清中 FSH 濃度は本剤群がゴナールエフ群と比べ高かった。LH、エストラジオール、プロゲステロン及びインヒビン B の血清中濃度は COS 周期 2 及び COS 周期 3 ともに投与群間で同程度であった。

表 2.7.3.3-35　刺激終了時の内分泌プロファイル（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 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)
FSH (IU/L)	n=246	n=260	n=93	n=92
Mean (SD)	16.7 (6.7)	15.0 (5.5)	21.0 (12.2)	15.9 (5.7)
Median (IQ-range)	15.9 (11.9;20.5)	14.2 (10.9;18.3)	18.0 (13.2;26.1)	15.0 (11.2;20.0)
LH (IU/L)	n=246	n=260	n=93	n=92
Mean (SD)	2.2 (3.3)	2.3 (2.3)	2.4 (3.2)	2.5 (2.1)
Median (IQ-range)	1.5 (0.8;2.4)	1.6 (0.9;3.1)	1.6 (1.0;2.9)	1.9 (1.1;3.6)
エストラジオール (pmol/L)	n=247	n=260	n=93	n=92
Mean (SD)	6045.8 (3548.3)	5942.9 (3555.9)	5016.5 (2674.4)	5756.7 (2894.2)
Median (IQ-range)	5312.5 (3766.8;7728.9)	5473.6 (3590.6;7801.0)	4757.4 (3130.7;6162.2)	5348.1 (3854.2;7383.0)
プロゲステロン (nmol/L)	n=246	n=260	n=93	n=92
Mean (SD)	3.1 (1.9)	3.4 (1.9)	3.3 (2.3)	3.4 (1.8)
Median (IQ-range)	2.77 (2.06;3.73)	3.03 (2.19;4.21)	2.92 (2.03;3.99)	3.25 (2.10;4.35)
インヒビン A (pg/mL)	n=247	n=259	n=93	n=91
Mean (SD)	345.9 (170.9)	363.6 (197.4)	322.6 (219.78)	343.8 (158.64)
Median (IQ-range)	317.9 (226.1;443.9)	334.8 (222.9;464.0)	281.3 (192.0;382.3)	324.2 (241.8;409.1)
インヒビン B (pg/mL)	n=247	n=259	n=93	n=92
Mean (SD)	769.2 (522.0)	801.9 (572.8)	642.1 (489.23)	722.0 (504.54)
Median (IQ-range)	650.0 (393.0;1024.0)	689.0 (379.0;1070.0)	548.0 (275.0;817.0)	639.5 (357.5;923.0)

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-34 、Table 10-36］から引用

2.7.3.3.2.5　　卵胞、胚、胚盤胞の発育

2.7.3.3.2.5.1　　受精卵

受精方法にかかわらず、受精後 19±2 時間の受精卵を評価した。受精率は、採卵数に対する受精卵（前核が 2 個以上ある卵胞数）の割合と定義した。国内及び海外第Ⅲ相試験ともに本定義を用いた。

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 における採卵した被験者の受精卵数及び受精率を表 2.7.3.3-36 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 の平均受精卵数は本剤群 5.2±3.8 個、フォリスチム群 5.9±4.0 個であり、フォリスチム群の平均受精卵数は本剤群と比べ統計学的に有意に多かった（p=0.027）［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-26］。受精率は本剤群 54.5±26.1%、フォリスチム群 57.1±23.4%であり、両群で同程度であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 で、採卵した被験者の受精卵数又は受精率について、本剤群とゴナールエフ群間で顕著な差は認められなかった［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-32］。平均受精卵数は本剤群 5.5±3.7 個、ゴナールエフ群 5.9±4.4 個、平均受精率は本剤群 56.0±24.5%、ゴナールエフ群 57.0±23.8%であった。

表 2.7.3.3-36 受精卵数及び受精率（COS 周期 1）：
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
受精卵数	n=166	n=170	n=634	n=640
Mean (SD)	5.2 (3.8)	5.9 (4.0)	5.5 (3.7)	5.9 (4.4)
Median (IQ-range)	5.0 (2.0;7.0)	6.0 (3.0;8.0)	5.0 (3.0;8.0)	5.0 (3.0;8.0)
受精率 (%)	n=166	n=170	n=634	n=640
Mean (SD)	54.5 (26.1)	57.1 (23.4)	56.0 (24.5)	57.0 (23.8)
Median (IQ-range)	60.0 (35.7;72.7)	57.1 (45.5;75.0)	57.1 (40.0;72.7)	58.0 (40.0;75.0)

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-26］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-32］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 における受精卵数及び受精率を表 2.7.3.3-37 に示す。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 の受精卵数及び受精率はいずれも投与群間で同程度であった。

表 2.7.3.3-37 受精卵数及び受精率（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：
海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 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
受精卵数	n=239	n=251	n=92	n=90
Mean (SD)	5.3 (3.4)	4.4 (2.8)	4.6 (2.5)	4.6 (3.3)
Median (IQ-range)	5.0 (3.0;7.0)	4.0 (2.0;6.0)	4.0 (3.0;6.0)	4.0 (2.0;6.0)
受精率 (%)	n=239	n=251	n=92	n=90
Mean (SD)	56.8 (23.5)	52.6 (24.3)	56.3 (20.6)	49.7 (24.9)
Median (IQ-range)	60.0 (40.0;75.0)	50.0 (33.3;70.0)	58.6 (41.4;68.8)	55.1 (28.6;66.7)

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-47 、Table 10-50］から引用

2.7.3.3.2.5.2　　3 日目胚

良質の胚は、3 日目の割球数が 6 以上かつフラグメンテーションが 20%以下の胚と定義した。国内及び海外第Ⅲ相試験ともに本定義を用いた。

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 における採卵した被験者の 3 日目胚の数及び品質を表 2.7.3.3-38 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、3 日目胚の平均数、良質の胚の平均数は本剤群と比べフォリスチム群で統計学的に有意に多かった（p<0.01）［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-27］。3 日目胚の平均数は本剤群 5.8±4.2 個、フォリスチム群 7.0±4.3 個、良質の胚の平均数はそれぞれ 3.9±3.3 個及び 4.6±3.3 個であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 では、3 日目胚の発育状況は本剤群とゴナールエフ群で同程度であった［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-35］。3 日目胚の平均胚数は本剤群 5.4±3.7 個、ゴナールエフ群 5.7±4.3 個であり、良質の胚の平均数はそれぞれ 4.2±3.3 及び 4.5±3.7 個であった。

表 2.7.3.3-38　3 日目胚の数及び品質（COS 周期 1）：
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)
3 日目胚数	n=166	n=170	n=634	n=640
Mean (SD)	5.8 (4.2)	7.0 (4.3)	5.4 (3.7)	5.7 (4.3)
Median (IQ-range)	5.0 (3.0;8.0)	6.0 (4.0;9.0)	5.0 (3.0;8.0)	5.0 (3.0;8.0)
良質の 3 日目胚数	n=166	n=170	n=634	n=640
Mean (SD)	3.9 (3.3)	4.6 (3.3)	4.2 (3.3)	4.5 (3.7)
Median (IQ-range)	3.0 (1.0;6.0)	4.0 (2.0;7.0)	4.0 (2.0;6.0)	4.0 (2.0;6.0)

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-27］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-35］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 における採卵した被験者の 3 日目胚の数及び品質を表 2.7.3.3-39 に示す。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 の 3 日目胚の発育状況は、いずれの COS 周期も本剤群とゴナールエフ群間で同程度であった。

表 2.7.3.3-39　3 日目胚の数及び品質（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：
海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 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
3 日目胚数	n=239	n=251	n=92	n=90
Mean (SD)	5.1 (3.3)	4.3 (2.8)	4.4 (2.4)	4.4 (3.3)
Median (IQ-range)	4.0 (3.0;7.0)	4.0 (2.0;6.0)	4.0 (3.0;6.0)	4.0 (2.0;6.0)
良質の 3 日目胚数	n=239	n=251	n=92	n=90
Mean (SD)	3.9 (3.1)	3.3 (2.4)	3.2 (2.2)	3.3 (3.0)
Median (IQ-range)	3.0 (2.0;6.0)	3.0 (2.0;5.0)	3.0 (1.0;5.0)	3.0 (1.0;4.0)

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-53、 Table 10-54］から引用

2.7.3.3.2.5.3　　5 日目胚盤胞

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 における採卵した被験者の 5 日目胚盤胞の数及び品質を表 2.7.3.3-40 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、フォリスチム群の 5 日目胚盤胞数及び良質の胚盤胞数は本剤群と比べ統計学的に有意に多かった（p<0.001）［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-29］。5 日目胚盤胞の平均数は、本剤群 3.1±2.7 個、フォリスチム群 4.2±3.4 個であった。良質の 5 日目胚盤胞の平均数は、本剤群 2.3±2.3 個、フォリスチム群 3.0±2.6 個であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、5 日目胚盤胞の発育に関して、本剤群とゴナールエフ群の間で統計学的な有意差はなかった［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-38］。5 日目胚盤胞の平均数は、本剤群 3.3±2.8 個、ゴナールエフ群 3.5±3.2 個、良質の 5 日目胚盤胞の平均数は、本剤群 2.0±2.2 個、ゴナールエフ群 2.1±2.4 個であった。

表 2.7.3.3-40　5 日目胚盤胞の数及び品質（COS 周期 1）：
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)
5 日目胚盤胞数	n=166	n=170	n=634	n=640
Mean (SD)	3.1 (2.7)	4.2 (3.4)	3.3 (2.8)	3.5 (3.2)
Median (IQ-range)	2.0 (1.0;5.0)	4.0 (2.0;6.0)	3.0 (1.0;5.0)	3.0 (1.0;5.0)
良質の 5 日目胚盤胞数	n=166	n=170	n=634	n=640
Mean (SD)	2.3 (2.3)	3.0 (2.6)	2.0 (2.2)	2.1 (2.4)
Median (IQ-range)	2.0 (0.0;3.0)	3.0 (1.0;4.0)	1.0 (0.0;3.0)	1.0 (0.0;3.0)

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-29］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-38］から引用

COS 周期 1 の刺激を開始した全被験者の胚盤胞の利用可能性を表 2.7.3.3-41 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 のいずれの試験でも 5 日目胚盤胞の利用可能性について、投与群間で統計学的な有意差はなかった［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-30］［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-41］。国内第Ⅲ相試験 000273 において、5 日目胚盤胞を 1 個以上有する被験者の割合は、本剤群 82.9%、フォリスチム群 89.3%であった。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 において、5 日目胚盤胞を 1 個以上有する被験者の割合は、本剤群 83.0%、ゴナールエフ群 85.0%であった。

表 2.7.3.3-41　胚盤胞の利用可能性（COS 周期 1）：
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)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1 個以上の 5 日目胚盤胞数 全被験者	141	82.9%	158	89.3%	552	83.0%	562	85.0%

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-30］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-41］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 における採卵した被験者の 5 日目胚盤胞の数及び品質、胚盤胞の利用可能性をそれぞれ表 2.7.3.3-42 及び表 2.7.3.3-43 に示す。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 の 5 日目胚盤胞の発育状況及び胚盤胞の利用可能性は、いずれの COS 周期も本剤群とゴナールエフ群間で類似していた。

表 2.7.3.3-42　5 日目胚盤胞の数及び品質（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：
海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 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
5 日目胚盤胞数	n=239	n=251	n=92	n=90
Mean (SD)	2.8 (2.4)	2.4 (2.1)	2.2 (1.8)	2.4 (2.3)
Median (IQ-range)	2.0 (1.0;4.0)	2.0 (1.0;3.0)	2.0 (1.0;3.0)	2.0 (1.0;3.0)
良質の 5 日目胚盤胞数	n=239	n=251	n=92	n=90
Mean (SD)	1.4 (1.7)	1.2 (1.6)	1.2 (1.5)	1.2 (1.8)
Median (IQ-range)	1.0 (0.0;2.0)	1.0 (0.0;2.0)	1.0 (0.0;2.0)	1.0 (0.0;2.0)

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-55、 Table 10-56］から引用

表 2.7.3.3-43 胚盤胞の利用可能性（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：
海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 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	%
1 個以上の 5 日目胚盤胞数 全被験者	202	80.2%	212	81.2%	77	81.1%	70	75.3%

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-57、Table 10-58］から引用

2.7.3.3.2.6 ゴナドトロピンの使用状況

2.7.3.3.2.6.1 刺激期間

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 における COS 周期 1 の各投与群の刺激日数を表 2.7.3.3-44 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、平均刺激期間は本剤群 8.9±1.9 日間、フォリスチム群 8.8±1.7 日間であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、COS 周期 1 の平均刺激期間は本剤群 8.9±1.9 日間、ゴナールエフ群 8.6±1.7 日間であった。

表 2.7.3.3-44 刺激期間（COS 周期 1）：
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
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)
Median (IQ-range)	9.0 (8.0;10.0)	9.0 (8.0;10.0)	9.0 (8.0;10.0)	8.0 (8.0;10.0)

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-34］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-42］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 における刺激期間を表 2.7.3.3-45 に示す。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 の平均刺激期間は本剤群及びゴナールエフ群ともに 9.0±1.9 日間であり、COS 周期 3 では本剤群 8.9±1.9 日間、ゴナールエフ群 8.8±1.4 日間であった。

表 2.7.3.3-45　刺激期間（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：
海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 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)
ゴナドトロピン刺激期間 (日)				
Mean (SD)	9.0 (1.89)	9.0 (1.84)	8.9 (1.90)	8.8 (1.43)
Median (IQ-range)	9.0 (8.0;10.0)	9.0 (8.0;10.0)	9.0 (8.0;10.0)	9.0 (8.0;10.0)

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-59、Table 10-60］から引用

2.7.3.3.2.6.2　　ゴナドトロピン総投与量

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 における調節卵巣刺激のために用いたゴナドトロピン総投与量を表 2.7.3.3-46 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、調節卵巣刺激のために用いたゴナドトロピン平均総投与量は、本剤群 83.5±28.9 µg、フォリスチム群 1499±514 IU、平均 1 日投与量は、それぞれ 9.4±2.5 µg/日及び 166.8±24.9 IU/日であった。フォリスチムの用量は IU 単位であるが、日本で承認されている添付文書には変換に関する情報が含まれていないため、µg には換算できない(18)。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、COS 周期 1 で調節卵巣刺激のために用いたゴナドトロピン平均総投与量は、本剤群 90.0±25.3 µg、ゴナールエフ群 103.7±33.6 µg（1414±458 IU）であり、本剤群がゴナールエフ群と比べて少なかった。平均 1 日投与量は、それぞれ 10.2±2.3 µg/日及び 11.9±1.8 µg/日（162.3±24.5 IU/日）であった。なお、ゴナールエフのゴナドトロピン投与量は、欧州で承認されているゴナールエフの添付文書に基づく換算率（150 IU=11 µg）を用いた(17)。

表 2.7.3.3-46　ゴナドトロピン総投与量（COS 周期 1）：
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
ゴナドトロピン総投与量 (µg)	n=170	n=177	n=663	n=661
Mean (SD)	83.5 (28.9)		90.0 (25.3)	103.7 (33.6)
Median (IQ-range)	83.6 (63.0;100.0)		90.0 (72.0;108.0)	99.0 (88.0;115.5)
ゴナドトロピン総投与量(IU)				
Mean (SD)		1499 (514)		
Median (IQ-range)		1350 (1200;1650)		
ゴナドトロピン 1 日投与量(µg/日)				
Mean (SD)	9.4 (2.5)		10.2 (2.3)	11.9 (1.8)
Median (IQ-range)	9.7 (6.7;12.0)		12.0 (8.7;12.0)	11.0 (11.0;12.7)
ゴナドトロピン 1 日投与量(IU/日)				
Mean (SD)		166.8 (24.9)		
Median (IQ-range)		150.0 (150.0;183.3)		

a：ゴナールエフは IU 単位で投与され、ゴナールエフ 150 IU を、欧州で承認されている GONAL-F の添付文書の基準を用いて、11 µg へ換算した(17)。

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-33、EOT Table 6.2］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-42、EOT Table 6.1］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 におけるゴナドトロピン総投与量（ESTHER-1 試験と同一の換算率を使用）を表 2.7.3.3-47 に示す。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 のゴナドトロピン平均総投与量は、本剤群 107.7±39.2 µg、ゴナールエフ群 121.7±44.3 µg（1660±604 IU）、COS 周期 3 ではそれぞれ 130.0±57.5 µg 及び 132.7±44.4 µg（1810±606 IU）であった。また、COS 周期 2 の平均 1 日投与量は、本剤群 12.0±3.6 µg/日、ゴナールエフ群 13.5±3.5 µg/日、COS 周期 3 ではそれぞれ 14.6±5.1 µg/日及び 15.1±4.4 µg/日であった。

表 2.7.3.3-47　ゴナドトロピン総投与量（COS 周期 2 及び COS 周期 3）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 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)
ゴナドトロピン総投与量 (µg)				
Mean (SD)	107.7 (39.2)	121.7 (44.3)	130.0 (57.5)	132.7 (44.4)
Median (IQ-range)	105.0 (80.5;129.0)	112.8 (96.3;145.8)	120.0 (90.0;153.0)	132.0 (99.0;162.3)
ゴナドトロピン 1 日投与量(µg/日)				
Mean (SD)	12.0 (3.6)	13.5 (3.5)	14.6 (5.1)	15.1 (4.4)
Median (IQ-range)	12.0 (9.7;15.0)	13.8 (11.0;16.1)	15.0 (12.0;18.7)	16.5 (11.0;18.1)

a：ゴナールエフは IU 単位で投与され、ゴナールエフ 150 IU を、欧州で承認されている GONAL-F の添付文書の基準を用いて、11 µg へ換算した(17)
［ESTHER-2 **試験**：**添付資料** 5.3.5.1-3 Table 10-59、Table 10-60、EOT Table 6.1］から引用

2.7.3.3.2.6.3　　ゴナドトロピンの用量調整

国内第Ⅲ相試験 000273

国内第Ⅲ相試験 000273 で刺激 6 日目に用量調整が必要とされた被験者の割合は、本剤群 36.1%、フォリスチム群 37.7%であった［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 8.1.1 項］。用量調整が必要とされた被験者の大部分が増量であった。本剤群では 1 日用量は固定されており、用量調整はしなかったが、フォリスチム群で刺激期間中に治験担当医師の判断により用量調整した被験者の割合は 46.3%であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 で刺激 6 日目に用量調整が必要であった被験者の割合は本剤群 24.2%、ゴナールエフ群 26.5%であった［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 9.2.15 項］。用量調整が必要な被験者の大部分が増量であった。本剤群では 1 日用量は固定されており、用量調整はしなかったが、ゴナールエフ群で刺激期間中に治験担当医師の判断により用量調整した被験者の割合は 36.8%であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2

COS 周期 2 の刺激 6 日目に用量調整が必要であった被験者の割合は本剤群 28.5%、ゴナールエフ群 31.5%であった［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 10.1.17 項］。用量調整が必要な被験者の大部分が増量であった。COS 周期 3 では、刺激 6 日目に用量調整が必要であった被験者の割合は本剤群 29.0%、ゴナールエフ群 34.4%であり、用量調整をした全ての被験者で増量が必要であった。

ゴナールエフ群において刺激期間中に用量調整をした被験者の割合は、COS 周期 2 では 43.7%、COS 周期 3 では 40.9%であった。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の両試験で、部分集団解析を事前に計画し実施した。各試験において、主要評価項目に基づく無作為化の層別因子を表 2.7.3.3-48 の通り設定した。血清 AMH 値は、ゴナドトロピン治療における卵巣反応を示すバイオマーカーであることから、採卵数を主要評価項目として設定した国内第Ⅲ相試験 000273 では、血清 AMH 値（15 pmol/L 未満及び 15 pmol/L 以上）を無作為化の層別因子として設定した。継続妊娠率及び継続着床率を主要評価項目とした海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、女性の年齢が妊娠率の予測値であることから、年齢（35 歳未満、35～37 歳、及び 38～40 歳）を無作為化の層別因子と設定した。

表 2.7.3.3-48　主要評価項目及び無作為化の層別因子：国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

	000273	ESTHER-1
主要評価項目	採卵数	継続妊娠率 継続着床率
無作為化層別因子	血清 AMH 値: <15 pmol/L, ≥15 pmol/L	年齢: <35 歳, 35-37 歳, 38-40 歳

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で無作為化の層別因子として採用された予測因子の生物学的及び臨床的意義に基づき、部分集団解析を実施した。採卵数（000273 試験の主要評価項目）及び他の卵巣反応パラメータの部分集団解析は、血清 AMH 値（15 pmol/L 未満及び 15 pmol/L 以上）に基づき実施し、臨床妊娠率（000273 試験の重要な副次的評価項目）の部分集団解析は、年齢（35 歳未満、35～37 歳、及び 38～40 歳）に基づき実施した。その結果を、2.7.3.3.2.1.1 採卵数及び 2.7.3.3.2.2.1 臨床妊娠率に、概要を以下に示す。

AMH 層別採卵数

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で治験薬を投与された全被験者のうち、低 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 未満の被験者）及び高 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 以上）の被験者の平均採卵数を表 2.7.3.3-49 に示す。

表 2.7.3.3-49　AMH 層別採卵数（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 (N=170)	フォリスチム (N=177)	FE 999049 (N=665)	ゴナールエフ (N=661)
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)
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)

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-3 、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］から引用

国内第Ⅲ相試験 000273 において、採卵数に関して投与群と各 AMH 層間に統計学的に有意な交互作用が認められ（p=0.046）、血清 AMH 値を基に個々に用量調整した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［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-8］。低 AMH 層の平均採卵数は、本剤群で 7.2±3.7 個、フォリスチム群で 7.0±3.4 個であり、高 AMH 層の平均採卵数は、本剤群 10.8±5.9 個、フォリスチム群 12.9±6.4 個であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で刺激を開始した全被験者のうち、低 AMH 層の平均採卵数は、本剤群 7.5±4.6 個、ゴナールエフ群 6.6±4.1 個であり、本剤群の平均採卵数はゴナールエフ群と比べ統計学的に有意に多く（p=0.008）、高 AMH 層ではそれぞれ 11.2±6.2 個及び 13.2±6.9 個であり、本剤群の平均採卵数はゴナールエフ群と比べ統計学的に有意に（p<0.001）低かった［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 EOT Table 7.2.9.2.9］。

本剤又は対照薬（フォリスチム又はゴナールエフ）の投与に関わらず、低 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 未満）の被験者では高 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 以上）の被験者と比べ、採卵数は少なかった。これらの結果は、各 AMH 層における卵巣予備能及びゴナドトロピン治療に対する卵巣反応の違いによるものと考えられる。

なお、各 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 未満及び 15 pmol/L 以上）における本剤群及び対照群（フォリスチム／ゴナールエフ）における平均採卵数は、いずれも国内第Ⅲ相試験 000273 と海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 との間で同様であった。

年齢別臨床妊娠率

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 において刺激を開始した全ての被験者の年齢別（35 歳未満、35～37 歳、38～40 歳）の臨床妊娠率を表 2.7.3.3-50 に示す。

表 2.7.3.3-50　年齢別臨床妊娠率（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 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	%
FAS/mITT												
年齢区分												
全被験者	43	170	25.3%	42	177	23.7%	232	665	34.9%	241	661	36.5%
<35 歳	22	88	25.0%	26	93	28.0%	144	394	36.5%	155	392	39.5%
35-37 歳	16	51	31.4%	10	55	18.2%	53	161	32.9%	61	167	36.5%
38-40 歳	5	31	16.1%	6	29	20.7%	35	110	31.8%	25	102	24.5%

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-12］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-14］から引用

両試験ともに、臨床妊娠率は、35 歳未満から、35～37 歳及び 38～40 歳と年齢の増加に伴い減少した。国内第Ⅲ相試験 000273 における臨床妊娠率は、35 歳未満で 26.5%、35～37 歳で 24.5%、38～40 歳で 18.3%と年齢の増加に伴い減少した［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 9.2 項］。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 における臨床妊娠率は、35 歳未満で 38.0%、35～37 歳で 34.8%、38～40 歳で 28.3%と年齢の増加に伴い減少した［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 EOT Table 7.2.2.1.1］。本剤の臨床試験では、被験者の年齢の増加に伴い、臨床妊娠率は低下した。しかしながら、両投与群の各年齢群における例数は限られているため、年齢別の臨床妊娠率の比較には注意を要すると考えられた。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本項では、本剤の推奨用法・用量の根拠となった臨床情報の要約及び解析結果を示す。2.7.3.4.1 FE 999049 用法・用量の目的では、本剤の個別化用量設定の目的を示し、2.7.3.4.2 FE 999049 個別化用量-モデルの妥当性では、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び国内第Ⅲ相試験 000273 の結果を用いて個別化用量を設定した母集団薬物動態／薬力学モデルの妥当性を示す。2.7.3.4.3 国内第Ⅲ相試験 000273 において算出した本剤の個別化用量が 6 μg/日未満であった被験者の有効性では、国内第Ⅲ相試験 000273 で、本剤の個別化用量を 6 μg/日未満と算出された被験者における本剤 6 μg/日の有効性の評価を示し、2.7.3.4.4 反復 COS 周期の推奨用法・用量で後続 COS 周期の推奨用法用量について要約した。

2.7.3.4.1　FE 999049 用法・用量の目的

臨床的考察

本剤の用法・用量は、本剤の有効性（目標とする採卵数及び適切な妊娠率）及び安全性（卵巣過剰刺激症候群の発症リスク）を考慮した至適な卵巣反応を得ることを目的に、各患者に応じた個別化用量を設定した。

採卵数は卵巣反応の明確なパラメータであり、調節卵巣刺激周期における適切な目標採卵数が、妊娠に至る至適な採卵数あるいは採卵数範囲として示されている。ただし、妊娠に至る確率が最も高い採卵数の範囲又は閾値については各報告によって異なり、卵巣刺激時の中期Ⅱの目標卵胞数として、6 個(19)、10 個(20)、13 個(21)、5～14 個(22)、5～15 個(23)、7～15 個(6)などの提案がある。一方、採卵数はゴナドトロピン投与に伴う重大な安全性のリスクである卵巣過剰刺激症候群の発現頻度にも直接関係し、採卵数が 20 個以上の患者の中等度／高度の卵巣過剰刺激症候群の発現頻度は採卵数 7～15 個の患者の 20 倍となる(6)。また、卵胞数が 15 個を超えた場合(24)又は 18 個以上の卵胞が発育した場合(25)、卵巣過剰刺激症候群の発症リスクが増加することも報告されている。さらに、有効性の観点から、卵胞数が一定数（13 個(21)、15 個(23)、18 個(20)、20 個(26)）を超えると、妊娠率はそれ以上増加せず、逆に低下する場合があることも報告されている。

採卵数以外にも、本剤の至適用法・用量を特定する上で考慮すべきパラメータとして、卵巣反応不良による周期中止のリスク、卵巣反応過剰による周期中止のリスク、卵巣反応過剰及び卵巣過剰刺激症候群の発症リスク並びにその予防的介入、胚／胚盤胞移植を実施できないリスク、胚／胚盤胞の数及び品質、移植及び／又は凍結のための 1 又は 2 個以上の胚／胚盤胞が利用可能な患者の割合があげられる。これらのパラメータを考慮し、上記の報告を踏まえ、本剤による刺激時の目標とする卵巣反応は採卵数 8～14 個（平均目標数 11 個）に設定した。また、本剤の個別化用量では、極端な卵巣反応（卵胞数 4 個未満による胚盤胞移植が不可能となるリスク、及び卵胞数 15 個以上又は 20 個以上による卵巣過剰刺激症候群発症又は予防的介入が必要となるリスク）のリスクを最低限に抑えることを特に考慮した。

本剤は投与開始の時点で、患者ごとに個別化した開始用量を設定することから、刺激期間中には用量調整を行わない固定用量とした。過去の試験においては、卵巣反応不良を予測し、投与 5 日目あるいはそれ以降にゴナドトロピン投与量を増加した場合でも反応の改善は認められないことが報告されている(27) (28)。さらに、卵胞のリクルートメントは黄体期後期及び卵胞期初期に生じることから、刺激中の投与量増量は採卵数の増加には至らない。

国内及び海外第Ⅱ相試験の結果

海外第Ⅱ相試験 000009 及び国内第Ⅱ相試験 000124 では、採卵数について統計的に有意な用量反応関係が示された。さらに、採卵数と血清 AMH 値に明らかな関連性が認められ、血清 AMH 値がゴナドトロピン治療における卵巣反応の予測因子として重要であることが示された［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3］［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1］［2.7.2 臨床薬理の概要］。

母集団薬物動態／薬力学解析に基づく本剤の用法・用量の設定

用量反応性を検討した海外第Ⅱ相試験 000009［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3］で得られた結果に基づき、母集団薬物動態／薬力学解析を実施し、FSH の薬理作用に関連する重要な薬力学的パラメータである採卵数と本剤の用量を関連付けるモデルを構築し、そのモデルを用いて血清 AMH 値と体重に基づく本剤の個別化用量を設定した。当該個別化用量を用いた海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 を実施し、本剤のゴナールエフに対する非劣性、並びに本剤の有効性及び安全性を検証した。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 と並行して、日本人集団での本剤の用量反応性の特徴を明らかにするため国内第Ⅱ相試験 000124［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1］を実施した。国内第Ⅱ相試験 000124 で得られた結果に基づく母集団薬物動態解析及び海外第Ⅱ相試験 000009 との比較により、国内第Ⅲ相試験 000273 でも海外と同一の用法・用量を設定したが、本剤の 1 日最低用量を 6 μg/日に設定した（表 2.7.3.4-1）。1 日最低用量は、日本人女性が非日本人女性と比べ低体重であること、国内第Ⅱ相試験 000124 で検討した用量範囲が 6~12 μg/日であることを考慮し設定した。

表 2.7.3.4-1　COS 周期 1 の本剤の個別化用量（日本人女性）

AMH（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-］

本剤の用法・用量を確立するための母集団薬物動態／薬力学解析の詳細は［2.7.2 臨床薬理の概要］に記載した。

国内及び海外第Ⅲ相試験の結果

本 CTD 2.7.3 で示したように国内第Ⅲ相試験 000273 において、本剤は、採卵数についてフォリスチムに対する非劣性を示し、当該試験の主目的を達成した。また、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 においても、本剤は継続妊娠率及び継続着床率について、ゴナールエフに対する非劣性を示し、当該試験の主目的を達成した。したがって、両試験ともに、調節卵巣刺激を受ける IVF/ICSI を受ける女性における本剤の個別化用量の臨床的有効性が示された。さらに、本剤の個別化用量投与時の卵巣過剰刺激症候群を発現した被験者及び／又は予防的介入を実施した被験者の割合は、対照薬（フォリスチム／ゴナールエフ）と比べて低く、またその他の有害事象の発現状況を含む安全性プロファイルも対照薬と類似しており、本剤の個別化用量の安全性及忍容性は良好であった［2.7.4 臨床的安全性の概要］。

2.7.3.4.2　　FE 999049 個別化用量-モデルの妥当性

2.7.3.4.2.1　　海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 におけるモデルの妥当性

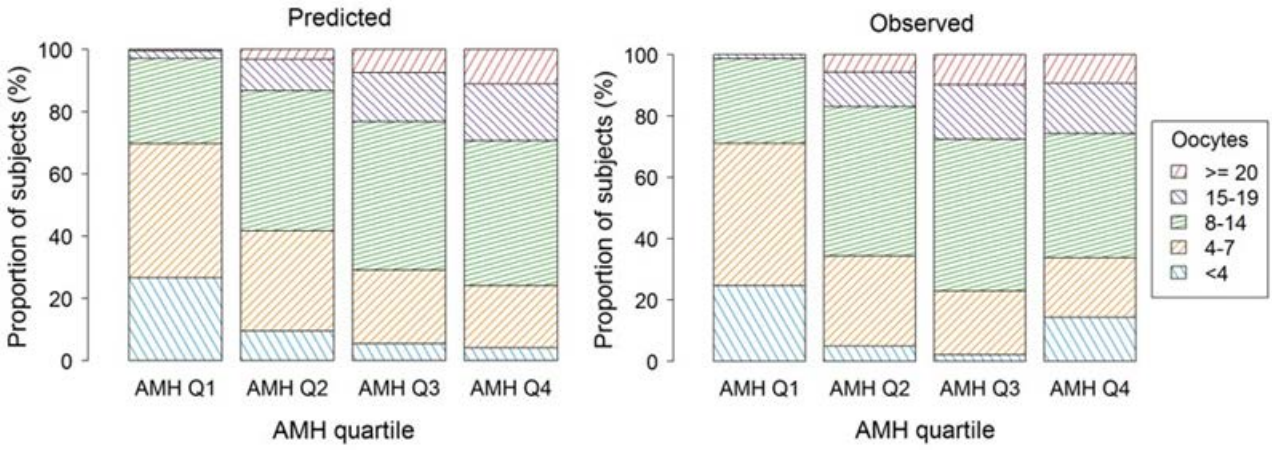
海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 における用量反応モデルの性能を卵巣反応の予測値及び観測値の比較により評価した［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2］［添付資料 5.3.5.3-4］。本試験で観測された採卵数は、海外第Ⅱ相試験 000009 のデータに基づく用量反応モデルの予測値と一致していた（表 2.7.3.4-2）。

表 2.7.3.4-2　卵巣反応のモデル予測値及び観測値の比較：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

FE 999049 投与による転帰	予測値	観測値
採卵数 8～14 個の被験者の割合 [a]	41.6%	41.7%
採卵数 4 個未満の低 AMH 層（AMH <15 pmol/L）の被験者の割合 [b]	18.2%	11.8%
採卵数 20 個以上の高 AMH 層（AMH≥15 pmol/L）の被験者の割合 [b]	8.8%	10.1%

a：mITT 解析対象集団の本剤群（「その他の理由」による周期中止 5 例除く）
b：卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者
［添付資料 5.3.5.3-4 Table 1］から引用

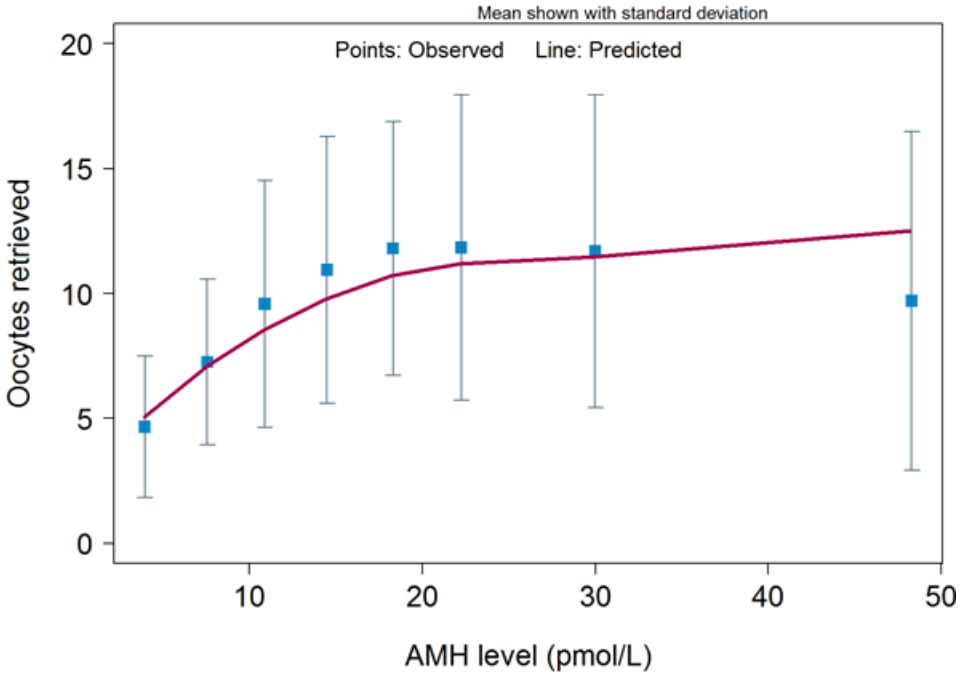
海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 においても各血清 AMH 値別の採卵数の分布の予測値と観測値は類似しており、モデルの優れた予測性能が示され、各血清 AMH 値においてモデルに基づく採卵数の予測が妥当であることが示された（図 2.7.3.4-1）。



mITT 解析対象集団（本剤群）、「その他の理由」による周期中止 5 例除く
血清 AMH 値区分：Q1 0.1-9.0 pmol/L、Q2 9.1-16.1 pmol/L、Q3 16.2-25.2 pmol/L、Q4 25.4-109.0 pmol/L.
［添付資料 5.3.5.3-4 Figure 2］

図 2.7.3.4-1　本剤群における血清 AMH 値別採卵数の分布の予測値（左図）及び観測値（右図）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

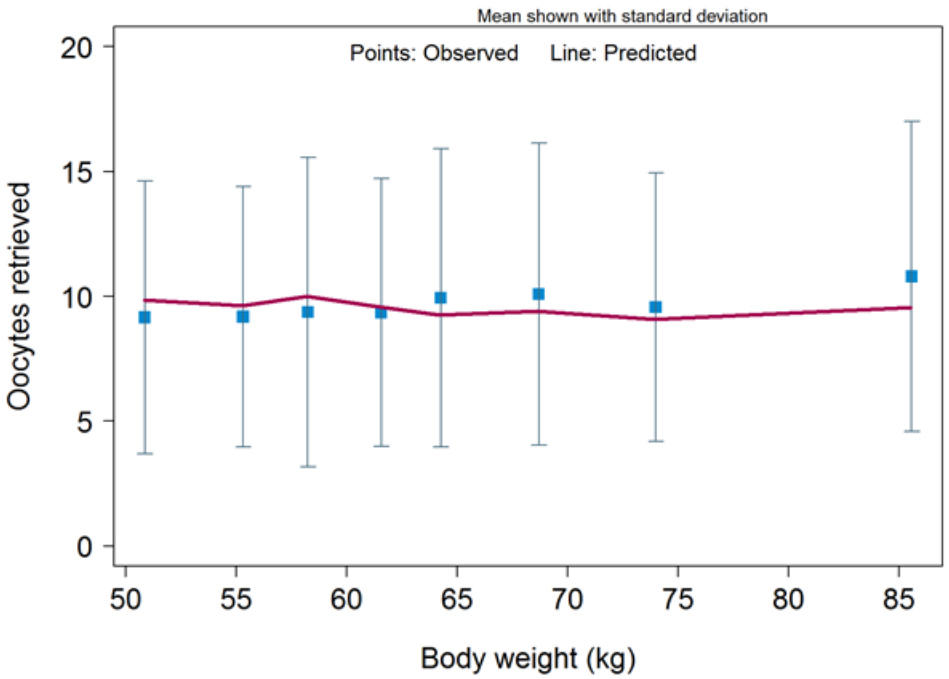
また、図 2.7.3.4-2 に示すとおり、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 における本剤による調節卵巣刺激後の採卵数と血清 AMH 値の関連性においても、観測値はモデルによる予測と一致した。しかしながら、一部の卵巣予備能が不良である被験者において目標卵胞数（平均 11 個）に達することができず、ゴナドトロピン治療により十分な反応が得られる可能性が低い被験者が認められることが予測され、これは実際に低 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 未満）の被験者で観察された。一方、高 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 以上）の被験者での本剤の個別化用量の作用は予測通りであり、採卵数の血清 AMH 値に対する依存性も比較的低かった。これらから、当該モデルに基づく用法・用量は、採卵数に対する血清 AMH 値の影響に対して対応しているものと考えられた。



［添付資料 5.3.5.3-4 Figure 4］

図 2.7.3.4-2　本剤投与後の血清 AMH 値別採卵数の予測値及び観測値：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

体重に関して、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、図 2.7.3.4-3 に示すとおり、本剤による刺激後の採卵数は体重には依存せず、当該モデルに基づき設定した用法・用量は、採卵数に対する体重の影響に対して十分に対応していると考えられた。



［添付資料 5.3.5.3-4 Figure 5］

図 2.7.3.4-3　本剤投与後の体重別採卵数の予測値及び観測値：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

2.7.3.4.2.2　　国内第Ⅲ相試験 000273 におけるモデルの妥当性

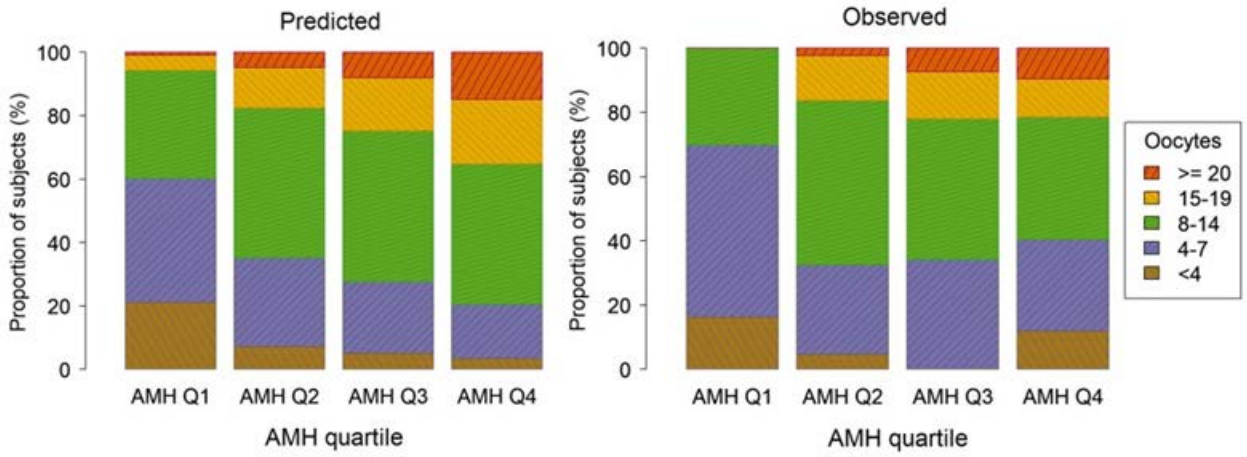
海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で示したモデルの妥当性の検討を国内第Ⅲ相試験 000273 でも実施した（2.7.3.4.2.1 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 におけるモデルの妥当性）。用量反応モデルの性能は、国内第Ⅲ相試験 000273 における卵巣反応の予測値と観測値の比較により評価した［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1］［添付資料 5.3.5.3-3］。本試験で観測された採卵数は、海外第Ⅱ相試験 000009 のデータに基づく用量反応モデルの予測値と一致していた（表 2.7.3.4-3）。

表 2.7.3.4-3　卵巣反応のモデル予測値及び観測値の比較：国内第Ⅲ相試験 000273

FE 999049 投与による結果	予測値	観測値
採卵数 8～14 個の被験者の割合 [a]	43.2%	40.8%
採卵数 4 個未満の低 AMH 層（AMH <15 pmol/L）の被験者の割合 [b]	15.3%	9.0%
採卵数 20 個以上の高 AMH 層（AMH≥15 pmol/L）の被験者の割合 [b]	10.8%	8.0%

a：FAS（本剤群）、「有害事象」による周期中止 1 例除く
b：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］から引用

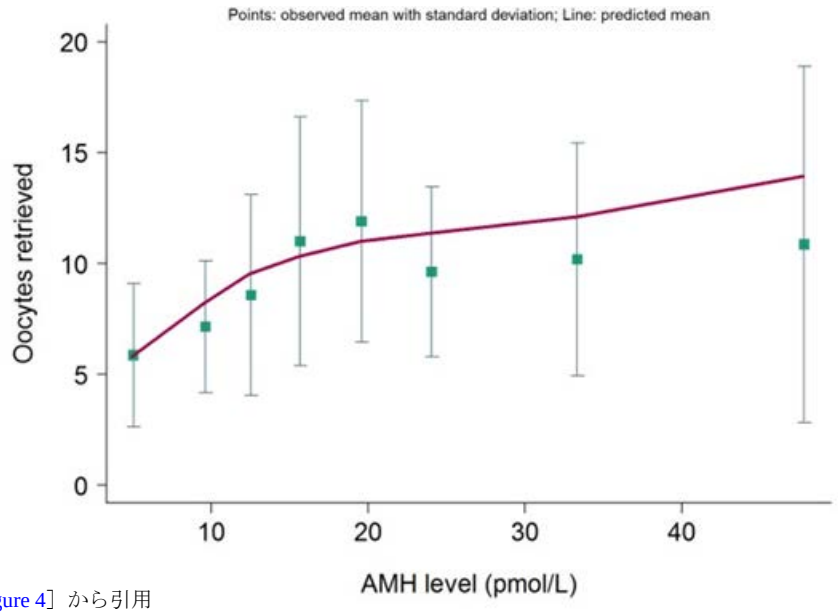
さらに、国内第Ⅲ相試験 000273 における血清 AMH 値別の採卵数の分布の予測値と観測値は類似しており、モデルの優れた予測性能が示され、各血清 AMH 値においてモデルに基づく採卵数の予測が妥当であることが示された（図 2.7.3.4-4）。



FAS（本剤群）、「有害事象」による周期中止 1 例除く。
血清 AMH 値区分： Q1 0.4-11.0 pmol/L、Q2 11.0-18.3 pmol/L、Q3 18.4-28.2 pmol/L 、 Q4 28.3-72.1 pmol/L、血清 AMH 値区分 Q1 及び Q2 にそれぞれ血清 AMH 値 11.0 pmol/L の 1 例を含む。
［添付資料 5.3.5.3-3 Figure 2］から引用

図 2.7.3.4-4　本剤群における血清 AMH 値別採卵数の分布の予測値（左図）及び観測値（右図）：国内第Ⅲ相試験 000273

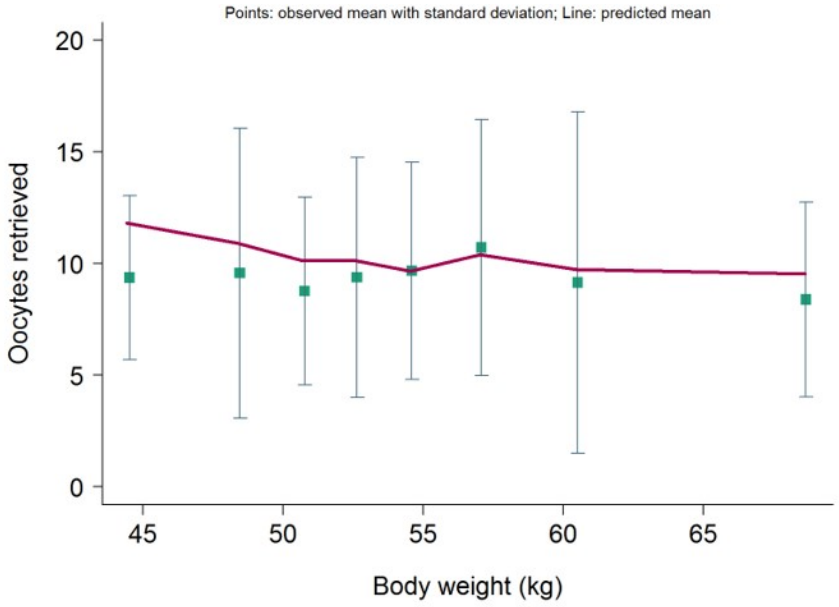
また、図 2.7.3.4-5 に示すとおり、本剤による調節卵巣刺激後の採卵数と血清 AMH 値の関連性においても、観測値はモデルによる予測と一致した。本試験では、低 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 未満）の全ての被験者に FE 999049 12 µg/日を投与した結果、血清 AMH 値の増加に伴い採卵数は増加したものの、一部の卵巣予備能が不良である被験者において目標卵胞数（平均 11 個）に達することができず、ゴナドトロピン治療により十分な反応が得られる可能性が低い被験者が認められることが予測され、これは実際に低 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 未満の被験者）の被験者で観察された。一方、高 AMH 層（血清 AMH 値 15 pmol/L 以上の被験者）被験者での本剤の個別化用量の作用は予測通りであり、採卵数の血清 AMH 値に対する依存性も比較的低かった。これらから、当該モデルに基づく用法・用量は、採卵数に対する血清 AMH 値の影響に対して対応しているものと考えられた。



［添付資料 5.3.5.3-3 Figure 4］から引用

図 2.7.3.4-5　本剤投与後の血清 AMH 値別採卵数の予測値及び観測値：国内第Ⅲ相試験 000273

体重に関して、国内第Ⅲ相試験 000273 では、図 2.7.3.4-6 に示すとおり、FE 999049 による刺激後の採卵数は体重に依存せず、当該モデルに基づき設定した用法・用量は、採卵数に対する体重の影響に対して十分に対応していると考えられた。



［添付資料 5.3.5.3-3 Figure 5］から引用

図 2.7.3.4-6　本剤投与後の体重別採卵数の予測値及び観測値：国内第Ⅲ相試験 000273

以上より、COS 周期 1 において、血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量の設定の妥当性が示された。

2.7.3.4.3　国内第Ⅲ相試験 000273 において算出した本剤の個別化用量が 6 μg/日未満であった被験者の有効性

日本人の IVF/ICSI を受ける女性における本剤の用法・用量は、日本人が非日本人と比べ低体重であること、また、国内第Ⅱ相試験 000124 で検討された 6～12 μg/日の用量範囲を考慮し、1 日最低用量を 6 μg/日と設定した。したがって、国内第Ⅲ相試験 000273 では、血清 AMH 値及び体重に基づき算出された個別化用量が 6 μg/日未満の被験者に対し、6 μg/日を投与した。本剤の個別化用量が 6 μg/日未満と算出された被験者集団に本剤の 1 日最低用量 6 μg/日を投与した際の有効性及び安全性について検討した。なお、安全性については［2.7.4 臨床的安全性の概要］に詳述した。

本試験では、FAS 347 例のうち、血清 AMH 値及び体重に基づく算出した本剤の個別化用量が 6 μg/日未満となった被験者は 42 例（12.1%）であった（付録 表 2.7.3.6-5）。そのうち、本剤群（6 μg/日の固定用量を投与）20 例、フォリスチム群（承認されている最低用量 150 IU/日を投与）22 例であった。

有効性の要約

血清 AMH 値及び体重に基づき算出した本剤の個別化用量が 6 μg/日未満となった 42 例の有効性の要約を表 2.7.3.4-4 に示す。

本試験で本剤の個別化用量が 6 μg/日未満と算出された被験者の採卵数（平均値±SD）は、本剤 6 μg/日を投与された被験者では 10.4±5.0 個、フォリスチム開始用量 150 IU/日を投与された被験者で 15.9±8.3 個であった。目標とする反応（採卵数 8～14 個）が得られた被験者の割合は、本剤 6 μg/日群では 55.0%、フォリスチム群 18.2%であった。卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群のリスクによる胚盤胞移植を中止した被験者の割合は、本剤 6 μg/日群 0%、フォリスチム群 59.1%であった。臨床妊娠率はそれぞれ 35.0%及び 18.2%であった。また、継続妊娠率及び出生率ともに本剤 6 μg/日群 35.0%、フォリスチム群 13.6%であった。

表 2.7.3.4-4　個別化用量 6 µg/日未満の被験者における有効性の要約：国内第Ⅲ相試験 000273

本剤の個別化用量 6 µg/日と算出された被験者	FE 999049 6 µg/日投与 (N=20)		フォリスチム 150 IU/日投与 (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, n (%)	0		0	
卵巣反応過剰による周期中止, n (%)	0		2	9.1%
卵巣反応過剰/卵巣過剰刺激症候群のリスクによる胚盤胞移植中止, n (%)	0		13	59.1%
βhCG 陽性率, n (%)	8	40.0%	4	18.2%
臨床妊娠率, n (%)	7	35.0%	4	18.2%
胎児心拍陽性妊娠率, n (%)	7	35.0%	3	13.6%
継続妊娠率, n (%)	7	35.0%	3	13.6%
出生率, n (%)	7	35.0%	3	13.6%
出生後 4 週の生存新生児率, n (%)	7	35.0%	3	13.6%

付録 表 2.7.3.6-5、表 2.7.3.6-6、表 2.7.3.6-7

以上より、本剤の個別化用量が 6 µg/日未満と算出された IVF/ICSI を受ける被験者に 6 µg/日を投与した際の優れた有効性プロファイルが確認された。

2.7.3.4.4　反復 COS 周期の推奨用法・用量

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、日本人患者において採卵周期によらない本剤の用法及び用量を設定した。なお、本剤投与時に卵巣反応が不良又は過剰（卵巣過剰刺激症候群、又は卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合を含む）が認められた患者における調節卵巣刺激には、他剤の使用を考慮することが必要である。

2.7.3.5　　効果の持続、耐薬性

本剤は長期投与を意図しておらず、調節卵巣刺激中にのみ短期間使用する。したがって、効果の持続及び／又は薬剤耐性を検討する試験は実施していない。

本剤の臨床開発では、反復 COS 周期における曝露を含む広範な免疫原性データを収集した。その結果、既存又は rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者において、本剤の反復投与により、抗体価の増加は見られず、卵巣反応低下との関連もなかった。さらに、免疫系に関連した有害事象の誘発は認められなかった［2.7.4 臨床的安全性の概要］。

なお、腎機能障害及び肝機能障害のある患者を対象とした臨床薬理試験は実施していない［2.7.2 臨床薬理の概要］。

2.7.3.6　　付録

臨床的有効性及び安全性の要約を表 2.7.3.6-1 に、主な有効性の結果を表 2.7.3.6-2 に示す

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の全被験者及び AMH 層別の卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群のリスクによる胚盤胞移植中止に至った被験者の割合を表 2.7.3.6-3、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の全被験者及び AMH 層別の卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群のリスクによる胚盤胞移植中止に至った被験者の割合を表 2.7.3.6-4 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 の本剤の個別化用量が 6 μg/日未満と算出された被験者における COS 周期の完了／中止及び採卵数を表 2.7.3.6-5 に、βhCG 陽性妊娠率、臨床妊娠率、胎児心拍陽性妊娠率を表 2.7.3.6-6 に示す。

表 2.7.3.6-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号 開発相	実施医療機関数 実施地域	試験開始 試験完了 登録数 /登録目標数	対象	デザイン	試験薬、対照薬、投与量	試験の目的	登録時/完了時の群別被験者数	平均年齢(範囲)	投与期間	主要評価項目
000273 第Ⅲ相	17 国内	2017/07 2019/07 348/328	日本人 IVF/ICSI を受ける女性 20-40 歳	多施設共同 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 (6-12 µg/日 SC); 刺激期間中は用量を固定 フォリスチム: 開始用量 150 IU SC; 投与開始から 5 日間は固定用量、その後用量調整可	有効性 安全性	ITT: 348 (FE 999049: 170) FAS: 347 (FE 999049: 170 PP: 337 (FE 999049: 166) Safety: 347 (FE 999049: 170)	FE 999049: 34.2 (25-40) FOLLISTIM: 34.0 (22-40)	最長 20 日間	採卵数
ESTHER-1 第Ⅲ相	37 海外 [a]	2011/9 2012/4 1329/1300	非日本人 IVF/ICSI を受ける女性 18-40 歳	多施設共同 多国籍 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 SC); 刺激期間中は用量を固定 ゴナールエフ: 開始用量 150 IU SC; 投与開始から 5 日間は固定用量、その後用量調整可	有効性 安全性	ITT: 1329 (FE 999049: 666) mITT: 1326 (FE 999049: 665) PP: 1255 (FE 999049: 623) 安全性: 1326 (FE 999049: 665)	FE 999049: 33.4 (21-40) GONAL-F 33.2 (22-40)	最長 20 日間	継続妊娠率 継続着床率
ESTHER-2 第Ⅲ相	32 海外 [b]	2014/3 2015/6 COS 周期 2 513/400 COS 周期 3 189/200	非日本人 IVF/ICSI を受ける女性 ESTHER-1 試験無作為割付時点で 18-40 歳 ESTHER-1 試験で継続妊娠に至らなかった被験者	多施設共同 多国籍 実薬対照 評価者盲検 並行群間	FE 999049: 先行周期（ESTHER-1 試験の 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)、刺激期間中は用量を固定 ゴナールエフ: 開始用量は、先行周期（ESTHER-1 試験の COS 周期 1）の卵巣反応に基づく; 投与開始から 5 日間は固定用量、その後用量調整可	免疫原性 有効性 安全性	COS 周期 2 ITT: 513 (FE 999049: 252) mITT: 513 (FE 999049: 252) 安全性: 513 (FE 999049: 252) COS 周期 3 ITT: 189 (FE 999049: 95) mITT: 188 (FE 999049: 95) 安全性: 188 (FE 999049: 95)	COS Cycle 2 FE 999049: 34.2 (23-41) GONAL-F: 34.0 (23-41) COS Cycle 3 FE 999049: 34.7 (23-41) GONAL-F: 34.7 (25-41)	最長 20 日間	免疫原性

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

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果

試験番号 開発相	投与群	登録時/完了時の群別被験者数	投与期間	周期／評価時点		採卵数	対照群との群間差 (95%CI)	p 値	臨床妊娠率 % (n/N)	対照群との群間差 (95%CI)
000273 第Ⅲ相	FE 999049	170/FAS 170	最長 20 日間	COS 周期 1 卵胞最終成熟の誘起後 36±2 時間	Mean (SD)	9.3 (5.4)			25.3% (43/170)	1.7% (-7.3%, 10.7%)[a]
					Median (IQ-range)	8.0 (5.0; 12.0)	-1.2 (-2.3; -0.1)[b]	NA		
000273 第Ⅲ相	フォリスチム	178/FAS 177			Mean (SD)	10.5 (6.1)			23.7% (42/177)	
					Median (IQ-range)	10.0 (6.0; 14.0)				
ESTHER-1 000004 第Ⅲ相	FE 999049	666/mITT665	最長 20 日間	COS 周期 1 卵胞最終成熟の誘起後 36±2 時間	Mean (SD)	9.6 (5.8)			34.9% (232/665)	-1.5% (-6.6%, 3.6%)[c]
		PP 623			Median (IQ-range)	9.0 (5.0, 13.0)	NA	0.331[d] 0.363[e]	36.1% (225/623)	-1.4% (-6.7%, 3.9%)[c]
	ゴナールエフ	663/mITT661			Mean (SD)	10.1 (6.6)				
		PP 632			Median (IQ-range)	9.0 (5.0, 13..0)				
ESTHER-2 000071 第Ⅲ相	FE 999049	252/mITT252	最長 20 日間	COS 周期 2 卵胞最終成熟の誘起後 36±2 時間	Mean (SD)	8.8 (5.0)			32.5% (82/252)	NA
					Median (IQ-range)	8.0 (5.0, 11.5)	NA	NA		
	ゴナールエフ	261/mITT261			Mean (SD)	8.2 (4.5)			30.3% (79/261)	
					Median (IQ-range)	8.0 (5.0, 10.0)				
	FE 999049	95/mITT95	最長 20 日間	COS 周期 3 卵胞最終成熟の誘起後 36±2 時間	Mean (SD)	8.0 (4.4)			32.6% (31/95)	NA
					Median (IQ-range)	8.0 (5.0, 10.0)	NA	NA		
	ゴナールエフ	94/mITT93			Mean (SD)	8.6 (4.4)			32.3% (30/93)	
					Median (IQ-range)	8.0 (6.0, 10.0)				

a：差及び 95%CI は年齢区分で調整した
b：比較は投与群及び AMH 層を固定因子とした ANOVA
c：差及び 95%CI は年齢層で調整した.
d：p 値は血清 AMH 値で調整した van Elteren 検定により算出した
e：p 値は血清 AMH 値で調整した van Elteren 検定により算出した
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-2、Table 9-3、Table 9-12］から引用
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-14、Table 9-24、EOT Table 7.2.9.2.9］から引用
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-13、Table 10-15、Table 10-39、Table 10-40］から引用

表 2.7.3.6-3　卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群のリスクによる胚盤胞移植中止（全被験者及び AMH 層別）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団）

	ESTHER-1, COS 周期 1			
	FE 999049 (N=665)		ゴナールエフ (N=661)	
	n	%	n	%
卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群のリスクによる胚盤胞移植中止				
全被験者	17	2.6%	31	4.7%
低 AMH 層	2	0.3%	1	0.2%
高 AMH 層	15	2.3%	30	4.5%

N：被験者数
n：胚盤胞移植中止した被験者数
%：胚盤胞移植中止した被験者の割合

表 2.7.3.6-4　卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群のリスクによる胚盤胞移植中止（全被験者及び AMH 層別）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（mITT 解析対象集団）

	ESTHER-2, COS 周期 2				ESTHER-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	%
卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群のリスクによる胚盤胞移植中止								
全被験者	2	0.8%	4	1.5%	3	3.2%	1	1.1%
低 AMH 層	0		0		3	3.2%	0	
高 AMH 層	2	0.8%	4	1.5%	0		1	1.1%

N：被験者数
n：胚盤胞移植中止した被験者数
%：胚盤胞移植中止した被験者の割合

表 2.7.3.6-5　COS 周期の完了／中止及び採卵数（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（FAS）

	FE 999049 (N=20)	フォリスチム (N=22)
COS 周期, n (%)		
完了	20 (100.0%)	20 (90.9%)
中止	0	2 (9.1%)
計	20 (100.0%)	22 (100.0%)
COS 周期の中止理由, n (%)		
卵巣反応過剰	0	2 (100.0%)
計	0	2 (100.0%)
採卵数		
N	20	22
Mean (SD)	10.4 (5.0)	15.9 (8.3)
Median (IQ-range)	11.5 (7.0;13.5)	15.5 (11.0;21.0)
Min;max	0;19	0;31
採卵数区分, n (%)		
<4	2 (10.0%)	0
4-7	4 (20.0%)	2 (9.1%)
8-14	11 (55.0%)	4 (18.2%)
15-19	3 (15.0%)	7 (31.8%)
≥20	0	9 (40.9%)
計	20 (100.0%)	22 (100.0%)
卵巣反応不良による COS 周期中止, n (%)		
No	20 (100.0%)	22 (100.0%)
計	20 (100.0%)	22 (100.0%)
卵巣反応過剰による COS 周期中止, n (%)		
Yes		2 (9.1%)
No	20 (100.0%)	20 (90.9%)
計	20 (100.0%)	22 (100.0%)
卵巣反応過剰/卵巣過剰刺激症候群リスクによる移植中止, n (%)		
Yes	0	13 (59.1%)
No	20 (100.0%)	9 (40.9%)
計	20 (100.0%)	22 (100.0%)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：被験者の割合

表 2.7.3.6-6　βhCG 陽性妊娠率、臨床妊娠率、胎児心拍陽性妊娠率（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（FAS）

	FE 999049 (N=20)	フォリスチム (N=22)
βhCG 陽性妊娠率, n (%)		
陽性	8 (40.0%)	4 (18.2%)
陰性	12 (60.0%)	18 (81.8%)
計	20 (100.0%)	22 (100.0%)
臨床妊娠率, n (%)		
陽性	7 (35.0%)	4 (18.2%)
陰性	13 (65.0%)	18 (81.8%)
計	20 (100.0%)	22 (100.0%)
胎児心拍陽性妊娠率, n (%)		
陽性	7 (35.0%)	3 (13.6%)
陰性	13 (65.0%)	19 (86.4%)
計	20 (100.0%)	22 (100.0%)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：被験者の割合

表 2.7.3.6-7　継続妊娠率、出生率、出生後 4 週の生存新生児率（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（FAS）

	FE 999049 (N=20)	フォリスチム (N=22)
継続妊娠率, n (%)		
陽性	7 (35.0)	3 (13.6%)
陰性	13 (65.0%)	19 (86.4%)
計	20 (100.0%)	22 (100.0%)
出生率, n (%)		
Yes	7 (35.0%)	3 (13.6%)
No	13 (65.0%)	19 (86.4%)
計	20 (100.0%)	22 (100.0%)
出生後 4 週の生存新生児率, n (%)		
Yes	7 (35.0%)	3 (13.6%)
No	13 (65.0%)	19 (86.4%)
計	20 (100.0%)	22 (100.0%)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：被験者の割合

2.7.3.7　参考文献

(1) Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BCJM, García-Velasco JA, Klein BM, Arce J-C, for the ESTHER-1 study group. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. Fertil Steril 2017; 107: 387-96.

(2) 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.

(3) ゴナールエフ皮下注用 75 添付文書 2019 年 4 月改訂（第 11 版）．メルクバイオファーマ株式会社．Available from: http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/380079_2413404D1025_2_10. Accessed 18 December 2019.

(4) Vail A, Gardener E. Common statistical errors in the design and analysis of subfertility trials. Hum Reprod 2003; 18: 1000-4.

(5) Daya S. Pitfalls in the design and analysis of efficacy trials in subfertility. Hum Reprod 2003; 18: 1005-9.

(6) 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.

(7) 治験相談記録（写）．医薬品[redacted]相談．[redacted] 薬機審長第[redacted] 号.

(8) 治験相談記録（写）．[redacted]相談．[redacted].

(9) 治験相談記録（写）．[redacted]相談．[redacted].

(10) EMA Scientific Consultation. January 2013.

(11) Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2016 Assisted Reproductive Technology National Summary Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2018.

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

(13) Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, van der Poel S. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. Fertil Steril 2017; 108: 393-406.

(14) Gardner DK, Schoolcraft WB. In vitro culture of human blastocysts. In: Towards reproductive certainty (Eds Jansen R & Mortimer D). The plenary proceedings of the 11th world congress on in vitro fertilization and human reproductive genetics. The Parthenon Publishing Group. 1999; Pp 378-88.

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

(16) ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials E9. February 1998.

(17) GONAL-F Summary of Product Characteristics. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gonal-f. Accessed 18 December 2019.

(18) 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.

(19) McAvey B, Zapantis A, Jindal SK, Lieman HJ, Polotsky AJ. How many eggs are needed to produce an assisted reproductive technology baby: is more always better? Fertil Steril 2011; 96: 332-5.

(20) Verberg MFG, Eijkemans MJC, Macklon NS, Heijnen EMEW, Baart EB, Hohmann FP, Fauser BCJM, Broekmans FJ. The clinical significance of the retrieval of a low number of oocytes following mild ovarian stimulation for IVF: a meta-analysis. Hum Reprod Update 2009; 15: 5-12.

(21) van der Gaast MH, Eijkemans MJ, van der Net JB, de Boer EJ, Burger CW, van Leeuwen FE, Fauser BC, Macklon NS. Optimum number of oocytes for a successful first IVF treatment cycle. Reprod Biomed Online 2006; 13: 476-80.

(22) Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, Bangsbøll S, Andersson AM, Nyboe Andersen A. A prospective study of predictive factors of ovarian response in “standard” IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage nomogram. Hum Reprod 2003; 18: 781-7.

(23) Timeva T, Milachich T, Antonova I, Arabaji T, Shterev A, Omar HA. Correlation between number of retrieved oocytes and pregnancy rate after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm infection. Scientific World Journal 2006; 6: 686-90.

(24) Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, Muasher SJ. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 2014; 101: 967-73.

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

(26) Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400,135 treatment cycles. Hum Reprod 2011; 26: 1768-74.

(27) 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.

(28) 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; 103: 146-9.

2.7.4 臨床的安全性の概要

目次

2.7.4.1 医薬品への曝露 11
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 11
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 15
2.7.4.1.1.3 安全性モニタリング体制 18
2.7.4.1.1.4 安全性データの提示 18
2.7.4.1.1.5 安全性解析対象集団 19
2.7.4.1.1.6 部分集団解析 19
2.7.4.1.1.7 併合解析 19
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 19
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的及び基準値の特性 24
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性 24
2.7.4.1.3.2 基準値の特性 26
2.7.4.2 有害事象 30
2.7.4.2.1 有害事象の解析 30
2.7.4.2.1.1 有害事象の要約 30
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 35
2.7.4.2.1.3 有害事象の重症度 49
2.7.4.2.1.4 副作用 56
2.7.4.2.1.5 死亡 66
2.7.4.2.1.6 その他の重篤な有害事象 66
2.7.4.2.1.7 中止に至った有害事象 71
2.7.4.2.1.8 卵巣過剰刺激症候群の解析 76
2.7.4.2.1.9 妊娠損失 102
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 107
2.7.4.2.3 個別化用量が6 µg/日未満と算出された被験者の安全性評価 108
2.7.4.2.4 国内第III相試験000273及び海外第III相試験ESTHER-1の有害事象の比較 113
2.7.4.3 臨床検査値の評価 118
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 118
2.7.4.4.1 バイタルサイン 118
2.7.4.4.2 身体的検査 118
2.7.4.4.3 婦人科検査 119
2.7.4.4.4 心電図 119
2.7.4.4.5 注射部位反応 119
2.7.4.4.6 投薬過誤及びペン型注入器の不具合 123
2.7.4.4.7 多胎妊娠 125
2.7.4.4.8 抗FSH抗体 125
2.7.4.5 新生児の健康状態 131
2.7.4.5.1 データの収集及び利用可能性 131
2.7.4.5.2 新生児の死亡及びその他の重篤な有害事象 133

2.7.4.5.2.1　概要 133
2.7.4.5.2.2　死産 134
2.7.4.5.2.3　新生児死亡 134
2.7.4.5.2.4　出生時及び出生後4週以内のNICU/NCU/GCUへの入院 134
2.7.4.5.2.5　先天異常の分類 136
2.7.4.5.3　在胎期間及び出生時体重 140

2.7.4.6　特別な患者集団及び状況下における安全性 141
2.7.4.6.1　内因性要因 141
2.7.4.6.2　外因性要因 143
2.7.4.6.3　薬物相互作用 143
2.7.4.6.4　妊婦、産婦、授乳婦に対する使用 143
2.7.4.6.5　過量投与 143
2.7.4.6.6　薬物乱用 143
2.7.4.6.7　離脱症状及び反跳現象 143
2.7.4.6.8　自動車運転及び機械操作への影響 143
2.7.4.6.9　市販後の使用経験 143

2.7.4.7　付録 145

2.7.4.8　参考文献 298

表の目次

表 2.7.4.1-1　安全性の評価に用いた臨床試験一覧 13
表 2.7.4.1-2　安全性評価項目の概要 15
表 2.7.4.1-3　治験薬を投与された被験者数 20
表 2.7.4.1-4　本剤の用法・用量（国内第III相試験 000273） 22
表 2.7.4.1-5　本剤の用量別被験者数（国内第III相試験、海外第III相試験） 23
表 2.7.4.1-6　人口統計学的特性：国内第III相試験 000273（FAS） 25
表 2.7.4.1-7　人口統計学的特性：海外第III相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団） 26
表 2.7.4.1-8　ベースラインの特性：国内第III相試験 000273（FAS） 27
表 2.7.4.1-9　ベースラインの特性：海外第III相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団） 29
表 2.7.4.2-1　有害事象の概要：国内第I相試験 CS03（安全性解析対象集団） 30
表 2.7.4.2-2　有害事象の概要：国内第II相試験 000124（安全性解析対象集団） 31
表 2.7.4.2-3　有害事象の概要：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団） 31
表 2.7.4.2-4　有害事象の概要：海外第II相試験 000009（安全性解析対象集団） 32
表 2.7.4.2-5　有害事象の概要：海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団） 33
表 2.7.4.2-6　有害事象の概要：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 2（安全性解析対象集団） 33
表 2.7.4.2-7　有害事象の概要：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 3（安全性解析対象集団） 34
表 2.7.4.2-8　有害事象の概要：海外第I相試験 CS01（安全性解析対象集団） 34
表 2.7.4.2-9　有害事象の概要：海外第I相試験 CS02（安全性解析対象集団） 34
表 2.7.4.2-10　有害事象の概要：海外第I相試験 000020（安全性解析対象集団） 35
表 2.7.4.2-11　有害事象：国内第I相試験 CS03[a]（安全性解析対象集団） 36
表 2.7.4.2-12　発現割合 5%以上の有害事象：国内第II相試験 000124（安全性解析対象集団） 37
表 2.7.4.2-13　発現割合 2%以上の有害事象：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団） 39

表 2.7.4.2-14　発現割合 4%以上の有害事象：海外第II相試験 000009（安全性解析対象集団）.....41
表 2.7.4.2-15　発現割合 2%以上の有害事象：海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....43
表 2.7.4.2-16　発現割合 2%以上の有害事象：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 （安全性解析対象集団）.....45
表 2.7.4.2-17　発現割合 2%以上の有害事象：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 3 （安全性解析対象集団）.....46
表 2.7.4.2-18　発現割合 2%以上の有害事象：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 （安全性解析対象集団：投与量 6～12 µg/日）.....48
表 2.7.4.2-19　発現割合 5%以上の有害事象：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 3 （安全性解析対象集団：投与量 6～12 µg/日）.....49
表 2.7.4.2-20　有害事象の重症度：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....50
表 2.7.4.2-21　有害事象の重症度：海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....51
表 2.7.4.2-22　2 例以上（0.3%以上）に発現した重度の有害事象： 海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....52
表 2.7.4.2-23　有害事象の重症度：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....53
表 2.7.4.2-24　重度の有害事象：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....54
表 2.7.4.2-25　有害事象の重症度：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....55
表 2.7.4.2-26　重度の有害事象：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....56
表 2.7.4.2-27　副作用：国内第I相試験 CS03[a]（安全性解析対象集団）.....57
表 2.7.4.2-28　副作用：国内第II相試験 000124（安全性解析対象集団）.....58
表 2.7.4.2-29　副作用：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....59
表 2.7.4.2-30　副作用：海外第II相試験 000009（安全性解析対象集団）.....60
表 2.7.4.2-31　発現割合 1%以上の副作用：海外第III相試験 ESTHER-1 COS 周期 1 （安全性解析対象集団）.....61
表 2.7.4.2-32　発現割合 1%以上の副作用：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 （安全性解析対象集団）.....62
表 2.7.4.2-33　発現割合 1%以上の副作用：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 3 （安全性解析対象集団）.....62
表 2.7.4.2-34　発現割合 0.1%以上の副作用：海外第III相試験 ESTHER-1、ESTHER-2 COS 周期 1～3（安全性解析対象集団）.....64
表 2.7.4.2-35　副作用：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 （安全性解析対象集団：投与量 6～12 µg/日）.....65
表 2.7.4.2-36　副作用：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 3 （安全性解析対象集団：投与量 6～12 µg/日）.....65
表 2.7.4.2-37　重篤な有害事象の要約：国内第II相試験 000124（安全性解析対象集団）.....66
表 2.7.4.2-38　重篤な有害事象：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....67
表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象一覧：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....67
表 2.7.4.2-40　重篤な有害事象：海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....69
表 2.7.4.2-41　重篤な有害事象：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....70
表 2.7.4.2-42　重篤な有害事象：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....71
表 2.7.4.2-43　中止に至った有害事象：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....72
表 2.7.4.2-44　中止に至った有害事象：海外第III相試験 ESTHER- 1 （安全性解析対象集団）.....74
表 2.7.4.2-45　中止に至った有害事象：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....75
表 2.7.4.2-46　中止に至った有害事象：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....76

表 2.7.4.2-47　卵巣過剰刺激症候群の Golan 分類 76
表 2.7.4.2-48　早期発症型卵巣過剰刺激症候群：国内第II相試験 000124（安全性解析対象集団） 78
表 2.7.4.2-49　晩期発症型卵巣過剰刺激症候群：国内第II相試験 000124（安全性解析対象集団） 78
表 2.7.4.2-50　早期発症型卵巣過剰刺激症候群：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団） 79
表 2.7.4.2-51　AMH 層別早期発症型卵巣過剰刺激症候群：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団） 80
表 2.7.4.2-52　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（安全性解析対象集団） 80
表 2.7.4.2-53　早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入の発現割合の比較：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団） 81
表 2.7.4.2-54　晩期発症型卵巣過剰刺激症候群：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団） 84
表 2.7.4.2-55　卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団） 85
表 2.7.4.2-56　AMH 層別卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団） 85
表 2.7.4.2-57　卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群への予防的介入：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団） 86
表 2.7.4.2-58　早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び予防的介入：海外第II相試験 000009 （安全性解析対象集団） 89
表 2.7.4.2-59　晩期発症型卵巣過剰刺激症候群：海外第II相試験 000009（安全性解析対象集団） 90
表 2.7.4.2-60　早期発症型卵巣過剰刺激症候群：海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団） 91
表 2.7.4.2-61　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-1（mITT 解析対象集団） 91
表 2.7.4.2-62　早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入の発現割合の比較：海外第III相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団） 92
表 2.7.4.2-63　晩期発症型卵巣過剰刺激症候群：海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団） 95
表 2.7.4.2-64　卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）：海外第III相試験 ESTHER-1 （安全性解析対象集団） 95
表 2.7.4.2-65　卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）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-1（安全性解析対象集団） 96
表 2.7.4.2-66　早期発症型卵巣過剰刺激症候群：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 及び 3（安全性解析対象集団） 98
表 2.7.4.2-67　早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入を行った被験者の割合：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 及び 3（安全性解析対象集団） 99
表 2.7.4.2-68　晩期発症型卵巣過剰刺激症候群：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 及び 3（安全性解析対象集団） 100
表 2.7.4.2-69　卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 及び 3（安全性解析対象集団） 101
表 2.7.4.2-70　卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び／又は予防的介入を行った被験者の割合：海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 及び 3（安全性解析対象集団） 102
表 2.7.4.2-71　早期妊娠損失率：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団） 103
表 2.7.4.2-72　早期妊娠損失の種類：国内第III相試験 000273 （安全性解析対象集団） 104
表 2.7.4.2-73　早期妊娠損失率：海外第III相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2（安全性解析対象集団） 104

表 2.7.4.2-74 早期妊娠損失の分布：海外第III相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2（安全性解析対象集団）.....105
表 2.7.4.2-75 後期妊娠損失率（被験者数に基づく）：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....106
表 2.7.4.2-76 後期妊娠損失率（被験者数に基づく）：海外第III相試験 ESTHER-1、ESTHER-2（安全性解析対象集団）.....107
表 2.7.4.2-77 後期妊娠損失の種類（胎児／新生児数に基づく）：海外第III相試験 ESTHER-1、ESTHER-2（安全性解析対象集団）.....107
表 2.7.4.2-78 本剤の個別化用量 6 μg/日未満と算出された被験者における有害事象の概要：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....109
表 2.7.4.2-79 本剤の個別化用量 6 μg/日未満と算出された被験者における有害事象：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....110
表 2.7.4.2-80 本剤の個別化用量 6 μg/日未満と算出された被験者における副作用：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....111
表 2.7.4.2-81 本剤の個別化用量 6 μg/日未満と算出された被験者における卵巣過剰刺激症候群及び予防的介入：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....112
表 2.7.4.2-82 本剤の個別化用量 6 μg/日未満と算出された被験者における全ての卵巣過剰刺激症候群及び予防的介入：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....113
表 2.7.4.2-83 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）.....114
表 2.7.4.2-84 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）.....117
表 2.7.4.4-1 注射部位反応（件数）：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....121
表 2.7.4.4-2 注射部位反応（件数）：海外第III相試験 ESTHER-1、ESTHER-2 （安全性解析対象集団）.....123
表 2.7.4.4-3 抗 FSH 抗体を発現した被験者の割合（既存及び投与誘導）： 海外第III相試験 ESTHER-1、ESTHER-2（安全性解析対象集団）.....128
表 2.7.4.4-4 抗 FSH 抗体力価（既存及び投与により発現）：海外第III相試験 ESTHER-1、ESTHER-2 （安全性解析対象集団）.....130
表 2.7.4.4-5 投与により抗 FSH 抗体を発現した被験者の抗体評価： 海外第III相試験 ESTHER-1、ESTHER-2（安全性解析対象集団）.....130
表 2.7.4.4-6 投与により発現した抗 FSH 抗体の中和活性：海外第III相試験 ESTHER-1、ESTHER-2 （安全性解析対象集団）.....131
表 2.7.4.5-1 新生児の健康状態（COS 周期）：国内試験及び海外試験.....132
表 2.7.4.5-2 新生児の健康状態（凍結胚移植周期）：海外試験.....132
表 2.7.4.5-3 新生児の死亡及び重篤な有害事象（COS 周期）：国内試験及び海外試験.....133
表 2.7.4.5-4 新生児の死亡及び重篤な有害事象（凍結胚移植周期）：海外試験.....133
表 2.7.4.5-5 新生児及び胎児の重篤な有害事象：国内第II相試験 000124、国内第III相試験 000273.....135
表 2.7.4.5-6 重大な先天異常：国内及海外試験の胎児／新生児（COS 周期）.....138
表 2.7.4.5-7 軽微な先天異常：国内及び海外試験の胎児／新生児（COS 周期）.....139
表 2.7.4.5-8 先天異常：海外試験の胎児／新生児（凍結胚移植周期）.....140
表 2.7.4.5-9 在胎期間及び出生時体重：国内及び海外試験（COS 周期）.....141
表 2.7.4.5-10 在胎期間及び出生時体重：海外試験（凍結胚移植周期）.....141
表 2.7.4.6-1 年齢別卵巣過剰刺激症候群の発現割合： 国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）、海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....142

表 2.7.4.6-2　年齢別早期妊娠損失率：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）、海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....143
表 2.7.4.6-3　市販後の経験で報告された重篤な有害事象.....144
表 2.7.4.7-1　有害事象の発現割合：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....145
表 2.7.4.7-2　有害事象の発現割合：海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....148
表 2.7.4.7-3　有害事象の発現割合：海外第III相試験 ESTHER-2（安全性解析対象集団）.....156
表 2.7.4.7-4　副作用の発現割合：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....164
表 2.7.4.7-5　副作用の発現割合：海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....165
表 2.7.4.7-6　副作用の発現割合：海外第III相試験 ESTHER-2（安全性解析対象集団）.....167
表 2.7.4.7-7　有害事象の発現割合（本剤群 6～12 μg/日）：海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....169
表 2.7.4.7-8　有害事象の発現割合（本剤群 6～12 μg/日）：海外第III相試験 ESTHER-2（安全性解析対象集団）.....176
表 2.7.4.7-9　副作用の発現割合（COS 周期）：海外第III相試験 ESTHER-1、ESTHER-2（安全性解析対象集団）.....181
表 2.7.4.7-10　副作用の発現割合（本剤群 6～12 μg/日）：海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....183
表 2.7.4.7-11　副作用の発現割合（本剤群 6～12 μg/日）：海外第III相試験 ESTHER-2（安全性解析対象集団）.....185
表 2.7.4.7-12　重篤な有害事象：海外第II相試験 000009、海外第III相試験 ESTHER-1、ESTHER-2（安全性解析対象集団）.....187
表 2.7.4.7-13　早期妊娠損失の発現割合（COS 周期及び凍結胚移植周期）：海外第II相試験 000009（安全性解析対象集団）.....198
表 2.7.4.7-14　有害事象の概要（本剤の個別化用量を 6 μg/日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）.....200
表 2.7.4.7-15　有害事象の発現割合（本剤の個別化用量を 6 μg/日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）.....201
表 2.7.4.7-16　副作用の発現割合（本剤の個別化用量を 6 μg/日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）.....202
表 2.7.4.7-17　重篤な有害事象の発現割合（本剤の個別化用量を 6 μg/日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）.....203
表 2.7.4.7-18　中止に至った有害事象の発現割合（本剤の個別化用量を 6 μg/日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）.....204
表 2.7.4.7-19　早期発症型卵巣過剰刺激症候群（本剤の個別化用量を 6 μg/日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）.....205
表 2.7.4.7-20　晩期発症型卵巣過剰刺激症候群（本剤の個別化用量を 6 μg/日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）.....206
表 2.7.4.7-21　卵巣過剰刺激症候群及び予防的介入（本剤の個別化用量を 6 μg/日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）.....207
表 2.7.4.7-22　多胎妊娠（凍結胚移植周期）：海外第III相試験 ESTHER-1、ESTHER-2（安全性解析対象集団）.....208
表 2.7.4.7-23　重篤な有害事象（COS 周期の胎児／新生児）：海外第II相試験 000009、海外第III相試験 ESTHER-1、ESTHER-2（安全性解析対象集団）.....209
表 2.7.4.7-24　重篤な有害事象（凍結胚移植周期：胎児／新生児）：海外第II相試験 000009、海外第III相試験 ESTHER-1、ESTHER-2（安全性解析対象集団）.....255

表 2.7.4.7-25　在胎期間及び体重（COS 周期：日本人新生児）：国内第II相試験 000124（安全性解析対象集団）.....269
表 2.7.4.7-26　在胎期間及び体重（COS 周期、凍結胚移植周期：非日本人新生児）：海外第II相試験 000009（安全性解析対象集団）.....270
表 2.7.4.7-27　年齢別有害事象の発現割合：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....272
表 2.7.4.7-28　年齢別有害事象の発現割合：海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....279
表 2.7.4.7-29　本剤の曝露量：海外第II相試験 000009、海外第III相試験 ESTHER-1、ESTHER-2（安全性解析対象集団）.....295

図の目次

図 2.7.4.2-1　血清 AMH 値別早期発症型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）.....82
図 2.7.4.2-2　血清 AMH 値別中等度／重度の早期発症型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）.....82
図 2.7.4.2-3　血清 AMH 値別早期発症型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リスク推定値：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....83
図 2.7.4.2-4　血清 AMH 値別中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入のリスク推定値：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....83
図 2.7.4.2-5　血清 AMH 値別卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）のリスク推定値：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....87
図 2.7.4.2-6　血清 AMH 値別中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）のリスク推定値：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....87
図 2.7.4.2-7　血清 AMH 値別卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び／又は予防的介入のリスク推定値：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....88
図 2.7.4.2-8　血清 AMH 値別中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び／又は予防的介入のリスク推定値：国内第III相試験 000273（安全性解析対象集団）.....88
図 2.7.4.2-9　血清 AMH 値別早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入のリスク推定値： 海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....93
図 2.7.4.2-10　血清 AMH 値別早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入のリスク推定値： 海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....93
図 2.7.4.2-11　血清 AMH 値別中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入のリスク推定値：海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....94
図 2.7.4.2-12　血清 AMH 値別卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入のリスク推定値：海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....97
図 2.7.4.2-13　血清 AMH 値別中等度／重度卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入のリスク推定値：海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....97
図 2.7.4.4-1　抗 FSH 抗体を発現した被験者の概略：海外第III相試験 ESTHER-1、ESTHER-2.....129
図 2.7.4.7-1　血清 AMH 値別卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び／又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入のリスク推定値：海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....296
図 2.7.4.7-2　血清 AMH 値別中等度／重度卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び／又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入のリスク推定値：海外第III相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）.....297

略号

略語	英語表記	日本語表記
AMH	anti-Müllerian hormone	抗ミュラー管ホルモン
ART	assisted reproductive technologies	生殖補助医療
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
COS	controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
ECG	electrocardiogram	心電図
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
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GCU	growing care unit	継続保育室
GnRH	gonadotropin-releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision	疾病及び関連保健問題の国際統計分類改訂第 10 版
ICSI	intracytoplasmic sperm injection	卵細胞質内精子注入法
IMP	investigational medicinal product	治験薬
IV	intravenous	静脈内投与
IVF	*in vitro* fertilisation	体外受精
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
max	maximum	最大値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
min	minimum	最小値
mITT	modified intention-to-treat	Modified ITT 解析対象集団
NCU	neonatal care unit	新生児治療室
NICU	neonatal intensive care unit	新生児集中治療室
OHSS	ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
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
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SC	subcutaneous	皮下投与
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

FE 999049（以下、本剤）の安全性は、日本人及び白人健康女性を対象とした単回投与第 I 相試験 CS03、体外受精（IVF）/卵細胞質内精子注入法（ICSI）のために調節卵巣刺激を受ける日本人女性を対象とした国内第Ⅱ相 000124 及び第Ⅲ相試験 000273、IVF/ICSI のために調節卵巣刺激を受ける非日本人女性を対象とした海外第Ⅱ相 000009 及び第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の 2 試験を評価試験とし、非日本人の健康女性を対象とした海外第 I 相試験 CS01、CS02、000020 を参考試験として、個々の試験成績から評価した。

国内試験（評価資料）

国内第 I 相試験 CS03 は、プラセボ対照、群内無作為化、用量漸増、二重盲検試験であり、日本人及び白人の健康女性を対象に、本剤 4 用量（75、150、225 及び 450 IU）又はプラセボを単回皮下投与し、薬物動態、安全性及び忍容性を評価した［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1］。

国内第Ⅱ相試験 000124 は、実薬対照、無作為化、評価者盲検、用量反応試験であり、日本人の IVF/ICSI を受ける女性を対象に、本剤 3 用量（6、9 及び 12 µg/日の固定用量）又はフォリスチム（150 IU/日）を最長 16 日間皮下投与し、用量反応性、有効性及び安全性を評価した［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1］。

国内第Ⅲ相試験 000273 は、実薬対照、無作為化、評価者盲検試験であり、日本人の IVF/ICSI を受ける女性を対象に、本剤の体重及び血清 AMH 値に基づく個別化用量（6～12 µg/日の固定用量）又はフォリスチム（開始用量 150 IU/日を 5 日間投与、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 75 IU 単位で用量調節、最高用量 375 IU/日）を最長 20 日間皮下投与し、有効性及び安全性を評価した。本試験では、採卵数を主要評価項目としてフォリスチムに対する本剤の非劣性を検証した［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1］。

海外試験（評価資料）

海外第Ⅱ相試験 000009 は、実薬対照、無作為化、評価者盲検、用量反応試験であり、非日本人の IVF/ICSI を受ける女性を対象に、本剤 5 用量（5.2、6.9、8.6、10.3 及び 12.1 µg/日の固定用量）又はゴナールエフ 150 IU/日（11 µg/日）を最長 16 日間皮下投与し、用量反応性、有効性及び安全性を評価した［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3］。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 は、実薬対照、無作為化、評価者盲検試験であり、非日本人の IVF/ICSI を受ける女性を対象に、本剤の体重及び血清 AMH 値に基づく個別化用量（最高用量 12 µg/日、刺激期間中は固定用量）又はゴナールエフ（開始用量 150 IU/日を 5 日間投与、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 75 IU 単位で調節、最高用量 450 IU/日）を最長 20 日間皮下投与し、有効性及び安全性を評価した。本試験では、継続妊娠率及び継続着床率を主要評価項目としてゴナールエフに対する本剤の非劣性を検証した［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2］。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 は、実薬対照、無作為化、評価者盲検試験であり、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）で継続妊娠に至らなかった被験者を対象に最大 2 回まで COS 周期を追加し、有効性、安全性及び免疫原性を評価した。被験者は海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 と同じ薬剤（本剤又はゴナールエフ）が投与され、本剤群では、調節卵巣刺激法 2 周期目（以下、COS 周期 2）で 1 日最高用量 18 μg/日まで、調節卵巣刺激法 3 周期目（以下、COS 周期 3）で 1 日最高用量 24 μg/日まで増量して投与した［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3］。

海外試験（参考資料）

海外第 I 相試験 CS01 は、プラセボ対照、無作為化、用量漸増、二重盲検試験であり、非日本人の健康女性を対象に、本剤 5 用量（37.5、75、150、225 及び 450 IU）又はプラセボを単回皮下投与し、薬物動態、安全性及び忍容性を評価した［CS01 試験：添付資料 5.3.3.1-2］。

海外第 I 相試験 CS02 は、実薬対照、無作為化、並行群間、二重盲検試験であり、非日本人の健康女性を対象に、本剤 225 IU 又はゴナールエフ 225 IU を 7 日間反復皮下投与し、薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性、並びに免疫原性を評価した［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1］。

海外第 I 相試験 000020 では、非日本人の健康女性を対象に、本剤 225 IU を静脈内投与、又はゴナールエフ 225 IU を静脈内投与し、その約 2 週後に同一薬剤 450 IU を皮下投与し、絶対バイオアベイラビリティを評価した［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1］。

本剤の安全性の評価の対象とした試験一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。試験デザインの詳細は［2.7.2 臨床薬理の概要］、［2.7.3 臨床的有効性の概要］及び［2.7.6 個々の試験のまとめ］に示す。

表 2.7.4.1-1　安全性の評価に用いた臨床試験一覧

区分	相	試験 ID	試験デザイン	投与群	被験者数	対象
国内試験						
評価	1	CS03a (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	群内無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 用量漸増	FE 999049: 75, 150, 225, 450 IU SC プラセボ SC	計: 39 FE 999049: 29（日本人 23, 白人 6）	日本人及び白人の健康女性, 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	無作為化, 評価者盲検, 実薬対照, 並行群間, 多施設共同	FE 999049: 6, 9, 12 µg SC フォリスチム: 150 IU SC 刺激期間は固定用量投与	計: 158 FE 999049: 117	日本人の IVF/ICSI 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	無作為化, 評価者盲検, 実薬対照, 並行群間, 多施設共同	FE 999049: 血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量（6-12 µg/日 SC）; 刺激期間は固定用量投与 フォリスチム:150 IU SC; 開始 5 日間は固定用量、以降は反応に応じて調節して投与	計: 347 FE 999049: 170	日本人の IVF/ICSI を受ける女性, 20-40 歳
海外試験						
参考	1	CS01 (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	群内無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 用量漸増	FE 999049: 37.5, 75, 150, 225, 450 IU SC プラセボ SC	計: 40 FE 999049: 30	健康女性, 21-35 歳
参考	1	CS02 (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	無作為化, 二重盲検, 実薬対照,並行群間	FE 999049: 225 IU SC ゴナールエフ: 225 IU SC （7 日間投与）	計: 49 FE 999049: 24	健康女性, 21-39 歳
参考	1	000020 (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	無作為化, 非盲検, 実薬対照,並行群間, 群内クロスオーバー	FE 999049: 225 IU IV 及び 450 IU SC ゴナールエフ: 225 IU IV 及び 450 IU SC	計: 50 FE 999049: 25	健康女性, 21-35 歳

区分	相	試験 ID	試験デザイン	投与群	被験者数	対象
評価	2	000009 (非日本人を対象とした用量反応性) 5.3.4.2-3	無作為化, 評価者盲検, 実薬対照, 並行群間, 多施設共同, 国際共同	FE 999049: 5.2 µg, 6.9 µg, 8.6 µg, 10.3 µg or 12.1 µg SC ゴナールエフ: 150 IU SC 刺激期間は固定用量投与	計: 265 FE 999049: 222	IVF/ICSI を受ける女性, 18-37 歳
評価	3	ESTHER-1, 000004 (非日本人を対象とした有効性及び安全性) 5.3.5.1 -2	無作為化, 評価者盲検, 実薬対照, 並行群間, 多施設共同, 国際共同	FE 999049: AMH 値及び体重に基づく個別化用量（最大 12 µg/日 SC）; 刺激期間は固定用量投与 ゴナールエフ: 150 IU SC; 開始 5 日間は固定用量、以降は反応に応じて調節して投与	COS 周期 1 計: 1326 FE 999049: 665	IVF/ICSI を受ける女性, 18-40 歳
評価	3	ESTHER-2, 000071 (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	評価者盲検, 実薬対照, 並行群間, 多施設共同, 国際共同	FE 999049: ESTHER-1 の COS 周期の卵巣反応に基づく個別化用量（COS 周期 2：最高用量 18 µg/日 SC, COS 周期 3：最高用量 24 µg/日）; 刺激期間は固定用量投与 ゴナールエフ: ESTHER-1 の COS 周期の卵巣反応に基づく; 開始 5 日間は固定用量、以降は反応に応じて調節して投与	COS 周期 2 計: 513 FE 999049: 252 COS 周期 3 計: 188 FE 999049: 95	IVF/ICSI を受ける女性, ESTHER-1 の無作為化時点 18-40 歳, ESTHER-1 で妊娠継続していない

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

a：CS03 試験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、国内試験に含めた。

2.7.4.1.1.2　　安全性の評価方法

安全性評価

各試験で評価した安全性評価項目の概要を表 2.7.4.1-2 に示す。評価試験の安全性は、被験者に認められた有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見、婦人科検査等により評価した。また、新生児の健康状態についても情報を収集し評価した。

表 2.7.4.1-2　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

安全性情報の収集

有害事象

有害事象は、治験に参加している被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事で、被験者に認められた有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体的所見、婦人科検査の評価により収集した。

治験担当医師が、同意取得から試験終了時（国内第Ⅱ相試験 000124、第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅱ相試験 000009 では、胚移植後 5～6 週の臨床妊娠を評価する来院、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）までの試験期間を通じて、被験者の状態を観察し、有害事象名、発現日、発現時間（可能な場合）、重症度、治験薬との因果関係、治験薬に関する処置、転帰日・時間及び転帰、重篤性について記録した。

全ての有害事象は、フェリング社の Global Pharmacovigilance 部門が各試験開始時点の最新の国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化し、日本語への読み替えは MedDRA/J version 22.1 を用いた。本 CTD で使用する有害事象の器官分類には MedDRA 器官別大分類（SOC）を用い、有害事象名は基本語（PT）を用いて集計した。

有害事象の重症度は、重度（仕事や日常生活が行えない：耐え難い）、中等度（日常生活に影響を及ぼす事象：支障がある）、軽度（徴候又は症状が認められるが、日常生活に支障がない）で治験担当医師が評価した。

治験薬との因果関係の判定[I]は治験担当医師が行い、「否定できる（No reasonable possibility）」、「否定できない（Reasonable possibility）」の 2 段階で判定し、「否定できない」と判定された事象を副作用として集計した。なお、国内第Ⅰ相試験 CS03、海外第Ⅰ相試験 CS01 及び CS02 における治験薬との因果関係は、「あり（probable）」、「可能性あり（possible）」「多分なし（unlikely）」、「なし（unrelated）」の 4 段階で評価し、「あり」及び「可能性あり」と判定された事象を副作用として評価した。

被験者に同じ有害事象が複数回発現し、その間に有害事象が回復していた場合には、別個の有害事象として記録した。同じ有害事象が異なる重症度で発現した場合、最も重い重症度及び最も長い期間を記録した。なお、例外として、治験薬投与前に発現した有害事象が、投与期間中に重症度が悪化した場合は、2 件の有害事象として記録した。1 件目の有害事象の転帰は未回復とし、重症度が悪化した日時を転帰日及び転帰時刻とした。2 件目の有害事象は重症度が悪化した日時を発現日及び発現時刻とした。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は、以下に該当する試験に参加している被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事とした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの

[I] 国内第Ⅰ相試験 CS03 における治験薬の因果関係は、海外第Ⅰ相試験 CS01 及び CS02 と同様の方法で判定した。海外第Ⅰ相試験 000020 は、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験と同様の方法で判定した。

- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- その他医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

注目すべき有害事象

調節卵巣刺激に関連して特に注目すべき有害事象は卵巣過剰刺激症候群と妊娠損失である。被験者の卵巣過剰刺激症候群の徴候及び症状に基づき、Golan 分類(1)を用いて卵巣過剰刺激症候群を系統的に分類した。Golan 分類はグレード 1～5 で判定し、グレード 1 及び 2 は軽度、グレード 3 は中等度、グレード 4 及び 5 は重度に分類される。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。卵巣過剰刺激症候群については、2.7.4.2.1.8 卵巣過剰刺激症候群の解析に詳述した。

継続妊娠前（妊娠第 1 期）に生じた妊娠損失を早期妊娠損失、継続妊娠後（妊娠第 2 及び 3 期又は分娩時）に生じた妊娠損失を後期妊娠損失とした。妊娠損失については、2.7.4.2.1.9 妊娠損失に詳述した

その他の安全性評価

身体的検査では外観、中枢及び末梢神経系、頭頸部（耳、目、鼻、口、咽喉等）、呼吸器系、心血管系、胃腸系、リンパ系、泌尿器系、筋骨格系及び皮膚を評価した。婦人科検査では乳房、外生殖器、腟、子宮頸部、子宮体部、卵巣、卵管を評価した。バイタルサインは、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数を評価した。第 I 相試験では心電図検査を実施した。臨床検査は、全試験で血液生化学及び血液学的検査を実施し、第 I 相試験では尿検査も実施した。血液生化学及び血液学的検査は中央検査機関で測定し、尿検査は試験紙法を用いて実施医療機関で評価した。

全臨床試験で治験薬投与後の局所忍容性を評価した。IVF/ICSI を受ける女性を対象とした国内並びに海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、毎回の投与直後、30 分後及び 24 時間後に、被験者が注射部位の発赤、疼痛、そう痒、腫脹、内出血の重症度（なし、軽度、中等度、重度）を評価し、日誌に記録した。治験薬投与後の注射部位反応は、治験薬の投与中止、追加検査、注射部位反応の処置など、積極的な管理が必要な場合にのみ、有害事象として報告した。

投薬過誤及びペン型注入器の不具合についても記録した。

全ての第 I 相試験、国内第Ⅱ相試験、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、抗 FSH 抗体に関する免疫原性を評価した。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では特に COS 周期の反復後の免疫原性を評価した。当該試験では海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で実施した 1 回目の COS 周期後に最大 2 回の COS 周期を追加しており、本剤又はゴナールエフによる治療周期を反復した被験者における抗 FSH 抗体に関する情報を取得した。免疫原性評価の結果は［添付資料：5.3.5.3-2］に示す。

また、多胎妊娠は新生児の健康状態と関連し、生殖補助医療に伴う一般的な懸念事項であるため、IVF/ICSI を受ける女性を対象とした全ての第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で多胎妊娠を評価した。

妊娠追跡調査

IVF/ICSI を受ける女性を対象とした全ての第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、妊娠の転帰及び新生児の健康状態に関する情報を収集するため、分娩時まで妊娠追跡調査を行った。新生児の出生時の健康に関する情報を収集し、国内第Ⅱ相試験 000124、国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では出生後 4 週目の情報も収集した。さらに、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、試験中の調節卵巣刺激後に採取し凍結保存した胚盤胞による妊娠追跡調査も実施した。

妊娠追跡調査期間の重篤な有害事象は、基本的に以下のとおりとした。

- 妊娠又は分娩に関連した母親の死亡
- 新生児の死亡
- 死産
- 新生児集中治療室（NICU）への新生児入院、新生児治療室（NCU）又は（新生児）回復治療室（GCU）への新生児入院
- 先天異常又は出生異常

先天異常は、MedDRA 及び疾病及び関連保健問題の国際統計分類改訂第 10 版（ICD-10）の双方を用いてコード化した。また、欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン(2)に従って、重大な先天異常又は軽微な先天異常に分類した。また、妊娠期間及び出生時の体重も収集した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で実施した妊娠追跡調査は全て完了した。

2.7.4.1.1.3　　安全性モニタリング体制

フェリング社の手順に従って、安全性評価委員会が本剤の臨床開発プログラムから得られた安全性データを継続的に評価した。さらに、国内第Ⅱ相試験 000124 及び海外第Ⅱ相試験 000009 では試験固有のデータモニタリング委員会を設置した。本剤の臨床試験において、安全性評価委員会又はデータモニタリング委員会から、臨床試験のデザイン又は実施に対する変更の勧告、被験者に対する治験薬割付の盲検解除の要請、及び新たに特定された安全性シグナルの報告はなかった。

2.7.4.1.1.4　　安全性データの提示

本臨床的安全性の概要では、本剤の安全性情報を以下のとおり試験別に提示した。

- 国内試験
  - 健康女性を対象とした第Ⅰ相試験 CS03（評価資料）
  - IVF/ICSI を受ける女性を対象に本剤の用量反応性を検討した第Ⅱ相試験 000124（評価資料）
  - IVF/ICSI を受ける女性を対象に本剤の個別化用量を検討した第Ⅲ相試験 000273（評価資料）
- 海外試験
  - IVF/ICSI を受ける女性を対象に本剤の用量反応性を検討した第Ⅱ相試験 000009（評価資料）
  - IVF/ICSI を受ける女性を対象に本剤の個別化用量を検討した第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2（評価資料）
  - 健康女性を対象とした第Ⅰ相試験 CS01、CS02、000020（参考資料）

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の調節卵巣刺激周期（COS 周期）1 回目を終了した被験者のうち、さらに最大 2 回の COS 周期（COS 周期 2、COS 周期 3）を受ける被験者を組入れた試験であることから、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 を併記して安全性情報を提示した。

2.7.4.1.1.5　安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は、無作為割付けされ、かつ、治験薬を投与された被験者集団と定義し、実際に投与された薬剤に基づき解析した。海外第Ⅲ相試験では mITT 解析対象集団に基づき卵巣過剰刺激症候群を解析した（卵巣過剰刺激症候群は 2.7.4.2.1.8 卵巣過剰刺激症候群の解析に詳述）が、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 ともに mITT 解析対象集団と安全性解析対象集団の被験者は同一であった。

2.7.4.1.1.6　部分集団解析

部分集団における安全性を評価するため、卵巣過剰刺激症候群及び早期妊娠損失について、年齢別の（35 歳未満及び 35 歳以上）部分集団解析を実施した。内因性因子が安全性に及ぼす影響について、2.7.4.6.1 内因性要因に示した。

2.7.4.1.1.7　併合解析

本剤の安全性評価に際し、以下の理由から、併合解析は実施しなかった。

- 本剤の用法・用量の違い

国内及び海外第Ⅱ相試験では、被験者を本剤の固定用量群に無作為割付けして投与したが、国内及び海外第Ⅲ相試験では、本剤群に無作為割付けされた被験者に、血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量を投与したため、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析は実施しなかった。

- 国内試験及び海外試験における有害事象の発現状況の違い

FE 999049 の注目すべき有害事象である卵巣過剰刺激症候群（2.7.4.2.1.8 卵巣過剰刺激症候群の解析）など、一部の有害事象において、日本人及び非日本人での発現割合が異なる結果となっており、統合することにより差が不明瞭になるよりは、国内試験と海外試験を比較検討することが適切と考え、併合解析は実施しなかった。安全性プロファイルについての国内第III相試験と海外第III相試験を比較した結果を 2.7.4.2.4 国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の有害事象の比較に示す。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

治験薬を投与された被験者数

治験薬を投与された被験者数を表 2.7.4.1-3 に示した。

本剤の安全性を評価した臨床試験 9 試験において治験薬を投与された被験者は 2274 例であり、そのうち本剤を投与された被験者は 1282 例であった。日本人の IVF/ICSI を受ける女性は 505 例であった。

本剤を投与された日本人被験者は 310 例であり、その内訳は、国内第Ⅰ相試験 CS03 の 23 例、国内第Ⅱ相試験 000124 の 117 例、国内第Ⅲ相試験 000273 の 170 例であった。国内第Ⅱ相試験 000124 及び国内第Ⅲ相試験 000273 でフォリスチムを投与された被験者はそれぞれ 41 例及び 177 例であった。

本剤を投与された非日本人被験者は 972 例であり、その内訳は、海外第Ⅰ相試験 CS01、CS02、000020 でそれぞれ 30 例、24 例、25 例、国内第Ⅰ相試験 CS03 の非日本人被験者 6 例、海外第Ⅱ相試験 000009 で 222 例、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で 665 例であった。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 試験（COS 周期 1）で本剤を投与された 665 例のうち、ESTHER-2 試験の COS 周期 2 に 252 例、COS 周期 3 に 95 例が移行した（1012 周期）。海外第Ⅱ相試験 000009 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 でゴナールエフを投与された被験者はそれぞれ 43 例及び 661 例（1015 周期）であった。

表 2.7.4.1-3　治験薬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
総 IVF/ICSI を受ける女性 (日本人 第Ⅱ相及び第Ⅲ相)	287	218	0	0	505
総 IVF/ICSI を受ける女性 (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 COS 周期 2 及び 3 の被験者は、ESTHER-1 試験の 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（IVF/ICSI）を受ける女性である。
［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

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験及び対照薬の選定

国内第Ⅱ相試験 000124 及び国内第Ⅲ相試験 000273 では、対照薬としてフォリスチムを選定した。フォリスチムは当該 2 試験の計画時に「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を効能・効果として、

国内で唯一承認されていた遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（rFSH）製剤であることから、対照薬として選定した。なお、現在、本効能・効果で承認されている rFSH 製剤はゴナールエフであり、フォリスチムは販売されていない。

海外第Ⅱ相試験 000009、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では、対照薬としてゴナールエフ(3)を選定した。当該 3 試験を実施した国では、ゴナールエフ、PUREGON／フォリスチムが本効能・効果で承認されている rFSH 製剤であった。当該試験の実施を計画した欧州の主な地域における市場シェアを考慮し、ゴナールエフを対照薬として選定した。

投与経路

国内試験及び海外試験の全被験者に対し、治験薬（本剤、フォリスチム、ゴナールエフ又はプラセボ）を皮下投与した。また、絶対バイオアベイラビリティを評価した海外第Ⅰ相試験 000020 では、健康女性 50 例に対し、本剤（25 例）又はゴナールエフ（25 例）を静脈内投与した。

曝露期間

国内第Ⅰ相試験 CS03、海外第Ⅰ相試験 2 試験（CS01、000020）は単回投与であった。

海外第Ⅰ相試験 CS02 では本剤の投与期間は 7 日間であった。

国内第Ⅱ相試験 000124 の両群の平均投与期間（刺激期間）は 9～10 日間、海外第Ⅱ相試験 000009 の両群の平均投与期間（刺激期間）は 8～10 日間であった。いずれの試験も規定の最長投与期間は 16 日間であった。本剤群は、いずれの試験においても用量の増加に伴い投与期間が短縮した。

本剤の平均投与期間（刺激期間）は、国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 並びに ESTHER-2 のいずれの COS 周期も 9 日間であった。いずれの試験も規定の最長投与期間は 20 日間であった。

投与用医療機器（シリンジ及びペン型注入器）

国内第Ⅲ相試験 000273 では、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て投与した。充てん済みペン型注入器が利用可能となる前の海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2、国内第Ⅱ相試験 000124 では着脱可能なカートリッジを装着したペン型注入器（再利用可能ペン）を用いた。充てん済みペン型注入器と再利用可能ペンはいずれも、被験者の個別化用量に従って、0.33 µg 刻みで投与可能であった。

国内及び海外第Ⅰ相試験及び海外第Ⅱ相試験ではペン型注入器が利用できなかったため、シリンジを用いて投与した。

本剤群のゴナドトロピン投与量（ホリトロピン　デルタ）

国内第Ⅰ相試験 CS03 では、健康日本人女性に対する本剤 75～450 IU 単回皮下投与及び健康白人女性に対する本剤 450 IU 単回皮下投与について検討した。海外第Ⅰ相試験での本剤の用量は 37.5～450 IU 単回皮下投与、225 IU 単回静脈内投与、225 IU 連日 7 日間皮下投与であった（表 2.7.4.1-3）。

Steelman-Pohley *in vivo* アッセイにより算出した本剤及びゴナールエフの同一力価の用量（IU）を海外第Ⅰ相試験で投与した結果、異なる薬物動態及び薬力学が示された［3.2.P.2 Pharmaceutical Development］。したがって、Steelman-Pohley *in vivo* アッセイにより定量した力価では、本剤のヒトでの有効性を正しく反映しない可能性があると考えられ、第Ⅰ相試験以降、本剤は IU ではなく質量（μg）を単位として投与することとした。

国内第Ⅱ相試験 000124 では日本人の IVF/ICSI を受ける女性に対する本剤 6、9 及び 12 μg/日を最長 16 日間連日投与した。海外第Ⅱ相試験 000009 では本剤の 5 用量（5.2～12.1 μg/日）を最長 16 日間連日投与した[II]。いずれの試験も投与期間を通じて 1 日用量を固定した（表 2.7.4.1-3）。本剤群の平均総投与量は、国内第Ⅱ相試験 000124 では 59.0～103.4 μg、海外第Ⅱ相試験 000009 では 50～97.8 μg であった。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、本剤群の被験者に、Elecsys® AMH アッセイ（Roche Diagnostics 社）を用いて測定した血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量を投与した。血清 AMH 値が 15 pmol/L 未満の被験者に対する本剤の用量は、体重を考慮せず一律 12 μg とした。血清 AMH 値が 15 pmol/L 以上の被験者に対する本剤の用量は、被験者の体重により 0.19～0.10 μg/kg とし、さらに血清 AMH 値の値により調整した（AMH 値が高値の場合は減量）。本剤の 1 日用量は投与期間を通じて固定した。本剤の用量は、国内第Ⅱ相試験 000124 で検討した用量と同じ用量範囲で、1 日最低用量は 6 μg/日、1 日最高用量は 12 μg/日とした。また、投与期間は、最長 20 日間投与できることとした。なお、国内試験の 1 日最低用量 6 μg/日は、日本人が非日本人と比べて低体重であることを考慮して設定した。

国内第Ⅲ相試験における本剤の個別化用法・用量を表 2.7.4.1-4 に示す。

表 2.7.4.1-4　本剤の用法・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 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、無作為化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 の 12 μg を除き、全ての用量は μg/kg で表される。
1 日最低用量 6 μg/日
1 日最高用量 12 μg/日
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 5-1］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 での本剤の用量は国内第Ⅲ相試験 000273 と同一であったが、1 日最低用量 6 μg/日は設定しなかった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 において COS 周期 2 又は COS 周期 3 に移行した被験者では、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の投与群と同一とし、本剤の用量は前回の周期（ESTHER-1 試験の COS 周期 1）の卵巣反応に基づき以下の方法を用いて決定した。

卵巣反応不良（採卵数 4 個未満）又は中程度の反応（採卵数 4～7 個）の場合は、1 日用量をそれぞれ 25%又は 50%増量する、卵巣反応が目標とする反応（採卵数 8～14 個）の場合は、COS 周期 1 と同

II　海外第Ⅱ相試験の本剤の用量は、本試験で本剤投与に使用したシリンジでの投与可能量と一致している。

一の 1 日用量を用いる、卵巣反応が過剰反応（採卵数 15～19 個）又は重度の過剰反応（採卵数 20 個以上）の場合は、1 日用量をそれぞれ 20%又は 33%減量する。

全周期において、投与期間中における本剤の 1 日用量を固定した。本剤の 1 日最高用量は、ESTHER-1 試験では 12 μg/日、ESTHER-2 試験の COS 周期 2 では 18 μg/日、ESTHER-2 試験の COS 周期 3 では 24 μg/日までとした。

国内及び海外第Ⅲ相試験の用量別被験者数を表 2.7.4.1-5 に示す。

表 2.7.4.1-5　本剤の用量別被験者数（国内第Ⅲ相試験、海外第Ⅲ相試験）

	国内第Ⅲ相 000273	海外第Ⅲ相 ESTHER-1, COS 周期 1		海外第III相 ESTHER-2, COS 周期 2			海外第III相 ESTHER-2, COS 周期 3		
FE999049 投与量	6-12 μg	<6 μg	6-12 μg	<6 μg	6-12 μg	>12 μg	<6 μg	6-12 μg	>12 μg
FE 999049 を投与された被験者数	170	26	639	11	142	99	2	36	57

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 8-2］
付録表 2.7.4.7-29 から引用

本剤群の平均総投与量は、国内第Ⅲ相試験 000273 では 83.5±28.9 μg、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では 90.0±25.3 μg であった。

ゴナールエフ（ホリトロピン　アルファ）及びフォリスチム（フォリトロピンベータ）のゴナドトロピン投与量

健康女性被験者を対象とした海外第 I 相試験におけるゴナールエフの 1 日用量は、反復投与試験の CS02 試験では 225 IU、絶対バイオアベイラビリティを検討した 000020 試験では単回静脈内投与の 225 IU と単回皮下投与の 450 IU であった。

国内第Ⅱ相試験 000124 では、フォリスチムを標準薬として用い、投与期間中、1 日用量 150 IU を固定用量として投与した。海外第Ⅱ相試験 000009 では、ゴナールエフを参照薬として用い、投与期間中、1 日用量 150 IU を固定用量として投与した。国内第Ⅱ相試験 000124 のフォリスチム群の平均総投与量は 1339 IU、海外第Ⅱ相試験 000009 のゴナールエフ群の平均総投与量は 1291.4 IU（94.7 μg）であった。

国内第Ⅲ相試験 000273 ではフォリスチムを対照薬として用い、最初の 5 日間の 1 日用量を 150 IU とし、その後は被験者の反応に応じて、治験担当医師の判断により 75 IU の用量調節できることとした。フォリスチムの国内で承認された用量に基づき、1 日最低用量を 75 IU、1 日最高用量を 375 IU とした(4)。フォリスチム群の平均総投与量は 1499 IU であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 ではゴナールエフを対照薬として用い、最初の 5 日間の 1 日用量を 150 IU とし、その後は被験者の反応に応じて、治験担当医師の判断により 75 IU の用量調節できることとした。試験参加国での承認された用量に基づき、ゴナールエフの 1 日最低用量を 75 IU、1 日最高用量を 450 IU とした。ゴナールエフ群の平均総投与量は 1414 IU（103.7 μg）であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 でゴナールエフを投与された被験者は ESTHER-2 の COS 周期 2 又は COS 周期 3 に移行した場合もゴナールエフを継続投与した。COS 周期 2 及び COS 周期 3 でのゴナールエフの開始 1 日用量は ESTHER-1 試験の COS 周期 1 の卵巣反応に基づき以下の方法を用いて決定した。

卵巣反応不良（採卵数 4 個未満）又は中程度の反応（採卵数 4～7 個）の場合：その程度に応じて開始用量を 37.5 IU 又は 75 IU 増量する、卵巣反応が目標とする反応（採卵数 8～14 個）の場合：同一の開始用量を用いる、過剰反応（採卵数 15～19 個）又は重度の過剰反応（採卵数 20 個以上）の場合：その程度に応じて開始用量を 37.5 IU 又は 75 IU 減量する。

開始から 5 日間以降のゴナールエフの 1 日用量は個々の反応に応じて調節可能とした。また、3 回の COS 周期におけるゴナールエフの最大 1 日用量は全て 450 IU とした。

ゴナールエフ群の平均総投与量は、COS 周期 2 では 1660 IU（121.7 μg）、COS 周期 3 では 1810 IU（132.7 μg）であった。

2.7.4.1.3　試験対象集団の人口統計学的及び基準値の特性

2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性

2.7.4.1.3.1.1　国内試験

2.7.4.1.3.1.1.1 健康女性を対象とした国内第Ⅰ相試験 CS03

日本人と白人を対象に単回投与時の薬物動態を検討した国内第Ⅰ相試験 CS03 において、日本人健康女性 31 例の平均年齢は 27.8 歳（範囲：22.3～34.5）、白人女性 8 例の平均年齢は 26.3 歳（範囲：21.9～31.8）であり、日本人被験者及び白人被験者の人口統計学的特性は同様であった［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1］。

2.7.4.1.3.1.1.2 IVF/ICSI を受ける女性を対象とした国内第Ⅱ相試験 000124

国内第Ⅱ相試験では年齢 20～39 歳の日本人の IVF/ICSI を受ける女性を組入れ、平均年齢は 33.7 歳（範囲：20～39 歳）であった。6 μg 群（33.1 歳、範囲：26～39）、9 μg 群（33.9 歳、範囲：26～39）及びフォリスチム群（33.3 歳、範囲：20～39）の年齢分布は類似していたが、12 μg 群での平均年齢（34.6 歳、範囲：27～39）は高い傾向が認められた［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1］。

2.7.4.1.3.1.1.3 IVF/ICSI を受ける女性を対象とした国内第Ⅲ相試験 000273

国内第Ⅲ相試験 000273 では年齢 20～40 歳の日本人の IVF/ICSI を受ける女性を組入れた。本試験の主な適格性基準については、［2.7.3 臨床的有効性の概要］に示す。国内第Ⅲ相試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-6 に示す。平均年齢は 34.1 歳（範囲：22～40）であり、35 歳未満が 52.2%、35～37 歳が 30.5%、38～40 歳が 17.3%であった。

表 2.7.4.1-6　人口統計学的特性：国内第Ⅲ相試験 000273（FAS）

	FE 999049 (N=170)		フォリスチム (N=177)	
年齢 (歳)				
Mean (SD)	34.2 (3.5)		34.0 (3.4)	
年齢区分, n (%)				
<35	88	51.8%	93	52.5%
35-37	51	30.0%	55	31.1%
38-40	31	18.2%	29	16.4%
人種, n (%)				
Asian	170	100.0%	177	100.0%
民族, n (%)				
Not Hispanic or Latino	170	100.0%	177	100.0%
国, n (%)				
日本	170	100.0%	177	100.0%

N：被験者数、n：該当する被験者数、%：被験者の割合
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 7-6］から引用

2.7.4.1.3.1.2　海外試験

2.7.4.1.3.1.2.1 IVF/ICSI を受ける女性を対象とした海外第Ⅱ相試験 000009

海外第Ⅱ相試験 000009 では年齢 18～37 歳の IVF/ICSI を受ける女性を組入れた。平均年齢は 32.7 歳であり、本剤群とゴナールエフ群の人口統計学的特性は同様であった。

2.7.4.1.3.1.2.2 IVF/ICSI を受ける女性を対象とした海外第Ⅲ相試験（ESTHER-1、ESTHER-2）

海外第III相試験 ESTHER-1 の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-7 に示す。本表は、海外第Ⅲ相試験（ESTHER-1、ESTHER-2）に含まれた対象集団を表す。ESTHER-1 及び ESTHER-2 試験では、ESTHER-1 試験における刺激開始時の年齢が 18～40 歳の IVF/ICSI を受ける女性を組入れた。海外第Ⅲ相試験の主な適格性基準については、［2.7.3 臨床的有効性の概要］に詳述した。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の IVF/ICSI を受ける女性の平均年齢は 33.3 歳（範囲：21～40）であり、35 歳未満が 59.3%、35～37 歳が 24.7%、38～40 歳が 16.0%であった。ESTHER-1 試験の被験者のほとんど（94.2%）が白人で、その他は非ヒスパニック／非ラテン系であった。

表 2.7.4.1-7　人口統計学的特性：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団）

	FE 999049 (N=665)	ゴナールエフ (N=661)
年齢 (歳)		
Mean (SD)	33.4 (3.9)	33.2 (3.9)
年齢区分, n (%)		
<35	394 (59.2%)	392 (59.3%)
35-37	161 (24.2%)	167 (25.3%)
38-40	110 (16.5%)	102 (15.4%)
人種, n (%)		
American Indian or Alaska Native	―	1 (0.2%)
Asian	25 (3.8%)	29 (4.4%)
Black or African American	7 (1.1%)	12 (1.8%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	3 (0.5%)	―
White	630 (94.7%)	619 (93.6%)
民族, n (%)		
Hispanic or Latino	38 (5.7%)	45 (6.8%)
Not Hispanic or Latino	627 (94.3%)	616 (93.2%)

N：被験者数、n：該当する被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 7-5］から引用

2.7.4.1.3.1.2.3 海外第Ⅰ相試験

海外第Ⅰ相試験 CS01、CS02 及び 000020 における健康女性被験者の平均年齢は、それぞれ 29.3 歳（範囲：21.1～35.4）、32.3 歳（範囲：21.2～39.5）及び 28.2 歳（範囲：21.0～35.0）であり、ほとんどが白人であった［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］。

2.7.4.1.3.2　基準値の特性

2.7.4.1.3.2.1　国内試験

2.7.4.1.3.2.1.1 健康女性を対象とした国内第Ⅰ相試験 CS03

国内第Ⅰ相試験 CS03 では、日本人被験者の平均体格指数（BMI）は 21.1 kg/m^2（範囲：18.2～28.1 kg/m^2）であり、白人被験者の平均 BMI の 22.3 kg/m^2（範囲：19.1～25.4 kg/m^2）と同程度であった［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1］。

2.7.4.1.3.2.1.2 IVF/ICSI を受ける女性を対象とした国内第Ⅱ相試験 000124

国内第Ⅱ相試験 000124 における被験者の平均 BMI は 21.2 kg/m^2（範囲：18～29 kg/m^2）であった。本試験参加前の平均不妊期間は 3.6 年間であり、主な不妊理由は原因不明の不妊（39.9%）、男性因子の不妊（39.9%）であった［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1］

2.7.4.1.3.2.1.3 IVF/ICSI を受ける女性を対象とした国内第Ⅲ相試験 000273

国内第Ⅲ相試験 000273 のベースラインの特性を表 2.7.4.1-8 に示す。本試験では、本試験参加前の BMI が 17.5～32.0 kg/m^2、不妊期間が 1 年以上の IVF/ICSI を受ける女性を組入れた。卵管性不妊症、原因不明の不妊症、ステージ I/II の子宮内膜症、男性因子の不妊症は許容した。本試験の適格性基準については、［2.7.3 臨床的有効性の概要］に詳述した。

国内第Ⅲ相試験 000273 の被験者の平均体重は 54.4 kg、平均 BMI は 21.5 kg/m^2（範囲：18～32 kg/m^2）であり、体重の内訳は、低体重 6.9%、標準体重 81.3%、過体重 10.1%、肥満 1.7%であった。本試験参加時の平均不妊期間は 2.8 年であり、最も多くみられた不妊理由は、原因不明の不妊症（48.7%）、男性因子の不妊症（30.5%）であった。本試験の被験者の 65.1%が原発性不妊症であった。

表 2.7.4.1-8　ベースラインの特性：国内第Ⅲ相試験 000273（FAS）

	FE 999049 (N=170)	フォリスチム (N=177)
身長 (m)		
Mean (SD)	1.59 (0.05)	1.59 (0.05)
体重 (kg)		
Mean (SD)	54.5 (7.5)	54.3 (7.5)
BMI (kg/m^2)		
Mean (SD)	21.4 (2.7)	21.6 (2.8)
BMI 区分, n (%)		
<18.5	13 (7.6%)	11 (6.2%)
18.5-<25.0	140 (82.4%)	142 (80.2%)
25.0-<30.0	15 (8.8%)	20 (11.3%)
≥30.0	2 (1.2%)	4 (2.3%)
原発性不妊症, n (%)		
Yes	109 (64.1%)	117 (66.1%)
No	61 (35.9%)	60 (33.9%)
不妊期間 (月)		
Mean (SD)	34.3 (26.0)	31.6 (18.2)
不妊の主な原因, n (%)		
原因不明	81 (47.6%)	88 (49.7%)
卵管性不妊	28 (16.5%)	37 (20.9%)
軽度の男性因子不妊	24 (14.1%)	18 (10.2%)
中等度の男性因子不妊	21 (12.4%)	16 (9.0%)
重度の男性因子不妊	11 (6.5%)	16 (9.0%)
子宮内膜症 ステージ I/II	4 (2.4%)	2 (1.1%)
その他	1 (0.6%)	0

N：被験者数、n：該当する被験者数、%：被験者の割合
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 7-7、Table 7-8］から引用

2.7.4.1.3.2.2　　海外試験

2.7.4.1.3.2.2.1 IVF/ICSI を受ける女性を対象とした海外第Ⅱ相試験 000009

海外第II相試験での被験者の平均 BMI は 23.1 kg/m^2（範囲：18.3～32.8）あった。本試験参加前の平均不妊期間は 3.2 年間であり、不妊理由は主に原因不明の不妊（51%）によるものであった［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3］。

2.7.4.1.3.2.2.2 IVF/ICSI を受ける女性を対象とした海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 に組入れられた IVF/ICSI を受ける女性のベースラインの特性を表 2.7.4.1-9 に示す。本試験では、参加前の BMI の範囲は 17.5～32.0 kg/m^2、不妊期間は年齢 37 歳以下の場合は 1 年以上、年齢 38 歳以上の場合は 6 ヵ月以上の IVF/ICSI を受ける女性を組入れた。卵管性不妊症、原因不明の不妊症、ステージ I/II の子宮内膜症、男性因子の不妊症は許容した。本試験の適格性基準については、［2.7.3 臨床的有効性の概要］に詳述した。

海外第III相試験 ESTHER-1 の被験者の平均体重は 64.0 kg、平均 BMI は 23.5 kg/m^2（範囲：17～33）[III]であり、体重の内訳は、低体重 2.0%、標準体重 69.5%、過体重 22.0%、肥満 6.6%であった。被験者の本試験参加前の平均不妊期間は 3 年であり、最も多くみられた不妊理由は、原因不明の不妊症（41.8%）、男性因子の不妊症（39.8%）であった。本試験の被験者の 71.0%が原発性不妊症であった。

III　海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、全被験者でスクリーニング時の選択基準である BMI 17.5-32.0 kg/m^2 に合致したが、刺激 1 日目に 2 例で体重のベースラインからのわずかな変動（それぞれ 17.5 から 17.2 kg/m^2、32.0 から 32.6 kg/m^2 へ変動）が見られた。

表 2.7.4.1-9　ベースラインの特性：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団）

	FE 999049 (N=665)	ゴナールエフ (N=661)
身長 (m)		
Mean (SD)	1.65 (0.07)	1.65 (0.06)
体重 (kg)		
Mean (SD)	64.7 (10.7)	63.4 (10.4)
BMI (kg/m^2)		
Mean (SD)	23.7 (3.4)	23.3 (3.3)
BMI 区分, n (%)		
<18.5	11 (1.7%)	15 (2.3%)
18.5-<25.0	455 (68.4%)	466 (70.5%)
25.0-<30.0	152 (22.9%)	140 (21.2%)
≥30.0	47 (7.1%)	40 (6.1%)
不妊期間 (月)		
Mean (SD)	35.3 (24.4)	34.9 (21.7)
主な不妊原因, n (%)		
原因不明	281 (42.3%)	273 (41.3%)
卵管性不妊	92 (13.8%)	96 (14.5%)
軽度の男性因子不妊	90 (13.5%)	82 (12.4%)
中等度の男性因子不妊	91 (13.7%)	91 (13.8%)
重度の男性因子不妊	87 (13.1%)	87 (13.2%)
子宮内膜症 ステージ I/II	22 (3.3%)	29 (4.4%)
その他	2 (0.3%)	3 (0.5%)

N：被験者数、n：該当する被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 7-6、Table7-7］から引用

2.7.4.1.3.2.2.3 健康女性を対象とした海外第Ⅰ相試験 CS01、CS02、000020

海外第Ⅰ相試験 CS01、CS02 及び 000020 での対象となった健康女性の BMI はそれぞれ 24.7 kg/m^2（範囲：18.7～28.9）、25.8 kg/m^2（範囲：19.4～28.9）及び 25.4 kg/m^2（範囲：19.3～29.4）であった［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］。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　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Ⅱ相試験 000124 及び第Ⅲ相試験 000273 並びに海外第Ⅱ相試験 000009 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。本項では、治験薬服用後に認められた主な有害事象の要約を試験別に提示した（国内第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相、海外第Ⅱ相、第Ⅲ相並びに第Ⅰ相試験の順に示す）。本項では、試験間の比較は行わず、国内第Ⅲ相試験 000273 並びに海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の有害事象の比較は 2.7.4.2.4 国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の有害事象の比較に示す。

2.7.4.2.1.1.1　国内試験

2.7.4.2.1.1.1.1 国内第Ⅰ相試験 CS03

国内第Ⅰ相試験 CS03 の有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示す。

有害事象の発現割合は日本人被験者 55%（17/31 例）、白人被験者 50%（4/8 例）、副作用の発現割合はそれぞれ 16%（5/31 例）及び 25%（2/8 例）であり、死亡、その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-1　有害事象の概要：国内第Ⅰ相試験 CS03（安全性解析対象集団）

	日本人 75 IU N=6 n (%) E	日本人 150 IU N=6 n (%) E	日本人 225 IU N=5 n (%) E	日本人 450 IU N=6 n (%) E	日本人 プラセボ N=8 n (%) E	白人 450 IU N=6 n (%) E	白人 プラセボ N=2 n (%) E
有害事象	1 (17%) 1	4 (67%) 6	4 (80%) 7	2 (33%) 2	6 (75%) 11	2 (33%) 3	2 (100%) 2
重度の有害事象	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0
副作用	0	0	2 (40%) 4	1 (17%) 1	2 (25%) 3	2 (33%) 2	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合、E：発現件数
有害事象と治験薬との因果関係は、「あり」、「可能性あり」、「多分なし」、「なし」の 4 段階で判定し、「あり」及び「可能性あり」と判断された事象を副作用とした。
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 Table 10-1、Table 10-2］から引用

2.7.4.2.1.1.1.2 国内第Ⅱ相試験 000124

国内第Ⅱ相試験 000124 の有害事象の概要を表 2.7.4.2-2 に示す。

有害事象の発現割合は、本剤群 60.0～67.5%、フォリスチム群 58.5%であった。副作用の発現割合は、本剤 12 µg 群及びフォリスチム群の副作用の発現割合が、6 及び 9 µg 群と比べて高かった。本試験で死亡は認められず、重篤な有害事象は本剤群 117 例中 1 例に、フォリスチム群 41 例中 2 例に認められた。中止に至った有害事象は、本剤群 117 例中 12 例に、フォリスチム群 41 例中 5 例に認められた。

表 2.7.4.2-2　有害事象の概要：国内第Ⅱ相試験 000124（安全性解析対象集団）

	6 µg FE 999049 (N=37)			9 µg FE 999049 (N=40)			12 µg FE 999049 (N=40)			150 IU フォリスチム (N=41)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	23	62.2%	35	24	60.0%	44	27	67.5%	57	24	58.5%	43
重度の有害事象	1	2.7%	1	0			0			1	2.4%	1
副作用	6	16.2%	6	6	15.0%	6	14	35.0%	20	14	34.1%	15
中止に至った有害事象	4	10.8%	4	2	5.0%	2	6	15.0%	6	5	12.2%	5
重篤な有害事象	0			1	2.5%	1	0			2	4.9%	2
死亡	0			0			0			0		

N：被験者数、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。
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 10-1］から引用

2.7.4.2.1.1.3 国内第Ⅲ相試験 000273

国内第Ⅲ相試験の有害事象の概要を表 2.7.4.2-3 に示す。

有害事象の発現割合は、本剤群 42.9%、フォリスチム群 52.0%、副作用の発現割合はそれぞれ 18.8%及び 25.4%であった。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 2 例に認められた。中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 13 例（7.6%）に、フォリスチム群 18 例（10.2%）に認められた。死亡例はなかった。

表 2.7.4.2-3　有害事象の概要：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

	FE 999049 (N=170)			フォリスチム (N=177)		
	n	%	E	n	%	E
有害事象	73	42.9%	140	92	52.0%	149
重度の有害事象	0			1	0.6%	1
副作用	32	18.8%	41	45	25.4%	53
中止に至った有害事象	13	7.6%	13	18	10.2%	18
重篤な有害事象	0			2	1.1%	2
死亡例	0			0		

N：被験者数、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］から引用

2.7.4.2.1.1.2　　海外試験

2.7.4.2.1.1.2.1 海外第Ⅱ相試験 000009

海外第Ⅱ相試験 000009 の有害事象の概要を表 2.7.4.2-4 に示す。

有害事象の発現割合は本剤群 40～57%、ゴナールエフ群 28%であった。副作用の発現割合は本剤群 7～13%、ゴナールエフ群 2%であった。有害事象及び副作用の発現割合に本剤群の用量の明らかな影響は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 222 例中 1 例に、中止に至った有害事象は本剤群 222 例中 1 例に認められた。死亡例はなかった。

表 2.7.4.2-4　有害事象の概要：海外第Ⅱ相試験 000009（安全性解析対象集団）

	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)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	17	(40%)	38	22	(49%)	29	20	(45%)	26	25	(57%)	36	19	(40%)	33	12	(28%)	21
死亡	0			0			0			0			0			0		
重篤な有害事象	0			0			0			1	(2%)	1	0			0		
中止に至った有害事象	0			1	(2%)	1	0			0			0			0		
重度の有害事象	0			0			0			1	(2%)	1	0			0		
副作用	3	(7%)	7	5	(11%)	6	4	(9%)	4	3	(7%)	3	6	(13%)	7	1	(2%)	1

N：被験者数、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。
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 11-1］から引用

2.7.4.2.1.1.2.2 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2

ESTHER-1 試験：COS 周期 1

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の有害事象の概要を表 2.7.4.2-5 に示す。

有害事象の発現割合は、本剤群 54.6%、ゴナールエフ群 50.8%、副作用の発現割合はそれぞれ 17.0%及び 13.8%であった。重篤な有害事象は、本剤群 16 例（2.4%）に、ゴナールエフ群 10 例（1.5%）に認められた。中止に至った有害事象は、本剤群 9 例（1.4%）に、ゴナールエフ群 10 例（1.5%）に認められた。死亡例はなかった。

表 2.7.4.2-5　有害事象の概要：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

	FE 999049 (N=665)			ゴナールエフ (N=661)		
	n	%	E	n	%	E
有害事象	363	54.6%	1063	336	50.8%	961
重度の有害事象	34	5.1%	38	29	4.4%	44
副作用	113	17.0%	183	91	13.8%	141
死亡に至った有害事象	0			0		
重篤な有害事象	16	2.4%	17	10	1.5%	12
中止に至った有害事象	9	1.4%	9	10	1.5%	10

N：被験者数、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。
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-1］から引用

ESTHER-2 試験：COS 周期 2 及び COS 周期 3

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の有害事象の概要を表 2.7.4.2-6 及び表 2.7.4.2-7 に示す。

COS 周期 2 の有害事象の発現割合は、両群で同程度であり、本剤群 47.2%、ゴナールエフ群 47.5%であった。副作用の発現割合はそれぞれ 10.3%及び 13.8%であった。重篤な有害事象は、本剤群が 4 例（1.6%）に、ゴナールエフ群 4 例（1.5%）に認められ、中止に至った有害事象は、本剤群 3 例（1.2%）に、ゴナールエフ群 4 例（1.5%）に認められた。死亡例はなかった。

表 2.7.4.2-6　有害事象の概要：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2（安全性解析対象集団）

	FE 999049 (N=252)			ゴナールエフ (N=261)		
	n	%	E	n	%	E
有害事象	119	47.2%	260	124	47.5%	348
重度の有害事象	12	4.8%	13	11	4.2%	14
副作用	26	10.3%	31	36	13.8%	58
死亡に至った有害事象	0			0		
重篤な有害事象	4	1.6%	5	4	1.5%	4
中止に至った有害事象	3	1.2%	3	4	1.5%	4

N：被験者数、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。
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-1］から引用

COS 周期 3 の有害事象の発現割合は、本剤群 48.4%、ゴナールエフ群 45.2%、副作用の発現割合は、それぞれ 6.3%及び 10.8%であった。重篤な有害事象は、本剤群には認められず、ゴナールエフ群 1 例（1.1%）に認められた。中止に至った有害事象は、本剤群 3 例（3.2%）にのみ認められた。死亡例は認められなかった。

表 2.7.4.2-7　有害事象の概要：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 3（安全性解析対象集団）

	FE 999049 (N=95)			ゴナールエフ (N=93)		
	n	%	E	n	%	E
有害事象	46	48.4%	100	42	45.2%	119
重度の有害事象	1	1.1%	1	3	3.2%	4
副作用	6	6.3%	6	10	10.8%	11
死亡に至った有害事象	0			0		
重篤な有害事象	0			1	1.1%	1
中止に至った有害事象	3	3.2%	3	0		

N：被験者数、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。
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-2］から引用

2.7.4.2.1.1.2.3 海外第 I 相試験

海外第 I 相試験 CS01、CS02 及び 000020 の有害事象の概要を表 2.7.4.2-8、表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-10 に示す。

表 2.7.4.2-8　有害事象の概要：海外第 I 相試験 CS01（安全性解析対象集団）

	37.5 IU N=6		75 IU N=6		150 IU N=6		225 IU N=6		450 IU N=6		プラセボ N=10	
	n %	E	n %	E	n %	E	n %	E	n %	E	n %	E
有害事象	1 17%	1	2 33%	4	0	0	5 83%	6	6 100%	8	6 60%	8
重度の有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	1 17%	1	1 17%	3	0	0	5 83%	5	6 100%	7	6 60%	8
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合、E：発現件数
有害事象と治験薬との因果関係は、「あり」、「可能性あり」、「多分なし」、「なし」の 4 段階で判定し、「あり」及び「可能性あり」と判断された事象を副作用とした。
［CS01 試験：添付資料 5.3.3.1-2 Table 10-1］から引用

表 2.7.4.2-9　有害事象の概要：海外第 I 相試験 CS02（安全性解析対象集団）

	FE 999049 N=24			ゴナールエフ N=25		
	n	%	E	n	%	E
有害事象	12	50%	21	8	32%	11
重度の有害事象	0		0	0		0
副作用	12	50%	21	6	24%	9
死亡に至った有害事象	0		0	0		0
重篤な有害事象	0		0	0		0
中止に至った有害事象	0		0	1	4%	1

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合、E：発現件数
有害事象と治験薬との因果関係は、「あり」、「可能性あり」、「多分なし」、「なし」の 4 段階で判定し、「あり」及び「可能性あり」と判断された事象を副作用とした。［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 Table 10-1］から引用

表 2.7.4.2-10　有害事象の概要：海外第 I 相試験 000020（安全性解析対象集団）

	FE 999049 i.v. (N=25) n (%) E	FE 999049 s.c. (N=25) n (%) E	FE 999049 計 (N=25) n (%) E	ゴナールエフ i.v. (N=25) n (%) E	ゴナールエフ s.c. (N=24) n (%) E	ゴナールエフ 計 (N=25) n (%) E
有害事象	10 (40) 13	7 (28) 8	13 (52) 21	12 (48) 17	12 (50) 18	16 (64) 35
重度の有害事象	0	0	0	0	0	0
副作用	8 (32) 10	7 (28) 7	11 (44) 17	12 (48) 17	12 (50) 17	16 (64) 34
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

N：被験者数、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。［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 Table 10-1］から引用

非日本人の健康女性を対象とした海外 I 相試験の 3 試験［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1］［CS01 試験：添付資料 5.3.3.1-2］［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1］では、有害事象の発現割合は本剤群 49%（39/79 例）、ゴナールエフ群 48%（24/50 例）、プラセボ群 60.0%（6/10 例）であった。発現した有害事象のほとんどが治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。また本剤群に中止に至った有害事象は認められなかった。

非日本人の健康女性を対象とした海外第 I 相試験 3 試験は参考試験であり、日本人及び白人女性を対象とした国内第 I 相試験 CS03、IVF/ICSI を受ける女性を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験以上に意味のある情報は得られなかった。したがって、本項以降の比較的よく見られる有害事象、重度の有害事象及び副作用に関する項では、これらの海外第 I 相試験のデータは提示しなかった。

2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象

有害事象は、同意取得時から試験終了時来院（国内第Ⅱ相試験 000124 及び第Ⅲ相試験 000273 では胚移植後 5～6 週目の臨床妊娠を評価する来院、海外第Ⅱ相試験 000009 及び第Ⅲ相試験では胚移植後 10～11 週目の継続妊娠を評価する来院）まで収集した。本項では、投与中の主な有害事象を試験別に示す。

2.7.4.2.1.2.1　国内試験

2.7.4.2.1.2.1.1 国内第 I 相試験 CS03

国内第 I 相試験 CS03 の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-11 に示す。本表は、本剤 75～450 IU 又はプラセボを単回投与された日本人被験者及び本剤 450 IU 又はプラセボを単回投与された白人被験者に発現した有害事象を示す。日本人健康女性に本剤 75～450 IU 又はプラセボを投与した結果、有害事象は認められたものの、安全かつ忍容性は良好であった。また、白人健康女性に本剤 450 IU 又はプラセボを投与した結果も同様であり、有害事象が認められたものの、安全かつ忍容性は良好であった［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1］。

表 2.7.4.2-11　有害事象：国内第 I 相試験 CS03[a]（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC / PT	日本人 75 IU (N=6)			日本人 150 IU (N=6)			日本人 225 IU (N=5)			日本人 450 IU (N=6)			日本人 プラセボ (N=8)			白人 450 IU (N=6)			白人 プラセボ (N=2)		
	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
有害事象	1	17%	1	4	67%	6	4	80%	7	2	33%	2	6	75%	11	2	33%	3	2	100%	2
生殖系および乳房障害	0			0			2	40%	2	2	33%	2	1	13%	1	1	17%	1	1	50%	1
膣出血	0			0			2	40%	2	0			0			1	17%	1	0		
乳房痛	0			0			0			0			0			0			1	50%	1
子宮頚部上皮異形成	0			0			0			0			1	13%	1	0			0		
月経障害	0			0			0			1	17%	1	0			0			0		
月経前症候群	0			0			0			1	17%	1	0			0			0		
胃腸障害	0			2	33%	3	1	20%	1	0			3	38%	4	0			0		
下腹部痛	0			1	17%	2	1	20%	1	0			1	13%	1	0			0		
腹部膨満	0			1	17%	1	0			0			0			0			0		
腹痛	0			0			0			0			1	13%	1	0			0		
歯肉痛	0			0			0			0			1	13%	1	0			0		
悪心	0			0			0			0			1	13%	1	0			0		
神経系障害	0			1	17%	1	2	40%	2	0			1	13%	1	1	17%	2	1	50%	1
頭痛	0			0			1	20%	1	0			1	13%	1	1	17%	1	0		
失神寸前の状態	0			1	17%	1	0			0			0			1	17%	1	1	50%	1
失神	0			0			1	20%	1	0			0			0			0		
感染症および寄生虫症	0			1	17%	1	0			0			2	25%	2	0			0		
ウイルス性上気道感染	0			1	17%	1	0			0			2	25%	2	0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	17%	1	1	17%	1	0			0			0			0			0		
鼻閉	1	17%	1	0			0			0			0			0			0		
口腔咽頭痛	0			1	17%	1	0			0			0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	0			0			1	20%	1	0			1	13%	1	0			0		
接触皮膚炎	0			0			1	20%	1	0			0			0			0		
紅斑性皮疹	0			0			0			0			1	13%	1	0			0		
内分泌障害	0			0			0			0			1	13%	1	0			0		
甲状腺機能亢進症	0			0			0			0			1	13%	1	0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	0			0			0			0			1	13%	1	0			0		
胸部不快感	0			0			0			0			1	13%	1	0			0		
筋骨格系および結合組織障害	0			0			1	20%	1	0			0			0			0		
四肢痛	0			0			1	20%	1	0			0			0			0		

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合、E：発現件数
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。
有害事象の解析時には MedDRA Ver12 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。
［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 10-3、Table 10-4］から引用

2.7.4.2.1.2.1.2 国内第Ⅱ相試験 000124

国内第Ⅱ相試験 000124 において、本剤 3 用量群（6、9 及び 12 μg/日）又はフォリスチム群（150 IU/日）の各群の 5%以上の被験者（各群で 2 例以上）に認められた有害事象を表 2.7.4.2-12 に示す。

本剤群の有害事象の発現割合は 60.0～67.5%であり、フォリスチム群（58.5%）と同程度であった。本剤群において主な有害事象は（117 例中 6 例以上に発現）、注射部位紅斑（本剤投与後の発現ではない）、卵巣過剰刺激症候群、卵巣腫大、誤用量投与（ゴナドトロピン投与に関連なし）、処置による疼痛、注射部位疼痛（本剤投与後の発現ではない）であった。

表 2.7.4.2-12 発現割合 5%以上の有害事象：国内第Ⅱ相試験 000124（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	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)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	23	62.2%	35	24	60.0%	44	27	67.5%	57	24	58.5%	43
胃腸障害	2	5.4%	2	5	12.5%	6	4	10.0%	5	6	14.6%	8
腹水	0			0			2	5.0%	2	4	9.8%	4
下痢	0			2	5.0%	2	0			2	4.9%	2
一般・全身障害および投与部位の状態	8	21.6%	13	10	25.0%	15	9	22.5%	15	5	12.2%	8
注射部位紅斑	7	18.9%	8	9	22.5%	9	8	20.0%	9	4	9.8%	4
注射部位疼痛	2	5.4%	4	2	5.0%	2	2	5.0%	4	2	4.9%	2
注射部位そう痒感	1	2.7%	1	2	5.0%	2	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	1	2.7%	1	4	10.0%	4	10	25.0%	11	4	9.8%	4
処置による疼痛	1	2.7%	1	0			5	12.5%	5	4	9.8%	4
誤用量投与	0			4	10.0%	4	4	10.0%	4	0		
処置による嘔吐	0			0			2	5.0%	2	0		
臨床検査	0			0			3	7.5%	3	0		
プロゲステロン増加	0			0			3	7.5%	3	0		
妊娠、産褥および周産期の状態	4	10.8%	4	4	10.0%	4	4	10.0%	4	3	7.3%	3
自然流産	1	2.7%	1	0			3	7.5%	3	1	2.4%	1
生化学的妊娠	1	2.7%	1	2	5.0%	2	1	2.5%	1	1	2.4%	1
生殖系および乳房障害	10	27.0%	10	8	20.0%	9	11	27.5%	12	11	26.8%	12
卵巣過剰刺激症候群	5	13.5%	5	3	7.5%	3	7	17.5%	7	9	22.0%	9
卵巣腫大	2	5.4%	2	3	7.5%	3	3	7.5%	3	1	2.4%	1

N：被験者数、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。
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 10-2］から引用

2.7.4.2.1.2.1.3 国内第Ⅲ相試験 000273

国内第Ⅲ相試験 000273 において各投与群で 2%以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.4.2-13 に示す。

主な有害事象の SOC は、「生殖系および乳房障害」（本剤群 21.2%、フォリスチム群 30.5%）、「妊娠、産褥および周産期の状態」（それぞれ 10.0%及び 10.2%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（それぞれ 10.0%及び 9.0%）、「胃腸障害」（それぞれ 6.5%及び 6.2%）、「感染症および寄生虫症」（それぞれ 6.5%及び 5.1%）であった。本剤群と比べフォリスチム群で発現割合が高かった「生殖系および乳房障害」を除き、SOC 別の有害事象の発現割合は、両群で同程度であった。また、「一般・全身障害および投与部位の状態」に発現した注射部位に関連する全ての事象は、併用不妊症治療薬（GnRH アンタゴニストなど卵胞最終成熟の誘起に使用した製剤）に起因するものであった。注射部位反応については 2.7.4.4.5 注射部位反応に詳述した。

いずれかの投与群で 5%以上に報告された有害事象（PT）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（それぞれ 7.6%及び 8.5%、治験薬投与に関連した事象はなし）、生化学的妊娠（それぞれ 3.5%及び 5.6%）であった。

卵巣過剰刺激症候群については 2.7.4.2.1.8 卵巣過剰刺激症候群の解析に、生化学的妊娠については 2.7.4.2.1.9 妊娠損失に詳述した。

卵巣過剰刺激症候群の他に、「生殖系および乳房障害」でよく見られた有害事象は、卵巣嚢胞（本剤群 2.9%、フォリスチム群 4.0%）、卵巣腫大（それぞれ 2.9%及び 2.8%）、骨盤液貯留（それぞれ 2.4%及び 2.3%）であった。卵巣嚢胞が認められた 12 例中 11 例は、刺激 1 日目に認められた非機能性の嚢胞であり、無作為割付け前に嚢胞穿刺を実施した被験者において認められた。卵巣腫大が認められた 10 例中 5 例は、左右の卵巣の平均サイズは直径 5 cm 未満であった。

骨盤液貯留（cul-de-sac の腹腔液の貯留）は 8 例中 7 例が同一の実施医療機関で報告されたものであり、超音波検査の腹水の検査の結果から治験担当医師により有害事象と判断された。また、骨盤液採取された 3 例は同時に卵巣腫大も認められ、そのうち 1 例は数日後に卵巣過剰刺激症候群も認められた。

妊娠時出血の認められた被験者で妊娠損失に至った被験者はなかった。

表 2.7.4.2-13　発現割合 2%以上の有害事象：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	FE 999049 (N=170)			フォリスチム (N=177)		
PT	n	%	E	n	%	E
有害事象	73	42.9%	140	92	52.0%	149
胃腸障害	11	6.5%	12	11	6.2%	14
便秘	4	2.4%	4	5	2.8%	6
一般・全身障害および投与部位の状態	17	10.0%	22	16	9.0%	24
注射部位紅斑	13	7.6%	14	15	8.5%	15
注射部位そう痒感	0			5	2.8%	5
感染症および寄生虫症	11	6.5%	11	9	5.1%	9
ウイルス性上気道感染	6	3.5%	6	6	3.4%	6
神経系障害	8	4.7%	9	10	5.6%	10
頭痛	4	2.4%	4	4	2.3%	4
妊娠、産褥および周産期の状態	17	10.0%	20	18	10.2%	18
生化学的妊娠	6	3.5%	6	10	5.6%	10
自然流産	3	1.8%	3	4	2.3%	4
妊娠時出血	4	2.4%	4	0		
生殖系および乳房障害	36	21.2%	41	54	30.5%	62
卵巣過剰刺激症候群	19	11.2%	19	35	19.8%	35
卵巣嚢胞	5	2.9%	5	7	4.0%	7
卵巣腫大	5	2.9%	5	5	2.8%	5
骨盤液貯留	4	2.4%	4	4	2.3%	4

N：被験者数、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 Ver20.0 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。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-2］から引用

2.7.4.2.1.2.2　　海外試験

2.7.4.2.1.2.2.1 海外第Ⅱ相試験 000009

海外第Ⅱ相試験 000009 において、本剤 5 用量群（5.2～12.1 μg/日）又はゴナールエフ群（150 IU/日）の各群で 4%以上の被験者（各群で 2 例以上）に認められた有害事象を表 2.7.4.2-14 に示す。

本剤群における有害事象の発現割合は 40～57%であり、有害事象の発現割合に対する本剤の用量による明らかな影響は認められなかった。本剤群の主な有害事象は、自然流産、頭痛、腟出血、骨盤痛、悪心、腹部不快感、つわりであった。

表 2.7.4.2-14　発現割合 4%以上の有害事象：海外第Ⅱ相試験 000009（安全性解析対象集団）

	FE 999049 5.2 µg			FE 999049 6.9 µg			FE 999049 8.6 µg			FE 999049 10.3 µg			FE 999049 12.1 µg			ゴナールエフ 11 µg		
MedDRA SOC	N=42			N=45			N=44			N=44			N=47			N=43		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	17	(40%)	38	22	(49%)	29	20	(45%)	26	25	(57%)	36	19	(40%)	33	12	(28%)	21
胃腸障害	8	(19%)	10	5	(11%)	9	3	(7%)	4	5	(11%)	5	6	(13%)	9	2	(5%)	2
悪心	2	(5%)	2	0			0			1	(2%)	1	4	(9%)	4	0		
腹部不快感	0			2	(4%)	2	1	(2%)	1	2	(5%)	2	1	(2%)	1	0		
下痢	2	(5%)	2	1	(2%)	1	0			0			0			0		
嘔吐	2	(5%)	2	0			0			1	(2%)	1	0			0		
つわり [a]	2	(5%)	2	2	(4%)	3	0			0			2	(4%)	2	1	(2%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(5%)	3	2	(4%)	2	0			1	(2%)	1	1	(2%)	1	2	(5%)	2
疲労	1	(2%)	1	2	(4%)	2	0			0			1	(2%)	1	0		
インフルエンザ様疾患	0			0			0			0			0			2	(5%)	2
感染症および寄生虫症	4	(10%)	4	2	(4%)	3	2	(5%)	2	4	(9%)	4	3	(6%)	3	5	(12%)	5
インフルエンザ	1	(2%)	1	1	(2%)	1	0			2	(5%)	2	0			1	(2%)	1
上気道感染	2	(5%)	2	0			0			0			0			0		
神経系障害	5	(12%)	6	4	(9%)	4	6	(14%)	6	3	(7%)	4	1	(2%)	1	1	(2%)	1
頭痛	4	(10%)	4	4	(9%)	4	5	(11%)	5	3	(7%)	4	1	(2%)	1	1	(2%)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	4	(10%)	4	5	(11%)	5	3	(7%)	3	8	(18%)	8	5	(11%)	5	2	(5%)	2
自然流産	3	(7%)	3	5	(11%)	5	2	(5%)	2	5	(11%)	5	5	(11%)	5	1	(2%)	1
絨毛膜下出血	1	(2%)	1	0			1	(2%)	1	2	(5%)	2	0			0		
生殖系および乳房障害	5	(12%)	7	5	(11%)	5	7	(16%)	7	7	(16%)	10	10	(21%)	12	6	(14%)	7
腟出血	2	(5%)	2	1	(2%)	1	4	(9%)	4	3	(7%)	4	2	(4%)	2	1	(2%)	1
骨盤痛	2	(5%)	2	0			1	(2%)	1	3	(7%)	3	2	(4%)	2	2	(5%)	2
子宮内膜症	0			0			0			0			0			2	(5%)	2
卵巣過剰刺激症候群	0			1	(2%)	1	1	(2%)	1	1	(2%)	1	2	(4%)	3	0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			0			2	(5%)	2	1	(2%)	1	0			1	(2%)	1
口腔咽頭痛	0			0			2	(5%)	2	0			0			0		

N：被験者数、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 Ver14.1 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。

a：有害事象の解析時には MedDRA Ver 14.1 PT vomiting in pregnancy で集計され、日本語読み替え時には MedDRA/J Ver.22.1 PT つわり（Morning sickness）に読み替えた。
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 11-2］から引用

2.7.4.2.1.2.2.2 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2

ESTHER-1 試験：COS 周期 1

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 において、各投与群で 2%以上（14 例以上）の被験者に認められた有害事象を表 2.7.4.2-15 に示す。

主な有害事象の SOC は「生殖系および乳房障害」（本剤群 20.6%、ゴナールエフ群 21.5%）及び「妊娠、産褥および周産期の状態」（本剤群 15.3%、ゴナールエフ群 16.9%）であった。発現した有害事象（PT）は、骨盤痛、骨盤不快感、卵巣過剰刺激症候群、子宮付属器痛、つわり、自然流産、妊娠時出血、生化学的妊娠であった。

本剤群の主な有害事象は、頭痛（14.6%）、処置による疼痛（7.4%）、骨盤痛（6.9%）、骨盤不快感（5.7%）、つわり（4.5%）、悪心（4.4%）であった。処置による疼痛は主に採卵処置に伴うものであった。

なお、本剤群のうち 6 μg/日未満を投与された被験者は 26 例（3.9%）のみであり（表 2.7.4.1-3）、本試験の結果は、本剤の 6～12 μg/日投与時の有害事象のプロファイルとみなすことが可能と考えた（付録 表 2.7.4.7-7）。

表 2.7.4.2-15 発現割合 2%以上の有害事象：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	FE 999049 (N=665)			ゴナールエフ (N=661)		
PT	n	%	E	n	%	E
有害事象	363	54.6%	1063	336	50.8%	961
胃腸障害	85	12.8%	136	70	10.6%	123
悪心	29	4.4%	33	26	3.9%	31
便秘	21	3.2%	23	20	3.0%	22
一般・全身障害および投与部位の状態	48	7.2%	75	40	6.1%	54
疲労	23	3.5%	26	18	2.7%	21
感染症および寄生虫症	58	8.7%	63	46	7.0%	49
気道感染	23	3.5%	23	13	2.0%	13
傷害、中毒および処置合併症	84	12.6%	97	78	11.8%	88
処置による疼痛	49	7.4%	51	52	7.9%	54
神経系障害	112	16.8%	160	99	15.0%	142
頭痛	97	14.6%	131	88	13.3%	110
浮動性めまい	10	1.5%	10	15	2.3%	16
妊娠、産褥および周産期の状態	102	15.3%	125	112	16.9%	138
つわり	30	4.5%	36	30	4.5%	37
自然流産	26	3.9%	26	30	4.5%	30
妊娠時出血	26	3.9%	28	27	4.1%	33
生化学的妊娠	25	3.8%	25	25	3.8%	25
生殖系および乳房障害	137	20.6%	212	142	21.5%	216
骨盤痛	46	6.9%	54	41	6.2%	59
骨盤不快感	38	5.7%	46	25	3.8%	31
卵巣過剰刺激症候群	23	3.5%	23	32	4.8%	32
子宮付属器痛	21	3.2%	28	13	2.0%	14
月経困難症	9	1.4%	9	17	2.6%	17
腟出血	9	1.4%	11	15	2.3%	16

N：被験者数、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。
a：有害事象の解析時には MedDRA Ver 17.1 PT vomiting in pregnancy で集計され、日本語読み替え時には MedDRA/J Ver.22.1 PT つわり（Morning sickness）に読み替えた。
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-2］から引用

ESTHER-2 試験：COS 周期 2 及び COS 周期 3

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 の各投与群において 2%以上（6 例以上）の被験者に認められた有害事象をそれぞれ表 2.7.4.2-16 及び表 2.7.4.2-17 に示す。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 において、主な有害事象の SOC は「生殖系および乳房障害」（本剤群 14.7%、ゴナールエフ群 19.5%）及び「妊娠、産褥および周産期の状態」（本剤群 17.5%、ゴナールエフ群 15.3%）であった。COS 周期 2 において、本剤群の主な有害事象（PT）は、頭痛（7.5%）、妊娠時出血（5.6%）、骨盤痛（5.6%）、生化学的妊娠（5.2%）、処置による疼痛（5.2%）であった。処置による疼痛は主に採卵処置に伴うものであった。

COS 周期 3 において主な有害事象の SOC は「生殖系および乳房障害」（本剤群 12.6%、ゴナールエフ群 16.1%）及び「妊娠、産褥および周産期の状態」（本剤群 20.0%、ゴナールエフ群 15.1%）であった。COS 周期 3 において、本剤群の主な有害事象は、頭痛（11.6%）、生化学的妊娠（9.5%）、処置による疼痛（5.3%）、自然流産（5.3%）であった。処置による疼痛は主に採卵処置に伴うものであった。

表 2.7.4.2-16　発現割合 2%以上の有害事象：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	FE 999049 (N=252)			ゴナールエフ (N=261)		
PT	n	%	E	n	%	E
有害事象	119	47.2%	260	124	47.5%	348
胃腸障害	16	6.3%	22	23	8.8%	36
悪心	8	3.2%	8	10	3.8%	10
便秘	2	0.8%	2	7	2.7%	8
一般・全身障害および投与部位の状態	7	2.8%	8	14	5.4%	20
疲労	2	0.8%	2	7	2.7%	8
感染症および寄生虫症	16	6.3%	17	15	5.7%	17
気道感染	3	1.2%	4	7	2.7%	7
傷害、中毒および処置合併症	30	11.9%	37	41	15.7%	57
処置による疼痛	13	5.2%	14	17	6.5%	20
処置後不快感	7	2.8%	7	11	4.2%	12
誤用量投与	3	1.2%	3	9	3.4%	10
処置による悪心	4	1.6%	4	7	2.7%	7
神経系障害	26	10.3%	35	34	13.0%	49
頭痛	19	7.5%	24	27	10.3%	34
浮動性めまい	6	2.4%	6	6	2.3%	6
妊娠、産褥および周産期の状態	44	17.5%	50	40	15.3%	47
妊娠時出血	14	5.6%	16	10	3.8%	12
生化学的妊娠	13	5.2%	13	8	3.1%	8
自然流産	11	4.4%	11	9	3.4%	9
つわり [a]	6	2.4%	6	8	3.1%	10
生殖系および乳房障害	37	14.7%	47	51	19.5%	78
骨盤痛	14	5.6%	14	11	4.2%	12
子宮付属器痛	7	2.8%	7	12	4.6%	14
骨盤不快感	6	2.4%	6	13	5.0%	14
卵巣過剰刺激症候群	3	1.2%	3	8	3.1%	8

N：被験者数、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。
a：有害事象の解析時には MedDRA Ver 17.1 PT vomiting in pregnancy で集計され、日本語読み替え時には MedDRA/J Ver.22.1 PT つわり（Morning sickness）に読み替えた。
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-3］から引用

表 2.7.4.2-17　発現割合 2%以上の有害事象：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 3（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	FE 999049 (N=95)			ゴナールエフ (N=93)		
PT	n	%	E	n	%	E
有害事象	46	48.4%	100	42	45.2%	119
胃腸障害	5	5.3%	7	9	9.7%	14
悪心	1	1.1%	2	4	4.3%	5
便秘	1	1.1%	1	2	2.2%	2
下痢	1	1.1%	1	2	2.2%	2
嘔吐	1	1.1%	1	2	2.2%	2
一般・全身障害および投与部位の状態	4	4.2%	7	6	6.5%	8
疲労	0			4	4.3%	5
注射部位紅斑	2	2.1%	2	2	2.2%	2
注射部位そう痒感	2	2.1%	2	1	1.1%	1
注射部位疼痛	2	2.1%	2	0		
感染症および寄生虫症	6	6.3%	6	4	4.3%	4
気道感染	3	3.2%	3	2	2.2%	2
傷害、中毒および処置合併症	10	10.5%	12	12	12.9%	15
処置による疼痛	5	5.3%	6	8	8.6%	8
処置後不快感	3	3.2%	3	1	1.1%	1
誤用量投与	0			2	2.2%	2
臨床検査	5	5.3%	8	3	3.2%	4
プロゲステロン増加	2	2.1%	2	0		
神経系障害	11	11.6%	13	15	16.1%	19
頭痛	11	11.6%	12	13	14.0%	15
浮動性めまい	1	1.1%	1	2	2.2%	2
味覚不全	0			2	2.2%	2
妊娠、産褥および周産期の状態	19	20.0%	22	14	15.1%	17
生化学的妊娠	9	9.5%	9	4	4.3%	4
自然流産	5	5.3%	5	4	4.3%	4
つわり [a]	3	3.2%	3	4	4.3%	4
妊娠時出血	3	3.2%	3	2	2.2%	2
精神障害	1	1.1%	1	2	2.2%	3
不安	0			2	2.2%	3
生殖系および乳房障害	12	12.6%	14	15	16.1%	22

MedDRA SOC	FE 999049 (N=95)			ゴナールエフ (N=93)		
PT	n	%	E	n	%	E
骨盤痛	3	3.2%	3	5	5.4%	5
骨盤不快感	0			6	6.5%	7
子宮付属器痛	2	2.1%	2	3	3.2%	3
乳房痛	1	1.1%	1	2	2.2%	2
卵巣過剰刺激症候群	2	2.1%	2	1	1.1%	1
子宮痛	1	1.1%	1	2	2.2%	2
腟出血	2	2.1%	2	0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	4.2%	7	3	3.2%	3
口腔咽頭痛	3	3.2%	4	1	1.1%	1

N：被験者数、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。
a：有害事象の解析時には MedDRA Ver 17.1 PT vomiting in pregnancy で集計され、日本語読み替え時には MedDRA/J Ver.22.1 PT つわり（Morning sickness）に読み替えた。
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-4］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では、COS 周期 2 では 1 日最高用量を 18 μg/日、COS 周期 3 では 24 μg/日とした。国内の反復 COS 周期の予定用量は、国内第Ⅱ相試験 000124 及び国内第Ⅲ相試験 0000273 で検討された用量範囲 6～12 μg/日であることから、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 における 6～12 μg/日投与時の有害事象プロファイルを検討した。

COS 周期 2 において投与量 6～12 μg/日であった被験者の 2%以上（3 例以上）に発現した有害事象を表 2.7.4.2-18 に、COS 周期 3 において投与量 6～12 μg/日であった被験者の 5%以上（2 例以上）に発現した有害事象を表 2.7.4.2-19 に示す。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 において、投与量 6～12 μg/日であった本剤群の被験者の主な有害事象の SOC は「妊娠、産褥および周産期の状態」（17.6%）、「生殖系および乳房障害」（13.4%）であった。COS 周期 2 において、本剤群の主な有害事象（PT）は、頭痛（8.5%）、処置による疼痛（6.3%）、妊娠時出血（5.6%）であった。

COS 周期 3 において投与量 6～12 μg/日であった本剤群の被験者の主な有害事象の SOC は「妊娠、産褥および周産期の状態」（22.2%）、「生殖系および乳房障害」（16.7%）であった。COS 周期 3 において、本剤群の主な有害事象は、頭痛（13.9%）、生化学的妊娠（13.9%）、自然流産（8.3%）、処置による疼痛（5.6%）、卵巣過剰刺激症候群（5.6%）であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 における本剤 6～12 μg/日が投与された被験者の安全性プロファイルは、投与量を限定する前の安全性プロファイルと大きく変わらなかった。

表 2.7.4.2-18　発現割合 2%以上の有害事象：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2（安全性解析対象集団：投与量 6～12 μg/日）

MedDRA SOC PT	投与量 6-12 μg/日 (N=142) n	% 	E
有害事象	71	50.0%	151
	0		
胃腸障害	12	8.5%	18
悪心	6	4.2%	6
下痢	3	2.1%	3
	0		
傷害、中毒および処置合併症	19	13.4%	26
処置による疼痛	9	6.3%	10
処置後不快感	4	2.8%	4
処置による悪心	4	2.8%	4
処置による嘔吐	3	2.1%	3
	0		
神経系障害	16	11.3%	24
頭痛	12	8.5%	16
浮動性めまい	5	3.5%	5
	0		
妊娠、産褥および周産期の状態	25	17.6%	25
妊娠時出血	8	5.6%	8
生化学的妊娠	6	4.2%	6
自然流産	5	3.5%	5
つわり [a]	3	2.1%	3
	0		
生殖系および乳房障害	19	13.4%	23
骨盤痛	6	4.2%	6
骨盤不快感	5	3.5%	5
子宮付属器痛	3	2.1%	3
腟出血	3	2.1%	3

N：被験者数、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。
a：有害事象の解析時には MedDRA Ver 17.1 PT vomiting in pregnancy で集計され、日本語読み替え時には MedDRA/J Ver.22.1 PT つわり（Morning sickness）に読み替えた。
付録表 2.7.4.7-8 から引用

表 2.7.4.2-19　発現割合 5%以上の有害事象：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 3（安全性解析対象集団：投与量 6～12 μg/日）

MedDRA SOC PT	投与量 6-12 μg/日 (N=36) n	 %	 E
有害事象	20	55.6%	46
	0		
傷害、中毒および処置合併症	2	5.6%	2
処置による疼痛	2	5.6%	2
	0		
神経系障害	5	13.9%	7
頭痛	5	13.9%	6
	0		
妊娠、産褥および周産期の状態	8	22.2%	10
生化学的妊娠	5	13.9%	5
自然流産	3	8.3%	3
	0		
生殖系および乳房障害	6	16.7%	6
卵巣過剰刺激症候群	2	5.6%	2

N：被験者数
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。
付録表 2.7.4.7-8 から引用

2.7.4.2.1.3　有害事象の重症度

有害事象の重症度は、軽度、中等度、重度の 3 段階で評価した。本項では、国内第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相試験、海外第Ⅱ相、第Ⅲ相試験について示す。

2.7.4.2.1.3.1　国内試験

2.7.4.2.1.3.1.1 国内第Ⅰ相試験 CS03

日本人及び白人健康女性に対し本剤の単回投与後、重度の有害事象は認められなかった［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1］。

2.7.4.2.1.3.1.2 国内第Ⅱ相試験 000124

本剤群 117 例中 1 例及びフォリスチム群 41 例中 1 例で重度の有害事象が各 1 件認められた。本剤群の重度の有害事象は異所性妊娠、フォリスチム群は腹膜炎であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.3.1.3 国内第Ⅲ相試験 000273

国内第Ⅲ相試験 000273 の重症度別有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-20 に示す。

本剤群に発現した有害事象の発現割合は、軽度 40.6%、中等度 4.7%、重度 0%であり、フォリスチム群ではそれぞれ 48.6%、6.8%、0.6%であった。

表 2.7.4.2-20　有害事象の重症度：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

	FE 999049 (N=170)			フォリスチム (N=177)		
	N	%	E	n	%	E
有害事象	73	42.9%	140	92	52.0%	149
軽度の有害事象	69	40.6%	132	86	48.6%	136
中等度の有害事象	8	4.7%	8	12	6.8%	12
重度の有害事象	0			1	0.6%	1

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合、E：発現件数
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-5］から引用

有害事象の重症度の件数の分布は、本剤群で軽度 94.3%、中等度 5.7%、重度 0.0%であり、フォリスチム群でそれぞれ 91.3%、8.1%及び 0.7%（丸め誤差により合計は 100.1%）であった。両群の有害事象の重症度分布は類似しており、報告された多くの有害事象が軽度であった。重度の有害事象は、フォリスチム群で認められた卵巣過剰刺激症候群 1 件であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。卵巣過剰刺激症候群については 2.7.4.2.1.8 卵巣過剰刺激症候群の解析に示す。

2.7.4.2.1.3.2　　海外試験

2.7.4.2.1.3.2.1 海外第Ⅱ相試験 000009

本剤 5 用量群（5.2～12.1 μg/日）では、222 例中 1 例に重度の異所性妊娠が 1 件認められた。本事象と治験薬との因果関係は否定された。ゴナールエフ群 43 例に重度の有害事象は認められなかった［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3］。

2.7.4.2.1.3.2.2 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2

ESTHER-1 試験：COS 周期 1

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の重症度別有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-21 に示す。

本剤群に発現した有害事象の発現割合は、軽度 47.8%、中等度 21.2%、重度 5.1%であり、ゴナールエフ群ではそれぞれ 43.3%、18.0%、4.4%であった。両群で重症度別の有害事象の発現割合は類似していた。

表 2.7.4.2-21　有害事象の重症度：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

	FE 999049 (N=665)			ゴナールエフ (N=661)		
	n	%	E	n	%	E
有害事象	363	54.6%	1063	336	50.8%	961
軽度の有害事象	318	47.8%	761	286	43.3%	695
中等度の有害事象	141	21.2%	264	119	18.0%	222
重度の有害事象	34	5.1%	38	29	4.4%	44

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合、E：発現件数
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-6］から引用

有害事象における有害事象の重症度の件数の分布は、本剤群で、軽度 71.6%、中等度 24.8%、重度 3.6%、ゴナールエフ群でそれぞれ 72.3%、23.1%、4.6%であり、両群で類似していた。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の各投与群の 2 例以上（0.3%以上）に発現した重度の有害事象を表 2.7.4.2-22 に示す。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で発現した重度の有害事象は、本剤群で 34 例（5.1%）、ゴナールエフ群で 29 例（4.4%）に認められた。本剤群における主な重度の有害事象の発現割合は、頭痛 0.8%、悪心 0.5%、骨盤痛 0.5%、自然流産 0.5%、卵巣過剰刺激症候群 0.5%であった。

そのうち、治験薬との因果関係が否定されなかった重度の有害事象として、本剤群では頭痛が 3 例、悪心が 2 例、浮動性めまい、骨盤不快感、子宮付属器痛、卵巣過剰刺激症候群が各 1 例に、ゴナールエフ群では頭痛、骨盤不快感、卵巣過剰刺激症候群、子宮付属器痛が各 1 例に認められた。

表 2.7.4.2-22　2 例以上（0.3%以上）に発現した重度の有害事象：
海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	FE 999049 (N=665)			ゴナールエフ (N=661)		
PT	n	%	E	n	%	E
重度の有害事象	34	5.1%	38	29	4.4%	44
胃腸障害	6	0.9%	6	3	0.5%	4
悪心	3	0.5%	3	1	0.2%	1
傷害、中毒および処置合併症	3	0.5%	3	6	0.9%	8
処置による疼痛	2	0.3%	2	5	0.8%	5
処置による嘔吐				2	0.3%	2
神経系障害	8	1.2%	8	4	0.6%	6
頭痛	5	0.8%	5	3	0.5%	3
妊娠、産褥および周産期の状態	5	0.8%	5	8	1.2%	9
自然流産	3	0.5%	3	3	0.5%	3
絨毛膜下出血				2	0.3%	2
つわり [a]				2	0.3%	3
生殖系および乳房障害	12	1.8%	12	11	1.7%	12
骨盤痛	3	0.5%	3	4	0.6%	4
卵巣過剰刺激症候群	3	0.5%	3	3	0.5%	3
子宮付属器痛	2	0.3%	2	2	0.3%	2

N：被験者数、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。
a：有害事象の解析時には MedDRA Ver 17.1 PT vomiting in pregnancy で集計され、日本語読み替え時には MedDRA/J Ver.22.1 PT つわり（Morning sickness）に読み替えた。
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-7］から引用

ESTHER-2 試験：COS 周期 2 及び COS 周期 3

- COS 周期 2

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 における重症度別有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-23 に示す。

本剤群に発現した有害事象の発現割合は、軽度 42.1%、中等度 11.5%、重度 4.8%であり、ゴナールエフ群ではそれぞれ 41.0%、18.0%及び 4.2%であった。両群で重症度別の有害事象の発現割合は類似していた。

表 2.7.4.2-23　有害事象の重症度：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2（安全性解析対象集団）

	FE 999049 (N=252)			ゴナールエフ (N=261)		
	n	%	E	n	%	E
有害事象	119	47.2%	260	124	47.5%	348
軽度の有害事象	106	42.1%	186	107	41.0%	254
中等度の有害事象	29	11.5%	61	47	18.0%	80
重度の有害事象	12	4.8%	13	11	4.2%	14

N：被験者数
n：発現した被験者数
%：被験者の割合
E：発現件数
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-11］から引用

COS 周期 2 での有害事象の重症度の件数の分布は、本剤群で、軽度 71.5%、中等度 23.5%、重度 5.0%、ゴナールエフ群ではそれぞれ 73.0、23.0 及び 4.0%であり、両群で類似していた。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 における全ての重度の有害事象を表 2.7.4.2-24 に示す。

COS 周期 2 の本剤群における主な重度の有害事象の発現割合は、子宮付属器痛 0.8%、骨盤痛 0.8%であった。そのうち、治験薬との因果関係が否定されなかった重度の有害事象として、本剤群では子宮付属器痛及び卵巣過剰刺激症候群が各 1 例、ゴナールエフ群では疲労が 2 例、頭痛が 1 例に認められた。

表 2.7.4.2-24　重度の有害事象：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	FE 999049 (N=252)			ゴナールエフ (N=261)		
PT	n	%	E	n	%	E
重度の有害事象	12	4.8%	13	11	4.2%	14
眼障害	0			1	0.4%	2
羞明	0			1	0.4%	1
視力障害	0			1	0.4%	1
胃腸障害	1	0.4%	1	0		
便秘	1	0.4%	1	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	0			3	1.1%	3
疲労	0			3	1.1%	3
傷害、中毒および処置合併症	1	0.4%	1	0		
仙骨骨折	1	0.4%	1	0		
筋骨格系および結合組織障害	0			1	0.4%	1
背部痛	0			1	0.4%	1
神経系障害	1	0.4%	1	3	1.1%	3
頭痛	0			2	0.8%	2
片頭痛	1	0.4%	1	1	0.4%	1
妊娠、産褥および周産期の状態	4	1.6%	4	3	1.1%	3
自然流産	1	0.4%	1	2	0.8%	2
異所性妊娠	1	0.4%	1	1	0.4%	1
生化学的妊娠	1	0.4%	1	0		
つわり [a]	1	0.4%	1	0		
腎および尿路障害	1	0.4%	1	0		
腎結石症	1	0.4%	1	0		
生殖系および乳房障害	5	2.0%	5	1	0.4%	2
子宮付属器痛	2	0.8%	2	1	0.4%	1
骨盤痛	2	0.8%	2	0		
卵巣過剰刺激症候群	1	0.4%	1	0		
子宮痙攣	0			1	0.4%	1

N：被験者数、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。
a：有害事象の解析時には MedDRA Ver 17.1 PT vomiting in pregnancy で集計され、日本語読み替え時には MedDRA/J Ver.22.1 PT つわり（Morning sickness）に読み替えた。
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-12］から引用

- COS 周期 3

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 3 における重症度別有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-25 に示す。

本剤群に発現した有害事象の発現割合は、軽度 42.1%、中等度 20.0%、重度 1.1%であり、ゴナールエフ群ではそれぞれ 41.9%、18.3%及び 3.2%であった。両群で重症度別の有害事象の発現割合は類似していた。

表 2.7.4.2-25　有害事象の重症度：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 3（安全性解析対象集団）

	FE 999049 (N=95)			ゴナールエフ (N=93)		
	n	%	E	n	%	E
有害事象	46	48.4%	100	42	45.2%	119
軽度の有害事象	40	42.1%	78	39	41.9%	77
中等度の有害事象	19	20.0%	21	17	18.3%	38
重度の有害事象	1	1.1%	1	3	3.2%	4

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合、E：発現件数
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-13］から引用

COS 周期 3 における有害事象の重症度の件数の分布は、本剤群で軽度 78.0%、中等度 21.0%、重度 1.0%、ゴナールエフ群ではそれぞれ 64.7、31.9 及び 3.4%であり、両群で類似していた。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 3 における全ての重度の有害事象を表 2.7.4.2-26 に示す。

COS 周期 3 の本剤群に発現した重度の有害事象は、胎嚢の掻爬に伴う下腹部痛のみであった。本事象と治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-26　重度の有害事象：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 3（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	FE 999049 (N=95)			ゴナールエフ (N=93)		
PT	n	%	E	n	%	E
重度の有害事象	1	1.1%	1	3	3.2%	4
胃腸障害	1	1.1%	1	0		
下腹部痛	1	1.1%	1	0		
傷害、中毒および処置合併症	0			1	1.1%	1
処置による疼痛	0			1	1.1%	1
精神障害	0			1	1.1%	1
不安	0			1	1.1%	1
生殖系および乳房障害	0			1	1.1%	1
骨盤痛	0			1	1.1%	1
血管障害	0			1	1.1%	1
ほてり	0			1	1.1%	1

N：被験者数
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。
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-14］から引用

2.7.4.2.1.4　副作用

治験薬との因果関係の判定 は、治験担当医師が行い、「否定できる（No reasonable possibility）」、「否定できない（Reasonable possibility）」の 2 段階で判定し、「否定できない」と判定された事象を副作用として集計した。なお、国内第 I 相試験 CS03 における治験薬との因果関係は、「あり（probable）」、「可能性あり（possible）」「多分なし（unlikely）」、「なし（unrelated）」の 4 段階で評価し、「あり」及び「可能性あり」と判定された事象を副作用として評価した。

2.7.4.2.1.4.1　国内試験

2.7.4.2.1.4.1.1 国内第 I 相試験 CS03

国内第 I 相試験 CS03 の健康被験者に発現した副作用を表 2.7.4.2-27 に示す。

本剤を投与された日本人被験者 2 例以上に発現した副作用は腟出血であった。発現した事象はいずれも軽度の事象であった。白人被験者では、軽度の腟出血及び中等度の頭痛が各 1 例に認められた。

表 2.7.4.2-27　副作用：国内第Ⅰ相試験 CS03[a]（安全性解析対象集団）

	日本人															白人					
MedDRA SOC	75 IU (N=6)			150 IU (N=6)			225 IU (N=5)			450 IU (N=6)			プラセボ (N=8)			450 IU (N=6)			プラセボ (N=2)		
PT	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
副作用	0			0			2	40%	4	1	17%	1	2	25%	3	2	33%	2	0		
	0			0			0			0			0			0			0		
生殖系および乳房障害	0			0			2	40%	2	1	17%	1	1	13%	1	1	17%	1	0		
腟出血	0			0			2	40%	2	0			0			1	17%	1	0		
子宮頚部上皮異形成	0			0			0			0			1	13%	1	0			0		
月経前症候群	0			0			0			1	17%	1	0			0			0		
	0			0			0			0			0			0			0		
胃腸障害	0			0			1	20%	1	0			1	13%	2	0			0		
下腹部痛	0			0			1	20%	1	0			1	13%	1	0			0		
悪心	0			0			0			0			1	13%	1	0			0		
	0			0			0			0			0			0			0		
神経系障害	0			0			1	20%	1	0			0			1	17%	1	0		
頭痛	0			0			1	20%	1	0			0			1	17%	1	0		

有害事象と治験薬との因果関係は、「あり」、「可能性あり」、「多分なし」、「なし」の 4 段階で判定し、「あり」及び「可能性あり」と判断された事象を副作用とした。

N：被験者数、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 12 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：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 Table 10-5、Table 10-6］から引用

2.7.4.2.1.4.1.2 国内第Ⅱ相試験 000124

国内第Ⅱ相試験 000124 の副作用の発現割合を表 2.7.4.2-28 に示す。

副作用の発現割合は、本剤群 15.0～35.0%、フォリスチム群 34.1%であり、本剤 12 μg 群及びフォリスチム群の副作用の発現割合は 6 及び 9 μg 群と比べて高かった。

本剤群で発現した主な副作用（117 例中 2 例以上）は、卵巣過剰刺激症候群、卵巣腫大、プロゲステロン増加、腹水であった。フォリスチム群で発現した主な副作用（41 例中 2 例以上）は、卵巣過剰刺激症候群及び腹水であった。本剤群に発現した副作用の重症度は全て軽度であり、フォリスチム群では 3 例に発現した中等度の卵巣過剰刺激症候群を除き全て軽度であった。

表 2.7.4.2-28 副作用：国内第Ⅱ相試験 000124（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	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)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
副作用	6	16.2%	6	6	15.0%	6	14	35.0%	20	14	34.1%	15
胃腸障害	0			0			3	7.5%	3	4	9.8%	4
腹水	0			0			2	5.0%	2	4	9.8%	4
腹部不快感	0			0			1	2.5%	1	0		
肝胆道系障害	0			0			0			1	2.4%	1
肝機能異常	0			0			0			1	2.4%	1
臨床検査	0			0			3	7.5%	3	0		
プロゲステロン増加	0			0			3	7.5%	3	0		
代謝および栄養障害	0			0			1	2.5%	1	0		
食欲減退	0			0			1	2.5%	1	0		
神経系障害	0			0			2	5.0%	2	0		
浮動性めまい	0			0			1	2.5%	1	0		
頭痛	0			0			1	2.5%	1	0		
生殖系および乳房障害	6	16.2%	6	6	15.0%	6	11	27.5%	11	10	24.4%	10
卵巣過剰刺激症候群	4	10.8%	4	3	7.5%	3	7	17.5%	7	9	22.0%	9
卵巣腫大	2	5.4%	2	3	7.5%	3	3	7.5%	3	1	2.4%	1
骨盤不快感	0			0			1	2.5%	1	0		

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：被験者数、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 Ver17.1 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。
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 10-6］から引用

2.7.4.2.1.4.1.3 国内第Ⅲ相試験 000273

国内第Ⅲ相試験 000273 の副作用の発現割合を表 2.7.4.2-29 に示す。

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。主な副作用の SOC は、「生殖系および乳房障害」であり、それぞれ 15.9%及び 23.2%であった。

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。副作用の重症度は、フォリスチム群の 1 例に発現した重度の卵巣過剰刺激症候群を除き、両群ともに軽度又は中等度の事象であった。フォリスチム群の 1 例に発現した重度の卵巣過剰刺激症候群は重篤な有害事象と判断された（2.7.4.2.1.8.2.2 国内第Ⅲ相試験 000273）。

卵巣過剰刺激症候群については 2.7.4.2.1.8 卵巣過剰刺激症候群の解析に、卵巣腫大及び骨盤液貯留については 2.7.4.2.1.2.1.3 国内第Ⅲ相試験 000273 に詳述した。

表 2.7.4.2-29　副作用：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	FE 999049 (N=170) n	(%)	E	フォリスチム (N=177) n	(%)	E
副作用	32	(18.8)	41	45	(25.4)	53
胃腸障害	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1
便秘	1	(0.6)	1	0		
下痢	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1
疲労	1	(0.6)	1	0		
倦怠感	0			1	(0.6)	1
末梢性浮腫	1	(0.6)	1	0		
臨床検査	4	(2.4)	4	3	(1.7)	4
プロゲステロン増加	3	(1.8)	3	1	(0.6)	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1	(0.6)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			1	(0.6)	1
エストラジオール増加	0			1	(0.6)	1
白血球数減少	1	(0.6)	1	0		
神経系障害	2	(1.2)	3	3	(1.7)	3
頭痛	2	(1.2)	2	2	(1.1)	2
傾眠	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
生殖系および乳房障害	27	(15.9)	28	41	(23.2)	44
卵巣過剰刺激症候群	18	(10.6)	18	34	(19.2)	34
卵巣腫大	5	(2.9)	5	4	(2.3)	4
骨盤液貯留	4	(2.4)	4	3	(1.7)	3
骨盤不快感	0			2	(1.1)	2
卵管水腫	0			1	(0.6)	1
骨盤痛	1	(0.6)	1	0		
皮膚および皮下組織障害	1	(0.6)	1	0		
そう痒症	1	(0.6)	1	0		
血管障害	1	(0.6)	1	0		
ほてり	1	(0.6)	1	0		

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：被験者数、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 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。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-6］から引用

2.7.4.2.1.4.2　　海外試験

2.7.4.2.1.4.2.1 海外第Ⅱ相試験 000009

海外第Ⅱ相試験 000009 の副作用の発現割合を表 2.7.4.2-30 に示す。

副作用の発現割合は本剤群 7～13%、ゴナールエフ群 2%であった。本剤群の副作用の発現割合はゴナールエフ群と比べ高かったが、全体の発現割合及び各事象の発現割合に、本剤の用量に伴う明らかな影響は認められなかった。本剤群 222 例中 3 例以上に発現した副作用は、頭痛、疲労、骨盤痛であった。副作用の重症度は、全て軽度又は中等度であった。

表 2.7.4.2-30 副作用：海外第Ⅱ相試験 000009（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	FE 999049 5.2 µg N=42 n (%) E	FE 999049 6.9 µg N=45 n (%) E	FE 999049 8.6 µg N=44 n (%) E	FE 999049 10.3 µg N=44 n (%) E	FE 999049 12.1 µg N=47 n (%) E	ゴナールエフ 11 µg N=43 n (%) E
副作用	3 (7%) 7	5 (11%) 6	4 (9%) 4	3 (7%) 3	6 (13%) 7	1 (2%) 1
胃腸障害	1 (2%) 1	1 (2%) 2			1 (2%) 1	0
腹部不快感	0	1 (2%) 1			1 (2%) 1	0
腹部膨満		1 (2%) 1				
悪心	1 (2%) 1					
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (4%) 2			1 (2%) 1	
疲労		2 (4%) 2			1 (2%) 1	
神経系障害	2 (5%) 3	1 (2%) 1	3 (7%) 3	1 (2%) 1	1 (2%) 1	
頭痛	1 (2%) 1	1 (2%) 1	3 (7%) 3	1 (2%) 1	1 (2%) 1	
浮動性めまい	1 (2%) 1					
下肢静止不能症候群	1 (2%) 1					
精神障害	1 (2%) 1					
落ち着きのなさ	1 (2%) 1					
生殖系および乳房障害	2 (5%) 2	1 (2%) 1	1 (2%) 1	2 (5%) 2	4 (9%) 4	1 (2%) 1
骨盤痛	1 (2%) 1			1 (2%) 1	2 (4%) 2	1 (2%) 1
乳房不快感					1 (2%) 1	
卵巣腫大		1 (2%) 1				
卵巣過剰刺激症候群				1 (2%) 1	1 (2%) 1	
早期排卵	1 (2%) 1					
腟出血			1 (2%) 1			

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：被験者数、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 14.1 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。
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 11-5］から引用

2.7.4.2.1.4.2.2 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2

海外第Ⅲ相試験 ESTHER 1 及び ESTHER-2 の COS 周期 1、2 及び 3 の各投与群で発現割合 1%以上（COS 周期 1：7 例以上、COS 周期 2：3 例以上、COS 周期 3：1 例以上）の副作用をそれぞれ表 2.7.4.2-31、表 2.7.4.2-32 及び表 2.7.4.2-33 に示す。

本剤群及びゴナールエフ群の副作用の発現割合は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 COS 周期 1 ではそれぞれ 17.0%及び 13.8%、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 ではそれぞれ 10.3%及び 13.8%、COS 周期 3 ではそれぞれ 6.3%及び 10.8%であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 COS 周期 1 の本剤群の主な副作用は、頭痛（5.3%）、骨盤不快感（3.8%）、卵巣過剰刺激症候群（3.0%）、骨盤痛（2.0%）、疲労（1.8%）、悪心（1.7%）、子宮付属器痛（1.2%）であった。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 でも同様の発現傾向が認められ、本剤群の主な副作用は頭痛（3.2%）、骨盤不快感（2.0%）、子宮付属器痛（2.0%）、骨盤痛（1.6%）、悪心（1.2%）であった。COS 周期 3 では、本剤群に高頻度に発現した副作用は子宮付属器痛（2.1%）、頭痛（1.1%）、卵巣過剰刺激症候群（1.1%）、乳頭痛（1.1%）、子宮ポリープ（1.1%）であった。なお、COS 周期 3 の本剤群の被験者数は 100 例未満であったため、全ての副作用の発現割合が 1%以上であった。副作用の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。

表 2.7.4.2-31　発現割合 1%以上の副作用：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 COS 周期 1（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	FE 999049 (N=665)			ゴナールエフ (N=661)		
PT	n	%	E	n	%	E
副作用	113	17.0%	183	91	13.8%	141
胃腸障害	21	3.2%	28	13	2.0%	15
悪心	11	1.7%	12	7	1.1%	8
一般・全身障害および投与部位の状態	13	2.0%	13	6	0.9%	6
疲労	12	1.8%	12	6	0.9%	6
神経系障害	37	5.6%	46	33	5.0%	40
頭痛	35	5.3%	41	30	4.5%	36
生殖系および乳房障害	67	10.1%	82	65	9.8%	76
骨盤不快感	25	3.8%	29	21	3.2%	22
卵巣過剰刺激症候群	20	3.0%	20	24	3.6%	24
骨盤痛	13	2.0%	16	17	2.6%	20
子宮付属器痛	8	1.2%	8	4	0.6%	4

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：被験者数、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。
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-8］から引用

表 2.7.4.2-32　発現割合 1%以上の副作用：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	FE 999049 (N=252) n	(%)	E	ゴナールエフ (N=261) n	(%)	E
副作用	26	10.3%	31	36	13.8%	58
胃腸障害	4	1.6%	4	8	3.1%	10
悪心	3	1.2%	3	6	2.3%	6
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.4%	1	4	1.5%	5
疲労	0			4	1.5%	5
神経系障害	9	3.6%	9	13	5.0%	14
頭痛	8	3.2%	8	10	3.8%	11
生殖系および乳房障害	16	6.3%	17	25	9.6%	27
卵巣過剰刺激症候群	2	0.8%	2	6	2.3%	6
骨盤不快感	5	2.0%	5	6	2.3%	6
子宮付属器痛	5	2.0%	5	5	1.9%	5
骨盤痛	4	1.6%	4	4	1.5%	4

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：被験者数、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。
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-15］から引用

表 2.7.4.2-33　発現割合 1%以上の副作用：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 3（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	FE 999049 (N=95) n	(%)	E	ゴナールエフ (N=93) n	(%)	E
副作用	6	6.3%	6	10	10.8%	11
胃腸障害	0			1	1.1%	1
便秘	0			1	1.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0			2	2.2%	2
疲労	0			2	2.2%	2
神経系障害	1	1.1%	1	4	4.3%	4
味覚不全	0			2	2.2%	2
頭痛	1	1.1%	1	2	2.2%	2
生殖系および乳房障害	5	5.3%	5	4	4.3%	4
子宮付属器痛	2	2.1%	2	1	1.1%	1
骨盤不快感	0			2	2.2%	2
乳頭痛	1	1.1%	1	0		
卵巣嚢胞	0			1	1.1%	1
卵巣過剰刺激症候群	1	1.1%	1	0		
子宮ポリープ	1	1.1%	1	0		

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：被験者数、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
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-16］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（COS 周期 1）及び ESTHER-2（COS 周期 2～3）をまとめ、0.1%以上（本剤群 1012 周期で 2 例以上、ゴナールエフ群 1015 周期で 2 例以上）の被験者に発現した副作用を表 2.7.4.2-34 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［1.6.2.1］(5)及び企業中核データシート（第 2.0 版、2017 年 12 月 1 日）［1.6.3］に undesirable effect として記載した。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 における本剤を投与した COS 周期 1012 周期で認められた主な副作用（1.0%以上）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。

その他に、本剤群で発現した副作用（0.1%以上 1.0%未満）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%）、腟出血（0.2%）及び傾眠（0.2%）であった。

表 2.7.4.2-34　発現割合 0.1%以上の副作用：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2 COS 周期 1～3（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。
付録 表 2.7.4.7-9 から引用

COS 周期 2 において投与量 6～12 µg/日であった被験者に発現した副作用を表 2.7.4.2-35 に、COS 周期 3 において投与量 6～12 µg/日であった被験者に発現した副作用を表 2.7.4.2-36 に示す。投与量を 6～12 µg/日投与時の副作用のプロファイルは、全体の副作用プロファイルと大きく変わらなかった。

表 2.7.4.2-35 副作用：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2
（安全性解析対象集団：投与量 6～12 μg/日）

MedDRA SOC PT	N	FE 999049 6-12 μg/日 (N=142) %	E
副作用	14	9.9%	19
胃腸障害	3	2.1%	3
悪心	2	1.4%	2
鼓腸	1	0.7%	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.7%	1
胸部不快感	1	0.7%	1
神経系障害	5	3.5%	5
頭痛	4	2.8%	4
傾眠	1	0.7%	1
生殖系および乳房障害	9	6.3%	10
骨盤不快感	5	3.5%	5
骨盤痛	3	2.1%	3
子宮付属器痛	1	0.7%	1
卵巣過剰刺激症候群	1	0.7%	1

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：被験者数、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。
付録 表 2.7.4.7-11 から引用

表 2.7.4.2-36 副作用：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 3
（安全性解析対象集団：投与量 6～12 μg/日）

MedDRA SOC PT	N	FE 999049 6-12 μg/日 (N=36) %	E
副作用	2	5.6%	2
生殖系および乳房障害	2	5.6%	2
子宮付属器痛	1	2.8%	1
卵巣過剰刺激症候群	1	2.8%	1

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：被験者数、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。
付録表 2.7.4.7-11 から引用

2.7.4.2.1.5　　死亡

国内及び海外で実施した第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験に参加した被験者の死亡はなかった。

IVF/ICSI を受ける女性における調節卵巣刺激後の妊娠損失は 2.7.4.2.1.9 妊娠損失、新生児の出生及び死亡についてはそれぞれ 2.7.4.5.2.2 死産及び 2.7.4.5.2.3 新生児死亡に記載した。

2.7.4.2.1.6　　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、同意取得時から試験終了時来院（国内第Ⅱ相試験 000124 及び第Ⅲ相試験 000273 では胚移植後 5～6 週目の臨床妊娠を評価する来院、海外第Ⅱ相試験 000009 及び第Ⅲ相試験では胚移植後 10～11 週目の継続妊娠を評価する来院）まで収集した。本項では、治療中に発現した重篤な有害事象を試験別に提示する。

2.7.4.2.1.6.1　　国内試験

2.7.4.2.1.6.1.1 国内第Ⅰ相試験 CS03

国内第Ⅰ相試験 CS03 では、重篤な有害事象は認められなかった［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1］。

2.7.4.2.1.6.1.2 国内第Ⅱ相試験 000124

国内第Ⅱ相試験 000124 の重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2-37 に示す。

国内第Ⅱ相試験 000124 では、本剤群 117 例中 9 μg 群の 1 例に重篤な有害事象として子宮頚部出血 1 件が認められた。フォリスチム群では 41 例中 2 例に重篤な有害事象が認められ、その内訳は異所性妊娠及び腹膜炎が各 1 件であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定され、試験期間中に回復した。

表 2.7.4.2-37　重篤な有害事象の要約：国内第Ⅱ相試験 000124（安全性解析対象集団）

被験者番号	治験薬	年齢(歳)	人種	有害事象	発現日	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤	治験薬	転帰
[redacted]	9 μg	3[redacted]	日本人	子宮頚部出血	40	3	否定できる	軽度	重篤	変更なし	回復
	F	3[redacted]	日本人	腹水	16	20	否定できない	軽度	非重篤	変更なし	回復
				異所性妊娠	42	31	否定できる	中等度	重篤	変更なし	回復
				注射部位紅斑	5	9	否定できる	軽度	非重篤	変更なし	回復
				注射部位疼痛	5	9	否定できる	軽度	非重篤	変更なし	回復
				気道感染	40	9	否定できる	軽度	非重篤	変更なし	回復
[redacted]	F	3[redacted]	日本人	腹水	18	8	否定できない	軽度	非重篤	変更なし	回復
				卵巣腫大	18	8	否定できない	軽度	非重篤	変更なし	回復
				腹膜炎	19	8	否定できる	重度	重篤	変更なし	回復

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。F:フォリスチム
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。
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Listing 8.2］から引用

2.7.4.2.1.6.1.3 国内第Ⅲ相試験 000273

国内第Ⅲ相試験 000273 の重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-38 に示す。また、重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2-39 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、本剤群に重篤な有害事象は認められなかった。フォリスチム群では 177 例中 2 例（1.1%）に 2 件の重篤な有害事象が発現した。いずれも卵巣過剰刺激症候群であり、そのうち早期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた 1 例は 16 日間の入院、晩期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた 1 例は 33 日間の入院に至り、フォリスチム投与による卵巣過剰刺激症候群による総入院期間は 49 日間となった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されず、追跡調査にて回復した。卵巣過剰刺激症候群について 2.7.4.2.1.8 卵巣過剰刺激症候群の解析に詳述した。

表 2.7.4.2-38 重篤な有害事象：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	FE 999049 (N=170)			フォリスチム (N=177)		
PT	n	%	E	n	%	E
重篤な有害事象	0			2	1.1%	2
生殖系および乳房障害	0			2	1.1%	2
卵巣過剰刺激症候群	0			2	1.1%	2

N：被験者数、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 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。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-9］から引用

表 2.7.4.2-39 重篤な有害事象一覧：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

被験者番号	治験薬	年齢(歳)	人種	有害事象	発現日	持続期間(日)	因果関係	重症度	重篤	治験薬	転帰
[redacted]	F	3[redacted]	日本人	卵巣過剰刺激症候群	10	158	否定できない	重度	重篤	変更なし	回復
[redacted]	F	3[redacted]	日本人	自然流産	54	1	否定できる	軽度	非重篤	変更なし	回復
				エストラジオール増加	7	62	否定できない	軽度	非重篤	変更なし	回復
				卵巣過剰刺激症候群	21	48	否定できない	中等度	重篤	変更なし	回復
				多嚢胞性卵巣	5	-	否定できる	軽度	非重篤	変更なし	未回復

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。F：フォリスチム
有害事象の解析時には 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。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-8、EOT Listing 8.2］から引用

2.7.4.2.1.6.2 海外試験

2.7.4.2.1.6.2.1 海外第Ⅱ相試験 000009

海外第Ⅱ相試験 000009 では、重篤な有害事象として、本剤群 222 例中 1 例（10.3 μg 投与）に、異所性妊娠が認められ、入院に至った。本事象と治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

ゴナールエフ群 43 例に重篤な有害事象は認められなかった。海外第Ⅱ相試験 000009 の重篤な有害事象の要約を付録 表 2.7.4.7-12 に示す。

2.7.4.2.1.6.2.2 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2

ESTHER-1 試験：COS 周期 1

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-40 に示す。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、26 例に 29 件の重篤な有害事象が発現した。投与群別にみると、本剤群では 16 例（2.4%）に 17 件、ゴナールエフ群では 10 例（1.5%）に 12 件であった。

本試験で発現した主な重篤な有害事象は卵巣過剰刺激症候群であり、本剤群 3 例（0.5%）、ゴナールエフ群 6 例（0.9%）に認められた。

本剤群 2 例及びゴナールエフ群 6 例は、卵巣過剰刺激症候群により入院に至り、本剤群の 1 例は外来で管理された。卵巣過剰刺激症候群による入院期間は、本剤群の 2 例はいずれも 4 日間、ゴナールエフ群の 6 例は 2～17 日間の範囲で平均 8.7 日間であり、総入院期間は本剤群が 8 日間、ゴナールエフ群 52 日間となった。卵巣過剰刺激症候群については 2.7.4.2.1.8 卵巣過剰刺激症候群の解析に詳述した。

卵巣過剰刺激症候群以外で認められた重篤な有害事象は、投与群にかかわらず、妊娠合併症（妊娠時出血、切迫流産、妊娠悪阻）又は妊娠損失（自然流産、生化学的妊娠）に関連する事象であった。妊娠損失については 2.7.4.2.1.9 妊娠損失に詳述した。

本試験では、重篤な妊娠時出血が本剤群 5 例及びゴナールエフ群 1 例に認められた。妊娠時出血により入院し、自然流産により入院した本剤群の 1 例以外は、妊娠時出血による入院後に全例が継続妊娠に至った。なお、当該被験者を含む、本剤群 2 例及びゴナールエフ群 1 例が自然流産により入院した。

本剤群で 9 μg/日を投与された 1 例に子宮付属器捻転（卵巣茎捻転）が認められた。本事象は 5 個の採卵後 1 週目に発現した（当該被験者は胚盤胞が獲得できなかったため胚移植を受けなかった）。当該被験者は急性腹痛を訴え、超音波検査の結果、右卵巣茎捻転が認められたため入院し、卵巣の捻転解除の手術が行われた。なお、卵巣過剰刺激症候群は認められなかった。

本試験 COS 周期 1 で認められた重篤な有害事象のうち、本剤群 2 例及びゴナールエフ群 3 例の計 5 例に発現した卵巣過剰刺激症候群は、治験薬との因果関係は否定されなかったが、その他の事象については全て治験薬との因果関係は否定された。また、重篤な有害事象を発現した全被験者が、試験期間中又は追跡調査期間中に回復した。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の重篤な有害事象の要約を、付録 表 2.7.4.7-12 に示す。

表 2.7.4.2-40　重篤な有害事象：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	FE 999049 (N=665)			ゴナールエフ (N=661)		
PT	n	%	E	N	%	E
重篤な有害事象	16	2.4%	17	10	1.5%	12
胃腸障害	1	0.2%	1	0		
潰瘍性大腸炎	1	0.2%	1	0		
感染症および寄生虫症	0			1	0.2%	1
処置後感染	0			1	0.2%	1
傷害、中毒および処置合併症	2	0.3%	2	0		
処置後出血	2	0.3%	2	0		
妊娠、産褥および周産期の状態	8	1.2%	9	4	0.6%	5
妊娠時出血	5	0.8%	5	1	0.2%	1
自然流産	2	0.3%	2	1	0.2%	1
生化学的妊娠	1	0.2%	1	2	0.3%	2
切迫流産	1	0.2%	1	0		
妊娠悪阻	0			1	0.2%	1
精神障害	1	0.2%	1	0		
感情不安定	1	0.2%	1	0		
生殖系および乳房障害	4	0.6%	4	6	0.9%	6
卵巣過剰刺激症候群	3	0.5%	3	6	0.9%	6
子宮付属器捻転	1	0.2%	1	0		

N：被験者数、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。
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-11］から引用

ESTHER-2 試験：COS 周期 2

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 の重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-41 に示す。

COS 周期 2 では、8 例に 9 件の重篤な有害事象が認められた。投与群別では、本剤群では 4 例（1.6%）に 5 件、ゴナールエフ群では 4 例（1.5%）に 4 件であった。

COS 周期 2 で発現した主な重篤な有害事象は、ESTHER-1 試験の COS 周期 1 と同様に、妊娠合併症（妊娠時出血、つわり、いずれの事象も本剤群で妊娠を継続した同一被験者 1 例に発現）又は妊娠損失（異所性妊娠、自然流産）と関連する事象であった。妊娠損失については 2.7.4.2.1.9 妊娠損失に詳述した。

さらに、本剤群の 1 例に手術を要した腎結石症、ゴナールエフ群の 1 例に 6 日間の入院に至った卵巣過剰刺激症候群が認められた。卵巣過剰刺激症候群については 2.7.4.2.1.8 卵巣過剰刺激症候群の解析に詳述した。

COS 周期 2 では、ゴナールエフ群 1 例に発現した卵巣過剰刺激症候群を除き、その他の重篤な有害事象は全て治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象を発現した全被験者が、試験期間中に回復した。

COS 周期 2 の重篤な有害事象の要約は、付録 表 2.7.4.7-12 に示す。

表 2.7.4.2-41　重篤な有害事象：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	FE 999049 (N=252)			ゴナールエフ (N=261)		
PT	n	%	E	n	%	E
重篤な有害事象	4	1.6%	5	4	1.5%	4
妊娠、産褥および周産期の状態	3	1.2%	4	3	1.1%	3
異所性妊娠	1	0.4%	1	2	0.8%	2
妊娠時出血	1	0.4%	1	1	0.4%	1
自然流産	1	0.4%	1	0		
つわり	1	0.4%	1	0		
腎および尿路障害	1	0.4%	1	0		
腎結石症	1	0.4%	1	0		
生殖系および乳房障害	0			1	0.4%	1
卵巣過剰刺激症候群	0			1	0.4%	1

N：被験者数、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。
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-19］から引用

ESTHER-2 試験：COS 周期 3

海外第III相試験 ESTHER-2 COS 周期 3 の重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-42 に示す。

COS 周期 3 では、ゴナールエフ群に 1 例（1.1%）に 1 件の重篤な有害事象が認められた。ゴナールエフ群の 1 例に認められた事象は、9 日間の入院に至った卵巣過剰刺激症候群であり治験薬との因果関係は否定され、当該被験者は追跡調査期間中に回復した。卵巣過剰刺激症候群については 2.7.4.2.1.8 卵巣過剰刺激症候群の解析で詳述した。

COS 周期 3 の重篤な有害事象の要約は、付録 表 2.7.4.7-12 に示す。

表 2.7.4.2-42　重篤な有害事象：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 3（安全性解析対象集団）

	FE 999049			ゴナールエフ		
MedDRA SOC	(N=95)			(N=93)		
PT	n	%	E	n	%	E
重篤な有害事象	0			1	1.1%	1
生殖系および乳房障害	0			1	1.1%	1
卵巣過剰刺激症候群	0			1	1.1%	1

N：被験者数、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。
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-20］から引用

2.7.4.2.1.7　　中止に至った有害事象

本剤の臨床試験では、調節卵巣刺激のための治験薬の投与期間終了後も試験は継続しており、中止に至った有害事象は、投与期間（刺激期間）中に発現し治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬投与による調節卵巣刺激終了後に発現しその後の試験中止に至った有害事象を含む。

2.7.4.2.1.7.1　　国内試験

2.7.4.2.1.7.1.1 国内第Ⅰ相試験 CS03

国内第Ⅰ相試験 CS03 では、中止に至った有害事象は認められなかった［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1］。

2.7.4.2.1.7.1.2 国内第Ⅱ相試験 000124

国内第Ⅱ相試験 000124 の中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 10.3%（12/117 例）、フォリスチム群 12.2%（5/41 例）であった。

中止に至った有害事象が認められた 17 例のうち、卵巣過剰刺激症候群により中止に至った被験者が 14 例であり、その内訳は、本剤 6 μg 群 4 例、9 μg 群 2 例、12 μg 群 3 例、フォリスチム群 5 例であった。卵巣過剰刺激症候群については 2.7.4.2.1.8 卵巣過剰刺激症候群の解析に詳述した。

その他の中止に至った有害事象として、プロゲステロン増加が 3 件認められ、いずれも本剤 12 μg 群 3 例に発現した。当該 3 例は同一実施医療機関の被験者であり、実施医療機関の基準に従い胚盤胞移植

は中止された。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象の発現割合と本剤の投与量との明らかな関係は認められなかった［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1］。

2.7.4.2.1.7.1.3 国内第Ⅲ相試験 000273

国内第Ⅲ相試験 000273 の中止に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-43 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 の中止に至った有害事象は、本剤群 13 例（7.6%）、フォリスチム群 18 例（10.2%）に認められた。主な中止に至った有害事象は、卵巣過剰刺激症候群であり、本剤群 8 例、フォリスチム群 14 例に認められ、いずれも胚盤胞移植中止に至った。

卵巣過剰刺激症候群については 2.7.4.2.1.8 卵巣過剰刺激症候群の解析に詳述した。

また、刺激終了時に、プロゲステロン増加が、本剤群 3 例、フォリスチム群 1 例に認められた。そのうち 3 例が同一の実施医療機関であり、いずれも胚盤胞移植中止に至った。なお、他の実施医療機関の本剤群及びフォリスチム群の被験者においても同程度のプロゲステロン値が認められたが、有害事象として報告されず、また胚盤胞移植は実施された。

その他の中止に至った有害事象として、本剤群では 1 例にインフルエンザが認められ、周期中止に至った。また、別の 1 例に採卵後にウイルス性上気道感染が認められ、胚盤胞移植中止に至った。フォリスチム群では、卵巣腫大が 2 例に、それぞれ刺激終了時、採卵時に認められ、いずれも胚盤胞移植中止に至った。さらに、卵管水腫が 1 例に刺激終了時に認められ、採卵後に中止に至った。

中止に至った有害事象のうち、インフルエンザ、ウイルス性上気道感染、卵巣過剰刺激症候群 2 件（各群 1 例に発現）を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4.2-43　中止に至った有害事象：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	FE 999049 (N=170)			フォリスチム (N=177)		
PT	n	%	E	n	%	E
中止に至った有害事象	13	7.6%	13	18	10.2%	18
感染症および寄生虫症	2	1.2%	2	0		
インフルエンザ	1	0.6%	1	0		
ウイルス性上気道感染	1	0.6%	1	0		
臨床検査	3	1.8%	3	1	0.6%	1
プロゲステロン増加	3	1.8%	3	1	0.6%	1
生殖系および乳房障害	8	4.7%	8	17	9.6%	17
卵巣過剰刺激症候群	8	4.7%	8	14	7.9%	14
卵巣腫大	0			2	1.1%	2
卵管水腫	0			1	0.6%	1

N：被験者数、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 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。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-10］から引用

2.7.4.2.1.7.2　　海外試験

2.7.4.2.1.7.2.1 海外第Ⅱ相試験 000009

海外第Ⅱ相試験 000009 の中止に至った有害事象は、本剤群 1 例に認められ、ゴナールエフ群 43 例に中止に至った有害事象は認められなかった。本剤 6.9 μg 群の 1 例に採卵日に子宮出血が発現し、胚盤胞移植が中止された。本事象と治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象の発現割合に対する本剤の投与量の明らかな影響は認められなかった［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3］。

2.7.4.2.1.7.2.2 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-１、ESTHER-2

ESTHER-1 試験：COS 周期 1

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の中止に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-44 に示す。

中止に至った有害事象は、本剤群 9 例（1.4%）に、ゴナールエフ群 10 例（1.5%）に認められた。中止に至った有害事象のうち、刺激期間中の治験薬の投与中止に至った有害事象はなく、全ての事象が調節卵巣刺激終了後に発現した有害事象による中止例であった。胚盤胞移植中止に至った事象が最も多く、次いで卵胞最終成熟の誘起の中止に至った事象が多かった。

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であり、本剤群 6 例（0.9%）及びゴナールエフ群 7 例（1.1%）に認められた。さらに、ゴナールエフ群の 1 例では卵巣機能亢進により胚盤胞移植の中止に至った。卵巣過剰刺激症候群については、2.7.4.2.1.8 卵巣過剰刺激症候群の解析に詳述した。

その他に、中止に至った有害事象として、本剤群では、刺激終了時に早期排卵により 2 例、採卵後に卵管炎により 1 例が中止に至った。ゴナールエフ群では、子宮内膜萎縮により 1 例、子宮ポリープにより 1 例が胚盤胞移植の中止に至った。

中止に至った有害事象のうち、卵巣過剰刺激症候群、子宮内膜萎縮、卵巣機能亢進を除き、その他の事象と治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-44　中止に至った有害事象：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	FE 999049 (N=665)			ゴナールエフ (N=661)		
PT	n	%	E	n	%	E
中止に至った有害事象	9	1.4%	9	10	1.5%	10
感染症および寄生虫症	1	0.2%	1	0		
卵管炎	1	0.2%	1	0		
生殖系および乳房障害	8	1.2%	8	10	1.5%	10
卵巣過剰刺激症候群	6	0.9%	6	7	1.1%	7
早期排卵	2	0.3%	2			
子宮内膜萎縮	0			1	0.2%	1
卵巣機能亢進	0			1	0.2%	1
子宮ポリープ	0			1	0.2%	1

N：被験者数、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。
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-12］から引用

ESTHER-2 試験：COS 周期 2

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 の中止に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-45 に示す。

COS 周期 2 の中止に至った有害事象は、本剤群 3 例（1.2%）、ゴナールエフ群 4 例（1.5%）であった。中止に至った有害事象のうち、刺激期間中に治験薬の投与中止に至った有害事象はなく、主に調節卵巣刺激終了後に胚盤胞移植の中止に至った。

本剤群では中止に至った有害事象として、早期排卵が 1 例（採卵のための来院時）、プロゲステロン増加が 1 例（刺激終了時）、転倒による仙骨骨折が 1 例（採卵と胚盤胞移植の間）に認められた。ゴナールエフ群では、卵巣過剰刺激症候群及び子宮内膜障害がそれぞれ 2 例に認められ、いずれも COS 周期 2 での胚盤胞移植の中止に至った。

中止に至った有害事象のうち、ゴナールエフ群の 2 例に発現した卵巣過剰刺激症候群を除き、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-45　中止に至った有害事象：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	FE 999049 (N=252)			ゴナールエフ (N=261)		
PT	n	%	E	n	%	E
中止に至った有害事象	3	1.2%	3	4	1.5%	4
傷害、中毒および処置合併症	1	0.4%	1	0		
仙骨骨折	1	0.4%	1	0		
臨床検査	1	0.4%	1	0		
プロゲステロン増加	1	0.4%	1	0		
生殖系および乳房障害	1	0.4%	1	4	1.5%	4
子宮内膜障害	0			2	0.8%	2
卵巣過剰刺激症候群	0			2	0.8%	2
早期排卵	1	0.4%	1	0		

N：被験者数、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。
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-21］から引用

ESTHER-2 試験：COS 周期 3

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 3 の中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-46 に示す。

COS 周期 3 の中止に至った有害事象は、本剤群 3 例（3.2%）であり、ゴナールエフ群では認められなかった。中止に至った有害事象のうち、刺激期間中の治験薬の投与中止に至った有害事象はなく、全ての事象が調節卵巣刺激終了後に発現した。軽度の卵巣過剰刺激症候群が認められた 1 例、刺激終了時にプロゲステロン増加が認められた 2 例が胚盤胞移植の中止に至った。

本試験の COS 周期 2 及び COS 周期 3 の刺激終了時に、プロゲステロン増加が認められた 3 例（COS 周期 2：1 例、COS 周期 3：2 例）は、同一実施医療機関の被験者であり、当該実施医療機関の基準に従い胚盤胞移植の中止に至った。しかしながら、当該実施医療機関では、本剤群及びゴナールエフ群において同程度のプロゲステロン濃度を示した他の被験者は胚盤胞移植を実施しており、当該機関における中止基準の一貫性は認められなかった。

中止に至った有害事象のうち、1 例に発現した卵巣過剰刺激症候群を除き、その他の事象と治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-46　中止に至った有害事象：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 3（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC / PT	FE 999049 (N=95) n	%	E	ゴナールエフ (N=93) n	%	E
中止に至った有害事象	3	3.2%	3	0		
臨床検査	2	2.1%	2	0		
プロゲステロン増加	2	2.1%	2	0		
生殖系および乳房障害	1	1.1%	1	0		
卵巣過剰刺激症候群	1	1.1%	1	0		

N：被験者数、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。
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-22］から引用

2.7.4.2.1.8　卵巣過剰刺激症候群の解析

2.7.4.2.1.8.1　評価方法

卵巣過剰刺激症候群の分類

本剤の開発プログラムにおける IVF/ICSI を受ける女性を対象とした全試験において、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 2.7.4.2-47[IV]）を適用した。さらに、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。

表 2.7.4.2-47　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

IV　表 2.7.4.2-47 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。

卵巣過剰刺激症候群の評価項目

IVF/ICSI を受ける女性を対象とした国内及び海外試験では卵巣過剰刺激症候群の発現割合を評価した。国内第Ⅱ相試験 000124 及び海外第Ⅱ相試験 000009 では、被験者の血清 AMH 値及び体重にかかわらず、事前に規定した本剤の用量群に無作為に割付けて投与した。国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では、被験者の血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量を投与した。血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量を投与することにより、卵巣過剰刺激症候群について発症リスクを管理し、本剤の臨床的ベネフィットとして検討した。

国内第Ⅱ相試験 000124 及び海外第Ⅱ相試験 000009 では卵巣過剰刺激症候群についての評価を、1) 早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合、2) 晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合で行った。

国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では、卵巣過剰刺激症候群の評価を、1) 早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現、2) 早期発症型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、3) 晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現、4) 卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期）の発現、及び 5) 卵巣過剰刺激症候群（早期・晩期）及び／又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入の発現割合で行った。

早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入の定義

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第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を以下のとおり定義した。

- 卵巣反応過剰（直径 12 mm 以上の卵胞が 25 個以上認められた場合）による周期の中止
- GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起（直径 12 mm 以上の卵胞が 25～35 個認められた場合）
- ドパミンアゴニストの投与（直径 12 mm 以上の卵胞が 20 個以上認められた場合）

なお、海外第Ⅱ相試験 000009 では、早期発症型卵巣過剰刺激症候群の管理として、ドパミンアゴニスト投与を任意の予防的介入として許容した。

2.7.4.2.1.8.2　国内試験

2.7.4.2.1.8.2.1 国内第Ⅱ相試験 000124

早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現

国内第Ⅱ相試験 000124 では、IVF/ICSI を受ける女性を本剤の 3 用量群（6、9 及び 12 μg/日）又はフォリスチム群のいずれかに無作為に割付けた。なお、本剤の用量は、血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量によるものではない。

国内第Ⅱ相試験 000124 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合を表 2.7.4.2-48 に示す。

早期発症型卵巣過剰刺激症候群は、23 例（14.6%）に認められ、本剤群 14 例（12.0%）、フォリスチム群 9 例（22.0%）であった。中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群は 19 例（12.0%）に認められ、その内訳は、本剤 6 µg 群 3 例、9 µg 群 3 例、12 µg 群 5 例、フォリスチム群 8 例であった。中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた被験者 19 例中 16 例が、高 AMH 層（15.0～44.9 pmol/L）の被験者であった。

表 2.7.4.2-48　早期発症型卵巣過剰刺激症候群：国内第Ⅱ相試験 000124（安全性解析対象集団）

	FE 999049 6 ug (N=37)		FE 999049 9 ug (N=40)		FE 999049 12 ug (N=40)		フォリスチム 150 IU (N=41)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
軽度卵巣過剰刺激症候群								
グレード 1	1	2.7%	0		1	2.5%	0	
グレード 2	0		0		1	2.5%	1	2.4%
中等度卵巣過剰刺激症候群								
グレード 3	3	8.1%	3	7.5%	5	12.5%	8	19.5%

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 10-7］から引用

晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現

国内第Ⅱ相試験 000124 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合を表 2.7.4.2-49 に示す。

中等度の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群が、本剤 6 µg 群 1 例（0.9%）に認められた。当該被験者は高 AMH 層であり胎児心拍陽性妊娠を確認した。

表 2.7.4.2-49　晩期発症型卵巣過剰刺激症候群：国内第Ⅱ相試験 000124（安全性解析対象集団）

	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)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
中等度卵巣過剰刺激症候群								
グレード 3	1	2.7%	0		0		0	

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 10-10］から引用

2.7.4.2.1.8.2.2 国内第Ⅲ相試験 000273

早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現

国内第Ⅲ相試験 000273 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合及び AMH 層別の発現割合を表 2.7.4.2-50 及び表 2.7.4.2-51 に示す。

早期発症型卵巣過剰刺激症候群が本剤群 17 例（10.0%）、フォリスチム群 33 例（18.6%）に認められ、中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群はそれぞれ 11 例（6.5%）及び 23 例（13.0%）に認められた。

全グレードの早期発症型卵巣過剰刺激症候群又は中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群を認めた被験者のほとんどが高 AMH 層（スクリーニング時に 15 pmol/L 以上）の被験者であった。フォリスチム群でグレード 4 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群が 2 例に認められ、そのうち 1 例は 16 日間入院し、重篤な有害事象と判断された。

表 2.7.4.2-50　早期発症型卵巣過剰刺激症候群：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

	FE 999049 (N=170)		フォリスチム (N=177)	
	n	%	n	%
早期発症型卵巣過剰刺激症候群	17	10.0%	33	18.6%
軽度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 1	1	0.6%	3	1.7%
グレード 2	5	2.9%	7	4.0%
中等度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 3	11	6.5%	21	11.9%
重度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 4	0		2	1.1%

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-11、Table 10-12］から引用

表 2.7.4.2-51　AMH 層別早期発症型卵巣過剰刺激症候群：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

	FE 999049		フォリスチム	
	n	%	n	%
低 AMH 層	(N=69)		(N=73)	
軽度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 1	1	0.6%	1	0.6%
中等度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 3	1	0.6%	5	2.8%
高 AMH 層	(N=101)		(N=104)	
軽度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 1	0		2	1.1%
グレード 2	5	2.9%	7	4.0%
中等度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 3	10	5.9%	16	9.0%
重度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 4	0		2	1.1%

低 AMH 層（スクリーニング時の血清 AMH 値 15 pmol/L 未満）：本剤群 69 例、フォリスチム群 73 例
高 AMH 層（スクリーニング時の血清 AMH 値 15 pmol/L 以上）：本剤群 101 例、フォリスチム群 104 例
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-13、Table 10-14］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

国内第Ⅲ相試験 000273 で行われた早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を表 2.7.4.2-52 に示す。

早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入は、本剤群で 2 例（1.2%）、フォリスチム群で 6 例（3.4%）で実施された。なお、早期発症型卵巣過剰刺激症候群の予防的介入には、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）、及び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）が含まれる。

予防的介入のうち、GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起かつドパミンアゴニストの投与が本剤群及びフォリスチム群の各 1 例で行われ、卵巣過剰刺激症候群の予防に至った。予防的介入にもかかわらず早期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた被験者は、本剤群 1 例及びフォリスチム群 2 例の計 3 例であった。

表 2.7.4.2-52　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（安全性解析対象集団）

	FE 999049 (N=170)		フォリスチム (N=177)	
	n	%	n	%
予防的介入				
周期中止	0		2	1.1%
GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起	2	1.2%	2	1.1%
ドパミンアゴニストの投与	1	0.6%	3	1.7%
計	2	1.2%	6	3.4%

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-15］から引用

早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入の発現割合の比較

国内第Ⅲ相試験 000273 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群の予防的介入の割合の比較を表 2.7.4.2-53 に示す。

早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、フォリスチム群（18.6%）と比べ本剤群（10.0%）が統計学的に有意に低かった（p=0.017）。また、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も、フォリスチム群（13.0%）と比べて本剤群（6.5%）が統計学的に有意に低かった（p=0.035）。

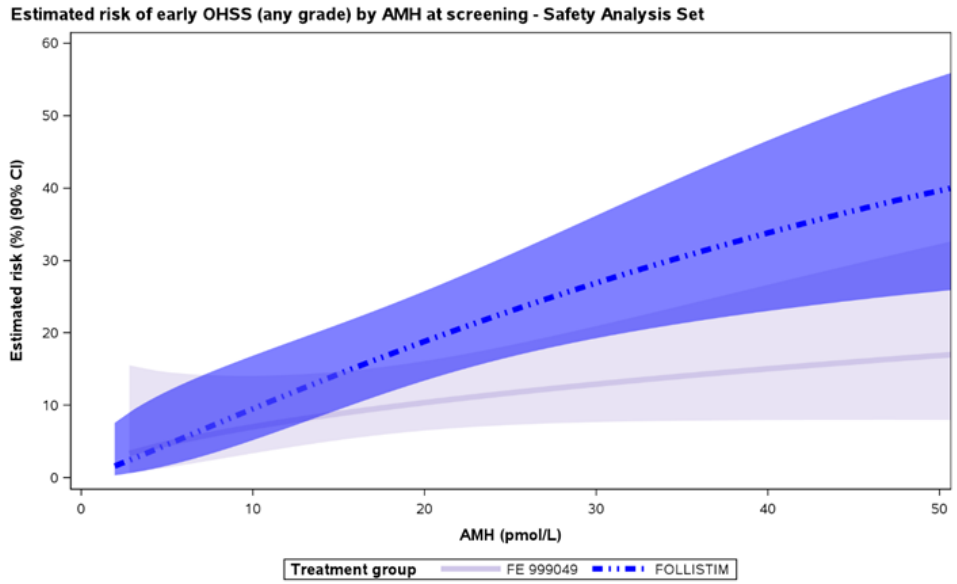
早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入が認められた被験者の割合は、フォリスチム群（20.9%）と比べて本剤群（10.6%）が統計学的に有意に低かった（p=0.006）。また、中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入が認められた被験者の割合は、フォリスチム群（16.4%）と比べて本剤群（7.6%）が統計学的に有意に低かった（p=0.009）。

表 2.7.4.2-53　早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入の発現割合の比較：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

	FE 999049			フォリスチム			比較 [a]		
	n	N	%	n	N	%	OR	(95% CI)	p 値
早期発症型卵巣過剰刺激症候群 (全グレード)	17	170	10.0%	33	177	18.6%	0.47	(0.25, 0.88)	0.017
早期発症型卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度)	11	170	6.5%	23	177	13.0%	0.45	(0.21, 0.97)	0.035
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	170	10.6%	37	177	20.9%	0.42	(0.23, 0.79)	0.006
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	170	7.6%	29	177	16.4%	0.40	(0.20, 0.82)	0.009

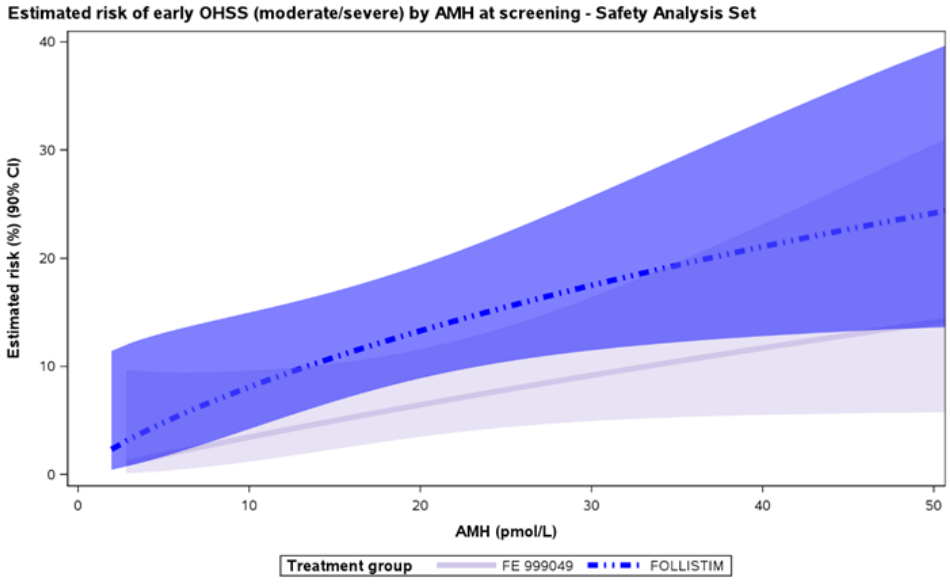
N：被験者数、n：観察された被検者数、%：被験者の割合、OR：オッズ比
a：オッズ比及び 95%信頼区間（CI）は、AMH 層を因子に含むロジスティック回帰モデル、p 値はχ^2検定の尤度比に基づく。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-11］から引用

血清 AMH 値増加に伴う早期発症型卵巣過剰刺激症候群に関連したイベントのリスク推定値について、早期発症型卵巣過剰刺激症候群（全グレード）の発現リスクを図 2.7.4.2-1 に、中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現リスクを図 2.7.4.2-2 に、早期発症型卵巣過剰刺激症候群（全グレード）の発現及び／又は予防的介入の発現リスクを図 2.7.4.2-3 に、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リスクを図 2.7.4.2-4 に示す。これらの図は、投与群と血清 AMH 値がアウトカム（早期発症型卵巣過剰刺激症候群関連イベント）に影響を与えるとし、ロジットリンク関数を使ったロジスティック回帰モデルを用いて作成した。このロジスティック回帰モデルは、投与群ごとに別々のロジットリンク関数を用意し、対数変換した血清 AMH 値の線形式に基づいて構築した。早期発症型卵巣過剰刺激症候群関連イベントが発生するリスクの推定値とその 90%信頼区間（CI）と血清 AMH 値の関係をプロットした。



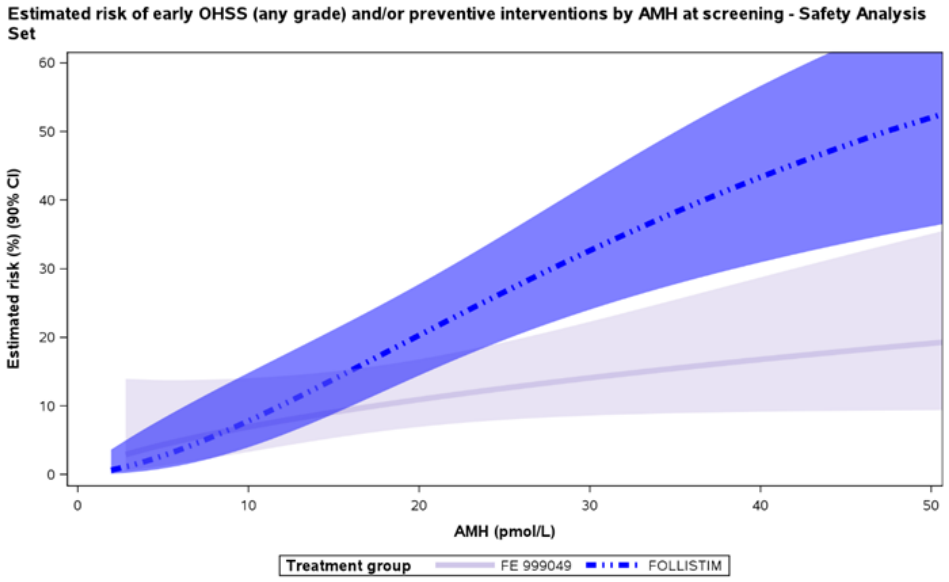
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 10-1］から引用

図 2.7.4.2-1　血清 AMH 値別早期発症型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）



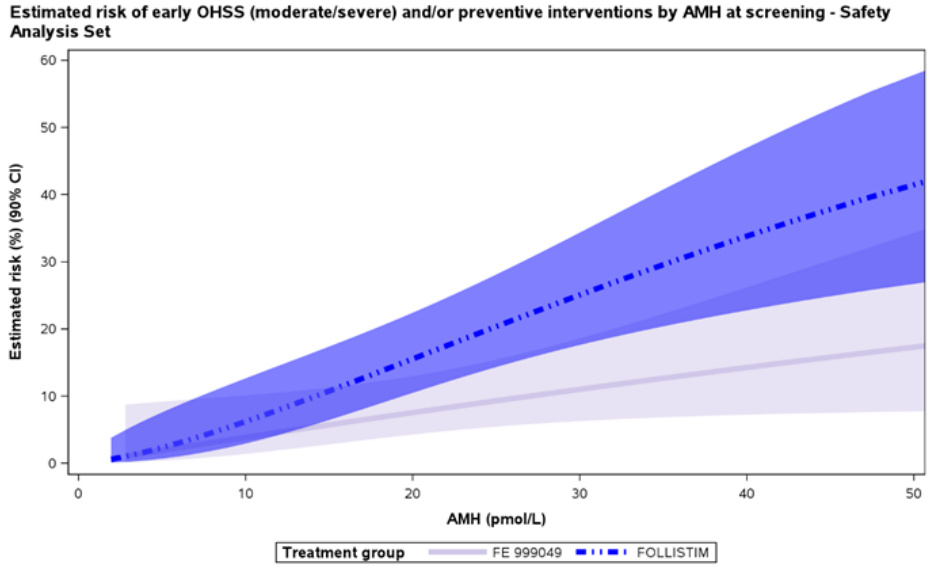
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 10-2］から引用

図 2.7.4.2-2　血清 AMH 値別中等度／重度の早期発症型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）



［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 10-3］から引用

図 2.7.4.2-3　血清 AMH 値別早期発症型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リスク推定値：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）



［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 10-4］から引用

図 2.7.4.2-4　血清 AMH 値別中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入のリスク推定値：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現

国内第Ⅲ相試験 000273 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合を表 2.7.4.2-54 に示す。

晩期発症型卵巣過剰刺激症候群は、本剤群 2 例（1.2%）、フォリスチム群 2 例（1.1%）に認められた。中等度／重度の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群はそれぞれ 1 例（0.6%）及び 2 例（1.1%）に認められた。中等度／重度の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた被験者は高 AMH 層（スクリーニング時の血清 AMH 値 15 pmol/L 以上）であった。

晩期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた被験者は全て βhCG 陽性であった。また、フォリスチム群で晩期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた 1 例は、33 日間の入院に至り、本事象は重篤な有害事象と判断された。

表 2.7.4.2-54　晩期発症型卵巣過剰刺激症候群：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

	FE 999049 (N=170)		フォリスチム (N=177)	
	n	%	n	%
晩期発症型卵巣過剰刺激症候群	2	1.2%	2	1.1%
軽度晩期発症型卵巣過剰刺激症候群				
グレード 2	1	0.6%	0	
中等度晩期発症型卵巣過剰刺激症候群				
グレード 3	1	0.6%	1	0.6%
重度晩期発症型卵巣過剰刺激症候群				
グレード 4	0		1	0.6%

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-18、Table 10-19］から引用

卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）の発現

国内第Ⅲ相試験 000273 の卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）の発現割合及び AMH 層別の発現割合を表 2.7.4.2-55 及び表 2.7.4.2-56 に示す。

卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）は、本剤群 19 例（11.2%）に、フォリスチム群 35 例（19.8%）に認められた。中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）はそれぞれ 12 例（7.1%）及び 25 例（14.1%）であった。本試験で、早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の両事象を発現した被験者は認められなかった。

全グレードの卵巣過剰刺激症候群又は中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた被験者のほとんどが高 AMH 層（スクリーニング時に 15 pmol/L 以上）であった。

表 2.7.4.2-55　卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

	FE 999049 (N=170)		フォリスチム (N=177)	
	n	%	n	%
卵巣過剰刺激症候群	19	11.2%	35	19.8%
軽度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 1	1	0.6%	3	1.7%
グレード 2	6	3.5%	7	4.0%
中等度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 3	12	7.1%	22	12.4%
重度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 4	0		3	1.7%

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-24、Table 10-25］から引用

表 2.7.4.2-56　AMH 層別卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

	FE 999049		フォリスチム	
	n	%	n	%
低 AMH 層	(N=69)		(N=73)	
軽度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 1	1	1.4%	1	1.4%
グレード 2	1	1.4%	0	
中等度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 3	1	1.4%	5	6.8%
高 AMH 層	(N=101)		(N=104)	
軽度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 1	0		2	1.9%
グレード 2	5	5.0%	7	6.7%
中等度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 3	11	10.9%	17	16.3%
重度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 4	0		3	2.9%

低 AMH 層（スクリーニング時の血清 AMH 値 15 pmol/L 未満）：本剤群 69 例、フォリスチム群 73 例
高 AMH 層（スクリーニング時の血清 AMH 値 15 pmol/L 以上）：本剤群 101 例、フォリスチム群 104 例
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-26、Table 10-27］から引用

卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群への予防的介入が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-57 に示す。

卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）の発現割合は、フォリスチム群（19.8%）と比べ本剤群（11.2%）が統計学的に有意に低かった（p=0.021）。また、中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）の発現割合も、フォリスチム群（14.1%）と比べて本剤群（7.1%）が統計学的に有意に低かった（p=0.027）。

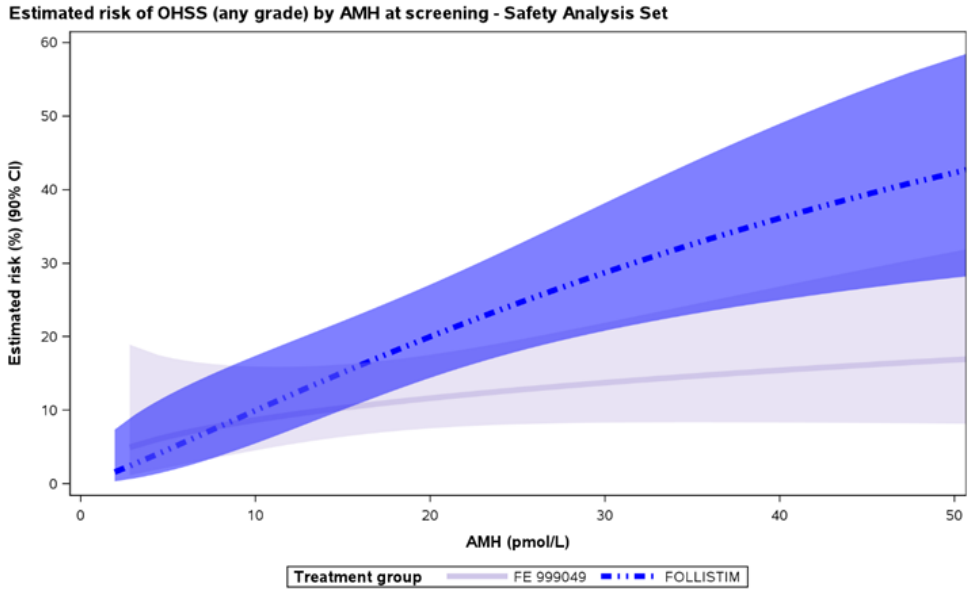
卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び／又は予防的介入が認められた被験者の割合は、フォリスチム群（22.0%）と比べて本剤群（11.8%）が統計学的に有意に低かった（p=0.008）。また、中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び／又は予防的介入が認められた被験者の割合は、フォリスチム群（17.5%）と比べて本剤群（8.2%）が統計学的に有意に低かった（p=0.007）。

表 2.7.4.2-57　卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群への予防的介入：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

	FE 999049			フォリスチム			比較 [a]		
	n	N	%	n	N	%	OR	(95% CI)	p 値
卵巣過剰刺激症候群 (全グレード)	19	170	11.2%	35	177	19.8%	0.49	(0.26, 0.91)	0.021
卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度)	12	170	7.1%	25	177	14.1%	0.45	(0.21, 0.93)	0.027
卵巣過剰刺激症候群 (全グレード) 及び/又は予防的介入	20	170	11.8%	39	177	22.0%	0.45	(0.24, 0.82)	0.008
卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度) 及び/又は予防的介入	14	170	8.2%	31	177	17.5%	0.40	(0.20, 0.80)	0.007

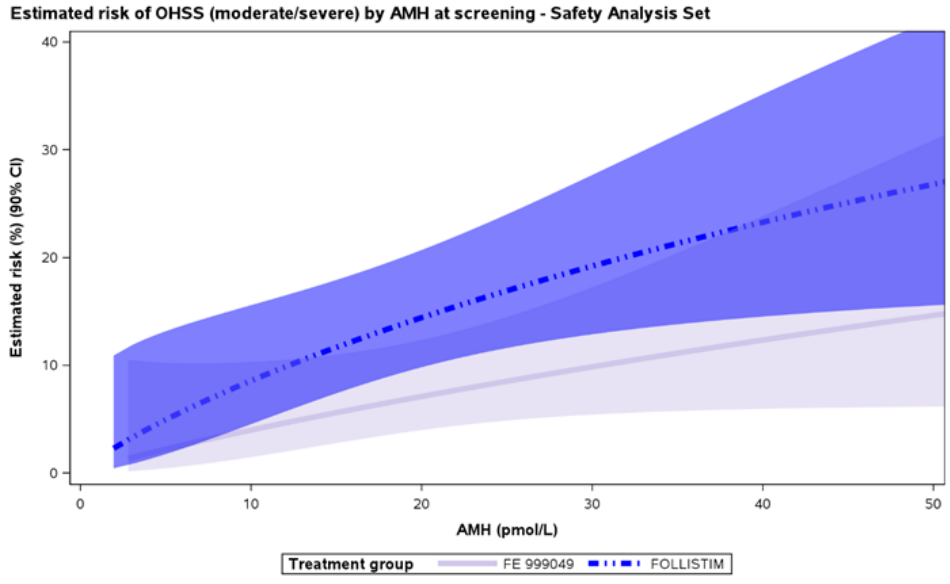
N：被験者数、n：観察された被検者数、%：被験者の割合、OR：オッズ比
a：オッズ比及び 95%CI は、AMH 層を因子に含むロジスティック回帰モデル、p 値はχ^2検定の尤度比に基づく。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-24］から引用

血清 AMH 値増加に伴う卵巣過剰刺激症候群に関連したイベントのリスク推定値について、卵巣過剰刺激症候群（全グレード）の発現リスクを図 2.7.4.2-5 に、中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群の発現リスクを図 2.7.4.2-6 に、卵巣過剰刺激症候群（全グレード）の発現及び／又は予防的介入の発現リスクを図 2.7.4.2-7 に、中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入の発現リスクを図 2.7.4.2-8 に示す。これらの図は国内第Ⅲ相試験 000273 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群に関連したイベントの割合（図 2.7.4.2-1～図 2.7.4.2-4）と同様の方法で図示した。



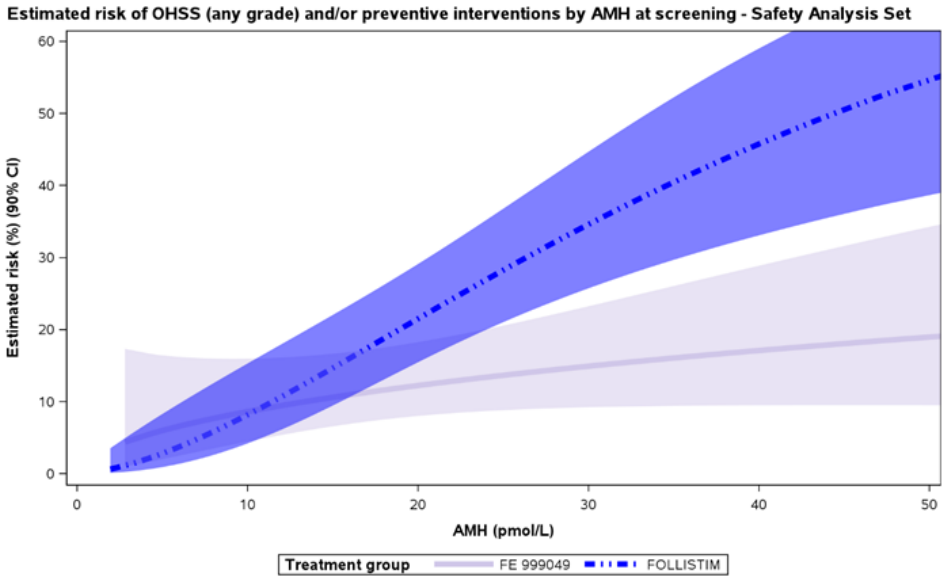
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 10-5］から引用

図 2.7.4.2-5　血清 AMH 値別卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）のリスク推定値：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）



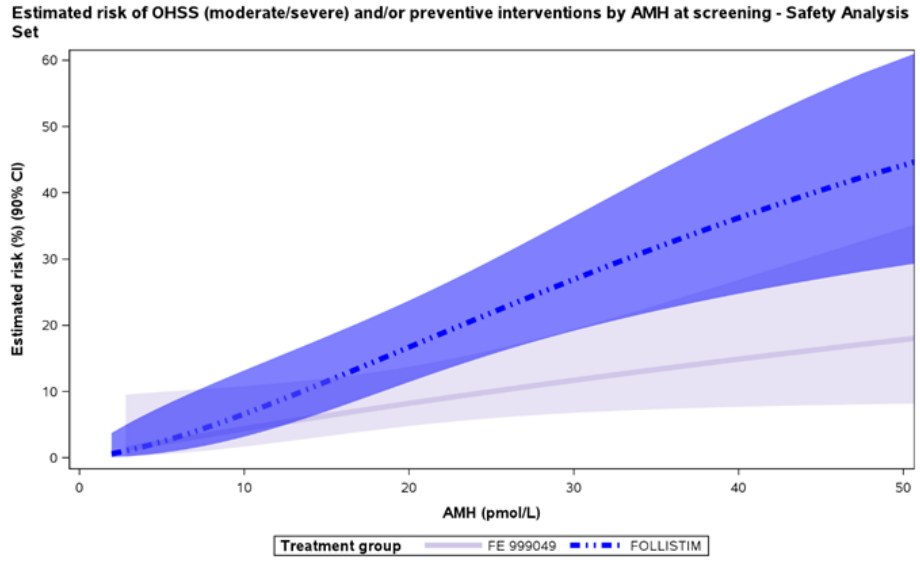
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 10-6］から引用

図 2.7.4.2-6　血清 AMH 値別中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）のリスク推定値：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）



［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 10-7］から引用

図 2.7.4.2-7　血清 AMH 値別卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び／又は予防的介入のリスク推定値：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）



［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 10-8］から引用

図 2.7.4.2-8　血清 AMH 値別中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び／又は予防的介入のリスク推定値：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

2.7.4.2.1.8.3　　海外試験

2.7.4.2.1.8.3.1 海外第Ⅱ相試験 000009

海外第Ⅱ相試験 000009 では、IVF/ICSI を受ける女性を本剤の 5 用量群（5.2、6.9、8.6、10.3 及び 12.1 μg/日）又はゴナールエフ群のいずれかに無作為に割付けた。なお、本剤の用量は、血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量によるものではない。

海外第Ⅱ相試験 000009 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合及び予防的介入を実施した被験者数を表 2.7.4.2-58 に示す。

早期発症型卵巣過剰刺激症候群は、本剤群 2 例に認められ、ゴナールエフ群では認められなかった。本剤高用量群である 10.3 μg 群及び 12.1 μg 群の各 1 例に中等度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた。いずれの被験者も高 AMH 層であった。

また、本剤群の 3 例に早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入が行われた。6.9 μg 群 1 例は卵胞最終成熟の誘起に GnRH アゴニストが、10.3 μg 群 1 例はドパミンアゴニストが、10.3 μg 群 1 例は GnRH アゴニスト及びドパミンアゴニストが投与された [V]。3 例ともに高 AMH 層であり、そのうち 2 例は本剤高用量群（10.3 μg）であった。

表 2.7.4.2-58　早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び予防的介入：海外第Ⅱ相試験 000009（安全性解析対象集団）

	FE999049 5.2 μg	FE999049 6.9 μg	FE999049 8.6 μg	FE999049 10.3 μg	FE999049 12.1 μg	ゴナールエフ 11 μg
安全性解析対象集団	42	45	44	44	47	43
早期発症型卵巣過剰刺激症候群	0	0	0	1	1	0
予防的介入 [a]	0	1	0	2	0	0
早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び/又は予防的介入	0	1	0	3	1	0

a：予防的介入に GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起及びドパミンアゴニストの投与が含まれている (脚注 V).
N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 11-6、Table 11-7］から引用

海外第Ⅱ相試験 000009 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合を表 2.7.4.2-59 に示す。

晩期発症型卵巣過剰刺激症候群は、本剤群 4 例に認められ、ゴナールエフ群では認められなかった。そのうち、中等度／重度であった 3 例が高 AMH 層であった。晩期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた 4 例は βhCG 陽性であった。

V　海外第Ⅱ相試験 000009 治験総括報告書では、4 例に対して予防的介入としてドパミンアゴニストを投与したと記載されている。本表では、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 で定義されている刺激終了時の卵胞が≥12 mm の≥20 個の基準を満たす 2 例（10.3 μg 群）のみを含めた。

表 2.7.4.2-59　晩期発症型卵巣過剰刺激症候群：海外第Ⅱ相試験 000009（安全性解析対象集団）

	FE999049 5.2 µg	FE999049 6.9 µg	FE999049 8.6 µg	FE999049 10.3 µg	FE999049 12.1 µg	ゴナールエフ 11 µg
安全性解析対象集団	42	45	44	44	47	43
晩期発症型卵巣過剰刺激症候群	0	1	1	0	2	0

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 11-6］から引用

2.7.4.2.1.8.3.2 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1

ESTHER-1 COS 周期 1 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合を表 2.7.4.2-60 に示す。

早期発症型卵巣過剰刺激症候群は、本剤群 17 例（2.6%）に、ゴナールエフ群に 20 例（3.0%）に認められた。そのうち、中等度／重度であった被験者は各群 9 例であり、いずれの被験者も高 AMH 層であった。

本剤群ではグレード 5 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群が 2 例に認められ、1 例は 4 日間の入院に至ったが、別の 1 例は外来にて管理可能であった。ゴナールエフ群では、グレード 5 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群が 2 例認められ、それぞれ 9 日間の入院に至った。グレード 5 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群はいずれも重篤な有害事象と判断された。

表 2.7.4.2-60　早期発症型卵巣過剰刺激症候群：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

	FE 999049 (N=665)		ゴナールエフ (N=661)	
	n	%	n	%
早期発症型卵巣過剰刺激症候群				
全グレード	17	2.6%	20	3.0%
軽度早期発症型卵巣過剰刺激症候群				
グレード 1	2	0.3%	6	0.9%
グレード 2	6	0.9%	5	0.8%
中等度早期発症型卵巣過剰刺激症候群				
グレード 3	5	0.8%	7	1.1%
重度早期発症型卵巣過剰刺激症候群				
グレード 4	2	0.3%	0	
グレード 5	2	0.3%	2	0.3%

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-14］から引用

ESTHER-1 COS 周期 1 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入

ESTHER-1 COS 周期 1 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を表 2.7.4.2-61 に示す。

早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入は、本剤群 15 例（2.3%）に、ゴナールエフ群 30 例（4.5%）に認められた。なお、早期発症型卵巣過剰刺激症候群の予防的介入には、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）、及びドパミンアゴニストの投与（直径 12 mm 以上の卵胞が 20 個以上ある場合）が含まれる。

ゴナールエフ群の 3 例では、GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起及びドパミンアゴニスト投与の両方が実施された。

本剤群 1 例及びゴナールエフ群 9 例の計 10 例で、予防的介入が実施されたものの早期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた。

表 2.7.4.2-61　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-1（mITT 解析対象集団）

	FE 999049 (N=665)		ゴナールエフ (N=661)	
	n	%	n	%
予防的介入				
卵巣反応過剰による周期中止	0		0	
GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起	10	1.5%	23	
ドパミンアゴニストの投与	5	0.8%	10	1.5%
計	15	2.3%	30	4.5%

［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 EOT Table 7.2.6.1.3、Table 7.2.7.1.1］から引用

ESTHER-1 COS 周期 1 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入の発現割合の比較

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 COS 周期 1 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群の予防的介入の割合の比較を表 2.7.4.2-62 に示す。

表 2.7.4.2-62　早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入の発現割合の比較：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（mITT 解析対象集団）

	FE 999049			ゴナールエフ			投与群間の比較 [a]
	n	N	%	n	N	%	p 値
早期発症型卵巣過剰刺激症候群 (全グレード)	17	665	2.6%	20	661	3.0%	0.291
早期発症型卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度)	9	665	1.4%	9	661	1.4%	0.644
予防的介入	15	665	2.3%	30	661	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	31	665	4.7%	41	661	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	24	665	3.6%	34	661	5.1%	0.019

a：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
N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-13］から引用

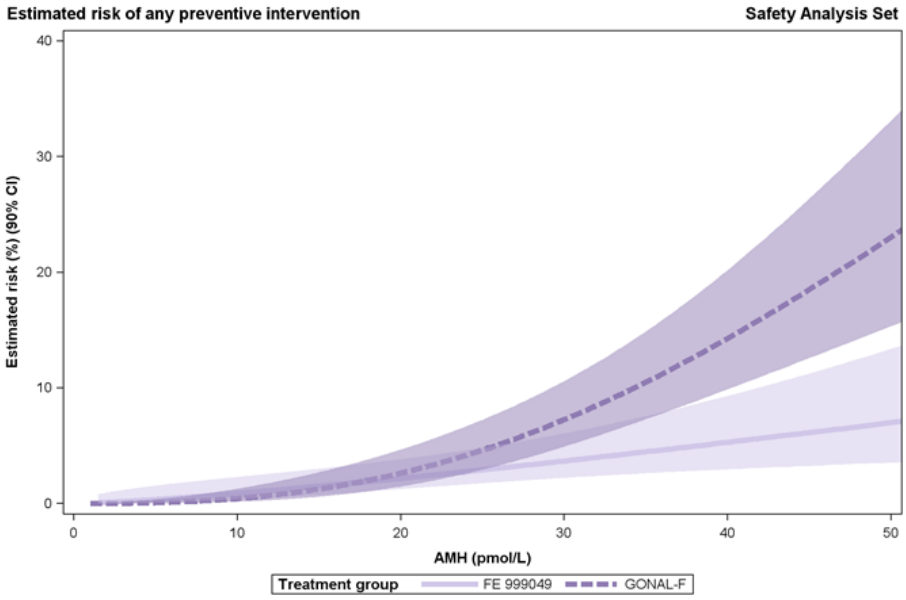
早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対し予防的介入を行った被験者の割合、早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入が認められた被験者の割合、中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入が認められた被験者の割合は、ゴナールエフ群と比べ本剤群が統計学的に有意に低かった（それぞれ p=0.005、p=0.046、p=0.019）。以下に詳述した。

本剤群の早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対し予防的介入を行った被験者は 15 例（2.3%）であり、ゴナールエフ群 30 例（4.5%）と比べて統計学的に有意に低かった（p=0.005）。

本剤群の早期発症型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は 31 例（4.7%）であり、ゴナールエフ群 41 例（6.2%）と比べて統計学的に有意に低かった（p=0.046）。

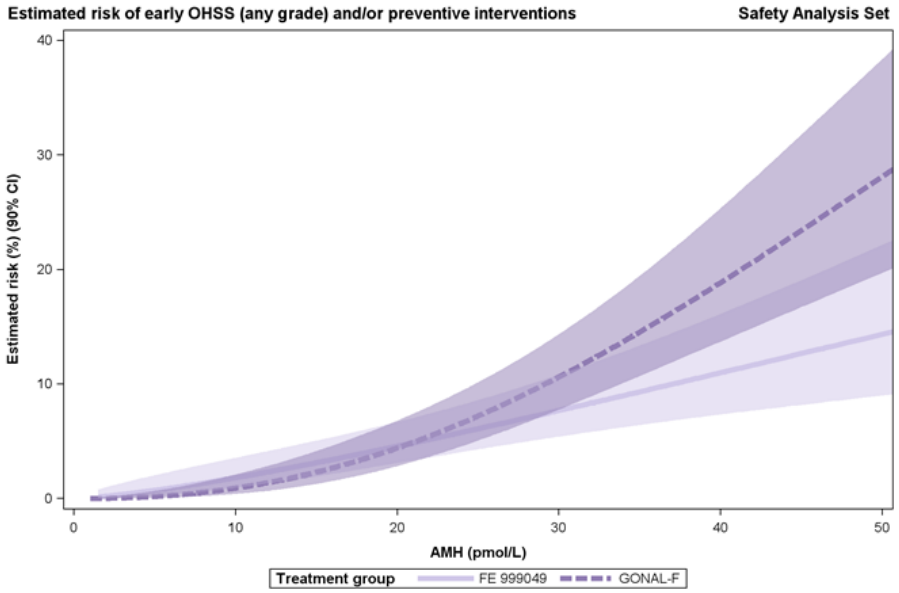
本剤群の中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入が認められた被験者は 24 例（3.6%）であり、ゴナールエフ群 34 例（5.1%）と比べ統計学的に有意に低かった（p=0.019）。

血清 AMH 値増加に伴う早期発症型卵巣過剰刺激症候群に関連したイベントの割合の増加について、早期発症型卵巣過剰刺激症候群（全グレード）の発現に対する予防的介入リスクを図 2.7.4.2-9 に、早期発症型卵巣過剰刺激症候群（全グレード）の発現及び／又は予防的介入の発現リスクを図 2.7.4.2-10 に、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リスクを図 2.7.4.2-11 に示す。これらの図は国内第Ⅲ相試験 000273 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群に関連したイベントの割合（図 2.7.4.2-1～図 2.7.4.2-4）と同様の方法で示した。



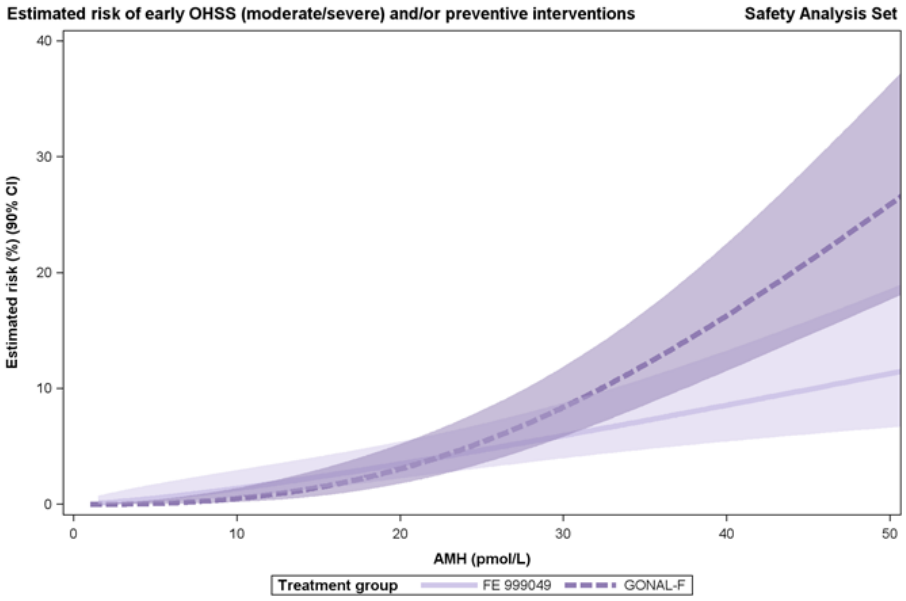
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Figure 10-2］から引用

図 2.7.4.2-9　血清 AMH 値別早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入のリスク推定値：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）



［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Figure 10-3］から引用

図 2.7.4.2-10　血清 AMH 値別早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入のリスク推定値：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）



［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Figure 10-4］から引用

図 2.7.4.2-11　血清 AMH 値別中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入のリスク推定値：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

ESTHER-1 COS 周期 1 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 COS 周期 1 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合を表 2.7.4.2-63 に示す。

晩期発症型卵巣過剰刺激症候群は、本剤群 6 例（0.9%）に、ゴナールエフ群 12 例（1.8%）に認められた。中等度／重度の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群は、本剤群 5 例（0.8%）に、ゴナールエフ群 10 例（1.5%）に認められ、晩期発症型卵巣過剰刺激症候群のほとんどが中等度／重度であった。晩期発症型卵巣過剰刺激症候群は全て単一胚盤胞移植を受けた被験者に認められ、全例が βhCG 検査陽性であった。重度の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた本剤群 3 例及びゴナールエフ群 5 例は全て高 AMH 層であり、そのうち本剤群 1 例及びゴナールエフ群の 4 例が入院に至った。本剤群 1 例の入院期間は 4 日間、ゴナールエフ群 4 例の入院期間は、平均 8.5 日間（範囲：2～17 日間）、計 34 日間であった。

表 2.7.4.2-63 晩期発症型卵巣過剰刺激症候群：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

	FE 999049 (N=665)		ゴナールエフ (N=661)	
	n	%	n	%
晩期発症型卵巣過剰刺激症候群				
全グレード	6	0.9%	12	1.8%
軽度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 1	1	0.2%	1	0.2%
グレード 2	0		1	0.2%
中等度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 3	2	0.3%	5	0.8%
重度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 4	2	0.3%	1	0.2%
グレード 5	1	0.2%	4	0.6%

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-21］から引用

ESTHER-1 COS 周期 1 の卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）の発現

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 COS 周期 1 の卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）の重症度別発現割合を表 2.7.4.2-64 に示す。また、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 COS 周期 1 の卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群への予防的介入が認められた被験者の割合の比較を表 2.7.4.2-65 に示す。

表 2.7.4.2-64 卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

	FE 999049 (N=665)		ゴナールエフ (N=661)	
	n	%	n	%
卵巣過剰刺激症候群				
全グレード	23	3.5%	32	4.8%
軽度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 1	3	0.5%	7	1.1%
グレード 2	6	0.9%	6	0.9%
中等度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 3	7	1.1%	12	1.8%
重度卵巣過剰刺激症候群				
グレード 4	4	0.6%	1	0.2%
グレード 5	3	0.5%	6	0.9%

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-25］から引用

卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）は、本剤群 23 例（3.5%）に、ゴナールエフ群 32 例（4.8%）に認められた。また、中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）は、本剤

群 14 例（2.1%)に、ゴナールエフ群 19 例（2.9%）に認められた。卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）の両群の発現割合に統計学的な有意差は認められなかった。

早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入は、本剤群 15 例（2.3%）に、ゴナールエフ群 30 例（4.5%）に認められ、本剤群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=0.005）。また、卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）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は、本剤群 37 例（5.6%）、ゴナールエフ群 53 例（8.0%）であり、ゴナールエフ群と比べ本剤群の割合は統計学的に有意に低かった（p=0.037）。

同様に、中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）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は、本剤群 29 例（4.4%）に、ゴナールエフ群 44 例（6.7%）に認められ、ゴナールエフ群と比べ本剤群の割合は統計学的に有意に低かった（p=0.013）。

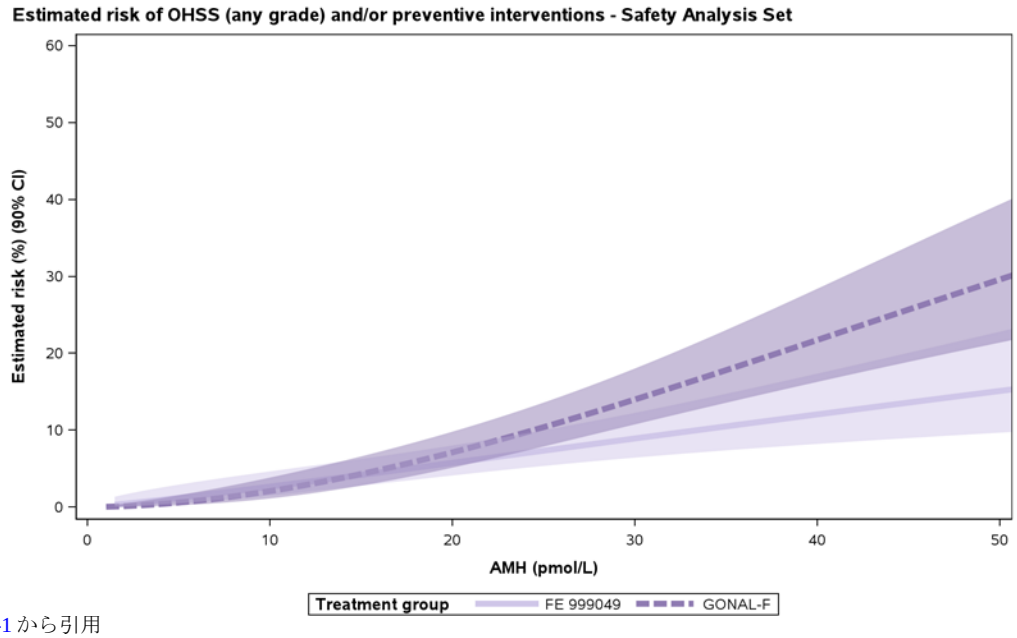
卵巣過剰刺激症候群による入院が本剤群 2 例及びゴナールエフ群 6 例に認められた。卵巣過剰刺激症候群による平均入院期間は本剤群 4.0 日間、ゴナールエフ群 8.7 日間であり、総入院期間はそれぞれ 8 日間と 52 日間であった。

表 2.7.4.2-65　卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）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-1（安全性解析対象集団）

	FE 999049			ゴナールエフ			比較 [a]
	n	N	%	n	N	%	p 値
卵巣過剰刺激症候群 (全 グレード)	23	665	3.5%	32	661	4.8%	0.238
卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度)	14	665	2.1%	19	661	2.9%	0.514
予防的介入	15	665	2.3%	30	661	4.5%	0.005
卵巣過剰刺激症候群 (全 グレード) 及び/又は予防的介入	37	665	5.6%	53	661	8.0%	0.037
卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度) 及び/又は予防的介入	29	665	4.4%	44	661	6.7%	0.013

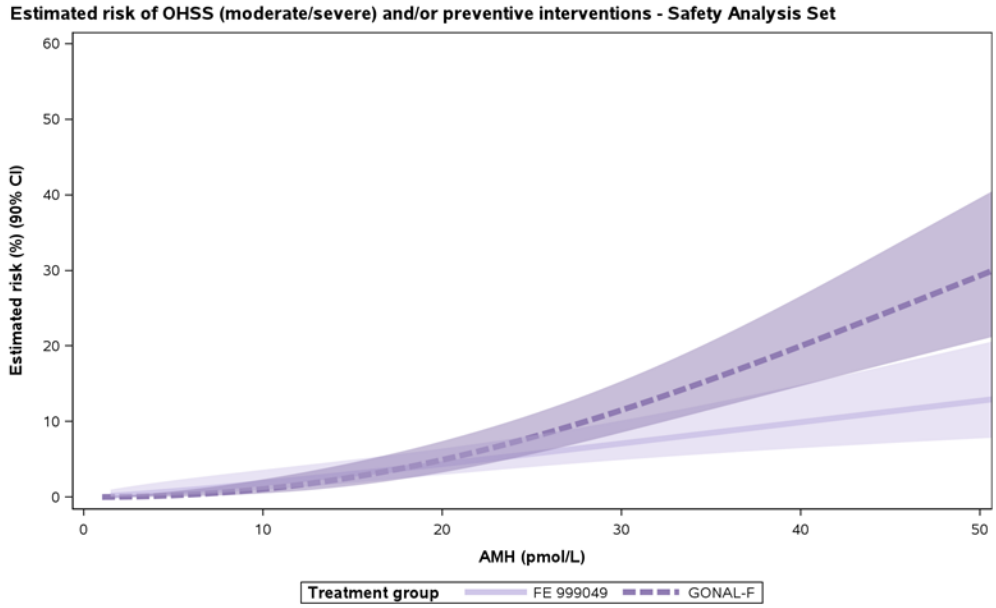
N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合
a：p 値は、投与群を因子、血清 AMH 値を共変量及び交互作用項としたネストされたロジスティック回帰モデルを比較した尤度比検定
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-24］から引用

血清 AMH 値の増加に伴う卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入のリスク推定値を図 2.7.4.2-12 に、中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入のリスク推定値を図 2.7.4.2-13 に示す。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び国内第Ⅲ相試験 000273（図 2.7.4.2-7～図 2.7.4.2-8）のリスク推定値の推移は同様であった。



付録図 2.7.4.7-1 から引用

図 2.7.4.2-12　血清 AMH 値別卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入のリスク推定値：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）



付録図 2.7.4.7-2 から引用

図 2.7.4.2-13　血清 AMH 値別中等度／重度卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入のリスク推定値：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2

本試験では、本剤の臨床的ベネフィットを評価する検出力がなかったため、両群の統計学的な比較は実施しなかった。

ESTHER-2 COS 周期 2 及び 3 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 及び 3 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群の重症度別発現割合を表 2.7.4.2-66 に示す。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群は、本剤群 2 例（0.8%）、ゴナールエフ群 6 例（2.3%）、COS 周期 3 ではそれぞれ 1 例（1.1%）及び 0 例（0.0%）に認められた。

COS 周期 2 及び 3 において、本剤群で軽度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群が 3 例に認められた。そのうち、COS 周期 2 で発現した 2 例はそれぞれ 5 μg/日（COS 周期 1 の 7.33 μg/日から減量）、11 μg/日（COS 周期 1 の 8.66 μg/日から増量）が投与された。また、COS 周期 3 で発現した 1 例は 12 μg/日（COS 周期 1 及び 2 の同用量を継続）が投与された。

中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群は、COS 周期 2 では本剤群では認められず、ゴナールエフ群 5 例（1.9%）に認められた。COS 周期 3 では中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群はいずれの投与群でも認められなかった。

COS 周期 2 では、グレード 5 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められたゴナールエフ群の 1 例は、6 日間の入院に至り、本事象は重篤な有害事象と判断された。

表 2.7.4.2-66　早期発症型卵巣過剰刺激症候群：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 及び 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	%
早期発症型卵巣過剰刺激症候群								
全グレード	2	0.8%	6	2.3%	1	1.1%	0	
軽度卵巣過剰刺激症候群								
グレード 2	2	0.8%	1	0.4%	1	1.1%	0	
中等度卵巣過剰刺激症候群								
グレード 3	0		1	0.4%				
重度卵巣過剰刺激症候群								
グレード 4	0		3	1.1%				
グレード 5	0		1	0.4%				

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 11-25、Table 11-26］から引用

ESTHER-2 COS 周期 2 及び 3 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入を行った被験者の割合

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 及び 3 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入を行った被験者の割合を表 2.7.4.2-67 に示す。

COS 周期 2 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入は、本剤群 4 例（1.6%）に、ゴナールエフ群 5 例（1.9%）に認められた。COS 周期 3 では、本剤群では認められずゴナールエフ群 1 例（1.1%）に認められた。

COS 周期 2 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入は、本剤群 5 例（2.0%）、ゴナールエフ群 10 例（3.8%）に認められた。COS 周期 3 ではいずれの群も 1 例（1.1%）に認められた。COS 周期 2 の中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入は、本剤群 4 例（1.6%）、ゴナールエフ群 10 例（3.8%）に認められた。COS 周期 3 では、本剤群では認められずゴナールエフ群 1 例（1.1%）に認められた。

本試験期間中に、各投与群 1 例に予防的介入を行ったにもかかわらず早期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた。

表 2.7.4.2-67　早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入を行った被験者の割合：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 及び 3（安全性解析対象集団）

	COS 周期 2				COS 周期 3			
	FE 999049		ゴナールエフ		FE 999049		ゴナールエフ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
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%

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、Table 11-24］から引用

ESTHER-2 COS 周期 2 及び 3 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 及び 3 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の重症度別発現割合を表 2.7.4.2-68 に示す。

COS 周期 2 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群は、本剤群 1 例（0.4%）に、ゴナールエフ群 2 例（0.8%）に、COS 周期 3 ではいずれも 1 例（1.1%）に認められた。晩期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた全被験者が単一胚盤胞移植を受け、βhCG 検査陽性であった。COS 周期 2 の中等度／重度の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群は、本剤群では認められず、ゴナールエフ群 2 例（0.8%）に認められた。COS 周期 3 でも本剤群では認められず、ゴナールエフ群に 1 例（1.1%）認められた。

ゴナールエフ群 3 例に発現した晩期発症型卵巣過剰刺激症候群は全て中等度／重度であり、これらの被験者は高 AMH 層であった。COS 周期 3 で、グレード 5 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められたゴナールエフ群の 1 例は、9 日間の入院に至り、本事象は重篤な有害事象と判断された。

表 2.7.4.2-68　晩期発症型卵巣過剰刺激症候群：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 及び 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	%
晩期発症型卵巣過剰刺激症候群								
全グレード	1	0.4%	2	0.8%	1	1.1%	1	1.1%
軽度卵巣過剰刺激症候群								
グレード 1	1	0.4%	0		1	1.1%	0	
中等度卵巣過剰刺激症候群								
グレード 3	0		2	0.8%	0		0	
重度卵巣過剰刺激症候群								
グレード 4	0		0		0		0	
グレード 5	0		0		0		1	1.1%

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 11-34、Table 11-35］から引用

ESTHER-2 COS 周期 2 及び 3 の卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 及び 3 の卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）の重症度別発現割合を表 2.7.4.2-69 に示す。

COS 周期 2 の卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）は、本剤群 3 例（1.2%）、ゴナールエフ群 8 例（3.1%）に認められた。COS 周期 3 ではそれぞれ 2 例（2.1%）及び 1 例（1.1%）に認められた。

COS 周期 2 及び 3 で、中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群は、本剤群では認められなかったが、ゴナールエフ群では COS 周期 2 に 7 例（2.7%）、COS 周期 3 に 1 例（1.1%）に認められた。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められたゴナールエフ群の 2 例（COS 周期 2：1 例、COS 周期 3：1 例）はそれぞれ 6 及び 9 日間の入院に至った。

表 2.7.4.2-69　卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 及び 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	%
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%
軽度卵巣過剰刺激症候群								
グレード 1	1	0.4%	0		1	1.1%	0	
グレード 2	2	0.8%	1	0.4%	1	1.1%	0	
中等度卵巣過剰刺激症候群								
グレード 3	0		3	1.1%	0		0	
重度卵巣過剰刺激症候群								
グレード 4	0		3	1.1%	0		0	
グレード 5	0		1	0.4%	0		1	1.1%

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 11-42、Table 11-43］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 及び 3 の卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び／又は予防的介入を行った被験者の割合を表 2.7.4.2-70 に示す。

COS 周期 2 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入は、本剤群 4 例（1.6%）に、ゴナールエフ群 5 例（1.9%）に認められ、COS 周期 3 では、本剤群には認められず、ゴナールエフ群 1 例（1.1%）に認められた。

卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）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は、COS 周期 2 では本剤群 6 例（2.4%）に、ゴナールエフ群 11 例（4.2%）に認められ、COS 周期 3 ではそれぞれ 2 例（2.1%）及び 2 例（2.2%）に認められた。

中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）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は、COS 周期 2 では本剤群 4 例（1.6%）に、ゴナールエフ群 11 例（4.2%）に認められ、COS 周期 3 では本剤群では認められず、ゴナールエフ群 2 例（2.2%）に認められた。

表 2.7.4.2-70　卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び／又は予防的介入を行った被験者の割合：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 COS 周期 2 及び 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	%
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%
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%
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%
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 11-40、Table 11-41］から引用

2.7.4.2.1.9　　妊娠損失

2.7.4.2.1.9.1　　早期妊娠損失

2.7.4.2.1.9.1.1 定義及び評価したデータ

早期妊娠損失は、「血清βhCG 検査陽性であるが、胚移植後 10～11 週の継続妊娠を確認する来院時に生存胎児が認められないこと」と定義した。IVF/ICSI を受ける女性を対象とした本剤の全ての国内及び海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、当該定義を用いて評価した。

早期妊娠損失を、生化学的妊娠（βhCG 検査陽性であるが、その後の経腟超音波検査で胎嚢が認められない、又は月経が報告された）、自然流産（胎児心拍が停止した子宮内胎嚢又は生存胎児が認められない）、人工流産及び異所性妊娠に分類した。

妊娠損失について、下記のデータを評価した。

- 国内第Ⅱ相試験 000124：血清βhCG 検査陽性から胚移植後 10～11 週に評価した継続妊娠の確認までの期間の早期妊娠損失に関するデータ［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Addendum］
- 国内第Ⅲ相試験 000273：血清βhCG 検査陽性確認から胚移植後 5～6 週に臨床妊娠を評価したタイミングにおける胎児心拍陽性妊娠確認までの期間及び胎児心拍陽性妊娠確認から継続妊娠確認までの期間の早期妊娠損失に関するデータ［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］
- 海外第Ⅱ相試験 000009 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2：調節卵巣刺激周期及び凍結胚移植周期の早期妊娠損失に関するデータ［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］［添付資料 5.3.5.3-1］

2.7.4.2.1.9.1.2 国内試験

国内第Ⅱ相試験 000124

国内第Ⅱ相試験 000124 において、調節卵巣刺激周期にあるβhCG 検査陽性の被験者における早期妊娠損失率は、本剤群 32.4%（11/34 例）、フォリスチム群 33.3%（3/9 例）であった。本剤群の早期妊娠損失率において明らかな用量反応関係は認められなかった。早期妊娠損失が見られた 14 例中 12 例が胎児心拍陽性妊娠の確認前に認められ、2 例は胎児心拍陽性妊娠［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1］と継続妊娠［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Addendum］の間で認められた。胎児心拍陽性妊娠の確認前に早期妊娠損失が認められた 12 例中 5 例（本剤群 4 例、フォリスチム群 1 例）に生化学的妊娠、2 例（本剤群 1 例、フォリスチム群 1 例）に異所性妊娠が認められた。

国内第Ⅲ相試験 000273

国内第Ⅲ相試験 000273 のβhCG 検査陽性の被験者における早期妊娠損失率を表 2.7.4.2-71 に示す。

βhCG 検査陽性から継続妊娠確認までの早期妊娠損失率は、本剤群 20.0%（10/50 例）、フォリスチム群 34.6%（18/52 例）であった。

表 2.7.4.2-71　早期妊娠損失率：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

	FE 999049	フォリスチム
βhCG 陽性から胎児心拍陽性, n (%)		
Loss	10 (20.0%)	14 (26.9%)
No loss	40 (80.0%)	38 (73.1%)
計	50 (100.0%)	52 (100.0%)
胎児心拍陽性から継続妊娠, n (%)		
Loss	0	4 (10.5%)
No loss	40 (100.0%)	34 (89.5%)
計	40 (100.0%)	38 (100.0%)
βhCG 陽性から継続妊娠, n (%)		
Loss	10 (20.0%)	18 (34.6%)
No loss	40 (80.0%)	34 (65.4%)
計	50 (100.0%)	52 (100.0%)

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum Table 7-1］から引用

国内第Ⅲ相試験 000273 のβhCG 検査陽性の被験者における早期妊娠損失の種類を表 2.7.4.2-72 に示す。

βhCG 検査から臨床妊娠確認までの早期妊娠損失の内訳は、生化学的妊娠が 17 例（本剤群 7 例、フォリスチム群 10 例）及び自然流産が 7 例（本剤群 3 例、フォリスチム群 4 例）であった。

本剤群 7 例に認められた生化学的妊娠のうち、6 例は有害事象（表 2.7.4.2-13）として報告された。1 例は、βhCG 検査陽性確認後に同意撤回により試験を中止した（臨床妊娠：「いいえ」、胎児心拍陽性妊娠：「いいえ」、妊娠損失：「はい」で集計した）。

胎児心拍陽性妊娠確認から継続妊娠確認までの早期妊娠損失は、流産が 4 例（本剤群 0 例、フォリスチム群 4 例）であった。

表 2.7.4.2-72　早期妊娠損失の種類：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

	FE 999049	フォリスチム
βhCG 陽性から胎児心拍陽性, n (%)		
生化学的妊娠, n (%)	7 (14.0%)	10 (19.2%)
自然流産, n (%)	3 (6.0%)	4 (7.7%)
胎児心拍陽性から継続妊娠, n (%)		
流産, n (%)	0	4 (10.5%)

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-31］［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum Table 7-1、EOT Table 3.10］から引用

2.7.4.2.1.9.1.3 海外試験

海外第Ⅱ相試験 000009

海外第Ⅱ相試験 000009 において、調節卵巣刺激周期にあるβhCG 検査陽性の被験者での早期妊娠損失率は、本剤群 22.0%（22/100 例）、ゴナールエフ群 13.0%（3/23 例）であった。本剤群の早期妊娠損失率において明らかな用量反応関係は認められなかった。本剤群 1 例に異所性妊娠が認められた。その他の早期妊娠損失は、本剤群及びゴナールエフ群ともに約 1/3 が生化学的妊娠、約 2/3 が自然流産であった［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3］（付録 表 2.7.4.7-13）。

凍結胚移植周期での早期妊娠損失率は本剤群 36.0%（9/25 例）、ゴナールエフ群 33.3%（1/3 例）であった。全ての早期の妊娠損失が臨床妊娠のための来院前に生じ、臨床妊娠と継続妊娠の間での妊娠損失はなく、異所性妊娠は認められなかった［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3］（付録 表 2.7.4.7-13）。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の COS 周期全 3 回におけるβhCG 検査陽性の被験者の早期妊娠損失率を表 2.7.4.2-73 に示す。

ESTHER-1 COS 周期 1 のβhCG 検査陽性の被験者における早期妊娠損失率は本剤群 20.6%（53/257 例）、ゴナールエフ群 21.4%（57/266 例）であった。ESTHER-2 COS 周期 2 のβhCG 検査陽性の被験者における早期妊娠損失率は、本剤群 26.3%（25/95 例）、ゴナールエフ群 23.0%（20/87 例）であり、COS 周期 3 では本剤群 35.0%（14/40 例）、ゴナールエフ群 23.5%（8/34 例）であった。

表 2.7.4.2-73　早期妊娠損失率：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び 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=257)	ゴナールエフ (N=266)	FE 999049 (N=95)	ゴナールエフ (N=87)	FE 999049 (N=40)	ゴナールエフ (N=34)
βhCG 陽性から継続妊娠 n (%)						
妊娠損失	53 (20.6%)	57 (21.4%)	25 (26.3%)	20 (23.0%)	14 (35.0%)	8 (23.5%)

［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-26］から引用
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-44、Table 11-46］から引用

ESTHER-1 COS 周期 1 並びに ESTHER-2 COS 周期 2 及び 3 の早期妊娠損失の分布を表 2.7.4.2-74 に示す。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 における本剤及びゴナールエフによる調節卵巣刺激後の生化学的妊娠と自然流産はそれぞれ早期妊娠損失の約半分を占めた。ESTHER-1 及び ESTHER-2 試験では、異所性妊娠が本剤群 2 例とゴナールエフ群 4 例で認められた。ESTHER-1 試験では、胎児の先天異常による人工流産が本剤群 1 例とゴナールエフ群 1 例で認められた（先天異常については 2.7.4.5.2.5 先天異常の分類で詳述した）。

ESTHER-1 及び／又は ESTHER-2 試験の胚盤胞を用いた凍結胚移植周期における早期妊娠損失率は、本剤群 23.1%（33/143 例）、ゴナールエフ群 26.3%（40/152 例）であった。その他の早期妊娠損失率も本剤群とゴナールエフ群で同程度であり、生化学的妊娠はそれぞれ 14 例及び 16 例、自然流産はそれぞれ 17 例及び 22 例、異所性妊娠は各 2 例に認められた［添付資料 5.3.5.3-1］。

表 2.7.4.2-74　早期妊娠損失の分布：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び 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=257)	ゴナールエフ (N=266)	FE 999049 (N=95)	ゴナールエフ (N=87)	FE 999049 (N=40)	ゴナールエフ (N=34)
生化学的妊娠, n (%)	25 (9.7%)	25 (9.4%)	13 (13.7%)	8 (9.2%)	9 (22.5%)	4 (11.8%)
自然流産, n (%)	26 (10.1%)	30 (11.3%)	11 (11.6%)	9 (10.3%)	5 (12.5%)	4 (11.8%)
人工流産, n (%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
異所性妊娠, n (%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	3 (3.4%)	0	0

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-27］から引用
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-45、Table 11-47］から引用

2.7.4.2.1.9.2　後期妊娠損失

2.7.4.2.1.9.2.1 定義及び評価したデータ

後期妊娠損失は、「継続妊娠確認の来院時に生存胎児が確認できたが、生児出生に至らなかった場合」と定義した。IVF/ICSI を受ける女性を対象とした本剤の全ての国内並びに海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、当該定義を用いて評価した。

後期妊娠損失については、国内第Ⅱ相試験 000124 及び国内第Ⅲ相試験 000273 については、調節卵巣刺激周期における後期妊娠損失のデータ［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 Addendum］、海外第Ⅱ相試験 000009 及び第Ⅲ相試験 ESTHER-1 並びに ESTHER-2 については、調節卵巣刺激周期及び凍結胚移植周期における後期妊娠損失のデータが得られている。

2.7.4.2.1.9.2.2 国内試験

国内第Ⅱ相試験 000124

国内第Ⅱ相試験 000124 では、後期妊娠損失は、本剤群で継続妊娠が確認できた 23 例中 1 例（先天異常による選択的妊娠中絶）で認められ（先天異常については 2.7.4.5.2.5 先天異常の分類に詳述した）、フォリスチム群で継続妊娠が確認できた 6 例では後期妊娠損失は認められなかった。

国内第Ⅲ相試験 000273

国内第Ⅲ相試験 000273 における継続妊娠が確認できた被験者の後期妊娠損失率を表 2.7.4.2-75 に示す（被験者数に基づく）。

国内第III相試験 000273 において、本剤群では継続妊娠が確認できた 40 例に後期妊娠損失は認められず、フォリスチム群では継続妊娠が確認できた 34 例のうち 1 例に後期妊娠損失が認められた。当該 1 例は、胎児の先天異常により選択的妊娠中絶に至った被験者であった（先天異常については 2.7.4.5.2.5 先天異常の分類に詳述した）。

表 2.7.4.2-75 後期妊娠損失率（被験者数に基づく）：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

	FE 999049 N=40		フォリスチム N=34	
継続妊娠から出生まで, n (%)				
後期妊娠損失	0		1	2.9%

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum Table 7-2］から引用

2.7.4.2.1.9.2.3 海外試験

海外第Ⅱ相試験 000009

海外第Ⅱ相試験 000009 では、後期妊娠損失は、本剤群で継続妊娠が確認できた 78 例中 1 例（流産）で認められ、ゴナールエフ群で継続妊娠が確認できた 20 例では後期妊娠損失は認められなかった。凍結胚移植周期では、凍結保存胚盤胞を用いた周期中の後期妊娠損失は認められなかった［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3］。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の COS 周期全 3 回における継続妊娠が認められた被験者の後期妊娠損失率を表 2.7.4.2-76 に示す（被験者数に基づく）。また、後期妊娠損失の種類（流産、選択的妊娠中絶、死産）を表 2.7.4.2-77 に示す（胎児／新生児数に基づく）。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では、本剤群 8 例に後期妊娠損失（胎児／新生児 9 例）が認められ、その内訳は、双胎児 2 例の死産が 1 例、単胎妊娠の流産が 5 例、胎児奇形による単胎妊娠の選択的妊娠中絶が 2 例であった（先天異常については 2.7.4.5.2.5 先天異常の分類で詳述する）。ゴナールエフ群では 10 例 [VI]に後期妊娠損失（胎児／新生児 12 例）が認められ、その内訳は双胎児 1 例の死産（双胎児の別の 1 例は出生）が 1 例、単胎児の死産が 2 例、単胎妊娠の流産（妊娠第 2 期）が 2

VI　ゴナールエフ群で双胎児の 1 例が流産であった 2 例は、別の胎児が出生したため表 2.7.4.2-76 には含まれなかった。

例、双胎妊娠の胎児 1 例の流産（双胎児の別の 1 例は出生）が 1 例、双胎妊娠の胎児 1 例の流産及び別の胎児 1 例の選択的妊娠中絶が 1 例、双胎妊娠の流産（妊娠第 2 期）が 1 例、単胎妊娠の胎児奇形による選択的妊娠中絶が 2 例であった（先天異常については 2.7.4.5.2.5 先天異常の分類で詳述する）。

表 2.7.4.2-76　後期妊娠損失率（被験者数に基づく）：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	ゴナールエフ	FE 999049	ゴナールエフ	FE 999049	ゴナールエフ
妊娠の結果のある被験者	(N=204)	(N=209)	(N=70)	(N=67)	(N=26)	(N=26)
継続妊娠から出生まで						
後期妊娠損失 n (%)	6(2.9%)	6(2.9%)	1(1.4%)	1(1.5%)	1(3.8%)	1(3.8%)

［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Addendum Table 7-1］
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Addendum Table 7-1、Table 7-3］から引用

表 2.7.4.2-77　後期妊娠損失の種類（胎児／新生児数に基づく）：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	ゴナールエフ	FE 999049	ゴナールエフ	FE 999049	ゴナールエフ
	(N=7)	(N=9)	(N=1)	(N=1)	(N=1)	(N=2)
死産	2 (28.6%)	3 (33.3%)	0	0	0	0
自然流産	3 (42.9%)	4 (44.4%)	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)	2 (100.0%)
人工流産	2 (28.6%)	2 (22.2%)	0	1 (100.0%)	0	0

［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Addendum Table 7-2］
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Addendum Table 7-2、Table 7-4］から引用

ESTHER-1 及び／又は ESTHER-2 の凍結胚移植周期において、胚盤胞を用いた継続妊娠が確認された 222 例の後期妊娠損失率は本剤群 0.9%（1/110 例）、ゴナールエフ群 1.8%（2/112 例）であった。凍結胚移植周期の胎児 4 例が死産であった。本剤群では、胎児奇形による単胎児の選択的妊娠中絶の 1 例（先天異常については 2.7.4.5.2.5 先天異常の分類で詳述する）、双胎妊娠の胎児 1 例の流産（1 胎児は出生）の 1 例であった。ゴナールエフ群では、その他の理由（母親の生命が脅かされる）による単胎妊娠の人工流産の 1 例、単胎妊娠の流産の 1 例であった［添付資料 5.3.5.3-1］。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象（2.7.4.2.1.6 その他の重篤な有害事象）及び中止に至った有害事象（2.7.4.2.1.7 中止に至った有害事象）を発現した被験者についての叙述を各治験総括報告書に記載した。さらに、卵巣過剰刺激症候群（2.7.4.2.1.8 卵巣過剰刺激症候群の解析）を発現した被験者についての叙述は各治験総括報告書に記載した。

2.7.4.2.3　　個別化用量が 6 µg/日未満と算出された被験者の安全性評価

日本人の IVF/ICSI を受ける女性に対する本剤の用量については、国内第Ⅱ相試験 000124 の本剤 6～12 µg/日の検討結果をもとに、血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量を確立した。国内第Ⅲ相試験 000273 では、その血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量を用い、本剤の有効性と安全性を検討したが、日本人集団が低体重であることを考慮し個別化用量の 1 日最低用量を 6 µg/日と設定したため、個別化用量の算出用量が 6 µg/日未満であるが 6 µg/日を投与された被験者が存在することとなった。

本項では個別化用量の算出用量が 6 µg/日未満であるが 6 µg/日が投与された被験者の安全性を評価した。国内第Ⅲ相試験 000273 では、個別化用量の算出用量が 6 µg/日未満の被験者に 6 µg/日を投与した際の有効性及び安全性を評価した。本項にて当該被験者の安全性を評価し、有効性評価は［2.7.3 臨床的有効性の概要］に示す。

本試験の安全性解析対象集団 347 例において、血清 AMH 値及び体重に基づき算出した本剤の個別化用量が 6 µg/日未満となる被験者は 42 例（12.1%）であった。当該 42 例は、無作為割付けにより本剤群 20 例（本剤の 1 日最低用量 6 µg/日投与）及びフォリスチム群 22 例（フォリスチムの承認されている開始最低用量 150 IU/日投与）となった（付録 表 2.7.4.7-14）。

有害事象の概要

血清 AMH 値及び体重に基づき算定された本剤の個別化用量が 6 µg/日未満であった 42 例の有害事象の概要を表 2.7.4.2-78 に示した。

血清 AMH 値及び体重に基づき算定された本剤の個別化用量が 6 µg/日未満であった 42 例における有害事象は、本剤群（本剤の 1 日最低用量 6 µg/日投与）20 例中 3 例（15.0%）に認められ、フォリスチム群は 22 例中 17 例（77.3%）に認められた。また、副作用は、それぞれ 1 例（5.0%）及び 13 例（59.1%）に認められた。重篤な有害事象は本剤群には認められず、フォリスチム群では 1 例に発現した。また、有害事象により試験を中止した被験者は、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（45.5%）に認められた。

表 2.7.4.2-78　本剤の個別化用量 6 µg/日未満と算出された被験者における有害事象の概要：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	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	3	(15.0)	8	17	(77.3)	27
重度の有害事象	0			0		
副作用	1	(5.0)	1	13	(59.1)	14
死亡	0			0		
重篤な有害事象	0			1	(4.5)	1
中止に至った有害事象	0			10	(45.5)	10

付録 表 2.7.4.7-14 から引用

有害事象

血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量が 6 µg/日未満と算出された被験者の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-79 に示した。

血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量が 6 µg/日未満であった 42 例における有害事象は、本剤 6 µg 群（本剤の 1 日最低用量 6 µg/日投与）20 例中 3 例（15.0%）に認められ、フォリスチム群は 22 例中 17 例（77.3%）に認められた。

表 2.7.4.2-79　本剤の個別化用量 6 μg/日未満と算出された被験者における有害事象：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	FE 999049 (N=20) n	(%)	E	フォリスチム (N=22) n	(%)	E
有害事象	3	(15.0)	8	17	(77.3)	27
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(10.0)	3	1	(4.5)	1
注射部位紅斑	2	(10.0)	2	1	(4.5)	1
注射部位腫脹	1	(5.0)	1			
感染症および寄生虫症	0			2	(9.1)	2
咽頭炎	0			1	(4.5)	1
ウイルス性上気道感染	0			1	(4.5)	1
傷害、中毒および処置合併症	1	(5.0)	2	1	(4.5)	1
処置後不快感	1	(5.0)	1			
処置による疼痛	1	(5.0)	1	1	(4.5)	1
臨床検査	0			1	(4.5)	1
エストラジオール増加	0			1	(4.5)	1
神経系障害	0			3	(13.6)	3
頭痛	0			2	(9.1)	2
意識消失	0			1	(4.5)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	0			1	(4.5)	1
自然流産	0			1	(4.5)	1
生殖系および乳房障害	2	(10.0)	3	16	(72.7)	18
卵巣過剰刺激症候群				13	(59.1)	13
卵巣腫大	1	(5.0)	1	2	(9.1)	2
出血性卵巣嚢胞	1	(5.0)	1			
卵巣嚢胞	1	(5.0)	1	1	(4.5)	1
骨盤痛	0			1	(4.5)	1
多嚢胞性卵巣	0			1	(4.5)	1

N：被験者数
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 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。
付録 表 2.7.4.7-15 から引用

副作用

血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量が 6 μg/日未満と算出された被験者の副作用の発現割合を表 2.7.4.2-80 に示した。

血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量が 6 μg/日未満であった 42 例における副作用は、本剤 6 μg 群（本剤の 1 日最低用量 6 μg/日投与）20 例中 1 例（5.0%）に、フォリスチム群は 22 例中 13 例（59.1%）に認められた。

表 2.7.4.2-80　本剤の個別化用量 6 μg/日未満と算出された被験者における副作用：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	FE 999049 (N=20)			フォリスチム (N=22)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
副作用	1	(5.0)	1	13	(59.1)	14
臨床検査	0			1	(4.5)	1
エストラジオール増加	0			1	(4.5)	1
生殖系および乳房障害	1	(5.0)	1	13	(59.1)	13
卵巣過剰刺激症候群	0			12	(54.5)	12
卵巣腫大	1	(5.0)	1	1	(4.5)	1

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：被験者数
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 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。
付録 表 2.7.4.7-16 から引用

重度の有害事象、死亡及び重篤な有害事象

血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量が 6 μg/日未満であった 42 例に、重度の有害事象又は死亡は認められなかった（表 2.7.4.2-78）。

重篤な有害事象は、本剤 6 μg/日を投与された 20 例には報告されなかったが、フォリスチムを投与された 22 例中 1 例に報告された。当該被験者は、フォリスチムの開始用量 150 IU が投与され、晩期発症型卵巣過剰刺激症候群のため 33 日間の入院に至った（付録 表 2.7.4.7-17、付録 表 2.7.4.7-20）。本事象については、2.7.4.2.1.6.1.3 及び 2.7.4.2.1.8.2.2 国内第Ⅲ相試験 000273 に詳述した。

中止に至った有害事象

血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量が 6 μg/日未満であった 42 例のうち、本剤 6 μg/日を投与された 20 例に中止に至った有害事象は認められなかった。一方、フォリスチムを投与された 22 例中 10 例（45.5%）が有害事象（全て卵巣過剰刺激症候群）により試験を中止した（付録 表 2.7.4.7-18）。

卵巣過剰刺激症候群

血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量が 6 μg/日未満と算出された被験者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を表 2.7.4.2-81 に示す。

血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量が 6 μg/日未満であった 42 例のうち、本剤 6 μg/日を投与された 20 例に早期発症型卵巣過剰刺激症候群（全グレード）は認められなかった。一方、フォリスチムを投与された 22 例中 12 例（54.5%）に早期発症型卵巣過剰刺激症候群が発現し、そのうち中

等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群が 7 例（31.8%）に発現した。早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現及び／又は予防的介入を実施した被験者は、本剤 6 µg を投与された 20 例には認められなかったが、フォリスチムを投与された 22 例中 15 例（68.2%）に認められた。さらに、中等度／重度の早期発症型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が、フォリスチムを投与された 22 例中 12 例（54.5%）に認められた。

本剤 6 µg/日を投与された被験者に晩期発症型卵巣過剰刺激症候群は認められず、フォリスチムを投与された 22 例中 1 例に晩期発症型卵巣過剰刺激症候群が報告された（付録 表 2.7.4.7-20）。本事象は重度であり、被験者は当該事象により 33 日間の入院に至った。本事象については、2.7.4.2.1.6.1.3 及び 2.7.4.2.1.8.2.2 国内第Ⅲ相試験 000273 に詳述した。

表 2.7.4.2-81　本剤の個別化用量 6 µg/日未満と算出された被験者における卵巣過剰刺激症候群及び予防的介入：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	%
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%
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	0		15	68.2%
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	0		12	54.5%

付録 表 2.7.4.7-19 から引用

血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量が 6 µg/日未満と算出された被験者にける全ての卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び／又は予防的介入の発現割合を表 2.7.4.2-82 に示す。

血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量が 6 µg/日未満であった 42 例のうち、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）は認められなかった。一方、フォリスチムを投与された 22 例中 13 例（59.1%）に卵巣過剰刺激症候群が発現し、そのうち中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群が 8 例（36.4%）に発現した。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 6 µg を投与された 20 例には認められなかったが、フォリスチムを投与された 22 例中 16 例（72.7%）であった。同様に、中等度／重度の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、フォリスチムを投与された 22 例中 13 例（59.1%）であった。

表 2.7.4.2-82　本剤の個別化用量 6 μg/日未満と算出された被験者における全ての卵巣過剰刺激症候群及び予防的介入：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	%
全ての卵巣過剰刺激症候群 (全グレード)	0		13	59.1%
全ての卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度)	0		8	36.4%
全ての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%
全ての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%

付録 表 2.7.4.7-21 から引用

妊娠損失

血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量が 6 μg/日未満であった 42 例のうち、フォリスチムを投与された 22 例中 1 例に自然流産が認められた（表 2.7.4.2-79）。さらに、本剤群の 1 例が、βhCG 陽性確認後に同意撤回により試験を中止したため、当該被験者の妊娠の結果を早期妊娠損失と評価した（2.7.4.2.1.9.1.2 国内試験参照）。血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量が 6 μg/日未満であった被験者に後期妊娠損失は認められなかった。

結論

国内第Ⅲ相試験 000273 において、血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量が 6 μg/日未満と算出された被験者において、フォリスチムの開始用量 150 IU を投与された被験者と比べ、本剤 6 μg/日を投与された被験者の有害事象及び副作用の発現割合は低かった。また、本剤 6 μg/日を投与された被験者に卵巣過剰刺激症候群を発現又は卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を実施した被験者を認めなかった。これらより、日本人の IVF/ICSI を受ける女性において本剤の個別化用量の最低用量を 6 μg/日と設定することの安全性上の懸念はないものと考えた。

2.7.4.2.4　国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の有害事象の比較

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で認められた有害事象及び副作用を比較した。いずれの試験においても、本剤群に割付けられた被験者は血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量を投与された。対照群に割付けられた被験者はフォリスチム／ゴナールエフを、開始用量は承認されている 1 日最低用量の 150 IU とし、その後は被験者の反応に応じて治験担当医師の判断により用量調整した（2.7.4.1.2 全般的な曝露状況参照）。

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で認められた発現割合 2%以上（000273 試験では各群 4 例以上、ESTHER-1 試験では各群 14 例以上）の有害事象を表 2.7.4.2-83 に示す。

表 2.7.4.2-83　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	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	
骨盤液貯留	4	2.4%	4	2.3%			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。
付録表 2.7.4.7-1、付録 表 2.7.4.7-2 から引用

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%、ESTHER-1 試験では、本剤群 54.6%、ゴナールエフ群 50.8%であった。

主な有害事象の SOC は「生殖系および乳房障害」（000273 試験：本剤群 21.2%、フォリスチム群 30.5%、ESTHER-1 試験：本剤群 20.6%、ゴナールエフ群 21.5%）、「妊娠、産褥および周産期の状態」（000273 試験：本剤群 10.0%、フォリスチム群 10.2%、ESTHER-1 試験：本剤群 15.3%、ゴナールエフ群 16.9%）であった。

「生殖系および乳房障害」の有害事象の発現割合は、000273 試験において本剤群が 21.2%、ESTHER-1 試験において 本剤群が 20.6%であり、試験間の発現割合は同程度であった。「生殖系および乳房障害」に属する臨床症状は、2 試験で類似していたが、治験担当医師により異なる事象名が適用された。

「生殖系および乳房障害」の主な有害事象を以下に示す。

- 卵巣過剰刺激症候群
  卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、ESTHER-1 試験（本剤群 3.5%、ゴナールエフ群 4.8%）と比べて、000273 試験（本剤群 11.2%、フォリスチム群 19.8%）で高かったが、両試験の本剤群の発現割合は、いずれも対照群（フォリスチム群／ゴナールエフ群）と比べて低く、000273 試験では、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かった（p=0.021）。
- 骨盤痛、骨盤不快感、子宮付属器痛、月経困難症
  骨盤痛及び骨盤不快感の発現割合は、ESTHER-1 試験と比べて、いずれも 000273 試験が低かった。また、子宮付属器痛及び月経困難症は、000273 試験では認められず、ESTHER-1 試験のみで認められた。
- 腟出血
  腟出血の発現割合は、ESTHER-1 試験（本剤群 1.4%、ゴナールエフ群 2.3%）と比べて 000273 試験（本剤群 0.0%、フォリスチム群 0.6%）が低かった。000273 試験では、腟出血はフォリスチム群 1 例に胚移植からβhCG 検査のための来院までの期間に発現した。ESTHER-1 試験では、腟出血は本剤群 9 例及びゴナールエフ群 15 例に発現し、そのうち、それぞれ 5 例及び 2 例については刺激期間中に発現した。刺激期間中に見られた腟出血は全て軽度であり、短期間で消失した。
- 卵巣嚢胞
  卵巣嚢胞の発現割合は、ESTHER-1 試験（本剤群 0.3%、ゴナールエフ群 0.5%）と比べ、000273 試験（本剤群 2.9%、フォリスチム群 4.0%）が高かった。000273 試験で認められた卵巣嚢胞のほとんどは、刺激 1 日目に見られた非機能性の嚢胞であり、無作為割付け前に嚢胞穿刺を実施した被験者に認められた。
- 卵巣腫大
  卵巣腫大は 000273 試験（本剤群 2.9%、フォリスチム群 2.8%）にのみで認められた。卵巣腫大が見られた 10 例中 5 例の左右の卵巣の平均サイズは直径 5 cm 未満であった。
- 骨盤液貯留
  骨盤液貯留（cul-de-sac の腹腔液の貯留）は 000273 試験（本剤群 2.4%、フォリスチム群 2.3%）にのみで認められた。骨盤液貯留が見られた 8 例中 7 例が同一の実施医療機関で報告されており、実施医療機関の診療基準に従った超音波検査による腹水検査の結果に基づき判断された。

「妊娠、産褥および周産期の状態」の有害事象の発現割合は、ESTHER-1 試験（本剤群 15.3%及びゴナールエフ群 16.9%）と比べて 000273 試験（FE 999049 群 10.0%、フォリスチム群 10.2%）で低かった。いずれの試験も、本剤群と対照群（フォリスチム群／ゴナールエフ群）では発現割合は同程度であった。

「妊娠、産褥および周産期の状態」の主な有害事象を以下に示す。

- 生化学的妊娠、自然流産
  生化学的妊娠の発現割合は、000273 試験の本剤群で 3.5%、ESTHER-1 試験の本剤群で 3.8%であり、自然流産はそれぞれ 1.8%及び 3.9%であった。βhCG 陽性確認から継続妊娠までの早期妊娠損失については、2.7.4.2.1.9.1 早期妊娠損失に詳述した。
- つわり、妊娠時出血
  つわり及び妊娠時出血の発現割合は、ESTHER-1 試験と比べて 000273 試験でわずかに低かった。両試験で認められた妊娠時出血のほとんどが妊娠損失と関連がなかった。

その他の有害事象において、日本人被験者の割合が非日本人被験者と比べて高かった事象は、注射部位紅斑（8.1%）であった。一方、日本人被験者の割合が非日本人被験者と比べて低かった事象は、頭痛（2.3%）及び処置による疼痛（1.7%、採卵に関連）であった。

副作用

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で認められた発現割合 2%以上の副作用を表 2.7.4.2-84 に示す。

表 2.7.4.2-84　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		0	
骨盤液貯留	4	2.4%	3	1.7%	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。
付録 表 2.7.4.7-4、付録 表 2.7.4.7-5 から引用

000273 試験の副作用の発現割合は、本剤群 18.8%、フォリスチム群 25.4%、ESTHER-1 試験では、本剤群 17.0%、ゴナールエフ群 13.8%であり、000273 試験及び ESTHER-1 試験の本剤群の副作用の発現割合において、明らかな差は認められなかった。

000273 試験及び ESTHER-1 試験で認められた副作用のほとんどが、「生殖系および乳房障害」の事象であり、発現割合は 000273 試験で本剤群 15.9%、フォリスチム群 23.2%、ESTHER-1 試験でそれぞれ 10.1%及び 9.8%であった。

000273 試験の本剤群で 2%以上に発現した副作用は、卵巣過剰刺激症候群（10.6%）、卵巣腫大（2.9%）、骨盤液貯留（2.4%）であった。本剤群の卵巣過剰刺激症候群の発現割合はフォリスチム群より低く、他に発現した副作用の発現割合はフォリスチム群と同程度であった。

ESTHER-1 の本剤群で 2%以上に発現した副作用は、頭痛（5.3%）、骨盤不快感（3.8%）、卵巣過剰刺激症候群（3.0%）、骨盤痛（2.0%）であり、いずれの事象の発現割合もゴナールエフ群と同程度であった。

000273 試験と ESTHER-1 試験の両試験の本剤群に発現した副作用は、卵巣過剰刺激症候群、頭痛、傾眠、便秘、下痢、骨盤痛及び疲労であり（付録 表 2.7.4.7-4、付録 表 2.7.4.7-5）、そのうち、000273 試験では、卵巣過剰刺激症候群（10.6%）及び頭痛（1.2%）を除く事象はいずれも 1 例（0.6%）のみに認められた。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

血液生化学検査

国内及び海外第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験において、血液生化学検査項目の平均値について、臨床的に意義のある経時的変化又は投与群間の差は認められなかった。

国内第Ⅲ相試験 000273 の本剤群及びフォリスチム群において、刺激終了時又は試験終了時の血液生化学検査項目の平均値に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の COS 周期全 3 回において、血液生化学検査項目の中央値は本剤の投与期間（刺激期間）中及び試験期間中も安定しており、臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

血液学的検査

国内及び海外第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験においても、血液学的検査項目の平均値について、臨床的に意義のある経時的変化又は投与群間の差は認められなかった。

国内第Ⅲ相試験 000273 の本剤群及びフォリスチム群において、刺激終了時又は試験終了時の血液学的検査項目の平均値に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の COS 周期全 3 回において、血液学的検査項目の中央値は本剤の投与期間（刺激期間）中及び試験期間中も安定しており、臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

尿検査

国内及び海外第Ⅰ相試験の尿検査において、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

国内及び海外第Ⅰ相試験の健康女性及び第Ⅱ相試験の IVF/ICSI を受ける女性において、収縮期血圧、拡張期血圧又は脈拍数の平均値は、ベースラインから試験終了時まで臨床的に意義のある変化は認められなかった。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、収縮期血圧及び拡張期血圧は、いずれの投与群も刺激 1 日目から刺激終了時まで安定しており、変化量の中央値は-2.0～-1.0 mmHg であった。脈拍数の中央値は刺激 1 日目から試験終了時にかけて 2～3 拍/分増加した。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、収縮期血圧及び拡張期血圧は、いずれの投与群も刺激 1 日目から試験終了時まで安定しており、変化量の中央値は 0 mmHg であった。脈拍数の中央値は刺激 1 日目から試験終了時にかけて 2～3 拍/分増加した。

2.7.4.4.2　身体的検査

国内並びに海外第Ⅰ相試験の健康女性及び第Ⅱ相試験の IVF/ICSI を受ける女性において身体的検査の臨床的に重要な変化は認められなかった。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、本剤群 1 例及びフォリスチム群 3 例に、身体的検査においてスクリーニング時の正常から試験終了時に異常となった臨床的に重要な変化が認められた。認められた所見は、本剤群では単純ヘルペス、フォリスチム群では卵巣過剰刺激症候群による呼吸異常、湿疹及び膀胱炎が各 1 例であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では、本剤群 2 例とゴナールエフ群 2 例に、身体的検査においてスクリーニング時の正常から試験又は周期終了時 [VII]に異常となった臨床的に重要な変化が認められた。認められた所見は、本剤群では骨盤内感染による蒼白及び膀胱炎が各 1 例、ゴナールエフ群での出血性膀胱炎及びアトピー性皮膚炎が各 1 例であった。

2.7.4.4.3　婦人科検査

国内及び海外第Ⅰ相試験の健康女性、国内第Ⅱ相試験 000124 の IVF/ICSI を受ける女性において婦人科検査の臨床的に重要な変化は認められなかった。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、本剤群 9 例及びフォリスチム群 10 例に、婦人科検査においてスクリーニング時の正常から試験終了時に異常となった臨床的に重要な変化が認められた。認められた所見は、本剤群では子宮頚管ポリープ 1 例、卵巣過剰刺激症候群又は卵巣腫大による卵巣異常 8 例、フォリスチム群では卵巣過剰刺激症候群又は卵巣腫大による卵巣異常 10 例であった。

海外第Ⅱ相試験 000009 では、本剤群 2 例で婦人科検査の臨床的に重要な変化が認められ、その内訳は異所性妊娠による左卵管切除及び卵巣肥大の各 1 例であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER 2 では、本剤群 6 例とゴナールエフ群 5 例に、婦人科検査においてスクリーニング時の正常から試験／周期終了時に異常となった臨床的に重要な変化が認められた。本剤群で認められた所見は、右卵管水腫、骨盤内感染、右乳房嚢胞、異所性妊娠による左卵管除去、稽留流産による子宮の異常、子宮平滑筋腫各 1 例であった。ゴナールエフ群で認められた所見は子宮頸部の紅斑、腟の紅斑、子宮頸管妊娠、子宮肥大、自然流産による無構造の胎嚢（2 つの卵黄嚢をもつ）、右卵巣嚢胞各 1 例であった。

2.7.4.4.4　心電図

国内及び海外第Ⅰ相試験において、本剤投与後の心電図所見で明らかな傾向又は用量依存性の変化は認められなかった。また、いずれの時点においても異常及び臨床的に重要であると判定された心電図所見はなかった。本剤の第Ⅰ相試験の結果及び薬理学的分類に基づき、Thorough QT/QTc 試験は実施しなかった。その妥当性について［2.7.2 臨床薬理の概要］に示す。

2.7.4.4.5　注射部位反応

局所忍容性及びペン型注入器の評価

IVF/ICSI を受ける女性を対象とした国内及び海外試験で、ペン型注入器を用いて本剤を投与した場合の局所忍容性を評価した。投与期間（刺激期間）を通じて、被験者自身が、治験薬の注射直後、注

[VII] 検査は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 のスクリーニング及び試験終了時に、また、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の COS 周期 2 及び COS 周期 3 の周期終了時に実施した。

射後 30 分及び注射後 24 時間に注射部位反応を評価し、投与期間を通じた全評価と各時点の評価をそれぞれ行った。注射部位反応（発赤、疼痛、そう痒、腫脹及び内出血）を、なし、軽度、中等度、重度で評価した。治験薬投与後の注射部位反応は、積極的な管理（治験薬投与中止、注射部位反応に対する追跡調査及び処置）を要する場合にのみ有害事象として報告するものと治験実施計画書で規定した。

国内第Ⅱ相試験 000124 では、着脱可能なカートリッジを装着したペン型注入器（再利用可能ペン）を用いた。国内第Ⅲ相試験 000273 では、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（プレフィルドペン）を用いて本剤を投与した。

海外第Ⅱ相試験 000009 ではシリンジを用いて本剤を投与した。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では着脱可能なカートリッジを装着したペン型注入器（再利用可能ペン）を用いて投与した。

国内試験

国内第Ⅱ相試験 000124

国内第Ⅱ相試験 000124 では、再利用可能ペン型注入器を用いて本剤を投与した。本剤又はフォリスチム投与後の全評価における注射部位反応（疼痛、発赤、内出血、腫脹、そう痒）の発現頻度はきわめて低かった。

本剤群における中等度の注射部位反応の発現割合は 0.04%未満であり、重度の注射部位反応はなかった。また注射部位の疼痛を除き、用量間及び投与群間で明らかな差は認められなかった。注射部位反応の疼痛の頻度は本剤群 1.2%、フォリスチム群 10.3%であり、フォリスチム群の頻度が高かった。いずれの投与群においても積極的な管理を要する事象はなく、治験実施計画書の規定に従い有害事象に分類された事象はなかった［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1］。

国内第Ⅲ相試験 000273

国内第Ⅲ相試験 000273 の注射部位反応（発赤、そう痒、疼痛、腫脹、内出血）の発現頻度及び重症度（発現時期は問わない）を表 2.7.4.4-1 に示す。

全評価に基づく注射部位反応の発現割合は、本剤群 1.2%、フォリスチム群 3.1%であり、発現頻度は低かった。注射部位反応の発現頻度の主な投与群間の差は、疼痛によるものであり、その発現頻度はそれぞれ 0.4%及び 9.1%であった。なお、本剤及びフォリスチムのペン型注入器では異なるサイズの針が使用された（それぞれ 31G 及び 29G 針）。

いずれの投与群も、注射部位反応のほとんどが被験者により軽度と評価され、中等度及び重度の事象の発現頻度は、本剤群 0.1%未満、フォリスチム群 0.1%であった。

注射部位反応の発現パターンについては、本剤群では注射直後の発赤（4.2%）、フォリスチム群では注射直後の疼痛（24.2%）が最も多く見られた。他の時点での注射部位反応に関しては、本剤群及びフォリスチム群いずれも、注射後 30 分の発赤、注射後 24 時間の内出血が最も多く見られた。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、本剤又はフォリスチム投与後の注射部位反応で積極的な管理を要する事象（治験薬投与中止、注射部位反応に対する追跡調査及び処置）はなく、治験実施計画書の規定に

従い、治験薬と関連のある有害事象（注射部位紅斑、注射部位そう痒を含む）として報告された事象はなかった（表 2.7.4.2-13）。

表 2.7.4.4-1　注射部位反応（件数）：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

	FE 999049		フォリスチム	
	E	%	E	%
全事象				
なし	22411	98.8%	22702	96.9%
軽度	271	1.2%	719	3.1%
中等度	7	<0.1%	19	0.1%
重度	1	<0.1%	0	
発赤				
なし	4396	96.9%	4514	96.3%
軽度	140	3.1%	174	3.7%
中等度	2	<0.1%	0	
重度	0		0	
疼痛				
なし	4518	99.6%	4261	90.9%
軽度	19	0.4%	411	8.8%
中等度	1	<0.1%	16	0.3%
重度	0		0	
そう痒				
なし	4533	99.9%	4683	99.9%
軽度	4	0.1%	5	0.1%
中等度	1	<0.1%	0	
重度	0		0	
腫脹				
なし	4532	99.9%	4678	99.8%
軽度	6	0.1%	10	0.2%
中等度	0		0	
重度	0		0	
内出血				
なし	4432	97.7%	4566	97.4%
軽度	102	2.2%	119	2.5%
中等度	3	0.1%	3	0.1%
重度	1	<0.1%	0	

E：発現件数、%：発現頻度（件数）
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-28］から引用

海外試験

海外第Ⅱ相試験 000009

海外第Ⅱ相試験 000009 では、シリンジを用いて本剤を投与した。本剤群における中等度又は重度の注射部位反応の発現割合は 0.2%未満であり、用量群間で明らかな差は認められず、またゴナールエフ群と同程度であった［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3］。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2 の注射部位反応（発赤、そう痒、疼痛、腫脹、内出血）の発現頻度及び重症度（発現時期は問わず）を表 2.7.4.4-2 に示す。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の COS 周期 1～3 を通じて、本剤又はゴナールエフ投与に伴う注射部位反応の発現頻度は低かった。全評価（注射直後、注射後 30 分、注射後 24 時間）に基づく、本剤群及びゴナールエフ群による注射部位反応の発現頻度は、COS 周期 1 ではそれぞれ 3.4%及び 3.5%、COS 周期 2 ではそれぞれ 3.0%及び 2.4%、COS 周期 3 ではそれぞれ 2.8%及び 2.3%であり、発現頻度は低かった。海外第Ⅲ相試験の COS 周期全 3 回通じての中等度／重度の注射部位反応の発現頻度は 0.1%未満であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 COS 周期 1～3 のいずれの周期においても、本剤又はゴナールエフ投与後の注射部位反応で積極的な管理を要する事象はなく、治験実施計画書の規定に従い、有害事象に分類された事象はなかった。

注射部位反応の発現パターンについては、発赤、そう痒及び疼痛は本剤又はゴナールエフ投与直後に多くみられ、腫脹は投与後 30 分、内出血は投与後 24 時間に多く見られた。

表 2.7.4.4-2　注射部位反応（件数）：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		ゴナールエフ		FE 999049		ゴナールエフ		FE 999049		ゴナールエフ	
	E	%	E	%	E	%	E	%	E	%	E	%
全事象												
なし	85292	96.60%	82442	96.50%	32892	97.0%	34247	97.6%	12336	97.2%	11984	97.7%
軽度	2911	3.30%	2845	3.30%	935	2.8%	800	2.3%	286	2.3%	256	2.1%
中等度	112	0.10%	100	0.10%	76	0.2%	41	0.1%	65	0.5%	24	0.2%
重度	9	<0.1%	1	<0.1%	7	<0.1%	2	<0.1%	8	<0.1%	1	<0.1%
発赤												
なし	16242	91.90%	15706	92.00%	6418	94.6%	6681	95.2%	2418	95.2%	2332	95.1%
軽度	1394	7.90%	1348	7.90%	357	5.3%	332	4.7%	116	4.6%	118	4.8%
中等度	29	0.20%	24	0.10%	7	0.1%	5	<0.1%	4	0.2%	3	0.1%
重度	0		0		0		0		1	<0.1%	0	
そう痒												
なし	17402	98.50%	16813	98.40%	6691	98.7%	6912	98.5%	2507	98.7%	2432	99.1%
軽度	245	1.40%	258	1.50%	90	1.3%	101	1.4%	23	0.9%	21	0.9%
中等度	18	0.10%	7	<0.1%	1	<0.1%	5	<0.1%	7	0.3%	0	
重度	0		0		0		0		2	<0.1%	0	
疼痛												
なし	17201	97.40%	16487	96.50%	6639	97.9%	6830	97.3%	2490	98.1%	2392	97.5%
軽度	442	2.50%	565	3.30%	131	1.9%	176	2.5%	36	1.4%	51	2.1%
中等度	21	0.10%	26	0.20%	11	0.2%	12	0.2%	11	0.4%	10	0.4%
重度	1	<0.1%	0		1	<0.1%	0		2	<0.1%	0	
腫脹												
なし	17432	98.70%	16879	98.80%	6675	98.4%	6985	99.5%	2500	98.5%	2444	99.6%
軽度	219	1.20%	182	1.10%	95	1.4%	33	0.5%	32	1.3%	9	0.4%
中等度	13	<0.1%	16	<0.1%	12	0.2%	0		5	0.2%	0	
重度	0		0		0		0		2	<0.1%	0	
内出血												
なし	17015	96.30%	16557	97.00%	6469	95.4%	6839	97.4%	2421	95.4%	2384	97.2%
軽度	611	3.50%	492	2.90%	262	3.9%	158	2.3%	79	3.1%	57	2.3%
中等度	31	0.20%	27	0.20%	45	0.7%	19	0.3%	38	1.5%	11	0.4%
重度	8	<0.1%	1	<0.1%	6	<0.1%	2	<0.1%	1	<0.1%	1	<0.1%

E：発現件数、%：発現頻度（件数）
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-28］
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-48、Table 11-50］から引用

2.7.4.4.6　投薬過誤及びペン型注入器の不具合

投薬過誤

国内試験

国内第Ⅱ相試験 000124 では、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 と同一の再利用可能ペン型注入器を用いて本剤を投与した。本剤群 2 例（9 μg 群 1 例、12 μg 群 1 例）で、再利用可能ペン型注入器の誤使用による治験薬の投薬過誤が報告された。いずれの被験者も治験薬投薬過誤により周期中止

に至らず、投薬過誤に関連した有害事象の報告もなく、治験薬の投薬過誤による臨床的な影響はなかった［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1］。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、充てん済みペン型注入器を用いて本剤を投与した。治験薬の投薬過誤は本剤群 1 例、フォリスチム群 3 例に報告された。本剤群の 1 例については、治験担当医師の判断により卵胞最終成熟の誘起基準に合致した後も本剤の投与が継続された。フォリスチム群では、2 例が用量調整時に低用量を投与し、1 例がペン型注入器の誤使用により高用量が投与された。いずれの被験者も治験薬投薬過誤により周期中止に至らず、投薬過誤に関連した有害事象の報告もなく、治験薬の投薬過誤による臨床的な影響はなかった［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1］。

海外試験

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では、再利用可能ペン型注入器を用いて本剤を投与した。

COS 周期 1 では、治験薬の投薬過誤が本剤群 22 例及びゴナールエフ群 8 例で報告され、両群間における投薬過誤の発現例数に差が認められた。投与群間の差は、市販製品を使用する場合と比べ、異なる用法・用量である治験薬と新しいペン型注入器を用いる実施医療機関と被験者の使用経験が少ないことによるものと考えられた。本剤群で見られた投薬過誤のほとんどが「誤用量投与」及び「投薬欠落」であり、再利用可能ペン型注入器のカートリッジの交換と関連するものであった［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2］。

COS 周期 2 及び COS 周期 3 では、投薬過誤が本剤群 6 例及びゴナールエフ群 13 例に報告された。ゴナールエフ群で見られた投薬過誤のほとんどが、治験担当医師が指示する用量調節に関する実施医療機関と被験者のエラーに関連するものであった［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3］。

卵巣過剰刺激症候群又は過剰な卵巣刺激などの有害事象に至った治験薬投薬過誤によるゴナドトロピンの高用量投与は認められなかった。投薬過誤が認められた被験者のうち、ESTHER-1 試験の本剤群 4 例及びゴナールエフ群 1 例、ESTHER-2 試験の本剤群 2 例及びゴナールエフ群 1 例が卵胞発育が不十分であるため周期中止した。

ペン型注入器の不具合

国内第Ⅱ相試験 000124 及び国内第Ⅲ相試験 000273 では、再利用可能ペン型注入器及び充てん済みペン型注入器に不具合は認められなかった［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1］［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1］。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では、再利用可能ペン型注入器の不具合が 1 例に確認された。不具合を生じたペンは実施医療機関にて直ちに交換され、被験者には正常に作動する新しいペン型注入器が提供されたため、投薬過誤には至らなかった。その他にも不具合は報告されたが、これらは不適切な指示又は指示内容の誤解に伴う人的エラーであった。

2.7.4.4.7　　多胎妊娠

国内試験

単一胚盤胞移植に限定した国内第Ⅱ相試験 000124 では、継続妊娠に至った 29 例（本剤群 23 例、フォリスチム群 6 例）において、双胎妊娠以上の多胎妊娠は認められなかった［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1］。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、単一の胚盤胞移植に限定したが、継続妊娠に至った 74 例中、本剤群 1 例に双胎妊娠[VIII]（継続妊娠確認時に 2 胎児に心拍を確認）が認められ、2 例とも出生に至った。フォリスチム群に双胎妊娠は認められなかった［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum］。

海外試験

海外第Ⅱ相試験 000009

単一胚盤胞移植に限定した海外第Ⅱ相試験 000009 の COS 周期では、本剤群で継続妊娠に至った 78 例において 1 例が双胎妊娠であった［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3］。ゴナールエフ群では継続妊娠に至った 20 例中、双胎妊娠は認められなかった。

海外第Ⅱ相試験の胚盤胞を用いた凍結胚移植周期では、継続妊娠に至った本剤群 16 例及びゴナールエフ群 2 例は単一胚盤胞移植による単胎妊娠であった［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3］。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の COS 周期では、単一胚盤胞移植後に継続妊娠に至った被験者で双胎妊娠が認められた被験者の割合は、本剤群 1.9%（5/264 例）、ゴナールエフ群 3.4%（9/266 例）であった［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］。

胚盤胞を用いた凍結胚移植周期では、単一胚盤胞移植後の双胎妊娠が、本剤群で継続妊娠に至った 57 例中 1 例に認められた。ゴナールエフ群では継続妊娠に至った 59 例に双胎妊娠は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-22）。

2.7.4.4.8　　抗 FSH 抗体

抗 FSH 抗体の評価

国内及び海外第Ⅰ相試験の健康女性被験者並びに国内第Ⅱ相試験、海外第Ⅱ相及び海外第Ⅲ相試験の IVF/ICSI を受ける女性を対象に抗 FSH 抗体に関する免疫原性を評価した。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では、特に反復曝露後の免疫原性を検討した。本試験は海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 回目の後に最大 2 回の COS 周期があり、本剤又はゴナールエフを用いて 2～3 回の反復周期に投与された被験者における抗 FSH 抗体を評価した。

国内第Ⅱ相試験 000124 では、本剤又はフォリスチムによる COS 周期 1 回を受けた日本人の IVF/ICSI を受ける女性における抗 FSH 抗体を評価し、免疫原性に対する民族間差を検討した。

[VIII] 本項の双胎妊娠は、継続妊娠の確認来院時の子宮内生存胎児について記載している。

抗 FSH 抗体用検体の採取スケジュールは、国内第Ⅱ相試験 000124 では、抗 FSH 抗体を 3 回評価し、1 回目（投与前）は刺激 1 日目の投与前、2 回目（投与後 1 回目）は最終投与から 8～10 日後、3 回目（投与後 2 回目）は最終投与から 21～28 日後に抗 FSH 抗体用検体を採取した。その他第Ⅰ相試験並びに海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の抗 FSH 抗体用検体の採取スケジュールは、2 回目（投与後 1 回目）の検体採取は最終投与から 7～10 日後に実施した以外は、ほぼ同一であった。投与後に採取した 2 検体はそれぞれ免疫グロブリン M（IgM）免疫応答と免疫グロブリン G（IgG）免疫応答の評価に用いた(6)。

各周期について、被験者の抗 FSH 抗体反応を以下のいずれかに分類した。

- 陰性（投与前後の検体がともに陰性）
- 既存／投与前 [IX]（投与前の検体で抗 FSH 抗体が検出され、投与により誘導された反応に発展しない）
- 投与により誘導（投与前の検体は陰性であり、少なくとも 1 つの投与後の検体が陽性 [X]）

免疫原性評価は以下のとおり段階的に行った。すなわち、スクリーニング試験を実施し、その結果陽性が疑われる場合に確認試験を行った。また、確認試験で陽性であった場合に、力価を定量する試験や中和抗体能を測定する中和抗体試験を追加で実施した。

- 分析法 1）血清抗 FSH 抗体の存在を評価するスクリーニング試験、パラメトリックなカットポイントアプローチにより、偽陽性率は 5%と設定
- 分析法 2）分析法 1）の陽性結果を検証する確認試験、パラメトリックなカットポイントアプローチにより、偽陽性率は 0.1%と設定
- 分析法 3）分析法 2）で確認された抗 FSH 抗体の抗体力価を測定する試験
- 分析法 4）分析法 2）で確認された抗 FSH 抗体の中和抗体能を細胞を用いて定性的に評価する試験、パラメトリックなカットポイントアプローチにより、偽陽性率は 1%と設定
- 分析法 5）分析法 4）が陽性結果の場合に、抗 FSH 抗体の中和抗体能の力価を細胞を用いて測定する試験
- 分析法 6）分析法 2）で確認された外因性 FSH に特異的な抗 FSH 抗体と内因性 FSH との交差反応性を評価するための、内因性 FSH に基づく確認試験、パラメトリックなカットポイントアプローチにより、偽陽性率は 0.1%と設定

投与による抗 FSH 抗体が認められた場合、抗 FSH 抗体濃度がベースライン値まで回復し、その後の 2 回の連続評価においても安定であることが確認されるまで追跡することとした。本手順は、抗 FSH 抗体を評価した本剤の全ての臨床試験で適用した。

IX 調節卵巣刺激が始まっていない ESTHER-1 の投与前の陽性検体は「既存」とし、ESTHER-2 の被験者は ESTHER-1 で既に曝露されていたため、ESTHER-2 の投与前の陽性検体は「投与前」とした。

X 投与により発現した抗 FSH 抗体の定義では、投与前の陽性検体を有する被験者において、投与前評価から投与後評価が陽性の患者における力価の≧2.0 倍（事前に規定された最小有意比 MSR）の想定も含まれていた。

国内試験

国内第Ⅰ相試験 CS03

国内第Ⅰ相試験では、単回投与により抗 FSH 抗体が発現した被験者は認められなかった［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1］。

国内第Ⅱ相試験 000124

本剤投与により抗 FSH 抗体が認められた 1 例では、2 回目の検体（投与後）が陽性であったが、力価は定量限界未満であり中和活性はなかった。追跡期間の 2 回の連続測定により、抗 FSH 抗体価は速やかにベースラインまで低下したことが確認された。当該被験者は 12 μg 群の高 AMH 層（15.0～44.9 pmol/L）であり、採卵数は 18 個で継続妊娠に至った［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1］。

国内第Ⅱ相試験 000124 で、本剤投与により抗 FSH 抗体が発現した被験者が 1 例（0.85%、1/117 例）認められ、フォリスチム投与により抗 FSH 抗体が発現した被験者は認められなかった（0%、0/41 例）。また、中和活性を有する抗 FSH 抗体が発現した被験者はいずれの投与群でも認められなかった。

海外試験

海外第Ⅱ相試験 000009

本剤投与により抗 FSH 抗体が認められた 1 例では、2 回目の検体（投与後）が陽性であったが、力価は定量限界未満であり中和活性はなかった。追跡期間の 2 回の連続測定により、抗 FSH 抗体は速やかにベースラインまで低下したことが確認された。当該被験者は 6.9 μg 群の低 AMH 層（5.0～14.9 pmol/L）であり、直径 17 mm 以上の卵胞が 2 個のみ認められ、それ以外に直径 12 mm 以上の卵胞は認められず、採卵数は 0 であった。当該被験者は本試験参加前にゴナドトロピンによる調節卵巣刺激周期が実施されていた［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3］。

海外第Ⅱ相試験 000009 で、本剤投与により抗 FSH 抗体が発現した被験者が 1 例（0.45%、1/222 例）認められ、ゴナールエフ投与により抗 FSH 抗体が発現した被験者は認められなかった（0%、0/43 例）。また、中和活性を有する抗 FSH 抗体が発現した被験者はいずれの投与群でも認められなかった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2

抗 FSH 抗体を発現した被験者の割合

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 において、本剤又はゴナールエフ投与により抗 FSH 抗体を発現した被験者の割合（既存の抗体を有する被験者も含む）を表 2.7.4.4-3 に示す。

既存の抗 FSH 抗体を有する被験者は（ESTHER-1 の治験薬投与前に抗 FSH 抗体が認められた被験者の割合）は 15 例（1.13%、15/1326 例）であり、その内訳は本剤群 9 例（1.35%、9/665 例）、ゴナールエフ群 6 例（0.91%、6/661 例）であった。

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 では 1.05%、COS 周期 2 では 0.79%、COS 周期 3 では 1.05%であり、本剤反復投与による抗 FSH 抗体の発現の増加は認められなかった。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 では 0.76%、

COS 周期 2 では 0.38%、COS 周期 3 では 1.08%であり、投与により抗 FSH 抗体が発現した被験者の割合は本剤群及びゴナールエフ群で同程度であり、反復周期である COS 周期 2 及び 3 ともに抗 FSH 抗体の発現の増加は認められなかった。

新たに、rFSH 製剤投与により抗 FSH 抗体を発現した被験者の割合（前の周期では投与による抗 FSH 抗体が認められなかった被験者の割合）を表 2.7.4.4-3 に示す。

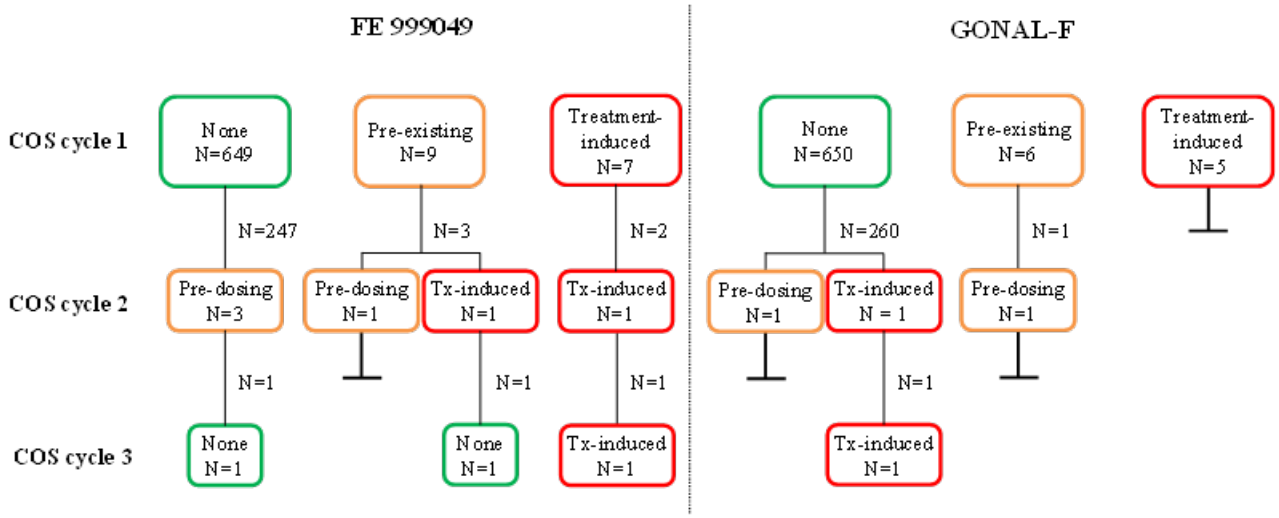
COS 周期 2 では、本剤群及びゴナールエフ群の各 1 例で投与により抗 FSH 抗体が新たに発現し、その発現割合は 0.4%であった。 COS 周期 3 では、本剤及びゴナールエフの投与により抗 FSH 抗体が新たに発現した被験者はなかった。

表 2.7.4.4-3　抗 FSH 抗体を発現した被験者の割合（既存及び投与誘導）：
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	%
既存の抗体	9	1.35%	6	0.91%	4	1.59%	2	0.77%	0		0	
投与により発現（合計）	7	1.05%	5	0.76%	2	0.79%	1	0.38%	1	1.05%	1	1.08%
投与により発現（新規）	0		0		1	0.40%	1	0.38%	0		0	

N：被験者数、n：観察された被検者数、%：被験者の割合
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-38、Table 10-42、EOT Listing 10.4］
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9-1、Table 9-7、Table 9-12、EOT Listing 10.9］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 試験の COS 周期全 3 回で、既存／投与前の抗 FSH 抗体又は投与により抗 FSH 抗体が発現した被験者の概要（抗 FSH 抗体陰性の被験者は含まれていない）を図 2.7.4.4-1 に示す。



［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Figure 10-10、EOT Listing 6.5、10.4、10.5］
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9-2、9-9、9-14、EOT Listing 6.9、6.10］から引用

図 2.7.4.4-1　抗 FSH 抗体を発現した被験者の概略：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2

抗 FSH 抗体の力価

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 における既存の抗 FSH 抗体及び投与により発現した抗 FSH 抗体の力価の要約を表 2.7.4.4-4 に示す。2 検体以上が陽性であった場合は、最大の力価を示した。抗 FSH 抗体の力価測定のための免疫測定法の定量限界は 0.30 であった（力価は log10 値で示し、0.30 未満は力価が定量不能であることを示す）。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 において、投与により抗 FSH 抗体が認められた被験者のうち、本剤群及びゴナールエフ群の各 5 例で力価が定量限界未満であった。また、本剤群の 2 例の力価はそれぞれ 0.56 と 0.98 であった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 の反復 COS 周期では、投与により抗 FSH 抗体が認められた全被験者の力価は定量限界未満であった。

表 2.7.4.4-4　抗 FSH 抗体力価（既存及び投与により発現）：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	ゴナールエフ	FE 999049	ゴナールエフ	FE 999049	ゴナールエフ
	n	n	n	n	n	n
既存						
<0.30	4	5	3	2	0	0
0.3-1.0	4	1	1	0	0	0
>1.0	1	0	0	0	0	0
投与誘導						
<0.30	5	5	2	1	1	1
0.3-1.0	2	0	0	0	0	0

n：被験者数
力価は log10 で示し、0.30 未満は定量できなかった。
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-39、Table 10-44］
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9-2、Table 9-9、Table 9-14］から引用

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2 の COS 周期全 3 回の反復周期において抗 FSH 抗体を発現した被験者の投与前後の結果を表 2.7.4.4-5 に示す。

反復 COS 周期において抗 FSH 抗体が発現した被験者は、COS 周期全 3 回の投与前後の検体で陰性と陽性を交互に示し、力価は定量限界未満であった。これらの被験者における抗 FSH 抗体は、アッセイのカットポイントの上下を変動する程度であったと考えられた。

表 2.7.4.4-5　投与により抗 FSH 抗体を発現した被験者の抗体評価：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		
投与群	被験者番号	投与前	投与後 1 回目	投与後 2 回目	投与前	投与後 1 回目	投与後 2 回目	投与前	投与後 1 回目	投与後 2 回目
FE999049	[redacted]	<0.30	<0.30	<0.30	Neg	Neg	<0.30	Neg	Neg	Neg
	[redacted]	Neg	<0.30	<0.30	Neg	Neg	<0.30	Neg	<0.30	Neg
ゴナールエフ	[redacted]	Neg	Neg	Neg	Neg	<0.30	Neg	Neg	<0.30	Neg

［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-40、Table 10-45］
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9-9、Table 9-14］から引用

抗 FSH 抗体の中和活性

Cell-based assay を用いて、抗 FSH 抗体陽性が確認された検体の中和活性を検討した。投与により発現した抗 FSH 抗体の中和活性の結果を表 2.7.4.4-6 に示す。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 又は ESTHER-2 において、本剤又はゴナールエフ投与により発現した抗 FSH 抗体のうち中和活性を有する被験者はなかった。

表 2.7.4.4-6　投与により発現した抗 FSH 抗体の中和活性：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	%
中和活性	0		0		0		0		0		0	

N：被験者数、n：観察された被検者数、%：被験者の割合
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 EOT Table 8.9.3］
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9-6］から引用

海外第Ⅰ相試験 CS02、000020

海外第Ⅰ相試験 CS02 及び 000020 では、健康被験者に対し本剤反復投与後、投与により抗 FSH 抗体を発現した被験者はなかった［CS02 試験:添付資料 5.3.4.1-1］［000020 試験:添付資料 5.3.1.2-1］。

2.7.4.5　新生児の健康状態

2.7.4.5.1　データの収集及び利用可能性

データの収集

国内第Ⅱ相試験 000124 及び第Ⅲ相試験 000273 については、COS 周期における出生時及び出生後 4 週の新生児の健康状態に関するデータが得られている。海外第Ⅱ相試験 000009 及び第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 については、それぞれ海外第Ⅱ相試験終了後 6 ヵ月以内又は海外第Ⅲ相試験終了後 1 年以内に開始された COS 周期及び凍結胚移植周期における出生時の新生児の健康状態が得られている。

新生児の健康状態の調査において、以下の好ましくない医学的事象を重篤な有害事象とした [XI]。

- 死産、新生児の死亡
- 新生児の新生児集中治療室（NICU）、新生児治療室（NCU）又は回復治療室（GCU）への入院
- 先天異常

胎児、出生時の新生児及び生後 4 週時の新生児で認められた先天異常は MedDRA 及び ICD-10 を用いてコード化した。各症例について利用可能な情報に基づき、EMA ガイドライン(2)に従って、先天異常を重大な先天異常又は軽微な先天異常に分類した。

XI　妊娠追跡調査における重篤な害事象の定義に、妊娠又は分娩に関連した母親の死亡も含まれていた（新生児の健康に関する本項には含まれない）。

入手データ

全ての第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の妊娠追跡調査は完了している。全ての被験者及び新生児が妊娠追跡調査を実施し、欠測データは認められなかった。新生児数を表 2.7.4.5-1（COS 周期）及び表 2.7.4.5-2（凍結胚移植周期）に示す。

なお、国内第Ⅱ相試験 000124 は、本剤 3 用量群（計 117 例）及びフォリスチム群（41 例）からなり、海外第Ⅱ相試験 000009 は、本剤 5 用量群（計 222 例）及びゴナールエフ群（43 例）からなる。

表 2.7.4.5-1　新生児の健康状態（COS 周期）：国内試験及び海外試験

	国内				海外					
	第Ⅱ相試験 (000124)		第Ⅲ相試験 (000273)		第Ⅱ相試験 (000009)		第Ⅲ相試験 (ESTHER-1)		第Ⅲ相試験 (ESTHER-2)	
	FE 049	FLM	FE 049	FLM	FE 049	GNF	FE 049	GNF	FE 049	GNF
出生時の新生児	22	6	41	33	78	20	201	208	107	102
出生後 4 週の新生児	22	6	41	33	NA	NA	201	205	107	102

FE 049=FE 999049, FLM=フォリスチム, GNF=ゴナールエフ, NA=該当なし
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum Table 5-1］
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 AddendumTable 5-1］
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 12-4］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Addendum Table 5-1］
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Addendum Table 5-1］から引用

表 2.7.4.5-2　新生児の健康状態（凍結胚移植周期）：海外試験

	海外第Ⅱ相試験 (000009)		海外第Ⅲ相試験 (ESTHER-1、ESTHER-2)	
	FE 999049	ゴナールエフ	FE 999049	ゴナールエフ
出生時の新生児	16	2	125	130
出生後 4 週の新生児	NA	NA	125	129

NA：該当なし
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 13-6］［添付資料 5.3.5.3-1 Table 5-4］から引用

出生時の新生児の健康状態に関するデータは、IVF/ICSI を受ける女性を対象とした国内及び海外試験の調節卵巣刺激後に出生した新生児 818 例について得られている。国内第Ⅱ相試験 000124 及び国内第Ⅲ相試験 000273 では、本剤群の新生児 63 例、フォリスチム群の新生児 39 例であった。海外第Ⅱ相試験 000009 及び第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の COS 周期では、本剤群の新生児 386 例、ゴナールエフ群の新生児 330 例であった。また、凍結胚移植周期（凍結保存胚盤胞を使用）後では本剤群の新生児 141 例、ゴナールエフ群の新生児 132 例の出生時のデータが得られた。

したがって、本剤を投与された IVF/ICSI を受ける女性から出生した新生児 590 例について健康状態のデータが得られている。

新生児の健康状態に関するデータについては、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を併合して提示し、COS 周期及び凍結胚移植周期別に提示する予定である。

2.7.4.5.2　新生児の死亡及びその他の重篤な有害事象

2.7.4.5.2.1　概要

死産、新生児死亡、NICU/NCU/GCU への入院、先天異常の概要を表 2.7.4.5-3（IVF/ICIS 患者を対象とした国内及び海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の COS 周期）及び表 2.7.4.5-4（IVF/ICSI を受ける女性を対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の胚盤胞を用いた凍結胚移植周期）に示す。

表 2.7.4.5-3　新生児の死亡及び重篤な有害事象（COS 周期）：国内試験及び海外試験

	国内				海外					
	第Ⅱ相試験 (000124)		第Ⅲ相試験 (000273)		第Ⅱ相試験 (000009)		第Ⅲ相試験 (ESTHER-1)		第Ⅲ相試験 (ESTHER-2)	
	FE 049	FLM	FE 049	FLM	FE 049	GNF	FE 049	GNF	FE 049	GNF
死産	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
出生時の新生児死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出生後 4 週の新生児死亡	0	0	0	0	NA	NA	0	3	0	0
出生時の NICU/NCU/GCU 入院	2	0	2	4	5	0	12	19	17	11
出生後 4 週の入院	0	0	0	0	NA	NA	4	6	3	6
先天異常 (重大) [a]	2	0	1	1	1	0	6	6	2	5
先天異常 (軽微) [a]	0	0	0	0	0	0	7	4	10	3

a：胎児の段階で奇形が認められても出生まで妊娠が継続した場合、新生児の先天異常として報告した。胎児又は新生児に、2 件以上の先天異常がある場合がある。
注：データは胎児/新生児で示す。胎児/新生児は、各分類内では 1 回カウントし、複数の分類でもカウントした。
FE 049=FE 999049, FLM=フォリスチム, GNF=ゴナールエフ, NA=該当なし

［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Addendum Table 7-4、Table 7-5］
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum Table 7-4］
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 12-5、Table 12-6］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Addendum Table 7-5、Table 7-8］
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Addendum Table 7-7、Table 7-10］から引用

表 2.7.4.5-4　新生児の死亡及び重篤な有害事象（凍結胚移植周期）：海外試験

	海外第Ⅱ相試験 (000009)		海外第Ⅲ相試験 (ESTHER-1、ESTHER-2)	
	FE 999049	ゴナールエフ	FE 999049	ゴナールエフ
死産	0	0	0	0
出生時の新生児死亡	0	0	0	0
出生後 4 週の新生児死亡	NA	NA	0	1
出生時の NICU/NCU/GCU 入院	0	0	17	22
出生後 4 週の入院	NA	NA	3	3
先天異常 (重大) [a]	0	0	4	2
先天異常 (軽微) [a]	0	0	4	6

a：胎児の段階で奇形が認められても出生まで妊娠が継続した場合、新生児の先天異常として報告した。胎児又は新生児に、2 件以上の先天異常がある場合がある。
注：データは胎児/新生児で示す。胎児/新生児は、各分類内では 1 回カウントし、複数の分類でもカウントした。

［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table 4.2.1、Table 4.3.1］
［添付資料 5.3.5.3-1 Table 7-11、Table 7-10］から引用

2.7.4.5.2.2　死産

国内試験

国内第Ⅱ相試験 000124 及び国内第Ⅲ相試験 000273 において死産は認められなかった。

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 の COS 周期では、本剤群の双胎児の死産（在胎期間 24 週+0 日目）が 1 例認められた。ゴナールエフ群では、双胎児の 1 例の死産（双胎児の別の 1 例は出生）と単胎児 2 例の死産が報告されている。そのうち、単胎児 1 例は在胎期間 35 週+4 日目に娩出され、他の単胎児 1 名が在胎期間 32 週+6 日目に娩出された。

凍結胚移植周期において死産は認められなかった。

2.7.4.5.2.3　新生児死亡

国内試験

国内第Ⅱ相試験 000124 及び国内第Ⅲ相試験 000273 において新生児死亡は認められなかった。

海外試験

海外第Ⅱ相試験 000009 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の COS 周期において、本剤群では新生児死亡は認められなかったが、ゴナールエフ群では 0.9%（3/330 例）の新生児が死亡した。ゴナールエフ群での新生児死亡の内訳は、双胎児（在胎期間 24 週+1 日目）がいずれも生後 4 週以内に死亡し、在胎期間 27 週+1 日目の早産であった双胎妊娠からの新生児（双胎児の片方は死産）が出生後 4 週以内に死亡した。

凍結胚移植周期では、ゴナールエフ群の新生児 1 例の死亡が報告された。当該新生児は先天異常を有し、出生後 4 週以内に死亡した。本剤群では新生児死亡の報告はなかった。

2.7.4.5.2.4　出生時及び出生後 4 週以内の NICU/NCU/GCU への入院

国内試験

国内第Ⅱ相試験 000124 では、本剤群の新生児 2 例が出生時に NICU/NCU/GCU に入院した。入院理由は、それぞれ新生児敗血症及び先天異常によるものであった（先天異常については 2.7.4.5.2.5 先天異常の分類）。いずれの新生児も回復し、退院した。出生後 4 週以内の新たな入院はなかった。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、本剤群の新生児で出生時に NICU/NCU/GCU に入院した新生児の割合は本剤群 4.9%（2/41 例）、フォリスチム群 12.1%（4/33 例）であり、主な入院理由は、新生児一過性頻呼吸であった。出生後 4 週以内の新たな入院はなかった。

国内第Ⅱ相試験 000124 及び国内第Ⅲ相試験 000273 における新生児及び胎児の重篤な有害事象を表 2.7.4.5-5 に示す。

表 2.7.4.5-5　新生児及び胎児の重篤な有害事象：国内第Ⅱ相試験 000124、国内第Ⅲ相試験 000273

治験薬	被験者番号	人種	年齢	胎児/新生児	在胎期間 (w+d)	体重 (g)	重篤な有害事象	期間	ICD 用語	分類	因果関係	処置	転帰
国内第Ⅱ相試験 000124													
FE 999049 12 µg	[redacted]	日本人	3[redacted]	1	39 週 4 日	27[redacted]	B 群レンサ球菌性新生児敗血症	9 日	NA	NA	否定できる	NA	回復
	[redacted]	日本人	3[redacted]	1	36 週 3 日	26[redacted]	十二指腸狭窄		上部消化管のその他の明示された先天奇形	重大	否定できる	NA	軽快
							21 トリソミー		ダウン症候群 詳細不明	重大	否定できる	NA	未回復
							心室中隔欠損症		心室中隔欠損症	重大	否定できる	NA	軽快
	[redacted]	日本人	2[redacted]	胎児	NA	NA	21 トリソミー		ダウン症候群 詳細不明	重大	否定できる	NA	未回復
国内第Ⅲ相試験 000273													
FE 999049 12 µg	[redacted]	日本人	3[redacted]	1	40 週 4 日	38[redacted]	帽状腱膜下血腫	9 日	NA	NA	否定できる	NA	回復
FE 999049 6 µg	[redacted]	日本人	3[redacted]	1	37 週 4 日	30[redacted]	新生児一過性頻呼吸	23 日	NA	NA	否定できる	NA	回復
							21 トリソミー		ダウン症候群 詳細不明	重大	否定できる	NA	未回復
フォリスチム 150 IU	[redacted]	日本人	3[redacted]	1	32 週 0 日	16[redacted]	低出生体重児	36 日	NA	NA	否定できる	NA	回復
	[redacted]	日本人	3[redacted]	1	39 週 3 日	29[redacted]	新生児一過性頻呼吸	5 日	NA	NA	否定できる	NA	回復
	[redacted]	日本人	3[redacted]	1	40 週 3 日	30[redacted]	新生児一過性頻呼吸	10 日	NA	NA	否定できる	NA	回復
	[redacted]	日本人	3[redacted]	胎児	NA	NA	全前脳胞症	1 日	全前脳胞症	重大	否定できる	NA	死亡
	[redacted]	日本人	3[redacted]	1	33 週 6 日	19[redacted]	早産児	62 日	NA	NA	否定できる	NA	回復

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。
ICD=疾病及び関連保健問題の国際統計分類, NA=該当なし
MedDRA Ver. 19.0, ICD Ver. 2016 (000124 試験); MedDRA Ver. 20.0 (000273 試験), 日本語への読み替えは MedDRA/J Ver. 22.1
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Listing 3.1］
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Addendum EOT Listing 2.2、3.1.1］
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 EOT Listing 3.1、6.2］
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum EOT Listing 1.4、1.7］

海外試験

海外第Ⅱ相試験 000009、第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の COS 周期において、出生時に NICU/NCU への入院に至った新生児の割合は、本剤群では 8.8%（34/386 例）、ゴナールエフ群 9.1%（30/330 例）であり、最も多い理由は早産であった。出生後 4 週以内に入院に至った新生児の割合は、本剤群 2.3%（7/308 例）、ゴナールエフ群 3.9%（12/307 例）であった。

海外第Ⅱ相試験 000009 及び第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の胚盤胞を用いた凍結胚移植周期において、出生時に NICU/NCU への入院へ至った新生児の割合は、本剤群 12.1%（17/141 例）、ゴナールエフ群 16.7%（22/132 例）であった。出生後 4 週以内に入院に至った新生児の割合は、本剤群 2.4%（3/125 例）、ゴナールエフ群 2.3%（3/129 例）であった。

海外第Ⅱ相試験 000009、第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の COS 周期及び凍結胚移植周期における胎児及び新生児の重篤な有害事象は、（付録 表 2.7.4.7-23、付録 表 2.7.4.7-24）に示す。

2.7.4.5.2.5　先天異常の分類

先天異常について、以下の基準(2)を用いて、重大な先天異常又は軽微な先天異常に分類した。

- 重大な先天異常：生命を脅かす構造異常、又は健康や機能に重大な障害を生じる可能性があり、内科的又は外科的治療を必要とする構造異常
- 軽微な先天異常：比較的頻度の高い構造異常であり、医学的又は美容上の問題を生じる可能性がないもの

本分類は各新生児について得られている情報に基づいて行った。したがって、個々の新生児の重症度及び臨床的環境に基づくため [XII]、MedDRA PT／ICD-10 コード及び用語は、必ずしも同一の分類（軽微な先天異常／重大な先天異常）を意味しない。

国内及び海外試験の COS 周期において胎児、出生時の新生児及び出生後 4 週の新生児で認められた重大な先天異常の一覧を表 2.7.4.5-6 に、軽微な先天異常の一覧を表 2.7.4.5-7 に示す。

国内試験

国内第Ⅱ相試験 000124 では、本剤群の胎児 1 例で選択的妊娠中絶に至った重大な先天異常が認められ、また、本剤群の出生した新生児 1 例に先天異常 3 件が認められ、いずれも重大な先天異常に分類された。

国内第Ⅲ相試験 000273 では、フォリスチム群の胎児 1 例で選択的妊娠中絶に至った重大な先天異常が認められ、本剤群の出生した新生児 1 例に重大な先天異常が認められた。

海外試験

海外第Ⅱ相試験 000009、第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の COS 周期において、重大な先天異常が認められた新生児の割合は、本剤群 1.6%（6/386 例）、ゴナールエフ群 2.1%（7/330 例）であった。また、胎児の重大な先天異常は、本剤群 3 例及びゴナールエフ群 4 例に認められ、いずれも選択的妊娠中絶に至った。軽微な先天異常が認められた新生児の割合は、本剤群 4.4%（17/386 例）、ゴナールエフ群 2.1%（7/330 例）であった。

XII　停留精巣 5 例：手術が必要であった 1 例は重大に分類され、精巣（片側）が自然に下がった 3 例は軽微に分類された。
動脈管開存症 5 例：新鮮胚移植周期の新生児 1 例（動脈管の外科的閉鎖）及び凍結胚移植周期の新生児 1 例（重大な血行動態）の 2 例は重大に分類され、手術不要であった 3 例は軽微に分類された。
先天性水腎症（ICD-10）4 例：手術が必要であった 1 例は重大に分類され、手術不要であった 3 例は軽微に分類された。
心房中隔欠損症 8 例：左右短絡が見られた 1 例は重大に分類され、他の 7 例は、治療が不要又は異常が血行動態に影響を与えないため軽微に分類された。

さらに、海外第Ⅱ相試験 000009、第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の凍結胚移植周期において、重大な先天異常が認められた新生児の割合は、本剤群 1.4%（2/141 例）、ゴナールエフ群 0.8%（1/132 例）であった。また、胎児の重大な先天異常は、本剤群 2 例、ゴナールエフ群 1 例に認められ、いずれも選択的妊娠中絶に至った。軽微な先天異常が認められた新生児の割合は、本剤群 2.8%（4/141 例）、ゴナールエフ群 4.5%（6/132 例）であった。

海外第Ⅱ相試験 000009、第III相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の凍結胚移植周期に認められた先天異常を表 2.7.4.5-8 に示す。

表 2.7.4.5-6　重大な先天異常：国内及海外試験の胎児／新生児（COS 周期）

投与群	MedDRA PT	ICD-10 コード及び用語	胎児/新生児	処置/転帰	被験者 ID	試験
FE 999049	21 トリソミー	Q90.9 ダウン症候群 詳細不明	胎児 [a]	選択的妊娠中絶	[redacted]	000124
FE 999049	心室中隔欠損症	Q21.0 心室中隔欠損症	新生児	軽快	[redacted]	000124
FE 999049	十二指腸狭窄	40.8 上部消化管のその他の明示された先天奇形	新生児	軽快	[redacted]	000124
FE 999049	21 トリソミー	Q90.9 ダウン症候群 詳細不明	新生児	未回復	[redacted]	000124
FE 999049	21 トリソミー	Q90.9 ダウン症候群 詳細不明	新生児	未回復	[redacted]	000273
FE 999049	先天性嚢胞肺	Q33.0 先天性嚢胞肺	新生児	回復	[redacted]	000009
FE 999049	先天異常	Q89.9 先天異常 NOS	胎児	選択的妊娠中絶	[redacted]	ESTHER-1
FE 999049	13 トリソミー	Q91.7 パトー症候群 詳細不明	胎児 [a]	選択的妊娠中絶	[redacted]	ESTHER-1
FE 999049	21 トリソミー	Q90.9 ダウン症候群 詳細不明	胎児	選択的妊娠中絶	[redacted]	ESTHER-1
FE 999049	動脈管開存症	Q25.0 動脈管開存症	新生児	回復	[redacted]	ESTHER-1
FE 999049	尿道弁	Q64.2 先天性後部尿道弁	新生児	回復	[redacted]	ESTHER-1
FE 999049	無指症	Q71.3 手及び指の先天（性）欠損	新生児	未回復	[redacted]	ESTHER-1
FE 999049	口蓋裂	Q35.9 詳細不明の口蓋裂	新生児	未回復	[redacted]	ESTHER-2
FE 999049	大血管転位	Q20.3 （心）室大血管結合不一致	新生児	未回復	[redacted]	ESTHER-2
FE 999049	心室中隔欠損症	Q21.0 心室中隔欠損症	新生児	未回復	[redacted]	ESTHER-2
フォリスチム	全前脳胞症	Q04.2 全前脳（胞）症	胎児	選択的妊娠中絶	[redacted]	000273
ゴナールエフ	脳奇形	Q04.9 脳の先天奇形，詳細不明	胎児 [b]	選択的妊娠中絶	[redacted]	ESTHER-1
ゴナールエフ	無脳症	Q00.0 無脳症	胎児 [a]	選択的妊娠中絶	[redacted]	ESTHER-1
ゴナールエフ	18 トリソミー	Q91.3 エドワーズ症候群，詳細不明	胎児	選択的妊娠中絶	[redacted]	ESTHER-1
ゴナールエフ	尿道弁	Q64.2 先天性後部尿道弁	新生児	回復	[redacted]	ESTHER-1
ゴナールエフ	先天性腎盂腎杯拡張症	Q62.0 先天性水腎症	新生児	回復	[redacted]	ESTHER-1
ゴナールエフ	ベックウィズ・ヴィーデマン症候群	Q87.3 早期過（剰）成長を含む先天奇形症候群	新生児	未回復	[redacted]	ESTHER-1
ゴナールエフ	停留精巣	Q53.2 停留精巣＜睾丸＞，両側性	新生児	未回復	[redacted]	ESTHER-1
ゴナールエフ	単心室	Q20.8 心臓の房室及び結合部のその他の先天奇形	胎児	選択的妊娠中絶	[redacted]	ESTHER-2
ゴナールエフ	口蓋裂	Q35.9 詳細不明の口蓋裂	新生児	回復	[redacted]	ESTHER-2
ゴナールエフ	大動脈縮窄	Q25.1 大動脈縮窄（症）	新生児	回復	[redacted]	ESTHER-2
ゴナールエフ	大動脈二尖弁	Q23.1 大動脈弁の先天性閉鎖不全（症）	新生児	軽快	[redacted]	ESTHER-2
ゴナールエフ	心室中隔欠損症	Q21.0 心室中隔欠損症	新生児	軽快	[redacted]	ESTHER-2
ゴナールエフ	骨盤腎	Q63.2 変位腎＜異所性腎＞	新生児	回復	[redacted]	ESTHER-2
ゴナールエフ	心室中隔欠損症	Q21.0 心室中隔欠損症	新生児 [c]	未回復	[redacted]	ESTHER-2
ゴナールエフ	心房中隔欠損症	Q21.1 心房中隔欠損（症）	新生児 [c]	未回復	[redacted]	ESTHER-2

a 被験者は継続妊娠前に選択的妊娠中絶を実施した。
b 双胎妊娠の 1 例である。別の 1 例は流産であった。
c 新生児は双胎妊娠の 1 例である。別の 1 例は早産児のため NICU/NCU へ入院したが先天異常は見られなかった。
MedDRA Ver. 14.1, ICD Ver. 2015 (00009 試験); MedDRA Ver. 19.0, ICD Ver. 2016 (000124 試験); MedDRA Ver. 18.1, ICD Ver. 2015 (ESTHER-1 及び ESTHER-2 試験), 日本語への読み替えは MedDRA/J Ver. 22.1
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Addendum Table 7-5］［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum Table 7-5］

［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 12-6］［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Addendum Table 7-9、Table 7-10］［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Addendum Table 7-11、Table 7-12］から引用

表 2.7.4.5-7　軽微な先天異常：国内及び海外試験の胎児／新生児（COS 周期）

投与群	MedDRA PT	ICD-10 コード及び用語	胎児/新生児	処置/転帰	被験者 ID	試験
FE 999049	動脈管開存症	Q25.0 動脈管開存症	新生児	回復	[redacted]	ESTHER-1
FE 999049	先天性水腎症	Q62.0 先天性水腎症	新生児	回復	[redacted]	ESTHER-1
FE 999049	先天性臍ヘルニア	K42.9 臍ヘルニア NOS	新生児	回復	[redacted]	ESTHER-1
FE 999049	先天性臍ヘルニア	K42.9 臍ヘルニア NOS	新生児 [a]	回復	[redacted]	ESTHER-1
FE 999049	先天性舌小帯短縮症	Q38.1 舌小帯短縮（症）	新生児	回復	[redacted]	ESTHER-1
FE 999049	単一臍動脈	Q27.0 臍動脈の先天性欠損及び低形成	新生児	回復	[redacted]	ESTHER-1
FE 999049	発育性股関節形成不全	Q65.8 股関節部のその他の先天（性）変形	新生児	軽快	[redacted]	ESTHER-1
FE 999049	動脈管開存症	Q25.0 動脈管開存症	新生児	未回復	[redacted]	ESTHER-1
FE 999049	先天性肺動脈狭窄症	Q25.6 肺動脈狭窄（症）	新生児 1	回復	[redacted]	ESTHER-2
FE 999049	停留精巣	Q53.9 停留精巣＜睾丸＞，患側不明	新生児 1	回復	[redacted]	ESTHER-2
FE 999049	停留精巣	Q53.2 停留精巣＜睾丸＞，両側性	新生児 2	回復	[redacted]	ESTHER-2
FE 999049	心房中隔欠損症	Q21.1 心房中隔欠損症	新生児	軽快	[redacted]	ESTHER-2
FE 999049	火炎状母斑	Q82.5 先天性非腫瘍＜非新生物＞性母斑	新生児	軽快	[redacted]	ESTHER-2
FE 999049	先天性舌小帯短縮症	Q38.1 舌小帯短縮（症）	新生児	回復	[redacted]	ESTHER-2
FE 999049	先天性斜頸	Q68.0 胸鎖乳突筋の先天（性）変形	新生児	回復	[redacted]	ESTHER-2
FE 999049	心房中隔欠損症	Q21.1 心房中隔欠損症	新生児 1	回復	[redacted]	ESTHER-2
FE 999049	心房中隔欠損症	Q21.1 心房中隔欠損症	新生児 2	回復	[redacted]	ESTHER-2
FE 999049	停留精巣	Q53.1 停留精巣＜睾丸＞，unilateral	新生児 2	回復	[redacted]	ESTHER-2
FE 999049	僧帽弁閉鎖不全症	Q23.3 先天性僧帽弁閉鎖不全（症）	新生児	未回復	[redacted]	ESTHER-2
FE 999049	三尖弁閉鎖不全症	Q22.8 三尖弁のその他の先天奇形	新生児	未回復	[redacted]	ESTHER-2
FE 999049	心房中隔欠損症	Q21.1 心房中隔欠損症	新生児 [a]	回復	[redacted]	ESTHER-2
ゴナールエフ	先天性大動脈異常	Q27.9 末梢血管系の先天奇形，詳細不明	新生児	未回復	[redacted]	ESTHER-1
ゴナールエフ	心房中隔欠損症	Q21.1 心房中隔欠損症	新生児	軽快	[redacted]	ESTHER-1
ゴナールエフ	舟状頭蓋症	Q67.2 長頭（症）	新生児 [b]	未回復	[redacted]	ESTHER-1
ゴナールエフ	先天性水腎症	Q62.0 先天性水腎症	新生児	軽快	[redacted]	ESTHER-1
ゴナールエフ	先天性舌小帯短縮症	Q38.1 舌小帯短縮（症）	新生児	回復	[redacted]	ESTHER-2
ゴナールエフ	単一臍動脈	Q27.0 臍動脈の先天性欠損及び低形成＜形成不全＞	新生児	回復	[redacted]	ESTHER-2
ゴナールエフ	肺奇形	Q33.8 肺のその他の先天奇形	新生児	未回復	[redacted]	ESTHER-2

a　双胎妊娠の 1 例である。別の 1 例に先天異常は見られなかった。
b　双胎妊娠の 1 例である。別の 1 例は双胎児間輸血症候群のため流産した。
MedDRA Ver. 18.1, ICD Ver. 2015, 日本語への読み替えは MedDRA/J Ver. 22.1
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Addendum Table 7-9、Table 7-10］
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Addendum Table 7-11、Table 7-12］から引用

表 2.7.4.5-8　先天異常：海外試験の胎児／新生児（凍結胚移植周期）

投与群	MedDRA PT	ICD-10 コード及び用語	胎児/新生児	処置/転帰	被験者 ID	試験
重大な先天異常						
FE 999049	13 トリソミー	Q91.7 パトー症候群 詳細不明	胎児	選択的妊娠中絶	[redacted]	ESTHER
FE 999049	リンパ管腫	D18.1 リンパ管腫、全ての部位	胎児	選択的妊娠中絶		ESTHER
FE 999049	21 トリソミー	Q90.9 ダウン症候群 詳細不明	胎児	選択的妊娠中絶		ESTHER
FE 999049	多指症	Q69.0 副（手）指	新生児	回復		ESTHER
FE 999049	ベックウィズ・ヴィーデマン症候群	Q87.3 早期過（剰）成長を含む先天奇形症候群	新生児	未回復 [a]		ESTHER
FE 999049	動脈管開存症	Q25.0 動脈管開存症	新生児	未回復 [a]	[redacted]	ESTHER
ゴナールエフ	21 トリソミー	Q90.9 ダウン症候群 詳細不明	胎児	選択的妊娠中絶		ESTHER
ゴナールエフ	両大血管右室起始症	Q20.1 両大血管右室起始症	新生児	Fatal [b]		ESTHER
軽微な先天異常						
FE 999049	動脈管開存症	Q25.0 動脈管開存症	新生児 [c]	回復	[redacted]	ESTHER
FE 999049	腎盂腎杯拡張症	Q62.0 先天性水腎症	新生児	回復	[redacted]	ESTHER
FE 999049	心房中隔欠損症	Q21.1 心房中隔欠損症	新生児 [d]	回復	[redacted]	ESTHER
FE 999049	先天性中枢神経系異常	Q04.0 上部消化管のその他の先天奇形	新生児	未回復	[redacted]	ESTHER
ゴナールエフ	機能性心雑音	P29.9 周産期に発生した心血管障害，詳細不明	新生児 [e]	回復	[redacted]	ESTHER
ゴナールエフ	先天性肺動脈弁狭窄症	Q22.1 先天性肺動脈弁狭窄（症）	新生児 [f]	回復	[redacted]	ESTHER
ゴナールエフ	弯足	Q66.2 内反中足	新生児	回復	[redacted]	ESTHER
ゴナールエフ	舟状頭蓋症	Q67.2 長頭（症）	新生児	回復	[redacted]	ESTHER
ゴナールエフ	発育性股関節形成不全	Q65.8 股関節部のその他の先天（性）変形	新生児	回復	[redacted]	ESTHER
ゴナールエフ	停留精巣	Q53.1 停留精巣＜睾丸＞，一側性	新生児	未回復	[redacted]	ESTHER
ゴナールエフ	房室心室中隔欠損症	Q21.2 房室中隔欠損（症）	新生児	未回復	[redacted]	ESTHER
ゴナールエフ	心房中隔欠損症	Q21.1 心房中隔欠損症	新生児	未回復	[redacted]	ESTHER

a　当該新生児は大腸菌感染のため出生後の妊娠追跡調査 4 週後に死亡した。
b　当該新生児は出生後 16 日で心臓手術を受けたが、凝固障害と敗血症により 16 時間後に死亡した。
c　当該新生児は双胎妊娠の 1 例である。別の 1 例は未熟児、呼吸器疾患、敗血症のため NICU/NCU に入院した。
d　当該新生児は双胎妊娠の 1 例である。別の 1 例は未熟児、黄疸、低体重のために入院した。
e　当該新生児は双胎妊娠の 1 例である。別の 1 例は低体重と低血糖のため NICU/NCU に入院した。
f　当該新生児は双胎妊娠の 1 例である。別の 1 例に先天異常は報告されていない。
1 例の動脈管開存症は重大な 先天異常に分類され、別の 1 例は治療なしで回復したため軽微な先天異常に分類された。
MedDRA Ver. 19.1, ICD Ver. 2015, 日本語への読み替えは MedDRA/J Ver. 22.1
［添付資料 5.3.5.3-1 Table 7-11、Table 7-12］から引用

2.7.4.5.3　在胎期間及び出生時体重

国内及び海外試験の COS 周期の新生児の在胎期間及び出生時体重を表 2.7.4.5-9 に凍結胚移植周期の新生児の在胎期間及び出生時体重を表 2.7.4.5-10 に示す。

国内第Ⅱ相試験 000124 及び国内第Ⅲ相試験 000273 では、COS 周期後に出生した新生児の平均在胎期間は、本剤群 273.0～273.2 日、フォリスチム群 273.6～276.0 日であった。出生時の平均体重はそれぞれ 2931～2933 g 及び 3012～3077 g であった。

海外第Ⅱ相 000009、第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 の COS 周期後に出生した新生児の平均在胎期間は、本剤群 268.6～272.4 日間、ゴナールエフ群 270.0～273.8 日間であり、出生時の平均体重はそれぞれ 3034～3186 g と 3045～3168 g であった。

胚盤胞を用いた凍結胚移植周期後では、平均在胎期間は本剤群 271.2～277.3 日間、ゴナールエフ群 267.5～268.6 日間であり、出生時の平均体重はそれぞれ 3160～3391 g 及び 3034～3090 g であった。

表 2.7.4.5-9　在胎期間及び出生時体重：国内及び海外試験（COS 周期）

	国内試験				海外試験					
	第II相 (000124)		第III相 (000273)		第II相 (000009)		第III相 (ESTHER-1)		第III相 (ESTHER-2)	
	FE 049 (N=22)	FLM (N=6)	FE 049 (N=23)	FLM (N=21)	FE 049 (N=78)	GNF (N=20)	FE 049 (N=201)	GNF (N=208)	FE 049 (N=107)	GNF (N=102)
在胎期間 (日)	273.0 (8.2)	276.0 (5.1)	273.2 (9.1)	273.6 (13.2)	272.4 (16.0)	273.8 (8.6)	272.3 (15.6)	272.3 (16.9)	268.6 (17.6)	270.0 (14.4)
体重 (g)	2933 (333)	3077 (339)	2931 (332)	3012 (463)	3155 (579)	3143 (496)	3186 (601)	3168 (624)	3034 (717)	3045 (573)

N：被験者数、mean (SD)
FE 049=FE 999049, FLM=フォリスチム, GNF=ゴナールエフ, NA=該当なし, SD=標準偏差
付録 表 2.7.4.7-25、付録 表 2.7.4.7-26
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum Table 7-3］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Addendum Table 7-3］
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Addendum Table 7-5］から引用

表 2.7.4.5-10 在胎期間及び出生時体重：海外試験（凍結胚移植周期）

	海外第Ⅱ相試験 (000009)		海外第Ⅲ相試験 (ESTHER-1、ESTHER-2)	
	FE 999049 (N=16)	ゴナールエフ (N=2)	FE 999049 (N=125)	ゴナールエフ (N=130)
在胎期間 (日)	277.3 (7.7)	267.5 (0.7)	271.2 (14.7)	268.6 (15.2)
体重 (g)	3391 (513)	3090 (269)	3160 (607)	3034 (654)

N：被験者数、mean (SD)
付録 表 2.7.4.7-26
［添付資料 5.3.5.3-1 Table 7-5］から引用

2.7.4.6　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.6.1　内因性要因

本剤は、患者の血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量により投与されることから、内因性要因の安全性に及ぼす影響について検討した。

人種及び民族の影響について、IVF/ICSI を受ける女性を対象に実施した国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の有害事象の発現割合〔卵巣過剰刺激症候群（重要な有害事象）、頭痛及び注射部位反応（重要性の低い有害事象）を除く〕は、同程度であった。各試験の有害事象の発現割合は、国内第Ⅲ相試験 000273 の本剤群で 42.9%、フォリスチム群で 52.0%、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の本剤群で 54.6%、ゴナールエフ群で 50.8%であった。

年齢の影響については、国内第Ⅲ相試験 000273（付録 表 2.7.4.7-27）及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（付録 表 2.7.4.7-28）の有害事象の発現割合の部分集団解析により評価した。国内第Ⅲ相試験の若年者（35 歳未満）と非若年者（35 歳以上）の本剤群の有害事象の発現割合はそれぞれ 46.6%と 35.3%であり、海外第Ⅲ相試験はそれぞれ 56.6%と 54.7%であった。有害事象の発現割合において、若年者と非若年者に大きな差はないと考えた。

本剤の注目すべき有害事象である卵巣過剰刺激症候群及び早期妊娠損失について、年齢の影響を以下に要約した。

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 における 35 歳未満及び 35 歳以上の部分集団における卵巣過剰刺激症候群の発現割合を表 2.7.4.6-1 に示す。

国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の結果、個別化用量を投与した本剤群の卵巣過剰刺激症候群の発症リスクは、35 歳以上及び 35 歳未満のいずれの被験者についても、対照の標準治療（フォリスチム／ゴナールエフ）と比べて低かった。若年齢層（35 歳未満）の卵巣過剰刺激症候群の発症リスクは、国内第Ⅲ相試験 000273 の本剤群、フォリスチム群及び海外第Ⅲ相試験のゴナールエフ群に認められた。なお、若年齢は IVF/ICSI を受ける女性における卵巣過剰刺激症候群の発症の危険因子として報告されている(7) (8)。

表 2.7.4.6-1　年齢別卵巣過剰刺激症候群の発現割合：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

卵巣過剰刺激症候群	FE 999049		フォリスチム		ゴナールエフ	
	<35 歳	≥35 歳	<35 歳	≥35 歳	<35 歳	≥35 歳
国内第Ⅲ相試験 000273	17.0% (15/88)	4.9% (4/82)	25.8% (24/93)	13.1% (11/84)	-	-
海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1	3.6% (14/394)	3.3% (9/271)	-	-	5.6% (22/392)	3.7% (10/269)

付録 表 2.7.4.7-27、付録 表 2.7.4.7-28 から引用

女性の年齢の増加は、妊娠の可能性の低下のみならず、流産のリスクの増加に関連していることから(9)、国内第Ⅲ相試験 000273 及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 において、βhCG 陽性であった被験者の早期妊娠損失率に対する年齢の影響について検討した。年齢別早期妊娠損失率を表 2.7.4.6-2 に示す。

年齢の増加に伴う早期妊娠損失リスクの増加が、国内第Ⅲ相試験 000273 のフォリスチム群、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の本剤群及びゴナールエフ群で認められた。国内第Ⅲ相試験 000273 の本剤群に年齢の影響は見られなかったが、被験者数が少なかったこと要因ではないかと考えられた。被験者数の多かった海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 では、本剤群の早期妊娠損失率は 35 歳以上で 28.4%であり、35 歳未満の 15.5%と比べて高かった。

表 2.7.4.6-2　年齢別早期妊娠損失率：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

	FE 999049		フォリスチム		ゴナールエフ	
	<35 歳	≥35 歳	<35 歳	≥35 歳	<35 歳	≥35 歳
早期妊娠損失						
国内第Ⅲ相試験000273	22.2% (6/27)	17.4% (4/23)	23.3% (7/30)	50.0% (11/22)	-	-
海外第Ⅲ相試験ESTHER-1	15.5% (24/155)	28.4% (29/102)	-	-	17.6% (30/170)	28.1% (27/96)

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum EOT Table 4.3、EOT Listing 1.2］
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Listing 3.1］
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-13］付録 表 2.7.4.7-28 から引用

2.7.4.6.2　外因性要因

本剤の安全性プロファイルに対する外因性要因の影響は評価されていない。

2.7.4.6.3　薬物相互作用

薬物相互作用を検討した試験は実施していない。

2.7.4.6.4　妊婦、産婦、授乳婦に対する使用

妊娠あるいは妊娠の可能性のある女性には本剤を投与しないこと、及び授乳中における本剤の投与は、本剤投与のリスクと授乳による有益性を踏まえて判断することが推奨される。

2.7.4.6.5　過量投与

本剤の過量投与の影響は不明であるが、卵巣反応過剰及び卵巣過剰刺激症候群の発現が予測される。

2.7.4.6.6　薬物乱用

臨床試験において、本剤の薬物乱用に該当する報告はない。

2.7.4.6.7　離脱症状及び反跳現象

ゴナドトロピン投与に関連した離脱症状及び反跳現象に該当する報告はない。

2.7.4.6.8　自動車運転及び機械操作への影響

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。本剤又はゴナドトロピンに関する精神能力障害を示唆する一般的なデータはない。

2.7.4.6.9　市販後の使用経験

フェリング社は、FE 999049 は、2016 年 12 月に欧州委員会から本剤（商品名 REKOVELLE）の販売承認を取得した。その後、オーストラリア、ブラジル、カナダ、メキシコ、香港などの世界 60 以上の国と地域で承認されている（2020 年 11 月時点）。適応は「体外受精（IVF）又は卵細胞質内精子注入

法（ICSI）などの生殖補助医療（ART）を受ける女性を対象とした複数卵胞発育を目的とした調節卵巣刺激」である。

本剤の市販後の経験は定期的安全性最新報告（PSUR）及び開発時定期的安全性最新報告（DSUR）で報告されている。なお、2019 年 8 月 31 日時点の市販後の販売データに基づき、本剤に曝露された患者は計 10999 名と推定される。報告者により副作用 29 件が重篤に分類された。市販後の経験で報告された重篤な副作用の要約を表 2.7.4.6-3 に示す。報告者及びスポンサーの両方による因果関係の評価も含めた。

表 2.7.4.6-3　市販後の経験で報告された重篤な有害事象

MedDRA SOC PT	事象数	報告者による因果関係の評価	スポンサーによる因果関係の評価
生殖系および乳房障害			
卵巣過剰刺激症候群	27	否定できない	否定できない
子宮付属器捻転	1	否定できない	否定できない
卵巣嚢胞	1	否定できない	否定できる

MedDRA Ver. 22.1

市販後データにおける重篤な副作用の SOC は「生殖系および乳房障害」であり、卵巣過剰刺激症候群 27 件、子宮付属器捻転（非重篤の卵巣過剰刺激症候群に関連する卵巣捻転）1 件、卵巣嚢胞 1 件の計 29 件であった。刺激終了後 26 日に発現した卵巣嚢胞については、フェリング社により本剤との因果関係は否定できると判断された。

2.7.4.7　付録

表 2.7.4.7-1　有害事象の発現割合：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

Trial 000273

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=170) n	(%)	E	FOLLISTIM (N=177) n	(%)	E
Any adverse events	73	(42.9)	140	92	(52.0)	149
Endocrine disorders	2	(1.2)	2			
Hyperthyroidism	1	(0.6)	1			
Hypothyroidism	1	(0.6)	1			
Gastrointestinal disorders	11	(6.5)	12	11	(6.2)	14
Constipation	4	(2.4)	4	5	(2.8)	6
Diarrhoea	2	(1.2)	2	3	(1.7)	3
Nausea	2	(1.2)	2	2	(1.1)	2
Abdominal distension				1	(0.6)	1
Abdominal pain				1	(0.6)	1
Abdominal pain lower	1	(0.6)	1			
Enterocolitis	1	(0.6)	1			
Haemorrhoidal haemorrhage	1	(0.6)	1			
Vomiting	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
General disorders and administration site conditions	17	(10.0)	22	16	(9.0)	24
Injection site erythema	13	(7.6)	14	15	(8.5)	15
Injection site pruritus				5	(2.8)	5
Injection site pain	2	(1.2)	2	2	(1.1)	2
Pyrexia	2	(1.2)	2			
Fatigue	1	(0.6)	1			
Injection site swelling	1	(0.6)	1			
Injection site urticaria	1	(0.6)	1			
Malaise				1	(0.6)	1
Oedema peripheral	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
Infections and infestations	11	(6.5)	11	9	(5.1)	9
Viral upper respiratory tract infection	6	(3.5)	6	6	(3.4)	6
Herpes simplex	2	(1.2)	2			
Influenza	2	(1.2)	2			
Cystitis				1	(0.6)	1
Endometritis	1	(0.6)	1			
Gastroenteritis				1	(0.6)	1
Pharyngitis				1	(0.6)	1
Injury, poisoning and procedural complications	5	(2.9)	9	5	(2.8)	5
Procedural pain	3	(1.8)	4	3	(1.7)	3
Post procedural discomfort	1	(0.6)	1	2	(1.1)	2
Procedural nausea	2	(1.2)	2			

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA 20.0

FE999049/ART/000273/Report/22OCT2019-[redacted]/T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

Trial 000273

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=170) n	(%)	E	FOLLISTIM (N=177) n	(%)	E
Laceration	1	(0.6)	1			
Post-traumatic neck syndrome	1	(0.6)	1			
Investigations	4	(2.4)	4	3	(1.7)	4
Progesterone increased	3	(1.8)	3	1	(0.6)	1
Alanine aminotransferase increased				1	(0.6)	1
Aspartate aminotransferase increased				1	(0.6)	1
Oestradiol increased				1	(0.6)	1
White blood cell count decreased	1	(0.6)	1			
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	(1.2)	2			
Back pain	1	(0.6)	1			
Groin pain	1	(0.6)	1			
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(0.6)	1			
Ovarian adenoma	1	(0.6)	1			
Nervous system disorders	8	(4.7)	9	10	(5.6)	10
Headache	4	(2.4)	4	4	(2.3)	4
Dizziness	2	(1.2)	2	3	(1.7)	3
Somnolence	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1
Dizziness postural	1	(0.6)	1			
Hypoaesthesia				1	(0.6)	1
Loss of consciousness				1	(0.6)	1
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	17	(10.0)	20	18	(10.2)	18
Biochemical pregnancy	6	(3.5)	6	10	(5.6)	10
Abortion spontaneous	3	(1.8)	3	4	(2.3)	4
Haemorrhage in pregnancy	4	(2.4)	4			
Vomiting in pregnancy	3	(1.8)	3	2	(1.1)	2
Hyperemesis gravidarum	2	(1.2)	2	2	(1.1)	2
Subchorionic haematoma	2	(1.2)	2			
Renal and urinary disorders	1	(0.6)	1			
Pollakiuria	1	(0.6)	1			
Reproductive system and breast disorders	36	(21.2)	41	54	(30.5)	62
Ovarian hyperstimulation syndrome	19	(11.2)	19	35	(19.8)	35

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA 20.0

FE999049/ART/000273/Report/22OCT2019-[redacted]/T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

Trial 000273

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=170) n	(%)	E	FOLLISTIM (N=177) n	(%)	E
Ovarian cyst	5	(2.9)	5	7	(4.0)	7
Ovarian enlargement	5	(2.9)	5	5	(2.8)	5
Pelvic fluid collection	4	(2.4)	4	4	(2.3)	4
Pelvic discomfort				3	(1.7)	3
Pelvic pain	3	(1.8)	3	3	(1.7)	3
Cervical polyp	1	(0.6)	1			
Haemorrhagic ovarian cyst	1	(0.6)	1			
Hydrosalpinx				1	(0.6)	1
Polycystic ovaries				1	(0.6)	1
Uterine haematoma	1	(0.6)	1			
Uterine polyp	1	(0.6)	1			
Vaginal haemorrhage				1	(0.6)	1
Vulvovaginal pruritus	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
Vulvovaginal rash				1	(0.6)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				1	(0.6)	1
Painful respiration				1	(0.6)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	(1.8)	3	1	(0.6)	1
Autoimmune dermatitis	1	(0.6)	1			
Dermatitis atopic	1	(0.6)	1			
Pruritus	1	(0.6)	1			
Rash				1	(0.6)	1
Vascular disorders	3	(1.8)	3	1	(0.6)	1
Flushing				1	(0.6)	1
Haematoma	1	(0.6)	1			
Hot flush	1	(0.6)	1			
Vasculitis	1	(0.6)	1			

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA 20.0

FE999049/ART/000273/Report/22OCT2019-[redacted]/T_AESOC.sas

表 2.7.4.7-2　有害事象の発現割合：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

COS 1

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=665) n	(%)	E	GONAL-F (N=661) n	(%)	E
Any adverse events	363	54.6%	1063	336	50.8%	961
Blood and lymphatic system disorders	2	0.3%	2	2	0.3%	2
Anaemia	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Iron deficiency anaemia	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Cardiac disorders	1	0.2%	1	2	0.3%	3
Bundle branch block right				1	0.2%	1
Palpitations	1	0.2%	1			
Sinus tachycardia				1	0.2%	1
Tachycardia				1	0.2%	1
Congenital, familial and genetic disorders	1	0.2%	1			
Umbilical haematoma	1	0.2%	1			
Ear and labyrinth disorders	2	0.3%	2	2	0.3%	2
Vertigo	2	0.3%	2	2	0.3%	2
Endocrine disorders	2	0.3%	2	1	0.2%	1
Hypothyroidism	2	0.3%	2	1	0.2%	1
Eye disorders	2	0.3%	2	1	0.2%	2
Blepharospasm	1	0.2%	1			
Dry eye	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Ocular hyperaemia				1	0.2%	1
Gastrointestinal disorders	85	12.8%	136	70	10.6%	123
Nausea	29	4.4%	33	26	3.9%	31
Constipation	21	3.2%	23	20	3.0%	22
Diarrhoea	13	2.0%	16	11	1.7%	16
Abdominal distension	10	1.5%	10	7	1.1%	10
Abdominal pain	4	0.6%	4	8	1.2%	8
Vomiting	8	1.2%	9	6	0.9%	6
Abdominal discomfort	6	0.9%	7	3	0.5%	4
Abdominal pain lower	6	0.9%	6	3	0.5%	3
Flatulence	6	0.9%	6	1	0.2%	1
Abdominal pain upper	4	0.6%	4	4	0.6%	6
Gastrointestinal pain	4	0.6%	5	2	0.3%	2
Dyspepsia	3	0.5%	3	2	0.3%	3
Toothache	3	0.5%	3	3	0.5%	3
Gastrooesophageal reflux disease				2	0.3%	2

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA version 17.1

FE999049/ART/000004/REPORT/26AUG2015-[redacted]/T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

COS 1

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=665) n	(%)	E	GONAL-F (N=661) n	(%)	E
Aerophagia				1	0.2%	1
Coeliac disease	1	0.2%	1			
Colitis ulcerative	1	0.2%	1			
Dental caries	1	0.2%	1			
Dysphagia				1	0.2%	1
Frequent bowel movements				1	0.2%	1
Gastritis				1	0.2%	1
Gastrointestinal tract irritation	1	0.2%	1			
Gingival bleeding	1	0.2%	1			
Haemorrhoids	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Paraesthesia oral	1	0.2%	1			
Rectal spasm				1	0.2%	1
General disorders and administration site conditions	48	7.2%	75	40	6.1%	54
Fatigue	23	3.5%	26	18	2.7%	21
Injection site erythema	9	1.4%	12	3	0.5%	3
Injection site pruritus	6	0.9%	9	2	0.3%	2
Pyrexia	6	0.9%	6	2	0.3%	2
Injection site swelling	4	0.6%	7	2	0.3%	2
Asthenia	2	0.3%	2	3	0.5%	3
Injection site bruising	2	0.3%	2			
Injection site pain	2	0.3%	3	2	0.3%	2
Injection site reaction	1	0.2%	1	2	0.3%	2
Malaise				2	0.3%	2
Application site pain				1	0.2%	1
Chills	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Discomfort	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Feeling abnormal				1	0.2%	2
Hunger				1	0.2%	1
Influenza like illness				1	0.2%	1
Injection site haemorrhage				1	0.2%	1
Injection site inflammation				1	0.2%	1
Injection site rash	1	0.2%	2	1	0.2%	1
Injection site urticaria				1	0.2%	1
Non-cardiac chest pain				1	0.2%	1
Oedema peripheral	1	0.2%	1			
Pain	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Peripheral swelling				1	0.2%	1
Thirst	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Immune system disorders	4	0.6%	4	5	0.8%	5
Drug hypersensitivity				4	0.6%	4

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA version 17.1

FE999049/ART/000004/REPORT/26AUG2015-[redacted]/T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

COS 1

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=665) n	(%)	E	GONAL-F (N=661) n	(%)	E
Seasonal allergy	3	0.5%	3	1	0.2%	1
Food allergy	1	0.2%	1			
Infections and infestations	58	8.7%	63	46	7.0%	49
Respiratory tract infection	23	3.5%	23	13	2.0%	13
Cystitis	6	0.9%	6	2	0.3%	2
Urinary tract infection	6	0.9%	6	3	0.5%	3
Influenza	4	0.6%	4	4	0.6%	5
Salpingitis	4	0.6%	4			
Pharyngitis	1	0.2%	1	3	0.5%	4
Rhinitis	3	0.5%	4	2	0.3%	2
Upper respiratory tract infection	1	0.2%	1	3	0.5%	3
Bronchitis				2	0.3%	2
Oral herpes				2	0.3%	2
Sinusitis	2	0.3%	2			
Tonsillitis	2	0.3%	2	1	0.2%	1
Administration site infection				1	0.2%	1
Bacterial infection	1	0.2%	1			
Bacterial vaginosis				1	0.2%	1
Blastomycosis				1	0.2%	1
Cervicitis	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Ear infection	1	0.2%	1			
Fungal infection				1	0.2%	1
Gastroenteritis	1	0.2%	1			
Gastrointestinal viral infection				1	0.2%	1
Lyme disease	1	0.2%	1			
Pelvic infection	1	0.2%	1			
Pharyngotonsillitis				1	0.2%	1
Post procedural infection				1	0.2%	1
Vaginal infection				1	0.2%	1
Viral infection				1	0.2%	1
Viral pharyngitis	1	0.2%	1			
Viral upper respiratory tract infection	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Vulvitis	1	0.2%	1			
Vulvovaginal mycotic infection	1	0.2%	1			
Vulvovaginitis				1	0.2%	1
Injury, poisoning and procedural complications	84	12.6%	97	78	11.8%	88
Procedural pain	49	7.4%	51	52	7.9%	54
Incorrect dose administered	12	1.8%	12	5	0.8%	5
Post procedural discomfort	4	0.6%	4	9	1.4%	9

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA version 17.1

FE999049/ART/000004/REPORT/26AUG2015-[redacted]/T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

COS 1

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=665) n	(%)	E	GONAL-F (N=661) n	(%)	E
Procedural nausea	6	0.9%	6	8	1.2%	8
Drug dose omission	6	0.9%	6			
Post procedural haemorrhage	6	0.9%	6	2	0.3%	2
Procedural vomiting	2	0.3%	2	4	0.6%	4
Extra dose administered	2	0.3%	2	3	0.5%	3
Procedural dizziness	2	0.3%	2			
Wrong patient received medication	2	0.3%	2			
Muscle strain	1	0.2%	1			
Post procedural complication	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Post procedural haematoma	1	0.2%	1			
Procedural haemorrhage	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Skin abrasion				1	0.2%	1
Investigations	32	4.8%	64	33	5.0%	57
Blood glucose increased	8	1.2%	8	13	2.0%	13
Neutrophil count increased	9	1.4%	9	9	1.4%	9
Alanine aminotransferase increased	7	1.1%	7	4	0.6%	4
Red blood cell count decreased	7	1.1%	7	6	0.9%	6
White blood cell count increased	7	1.1%	7	4	0.6%	4
Aspartate aminotransferase increased	4	0.6%	4	2	0.3%	2
Haemoglobin decreased	3	0.5%	3	2	0.3%	2
Blood cholesterol increased	2	0.3%	2	2	0.3%	2
Blood pressure increased	2	0.3%	2			
Gastric pH decreased				2	0.3%	2
Haematocrit decreased	2	0.3%	2	2	0.3%	2
Lymphocyte percentage decreased	2	0.3%	2	1	0.2%	1
Blood alkaline phosphatase increased	1	0.2%	1			
Blood glucose abnormal				1	0.2%	1
Blood lactate dehydrogenase increased				1	0.2%	1
Blood potassium decreased	1	0.2%	1			
Blood potassium increased	1	0.2%	1			
Blood thyroid stimulating hormone decreased				1	0.2%	1
Blood thyroid stimulating hormone increased	1	0.2%	1			
Eosinophil percentage increased				1	0.2%	1
Gamma-glutamyltransferase increased				1	0.2%	1
Heart rate increased	1	0.2%	1			

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA version 17.1

FE999049/ART/000004/REPORT/26AUG2015-[redacted]/T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

COS 1

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=665) n	(%)	E	GONAL-F (N=661) n	(%)	E
Lymphocyte count abnormal	1	0.2%	1			
Lymphocyte count decreased				1	0.2%	1
Mean cell haemoglobin decreased	1	0.2%	1			
Monocyte count abnormal	1	0.2%	1			
Neutrophil count abnormal	1	0.2%	1			
Neutrophil percentage increased	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Red blood cell count abnormal				1	0.2%	1
Red blood cells urine				1	0.2%	1
White blood cell count abnormal	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Metabolism and nutrition disorders	1	0.2%	1	3	0.5%	3
Decreased appetite	1	0.2%	1	2	0.3%	2
Iron deficiency				1	0.2%	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	21	3.2%	30	22	3.3%	25
Back pain	10	1.5%	10	13	2.0%	13
Musculoskeletal pain	4	0.6%	5	1	0.2%	1
Arthralgia				3	0.5%	3
Ligament pain	3	0.5%	4			
Myalgia	3	0.5%	3	2	0.3%	2
Neck pain	3	0.5%	3			
Muscle spasms	2	0.3%	2			
Groin pain	1	0.2%	1	1	0.2%	2
Muscle contracture	1	0.2%	1			
Muscle fatigue	1	0.2%	1			
Muscle twitching				1	0.2%	1
Myositis				1	0.2%	1
Pain in extremity				1	0.2%	1
Spinal pain				1	0.2%	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2	0.3%	2			
Uterine leiomyoma	2	0.3%	2			
Nervous system disorders	112	16.8%	160	99	15.0%	142
Headache	97	14.6%	131	88	13.3%	110
Dizziness	10	1.5%	10	15	2.3%	16
Migraine	4	0.6%	5	3	0.5%	5
Somnolence	4	0.6%	4			
Disturbance in attention	2	0.3%	3	1	0.2%	1
Lethargy				2	0.3%	3
Syncope	1	0.2%	1	2	0.3%	2

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA version 17.1

FE999049/ART/000004/REPORT/26AUG2015-[redacted]/T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

COS 1

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=665) n	(%)	E	GONAL-F (N=661) n	(%)	E
Dysgeusia				1	0.2%	1
Hypoaesthesia	1	0.2%	1			
Migraine with aura				1	0.2%	1
Paraesthesia	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Retinal migraine	1	0.2%	1	1	0.2%	2
Sciatica	1	0.2%	1			
Tension headache	1	0.2%	1			
Visual field defect	1	0.2%	1			
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	102	15.3%	125	112	16.9%	138
Abortion spontaneous	26	3.9%	26	30	4.5%	30
Vomiting in pregnancy	30	4.5%	36	30	4.5%	37
Haemorrhage in pregnancy	26	3.9%	28	27	4.1%	33
Biochemical pregnancy	25	3.8%	25	25	3.8%	25
Hyperemesis gravidarum	2	0.3%	2	5	0.8%	5
Subchorionic haematoma	3	0.5%	3	2	0.3%	2
Subchorionic haemorrhage	1	0.2%	1	2	0.3%	2
Abortion threatened	1	0.2%	2			
Ectopic pregnancy	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Premature separation of placenta				1	0.2%	1
Retroplacental haematoma	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Vanishing twin syndrome				1	0.2%	1
Psychiatric disorders	18	2.7%	23	9	1.4%	10
Anxiety	7	1.1%	8	3	0.5%	3
Mood swings	6	0.9%	6	1	0.2%	1
Insomnia	3	0.5%	3	2	0.3%	2
Abnormal dreams	2	0.3%	2			
Depressed mood	2	0.3%	2	1	0.2%	1
Affect lability	1	0.2%	1			
Agitation				1	0.2%	1
Depressive symptom				1	0.2%	1
Irritability				1	0.2%	1
Panic reaction	1	0.2%	1			
Renal and urinary disorders	6	0.9%	6	6	0.9%	7
Dysuria	2	0.3%	2	1	0.2%	1
Bladder discomfort	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Bladder pain				1	0.2%	2
Cystitis haemorrhagic				1	0.2%	1
Cystitis-like symptom				1	0.2%	1
Micturition urgency	1	0.2%	1			

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA version 17.1

FE999049/ART/000004/REPORT/26AUG2015-[redacted]/T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

COS 1

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=665) n	(%)	E	GONAL-F (N=661) n	(%)	E
Pollakiuria	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Renal pain	1	0.2%	1			
Reproductive system and breast disorders	137	20.6%	212	142	21.5%	216
Pelvic pain	46	6.9%	54	41	6.2%	59
Pelvic discomfort	38	5.7%	46	25	3.8%	31
Ovarian hyperstimulation syndrome	23	3.5%	23	32	4.8%	32
Adnexa uteri pain	21	3.2%	28	13	2.0%	14
Dysmenorrhoea	9	1.4%	9	17	2.6%	17
Vaginal haemorrhage	9	1.4%	11	15	2.3%	16
Breast pain	4	0.6%	4	9	1.4%	9
Breast tenderness	9	1.4%	9	5	0.8%	5
Uterine haematoma	4	0.6%	4			
Uterine pain				4	0.6%	4
Vaginal discharge	2	0.3%	2	4	0.6%	4
Breast discomfort	2	0.3%	2	3	0.5%	3
Ovarian cyst	2	0.3%	2	3	0.5%	3
Vulvovaginal discomfort	1	0.2%	1	3	0.5%	3
Premature ovulation	2	0.3%	2			
Uterine polyp	2	0.3%	2	1	0.2%	1
Vulvovaginal pruritus	1	0.2%	2	2	0.3%	2
Adnexa uteri cyst				1	0.2%	1
Adnexal torsion	1	0.2%	1			
Breast cyst	1	0.2%	1			
Breast inflammation	1	0.2%	1			
Cervical polyp	1	0.2%	1			
Cervix erythema				1	0.2%	1
Dyspareunia	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Endometrial atrophy				1	0.2%	1
Fibrocystic breast disease	1	0.2%	1			
Galactorrhoea	1	0.2%	1			
Menstrual discomfort	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Menstrual disorder	1	0.2%	1			
Metrorrhagia	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Ovarian hyperfunction				1	0.2%	1
Premenstrual pain	1	0.2%	1			
Uterine spasm				1	0.2%	2
Vaginal disorder				1	0.2%	1
Vaginal inflammation				1	0.2%	1
Vulvovaginal burning sensation				1	0.2%	1
Vulvovaginal erythema				1	0.2%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA version 17.1

FE999049/ART/000004/REPORT/26AUG2015-[redacted]/T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

COS 1

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=665) n	(%)	E	GONAL-F (N=661) n	(%)	E
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	24	3.6%	30	17	2.6%	17
Oropharyngeal pain	9	1.4%	10	4	0.6%	4
Catarrh	6	0.9%	7	5	0.8%	5
Dyspnoea	5	0.8%	5	4	0.6%	4
Cough	4	0.6%	4	2	0.3%	2
Epistaxis	3	0.5%	3	1	0.2%	1
Nasal congestion				1	0.2%	1
Rhinalgia	1	0.2%	1			
Skin and subcutaneous tissue disorders	16	2.4%	18	7	1.1%	7
Pruritus	4	0.6%	4	2	0.3%	2
Acne	2	0.3%	2	3	0.5%	3
Dry skin	2	0.3%	2			
Pruritus generalised	2	0.3%	2			
Eczema	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Erythema	1	0.2%	1			
Rash	1	0.2%	2	1	0.2%	1
Rash erythematous	1	0.2%	1			
Rash papular	1	0.2%	1			
Seborrhoea	1	0.2%	1			
Urticaria	1	0.2%	1			
Social circumstances				1	0.2%	1
Stress at work				1	0.2%	1
Surgical and medical procedures	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Abortion induced	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Vascular disorders	5	0.8%	6	7	1.1%	8
Hot flush	2	0.3%	2	4	0.6%	4
Hypotension	2	0.3%	3	1	0.2%	1
Flushing				1	0.2%	2
Intra-abdominal haematoma	1	0.2%	1			
Thrombophlebitis				1	0.2%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA version 17.1

FE999049/ART/000004/REPORT/26AUG2015-[redacted]/T_AESOC.sas

表 2.7.4.7-3　有害事象の発現割合：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（安全性解析対象集団）

COS 2

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=252) n	(%)	E	GONAL-F (N=261) n	(%)	E
Any adverse events	119	47.2%	260	124	47.5%	348
Cardiac disorders				1	0.4%	1
Tachycardia				1	0.4%	1
Ear and labyrinth disorders				1	0.4%	1
Vertigo				1	0.4%	1
Endocrine disorders	2	0.8%	2	1	0.4%	1
Hypothyroidism	1	0.4%	1	1	0.4%	1
Thyroid disorder	1	0.4%	1			
Eye disorders				2	0.8%	3
Visual impairment				2	0.8%	2
Photophobia				1	0.4%	1
Gastrointestinal disorders	16	6.3%	22	23	8.8%	36
Nausea	8	3.2%	8	10	3.8%	10
Constipation	2	0.8%	2	7	2.7%	8
Abdominal distension	2	0.8%	2	5	1.9%	5
Diarrhoea	3	1.2%	3	4	1.5%	4
Vomiting	1	0.4%	1	2	0.8%	2
Abdominal discomfort				1	0.4%	1
Abdominal pain lower	1	0.4%	1			
Dyspepsia	1	0.4%	1	1	0.4%	1
Flatulence	1	0.4%	1			
Gastrointestinal pain	1	0.4%	1	1	0.4%	1
Gastrooesophageal reflux disease	1	0.4%	1			
Rectal haemorrhage				1	0.4%	1
Toothache	1	0.4%	1	1	0.4%	3
General disorders and administration site conditions	7	2.8%	8	14	5.4%	20
Fatigue	2	0.8%	2	7	2.7%	8
Injection site erythema	3	1.2%	3	1	0.4%	1
Pyrexia	1	0.4%	1	3	1.1%	5
Injection site pruritus	1	0.4%	1	2	0.8%	2
Injection site rash				2	0.8%	2
Chest discomfort	1	0.4%	1			
Injection site irritation				1	0.4%	1
Injection site pain				1	0.4%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA version 17.1

FE999049/ART/EUPHIII/REPOSITORY/23AUG2015-[redacted]/T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

COS 2

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=252) n	(%)	E	GONAL-F (N=261) n	(%)	E
Immune system disorders	2	0.8%	3	2	0.8%	2
Drug hypersensitivity				2	0.8%	2
Seasonal allergy	2	0.8%	3			
Infections and infestations	16	6.3%	17	15	5.7%	17
Respiratory tract infection	3	1.2%	4	7	2.7%	7
Influenza	2	0.8%	2			
Urinary tract infection	2	0.8%	2	2	0.8%	2
Vulvovaginal candidiasis	2	0.8%	2			
Vulvovaginal mycotic infection	1	0.4%	1	2	0.8%	2
Blastomycosis				1	0.4%	1
Bronchitis	1	0.4%	1	1	0.4%	1
Chronic sinusitis	1	0.4%	1			
Conjunctivitis				1	0.4%	1
Gastroenteritis	1	0.4%	1			
Oral herpes	1	0.4%	1			
Pharyngitis	1	0.4%	1			
Salpingitis	1	0.4%	1			
Viral infection				1	0.4%	1
Vulvitis				1	0.4%	1
Vulvovaginitis				1	0.4%	1
Injury, poisoning and procedural complications	30	11.9%	37	41	15.7%	57
Procedural pain	13	5.2%	14	17	6.5%	20
Post procedural discomfort	7	2.8%	7	11	4.2%	12
Incorrect dose administered	3	1.2%	3	9	3.4%	10
Procedural nausea	4	1.6%	4	7	2.7%	7
Extra dose administered				3	1.1%	3
Procedural vomiting	3	1.2%	3	2	0.8%	2
Drug dose omission	2	0.8%	2			
Post procedural haemorrhage	2	0.8%	2	1	0.4%	1
Contusion	1	0.4%	1			
Fractured sacrum	1	0.4%	1			
Procedural dizziness				1	0.4%	1
Procedural site reaction				1	0.4%	1
Investigations	12	4.8%	17	10	3.8%	19
Blood glucose increased	2	0.8%	2	4	1.5%	4
Neutrophil count increased	3	1.2%	3	4	1.5%	4
Red blood cell count decreased	4	1.6%	4	1	0.4%	1
White blood cell count increased	3	1.2%	3	2	0.8%	2

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA version 17.1

FE999049/ART/EUPHIII/REPOSITORY/23AUG2015-[redacted]/T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

COS 2

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=252) n	(%)	E	GONAL-F (N=261) n	(%)	E
Blood thyroid stimulating hormone increased	2	0.8%	2			
Basophil percentage increased				1	0.4%	1
Blood calcium increased				1	0.4%	1
Blood cholesterol increased				1	0.4%	1
Blood pressure decreased				1	0.4%	1
Haematocrit decreased	1	0.4%	1	1	0.4%	1
Haemoglobin decreased	1	0.4%	1	1	0.4%	1
Lymphocyte count decreased				1	0.4%	1
Neutrophil percentage increased				1	0.4%	1
Progesterone increased	1	0.4%	1			
Metabolism and nutrition disorders	1	0.4%	1	1	0.4%	1
Dehydration				1	0.4%	1
Vitamin D deficiency	1	0.4%	1			
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5	2.0%	6	7	2.7%	7
Back pain	3	1.2%	3	5	1.9%	5
Arthralgia				1	0.4%	1
Muscle spasms	1	0.4%	1			
Myalgia	1	0.4%	1			
Neck pain				1	0.4%	1
Spinal pain	1	0.4%	1			
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	0.4%	1			
Uterine leiomyoma	1	0.4%	1			
Nervous system disorders	26	10.3%	35	34	13.0%	49
Headache	19	7.5%	24	27	10.3%	34
Dizziness	6	2.4%	6	6	2.3%	6
Dysgeusia				2	0.8%	2
Migraine	2	0.8%	2	2	0.8%	3
Somnolence	2	0.8%	2	2	0.8%	2
Depressed level of consciousness				1	0.4%	1
Memory impairment				1	0.4%	1
Syncope	1	0.4%	1			
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	44	17.5%	50	40	15.3%	47
Haemorrhage in pregnancy	14	5.6%	16	10	3.8%	12
Biochemical pregnancy	13	5.2%	13	8	3.1%	8

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA version 17.1

FE999049/ART/EUPHIII/REPOSITORY/23AUG2015-[redacted]/T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

COS 2

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=252) n	(%)	E	GONAL-F (N=261) n	(%)	E
Abortion spontaneous	11	4.4%	11	9	3.4%	9
Vomiting in pregnancy	6	2.4%	6	8	3.1%	10
Ectopic pregnancy	1	0.4%	1	3	1.1%	3
Vanishing twin syndrome	2	0.8%	2	2	0.8%	2
Gestational trophoblastic detachment				1	0.4%	1
Retroplacental haematoma				1	0.4%	1
Subchorionic haematoma	1	0.4%	1	1	0.4%	1
Psychiatric disorders	2	0.8%	4	3	1.1%	3
Anxiety	1	0.4%	1	2	0.8%	2
Agitation				1	0.4%	1
Insomnia	1	0.4%	3			
Renal and urinary disorders	1	0.4%	1	1	0.4%	1
Dysuria				1	0.4%	1
Nephrolithiasis	1	0.4%	1			
Reproductive system and breast disorders	37	14.7%	47	51	19.5%	78
Pelvic pain	14	5.6%	14	11	4.2%	12
Pelvic discomfort	6	2.4%	6	13	5.0%	14
Adnexa uteri pain	7	2.8%	7	12	4.6%	14
Ovarian hyperstimulation syndrome	3	1.2%	3	8	3.1%	8
Dysmenorrhoea	4	1.6%	4	4	1.5%	4
Ovarian cyst				4	1.5%	4
Vaginal haemorrhage	4	1.6%	4	4	1.5%	4
Breast pain	1	0.4%	1	2	0.8%	2
Endometrial disorder				2	0.8%	2
Parovarian cyst	1	0.4%	1	2	0.8%	3
Uterine pain	2	0.8%	2	2	0.8%	3
Uterine spasm				2	0.8%	2
Breast discomfort	1	0.4%	1			
Breast tenderness				1	0.4%	1
Menorrhagia				1	0.4%	1
Menstrual discomfort				1	0.4%	1
Ovarian enlargement	1	0.4%	1			
Ovarian haematoma	1	0.4%	1			
Premature ovulation	1	0.4%	1			
Uterine polyp	1	0.4%	1			
Vaginal discharge				1	0.4%	1
Vulvovaginal pain				1	0.4%	1
Vulvovaginal pruritus				1	0.4%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA version 17.1

FE999049/ART/EUPHIII/REPOSITORY/23AUG2015-[redacted]/T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

COS 2

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=252)			GONAL-F (N=261)		
	n	(%)	E	n	(%)	E
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3	1.2%	3	2	0.8%	2
Cough	2	0.8%	2	1	0.4%	1
Catarrh	1	0.4%	1			
Oropharyngeal pain				1	0.4%	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	0.8%	2			
Rash	2	0.8%	2			
Surgical and medical procedures	1	0.4%	1			
Tooth extraction	1	0.4%	1			
Vascular disorders	1	0.4%	3	2	0.8%	3
Flushing				1	0.4%	2
Hot flush	1	0.4%	3	1	0.4%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA version 17.1

FE999049/ART/EUPHIII/REPOSITORY/23AUG2015-[redacted]/T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

COS 3

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=95) n	(%)	E	GONAL-F (N=93) n	(%)	E
Any adverse events	46	48.4%	100	42	45.2%	119
Blood and lymphatic system disorders	1	1.1%	1			
Lymphadenopathy	1	1.1%	1			
Gastrointestinal disorders	5	5.3%	7	9	9.7%	14
Nausea	1	1.1%	2	4	4.3%	5
Constipation	1	1.1%	1	2	2.2%	2
Diarrhoea	1	1.1%	1	2	2.2%	2
Vomiting	1	1.1%	1	2	2.2%	2
Abdominal distension				1	1.1%	1
Abdominal pain				1	1.1%	1
Abdominal pain lower	1	1.1%	1			
Abdominal pain upper				1	1.1%	1
Dyspepsia	1	1.1%	1			
General disorders and administration site conditions	4	4.2%	7	6	6.5%	8
Fatigue				4	4.3%	5
Injection site erythema	2	2.1%	2	2	2.2%	2
Injection site pain	2	2.1%	2			
Injection site pruritus	2	2.1%	2	1	1.1%	1
Malaise	1	1.1%	1			
Immune system disorders				1	1.1%	1
Smoke sensitivity				1	1.1%	1
Infections and infestations	6	6.3%	6	4	4.3%	4
Respiratory tract infection	3	3.2%	3	2	2.2%	2
Pharyngitis	1	1.1%	1			
Upper respiratory tract infection	1	1.1%	1			
Urinary tract infection				1	1.1%	1
Vaginal infection				1	1.1%	1
Viral infection	1	1.1%	1			
Injury, poisoning and procedural complications	10	10.5%	12	12	12.9%	15
Procedural pain	5	5.3%	6	8	8.6%	8
Post procedural discomfort	3	3.2%	3	1	1.1%	1
Incorrect dose administered				2	2.2%	2
Extra dose administered	1	1.1%	1			
Laceration				1	1.1%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA version 17.1

FE999049/ART/EUPHIII/REPOSITORY/23AUG2015-[redacted]/T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

COS 3

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=95) n	(%)	E	GONAL-F (N=93) n	(%)	E
Post procedural complication				1	1.1%	1
Post procedural haemorrhage	1	1.1%	1			
Procedural dizziness	1	1.1%	1			
Procedural nausea				1	1.1%	1
Procedural vomiting				1	1.1%	1
Investigations	5	5.3%	8	3	3.2%	4
Progesterone increased	2	2.1%	2			
Blood glucose increased	1	1.1%	1	1	1.1%	1
Blood thyroid stimulating hormone increased	1	1.1%	1	1	1.1%	1
Lymphocyte percentage decreased	1	1.1%	1			
Neutrophil count increased	1	1.1%	1	1	1.1%	1
Neutrophil percentage increased	1	1.1%	1			
White blood cell count increased	1	1.1%	1	1	1.1%	1
Metabolism and nutrition disorders				1	1.1%	2
Decreased appetite				1	1.1%	1
Dehydration				1	1.1%	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	1.1%	1	3	3.2%	4
Arthralgia				1	1.1%	1
Back pain	1	1.1%	1	1	1.1%	1
Myalgia				1	1.1%	1
Pain in extremity				1	1.1%	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	1.1%	1			
Uterine leiomyoma	1	1.1%	1			
Nervous system disorders	11	11.6%	13	15	16.1%	19
Headache	11	11.6%	12	13	14.0%	15
Dizziness	1	1.1%	1	2	2.2%	2
Dysgeusia				2	2.2%	2
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	19	20.0%	22	14	15.1%	17
Biochemical pregnancy	9	9.5%	9	4	4.3%	4
Abortion spontaneous	5	5.3%	5	4	4.3%	4
Vomiting in pregnancy	3	3.2%	3	4	4.3%	4
Haemorrhage in pregnancy	3	3.2%	3	2	2.2%	2
Gestational diabetes	1	1.1%	1			

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA version 17.1

FE999049/ART/EUPHIII/REPOSITORY/23AUG2015-[redacted]/T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

COS 3

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=95) n	(%)	E	GONAL-F (N=93) n	(%)	E
Subchorionic haemorrhage				1	1.1%	2
Vanishing twin syndrome	1	1.1%	1	1	1.1%	1
Psychiatric disorders	1	1.1%	1	2	2.2%	3
Anxiety				2	2.2%	3
Insomnia	1	1.1%	1			
Reproductive system and breast disorders	12	12.6%	14	15	16.1%	22
Pelvic discomfort				6	6.5%	7
Pelvic pain	3	3.2%	3	5	5.4%	5
Adnexa uteri pain	2	2.1%	2	3	3.2%	3
Breast pain	1	1.1%	1	2	2.2%	2
Ovarian hyperstimulation syndrome	2	2.1%	2	1	1.1%	1
Uterine pain	1	1.1%	1	2	2.2%	2
Vaginal haemorrhage	2	2.1%	2			
Nipple pain	1	1.1%	1			
Ovarian cyst				1	1.1%	1
Parovarian cyst	1	1.1%	1	1	1.1%	1
Uterine polyp	1	1.1%	1			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	4.2%	7	3	3.2%	3
Oropharyngeal pain	3	3.2%	4	1	1.1%	1
Bronchial hyperreactivity	1	1.1%	1			
Cough	1	1.1%	1	1	1.1%	1
Dyspnoea				1	1.1%	1
Nasal congestion	1	1.1%	1			
Skin and subcutaneous tissue disorders				1	1.1%	1
Dermatitis atopic				1	1.1%	1
Vascular disorders				1	1.1%	2
Flushing				1	1.1%	1
Hot flush				1	1.1%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA version 17.1

FE999049/ART/EUPHIII/REPOSITORY/23AUG2015-[redacted]/T_AESOC.sas

表 2.7.4.7-4　副作用の発現割合：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

Trial 000273

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=170) n	(%)	E	FOLLISTIM (N=177) n	(%)	E
Any adverse drug reactions	32	(18.8)	41	45	(25.4)	53
Gastrointestinal disorders	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1
Constipation	1	(0.6)	1			
Diarrhoea	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
General disorders and administration site conditions	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1
Fatigue	1	(0.6)	1			
Malaise				1	(0.6)	1
Oedema peripheral	1	(0.6)	1			
Investigations	4	(2.4)	4	3	(1.7)	4
Progesterone increased	3	(1.8)	3	1	(0.6)	1
Alanine aminotransferase increased				1	(0.6)	1
Aspartate aminotransferase increased				1	(0.6)	1
Oestradiol increased				1	(0.6)	1
White blood cell count decreased	1	(0.6)	1			
Nervous system disorders	2	(1.2)	3	3	(1.7)	3
Headache	2	(1.2)	2	2	(1.1)	2
Somnolence	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
Reproductive system and breast disorders	27	(15.9)	28	41	(23.2)	44
Ovarian hyperstimulation syndrome	18	(10.6)	18	34	(19.2)	34
Ovarian enlargement	5	(2.9)	5	4	(2.3)	4
Pelvic fluid collection	4	(2.4)	4	3	(1.7)	3
Pelvic discomfort				2	(1.1)	2
Hydrosalpinx				1	(0.6)	1
Pelvic pain	1	(0.6)	1			
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(0.6)	1			
Pruritus	1	(0.6)	1			
Vascular disorders	1	(0.6)	1			
Hot flush	1	(0.6)	1			

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA 20.0

FE999049/ART/000273/Report/22OCT2019-[redacted]/T_AESOC.sas

表 2.7.4.7-5　副作用の発現割合：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

COS 1

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=665) n	(%)	E	GONAL-F (N=661) n	(%)	E
Any adverse drug reactions	113	17.0%	183	91	13.8%	141
Gastrointestinal disorders	21	3.2%	28	13	2.0%	15
Nausea	11	1.7%	12	7	1.1%	8
Diarrhoea	6	0.9%	6	2	0.3%	2
Constipation	3	0.5%	3	1	0.2%	1
Abdominal discomfort	2	0.3%	2	1	0.2%	1
Vomiting	2	0.3%	3			
Abdominal distension	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Abdominal pain	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Abdominal pain lower				1	0.2%	1
General disorders and administration site conditions	13	2.0%	13	6	0.9%	6
Fatigue	12	1.8%	12	6	0.9%	6
Chills	1	0.2%	1			
Investigations				1	0.2%	1
Alanine aminotransferase increased				1	0.2%	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	0.2%	1			
Muscle spasms	1	0.2%	1			
Nervous system disorders	37	5.6%	46	33	5.0%	40
Headache	35	5.3%	41	30	4.5%	36
Dizziness	4	0.6%	4	2	0.3%	3
Dysgeusia				1	0.2%	1
Somnolence	1	0.2%	1			
Psychiatric disorders	5	0.8%	5			
Mood swings	4	0.6%	4			
Anxiety	1	0.2%	1			
Reproductive system and breast disorders	67	10.1%	82	65	9.8%	76
Pelvic discomfort	25	3.8%	29	21	3.2%	22
Ovarian hyperstimulation syndrome	20	3.0%	20	24	3.6%	24
Pelvic pain	13	2.0%	16	17	2.6%	20
Adnexa uteri pain	8	1.2%	8	4	0.6%	4
Breast pain	2	0.3%	2	2	0.3%	2

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA version 17.1

FE999049/ART/000004/REPORT/26AUG2015-[redacted]/T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse drug reactions by MedDRA system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

COS 1

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=665) n	(%)	E	GONAL-F (N=661) n	(%)	E
Breast tenderness	2	0.3%	2	1	0.2%	1
Vaginal haemorrhage	2	0.3%	2	1	0.2%	1
Endometrial atrophy				1	0.2%	1
Fibrocystic breast disease	1	0.2%	1			
Ovarian cyst	1	0.2%	1			
Ovarian hyperfunction				1	0.2%	1
Vaginal discharge	1	0.2%	1			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	0.2%	1			
Dyspnoea	1	0.2%	1			
Skin and subcutaneous tissue disorders	6	0.9%	7	2	0.3%	2
Acne	1	0.2%	1	1	0.2%	1
Pruritus	1	0.2%	1			
Pruritus generalised	1	0.2%	1			
Rash	1	0.2%	2	1	0.2%	1
Rash papular	1	0.2%	1			
Seborrhoea	1	0.2%	1			
Vascular disorders				1	0.2%	1
Flushing				1	0.2%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA version 17.1

FE999049/ART/000004/REPORT/26AUG2015-[redacted]/T_AESOC.sas

表 2.7.4.7-6　副作用の発現割合：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（安全性解析対象集団）

COS 2

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=252) n	(%)	E	GONAL-F (N=261) n	(%)	E
Any adverse drug reactions	26	10.3%	31	36	13.8%	58
Gastrointestinal disorders	4	1.6%	4	8	3.1%	10
Nausea	3	1.2%	3	6	2.3%	6
Abdominal distension				2	0.8%	2
Diarrhoea				1	0.4%	1
Flatulence	1	0.4%	1			
Vomiting				1	0.4%	1
General disorders and administration site conditions	1	0.4%	1	4	1.5%	5
Fatigue				4	1.5%	5
Chest discomfort	1	0.4%	1			
Injury, poisoning and procedural complications				1	0.4%	1
Post procedural discomfort				1	0.4%	1
Nervous system disorders	9	3.6%	9	13	5.0%	14
Headache	8	3.2%	8	10	3.8%	11
Dysgeusia				2	0.8%	2
Dizziness				1	0.4%	1
Somnolence	1	0.4%	1			
Reproductive system and breast disorders	16	6.3%	17	25	9.6%	27
Ovarian hyperstimulation syndrome	2	0.8%	2	6	2.3%	6
Pelvic discomfort	5	2.0%	5	6	2.3%	6
Adnexa uteri pain	5	2.0%	5	5	1.9%	5
Pelvic pain	4	1.6%	4	4	1.5%	4
Breast pain				2	0.8%	2
Breast discomfort	1	0.4%	1			
Ovarian cyst				1	0.4%	1
Uterine pain				1	0.4%	1
Vaginal discharge				1	0.4%	1
Vaginal haemorrhage				1	0.4%	1
Vascular disorders				1	0.4%	1
Flushing				1	0.4%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA version 17.1

FE999049/ART/EUPHIII/REPOSITORY/23AUG2015-[redacted]/T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse drug reactions by MedDRA system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

COS 3

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=95)			GONAL-F (N=93)		
	n	(%)	E	n	(%)	E
Any adverse drug reactions	6	6.3%	6	10	10.8%	11
Gastrointestinal disorders				1	1.1%	1
Constipation				1	1.1%	1
General disorders and administration site conditions				2	2.2%	2
Fatigue				2	2.2%	2
Nervous system disorders	1	1.1%	1	4	4.3%	4
Dysgeusia				2	2.2%	2
Headache	1	1.1%	1	2	2.2%	2
Reproductive system and breast disorders	5	5.3%	5	4	4.3%	4
Adnexa uteri pain	2	2.1%	2	1	1.1%	1
Pelvic discomfort				2	2.2%	2
Nipple pain	1	1.1%	1			
Ovarian cyst				1	1.1%	1
Ovarian hyperstimulation syndrome	1	1.1%	1			
Uterine polyp	1	1.1%	1			

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA version 17.1

FE999049/ART/EUPHIII/REPOSITORY/23AUG2015-[redacted]/T_AESOC.sas

表 2.7.4.7-7　有害事象の発現割合（本剤群 6～12 μg/日）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

COS 1

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 6-12 ug (N=639) n	(%)	E
Any adverse events	351	54.9%	1037
Blood and lymphatic system disorders	1	0.2%	1
Iron deficiency anaemia	1	0.2%	1
Cardiac disorders	1	0.2%	1
Palpitations	1	0.2%	1
Congenital, familial and genetic disorders	1	0.2%	1
Umbilical haematoma	1	0.2%	1
Ear and labyrinth disorders	2	0.3%	2
Vertigo	2	0.3%	2
Endocrine disorders	2	0.3%	2
Hypothyroidism	2	0.3%	2
Eye disorders	2	0.3%	2
Blepharospasm	1	0.2%	1
Dry eye	1	0.2%	1
Gastrointestinal disorders	83	13.0%	133
Nausea	28	4.4%	31
Constipation	21	3.3%	23
Diarrhoea	12	1.9%	15
Abdominal distension	10	1.6%	10
Vomiting	8	1.3%	9
Abdominal discomfort	6	0.9%	7
Abdominal pain lower	6	0.9%	6
Flatulence	6	0.9%	6
Abdominal pain	4	0.6%	4
Abdominal pain upper	4	0.6%	4
Gastrointestinal pain	4	0.6%	5
Dyspepsia	3	0.5%	3
Toothache	3	0.5%	3
Coeliac disease	1	0.2%	1
Colitis ulcerative	1	0.2%	1
Dental caries	1	0.2%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/30OCT2019-[redacted]/8_T_AE_DOSE.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term among patients on FE 999049 assigned dose of 6-12 ug (ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 6-12 ug (N=639) n	(%)	E
Gastrointestinal tract irritation	1	0.2%	1
Gingival bleeding	1	0.2%	1
Haemorrhoids	1	0.2%	1
Paraesthesia oral	1	0.2%	1
General disorders and administration site conditions	46	7.2%	73
Fatigue	22	3.4%	25
Injection site erythema	8	1.3%	11
Injection site pruritus	6	0.9%	9
Pyrexia	6	0.9%	6
Injection site swelling	4	0.6%	7
Asthenia	2	0.3%	2
Injection site bruising	2	0.3%	2
Injection site pain	2	0.3%	3
Chills	1	0.2%	1
Discomfort	1	0.2%	1
Injection site rash	1	0.2%	2
Injection site reaction	1	0.2%	1
Oedema peripheral	1	0.2%	1
Pain	1	0.2%	1
Thirst	1	0.2%	1
Immune system disorders	4	0.6%	4
Seasonal allergy	3	0.5%	3
Food allergy	1	0.2%	1
Infections and infestations	55	8.6%	59
Respiratory tract infection	23	3.6%	23
Cystitis	5	0.8%	5
Urinary tract infection	5	0.8%	5
Influenza	4	0.6%	4
Salpingitis	4	0.6%	4
Rhinitis	2	0.3%	2
Sinusitis	2	0.3%	2
Tonsillitis	2	0.3%	2
Bacterial infection	1	0.2%	1
Cervicitis	1	0.2%	1
Ear infection	1	0.2%	1
Gastroenteritis	1	0.2%	1
Lyme disease	1	0.2%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/30OCT2019-[redacted]/8_T_AE_DOSE.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term among patients on FE 999049 assigned dose of 6-12 ug (ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 6-12 ug (N=639) n	(%)	E
Pelvic infection	1	0.2%	1
Pharyngitis	1	0.2%	1
Upper respiratory tract infection	1	0.2%	1
Viral pharyngitis	1	0.2%	1
Viral upper respiratory tract infection	1	0.2%	1
Vulvitis	1	0.2%	1
Vulvovaginal mycotic infection	1	0.2%	1
Injury, poisoning and procedural complications	83	13.0%	96
Procedural pain	48	7.5%	50
Incorrect dose administered	12	1.9%	12
Drug dose omission	6	0.9%	6
Post procedural haemorrhage	6	0.9%	6
Procedural nausea	6	0.9%	6
Post procedural discomfort	4	0.6%	4
Extra dose administered	2	0.3%	2
Procedural dizziness	2	0.3%	2
Procedural vomiting	2	0.3%	2
Wrong patient received medication	2	0.3%	2
Muscle strain	1	0.2%	1
Post procedural complication	1	0.2%	1
Post procedural haematoma	1	0.2%	1
Procedural haemorrhage	1	0.2%	1
Investigations	30	4.7%	61
Blood glucose increased	8	1.3%	8
Neutrophil count increased	8	1.3%	8
Alanine aminotransferase increased	7	1.1%	7
Red blood cell count decreased	7	1.1%	7
White blood cell count increased	6	0.9%	6
Aspartate aminotransferase increased	4	0.6%	4
Haemoglobin decreased	3	0.5%	3
Blood cholesterol increased	2	0.3%	2
Blood pressure increased	2	0.3%	2
Haematocrit decreased	2	0.3%	2
Lymphocyte percentage decreased	2	0.3%	2

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/30OCT2019-[redacted]/8_T_AE_DOSE.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term among patients on FE 999049 assigned dose of 6-12 ug (ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 6-12 ug (N=639) n	(%)	E
Blood alkaline phosphatase increased	1	0.2%	1
Blood potassium decreased	1	0.2%	1
Blood potassium increased	1	0.2%	1
Heart rate increased	1	0.2%	1
Lymphocyte count abnormal	1	0.2%	1
Mean cell haemoglobin decreased	1	0.2%	1
Monocyte count abnormal	1	0.2%	1
Neutrophil count abnormal	1	0.2%	1
Neutrophil percentage increased	1	0.2%	1
White blood cell count abnormal	1	0.2%	1
Metabolism and nutrition disorders	1	0.2%	1
Decreased appetite	1	0.2%	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	21	3.3%	30
Back pain	10	1.6%	10
Musculoskeletal pain	4	0.6%	5
Ligament pain	3	0.5%	4
Myalgia	3	0.5%	3
Neck pain	3	0.5%	3
Muscle spasms	2	0.3%	2
Groin pain	1	0.2%	1
Muscle contracture	1	0.2%	1
Muscle fatigue	1	0.2%	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2	0.3%	2
Uterine leiomyoma	2	0.3%	2
Nervous system disorders	110	17.2%	158
Headache	95	14.9%	129
Dizziness	10	1.6%	10
Migraine	4	0.6%	5
Somnolence	4	0.6%	4
Disturbance in attention	2	0.3%	3
Hypoaesthesia	1	0.2%	1
Paraesthesia	1	0.2%	1
Retinal migraine	1	0.2%	1
Sciatica	1	0.2%	1
Syncope	1	0.2%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/30OCT2019-[redacted]/8_T_AE_DOSE.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term among patients on FE 999049 assigned dose of 6-12 ug (ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 6-12 ug (N=639) n	(%)	E
Tension headache	1	0.2%	1
Visual field defect	1	0.2%	1
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	99	15.5%	122
Vomiting in pregnancy	29	4.5%	35
Abortion spontaneous	25	3.9%	25
Biochemical pregnancy	25	3.9%	25
Haemorrhage in pregnancy	25	3.9%	27
Subchorionic haematoma	3	0.5%	3
Hyperemesis gravidarum	2	0.3%	2
Abortion threatened	1	0.2%	2
Ectopic pregnancy	1	0.2%	1
Retroplacental haematoma	1	0.2%	1
Subchorionic haemorrhage	1	0.2%	1
Psychiatric disorders	18	2.8%	23
Anxiety	7	1.1%	8
Mood swings	6	0.9%	6
Insomnia	3	0.5%	3
Abnormal dreams	2	0.3%	2
Depressed mood	2	0.3%	2
Affect lability	1	0.2%	1
Panic reaction	1	0.2%	1
Renal and urinary disorders	6	0.9%	6
Dysuria	2	0.3%	2
Bladder discomfort	1	0.2%	1
Micturition urgency	1	0.2%	1
Pollakiuria	1	0.2%	1
Renal pain	1	0.2%	1
Reproductive system and breast disorders	132	20.7%	207
Pelvic pain	45	7.0%	53
Pelvic discomfort	37	5.8%	45
Ovarian hyperstimulation syndrome	22	3.4%	22
Adnexa uteri pain	21	3.3%	28
Breast tenderness	9	1.4%	9
Dysmenorrhoea	9	1.4%	9
Vaginal haemorrhage	9	1.4%	11

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/30OCT2019-[redacted]/8_T_AE_DOSE.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term among patients on FE 999049 assigned dose of 6-12 ug (ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 6-12 ug (N=639) n	(%)	E
Breast pain	4	0.6%	4
Uterine haematoma	4	0.6%	4
Breast discomfort	2	0.3%	2
Ovarian cyst	2	0.3%	2
Premature ovulation	2	0.3%	2
Uterine polyp	2	0.3%	2
Vaginal discharge	2	0.3%	2
Adnexal torsion	1	0.2%	1
Breast inflammation	1	0.2%	1
Cervical polyp	1	0.2%	1
Dyspareunia	1	0.2%	1
Fibrocystic breast disease	1	0.2%	1
Galactorrhoea	1	0.2%	1
Menstrual discomfort	1	0.2%	1
Metrorrhagia	1	0.2%	1
Premenstrual pain	1	0.2%	1
Vulvovaginal discomfort	1	0.2%	1
Vulvovaginal pruritus	1	0.2%	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	23	3.6%	29
Oropharyngeal pain	9	1.4%	10
Catarrh	6	0.9%	7
Dyspnoea	5	0.8%	5
Cough	3	0.5%	3
Epistaxis	3	0.5%	3
Rhinalgia	1	0.2%	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	15	2.3%	17
Pruritus	4	0.6%	4
Dry skin	2	0.3%	2
Pruritus generalised	2	0.3%	2
Acne	1	0.2%	1
Eczema	1	0.2%	1
Erythema	1	0.2%	1
Rash	1	0.2%	2
Rash erythematous	1	0.2%	1
Rash papular	1	0.2%	1
Seborrhoea	1	0.2%	1
Urticaria	1	0.2%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/30OCT2019-[redacted]/8_T_AE_DOSE.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term among patients on FE 999049 assigned dose of 6-12 ug (ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 6-12 ug (N=639) n	(%)	E
Surgical and medical procedures	1	0.2%	1
Abortion induced	1	0.2%	1
Vascular disorders	5	0.8%	6
Hot flush	2	0.3%	2
Hypotension	2	0.3%	3
Intra-abdominal haematoma	1	0.2%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/30OCT2019-[redacted]/8_T_AE_DOSE.sas

表 2.7.4.7-8　有害事象の発現割合（本剤群 6～12 μg/日）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（安全性解析対象集団）

COS 2

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 6-12 ug (N=142) n	(%)	E
Any adverse events	71	50.0%	151
Endocrine disorders	1	0.7%	1
Hypothyroidism	1	0.7%	1
Gastrointestinal disorders	12	8.5%	18
Nausea	6	4.2%	6
Diarrhoea	3	2.1%	3
Constipation	2	1.4%	2
Abdominal pain lower	1	0.7%	1
Dyspepsia	1	0.7%	1
Flatulence	1	0.7%	1
Gastrointestinal pain	1	0.7%	1
Gastrooesophageal reflux disease	1	0.7%	1
Toothache	1	0.7%	1
Vomiting	1	0.7%	1
General disorders and administration site conditions	6	4.2%	7
Fatigue	2	1.4%	2
Injection site erythema	2	1.4%	2
Chest discomfort	1	0.7%	1
Injection site pruritus	1	0.7%	1
Pyrexia	1	0.7%	1
Immune system disorders	2	1.4%	3
Seasonal allergy	2	1.4%	3
Infections and infestations	5	3.5%	5
Bronchitis	1	0.7%	1
Influenza	1	0.7%	1
Respiratory tract infection	1	0.7%	1
Vulvovaginal candidiasis	1	0.7%	1
Vulvovaginal mycotic infection	1	0.7%	1
Injury, poisoning and procedural complications	19	13.4%	26
Procedural pain	9	6.3%	10
Post procedural discomfort	4	2.8%	4
Procedural nausea	4	2.8%	4
Procedural vomiting	3	2.1%	3

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/30OCT2019-[redacted]/8_T_AE_DOSE.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term among patients on FE 999049 assigned dose of 6-12 ug (ESTHER-2) - Safety Analysis Set

COS 2

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 6-12 ug (N=142) n	(%)	E
Drug dose omission	2	1.4%	2
Incorrect dose administered	2	1.4%	2
Contusion	1	0.7%	1
Investigations	6	4.2%	9
Neutrophil count increased	2	1.4%	2
Red blood cell count decreased	2	1.4%	2
Blood glucose increased	1	0.7%	1
Blood thyroid stimulating hormone increased	1	0.7%	1
Haematocrit decreased	1	0.7%	1
Haemoglobin decreased	1	0.7%	1
White blood cell count increased	1	0.7%	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	0.7%	1
Uterine leiomyoma	1	0.7%	1
Nervous system disorders	16	11.3%	24
Headache	12	8.5%	16
Dizziness	5	3.5%	5
Migraine	1	0.7%	1
Somnolence	1	0.7%	1
Syncope	1	0.7%	1
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	25	17.6%	25
Haemorrhage in pregnancy	8	5.6%	8
Biochemical pregnancy	6	4.2%	6
Abortion spontaneous	5	3.5%	5
Vomiting in pregnancy	3	2.1%	3
Vanishing twin syndrome	2	1.4%	2
Ectopic pregnancy	1	0.7%	1
Psychiatric disorders	1	0.7%	1
Anxiety	1	0.7%	1
Reproductive system and breast disorders	19	13.4%	23
Pelvic pain	6	4.2%	6
Pelvic discomfort	5	3.5%	5
Adnexa uteri pain	3	2.1%	3

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/30OCT2019-[redacted]/8_T_AE_DOSE.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term among patients on FE 999049 assigned dose of 6-12 ug (ESTHER-2) - Safety Analysis Set

COS 2

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 6-12 ug (N=142) n	(%)	E
Vaginal haemorrhage	3	2.1%	3
Dysmenorrhoea	2	1.4%	2
Ovarian enlargement	1	0.7%	1
Ovarian haematoma	1	0.7%	1
Ovarian hyperstimulation syndrome	1	0.7%	1
Uterine polyp	1	0.7%	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	1.4%	2
Cough	2	1.4%	2
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	1.4%	2
Rash	2	1.4%	2
Surgical and medical procedures	1	0.7%	1
Tooth extraction	1	0.7%	1
Vascular disorders	1	0.7%	3
Hot flush	1	0.7%	3

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/30OCT2019-[redacted]/8_T_AE_DOSE.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term among patients on FE 999049 assigned dose of 6-12 ug (ESTHER-2) - Safety Analysis Set

COS 3

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 6-12 ug (N=36) n	(%)	E
Any adverse events	20	55.6%	46
Gastrointestinal disorders	3	8.3%	5
Constipation	1	2.8%	1
Diarrhoea	1	2.8%	1
Nausea	1	2.8%	2
Vomiting	1	2.8%	1
General disorders and administration site conditions	2	5.6%	3
Injection site pain	1	2.8%	1
Injection site pruritus	1	2.8%	1
Malaise	1	2.8%	1
Infections and infestations	2	5.6%	2
Pharyngitis	1	2.8%	1
Upper respiratory tract infection	1	2.8%	1
Injury, poisoning and procedural complications	2	5.6%	2
Procedural pain	2	5.6%	2
Investigations	3	8.3%	6
Blood glucose increased	1	2.8%	1
Lymphocyte percentage decreased	1	2.8%	1
Neutrophil count increased	1	2.8%	1
Neutrophil percentage increased	1	2.8%	1
Progesterone increased	1	2.8%	1
White blood cell count increased	1	2.8%	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	2.8%	1
Back pain	1	2.8%	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	2.8%	1
Uterine leiomyoma	1	2.8%	1
Nervous system disorders	5	13.9%	7
Headache	5	13.9%	6

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/30OCT2019-[redacted]/8_T_AE_DOSE.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term among patients on FE 999049 assigned dose of 6-12 ug (ESTHER-2) - Safety Analysis Set

COS 3

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 6-12 ug (N=36) n	(%)	E
Dizziness	1	2.8%	1
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	8	22.2%	10
Biochemical pregnancy	5	13.9%	5
Abortion spontaneous	3	8.3%	3
Haemorrhage in pregnancy	1	2.8%	1
Vomiting in pregnancy	1	2.8%	1
Psychiatric disorders	1	2.8%	1
Insomnia	1	2.8%	1
Reproductive system and breast disorders	6	16.7%	6
Ovarian hyperstimulation syndrome	2	5.6%	2
Adnexa uteri pain	1	2.8%	1
Pelvic pain	1	2.8%	1
Uterine pain	1	2.8%	1
Vaginal haemorrhage	1	2.8%	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	2.8%	2
Cough	1	2.8%	1
Oropharyngeal pain	1	2.8%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/30OCT2019-[redacted]/8_T_AE_DOSE.sas

表 2.7.4.7-9　副作用の発現割合（COS 周期）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2（安全性解析対象集団）

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=1012 cycles)			GONAL-F (N=1015 cycles)		
	n	%	E	n	%	E
Any adverse drug reactions	135	13.3%	220	115	11.3%	210
Gastrointestinal disorders	25	2.5%	32	21	2.1%	26
Nausea	14	1.4%	15	13	1.3%	14
Diarrhoea	6	0.6%	6	3	0.3%	3
Abdominal distension	1	0.1%	1	3	0.3%	3
Constipation	3	0.3%	3	2	0.2%	2
Abdominal discomfort	2	0.2%	2	1	0.1%	1
Vomiting	2	0.2%	3	1	0.1%	1
Abdominal pain	1	0.1%	1	1	0.1%	1
Abdominal pain lower				1	0.1%	1
Flatulence	1	0.1%	1			
General disorders and administration site conditions	14	1.4%	14	10	1.0%	13
Fatigue	12	1.2%	12	10	1.0%	13
Chest discomfort	1	0.1%	1			
Chills	1	0.1%	1			
Injury, poisoning and procedural complications				1	0.1%	1
Post procedural discomfort				1	0.1%	1
Investigations				1	0.1%	1
Alanine aminotransferase increased				1	0.1%	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	0.1%	1			
Muscle spasms	1	0.1%	1			
Nervous system disorders	45	4.4%	56	42	4.1%	58
Headache	42	4.2%	50	36	3.5%	49
Dizziness	4	0.4%	4	3	0.3%	4
Dysgeusia				4	0.4%	5
Somnolence	2	0.2%	2			
Psychiatric disorders	5	0.5%	5			
Mood swings	4	0.4%	4			
Anxiety	1	0.1%	1			
Reproductive system and breast disorders	82	8.1%	104	86	8.5%	107
Ovarian hyperstimulation syndrome	23	2.3%	23	30	3.0%	30
Pelvic discomfort	29	2.9%	34	27	2.7%	30
Pelvic pain	16	1.6%	20	20	2.0%	24
Adnexa uteri pain	14	1.4%	15	10	1.0%	10
Breast pain	2	0.2%	2	3	0.3%	4
Breast tenderness	2	0.2%	2	1	0.1%	1
Vaginal haemorrhage	2	0.2%	2	2	0.2%	2

Incidence of treatment emergent adverse drug reactions by MedDRA system organ class and preferred term on cycle level(ESTHER-1/ESTHER-2) - Safety Analysis Set

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=1012 cycles)			GONAL-F (N=1015 cycles)		
	n	%	E	n	%	E
Breast discomfort	1	0.1%	1			
Endometrial atrophy				1	0.1%	1
Fibrocystic breast disease	1	0.1%	1			
Nipple pain	1	0.1%	1			
Ovarian cyst	1	0.1%	1	1	0.1%	2
Ovarian hyperfunction				1	0.1%	1
Uterine pain				1	0.1%	1
Uterine polyp	1	0.1%	1			
Vaginal discharge	1	0.1%	1	1	0.1%	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	0.1%	1			
Dyspnoea	1	0.1%	1			
Skin and subcutaneous tissue disorders	6	0.6%	7	2	0.2%	2
Acne	1	0.1%	1	1	0.1%	1
Pruritus	1	0.1%	1			
Pruritus generalised	1	0.1%	1			
Rash	1	0.1%	2	1	0.1%	1
Rash papular	1	0.1%	1			
Seborrhoea	1	0.1%	1			
Vascular disorders				2	0.2%	2
Flushing				2	0.2%	2

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/STAT/INTEXT/8_t_ae_cyc_ADR_14Y_ESTHER1-2_S.txt

表 2.7.4.7-10　副作用の発現割合（本剤群 6～12 μg/日）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

COS 1

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 6-12 ug (N=639) n	(%)	E
Any adverse drug reactions	108	16.9%	177
Gastrointestinal disorders	20	3.1%	26
Nausea	10	1.6%	10
Diarrhoea	6	0.9%	6
Constipation	3	0.5%	3
Abdominal discomfort	2	0.3%	2
Vomiting	2	0.3%	3
Abdominal distension	1	0.2%	1
Abdominal pain	1	0.2%	1
General disorders and administration site conditions	13	2.0%	13
Fatigue	12	1.9%	12
Chills	1	0.2%	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	0.2%	1
Muscle spasms	1	0.2%	1
Nervous system disorders	36	5.6%	45
Headache	34	5.3%	40
Dizziness	4	0.6%	4
Somnolence	1	0.2%	1
Psychiatric disorders	5	0.8%	5
Mood swings	4	0.6%	4
Anxiety	1	0.2%	1
Reproductive system and breast disorders	65	10.2%	80
Pelvic discomfort	24	3.8%	28
Ovarian hyperstimulation syndrome	19	3.0%	19
Pelvic pain	13	2.0%	16
Adnexa uteri pain	8	1.3%	8
Breast pain	2	0.3%	2
Breast tenderness	2	0.3%	2
Vaginal haemorrhage	2	0.3%	2
Fibrocystic breast disease	1	0.2%	1
Ovarian cyst	1	0.2%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/30OCT2019-[redacted]/8_T_AE_DOSE.sas

Incidence of treatment emergent adverse drug reactions by MedDRA system organ class and preferred term among patients on FE 999049 assigned dose of 6-12 ug (ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 6-12 ug (N=639) n	(%)	E
Vaginal discharge	1	0.2%	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	0.2%	1
Dyspnoea	1	0.2%	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	5	0.8%	6
Pruritus	1	0.2%	1
Pruritus generalised	1	0.2%	1
Rash	1	0.2%	2
Rash papular	1	0.2%	1
Seborrhoea	1	0.2%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/30OCT2019-[redacted]/8_T_AE_DOSE.sas

表 2.7.4.7-11 副作用の発現割合（本剤群 6～12 μg/日）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2（安全性解析対象集団）

COS 2

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 6-12 ug (N=142) n	(%)	E
Any adverse drug reactions	14	9.9%	19
Gastrointestinal disorders	3	2.1%	3
Nausea	2	1.4%	2
Flatulence	1	0.7%	1
General disorders and administration site conditions	1	0.7%	1
Chest discomfort	1	0.7%	1
Nervous system disorders	5	3.5%	5
Headache	4	2.8%	4
Somnolence	1	0.7%	1
Reproductive system and breast disorders	9	6.3%	10
Pelvic discomfort	5	3.5%	5
Pelvic pain	3	2.1%	3
Adnexa uteri pain	1	0.7%	1
Ovarian hyperstimulation syndrome	1	0.7%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/30OCT2019-[redacted]/8_T_AE_DOSE.sas

Incidence of treatment emergent adverse drug reactions by MedDRA system organ class and preferred term among patients on FE 999049 assigned dose of 6-12 ug (ESTHER-2) - Safety Analysis Set

COS 3

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 6-12 ug (N=36) n	(%)	E
Any adverse drug reactions	2	5.6%	2
Reproductive system and breast disorders	2	5.6%	2
Adnexa uteri pain	1	2.8%	1
Ovarian hyperstimulation syndrome	1	2.8%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/30OCT2019-[redacted]/8_T_AE_DOSE.sas

表 2.7.4.7-12　重篤な有害事象：海外第Ⅱ相試験 000009、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2（安全性解析対象集団）

000009

IMP dose	Subject ID	Race	Age	AE	Day of onset	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious or not	Action taken	Outcome
FE 999049 10.3ug	[redacted]	White	3[redacted]	Ectopic pregnancy	41	1	Not related	Severe	Yes	No change	Recovered

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/L8_SAE.sas

Safety Profiles of overseas IVF/ICI patients with treatment emergent serious adverse events (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2) - Safety Analysis Set

ESTHER 1, COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	AE	Day of onset	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious or not	Action taken	Outcome
FE 999049 6.33 ug	[redacted]	Asian	2[redacted]	Abdominal pain lower	44	7	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Adnexa uteri pain	64	1	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Ovarian hyperstimulation syndrome	15	28	Related	Severe	Yes	No change	Recovered
FE 999049 6.66 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Biochemical pregnancy	35	27	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Dyspnoea	12	2	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Musculoskeletal pain	12	2	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Post procedural haemorrhage	12	5	Not related	Moderate	Yes	No change	Recovered
FE 999049 7 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Ovarian hyperstimulation syndrome	15	5	Related	Moderate	Yes	No change	Recovered
				Pelvic pain	14	1	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Procedural pain	13	0	Not related	Mild	No	No change	Recovered
FE 999049 7.33 ug	[redacted]	White	2[redacted]	Abortion threatened	42	3	Not related	Mild	Yes	No change	Recovered
				Abortion threatened	49	43	Not related	Mild	No	No change	Recovered

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/L8_SAE.sas

Safety Profiles of overseas IVF/ICI patients with treatment emergent serious adverse events (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2) - Safety Analysis Set

ESTHER 1, COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	AE	Day of onset	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious or not	Action taken	Outcome
FE 999049 8 ug	[redacted]	White	2[redacted]	Adnexa uteri pain	4	2	Related	Mild	No	No change	Recovered
				Extra dose administered	9	1	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Haemorrhage in pregnancy	58	3	Not related	Mild	Yes	No change	Recovered
				Pelvic pain	13	1	Not related	Moderate	No	No change	Recovered
				Vomiting	13	1	Not related	Moderate	No	No change	Recovered
FE 999049 8.33 ug	[redacted]	White	2[redacted]	Abortion spontaneous	58	1	Not related	Mild	Yes	No change	Recovered
				Haemorrhage in pregnancy	39	7	Not related	Mild	Yes	No change	Recovered
FE 999049 9 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Post procedural haemorrhage	10	10	Not related	Moderate	Yes	No change	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Adnexal torsion	16	4	Not related	Severe	Yes	No change	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Affect lability	14	3	Not related	Mild	Yes	No change	Recovered
				Rhinitis	14	1	Not related	Mild	No	No change	Recovered
FE 999049 10.66 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Anxiety	2	1	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Anxiety	19		Not related	Mild	No	No change	Recovering

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/L8_SAE.sas

Safety Profiles of overseas IVF/ICI patients with treatment emergent serious adverse events (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2) - Safety Analysis Set

ESTHER 1, COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	AE	Day of onset	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious or not	Action taken	Outcome
FE 999049 10.66 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Back pain	2	1	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Breast tenderness	6	1	Related	Mild	No	No change	Recovered
				Colitis ulcerative	31		Not related	Moderate	Yes	No change	Recovered
				Headache	0	3	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Headache	4	1	Related	Mild	No	No change	Recovered
				Headache	26	1	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Myalgia	1	1	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Ovarian cyst	14	333	Related	Mild	No	No change	Recovered
				Pelvic pain	8	2	Related	Mild	No	No change	Recovered
				Procedural nausea	13	1	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Procedural pain	12	5	Not related	Mild	No	No change	Recovered
FE 999049 11 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Dyspnoea	18	5	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Ovarian hyperstimulation syndrome	22	32	Not related	Severe	Yes	No change	Recovered
				Rash erythematous	36	20	Not related	Severe	No	No change	Recovered
				Respiratory tract infection	42	8	Not related	Mild	No	No change	Recovered

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/L8_SAE.sas

Safety Profiles of overseas IVF/ICI patients with treatment emergent serious adverse events (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2) - Safety Analysis Set

ESTHER 1, COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	AE	Day of onset	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious or not	Action taken	Outcome
FE 999049 12 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Haemorrhage in pregnancy	89		Not related	Mild	Yes	No change	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Haemorrhage in pregnancy	54	8	Not related	Mild	Yes	No change	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Biochemical pregnancy	42	22	Not related	Mild	Yes	No change	Recovered
	[redacted]	White	2[redacted]	Abortion spontaneous	71	2	Not related	Mild	Yes	No change	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Abdominal pain	4	1	Not related	Moderate	No	No change	Recovered
				Blood glucose increased	91		Not related	Mild	No	No change	Not recovered
				Epistaxis	28	1	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Haemorrhage in pregnancy	67	6	Not related	Mild	Yes	No change	Recovered
				Headache	2	2	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Injection site pruritus	5	6	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Procedural pain	12	3	Not related	Moderate	No	No change	Recovered
				Red blood cell count decreased	91		Not related	Mild	No	No change	Not recovered
				Respiratory tract infection	22	18	Not related	Moderate	No	No change	Recovered
				Viral pharyngitis	1	4	Not related	Severe	No	No change	Recovered
				Vomiting in pregnancy	42		Not related	Mild	No	No change	Not recovered

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/L8_SAE.sas

Safety Profiles of overseas IVF/ICI patients with treatment emergent serious adverse events (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2) - Safety Analysis Set ESTHER 1, COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	AE	Day of onset	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious or not	Action taken	Outcome
GONAL-F 150 IU	[redacted]	White	3[redacted]	Arthralgia	51	0	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Diarrhoea	3	1	Related	Mild	No	No change	Recovered
				Disturbance in attention	0	16	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Non-cardiac chest pain	25	17	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Ovarian hyperstimulation syndrome	23	31	Related	Severe	Yes	No change	Recovered
				Procedural pain	37	7	Not related	Moderate	No	No change	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Ovarian hyperstimulation syndrome	19	57	Not related	Severe	Yes	No change	Recovered
	[redacted]	White	2[redacted]	Ovarian hyperstimulation syndrome	25	29	Not related	Severe	Yes	No change	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Cervix erythema	39		Not related	Mild	No	No change	Not recovered
				Drug hypersensitivity	22	2	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Post procedural infection	20	8	Not related	Mild	Yes	No change	Recovered
				Vulvovaginal erythema	39		Not related	Mild	No	No change	Not recovered
	[redacted]	White	2[redacted]	Ovarian hyperstimulation syndrome	18	10	Related	Moderate	Yes	No change	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Back pain	47	17	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Biochemical pregnancy	41	54	Not related	Mild	Yes	No change	Recovered

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/L8_SAE.sas

Safety Profiles of overseas IVF/ICI patients with treatment emergent serious adverse events (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2) - Safety Analysis Set

ESTHER 1, COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	AE	Day of onset	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious or not	Action taken	Outcome
GONAL-F 150 IU	[redacted]	White	3[redacted]	Biochemical pregnancy	50	5	Not related	Mild	Yes	No change	Recovered
				Drug hypersensitivity	26	3	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Ovarian hyperstimulation syndrome	23	32	Not related	Mild	Yes	No change	Recovered
	[redacted]	White	4[redacted]	Ovarian hyperstimulation syndrome	21	10	Related	Moderate	Yes	No change	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Haemorrhage in pregnancy	47	4	Not related	Mild	Yes	No change	Recovered
				Hyperemesis gravidarum	62	18	Not related	Mild	Yes	No change	Recovered
	[redacted]	White	2[redacted]	Abortion spontaneous	34	20	Not related	Mild	Yes	No change	Recovered

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/L8_SAE.sas

Safety Profiles of overseas IVF/ICI patients with treatment emergent serious adverse events (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2) - Safety Analysis Set

ESTHER 2, COS 2

IMP dose	Subject ID	Race	Age	AE	Day of onset	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious or not	Action taken	Outcome
FE 999049 4.66 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Abortion spontaneous	64	3	Not related	Mild	Yes	No change	Recovered
FE 999049 10.66 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Ectopic pregnancy	44	5	Not related	Severe	Yes	No change	Recovered
				Procedural pain	44	15	Not related	Moderate	No	No change	Recovered
FE 999049 15 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Blood glucose increased	91		Not related	Mild	No	No change	Not recovered
				Haemorrhage in pregnancy	65	3	Not related	Mild	Yes	No change	Recovered
				Pelvic pain	45	5	Not related	Severe	No	No change	Recovered
				Red blood cell count decreased	91		Not related	Mild	No	No change	Not recovered
				Vomiting in pregnancy	83	5	Not related	Moderate	Yes	No change	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Abortion spontaneous	62	3	Not related	Severe	No	No change	Recovered
				Muscle spasms	6	5	Not related	Moderate	No	No change	Recovered
				Nephrolithiasis	54	6	Not related	Severe	Yes	No change	Recovered
				Urinary tract infection	56	5	Not related	Moderate	No	No change	Recovered
GONAL-F 112.5 IU	[redacted]	White	3[redacted]	Ectopic pregnancy	38	4	Not related	Moderate	Yes	No change	Recovered
GONAL-F 150 IU	[redacted]	White	2[redacted]	Ovarian cyst	24	9	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Ovarian hyperstimulation syndrome	17	16	Related	Mild	Yes	No change	Recovered

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/L8_SAE.sas

Safety Profiles of overseas IVF/ICI patients with treatment emergent serious adverse events (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2) - Safety Analysis Set

ESTHER 2, COS 2

IMP dose	Subject ID	Race	Age	AE	Day of onset	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious or not	Action taken	Outcome
GONAL-F 150 IU	[redacted]	White	3[redacted]	Adnexa uteri pain	36	4	Not related	Moderate	No	No change	Recovered
				Ectopic pregnancy	40	9	Not related	Severe	Yes	No change	Recovered
				Gastrointestinal pain	36	0	Not related	Moderate	No	No change	Recovered
				Menorrhagia	36	0	Not related	Moderate	No	No change	Recovered
				Procedural pain	12	1	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Procedural pain	41	5	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Procedural pain	45		Not related	Mild	No	No change	Recovering
				Procedural site reaction	45		Not related	Mild	No	No change	Recovering
	[redacted]	White	2[redacted]	Basophil percentage increased	97		Not related	Mild	No	No change	Not recovered
				Haemorrhage in pregnancy	87	4	Not related	Mild	Yes	No change	Recovered
				Haemorrhage in pregnancy	95	0	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Headache	88	0	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Incorrect dose administered	8	2	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Vaginal haemorrhage	24	4	Not related	Mild	No	No change	Recovered
				Vomiting in pregnancy	37	47	Not related	Mild	No	No change	Recovered

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/L8_SAE.sas

Safety Profiles of overseas IVF/ICI patients with treatment emergent serious adverse events (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2) - Safety Analysis Set

ESTHER 2, COS 2

IMP dose	Subject ID	Race	Age	AE	Day of onset	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious or not	Action taken	Outcome
GONAL-F 150 IU	[redacted]	White	2[redacted]	Vomiting in pregnancy	46	38	Not related	Mild	No	No change	Recovered

Safety Profiles of overseas IVF/ICI patients with treatment emergent serious adverse events (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2) - Safety Analysis Set

ESTHER 2, COS 3

IMP dose	Subject ID	Race	Age	AE	Day of onset	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious or not	Action taken	Outcome
GONAL-F 187.5 IU	[redacted]	White	2[redacted]	Ovarian hyperstimulation syndrome	22	60	Not related	Moderate	Yes	No change	Recovered
				Procedural pain	11	4	Not related	Moderate	No	No change	Recovered

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/L8_SAE.sas

表 2.7.4.7-13　早期妊娠損失の発現割合（COS 周期及び凍結胚移植周期）：海外第Ⅱ相試験 000009（安全性解析対象集団）

Early pregnancy loss - subjects with positive beta-hCG - Fresh cycle (000009)

Fresh cycle

	FE 999049 (N=100)		GONAL-F (N=23)	
Beta-hCG to clinical pregnancy, n (%)				
No loss	79	79.0%	22	95.7%
Loss	21	21.0%	1	4.3%
All	100	100.0%	23	100.0%
Clinical pegnancy to ongoing pregnancy, n (%)				
No loss	78	98.7%	20	90.9%
Loss	1	1.3%	2	9.1%
All	79	100.0%	22	100.0%
Beta-hCG to ongoing pregnancy, n (%)				
No loss	78	78.0%	20	87.0%
Loss	22	22.0%	3	13.0%
All	100	100.0%	23	100.0%

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation

FE999049/ART/000273/Report/15NOV2019-[redacted]/T_274_PGLOSS_09.sas

Early pregnancy loss - subjects with positive beta-hCG - All frozen cycles (000009)

All frozen cycles

	FE 999049 (N=25)		GONAL-F (N=3)	
Beta-hCG to clinical pregnancy, n (%)				
No loss	16	64.0%	2	66.7%
Loss	9	36.0%	1	33.3%
All	25	100.0%	3	100.0%
Clinical pegnancy to ongoing pregnancy, n (%)				
No loss	16	100.0%	2	100.0%
All	16	100.0%	2	100.0%
Beta-hCG to ongoing pregnancy, n (%)				
No loss	16	64.0%	2	66.7%
Loss	9	36.0%	1	33.3%
All	25	100.0%	3	100.0%

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation

FE999049/ART/000273/Report/15NOV2019-[redacted]/T_274_PGLOSS_09.sas

表 2.7.4.7-14　有害事象の概要（本剤の個別化用量を 6 μg/日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)			FOLLISTIM (N=22)		
	n	(%)	E	n	(%)	E
Adverse events	3	(15.0)	8	17	(77.3)	27
Severe adverse events	0			0		
Adverse drug reactions	1	(5.0)	1	13	(59.1)	14
Adverse events leading to discontinuation	0			10	(45.5)	10
Serious adverse events	0			1	(4.5)	1
Adverse events leading to death	0			0		

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/18NOV2019-[redacted]/T_SUM1.sas

表 2.7.4.7-15　有害事象の発現割合（本剤の個別化用量を 6 μg/日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）

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=20) n	(%)	E	FOLLISTIM (N=22) n	(%)	E
Any adverse events	3	(15.0)	8	17	(77.3)	27
General disorders and administration site conditions	2	(10.0)	3	1	(4.5)	1
Injection site erythema	2	(10.0)	2	1	(4.5)	1
Injection site swelling	1	(5.0)	1			
Infections and infestations				2	(9.1)	2
Pharyngitis				1	(4.5)	1
Viral upper respiratory tract infection				1	(4.5)	1
Injury, poisoning and procedural complications	1	(5.0)	2	1	(4.5)	1
Post procedural discomfort	1	(5.0)	1			
Procedural pain	1	(5.0)	1	1	(4.5)	1
Investigations				1	(4.5)	1
Oestradiol increased				1	(4.5)	1
Nervous system disorders				3	(13.6)	3
Headache				2	(9.1)	2
Loss of consciousness				1	(4.5)	1
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions				1	(4.5)	1
Abortion spontaneous				1	(4.5)	1
Reproductive system and breast disorders	2	(10.0)	3	16	(72.7)	18
Ovarian hyperstimulation syndrome				13	(59.1)	13
Ovarian enlargement	1	(5.0)	1	2	(9.1)	2
Haemorrhagic ovarian cyst	1	(5.0)	1			
Ovarian cyst	1	(5.0)	1	1	(4.5)	1
Pelvic pain				1	(4.5)	1
Polycystic ovaries				1	(4.5)	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA 20.0

FE999049/ART/000273/Report/18NOV2019-[redacted]/T_SUM1.sas

表 2.7.4.7-16 副作用の発現割合（本剤の個別化用量を 6 μg/日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）

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=20) n	(%)	E	FOLLISTIM (N=22) n	(%)	E
Any adverse drug reactions	1	(5.0)	1	13	(59.1)	14
Investigations				1	(4.5)	1
Oestradiol increased				1	(4.5)	1
Reproductive system and breast disorders	1	(5.0)	1	13	(59.1)	13
Ovarian hyperstimulation syndrome				12	(54.5)	12
Ovarian enlargement	1	(5.0)	1	1	(4.5)	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA 20.0

FE999049/ART/000273/Report/18NOV2019-[redacted]/T_SUM1.sas

表 2.7.4.7-17　重篤な有害事象の発現割合（本剤の個別化用量を 6 µg/日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）

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=20) n	(%)	E	FOLLISTIM (N=22) n	(%)	E
Any serious adverse events				1	(4.5)	1
Reproductive system and breast disorders				1	(4.5)	1
Ovarian hyperstimulation syndrome				1	(4.5)	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA 20.0

FE999049/ART/000273/Report/18NOV2019-[redacted]/T_SUM1.sas

表 2.7.4.7-18　中止に至った有害事象の発現割合（本剤の個別化用量を 6 μg/日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）

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=20) n	(%)	E	FOLLISTIM (N=22) n	(%)	E
Any adverse events leading to discontinuation				10	(45.5)	10
Reproductive system and breast disorders				10	(45.5)	10
Ovarian hyperstimulation syndrome				10	(45.5)	10

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations
MedDRA 20.0

FE999049/ART/000273/Report/18NOV2019-[redacted]/T_SUM1.sas

表 2.7.4.7-19　早期発症型卵巣過剰刺激症候群（本剤の個別化用量を 6 μg/日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)		FOLLISTIM (N=22)	
	n	(%)	n	(%)
Early OHSS (any grade)				
Yes			12	(54.5)
No	20	(100.0)	10	(45.5)
Early OHSS (moderate/severe)				
Yes			7	(31.8)
No	20	(100.0)	15	(68.2)
Early OHSS (any grade) and/or preventive interventions				
Yes			15	(68.2)
No	20	(100.0)	7	(31.8)
Early OHSS (any grade) and preventive interventions				
Yes			2	(9.1)
No	20	(100.0)	20	(90.9)
Early OHSS (moderate/severe) and/or preventive interventions				
Yes			12	(54.5)
No	20	(100.0)	10	(45.5)
Early OHSS (moderate/severe) and preventive interventions				
No	20	(100.0)	22	(100.0)

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation

FE999049/ART/000273/Report/15NOV2019-[redacted]/T_SUM.sas

表 2.7.4.7-20　晩期発症型卵巣過剰刺激症候群（本剤の個別化用量を 6 μg/日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)		FOLLISTIM (N=22)	
	n	(%)	n	(%)
Late OHSS (any grade)				
Yes			1	(4.5)
No	20	(100.0)	21	(95.5)
Late OHSS (moderate/severe)				
Yes			1	(4.5)
No	20	(100.0)	21	(95.5)

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation

FE999049/ART/000273/Report/15NOV2019-[redacted]/T_SUM.sas

表 2.7.4.7-21　卵巣過剰刺激症候群及び予防的介入（本剤の個別化用量を 6 μg/日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)		FOLLISTIM (N=22)	
	n	(%)	n	(%)
OHSS (any grade)				
Yes			13	(59.1)
No	20	(100.0)	9	(40.9)
OHSS (moderate/severe)				
Yes			8	(36.4)
No	20	(100.0)	14	(63.6)
OHSS (any grade) and/or preventive interventions				
Yes			16	(72.7)
No	20	(100.0)	6	(27.3)
OHSS (moderate/severe) and/or preventive interventions				
Yes			13	(59.1)
No	20	(100.0)	9	(40.9)

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation

FE999049/ART/000273/Report/15NOV2019-[redacted]/T_SUM.sas

表 2.7.4.7-22　多胎妊娠（凍結胚移植周期）：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2（安全性解析対象集団）

Cryopreserved Cycles – multiple pregnancies - ongoing pregnancy for ESTHER

	FE 999049 (N=222)		GONAL-F (N=219)	
Ongoing pregnancy, n (%)				
Single transfer				
Positive	57	28.6%	59	27.4%
Negative	142	71.4%	156	72.6%
Double transfer				
Positive	53	41.1%	53	40.8%
Negative	76	58.9%	77	59.2%
Number of intrauterine viable fetuses, n (%)				
Single transfer				
1	56	98.2%	59	100.0%
2	1	1.8%	0	
Double transfer				
1	37	69.8%	33	62.3%
2	16	30.2%	20	37.7%

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/STAT/INTEXT/t_274_esther_cryo_numivf_M_CRYO.txt

表 2.7.4.7-23 重篤な有害事象（COS 周期の胎児／新生児）：海外第Ⅱ相試験 000009、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2（安全性解析対象集団）

All fetus/neonates SAEs – Trial 000009 - fresh cycles

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 5.2 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	33w+5d	19[redacted]	Neonatal respiratory distress syndrome	5			Not related	NA	Recovered
FE 999049 6.9 ug	[redacted]	White	2[redacted]	Neonate 1	26w+1d	8[redacted]	Premature baby	111			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	39w+1d	33[redacted]	Congenital cystic lung		Congenital cystic lung	Major	Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	39w+2d	30[redacted]	Sepsis neonatal	21			Not related	NA	Recovered
							Bronchopneumonia	21			Not related	NA	Recovered
FE 999049 12.1 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	35w+5d	23[redacted]	Neonatal respiratory distress syndrome	6			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	38w+3d	31[redacted]	Wheezing	1			Not related	NA	Recovered

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles

COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 5.33 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	38w+5d	25[redacted]	Bacterial pyelonephritis	44			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles

COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 6 ug	[redacted]	White	2[redacted]	Neonate 1	38w+1d	30[redacted]	Developmental hip dysplasia		Other congenital deformities of hip	Minor	Not related	NA	Recovering
							Intracranial haematoma	35			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles

COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 6.33 ug	[redacted]	Asian	2[redacted]	Neonate 1	39w+3d	31[redacted]	Ankyloglossia congenital	26	Ankyloglossia	Minor	Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles

COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 6.66 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Fetus 1			Foetal growth restriction	1			Not related	NA	Fatal
				Fetus 2			Placental transfusion syndrome	1			Not related	NA	Fatal

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles

COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 7 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	40w+2d	32[redacted]	Dehydration	4			Not related	NA	Recovered
							Hyperbilirubinaemia neonatal	4			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	33w+3d	22[redacted]	Premature baby	9			Not related	NA	Recovered
							Respiratory disorder neonatal	9			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles

COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 7.33 ug	[redacted]	White	2[redacted]	Neonate 1	24w+2d	6[redacted]	Neonatal pneumonia	23			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	100			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles

COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 7.66 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	39w+3d	32[redacted]	Adactyly		Congenital abscence of hand and fingers	Major	Not related	NA	Not recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles

COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 8 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	40w+6d	33[redacted]	Single umbilical artery	156	Congenital absence and hypoplasia of umbilical artery	Minor	Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles

COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 8.66 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	34w+4d	12[redacted]	Premature baby	63			Not related	NA	Recovered
							Small for dates baby	28			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles

COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 9.33 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Fetus 1			Trisomy 21	8	Down syndrome, unspecified	Major	Not related	NA	Fatal

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles

COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 9.66 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	35w+4d	17[redacted]	Low birth weight baby	16			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles

COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 10 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	38w+5d	32[redacted]	Urethral valves	104	Congenital posterior urethral valves	Major	Not related	NA	Recovered
							Urinary tract infection neonatal	15			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles

COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 11.66 ug	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	40w+5d	[redacted]	Patent ductus arteriosus		Patent ductus arteriosus	Minor	Not related	NA	Not recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles

COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 12 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	38w+1d	36[redacted]	Respiratory syncytial virus infection	11			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	27w+5d	6[redacted]	Congenital hydronephrosis		Congenital hydronephrosis	Minor	Not related	NA	Not recovered
							Neonatal hyponatraemia				Not related	NA	Recovered
							Neonatal respiratory distress syndrome	75			Not related	NA	Recovered
							Patent ductus arteriosus	3	Patent ductus arteriosus	Minor	Not related	NA	Recovered
							Premature baby	95			Not related	NA	Recovered
							Sepsis neonatal	8			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	Native Hawaiian or other Pacific Islander	3[redacted]	Neonate 1	36w+3d	25[redacted]	Congenital umbilical hernia	350	Umbilical hernia NOS	Minor	Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	33w+3d	23[redacted]	Congenital umbilical hernia	243	Umbilical hernia NOS	Minor	Not related	NA	Recovered
							Hyperbilirubinaemia neonatal	2			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	32			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles

COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 12 ug	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 2	33w+3d	[redacted]	Apnoea neonatal				Not related	NA	Recovered
							Bradycardia neonatal				Not related	NA	Recovered
							Hyperbilirubinaemia neonatal	2			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	32			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	[redacted]	Fetus 1			Congenital anomaly	1	Congenital anomaly NOS	Major	Not related	NA	Fatal
	[redacted]	White	[redacted]	Fetus 1			Trisomy 13	5	Patau Syndrome, unspecified	Major	Not related	NA	Fatal
	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	34w+3d	[redacted]	Patent ductus arteriosus	79	Patent ductus arteriosus	Major	Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	31w+5d	[redacted]	Jaundice neonatal	1			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	23			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	40w+2d	[redacted]	Neonatal infection	7			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	38w+0d	[redacted]	Cyanosis central	1			Not related	NA	Recovered
							Haemorrhage intracranial	22			Not related	NA	Recovered
							Neonatal asphyxia	1			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles

COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 12 ug	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	38w+0d	[redacted]	Respiratory disorder neonatal	1			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	33w+4d	[redacted]	Respiratory disorder neonatal	15			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles

COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	39w+6d	38[redacted]	Congenital pneumonia	9			Not related	NA	Recovered
GONAL-F 150 IU	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	38w+5d	36[redacted]	Cryptorchism		Undescended testicle, bilateral	Major	Not related	NA	Not recovered
							Respiratory syncytial virus bronchitis	3			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	41w+0d	37[redacted]	Tremor neonatal	7			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	Asian	3[redacted]	Neonate 1	33w+5d	16[redacted]	Hyperbilirubinaemia neonatal	6			Not related	NA	Recovered
							Neonatal tachypnoea	1			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	21			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	36w+0d	40[redacted]	Beckwith-Wiedemann syndrome		Congenital malformation syndromes involving early overgrowth	Major	Not related	NA	Not recovered
							Congenital pyelocaliectasis	198	Congenital hydronephrosis	Major	Not related	NA	Recovered
							Respiratory disorder neonatal	5			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles

COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F 150 IU	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	29w+6d	[redacted]	Premature baby	44			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	[redacted]	Fetus 1			Stillbirth	1			Not related	NA	Fatal
				Neonate 2	27w+1d	[redacted]	Premature baby	13			Not related	NA	Fatal
	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	41w+1d	[redacted]	Congenital aortic anomaly		Aberrant subclavian artery	Minor	Not related	NA	Not recovered
	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	24w+1d	[redacted]	Premature baby	5			Not related	NA	Fatal
				Neonate 2	24w+1d	[redacted]	Premature baby	15			Not related	NA	Fatal
	[redacted]	White	[redacted]	Fetus 1			Umbilical cord thrombosis	1			Not related	NA	Fatal
	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	35w+4d	[redacted]	Premature baby	20			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	36w+3d	[redacted]	Low birth weight baby	9			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	[redacted]	Fetus 2			Brain malformation	10	Congenital malformation of brain, unspecified	Major	Not related	NA	Fatal

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles

COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F 150 IU	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	34w+6d	[redacted]	Small for dates baby	12			Not related	NA	Recovered
				Neonate 2	34w+6d	[redacted]	Small for dates baby	12			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	35w+1d	[redacted]	Atrial septal defect		Atrial septal defect	Minor	Not related	NA	Recovering
							Jaundice neonatal	9			Not related	NA	Recovered
							Neonatal tachypnoea	2			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	9			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	[redacted]	Fetus 1			Anencephaly	4	Anencephaly	Major	Not related	NA	Fatal
	[redacted]	White	[redacted]	Fetus 1			Stillbirth	1			Not related	NA	Fatal
	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	38w+1d	[redacted]	Urethral valves	59	Congenital posterior urethral valves	Major	Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 2	33w+5d	[redacted]	Jaundice neonatal	2			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	20			Not related	NA	Recovered
							Scaphocephaly		Dolichocephaly	Minor	Not related	NA	Not recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F 150 IU	[redacted]	White	3	Neonate 1	38w+1d	31[redacted]	Congenital hydronephrosis		Congenital hydronephrosis	Minor	Not related	NA	Recovering
	[redacted]	White	2	Neonate 1	40w+0d	34[redacted]	Jaundice neonatal	8			Not related	NA	Recovered
							Sepsis neonatal	8			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	2	Neonate 1	40w+2d	42[redacted]	Neonatal alloimmune thrombocytopenia	15			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3	Fetus 1			Trisomy 18	23	Edwards syndrome, unspecified	Major	Not related	NA	Fatal
	[redacted]	White	3	Neonate 1	39w+1d	33[redacted]	Bacterial pyelonephritis	11			Not related	NA	Recovered
							Meningitis neonatal	11			Not related	NA	Recovered
							Sepsis neonatal	11			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	2	Neonate 1	38w+1d	29[redacted]	Urinary tract infection neonatal	10			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3	Neonate 1	36w+2d	17[redacted]	Low birth weight baby	11			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3	Neonate 1	33w+1d	19[redacted]	Low birth weight baby	26			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 1

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F 150 IU	[redacted]	Black or African American	3[redacted]	Neonate 1	39w+3d	27[redacted]	Hypoglycaemia neonatal	3			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	35w+6d	20[redacted]	Low birth weight baby	8			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 2

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 8 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	39w+5d	42[redacted]	Naevus flammeus		Congenital non-neoplastic naevus	Minor	Not related	NA	Recovering

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 2

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 8.33 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	34w+0d	21[redacted]	Premature baby	16			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 2

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 9.66 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	36w+5d	33[redacted]	Jaundice neonatal	3			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 2

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 11.33 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	38w+4d	30[redacted]	Neonatal infective mastitis	3			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 2

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 12 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	39w+3d	26[redacted]	Cleft palate		Cleft palate, unspecified	Major	Not related	NA	Not recovered
	[redacted]	White	4[redacted]	Neonate 1	31w+0d	11[redacted]	Atrial septal defect		Atrial septal defect	Minor	Not related	NA	Recovering
							Neonatal respiratory distress syndrome	33			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	55			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	38w+1d	32[redacted]	Neonatal asphyxia	2			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	39w+4d	32[redacted]	Hypoproteinaemia	1			Not related	NA	Recovered
							Mitral valve incompetence		Mitral insufficiency	Minor	Not related	NA	Not recovered
							Transposition of the great vessels		Discordant ventriculoarterial connection	Major	Not related	NA	Not recovered
							Tricuspid valve incompetence		Tricuspidal insufficency	Minor	Not related	NA	Not recovered
							Ventricular septal defect		Ventricular septal defect	Major	Not related	NA	Not recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 2

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 12.66 ug	[redacted]	White	2	Neonate 1	41w+2d	49[redacted]	Congenital pneumonia	11			Not related	NA	Recovered
							Neonatal asphyxia	11			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 2

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 15 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	38w+1d	26[redacted]	Congenital torticollis		Congenital deformity of sternocleidomastoid muscle	Minor	Not related	NA	Recovering
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	38w+4d	24[redacted]	Low birth weight baby	35			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	34w+5d	23[redacted]	Atrial septal defect	96	Atrial septal defect	Minor	Not related	NA	Recovered
							Neonatal asphyxia	15			Not related	NA	Recovered
				Neonate 2	34w+5d	21[redacted]	Premature baby	2			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 2

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 18 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	41w+4d	34[redacted]	Ankyloglossia congenital	14	Ankyloglossia	Minor	Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 2

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F 75 IU	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	38w+2d	[redacted]	Jaundice neonatal	3			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	39w+3d	[redacted]	Jaundice neonatal	2			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	37w+5d	[redacted]	Anaemia neonatal	8			Not related	NA	Recovered
							Hypocalcaemia	8			Not related	NA	Recovered
							Jaundice neonatal	8			Not related	NA	Recovered
							Vertical infection transmission	8			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	34w+4d	[redacted]	Cleft palate	434	Cleft palate, unspecified	Major	Not related	NA	Recovered
							Premature baby	18			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 2

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F 112.5 IU	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	37w+4d	28[redacted]	Pulmonary malformation		Other congenital malformations of lung	Minor	Not related	NA	Not recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 2

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F 150 IU	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	34w+6d	[redacted]	Neonatal respiratory distress syndrome	17			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	17			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	37w+6d	[redacted]	Low birth weight baby	6			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	[redacted]	Neonate 1	40w+6d	[redacted]	Hypernatraemia	4			Not related	NA	Recovered
							Weight decrease neonatal	4			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 2

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F 187.5 IU	[redacted]	White	4	Neonate 1	33w+0d	18[redacted]	Jaundice neonatal	3			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	21			Not related	NA	Recovered
							Respiratory disorder neonatal	2			Not related	NA	Recovered
							Small for dates baby	21			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3	Neonate 1	38w+4d	27[redacted]	Ankyloglossia congenital	12	Ankyloglossia	Minor	Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3	Neonate 1	37w+1d	18[redacted]	Low birth weight baby	4			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	Asian	3	Neonate 1	39w+3d	32[redacted]	Bicuspid aortic valve		Congenital insufficiency of aortic valve	Major	Not related	NA	Recovering
							Coarctation of the aorta	2	Coarctation of aorta	Major	Not related	NA	Recovered
							Ventricular septal defect		Ventricular septal defect	Major	Not related	NA	Recovering
	[redacted]	White	3	Neonate 1	40w+0d	28[redacted]	Pelvic kidney	183	Ectopic kidney	Major	Not related	NA	Recovered
							Single umbilical artery	140	Congenital absence and hypoplasia of umbilical artery	Minor	Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 2

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F 187.5 IU	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	37w+5d	29[redacted]	Jaundice neonatal	3			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Fetus 1			Univentricular heart	14	Other congenital malformations of cardiac chambers and connections	Major	Not related	NA	Fatal

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 2

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F 225 IU	[redacted]	White	4[redacted]	Neonate 1	41w+3d	36[redacted]	Hyperbilirubinaemia neonatal	3			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 3

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 8.33 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 2	36w+4d	28[redacted]	Respiratory disorder neonatal	2			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	2[redacted]	Neonate 2	36w+2d	18[redacted]	Low birth weight baby	13			Not related	NA	Recovered
				Neonate 1	36w+2d	20[redacted]	Low birth weight baby	13			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 3

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 8.66 ug	[redacted]	Asian	3[redacted]	Neonate 1	29w+3d	8[redacted]	Apnoea neonatal	23			Not related	NA	Recovered
							Cryptorchism	21	Undescended testicle, unspecified	Minor	Not related	NA	Recovered
							Jaundice neonatal				Not related	NA	Recovered
							Neonatal hyponatraemia				Not related	NA	Recovered
							Neonatal respiratory distress syndrome	23			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	61			Not related	NA	Recovered
							Pulmonary artery stenosis congenital		Stenosis of pulmonary artery	Minor	Not related	NA	Recovered
				Neonate 2	29w+3d	12[redacted]	Apnoea neonatal	35			Not related	NA	Recovered
							Cryptorchism	21	Undescended testicle, bilateral	Minor	Not related	NA	Recovered
							Jaundice neonatal				Not related	NA	Recovered
							Neonatal hyponatraemia				Not related	NA	Recovered
							Neonatal respiratory distress syndrome	21			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 3

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 8.66 ug	[redacted]	Asian	3[redacted]	Neonate 2	29w+3d	12[redacted]	Premature baby	58			Not related	NA	Recovered
							Sepsis neonatal	6			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 3

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 12 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	30w+2d	9[redacted]	Anaemia neonatal	39			Not related	NA	Recovered
							Apnoea neonatal	49			Not related	NA	Recovered
							Atrial septal defect	174	Atrial septal defect	Minor	Not related	NA	Recovered
							Hypoglycaemia neonatal	4			Not related	NA	Recovered
							Jaundice neonatal	49			Not related	NA	Recovered
							Low birth weight baby	49			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	49			Not related	NA	Recovered
							Respiratory disorder neonatal	49			Not related	NA	Recovered
				Neonate 2	30w+2d	11[redacted]	Anaemia neonatal	53			Not related	NA	Recovered
							Apnoea neonatal	56			Not related	NA	Recovered
							Atrial septal defect	174	Atrial septal defect	Minor	Not related	NA	Recovered
							Bradycardia neonatal	56			Not related	NA	Recovered
							Cryptorchism	174	Undescended testicle, unilateral	Minor	Not related	NA	Recovered
							Hypoglycaemia neonatal	4			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 3

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 12 ug	[redacted]	White	3	Neonate 2	30w+2d	11[redacted]	Jaundice neonatal	56			Not related	NA	Recovered
							Low birth weight baby	56			Not related	NA	Recovered
							Neonatal respiratory distress syndrome	56			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	56			Not related	NA	Recovered
							Sepsis neonatal	56			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 3

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 13.66 ug	[redacted]	White	3	Neonate 1	35w+0d	20[redacted]	Bradycardia neonatal	18			Not related	NA	Recovered
				Neonate 2	35w+0d	24[redacted]	Premature baby	3			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 3

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049 15 ug	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	41w+1d	30[redacted]	Dehydration	3			Not related	NA	Recovered
							Fever neonatal	3			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 3

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F 112.5 IU	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 2	36w+5d	27[redacted]	Atrial septal defect		Atrial septal defect	Major	Not related	NA	Not recovered
							Jaundice neonatal	9			Not related	NA	Recovered
							Ventricular septal defect		Ventricular septal defect	Major	Not related	NA	Not recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 3

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F 150 IU	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 2	36w+1d	17[redacted]	Foetal growth restriction	10			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	39w+0d	27[redacted]	Neonatal infection	3			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after controlled ovarian stimulation cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER-1/ESTHER-2 fresh cycles
COS 3

IMP dose	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F 187.5 IU	[redacted]	White	2[redacted]	Neonate 1	31w+4d	15[redacted]	Anaemia neonatal	60			Not related	NA	Recovered
							Neonatal hyponatraemia	60			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	32			Not related	NA	Recovered
							Staphylococcal abscess	22			Not related	NA	Recovered
				Neonate 2	31w+4d	17[redacted]	Anaemia neonatal	32			Not related	NA	Recovered
							C-reactive protein increased	7			Not related	NA	Recovered
							Neonatal respiratory distress syndrome	8			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	32			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

表 2.7.4.7-24　重篤な有害事象（凍結胚移植周期：胎児／新生児）：海外第Ⅱ相試験 000009、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2（安全性解析対象集団）

All fetus/neonates SAEs –Trial 000009 - Cryopreserved cycles

No records match the specified criteria

FE999049/ART/000273/Report/30OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

All fetus/neonates SAEs - ESTHER cryopreserved cycles

Cryopreserved cycle 1

Actual Treatment	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049	[redacted]	White	3	Neonate 1	34w+1d	20[redacted]	Premature baby	21			Not related	NA	Recovered
							Respiratory disorder neonatal	1			Not related	NA	Recovered
							Sepsis neonatal	3			Not related	NA	Recovered
				Neonate 2	34w+1d	22[redacted]	Patent ductus arteriosus	84	Patent ductus arteriosus	Minor	Not related	NA	Recovered
							Premature baby	21			Not related	NA	Recovered
							Respiratory disorder neonatal				Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3	Neonate 1	39w+0d	28[redacted]	Pyelocaliectasis	134	Congenital hydronephrosis	Minor	Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	2	Neonate 1	36w+5d	30[redacted]	Pneumothorax	6			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	12			Not related	NA	Recovered
				Neonate 2	36w+5d	29[redacted]	Premature baby	9			Not related	NA	Recovered
							Transient tachypnoea of the newborn	2			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3	Neonate 1	41w+0d	37[redacted]	Bradycardia neonatal	1			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after cryopreserved cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER cryopreserved cycles

Cryopreserved cycle 1

Actual Treatment	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049	[redacted]	White	3	Neonate 1	41w+0d	37[redacted]	Medical observation	3			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3	Neonate 1	41w+3d	33[redacted]	Polydactyly	260	Accessory finger(s)	Major	Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3	Fetus 1			Trisomy 13	8	Patau Syndrome, unspecified	Major	Not related	NA	Fatal
	[redacted]	White	3	Neonate 2	36w+0d	19[redacted]	Low birth weight baby	4			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	8			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	2	Neonate 1	36w+2d	17[redacted]	Low birth weight baby	14			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	14			Not related	NA	Recovered
				Neonate 2	36w+2d	18[redacted]	Low birth weight baby	14			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	14			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	2	Neonate 1	36w+3d	20[redacted]	Atrial septal defect	66	Atrial septal defect	Minor	Not related	NA	Recovered
							Hypoglycaemia neonatal	4			Not related	NA	Recovered
							Jaundice neonatal	12			Not related	NA	Recovered
							Low birth weight baby	12			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after cryopreserved cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER cryopreserved cycles

Cryopreserved cycle 1

Actual Treatment	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049	[redacted]	White	2	Neonate 1	36w+3d	20[redacted]	Metabolic acidosis	53			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	12			Not related	NA	Recovered
				Neonate 2	36w+3d	24[redacted]	Jaundice neonatal	4			Not related	NA	Recovered
							Low birth weight baby	4			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	4			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	2	Neonate 2	38w+1d	29[redacted]	Anaemia neonatal	8			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3	Neonate 1	39w+6d	34[redacted]	Hypoglycaemia neonatal	3			Not related	NA	Recovered
							Meconium aspiration syndrome	3			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	2	Neonate 1	40w+1d	28[redacted]	Congenital central nervous system anomaly		Congenital malformation of corpus callosum	Minor	Not related	NA	Not recovered
	[redacted]	White	2	Neonate 1	32w+5d	16[redacted]	Jaundice neonatal	11			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	11			Not related	NA	Recovered
							Respiratory disorder neonatal	11			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after cryopreserved cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER cryopreserved cycles

Cryopreserved cycle 1

Actual Treatment	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049	[redacted]	White	2	Neonate 2	32w+5d	18[redacted]	Jaundice neonatal	2			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	11			Not related	NA	Recovered
							Respiratory disorder neonatal	11			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3	Neonate 1	41w+1d	41[redacted]	Pneumonia respiratory syncytial viral	17			Not related	NA	Recovered
							Staphylococcal skin infection	22			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3	Neonate 1	36w+5d	28[redacted]	Selective eating disorder	15			Not related	NA	Recovered
				Neonate 2	36w+5d	27[redacted]	Selective eating disorder	15			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	2	Neonate 1	30w+0d	17[redacted]	Beckwith-Wiedemann syndrome		Congenital malformation syndromes involving early overgrowth	Major	Not related	NA	Not recovered
							Escherichia infection	46			Not related	NA	Fatal
							Patent ductus arteriosus		Patent ductus arteriosus	Major	Not related	NA	Not recovered
							Premature baby				Not related	NA	Not recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after cryopreserved cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER cryopreserved cycles

Cryopreserved cycle 1

Actual Treatment	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049	[redacted]	White	2[redacted]	Neonate 1	30w+0d	17[redacted]	Small for dates baby				Not related	NA	Not recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	34w+1d	24[redacted]	Premature baby	13			Not related	NA	Recovered
				Neonate 2	34w+1d	29[redacted]	Premature baby	13			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after cryopreserved cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER cryopreserved cycles

Cryopreserved cycle 1

Actual Treatment	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	36w+4d	21[redacted]	Low birth weight baby	6			Not related	NA	Recovered
							Respiratory disorder neonatal	6			Not related	NA	Recovered
				Neonate 2	36w+4d	21[redacted]	Low birth weight baby	6			Not related	NA	Recovered
							Respiratory disorder neonatal	6			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	35w+2d	23[redacted]	Low birth weight baby	8			Not related	NA	Recovered
							Neonatal respiratory distress syndrome	8			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	34w+6d	17[redacted]	Premature baby	18			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	33w+6d	19[redacted]	Premature baby	22			Not related	NA	Recovered
							Respiratory disorder neonatal	22			Not related	NA	Recovered
				Neonate 2	33w+6d	17[redacted]	Premature baby	22			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after cryopreserved cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER cryopreserved cycles

Cryopreserved cycle 1

Actual Treatment	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 2	33w+6d	17[redacted]	Respiratory disorder neonatal	22			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	35w+3d	17[redacted]	Hypocalcaemia	15			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	15			Not related	NA	Recovered
							Pulmonary valve stenosis congenital	15	Congenital pulmonary stenosis	Minor	Not related	NA	Recovered
							Small for dates baby	15			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	4[redacted]	Neonate 1	38w+3d	27[redacted]	Infantile apnoea	2			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	39w+1d	28[redacted]	Developmental hip dysplasia	75	Other congenital deformities of hip	Minor	Not related	NA	Recovered
							Scaphocephaly	273	Dolichocephaly	Minor	Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	30w+3d	12[redacted]	Low birth weight baby	55			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	55			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	33w+6d	28[redacted]	Respiratory disorder neonatal	2			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after cryopreserved cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER cryopreserved cycles

Cryopreserved cycle 1

Actual Treatment	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F	[redacted]	White	2[redacted]	Neonate 1	34w+0d	20[redacted]	Low birth weight baby	11			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	11			Not related	NA	Recovered
				Neonate 2	34w+0d	16[redacted]	Low birth weight baby	11			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	11			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Fetus 1			Trisomy 21	11	Down syndrome, unspecified	Major	Not related	NA	Fatal
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	40w+2d	26[redacted]	Poor sucking reflex	10			Not related	NA	Recovered
							Selective eating disorder	10			Not related	NA	Recovered
							Small for dates baby	1			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	2[redacted]	Neonate 1	40w+3d	29[redacted]	Respiratory disorder neonatal	3			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	2[redacted]	Neonate 1	39w+1d	28[redacted]	Double outlet right ventricle	17	Double-outlet right ventricle	Major	Not related	NA	Fatal

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after cryopreserved cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER cryopreserved cycles

Cryopreserved cycle 2

Actual Treatment	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
FE 999049	[redacted]	White	3[redacted]	Fetus 1			Lymphangioma	8	Lymphangioma, any site	Major	Not related	NA	Fatal
							Trisomy 21	1	Down syndrome, unspecified	Major	Not related	NA	Fatal

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after cryopreserved cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER cryopreserved cycles

Cryopreserved cycle 2

Actual Treatment	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	34w+5d	22[redacted]	Neonatal respiratory distress syndrome	3			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	19			Not related	NA	Recovered
				Neonate 2	34w+5d	22[redacted]	Hypoglycaemia neonatal	4			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	19			Not related	NA	Recovered
							Respiratory disorder neonatal	4			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	33w+2d	19[redacted]	Chlamydial infection	24			Not related	NA	Recovered
							Extrapyramidal disorder				Not related	NA	Recovering
							Ischaemia	24			Not related	NA	Recovered
							Neonatal hypoxia	24			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	31			Not related	NA	Recovered
				Neonate 2	33w+2d	19[redacted]	Chlamydial infection	24			Not related	NA	Recovered
							Extrapyramidal disorder				Not related	NA	Recovering
							Ischaemia	24			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after cryopreserved cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER cryopreserved cycles

Cryopreserved cycle 2

Actual Treatment	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 2	33w+2d	19[redacted]	Neonatal hypoxia	24			Not related	NA	Recovered
							Premature baby	31			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	35w+0d	22[redacted]	Cardiac murmur functional	217	Cardiovascular disorder originating in the perinatal period, unspecified	Minor	Not related	NA	Recovered
				Neonate 2	35w+0d	17[redacted]	Hypoglycaemia neonatal	1			Not related	NA	Recovered
							Low birth weight baby	10			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 2			Low birth weight baby	382			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	39w+4d	33[redacted]	Talipes	53	Metatarsus varus	Minor	Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after cryopreserved cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER cryopreserved cycles

Cryopreserved cycle 3

Actual Treatment	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	36w+3d	19[redacted]	Low birth weight baby	10			Not related	NA	Recovered
				Neonate 2	36w+3d	21[redacted]	Enterococcal infection	10			Not related	NA	Recovered
	[redacted]	White	2[redacted]	Neonate 1	41w+1d	40[redacted]	Cryptorchism		Undescended testicle, unilateral	Minor	Not related	NA	Not recovered
	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	39w+6d	38[redacted]	Atrial septal defect		Atrial septal defect	Minor	Not related	NA	Not recovered
							Atrioventricular septal defect		Atrioventricular septal defect	Minor	Not related	NA	Not recovered
							Jaundice acholuric	8			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

Serious adverse events in fetuses/neonates born overseas after cryopreserved cycles (Trial 000009 / ESTHER-1 / ESTHER-2)

All fetus/neonates SAEs - ESTHER cryopreserved cycles

Cryopreserved cycle 4

Actual Treatment	Subject ID	Race	Age	Fetus/ Child No.	GA (w+d)	BW (g)	SAE	Dur.	ICD-10 term	Class	Causa-lity	Action taken	Outcome
GONAL-F	[redacted]	White	3[redacted]	Neonate 1	34w+1d	22[redacted]	Premature baby	15			Not related	NA	Recovered

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/l8_neosae_esther.sas

表 2.7.4.7-25 在胎期間及び体重（COS 周期：日本人新生児）：国内第Ⅱ相試験 000124（安全性解析対象集団）

Gestational Age and Birth Weight of Neonates - Fresh Cycles for 000124

	FE 999049 (N=117)	FOLLISTIM (N=41)
Gestational age (days)		
n	22	6
Mean (SD)	273.0 (8.2)	276.0 (5.1)
Birth weight (g)		
n	22	6
Mean (SD)	2933 (333)	3077 (339)

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/STAT/INTEXT/t_274_gestage_000124_F_COS.txt

表 2.7.4.7-26 在胎期間及び体重（COS 周期、凍結胚移植周期：非日本人新生児）：海外第Ⅱ相試験 000009（安全性解析対象集団）

Gestational Age and Birth Weight of Neonates - Fresh Cycles for 000009

	FE 999049 (N=222)	GONAL-F (N=43)
Gestational age		
n	78	20
Mean (SD)	272.4 (16.0)	273.8 (8.6)
Birth weight(g)		
n	78	20
Mean (SD)	3155 (579)	3143 (496)

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/STAT/INTEXT/t_274_gestage_000009_F_FRESHCYCLE.txt

Gestational Age and Birth Weight of Neonates - All frozen cycles for 000009

	FE 999049 (N=222)	GONAL-F (N=43)
Gestational age		
n	16	2
Mean (SD)	277.3 (7.7)	267.5 (0.7)
Birth weight(g)		
n	16	2
Mean (SD)	3391 (513)	3090 (269)

/Home/FE999049_ART/Memo/Files/Memo007/STAT/INTEXT/t_274_gestage_000009_F_ALLFROZENCYCLES.txt

表 2.7.4.7-27　年齢別有害事象の発現割合：国内第Ⅲ相試験 000273（安全性解析対象集団）

Trial 000273

Age at randomisation: <35 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=88) n	(%)	E	FOLLISTIM (N=93) n	(%)	E
Any adverse events	41	46.6%	80	56	60.2%	87
Gastrointestinal disorders	6	6.8%	7	6	6.5%	8
Constipation	1	1.1%	1	3	3.2%	4
Diarrhoea	2	2.3%	2	1	1.1%	1
Nausea	2	2.3%	2	1	1.1%	1
Abdominal pain				1	1.1%	1
Haemorrhoidal haemorrhage	1	1.1%	1			
Vomiting	1	1.1%	1	1	1.1%	1
General disorders and administration site conditions	10	11.4%	12	9	9.7%	12
Injection site erythema	8	9.1%	9	9	9.7%	9
Injection site pruritus				2	2.2%	2
Injection site pain				1	1.1%	1
Injection site swelling	1	1.1%	1			
Oedema peripheral	1	1.1%	1			
Pyrexia	1	1.1%	1			
Infections and infestations	6	6.8%	6	3	3.2%	3
Viral upper respiratory tract infection	4	4.5%	4			
Cystitis				1	1.1%	1
Endometritis	1	1.1%	1			
Gastroenteritis				1	1.1%	1
Herpes simplex	1	1.1%	1			
Pharyngitis				1	1.1%	1
Injury, poisoning and procedural complications	3	3.4%	5	2	2.2%	2
Procedural pain	2	2.3%	2	2	2.2%	2
Post procedural discomfort	1	1.1%	1			
Post-traumatic neck syndrome	1	1.1%	1			
Procedural nausea	1	1.1%	1			
Investigations	1	1.1%	1	1	1.1%	1
Progesterone increased	1	1.1%	1	1	1.1%	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	1.1%	1			
Groin pain	1	1.1%	1			

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category (000273) - Safety Analysis Set

Trial 000273

Age at randomisation: <35 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=88) n	(%)	E	FOLLISTIM (N=93) n	(%)	E
Nervous system disorders	2	2.3%	2	8	8.6%	8
Headache				4	4.3%	4
Dizziness	1	1.1%	1	2	2.2%	2
Hypoaesthesia				1	1.1%	1
Loss of consciousness				1	1.1%	1
Somnolence	1	1.1%	1			
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	8	9.1%	10	7	7.5%	7
Biochemical pregnancy	4	4.5%	4	4	4.3%	4
Haemorrhage in pregnancy	3	3.4%	3			
Hyperemesis gravidarum				2	2.2%	2
Vomiting in pregnancy	2	2.3%	2	1	1.1%	1
Abortion spontaneous	1	1.1%	1			
Renal and urinary disorders	1	1.1%	1			
Pollakiuria	1	1.1%	1			
Reproductive system and breast disorders	29	33.0%	33	38	40.9%	45
Ovarian hyperstimulation syndrome	15	17.0%	15	24	25.8%	24
Ovarian cyst	4	4.5%	4	5	5.4%	5
Ovarian enlargement	3	3.4%	3	4	4.3%	4
Pelvic fluid collection	3	3.4%	3	4	4.3%	4
Pelvic pain	3	3.4%	3	3	3.2%	3
Pelvic discomfort				2	2.2%	2
Cervical polyp	1	1.1%	1			
Haemorrhagic ovarian cyst	1	1.1%	1			
Uterine haematoma	1	1.1%	1			
Uterine polyp	1	1.1%	1			
Vaginal haemorrhage				1	1.1%	1
Vulvovaginal pruritus	1	1.1%	1	1	1.1%	1
Vulvovaginal rash				1	1.1%	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	1.1%	1	1	1.1%	1
Autoimmune dermatitis	1	1.1%	1			
Rash				1	1.1%	1
Vascular disorders	1	1.1%	1			

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category (000273) - Safety Analysis Set

Trial 000273

Age at randomisation: <35 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=88)			FOLLISTIM (N=93)		
	n	(%)	E	n	(%)	E
Hot flush	1	1.1%	1			

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category (000273) - Safety Analysis Set

Trial 000273

Age at randomisation: 35-37 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=51) n	(%)	E	FOLLISTIM (N=55) n	(%)	E
Any adverse events	18	35.3%	34	23	41.8%	45
Endocrine disorders	2	3.9%	2			
Hyperthyroidism	1	2.0%	1			
Hypothyroidism	1	2.0%	1			
Gastrointestinal disorders	5	9.8%	5	3	5.5%	4
Constipation	3	5.9%	3	1	1.8%	1
Diarrhoea				2	3.6%	2
Abdominal pain lower	1	2.0%	1			
Enterocolitis	1	2.0%	1			
Nausea				1	1.8%	1
General disorders and administration site conditions	4	7.8%	6	5	9.1%	9
Injection site erythema	3	5.9%	3	5	9.1%	5
Injection site pruritus				2	3.6%	2
Fatigue	1	2.0%	1			
Injection site pain	1	2.0%	1	1	1.8%	1
Malaise				1	1.8%	1
Pyrexia	1	2.0%	1			
Infections and infestations	4	7.8%	4	3	5.5%	3
Viral upper respiratory tract infection	2	3.9%	2	3	5.5%	3
Herpes simplex	1	2.0%	1			
Influenza	1	2.0%	1			
Injury, poisoning and procedural complications	1	2.0%	1	3	5.5%	3
Post procedural discomfort				2	3.6%	2
Procedural nausea	1	2.0%	1			
Procedural pain				1	1.8%	1
Investigations	1	2.0%	1	2	3.6%	3
Alanine aminotransferase increased				1	1.8%	1
Aspartate aminotransferase increased				1	1.8%	1
Oestradiol increased				1	1.8%	1
White blood cell count decreased	1	2.0%	1			

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category (000273) - Safety Analysis Set

Trial 000273

Age at randomisation: 35-37 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=51) n	(%)	E	FOLLISTIM (N=55) n	(%)	E
Nervous system disorders	3	5.9%	3	1	1.8%	1
Headache	3	5.9%	3			
Dizziness				1	1.8%	1
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	6	11.8%	7	8	14.5%	8
Biochemical pregnancy	1	2.0%	1	4	7.3%	4
Abortion spontaneous	2	3.9%	2	3	5.5%	3
Hyperemesis gravidarum	2	3.9%	2			
Subchorionic haematoma	2	3.9%	2			
Vomiting in pregnancy				1	1.8%	1
Reproductive system and breast disorders	2	3.9%	2	11	20.0%	12
Ovarian hyperstimulation syndrome	1	2.0%	1	8	14.5%	8
Hydrosalpinx				1	1.8%	1
Ovarian enlargement	1	2.0%	1	1	1.8%	1
Pelvic discomfort				1	1.8%	1
Polycystic ovaries				1	1.8%	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				1	1.8%	1
Painful respiration				1	1.8%	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	2.0%	1			
Dermatitis atopic	1	2.0%	1			
Vascular disorders	2	3.9%	2	1	1.8%	1
Flushing				1	1.8%	1
Haematoma	1	2.0%	1			
Vasculitis	1	2.0%	1			

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category (000273) - Safety Analysis Set

Trial 000273

Age at randomisation: 38-40 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=31) n	(%)	E	FOLLISTIM (N=29) n	(%)	E
Any adverse events	14	45.2%	26	13	44.8%	17
Gastrointestinal disorders				2	6.9%	2
Abdominal distension				1	3.4%	1
Constipation				1	3.4%	1
General disorders and administration site conditions	3	9.7%	4	2	6.9%	3
Injection site erythema	2	6.5%	2	1	3.4%	1
Injection site pain	1	3.2%	1			
Injection site pruritus				1	3.4%	1
Injection site urticaria	1	3.2%	1			
Oedema peripheral				1	3.4%	1
Infections and infestations	1	3.2%	1	3	10.3%	3
Viral upper respiratory tract infection				3	10.3%	3
Influenza	1	3.2%	1			
Injury, poisoning and procedural complications	1	3.2%	3			
Laceration	1	3.2%	1			
Procedural pain	1	3.2%	2			
Investigations	2	6.5%	2			
Progesterone increased	2	6.5%	2			
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	3.2%	1			
Back pain	1	3.2%	1			
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	3.2%	1			
Ovarian adenoma	1	3.2%	1			
Nervous system disorders	3	9.7%	4	1	3.4%	1
Dizziness	1	3.2%	1			
Dizziness postural	1	3.2%	1			
Headache	1	3.2%	1			
Somnolence	1	3.2%	1	1	3.4%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category (000273) - Safety Analysis Set

Trial 000273

Age at randomisation: 38-40 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=31) n	(%)	E	FOLLISTIM (N=29) n	(%)	E
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	3	9.7%	3	3	10.3%	3
Biochemical pregnancy	1	3.2%	1	2	6.9%	2
Abortion spontaneous				1	3.4%	1
Haemorrhage in pregnancy	1	3.2%	1			
Vomiting in pregnancy	1	3.2%	1			
Reproductive system and breast disorders	5	16.1%	6	5	17.2%	5
Ovarian hyperstimulation syndrome	3	9.7%	3	3	10.3%	3
Ovarian cyst	1	3.2%	1	2	6.9%	2
Ovarian enlargement	1	3.2%	1			
Pelvic fluid collection	1	3.2%	1			
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	3.2%	1			
Pruritus	1	3.2%	1			

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

表 2.7.4.7-28　年齢別有害事象の発現割合：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）

COS 1

Age at randomisation: <35 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=394) n	(%)	E	GONAL-F (N=392) n	(%)	E
Any adverse events	223	56.6%	653	203	51.8%	592
Blood and lymphatic system disorders	1	0.3%	1	2	0.5%	2
Anaemia				1	0.3%	1
Iron deficiency anaemia	1	0.3%	1	1	0.3%	1
Cardiac disorders				1	0.3%	1
Tachycardia				1	0.3%	1
Congenital, familial and genetic disorders	1	0.3%	1			
Umbilical haematoma	1	0.3%	1			
Ear and labyrinth disorders	1	0.3%	1	2	0.5%	2
Vertigo	1	0.3%	1	2	0.5%	2
Endocrine disorders	1	0.3%	1	1	0.3%	1
Hypothyroidism	1	0.3%	1	1	0.3%	1
Eye disorders	1	0.3%	1			
Dry eye	1	0.3%	1			
Gastrointestinal disorders	50	12.7%	83	42	10.7%	85
Nausea	21	5.3%	24	15	3.8%	19
Constipation	13	3.3%	14	17	4.3%	19
Abdominal pain	1	0.3%	1	7	1.8%	7
Diarrhoea	6	1.5%	9	7	1.8%	12
Vomiting	7	1.8%	8	4	1.0%	4
Abdominal discomfort	4	1.0%	4	3	0.8%	4
Abdominal distension	4	1.0%	4	4	1.0%	5
Flatulence	4	1.0%	4			
Gastrointestinal pain	4	1.0%	5	2	0.5%	2
Abdominal pain lower	2	0.5%	2	2	0.5%	2
Abdominal pain upper	2	0.5%	2	2	0.5%	4
Dyspepsia	2	0.5%	2	1	0.3%	2
Aerophagia				1	0.3%	1
Dental caries	1	0.3%	1			
Dysphagia				1	0.3%	1
Gastritis				1	0.3%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category(ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

Age at randomisation: <35 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=394) n	(%)	E	GONAL-F (N=392) n	(%)	E
Gastrointestinal tract irritation	1	0.3%	1			
Gastrooesophageal reflux disease				1	0.3%	1
Paraesthesia oral	1	0.3%	1			
Toothache	1	0.3%	1	1	0.3%	1
General disorders and administration site conditions	33	8.4%	57	21	5.4%	32
Fatigue	11	2.8%	13	11	2.8%	14
Injection site erythema	9	2.3%	12	2	0.5%	2
Injection site pruritus	5	1.3%	8	2	0.5%	2
Injection site swelling	4	1.0%	7	1	0.3%	1
Pyrexia	4	1.0%	4	1	0.3%	1
Asthenia	2	0.5%	2	1	0.3%	1
Injection site bruising	2	0.5%	2			
Injection site pain	2	0.5%	3	1	0.3%	1
Injection site reaction	1	0.3%	1	2	0.5%	2
Application site pain				1	0.3%	1
Chills	1	0.3%	1			
Discomfort	1	0.3%	1	1	0.3%	1
Feeling abnormal				1	0.3%	2
Influenza like illness				1	0.3%	1
Injection site rash	1	0.3%	2			
Injection site urticaria				1	0.3%	1
Malaise				1	0.3%	1
Pain	1	0.3%	1			
Peripheral swelling				1	0.3%	1
Immune system disorders	4	1.0%	4	4	1.0%	4
Drug hypersensitivity				3	0.8%	3
Seasonal allergy	3	0.8%	3	1	0.3%	1
Food allergy	1	0.3%	1			
Infections and infestations	40	10.2%	43	28	7.1%	30
Respiratory tract infection	17	4.3%	17	9	2.3%	9
Cystitis	5	1.3%	5	1	0.3%	1
Urinary tract infection	5	1.3%	5	1	0.3%	1
Influenza	2	0.5%	2	2	0.5%	3
Pharyngitis				2	0.5%	3
Rhinitis	2	0.5%	3	1	0.3%	1
Salpingitis	2	0.5%	2			
Administration site infection				1	0.3%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category(ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

Age at randomisation: <35 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=394)			GONAL-F (N=392)		
	n	(%)	E	n	(%)	E
Bacterial infection	1	0.3%	1			
Bacterial vaginosis				1	0.3%	1
Blastomycosis				1	0.3%	1
Bronchitis				1	0.3%	1
Cervicitis	1	0.3%	1	1	0.3%	1
Ear infection	1	0.3%	1			
Gastroenteritis	1	0.3%	1			
Lyme disease	1	0.3%	1			
Oral herpes				1	0.3%	1
Pharyngotonsillitis				1	0.3%	1
Sinusitis	1	0.3%	1			
Tonsillitis	1	0.3%	1	1	0.3%	1
Upper respiratory tract infection				1	0.3%	1
Vaginal infection				1	0.3%	1
Viral upper respiratory tract infection				1	0.3%	1
Vulvitis	1	0.3%	1			
Vulvovaginal mycotic infection	1	0.3%	1			
Vulvovaginitis				1	0.3%	1
Injury, poisoning and procedural complications	48	12.2%	55	52	13.3%	58
Procedural pain	25	6.3%	26	37	9.4%	39
Incorrect dose administered	7	1.8%	7	2	0.5%	2
Procedural nausea	4	1.0%	4	6	1.5%	6
Drug dose omission	3	0.8%	3			
Extra dose administered	2	0.5%	2	3	0.8%	3
Post procedural discomfort	3	0.8%	3	3	0.8%	3
Post procedural haemorrhage	2	0.5%	2	1	0.3%	1
Procedural vomiting	2	0.5%	2	2	0.5%	2
Wrong patient received medication	2	0.5%	2			
Muscle strain	1	0.3%	1			
Post procedural complication	1	0.3%	1	1	0.3%	1
Post procedural haematoma	1	0.3%	1			
Procedural haemorrhage	1	0.3%	1			
Skin abrasion				1	0.3%	1
Investigations	23	5.8%	44	22	5.6%	39
Blood glucose increased	5	1.3%	5	7	1.8%	7
Neutrophil count increased	6	1.5%	6	7	1.8%	7

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category(ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

Age at randomisation: <35 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=394) n	(%)	E	GONAL-F (N=392) n	(%)	E
Alanine aminotransferase increased	6	1.5%	6	3	0.8%	3
Red blood cell count decreased	4	1.0%	4	5	1.3%	5
White blood cell count increased	5	1.3%	5	3	0.8%	3
Aspartate aminotransferase increased	4	1.0%	4	2	0.5%	2
Blood cholesterol increased	1	0.3%	1	1	0.3%	1
Blood lactate dehydrogenase increased				1	0.3%	1
Blood potassium decreased	1	0.3%	1			
Blood pressure increased	1	0.3%	1			
Blood thyroid stimulating hormone decreased				1	0.3%	1
Blood thyroid stimulating hormone increased	1	0.3%	1			
Gamma-glutamyltransferase increased				1	0.3%	1
Gastric pH decreased				1	0.3%	1
Haematocrit decreased	1	0.3%	1	1	0.3%	1
Haemoglobin decreased	1	0.3%	1	1	0.3%	1
Heart rate increased	1	0.3%	1			
Lymphocyte count abnormal	1	0.3%	1			
Lymphocyte count decreased				1	0.3%	1
Lymphocyte percentage decreased	1	0.3%	1	1	0.3%	1
Mean cell haemoglobin decreased	1	0.3%	1			
Monocyte count abnormal	1	0.3%	1			
Neutrophil count abnormal	1	0.3%	1			
Neutrophil percentage increased	1	0.3%	1	1	0.3%	1
Red blood cell count abnormal				1	0.3%	1
White blood cell count abnormal	1	0.3%	1	1	0.3%	1
Metabolism and nutrition disorders	1	0.3%	1	3	0.8%	3
Decreased appetite	1	0.3%	1	2	0.5%	2
Iron deficiency				1	0.3%	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	14	3.6%	21	12	3.1%	14
Back pain	6	1.5%	6	6	1.5%	6
Musculoskeletal pain	3	0.8%	4	1	0.3%	1
Ligament pain	2	0.5%	3			
Muscle spasms	2	0.5%	2			
Myalgia	2	0.5%	2	1	0.3%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category(ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

Age at randomisation: <35 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=394) n	(%)	E	GONAL-F (N=392) n	(%)	E
Neck pain	2	0.5%	2			
Arthralgia				1	0.3%	1
Groin pain	1	0.3%	1	1	0.3%	2
Muscle fatigue	1	0.3%	1			
Myositis				1	0.3%	1
Pain in extremity				1	0.3%	1
Spinal pain				1	0.3%	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	0.3%	1			
Uterine leiomyoma	1	0.3%	1			
Nervous system disorders	66	16.8%	91	58	14.8%	83
Headache	56	14.2%	72	53	13.5%	69
Dizziness	6	1.5%	6	10	2.6%	11
Somnolence	3	0.8%	3			
Migraine	2	0.5%	3	1	0.3%	1
Disturbance in attention	1	0.3%	2			
Dysgeusia				1	0.3%	1
Hypoaesthesia	1	0.3%	1			
Sciatica	1	0.3%	1			
Syncope	1	0.3%	1	1	0.3%	1
Tension headache	1	0.3%	1			
Visual field defect	1	0.3%	1			
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	53	13.5%	65	61	15.6%	78
Vomiting in pregnancy	18	4.6%	22	18	4.6%	24
Abortion spontaneous	11	2.8%	11	15	3.8%	15
Biochemical pregnancy	11	2.8%	11	15	3.8%	15
Haemorrhage in pregnancy	14	3.6%	15	15	3.8%	18
Hyperemesis gravidarum	1	0.3%	1	3	0.8%	3
Abortion threatened	1	0.3%	2			
Ectopic pregnancy	1	0.3%	1			
Premature separation of placenta				1	0.3%	1
Retroplacental haematoma				1	0.3%	1
Subchorionic haematoma	1	0.3%	1			
Subchorionic haemorrhage	1	0.3%	1	1	0.3%	1
Psychiatric disorders	10	2.5%	11	3	0.8%	3
Anxiety	4	1.0%	4			
Depressed mood	2	0.5%	2			

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category(ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

Age at randomisation: <35 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=394) n	(%)	E	GONAL-F (N=392) n	(%)	E
Insomnia	2	0.5%	2	2	0.5%	2
Abnormal dreams	1	0.3%	1			
Mood swings	1	0.3%	1	1	0.3%	1
Panic reaction	1	0.3%	1			
Renal and urinary disorders	4	1.0%	4	2	0.5%	2
Dysuria	2	0.5%	2			
Bladder discomfort	1	0.3%	1			
Cystitis haemorrhagic				1	0.3%	1
Cystitis-like symptom				1	0.3%	1
Renal pain	1	0.3%	1			
Reproductive system and breast disorders	88	22.3%	135	88	22.4%	133
Pelvic pain	32	8.1%	36	30	7.7%	45
Pelvic discomfort	24	6.1%	28	15	3.8%	17
Ovarian hyperstimulation syndrome	14	3.6%	14	22	5.6%	22
Adnexa uteri pain	13	3.3%	20	8	2.0%	9
Vaginal haemorrhage	7	1.8%	9	11	2.8%	12
Dysmenorrhoea	5	1.3%	5	7	1.8%	7
Breast pain	2	0.5%	2	4	1.0%	4
Uterine haematoma	4	1.0%	4			
Ovarian cyst	1	0.3%	1	3	0.8%	3
Uterine pain				3	0.8%	3
Breast discomfort	2	0.5%	2	1	0.3%	1
Breast tenderness	2	0.5%	2	2	0.5%	2
Adnexal torsion	1	0.3%	1			
Breast inflammation	1	0.3%	1			
Dyspareunia	1	0.3%	1			
Endometrial atrophy				1	0.3%	1
Fibrocystic breast disease	1	0.3%	1			
Galactorrhoea	1	0.3%	1			
Menstrual discomfort	1	0.3%	1			
Menstrual disorder	1	0.3%	1			
Metrorrhagia	1	0.3%	1	1	0.3%	1
Ovarian hyperfunction				1	0.3%	1
Premenstrual pain	1	0.3%	1			
Uterine polyp	1	0.3%	1	1	0.3%	1
Vaginal discharge	1	0.3%	1			
Vaginal disorder				1	0.3%	1
Vaginal inflammation				1	0.3%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category(ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

Age at randomisation: <35 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=394) n	(%)	E	GONAL-F (N=392) n	(%)	E
Vulvovaginal burning sensation				1	0.3%	1
Vulvovaginal discomfort	1	0.3%	1	1	0.3%	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	18	4.6%	23	12	3.1%	12
Catarrh	6	1.5%	7	5	1.3%	5
Oropharyngeal pain	6	1.5%	7	2	0.5%	2
Dyspnoea	4	1.0%	4	2	0.5%	2
Cough	3	0.8%	3	2	0.5%	2
Epistaxis	2	0.5%	2	1	0.3%	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	5	1.3%	6	3	0.8%	3
Acne	1	0.3%	1	2	0.5%	2
Dry skin	1	0.3%	1			
Eczema	1	0.3%	1			
Erythema	1	0.3%	1			
Rash	1	0.3%	2	1	0.3%	1
Social circumstances				1	0.3%	1
Stress at work				1	0.3%	1
Surgical and medical procedures	1	0.3%	1			
Abortion induced	1	0.3%	1			
Vascular disorders	2	0.5%	3	5	1.3%	6
Hot flush				2	0.5%	2
Flushing				1	0.3%	2
Hypotension	1	0.3%	2	1	0.3%	1
Intra-abdominal haematoma	1	0.3%	1			
Thrombophlebitis				1	0.3%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category(ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

Age at randomisation: 35-37 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=161) n	(%)	E	GONAL-F (N=167) n	(%)	E
Any adverse events	88	54.7%	257	79	47.3%	211
Blood and lymphatic system disorders	1	0.6%	1			
Anaemia	1	0.6%	1			
Cardiac disorders	1	0.6%	1			
Palpitations	1	0.6%	1			
Eye disorders	1	0.6%	1			
Blepharospasm	1	0.6%	1			
Gastrointestinal disorders	19	11.8%	30	14	8.4%	19
Nausea	3	1.9%	4	7	4.2%	7
Abdominal distension	5	3.1%	5			
Constipation	5	3.1%	6	1	0.6%	1
Diarrhoea	2	1.2%	2	4	2.4%	4
Abdominal pain	3	1.9%	3	1	0.6%	1
Abdominal pain lower	2	1.2%	2			
Abdominal pain upper	2	1.2%	2	1	0.6%	1
Toothache	2	1.2%	2	1	0.6%	1
Vomiting				2	1.2%	2
Colitis ulcerative	1	0.6%	1			
Flatulence	1	0.6%	1			
Frequent bowel movements				1	0.6%	1
Gingival bleeding	1	0.6%	1			
Haemorrhoids	1	0.6%	1			
Rectal spasm				1	0.6%	1
General disorders and administration site conditions	10	6.2%	11	15	9.0%	16
Fatigue	7	4.3%	7	5	3.0%	5
Pyrexia	2	1.2%	2	1	0.6%	1
Asthenia				1	0.6%	1
Injection site erythema				1	0.6%	1
Injection site haemorrhage				1	0.6%	1
Injection site inflammation				1	0.6%	1
Injection site pain				1	0.6%	1
Injection site pruritus	1	0.6%	1			
Injection site rash				1	0.6%	1
Injection site swelling				1	0.6%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category(ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

Age at randomisation: 35-37 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=161)			GONAL-F (N=167)		
	n	(%)	E	n	(%)	E
Malaise				1	0.6%	1
Non-cardiac chest pain				1	0.6%	1
Pain				1	0.6%	1
Thirst	1	0.6%	1			
Immune system disorders				1	0.6%	1
Drug hypersensitivity				1	0.6%	1
Infections and infestations	13	8.1%	15	12	7.2%	12
Respiratory tract infection	4	2.5%	4	3	1.8%	3
Influenza	1	0.6%	1	2	1.2%	2
Salpingitis	2	1.2%	2			
Bronchitis				1	0.6%	1
Cystitis	1	0.6%	1	1	0.6%	1
Fungal infection				1	0.6%	1
Gastrointestinal viral infection				1	0.6%	1
Pharyngitis	1	0.6%	1	1	0.6%	1
Post procedural infection				1	0.6%	1
Rhinitis	1	0.6%	1			
Sinusitis	1	0.6%	1			
Upper respiratory tract infection	1	0.6%	1			
Urinary tract infection	1	0.6%	1	1	0.6%	1
Viral pharyngitis	1	0.6%	1			
Viral upper respiratory tract infection	1	0.6%	1			
Injury, poisoning and procedural complications	19	11.8%	23	14	8.4%	16
Procedural pain	13	8.1%	14	10	6.0%	10
Drug dose omission	2	1.2%	2			
Incorrect dose administered	2	1.2%	2			
Post procedural discomfort	1	0.6%	1	2	1.2%	2
Procedural nausea	2	1.2%	2	1	0.6%	1
Post procedural haemorrhage	1	0.6%	1	1	0.6%	1
Procedural dizziness	1	0.6%	1			
Procedural haemorrhage				1	0.6%	1
Procedural vomiting				1	0.6%	1
Investigations	5	3.1%	10	6	3.6%	11
Blood glucose increased	1	0.6%	1	2	1.2%	2
Haemoglobin decreased	2	1.2%	2			

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category(ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

Age at randomisation: 35-37 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=161) n	(%)	E	GONAL-F (N=167) n	(%)	E
Neutrophil count increased				2	1.2%	2
Red blood cell count decreased	2	1.2%	2	1	0.6%	1
Alanine aminotransferase increased	1	0.6%	1	1	0.6%	1
Blood alkaline phosphatase increased	1	0.6%	1			
Blood cholesterol increased	1	0.6%	1	1	0.6%	1
Blood potassium increased	1	0.6%	1			
Gastric pH decreased				1	0.6%	1
Haematocrit decreased	1	0.6%	1	1	0.6%	1
Red blood cells urine				1	0.6%	1
White blood cell count increased				1	0.6%	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5	3.1%	7	5	3.0%	6
Back pain	2	1.2%	2	3	1.8%	3
Arthralgia				1	0.6%	1
Ligament pain	1	0.6%	1			
Muscle contracture	1	0.6%	1			
Muscle twitching				1	0.6%	1
Musculoskeletal pain	1	0.6%	1			
Myalgia	1	0.6%	1	1	0.6%	1
Neck pain	1	0.6%	1			
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	0.6%	1			
Uterine leiomyoma	1	0.6%	1			
Nervous system disorders	29	18.0%	39	26	15.6%	33
Headache	26	16.1%	35	21	12.6%	23
Dizziness	1	0.6%	1	2	1.2%	2
Disturbance in attention	1	0.6%	1	1	0.6%	1
Migraine				1	0.6%	2
Migraine with aura				1	0.6%	1
Paraesthesia				1	0.6%	1
Retinal migraine	1	0.6%	1	1	0.6%	2
Somnolence	1	0.6%	1			
Syncope				1	0.6%	1
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	37	23.0%	45	32	19.2%	39
Abortion spontaneous	12	7.5%	12	9	5.4%	9

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category(ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

Age at randomisation: 35-37 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=161)			GONAL-F (N=167)		
	n	(%)	E	n	(%)	E
Biochemical pregnancy	10	6.2%	10	4	2.4%	4
Haemorrhage in pregnancy	8	5.0%	8	10	6.0%	12
Vomiting in pregnancy	10	6.2%	12	7	4.2%	7
Hyperemesis gravidarum	1	0.6%	1	2	1.2%	2
Subchorionic haematoma	1	0.6%	1	2	1.2%	2
Ectopic pregnancy				1	0.6%	1
Retroplacental haematoma	1	0.6%	1			
Subchorionic haemorrhage				1	0.6%	1
Vanishing twin syndrome				1	0.6%	1
Psychiatric disorders	6	3.7%	10	2	1.2%	2
Anxiety	3	1.9%	4			
Mood swings	3	1.9%	3			
Abnormal dreams	1	0.6%	1			
Affect lability	1	0.6%	1			
Depressive symptom				1	0.6%	1
Insomnia	1	0.6%	1			
Irritability				1	0.6%	1
Renal and urinary disorders	1	0.6%	1	4	2.4%	5
Bladder discomfort				1	0.6%	1
Bladder pain				1	0.6%	2
Dysuria				1	0.6%	1
Pollakiuria	1	0.6%	1	1	0.6%	1
Reproductive system and breast disorders	32	19.9%	50	30	18.0%	46
Pelvic pain	10	6.2%	14	5	3.0%	7
Pelvic discomfort	8	5.0%	9	5	3.0%	6
Adnexa uteri pain	7	4.3%	7	4	2.4%	4
Ovarian hyperstimulation syndrome	5	3.1%	5	6	3.6%	6
Breast pain	1	0.6%	1	4	2.4%	4
Breast tenderness	4	2.5%	4	1	0.6%	1
Dysmenorrhoea	4	2.5%	4	4	2.4%	4
Vaginal haemorrhage	2	1.2%	2	3	1.8%	3
Premature ovulation	2	1.2%	2			
Vaginal discharge	1	0.6%	1	2	1.2%	2
Vulvovaginal discomfort				2	1.2%	2
Adnexa uteri cyst				1	0.6%	1
Cervix erythema				1	0.6%	1
Ovarian cyst	1	0.6%	1			

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category(ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

Age at randomisation: 35-37 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=161) n	(%)	E	GONAL-F (N=167) n	(%)	E
Uterine pain				1	0.6%	1
Uterine spasm				1	0.6%	2
Vulvovaginal erythema				1	0.6%	1
Vulvovaginal pruritus				1	0.6%	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	2.5%	4	2	1.2%	2
Cough	1	0.6%	1			
Dyspnoea	1	0.6%	1			
Epistaxis	1	0.6%	1			
Nasal congestion				1	0.6%	1
Oropharyngeal pain	1	0.6%	1	1	0.6%	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	7	4.3%	7	1	0.6%	1
Pruritus	3	1.9%	3	1	0.6%	1
Dry skin	1	0.6%	1			
Pruritus generalised	1	0.6%	1			
Rash erythematous	1	0.6%	1			
Seborrhoea	1	0.6%	1			
Surgical and medical procedures				1	0.6%	1
Abortion induced				1	0.6%	1
Vascular disorders	1	0.6%	1	1	0.6%	1
Hot flush	1	0.6%	1	1	0.6%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category(ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

Age at randomisation: 38-40 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=110) n	(%)	E	GONAL-F (N=102) n	(%)	E
Any adverse events	52	47.3%	153	54	52.9%	158
Cardiac disorders				1	1.0%	2
Bundle branch block right				1	1.0%	1
Sinus tachycardia				1	1.0%	1
Ear and labyrinth disorders	1	0.9%	1			
Vertigo	1	0.9%	1			
Endocrine disorders	1	0.9%	1			
Hypothyroidism	1	0.9%	1			
Eye disorders				1	1.0%	2
Dry eye				1	1.0%	1
Ocular hyperaemia				1	1.0%	1
Gastrointestinal disorders	16	14.5%	23	14	13.7%	19
Diarrhoea	5	4.5%	5			
Nausea	5	4.5%	5	4	3.9%	5
Abdominal distension	1	0.9%	1	3	2.9%	5
Constipation	3	2.7%	3	2	2.0%	2
Abdominal discomfort	2	1.8%	3			
Abdominal pain lower	2	1.8%	2	1	1.0%	1
Abdominal pain upper				1	1.0%	1
Coeliac disease	1	0.9%	1			
Dyspepsia	1	0.9%	1	1	1.0%	1
Flatulence	1	0.9%	1	1	1.0%	1
Gastrooesophageal reflux disease				1	1.0%	1
Haemorrhoids				1	1.0%	1
Toothache				1	1.0%	1
Vomiting	1	0.9%	1			
General disorders and administration site conditions	5	4.5%	7	4	3.9%	6
Fatigue	5	4.5%	6	2	2.0%	2
Asthenia				1	1.0%	1
Chills				1	1.0%	1
Hunger				1	1.0%	1
Oedema peripheral	1	0.9%	1			
Thirst				1	1.0%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category(ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

Age at randomisation: 38-40 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=110) n	(%)	E	GONAL-F (N=102) n	(%)	E
Infections and infestations	5	4.5%	5	6	5.9%	7
Respiratory tract infection	2	1.8%	2	1	1.0%	1
Upper respiratory tract infection				2	2.0%	2
Influenza	1	0.9%	1			
Oral herpes				1	1.0%	1
Pelvic infection	1	0.9%	1			
Rhinitis				1	1.0%	1
Tonsillitis	1	0.9%	1			
Urinary tract infection				1	1.0%	1
Viral infection				1	1.0%	1
Injury, poisoning and procedural complications	17	15.5%	19	12	11.8%	14
Procedural pain	11	10.0%	11	5	4.9%	5
Post procedural discomfort				4	3.9%	4
Incorrect dose administered	3	2.7%	3	3	2.9%	3
Post procedural haemorrhage	3	2.7%	3			
Drug dose omission	1	0.9%	1			
Procedural dizziness	1	0.9%	1			
Procedural nausea				1	1.0%	1
Procedural vomiting				1	1.0%	1
Investigations	4	3.6%	10	5	4.9%	7
Blood glucose increased	2	1.8%	2	4	3.9%	4
Neutrophil count increased	3	2.7%	3			
White blood cell count increased	2	1.8%	2			
Blood glucose abnormal				1	1.0%	1
Blood pressure increased	1	0.9%	1			
Eosinophil percentage increased				1	1.0%	1
Haemoglobin decreased				1	1.0%	1
Lymphocyte percentage decreased	1	0.9%	1			
Red blood cell count decreased	1	0.9%	1			
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	1.8%	2	5	4.9%	5
Back pain	2	1.8%	2	4	3.9%	4
Arthralgia				1	1.0%	1
Nervous system disorders	17	15.5%	30	15	14.7%	26
Headache	15	13.6%	24	14	13.7%	18
Dizziness	3	2.7%	3	3	2.9%	3

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category(ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

Age at randomisation: 38-40 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=110) n	(%)	E	GONAL-F (N=102) n	(%)	E
Lethargy				2	2.0%	3
Migraine	2	1.8%	2	1	1.0%	2
Paraesthesia	1	0.9%	1			
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	12	10.9%	15	19	18.6%	21
Abortion spontaneous	3	2.7%	3	6	5.9%	6
Biochemical pregnancy	4	3.6%	4	6	5.9%	6
Vomiting in pregnancy	2	1.8%	2	5	4.9%	6
Haemorrhage in pregnancy	4	3.6%	5	2	2.0%	3
Subchorionic haematoma	1	0.9%	1			
Psychiatric disorders	2	1.8%	2	4	3.9%	5
Anxiety				3	2.9%	3
Mood swings	2	1.8%	2			
Agitation				1	1.0%	1
Depressed mood				1	1.0%	1
Renal and urinary disorders	1	0.9%	1			
Micturition urgency	1	0.9%	1			
Reproductive system and breast disorders	17	15.5%	27	24	23.5%	37
Dysmenorrhoea				6	5.9%	6
Pelvic discomfort	6	5.5%	9	5	4.9%	8
Pelvic pain	4	3.6%	4	6	5.9%	7
Ovarian hyperstimulation syndrome	4	3.6%	4	4	3.9%	4
Breast tenderness	3	2.7%	3	2	2.0%	2
Breast discomfort				2	2.0%	2
Vaginal discharge				2	2.0%	2
Adnexa uteri pain	1	0.9%	1	1	1.0%	1
Breast cyst	1	0.9%	1			
Breast pain	1	0.9%	1	1	1.0%	1
Cervical polyp	1	0.9%	1			
Dyspareunia				1	1.0%	1
Menstrual discomfort				1	1.0%	1
Uterine polyp	1	0.9%	1			
Vaginal haemorrhage				1	1.0%	1
Vulvovaginal pruritus	1	0.9%	2	1	1.0%	1

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

Incidence of treatment emergent adverse events by MedDRA system organ class and preferred term and by age category(ESTHER-1) - Safety Analysis Set

COS 1

Age at randomisation: 38-40 years

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=110) n	(%)	E	GONAL-F (N=102) n	(%)	E
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	1.8%	3	3	2.9%	3
Dyspnoea				2	2.0%	2
Oropharyngeal pain	2	1.8%	2	1	1.0%	1
Rhinalgia	1	0.9%	1			
Skin and subcutaneous tissue disorders	4	3.6%	5	3	2.9%	3
Acne	1	0.9%	1	1	1.0%	1
Eczema				1	1.0%	1
Pruritus	1	0.9%	1	1	1.0%	1
Pruritus generalised	1	0.9%	1			
Rash papular	1	0.9%	1			
Urticaria	1	0.9%	1			
Vascular disorders	2	1.8%	2	1	1.0%	1
Hot flush	1	0.9%	1	1	1.0%	1
Hypotension	1	0.9%	1			

N = Number of subjects
n = Number of subjects with observation
% = Percentage of subjects with observation
E = Number of observations

FE999049/ART/000273/Report/31OCT2019-[redacted]/8_T_AESOC.sas

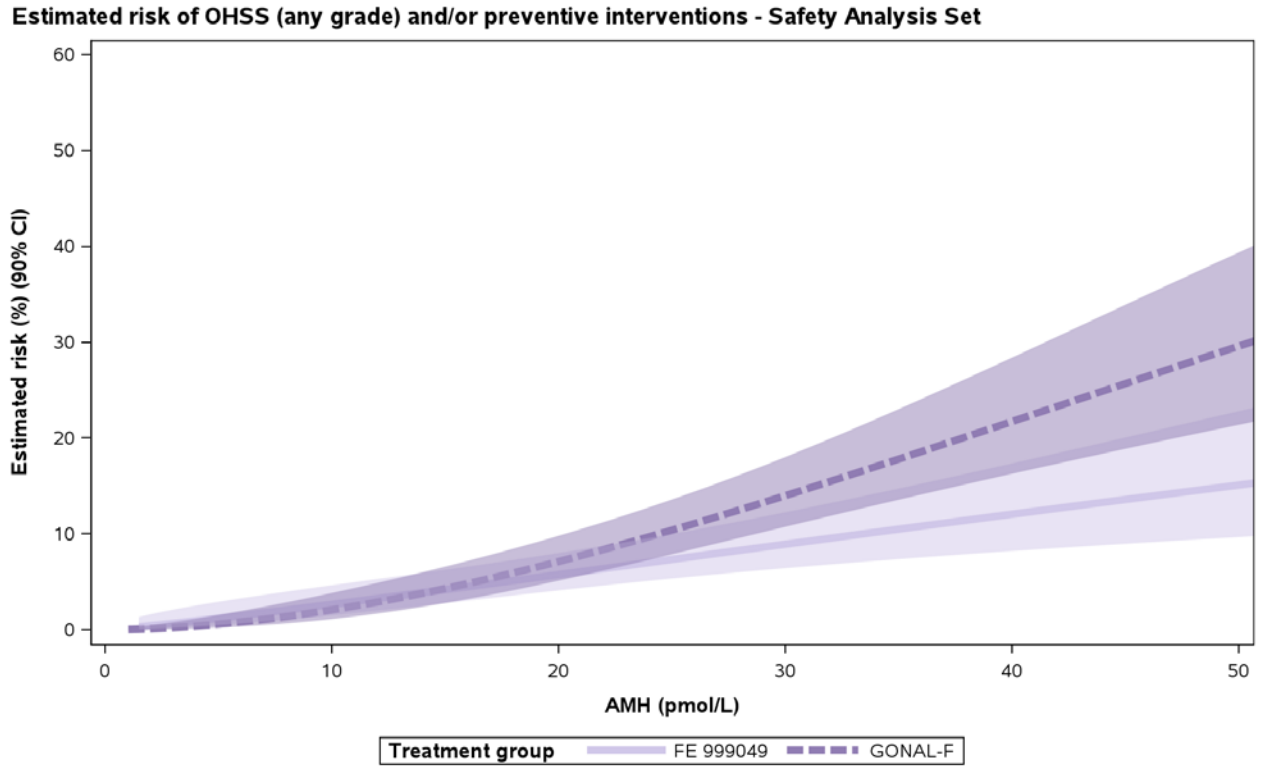
表 2.7.4.7-29　本剤の曝露量：海外第Ⅱ相試験 000009、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、ESTHER-2（安全性解析対象集団）

Exposure by FE 999049 Dose in ESTHER Phase 3 Trial

	ESTHER Trial							
	COS 1		COS 2			COS 3		
	<6 ug	6-12 ug	<6 ug	6-12 ug	>12 ug	<6 ug	6-12 ug	>12 ug
Patients assigned to FE 999049	26	639	11	142	99	2	36	57

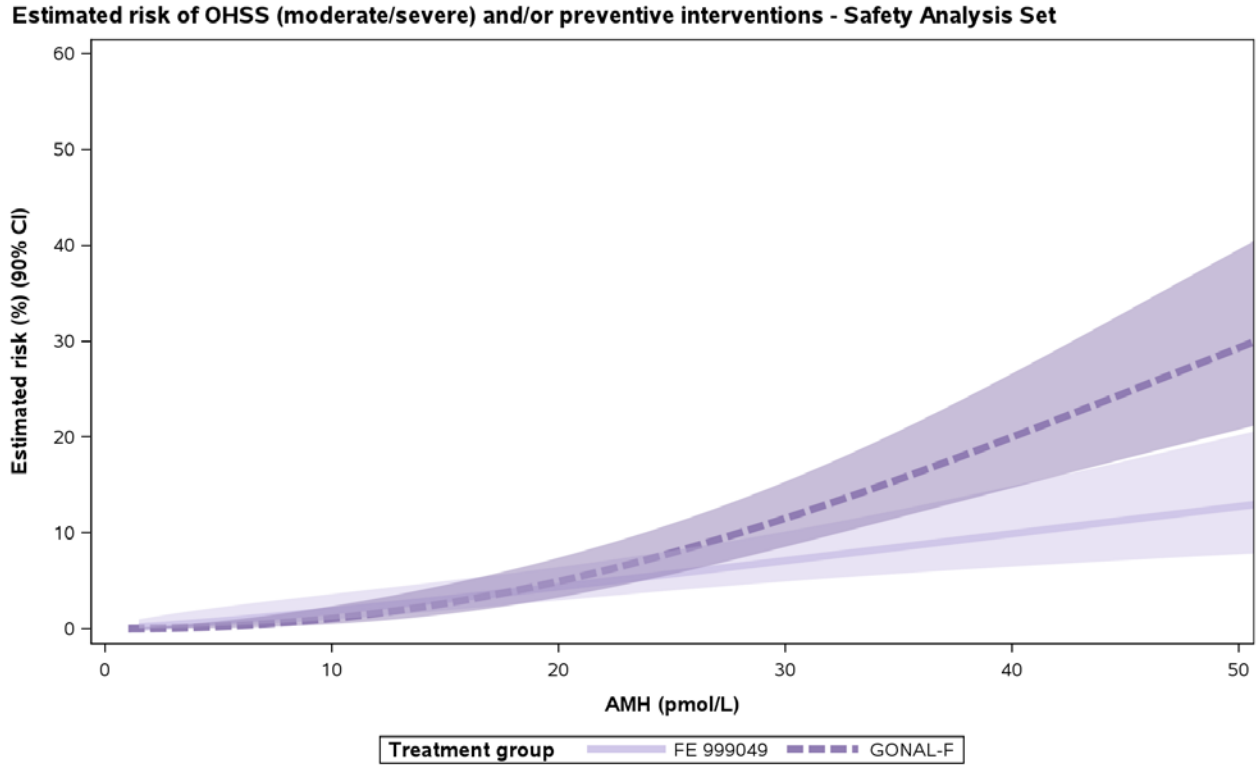
FE999049/ART/000273/Report/13NOV2019-[redacted]/T_274_ESTHER_DOSE.sas

図 2.7.4.7-1　血清 AMH 値別卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び／又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入のリスク推定値：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）



Estimated risk for each treatment group is obtained from the full logistic regression model with logit function equal to b0 + b2,i + (b1 + b3,i). ln(AMH), where i=1,2 for two treatment groups.

図 2.7.4.7-2　血清 AMH 値別中等度／重度卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）及び／又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入のリスク推定値：海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（安全性解析対象集団）



Estimated risk for each treatment group is obtained from the full logistic regression model with logit function equal to b0 + b2,i + (b1 + b3,i). ln(AMH), where i=1,2 for two treatment groups.

2.7.4.8　参考文献

(1) 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.

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

(3) ゴナールエフ皮下注用 75 添付文書 2019 年 4 月改訂（第 11 版）．メルクバイオファーマ株式会社．Available from: http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/380079_2413404D1025_2_10. Accessed 18 December 2019.

(4) 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.

(5) 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.

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

(7) Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. Hum Reprod Update 2002; 6: 559-77.

(8) The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2008; 90: S188-93.

(9) Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2016 Assisted Reproductive Technology National Summary Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2018.

2.7.5 参考文献

1　2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

文献番号	参考文献	資料添付の有無
1	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.	有

2　2.7.2 臨床薬理の概要

文献番号	参考文献	資料添付の有無
1	Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BCJM, García-Velasco JA, Klein BM, Arce J-C, for the ESTHER-1 study group. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. Fertil Steril 2017; 107: 387-96.	有
2	Olsson H, Sandström R, Grundemar L. Different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) derived from a human cell line compared with rFSH from a non-human cell line. J Clin Pharmacol 2014; 54: 1299-1307.	有
3	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.	有
4	PUREGON Summary of Product Characteristics. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/puregon. Accessed 18 December 2019.	有
5	Arce J-C, Nyboe Andersen A, Fernández-Sánchez M, Visnova H, Bosch E, García-Velasco JA, Barri P, de Sutter P, Klein BM, Fauser BCJM. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, anti-Müllerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 2014; 102: 1633-40.	有

文献番号	参考文献	資料添付の有無
6	GONAL-F Summary of Product Characteristics. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gonal-f. Accessed 18 December 2019.	有
7	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.	有
8	Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, Muasher SJ. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256, 381 in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 2014; 101: 967-73.	有
9	Rodriguez I, Erdman A, Padhi D, Garnett CE, Zhao H, Targum SL, Balakrishnan S, Strnadova C, Viner N, Geiger MJ, Newton-Cheh C, Litwin J, Pugsley MK, Sager PT, Krucoff MW, Finkle JK. Electrocardiographic assessment for therapeutic proteins--scientific discussion. Am Heart J. 2010; 160: 627-34.	有
10	Lee J, Zhang L, Men AY, Kenna LA and Huang S. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions. Clin Pharmacokinet 2010; 49: 295-310.	有
11	医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン．平成 30 年 7 月 23 日 薬生薬審発 0723 第 6 号．厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課	無
12	Moyle W, Campbell R. Gonadotropins. In DeGroot L, ed. Endocrinology. 3 ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1995, 230-41.	有

3　2.7.3 臨床的有効性の概要

文献番号	参考文献	資料添付の有無
1	Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BCJM, García-Velasco JA, Klein BM, Arce J-C, for the ESTHER-1 study group. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. Fertil Steril 2017; 107: 387-396.	有
2	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.	有

文献番号	参考文献	資料添付の有無
3	ゴナールエフ皮下注用 75 添付文書 2019 年 4 月改訂（第 11 版）．メルクバイオファーマ株式会社．Available from: http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/380079_2413404D1025_2_10. Accessed 18 December 2019.	有
4	Vail A, Gardener E. Common statistical errors in the design and analysis of subfertility trials. Hum Reprod 2003; 18: 1000-1004.	有
5	Daya S. Pitfalls in the design and analysis of efficacy trials in subfertility. Hum Reprod 2003; 18: 1005-1009.	有
6	Arce J-C, Nyboe Andersen A, Collins J. Resolving methodological and clinical issues in the design of efficacy trials in assisted reproductive technologies: a mini-review. Hum Reprod 2005; 20: 1757-1771.	有
7	治験相談記録（写）．医薬品[redacted]相談．[redacted] 薬機審長第[redacted]号.	無
8	治験相談記録（写）．[redacted]相談．[redacted].	無
9	治験相談記録（写）．[redacted]相談．[redacted].	無
10	EMA Scientific Consultation. January 2013.	有
11	Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2016 Assisted Reproductive Technology National Summary Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2018.	有
12	American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997; 67: 817-821.	有
13	Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, van der Poel S. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. Fertil Steril 2017; 108: 393-406.	有
14	Gardner DK, Schoolcraft WB. In vitro culture of human blastocysts. In: Towards reproductive certainty (Eds Jansen R & Mortimer D). The plenary proceedings of the 11th world congress on in vitro fertilization and human reproductive genetics. The Parthenon Publishing Group. 1999; Pp 378-388.	有
15	FDA. Guidance for Industry. Non-inferiority clinical trials to establish effectiveness. November 2016.	無
16	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials E9. February 1998.	無

文献番号	参考文献	資料添付の有無
17	GONAL-F Summary of Product Characteristics. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gonal-f. Accessed 18 December 2019.	有
18	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.	有
19	McAvey B, Zapantis A, Jindal SK, Lieman HJ, Polotsky AJ. How many eggs are needed to produce an assisted reproductive technology baby: is more always better? Fertil Steril 2011; 96: 332-335.	有
20	Verberg MFG, Eijkemans MJC, Macklon NS, Heijnen EMEW, Baart EB, Hohmann FP, Fauser BCJM, Broekmans FJ. The clinical significance of the retrieval of a low number of oocytes following mild ovarian stimulation for IVF: a meta-analysis. Hum Reprod Update 2009; 15: 5-12.	有
21	van der Gaast MH, Eijkemans MJ, van der Net JB, de Boer EJ, Burger CW, van Leeuwen FE, Fauser BC, Macklon NS. Optimum number of oocytes for a successful first IVF treatment cycle. Reprod Biomed Online 2006; 13: 476-480.	有
22	Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, Bangsbøll S, Andersson AM, Nyboe Andersen A. A prospective study of predictive factors of ovarian response in “standard” IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage nomogram. Hum Reprod 2003; 18: 781-787.	有
23	Timeva T, Milachich T, Antonova I, Arabaji T, Shterev A, Omar HA. Correlation between number of retrieved oocytes and pregnancy rate after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm infection. Scientific World Journal 2006; 6: 686-690.	有
24	Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, Muasher SJ. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256, 381 in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 2014; 101: 967-973.	有
25	Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM, Van Steirteghem A, Devroey P. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 2006; 85: 112-120.	有

文献番号	参考文献	資料添付の有無
26	Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400, 135 treatment cycles. Hum Reprod 2011; 26: 1768-1774.	有
27	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: 369-373.	有
28	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; 103: 146-149.	有

4　2.7.4 臨床的安全性の概要

文献番号	参考文献	資料添付の有無
1	Golan A, Ron-El R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. Obstet Gynecol Surv 1989; 44: 430-440.	有
2	EMA. Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data. EMEA/CHMP/313666/2005. November 2005.	無
3	ゴナールエフ皮下注用 75 添付文書 2019 年 4 月改訂（第 11 版）．メルクバイオファーマ株式会社．Available from: http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/380079_2413404D1025_2_10. Accessed 18 December 2019.	有
4	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.	有
5	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.	無
6	FDA. Guidance for Industry. Immunogenicity testing of therapeutic protein products – developing and validating assays for anti-drug antibody detection. January 2019.	無
7	Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. Hum Reprod Update 2002; 6: 559-577.	有

文献番号	参考文献	資料添付の有無
8	The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2008; 90: S188-S193.	有
9	Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2016 Assisted Reproductive Technology National Summary Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2018.	有