# 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 略号・用語の定義一覧

| 略語及び用語 | 英語での説明又は定義 | 日本語での説明又は定義 |
|---|---|---|
| AMH | Anti-Müllerian Hormone | 抗ミュラー管ホルモン |
| ANCOVA | Analysis of Covariance | 共分散分析 |
| ANOVA | Analysis of Variance | 分散分析 |
| ART | Assisted Reproductive Technologies | 生殖補助医療 |
| ASRM | American Society for Reproductive Medicine | 米国生殖医学会 |
| ATC | Anatomical Therapeutic Chemical Classification System | 解剖治療化学分類法 |
| βhCG | Beta Unit of Human Chorionic Gonadotropin | βサブユニットヒト絨毛性性腺刺激ホルモン |
| BMI | Body Mass Index | 体格指数 |
| CHO | Chinese Hamster Ovary | チャイニーズハムスター卵巣 |
| DHEA | Dehydroepiandrosterone | デヒドロエピアンドロステロン |
| e-CRF | Electronic Case Report Form | 電子症例報告書 |
| EMA | European Medicines Agency | 欧州医薬品庁 |
| 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 | （新生児）回復治療室 |
| 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 |
| HCV | Hepatitis C Virus | C 型肝炎ウイルス |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus | ヒト免疫不全ウイルス |
| 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 |
| ICMART | International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies | 国際生殖補助医療監視機構 |
| ICH | International Conference on Harmonisation | 医薬品規制調和国際会議 |
| ICMJE | International Committee of Medical Journal Editors | 国際医学雑誌編集者委員会 |
| ICSI | Intracytoplasmic Sperm Injection | 卵細胞質内精子注入法 |
| IVF | *in vitro* Fertilisation | 体外受精 |
| JSOG | Japan Society of Obstetrics And Gynecology | 日本産科婦人科学会 |
| LH | Luteinising Hormone | 黄体形成ホルモン |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MSR | Minimum Significant Ratio | 最小有意比 |
| NICU | Neonatal Intensive Care Unit | 新生児集中治療室 |
| NCU | Neonatal Care Unit | 新生児治療室 |
| OHSS | Ovarian Hyperstimulation Syndrome | 卵巣過剰刺激症候群 |
| OTC | Over-the-Counter | 一般用医薬品 |
| PCOS | Polycystic Ovary Syndrome | 多嚢胞性卵巣症候群 |
| PD | Pharmacodynamics | 薬力学 |
| PK | Pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PMDA | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 |
| PP | Per-protocol | 治験実施計画書に適合した対象集団 |
| PT | Preffered 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 |
| SOC | System Organ Class | 器官別大分類 |

| 略語及び用語 | 英語での説明又は定義 | 日本語での説明又は定義 |
|---|---|---|
| SUSAR | Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction | 予測できない重篤な副作用 |
| TSH | Thyroid-Stimulating Hormone | 甲状腺刺激ホルモン |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |

## 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 |
| CL | Total systemic clearance | 全身クリアランス |
| $C_{max}$ | Maximum concentration observed | 最高血中濃度 |
| F | Bioavailability | バイオアベイラビリティ |
| $K_{absorption}$ | Rate constant for absorption after the subcutaneous administration | 皮下投与後の吸収速度定数 |
| $\%AUC_{Extrap}$ | Percentage of AUC that is due to extrapolation from the last measurable concentration | 最終測定濃度から外挿した面積の割合 |
| $\lambda_z$ | 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 |
| $V_{ss}$ | Volume of distribution at steady state | 定常状態における分布容積 |
| $V_z$ | Volume of distribution associated with the terminal phase | 消失相における分布容積 |

## AMH 単位　換算係数

1 pmol/L = 0.140 ng/mL

1 ng/mL = 7.143 pmol/L

## 国内及び海外試験で使用した FE 999049 の剤型及び提供形態

| 薬剤 | 試験 No. | 提供形態 |
|---|---|---|
| FE 999049<br>〔遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン(rFSH)〕 | 000020 | FE 999049 は、1 mL ガラスバイアル中のリン酸ナトリウム緩衝液（pH 6.5）で提供され、600 IU/mL FSH 活性（約 34.5 µg/ mL）である。 |
| | CS01<br>CS02<br>CS03 | FE 999049 は、1 mL ガラスバイアル中のクエン酸ナトリウム酸緩衝液（pH 6.5）で提供され、600 IU/mL FSH 活性である。 |
| | 000124 | FE 999049 は、着脱可能なカートリッジとペン型注射器の形態で提供される。各カートリッジには FSH 72 µg を含有するリン酸ナトリウム緩衝液 2.16 mL（pH6.5）（33.3 µg/mL） が充てんされている。 |
| | 000273 | FE 999049 は、充てん済みペン型注入器の形態で提供される。着脱不可能なシリンジには FSH 72 µg を含有するリン酸ナトリウム緩衝液 2.16 mL （pH6.5）（33.3 µg/mL）が充てんされている。 |
| | 000009 | FE 999049 は、1 mL ガラスバイアル中のリン酸ナトリウム緩衝液（pH 6.5）で提供され、600 IU/mL FSH 活性（約 34.5 µg/ mL）である。 |
| | ESTHER-1<br>ESTHER-2 | FE 999049 は、着脱可能なカートリッジとペン型注射器の形態で提供される。各カートリッジには FSH 50 µg を含有するリン酸ナトリウム緩衝液 1.5 mL （pH6.5）（33.3 µg/mL）が充てんされている。 |

## 刺激終了時の卵胞最終成熟の誘起の基準

| 卵巣反応不良 | 卵胞成熟誘起 | 卵巣反応過剰 |
|---|---|---|
| 刺激 10 日目に直径 10 mm 以上の卵胞が 3 個未満の場合には、周期を中止することとした。（000009、000124 試験）<br>刺激 20 日目までに直径 17 mm 以上の卵胞が 3 個以上に達しない場合周期を中止することとした。（ESTHER-1、000273 試験） | 最終的な卵胞成熟誘起の基準：直径 17 mm 以上の卵胞が 3 個以上<br>上記の基準が満たされた日に hCG を投与することとした。 | 直径 12 mm 以上の卵胞が 25 個以上の場合には、周期を中止することとした（注：直径 12 mm 以上の卵胞が 25～35 個の場合は、GnRH アゴニストを投与してよいこととした） |

## 3 日目胚の総合的な質の評価カテゴリー

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

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

## 5 日目胚盤胞の質の評価

採卵後 5 日目における胚盤胞の質の評価は、3 項目（拡張胚盤胞及び孵化状態、内細胞塊、栄養外胚葉）から成る。採点法は、Gardner&Schoolcraft (1) の分類に基づいた。なお、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び国内第Ⅲ相試験 000273 では、内細胞塊及び栄養外胚葉に関して D の分類を追加した。

- 拡張胚盤胞及び孵化状態の評価は、以下の 1 つを選択した。

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

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

- 内細胞塊の評価は、以下の 1 つを選択した

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

注）国内第Ⅱ相試験 000124 及び海外第Ⅱ相試験 000009 では A～C、国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では A～D で評価した。

- 栄養外胚葉の評価は、以下の 1 つを選択した

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

注）国内第Ⅱ相試験 000124 及び海外第Ⅱ相試験 000009 では A～C、国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 では A～D で評価した。

5 日目の総合的な胚盤胞の質

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

## 妊娠の定義

- βhCG 陽性

移植後 13～15 日に血清 βhCG 検査を実施し、中央検査機関又は実施医療機関の基準値を用いて陽性と判定された場合に、βhCG 陽性とした。

- 臨床妊娠

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。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。

当該臨床妊娠の定義については、各試験実施時点の国際生殖補助医療監視機構（ICMART）及び世界保健機関（WHO）の生殖補助医療（ART）専門用語の用語集(2)に従った。

子宮内及び異所性妊娠については、胎児心音を伴う胎嚢の数に加えて、胎児心音を伴わない胎嚢の数も記録した（海外第Ⅱ相試験 000009 では子宮内妊娠の胎児心音を伴う胎嚢の数のみ記録）。

- 胎児心拍陽性妊娠

移植後 5～6 週に子宮の経腟超音波検査を実施し、移植後 5～6 週に胎児心拍を伴う 1 つ以上の子宮内胎嚢を認める時に胎児心拍陽性妊娠と定義した。

- 継続妊娠

胚移植後 10～11 週に少なくとも 1 つの子宮内生存胎児が認められる時に継続妊娠と定義した。

## 卵巣過剰刺激症候群の Golan 分類

軽度、中等度及び重度卵巣過剰刺激症候群の分類（Golan 分類）(3)

| | |
|---|---|
| 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。 |

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。

## 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定義

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。

早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を以下の通り定義した。

- 卵巣反応過剰（直径 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
- ゴナドトロピン放出ホルモン（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（12 mm 以上の卵胞が 20 個以上ある被験者への予防的介入としてのみ検討する）（海外第Ⅱ相試験 000009 及び国内第Ⅱ相試験 000124 では規定しなかった）

## 注射部位反応

注射部位反応については、刺激期間を通じて、被験者は毎日、FE 999049 又はゴナールエフ／フォリスチム皮下注射の局所忍容性を 1 日に 3 回（注射直後、注射から 30 分後、注射から 24 時間後）評価した。FE 999049 又はゴナールエフ／フォリスチムの投与中止、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することとした。

## 妊娠損失

試験期間中に発生した妊娠損失の報告には以下の用語を使用することとした（国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2）。

| | |
|---|---|
| 生化学的妊娠 | βhCG 検査陽性だが、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場合 |
| 自然流産 | βhCG 検査陽性だが、子宮内の胎嚢で胎児心拍が認められないことが超音波により確認された場合、又は超音波で生存胎児が認められない場合 |
| バニシングツイン症候群 | 心拍の有無にかかわらず、子宮内の胎嚢の一方が自然消失し、一方の胎児の生存継続が超音波により確認された場合 |
| 異所性妊娠 | 胎児心拍の有無にかかわらず、超音波又は手術時に子宮外に胎嚢が確認された場合 |

妊娠損失の時期

| | |
|---|---|
| 早期妊娠損失 | 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場合 |
| 後期妊娠損失 | 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 |

## 先天異常（妊娠追跡調査）

先天異常について、以下の基準 (4)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。

先天異常の分類

| | |
|---|---|
| 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、医学的又は形態上の問題を生じる可能性が低いもの |

分類は各新生児について得られている情報に基づいた。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、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）基本語（PT）／疾病及び関連保健問題の国際統計分類改訂第 10 版（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。

## 臨床試験一覧表

| 資料区分 | 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 | 第Ⅰ相 | CS03[a]<br>(日本人及び白人健康女性を対象とした単回皮下投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討)<br>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<br>プラセボ SC | 計: 39<br>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 | 第Ⅱ相 | 000124<br>(日本人患者を対象とした用量反応性評価と有効性及び安全性の検討)<br>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<br>フォリスチム: 150 IU SC<br>刺激期間は固定用量投与 | 計: 158<br>FE 999049: 117 | 日本人の IVF/ICSI を受ける女性, 20-39 歳 |
| 評価 | 第Ⅲ相 | 000273 (日本人患者を対象とした個別化用量投与時の有効性及び安全性の検討（非劣性の検証）)<br>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: 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<br>フォリスチム:150 IU SC; 開始 6 日以降は反応に応じて調節して投与 | 計: 347<br>FE 999049: 170 | 日本人の IVF/ICSI を受ける女性, 20-40 歳 |
| 海外試験 | | | | | | |
| 参考 | 第Ⅰ相 | CS01<br>(単回皮下投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討)<br>5.3.3.1-2 | 群内無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間, 用量漸増 | FE 999049: 37.5, 75, 150, 225, 450 IU SC<br>プラセボ SC | 計: 40<br>FE 999049: 30 | 健康女性, 21-35 歳 |
| 参考 | 第Ⅰ相 | CS02<br>(反復皮下投与時の安全性、忍容性、薬力学及び免疫原性の検討)<br>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<br>ゴナールエフ: 225 IU SC<br>(7 日間投与) | 計: 49<br>FE 999049: 24 | 健康女性, 21-39 歳 |

| 資料区分 | 相 | 試験 ID | 試験デザイン | 投与群 | 被験者数 | 対象 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 参考 | 第Ⅰ相 | 000020<br>(FE999049 及びゴナールエフを皮下投与及び静脈内投与時の絶対バイオアベイラビリテイの決定と比較、薬物動態の検討)<br>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 and 450 IU SC<br>ゴナールエフ: 225 IU IV and 450 IU SC | 計: 50<br>FE 999049: 25 | 健康女性, 21-35 歳 |
| 評価 | 第Ⅱ相 | 000009<br>(用量反応性評価と有効性及び安全性の検討)<br>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<br>ゴナールエフ: 150 IU SC<br>刺激期間は固定用量投与 | 計: 265<br>FE 999049: 222 | IVF/ICSI を受ける女性, 18-37 歳 |
| 評価 | 第Ⅲ相 | ESTHER-1, 000004<br>(個別化用量投与時の有効性及び安全性の検討（非劣性の検証）)<br>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<br>ゴナールエフ: 150 IU SC; 開始 6 日以降は反応に応じて調節して投与 | COS 周期 1<br>計: 1,326<br>FE 999049: 665 | IVF/ICSI を受ける女性, 18-40 歳 |
| 評価 | 第Ⅲ相 | ESTHER-2, 000071<br>(ESTHER-1 試験から移行した患者を対象とした反復 COS 周期における免疫原性、有効性及び安全性の検討<br>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<br>ゴナールエフ: ESTHER-1 の COS 周期の卵巣反応に基づく; 開始 6 日以降は反応に応じて調節して投与 | COS 周期 2<br>計: 513<br>FE 999049: 252<br><br>COS 周期 3<br>計: 188<br>FE 999049: 95 | IVF/ICSI を受ける女性,<br>ESTHER-1 の無作為化時点 18-40 歳,<br>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; 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、主な対象被験者は日本人であることから、国内試験に含めた。

目次

1. 海外第Ⅰ相試験［000020 試験：参考資料 5.3.1.2-1］
2. 国内第Ⅰ相試験［CS03 試験：評価資料 5.3.3.1-1］
3. 海外第Ⅰ相試験［CS01 試験：参考資料 5.3.3.1-2］
4. 海外第Ⅰ相試験［CS02 試験：参考資料 5.3.4.1-1］
5. 国内第Ⅱ相試験［000124 試験：評価資料 5.3.4.2-1］
6. 海外第Ⅱ相試験［000009 試験：評価資料 5.3.4.2-3］
7. 国内第Ⅲ相試験［000273 試験：評価資料 5.3.5.1-1］
8. 海外第Ⅲ相試験［ESTHER-1 試験：評価資料 5.3.5.1-2］
9. 海外第Ⅲ相試験［ESTHER-2 試験：評価資料 5.3.5.1-3］

**1　海外第I相試験［000020試験：参考資料5.3.1.2-1］ ....13**
1.1　試験方法 ....13
1.1.1　試験の目的 ....13
1.1.2　試験デザイン ....13
1.1.3　対象 ....14
1.1.4　治験薬、用法・用量、投与期間 ....15
1.1.5　評価項目 ....16
1.1.6　評価スケジュール ....17
1.1.7　被験者数 ....18
1.1.8　統計手法 ....18
1.1.9　試験実施期間及び実施医療機関 ....18
1.1.10　公表文献 ....18
1.2　結果の要約 ....18
1.2.1　被験者の内訳 ....18
1.2.2　解析したデータセット ....19
1.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性 ....19
1.2.4　薬物動態の結果 ....21
1.2.5　安全性の結果 ....26
1.2.6　結論 ....31
1.3　付録 ....32

## 表の目次

表 2.7.6.1-1　試験スケジュール ....17
表 2.7.6.1-2　被験者の内訳 ....19
表 2.7.6.1-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） ....20
表 2.7.6.1-4　本剤及びゴナールエフのバイオアベイラビリティ（PP 解析対象集団） ....21
表 2.7.6.1-5　薬物動態パラメータ（ベースライン補正）（PP 解析対象集団） ....23
表 2.7.6.1-6　本剤及びゴナールエフ皮下投与時の薬物動態パラメータの比較 （ベースライン補正）（PP 解析対象集団） ....24
表 2.7.6.1-7　本剤及びゴナールエフ静脈内投与時の薬物動態パラメータの比較 （ベースライン補正）（PP 解析対象集団） ....25
表 2.7.6.1-8　有害事象の概要：投与期間（安全性解析対象集団） ....26
表 2.7.6.1-9　有害事象：投与期間（安全性解析対象集団） ....28
表 2.7.6.1-10　副作用（投与期間）（安全性解析対象集団） ....29

## 図の目次

図 2.7.6.1-1　試験デザイン ....13
図 2.7.6.1-2　血清中 FSH 濃度推移（ベースライン値補正） ....21

## 1　海外第 I 相試験［000020 試験：参考資料 5.3.1.2-1］

標題：健康女性を対象とした FE 999049 及びゴナールエフ単回皮下投与及び静脈内投与時の絶対バイオアベイラビリティ及び薬物動態を検討する非盲検、無作為化、並行群間試験

### 1.1　試験方法

#### 1.1.1　試験の目的

主目的

- 健康女性を対象に FE 999049（以下、本剤）及びゴナールエフを 450 IU 単回皮下投与及び 225 IU 静脈内投与した際の絶対バイオアベイラビリティを決定及び比較する
- 本剤及びゴナールエフを静脈内投与及び皮下投与したときの吸収、分布及び消失を探索的に調査する

副次目的

- 健康女性における本剤の安全性及び忍容性を評価する
- 本剤 225 IU 及びゴナールエフ 225 IU を静脈内投与後に本剤 450 IU 及びゴナールエフ 450 IU を皮下投与した際の免疫原性を検討する

#### 1.1.2　試験デザイン

本試験は、非日本人健康女性を対象に、本剤及びゴナールエフの薬物動態を検討する非盲検、無作為化、並行群間試験である。

2 投与群の各被験者に本剤 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 2 週後に同一の治験薬 450 IU を皮下投与した。静脈内投与は低速で行い、皮下投与は腹部に単回投与した。静脈内投与及び皮下投与後にそれぞれ 7 及び 10 日間、FSH 測定用の血液検体及び尿検体を採取した。

本試験の被験者として、適応とした患者集団である体外受精（IVF）/卵細胞質内精子注入法（ICSI）のための調節卵巣刺激を受ける女性と類似した月経周期が正常な健康女性を組入れた。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することとした。さらに、本試験に組入れられた被験者は、Run-in 期からノルゲストレル／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に切替え、2 回目の投与期終了時まで試験期間を通じて連続して服用した。試験デザインを図 2.7.6.1-1 に示す。

<table>
<tr><td rowspan="2">スクリーニング時来院</td><td>Run-in 期</td><td colspan="2">投与期 1（静脈内投与期）<br>Day 1～7</td><td>washout 期<br>2～5 日間</td><td colspan="2">投与期 2（皮下投与期）<br>Day -3～10</td><td>試験終了時<br>Day 28</td></tr>
<tr><td colspan="6">高用量 OGESTREL 投与</td><td></td></tr>
<tr><td>適格性確認</td><td></td><td>治験薬の静脈内投与</td><td>観察及び評価</td><td></td><td>治験薬の皮下投与</td><td>観察及び評価</td><td rowspan="2">抗 FSH 抗体</td></tr>
<tr><td>投与前<br>15～35 日</td><td>投与前<br>1～14 日</td><td>Day 1</td><td>投与後 6 日</td><td></td><td>Day 1</td><td>投与後 9 日</td></tr>
</table>

［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 Figure 5-1］から引用

**図 2.7.6.1-1　試験デザイン**

### 1.1.3　対象

選択基準

1) 同意文書に署名した女性
2) 年齢 21 歳以上 35 歳以下の女性
3) エチニルエストラジオール 30 µg/日以上を含有する配合経口避妊薬をスクリーニング前 3 ヵ月間以上服用している女性
4) 禁欲を行わない場合は、治験薬投与の Day -14～最終投与 Day 10 まで二重バリア避妊法の使用に同意した女性
5) 正常な月経周期（平均 24～35 日間）を有する女性
6) 安定した卵胞刺激ホルモン（FSH）低値（定義：Day -3 及び Day -1 の血清中 FSH 値が 5 IU/L 以下）を示す女性
7) 体格指数（BMI）が 18～29 kg/m$^2$ 以下の女性
8) 血清検査においてヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1、HIV-2、B 型肝炎（表面抗原）及び C 型肝炎抗体が陰性の女性
9) 既往歴、身体的検査、心電図、血圧、心拍数、血中及び尿中の臨床検査値プロファイルから健康である女性
10) スクリーニング期及び各投与期の Day -1 に行った尿中薬物スクリーニング検査及び呼気アルコール検査が陰性の女性
11) 本試験開始前 6 ヵ月間以上、非喫煙者である女性

除外基準

1) 臨床的に重大な腎疾患、肝疾患、胃腸疾患、心血管疾患、筋骨格系疾患、精神疾患、免疫疾患、内分泌疾患又は代謝性疾患を現在有する、又はそれらの既往歴を有する女性
2) 過去 5 年間にがんと診断された女性（適切に管理された基底細胞癌及び皮膚の扁平上皮癌は除く）
3) 高プロラクチン血症、多嚢胞性卵巣症候群又はその他の卵巣機能不全、下垂体又は視床下部の腫瘍、甲状腺又は副腎疾患等の内分泌異常を現在有する、又はそれらの既往歴を有する女性
4) スクリーニング時又は投与期開始前の経腟超音波検査、細胞診又は婦人科検査において臨床的に問題となる所見（卵巣嚢腫、卵巣腫瘍、子宮腫瘍等）が認められた女性
5) 妊娠又は授乳中の女性
6) ゴナドトロピン製剤の使用が禁忌の女性
7) 過去 2 年以内にアルコール又は薬物乱用の既往歴がある、又はそれらを現在有する女性
8) 重度のアレルギー又はアナフィラキシー反応を現在有する、又はそれらの既往歴を有する女性
9) 処方薬、一般用医薬品（OTC）又はハーブ薬（添付文書に従って服用する配合経口避妊薬、パラセタモール及びクロモグリク酸の使用は除く）を OGESTREL 0.5/50 の初回投与前 2 週間又は使用薬剤の半減期の 5 倍の期間（いずれか長い方）以内に服用した女性。抗菌薬又は抗真菌薬の局所投与は、治験薬初回投与前に中止した場合であれば許容することとした。

10) スクリーニング前 12 週間以内に治験薬を服用した女性、又はそれ以前であっても、本試験の結果に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した女性
11) 過去に遺伝子組換えヒト FSH（rFSH）製剤を投与された女性
12) カフェイン含有飲料を日常的に大量に摂取（例：コーヒー6 杯以上、又はそれと同等量）しており、安全性評価に影響を及ぼす可能性のある離脱症状が試験中に生じるおそれのある女性
13) 治験薬の初回投与日前 12 週間以内に献血を行った者、又は大量出血（500 mL 以上）がみられた女性
14) 長期で多量の喫煙歴（20 pack-years 超）のある女性
15) 過去に本試験で無作為化された女性
16) 試験手順を十分に理解し、本試験に協力するための精神的能力がない、又は言語障壁を有する女性
17) その他の理由で本試験への参加が不適切であると治験担当医師が判断した女性

### 1.1.4　治験薬、用法・用量、投与期間

1. 治験薬

FE 999049：
本剤は 1 mL バイアル中のリン酸ナトリウム緩衝液（pH 6.5）に 600 IU/mL FSH 活性
皮下投与時は希釈せずに投与し、静脈内投与時は注射用生理食塩液に希釈して投与した。

ゴナールエフ：ゴナールエフ 450 IU（600 IU/mL）を含有するマルチドーズ製剤
皮下投与時は希釈せずに投与し、静脈内投与時は注射用生理食塩液に希釈して投与した。

2. 用法・用量

1 回目の投与では、各被験者に本剤又はゴナールエフ 225 IU を単回静脈内投与（低速投与）した。
2 回目の投与では、各被験者に静脈内投与時と同一の薬物 450 IU を単回皮下投与（腹部）した。

3. 投与期間

単回静脈内投与後、単回皮下投与

4. 併用薬

Run-in 期中及び 2 回目の投与期の Day 10 まで、配合経口避妊薬 OGESTREL 0.5/50（1 錠あたりエチニルストラジオール 50 µg 及びノルゲストレル 0.5 mg 含有）を 1 日 1 錠、朝又は夕方（被験者の通常の配合経口避妊薬服用時刻に合わせて）に服用した。

5. 併用禁止薬

有害事象の治療薬（必要に応じて）及び添付文書に従い投与される配合経口避妊薬、パラセタモール及びクロモグリク酸以外の併用薬の使用は禁止した。

### 1.1.5　評価項目

1. 主要評価項目
   - 本剤の絶対バイオアベイラビリティ
   - ゴナールエフの絶対バイオアベイラビリティ
   - 本剤の吸収、分布及び消失
   - ゴナールエフの吸収、分布及び消失
2. 副次評価項目
   - 本剤の安全性及び忍容性
     - 有害事象の種類、程度及び発現割合
     - 血圧、心拍数、口腔温
     - 12 誘導心電図
     - 血液生化学検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査
     - 本剤投与後の抗 FSH 抗体の有無
   - ゴナールエフ投与後の抗 FSH 抗体の有無

### 1.1.6　　評価スケジュール

評価スケジュールを表 2.7.6.1-1 に示す。

**表 2.7.6.1-1　試験スケジュール**

| | スクリーニング | Run-in 期 | | 投与期 1（静脈内投与期） | | | | washout 期 | 投与期 2（皮下投与期） | | | | 追跡調査 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 来院 | | | 入院 | | | 来院 | | 来院 | 入院 | | 来院 | |
| Visit No. | 1 | 2 | 3 | 4 | | | 5-8 | 2～5日 | 9 | 10 | | 11-17 | 18 |
| Day | -35 ～ -15 | –14 | –3 | –1 | 1 | 2-3 | 4-7 | 2～5日 | -3 | -1 | 1 | 2-3 | 4-10 | 28 |
| 選択基準／除外基準 | X | | | | X | | | | | | X | | | |
| 同意取得 | X | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | X | | | | | | | | | | | | | |
| 身体的所見 | X | | | | | | | | | | | | X[i] | |
| 既往歴 | X | | | | | | | | | | | | | |
| 婦人科検査 | X | | | | | | | | | | | | X[i] | |
| 細胞学的検査 | X | | | | | | | | | | | | X[i] | |
| 経腟超音波検査 | X | | | X[a] | | | | | | X[a] | | | X[i] | |
| 血清妊娠検査 | X | | | X | | | | | | X | | | X[i] | |
| FSH測定（適格性） | | | X | X | | | | | X | X | | | | |
| 尿薬物スクリーニング | X | | | X | | | | | | X | | | | |
| 呼気アルコール濃度検査 | X | | | X | | | | | | X | | | | |
| 血清学 | X | | | | | | | | | | | | | |
| バイタルサイン | X | | | X | X[b] | | X[c] | | | X | X[b] | | X[c] | |
| 12-誘導心電図 | X | | | X | X[b] | | X[c] | | | X | X[b] | | X[c] | |
| 血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査 | X | | | X | | | X[c] | | | X | | | X[c] | |
| 無作為割付け | | | | | X | | | | | | | | | |
| 治験薬投与 | | | | | X | | | | | | X | | | |
| FSH濃度用採血 | | | | | X[d] | X[d] | X[d] | | | | X[e] | X[e] | X[e] | |
| FSH濃度用採尿 | | | | | X[f] | X[f] | X[f] | | | | | | | |
| 注射部位反応 | | | | | | | | | | | X[g] | X[g] | | |
| 有害事象 | | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | X | X | X |
| 前治療、併用薬 | X | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | X | X | X |
| 抗FSH抗体 | | | | X | | | | | | X | | | X[h] | X |
| OGESTREL 0.5/50 | | X[k]----------X[k]----------X[k] | | | | | | | | | | | | |

a：Day -3～Day -1
b：静脈内投与直後、投与後 1 及び 4 時間、皮下投与後 12 時間
c：静脈内投与後 Day 7、皮下投与後 Day 10
d：投与前–60, –30 分、投与直前、投与後 10, 12, 15, 20, 30, 60, 90 及び 120 分、4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 及び 48 時間、投与後 3, 4, 5 及び 6 日
e：投与前–1, –0.5 時間, 投与後 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 及び 48 時間, 投与後 3, 4, 5, 6, 7, 8 及び 9 日
f：本剤投与後 0-6, 6-12, 12-24 時間, その後 24 時間毎.
g：投与直後、投与後 30 分、4 及び 24 時間
h：Day 7
i：Day 10
k：Day-14 に処方、投与期 1 の Day7 に処方及び使用状況確認、投与期 2 の Day 10 に使用状況確認

［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 Table 5-2］から引用

### 1.1.7　被験者数

目標被験者数：50 例（各群 25 例）

本試験の主目的は、健康女性に本剤及びゴナールエフそれぞれ 450 IU を単回皮下投与した際の、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決定である。

各群 25 例で、対数変換された絶対バイオアベイラビリティの標準偏差 0.15 を仮定すると、標準誤差の推定は log10 スケールで 0.03、すなわち、95%信頼区間（CI）は-13%～+15%となる。

本試験は、絶対バイオアベイラビリティに関して投与群間の統計学的な有意差を示す検出力はないが、各群 25 例、検出力 80%で有意水準 5%、両側 t 検定により、log10 スケールの標準偏差を 0.15 と仮定して、log10 スケールで 0.125 の差を検出する。0.125 の差は、本剤の絶対バイオアベイラビリティがゴナールエフより 33%高い（又は 25%低い）ことに相当する。

### 1.1.8　統計手法

#### 1.1.8.1　薬物動態

薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により、静脈内投与後 Day 1～Day 7、皮下投与後 Day 1～Day 10 までの血清中濃度に基づき推定した。

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

#### 1.1.8.2　安全性

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図及び抗 FSH 抗体について、投与群別、評価時期別に要約した。

### 1.1.9　試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：2012 年 1 月 26 日～2012 年 5 月 2 日

実施医療機関：米国、1 医療機関

### 1.1.10　公表文献

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 Nov;54(11):1299-307.

## 1.2　結果の要約

### 1.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1-2 に示した。

92 例をスクリーニングし、42 例がスクリーニングから脱落したため、50 例を各群 25 例に無作為に割付けた。そのうちゴナールエフ群 2 例が同意撤回のため中止した。

**表 2.7.6.1-2　被験者の内訳**

| | FE 999049 i.v.<br>N (%) | FE 999049 s.c.<br>N (%) | ゴナールエフ<br>i.v.<br>N (%) | ゴナールエフ<br>s.c.<br>N (%) | 計<br>N (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ITT 解析対象集団 | 25 (100) | 25 (100) | 25 (100) | 24 (100) | 50 (100) |
| FAS | 25 (100) | 25 (100) | 25 (100) | 24 (100) | 50 (100) |
| PP 解析対象集団 | 25 (100) | 25 (100) | 25 (100) | 24 (100) | 50 (100) |
| 安全性解析対象集団 | 25 (100) | 25 (100) | 25 (100) | 24 (100) | 50 (100) |
| 完了例 | 25 (100) | 25 (100) | 25 (100) | 23 (92) | 48 (96) |
| 中止例 | 0 | 0 | 0 | 2a (8) | 2 (4) |

a：1 例は静脈内投与後、皮下投与前に中止した。
N：被験者数
% ：被験者の割合
i.v.：静脈内投与、s.c.：皮下投与
［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 Table 7-1］から引用

### 1.2.2　解析したデータセット

無作為割付けされた 50 例を Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団とした。50 例全例に治験薬を投与し、50 例を最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団とした。また、治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団も 50 例とした。

なお、重大な治験実施計画書の逸脱が 2 例に認められた。本剤群 1 例では静脈内投与後に注入浸潤が認められ、投与量の約 1/4 が静脈内に投与できなかったため、当該期間の薬物動態解析から除外された。また、本剤群の 1 例では、重篤な有害事象発現により、皮下投与期の Day 8 に経口避妊薬の服用を中止し、薬物動態用の検体を採取したが無効であると判断しため、経口避妊薬中止後の薬物動態解析から除外された。

### 1.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-3 に示した。

人口統計学的データについて投与群間で差は認められなかった。

既往歴及び併用薬の使用について、投与群間で特筆すべき差はなく、薬物動態の評価に影響を及ぼすものではなかった。

**表 2.7.6.1-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）**

| | | FE 999049 (N=25) | ゴナールエフ (N=25) | 計 (N=50) |
|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | Mean (SD) | 27 (4) | 29 (4) | 28 (4) |
| | Median | 27 | 30 | 29 |
| | Range | 21-35 | 21-35 | 21-35 |
| 身長 (m) | Mean (SD) | 1.61 (0.05) | 1.61 (0.07) | 1.61 (0.06) |
| | Median | 1.61 | 1.60 | 1.61 |
| | Range | 1.48-1.71 | 1.44-1.79 | 1.44-1.79 |
| 体重 (kg) | Mean (SD) | 67.5 (9.5) | 64.9 (8.5) | 66.2 (9.0) |
| | Median | 67.1 | 64.5 | 65.3 |
| | Range | 50.1-84.6 | 48.5-78.0 | 48.5-84.6 |
| BMI ($kg/m^2$) | Mean (SD) | 25.9 (3.0) | 24.9 (3.0) | 25.4 (3.0) |
| | Median | 26.9 | 23.9 | 26.1 |
| | Range | 19.3-29.4 | 20.1-28.9 | 19.3-29.4 |
| 人種 | Black or African American | 1 (4%) | 1 (4%) | 2 (4%) |
| | Caucasian | 24 (96%) | 24 (96%) | 48 (96%) |
| 民族 | Hispanic or Latino | 21 (84%) | 22 (88%) | 43 (86%) |
| | Not Hispanic or Latino | 4 (16%) | 3 (12%) | 7 (14%) |

N：被験者数
%：被験者の割合
［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 Table 7-2］から引用

## 1.2.4　　薬物動態の結果

### 1.2.4.1　　主要評価項目

**絶対バイオアベイラビリティ**

絶対バイオアベイラビリティを表 2.7.6.1-4 に示した。

皮下投与の絶対バイオアベイラビリティは幾何平均（%CV）が本剤で 64.2%（23.61%）、ゴナールエフで 60.3%（31.24%）であった。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。

**表 2.7.6.1-4　本剤及びゴナールエフのバイオアベイラビリティ（PP 解析対象集団）**

| | FE 999049 | | | ゴナールエフ | | | 比<br>FE 999049/ゴナールエフ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | 推定値 | 95%CI | N | 推定値 | 95%CI | 推定値 | 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) |

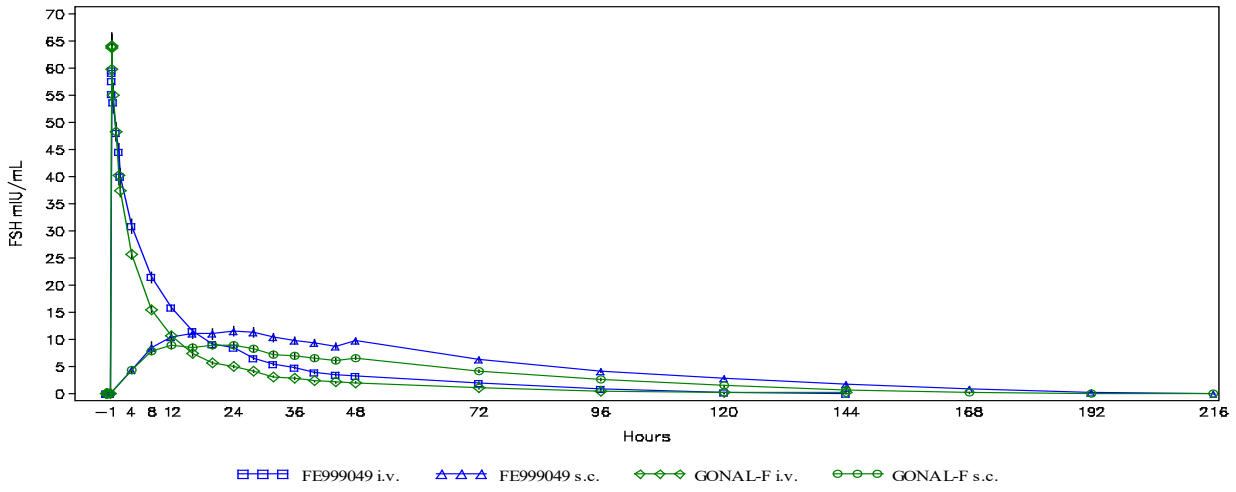
比及び信頼区間は ANOVA を用いて推定し、固定効果として投与群を含めた。推定値は、モデルの最小二乗推定値である。
［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 EoT Table 12］から引用

**薬物動態**

- **血清中 FSH 濃度推移**

血清中 FSH 濃度推移を図 2.7.6.1-2 に示した。

本剤及びゴナールエフの静脈内単回投与及び皮下単回投与における血清中 FSH 濃度は、いずれも同様の推移を示したが、ゴナールエフ静脈内投与の血清中 FSH 濃度は本剤静脈内投与に比べ急速に減少した。また、ゴナールエフ皮下投与の血清中 FSH 濃度は本剤皮下投与の濃度まで達しなかった。




［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 Figure 9-1］から引用

**図 2.7.6.1-2　血清中 FSH 濃度推移（ベースライン値補正）**

- **薬物動態パラメータ**

薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-5 に示した。

本剤静脈内投与及び皮下投与の AUC 及び $AUC_t$ の幾何平均はいずれもゴナールエフと比較して大きかった。本剤及びゴナールエフ静脈内投与の AUC（幾何平均）はそれぞれ 744.1 及び 528.8 h•mIU/mL、$AUC_t$ はそれぞれ 684.0 及び 487.4 h•mIU/mL、本剤及びゴナールエフ皮下投与の AUC はそれぞれ 1014.2 及び 656.6 h•mIU/mL、$AUC_t$ はそれぞれ 892.2 及び 585.4 h•mIU/mL であった。

本剤皮下投与の $C_{max}$ は 11.7 mIU/mL であり、ゴナールエフ皮下投与の 9.2 mIU/mL と比べて高く、本剤皮下投与の $t_{max}$ は 23.0 時間であり、ゴナールエフ皮下投与の 19.3 時間と比べて長かった。FE 99904 の CL は 0.31 L/h であり、ゴナールエフの 0.44 L/h と比べて小さく、$V_{ss}$ 及び $V_z$ は同程度であった。CL の低値と同様に、静脈内投与及び皮下投与ともに本剤の $t_{1/2}$ はゴナールエフと比べて長かった（静脈内投与：それぞれ 23.7 及び 18.2 時間、皮下投与：それぞれ 38.2 及び 32.5 時間）。

本剤の未変化体の尿中排泄率は約 9%と推定された。

**表 2.7.6.1-5　薬物動態パラメータ（ベースライン補正）（PP 解析対象集団）**

| | | FE 999049 i.v. (N=25) | FE 999049 s.c. (N=25) | ゴナールエフ i.v. (N=25) | ゴナールエフ s.c. (N=24b) |
|---|---|---|---|---|---|
| AUC (h•mIU/mL) | n | 24a | 25 | 25 | 24 |
| | Mean (SD) | 759.9 (154.5) | 1063.7 (312.2) | 543.6 (119.6) | 691.4 (214.0) |
| | CV% | 20.3 | 29.4 | 22.0 | 31.0 |
| | Median | 745.3 | 1149.3 | 568.0 | 712.4 |
| | Geo Mean | 744.1 | 1014.2 | 528.8 | 656.6 |
| | Min;Max | 458.8;1026.2 | 450.3;1579.7 | 273.1;731.3 | 299.3;1095.8 |
| AUCt (h•mIU/mL) | n | 24a | 25 | 25 | 24 |
| | Mean (SD) | 698.1 (143.6) | 940.3 (301.8) | 499.3 (103.7) | 618.9 (204.0) |
| | CV% | 20.6 | 32.1 | 20.8 | 33.0 |
| | Median | 683.1 | 914.5 | 509.2 | 628.3 |
| | Geo Mean | 684.0 | 892.2 | 487.4 | 585.4 |
| | Min;Max | 445.6;987.3 | 402.1;1546.7 | 268.7;680.1 | 285.0;1017.9 |
| $C_{max}$ (mIU/mL) | n | 24a | 25 | 25 | 24 |
| | Mean (SD) | 61.8 (11.0) | 12.5 (4.5) | 66.9 (11.4) | 9.8 (3.3) |
| | CV% | 17.9 | 36.5 | 17.0 | 33.8 |
| | Median | 62.2 | 12.9 | 63.8 | 9.8 |
| | Geo Mean | 60.8 | 11.7 | 66.0 | 9.2 |
| | Min;Max | 42.9;83.2 | 5.7;23.8 | 49.4;86.9 | 4.3;16.1 |
| $t_{max}$ (h) | n | | 25 | | 24 |
| | Mean (SD) | | 23.0 (8.7) | | 19.3 (8.3) |
| | Median | | 24.0 | | 20.0 |
| | Min;Max | | 8.0;48.0 | | 8.0;48.0 |
| $t_{1/2}$ (h) | n | 24a | 25 | 25 | 24 |
| | Mean (SD) | 29.6 (12.0) | 48.5 (30.4) | 25.2 (13.2) | 34.5 (7.7) |
| | Median | 31.2 | 41.9 | 22.1 | 34.9 |
| | Harmonic Mean | 23.7 | 38.2 | 18.2 | 32.5 |
| | Min;Max | 8.7;51.6 | 13.6;180.0 | 6.9;53.1 | 16.8;55.2 |
| CL (L/h) | n | 24a | | 25 | |
| | Mean (SD) | 0.31 (0.07) | | 0.44 (0.13) | |
| | CV% | 22.4 | | 29.3 | |
| | Median | 0.30 | | 0.40 | |
| | Geo Mean | 0.30 | | 0.43 | |
| | Min;Max | 0.22;0.49 | | 0.31;0.82 | |
| $V_{ss}$ (L) | n | 24a | | 25 | |
| | Mean (SD) | 9.02 (2.34) | | 10.03 (2.99) | |
| | CV% | 25.93 | | 29.85 | |
| | Median | 9.09 | | 9.20 | |
| | Geo Mean | 8.73 | | 9.61 | |
| | Min;Max | 4.94;14.44 | | 4.90;16.24 | |
| $V_z$ (L) | n | 24a | | 25 | |
| | Mean (SD) | 12.68 (4.79) | | 14.56 (6.20) | |
| | CV% | 37.74 | | 42.59 | |
| | Median | 13.30 | | 14.08 | |
| | Geo Mean | 11.69 | | 13.26 | |
| | Min;Max | 4.41;22.98 | | 5.70;30.26 | |
| 未変化体尿中排泄率 (%) | n | 22 | | | |
| | Mean (SD) | 10.28 (4.46) | | | |
| | CV% | 43.43 | | | |
| | Median | 11.01 | | | |
| | Geo Mean | 9.38 | | | |
| | Min;Max | 3.80;22.48 | | | |

N：PP 解析対象集団の被験者数、n：データのある被験者数、 SD：標準偏差
a：被験者番号[redacted]は投与時に注射液浸潤のため薬物動態データは得られなかった
b：被験者番号[redacted]は皮下投与前に試験を中止したため薬物動態データは得られなかった
［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 Table 9-1 EOT Table 11］から引用

- **薬物動態パラメータの比較**

皮下投与後の薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.1-6 に示した。

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 $AUC_t$ のゴナールエフに対する比はそれぞれ 1.54〔90%CI（1.31, 1.81）〕及び 1.52〔90%CI（1.29, 1.80）〕であり、本剤の AUC 及び $AUC_t$ ともにゴナールエフの約 1.5 倍であった。さらに、本剤の $C_{max}$ のゴナールエフに対する比は 1.27〔90%CI（1.07, 1.51）〕、$t_{max}$ 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。本剤の $C_{max}$ はゴナールエフの約 1.3 倍であり、$t_{max}$ 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ約 1.2 倍及び約 1.3 倍であった。

本剤及びゴナールエフ皮下投与における薬物動態パラメータは、$t_{max}$（90%CI の下限値 1.00）を除き、比の 90%CI に 1.00 を含まず、本剤皮下投与とゴナールエフ皮下投与の薬物動態パラメータは同等ではないことが示された。

**表 2.7.6.1-6　本剤及びゴナールエフ皮下投与時の薬物動態パラメータの比較（ベースライン補正）（PP 解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=25) | | ゴナールエフ (N=24) | | 比 FE 999049 / ゴナールエフ | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 推定値 | 95% CI | 推定値 | 95% CI | 推定値 | 90% CI |
| AUC (h•mIU/mL) | 1014 | 887;1160 | 657 | 572;753 | 1.54 | 1.32;1.81 |
| $AUC_t$ (h•mIU/mL) | 892 | 777;1024 | 585 | 508;674 | 1.52 | 1.29;1.80 |
| $C_{max}$ (mIU/mL) | 11.7 | 10.1;13.6 | 9.2 | 8.0;10.7 | 1.27 | 1.07;1.51 |
| $t_{max}$ (h) | 21.5 | 18.4;25.2 | 17.9 | 15.3;21.0 | 1.20 | 1.00;1.45 |
| $t_{1/2}$ (h) | 43.0 | 36.7;50.2 | 33.6 | 28.6;39.4 | 1.28 | 1.06;1.54 |

N：被験者数、 CI：信頼区間
比及び信頼区間は、投与群を固定効果として ANOVA により推定。推定値はモデルの最小二乗推定値。
［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 Table 9-2］から引用

静脈内投与後の薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.1-6 に示した。

静脈内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 $AUC_t$ のゴナールエフに対する比はそれぞれ 1.41〔90%CI（1.26,1.57）〕及び 1.40〔90%CI（1.26,1.56）〕であり、本剤の AUC 及び $AUC_t$ ともにゴナールエフの約 1.4 倍であった。

本剤の $t_{1/2}$ のゴナールエフに対する比は 1.24〔90%CI（0.96,1.61）〕であり、本剤の $t_{1/2}$ はゴナールエフの約 1.2 倍であった。

本剤の CL のゴナールエフに対する比は 0.71〔90%CI（0.64,0.79）〕であり、ゴナールエフの CL は本剤の約 1.4 倍大きかった。分布容積（$V_{ss}$ 及び $V_z$）は両群で同程度であった。

本剤及びゴナールエフ静脈内投与の AUC、$AUC_t$ 及び CL の比の 90%CI は、1.00 を含まず、両群のパラメータは同等でないことが示された。

**表 2.7.6.1-7　本剤及びゴナールエフ静脈内投与時の薬物動態パラメータの比較（ベースライン補正）（PP 解析対象集団）**

| | FE 999049 i.v. (N=24) | | ゴナールエフ i.v. (N=25) | | 比 FE 999049 i.v./ ゴナールエフ i.v. | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 推定値 | 95% CI | 推定値 | 95% CI | 推定値 | 90% CI |
| AUC (h•mIU/mL) | 744 | 676;819 | 529 | 481;581 | 1.41 | 1.26;1.57 |
| $AUC_t$ (h•mIU/mL) | 684 | 624;749 | 487 | 446;533 | 1.40 | 1.26;1.56 |
| $C_{max}$ (mIU/mL) | 60.8 | 56.6;65.3 | 66.0 | 61.5;70.8 | 0.92 | 0.85;1.00 |
| $t_{½}$ (h) | 26.8 | 21.4;33.5 | 21.6 | 17.4;26.9 | 1.24 | 0.96;1.61 |
| CL (L/h) | 0.30 | 0.27;0.33 | 0.43 | 0.39;0.47 | 0.71 | 0.64;0.79 |
| $V_{ss}$ (L) | 8.7 | 7.8;9.8 | 9.6 | 8.6;10.8 | 0.91 | 0.79;1.04 |
| $V_z$ (L) | 11.7 | 9.7;14.0 | 13.3 | 11.1;15.9 | 0.88 | 0.71;1.09 |

N：被験者数
比及び信頼区間は、投与群を固定効果として ANOVA により推定。推定値はモデルの最小二乗推定値。
［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 Table 9-3］から引用

## 1.2.5　安全性の結果

### 1.2.5.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本試験では 50 例を無作為割付けし、治験薬が投与された 50 例を安全性解析対象集団とした。投与群別の内訳は、本剤群 25 例、ゴナールエフ群 25 例であった。

本剤群 25 例は、本剤 225 IU 単回静脈内投与後、450 IU を単回皮下投与された。ゴナールエフ群 25 例はゴナールエフ 225 IU 単回静脈内投与後、24 例が 450 IU を単回皮下投与された。ゴナールエフ群 1 例は皮下投与前に試験を中止した。

### 1.2.5.2　有害事象の概要

本試験では、有害事象を以下の期間で評価した。

- 投与前の有害事象：同意取得から投与期 1（静脈内投与期）の治験薬投与まで、投与期 1 から投与期 2（皮下投与期）までの washout 期間に発現した有害事象
- 投与期間に発現した有害事象：投与期 1 の Day1～7、投与期 2 の Day 1～10 に発現した有害事象
- 投与後の有害事象：washout 期間、追跡調査期間

- **投与前の有害事象**

投与前の有害事象は認められなかった。

- **投与期間の有害事象**

投与期間の有害事象の概要を表 2.7.6.1-8 に示した。

有害事象の発現割合は、本剤静脈内投与（iv）群 40%（10/25 例）、本剤皮下投与（sc）群 28%（7/25 例）、ゴナールエフ iv 群 48%（12/25 例）、ゴナールエフ sc 群 50%（12/24 例）、副作用の発現割合は、それぞれ 32%（8/25 例）、28%（7/25 例）、48%（12/25 例）及び 50%（12/24 例）であった。重度の有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

**表 2.7.6.1-8　有害事象の概要：投与期間（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 | | | ゴナールエフ | | | 計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | i.v. | s.c. | 計 | i.v. | s.c. | 計 | |
| | (N=25) | (N=25) | (N=25) | (N=25) | (N=24) | (N=25) | (N=50) |
| | n (%) E | n (%) E | n (%) E | n (%) E | n (%) E | n (%) E | n (%) E |
| 有害事象（TEAE） | 10 (40) 13 | 7 (28) 8 | 13 (52) 21 | 12 (48) 17 | 12 (50) 18 | 16 (64) 35 | 29 (58) 56 |
| 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 | 8 (32) 10 | 7 (28) 7 | 11 (44) 17 | 12 (48) 17 | 12 (50) 17 | 16 (64) 34 | 27 (54) 51 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中止に至った有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

N：被験者数、n：有害事象を発現した被験者数、%：有害事象を発現した被験者の割合、E：有害事象件数
有害事象（TEAE）：投与期間に発現した有害事象（投与期 1 の Day1～7、投与期 2 の Day 1～10 に発現した有害事象）
副作用：治験担当医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 Table 10-1］から引用

- **投与後の有害事象**

投与後の有害事象として、本剤群に軽度の鼻閉及び骨盤不快感が各 1 例に発現し、治験薬との因果関係は否定されなかった。また、重篤な有害事象として重度の肝酵素増加が 1 例に発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

ゴナールエフ群 2 例に軽度の頭痛が発現し、治験薬との因果関係は否定されなかった。

### 1.2.5.3　有害事象

投与期間の有害事象を表 2.7.6.1-9 に示した。

主な有害事象の器官別大分類（SOC）は、「神経系障害」（本剤 iv 群 20%、本剤 sc 群 8%、ゴナールエフ iv 群 32%、ゴナールエフ sc 群 42%）であった。本剤 sc 群のみ、主な有害事象の SOC は「生殖系および乳房障害」であり、その発現割合は 16%であった。

最も高頻度に発現した有害事象〔基本語（PT）〕は、本剤 iv 群で浮動性めまい 12%（3/25 例）、本剤 sc 群で頭痛、乳房圧痛、骨盤不快感が各 8%（2/25 例）、ゴナールエフ iv 群で乳房圧痛 20%（5/25 例）、ゴナールエフ sc 群で味覚不全 25%（6/24 例）であった。

本剤群及びゴナールエフ群ともに重度の有害事象は認められなかった。

**表 2.7.6.1-9　有害事象：投与期間（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 | | | ゴナールエフ | | | 計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | i.v. | s.c. | 計 | i.v. | s.c. | 計 | |
| | (N=25) | (N=25) | (N=25) | (N=25) | (N=24) | (N=25) | (N=50) |
| | n (%) E | n (%) E | n (%) E | n (%) E | n (%) E | n (%) E | n (%) E |
| 有害事象（TEAE） | 10 (40) 13 | 7 (28) 8 | 13 (52) 21 | 12 (48) 17 | 12 (50) 18 | 16 (64) 35 | 29 (58) 56 |
| 神経系障害 | 5 (20.0) 7 | 2 (8.0) 2 | 6 (24.0) 9 | 8 (32.0) 8 | 10 (41.7) 11 | 15 (60.0) 19 | 21 (42.0) 42 |
| 味覚不全 | 1 (4) 1 | 0 | 1 (4) 1 | 4 (16) 4 | 6 (25) 6 | 8 (32) 10 | 9 (18) 11 |
| 頭痛 | 2 (8) 2 | 2 (8) 2 | 3 (12) 4 | 2 (8) 2 | 3 (13) 3 | 5 (20) 5 | 8 (16) 9 |
| 浮動性めまい | 3 (12) 3 | 0 | 3 (12) 3 | 0 | 2 (8) 2 | 2 (8) 2 | 5 (10) 5 |
| 傾眠 | 1 (4) 1 | 0 | 1 (4) 1 | 2 (8) 2 | 0 | 2 (8) 2 | 3 (6) 3 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 4 (16.0) 4 | 4 (16.0) 4 | 8 (32.0) 9 | 3 (12.5) 3 | 10 (40.0) 12 | 14 (28.0) 16 |
| 乳房圧痛 | 0 | 2 (8) 2 | 2 (8) 2 | 5 (20) 5 | 3 (13) 3 | 7 (28) 8 | 9 (18) 10 |
| 骨盤不快感 | 0 | 2 (8) 2 | 2 (8) 2 | 4 (16) 4 | 0 | 4 (16) 4 | 6 (12) 6 |
| 胃腸障害 | 1 (4.0) 1 | 1 (4.0) 1 | 2 (8.0) 2 | 0 | 3 (12.5) 3 | 3 (12.0) 3 | 5 (10.0) 5 |
| 悪心 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (8) 2 | 2 (8) 2 | 2 (4) 2 |
| 腹痛 | 0 | 1 (4) 1 | 1 (4) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2) 1 |
| 上腹部痛 | 1 (4) 1 | 0 | 1 (4) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2) 1 |
| 口唇乾燥 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4) 1 | 1 (4) 1 | 1 (2) 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (4.0) 1 | 1 (4.0) 1 | 2 (8.0) 2 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.0) 2 |
| 尿路感染 | 1 (4) 1 | 0 | 1 (4) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2) 1 |
| 外陰部腟カンジダ症 | 0 | 1 (4) 1 | 1 (4) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2) 1 |
| 臨床検査 | 1 (4.0) 1 | 0 | 1 (4.0) 1 | 0 | 1 (4.2) 1 | 1 (4.0) 1 | 2 (4.0) 2 |
| 肝機能検査異常 | 1 (4) 1 | 0 | 1 (4) 1 | 0 | 1 (4) 1 | 1 (4) 1 | 2 (4) 2 |
| 心臓障害 | 1 (4.0) 1 | 0 | 1 (4.0) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) 1 |
| 頻脈 | 1 (4) 1 | 0 | 1 (4) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2) 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (4.0) 1 | 0 | 1 (4.0) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) 1 |
| 背部痛 | 1 (4) 1 | 0 | 1 (4) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2) 1 |
| 精神障害 | 1 (4.0) 1 | 0 | 1 (4.0) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) 1 |
| 不安 | 1 (4) 1 | 0 | 1 (4) 1 | 0 | 0 | 0 | 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
MedDRA/J Ver 22.1
［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 Table 10-2、EOT Table 17］から引用

### 1.2.5.4　副作用

投与期間の副作用を表 2.7.6.1-10 に示した。

主な副作用の SOC は、「神経系障害」が本剤 iv 群 20%（5/25 例）、本剤 sc 群 8.0%（2/25 例）、ゴナールエフ iv 群 32%（8/25 例）、ゴナールエフ sc 群 42%（10/24 例）、「生殖系および乳房障害」が本剤 iv 群 0%（0/25 例）、本剤 sc 群 16%（4/25 例）、ゴナールエフ iv 群 32%（8/25 例）、ゴナールエフ sc 群 13%（3/24 例）であった。

最も高頻度に発現した副作用（PT）は、本剤 iv 群で浮動性めまい 12%（3/25 例）、本剤 sc 群で頭痛、乳房圧痛、骨盤不快感が各 8%（2/25 例）、ゴナールエフ iv 群で乳房圧痛 20%（5/25 例）、ゴナールエフ sc 群で味覚不全 25%（6/24 例）であった。

本剤群及びゴナールエフ群に発現した副作用は全て軽度の事象であった。

**表 2.7.6.1-10 副作用（投与期間）（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 | | | ゴナールエフ | | | 計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | i.v. | s.c. | 計 | i.v. | s.c. | 計 | |
| | (N=25) | (N=25) | (N=25) | (N=25) | (N=24) | (N=25) | (N=50) |
| | n (%) E | n (%) E | n (%) E | n (%) E | n (%) E | n (%) E | n (%) E |
| **投与中の副作用** | 8 (32) 10 | 7 (28) 7 | 11 (44) 17 | 12 (48) 17 | 12 (50) 17 | 16 (64) 34 | 27 (54) 51 |
| 神経系障害 | 5 (20.0) 7 | 2 (8.0) 2 | 6 (24.0) 9 | 8 (32.0) 8 | 10 (41.7) 11 | 15 (60.0) 19 | 21 (42.0) 28 |
| 味覚不全 | 1 (4) 1 | 0 | 1 (4) 1 | 4 (16) 4 | 6 (25) 6 | 8 (32) 10 | 9 (18) 11 |
| 頭痛 | 2 (8) 2 | 2 (8) 2 | 3 (12) 4 | 2 (8) 2 | 3 (13) 3 | 5 (20) 5 | 8 (16) 9 |
| 浮動性めまい | 3 (12) 3 | 0 | 3 (12) 3 | 0 | 2 (8) 2 | 2 (8) 2 | 5 (10) 5 |
| 傾眠 | 1 (4) 1 | 0 | 1 (4) 1 | 2 (8) 2 | 0 | 2 (8) 2 | 3 (6) 3 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 4 (16.0) 4 | 4 (16.0) 4 | 8 (32.0) 9 | 3 (12.5) 3 | 10 (40.0) 12 | 14 (28.0) 16 |
| 乳房圧痛 | 0 | 2 (8) 2 | 2 (8) 2 | 5 (20) 5 | 3 (13) 3 | 7 (28) 8 | 9 (18) 10 |
| 骨盤不快感 | 0 | 2 (8) 2 | 2 (8) 2 | 4 (16) 4 | 0 | 4 (16) 4 | 6 (12) 6 |
| 胃腸障害 | 1 (4.0) 1 | 1 (4.0) 1 | 2 (8.0) 2 | 0 | 3 (12.5) 3 | 3 (12.0) 3 | 5 (10.0) 5 |
| 悪心 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (8) 2 | 2 (8) 2 | 2 (4) 2 |
| 腹痛 | 0 | 1 (4) 1 | 1 (4) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2) 1 |
| 上腹部痛 | 1 (4) 1 | 0 | 1 (4) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2) 1 |
| 口唇乾燥 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4) 1 | 1 (4) 1 | 1 (2) 1 |
| 心臓障害 | 1 (4.0) 1 | 0 | 1 (4.0) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) 1 |
| 頻脈 | 1 (4) 1 | 0 | 1 (4) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2) 1 |
| 精神障害 | 1 (4.0) 1 | 0 | 1 (4.0) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) 1 |
| 不安 | 1 (4) 1 | 0 | 1 (4) 1 | 0 | 0 | 0 | 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
MedDRA/J Ver 22.1
［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1 Table 10-3、EOT Table 18］から引用

- **投与後の副作用**

投与後の副作用として、本剤群に軽度の鼻閉及び骨盤不快感が各 1 例に、ゴナールエフ群 2 例に軽度の頭痛が発現した。

### 1.2.5.5　死亡、その他の重篤な有害事象

**死亡**

本試験で、死亡は認められなかった。

**その他の重篤な有害事象**

本試験で、投与期間に重篤な有害事象は認められなかった。

投与後の重篤な有害事象として本剤群 1 例に重度の肝酵素増加が 1 例に発現した。投与期 2 の Day 7～10 に臨床的に重要な肝酵素増加が認められ、経口避妊薬と関連があると判断された。投与期 2 の Day 8 に経口避妊薬の服用を中止後、肝酵素値は低下し、基準値に回復した。

### 1.2.5.6　中止に至った有害事象

本試験で、試験中止に至った有害事象は認められなかった。

### 1.2.5.7　注射部位反応

投与期間の注射部位反応として、投与後 30 分に本剤 sc 群 3 例及びゴナールエフ sc 群 1 例に軽度の紅斑が認められた。

投与直後に本剤 sc 群 1 例及びゴナールエフ sc 群 1 例に軽度の疼痛が認められた。

投与直後にゴナールエフ sc 群 1 例、投与後 30 分に本剤 sc 群 1 例にそれぞれ軽度のそう痒が認められた。

投与後 30 分に本剤 sc 群 1 例に軽度の浮腫が認められた。

内出血は認められなかった。

### 1.2.5.8　臨床検査

**血液生化学検査**

試験期間中に、本剤群 6 例及びゴナールエフ群 5 例に肝機能値（ALT、AST 及びγGTP）の増加が認められたが、2 例を除き基準値をわずかに上回る増加であった。高値を示した 2 例のうち 1 例は、投与後に発現した重篤な有害事象として報告された。別の 1 例に認められた肝機能値の上昇は、臨床的に重要な変化と判断されなかったが、有害事象として報告された。当該 2 例は、追跡調査にて基準値まで回復した。治験薬と因果関係のある事象はなかった。

その他の血液生化学検査項目に臨床的に重要と判断された異常値は見られず、明らかな傾向又は投与に関連した変化は認められなかった。

**血液学的検査及び血液凝固検査**

血液学的検査項目及び血液凝固検査項目に臨床的に重要と判断された異常値は見られず、明らかな傾向又は投与に関連した変化は認められなかった。

**尿検査**

尿検査項目に臨床的に重要と判断された異常は見られず、明らかな傾向又は投与に関連した変化は認められなかった。

#### 1.2.5.9　バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要と判断された異常は見られず、明らかな傾向又は投与に関連した変化は認められなかった。

#### 1.2.5.10　抗 FSH 抗体

抗 FSH 抗体を発現した被験者は認められなかった。

### 1.2.6　結論

健康女性を対象に本剤及びゴナールエフを 450 IU 単回皮下投与及び 225 IU 静脈内投与した際の絶対バイオアベイラビリティを非盲検、無作為化、並行群間試験により検討した。

本剤とゴナールエフの絶対バイオアベイラビリティは 60～65%と同程度であり、その比は 1.06〔90%CI（0.93, 1.22）〕であった。一方、薬物動態パラメータでは本剤の AUC 及び $C_{max}$ はゴナールエフより大きく、ゴナールエフの CL は本剤と比べて 1.4 倍大きかった。本剤の未変化体の尿中排泄率は約 9%と推定される。

治験薬と因果関係を否定されなかった有害事象の発現割合は、本剤群と比べてゴナールエフ群で高かった。発現した事象はほとんどが軽度で、ゴナドトロピン製剤で報告されている既知の事象であり、本剤及びゴナールエフともに忍容性は良好であった。

本剤及びゴナールエフ投与により発現した抗 FSH 抗体は見られなかった。

## 1.3　付録

該当なし

# 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 目次

**2　国内第I相試験［CS03試験：評価資料5.3.3.1-1］.....3**
2.1　試験方法.....3
2.1.1　試験の目的.....3
2.1.2　試験デザイン.....3
2.1.3　対象.....4
2.1.4　治験薬、用法・用量、投与期間.....5
2.1.5　評価項目.....6
2.1.6　評価スケジュール.....7
2.1.7　被験者数.....8
2.1.8　統計手法.....8
2.1.9　試験実施期間及び実施医療機関.....8
2.1.10　公表文献.....8
2.2　結果の要約.....8
2.2.1　被験者の内訳.....8
2.2.2　解析したデータセット.....9
2.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性.....9
2.2.4　薬物動態の結果.....10
2.2.5　安全性の結果.....13
2.2.6　結論.....17
2.3　付録.....18

## 表の目次

表 2.7.6.2-1　コホート別投与量.....5
表 2.7.6.2-2　試験スケジュール.....7
表 2.7.6.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）.....9
表 2.7.6.2-4　薬物動態パラメータ（ベースライン補正）（FAS）.....11
表 2.7.6.2-5　薬物動態パラメータの比較（ベースライン補正）（FAS）.....11
表 2.7.6.2-6　日本人の薬物動態パラメータの用量反応関係（FAS）.....12
表 2.7.6.2-7　有害事象の概要：投与期間（安全性解析対象集団）.....13
表 2.7.6.2-8　有害事象（安全性解析対象集団：日本人コホート）.....14
表 2.7.6.2-9　有害事象（安全性解析対象集団：白人コホート）.....14
表 2.7.6.2-10　副作用（安全性解析対象集団：日本人コホート）.....15
表 2.7.6.2-11　副作用（安全性解析対象集団：白人コホート）.....15
表 2.7.6.2-12　注射部位反応（安全性解析対象集団）.....16

## 図の目次

図 2.7.6.2-1　試験デザイン.....4
図 2.7.6.2-2　血清中 FSH 濃度推移（ベースライン値補正）.....10
図 2.7.6.2-3　日本人の薬物動態パラメータの用量反応関係（FAS）.....12

## 2　国内第 I 相試験［CS03 試験：評価資料 5.3.3.1-1］

標題：ゴナドトロピン ダウンレギュレーションを実施した日本人及び白人健康女性を対象とした FE 999049 単回皮下投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増試験

### 2.1　試験方法

#### 2.1.1　試験の目的

主目的

- 日本人健康女性に FE 999049（以下、本剤）を腹部へ単回皮下投与した際の安全性及び忍容性を評価する
- 日本人健康女性に本剤を単回投与した際の薬物動態を検討する

副次目的

- 白人健康女性に本剤（日本人に投与した最高用量）を腹部へ単回皮下投与した際の安全性及び忍容性を評価する
- 白人健康女性に本剤を単回投与した際の薬物動態を検討する
- 日本人及び白人の薬物動態を記述統計量を用いて比較する

#### 2.1.2　試験デザイン

本試験は、日本人及び白人健康女性を対象に、本剤の単回皮下投与時の薬物動態を検討する群内無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量漸増試験である。

試験期間中、内因性卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度を低値で安定させるため、高用量配合経口避妊薬を本剤投与前に 6 週間投与し、さらに試験期間を通じて Day 11 まで継続投与した。

日本人コホートでは、日本人健康女性を本剤 75、150、225 及び 450 IU の用量漸増群 4 群に組み入れ、各群 8 例（本剤群 6 例、プラセボ群 2 例に群内無作為化）に対し、Day 1 に単回皮下投与した。各投与群には新規の被験者を組み入れ、低用量群から投与開始し、安全性及び忍容性を確認後、高用量群へ用量を逐次漸増した。

白人コホートでは、白人健康女性を本剤 450 IU 群に組入れ、8 例（本剤群 6 例、プラセボ群 2 例に群内無作為化）に対し、Day 1 に単回皮下投与した。

試験デザインを図 2.7.6.2-1 に示す。

<table>
<tr><td rowspan="2">スクリーニング<br>来院</td><td rowspan="2">Run-in 期<br>Visit 2-3</td><td colspan="2" rowspan="2">投与期<br>Day 1-10<br>Visit 4-11</td><td colspan="2">追跡調査</td></tr>
<tr><td>Day 11<br>Visit 12</td><td>試験終了<br>Day 28<br>Visit 13</td></tr>
<tr><td>適格性</td><td>高用量 OGESTREL 投与</td><td>治験薬の単回皮下投与</td><td>観察及び評価</td><td rowspan="2">追跡評価</td><td rowspan="2">抗 FSH 抗体評価</td></tr>
<tr><td>投与前 43-56 日</td><td>投与前 1-42 日</td><td>Day 1</td><td>投与後 9 日</td></tr>
</table>

［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 5-1］から引用

**図 2.7.6.2-1　試験デザイン**

### 2.1.3　対象

選択基準

1) 同意文書に署名した女性
2) 日本人コホートに組み入れる日本人女性は、両親（2 名）、祖父母（4 名）ともに日本人であり、祖父母は日本で出生している女性
3) 白人女性（白人コホートのみ）
4) 年齢 21 歳以上 35 歳以下の女性
5) 禁欲を行わない場合は、Day -42～Day 11 にまで二重バリア避妊法の使用に同意した女性
6) 正常な月経周期（平均 24～35 日間）を有する女性（経口避妊薬未投与時）
7) Day -3 及び Day -1 の血清中 FSH 濃度が 5 IU/L 以下の女性
8) 体格指数（BMI）が 18 $kg/m^2$ 以上 29 $kg/m^2$ 以下の女性
9) 血清検査においてヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1、HIV-2、B 型肝炎（表面抗原）及び C 型肝炎抗体が陰性の女性
10) 既往歴、身体的検査、心電図、血圧、血中及び尿中の臨床検査値プロファイルから健康である女性
11) スクリーニング期及び Day -1 に行った尿中薬物スクリーニング検査及び呼気アルコール検査が陰性の女性
12) 本試験開始前 6 ヵ月間以上、非喫煙者であった女性

除外基準

1) 臨床的に重大な腎疾患、肝疾患、胃腸疾患、心血管疾患、筋骨格系疾患、婦人科系疾患、精神疾患、免疫疾患、内分泌疾患又は代謝性疾患を現在有する、又はそれらの既往歴を有する女性
2) 過去 5 年間にがんと診断された女性（適切に管理された基底細胞癌及び皮膚の扁平上皮癌は除く）
3) 妊娠又は授乳中の女性
4) 高プロラクチン血症、多嚢胞性卵巣症候群又はその他の卵巣機能不全、下垂体又は視床下部の腫瘍、甲状腺又は副腎疾患等の内分泌異常を現在有する、又はそれらの既往歴を有する女性

5) スクリーニング時又は Day -1 の経腟超音波検査、細胞診、婦人科検査又は乳房検査において臨床的に問題となる所見（卵巣嚢腫、卵巣腫瘍、子宮腫瘍等）が認められた女性

6) ゴナドトロピン製剤の使用が禁忌の女性

7) ゴナドトロピン製剤の投与経験を有する女性

8) 過去 2 年以内にアルコール又は薬物乱用の既往歴がある、又はそれらを現在有する女性

9) 重度のアレルギー又はアナフィラキシー反応を現在有する、又はそれらの既往歴を有する女性

10) 処方薬、一般用医薬品（OTC）又はハーブ薬（経口避妊薬、クロモグリク酸、パラセタモールの使用は除く）を OGESTREL 0.5/50 の初回投与前 2 週間又は使用薬剤の半減期の 5 倍の期間（いずれか長い方）以内に服用した女性。抗菌薬又は抗真菌薬の局所投与は、治験薬初回投与前に中止した場合であれば許容することとした。

11) スクリーニング前 12 週間以内に治験薬を服用した者、又はそれ以前であっても、本試験の結果に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した女性

12) カフェイン含有飲料を日常的に大量に摂取（例：コーヒー6 杯以上、又はそれと同等量）しており、安全性評価に影響を及ぼす可能性のある離脱症状が試験中に生じるおそれのある女性

13) 治験薬の初回投与日前 8 週間以内に献血を行った女性、又は大量出血（500 mL 以上）がみられた女性、若しくは初回投与日前 4 週間以内に血漿成分献血を行った女性

14) 長期で多量の喫煙歴（20 pack-years 超）のある女性

15) 過去に本試験で無作為化された女性

16) 試験手順を十分に理解し、本試験に協力するための精神的能力がない、又は言語障壁を有する女性

17) その他の理由で本試験への参加が不適切であると治験担当医師が判断した女性

### 2.1.4　治験薬、用法・用量、投与期間

1. 治験薬

FE 999049：
FE 999049 は 1 mL バイアル中のクエン酸ナトリウム緩衝液（pH 6.5）に 600 IU/mL FSH 活性

プラセボ：
プラセボは 1 mL バイアル中に本剤の緩衝液が含まれる。

2. 用法・用量

各被験者に FE 999049 又はプラセボを単回皮下投与（腹部）した。

**表 2.7.6.2-1　コホート別投与量**

| コホート | 用量, IU | 投与容量, µL |
|---|---|---|
| コホート 1（日本人） | 75 | 125 |
| コホート 2（日本人） | 150 | 250 |
| コホート 3（日本人） | 225 | 375 |
| コホート 4（日本人） | 450 | 750 |
| コホート 5（白人） | 450 | 750 |

［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 5-1］から引用

3. 投与期間

単回

4. 併用薬

Run-in 期中、経口避妊薬 OGESTREL 0.5/50（1 錠あたりエチニルストラジオール 50 µg 及びノルゲストレル 0.5 mg 含有）を 1 日 1 回服用した。

5. 併用禁止薬

OGESTREL、有害事象の治療薬並びにクロモグリク酸及びパラセタモール以外の併用薬の使用は禁止した。

### 2.1.5　評価項目

1. 主要評価項目

- バイタルサイン（臥位血圧、心拍数、体温）
- 心電図（間隔、リズム、形態）
- 血液生化学検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査
- 有害事象（種類、発現割合、重症度）
- アレルギー反応の徴候
- 注射部位反応
- 抗 FSH 抗体の有無

2. 副次評価項目

- FSH の薬物動態（ベースライン補正及び未補正）：AUC、$AUC_t$、$C_{max}$、$t_{max}$、CL/F、$V_z$/F、$\lambda_z$、$t_{½}$

### 2.1.6　　評価スケジュール

評価スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示す。

**表 2.7.6.2-2　試験スケジュール**

| | スクリーニング | Run-in 期 | | 投与期 | | | | | | | | | | | 追跡調査 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 外来 | | | 入院 | | | | 外来 | | | | | | | | |
| Visit No. | 1 | 2 | 3 | 4 | | | | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| Day | -56 to -43 | –42 | –3 | –1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 28 |
| 選択基準／除外基準 | X | | | X | | | | | | | | | | | | |
| 同意取得 | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| 身体的所見 | X | | | | | | | | | | | | | | X | |
| 既往歴 | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| 婦人科検査 | X | | | X[a] | | | | | | | | | | | X | |
| 細胞学的検査 | X | | | | | | | | | | | | | | X | |
| 経腟超音波検査 | X | | | X[a] | | | | | | | | | | | X | |
| 血清妊娠検査 | X | | | X | | | | | | | | | | | X | |
| FSH測定（適格性） | | | X | X | | | | | | | | | | | | |
| 薬物動態測定用採血 | | | | | X[b] | X[b] | X[b] | X | X | X | X | X | X | X | | |
| 尿薬物スクリーニング | X | | | X | | | | | | | | | | | | |
| 呼気アルコール濃度検査 | X | | | X | | | | | | | | | | | | |
| 血清学 | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| バイタルサイン[c] | X | | | X | X[d] | X[d] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| アレルギー反応 | | | | | X[d] | X[d] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| 12誘導心電図 | X | | | X | X[d] | X[d] | | | | | | | | | X | |
| 血液生化学検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査 | X | | | X | | | X | | | | X | | | | X | |
| 注射部位反応 | | | | | X[e] | X[e] | | | | | | | | | | |
| 有害事象 | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 抗FSH抗体用採血 | | | | X | | | | | | | X | | | | | X |
| 前治療/併用薬 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| 無作為割付 | | | | | X | | | | | | | | | | | |
| OGESTREL 0.5/50投与 | | X---------- | | | | | | | | | | | | | X | |
| 治験薬投与 | | | | | X | | | | | | | | | | | |

a：Day -3～Day -1
b：投与前 1、0.5 時間、投与直前、投与後 4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48 時間
c：バイタルサイン（全身動脈血圧、心拍数、口腔体温）
d：投与後 4、12、24 時間
e：投与直後及び投与後 30 分、4 時間、24 時間
［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 5-3］から引用

### 2.1.7　被験者数

目標被験者数：40 例（日本人コホート 4 用量群及び白人コホート 1 用量群、各群 8 例：本剤群 6 例、プラセボ群 2 例）

本試験では、正式な被験者数の設定は実施しなかった。本試験の目的は、日本人健康女性及び白人健康女性に本剤を単回皮下投与した際の安全性及び忍容性についてプラセボを対照に評価し、日本人及び白人の薬物動態を比較することである。

各群 8 例（本剤群 6 例及びプラセボ群 2 例）は、各群における安全性及び薬物動態が評価可能な被験者数と考えられる。

### 2.1.8　統計手法

#### 2.1.8.1　薬物動態

薬物動態パラメータ（AUC、$AUC_t$、$\%AUC_{extrap}$、$C_{max}$、$t_{max}$、$\lambda_z$、$t_{½}$、CL/F 及び $V_z$/F）はノンコンパートメント解析により、皮下投与後の血清中濃度に基づき推定した。

薬物動態パラメータは、用量群別に平均値、SD、中央値、最小値、最大値、幾何平均、%CV（AUC 及び $C_{max}$ のみ）を用いて示した。$t_{½}$は調和平均を示し、$t_{max}$ は幾何平均及び%CV については除外した。

AUC 及び $C_{max}$ の用量比例性を探索的に評価した。

日本人及び白人の 450 IU 群の AUC 及び $C_{max}$ について、各パラメータを対数変換し、人種を固定効果として分散分析（ANOVA）により比較した。推定値を逆変換し、日本人及び白人の比について 90%信頼区間（CI）で示した。

#### 2.1.8.2　安全性

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図及び抗 FSH 抗体について、用量群別に要約した。

### 2.1.9　試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：2010 年 6 月 25 日～2011 年 1 月 13 日

実施医療機関：米国、1 医療機関

### 2.1.10　公表文献

Olsson H, Sandström R, Bagger Y.Dose-exposure proportionality of a novel recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH), FE 999049, derived from a human cell line, with comparison between Caucasian and Japanese women after subcutaneous administration. Clin Drug Investig. 2015 Apr;35(4):247-53.

## 2.2　結果の要約

### 2.2.1　被験者の内訳

日本人 62 例及び白人 16 例をスクリーニングし、39 例を本試験に組み入れ、各群 8 例を、本剤群 6 例、プラセボ群 2 例に無作為に割付けた（本剤 225 IU 群のみ 5 例）。225 IU 群の 1 例が試験完了前に同意撤回したため、試験完了した被験者は 38 例であった。

### 2.2.2　解析したデータセット

無作為割付けされ治験薬を投与された 39 例を最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団とした。治験実施計画書からの重大な逸脱はなく治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団も 39 例であった。

### 2.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-3 に示した。

本試験は日本人及び白人健康女性 39 例を組み入れた。

人口統計学的データについて人種間並びに投与群間で特筆すべき差はなく、安全性及び薬物動態の評価に影響を及ぼす差は認められなかった。

また、本試験の結果に影響を及ぼす既往歴は認められなかった。

**表 2.7.6.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）**

| | | 日本人<br>75 IU<br>N=6 | 日本人<br>150 IU<br>N=6 | 日本人<br>225 IU<br>N=5 | 日本人<br>450 IU<br>N=6 | 日本人<br>プラセボ<br>N=8 | 白人<br>450 IU<br>N=6 | 白人<br>プラセボ<br>N=2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | Mean (SD) | 29.0 (4.1) | 29.6 (4.3) | 26.6 (3.0) | 26.8 (4.2) | 27.0 (4.7) | 26.2 (3.3) | 26.9 (7.0) |
| | Median | 28.1 | 31.1 | 26.4 | 26.2 | 25.6 | 25.7 | 26.9 |
| | Range | 24.7-34.5 | 24.0-34.5 | 23.0-31.1 | 22.4-33.4 | 22.3-33.7 | 22.7-31.7 | 21.9-31.8 |
| 身長 (cm) | Mean (SD) | 161 (6) | 157 (3) | 161 (4) | 162 (2) | 162 (4) | 166 (3) | 168 (9) |
| | Median | 163 | 155 | 162 | 163 | 161 | 166 | 168 |
| | Range | 153-167 | 153-162 | 156-164 | 160-165 | 157-171 | 162-170 | 162-175 |
| 体重(kg) | Mean (SD) | 52.5 (6.3) | 49.8 (2.9) | 60.7 (7.0) | 54.9 (7.8) | 55.6 (9.0) | 61.9 (7.1) | 61.5 (13.6) |
| | Median | 54.5 | 49.5 | 60.7 | 52.8 | 52.4 | 61.2 | 61.5 |
| | Range | 43.1-60.4 | 46.2-54.2 | 52.3-70.9 | 48.3-70.1 | 46.6-73.9 | 54.3-72.3 | 51.9-71.1 |
| BMI ($kg/m^2$) | Mean (SD) | 20.1 (1.3) | 20.3 (1.5) | 23.4 (2.3) | 20.8 (2.9) | 21.2 (3.0) | 22.5 (2.6) | 21.6 (2.4) |
| | Median | 20.1 | 20.3 | 23.4 | 20.0 | 20.7 | 22.3 | 21.6 |
| | Range | 18.5-21.8 | 18.2-22.3 | 21.1-26.9 | 18.5-26.2 | 18.6-28.1 | 19.1-25.4 | 19.9-23.3 |

N：被験者数
%：被験者の割合
［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 7-2］から引用

## 2.2.4　　薬物動態の結果

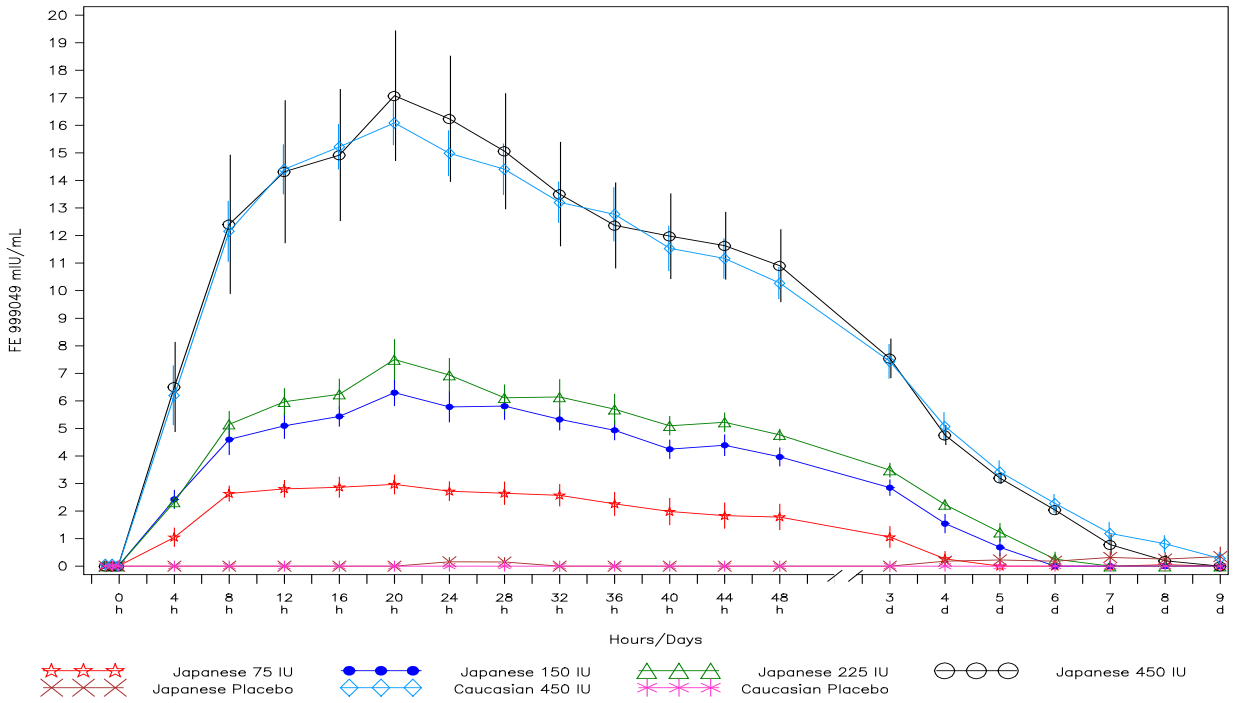
### 2.2.4.1　　薬物動態

**血清中 FSH 濃度推移**

血清中 FSH 濃度推移を図 2.7.6.2-2 に示した。

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。

日本人コホートでは、4 用量群の全ての被験者の全評価時点の血清中 FSH 濃度が評価可能であり、薬物動態パラメータの推定に含めた。




全ての被験者の規定の評価時期のデータから平均濃度を算出した。本図では定量下限を下回ったデータは 0 で示されている。
［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-1］から引用

**図 2.7.6.2-2　血清中 FSH 濃度推移（ベースライン値補正）**

**薬物動態パラメータ**

日本人及び白人の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-4 に示した。

日本人コホートでは、用量の増加に伴い AUC 及び $C_{max}$ は増加した。他の薬物動態パラメータは 4 用量群で同程度であり、$t_{max}$（平均値）は約 20 時間（範囲：16～23 時間）、$t_{1/2}$（調整平均）は約 34～41 時間であった。

**表 2.7.6.2-4　薬物動態パラメータ（ベースライン補正）（FAS）**

| | | 日本人<br>75 IU<br>N=6 | 日本人<br>150 IU<br>N=6 | 日本人<br>225 IU<br>N=5 | 日本人<br>450 IU<br>N=6 | 白人<br>450 IU<br>N=6 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| AUC<br>(h·mIU/mL) | Geom. mean (%CV) | 197 (43) | 446 (21) | 546 (17) | 1224 (23) | 1243 (17) |
| | Median | 205 | 469 | 542 | 1291 | 1182 |
| | Range | 115-361 | 337-556 | 421-669 | 846-1580 | 1013-1524 |
| $AUC_t$<br>(h·mIU/mL) | Geom. mean (%CV) | 140 (45) | 365 (25) | 461 (21) | 1117 (27) | 1169 (19) |
| | Median | 142 | 380 | 466 | 1207 | 1117 |
| | Range | 77-259 | 261-490 | 331-593 | 694-1492 | 911-1501 |
| AUC%extra | Geom. mean (%CV) | 28 (30) | 18 (23) | 15 (24) | 8 (58) | 5 (55) |
| | Median | 26 | 18 | 15 | 7 | 7 |
| | Range | 21-40 | 12-22 | 11-22 | 5-18 | 1-10 |
| $C_{max}$<br>(mIU/mL) | Mean (SD) | 3.2 (0.8) | 6.4 (1.2) | 7.6 (1.6) | 17.3 (5.8) | 16.1 (1.9) |
| | Median | 3.2 | 6.5 | 6.8 | 17.5 | 16.4 |
| | Range | 1.9-4.2 | 5.0-8.1 | 6.1-9.3 | 10.0-26.5 | 13.2-18.7 |
| $t_{max}$<br>(h) | Mean (SD) | 16 (5) | 19 (4) | 23 (5) | 21 (2) | 20 (0) |
| | Median | 18 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | Range | 8-20 | 12-24 | 20-32 | 20-24 | 20-20 |
| $t_{½}$<br>(h) | Harm. mean | 34 | 36 | 40 | 41 | 43 |
| | Median | 36 | 39 | 41 | 39 | 40 |
| | Range | 25-57 | 28-41 | 38-42 | 33-62 | 38-53 |
| CL/F<br>(L/h) | Geom. mean (%CV) | 381 (42) | 336 (22) | 473 (25) | 368 (25) | 362 (16) |
| | Median | 367 | 322 | 439 | 353 | 381 |
| | Range | 208-654 | 270-446 | 362-673 | 285-532 | 295-444 |
| $V_Z/F$<br>(L) | Geom. mean (%CV) | 19.7 (69) | 17.7 (18) | 27.5 (27) | 22.2 (52) | 22.4 (15) |
| | Median | 18.6 | 17.6 | 26.1 | 21.1 | 22.6 |
| | Range | 10.6-53.5 | 14.8-24.1 | 22.0-40.8 | 13.4-47.4 | 16.5-26.1 |

N：被験者数
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。
［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 9-1、Table 9-3］から引用

日本人及び白人の 450 IU 群の AUC 及び $C_{max}$ を ANOVA により比較した結果を表 2.7.6.2-5 に示す。日本人及び白人の AUC 及び $C_{max}$ の幾何平均の比及びその 90% CI は、AUC が 0.98〔90%CI（0.79,1.22）〕、$C_{max}$ が 1.03〔90%CI（0.79,1.35）〕であり、いずれも比は、約 1.0 であり両群の AUC 及び $C_{max}$ は極めて類似していた。

**表 2.7.6.2-5　薬物動態パラメータの比較（ベースライン補正）（FAS）**

| | 幾何平均<br>N=6 | | 幾何平均<br>比 | 90% CI |
|---|---|---|---|---|
| 薬物動態パラメータ | 日本人 | 白人 | | |
| AUC（mIU/mL•h） | 1224 | 1243 | 0.98 | 0.79; 1.22 |
| $C_{max}$（mIU/mL） | 16.5 | 16.0 | 1.03 | 0.79; 1.35 |

比及び 90%CI は投与群（人種）を固定効果とした ANOVA（パラメータは対数変換）により推定、推定値はモデルの最小二乗推定値
［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 9-4］から引用

## 用量反応関係

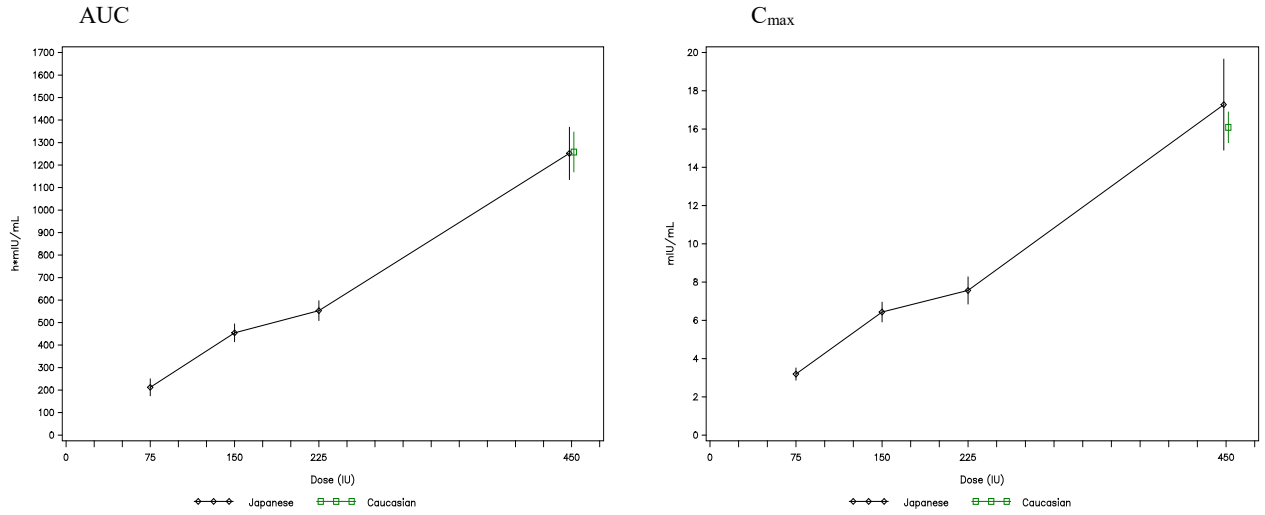
日本人の薬物動態パラメータの用量反応関係を表 2.7.6.2-6 及び図 2.7.6.2-3 に示す。

AUC 及び $C_{max}$ の用量反応関係を評価した結果、FSH 曝露量に関する用量反応関係は線形又はほぼ線形であることが示された。傾きの推定値（ベースライン補正）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。

**表 2.7.6.2-6　日本人の薬物動態パラメータの用量反応関係（FAS）**

| | | N | 傾きの推定値 | 傾きの 90% CI |
|---|---|---|---|---|
| AUC | ベースライン補正 | 23 | 1.00 | 0.84; 1.15 |
| | ベースライン未補正 | 23 | 0.77 | 0.52; 1.02 |
| $C_{max}$ | ベースライン補正 | 23 | 0.91 | 0.77; 1.05 |
| | ベースライン未補正 | 23 | 0.82 | 0.65; 1.00 |

［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 9-2］から引用




平均値±SE
［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-2］から引用

**図 2.7.6.2-3　日本人の薬物動態パラメータの用量反応関係（FAS）**

### 2.2.5　安全性の結果

#### 2.2.5.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本試験では無作為割付けされ治験薬が投与された 39 例を安全性解析対象集団とした。全ての被験者に、本剤又はプラセボを単回皮下投与した。

#### 2.2.5.2　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.2-7 に示した。

有害事象の発現割合は、日本人コホートの 75 IU 群 17%（1/6 例）、150 IU 群 67%（4/6 例）、225 IU 群 80%（4/5 例）、450 IU 群 33%（2/6 例）、プラセボ群 75%（6/8 例）、白人コホートの 450 IU 群 33%（2/6 例）、プラセボ群 100%（2/2 例）であった。

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

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

**表 2.7.6.2-7　有害事象の概要：投与期間（安全性解析対象集団）**

| | 日本人<br>75 IU<br>N=6<br>n (%) E | 日本人<br>150 IU<br>N=6<br>n (%) E | 日本人<br>225 IU<br>N=5<br>n (%) E | 日本人<br>450 IU<br>N=6<br>n (%) E | 日本人<br>プラセボ<br>N=8<br>n (%) E | 日本人<br>計<br>N=31<br>n (%) E | 白人<br>450 IU<br>N=6<br>n (%) E | 白人<br>プラセボ<br>N=2<br>n (%) E | 白人<br>計<br>N=8<br>n (%) E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 1 (17%) 1 | 4 (67%) 6 | 4 (80%) 7 | 2 (33%) 2 | 6 (75%) 11 | 17 (55%) 27 | 2 (33%) 3 | 2 (100%) 2 | 4 (50%) 5 |
| 重度の有害事象 | 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 |
| 副作用 | 0 | 0 | 2 (40%) 4 | 1 (17%) 1 | 2 (25%) 3 | 5 (16%) 8 | 2 (33%) 2 | 0 | 2 (25%) 2 |
| 中止に至った有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

N：被験者数
n：発現した被験者数
%：発現した被験者の割合
E：発現件数
副作用：治験担当医師により治験薬との因果関係について「あり」、「可能性あり」と判断された有害事象
［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 10-1、Table 10-2］から引用

#### 2.2.5.3　有害事象

投与期間の日本人コホート及び白人コホートに発現した有害事象をそれぞれ表 2.7.6.2-8 及び表 2.7.6.2-9 に示した。

日本人コホートでは、全ての投与群で有害事象が散見されたが、そのほとんどが 1 例のみに見られた事象であった。2 例以上に発現した事象は、下腹部痛（150 IU 群 1 例 2 件、225 IU 群 1 例 1 件、プラセボ群 1 例 1 件）、腟出血（225 IU 群 2 例 2 件）、ウイルス性上気道炎（150 IU 群 1 例 1 件、プラセボ群 2 例 2 件）、頭痛（225 IU 群 1 例 1 件、プラセボ群 1 例 1 件）であった。白人コホートでは、2 例以上に発現した事象は、失神寸前の状態（450 IU 群及びプラセボ群各 1 例 1 件）であった。

発現した有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

**表 2.7.6.2-8　有害事象（安全性解析対象集団：日本人コホート）**

| | 75 IU N=6 n (%) E | 150 IU N=6 n (%) E | 225 IU N=5 n (%) E | 450 IU N=6 n (%) E | プラセボ N=8 n (%) E | 計 N=31 n (%) E |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 1 (17) 1 | 4 (67) 6 | 4 (80) 7 | 2 (33) 2 | 6 (75) 11 | 17 (55) 27 |
| 生殖系および乳房障害 | | | | | | |
| 腟出血 | 0 | 0 | 2 (40 ) 2 | 0 | 0 | 2 (6) 2 |
| 乳房痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 子宮頚部上皮異形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (13) 1 | 1 (3) 1 |
| 月経障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (17) 1 | 0 | 1 (3) 1 |
| 月経前症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 (17) 1 | 0 | 1 (3) 1 |
| 胃腸障害 | | | | | | |
| 下腹部痛 | 0 | 1 (17) 2 | 1 (20) 1 | 0 | 1 (13) 1 | 3 (10) 4 |
| 腹部膨満 | 0 | 1 (17) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (3) 1 |
| 腹痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (13) 1 | 1 (3) 1 |
| 歯肉痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (13) 1 | 1 (3) 1 |
| 悪心 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (13) 1 | 1 (3) 1 |
| 神経系障害 | | | | | | |
| 頭痛 | 0 | 0 | 1 (20) 1 | 0 | 1 (13) 1 | 2 (6) 2 |
| 失神寸前の状態 | 0 | 1 (17) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (3) 1 |
| 失神 | 0 | 0 | 1 (20) 1 | 0 | 0 | 1 (3) 1 |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 1 (17) 1 | 0 | 0 | 2 (25) 2 | 3 (10) 4 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | |
| 鼻閉 | 1 (17) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3) 1 |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 1 (17) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (3) 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | |
| 接触皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (20) 1 | 0 | 0 | 1 (3) 1 |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (13) 1 | 1 (3) 1 |
| 内分泌障害 | | | | | | |
| 甲状腺機能亢進症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (13) 1 | 1 (3) 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | |
| 胸部不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (13) 1 | 1 (3) 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 1 (20) 1 | 0 | 0 | 1 (3) 1 |

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合、E：発現件数
MedDRA/J Ver 22.1
［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 10-3］から引用

**表 2.7.6.2-9　有害事象（安全性解析対象集団：白人コホート）**

| | 450 IU N=6 n (%) E | プラセボ N=2 n (%) E | 計 N=8 n (%) E |
|---|---|---|---|
| 有害事象 | 2 (33) 3 | 2 (100) 2 | 4 (59) 5 |
| 生殖系および乳房障害 | | | |
| 腟出血 | 1 (17) 1 | 0 | 1 (13) 1 |
| 乳房痛 | 0 | 1 (50) 1 | 1 (13) 1 |
| 神経系障害 | | | |
| 頭痛 | 1 (17) 1 | 0 | 1 (13) 1 |
| 失神寸前の状態 | 1 (17) 1 | 1 (50) 1 | 2 (25) 2 |

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合、E：発現件数
MedDRA/J Ver 22.1
［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 10-4］から引用

### 2.2.5.4　副作用

投与期間の日本人コホート及び白人コホートに発現した副作用をそれぞれ表 2.7.6.2-10 及び表 2.7.6.2-11 に示した。

日本人コホートで 2 例以上に発現した副作用は、膣出血（225 IU 群 2 例 2 件）、下腹部痛（225 IU 群及びプラセボ群各 1 例 1 件）であった。重症度はいずれも軽度であった。

白人コホートでは、450 IU 群で中等度の頭痛及び軽度の膣出血（各 1 例 1 件）が認められた。

**表 2.7.6.2-10　副作用（安全性解析対象集団：日本人コホート）**

| | 75 IU<br>N=6<br>n (%) E | 150 IU<br>N=6<br>n (%) E | 225 IU<br>N=5<br>n (%) E | 450 IU<br>N=6<br>n (%) E | プラセボ<br>N=8<br>n (%) E | 計<br>N=31<br>n (%) E |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 副作用 | 0 | 0 | 2 (40) 4 | 1 (17) 1 | 2 (25) 3 | 5 (16) 8 |
| 生殖系および乳房障害 | | | | | | |
| 膣出血 | 0 | 0 | 2 (40 ) 2 | 0 | 0 | 2 (6) 2 |
| 子宮頚部上皮異形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (13) 1 | 1 (3) 1 |
| 月経前症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 (17) 1 | 0 | 1 (3) 1 |
| 胃腸障害 | | | | | | |
| 下腹部痛 | 0 | 0 | 1 (20) 1 | 0 | 1 (13) 1 | 2 (6) 2 |
| 悪心 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (13) 1 | 1 (3) 1 |
| 神経系障害 | | | | | | |
| 頭痛 | 0 | 0 | 1 (20) 1 | 0 | 0 | 1 (3) 1 |

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合、E：発現件数
MedDRA/J Ver 22.1
［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 10-5］から引用

**表 2.7.6.2-11　副作用（安全性解析対象集団：白人コホート）**

| | 450 IU<br>N=6<br>n (%) E | プラセボ<br>N=2<br>n (%) E | 計<br>N=8<br>n (%) E |
|---|---|---|---|
| 副作用 | 2 (33) 2 | 0 | 2 (25) 2 |
| 生殖系および乳房障害 | | | |
| 膣出血 | 1 (17) 1 | 0 | 1 (13) 1 |
| 神経系障害 | | | |
| 頭痛 | 1 (17) 1 | 0 | 1 (13) 1 |

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合、E：発現件数
MedDRA/J Ver 22.1
［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 10-6］から引用

### 2.2.5.5　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

**死亡**

本試験で、死亡は認められなかった。

**その他の重篤な有害事象**

本試験で、重篤な有害事象は認められなかった。

**他の重要な有害事象**

**中止に至った有害事象**

本試験で、試験中止に至った有害事象は認められなかった。

**注射部位反応**

本試験で認められた注射部位反応を表 2.7.6.2-12 に示す。

注射部位反応で主に報告された事象は、投与直後の疼痛であり、プラセボ群を含むすべての投与群で計 22 例に認められた。発現した注射部位反応のほとんどは軽度であり、重度の反応は認められなかった。そう痒、浮腫、内出血は認められなかった。

**表 2.7.6.2-12　注射部位反応（安全性解析対象集団）**

| | | | 日本人 75 IU N=6 n (%) | 日本人 150 IU N=6 n (%) | 日本人 225 IU N=5 n (%) | 日本人 450 IU N=6 n (%) | 日本人 プラセボ N=8 n (%) | 白人 450 IU N=6 n (%) | 白人 プラセボ N=2 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 紅斑 | 投与直後 | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 30 分 | 軽度 | 1 (17) | 1 (17) | 0 | 0 | 0 | 1 (17) | 0 |
| | | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 時間 | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 24 時間 | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 疼痛 | 投与直後 | 軽度 | 2 (33) | 2 (33) | 3 (60) | 5 (83) | 2 (25) | 1 (17) | 2 (100) |
| | | 中等度 | 0 | 1 (17) | 1 (20) | 0 | 1 (13) | 2 (33) | 0 |
| | 30 分 | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (17) | 0 |
| | | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 時間 | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (17) | 0 |
| | | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 24 時間 | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (17) | 0 |
| | | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合、E：発現件数
［CS03 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 10-7］から引用

### 2.2.5.6　臨床検査

**血液生化学検査**

血液生化学検査項目に臨床的に重要と判断された異常値又は用量に関連した変化は見られず、本剤投与による明らかな傾向は認められなかった。

**血液学的検査及び血液凝固検査**

血液学的検査項目及び血液凝固検査項目に臨床的に重要と判断された異常値又は用量に関連した変化は見られず、本剤投与による明らかな傾向は認められなかった。

**尿検査**

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

### 2.2.5.7　バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要と判断された異常は見られず、本剤投与による明らかな傾向又は用量に関連した変化は認められなかった。

### 2.2.5.8　抗 FSH 抗体

抗 FSH 抗体を発現した被験者は認められなかった。

## 2.2.6　結論

日本人健康女性に本剤 75、150、225 及び 450 IU、白人健康女性に 450 IU を単回皮下投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態についてプラセボを対照に検討した。

日本人健康女性に本剤単回皮下投与後の AUC 及び $C_{max}$ は 75～450 IU の用量範囲で用量比例性を示した。また、$t_{max}$、$t_{½}$、Cl/F 及び $V_z$/F は全て 75～450 IU の用量間で同程度であり、薬物動態の推定が可能であることが示された。

本剤 450 IU を単回皮下投与後の日本人及び白人の薬物動態プロファイルは同様であった。

また、本剤 75～450 IU を単回皮下投与後、アレルギー反応の徴候及び抗 FSH 抗体も認められず、安全性及び忍容性は良好であり、安全性上の懸念も認められなかった。

## 2.3　付録

該当なし

# 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 目次

**3　海外第I相試験［CS01試験：参考資料5.3.3.1-2］.....3**
3.1　試験方法.....3
3.1.1　試験の目的.....3
3.1.2　試験デザイン.....3
3.1.3　対象.....3
3.1.4　治験薬、用法・用量、投与期間.....5
3.1.5　評価項目.....5
3.1.6　評価スケジュール.....6
3.1.7　被験者数.....7
3.1.8　統計手法.....7
3.1.9　試験実施期間及び実施医療機関.....7
3.1.10　公表文献.....7
3.2　結果の要約.....7
3.2.1　被験者の内訳.....7
3.2.2　解析したデータセット.....7
3.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性.....7
3.2.4　薬物動態の結果.....9
3.2.5　安全性の結果.....11
3.2.6　結論.....15
3.3　付録.....17

## 表の目次

表 2.7.6.3-1　コホート別投与量.....5
表 2.7.6.3-2　試験スケジュール.....6
表 2.7.6.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT 解析対象集団）.....8
表 2.7.6.3-4　薬物動態パラメータ（ベースライン補正）（PP 解析対象集団）.....10
表 2.7.6.3-5　用量反応関係（PP 解析対象集団）.....10
表 2.7.6.3-6　有害事象の概要：投与期間（安全性解析対象集団）.....11
表 2.7.6.3-7　有害事象（安全性解析対象集団）.....12
表 2.7.6.3-8　副作用（安全性解析対象集団）.....14

## 図の目次

図 2.7.6.3-1　試験デザイン.....3
図 2.7.6.3-2　血清中 FSH 濃度推移（ベースライン値補正）.....9

## 3　海外第 I 相試験［CS01 試験：参考資料 5.3.3.1-2］

標題：ゴナドトロピン ダウンレギュレーションを実施した健康女性を対象とした FE 999049 単回皮下投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験

### 3.1　試験方法

#### 3.1.1　試験の目的

主目的

- 健康女性を対象に FE 999049（以下、本剤）を腹部へ単回皮下投与した際の安全性及び忍容性を評価する

副次目的

- 本剤を単回投与した際の薬物動態を検討する

#### 3.1.2　試験デザイン

本試験は、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、並行群間、用量漸増試験である。

試験期間中、内因性卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度を低値で安定させるため、被験者はスクリーニング前の 3 ヵ月間以上、配合経口避妊薬を使用することとした。Day-14 に、高用量配合経口避妊薬に切替え、Day 11 まで継続投与した。本剤 37.5、75、150、225 及び 450 IU の用量漸増群 5 群とし、各群 8 例（本剤群 6 例、プラセボ群 2 例に群内無作為化）に対し、Day 1 に単回皮下投与した。試験デザインを図 2.7.6.3-1 に示す。

<table>
<tr><td rowspan="2">スクリーニング<br>来院</td><td rowspan="2">Run-in 期</td><td colspan="2" rowspan="2">投与期<br>Day 1-10</td><td colspan="2">追跡来院</td></tr>
<tr><td>Day 11</td><td>試験終了<br>Day 28</td></tr>
<tr><td>適格性</td><td>高用量経口避妊薬<br>OGESTREL 投与</td><td>治験薬の単回皮下投与</td><td>観察及び評価</td><td rowspan="2">追跡評価</td><td rowspan="2">抗 FSH 抗体評価</td></tr>
<tr><td>投与前 15-35 日</td><td>投与前 1-14 日</td><td>Day 1</td><td>投与後 9 日</td></tr>
</table>

［CS01 試験：添付資料 5.3.3.1-2 Figure 5-1］から引用

**図 2.7.6.3-1　試験デザイン**

#### 3.1.3　対象

選択基準

1) 同意文書に署名した女性
2) 年齢 21 歳以上 35 歳以下の女性
3) エチニルエストラジオール 30 µg/日以上を含有する配合経口避妊薬をスクリーニング前 3 ヵ月間以上服用している女性
4) 正常な月経周期（24～35 日間）を有する女性

5) 安定した FSH 低値（定義：Day -3 及び Day -1 の血清中 FSH 濃度が 5 IU/L 以下）を示す女性
6) 体格指数（BMI）が 18 kg/m$^2$ 以上 29 kg/m$^2$ 以下の女性
7) 血清検査においてヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1、HIV-2、B 型肝炎（表面抗原）及び C 型肝炎抗体が陰性の女性
8) 既往歴、身体的検査、心電図、血圧、血中及び尿中の臨床検査値プロファイルから健康である女性
9) スクリーニング期及び Day-1 に行った尿中薬物スクリーニング検査及び呼気アルコール検査が陰性の女性
10) 本試験開始前 6 ヵ月間以上、非喫煙者又はソーシャルスモーカー（1 週間に平均 7 本未満）である女性

除外基準

1) 臨床的に重大な腎疾患、肝疾患、胃腸疾患、心血管疾患、筋骨格系疾患、婦人科系疾患、精神疾患、免疫疾患、内分泌疾患又は代謝性疾患を現在有する、又はそれらの既往歴を有する女性
2) 過去 5 年間にがんと診断された女性（適切に管理された基底細胞癌及び皮膚の扁平上皮癌は除く）
3) 妊娠又は授乳中の女性
4) 高プロラクチン血症、多嚢胞性卵巣症候群又はその他の卵巣機能不全、下垂体又は視床下部の腫瘍、甲状腺又は副腎疾患等の内分泌異常を現在有する、又はそれらの既往歴を有する女性
5) スクリーニング時又は Day-1 の経腟超音波検査、細胞診又は婦人科検査において臨床的に問題となる所見（卵巣嚢腫、卵巣腫瘍、子宮腫瘍等）が認められた女性
6) ゴナドトロピン製剤の使用が禁忌の女性
7) 過去 2 年以内にアルコール又は薬物乱用の既往歴がある、又はそれらを現在有する女性
8) 重度のアレルギー又はアナフィラキシー反応を現在有する、又はそれらの既往歴を有する女性
9) OGESTREL 0.5/50 の初回投与前 2 週間又は使用薬剤の半減期の 5 倍の期間（いずれか長い方）以内に、処方薬、一般用医薬品（OTC）又はハーブ薬を服用した女性（添付文書に従った配合経口避妊薬、クロモグリク酸、アセトアミノフェンの使用は除く）。抗菌薬又は抗真菌薬の局所投与は、治験薬初回投与前に中止した場合であれば許容することとした。
10) スクリーニング前 12 週間以内に治験薬を服用した女性、又はそれ以前であっても、本試験の結果に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した女性
11) カフェイン含有飲料を日常的に大量に摂取（例：コーヒー6 杯以上、又はそれと同等量）しており、安全性評価に影響を及ぼす可能性のある離脱症状が試験中に生じるおそれのある女性
12) 治験薬の初回投与日前 8 週間以内に献血を行った女性、又は大量出血（500 mL 以上）がみられた女性
13) 長期で多量の喫煙歴（20 pack-years 超）のある女性
14) 過去に本試験で無作為化された女性
15) 試験手順を十分に理解し、本試験に協力するための精神的能力がない、又は言語障壁を有する女性

16) その他の理由で本試験への参加が不適切であると治験担当医師が判断した女性

### 3.1.4　治験薬、用法・用量、投与期間

1. 治験薬

FE 999049：
FE 999049 は 1 mL バイアル中のクエン酸ナトリウム緩衝液（pH 6.5）に 600 IU/mL FSH 活性
プラセボ：
プラセボは 1 mL バイアル中に本剤の緩衝液が含まれる。

2. 用法・用量

各被験者に FE 999049 又はプラセボを単回皮下投与（腹部）した。

**表 2.7.6.3-1　コホート別投与量**

| コホート | 用量, IU | 投与容量, µL |
|---|---|---|
| コホート 1 | 37.5 | 62.5 |
| コホート 2 | 75 | 125 |
| コホート 3 | 150 | 250 |
| コホート 4 | 225 | 375 |
| コホート 5 | 450 | 750 |

［CS01 試験：添付資料 5.3.3.1-2 Table 5-1］から引用

3. 投与期間

単回

4. 併用薬

Run-in 期中、配合経口避妊薬 OGESTREL 0.5/50（1 錠あたりエチニルストラジオール 50 µg 及びノルゲストレル 0.5 mg 含有）を 1 日 1 錠、朝又は夕方（被験者の通常の配合経口避妊薬服用時刻に合わせて）に服用した。

5. 併用禁止薬

OGESTREL、有害事象の治療薬及びクロモグリク酸及びアセトアミノフェン以外の併用薬の使用は禁止した。

### 3.1.5　評価項目

1. 主要評価項目

- バイタルサイン（臥位血圧、心拍数、体温）
- 心電図（間隔、リズム、形態）
- 血液生化学検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査
- 有害事象（種類、発現割合、重症度）
- アレルギー反応又はアナフィラキシー反応とその徴候
- 注射部位反応
- 抗 FSH 抗体の有無

2. 副次評価項目

- FSH の薬物動態（ベースライン補正及び未補正）：AUC、$AUC_t$、$C_{max}$、$t_{max}$、CL/F、$V_z$/F、$\lambda_z$、$t_{1/2}$.

### 3.1.6　評価スケジュール

評価スケジュールを表 2.7.6.3-2 に示す。

**表 2.7.6.3-2　試験スケジュール**

| | スクリーニング | Run-in 期 | | 投与期 | | | | | | | | | | | 追跡調査 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 外来 | | | 入院 | | | | 外来 | | | | | | | | |
| Visit No. | 1 | 2 | 3 | 4 | | | | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| Day | -35～-15 | –14 | –3 | –1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 28 |
| 選択基準／除外基準 | X | | | X | | | | | | | | | | | | |
| 同意取得 | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| 身体的所見 | X | | | | | | | | | | | | | | X | |
| 既往歴 | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| 婦人科検査 | X | | | X[a] | | | | | | | | | | | X | |
| 細胞学的検査 | X | | | | | | | | | | | | | | X | |
| 経腟超音波検査 | X | | | X[a] | | | | | | | | | | | X | |
| 血清妊娠検査 | X | | | X | | | | | | | | | | | X | |
| FSH測定（適格性） | | | X | X | | | | | | | | | | | | |
| 薬物動態測定用採血 | | | | | X[b] | X[b] | X[b] | X | X | X | X | X | X | X | | |
| 尿薬物スクリーニング | X | | | X | | | | | | | | | | | | |
| 呼気アルコール濃度検査 | X | | | X | | | | | | | | | | | | |
| 血清学 | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| バイタルサイン（アレルギー反応を含む）[c] | X | | | X | X[d] | X[d] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| 12誘導心電図 | X | | | X | X[d] | X[d] | | | | | | | | | X | |
| 血液生化学検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査 | X | | | X | | | X | | | | X | | | | X | |
| 注射部位反応 | | | | | X[e] | | | | | | | | | | | |
| 有害事象 | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 抗FSH抗体用採血 | | | | X | | | | | | | X | | | | | X |
| 前治療/併用薬 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| 無作為割付 | | | | | X | | | | | | | | | | | |
| OGESTREL 0.5/50投与 | | X----------X | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験薬投与 | | | | | X | | | | | | | | | | | |

a：Day -3～Day -1
b：投与前 1、0.5 時間、投与直前、投与後 4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48 時間
c：バイタルサイン（全身動脈血圧、心拍数、口腔体温）
d：投与後 4、12、24 時間
e：投与直後及び投与後 30 分
［CS01 試験：添付資料 5.3.3.1-2 Table 5-2］から引用

### 3.1.7　被験者数

目標被験者数：40 例（5 用量群、各群 8 例：本剤群 6 例、プラセボ群 2 例）

本試験は本剤の最初の第 I 相試験であるため、正式な被験者数の設定は実施しなかった。本試験の目的は、健康女性に対し本剤を単回皮下投与した際の安全性及び忍容性をプラセボを対照に評価し、本剤の薬物動態を検討することである。各用量群における安全性及び薬物動態パラメータを評価可能な各用量群の被験者数として本剤群 6 例、プラセボ群 2 例と設定した。

### 3.1.8　統計手法

#### 3.1.8.1　薬物動態

薬物動態パラメータ（AUC、$AUC_t$、$\%AUC_{extrap}$、$C_{max}$、$t_{max}$、$\lambda_z$、$t_{1/2}$、CL/F 及び $V_z$/F）はノンコンパートメント解析により、皮下投与後の血清中濃度に基づき推定した。

薬物動態パラメータは、用量群別に平均値、SD、中央値、最小値、最大値、幾何平均、%CV（AUC 及び $C_{max}$ のみ）を用いて示した。$t_{1/2}$ は調和平均を示し、$t_{max}$ は幾何平均及び%CV については除外した。

AUC 及び $C_{max}$ の用量比例性を探索的に評価した。

#### 3.1.8.2　安全性

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図及び抗 FSH 抗体について、用量群別に要約した。

### 3.1.9　試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：2009 年 7 月 1 日～2009 年 11 月 11 日

実施医療機関：米国、1 医療機関

### 3.1.10　公表文献

Olsson H, Sandström R, Bagger Y.Dose-exposure proportionality of a novel recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH), FE 999049, derived from a human cell line, with comparison between Caucasian and Japanese women after subcutaneous administration. Clin Drug Investig. 2015 Apr;35(4):247-53.

## 3.2　結果の要約

### 3.2.1　被験者の内訳

93 例をスクリーニングし、40 例を各群 8 例（本剤群 6 例、プラセボ群 2 例）に無作為に割付けた。全例が試験を完了した。

### 3.2.2　解析したデータセット

無作為割付けされ治験薬を投与された 40 例を ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。治験実施計画書からの重大な逸脱もなく PP 解析対象集団も 40 例であった。

### 3.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-3 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性について投与群間で特筆すべき差はなく、安全性及び薬物動態の評価に影響を及ぼす差は認められなかった。

**表 2.7.6.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT 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 | 計 N=40 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | Mean (SD) | 30.7 (5.2) | 30.1 (4.5) | 26.8 (3.0) | 30.9 (3.7) | 28.0 (5.1) | 29.3 (2.1) | 29.3 (3.9) |
| | Median | 32 | 32 | 26 | 31 | 30 | 28 | 29 |
| | Range | 21-35 | 24-34 | 23-31 | 24-34 | 21-32 | 26-33 | 21-35 |
| 身長 (cm) | Mean (SD) | 158 (4) | 165 (6) | 167 )11) | 159 (4) | 162 (7) | 162 (7) | 162 (7) |
| | Median | 158 | 163 | 164 | 161 | 161 | 163 | 161 |
| | Range | 155-166 | 158-175 | 155-183 | 152-163 | 152-170 | 149-170 | 149-183 |
| 体重(kg) | Mean (SD) | 59.4 (9.2) | 70.8 (6.1) | 68.4 (14.8) | 61.5 (5.3) | 61.6 (6.6) | 67.3 (11.0) | 65.1 (9.9) |
| | Median | 56.1 | 68.3 | 69.1 | 61.8 | 63.1 | 66.9 | 65.9 |
| | Range | 51.6-75.4 | 65.9-80.3 | 51.8-90.0 | 54.4-69.1 | 52.5-68.6 | 46.6-83.0 | 46.6-90.0 |
| BMI ($kg/m^2$) | Mean (SD) | 23.5 (2.5) | 26.2 (2.1) | 24.3 (4.3) | 24.3 (2.2) | 23.7 (3.0) | 25.7 (3.4) | 24.7 (3.0) |
| | Median | 22.3 | 26.2 | 24.2 | 24.2 | 24.0 | 27.2 | 24.7 |
| | Range | 21.5-27.4 | 22.9-28.6 | 19.7-28.9 | 21.3-27.9 | 18.7-27.2 | 20.7-28.8 | 18.7-28.9 |

N：被験者数、SD：標準偏差
% ：被験者の割合
［CS01 試験：添付資料 5.3.3.1-2 Table 7-1］から引用

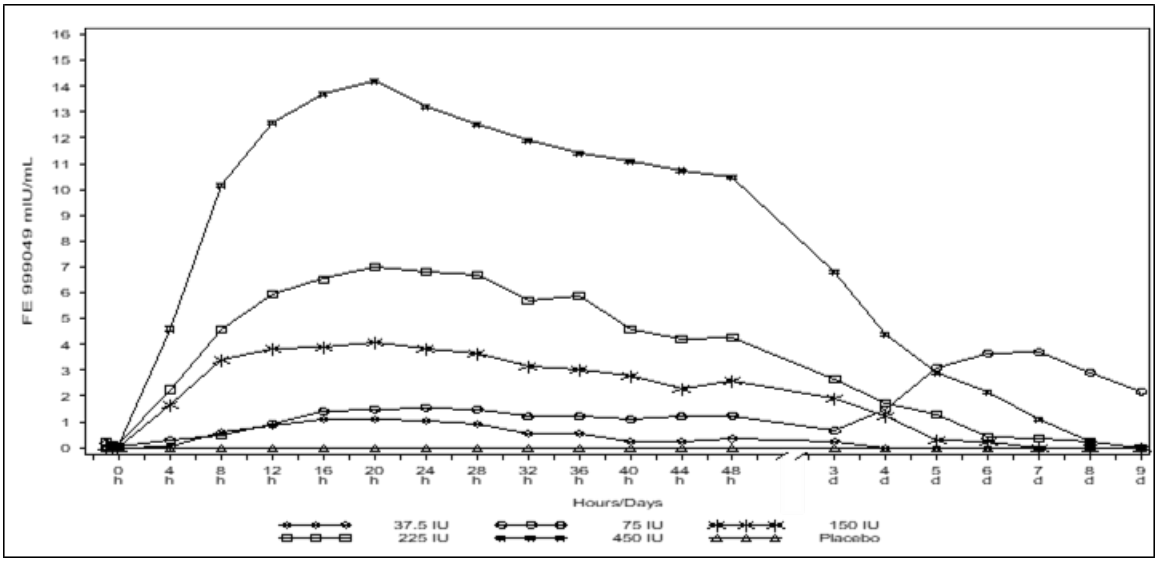
### 3.2.4　　薬物動態の結果

#### 3.2.4.1　　薬物動態

1. 血清中 FSH 濃度推移

血清中 FSH 濃度推移を図 2.7.6.3-2 に示した。

本剤を単回皮下投与後、血清中 FSH 濃度は、37.5 及び 75 IU 群ではほとんどの評価時点で定量下限を上回らず薬物動態パラメータを推定できなかった。150、225 及び 450 IU 群では、全ての被験者の全評価時点の血清中 FSH 濃度が評価可能であり、薬物動態パラメータの推定に含めた。




本図では定量下限を下回ったデータは 0 で示されている。
［CS01 試験：添付資料 5.3.3.1-2 Figure 9-1］から引用

**図 2.7.6.3-2　血清中 FSH 濃度推移（ベースライン値補正）**

2. 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-4、用量反応関係を表 2.7.6.3-5 に示した。

150、225 及び 450 IU 群の薬物動態評価の結果、FSH 曝露量に関する用量反応関係は線形又はほぼ線形であることが示された。傾きの推定値（ベースライン補正）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。その他の薬物動態パラメータ（$t_{max}$、$t_{½}$、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り、$t_{max}$ は約 20 時間、$t_{1/2}$ は約 40～44 時間であった。

**表 2.7.6.3-4　薬物動態パラメータ（ベースライン補正）（PP 解析対象集団）**

| 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) |
| | Median | 376 | 529 | 1157 |
| $AUC_t$ (mIU·h/mL) | Geometric mean (%CV) | 201 (64) | 421 (34) | 1046 (13) |
| | Median | 286 | 455 | 1055 |
| $\%AUC_{extrap}$ | Geometric mean (%CV) | 22 (53) | 11 (57) | 9 (16) |
| | Median | 22 | 14 | 9 |
| $C_{max}$ (mIU/mL) | Mean (SD) | 4.4 (1.9) | 7.2 (1.7) | 14.7 (3.2) |
| | Median | 4.7 | 7.1 | 14.4 |
| $t_{max}$ (h) | Mean (SD) | 17 (6) | 21 (4) | 20 (3) |
| | Median | 20 | 20 | 20 |
| $t_{1/2}$ (h) | Harmonic mean | 37.1 | 24.4 | 43.5 |
| | Median | 40.9 | 39.6 | 43.7 |
| CL/F (L/h) | Geometric mean (%CV) | 0.55 (80) | 0.46 (51) | 0.39 (12) |
| | Median | 0.40 | 0.43 | 0.39 |
| $V_Z$/F (L) | Geometric mean (%CV) | 30 (55) | 22 (38) | 25 (24) |
| | Median | 24 | 24 | 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。
CV: 変動係数, N: 被験者数
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。
［CS01 試験：添付資料 5.3.3.1-2 Table 9-1］から引用

**表 2.7.6.3-5　用量反応関係（PP 解析対象集団）**

| | | N | 傾きの推定値 | 傾きの 90%CI |
|---|---|---|---|---|
| AUC | ベースライン補正 | 18 | 1.31 | 0.88, 1.74 |
| | ベースライン未補正 | 18 | 0.95 | 0.59, 1.30 |
| $C_{max}$ | ベースライン補正 | 18 | 1.16 | 0.84, 1.49 |
| | ベースライン未補正 | 18 | 1.02 | 0.76, 1.28 |

N：被験者数
［CS01 試験：添付資料 5.3.3.1-2 Table 9-2］から引用

## 3.2.5　安全性の結果

### 3.2.5.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本試験では無作為割付けされ、治験薬が投与された 40 例を安全性解析対象集団とした。投与群別の内訳は、本剤 37.5、75、150、225、450 IU 群各 6 例、プラセボ群 10 例であった。

全ての被験者に、本剤又はプラセボを単回皮下投与した。

### 3.2.5.2　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.3-6 に示した。

有害事象の発現割合は、37.5 IU 群 17%（1/6 例）、75 IU 群 33%（2/6 例）、150 IU 群 0%（0/6 例）、225 IU 群 83%（5/6 例）、450 IU 群 100%（6/6 例）、プラセボ群 60%（6/10 例）であり、副作用の発現割合は、それぞれ 17%（1/6 例）、17%（1/6 例）、0%（0/6 例）、83%（5/6 例）、100%（6/6 例）、及び 60%（6/10 例）であった。死亡、重度の有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

**表 2.7.6.3-6　有害事象の概要：投与期間（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 | | 計 N=40 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n % | E | 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 | 20 50% | 27 |
| 重度の有害事象 | 0 | 0 | 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 | 0 | 0 |
| 副作用 | 1 17% | 1 | 1 17% | 3 | 0 | 0 | 5 83% | 5 | 6 100% | 7 | 6 60% | 8 | 19 48% | 24 |
| 中止に至った有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
副作用：治験担当医師により治験薬との因果関係について「あり」、「可能性あり」と判断された有害事象
［CS01 試験：添付資料 5.3.3.1-2 Table 10-1］から引用

### 3.2.5.3　有害事象

投与期間の有害事象を表 2.7.6.3-7 に示した。

主な有害事象〔基本語（PT）〕は、注射部位反応であり、その発現割合は、75 IU 群 17%（1/6 例）、225 IU 群 50%（3/6 例）、450 IU 群 83%（5/6 例）、プラセボ群 20%（2/10 例）であった。

発現した有害事象の重症度は全て軽度であった。

**表 2.7.6.3-7　有害事象（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 | | 計 N=40 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | E | 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 | 20 (50%) | 27 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | | | | | | | |
| 注射部位反応 | 0 | | 1 (17%) | 3 | 0 | 0 | 3 (50%) | 3 | 5 (83%) | 5 | 2 (20%) | 2 | 11 (28%) | 13 |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | | | | | | |
| ガードネレラ菌性膣炎 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 (17%) | 1 | 1 (17%) | 1 | 0 | | 2 (5%) | 2 |
| カンジダ感染 [a] | 0 | | 1 (17%) | 1 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 (103%) | 1 |
| 神経系障害 | | | | | | | | | | | | | | |
| 頭痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 2 (33%) | 2 | 1 (17%) | 1 | 4 (40%) | 4 | 7 (18%) | 7 |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | | | | | | |
| 腹痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 (17%) | 1 | 1 (17%) | 1 | 2 (5%) | 2 |
| 肝胆道系障害 | | | | | | | | | | | | | | |
| 高トランスアミナーゼ | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 (17%) | 1 | 1 (3%) | 1 |
| 血症 | | | | | | | | | | | | | | |
| 生殖系および乳房障害 | | | | | | | | | | | | | | |
| 不正子宮出血 | 1 (17%) | 1 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 (3%) | 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
a：カンジダ感染は、解析時には MedDRA Ver 17.1 PT の Candidiasis で集計され、日本語読み替え時には MedDRA/J Ver.22.1 PT のカンジダ感染（candida infection）に読み替えた。
MedDRA/J Ver 22.1
［CS01 試験：添付資料 5.3.3.1-2 Table 10-2］から引用

### 3.2.5.4　副作用

副作用を表 2.7.6.3-8 に示した。

主な副作用（PT）は、注射部位反応であり、その発現割合は、75 IU 群 17%（1/6 例）、225 IU 群 50%（3/6 例）、450 IU 群 83%（5/6 例）、プラセボ群 20%（2/10 例）であった。注射部位反応以外にいずれかの投与群で 2 例以上に発現した副作用は頭痛のみであり、その発現割合は、225 IU 群 33%（2/6 例）、450 IU 群 17%（1/6 例）、プラセボ群 40%（4/10 例）であった。

**表 2.7.6.3-8　副作用（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 | | 計 N=40 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | E | n (%) | E | n (%) | E | n (%) | E | n (%) | E | n (%) | E | n (%) | E |
| 副作用 | 1 (17%) | 1 | 1 (17%) | 3 | 0 | 0 | 5 (83%) | 5 | 6 (100%) | 7 | 6 (60%) | 8 | 19 (48%) | 24 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | | | | | | | |
| 注射部位反応 | 0 | | 1 (17%) | 3 | 0 | 0 | 3 (50%) | 3 | 5 (83%) | 5 | 2 (20%) | 2 | 11 (28%) | 13 |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | | | | | | |
| ガードネレラ菌性膣炎 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| カンジダ感染 [a] | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 神経系障害 | | | | | | | | | | | | | | |
| 頭痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 2 (33%) | 2 | 1 (17%) | 1 | 4 (40%) | 4 | 7 (18%) | 7 |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | | | | | | |
| 腹痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 (17%) | 1 | 1 (17%) | 1 | 2 (5%) | 2 |
| 肝胆道系障害 | | | | | | | | | | | | | | |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 (17%) | 1 | 1 (3%) | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | | | | | | | | | | | | | | |
| 不正子宮出血 | 1 (17) | 1 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 (3%) | 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
a：カンジダ感染は、解析時には MedDRA Ver 17.1 PT の Candidiasis で集計され、日本語読み替え時には MedDRA/J Ver.22.1 PT のカンジダ感染（candida infection）に読み替えた。
MedDRA/J Ver 22.1
［CS01 試験：添付資料 5.3.3.1-2 Table 10-2］から引用

### 3.2.5.5　死亡、その他の重篤な有害事象

**死亡**

本試験で、死亡は認められなかった。

**その他の重篤な有害事象**

本試験で、重篤な有害事象は認められなかった。

### 3.2.5.6　中止に至った有害事象

本試験で、試験中止に至った有害事象は認められなかった。

### 3.2.5.7　注射部位反応

75 IU 群の 1 例を除き、注射部位紅斑又は注射部位浮腫が認められた被験者はなかった。当該被験者は、投与後 30 分に注射部位紅斑及び注射部位浮腫が認められたが、極めて軽度の事象であった。

### 3.2.5.8　臨床検査

**血液生化学検査**

試験期間中に、プラセボ群 1 例にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、γ－グルタミルトランスフェラーゼの臨床的に重要と判断された異常値が認められたが、本剤群の血液生化学的検査項目に臨床的に重要と判断された異常値又は用量に関連した変化は見られず、本剤投与による明らかな傾向は認められなかった。

**血液学的検査及び血液凝固検査**

血液学的検査項目及び血液凝固検査項目に臨床的に重要と判断された異常値又は用量に関連した変化は見られず、本剤投与による明らかな傾向は認められなかった。

**尿検査**

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

### 3.2.5.9　バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要と判断された異常は見られず、本剤投与による明らかな傾向又は用量に関連した変化は認められなかった。

### 3.2.5.10　抗 FSH 抗体

抗 FSH 抗体を発現した被験者は認められなかった。

### 3.2.6　結論

非日本人健康女性を対象に本剤 37.5、75、150、225 及び 450 IU を単回皮下投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態についてプラセボを対照に検討した。

本剤単回皮下投与後の AUC 及び $C_{max}$ は 150～450 IU の用量範囲で用量比例性を示した。また、$t_{max}$、$t_{½}$、Cl/F 及び Vz/F は全て 150～450 IU の用量間で同程度であり、薬物動態の推定が可能であることが示された。

また、本剤 37.5～450 IU を単回皮下投与後、アレルギー反応の徴候及び抗 FSH 抗体も認められず、忍容性は良好であり、懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。

## 3.3　付録

該当なし

# 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 目次

**4　海外第I相試験［CS02試験：参考資料5.3.4.1-1］.....3**
4.1　試験方法.....3
4.1.1　試験の目的.....3
4.1.2　試験デザイン.....3
4.1.3　対象.....4
4.1.4　治験薬、用法・用量、投与期間.....5
4.1.5　評価項目.....5
4.1.6　評価スケジュール.....6
4.1.7　被験者数.....9
4.1.8　統計手法.....9
4.1.9　試験実施期間及び実施医療機関.....9
4.1.10　公表文献.....9
4.2　結果の要約.....9
4.2.1　被験者の内訳.....9
4.2.2　解析したデータセット.....9
4.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性.....9
4.2.4　薬物動態の結果.....11
4.2.5　薬力学の結果.....13
4.2.6　安全性の結果.....16
4.2.7　結論.....20
4.3　付録.....21

## 表の目次

表 2.7.6.4-1　試験スケジュール.....7
表 2.7.6.4-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）.....10
表 2.7.6.4-3　薬物動態パラメータ（ベースライン補正）（PP 解析対象集団）.....12
表 2.7.6.4-4　薬物動態パラメータの比較（PP 解析対象集団）.....12
表 2.7.6.4-5　有害事象の概要：投与期間（安全性解析対象集団）.....16
表 2.7.6.4-6　有害事象（安全性解析対象集団）.....17
表 2.7.6.4-7　副作用（安全性解析対象集団）.....18
表 2.7.6.4-8　注射部位反応（安全性解析対象集団）.....19

## 図の目次

図 2.7.6.4-1　試験デザイン.....3
図 2.7.6.4-2　血清中 FSH 濃度推移（ベースライン補正）.....11
図 2.7.6.4-3　血清中インヒビン B 濃度.....13
図 2.7.6.4-4　血清中エストラジオール濃度.....13
図 2.7.6.4-5　血清中プロゲステロン濃度.....14
図 2.7.6.4-6　平均卵胞数及び大きさの推移.....15

## 4　海外第 I 相試験［CS02 試験：参考資料 5.3.4.1-1］

標題：ゴナドトロピン ダウンレギュレーションを実施した健康女性を対象に FE 999049 の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び免疫原性をゴナールエフを対照に検討する無作為化、二重盲検、実薬対照、反復投与試験

### 4.1　試験方法

#### 4.1.1　試験の目的

主目的

- 健康女性を対象に FE 999049（以下、本剤）225 IU を腹部へ反復皮下投与した際の安全性及び忍容性を評価する

副次目的

- 健康女性を対象に本剤 225 IU を反復皮下投与後の薬物動態についてゴナールエフを対照に評価する
- 健康女性を対象に本剤 225 IU 及びゴナールエフ 225 IU を反復皮下投与後の薬力学を検討する
- 健康女性を対象に本剤 225 IU 及びゴナールエフ 225 IU を反復皮下投与後の免疫原性を検討する

#### 4.1.2　試験デザイン

本試験は、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 日間反復皮下投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を検討する無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験である。

試験期間中、内因性卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度を低値で安定させるため、本剤又はゴナールエフの初回投与前 28±1 日及び 14±1 日に、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アゴニストのリュープロレリンを 2 回投与した。FSH 及びエストラジオールのダウンレギュレーションを確認するため、Day-3 及び Day-1 に血清中濃度を測定し、血清中 FSH 濃度が 5 IU/L 又は血清中エストラジオール濃度が 50 pg/mL を上回った被験者は試験から除外した。

本試験では、スクリーニング期を 14 日間、Run-in 期（Day-28～Day-1）を 28 日間とした。投与期は Day 1～Day 16 とし、投与期間 7 日間（Day 1～Day 7）、入院期間（Day 7～Day 9）、外来での評価期間（Day 10～16）で構成した。その後、最終投与後 4 週に追跡調査（Day 35）及び電話による確認（月経再開まで毎月 1 回）を設けた。各被験者の試験期間は 9～11 週間であった。

試験デザインを図 2.7.6.4-1 に示す。

<table>
<tr><td>スクリーニング来院</td><td>Run-in 期</td><td colspan="3">投与期<br>Day 1 – Day 16</td><td>追跡調査<br>試験終了<br>Day 35</td><td>電話連絡</td></tr>
<tr><td>適格性</td><td>リュープロレリン投与、ダウンレギュレーション確認</td><td>来院<br>治験薬投与及び評価</td><td>入院<br>治験薬最終投与及び評価</td><td>来院<br>評価</td><td rowspan="2">Visit 20<br>追跡調査</td><td rowspan="2">月経再開まで</td></tr>
<tr><td>Visit 1<br>初回投与前<br>28-42 日</td><td>Visit 2 – Visit 5<br>Day -28 – Day -1</td><td>Visit 6 – Visit 11<br>Day 1 – Day 6</td><td>Visit 12<br>Day 7 – Day 9</td><td>Visit 13 – Visit 19<br>Day 10 – Day 16</td></tr>
</table>

［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 Figure 5-1］から引用

**図 2.7.6.4-1　試験デザイン**

### 4.1.3　対象

選択基準

1) 同意文書に署名した女性
2) 年齢 21 歳以上 39 歳以下の女性
3) エチニルエストラジオール 30 µg/日以上を含有する配合経口避妊薬を Day-28（リュープロレリン初回投与日）直前の 3 ヵ月間以上服用している女性
4) Day-28～Day 16 まで配合経口避妊薬の使用を中止できる女性
5) 禁欲を行わない場合は、治験薬投与の Day-28～Day 35 まで二重バリア避妊法の使用に同意した女性
6) 正常な月経周期（24～35 日間）を有する女性
7) Day-3 及び Day-1 に血清中 FSH 濃度 5 IU/L 以下、血清中エストラジオール濃度 50 pg/mL 以下を示す女性
8) 体格指数（BMI）が 18 $kg/m^2$ 以上 29 $kg/m^2$ 以下の女性
9) 血清検査においてヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1、HIV-2、B 型肝炎（表面抗原）及び C 型肝炎抗体が陰性の女性
10) 既往歴、身体的検査、心電図、血圧、血中及び尿中の臨床検査値プロファイルから健康である女性
11) スクリーニング及び Day-1 に行った尿中薬物スクリーニング検査及び呼気アルコール検査が陰性の女性
12) 本試験開始前 6 ヵ月間以上、非喫煙者又はソーシャルスモーカー（1 週間に平均 7 本未満）である女性

除外基準

1) 臨床的に重大な腎疾患、肝疾患、胃腸疾患、心血管疾患、筋骨格系疾患、生殖器系疾患、精神疾患、免疫疾患、内分泌疾患又は代謝性疾患を現在有する、又はそれらの既往歴を有する女性
2) 過去 5 年間にがんと診断された女性（適切に管理された基底細胞癌及び皮膚の扁平上皮癌は除く）
3) 妊娠又は授乳中の女性
4) 高プロラクチン血症、多嚢胞性卵巣症候群又はその他の卵巣機能不全、下垂体又は視床下部の腫瘍、甲状腺又は副腎疾患等の内分泌異常を現在有する、又はそれらの既往歴を有する女性
5) スクリーニング又は Day-1 の経腟超音波検査、細胞診、婦人科検査又は乳房検査において臨床的に問題となる所見（卵巣嚢腫、卵巣腫瘍、子宮腫瘍等）が認められた女性
6) ゴナドトロピン製剤又は GnRH アゴニストの使用が禁忌の女性
7) ゴナドトロピン製剤の投与歴のある女性
8) 過去 2 年以内にアルコール又は薬物乱用の既往歴がある、又はそれらを現在有する女性
9) 重度のアレルギー又はアナフィラキシー反応を現在有する、又はそれらの既往歴を有する女性

10) リュープロレリンの初回投与前 2 週間又は使用薬剤の半減期の 5 倍の期間（いずれか長い方）以内に、処方薬、一般用医薬品（OTC）又はハーブ薬を服用した女性（添付文書に従って投与する配合経口避妊薬、クロモグリク酸、パラセタモールの使用は除く）。抗菌薬又は抗真菌薬の局所投与は、治験薬初回投与前に中止した場合であれば許容することとした。

11) スクリーニング前 8 週間以内に治験薬を服用した者、又はそれ以前であっても、本試験の結果に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した女性

12) カフェイン含有飲料を日常的に大量に摂取（例：コーヒー6 杯以上、又はそれと同等量）しており、安全性評価に影響を及ぼす可能性のある離脱症状が試験中に生じるおそれのある女性

13) 治験薬の初回投与日前 8 週間以内に献血を行った女性、又は大量出血（500 mL 以上）がみられた女性

14) 現在は非喫煙又はソーシャルスモーカーであるが、1 年以内に長期で多量の喫煙歴（20 pack-years 超）のある女性

15) 過去に本試験で無作為化された女性

16) 試験手順を十分に理解し、本試験に協力するための精神的能力がない、又は言語障壁を有する女性

17) その他の理由で本試験への参加が不適切であると治験担当医師が判断した女性

### 4.1.4　治験薬、用法・用量、投与期間

1. 治験薬

FE 999049：
本剤は 1 mL バイアル中のクエン酸ナトリウム緩衝液（pH 6.5）に 600 IU/mL FSH 活性

ゴナールエフ：
ゴナールエフは 1 mL バイアル中に凍結乾燥した粉末、600 IU/mL FSH 活性用法・用量

各被験者に本剤又はゴナールエフ 225 IU を 7 日間連続皮下投与（腹部）した。

2. 投与期間

7 日間

3. 併用薬

Run-in 期の Day-28 及び Day-14 に、リュープロレリン 3.75 mg を投与した。

4. 併用禁止薬

有害事象の治療薬及び配合経口避妊薬、パラセタモール、クロモグリク酸以外の併用薬の使用は禁止した。

### 4.1.5　評価項目

1. 主要評価項目

- バイタルサイン（臥位血圧、心拍数、体温）
- 心電図（間隔、リズム、形態）
- 血液生化学検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査

- 有害事象（種類、発現割合、重症度）
- アレルギー反応又はアナフィラキシー反応とその徴候
- 注射部位反応

2. 副次評価項目

薬物動態

- FSH の薬物動態（ベースライン補正及び補正しない）：$AUC_{\infty}$、$AUC_t$、$AUC_{\tau}$、$C_{max}$、$t_{max}$、CL/F、$V_z$/F、$\lambda_z$、$t_{½}$.

薬力学

- 血清中エストラジオール濃度
- 血清中インヒビン B 濃度
- 血清中黄体形成ホルモン（LH）濃度
- 血清中プロゲステロン濃度
- 卵胞数及び大きさ

免疫原性

- 抗 FSH 抗体の有無

### 4.1.6　評価スケジュール

評価スケジュールを表 2.7.6.4-1 に示す。

**表 2.7.6.4-1　試験スケジュール**

| | スクリーニング | Run-in 期 | | | | 投与期 | | | | | | | | | | | | | | | | 追跡調査 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 来院 | | | | | | | | | | | 入院 | | | 来院 | | | | | | | |
| Visit No. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
| Day | リュープロレリン投与の最大 2 週間前 | -28±1 | -14±1 | -3 | -1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 35 |
| 選択基準／除外基準 | X | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 同意取得 | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 身体的所見 | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| 既往歴 | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 婦人科検査 | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| 細胞学的検査 | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| 経腟超音波検査 | X | | | | X | | | | X | | | X | | X | | X | | X | | X | | X |
| 血清妊娠検査 | X | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| 尿妊娠検査 | | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| エストラジオール測定 (local lab) | | | | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FSH 測定 (local lab) | | | | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 薬物動態測定用採血(FSH) | | | | | | X[a] | X[b] | X[b] | X[b] | X[b] | X[b] | X[c] | X[c] | X[c] | X[c] | X[c] | X[c] | X[c] | X[c] | X[c] | X[c] | |
| 薬力学評価用採血 (エストラジオール,インヒビン B, プロゲステロン, LH) | | | | | | X[b] | X[b] | X[b] | X[b] | X[b] | X[b] | X[d] | X[d] | X[d] | X[d] | X[d] | X[d] | X[d] | X[d] | X[d] | X[d] | |
| 抗 FSH 抗体 | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | X | | | X |
| 尿薬物スクリーニング | X | | | | X | X----------X[e] | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 呼気アルコール濃度検査 | X | | | | X | X----------X[e] | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血清学 | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| リュープロレリン投与 | | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| バイタルサイン [1] 及びアレルギー反応 | X | | | | X | X[f] | X[f] | X[f] | X[f] | X[f] | X[f] | X[g] | X[g] | | | | | | | | | X |
| 注射部位反応 [2] | | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | | | | | | |
| 12 誘導心電図 | X | | | | X | | | X[f] | | | | X[g] | X[g] | | | | | | | | | X |
| 血液生化学検査, 血液学的検査, 血液凝固検査, 尿検査 | X | | | | X | | | | X | | | | X[h] | | | | | | | | | X |
| 臨床評価 [3] | | | | | | X | X | X | X | X | X | X | | | | | | | | | | |
| 有害事象 | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 前治療/併用薬 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 治験薬投与 | | | | | | X | X | X | X | X | X | X | | | | | | | | | | |

1) バイタルサイン（血圧、心拍数、口腔体温）
2) 投与直後、投与後 30 分、4 及び 24 時間
3) 投与後最大 4 時間
a：投与前 1 及び 0.5 時間及び投与直前
b：投与直前
c：最終投与後 0、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、72、96、120、144、168、192 及び 216 時間
d：最終投与後 0、24、48、72、96、120、144、168、192 及び 216 時間
e：呼気アルコール濃度検査及び尿薬物スクリーニングは投与期に無作為に 2 回実施した。
f：投与後 4 時間
g：投与後 4、12 及び 24 時間
h：最終投与後 24 時間
［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 Table 5-1］から引用

### 4.1.7　被験者数

目標被験者数：50 例（各群 25 例）

本試験は、本剤及びゴナールエフの差又は同等性を検証する試験ではないため、正式な被験者数の設定は行わなかった。したがって、本試験で設定した被験者数は、本剤及びゴナールエフの差又は同等性を示す検出力は有していない。

### 4.1.8　統計手法

#### 4.1.8.1　薬物動態

薬物動態パラメータ（$AUC_{\infty}$、$AUC_t$、$AUC_{\tau}$、$C_{max}$、$t_{max}$、$\lambda_z$、$t_{½}$,CL/F 及び $V_z$/F）はノンコンパートメント解析により、皮下投与後（Day 7～Day 16）の血清中濃度に基づき推定した。

薬物動態パラメータは、用量群別に平均値、SD、中央値、最小値、最大値、幾何平均、%CV（AUC 及び $C_{max}$ のみ）を用いて示した。なお、$t_{½}$は調和平均を示し、$t_{max}$ は幾何平均及び%CV については除外した。

$AUC_{\infty}$、$AUC_{\tau}$及び $C_{max}$ の対数変換値を用いて ANOVA により投与群間を比較し、投与群間の比及び 90%CI を推定した。

#### 4.1.8.2　安全性

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図及び抗 FSH 抗体について、投与群別に要約した。

### 4.1.9　試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：2010 年 4 月 2 日～2010 年 7 月 15 日

実施医療機関：米国、1 医療機関

### 4.1.10　公表文献

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 Nov;54(11):1299-307.

## 4.2　結果の要約

### 4.2.1　被験者の内訳

76 例をスクリーニングし、55 例を Run-in 期へ組入れ、そのうち 54 例にリュープロレリンを投与した。54 例中 5 例は適格性基準に合致しなかったため、49 例を無作為に割付け、本剤群 24 例、ゴナールエフ群 25 例となった。ゴナールエフ群 1 例のみ有害事象により試験を中止したが、その他の 48 例は試験を完了した。

### 4.2.2　解析したデータセット

無作為割付けされ治験薬を投与された 49 例を FAS 及び安全性解析対象集団とした。また、本試験を完了した全被験者 48 例を PP 解析対象集団とし、薬物動態及び薬力学解析の対象とした。

### 4.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-2 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性について投与群間で特筆すべき差はなかった。

**表 2.7.6.4-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）**

| | | FE 999049<br>N = 24 | ゴナールエフ<br>N= 25 | 計<br>N= 49 |
|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | Mean (SD) | 31.1 (5.3) | 33.4 (5.0) | 32.3 (5.2) |
| | Range | 21.5-38.7 | 21.2-39.5 | 21.2-39.5 |
| 身長 (cm) | Mean (SD) | 163 (7) | 160 (7) | 162 (7) |
| | Range | 149-175 | 149-175 | 149-175 |
| 体重 (kg) | Mean (SD) | 71.5 (10.0) | 64.7 (11.8) | 68.0 (11.4) |
| | Range | 46.1-86.6 | 47.9-88.2 | 46.1-88.2 |
| BMI ($kg/m^2$) | Mean (SD) | 26.6 (2.4) | 25.0 (3.2) | 25.8 (3.0) |
| | Range | 20.8-28.9 | 19.4-28.9 | 19.4-28.9 |
| 人種 | Caucasian | 21 (88%) | 23 (92%) | 44 (90%) |
| | Black or African American | 3 (12%) | 2 (8%) | 5 (10%) |
| 民族 | Hispanic or Latino | 21 (88%) | 19 (76%) | 40 (82%) |
| | Not Hispanic or Latino | 3 (12%) | 6 (24%) | 9 (18%) |

N：被験者数
% ：被験者の割合
［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 Table 7-2］から引用

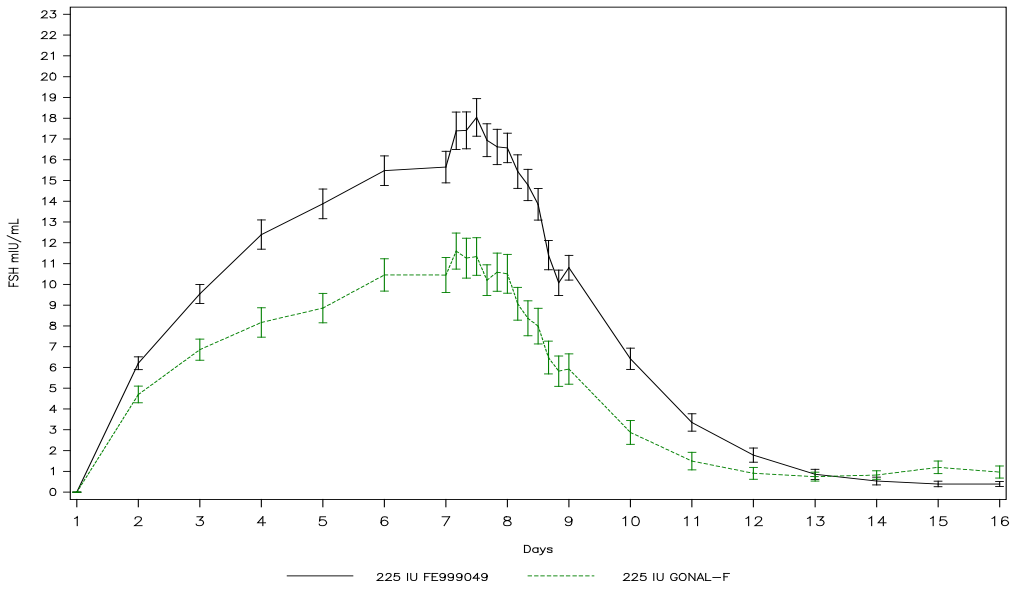
### 4.2.4　　薬物動態の結果

#### 4.2.4.1　　薬物動態

**血清中 FSH 濃度推移**

血清中 FSH 濃度推移を図 2.7.6.4-2 に示した。

本剤及びゴナールエフを 7 日間連続皮下投与後、血清中 FSH 濃度は、投与後 6～7 日に定常状態に達した。各評価時期における血清中 FSH トラフ濃度は、ゴナールエフ群と比べ本剤群で高かった。




Mean±SD

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

**図 2.7.6.4-2　血清中 FSH 濃度推移（ベースライン補正）**

**薬物動態パラメータ**

薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-3 に示した。薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.4-4 に示した。

最終投与後の $AUC_{\tau}$（幾何平均値）は、本剤群 400 mIU/mL•h 及びゴナールエフ 245 mIU/mL•h、$AUC_{inf}$（幾何平均値）はそれぞれ 1171 及び 674 mIU/mL•h であり、$AUC_{\tau}$ 及び $AUC_{inf}$ ともにゴナールエフ群と比べ本剤群で大きかった。同様に、本剤群の $C_{max}$（平均値）もゴナールエフ群より高く、それぞれ 19.2 及 12.4 mIU であった。CL/F（平均値）は両群のバイオアベイラビリティを同様と仮定し、本剤群 576 mL/h、ゴナールエフ群 987 mL/h であり、ゴナールエフ群で高かった。ゴナールエフ群と比べ $t_{max}$ は本剤群で遅く、$t_{1/2}$ は長かった。$V_z/F$ は両群で同程度であった。

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。

**表 2.7.6.4-3　薬物動態パラメータ（ベースライン補正）（PP 解析対象集団）**

| 薬物動態パラメータ | FE 999049 N=24 | ゴナールエフ N=24 |
|---|---|---|
| $AUC_{\tau}$ (mIU/mL•h) | | |
| Mean (SD) | 410 (93) | 262 (99) |
| Median | 418 | 255 |
| Geometric mean (%CV) | 400 (23) | 245 (38) |
| Range | 261-605 | 96-478 |
| $AUC_{inf}$ (mIU/mL•h) | | |
| Mean (SD) | 1225 (397) | 804 (469) |
| Median | 1177 | 634 |
| Geometric mean (%CV) | 1171 (32) | 674 (58) |
| Range | 702-2317 | 131-1624 |
| $C_{max}$ (mIU/mL) | | |
| Mean (SD) | 19.2 (4.4) | 12.4 (4.5) |
| Median | 19.2 | 11.4 |
| Geometric mean (%CV) | 18.8 (23) | 11.7 (36) |
| Range | 13.3-26.7 | 4.8-22.2 |
| $t_{max}$ (h) (after the last dose) | | |
| Mean (SD) | 13.3 (6.6) | 7.3 (5.0) |
| Median | 10.0 | 6.0 |
| Range | 0-24 | 0-24 |
| $t_{1/2}$ (h) | | |
| Mean (SD) | 29.8 (8.1) | 24.2 (13.2) |
| Harmonic mean | 27.8 | 18.0 |
| Median | 28.4 | 22.0 |
| Range | 15.6-47.5 | 7.4-63.4 |
| CL/F (mL/h) | | |
| Mean (SD) | 576 (129) | 987 (403) |
| Median | 538 | 882 |
| Geometric mean (%CV) | 562 (22) | 919 (41) |
| Range | 372-860 | 471-2348 |
| $V_z$/F (L) | | |
| Mean (SD) | 24.2 (6.7) | 30.4 (13.3) |
| Median | 23.0 | 25.4 |
| Geometric mean (%CV) | 23.4 (28) | 27.8 (44) |
| Range | 14.7-40.8 | 11.1-62.6 |

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。
［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 Table 9-1］から引用

**表 2.7.6.4-4　薬物動態パラメータの比較（PP 解析対象集団）**

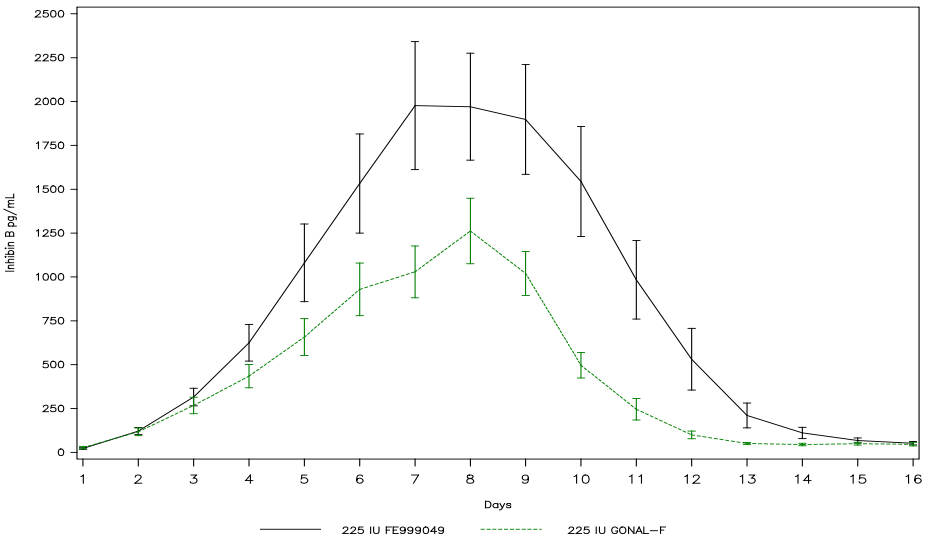
| 薬物動態パラメータ | 幾何平均 | | 幾何平均の比 | 90% CI |
|---|---|---|---|---|
| | FE 999049 N=24 | ゴナールエフ N=24 | | |
| $AUC_{\tau}$ (mIu/mL•h) | 400 | 245 | 1.63 | 1.40; 1.90 |
| $AUC_{inf}$ (mIu/mL•h) | 1171 | 674 | 1.74 | 1.37; 2.21 |
| $C_{max}$ (mIU/mL) | 18.8 | 11.7 | 1.60 | 1.38; 1.86 |

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。
［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 Table 9-2］から引用

## 4.2.5　　薬力学の結果

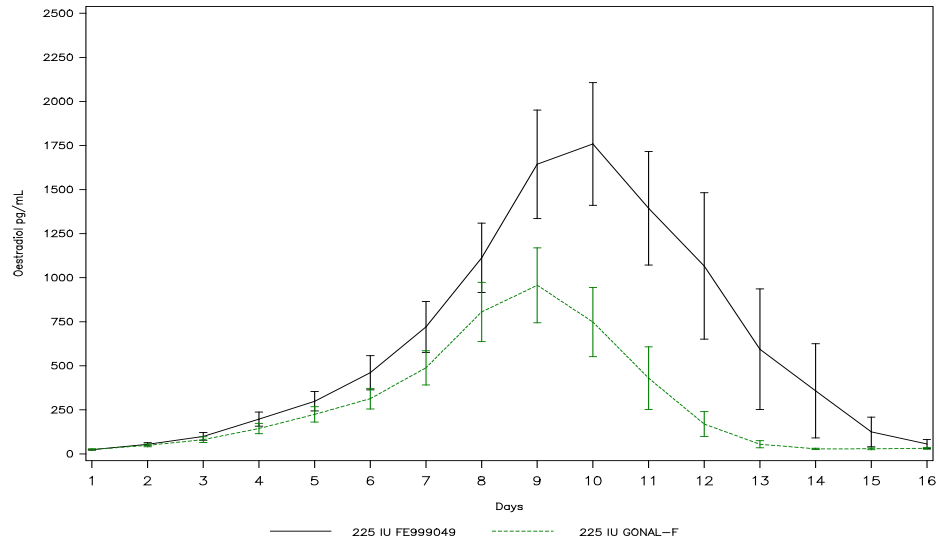
### 4.2.5.1　　内分泌パラメータ

本剤及びゴナールエフを 7 日間連続投与後、血清中インヒビン B 濃度、血清中エストラジオール濃度、血清中プロゲステロン濃度は、両群ともに増加したが、ゴナールエフ群と比べ本剤群で高かった（図 2.7.6.4-3、図 2.7.6.4-4、図 2.7.6.4-5）。



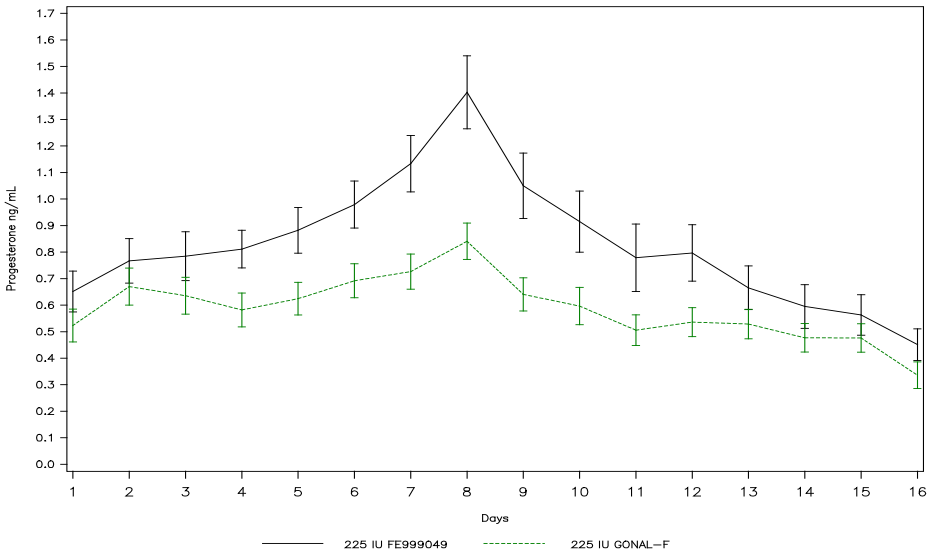

Mean±SD
［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 Figure 9-3］から引用

**図 2.7.6.4-3　血清中インヒビン B 濃度**




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

**図 2.7.6.4-4　血清中エストラジオール濃度**



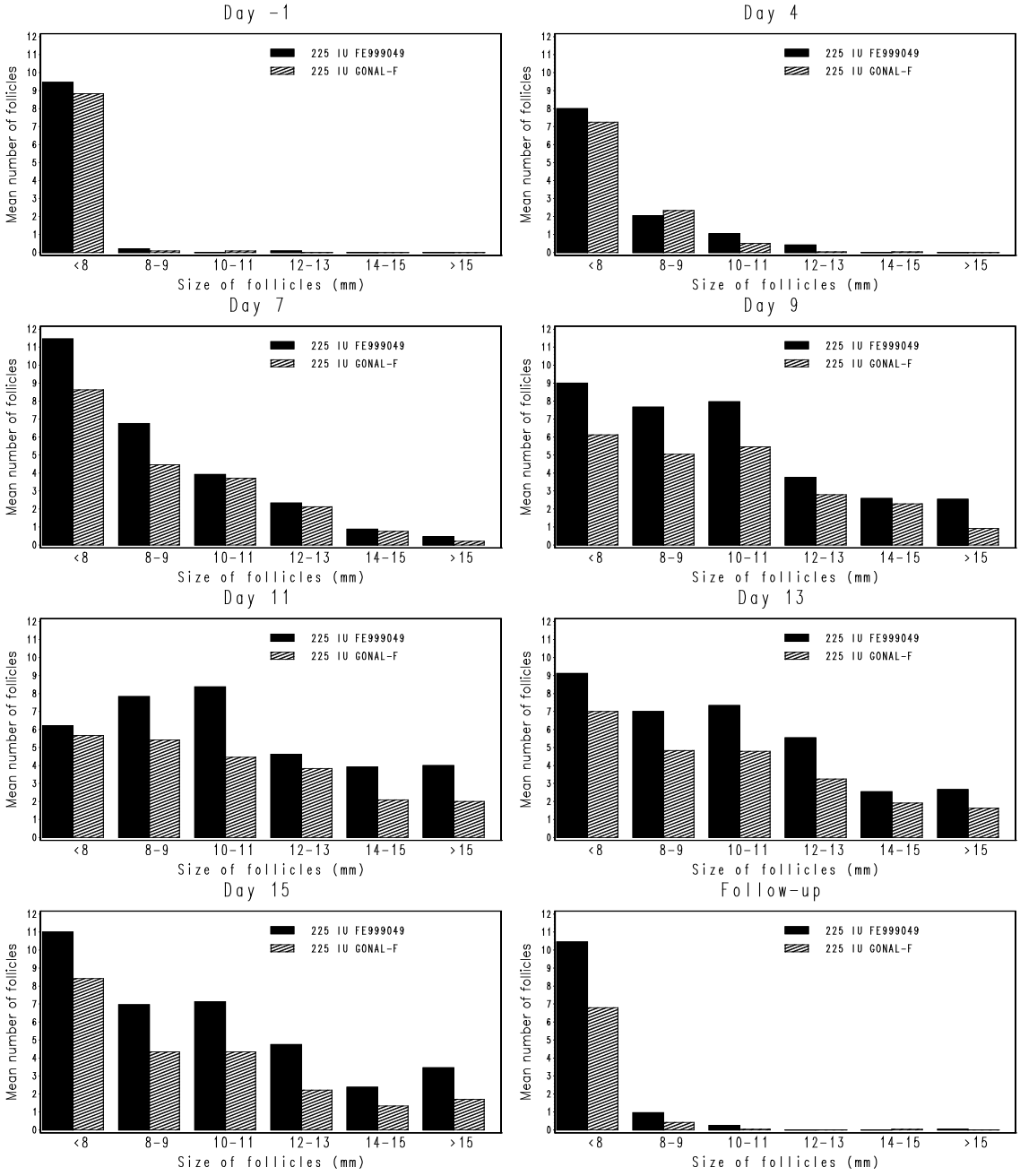

Mean±SD
［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 Figure 9-5］から引用

**図 2.7.6.4-5　血清中プロゲステロン濃度**

### 4.2.5.2　卵胞発育

本剤群及びゴナールエフ群ともに、7 日間の連続投与期間中、卵胞数及び大きさが変化した。

投与後 4 日（Day 4）に大きさが 8 mm 以上の卵胞数（平均値）は増加し、8 mm 未満の卵胞数は最も少なかった。投与後 11 日に最大の大きさに達した卵胞も見られたが、11 日目以降、8 mm 以上の卵胞数は減少した。評価期間を通じて全ての大きさ区分で、本剤群の卵胞数はゴナールエフ群と比べ多かった（図 2.7.6.4-6）。




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

**図 2.7.6.4-6　平均卵胞数及び大きさの推移**

### 4.2.6　安全性の結果

#### 4.2.6.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本試験では無作為割付けし、治験薬が投与された 49 例を安全性解析対象集団とした。投与群別の内訳は、本剤群 24 例、ゴナールエフ群 25 例であった。

ゴナールエフ群の 1 例（675 IU 投与：225 IU/日を 3 日間投与）を除く 48 例に本剤又はゴナールエフを 7 日間連続皮下投与し、各被験者の FSH 活性は 1575 IU であった。

#### 4.2.6.2　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.4-5 に示した。

有害事象の発現割合は、本剤群 50%（12/24 例）、ゴナールエフ群 32%（8/25 例）、副作用の発現割合はそれぞれ 50%（12/24 例）及び 24%（6/25 例）、中止に至った有害事象は本剤群には認められずゴナールエフ群で 4%（1/25 例）に発現した。死亡、重度の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

**表 2.7.6.4-5　有害事象の概要：投与期間（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 N=24 | | | ゴナールエフ N=25 | | | 計 N=49 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | E | n | % | E | n | % | E |
| 有害事象 | 12 | 50% | 21 | 8 | 32% | 11 | 20 | 41% | 32 |
| 重度の有害事象 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 |
| 重篤な有害事象 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 |
| 副作用 | 12 | 50% | 21 | 6 | 24% | 9 | 18 | 37% | 30 |
| 中止に至った有害事象 | 0 | | 0 | 1 | 4% | 1 | 1 | 2% | 1 |
| 死亡 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 |

N：被験者数
n：有害事象を発現した被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
副作用：治験担当医師により治験薬との因果関係について「あり」、「可能性あり」と判断された有害事象
［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 Table 10-1］から引用

#### 4.2.6.3　有害事象

投与期間の有害事象を表 2.7.6.4-6 に示した。

主な有害事象〔基本語（PT）〕は、緊張性頭痛であり、その発現割合は、本剤群 33%（8/24 例）、ゴナールエフ群 12%（3/25 例）であった。その他に 2 例以上に認められた有害事象は、本剤群では骨盤不快感 13%（3/24 例）、頭痛 8%（2/24 例）、ゴナールエフ群では、ほてり 8%（2/25 例）、浮腫 8%（2/25 例）であった。

**表 2.7.6.4-6　有害事象（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 N=24 | | | ゴナールエフ N=25 | | | 計 N=49 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | E | n | % | E | n | % | E |
| 有害事象 | 12 | 50% | 21 | 8 | 32% | 11 | 20 | 41% | 32 |
| 神経系障害 | | | | | | | | | |
| 緊張性頭痛 | 8 | 33% | 9 | 3 | 12% | 4 | 11 | 22% | 13 |
| 頭痛 | 2 | 8% | 2 | 0 | | 0 | 2 | 8% | 2 |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | |
| 腹部不快感 | 1 | 4% | 1 | 1 | 4% | 1 | 2 | 4% | 2 |
| 便秘 | 1 | 4% | 1 | 0 | | 0 | 1 | 2% | 1 |
| 悪心 | 1 | 4% | 1 | 0 | | 0 | 1 | 2% | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | | | | | | | | | |
| 骨盤不快感 | 3 | 13% | 3 | 0 | | 0 | 3 | 6% | 3 |
| 乳房圧痛 | 1 | 4% | 1 | 0 | | 0 | 1 | 2% | 1 |
| 血管障害 | | | | | | | | | |
| ほてり | 1 | 4% | 1 | 2 | 8% | 2 | 3 | 6% | 3 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | | |
| 浮腫 | 0 | | 0 | 2 | 8% | 2 | 2 | 4% | 2 |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | |
| 尿路感染 | 0 | | 0 | 1 | 4% | 1 | 1 | 2% | 1 |
| 臨床検査 | | | | | | | | | |
| エストラジオール増加 | 1 | 4% | 1 | 0 | | 0 | 1 | 2% | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | | | | |
| 関節痛 | 0 | | 0 | 1 | 4% | 1 | 1 | 2% | 1 |
| 精神障害 | | | | | | | | | |
| 激越 | 1 | 4% | 1 | 0 | | 0 | 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
MedDRA/J Ver 22.1
［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 Table 10-2］から引用

### 4.2.6.4　副作用

副作用を表 2.7.6.4-7 に示した。

主な副作用（PT）は、緊張性頭痛であり、その発現割合は、本剤群 33%（8/24 例）、ゴナールエフ群 12%（3/25 例）であった。その他に 2 例以上に認められた副作用は、本剤群では骨盤不快感 13%（3/24 例）、頭痛 8%（2/24 例）、ゴナールエフ群では、ほてり 8%（2/25 例）、浮腫 8%（2/25 例）であった。重度の副作用は認められなかった。

**表 2.7.6.4-7　副作用（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 N=24 | | | ゴナールエフ N=25 | | | 計 N=49 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | E | n | % | E | n | % | E |
| 有害事象 | 12 | 50% | 21 | 6 | 24% | 9 | 18 | 37% | 30 |
| 神経系障害 | | | | | | | | | |
| 緊張性頭痛 | 8 | 33% | 9 | 3 | 12% | 4 | 11 | 22% | 13 |
| 頭痛 | 2 | 8% | 2 | 0 | | 0 | 2 | 8% | 2 |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | |
| 腹部不快感 | 1 | 4% | 1 | 1 | 4% | 1 | 2 | 4% | 2 |
| 便秘 | 1 | 4% | 1 | 0 | | 0 | 1 | 2% | 1 |
| 悪心 | 1 | 4% | 1 | 0 | | 0 | 1 | 2% | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | | | | | | | | | |
| 骨盤不快感 | 3 | 13% | 3 | 0 | | 0 | 3 | 6% | 3 |
| 乳房圧痛 | 1 | 4% | 1 | 0 | | 0 | 1 | 2% | 1 |
| 血管障害 | | | | | | | | | |
| ほてり | 1 | 4% | 1 | 2 | 8% | 2 | 3 | 6% | 3 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | | |
| 浮腫 | 0 | | 0 | 2 | 8% | 2 | 2 | 4% | 2 |
| 臨床検査 | | | | | | | | | |
| エストラジオール増加 | 1 | 4% | 1 | 0 | | 0 | 1 | 2% | 1 |
| 精神障害 | | | | | | | | | |
| 激越 | 1 | 4% | 1 | 0 | | 0 | 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
MedDRA/J Ver 22.1
［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 Table 10-2］から引用

### 4.2.6.5　死亡、その他の重篤な有害事象

#### 死亡

本試験で、死亡は認められなかった。

#### その他の重篤な有害事象

本試験で、重篤な有害事象は認められなかった。

#### 4.2.6.6　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は、ゴナールエフ群の 1 例に認められた。当該被験者は、投与後 3 日に軽度の尿路感染を認め、試験中止に至った。本事象と治験薬との因果関係は否定された。

#### 4.2.6.7　注射部位反応

注射部位反応の発現割合を表 2.7.6.4-8 に示す。

主な注射部位反応は、疼痛であり、その発現割合は、本剤群 79%（19/24 例）、ゴナールエフ群 36%（9/25 例）であった。ほとんどの疼痛の持続時間は 30 分未満であり、一過性の事象であった。

発現した注射部位反応の重症度は、本剤群 1 例に見られた疼痛 1 件を除き、全て軽度であった。

**表 2.7.6.4-8　注射部位反応（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 N=24 | | | ゴナールエフ N=25 | | | 計 N=49 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | E | n | % | E | n | % | E |
| 内出血 | 1 | 4% | 1 | 8 | 32% | 9 | 9 | 18% | 10 |
| 紅斑 | 2 | 8% | 2 | 2 | 8% | 4 | 4 | 8% | 6 |
| 浮腫 | 1 | 4% | 1 | 0 | 0% | 0 | 1 | 2% | 1 |
| 疼痛 | 19 | 79% | 57[a] | 9 | 36% | 14 | 28 | 57% | 70[a] |
| そう痒 | 4 | 17% | 6 | 1 | 4% | 1 | 5 | 10% | 7 |

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：中等度の事象を 1 件含む
［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1 Table 10-3］から引用

#### 4.2.6.8　臨床検査

**血液生化学検査**

試験期間中に、本剤群 1 例に臨床的に重要と判断されたエストラジオールの異常値が認められたが、追跡調査にて基準値に回復した。

その他の血液生化学検査項目に臨床的に重要と判断された異常値又は投与に関連した変化は見られず、本剤投与による明らかな傾向は認められなかった。

**血液学的検査及び血液凝固検査**

血液学的検査項目及び血液凝固検査項目に臨床的に重要と判断された異常値又は投与に関連した変化は見られず、本剤投与による明らかな傾向は認められなかった。

**尿検査**

尿検査項目に臨床的に重要と判断された異常は見られず、明らかな傾向又は投与に関連した変化は認められなかった。

#### 4.2.6.9　バイタルサイン及び心電図

基準値を上回る拡張期血圧上昇を 1 評価時点で認めたゴナールエフ群の 1 例を除き、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要と判断された異常は見られず、明らかな傾向又は投与に関連した変化は認められなかった。

#### 4.2.6.10　抗 FSH 抗体

ゴナールエフ群の 1 例で、ベースライン（Day-1）、Day 14 及び追跡調査に同程度の抗体価の抗 FSH 抗体が検出された。初回投与前から既に存在しており、ベースラインから追跡調査まで抗体価は変化しなかったため中和活性は検査しなかった。

中止した被験者を含め、その他に抗 FSH 抗体を発現した被験者は認められなかった。

### 4.2.7　結論

非日本人健康女性を対象に本剤 225 IU 又はゴナールエフ 225 IU7 を 7 日間連続皮下投与した際の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び免疫原性について検討した。

血清中 FSH 濃度は、本剤及びゴナールエフ投与後 6～7 日で定常状態に達した。本剤及びゴナールエフの用量は同じであったが、本剤群の AUC 及び $C_{max}$ はゴナールエフの 1.6～1.7 倍であり、CL/F はゴナールエフ群と同程度に高かった。

薬力学的指標であるインヒビン B、エストラジオール及びプロゲステロンの血清中濃度並びに卵胞発育については、本剤及びゴナールエフを 7 日間連続投与後、ゴナールエフ群と比べて本剤群で高かった。

本剤群の有害事象及び副作用の発現割合は、ゴナールエフ群と比べて高かったが、重度の有害事象及び重篤な有害事象は認めらなかった。主な副作用は頭痛であり、その発現割合は、本剤群 42%（10/24 例）、ゴナールエフ群 12%（3/25 例）であった。注射部位反応のうち主な事象は疼痛であり、本剤群 79%（19/24 例）、ゴナールエフ群 36%（9/25 例）に発現した。アレルギー反応の徴候は認められなかった。また、rFSH 製剤投与により発現した抗 FSH 抗体は検出されなかった。

以上より、本剤 225 IU 及びゴナールエフ 225 IU を 7 日間連続投与した際の忍容性は良好であり、懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。

## 4.3　付録

該当なし

# 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 目次

**5　国内第II相試験［000124試験：評価資料5.3.4.2-1］.....4**
5.1　試験方法.....4
5.1.1　試験の目的.....4
5.1.2　試験デザイン.....4
5.1.3　対象.....5
5.1.4　治験薬、用法・用量、投与期間.....8
5.1.5　評価項目.....9
5.1.6　評価スケジュール.....10
5.1.7　被験者数.....11
5.1.8　統計手法.....11
5.1.9　試験実施期間及び実施医療機関.....12
5.1.10　公表文献.....13
5.2　結果の要約.....13
5.2.1　被験者の内訳.....13
5.2.2　解析したデータセット.....14
5.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性.....14
5.2.4　有効性（薬力学）.....19
5.2.5　薬物動態.....38
5.2.6　安全性の結果.....39
5.2.7　結論.....59
5.3　付録.....61
5.3.1　重篤な有害事象の叙述.....61

## 表の目次

表 2.7.6.5-1　試験スケジュール.....10
表 2.7.6.5-2　試験手順（卵、胚及び胚盤胞）.....11
表 2.7.6.5-3　被験者の内訳.....13
表 2.7.6.5-4　被験者の内訳（AMH 層別）（FAS）.....13
表 2.7.6.5-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）.....16
表 2.7.6.5-6　不妊歴（FAS）.....17
表 2.7.6.5-7　卵巣、胞状卵胞、子宮内膜の状態（FAS）.....18
表 2.7.6.5-8　採卵数（PP 及び FAS）.....19
表 2.7.6.5-9　用量反応関係（PP）.....20
表 2.7.6.5-10　用量反応関係（FAS）.....21

表 2.7.6.5-11 卵胞の容積（FAS）.....24
表 2.7.6.5-12 卵胞発育における用量反応関係：刺激終了時（FAS）.....24
表 2.7.6.5-13 刺激期間中の血清中エストラジオール（FAS）.....25
表 2.7.6.5-14 刺激期間中の血清中インヒビン B（FAS）.....26
表 2.7.6.5-15 刺激期間中の血清中インヒビン A（FAS）.....27
表 2.7.6.5-16 刺激期間中の血清中プロゲステロン（FAS）.....28
表 2.7.6.5-17 刺激期間中の血清中 LH（FAS）.....29
表 2.7.6.5-18 フォリスチムに対する本剤の相対用量.....30
表 2.7.6.5-19 受精卵の数及び受精率（FAS）.....30
表 2.7.6.5-20 受精卵の数における用量反応関係（FAS）.....30
表 2.7.6.5-21 3 日目胚の数及び質（FAS）.....31
表 2.7.6.5-22 3 日目胚における用量反応関係（FAS）.....31
表 2.7.6.5-23 5 日目胚盤胞の数及び質（FAS）.....32
表 2.7.6.5-24 5 日目胚盤胞における用量反応関係（FAS）.....32
表 2.7.6.5-25 採卵後の胚盤胞への発育割合（FAS）.....33
表 2.7.6.5-26 βhCG 陽性率（FAS）.....34
表 2.7.6.5-27 胚移植した被験者におけるβhCG 陽性率（FAS）.....34
表 2.7.6.5-28 臨床妊娠率（FAS）.....34
表 2.7.6.5-29 胚移植した被験者における臨床妊娠率（FAS）.....34
表 2.7.6.5-30 胎児心拍陽性妊娠率（FAS）.....35
表 2.7.6.5-31 胚移植した被験者における胎児心拍陽性妊娠率（FAS）.....35
表 2.7.6.5-32 継続妊娠率（FAS）.....36
表 2.7.6.5-33 胚移植した被験者における継続妊娠率（FAS）.....36
表 2.7.6.5-34 出生率（FAS）.....36
表 2.7.6.5-35 胚移植した被験者における出生率（FAS）.....37
表 2.7.6.5-36 刺激期間中の血清中 FSH 濃度（FAS）.....38
表 2.7.6.5-37 刺激期間及び総ゴナドトロピン投与量（安全性解析対象集団）.....39
表 2.7.6.5-38 治療効率（刺激期間の群間比較）（FAS）.....40
表 2.7.6.5-39 黄体期管理（FAS）.....41
表 2.7.6.5-40 有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....42
表 2.7.6.5-41 有害事象（安全性解析対象集団）.....44
表 2.7.6.5-42 副作用（安全性解析対象集団）.....46
表 2.7.6.5-43 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）.....47
表 2.7.6.5-44 重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団）.....47
表 2.7.6.5-45 中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）.....48
表 2.7.6.5-46 早期発症型卵巣過剰刺激症候群（安全性解析対象集団）.....49
表 2.7.6.5-47 AMH 層別早期発症型卵巣過剰刺激症候群（安全性解析対象集団）.....49
表 2.7.6.5-48 晩期発症型卵巣過剰刺激症候群（安全性解析対象集団）.....50
表 2.7.6.5-49 卵巣反応過剰の徴候（安全性解析対象集団）.....51

表 2.7.6.5-50　AMH 層別卵巣反応過剰の徴候（安全性解析対象集団）.....51
表 2.7.6.5-51　早期妊娠損失（安全性解析対象集団：βhCG 陽性の被験者）.....52
表 2.7.6.5-52　早期妊娠損失-妊娠追跡調査（安全性解析対象集団：βhCG 陽性の被験者）.....52
表 2.7.6.5-53　後期妊娠損失-妊娠追跡調査（安全性解析対象集団：継続妊娠に至った被験者）.....53
表 2.7.6.5-54　注射部位反応（安全性解析対象集団）.....54
表 2.7.6.5-55　注射部位反応の発現件数（安全性解析対象集団）.....55
表 2.7.6.5-56　抗 FSH 抗体（安全性解析対象集団）.....56
表 2.7.6.5-57　新生児の健康状態.....57
表 2.7.6.5-58　新生児の重篤な有害事象.....58
表 2.7.6.5-59　先天異常.....58

## 図の目次

図 2.7.6.5-1　試験デザイン.....5
図 2.7.6.5-2　被験者の内訳の推移.....14
図 2.7.6.5-3　採卵数の用量反応関係（FAS）.....21
図 2.7.6.5-4　刺激終了時の卵胞の大きさ別の卵胞数（FAS）.....23
図 2.7.6.5-5　刺激期間中の血清中エストラジオール（FAS）.....25
図 2.7.6.5-6　刺激期間中の血清中インヒビン B（FAS）.....26
図 2.7.6.5-7　刺激期間中の血清中インヒビン A（FAS）.....27
図 2.7.6.5-8　刺激期間中の血清中プロゲステロン（FAS）.....28
図 2.7.6.5-9　刺激期間中の血清中 LH（FAS）.....29
図 2.7.6.5-10　刺激期間中の血清中 FSH 濃度（FAS）.....38

## 5　国内第Ⅱ相試験［000124 試験：評価資料 5.3.4.2-1］

標題：生殖補助医療を受ける日本人女性を対象とした調節卵巣刺激における FE 999049 の用量反応性評価のための無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間比較、多施設共同試験

### 5.1　試験方法

#### 5.1.1　試験の目的

主目的

- 調節卵巣刺激を受ける被験者において、卵巣反応に関して FE 999049（以下、本剤）の用量反応性を検討する

副次目的

- 内分泌プロファイル、受精、胚の数及び質、治療効率に関して本剤の用量反応性を評価する
- 妊娠に関して本剤の有効性を評価する
- 本剤の試験対象集団における薬物動態を評価する
- 本剤の安全性プロファイルを評価する
- 皮下投与後の本剤の局所忍容性を評価する
- 本剤の免疫原性を評価する

#### 5.1.2　試験デザイン

本試験は、体外受精（IVF）/卵細胞質内精子注入法（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用量反応性の評価を目的とした無作為化、評価者盲検、並行群間比較、多施設共同試験である。試験デザインを図 2.7.6.5-1 に示す。本試験は評価者（治験担当医師、胚培養士及び中央検査機関担当者）に対し盲検下で実施した。本試験は採卵数を主要評価項目とした用量反応性試験である。

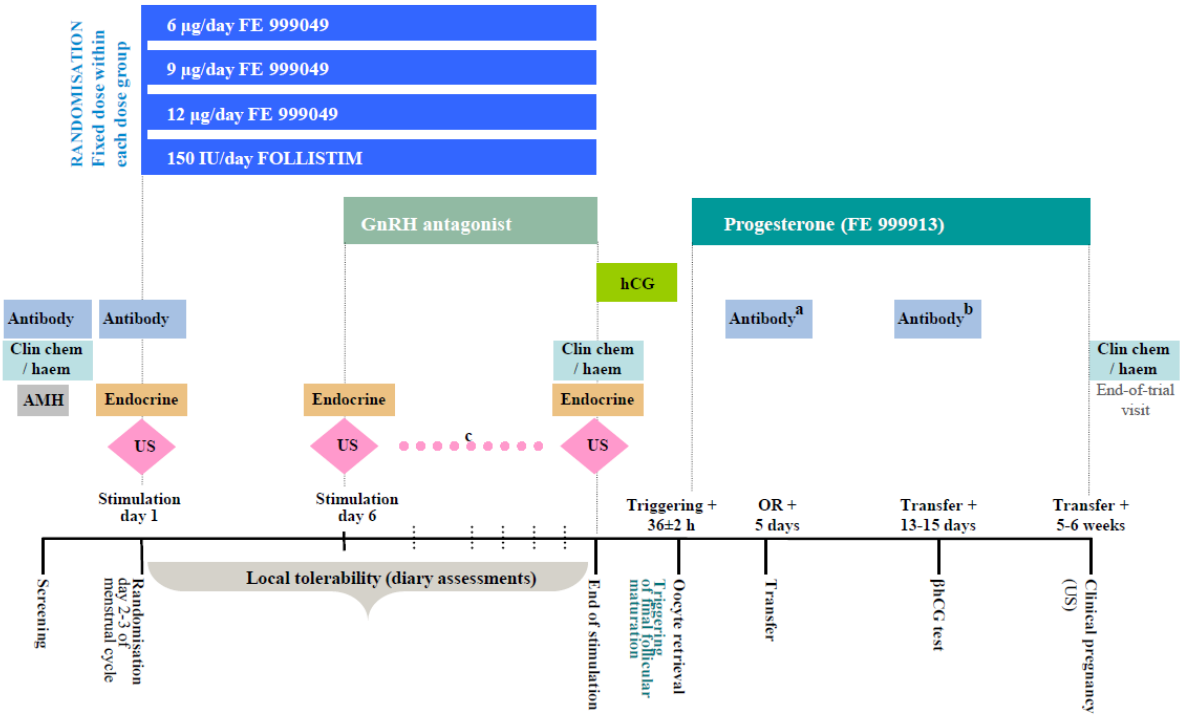
本試験では、無作為割付け前 3 ヵ月以内にスクリーニングを実施し、本試験に適格な被験者について、月経周期の 2～3 日目に、本剤 6、9 又は 12 µg/日群あるいは対照薬のフォリスチム 150 IU/日群のいずれかに 1：1：1：1 で均等に無作為割付し、卵巣刺激を開始した。スクリーニング時の抗ミュラー管ホルモン（AMH）値（低 AMH 層：5.0～14.9 pmol/L 及び高 AMH 層 15.0～44.9 pmol/L）を層別因子として、無作為化した。本剤及びフォリスチムの 1 日用量は全刺激期間を通じて固定した。刺激期間中に被験者は、刺激 1 及び 6 日目、その後は最低 1 日おきにモニタリングを受けることとした。大きさが 15 mm 以上の卵胞が 3 個観察された時点から毎日来院することとした。本剤又はフォリスチムの投与は最長 16 日間とし、延長は認めなかった。

早期の黄体形成ホルモン（LH）サージを回避するため、刺激 6 日目からゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニスト 0.25 mg/日を投与開始し、刺激期間を通じて継続投与した。直径が 17 mm 以上の卵胞が 3 個以上みられた時点で尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG） 5000 IU を投与し、卵胞最終成熟の誘起を行った。刺激 10 日目に卵巣反応不良（直径 10 mm 以上の卵胞が 3 個未満）又は卵巣反応過剰（直径 12 mm 以上の卵胞が 25 個以上）の場合には、周期を中止した（注：直径 12 mm 以上の卵胞が 25～35 個認められる場合には、GnRH アゴニストを投与してもよいこととした）。

卵胞最終成熟の誘起から 36±2 時間後に採卵を行い、IVF/ICSI により受精させた。受精及び胚発育を採卵から移植日まで評価した。最も質のよい胚盤胞 1 個を採卵後 5 日目に移植し、残りの胚盤胞は凍結した。GnRH アゴニストにより卵胞最終成熟の誘起を受けた被験者には新鮮胚移植周期では移植は行わず、胚盤胞を凍結した。採卵翌日から臨床妊娠の検査来院日まで黄体期管理のためプロゲステロ

ン腟錠（FE 999913）を投与した。黄体期管理は、胚移植が予定されている被験者に対してのみ行い、胚移植が行われなかった場合又はβhCG 検査が陰性となった場合には中止できることとした。胚移植から 13～15 日後にβhCG 検査を行い、胚移植から 5～6 週間後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確認した。

必須の妊娠追跡調査として、胎児心拍陽性妊娠について妊娠の経過と転帰を調査した。調査は、継続妊娠検査（胚移植後 10～11 週）、妊娠の転帰、出生時及び出生から 4 週間後の新生児の健康状態について調査した。




a：全被験者を対象に本剤又はフォリスチムの最終投与から 8～10 日後に行った。本剤又はフォリスチムの最終投与から 8 日後に行われる胚移植のための来院日と同時になってもよいこととした。胚移植に至らなかった被験者は検査のために追加で来院することとした。

b：全被験者を対象に本剤又はフォリスチムの最終投与から 21～28 日後に行った。本剤又はフォリスチムの最終投与から 21～23 日後に行われるβhCG 検査のための来院日と同時になってもよいこととした。β-hCG 検査に至らなかった被験者は、本剤又はフォリスチムの最終投与から 21～28 日後に別途検査のために来院した。

c： 刺激 1 及び 6 日目、その後は最低 1 日おきに行った。15 mm 以上の大きさの卵胞が 3 個確認された時点で、被験者は毎日来院することとした。

OR: 採卵、US: 超音波

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

**図 2.7.6.5-1　試験デザイン**

### 5.1.3　対象

IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける日本人女性

1. 選択基準

1)　全ての試験に関連する手順を開始する前に、同意書に署名している女性

2) 身体的、精神的に健康な女性

3) スクリーニング時の AMH 値が、5.0～44.9 pmol/L の女性

4) 20～39 歳の日本人女性（同意書に署名する時点で 20 歳の誕生日を迎えており、無作為化の時点で 40 歳の誕生日を迎えていない）

5) 卵管性不妊症、原因不明の不妊症、ステージⅠ又はⅡの子宮内膜症〔米国生殖医学会（ASRM）分類改訂版による診断〕(5)に関連する不妊症と診断された女性、あるいはパートナーが男性不妊症と診断されている女性で、射出精子を使用した IVF/ICSI の適応となる女性

6) 無作為化前に 1 年以上の不妊歴（卵管性不妊症又は重度の男性不妊症には適用しない）がある女性

7) 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

8) 無作為化前 1 年以内に子宮卵管造影検査、子宮鏡検査、経腟超音波下通水検査又は経腟超音波検査で、子宮腔が正常（例えば、直径 3 cm を超える粘膜下又は筋層内子宮筋腫などの治療を要する子宮筋腫がないこと、ポリープがないこと、妊娠不能な先天性の構造的異常がないこと）であると確認できた女性。なお、上記の疾患があると診断されたが、無作為化前 1 年以内に外科的治療を受けた女性も含む。

9) 無作為化前 1 年以内に経腟超音波検査で、両卵巣の存在を画像で十分に確認することができ、重大な異常（例えば、3 cm を超える子宮内膜症性のう胞又はゴナドトロピンの使用が禁忌となるような卵巣腫大）がなく、そして卵管とその周囲の組織に明らかな異常が認められない（たとえば、卵管留水腫がない等）ことを確認でき、両卵巣の双方から採卵ができる女性

10) 卵胞期初期の卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 1～12 IU/L（無作為化前 3 ヵ月以内に得られた結果）である女性

11) 両卵巣の卵胞期初期の胞状卵胞（直径 2～10 mm）の総数が 6 以上 25 個以下（無作為化前 3 ヵ月以内に得られた結果）の女性

12) 無作為化前 1 年以内に B 型肝炎表面抗原（HBs 抗原）検査、C 型肝炎ウイルス（HCV）検査、及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査が陰性であると確認できた女性

13) BMI が 17.5～32.0 kg/m$^2$ の女性

14) 胚盤胞 1 個を移植することを受諾する意思がある女性

2. 除外基準

1) 多嚢胞性卵巣症候群〔PCOS：ロッテルダム診断基準改訂版(6)又は日本産科婦人科学会（JSOG）新診断基準による診断）で無排卵、又はステージⅢあるいはⅣの子宮内膜症（ASRM 分類改訂版(5)による診断）がある女性

2) IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を 3 回以上行ったことのある女性

3) 過去に平均 1 日用量 150 IU 以上の FSH 製剤を用いて IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を行ったが、卵巣反応が不良（15 mm 以上の卵胞が 4 個未満と定義）であった、又は卵巣反応が不十分であったために周期を中止した女性

4) 過去に平均 1 日用量 150 IU 以下の FSH 製剤を用いて IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を行い、卵巣反応が過剰〔採卵数が 25 個を超える又は卵巣過剰刺激症候群のリスクを含む卵巣過剰反応により周期を中止と定義〕である女性

5) 過去の調節卵巣刺激周期で入院を必要とする卵巣過剰刺激症候群を発現したことのある女性

6) 刺激 1 日目の無作為化前に行われる経腟超音波検査で 10 mm を超える卵胞が 1 個以上確認された女性
7) 習慣流産（妊娠 24 週目未満の流産が連続して 3 回以上と定義）と診断される女性
8) 異常核型のある女性、あるいはパートナーに異常核型がある場合
9) 進行性の動脈又は静脈血栓塞栓症、重度の血栓性静脈炎、あるいはこれらの既往歴がある女性
10) ポルフィリン症がある女性
11) 臨床的に重要な全身疾患がある女性（例えば、インスリン依存性糖尿病など）
12) 遺伝的又は後天的な血栓形成傾向がある女性
13) 内分泌又は代謝異常（下垂体、副腎、甲状腺、すい臓、肝臓、腎臓の異常によるもの）がある女性、ただし、病状が管理された甲状腺機能障害であって、本治験への参加に問題がないと判断される場合を除く
14) 抗 FSH 抗体の存在が確認されている女性
15) ゴナドトロピンの使用が禁忌となる卵巣、乳房、子宮、副腎、下垂体又は視床下部に腫瘍がある女性
16) 中等度又は重度の腎機能あるいは肝機能障害がある女性
17) 授乳中の女性
18) 原因不明の不正出血がある女性
19) 無作為化前 3 年以内に子宮頸部細胞診で臨床的に重要な異常が確認された女性（ただし、その異常が解消された場合は除く）
20) スクリーニング時の臨床検査においてゴナドトロピンによる刺激が不可能である所見が見られた女性
21) スクリーニング時の婦人科検査においてゴナドトロピンによる刺激が不可能である所見が見られた女性
22) スクリーニング時の婦人科検査において、先天性の子宮異常又は子宮内避妊器具が装着されているなど、妊娠不能な女性
23) 妊娠中（スクリーニング時及び無作為化前の尿検査で妊娠反応陰性でなければならない）又は妊娠禁忌の女性
24) 現在、進行性の骨盤炎症性疾患がある女性
25) 無作為化直前の月経周期で経口避妊薬を含む妊娠調節薬を使用した女性
26) 無作為化直前の月経周期中にホルモン製剤（甲状腺治療薬を除く）を使用した女性
27) 悪性疾患（絨毛性疾患）に対して化学療法又は放射線療法が既往歴のある女性
28) 現在、薬物又はアルコールを乱用している、過去（無作為化前 1 年間）に乱用していた、あるいは現在（過去 1 ヵ月間）1 週間あたりの飲酒量が 14 単位を超える女性
29) 現在、1 日あたり 10 本を超える喫煙習慣がある又は過去（無作為化前 3 ヵ月間）にあった女性
30) 本治験で使用する薬剤の有効成分又は添加剤に対して過敏症がある女性
31) GnRH 製剤又は他の GnRH 誘導体製剤の有効成分又は添加剤に対して過敏症がある女性

32) 過去に本治験に参加したことがある女性

33) 現在、本治験以外の治験に参加している（追跡期間を含む）女性

34) 無作為化前 3 ヵ月以内に治験薬の投与を受けている女性

### 5.1.4　治験薬、用法・用量、投与期間

1. 治験薬

FE 999049（Ferring Pharmaceuticals A/S）皮下注射液（着脱可能なカートリッジを装着したペン型注入器、液剤）
1 日用量 6、9 又は 12 µg、最長 16 日間投与

2. 対照薬

フォリスチム（MSD 株式会社）、フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）注射液（ペン型注射器を用いるカートリッジ製剤）、皮下投与、1 日用量 150 IU、最長 16 日間投与

各投与群のゴナドトロピン（本剤及びフォリスチム）の 1 日量は、刺激期間を通じ固定し、被験者の個々の反応に応じて、最長 16 日間投与した。被験者が卵胞最終成熟の誘起の基準に達した時点又は周期が中止された時点で、投与を終了した。

本剤又はフォリスチムは、1 日 1 回、腹部へ皮下注射した。局所注射部位反応を最小化するため、定期的に注射部位を変えることが望ましいとした。

本剤及びフォリスチム投与は、可能な限り夕方に行うこととした。

3. 併用不妊治療薬

調節卵巣刺激周期では、以下の薬剤を併用不妊治療薬として使用した。

- GnRH アンタゴニスト：ガニレスト（MSD 株式会社）、ガニレリクス酢酸塩皮下注射用溶液（0.25 mg/0.5 mL）、1 日用量 0.25 mg、最長 11 日間投与

  0.25 mg を 1 日 1 回皮下注射。刺激 6 日目に開始し、刺激期間を通じ投与を継続し、投与期間は最長 11 日間とした。ガニレストと本剤又はフォリスチムはほぼ同時刻に投与した。投与の際、製剤を混合してはならず、注射部位が異なる場所になるように使用した。

- hCG：注射用 HCG5000 単位「F」（富士製薬工業株式会社）、尿由来 hCG 筋肉内注射液（5000 IU/mL）、5000 IU を単回投与

  hCG による卵胞最終成熟の誘起の基準に達した日に 5,000 IU を筋肉内に単回投与した。

- プロゲステロン（治験薬）：FE 999913（Ferring Pharmaceuticals A/S）、プロゲステロン腟錠、治験期間中の最長 6～7 週間で 100 mg を 1 日 3 回投与

  移植が行われなかった場合又はβhCG 検査が陰性でプロゲステロンによる補助を早期に中止する場合を除き、100 mg 腟錠を 1 日 3 回、採卵翌日から臨床妊娠の検査来院日（胚移植後 5～6 週）まで投与した。したがって、プロゲステロン腟錠の最長投与期間は 6～7 週間である。

注：卵胞最終成熟の誘起を GnRH アゴニストで行う場合、スプレキュア（ブセレリン酢酸塩 製造販売会社：サノフィ株式会社、販売会社：持田製薬株式会社）又はナサニール（酢酸ナファレリン ファイザー株式会社）などの GnRH アゴニスト点鼻液が実施医療機関において入手可能であればその実施医療機関の手順に従った用量（スプレキュアの場合 300 µg を単回又はナサニールの場合 400 µg を単回）で使用してもよいこととした。

4. 併用禁止薬

無作為化直前の月経周期で、被験者は経口避妊薬を含む妊娠調節薬やホルモン製剤（甲状腺治療薬を除く）を使用しないこととした。

本剤又はフォリスチム以外のゴナドトロピン製剤及び本治験で提供される不妊治療のための併用薬以外の不妊治療薬の投与を禁止した。

### 5.1.5　評価項目

1. 主要評価項目
   - 採卵数
2. 副次評価項目
   - 刺激期間中の卵胞の数及び大きさ
   - 刺激期間中の FSH 血中濃度及び FSH 投与被験者集団の薬物動態パラメータ
   - 刺激期間中の LH、インヒビン A、インヒビン B、エストラジオール及びプロゲステロンの血中濃度
   - ゴナドトロピンの総投与量及び刺激日数（投与日数）
   - 受精卵の数、受精率、3 日目の胚並びに 5 日目の胚盤胞の数及び質
   - βhCG（βサブユニットヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）陽性率（胚移植から 13～15 日後の血清 βhCG 検査陽性）
   - 臨床妊娠率（胚移植後 5～6 週に少なくとも 1 つの胎嚢が認められるもの）
   - 胎児心拍陽性妊娠率（胚移植後 5～6 週に少なくとも 1 つの子宮内の胎嚢で胎児心拍が認められるもの）
   - 有害事象の頻度及び重症度
   - 血液生化学検査及び血液学的検査項目の変化並びに顕著な異常変動を生じた被験者の割合
   - 刺激期間中の注射部位反応（発赤、疼痛、そう痒、腫脹及び内出血）の頻度及び重症度（被験者による 1 日 3 回の評価）
   - ゴナドトロピン投与により抗 FSH 抗体を発現した被験者の割合
   - ゴナドトロピン投与により抗 FSH 中和抗体を発現した被験者の割合
   - ペン型注入器の不具合
3. 妊娠追跡調査事項
   - 継続妊娠率（胚移植後 10～11 週に少なくとも 1 つの子宮内生存胎児が認められるもの）及び出生率
   - 出生時及び出生後 4 週の新生児の健康状態

### 5.1.6　　評価スケジュール

評価スケジュール及び試験手順を表 2.7.6.5-1 及び表 2.7.6.5-2 に示す。

**表 2.7.6.5-1　試験スケジュール**

| 治験手順 | スクリーニング | 卵巣刺激 | | | | 採卵 | 胚移植 | 妊娠モニタリング | | 終了 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 刺激期間中 | | | 刺激終了 | 採卵 | 胚移植・凍結 | βhCG 検査 | 臨床妊娠検査 | |
| | 刺激 1 日目より前の 3 ヵ月以内 | 1 日目 | 6 日目 | 7～16 日目 a) | 終了 | 誘起後 36±2 時間後 | 採卵から 5 日後 | 胚移植後 13～15 日 | 胚移植後 5～6 週 | 試験終了 |
| 同意取得 | X | | | | | | | | | |
| 選択基準・除外基準 | X | X c) | | | | | | | | |
| 被験者背景 | X | | | | | | | | | |
| 既往歴 | X | | | | | | | | | |
| 不妊歴 | X | | | | | | | | | |
| 過去の月経周期 | X | | | | | | | | | |
| 出産歴 | X | | | | | | | | | |
| 身体計測 | X | | | | | | | | | X |
| 身体検査 | X | | | | | | | | | X |
| 婦人科検査 | X | | | | | | | | | X |
| 尿妊娠検査 | X | X c) | | | | | | | | |
| 採血（AMH） | X | | | | | | | | | |
| 採血（血液生化学、血液学） | X | | | | X | | | | | X |
| 採血（抗体） | | X d) | | | | | X e) | X f) | | X f) |
| 採血（内分泌） | | X d) | X g) | | X g) | | | | | |
| 超音波検査（卵巣・子宮） | | X c) | X | X | X | | | | X | |
| バイタルサイン | | X d) | | | | | | | | X |
| 無作為化 | | X | | | | | | | | |
| 本剤 又はフォリスチムの交付 | | X | X h) | X h) | | | | | | |
| 局所忍容性（日誌） | | X | X | X | X | | | | | |
| 不妊治療併用薬の交付 | | | X | X | X | X | X | X | | |
| 採卵 | | | | | | X | | | | |
| 胚移植・胚凍結 | | | | | | | X | | | |
| βhCG 検査 | | | | | | | | X | | |
| 薬剤使用記録 | | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 併用薬 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 有害事象 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 試験終了時評価 | | | | | | | | | | X |

a：来院を最低 1 日おきに行った。15 mm 以上の卵胞が 3 個確認された時点で、被験者は毎日来院した。
b：試験終了時評価は被験者の最後の来院時に行った。試験中止の場合には、最短で本剤又はフォリスチムの最終投与後 21～28 日に行い、投与開始後 2 回目の抗 FSH 抗体として評価した。
c：無作為化前に実施した。
d：本剤又はフォリスチムの初回投与前に実施した。
e：全被験者を対象に本剤又はフォリスチムの最終投与後 8～10 日に実施した。本剤又はフォリスチムの最終投与後 8 日に行われる胚移植のための来院日と同時に実施してもよいこととした。胚移植に至らなかった被験者は検査のために来院した。
f：全被験者を対象に本剤又はフォリスチムの最終投与後 21～28 日に実施した。本剤又はフォリスチムの最終投与後 21～23 日に実施したβhCG 検査のための来院日と同時に実施してもよいこととした。βhCG 検査に至らなかった被験者については、本剤又はフォリスチムの最終投与後 21～28 日の治験終了時評価来院時に投与開始後 2 回目の抗 FSH 抗体を評価した。
g：規定に従って、前回の本剤又はフォリスチム及び GnRH アンタゴニストの投与後 8 時間以上に採血した。

h：刺激期間中に本剤又はフォリスチムを交付できないような特殊な場合は、刺激 1 日目に全ての本剤又はフォリスチムを交付してもよいこととした。
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 5-2］から引用

**表 2.7.6.5-2　試験手順（卵、胚及び胚盤胞）**

| 実施時期 | 0 日目(採卵日) | | 1 日目 | | 2 日目 | 3 日目 | 5 日目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | -2 時間 (±2 時間) | 0 時間 | 19 時間 (±2 時間) | 27 時間 (±2 時間) | 44 時間 (±2 時間) | 68 時間 (±2 時間) | 120 時間 (±3 時間) |
| 採卵 | X | | | | | | |
| 卵の成熟段階の評価 (ICSI 適用の卵のみ) | X | | | | | | |
| IVF 又は ICSI による受精 | | X | | | | | |
| 受精卵の評価 | | | X | | | | |
| 胚又は胚盤胞の質の評価 | | | | X | X | X | X |
| 胚盤胞移植（1 つのみ）[a)] | | | | | | | X |
| 胚盤胞の凍結保存 | | | | | | | X |

a：移植可能な胚盤胞が得られなかった場合、桑実胚 1 個を移植してもよいこととした。
b：凍結は 5 日目以後に実施した。
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Appendix 1.1 Table 6-2］から引用

## 5.1.7　被験者数

目標被験者数：144 例（4 群、各群 36 例）

本試験の主要目的は、調節卵巣刺激を受ける患者において、卵巣反応に対する本剤の用量反応性を評価することである。主要評価項目は採卵数とし、本剤の用量反応性を立証するための検出力を備えている。

検出力 90%で両側 5%の t 検定を用いた場合、1 群あたり 32 例で、用量（対数）で最低 7.2 の傾きを検出できる採卵数の標準偏差は 6.0 個と想定した。用量（対数）で傾き 7.2 の場合、用量が 2 倍となった場合に採卵数が 5.0 個増加する。採卵前に試験を中断する被験者及び治験実施計画書に適合した対象集団から除外される被験者を考慮し、本試験の被験者数を各群 36 例、計 144 例とした。低 AMH 層と高 AMH 層の被験者数の間で約 1:1 の比率で傾きと標準偏差が観察されることを予測した。計画されたサンプルサイズを維持するために、いずれかの層の症例登録を制限することも含め、実際に登録される被験者数の両 AMH 層間の比率は常にモニタリングした。

被験者数は、以下の仮定に基づいて設定した。

- 選択された本剤の用量は、用量反応曲線の直線部分内に収まる範囲にある
- 採卵数は、正規分布に従う
- 採卵数のばらつきは、用量と無関係である

## 5.1.8　統計手法

1. 有効性（薬力学）

1. 主要評価項目

本試験の主要目的は、本剤による調節卵巣刺激を受けている患者での卵巣反応に関して、本剤の用量反応性を示すこととし、主要評価項目を採卵数とした。

採卵数を独立（転帰）変数とし、施設及び AMH 層（5.0～14.9 pmol/L 及び 15.0～44.9 pmol/L）を因子とし、用量を共変量とする共分散分析（ANCOVA）を用いて分析した。主要解析は治験実施計画書に

適合した対象（PP）集団に基づいて解析した。傾きの推定値が正であり、0 とは有意に異なっている場合に、用量反応性が確立される。結果の頑健性は、最大の解析対象集団〔FAS（modified intent-to-treat（ITT）集団と一致する）〕について解析し確認した。AMH 層と用量の交互作用の可能性については、ANCOVA モデルに交互作用の項を追加して検討した。

ANCOVA に加え、採卵数を独立（転帰）変数とし、施設及び用量を因子とする分散分析（ANOVA）を、副次解析として実施した。本モデルには全ての投与群を含み、全ての群間での pairwise difference 検定により 95%信頼区間（CI）を算出した。

2. 副次評価項目

副次評価項目を用いて、用量反応性をさらに検討した。

- 卵胞発育

刺激 1 及び 6 日目、刺激終了時の卵胞を、卵胞ごと及び被験者ごとに投与群別に要約し、ANCOVA により投与群間差を検討し、本剤の用量反応性を検討した。

- 内分泌パラメータの血中濃度

刺激 1 及び 6 日目、刺激終了時の各内分泌パラメータ（FSH、LH、インヒビン A、インヒビン B、エストラジオール及びプロゲステロン）を測定し、ベースラインからの各測定時点の変化を要約し時系列プロットにより図示した。対数変換データについて ANCOVA により投与群間差を検討し、本剤の用量反応性を検討した。

- FSH の母集団薬物動態解析

FSH の母集団薬物動態解析を実施した［2.7.2 臨床薬理の概要］。

- 治療効率

ゴナドトロピン（本剤又はフォリスチム）の投与日数及びゴナドトロピンの総投与量を要約し、投与群及び AMH 層を因子とした ANOVA を用いて投与群間を比較した。

- 受精卵の数及び受精率

度数分布表を含め、受精卵の数を投与群別に要約した。主要評価項目と同様の方法を用いて、用量反応性を検討した。さらに、採卵数に対する受精卵の割合（ICSI を用いて授精されたものについては、第Ⅱ減数分裂中期の卵の数に対する受精卵の割合）を要約し、投与群間を比較した。

- 3 日目胚及び 5 日目の胚盤胞の数と質

3 日目胚及び 5 日目の胚盤胞の総数に加え質のカテゴリーの内訳を投与群別に、度数分布表を含めて要約した。主要評価項目の場合と同様の方法を用い、用量反応性を検討した。さらに、採卵数に対する胚及び胚盤胞の割合を要約し、投与群間を比較した。

- βhCG 陽性率、臨床妊娠率、胎児心拍陽性妊娠率

全ての被験者、採卵数が 1 個以上の被験者、移植を受けた被験者について、βhCG 陽性率、臨床妊娠率、胎児心拍陽性妊娠率を要約した。

2. 安全性

有害事象、バイタルサイン、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査及び身体的所見により安全性を評価する。全ての安全性及び忍容性評価は安全性解析対象集団を用いて行った。

### 5.1.9　試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

実施医療機関：日本、10 医療機関

### 5.1.10　公表文献

なし

## 5.2　結果の要約

### 5.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳、AMH 層別被験者の内訳を表 2.7.6.5-3 及び表 2.7.6.5-4 に示す。

210 例がスクリーニングを実施し、51 例がスクリーニングから脱落したため、159 例を無作為に割付けた。その内訳は本剤 6 µg 群 37 例、9 µg 群 40 例、12 µg 群 41 例、フォリスチム群 41 例であった。そのうち、12 µg 群の 1 例が個人的な理由により治験薬投与前に中止したため 158 例が投与された。AMH 層別では、高 AMH 層が 64.6%（102/158 例）、低 AMH 層が 35.4%（56/158 例）であった。

**表 2.7.6.5-3　被験者の内訳**

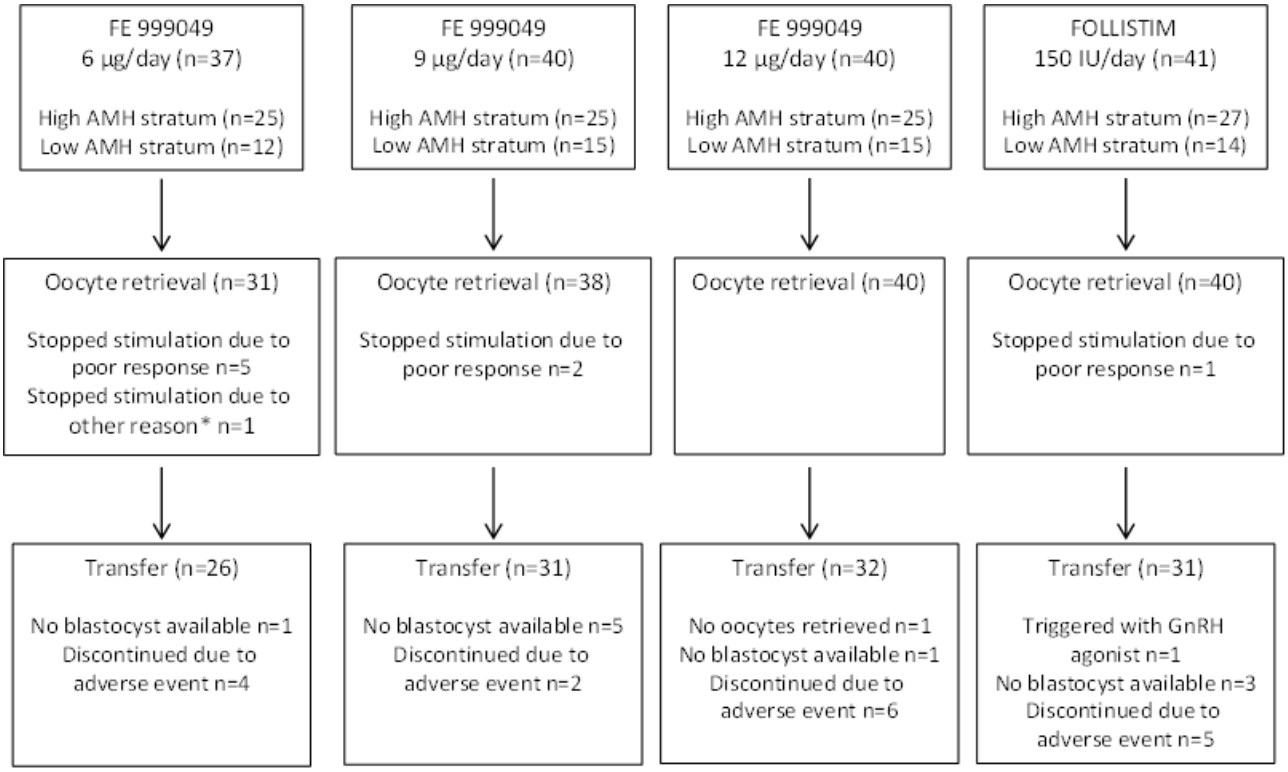
| | FE 999049 6 µg | | FE 999049 9 µg | | FE 999049 12 µg | | フォリスチム 150 IU | | 計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| スクリーニング | | | | | | | | | 210 | |
| 無作為割付け | 37 | | 40 | | 41 | | 41 | | 159 | |
| ITT 解析対象集団 | 37 | 100.0% | 40 | 100.0% | 41 | 100.0% | 41 | 100.0% | 159 | 100.0% |
| FAS | 37 | 100.0% | 40 | 100.0% | 40 | 97.6% | 41 | 100.0% | 158 | 99.4% |
| 完了 | 32 | 86.5% | 37 | 92.5% | 33 | 80.5% | 34 | 82.9% | 136 | 85.5% |
| 中止 | 5 | 13.5% | 3 | 7.5% | 8 | 19.5% | 7 | 17.1% | 23 | 14.5% |
| 中止理由 | | | | | | | | | | |
| 有害事象 | 4 | 10.8% | 2 | 5.0% | 6 | 14.6% | 5 | 12.2% | 17 | 10.7% |
| 治験実施計画書逸脱 | 0 | | 1 | 2.5% | 1 | 2.4% | 2 | 4.9% | 4 | 2.5% |
| 無作為割付時脱落 | 0 | | 0 | | 1 | 2.4% | 0 | | 1 | 0.6% |
| その他 | 1 | 2.7% | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.6% |

N：被験者数
%：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 7-2］から引用

**表 2.7.6.5-4　被験者の内訳（AMH 層別）（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) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % | N | % |
| AMH 層 (pmol/L),n(%) | | | | | | | | |
| 高 AMH 層(15.0-44.9) | 25 | 67.6% | 25 | 62.5% | 25 | 62.5% | 27 | 65.9% |
| 低 AMH 層(5.0-14.9) | 12 | 32.4% | 15 | 37.5% | 15 | 37.5% | 14 | 34.1% |

N：被験者数、n：観察された被験者数
%：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 7-1］から引用




［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Figure 7-1］から引用

**図 2.7.6.5-2　被験者の内訳の推移**

### 5.2.2　解析したデータセット

無作為割付けされた 159 例を ITT 解析対象集団とした。そのうち、治験薬を投与しなかった 12 µg 群の 1 例を除く 158 例（99.4%）を FAS に採用した。また重大な治験実施計画書逸脱が認められた 5 例（12 µg 群 3 例、9 µg 群 1 例、6 µg 群 1 例）を除く 154 例を治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団とした。治験薬が投与された 158 例を安全性解析対象集団とした。

高 AMH 層では 102 例が FAS、100 例が PP 解析対象集団に採用され、低 AMH 層ではそれぞれ 56 例及び 54 例が採用された。

### 5.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5-5～表 2.7.6.5-7 に示す。

本試験の FAS は 158 例で、FAS の平均年齢は 6 µg 群 33.1 歳（範囲：26～39 歳）、9 µg 群 33.9 歳（範囲：26～39 歳）、12 µg 群 34.6 歳（範囲：27～39 歳）、フォリスチム群 33.3 歳（範囲：20～39 歳）であった。6 µg 群、9 µg 群及びフォリスチム群と比べて 12 µg 群の年齢はわずかに高かった。年齢を除く人口統計学的データについて投与群間で差は認められなかった。AMH 層別の被験者の割合は、高 AMH 層が 64.6%（102/158 例）、低 AMH 層が 35.4%（56/158 例）であった。

AMH 層別の人口統計学的データ及び他の基準値の特性のいずれの項目も AMH 層間で差は認められなかった。

平均不妊期間〔平均値±標準偏差（SD）〕は 6 µg 群 39.8±21.33 ヵ月、9 µg 群 37.6±27.31 ヵ月、12 µg 群 52.2±34.96 ヵ月、フォリスチム群 40.9±24.14 ヵ月であり、12 µg 群の平均不妊期間が最も長かった。不妊理由は、原因不明（39.9%）及び男性因子（39.9%）が最も多かった。

刺激開始時の卵巣の平均総容積は 11.1±4.52 $cm^3$ であり、投与群間及び AMH 層間で同程度であった。

刺激開始前の平均胞状卵胞数は、10.5±3.86 個であり、被験者の 51.3%が 10 個以上有していた。AMH 層別では、高 AMH 層 11.6±3.97 個、低 AMH 層 8.5±2.76 であり、高 AMH 層で多く、被験者の 66.7%が 10 個以上有しており、低 AMH 層では 23.2%であった。

平均子宮内膜厚は、5.4±1.81 mm であり投与群間及び AMH 層間で差は見られなかった。

既往歴及び併用薬の使用について、投与群間で特筆すべき差はなく、本剤の評価に影響を及ぼすものではなかった。

併用不妊治療薬の使用状況については、5.2.6.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量に記載した。

**表 2.7.6.5-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（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) | 計 (N=158) |
|---|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | | | | | |
| Mean (SD) | 33.1 (3.79) | 33.9 (3.42) | 34.6 (3.40) | 33.3 (3.93) | 33.7 (3.65) |
| Min;max | 26;39 | 26;39 | 27;39 | 20;39 | 20;39 |
| 年齢区分, n (%) | | | | | |
| <35 | 19 (51.4%) | 22 (55.0%) | 16 (40.0%) | 22 (53.7%) | 79 (50.0%) |
| 35-37 | 14 (37.8%) | 13 (32.5%) | 14 (35.0%) | 14 (34.1%) | 55 (34.8%) |
| ≥38 | 4 (10.8%) | 5 (12.5%) | 10 (25.0%) | 5 (12.2%) | 24 (15.2%) |
| All | 37 (100.0%) | 40 (100.0%) | 40 (100.0%) | 41 (100.0%) | 158 (100.0%) |
| 人種, n (%) | | | | | |
| Asian | 37 (100.0%) | 40 (100.0%) | 40 (100.0%) | 41 (100.0%) | 158 (100.0%) |
| 民族, n (%) | | | | | |
| Not Hispanic or Latino | 37 (100.0%) | 40 (100.0%) | 40 (100.0%) | 41 (100.0%) | 158 (100.0%) |
| 国, n (%) | | | | | |
| Japan | 37 (100.0%) | 40 (100.0%) | 40 (100.0%) | 41 (100.0%) | 158 (100.0%) |
| 腰回り (cm) | | | | | |
| Mean (SD) | 89.1 (6.61) | 90.9 (5.94) | 90.0 (5.25) | 89.0 (6.59) | 89.8 (6.10) |
| Min;max | 78;108 | 78;103 | 79;100 | 74;102 | 74;108 |
| 腹囲 (cm) | | | | | |
| Mean (SD) | 72.3 (8.98) | 69.8 (6.00) | 69.4 (5.89) | 69.4 (5.34) | 70.2 (6.68) |
| Min;max | 58;95 | 61;83 | 60;83 | 62;80 | 58;95 |
| 腰回り/腹囲 比 | | | | | |
| Mean (SD) | 0.81 (0.099) | 0.77 (0.057) | 0.77 (0.047) | 0.78 (0.056) | 0.78 (0.068) |
| Min;max | 0.7;1.2 | 0.6;0.9 | 0.7;0.9 | 0.7;0.9 | 0.6;1.2 |

N：被験者数
n：観察された被験者数
% ：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 7-7、Table 7-8］から引用

**表 2.7.6.5-6　不妊歴（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) | 計 (N=158) |
|---|---|---|---|---|---|
| 原発性不妊症, n (%) | | | | | |
| Yes | 24 (64.9%) | 20 (50.0%) | 27 (67.5%) | 19 (46.3%) | 90 (57.0%) |
| No | 13 (35.1%) | 20 (50.0%) | 13 (32.5%) | 22 (53.7%) | 68 (43.0%) |
| 不妊期間(月) | | | | | |
| N | 37 | 40 | 40 | 41 | 158 |
| Mean (SD) | 39.8 (21.33) | 37.6 (27.31) | 52.2 (34.96) | 40.9 (24.14) | 42.7 (27.82) |
| Min;max | 13;105 | 7;133 | 12;147 | 12;120 | 7;147 |
| 不妊の主な理由, n (%) | | | | | |
| 原因不明 | 13 (35.1%) | 16 (40.0%) | 17 (42.5%) | 17 (41.5%) | 63 (39.9%) |
| 卵管性不妊 | 9 (24.3%) | 7 (17.5%) | 7 (17.5%) | 6 (14.6%) | 29 (18.4%) |
| 軽度の男性因子不妊 | 6 (16.2%) | 5 (12.5%) | 3 (7.5%) | 5 (12.2%) | 19 (12.0%) |
| 中等度の男性因子不妊 | 5 (13.5%) | 7 (17.5%) | 4 (10.0%) | 7 (17.1%) | 23 (14.6%) |
| 重度の男性因子不妊 | 4 (10.8%) | 5 (12.5%) | 9 (22.5%) | 3 (7.3%) | 21 (13.3%) |
| 子宮内膜症 stage I/II | 0 | 0 | 0 | 2 (4.9%) | 2 (1.3%) |
| その他 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4%) | 1 (0.6%) |

N：被験者数
n：観察された被験者数
% ：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 7-9］から引用

**表 2.7.6.5-7　卵巣、胞状卵胞、子宮内膜の状態（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) | 計 (N=158) |
|---|---|---|---|---|---|
| 卵巣容積 ($cm^3$) | | | | | |
| Mean (SD) | 10.5 (3.07) | 11.7 (4.91) | 11.1 (4.15) | 11.0 (5.54) | 11.1 (4.52) |
| Min;max | 6;18 | 5;28 | 4;28 | 2;33 | 2;33 |
| 胞状卵胞 (2-10 mm) | | | | | |
| Mean (SD) | 10.4 (4.01) | 10.2 (3.40) | 10.9 (4.60) | 10.6 (3.45) | 10.5 (3.86) |
| 胞状卵胞数, n (%) | | | | | |
| 5-9 | 20 (54.1%) | 19 (47.5%) | 20 (50.0%) | 18 (43.9%) | 77 (48.7%) |
| ≥10 | 17 (45.9%) | 21 (52.5%) | 20 (50.0%) | 23 (56.1%) | 81 (51.3%) |
| 低 AMH 層 | | | | | |
| 胞状卵胞 (2-10 mm) | | | | | |
| N | 12 | 15 | 15 | 14 | 56 |
| Mean (SD) | 8.3 (2.38) | 7.9 (2.19) | 9.6 (4.10) | 8.3 (1.54) | 8.5 (2.76) |
| 胞状卵胞数, n (%) | | | | | |
| 5-9 | 10 (83.3%) | 12 (80.0%) | 10 (66.7%) | 11 (78.6%) | 43 (76.8%) |
| ≥10 | 2 (16.7%) | 3 (20.0%) | 5 (33.3%) | 3 (21.4%) | 13 (23.2%) |
| 高 AMH 層 | | | | | |
| 胞状卵胞 (2-10 mm) | | | | | |
| N | 25 | 25 | 25 | 27 | 102 |
| Mean (SD) | 11.4 (4.27) | 11.5 (3.33) | 11.6 (4.79) | 11.8 (3.58) | 11.6 (3.97) |
| 胞状卵胞数, n (%) | | | | | |
| 5-9 | 10 (40.0%) | 7 (28.0%) | 10 (40.0%) | 7 (25.9%) | 34 (33.3%) |
| ≥10 | 15 (60.0%) | 18 (72.0%) | 15 (60.0%) | 20 (74.1%) | 68 (66.7%) |
| 子宮内膜厚(mm) | | | | | |
| N | 37 | 40 | 40 | 41 | 158 |
| Mean (SD) | 5.7 (2.35) | 5.3 (1.60) | 5.2 (1.60) | 5.3 (1.64) | 5.4 (1.81) |
| 子宮内膜厚区分, n (%) | | | | | |
| ≤6 mm | 25 (67.6%) | 31 (77.5%) | 31 (77.5%) | 33 (80.5%) | 120 (75.9%) |
| 7-9 mm | 9 (24.3%) | 8 (20.0%) | 9 (22.5%) | 7 (17.1%) | 33 (20.9%) |
| ≥10 mm | 3 (8.1%) | 1 (2.5%) | | 1 (2.4%) | 5 (3.2%) |
| 子宮内膜エコーパターン, n (%) | | | | | |
| 低輝度 | 10 (27.0%) | 9 (22.5%) | 10 (25.0%) | 10 (24.4%) | 39 (24.7%) |
| 等輝度 | 15 (40.5%) | 17 (42.5%) | 16 (40.0%) | 12 (29.3%) | 60 (38.0%) |
| 高輝度 | 11 (29.7%) | 14 (35.0%) | 13 (32.5%) | 18 (43.9%) | 56 (35.4%) |
| 評価不能 | 1 (2.7%) | | 1 (2.5%) | 1 (2.4%) | 3 (1.9%) |

N：被験者数
n：観察された被験者数
% ：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 7-10、Table 7-11、Table 7-12］から引用

## 5.2.4　有効性（薬力学）

### 5.2.4.1　主要評価項目（採卵数）

**採卵数**

FAS 158 例のうち、149 例（94.3%）から採卵し、1 個以上採卵した被験者は 148 例（93.7%）であった。卵巣反応不良により周期を中止した被験者は、6 µg 群 5 例（そのうち低 AMH 層 3 例）、9 µg 群 2 例（そのうち低 AMH 層 1 例）及びフォリスチム群 1 例（低 AMH 層）の計 8 例であり、これらの被験者の採卵数は 1 個とみなした。また、6 µg 群 1 例（高 AMH 層）は、個人的理由により試験を中止した。

採卵数（PP 及び FAS）を表 2.7.6.5-8 に示す。

PP 解析対象集団の平均採卵数は、6 µg 群 7.0±4.1 個、9 µg 群 9.2±5.7 個、12 µg 群 11.9±5.4 個、フォリスチム群 11.0±4.7 個であった。本剤群の高 AMH 層では 7.9～13.4 個、低 AMH 層では 5.3～9.2 個の範囲であった。

FAS の平均採卵数は、6 µg 群 7.0±4.1 個、9 µg 群 9.1±5.6 個、12 µg 群 11.6±5.6 個、フォリスチム群 11.0±4.7 個であった。本剤群の高 AMH 層では 7.9～12.9 個、低 AMH 層では 5.3～9.5 個であった。

**表 2.7.6.5-8　採卵数（PP 及び FAS）**

| | FE 999049 6 µg | FE 999049 9 µg | FE 999049 12 µg | フォリスチム 150 IU | 計 |
|---|---|---|---|---|---|
| PP 解析対象集団 | (N=36) | (N=39) | (N=38) | (N=41) | (N=154) |
| 全被験者 N | 36 | 39 | 38 | 41 | 154 |
| Mean (SD) | 7.0 (4.12) | 9.2 (5.65) | 11.9 (5.41) | 11.0 (4.66) | 9.8 (5.28) |
| Min;max | 1;15 | 1;25 | 5;28 | 1;24 | 1;28 |
| 低 AMH 層 N | 12 | 14 | 14 | 14 | 54 |
| Mean (SD) | 5.3 (3.70) | 5.6 (3.67) | 9.2 (2.91) | 9.3 (4.25) | 7.4 (4.04) |
| Min;max | 1;13 | 1;13 | 6;15 | 1;16 | 1;16 |
| 高 AMH 層 N | 24 | 25 | 24 | 27 | 100 |
| Mean (SD) | 7.9 (4.11) | 11.2 (5.61) | 13.4 (5.96) | 11.8 (4.70) | 11.1 (5.43) |
| Min;max | 1;15 | 1;25 | 5;28 | 4;24 | 1;28 |
| FAS | (N=37) | (N=40) | (N=40) | (N=41) | (N=158) |
| 全被験者 N | 36 | 40 | 40 | 41 | 157 |
| Mean (SD) | 7.0 (4.12) | 9.1 (5.62) | 11.6 (5.60) | 11.0 (4.66) | 9.8 (5.31) |
| Min;max | 1;15 | 1;25 | 0;28 | 1;24 | 0;28 |
| 低 AMH 層 N | 12 | 15 | 15 | 14 | 56 |
| Mean (SD) | 5.3 (3.70) | 5.6 (3.54) | 9.5 (2.97) | 9.3 (4.25) | 7.5 (4.05) |
| Min;max | 1;13 | 1;13 | 6;15 | 1;16 | 1;16 |
| 高 AMH 層 N | 24 | 25 | 25 | 27 | 101 |
| Mean (SD) | 7.9 (4.11) | 11.2 (5.61) | 12.9 (6.42) | 11.8 (4.70) | 11.0 (5.52) |
| Min;max | 1;15 | 1;25 | 0;28 | 4;24 | 0;28 |

N：被験者数
%：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-2、Table9-3］から引用

**用量反応関係**

採卵数と本剤の用量反応関係を表 2.7.6.5-9 及び表 2.7.6.5-10 に示す。

PP 解析対象集団において、ANCOVA モデルによる用量反応関係の傾きの推定値は 0 から有意に正であり、本剤 6～12 μg 投与時の平均採卵数に統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）。各 AMH 層においても用量反応関係が認められた（高 AMH 層 p<0.001、低 AMH 層 p=0.008）。

FAS でも同様に、本剤 6～12 μg 投与時の平均採卵数に統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）。各 AMH 層においても用量反応関係が認められ（高 AMH 層 p<0.001、低 AMH 層 p=0.004）、PP 解析対象集団における結果の頑健性が示された。

本剤と平均採卵数の用量反応曲線を図 2.7.6.5-3 に示す。平均採卵数は、全投与群で高 AMH 層と比べ低 AMH 層が低かった。本剤の用量が同じ場合、採卵数は低 AMH 層と比べ高 AMH 層で 36～100%高く、各投与群の AMH 層間で平均採卵数に臨床的に意義のある差が見られた。

**表 2.7.6.5-9　用量反応関係（PP）**

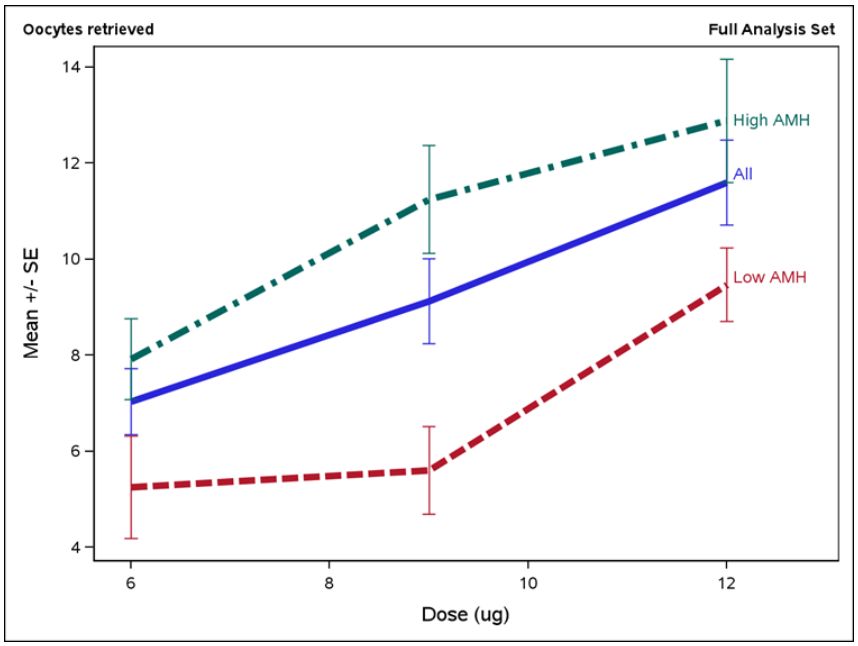
| | | | | Effect of doubling the dose | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Estimate | 95% CI | p 値 | Estimate | 95% CI |
| All | | | | | |
| Trial site | | | 0.002 | | |
| Stratum: High AMH (15.0-44.9 pmol/L) | 3.7 | (1.81,5.50) | <0.001 | | |
| Log(dose) | 7.0 | (3.98,9.99) | <0.001 | 4.8 | (2.76,6.92) |
| All | | | | | |
| Trial site | | | 0.002 | | |
| Stratum: High AMH (15.0-44.9 pmol/L) | -0.8 | (-14.97,13.37) | <0.001 | | |
| Log(dose) | 5.6 | (0.46,10.83) | <0.001 | 3.9 | (0.32,7.51) |
| Interaction: High AMH (15.0-44.9 pmol/L) | 2.0 | (-4.41,8.50) | 0.531 | 1.4 | (-3.06,5.89) |
| All | | | | | |
| Trial site | | | 0.006 | | |
| Log(dose) | 6.7 | (3.53,9.94) | <0.001 | 4.7 | (2.45,6.89) |
| Stratum: Low AMH (5.0-14.9 pmol/L) | | | | | |
| Trial site | | | 0.889 | | |
| Log(dose) | 6.4 | (1.80,10.97) | 0.008 | 4.4 | (1.25,7.61) |
| Stratum: High AMH (15.0-44.9 pmol/L) | | | | | |
| Trial site | | | 0.007 | | |
| Log(dose) | 7.7 | (3.70,11.77) | <0.001 | 5.4 | (2.56,8.16) |

採卵数を独立（転帰）変数、施設及び AMH 層を因子とし、用量を共変量とした ANCOVA
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-4］から引用

**表 2.7.6.5-10　用量反応関係（FAS）**

| | | | | Effect of doubling the dose | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Estimate | 95% CI. | p 値 | Estimate | 95% CI |
| All | | | | | |
| Trial site | | | 0.001 | | |
| Stratum: High AMH (15.0-44.9 pmol/L) | 3.4 | (1.59;5.28) | <0.001 | | |
| Log(dose) | 6.8 | (3.75;9.75) | <0.001 | 4.7 | (2.60;6.76) |
| All | | | | | |
| Trial site | | | 0.001 | | |
| Stratum: High AMH (15.0-44.9 pmol/L) | 1.1 | (-12.99;15.27) | <0.001 | | |
| Log(dose) | 6.1 | (0.93;11.21) | <0.001 | 4.2 | (0.65;7.77) |
| Interaction: High AMH (15.0-44.9 pmol/L) | 1.1 | (-5.37,7.47) | 0.746 | 0.7 | (-3.72,5.18) |
| All | | | | | |
| Trial site | | | 0.003 | | |
| Log(dose) | 6.5 | (3.35,9.69) | <0.001 | 4.5 | (2.32,6.72) |
| Stratum: Low AMH (5.0-14.9 pmol/L) | | | | | |
| Trial site | | | 0.876 | | |
| Log(dose) | 6.8 | (2.37,11.17) | 0.004 | 4.7 | (1.64,7.74) |
| Stratum: High AMH (15.0-44.9 pmol/L) | | | | | |
| Trial site | | | 0.002 | | |
| Log(dose) | 7.3 | (3.29,11.34) | <0.001 | 5.1 | (2.28,7.86) |

採卵数を独立（転帰）変数、施設及び AMH 層を因子とし、用量を共変量とした ANCOVA
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-5］から引用




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

**図 2.7.6.5-3　採卵数の用量反応関係（FAS）**

**用量反応関係の感度分析**

卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者 149 例を対象に用量反応性の感度分析を実施した結果、PP 解析対象集団の本剤 6～12 μg 投与時の平均採卵数に統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）。各 AMH 層（高 AMH 層 p<0.001、低 AMH 層 p=0.047）においても用量反応関係は確認された［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.1.1.3.2］。

FAS でも同様に、本剤 6～12 μg 投与時の平均採卵数に統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p=0.001）。各 AMH 層（高 AMH 層 p=0.001、低 AMH 層 p=0.026）においても用量反応関係は確認された［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.1.1.3.1］。

感度分析の結果、主解析と同様の結果が得られ、主解析の頑健性が示された。

3. 用量反応関係の副次解析

ANOVA モデルによる用量反応関係の解析において、全被験者及び卵胞最終成熟の誘起を実施した 149 例のいずれにおいても主解析と同様の結果が得られた［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.1.1.4.1～7.1.1.4.4］。

**採卵数の分布**

FAS の高 AMH 層では、採卵数が 8～14 個の被験者の割合は、6、9 及び 12 μg 群でそれぞれ 45.8%、52.0%及び 40.0%であった。採卵数が 8 個未満の被験者の割合はそれぞれ 45.8、24.0 及び 20.0%であり、用量の増加に伴って減少した。採卵数が 15 個以上の被験者の割合はそれぞれ 8.3、24.0 及び 40.0%であった。一方、フォリスチム群では、採卵数が 8～14 個の被験者の割合は 63.0%、15 個以上の被験者の割合は 22.2%であった。GnRH アゴニスト投与に至る卵巣反応過剰が見られた被験者はフォリスチム群の 1 例（高 AMH 層）であった［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.1.1.1.1］。

低 AMH 層では、採卵数が 8～14 個の被験者の割合は、6、9 及び 12 μg 群でそれぞれ 33.3、40.0 及び 60.0%であった。採卵数が 8 個未満の被験者の割合はそれぞれ 66.6、60.0 及び 33.3%であった。一方、フォリスチム群では、採卵数が 8～14 個の被験者の割合は 57.1%、8 個未満の被験者の割合は 28.5%であった。採卵数が 15 個以上の被験者は 12 μg 群 1 例（低 AMH 層）及びフォリスチム群 2 例（低 AMH 層）の計 3 例であった［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.1.1.1.1］。

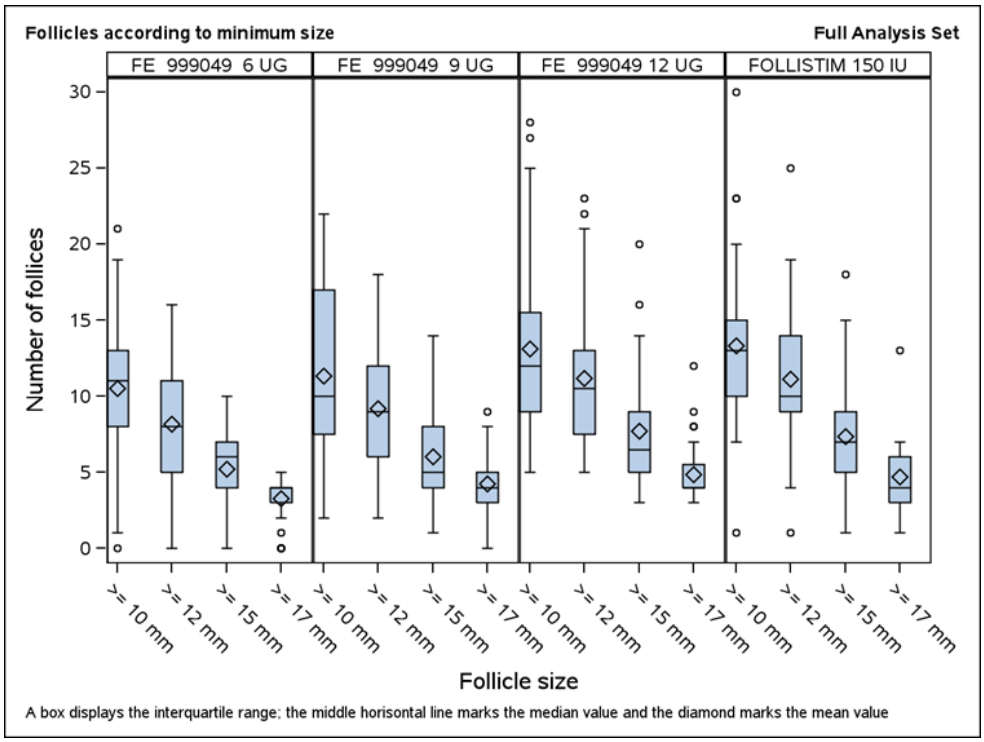
### 5.2.4.2　副次評価項目

**刺激期間中の卵胞数及び大きさ**

投与群別の刺激終了時の大きさ別卵胞数を図 2.7.6.5-4、卵胞の容積を表 2.7.6.5-11、卵胞発育の用量反応関係を表 2.7.6.5-12 に示す。

卵胞の直径が 10、12 及び 15 mm 以上では、本剤の用量増加に伴い卵胞数は増加した。さらに、本剤の用量増加に伴い、卵胞数のばらつきは大きくなった。

刺激終了時の卵胞発育（大きさと数を考慮した卵胞容積）に、本剤投与群間で統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p <0.001）。各 AMH 層でみると、高 AMH 層には有意な用量反応関係が認められたが（p <0.001）、低 AMH 層では認められなかった（p=0.193）。




［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Figure 9-2］から引用

**図 2.7.6.5-4　刺激終了時の卵胞の大きさ別の卵胞数（FAS）**

**表 2.7.6.5-11 卵胞の容積（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 | | | | |
| 刺激 1 日目 | 1.1 (0.55) | 1.0 (0.48) | 1.0 (0.50) | 1.0 (0.56) |
| 刺激 6 日目 | 5.2 (2.69) | 7.0 (4.66) | 7.4 (3.75) | 6.9 (3.78) |
| 刺激終了時 | 21.4 (8.48) | 23.6 (9.54) | 28.5 (10.15) | 27.9 (9.98) |
| 低 AMH 層 | | | | |
| 刺激 1 日目 | 1.0 (0.44) | 0.7 (0.40) | 0.8 (0.48) | 0.7 (0.36) |
| 刺激 6 日目 | 4.5 (2.41) | 5.1 (2.83) | 6.8 (5.74) | 5.3 (2.58) |
| 刺激終了時 | 19.9 (8.40) | 18.9 (6.72) | 23.2 (6.30) | 24.7 (9.12) |
| 高 AMH 層 | | | | |
| 刺激 1 日目 | 1.1 (0.60) | 1.1 (0.47) | 1.1 (0.50) | 1.2 (0.57) |
| 刺激 6 日目 | 5.5 (2.80) | 8.1 (5.19) | 7.8 (1.81) | 7.8 (4.06) |
| 刺激終了時 | 22.1 (8.60) | 26.4 (9.98) | 31.7 (10.75) | 29.6 (10.16) |

単位：$cm^3$
Mean±SD
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-6］から引用

**表 2.7.6.5-12 卵胞発育における用量反応関係：刺激終了時（FAS）**

| | | | | Effect of doubling the dose | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Estimate | 95% CI | p 値 | Estimate | 95% CI |
| All | | | | | |
| Trial site | | | <.001 | | |
| Log(dose) | 10.7 | (5.36,16.05) | <.001 | 7.4 | (3.72,11.12) |
| Stratum: Low AMH (5.0-14.9 pmol/L) | | | | | |
| Trial site | | | 0.564 | | |
| Log(dose) | 7.0 | (-1.61,15.69) | 0.193 | 4.9 | (-1.12,10.88) |
| Stratum: High AMH (15.0-44.9 pmol/L) | | | | | |
| Trial site | | | <.001 | | |
| Log(dose) | 13.5 | (7.01,19.95) | <.001 | 9.3 | (4.86,13.83) |

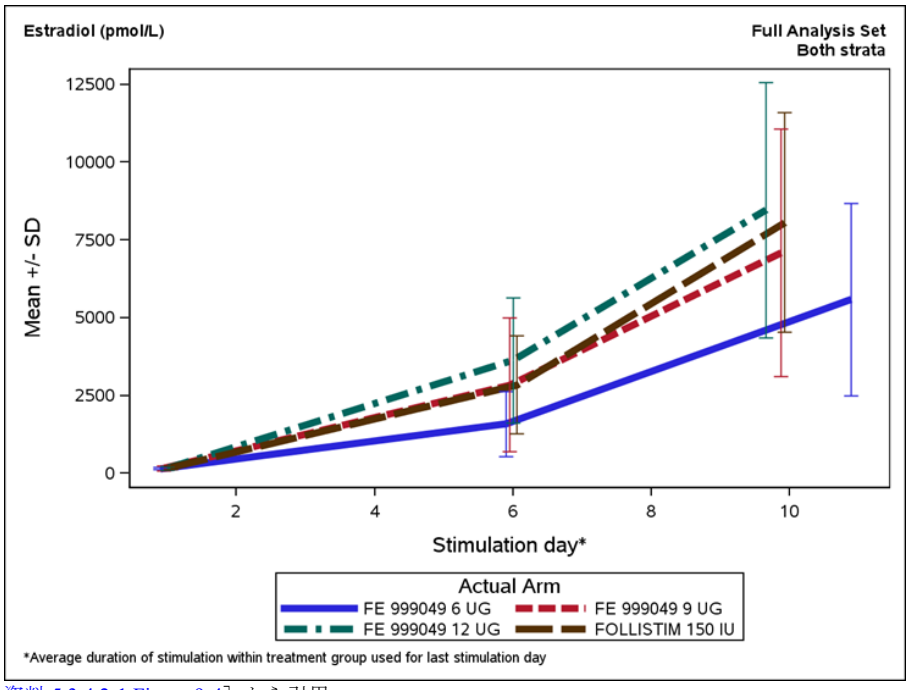
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.2.1.2.5］から引用

**内分泌パラメータ**

1. エストラジオール

刺激期間中の血清中エストラジオールの推移を図 2.7.6.5-5 及び表 2.7.6.5-13 に示す。

本剤 6～12 µg 投与時の刺激 6 日目及び刺激終了時の血清中エストラジオールは用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（いずれも p<0.001）。各 AMH 層でみると、高 AMH 層では刺激 6 日目及び刺激終了時に統計学的に有意な用量反応関係が認められたが（それぞれ、p<0.001 及び p=0.003）、低 AMH 層では刺激 6 日目には有意な用量反応関係が認められたが、刺激終了時では認められなかった（それぞれ、p=0.001 及び p=0.058）［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.2.2.2.3］。




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

**図 2.7.6.5-5　刺激期間中の血清中エストラジオール（FAS）**

**表 2.7.6.5-13 刺激期間中の血清中エストラジオール（FAS）**

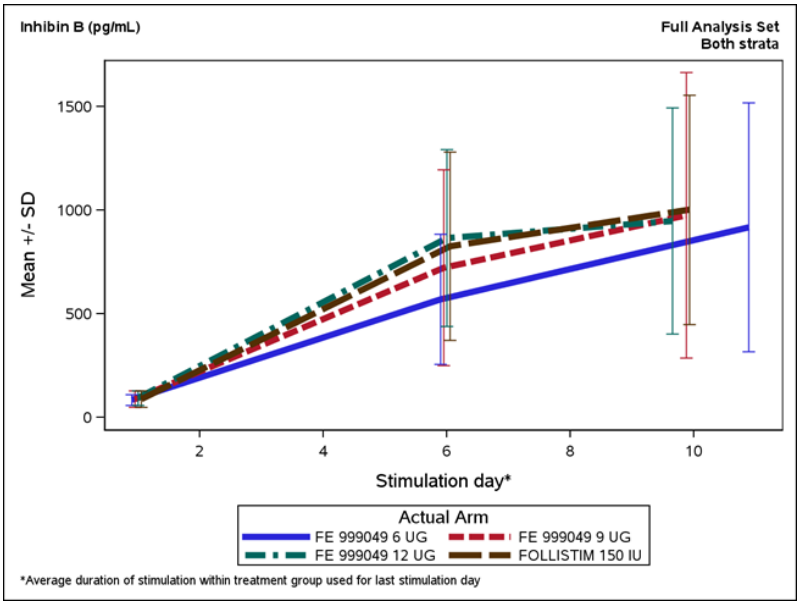
| | FE 999049 6 µg | FE 999049 9 µg | FE 999049 12 µg | フォリスチム 150 IU |
|---|---|---|---|---|
| 高 AMH 層 | | | | |
| 刺激 1 日目 | 149.9 (121.8;174.2) | 147.3 (101.6;166.5) | 150.5 (127.8;182.9) | 183.0 (138.3;204.8) |
| 刺激 6 日目 | 1327.0 (966.2;2263.7) | 2522.9 (1298.8;3847.8) | 3483.9 (2465.1;4577.2) | 3004.1 (1850.4;3970.7) |
| 刺激終了時 | 5428.2 (3505.9;7897.5) | 6284.8 (4754.4;8631.5) | 7842.5 (6395.8;10800.6 | 7884.8 (6319.4;9764.2) |
| 低 AMH 層 | | | | |
| 刺激 1 日目 | 145.9 (132.6;161.1) | 173.6 (133.7;250.3) | 141.7 (114.9;225.4) | 174.9 (152.6;222.1) |
| 刺激 6 日目 | 1234.8 (519.6;1928.1) | 1637.6 (1112.0;3761.2) | 2578.2 (1664.6;4491.1) | 2310.1 (1577.3;3254.8) |
| 刺激終了時 | 6484.4 (3809.4;6732.8) | 6136.8 (4880.6;8380.7) | 7051.6 (5807.1;9016.2) | 6707.8 (5078.1;8829.9) |

単位：pmol/L
median (IQ-range)
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-8］から引用

2. インヒビン B

刺激期間中の血清中インヒビン B の推移を図 2.7.6.5-6 及び表 2.7.6.5-14 に示す。

本剤 6～12 µg 投与時の刺激 6 日目の血清中インヒビン B は、用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）が、刺激終了時では認められず血清中インヒビン B 値はプラトーであった（p=0.352）。各 AMH 層では、高 AMH 層では刺激 6 日目に有意な用量反応関係が認められたが、刺激終了時では認められなかった（それぞれ p<0.001 及び p=0.086）。低 AMH 層では刺激 6 日目及び刺激終了時ともに有意な用量反応関係は認められなかった（それぞれ p=0.085 及び p=0.811）［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.2.2.2.9］。




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

**図 2.7.6.5-6　刺激期間中の血清中インヒビン B（FAS）**

**表 2.7.6.5-14　刺激期間中の血清中インヒビン B（FAS）**

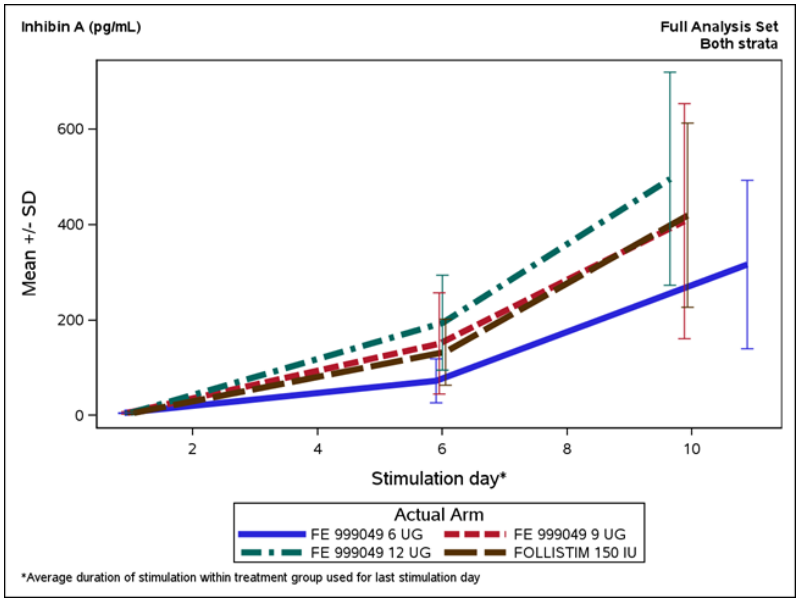
| | FE 999049 6 µg | FE 999049 9 µg | FE 999049 12 µg | フォリスチム 150 IU |
|---|---|---|---|---|
| 高 AMH 層 | | | | |
| 刺激 1 日目 | 87.0 (75.0;100.0) | 97.0 (66.0;120.0) | 97.0 (89.0;111.0) | 94.0 (62.0;122.0) |
| 刺激 6 日目 | 490.0 (422.0;839.0) | 712.0 (494.0;1095.0) | 1077.0 (650.0;1253.0) | 838.0 (606.0;1182.0) |
| 刺激終了時 | 830.5 (651.0;1462.0) | 1162.0 (740.0;1714.0) | 1030.0 (638.0;1401.0) | 1151.0 (803.0;1497.0) |
| 低 AMH 層 | | | | |
| 刺激 1 日目 | 77.5 (54.5;96.5) | 65.0 (51.0;128.0) | 93.0 (58.0;113.0) | 75.5 (67.0;98.0) |
| 刺激 6 日目 | 501.0 (202.5;702.5) | 361.0 (293.0;564.0) | 493.0 (426.0;839.0) | 492.5 (354.0;708.0) |
| 刺激終了時 | 684.0 (336.0;1302.0) | 454.0 (312.0;590.0) | 713.0 (340.0;884.0) | 611.5 (344.0;872.0) |

単位：pg/mL
median (IQ-range)
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-9］から引用

3. インヒビン A

刺激期間中の血清中インヒビン A の推移を図 2.7.6.5-7 及び表 2.7.6.5-15 に示す。

本剤 6～12 µg 投与時の刺激 6 日目及び刺激終了時の血清中インヒビン A は、用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（いずれも p<0.001）。各 AMH 層でも、いずれの AMH 層も刺激 6 日目及び刺激終了時に有意な用量反応関係が認められた（高 AMH 層：それぞれ p<0.001 及び p=0.001、低 AMH 層：p<0.001 及び p=0.019）［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.2.2.2.7］。




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

**図 2.7.6.5-7　刺激期間中の血清中インヒビン A（FAS）**

**表 2.7.6.5-15 刺激期間中の血清中インヒビン A（FAS）**

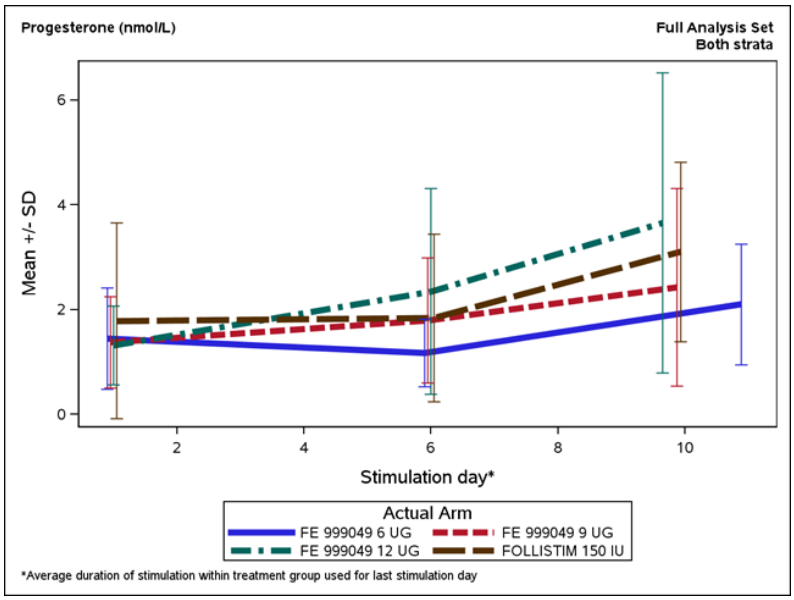
| | FE 999049 6 µg | FE 999049 9 µg | FE 999049 12 µg | フォリスチム 150 IU |
|---|---|---|---|---|
| 高 AMH 層 | | | | |
| 刺激 1 日目 | 5.0 (5.0;5.0) | 5.0 (5.0;5.0) | 5.0 (5.0;5.0) | 5.0 (5.0;5.0) |
| 刺激 6 日目 | 65.6 (41.5;112.6) | 150.3 (80.9;218.7) | 187.6 (155.7;216.3) | 136.5 (85.9;202.8) |
| 刺激終了時 | 275.3 (208.1;426.5) | 434.8 (282.1;541.7) | 475.6 (369.8;593.1) | 398.2 (307.3;574.1) |
| 低 AMH 層 | | | | |
| 刺激 1 日目 | 5.0 (5.0;5.0) | 5.0 (5.0;5.0) | 5.0 (5.0;5.0) | 5.0 (5.0;5.0) |
| 刺激 6 日目 | 42.8 (22.3;107.4) | 84.7 (64.0;133.4) | 163.6 (94.9;244.9) | 122.1 (83.8;139.3) |
| 刺激終了時 | 298.8 (168.2;502.3) | 283.6 (212.1;410.1) | 387.3 (303.1;604.5) | 360.6 (250.7;447.6) |

単位：pg/mL
median (IQ-range)
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-10］から引用

4. プロゲステロン

刺激期間中の血清中プロゲステロンの推移を図 2.7.6.5-8 及び表 2.7.6.5-16 に示す。

本剤 6～12 µg 投与時の刺激 6 日目及び刺激終了時の血清中プロゲステロンは用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（いずれも p<0.001）。各 AMH 層では、高 AMH 層では刺激 6 日目及び刺激終了時に統計学的に有意な用量反応関係が認められたが（それぞれ、p<0.001 及び p=0.048）、低 AMH 層では刺激 6 日目には用量反応関係の傾向が認められ、刺激終了時では有意な用量反応関係が認められた（それぞれ、p=0.065 及び p=0.004）［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.2.2.2.5］。




［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Figure 9-7］から引用

**図 2.7.6.5-8　刺激期間中の血清中プロゲステロン（FAS）**

**表 2.7.6.5-16 刺激期間中の血清中プロゲステロン（FAS）**

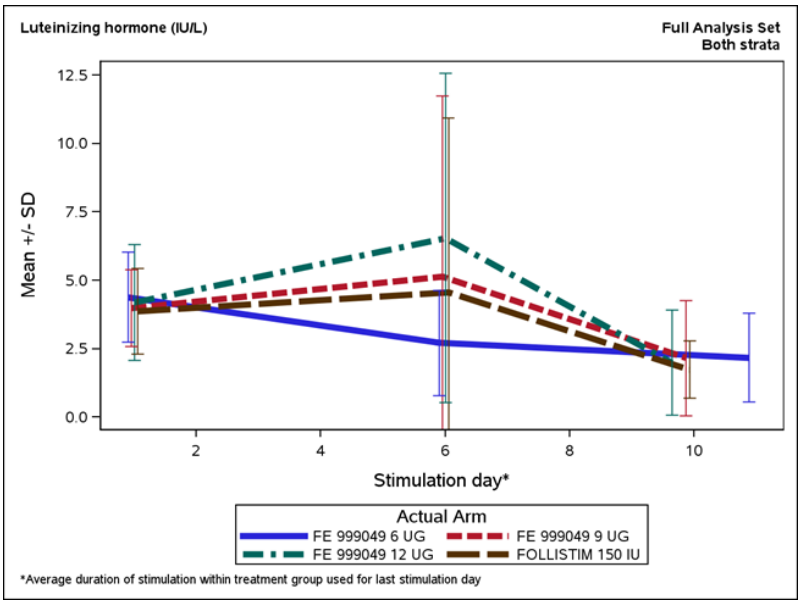
| | FE 999049 6 µg | FE 999049 9 µg | FE 999049 12 µg | フォリスチム 150 IU |
|---|---|---|---|---|
| 高 AMH 層 | | | | |
| 刺激 1 日目 | 0.80 (0.80;1.67) | 0.80 (0.80;1.80) | 0.80 (0.80;1.77) | 1.61 (0.80;2.49) |
| 刺激 6 日目 | 0.80 (0.80;1.65) | 2.03 (0.80;2.37) | 1.77 (0.80;2.86) | 0.80 (0.80;2.31) |
| 刺激終了時 | 2.11 (1.19;2.94) | 2.09 (0.80;3.37) | 2.85 (1.89;4.09) | 2.70 (1.84;3.51) |
| 低 AMH 層 | | | | |
| 刺激 1 日目 | 1.72 (0.80;2.67) | 0.80 (0.80;1.81) | 0.80 (0.80;1.87) | 0.80 (0.80;1.67) |
| 刺激 6 日目 | 0.80 (0.80;1.69) | 0.80 (0.80;1.98) | 1.97 (0.80;3.20) | 1.69 (0.80;2.24) |
| 刺激終了時 | 1.87 (0.80;2.84) | 2.26 (0.80;3.54) | 3.18 (1.99;5.33) | 3.00 (2.21;4.54) |

単位：nmol/L
median (IQ-range)
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-11］から引用

5. LH

刺激期間中の血清中 LH の推移を図 2.7.6.5-9 及び表 2.7.6.5-17 に示す。

本剤 6～12 µg 投与時の刺激 6 日目の血清中 LH は、用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められたが（p<0.001）、刺激終了時では認められなかった（p=0.298）。各 AMH 層でも、いずれの AMH 層も刺激 6 日目に有意な用量反応関係が認められたが（高 AMH 層：p=0.014、低 AMH 層：p=0.005）、刺激終了時では認められなかった（高 AMH 層：p=0.294、低 AMH 層：p=0.736）［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.2.2.2.1］。




［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Figure 9-8］から引用

**図 2.7.6.5-9　刺激期間中の血清中 LH（FAS）**

**表 2.7.6.5-17　刺激期間中の血清中 LH（FAS）**

| | FE 999049 6 µg | FE 999049 9 µg | FE 999049 12 µg | フォリスチム 150 IU |
|---|---|---|---|---|
| 高 AMH 層 | | | | |
| 刺激 1 日目 | 4.4 (3.4;5.1) | 3.5 (3.1;4.3) | 4.4 (3.0;5.8) | 3.5 (2.8;4.7) |
| 刺激 6 日目 | 2.8 (1.8;3.4) | 2.5 (1.7;6.1) | 4.1 (2.1;9.5) | 2.0 (1.6;3.4) |
| 刺激終了時 | 1.9 (1.0;4.1) | 1.4 (0.9;1.9) | 1.8 (0.9;2.5) | 1.6 (1.1;2.3) |
| 低 AMH 層 | | | | |
| 刺激 1 日目 | 3.6 (2.8;5.5) | 4.7 (3.0;5.8) | 3.3 (2.7;4.0) | 3.9 (2.8;4.9) |
| 刺激 6 日目 | 1.7 (1.4;2.4) | 2.5 (1.8;3.9) | 4.4 (2.0;10.0) | 2.2 (1.7;3.2) |
| 刺激終了時 | 1.2 (0.9;2.1) | 2.2 (1.2;2.9) | 1.1 (0.5;2.3) | 1.3 (0.9;2.3) |

単位：IU/L
median (IQ-range)
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-12］から引用

### フォリスチムに対する本剤の相対用量

フォリスチムに対する本剤の相対用量を表 2.7.6.5-18 に示す。

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 150 IU（15 µg）投与と同程度の反応が得られる本剤の相対用量を推定した結果、0.60～0.73 であった。

**表 2.7.6.5-18 フォリスチムに対する本剤の相対用量**

| | フォリスチム 150 IU（15 µg）と同程度の反応が得られる FE 999049 相対用量 [a] |
|---|---|
| 刺激 6 日目 | |
| 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 150 IU（15 µg）と同程度の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。
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-13］から引用

**受精卵の数及び受精率**

受精卵の数及び受精率を表 2.7.6.5-19 及び用量反応関係を表 2.7.6.5-20 に示す。

本剤 6～12 µg 投与時の受精卵の数は 3.2～5.9 個であり、用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）。各 AMH 層でみると、高 AMH 層に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）が低 AMH 層では認められなかった（p=0.145）。

**表 2.7.6.5-19 受精卵の数及び受精率（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 | 3.2(2.20) | 4.4(3.10) | 5.9(3.56) | 5.7(3.78) |
| 高 AMH 層 | 3.5(2.18) | 5.3(3.22) | 7.0(3.72) | 5.9(4.09) |
| 低 AMH 層 | 2.5(2.20) | 2.9(2.31) | 3.9(2.31) | 5.4(3.20) |
| 受精率 (%) | | | | |
| 全被験者 | 49.7(21.33) | 53.9(27.07) | 50.7(20.44) | 52.5(23.14) |
| 高 AMH 層 | 48.8(20.72) | 51.0(24.75) | 57.6(20.11) | 49.6(23.36) |
| 低 AMH 層 | 51.9(23.90) | 58.9(30.98) | 39.7(16.11) | 58.4(22.39) |

mean (SD)
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-14］から引用

**表 2.7.6.5-20 受精卵の数における用量反応関係（FAS）**

| | | | | Effect of doubling the dose | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Estimate | 95% CI | p 値 | Estimate | 95% CI |
| All | | | | | |
| Trial site | | | 0.475 | | |
| Log(dose) | 3.8 | (1.83,5.79) | <0.001 | 2.6 | (1.27,4.01) |
| Stratum: Low AMH (5.0-14.9 pmol/L) | | | | | |
| Trial site | | | 0.557 | | |
| Log(dose) | 2.0 | (-0.74,4.79) | 0.145 | 1.4 | (-0.51,3.32) |
| Stratum: High AMH (15.0-44.9 pmol/L) | | | | | |
| Trial site | | | 0.072 | | |
| Log(dose) | 5.0 | (2.60,7.47) | <0.001 | 3.5 | (1.81,5.18) |

共変量を含む ANCOVA モデル、P 値は F 検定（Type 1）
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.2.4.2.1］から引用

### 3 日目胚の数及び質

3 日目胚の数及び質を表 2.7.6.5-21 及び用量反応関係を表 2.7.6.5-22 に示す。

本剤 6～12 µg 投与時の 3 日目胚の数（平均値）は 4.6～6.9 個であり、用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）。AMH 層別にみると、高 AMH 層では有意な用量反応関係が認められたが（p<0.001）、低 AMH 層では認められなかった（p=0.128）。

良質の 3 日目胚の数（平均値）は全被験者で 3.4～4.5 個、高 AMH 層で 3.7～5.5 個、低 AMH 層で 2.7～3.0 個であった。

**表 2.7.6.5-21　3 日目胚の数及び質（FAS）**

| | FE 999049 6 µg (N=31) | FE 999049 9 µg (N=38) | FE 999049 12 µg (N=39) | フォリスチム 150 IU (N=40) |
|---|---|---|---|---|
| 3 日目胚 | | | | |
| 全被験者 | 4.6(2.29) | 5.1(3.20) | 6.9(3.64) | 6.9(3.96) |
| 高 AMH 層 | 4.9(2.52) | 5.8(3.20) | 8.3(3.56) | 6.9(4.23) |
| 低 AMH 層 | 4.0(1.50) | 3.7(2.84) | 4.7(2.55) | 6.8(3.49) |
| 最も良質品質の 3 日目胚 | | | | |
| 全被験者 | 1.5(1.55) | 1.6(1.78) | 1.9(1.96) | 2.1(2.31) |
| 高 AMH 層 | 1.6(1.68) | 2.0(1.96) | 2.3(2.18) | 2.3(2.49) |
| 低 AMH 層 | 1.2(1.20) | 0.9(1.21) | 1.1(1.30) | 1.7(1.93) |
| 良質の 3 日目胚 | | | | |
| 全被験者 | 3.4(1.98) | 3.7(2.65) | 4.5(2.77) | 4.8(3.37) |
| 高 AMH 層 | 3.7(2.05) | 4.3(2.57) | 5.5(2.72) | 4.8(3.77) |
| 低 AMH 層 | 2.7(1.66) | 2.6(2.50) | 3.0(2.14) | 4.7(2.46) |
| 最小品質の 3 日目胚 | | | | |
| 全被験者 | 3.7(1.87) | 4.3(2.93) | 5.2(2.96) | 5.4(3.61) |
| 高 AMH 層 | 4.1(1.82) | 5.0(3.05) | 6.3(2.83) | 5.6(4.13) |
| 低 AMH 層 | 2.8(1.72) | 3.2(2.42) | 3.6(2.44) | 5.0(2.27) |

mean (SD)
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-15］から引用

**表 2.7.6.5-22　3 日目胚における用量反応関係（FAS）**

| | | | | Effect of doubling the dose | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Estimate | 95% CI | p 値 | Estimate | 95% CI |
| All | | | | | |
| Trial site | | | 0.259 | | |
| Log(dose) | 4.0 | (1.89,6.16) | <0.001 | 2.8 | (1.31,4.27) |
| Stratum: Low AMH (5.0-14.9 pmol/L) | | | | | |
| Trial site | | | 0.853 | | |
| Log(dose) | 2.5 | (-0.76,5.79) | 0.128 | 1.7 | (-0.53,4.01) |
| Stratum: High AMH (15.0-44.9 pmol/L) | | | | | |
| Trial site | | | 0.009 | | |
| Log(dose) | 5.1 | (2.52,7.61) | <0.001 | 3.5 | (1.75,5.27) |

共変量を含む ANCOVA モデル、P 値は F 検定（Type 1）
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.2.9.2.1］から引用

### 5 日目胚盤胞の数及び質

5 日目胚盤胞の数及び質を表 2.7.6.5-23 及び用量反応関係を表 2.7.6.5-24 に示す。

本剤 6～12 µg 投与時の 5 日目胚盤胞の数（平均値）は 2.8～3.9 個であり、用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p=0.012）。AMH 層別では、いずれの AMH 層も有意な用量反応関係が認められた（高 AMH 層 p=0.031、低 AMH 層 p=0.042）。

良質の 5 日目胚盤胞の数（平均値）は全被験者で 1.9～2.3 個、高 AMH 層で 2.1～2.8 個、低 AMH 層で 0.8～1.5 個であった。

**表 2.7.6.5-23　5 日目胚盤胞の数及び質（FAS）**

| | | FE 999049 6 µg (N=31) | FE 999049 9 µg (N=38) | FE 999049 12 µg (N=39) | フォリスチム 150 IU (N=40) |
|---|---|---|---|---|---|
| 5 日目胚盤胞数 | | | | | |
| 全被験者 | Mean (SD) | 2.8 (1.92) | 2.8 (2.23) | 3.9 (2.93) | 3.9 (3.40) |
| 高 AMH 層 | Mean (SD) | 3.2 (1.90) | 3.5 (2.32) | 4.6 (3.17) | 4.1 (3.75) |
| 低 AMH 層 | Mean (SD) | 1.9 (1.69) | 1.6 (1.50) | 2.7 (2.12) | 3.3 (2.56) |
| 5 日目胚盤胞数が少なくとも 1 個の被験者の割合, n (%) | | | | | |
| 全被験者 | Yes | 27 (87.1%) | 34 (89.5%) | 37 (94.9%) | 37 (92.5%) |
| | No | 4 (12.9%) | 4 (10.5%) | 2 (5.1%) | 3 (7.5%) |
| 高 AMH 層 | Yes | 21 (95.5%) | 23 (95.8%) | 22 (91.7%) | 26 (96.3%) |
| | No | 1 (4.5%) | 1 (4.2%) | 2 (8.3%) | 1 (3.7%) |
| 低 AMH 層 | Yes | 6 (66.7%) | 11 (78.6%) | 15 (100.0%) | 11 (84.6%) |
| | No | 3 (33.3%) | 3 (21.4%) | | 2 (15.4%) |
| 良質の 5 日目胚盤胞数 | | | | | |
| 全被験者 | Mean (SD) | 1.9 (1.80) | 1.6 (1.44) | 2.3 (2.34) | 2.4 (2.62) |
| 高 AMH 層 | Mean (SD) | 2.3 (1.89) | 2.1 (1.38) | 2.8 (2.69) | 2.4 (2.94) |
| 低 AMH 層 | Mean (SD) | 0.9 (1.05) | 0.8 (1.19) | 1.5 (1.36) | 2.5 (1.90) |
| 良質の 5 日目胚盤胞数が少なくとも 1 個の被験者の割合, n (%) | | | | | |
| 全被験者 | Yes | 24 (77.4%) | 27 (71.1%) | 28 (71.8%) | 27 (67.5%) |
| | No | 7 (22.6%) | 11 (28.9%) | 11 (28.2%) | 13 (32.5%) |
| 高 AMH 層 | Yes | 19 (86.4%) | 21 (87.5%) | 17 (70.8%) | 17 (63.0%) |
| | No | 3 (13.6%) | 3 (12.5%) | 7 (29.2%) | 10 (37.0%) |
| 低 AMH 層 | Yes | 5 (55.6%) | 6 (42.9%) | 11 (73.3%) | 10 (76.9%) |
| | No | 4 (44.4%) | 8 (57.1%) | 4 (26.7%) | 3 (23.1%) |

N：被験者数
n：観察された被験者数
% ：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-16］から引用

**表 2.7.6.5-24　5 日目胚盤胞における用量反応関係（FAS）**

| | | | | Effect of doubling the dose | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Estimate | 95% CI | p 値 | Estimate | 95% CI |
| All | | | | | |
| Trial site | | | 0.156 | | |
| Log(dose) | 2.0 | (0.46,3.60) | 0.012 | 1.4 | (0.32,2.50) |
| Stratum: Low AMH (5.0-14.9 pmol/L) | | | | | |
| Trial site | | | 0.384 | | |
| Log(dose) | 2.2 | (0.09,4.31) | 0.042 | 1.5 | (0.06,2.99) |
| Stratum: High AMH (15.0-44.9 pmol/L) | | | | | |
| Trial site | | | 0.022 | | |
| Log(dose) | 2.2 | (0.21,4.18) | 0.031 | 1.5 | (0.14,2.90) |

共変量を含む ANCOVA モデル、P 値は F 検定（Type 1）
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.2.11.2.1］から引用

採卵後に胚盤胞へ発育した割合を表 2.7.6.5-25 に示す。

本剤群の採卵後に胚盤胞へ発育した割合は、32.0～37.8%であり、フォリスチム群では 34.2%であった。

**表 2.7.6.5-25 採卵後の胚盤胞への発育割合（FAS）**

| | FE 999049 6 µg (N=31) | FE 999049 9 µg (N=38) | FE 999049 12 µg (N=39) | フォリスチム 150 IU (N=40) |
|---|---|---|---|---|
| 胚盤胞数／採卵数 (%) | | | | |
| 全被験者 | 37.8(25.82) | 32.7(23.54) | 32.0(20.72) | 34.2(22.34) |
| 高 AMH 層 | 40.7(23.99) | 33.1(20.43) | 35.0(23.89) | 33.8(21.82) |
| 低 AMH 層 | 30.7(30.15) | 32.1(28.95) | 27.2(13.70) | 35.0(24.28) |

［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-17］から引用

**βhCG 陽性率**

全被験者のβhCG 陽性率を表 2.7.6.5-26 及び胚移植した被験者におけるβhCG 陽性率を表 2.7.6.5-27 に示す。

全被験者におけるβhCG 陽性率は、6 µg 群 27.0%、9 µg 群 25.0%、12 µg 群 35.0%及びフォリスチム群 22.0%であった。胚移植した被験者におけるβhCG 陽性率は、それぞれ 38.5、32.3、43.8 及び 29.0%であった。

**表 2.7.6.5-26 βhCG 陽性率（FAS）**

| βhCG 陽性率, n (%) | N | FE 999049 6 µg n (%) | N | FE 999049 9 µg n (%) | N | FE 999049 12 µg n (%) | N | フォリスチム 150 IU n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 全被験者 | 37 | 10 (27.0%) | 40 | 10 (25.0%) | 40 | 14 (35.0%) | 41 | 9 (22.0%) |
| 高 AMH 層 | 25 | 7 (28.0%) | 25 | 8 (32.0%) | 25 | 10 (40.0%) | 27 | 5 (18.5%) |
| 低 AMH 層 | 12 | 3 (25.0%) | 15 | 2 (13.3%) | 15 | 4 (26.7%) | 14 | 4 (28.6%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-18］から引用

**表 2.7.6.5-27 胚移植した被験者におけるβhCG 陽性率（FAS）**

| βhCG 陽性率, n (%) | N | FE 999049 6 µg n (%) | N | FE 999049 9 µg n (%) | N | FE 999049 12 µg n (%) | N | フォリスチム 150 IU n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 全被験者 | 26 | 10 (38.5%) | 31 | 10 (32.3%) | 32 | 14 (43.8%) | 31 | 9 (29.0%) |
| 高 AMH 層 | 18 | 7 (38.9%) | 21 | 8 (38.1%) | 20 | 10 (50.0%) | 20 | 5 (25.0%) |
| 低 AMH 層 | 8 | 3 (37.5%) | 10 | 2 (20.0%) | 12 | 4 (33.3%) | 11 | 4 (36.4%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.2.12.1.7］から引用

**臨床妊娠率**

全被験者の臨床妊娠率を表 2.7.6.5-28 及び胚移植した被験者における臨床妊娠率を表 2.7.6.5-29 に示す。

全被験者における臨床妊娠率は、6 µg 群 24.3%、9 µg 群 20.0%、12 µg 群 32.5%及びフォリスチム群 19.5%であった。胚移植した被験者における臨床妊娠率は、それぞれ 34.6、25.8、40.6 及び 25.8%であった。

**表 2.7.6.5-28 臨床妊娠率（FAS）**

| 臨床妊娠率, n (%) | N | FE 999049 6 µg n (%) | N | FE 999049 9 µg n (%) | N | FE 999049 12 µg n (%) | N | フォリスチム 150 IU n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 全被験者 | 37 | 9 (24.3%) | 40 | 8 (20.0%) | 40 | 13 (32.5%) | 41 | 8 (19.5%) |
| 高 AMH 層 | 25 | 6 (24.0%) | 25 | 7 (28.0%) | 25 | 9 (36.0%) | 27 | 4 (14.8%) |
| 低 AMH 層 | 12 | 3 (25.0%) | 15 | 1 (6.7%) | 15 | 4 (26.7%) | 14 | 4 (28.6%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-19］から引用

**表 2.7.6.5-29 胚移植した被験者における臨床妊娠率（FAS）**

| 臨床妊娠率, n (%) | N | FE 999049 6 µg n (%) | N | FE 999049 9 µg n (%) | N | FE 999049 12 µg n (%) | N | フォリスチム 150 IU n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 全被験者 | 26 | 9 (34.6%) | 31 | 8 (25.8%) | 32 | 13 (40.6%) | 31 | 8 (25.8%) |
| 高 AMH 層 | 18 | 6 (33.3%) | 21 | 7 (33.3%) | 20 | 9 (45.0%) | 20 | 4 (20.0%) |
| 低 AMH 層 | 8 | 3 (37.5%) | 10 | 1 (10.0%) | 12 | 4 (33.3%) | 11 | 4 (36.4%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合

［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.2.13.1.7］から引用

4. 胎児心拍陽性妊娠率

全被験者における胎児心拍陽性妊娠率を表 2.7.6.5-30 及び胚移植した被験者における胎児心拍陽性妊娠率を表 2.7.6.5-31 に示す。

全被験者における胎児心拍陽性妊娠率は、6 µg 群 18.9%、9 µg 群 20.0%、12 µg 群 25.0%及びフォリスチム群 14.6%であった。胚移植した被験者における胎児心拍陽性妊娠率は、それぞれ 26.9、25.8、31.3 及び 19.4%であった。

**表 2.7.6.5-30 胎児心拍陽性妊娠率（FAS）**

| | | FE 999049 6 µg | | FE 999049 9 µg | | FE 999049 12 µg | | フォリスチム 150 IU |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 胎児心拍陽性妊娠率, n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| 全被験者 | 37 | 7 (18.9%) | 40 | 8 (20.0%) | 40 | 10 (25.0%) | 41 | 6 (14.6%) |
| 高 AMH 層 | 25 | 5 (20.0%) | 25 | 7 (28.0%) | 25 | 7 (28.0%) | 27 | 3 (11.1%) |
| 低 AMH 層 | 12 | 2 (16.7%) | 15 | 1 (6.7%) | 15 | 3 (20.0%) | 14 | 3 (21.4%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-20］から引用

**表 2.7.6.5-31 胚移植した被験者における胎児心拍陽性妊娠率（FAS）**

| | | FE 999049 6 µg | | FE 999049 9 µg | | FE 999049 12 µg | | フォリスチム 150 IU |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 胎児心拍陽性妊娠率, n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| 全被験者 | 26 | 7 (26.9%) | 31 | 8 (25.8%) | 32 | 10 (31.3%) | 31 | 6 (19.4%) |
| 高 AMH 層 | 18 | 5 (27.8%) | 21 | 7 (33.3%) | 20 | 7 (35.0%) | 20 | 3 (15.0%) |
| 低 AMH 層 | 8 | 2 (25.0%) | 10 | 1 (10.0%) | 12 | 3 (25.0%) | 11 | 3 (27.3%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.2.14.1.7］から引用

### 5.2.4.3　妊娠追跡調査

**継続妊娠率（追跡調査）**

全被験者における継続妊娠率を表 2.7.6.5-32 及び胚移植した被験者における継続妊娠率を表 2.7.6.5-33 に示す。

全被験者における継続妊娠率は、6 µg 群 16.2%、9 µg 群 17.5%、12 µg 群 25.0%、フォリスチム群 14.6%であった。胚移植した被験者における継続妊娠率は、それぞれ 23.1、22.6、31.3 及び 19.4%であった。

**表 2.7.6.5-32　継続妊娠率（FAS）**

| | | FE 999049 6 µg | | FE 999049 9 µg | | FE 999049 12 µg | | フォリスチム 150 IU |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 継続妊娠率, n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| 全被験者 | 37 | 6 (16.2%) | 40 | 7 (17.5%) | 40 | 10 (25.0%) | 41 | 6 (14.6%) |
| 高 AMH 層 | 25 | 4 (16.0%) | 25 | 6 (24.0%) | 25 | 7 (28.0%) | 27 | 3 (11.1%) |
| 低 AMH 層 | 12 | 2 (16.7%) | 15 | 1 (6.7%) | 15 | 3 (20.0%) | 14 | 3 (21.4%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Addendum Table 6-1］から引用

**表 2.7.6.5-33　胚移植した被験者における継続妊娠率（FAS）**

| | | FE 999049 6 µg | | FE 999049 9 µg | | FE 999049 12 µg | | フォリスチム 150 IU |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 継続妊娠率, n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| 全被験者 | 26 | 6 (23.1%) | 31 | 7 (22.6%) | 32 | 10 (31.3%) | 31 | 6 (19.4%) |
| 高 AMH 層 | 18 | 4 (22.2%) | 21 | 6 (28.6%) | 20 | 7 (35.0%) | 20 | 3 (15.0%) |
| 低 AMH 層 | 8 | 2 (25.0%) | 10 | 1 (10.0%) | 12 | 3 (25.0%) | 11 | 3 (27.3%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Addendum EOT Table 2.1.7］から引用

**出生率（追跡調査）**

全被験者における出生率を表 2.7.6.5-34 及び胚移植した被験者における出生率を表 2.7.6.5-35 に示す。

全被験者における出生率は、6 µg 群 16.2%、9 µg 群 17.5%、12 µg 群 22.5%、フォリスチム群 14.6%であった。胚移植した被験者における出生率は、それぞれ 23.1、22.6、28.1 及び 19.4%であった。各 AMH 層では、全被験者の高 AMH 層の出生率は 18.6%、低 AMH 層の出生率は 16.1%、胚移植した被験者における出生率は、それぞれ 24.1 及び 22.0%であった［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Addendum EOT Table 2.1.10、Table 2.1.16］。

**表 2.7.6.5-34　出生率（FAS）**

| | | FE 999049 6 µg | | FE 999049 9 µg | | FE 999049 12 µg | | フォリスチム 150 IU |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 出生率, n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| 全被験者 | 37 | 6 (16.2%) | 40 | 7 (17.5%) | 40 | 9 (22.5%) | 41 | 6 (14.6%) |
| 高 AMH 層 | 25 | 4 (16.0%) | 25 | 6 (24.0%) | 25 | 6 (24.0%) | 27 | 3 (11.1%) |
| 低 AMH 層 | 12 | 2 (16.7%) | 15 | 1 (6.7%) | 15 | 3 (20.0%) | 14 | 3 (21.4%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Addendum Table 6-2］から引用

**表 2.7.6.5-35 胚移植した被験者における出生率（FAS）**

| | | FE 999049 6 µg | | FE 999049 9 µg | | FE 999049 12 µg | | フォリスチム 150 IU |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 継続妊娠率, n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| 全被験者 | 26 | 6 (23.1%) | 31 | 7 (22.6%) | 32 | 9 (28.1%) | 31 | 6 (19.4%) |
| 高 AMH 層 | 18 | 4 (22.2%) | 21 | 6 (28.6%) | 20 | 6 (30.0%) | 20 | 3 (15.0%) |
| 低 AMH 層 | 8 | 2 (25.0%) | 10 | 1 (10.0%) | 12 | 3 (25.0%) | 11 | 3 (27.3%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Addendum EOT Table 2.1.16］から引用

**出生後 4 週の生存新生児率（追跡調査）**

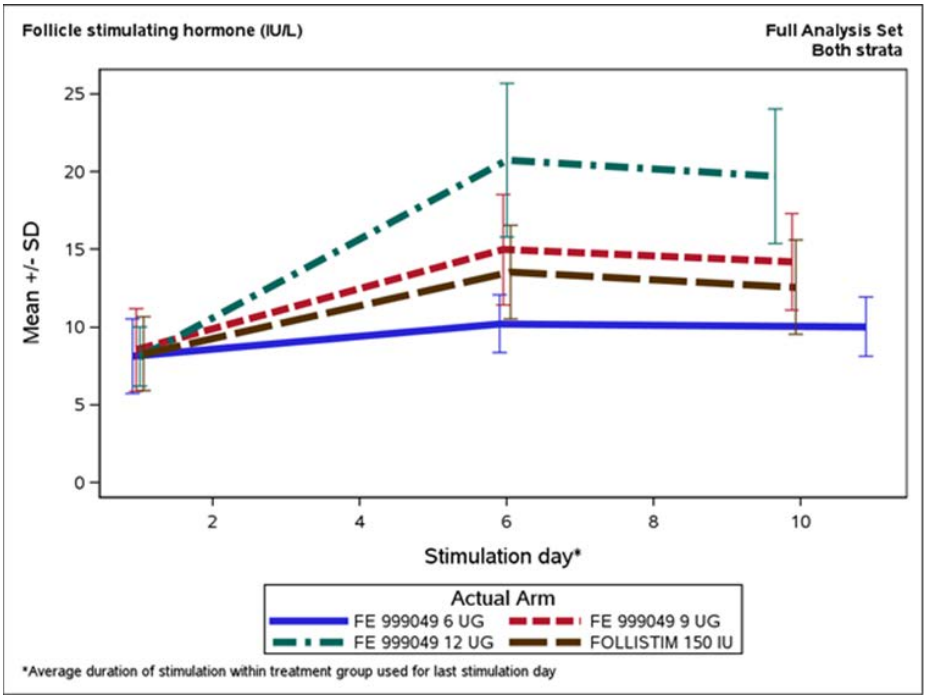
出生後 4 週に死亡した新生児はなかった。FAS における出生後 4 週の生存新生児率は、6 µg 群 16.2%、9 µg 群 17.5%、12 µg 群 22.5%、フォリスチム群 14.6%となった。

### 5.2.5　薬物動態

#### 5.2.5.1　血清中 FSH 濃度

刺激期間中の血清中 FSH 濃度を図 2.7.6.5-10 及び表 2.7.6.5-36 に示す。

本剤 6～12 µg 投与時の血清中 FSH 濃度に用量比例性が示され、血清中濃度と用量から求められた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［2.7.2 臨床薬理の概要］。




［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Figure 9-3］から引用

**図 2.7.6.5-10　刺激期間中の血清中 FSH 濃度（FAS）**

**表 2.7.6.5-36　刺激期間中の血清中 FSH 濃度（FAS）**

| | FE 999049<br>6 µg | FE 999049<br>9 µg | FE 999049<br>12 µg | フォリスチム<br>150 IU |
|---|---|---|---|---|
| 高 AMH 層 | | | | |
| 刺激 1 日目 | 7.4 (6.9;8.9) | 7.6 (6.3;8.7) | 8.0 (7.2;8.8) | 7.2 (6.7;8.1) |
| 刺激 6 日目 | 9.9 (9.4;10.7) | 13.7 (11.4;16.3) | 20.2 (16.6;22.0) | 12.8 (11.2;13.9) |
| 刺激終了時 | 10.1 (9.0;11.0) | 13.3 (11.2;15.8) | 18.6 (16.2;21.0) | 11.5 (10.1;13.5) |
| 低 AMH 層 | | | | |
| 刺激 1 日目 | 7.7 (5.9;11.0) | 8.8 (8.3;10.8) | 7.7 (6.3;10.6) | 9.8 (7.4;11.3) |
| 刺激 6 日目 | 10.5 (9.0;12.5) | 16.2 (13.8;18.3) | 20.5 (19.3;26.3) | 15.3 (11.3;19.1) |
| 刺激終了時 | 10.1 (7.9;11.0) | 14.8 (13.6;16.1) | 22.4 (18.5;24.8) | 13.5 (11.0;15.6) |

単位：IU/L
median (IQ-range)
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 9-7］から引用

## 5.2.6　安全性の結果

### 5.2.6.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

安全性解析対象集団における刺激期間を表 2.7.6.5-37 に示す。

日本人女性 159 例を無作為割付けし、治験薬（本剤、フォリスチム）を投与した 158 例を安全性解析対象集団とした。投与群別の内訳は 6 μg 群 37 例、9 μg 群 40 例、12 μg 群 40 例、フォリスチム群 41 例であった。

平均刺激期間（平均値±SD）は、6 μg 群 9.8±2.22 日（範囲：6～16 日）、9 μg 群 8.9±1.76 日（範囲：6～16 日）、12 μg 群 8.7±1.44 日（範囲：6～13 日）、フォリスチム群 8.9±1.82 日（範囲：6～14 日）であった［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 6.1］。

各群の総ゴナドトロピン量は、6 μg 群 59.0±13.31 μg、9 μg 群 79.6±15.93 μg、12 μg 群 103.4±17.33 μg、フォリスチム群 1339±273.3 IU であった。AMH 層別では、いずれの投与群も低 AMH 層の総ゴナドトロピン量は高 AMH 層と比べて多かった。

**表 2.7.6.5-37　刺激期間及び総ゴナドトロピン投与量（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049<br>6 μg<br>(N=37) | FE 999049<br>9 μg<br>(N=40) | FE 999049<br>12 μg<br>(N=40) | フォリスチム<br>150 IU<br>(N=41) |
|---|---|---|---|---|
| 投与期間（日） | | | | |
| 全被験者 | 9.8(2.22) | 8.9(1.76) | 8.7(1.44) | 8.9(1.82) |
| 高 AMH 層 | 9.3(1.99) | 8.4(1.26) | 8.4(0.99) | 8.7(1.77) |
| 低 AMH 層 | 10.9(2.35) | 9.6(2.23) | 9.1(1.92) | 9.3(1.94) |
| 投与量（μg） | | | | |
| 全被験者 | 59.0(13.31) | 79.6(15.93) | 103.4(17.33) | NA |
| 高 AMH 層 | 55.9(11.96) | 76.0(11.35) | 100.3(11.94) | NA |
| 低 AMH 層 | 65.5(14.12) | 86.1(20.80) | 108.9(23.75) | NA |
| 投与量（IU） | | | | |
| 全被験者 | NA | NA | NA | 1339(273.3) |
| 高 AMH 層 | NA | NA | NA | 1311(265.1) |
| 低 AMH 層 | NA | NA | NA | 1393(290.8) |

NA：該当なし
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 8-1、Table8-2］から引用

治療効率を表 2.7.6.5-38 に示す。

本剤 6 μg 群の刺激期間は 9 及び 12 μg 群と比べて有意に長かった（それぞれ p=0.022 及び p=0.005）。AMH 層別にみると、高 AMH 層では同様の結果が得られ（それぞれ p=0.049 及び p=0.032）、低 AMH 層では、6 μg 群の刺激期間は 12 μg 群と比べて有意に延長した（それぞれ p=0.113 及び 0.033）。また、全ての投与群で、高 AMH 層の刺激期間は低 AMH 層と比べて短かった（全て p<0.001）。

**表 2.7.6.5-38 治療効率（刺激期間の群間比較）（FAS）**

| | FE 999049 9 µg | | FE 999049 12 µg | | フォリスチム 150 IU | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 群間差(95%CI) | p 値 | 群間差 (95%CI) | p 値 | 群間差 (95%CI) | p 値 |
| 全被験者 | | | | | | |
| FE 999049 6 µg | 1.0 ( 0.1, 1.8) | 0.022 | 1.2 ( 0.4, 2.0) | 0.005 | 0.9 ( 0.1, 1.7) | 0.029 |
| FE 999049 9 µg | | | 0.2 (-0.6, 1.0) | 0.582 | -0.1 (-0.9, 0.7) | 0.898 |
| FE 999049 12 µg | | | | | -0.3 (-1.1, 0.5) | 0.495 |
| 低 AMH 層 | | | | | | |
| FE 999049 6 µg | 1.3 (-0.3, 3.0) | 0.113 | 1.8 ( 0.1, 3.4) | 0.033 | 1.6 (-0.0, 3.3) | 0.055 |
| FE 999049 9 µg | | | 0.5 (-1.1, 2.0) | 0.547 | 0.3 (-1.3, 1.9) | 0.690 |
| FE 999049 12 µg | | | | | -0.2 (-1.7, 1.4) | 0.847 |
| 高 AMH 層 | | | | | | |
| FE 999049 6 µg | 0.9 ( 0.0, 1.8) | 0.049 | 1.0 ( 0.1, 1.8) | 0.032 | 0.6 (-0.3, 1.4) | 0.184 |
| FE 999049 9 µg | | | 0.1 (-0.8, 1.0) | 0.857 | -0.3 (-1.2, 0.6) | 0.489 |
| FE 999049 12 µg | | | | | -0.4 (-1.2, 0.5) | 0.381 |

N：被験者数
%：被験者の割合
LS-means（行-列）の差と対応する 95%CI、多重性に対して未調整
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 7.2.3.2.1］から引用

刺激 6 日目からの GnRH アンタゴニスト投与

安全性解析対象集団 158 例全例が GnRH アンタゴニスト 0.25 mg/日を投与され、平均投与期間は 6 µg 群 4.8±2.2 日、9 µg 群 3.8±1.8 日、12 µg 群 3.6±1.4 日、フォリスチム群 3.9±1.7 日であった［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 6.5］。

hCG 5000 IU 又は GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起

安全性解析対象集団 158 例のうち、誘起基準を満たさなかった 9 例（6 µg 群 6 例、9 µg 群 2 例、フォリスチム群 1 例）を除く 149 例が、hCG 5000 IU 又は GnRH アゴニスト単回投与による卵胞最終成熟の誘起を受けた。卵巣反応過剰により GnRH アゴニストによる誘起を受けた被験者はフォリスチム群の 1 例であった。

プロゲステロンによる黄体期管理

採卵を実施した 149 例のうち、142 例が黄体期管理のためプロゲステロン腟錠（FE 999913 300 mg/日、1 日 3 回）を投与された。黄体期管理のプロゲステロン投与期間及び投与量を表 2.7.6.5-39 に示す。

プロゲステロン投与期間及び総プロゲステロン量について投与群間に差は見られなかった。

**表 2.7.6.5-39 黄体期管理（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) |
|---|---|---|---|---|---|
| プロゲステロン投与期間(日) | | | | | |
| βhCG 陰性 | n | 21 | 28 | 25 | 30 |
| | Mean (SD) | 17.0 (7.47) | 15.6 (7.25) | 15.4 (8.46) | 15.7 (7.50) |
| βhCG 陽性 | n | 10 | 10 | 14 | 9 |
| | Mean (SD) | 39.4 (6.57) | 38.4 (8.86) | 41.9 (4.52) | 38.6 (7.28) |
| プロゲステロン総投与量(mg) | | | | | |
| βhCG 陰性 | n | 21 | 28 | 25 | 30 |
| | Mean (SD) | 4933 (2232.6) | 4554 (2181.1) | 4500 (2522.1) | 4570 (2239.0) |
| βhCG 陽性 | n | 10 | 10 | 14 | 9 |
| | Mean (SD) | 11640 (1995.1) | 11330 (2663.8) | 12393 (1359.0) | 11411 (2190.0) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table8-3］から引用

### 5.2.6.2　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.5-40 に示す。

有害事象の発現割合は本剤 6 µg 群 62.2%（23/37 例）、9 µg 群 60.0%（24/40 例）、12 µg 群 67.5%（27/40 例）、フォリスチム群 58.5%（24/41 例）であった。有害事象の発現割合に投与群間の差は認められなかった。

副作用の発現割合は、それぞれ 16.2%（6/37 例）、15.0%（6/40 例）、35.0%（14/40 例）、34.1%（14/41 例）であった。12 µg 群及びフォリスチム群の副作用発現割合は 6 及び 9 µg 群と比べて高かった。

試験期間中に死亡は認められなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、9 µg 群 2.5%（1/40 例）、フォリスチム群 4.9%（2/41 例）であった。重篤な有害事象として子宮頚部出血（9 µg 群）、腹膜炎（フォリスチム群）、異所性妊娠（フォリスチム群）が各 1 例に発現した。

中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 10.8%（4/37 例）、5.0%（2/40 例）、15.0%（6/40 例）、12.2%（5/41 例）であった。中止に至った有害事象として卵巣過剰刺激症候群が 14 例（6 µg 群 4 例、9 µg 群 2 例、12 µg 群 3 例、フォリスチム群 5 例）、プロゲステロン増加が 3 例（12 µg 群）に発現した。

**表 2.7.6.5-40　有害事象の概要（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 | | |

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：有害事象を発現した被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 10-1］から引用

### 5.2.6.3　有害事象

有害事象を表 2.7.6.5-41 に示す。

有害事象の発現割合に投与群間で差は認められなかった。

主な有害事象の器官別大分類（SOC）は「生殖系および乳房障害」であり、6 µg 群 27.0%（10/37 例）、9 µg 群 20.0%（8/40 例）、12 µg 群 27.5%（11/40 例）、フォリスチム群 26.8%（11/41 例）であった。

基本語（PT）別では、本剤群の主な有害事象は注射部位紅斑であり、その発現割合は、6 µg 群 18.9%（7/37 例）、9 µg 群 22.5%（9/40 例）、12 µg 群 20.0%（8/40 例）、フォリスチム群 9.8%（4/41 例）であった。注射部位に関連する有害事象として報告された注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感は、全て GnRH アンタゴニスト投与に起因した事象であった。

フォリスチム群の主な有害事象は卵巣過剰刺激症候群であり、その発現割合は 22.0%（9/41 例）、本剤群の卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、6 µg 群 13.5%（5/37 例）、9 µg 群 7.5%（3/40 例）、12 µg 群 17.5%（7/40 例）であった。

治験薬又は非治験薬の誤用量投与が 9 µg 群 10.0%（4/40 例）、12 µg 群 10.0%（4/40 例）に認められ、そのうち、治験薬の誤用量投与が認められた 9 µg 群 1 例及び 12 µg 群 1 例については、重大な治験実施計画書逸脱と判断した。

プロゲステロン増加が 12 µg 群の 7.5%（3/41 例）に認められた。これら 3 例のプロゲステロン値は、5.45、7.92 及び 18.28 nmol/L（中央検査機関）であり、治験担当医師の判断により、当該被験者の新鮮胚移植周期での胚盤胞移植は実施されなかった。

発現した有害事象の重症度はほとんどが軽度であり、9 及び 12 µg 群では、重症度が中等度又は重度であった事象は認められなかった。6 µg 群では、中等度の有害事象の発現割合は 5.4%（2/37 例）であり、卵巣過剰刺激症候群及び月経過多が各 1 例に認められた。重度の有害事象の発現割合は 2.7%（1/37 例）であり、異所性妊娠が 1 例に認められた。フォリスチム群では、中等度の有害事象の発現割合は 9.8%（4/37 例）であり、その内訳は、卵巣過剰刺激症候群が 3 例、異所性妊娠が 1 例に認められた。重度の有害事象の発現割合は 2.4%（1/41 例）であり、腹膜炎が 1 例に認められた［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 10-3、Table 10-4、Table 10-5］。

**表 2.7.6.5-41 有害事象（安全性解析対象集団）**

| MedDRA SOC / PT | FE 999049 6 µg (N=37) n | (%) | E | FE 999049 9 µg (N=40) n | (%) | E | FE 999049 12 µg (N=40) n | (%) | E | フォリスチム 150 IU (N=41) n | (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 23 | 62.2% | 35 | 24 | 60.0% | 44 | 27 | 67.5% | 57 | 24 | 58.5% | 43 |
| 内分泌障害 | 1 | 2.7% | 1 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | |
| 無排卵性周期 | 1 | 2.7% | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 甲状腺機能低下症 | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | |
| 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 |
| 腹部不快感 | 1 | 2.7% | 1 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | |
| 下腹部痛 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 便秘 | 1 | 2.7% | 1 | 1 | 2.5% | 1 | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | |
| 硬便 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 消化管運動過剰 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 悪心 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.4% | 1 |
| 嘔吐 | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 1 | 2.4% | 1 |
| 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 | | |
| 適用部位そう痒感 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | | 1 | 2.4% | 1 |
| 注射部位腫脹 | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 1 | 2.4% | 1 |
| 発熱 | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | |
| 口渇 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 肝胆道系障害 | 1 | 2.7% | 1 | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.4% | 1 |
| 肝機能異常 | 1 | 2.7% | 1 | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.4% | 1 |
| 免疫系障害 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.4% | 1 |
| 節足動物刺傷アレルギー | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.4% | 1 |
| | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 1 | 2.5% | 1 | 2 | 4.9% | 2 |
| 腹膜炎 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.4% | 1 |
| 気道感染 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 1 | 2.5% | 1 | 1 | 2.4% | 1 |
| 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 | | |
| 代謝および栄養障害 | 1 | 2.7% | 1 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | |
| 食欲減退 | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | |

| 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 |
| 高血糖 | 1 | 2.7% | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 神経系障害 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 2 | 5.0% | 2 | 3 | 7.3% | 3 |
| 頭痛 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 1 | 2.5% | 1 | 2 | 4.9% | 2 |
| 浮動性めまい | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 1 | 2.4% | 1 |
| 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 |
| 異所性妊娠 | 1 | 2.7% | 1 | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.4% | 1 |
| 妊娠時出血 | 1 | 2.7% | 1 | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 妊娠嘔吐 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 腎および尿路障害 | 0 | | | 2 | 5.0% | 2 | 0 | | | 1 | 2.4% | 1 |
| 膀胱炎様症状 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.4% | 1 |
| 血尿 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 頻尿 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 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 |
| 乳房痛 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 子宮頚部出血 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 月経困難症 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 性器発疹 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.4% | 1 |
| 月経過多 | 1 | 2.7% | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 卵巣嚢胞 | 1 | 2.7% | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 骨盤不快感 | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | |
| 骨盤痛 | 1 | 2.7% | 1 | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.4% | 1 |
| 陰部そう痒症 | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | |
| 咳嗽 | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 | 5.4% | 2 | 2 | 5.0% | 2 | 0 | | | 0 | | |
| 薬疹 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 湿疹 | 1 | 2.7% | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 紅斑 | 1 | 2.7% | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| そう痒症 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 血管障害 | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | |
| 血栓症 | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | |

MedDRA/J Ver 22.1
N：被験者数
n：有害事象を発現した被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 10-2］から引用

### 5.2.6.4　副作用

副作用を表 2.7.6.5-42 に示す。

副作用の発現割合は、6 及び 9 μg 群と比べて 12 μg 群及びフォリスチム群で高かった。

主な副作用の SOC は、「生殖系および乳房障害」であり、6 μg 群 16.2%（6/37 例）、9 μg 群 15.0%（6/40 例）、12 μg 群 27.5%（11/40 例）及びフォリスチム群 24.4%（10/41 例）であった。

PT 別では、全ての投与群の主な副作用は卵巣過剰刺激症候群であり、その発現割合は 6 μg 群 10.8%（4/37 例）、9 μg 群 7.5%（3/40 例）、12 μg 群 17.5%（7/40 例）、フォリスチム群 22.0%（9/41 例）であった。次いで、卵巣腫大がそれぞれ 5.4%（2/37 例）、7.5%（3/40 例）、7.5%（3/40 例）及び 2.4%（1/40 例）であった。

その他に 2 例以上に認められた副作用は、12 μg 群ではプロゲステロン増加 7.5%（3/40 例）、腹水 5.0%（2/40 例）、フォリスチム群では腹水 9.8%（4/41 例）であった。

全ての副作用は、試験終了時までに消失した。

**表 2.7.6.5-42　副作用（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 | | |

MedDRA/J Ver 22.1
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：副作用を発現した被験者数
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 10-6］から引用

### 5.2.6.5　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

**死亡**

本試験で、死亡は認められなかった。

**その他の重篤な有害事象**

重篤な有害事象を表 2.7.6.5-43、重篤な有害事象の要約を表 2.7.6.5-44 に示す。

重篤な有害事象は、6 及び 12 μg 群では認められず、9 μg 群 2.5%（1/40 例）、フォリスチム群 4.9%（2/41 例）に発現した。

9 μg 群では子宮頚部出血が 1 例に認められ、当該被験者は本事象により妊娠 6 週で入院に至ったが、3 日後に回復し退院した。治験薬との因果関係は否定された。

フォリスチム群では異所性妊娠及び腹膜炎が各 1 例に認められた。異所性妊娠（右卵管妊娠）が認められた 1 例は、右卵管妊娠のため入院し緊急腹腔鏡手術を受け、翌日、回復し退院した。治験薬との因果関係は否定された。

腹膜炎が認められた 1 例は、胚盤胞移植翌日に骨盤腹膜炎のため入院し、腹腔鏡手術及び腹膜洗浄を受け、7 日間の入院後、回復し退院した。治験薬との因果関係は否定された。

**表 2.7.6.5-43　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）**

| MedDRA SOC / PT | FE 999049 6 μg (N=37) n | (%) | E | FE 999049 9 μg (N=40) n | (%) | E | FE 999049 12 μg (N=40) n | (%) | E | フォリスチム 150 IU (N=41) n | (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 重篤な有害事象 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | | 2 | 4.9% | 2 |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.4% | 1 |
| 腹膜炎 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.4% | 1 |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.4% | 1 |
| 異所性妊娠 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | 2.4% | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 子宮頚部出血 | 0 | | | 1 | 2.5% | 1 | 0 | | | 0 | | |

MedDRA/J Ver 22.1
N：被験者数
n：重篤な有害事象を発現した被験者数
%：重篤な有害事象を発現した被験者の割合
E：重篤な有害事象件数
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 8.1.15］から引用

**表 2.7.6.5-44　重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団）**

| 被験者番号 | 治験薬 | 年齢 | 体重 | BMI | 重篤な有害事象 (MedDRA PT) | 持続期間 (日) | 重症度 | 治験薬 | 因果関係 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 9 μg | 3[redacted] | 4[redacted] | 18.4 | 子宮頚部出血 | 2.7 | 軽度 | 変更なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | FE 999049 | 3[redacted] | 4[redacted].7 | 20.0 | 異所性妊娠 | 31.0 | 中等度 | 変更なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | FE 999049 | 3[redacted] | 6[redacted].1 | 23.0 | 腹膜炎 | 8.0 | 重度 | 変更なし | 否定できる | 回復 |

MedDRA/J Ver 22.1

［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Listing 8.7］から引用

### 5.2.6.6　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.5-45 に示す。

中止に至った有害事象の発現割合は、6 µg 群 10.8%（4/37 例）、9 µg 群 5.0%（2/40 例）、12 µg 群 15.0%（6/40 例）及びフォリスチム群 12.2%（5/41 例）であった。

中止に至った有害事象として、卵巣過剰刺激症候群が 14 例（6 µg 群 4 例、9 µg 群 2 例、12 µg 群 3 例及びフォリスチム群 5 例）、プロゲステロン増加が 3 例（12 µg 群）に発現した。卵巣過剰刺激症候群については「注目すべき有害事象」で詳述した。

プロゲステロン増加は 12 µg 群の 3 例に認められ、3 例のプロゲステロン値は、5.45、7.92 及び 18.28 nmol/L（中央検査機関）であり、治験担当医師の判断により、当該被験者の新鮮胚移植周期での胚盤胞移植は実施されなかった。治験薬との因果関係は否定されなかった。

**表 2.7.6.5-45　中止に至った有害事象（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 |
| 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 |
| 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 | | |
| 生殖系および乳房障害 | 4 | 10.8% | 4 | 2 | 5.0% | 2 | 3 | 7.5% | 3 | 5 | 12.2% | 5 |
| 卵巣過剰刺激症候群 | 4 | 10.8% | 4 | 2 | 5.0% | 2 | 3 | 7.5% | 3 | 5 | 12.2% | 5 |

MedDRA/J Ver 22.1
N：被験者数
n：中止に至った有害事象を発現した被験者数
%：中止に至った有害事象を発現した被験者の割合
E：中止に至った有害事象件数
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 8.1.16］から引用

### 5.2.6.7　注目すべき有害事象

卵巣過剰刺激症候群、妊娠損失を注目すべき有害事象として評価した。

**卵巣過剰刺激症候群**

- **早期発症型卵巣過剰刺激症候群（卵胞最終成熟の誘起から 9 日以内に発現）**

早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現状況を表 2.7.6.5-46 及び表 2.7.6.5-47 に示す。

早期発症型卵巣過剰刺激症候群は、23 例に認められ、中等度卵巣過剰刺激症候群（グレード 3）が 19 例に認められた。

AMH 層別では、高 AMH 層の中等度卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、6 µg 群 12.0%（3/25 例）、9 µg 群 8.0%（2/25 例）、12 µg 群 16.0%（4/25 例）及びフォリスチム群 25.9%（7/27 例）、低 AMH 層ではそれぞれ 0%（0/12 例）、6.7%（1/15 例）、6.7%（1/15 例）及び 7.1%（1/14 例）であった。

重度卵巣過剰刺激症候群は認められなかった。

**表 2.7.6.5-46　早期発症型卵巣過剰刺激症候群（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 | (%) |
| 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
%：発現した被験者の割合
E：発現件数
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 10-7］から引用

**表 2.7.6.5-47　AMH 層別早期発症型卵巣過剰刺激症候群（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 | (%) |
| 高 AMH 層 | (N=25) | | (N=25) | | (N=25) | | (N=27) | |
| 軽度 卵巣過剰刺激症候群 | | | | | | | | |
| グレード 1 | 1 | 4.0% | 0 | | 0 | | 0 | |
| グレード 2 | 0 | | 0 | | 1 | 4.0% | 1 | 3.7% |
| 中等度 卵巣過剰刺激症候群 | | | | | | | | |
| グレード 3 | 3 | 12.0% | 2 | 8.0% | 4 | 16.0% | 7 | 25.9% |
| 低 AMH 層 | (N=12) | | (N=15) | | (N=15) | | (N=14) | |
| 軽度 卵巣過剰刺激症候群 | | | | | | | | |
| グレード 1 | 0 | | 0 | | 1 | 6.7% | 0 | |
| 中等度 卵巣過剰刺激症候群 | | | | | | | | |
| グレード 3 | 0 | | 1 | 6.7% | 1 | 6.7% | 1 | 7.1% |

N：被験者数
n：発現した被験者数
%：発現した被験者の割合
E：発現件数
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 10-8、Table 10-9］から引用

- **晩期発症型卵巣過剰刺激症候群（卵胞最終成熟の誘起から 9 日を過ぎて発現）**

晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現状況を表 2.7.6.5-46 に示す。

中等度の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群（グレード 3）が、6 µg 群の 1 例に認められた。当該被験者の採卵数は 6 個であり、胎児心拍陽性妊娠に至った。重度卵巣過剰刺激症候群は認められなかった。

**表 2.7.6.5-48 晩期発症型卵巣過剰刺激症候群（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
%：発現した被験者の割合
E：発現件数
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 10-10］から引用

- **卵巣反応過剰**

卵巣反応過剰の発現状況を表 2.7.6.5-49 及び表 2.7.6.5-50 に示す。

卵巣反応過剰の徴候が見られた被験者は 45 例であった。投与群別の発現割合は、6 µg 群 16.2%（6/37 例）、9 µg 群 20.0%（8/40 例）、12 µg 群 40.0%（16/40 例）及びフォリスチム群 36.6%（15/41 例）であった。

卵巣反応過剰の徴候が見られた被験者は、低 AMH 層の 9 µg 群 1 例、12 µg 群 3 例及びフォリスチム群 3 例の計 7 例を除き、高 AMH 層の被験者であった。

卵巣反応過剰により周期中止に至った被験者はなかった。GnRH アゴニストにより卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者はフォリスチム群（高 AMH 層）の 1 例のみであった。

また、採卵数が 15～19 個であった被験者は 21 例であり、そのうち 18 例が高 AMH 層であった。投与群別の被験者の割合は、それぞれ 5.4%（2/37 例）、10.0%（4/40 例）、22.5%（9/40 例）及び 14.6%（6/41 例）であった。

採卵数が 20 個以上であった被験者は 6 例であり、6 例ともに高 AMH 層であった。投与群別の被験者の割合は、それぞれ 0%（0/37 例）、5.0%（2/40 例）、5.0%（2/40 例）及び 4.9%（2/41 例）であった。

**表 2.7.6.5-49　卵巣反応過剰の徴候（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 | (%) |
| 卵巣過剰反応が見られた被験者 | 6 | 16.2% | 8 | 20.0% | 16 | 40.0% | 15 | 36.6% |
| 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% |
| GnRH アゴニストによる誘起 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 2.4% |
| 卵巣反応過剰による周期中止 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 採卵数 15 – 19 個 | 2 | 5.4% | 4 | 10.0% | 9 | 22.5% | 6 | 14.6% |
| 採卵数 20 個以上 | 0 | | 2 | 5.0% | 2 | 5.0% | 2 | 4.9% |

N：被験者数
n：発現した被験者数
%：発現した被験者の割合
E：発現件数
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 10-11］から引用

**表 2.7.6.5-50　AMH 層別卵巣反応過剰の徴候（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 | (%) |
| 高 AMH 層 | 25 | | 25 | | 25 | | 27 | |
| 卵巣過剰反応が見られた被験者 | 6 | 24.0% | 7 | 28.0% | 13 | 52.0% | 12 | 44.4% |
| 軽度卵巣過剰刺激症候群 | | | | | | | | |
| グレード 1 | 1 | 4.0% | 0 | | 0 | | 0 | |
| グレード 2 | 0 | | 0 | | 1 | 4.0% | 1 | 3.7% |
| 中等度卵巣過剰刺激症候群 | | | | | | | | |
| グレード 3 | 3 | 12.0% | 2 | 8.0% | 4 | 16.0% | 7 | 25.9% |
| GnRH アゴニストによる誘起 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 3.7% |
| 卵巣反応過剰による周期中止 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 採卵数 15 – 19 個 | 2 | 8.0% | 4 | 16.0% | 8 | 32.0% | 4 | 14.8% |
| 採卵数 20 個以上 | 0 | | 2 | 8.0% | 2 | 8.0% | 2 | 7.4% |
| 低 AMH 層 | 12 | | 15 | | 15 | | 14 | |
| 卵巣過剰反応が見られた被験者 | 0 | | 1 | 6.7% | 3 | 20.0% | 3 | 21.4% |
| 軽度卵巣過剰刺激症候群 | | | | | | | | |
| グレード 1 | 0 | | 0 | | 1 | 6.7% | 0 | |
| 中等度卵巣過剰刺激症候群 | | | | | | | | |
| グレード 3 | 0 | | 1 | 6.7% | 1 | 6.7% | 1 | 7.1% |
| GnRH アゴニストによる誘起 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 卵巣反応過剰による周期中止 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 採卵数 15 – 19 個 | 0 | | 0 | | 1 | 6.7% | 2 | 14.3 % |
| 採卵数 20 個以上 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

N：被験者数
n：発現した被験者数
%：発現した被験者の割合
E：発現件数
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 10-12、Table 10-13］から引用

**妊娠損失**

- **早期妊娠損失**

早期妊娠損失の発現状況を表 2.7.6.5-51 及び表 2.7.6.5-52 に示す。

βhCG 陽性であった 43 例において、生化学的妊娠が 6 µg 群 10.0%（1/10 例）、9 µg 群 20.0%（2/10 例）、12 µg 群 7.1%（1/14 例）及びフォリスチム群 11.1%（1/9 例）、自然流産がそれぞれ 10.0%（1/10 例）、0%（0/10 例）、21.4%（3/14 例）及び 11.1%（1/9 例）、異所性妊娠がそれぞれ 10.0%（1/10 例）、0%（0/10 例）、0%（0/14 例）及び 11.1%（1/9 例）に認められ、そのうちフォリスチム群の 1 例に認められた異所性妊娠は重篤な有害事象として報告された。

βhCG 陽性であった 43 例のうち、臨床妊娠が確認できた被験者は 38 例であり、妊娠損失の発現割合は 6 µg 群 10.0%（1/10 例）、9 µg 群 20.0%（2/10 例）、12 µg 群 7.1%（1/14 例）及びフォリスチム群 11.1%（1/9 例）であった。

βhCG 陽性であった 43 例のうち、胎児心拍陽性妊娠が確認できた被験者は 31 例であり、妊娠損失の発現割合はそれぞれ 30.0%（3/10 例）、20.0%（2/10 例）、28.6%（4/14 例）及び 33.3%（3/9 例）であった。

胎児心拍陽性妊娠が確認できた 31 例のうち、継続妊娠が確認できた被験者は 29 例であり、妊娠損失の発現割合はそれぞれ 14.3%（1/7 例）、12.5%（1/8 例）、0%（0/10 例）及び 0%（0/6 例）であった。

**表 2.7.6.5-51　早期妊娠損失（安全性解析対象集団：βhCG 陽性の被験者）**

| | FE 999049<br>6 µg<br>(N=10) | FE 999049<br>9 µg<br>(N=10) | FE 999049<br>12 µg<br>(N=14) | フォリスチム<br>150 IU<br>(N=9) |
|---|---|---|---|---|
| 生化学的妊娠, n (%) | 1 (10.0%) | 2 (20.0%) | 1 (7.1%) | 1 (11.1%) |
| 自然流産, n (%) | 1 (10.0%) | 0 | 3 (21.4%) | 1 (11.1%) |
| 人工流産, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 異所性妊娠, n (%) | 1 (10.0%) | 0 | 0 | 1 (11.1%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 10-14］から引用

**表 2.7.6.5-52　早期妊娠損失-妊娠追跡調査（安全性解析対象集団：βhCG 陽性の被験者）**

| | FE 999049<br>6 µg<br>(N=10) | FE 999049<br>9 µg<br>(N=10) | FE 999049<br>12 µg<br>(N=14) | フォリスチム<br>150 IU<br>(N=9) |
|---|---|---|---|---|
| βhCG 検査から臨床妊娠, n (%) | | | | |
| 損失 | 1 (10.0%) | 2 (20.0%) | 1 (7.1%) | 1 (11.1%) |
| 損失なし | 9 (90.0%) | 8 (80.0%) | 13 (92.9%) | 8 (88.9%) |
| 計 | 10 (100.0%) | 10 (100.0%) | 14 (100.0%) | 9 (100.0%) |
| βhCG 検査から胎児心拍陽性妊娠,n (%) | | | | |
| 損失 | 3 (30.0%) | 2 (20.0%) | 4 (28.6%) | 3 (33.3%) |
| 損失なし | 7 (70.0%) | 8 (80.0%) | 10 (71.4%) | 6 (66.7%) |
| 計 | 10 (100.0%) | 10 (100.0%) | 14 (100.0%) | 9 (100.0%) |
| 胎児心拍陽性妊娠から継続妊娠, n (%) | | | | |
| 損失 | 1 (14.3%) | 1 (12.5%) | 0 | 0 |
| 損失なし | 6 (85.7%) | 7 (87.5%) | 10 (100.0%) | 6 (100.0%) |
| 計 | 7 (100.0%) | 8 (100.0%) | 10 (100.0%) | 6 (100.0%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Addendum Table 7-1］から引用

**後期妊娠損失（妊娠追跡調査項目）**

後期妊娠損失の発現状況を表 2.7.6.5-53 に示す。

継続妊娠が確認できた 29 例のうち、12 µg 群 10.1%（1/10 例）に後期妊娠損失が認められた。当該被験者は先天異常のため選択的妊娠中絶を実施した。

**表 2.7.6.5-53　後期妊娠損失-妊娠追跡調査（安全性解析対象集団：継続妊娠に至った被験者）**

| | FE 999049<br>6 µg<br>(N=6) | FE 999049<br>9 µg<br>(N=7) | FE 999049<br>12 µg<br>(N=10) | フォリスチム<br>150 IU<br>(N=6) |
|---|---|---|---|---|
| 継続妊娠から出生, n (%) | | | | |
| 損失 | 0 | 0 | 1 (10.0%) | 0 |
| 損失なし | 6 (100.0%) | 7 (100.0%) | 9 (90.0%) | 6 (100.0%) |
| 計 | 6 (100.0%) | 7 (100.0%) | 10 (100.0%) | 6 (100.0%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Addendum Table 7-2］から引用

### 5.2.6.8　臨床検査

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

### 5.2.6.9　バイタルサイン

全ての投与群で、刺激終了時又は試験終了時のバイタルサインのベースラインからの平均変化量に臨床的に問題となる変化はなかった。有害事象として報告された異常変動は認められなかった。

### 5.2.6.10　注射部位反応

注射部位反応の発現状況（被験者数及び件数）を表 2.7.6.5-54 及び表 2.7.6.5-55 に示す。

治験薬投与後（全評価時期）の注射部位反応が認められた被験者の割合は、6 µg 群 45.9%（17/37 例）、9 µg 群 45.0%（18/40 例）、12 µg 群 50.0%（20/40 例）及びフォリスチム群 61.0%（25/41 例）であった。内出血が最も多く、それぞれ 29.7%（11/37 例）、32.5%（13/40 例）、37.5%（15/40 例）及び 26.9%（11/41 例）に認められた。発現した注射部位反応はほとんどが軽度であり、重度の事象は認められなかった。本剤の投与群間で注射部位反応の発現割合に差は見られず、発現状況はフォリスチム群と類似していた。

評価件数でみると、注射部位反応の発現件数の割合は極めて低く、本剤群全体では、中等度の注射部位反応の発現件数の割合は 0.04%未満であった。

時間別では、本剤群全体でよく見られた注射部位反応は、投与直後では発赤（12.8%）及び疼痛（10.2%）、投与後 30 分では発赤（15.4%）、内出血（9.4%）、疼痛（7.7%）、投与後 24 時間では内出血（37.6%）であった。

なお、試験期間中に注射部位に関連する有害事象として報告された注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感は、全て GnRH アンタゴニスト投与に起因した事象であった。

**表 2.7.6.5-54 注射部位反応（安全性解析対象集団）**

| | | FE999049 6 µg (N=37) | | FE999049 9 µg (N=40) | | FE999049 12 µg (N=40) | | フォリスチム 150IU (N=41) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 全事象 | | | | | | | | | |
| | なし | 20 | 54.1% | 22 | 55.0% | 20 | 50.0% | 16 | 39.0% |
| | 軽度 | 16 | 43.2% | 15 | 37.5% | 17 | 42.5% | 21 | 51.2% |
| | 中等度 | 1 | 2.7% | 3 | 7.5% | 3 | 7.5% | 4 | 9.8% |
| | 重度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 発赤 | | | | | | | | | |
| | なし | 31 | 83.8% | 31 | 77.5% | 33 | 82.5% | 30 | 73.2% |
| | 軽度 | 6 | 16.2% | 8 | 20.0% | 6 | 15.0% | 11 | 26.8% |
| | 中等度 | 0 | | 1 | 2.5% | 1 | 2.5% | 0 | |
| | 重度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| そう痒 | | | | | | | | | |
| | なし | 34 | 91.9% | 39 | 97.5% | 40 | 100.0% | 39 | 95.1% |
| | 軽度 | 3 | 8.1% | 1 | 2.5% | 0 | | 2 | 4.9% |
| | 中等度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 重度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 疼痛 | | | | | | | | | |
| | なし | 34 | 91.9% | 34 | 85.0% | 30 | 75.0% | 20 | 48.8% |
| | 軽度 | 3 | 8.1% | 6 | 15.0% | 9 | 22.5% | 19 | 46.3% |
| | 中等度 | 0 | | 0 | | 1 | 2.5% | 2 | 4.9% |
| | 重度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腫脹 | | | | | | | | | |
| | なし | 36 | 97.3% | 36 | 90.0% | 40 | 100.0% | 37 | 90.2% |
| | 軽度 | 1 | 2.7% | 4 | 10.0% | | | 4 | 9.8% |
| | 中等度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 重度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 内出血 | | | | | | | | | |
| | なし | 26 | 70.3% | 27 | 67.5% | 25 | 62.5% | 30 | 73.2% |
| | 軽度 | 10 | 27.0% | 11 | 27.5% | 14 | 35.0% | 9 | 22.0% |
| | 中等度 | 1 | 2.7% | 2 | 5.0% | 1 | 2.5% | 2 | 4.9% |
| | 重度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

N：被験者数
n：発現した被験者数
%：発現した被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 8.6.2］から引用

**表 2.7.6.5-55 注射部位反応の発現件数（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) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | E | (%) | E | (%) | E | (%) | E | (%) |
| 発赤 | | | | | | | | | |
| | なし | 1077 | 98.6% | 1018 | 95.6% | 1018 | 98.1% | 1071 | 97.5% |
| | 軽度 | 15 | 1.4% | 46 | 4.3% | 19 | 1.8% | 27 | 2.5% |
| | 中等度 | 0 | | 1 | <0.1% | 1 | <0.1% | 0 | |
| | 重度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| そう痒 | | | | | | | | | |
| | なし | 1089 | 99.7% | 1064 | 99.9% | 1038 | 100.0% | 1095 | 99.7% |
| | 軽度 | 3 | 0.3% | 1 | <0.1% | 0 | | 3 | 0.3% |
| | 中等度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 重度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 疼痛 | | | | | | | | | |
| | なし | 1089 | 99.7% | 1055 | 99.1% | 1012 | 97.5% | 985 | 89.7% |
| | 軽度 | 3 | 0.3% | 10 | 0.9% | 25 | 2.4% | 106 | 9.7% |
| | 中等度 | 0 | | 0 | | 1 | <0.1% | 7 | 0.6% |
| | 重度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腫脹 | | | | | | | | | |
| | なし | 1091 | 99.9% | 1060 | 99.5% | 1038 | 100.0% | 1094 | 99.6% |
| | 軽度 | 1 | <0.1% | 5 | 0.5% | | | 4 | 0.4% |
| | 中等度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 重度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 内出血 | | | | | | | | | |
| | なし | 1075 | 98.4% | 1040 | 97.7% | 1008 | 97.1% | 1080 | 98.4% |
| | 軽度 | 16 | 1.5% | 23 | 2.2% | 29 | 2.8% | 15 | 1.4% |
| | 中等度 | 1 | <0.1% | 2 | 0.2% | 1 | <0.1% | 3 | 0.3% |
| | 重度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

N：被験者数
E：発現件数
%：発現した件数の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 EOT Table 8.6.3］から引用

## 5.2.6.11　抗 FSH 抗体

抗 FSH 抗体の発現状況を表 2.7.6.5-56 に示す。

治験薬投与により抗 FSH 抗体を発現した被験者が 12 µg 群 2.4%（1/40 例）に認められた。

当該被験者は、投与前及び投与後 8～10 日では抗 FSH 抗体は陰性であったが、投与後 21～28 日に陽性（抗体価は定量限界未満（<0.30））となった。その後 2 回の追跡調査で陰性であり、中和抗体も認められなかった。当該被験者の採卵数は 18 個であり、臨床妊娠に至った。

本剤を投与された 117 例における抗 FSH 抗体の発現割合は 0.85%（1/117 例）であり、既存のゴナドトロピン製剤の抗 FSH 抗体の発現割合 1.3%を下回った。

**表 2.7.6.5-56　抗 FSH 抗体（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) |
|---|---|---|---|---|
| 既存の抗 FSH 抗体 | 2 (5.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 治験薬投与により発現した抗 FSH 抗体 | 0 | 0 | 1 (2.4%) | 0 |
| 治験薬投与により発現した抗 FSH 中和抗体 | 0 | 0 | 0 | 0 |

N：被験者数、%：被験者の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Table 10-16］から引用

### 5.2.6.12　新生児の健康状態（妊娠追跡調査）

新生児の健康状態を表 2.7.6.5-57 に示す。

本試験で出生した児は、6 µg 群 6 例、9 µg 群 7 例、12 µg 群 9 例、フォリスチム群 6 例の 28 例であった。

平均在胎期間（平均値±SD）は 273.6±7.7 日、新生児の平均体重（平均値±SD）は 2964±333.2 g であり、健康状態は投与群間で同様であった。満期で出生した児は 92.9%（26/28 例）、妊娠 32～36 週で出生した児は 7.1%（2/28 例）であり、妊娠 32 週未満の早期産児は認められなかった［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Addendum EOT Table 2.2.1］。

**表 2.7.6.5-57 新生児の健康状態**

| | FE 999049 6 µg (N=6) | FE 999049 9 µg (N=7) | FE 999049 12 µg (N=9) | フォリスチム 150 IU (N=6) |
|---|---|---|---|---|
| 在胎期間 (日) | | | | |
| n | 6 | 7 | 9 | 6 |
| Mean (SD) | 272.5 (6.47) | 272.4 (6.95) | 273.8 (10.71) | 276.0 (5.06) |
| Median [IQ-range] | 272.5 [269.0;276.0] | 276.0 [270.0;277.0] | 276.0 [268.0;279.0] | 276.0 [274.0;279.0] |
| Min;max | 263;282 | 258;277 | 255;290 | 268;283 |
| 在胎期間区分, n (%) | | | | |
| 32-36 週 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (11.1%) | 0 |
| >36 週 (≥259 days) | 6 (100.0%) | 6 (85.7%) | 8 (88.9%) | 6 (100.0%) |
| All | 6 (100.0%) | 7 (100.0%) | 9 (100.0%) | 6 (100.0%) |
| 性別, n (%) | | | | |
| 男 | 6 (100.0%) | 6 (85.7%) | 4 (44.4%) | 5 (83.3%) |
| 女 | | 1 (14.3%) | 5 (55.6%) | 1 (16.7%) |
| All | 6 (100.0%) | 7 (100.0%) | 9 (100.0%) | 6 (100.0%) |
| 体重(g) | | | | |
| n | 6 | 7 | 9 | 6 |
| Mean (SD) | 2830 (192.5) | 2998 (443.2) | 2951 (329.4) | 3077 (338.5) |
| Median [IQ-range] | 2784 [2664;2940] | 3040 [2754;3255] | 2825 [2766;3180] | 3010 [2786;3200] |
| Min;max | 2660;3150 | 2290;3720 | 2500;3410 | 2770;3680 |
| 体重区分, n (%) | | | | |
| 1500-2499 g | 0 | 1 (14.3%) | 0 | 0 |
| ≥2500 g | 6 (100.0%) | 6 (85.7%) | 9 (100.0%) | 6 (100.0%) |
| All | 6 (100.0%) | 7 (100.0%) | 9 (100.0%) | 6 (100.0%) |
| 身長 (cm) | | | | |
| n | 6 | 7 | 9 | 6 |
| Mean (SD) | 48.2 (1.72) | 49.9 (2.04) | 48.4 (0.88) | 49.2 (1.47) |
| Median [IQ-range] | 48.5 [48.0;49.0] | 50.0 [48.0;50.0] | 48.0 [48.0;49.0] | 49.0 [48.0;49.0] |
| Min;max | 45;50 | 48;54 | 47;50 | 48;52 |

N：新生児数、n：観察された新生児数、%：新生児の割合
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Addendum Table 7-3］から引用

出生時の重篤な有害事象を表 2.7.6.5-58 に示す。

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

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

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

**表 2.7.6.5-58 新生児の重篤な有害事象**

| | FE 999049 6 µg (N=6) | FE 999049 9 µg (N=7) | FE 999049 12 µg (N=9) | フォリスチム 150 IU (N=6) |
|---|---|---|---|---|
| 選択的妊娠中絶に至る先天異常 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 出生時 | | | | |
| 死産 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 新生児死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| NICU/NCU への入院 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 先天異常 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 出生後 4 週 | | | | |
| 新生児死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 入院 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 先天異常 | 0 | 0 | 0 | 0 |

NICU：新生児集中治療室、NCU：新生児治療室
［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Addendum Table 7-4］から引用

**表 2.7.6.5-59 先天異常**

| 被験者番号 | 投与群 | 胎児 / 新生児 | MedDRA PT | ICD-10 コード及び分類表記 | 軽微/重大 | 処置 / 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 12 µg | 胎児 | 21 トリソミー | Q90.9 ダウン症候群，詳細不明 | 重大 | 死亡 (選択的妊娠中絶) |
| [redacted] | 12 µg | 新生児 | 21 トリソミー | Q90.9 ダウン症候群，詳細不明 | 重大 | 未回復 |
| | 12 µg | 新生児 | 心室中隔欠損症 | Q21.0 心室中隔欠損症 | 重大 | 軽快 |
| | 12 µg | 新生児 | 十二指腸狭窄 | Q40.8 上部消化管のその他の明示された先天奇形 | 重大 | 軽快 |

［000124 試験：添付資料 5.3.4.2-1 Addendum Table 7-5］から引用

## 5.2.6.13　ペン型注入器の不具合

本試験でペン型注入器の不具合は認められなかった。

### 5.2.7　結論

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、本剤の用量反応性の評価を目的に、本剤 6、9 及び 12 µg の薬物動態、有効性（薬力学的評価）及び安全性についてフォリスチムを対照薬として評価者盲検並行群間比較試験で検討した。

主要評価項目の採卵数は、本剤の用量に依存して増加し、統計学的に有意な用量反応関係が示された（p<0.001）。高 AMH 層及び低 AMH 層のいずれにおいても同様に用量反応関係が認められた（それぞれ p<0.001 及び p=0.008）。

本剤の 6、9、12 µg 群の平均採卵数はそれぞれ 7.0、9.2 及び 11.9 個であった。高 AMH 層では用量順に 7.9～13.4 個、低 AMH 層では用量順に 5.3～9.2 個であった。フォリスチム群は 11.0 個であった。本剤のいずれの投与群においても、採卵数は低 AMH 層と比べ高 AMH 層で 36～100%高く、本剤の各用量の AMH 層間で平均採卵数において臨床的に意義のある差が見られた。また、卵巣反応不良により周期を中止した被験者は低 AMH 層に多く見られた。これらの所見は海外第Ⅱ相試験 000009 と一致しており、日本人患者においても AMH 値に基づく本剤の至適用量の決定の妥当性が裏付けられた。

内分泌パラメータについては、エストラジオール、インヒビン A 及びプロゲステロンは、刺激 6 日目及び刺激終了時に有意な用量反応関係が示された（いずれも p<0.001）。インヒビン B 及び LH は刺激 6 日目に有意な用量反応関係を示したが（いずれも p<0.001）、刺激終了時には認められなかった。。

直径 10、12 及び 15 mm 以上の卵胞数は、本剤の用量に依存して増加した。刺激終了時の卵胞発育（大きさと数）に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）。AMH 層別でみると高 AMH 層では有意な用量反応関係が認められたが（p<0.001）、低 AMH 層では認められなかった。

また、全ての投与群で、単一胚盤胞移植における妊娠が認められ、各本剤群におけるβhCG 陽性率は 25.0～35.0%、フォリスチム群では 22.0%であった。胎児心拍陽性妊娠率は各本剤群で 18.9～25.0%、フォリスチム群では 14.6%であった。本剤群の継続妊娠率は 16.2～25.0%、出生率は 16.2～22.5%、フォリスチム群では、いずれも 14.6%であった。

薬物動態評価では、本剤 6～12 µg 投与時の各投与群の刺激期間における血清中 FSH 濃度に用量比例性が示され、血清中濃度と用量から求められた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。

有害事象の発現割合は本剤群で 60.0～67.5%の範囲であり、有害事象の発現割合に投与群間の差は見られなかった。本剤群の主な有害事象は注射部位紅斑で 18.9～22.5%に発現した。注射部位に関連する有害事象として報告された注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感は、全て GnRH アンタゴニスト投与に起因した事象であった。次いでよく見られた事象は卵巣過剰刺激症候群で 7.5～17.5%に発現した。一方、フォリスチム群では 22.0%に発現した。

主な副作用は卵巣過剰刺激症候群であり、その発現割合は 6 µg 群 10.8%（4/37 例）、9 µg 群 7.5%（3/40 例）、12 µg 群 17.5%（7/40 例）、フォリスチム群 22.0%（9/41 例）であった。次いで、卵巣腫大がそれぞれ 5.4%（2/37 例）、7.5%（3/40 例）、7.5%（3/40 例）、2.4%（1/40 例）であった。

早期発症型卵巣過剰刺激症候群は、23 例に認められた。中等度卵巣過剰刺激症候群（グレード 3）が 19 例に認められ、そのうち 16 例が高 AMH 層であった。重度卵巣過剰刺激症候群は認められなかった 。中等度の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群（グレード 3）が、6 µg 群の 1 例に認められた。当該被験者の採卵数は 6 個であり、胎児心拍陽性妊娠に至った。重度卵巣過剰刺激症候群は認められなかった 。

試験中、死亡又は死亡につながるおそれのある重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象として、9 μg 群 1 例に子宮頚部出血、フォリスチム群各 1 例にそれぞれ異所性妊娠及び腹膜炎が認められたがいずれも治験薬との因果関係は否定された。

本剤を投与された 117 例のうち 12 μg 群 1 例で、抗 FSH 抗体が検出されたが抗体価は定量限界未満であり、中和抗体は認められなかった。当該被験者は移植後 5～6 週目に妊娠が確認された。本試験で認められた抗 FSH 抗体のうち、中和活性を有するものはなかった。したがって、本剤による調節卵巣刺激を受ける日本人患者での免疫原性のリスクは極めて低いと考えられる。

追跡調査における新生児の健康状態では先天異常が 12 μg 群の新生児 3 例に見られたが本剤との因果関係は認められなかった。また、新生児の健康状態は投与群間で同様であった。

以上より、IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける日本人女性において、本剤は用量範囲 6～12 μg で用量反応関係を示し、本剤の安全性も示された。

## 5.3　付録

### 5.3.1　重篤な有害事象の叙述

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：子宮頚部出血

試験コード：000124

投与群：FE 999049 9 µg/日

治験薬との因果関係：否定できる

3[redacted] 歳女性で、000124 試験中に子宮頚部出血が認められた。生殖補助医療（ART）の適応は原因不明の不妊症であった。過去に不妊治療 7 回受けたが臨床妊娠には至らなかった。20[redacted] 年に自然妊娠により 2 回臨床妊娠に至ったが、いずれも妊娠中絶に至った。既往歴はなし。

FE 999049 9 µg 群に無作為化され、刺激 1 日目は 20[redacted] 年 2 月 23 日であり、刺激最終日の 同* 年 3 月 3 日まで 9 日間投与した。同* 年 3 月 4 日、卵胞最終成熟の誘起を目的に hCG 5000 IU を投与し、同* 年 3 月 6 日に 4 個の採卵を実施した。同* 年 3 月 7 日から黄体期管理のため FE 999913 を投与開始した。同* 年 3 月 11 日、単一胚盤胞（3BB）移植を実施した。

同* 年 3 月 24 日、βhCG 陽性であった。同* 年 4 月 4 日、スクリーニング時には認められなかった子宮頚管ポリープからわずかな腟出血が認められた。同日、当該被験者は入院し、プロゲステロン 50 mg を 同* 年 4 月 7 日まで 1 日 1 回筋肉内投与した。同* 年 4 月 6 日、子宮頚管ポリープの切除術を実施した。同* 年 4 月 7 日、回復し、退院した。当該有害事象は、軽度と判断した。

同* 年 4 月 16 日、経腟超音波検査で胎児心拍陽性妊娠を確認し、同日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係について、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：異所性妊娠

試験コード：000124

投与群：フォリスチム 開始用量 150 IU

治験薬との因果関係：否定できる

3[redacted]歳女性で、低 AMH 層の被験者であり 000124 試験中に異所性妊娠が認められた。ART の適応は原因不明の不妊症であった。過去に不妊治療 6 回受けたが臨床妊娠には至らなかった。自然妊娠もなし。既往歴は子宮内膜ポリープ切除（20[redacted] 年）であった。

フォリスチム群に無作為化され、用量 150 IU で治験薬投与開始した。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 3 月 28 日であり、刺激最終日の 同* 年 4 月 10 日まで 14 日間投与した。同* 年 4 月 11 日、卵胞最終成熟の誘起を目的に hCG 5000 IU を投与し、同* 年 4 月 13 日に 11 個の採卵を実施した。同* 年 4 月 14 日から黄体期管理のため FE 999913 を投与開始した。同* 年 4 月 18 日、単一胚盤胞（3BC）移植を実施した。



*新薬承認情報提供時に置き換え

同*　年 5 月 2 日、βhCG 陽性であった。同*　年 5 月 9 日から、わずかな腟出血が認められたが、同*　年 5 月 9 日及び 同* 年 5 月 12 日の経腟超音波検査では、卵管又は周囲組織に異常な腫瘤は認められなかった。プロゲステロン（FE 999913）経腟投与は 同* 年 5 月 12 日に中止した。

同* 年 5 月 15 日に経腟超音波検査で拡張した右卵管が見られ、同* 年 5 月 16 日に右卵管の異所性妊娠の疑いと診断された。治療のため、同* 年 5 月 16 日に別の病院に移送され、右卵管切除術を受けた。同* 年 5 月 16～19 日まで、抗生物質と鎮痛剤が投与された（詳細不明）。同* 年 5 月 19 日、退院した。

同* 年 6 月 8 日の追跡調査来院にて、βhCG 2.22 mIU/mL であったため回復と判断された。当該有害事象は、中等度と判断した。同日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係について、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：腹膜炎

試験コード：000124

投与群：フォリスチム 開始用量 150 IU

治験薬との因果関係：否定できる

3[redacted] 歳女性で、高 AMH 層の被験者であり 000124 試験中に腹膜炎が認められた。ART の適応は原因不明の不妊症であった。過去に不妊治療 9 回受け、そのうち、20[redacted]年に 1 回臨床妊娠に至り、出産（生児娩出）した。自然妊娠はなし。既往歴は高プロラクチン血症であった。

フォリスチム群に無作為化され、用量 150 IU で治験薬投与開始した。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 8 月 8 日であり、刺激最終日の同*　年 8 月 18 日まで 11 日間投与した。同*　年 8 月 19 日、卵胞最終成熟の誘起を目的に hCG 5000 IU を投与し、同*　年 8 月 21 日に 6 個の採卵を実施した。同*　年 8 月 22 日から黄体期管理のため FE 999913 を投与開始した。同* 年 8 月 26 日、単一胚盤胞（3BC）移植を実施した。

同* 年 8 月 27 日、急性の腹痛が認められ、経腟超音波検査で卵巣腫大（左卵巣：76.9x44.8 mm、右卵巣：58.7x39.2 mm）が認められた。また、婦人科検査で、右卵巣に圧痛が認められた。ジクロフェナクナトリウム 25 mg 錠を直腸投与し、疼痛は一時的に軽減した。卵巣茎捻転の疑いにより、診断と治療のため転院し、入院した。腹腔鏡検査及び腹膜洗浄を実施したが、卵巣茎捻転は認められなかった。

当該被験者は骨盤腹膜炎の疑いと診断され、後に確認された。治療薬としてリンゲル酢酸溶液 850 mL、ヒドロキシエチルスターチ 500 mL、アセトアミノフェン 1000 mg、セフメタゾールナトリウム 2 g を毎日静脈内投与した。同*年 8 月 28 日、被験者はセフメタゾールナトリウムを継続し、補液としてソルデム 3A 輸液 1500 mL を静脈内投与した。

同*年9 月2 日、C 反応性タンパクは3.67 mg/dL に減少し、白血球数は基準値内であった。セフメタゾールナトリウムによる治療を中止した。同* 年9 月3 日、当該被験者の健康状態は良好であり退院した。当該有害事象は重度と判断された。同* 年9 月8 日、βhCG は陰性であった。

同* 年 9 月 14 日に試験終了来院を実施した。治験薬との因果関係について、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。



*新薬承認情報提供時に置き換え

# 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 目次

**6　海外第II相試験［000009試験：評価資料5.3.4.2-3］.....4**
6.1　試験方法.....4
6.1.1　試験の目的.....4
6.1.2　試験デザイン.....4
6.1.3　対象.....6
6.1.4　治験薬、用法・用量、投与期間.....8
6.1.5　評価項目.....9
6.1.6　評価スケジュール.....10
6.1.7　被験者数.....11
6.1.8　統計手法.....11
6.1.9　試験実施期間及び実施医療機関.....12
6.1.10　公表文献.....12
6.2　結果の要約.....13
6.2.1　被験者の内訳.....13
6.2.2　解析したデータセット.....14
6.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性.....14
6.2.4　有効性（薬力学）.....17
6.2.5　薬物動態.....36
6.2.6　安全性の結果.....37
6.2.7　結論.....53
6.3　付録.....54
6.3.1　重篤な有害事象の叙述.....54

## 表の目次

表 2.7.6.6-1　試験スケジュール.....10
表 2.7.6.6-2　試験手順（卵、胚及び胚盤胞）.....11
表 2.7.6.6-3　被験者の内訳.....13
表 2.7.6.6-4　被験者の内訳（AMH 層別）.....13
表 2.7.6.6-5　人口統計学的データ（mITT 解析対象集団）.....15
表 2.7.6.6-6　不妊歴（mITT 解析対象集団）.....16
表 2.7.6.6-7　卵巣、胞状卵胞、子宮内膜の状態（mITT 解析対象集団）.....16
表 2.7.6.6-8　採卵数（PP 及び mITT 解析対象集団）.....17
表 2.7.6.6-9　用量反応関係（PP）.....18
表 2.7.6.6-10　用量反応関係（mITT 解析対象集団）.....19

表 2.7.6.6-11 卵胞の容積（mITT 解析対象集団）.....22
表 2.7.6.6-12 刺激期間中の血清中エストラジオール濃度（mITT 解析対象集団）.....23
表 2.7.6.6-13 刺激期間中の血清中インヒビン B 濃度（mITT 解析対象集団）.....24
表 2.7.6.6-14 刺激期間中の血清中インヒビン A 濃度（mITT 解析対象集団）.....25
表 2.7.6.6-15 刺激期間中の血清中プロゲステロン濃度（mITT 解析対象集団）.....26
表 2.7.6.6-16 刺激期間中の血清中 LH 濃度（mITT 解析対象集団）.....27
表 2.7.6.6-17 刺激期間中の血清中総テストステロン濃度（mITT 解析対象集団）.....28
表 2.7.6.6-18 刺激期間中の血清中総 SHBG 濃度（mITT 解析対象集団）.....29
表 2.7.6.6-19 刺激期間中の血清中総 FAI 濃度（mITT 解析対象集団）.....30
表 2.7.6.6-20 ゴナールエフに対する本剤の相対用量.....31
表 2.7.6.6-21 受精卵の数及び受精率（mITT 解析対象集団）.....31
表 2.7.6.6-22 3 日目胚の数及び質（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）.....32
表 2.7.6.6-23 5 日目胚盤胞の数及び質（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）.....33
表 2.7.6.6-24 採卵後の胚盤胞への発育割合（mITT 解析対象集団）.....33
表 2.7.6.6-25 βhCG 陽性率（mITT 解析対象集団）.....34
表 2.7.6.6-26 胎児心拍陽性妊娠率（mITT 解析対象集団）.....34
表 2.7.6.6-27 継続妊娠率（mITT 解析対象集団）.....35
表 2.7.6.6-28 出生率（mITT 解析対象集団）.....35
表 2.7.6.6-29 刺激期間中の血清中 FSH 濃度 (mITT 解析対象集団）.....36
表 2.7.6.6-30 刺激期間（mITT 解析対象集団）.....37
表 2.7.6.6-31 総ゴナドトロピン量（mITT 解析対象集団）.....38
表 2.7.6.6-32 有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....39
表 2.7.6.6-33 有害事象（安全性解析対象集団）.....41
表 2.7.6.6-34 副作用（安全性解析対象集団）.....44
表 2.7.6.6-35 卵巣過剰刺激症候群（安全性解析対象集団）.....46
表 2.7.6.6-36 卵巣反応過剰の兆候（安全性解析対象集団：全被験者）.....47
表 2.7.6.6-37 早期妊娠損失（安全性解析対象集団）.....47
表 2.7.6.6-38 早期妊娠損失-妊娠追跡調査（安全性解析対象集団）.....48
表 2.7.6.6-39 注射部位反応（安全性解析対象集団）.....49
表 2.7.6.6-40 注射部位反応の発現件数（安全性解析対象集団）.....50
表 2.7.6.6-41 新生児の健康状態.....51
表 2.7.6.6-42 新生児の重篤な有害事象.....52
表 2.7.6.6-43 先天異常 .....52

## 図の目次

図 2.7.6.6-1　試験デザイン.....5
図 2.7.6.6-2　被験者の内訳（評価時期別）.....14
図 2.7.6.6-3　採卵数の用量反応関係（mITT 解析対象集団）.....19

図 2.7.6.6-4　刺激終了時の卵胞の大きさ別の卵胞数（mITT 解析対象集団）.....21
図 2.7.6.6-5　刺激期間中の血清中エストラジオール濃度（mITT 解析対象集団）.....23
図 2.7.6.6-6　刺激期間中の血清中インヒビン B 濃度（mITT 解析対象集団）.....24
図 2.7.6.6-7　刺激期間中の血清中インヒビン A 濃度（mITT 解析対象集団）.....25
図 2.7.6.6-8　刺激期間中の血清中プロゲステロン濃度（mITT 解析対象集団）.....26
図 2.7.6.6-9　刺激期間中の血清中 LH 濃度（mITT 解析対象集団）.....27
図 2.7.6.6-10　刺激期間中の血清中総テストステロン濃度（mITT 解析対象集団）.....28
図 2.7.6.6-11　刺激期間中の血清中 SHBG 濃度（mITT 解析対象集団）.....29
図 2.7.6.6-12　刺激期間中の血清中 FAI 濃度（mITT 解析対象集団）.....30
図 2.7.6.6-13　刺激期間中の血清中 FSH 濃度 (mITT 解析対象集団）.....36

## 6　海外第Ⅱ相試験［000009 試験：評価資料 5.3.4.2-3］

標題：生殖補助医療を受ける女性を対象とした調節卵巣刺激における FE 999049 の用量反応性評価のための無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間比較、国際共同、多施設共同試験

### 6.1　試験方法

#### 6.1.1　試験の目的

主目的

- 調節卵巣刺激を受ける被験者において、卵巣反応に関して FE 999049（以下、本剤）の用量反応性を検討する

副次目的

- 内分泌プロファイル、受精、胚の数及び質、治療効率に関して本剤の用量反応性を評価する
- 妊娠に関して本剤の有効性を評価する
- 本剤の試験対象集団における薬物動態を評価する
- 本剤の安全性プロファイルを評価する
- 皮下投与後の本剤の局所忍容性を評価する
- 本剤の免疫原性を評価する

#### 6.1.2　試験デザイン

本試験は、体外受精（IVF）/卵細胞質内精子注入法（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、並行群間比較、国際共同、多施設共同試験である。試験デザインを表 2.7.6.6-1 に示す。本試験は評価者（治験担当医師、胚培養士及び中央検査機関担当者）に対し盲検下で実施した。本試験は採卵数を主要評価項目とした用量反応性試験である。

本試験では、無作為割付け前 3 ヵ月以内にスクリーニングを実施し、本試験に適格な被験者について、月経周期の 2～3 日目に、本剤 5.2、6.9、8.6、10.3 又は 12.1 µg/日あるいは対照薬のゴナールエフ 150 IU/日のいずれかの投与群に 1：1：1：1：1：1 に均等に無作為割付けし、卵巣刺激を開始した。スクリーニング時の抗ミュラー管ホルモン（AMH）値〔5.0～14.9 pmol/L（以下、低 AMH 層）及び 15.0～44.9 pmol/L（以下、高 AMH 層）〕を層別因子として、無作為化した。本剤及びゴナールエフの 1 日用量は全刺激期間を通じて固定した。刺激期間中は、刺激 1、4 及び 6 日目、その後は少なくとも隔日で被験者をモニタリングした。被験者は、大きさが 15 mm 以上の卵胞が 3 個観察された時点から毎日来院することとした。本剤又はゴナールエフの投与は最長 16 日間とし、延長は認めなかった。

早期の黄体形成ホルモン（LH）サージを回避するため、刺激 6 日目から GnRH アンタゴニスト 0.25 mg/日を投与開始し、刺激期間を通じて継続投与した。直径が 17 mm 以上の卵胞が 3 個以上みられた時点で、卵胞最終成熟の誘起を行った。直径 12 mm 以上の卵胞が 25 個未満の場合、遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG） 250 µg を投与した。直径 12 mm 以上の卵胞が 25～35 個認められる場合には、GnRH アゴニスト 0.2 mg を投与した。

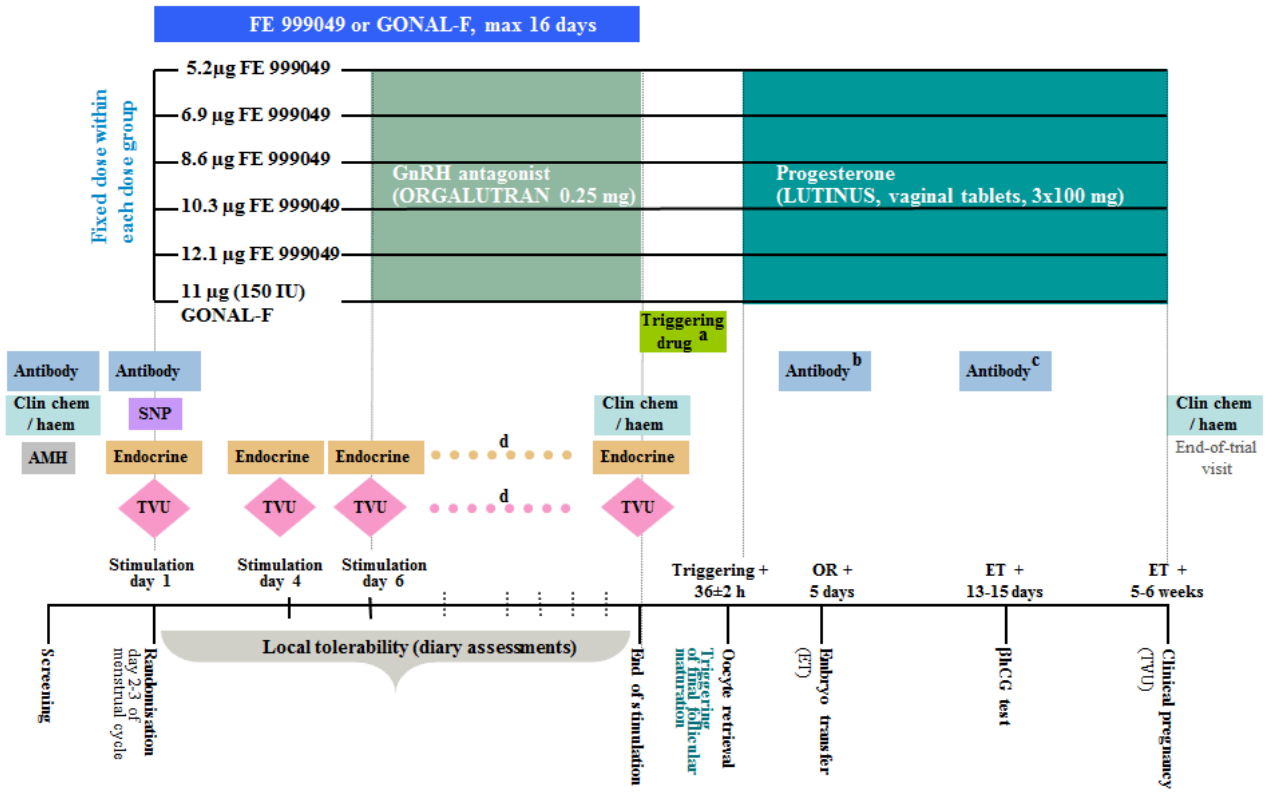
刺激 10 日目に卵巣反応不良（直径 10 mm 以上の卵胞が 3 個未満）又は卵巣反応過剰（直径 12 mm 以上の卵胞が 35 個より多い）の場合には、周期を中止した。

卵胞最終成熟の誘起から 36±2 時間後に採卵を行い、IVF/ICSI により受精させた。受精及び胚発育を採卵から胚移植日まで評価した。最も質のよい胚盤胞 1 個を採卵後 5 日目に移植し、残りの胚盤胞は

凍結した。GnRH アゴニストにより卵胞最終成熟の誘起を受けた被験者には新鮮胚移植周期では移植は行わず、胚盤胞を凍結した。採卵翌日から臨床妊娠の検査来院日まで黄体期管理のためプロゲステロン腟錠 100 mg を 1 日 3 回投与した。黄体期管理は、胚移植が予定されている被験者に対してのみ行い、胚移植が行われなかった場合又はβhCG 検査が陰性となった場合には中止できることとした。胚移植後 13～15 日にβhCG 検査を行い、胚移植後 5～6 週に経腟超音波検査により臨床妊娠を確認した。

抗卵胞刺激ホルモン（FSH）抗体は、スクリーニング時、刺激 1 日目の投与前、投与後 8～10 日、最終投与後 21～28 日に評価した。遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（rFSH）製剤投与により発現した抗 FSH 抗体が見られた被験者は、ベースライン（投与前の値）に回復するまで追跡した。

必須の妊娠追跡調査として、胎児心拍陽性妊娠について妊娠の経過と転帰を調査した。調査は、継続妊娠検査（胚移植後 10～11 週）、妊娠の転帰、出生時及び出生後 4 週の新生児の健康状態について調査した。




[a] hCG (OVITRELLE 250 µg) or GnRH agonist (DECAPEPTYL / GONAPEPTYL 0.2 mg), depending on individual ovarian response. [b] 8-10 days after the last FE 999049 or GONAL-F dose. This may coincide with the ET visit, corresponding to 8 days after the last FE 999049 or GONAL-F dose. Subjects not reaching ET must be called in for an extra visit. [c] 21-28 days after the last FE 999049 or GONAL-F dose for all subjects. This may coincide with the βhCG visit, corresponding to 21-23 days after the last FE 999049 or GONAL-F dose. Subjects not reaching the βhCG test must be called in for an extra visit 21-28 days after the last FE 999049 or GONAL-F dose. [d] Stimulation day 1, 4 and 6 and hereafter at least every second day. When 3 follicles of ≥15 mm are observed, visits must be scheduled daily.

a：hCG 250 µg 又は GnRH アゴニスト 0.2 mg は各被験者の卵巣反応に基づき投与した。
b：本剤又はゴナールエフの最終投与後 8～10 日に行った。本剤又はゴナールエフの最終投与後 8 日に実施する胚移植のための来院日と同時になってもよいこととした。胚移植に至らなかった被験者は検査のために追加で来院することとした。
c：全被験者を対象に本剤又はゴナールエフの最終投与後 21～28 日に行った。本剤又はゴナールエフの最終投与後 21～23 日に行われるβhCG 検査のための来院日と同時になってもよいこととした。βhCG 検査に至らなかった被験者は、本剤又はゴナールエフの最終投与後 21～28 日に別途検査のために来院した。
d：刺激 1、4 及び 6 日目、その後は少なくとも隔日に行った。15 mm 以上の大きさの卵胞 3 個を確認した時点で、被験者は毎日来院することとした。
OR: 採卵、US: 超音波　［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Figure 5-1］から引用

**図 2.7.6.6-1　試験デザイン**

### 6.1.3　対象

IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける非日本人女性

1. 選択基準

1) 全ての試験に関連する手順を開始する前に、同意書に署名している女性
2) 身体的、精神的に健康な女性
3) スクリーニング時の血清 AMH 値が、5.0～44.9 pmol/L の女性
4) 18～37 歳の女性（同意書に署名する時点で 18 歳の誕生日を迎えており、無作為化の時点で 38 歳の誕生日を迎えていない）
5) 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(5)に関連する不妊症と診断された女性、あるいはパートナーが男性因子の不妊症と診断されている女性で、射出精子（精子提供者からの凍結精子を含む）を使用する IVF/ICSI の適応となる女性
6) 無作為化前に 1 年以上の不妊歴（卵管性不妊症又は重度の男性因子の不妊症には適用しない）がある女性
7) 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
8) 無作為化前 1 年以内に子宮卵管造影検査、子宮鏡検査又は経腟超音波検査で、子宮腔が正常（例：直径 3 cm を超える粘膜下又は筋層内子宮筋腫などの治療を要する子宮筋腫がないこと）であると確認できた女性。なお、上記の疾患があると診断されたが、無作為化前 1 年以内に外科的治療を受けた女性も含む。
9) 無作為化前 3 ヵ月以内に経腟超音波検査で、両卵巣の存在を画像で十分に確認することができ、重大な異常（例：35 mm を超える卵巣嚢胞又はゴナドトロピンの使用が禁忌となるような卵巣腫大）がなく、正常な子宮付属器（例：卵管留水腫がない）が確認できる女性
10) 卵胞期初期の血清中 FSH 値が 1～12 IU/L（無作為化前 3 ヵ月以内に得られた結果）である女性
11) 両卵巣の卵胞期初期の胞状卵胞（直径 2～10 mm）の総数が 6 以上 25 個以下（無作為化前 3 ヵ月以内に得られた結果）の女性
12) 無作為化前 1 年以内に B 型肝炎表面抗原（HBsAg）検査、C 型肝炎ウイルス（HCV）検査、及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査が陰性であると確認できた女性
13) BMI が 18.5～32.0 kg/m$^2$ の女性
14) 新鮮胚移植周期に胚盤胞 1 個を移植することを受諾する意思がある女性
15) 無作為化後 6 ヵ月以内に開始される凍結胚移植周期に胚盤胞 1 個を移植することを受諾する意思がある女性

2. 除外基準

1) 多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）（ロッテルダム診断基準改訂版(6)又は JSOG 新診断基準による診断）で無排卵、又はステージⅢあるいはⅣの子宮内膜症がある女性
2) IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を 3 回以上行ったことのある女性
3) 過去に平均 1 日用量 150 IU 以上の FSH 製剤を用いて IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を行ったが、卵巣反応が不良（15 mm 以上の卵胞が 4 個未満と定義）であった、又は卵巣反応が不十分であったために周期を中止した女性

4) 過去に平均 1 日用量 225 IU 未満の FSH 製剤を用いて IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を行い、卵巣反応が過剰（採卵数が 25 個を超える又は卵巣過剰刺激症候群のリスクを含む卵巣反応過剰により周期を中止と定義）である女性

5) 過去の調節卵巣刺激周期で重度の卵巣過剰刺激症候群（Golan 分類 (3)）を発現したことのある女性

6) 刺激 1 日目の無作為化前の経腟超音波検査で 10 mm を超える卵胞が 1 個以上確認された女性

7) 習慣流産（妊娠 24 週目未満の流産を連続して 3 回と定義）と診断される女性

8) 異常核型のある女性、あるいはパートナー（精子提供者：該当する場合、本試験の授精に使用する精子の提供源に基づく）に異常核型がある場合

9) 臨床的に重要な全身疾患がある女性（例：インスリン依存性糖尿病）

10) 内分泌又は代謝異常（下垂体、副腎、甲状腺、すい臓、肝臓、腎臓）がある女性、ただし、病状が管理された甲状腺機能障害であって、本試験への参加に問題がないと判断される場合を除く

11) ゴナドトロピンの使用が禁忌となる卵巣、乳房、子宮、副腎、下垂体又は視床下部に腫瘍がある女性

12) 中等度又は重度の腎機能あるいは肝機能障害がある女性

13) 授乳中の女性

14) 原因不明の不正性器出血がある女性

15) 無作為化前 3 年以内に子宮頸部細胞診で臨床的に重要な異常が確認された女性（ただし、その異常が解消された場合は除く）

16) スクリーニング時の臨床検査においてゴナドトロピンによる刺激が不可能である所見が見られた女性

17) スクリーニング時の婦人科検査においてゴナドトロピンによる刺激が不可能である所見が見られた女性

18) スクリーニング時の婦人科検査において、妊娠不能な女性（例：先天性の子宮異常又は子宮内避妊器具が装着されている）

19) 妊娠中（スクリーニング時及び無作為化前の尿検査で妊娠反応陰性でなければならない）又は妊娠禁忌の女性

20) 現在、進行性の骨盤内炎症性疾患がある女性

21) 無作為化直前の月経周期に経口避妊薬を含む妊娠調節薬を使用した女性

22) 無作為化直前の月経周期にホルモン製剤（甲状腺治療薬を除く）を使用した女性

23) 化学療法（絨毛性疾患を除く）又は放射線療法が既往歴のある女性

24) 現在、薬物又はアルコールを乱用している、過去（無作為化前 1 年間）に乱用していた、あるいは現在（過去 1 ヵ月間）1 週間あたりの飲酒量が 14 単位を超える女性

25) 現在、1 日あたり 10 本を超える喫煙習慣がある又は過去（無作為化前 3 ヵ月間）にあった女性

26) 本試験で使用する薬剤の有効成分又は添加剤に対して過敏症がある女性

27) 過去に本試験に参加したことがある女性

28) 現在、本試験以外の治験に参加している（追跡期間を含む）女性

29) 無作為化前 3 ヵ月以内に未承認の治験薬の投与を受けている女性

### 6.1.4　治験薬、用法・用量、投与期間

1. 治験薬

FE 999049（Ferring Pharmaceuticals A/S）注射液
（1 mL に 34.5 µg を含有するガラスバイアル）

1 日用量 5.2、6.9、8.6、10.3、12.1 µg を、最長 16 日間皮下投与

2. 対照薬

ゴナールエフ（Merck Serono/EMD Serono）、ホリトロピン　アルファ注射液（プレフィルド製剤）
（1.5 mL に 66 µg を含有するプレフィルド製剤）

1 日用量 11 µg（150 IU）を、最長 16 日間皮下投与

各投与群のゴナドトロピン（本剤及びゴナールエフ）の 1 日量は、刺激期間を通じ固定し、被験者の個々の反応に応じて投与した。被験者が卵胞最終成熟の誘起の基準に達した時点又は周期が中止された時点で、投与を終了した。

本剤又はゴナールエフは、1 日 1 回、腹部へ皮下注射した。局所注射部位反応を最小化するため、定期的に注射部位を変えることが望ましいとした。

本剤及びゴナールエフ投与は、初回投与以外は夕方に行うこととした。

3. 併用不妊治療薬

調節卵巣刺激周期では、以下の薬剤を併用不妊治療薬として使用した。

- GnRH アンタゴニスト：ORGALUTRAN（MSD/Merck）、ガニレリクス酢酸塩皮下注射用溶液（0.25 mg/0.5 mL）、1 日用量 0.25 mg、最長 11 日間

  0.25 mg を 1 日 1 回皮下投与。刺激 6 日目に開始し、刺激期間を通じ投与継続し、投与期間は最長 11 日間とした。ORGALUTRAN と本剤又はゴナールエフはほぼ同時刻に投与した。投与の際、製剤を混合してはならず、注射部位が異なる場所になるように使用した。

- hCG：OVITRELLE（Merck Serono/EMD Serono）、胎盤性性腺刺激ホルモン アルファ注射液（250 µg/0.5 mL）、250 µg を単回皮下投与

  hCG による卵胞最終成熟の誘起の基準に達した日に単回投与した。

- GnRH アゴニスト：DECAPEPTYL/GONAPEPTYL（Ferring Pharmaceuticals A/S）、トリプトレリン酢酸塩注射液（0.1 mg/mL）、0.2 mg（0.1 mg を 2 回連続）を皮下投与

  GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起の基準に達した日に単回投与した。

- プロゲステロン：LUTINUS（Ferring Pharmaceuticals A/S）、プロゲステロン腟錠（100 mg/錠）、100 mg を 1 日 3 回投与

  採卵翌日から臨床妊娠の検査来院日（胚移植後 5～6 週）まで投与した。βhCG 検査が陰性又は月経によりプロゲステロンによる補助を早期に中止する場合を除く。

4. 併用禁止薬

無作為化直前の月経周期で、被験者は経口避妊薬を含む妊娠調節薬やホルモン製剤（甲状腺治療薬を除く）を使用しないこととした。

本剤又はゴナールエフ以外のゴナドトロピン製剤及び本試験で提供される不妊治療のための併用薬以外の不妊治療薬の投与を禁止した。

試験で提供した製剤は本試験外での継続投与を禁止した。

### 6.1.5　評価項目

1. 主要評価項目
   - 採卵数
2. 副次評価項目
   - 刺激期間中の卵胞の数及び大きさ
   - 刺激期間中の血中 FSH 濃度及び FSH を投与した被験者の薬物動態パラメータ
   - 刺激期間中の LH、インヒビン A、インヒビン B、エストラジオール、プロゲステロン、総テストステロン、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）〔遊離アンドロゲン指標（FAI）として算出〕の血清中濃度
   - 本剤又はゴナールエフの総投与量及び刺激日数（投与日数）
   - 受精卵の数、受精率、3 日目の胚並びに 5 日目の胚盤胞の数及び質
   - βhCG 陽性率（胚移植後 13～15 日の血清βhCG 検査陽性）
   - 臨床妊娠率（胚移植後 5～6 週に少なくとも 1 つの胎嚢が認められるもの）
   - 胎児心拍陽性妊娠率（胚移植後 5～6 週に少なくとも 1 つの子宮内の胎嚢で胎児心拍が認められるもの）
   - 有害事象の発現割合及び重症度
   - 血液生化学検査及び血液学的検査項目の変化並びに顕著な異常変動を生じた被験者の割合
   - 刺激期間中の注射部位反応（発赤、疼痛、そう痒、腫脹及び内出血）の頻度及び重症度（被験者による 1 日 3 回の評価）
   - rFSH 製剤投与により抗 FSH 抗体が発現した被験者の割合
   - rFSH 製剤投与により中和活性を有する抗 FSH 抗体が発現した被験者の割合
3. 探索的評価項目
   - プロモーター領域 29 位、コーディング領域のアミノ酸配列 307 位及び 680 位の FSH レセプターの遺伝子一塩基多型（SNP）
   - 顆粒膜細胞の遺伝子発現プロファイル
   - 卵丘細胞の遺伝子発現プロファイル

### 6.1.6　　評価スケジュール

評価スケジュール及び試験手順を表 2.7.6.6-1 及び表 2.7.6.6-2 に示す。

**表 2.7.6.6-1　試験スケジュール**

| | スクリーニング | 調節卵巣刺激 | | | | | 採卵 | 胚移植 | | | 試験終了 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 刺激期間 | | | | 刺激終了時 | OR | 胚移植/凍結 | βhCG | 臨床妊娠 | |
| 時期 | 刺激 1 日目前の 3 ヵ月以内 | Day 1 | Day 4 | Day 6 | Day ≥7 to ≤16 [a] | | 誘起後 36h ±2h [b] | 採卵後 5 日目 | 胚移植後 13-15 日 | 胚移植後 5-6 週 | [c] |
| 同意取得 | X | | | | | | | | | | |
| 選択基準・除外基準 | X | X [d] | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | X | | | | | | | | | | |
| 既往歴 | X | | | | | | | | | | |
| 不妊歴 | X | | | | | | | | | | |
| 過去の月経周期 | X | | | | | | | | | | |
| 出産歴 | X | | | | | | | | | | |
| 身体計測 | X | | | | | | | | | | X |
| 身体検査 | X | | | | | | | | | | X |
| 婦人科検査 | X | | | | | | | | | | X |
| 尿妊娠検査 | X | X [d] | | | | | | | | | |
| 採血（AMH） | X | | | | | | | | | | |
| 採血（血液生化学、血液学） | X | | | | | X | | | | | X |
| 採血（抗体） | X [g] | X [e] | | | | | | X [h] | X [i] | | X [i] |
| 採血（FSH レセプターSNP） | | X [e] | | | | | | | | | |
| 採血（内分泌） | | X [e] | X [f] | X [f] | X [f] | X [f] | | | | | |
| 超音波検査（卵巣・子宮） | | X [e] | X | X | X | X | | X | | X | |
| バイタルサイン | | X [e] | | | | | | | | | X |
| 無作為化 | | X | | | | | | | | | |
| FE 999049 又はゴナールエフの交付 | | X | X | X | X | | | | | | |
| 局所忍容性（日誌） | | X | X | X | X | X | | | | | |
| 併用不妊治療薬の交付 | | | | X | X | X | X | X | X | | |
| 採卵 | | | | | | | X | | | | |
| 胚移植・胚凍結 | | | | | | | | X | | | |
| βhCG 検査 | | | | | | | | | X | | |
| 薬剤使用記録 | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 併用薬 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 有害事象 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 試験終了時評価 | | | | | | | | | | | X |

a：少なくとも隔日で来院した。15 mm 以上の卵胞が 3 個確認された時点で、被験者は毎日来院した。
b：卵胞最終成熟の誘起は刺激終了時に卵巣反応に応じて hCG 又は GnRH アゴニストで実施した。
c：試験終了時の評価は被験者の最終来院日に実施した。中止した場合、最も早い試験終了時の評価は 2 回目の投与後抗 FSH 抗体評価のための本剤又はゴナールエフの最終投与後 21～28 日とした。
d：無作為化前に実施した。
e：本剤又はゴナールエフの初回投与前に実施した。
f：本剤又はゴナールエフ投与後 8 時間以上で採血した。
g：検体は、スクリーニング及び免疫確認分析のカットポイントを特定するために使用した
h：全被験者を対象に本剤又はゴナールエフの最終投与後 8～10 日に実施した。本剤又はゴナールエフの最終投与後 8 日に行われる胚移植のための来院日と同時に実施してもよいこととした。胚移植に至らなかった被験者は検査のために来院した。
i：全被験者を対象に本剤又はゴナールエフの最終投与後 21～28 日に実施した。本剤又はゴナールエフの最終投与後 21～23 日に実施するβhCG 検査のための来院日と同時に実施してもよいこととした。βhCG 検査に至らなかった被験者については、本剤又はゴナールエフの最終投与後 21～28 日の治験終了時評価来院時に投与開始後 2 回目の抗 FSH 抗体を評価した。
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 5-2］から引用

**表 2.7.6.6-2　試験手順（卵、胚及び胚盤胞）**

| 実施時期 | Day 0 (採卵) | | | Day 1 | | Day 2 | Day 3 | Day 4 | Day 5 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | -2h (± 2h) | 採卵～0h | 0h | 19h (±2h) | 27h (±2h) | 44h (±2h) | 68h (±2h) | 92h (±2h) | 120h (±3h) |
| 採卵 | X | | | | | | | | |
| 顆粒膜細胞の採取（選定された実施機関のみ） | X | | | | | | | | |
| cumulus mass appearance 評価 | | X | | | | | | | |
| 卵丘細胞の採取(ICSI を実施する卵に適用) | | X | | | | | | | |
| 卵の成熟段階の評価 (ICSI 適用の卵のみ) | | X | | | | | | | |
| IVF 又は ICSI による受精 | | | X | | | | | | |
| 受精卵の評価 | | | | X | X | | | | |
| 胚又は胚盤胞の質の評価 | | | | | X | X | X | X | X |
| 胚盤胞移植（1 つのみ）[a)] | | | | | | | | | X |
| 胚盤胞の凍結保存 | | | | | | | | | X |

［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 5-3］から引用

### 6.1.7　被験者数

目標被験者数：240 例（6 群、各群 40 例）

本試験の主要目的は、調節卵巣刺激を受ける患者において、卵巣反応に対する本剤の用量反応性を評価することである。主要評価項目は採卵数とし、本剤の用量反応性を立証するための検出力を備えている。

検出力 90%で両側 5%の t 検定を用いた場合、1 群あたり 31 例で、用量（対数）で最低 5.1 の傾きを検出できる採卵数の標準偏差は 5.6 個と想定した。用量（対数）で傾き 5.1 の場合、用量が 2 倍となった場合に採卵数が 3.5 個増加する。採卵前に試験を中断する被験者及び治験実施計画書に適合した対象集団から除外される被験者を考慮し、本試験の被験者数を各群 40 例、計 240 例とした。

### 6.1.8　統計手法

1. 有効性（薬力学）

1. 主要評価項目

本試験の主要目的は、本剤による調節卵巣刺激を受けている患者での卵巣反応に関して、本剤の用量反応性を示すこととし、主要評価項目を採卵数とした。

採卵数を独立（転帰）変数とし、施設及び AMH 層（5.0～14.9 pmol/L 及び 15.0～44.9 pmol/L）を因子とし、用量（対数）を共変量とする共分散分析（ANCOVA）を用いて分析した。主要解析は治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団に基づいて解析した。傾きの推定値が正であり、0 とは有意に異なっている場合に、用量反応性が確立されることとした。結果の頑健性は、modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団について解析し確認した。

AMH 層と用量の交互作用の可能性については、ANCOVA モデルに交互作用項を追加して検討した。

ANCOVA モデルに基づく仮定は、残差を使用して評価した。 線形性が疑われる場合、用量（対数）反応曲線の線形部分内にある投与群に限定して繰り返し解析した。

ANCOVA に加え、採卵数を独立（転帰）変数とし、施設及び用量を因子とする分散分析（ANOVA）を、副次解析として実施した。本モデルには全ての投与群を含み、全ての群間での pairwise difference 検定により 95%信頼区間（CI）を算出した。

2. 副次評価項目

副次評価項目を用いて、用量反応性をさらに検討した。

- 卵胞発育

刺激期間中の各評価時期の卵胞を、卵胞ごと及び被験者ごとに投与群別に要約し、ANOVA により投与群間差を検討し、本剤の用量反応性を検討した。

- 内分泌パラメータの血中濃度

刺激期間中の各評価時期の内分泌パラメータ（FSH、LH、インヒビン A、インヒビン B、エストラジオール、プロゲステロン、総テストステロン及び SHBG）を測定し、ベースラインからの各測定時点の変化を要約し時系列プロットにより図示した。ANCOVA により投与群間差を検討し、本剤の用量反応性を検討した。

- FSH の母集団薬物動態解析

FSH の母集団薬物動態解析を実施した［2.7.2 臨床薬理の概要］。

- 治療効率

ゴナドトロピン（本剤又はゴナールエフ）の投与日数及びゴナドトロピンの総投与量を要約し、投与群及び AMH 層を因子とした ANOVA を用いて投与群間を比較した。

- 受精卵の数及び受精率

度数分布表を含め、受精卵の数を投与群別に要約した。主要評価項目と同様の方法を用いて、用量反応性を検討した。さらに、採卵数に対する受精卵の割合（ICSI を用いて授精されたものについては、第Ⅱ減数分裂中期の卵の数に対する受精卵の割合）を要約し、投与群間を比較した。

- 3 日目胚及び 5 日目の胚盤胞の数と質

3 日目胚及び 5 日目の胚盤胞の総数に加え質のカテゴリーの内訳を投与群別に、度数分布表を含めて要約した。主要評価項目の場合と同様の方法を用い、用量反応性を検討した。さらに、採卵数に対する胚及び胚盤胞の割合を要約し、投与群間を比較した。

- βhCG 陽性率、臨床妊娠率、胎児心拍陽性妊娠率

全ての被験者、採卵数が 1 個以上の被験者、移植を受けた被験者について、βhCG 陽性率、胎児心拍陽性妊娠率を要約した。

2. 安全性

有害事象、バイタルサイン、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査及び身体的所見により安全性を評価する。全ての安全性及び忍容性評価は安全性解析対象集団を用いて行った。

### 6.1.9　試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：2011 年 9 月 2 日～2012 年 4 月 17 日（追跡調査終了：2013 年 4 月 19 日）

実施医療機関：ベルギー 1、チェコ共和国 1、デンマーク 1、スペイン 4、計 7 医療機関

### 6.1.10　公表文献

Arce J-C, Andersen AN, Fernández-Sánchez M, Visnova H, Bosch E, García-Velasco JA, et al. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, anti-Müllerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 2014 Dec; 102 (6): 1633-40.

Bosch E, Nyboe Andersen A, Barri P, García-Velasco JA, de Sutter P, Fernández-Sánchez M, et al. Follicular and endocrine dose-responses according to anti-Müllerian hormone levels in IVF patients treated with a novel human recombinant FSH (FE 999049). Clin Endocrinol 2015; 83(6): 902-12.

## 6.2　結果の要約

### 6.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳、AMH 層別被験者の内訳を表 2.7.6.6-3 及び表 2.7.6.6-4 に示す。

334 例がスクリーニングを実施し、69 例がスクリーニングから脱落したため、265 例を無作為に割付け、治験薬を投与した。その内訳は本剤 5.2 µg 群 42 例、6.9 µg 群 45 例、8.6 µg 群 44 例、10.3 µg 群 44 例、12.1 µg 群 47 例、ゴナールエフ群 43 例であった。

AMH 層別では、高 AMH 層が 56%（148/265 例）、低 AMH 層が 44%（117/265 例）であった。

**表 2.7.6.6-3　被験者の内訳**

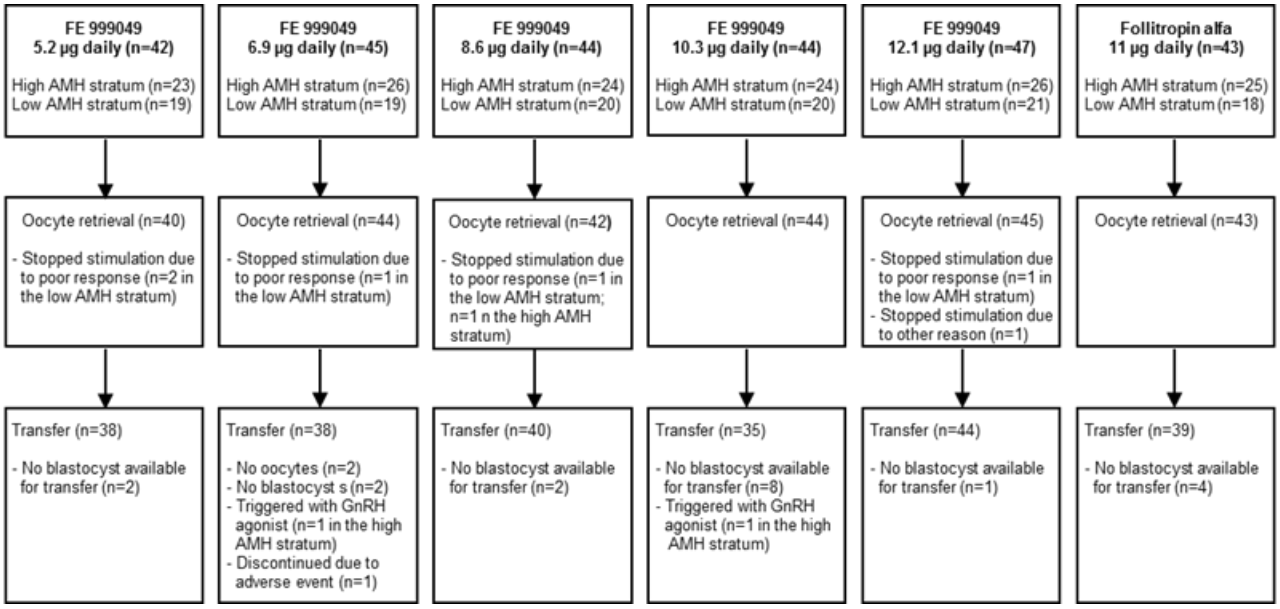
| | FE 999049 5.2 µg | | FE 999049 6.9 µg | | FE 999049 8.6 µg | | FE 999049 10.3 µg | | FE 999049 12.1 µg | | ゴナールエフ 11 µg | | 計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| スクリーニング | | | | | | | | | | | | | 334 | (100%) |
| 無作為割付け | | | | | | | | | | | | | 265 | (79%) |
| ITT 解析対象集団 | 42 | | 45 | | 44 | | 45 | | 46 | | 43 | | 265 | |
| mITT 解析対象集団 | 42 | (100%) | 45 | (100%) | 44 | (100%) | 44 | (100%) | 47[a] | (100%) | 43 | (100%) | 265 | (100%) |
| PP 解析対象集団 | 40 | (95%) | 42 | (93%) | 42 | (95%) | 44 | (100%) | 44 | (94%) | 43 | (100%) | 255 | (96%) |
| 安全性解析対象集団 | 42 | (100%) | 45 | (100%) | 44 | (100%) | 44 | (100%) | 47 | (100%) | 43 | (100%) | 265 | (100%) |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験完了 | 39 | (93%) | 39 | (87%) | 42 | (95%) | 44 | (100%) | 43 | (91%) | 42 | (98%) | 249 | (94%) |
| 試験中止 | 3 | (7%) | 6 | (13%) | 2 | (5%) | | | 4 | (9%) | 1 | (2%) | 16 | (6%) |
| 中止理由 | | | | | | | | | | | | | | |
| 有害事象 | | | 1 | (2%) | | | | | | | | | 1 | (<1%) |
| その他(個人的な理由を含む) | | | | | | | | | 1 | (2%) | | | 1 | (<1%) |
| 規定来院日に来院せず | 1 | (2%) | 4 | (9%) | | | | | 2 | (4%) | 1 | (2%) | 8 | (3%) |
| 卵巣反応不良 | 2 | (5%) | 1 | (2%) | 2 | (5%) | | | 1 | (2%) | | | 6 | (2%) |

N：被験者数
% ：被験者の割合
a：10.3 µg 群に無作為化されたが 12.1 µg を投与された 1 例については、ITT 解析対象集団では 10.3 µg 群に、mITT 解析対象集団では 12.1 µg 群に含まれている。
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 8-1、Table 8-2、Table 8-5］から引用

**表 2.7.6.6-4　被験者の内訳（AMH 層別）**

| | 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 | | 計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| 高 AMH 層 | 23 | (55%) | 26 | (58%) | 24 | (55%) | 24 | (55%) | 26 | (55%) | 25 | (58%) | 148 | (56%) |
| 低 AMH 層 | 19 | (45%) | 19 | (42%) | 20 | (45%) | 20 | (45%) | 21 | (45%) | 18 | (42%) | 117 | (44%) |

N：被験者数
% ：被験者の割合
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 8-1］から引用




［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Figure 8-1］から引用

**図 2.7.6.6-2　被験者の内訳（評価時期別）**

### 6.2.2　解析したデータセット

無作為割付けされ、治験薬を投与された 265 例を mITT 解析対象集団とした。また重大な治験実施計画書逸脱が認められた 10 例を除く 255 例を PP 解析対象集団とした。治験薬が投与された 265 例を安全性解析対象集団とした。

### 6.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6-5～表 2.7.6.6-7 に示す。

本試験は非日本人女性 265 例を組入れ、mITT 解析対象集団 265 例の平均年齢〔平均値±標準偏差（SD）〕は、5.2 µg 群 33.6±2.24 歳、6.9 µg 群 32.3±3.51 歳、8.6 µg 群 32.8±2.44 歳、10.3 µg 群 32.3±3.21 歳、12.1 µg 群 32.6±2.97 歳、ゴナールエフ群 32.4±3.04 歳であった。被験者のほとんど（98%）が白人であった。人口統計学的データについて投与群間で差は認められなかった。AMH 層別の人口統計学的データ及び他の基準値の特性のいずれの項目も AMH 層間で差は認められなかった。

平均不妊期間についても投与群別の平均不妊期間に明らかな差はなかった。主な不妊理由は、原因不明（51%）、中等度／重度の男性因子（20%）、軽度の男性因子（18%）であった。

刺激開始時の卵巣の平均総容積は 12.4±5.59 $cm^3$ であり、投与群間及び AMH 層間で同程度であった。

刺激開始前の平均胞状卵胞数は、13.9±4.42 個であり、被験者の 85%が 10 個以上有していた。AMH 層別では、高 AMH 層 15.5±4.5 個、低 AMH 層 12.0±3.6 個であり、高 AMH 層で統計学的に有意に多かった（$p<0.001$）。高 AMH 層では被験者の 93%が 10 個以上有しており、低 AMH 層では 76%であった。

平均子宮内膜厚は、4.03±1.57 mm であり投与群間及び AMH 層間で差は見られなかった。

既往歴及び併用薬の使用について、投与群間で特筆すべき差はなく、本剤の評価に影響を及ぼすものではなかった。

併用不妊治療薬の使用状況については、6.2.6.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量に記載した。

**表 2.7.6.6-5　人口統計学的データ（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 5.2 µg N=42 | FE 999049 6.9 µg N=45 | FE 999049 8.6 µg N=44 | FE 999049 10.3 µg N=44 | FE 999049 12.1 µg N=47 | ゴナールエフ 11 µg N=43 | 計 N=265 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | | | | | | | |
| N | 42 | 45 | 44 | 44 | 47 | 43 | 265 |
| Mean | 33.6 | 32.3 | 32.8 | 32.3 | 32.6 | 32.4 | 32.7 |
| SD | 2.24 | 3.51 | 2.44 | 3.21 | 2.97 | 3.04 | 2.95 |
| Min. | 26 | 21 | 27 | 25 | 25 | 26 | 21 |
| Max. | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 |
| 民族, N (%) | | | | | | | |
| Hispanic or latino | 2 (5%) | | 1 (2%) | | | | 3 (1%) |
| Not hispanic or latino | 40 (95%) | 45 (100%) | 43 (98%) | 44 (100%) | 47 (100%) | 43 (100%) | 262 (99%) |
| 人種, N (%) | | | | | | | |
| American indian or alaska native | 0 | 0 | 1 (2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1%) |
| Asian | 0 | 0 | 0 | 1 (2%) | 2 (4%) | 1 (2%) | 4 (2%) |
| Black or african american | 1 (2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1%) |
| White | 41 (98%) | 45 (100%) | 43 (98%) | 43 (98%) | 45 (96%) | 42 (98%) | 259 (98%) |
| 身長 (m) | | | | | | | |
| Mean | 1.65 | 1.65 | 1.64 | 1.64 | 1.66 | 1.65 | 1.65 |
| SD | 0.06 | 0.06 | 0.07 | 0.06 | 0.07 | 0.07 | 0.06 |
| 体重 (kg) | | | | | | | |
| Mean | 62.4 | 63 | 62.8 | 60.5 | 61.1 | 66.1 | 62.6 |
| SD | 10.1 | 9.21 | 8.17 | 8.16 | 8.24 | 10.8 | 9.23 |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | | | | |
| N | 42 | 45 | 44 | 44 | 47 | 43 | 265 |
| Mean | 23 | 23.2 | 23.2 | 22.4 | 22.3 | 24.2 | 23.1 |
| SD | 3.47 | 3.23 | 2.77 | 2.64 | 2.47 | 3.56 | 3.08 |
| 腰囲 (cm) | | | | | | | |
| Mean | 98.6 | 98.7 | 100 | 96.9 | 98.4 | 102 | 99 |
| SD | 8.95 | 9.09 | 6.22 | 9.39 | 12.2 | 9.99 | 9.54 |
| 腹囲 (cm) | | | | | | | |
| Mean | 76.5 | 77.9 | 77.8 | 76.6 | 74.3 | 78.1 | 76.9 |
| SD | 10.3 | 8.75 | 8.98 | 8.57 | 8.05 | 9.53 | 9.04 |
| 腰囲-腹囲比 | | | | | | | |
| Mean | 0.776 | 0.793 | 0.779 | 0.795 | 0.76 | 0.77 | 0.779 |
| SD | 0.07 | 0.1 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.07 | 0.08 |

N：被験者数
% ：被験者の割合
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 8-7、Table 8-8、EOT Table 3.1、EOT Table 3.3］から引用

**表 2.7.6.6-6　不妊歴（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 5.2 µg N=42 | FE 999049 6.9 µg N=45 | FE 999049 8.6 µg N=44 | FE 999049 10.3 µg N=44 | FE 999049 12.1 µg N=47 | ゴナールエフ 11 µg N=43 | 計 N=265 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 不妊期間 (月) | | | | | | | |
| N | 42 | 45 | 44 | 44 | 47 | 43 | 265 |
| Mean | 39.5 | 36.6 | 40.9 | 40.1 | 40.9 | 33.5 | 38.6 |
| SD | 23.6 | 26.2 | 28.3 | 27.2 | 28.5 | 17 | 25.4 |
| Median | 36 | 30 | 34.5 | 34 | 31 | 31 | 31 |
| Min. | 12 | 12 | 12 | 12 | 6 | 10 | 6 |
| Max. | 119 | 156 | 158 | 144 | 121 | 83 | 158 |
| 原因不明 | 24 (57%) | 21 (47%) | 23 (52%) | 23 (52%) | 23 (49%) | 20 (47%) | 134 (51%) |
| 卵管性不妊 | 5 (12%) | 4 (9%) | 2 (5%) | 1 (2%) | 5 (11%) | 6 (14%) | 23 (9%) |
| 軽度男性因子 | 6 (14%) | 7 (16%) | 10 (23%) | 6 (14%) | 9 (19%) | 9 (21%) | 47 (18%) |
| 中等度／重度男性因子 | 7 (17%) | 11 (24%) | 8 (18%) | 12 (27%) | 8 (17%) | 7 (16%) | 53 (20%) |
| 子宮内膜症 I/II | 0 | 2 (4%) | 1 (2%) | 1 (2%) | 1 (2%) | 1 (2%) | 6 (2%) |
| その他 | 0 | 0 | 0 | 1 (2%) | 1 (2%) | 0 | 2 (<1%) |
| 計 | 42 (100%) | 45 (100%) | 44 (100%) | 44 (100%) | 47 (100%) | 43 (100%) | 265 (100%) |

N：被験者数、SD：標準偏差
%：被験者の割合
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 8-9、EOT Table 3.11］から引用

**表 2.7.6.6-7　卵巣、胞状卵胞、子宮内膜の状態（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 5.2 µg N=42 | FE 999049 6.9 µg N=45 | FE 999049 8.6 µg N=44 | FE 999049 10.3 µg N=44 | FE 999049 12.1 µg N=47 | ゴナールエフ 11 µg N=43 | 計 N=265 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 卵巣容積 ($cm^3$) | | | | | | | |
| N | 42 | 45 | 44 | 44 | 47 | 43 | 265 |
| Mean | 11.9 | 12.1 | 11.5 | 11.9 | 13.6 | 13.3 | 12.4 |
| SD | 5.27 | 5.81 | 5.78 | 5.72 | 4.8 | 6.11 | 5.59 |
| 胞状卵胞(≥ 2mm) | | | | | | | |
| N | 42 | 45 | 44 | 44 | 47 | 43 | 265 |
| Mean | 13.7 | 13.2 | 13.5 | 14.5 | 14.3 | 14 | 13.9 |
| SD | 4.43 | 4.65 | 4.41 | 4.38 | 4.52 | 4.23 | 4.42 |
| 胞状卵胞 (≥ 2mm), N (%) | | | | | | | |
| 5-9 | 7 (17%) | 8 (18%) | 9 (20%) | 7 (16%) | 5 (11%) | 3 (7%) | 39 (15%) |
| ≥ 10 | 35 (83%) | 37 (82%) | 35 (80%) | 37 (84%) | 42 (89%) | 40 (93%) | 226 (85%) |
| 子宮内膜厚(mm) | | | | | | | |
| N | 42 | 45 | 44 | 44 | 47 | 43 | 265 |
| Mean | 3.76 | 3.93 | 4.07 | 3.95 | 4.17 | 4.3 | 4.03 |
| SD | 1.45 | 1.51 | 1.82 | 1.52 | 1.56 | 1.57 | 1.57 |

N：被験者数
%：被験者の割合
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 8-10、Table 8-11、Table 8-12、EOT Table 3.19、Table 3.21、Table 3.23］から引用

## 6.2.4　有効性（薬力学）

### 6.2.4.1　主要評価項目（採卵数）

1. 採卵数

mITT 解析対象集団 265 例のうち、258 例から採卵し、1 個以上採卵した被験者は 256 例であった。卵巣反応不良により周期を中止した被験者は、5.2 μg 群 2 例（そのうち低 AMH 層 1 例）、6.9 μg 群 1 例（低 AMH 層）、8.6 μg 群 2 例（低 AMH 層 1 例、高 AMH 層 1 例）、12.1 μg 群 1 例（低 AMH 層）の計 6 例であり、これらの被験者の採卵数は 1 個とみなした。また、12 μg 群 1 例（低 AMH 層）は、個人的理由により刺激 1 日目に試験を中止した。当該被験者の採卵数は補完しなかった。

採卵数（PP 及び mITT 解析対象集団）を表 2.7.6.6-8 に示す。

PP 解析対象集団の平均採卵数（平均値±SD）は、5.2 μg 群 5.4 ±3.3、6.9 μg 群 8.4±5.8、8.6 μg 群 9.4±4.5、10.3 μg 群 10.5±7.0、12.1 μg 群 12.7±5.6、ゴナールエフ群 10.4±5.2 個であった。高 AMH 層では 6.0～14.4 個、低 AMH 層では 4.6～10.2 個の範囲であった。

mITT 解析対象集団の平均採卵数は、5.2 μg 群 5.2±3.3、6.9 μg 群 7.9±5.9、8.6 μg 群 9.2±4.6、10.3 μg 群 10.5±7.0、12.1 μg 群 12.2±5.9、ゴナールエフ群 10.4±5.2 個であった。高 AMH 層では 5.9～14.4 個、低 AMH 層では 4.5～9.4 個であった。

**表 2.7.6.6-8　採卵数（PP 及び 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PP 解析対象集団 | N=40 | N=42 | N=42 | N=44 | N=44 | N=43 |
| 全被験者 | 5.4 (3.3) | 8.4 (5.8) | 9.4 (4.5) | 10.5 (7.0) | 12.7 (5.6) | 10.4 (5.2) |
| 高 AMH 層 | 6.0 (3.9) | 9.8 (6.2) | 10.6 (4.8) | 13.6 (7.8) | 14.4 (5.8) | 12.4 (5.4) |
| 低 AMH 層 | 4.6 (2.2) | 6.6 (4.8) | 7.8 (3.7) | 6.9 (3.6) | 10.2 (4.4) | 7.8 (3.4) |
| mITT 解析対象集団 | N=42 | N=45 | N=44 | N=44 | N=46 | N=43 |
| 全被験者 | 5.2 (3.3) | 7.9 (5.9) | 9.2 (4.6) | 10.5 (7.0) | 12.2 (5.9) | 10.4 (5.2) |
| 高 AMH 層 | 5.9 (3.9) | 9.1 (6.4) | 10.6 (4.8) | 13.6 (7.8) | 14.4 (5.8) | 12.4 (5.4) |
| 低 AMH 層 | 4.5 (2.2) | 6.3 (4.9) | 7.4 (3.8) | 6.9 (3.6) | 9.4 (4.9) | 7.8 (3.4) |

N：被験者数
mean（SD）
PP 解析対象集団では、事前に規定した欠測値の補完として卵巣反応不良により周期中止した 3 例については採卵数 1 個とした。
mITT 解析対象集団では、事前に規定した欠測値の補完として卵巣反応不良により周期中止した 6 例については採卵数 1 個とした。
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-2、Table 10-3］から引用

2. 用量反応関係

採卵数と本剤の用量反応関係を表 2.7.6.6-9 及び表 2.7.6.6-10 に示す。

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

mITT 解析対象集団でも同様に、本剤 5.2～12.1 µg 投与時の平均採卵数に統計学的に有意な用量反応関係が認められた (p<0.001）。各 AMH 層においても用量反応関係が認められ、PP 解析対象集団と同様の結果であった（高 AMH 層 p<0.001、低 AMH 層 p<0.001）。

本剤と平均採卵数の用量反応曲線を図 2.7.6.6-3 に示す。平均採卵数は、全投与群で高 AMH 層と比べ低 AMH 層が低かった。本剤の用量が同じ場合、採卵数は低 AMH 層と比べ高 AMH 層で 31～97%高く、各投与群の AMH 層間で平均採卵数に臨床的に意義のある差が見られた。

**表 2.7.6.6-9　用量反応関係（PP）**

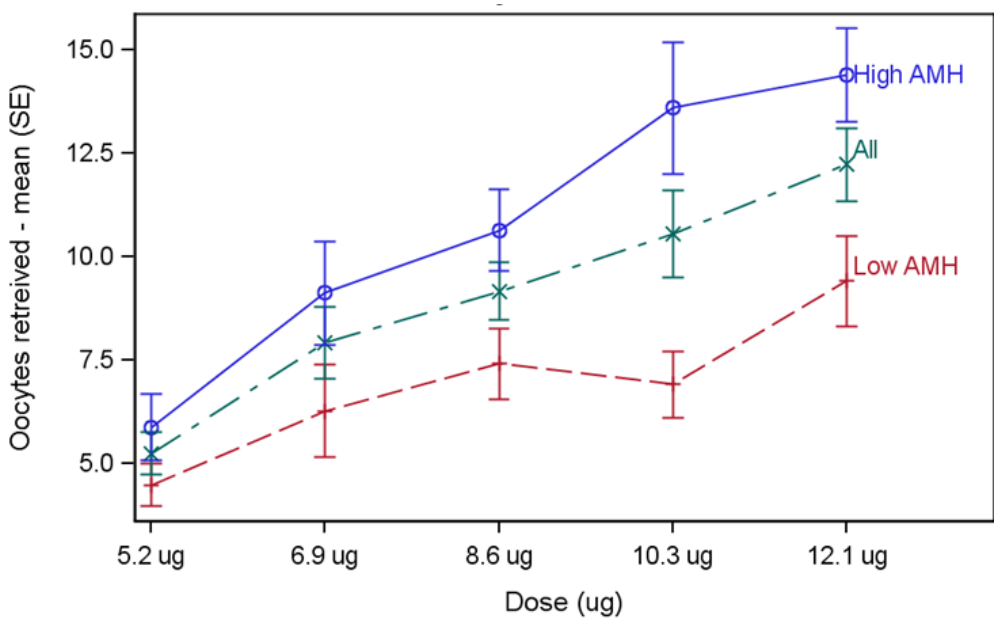
| | | | | Effect of doubling the dose | |
|---|---|---|---|---|---|
| PP | Estimate | 95% CI | p 値 | Estimate | 95% CI |
| Both strata | | | | | |
| Centre | | | 0.004 | | |
| Stratum: High AMH (15.0-44.9 pmol/L) | 3.9 | ( 2.56, 5.31) | <0.001 | | |
| Log(dose) | 7.9 | ( 5.62,10.15) | <0.001 | 5.5 | ( 3.90, 7.03) |
| Both strata | | | | | |
| Centre | | | 0.003 | | |
| Stratum: High AMH (15.0-44.9 pmol/L) | -5.0 | (-14.76, 4.68) | <0.001 | | |
| Log(dose) | 5.5 | ( 2.09, 8.90) | <0.001 | 3.8 | ( 1.45, 6.17) |
| Interaction: High AMH (15.0-44.9 pmol/L) | 4.2 | ( -0.30, 8.77) | 0.067 | 2.9 | (-0.21, 6.08) |
| Both strata | | | | | |
| Centre | | | 0.010 | | |
| Log(dose) | 8.0 | ( 5.56,10.41) | <0.001 | 5.5 | ( 3.85, 7.22) |
| Stratum: Low AMH (5.0-14.9 pmol/L) | | | | | |
| Centre | | | 0.058 | | |
| Log(dose) | 5.3 | ( 2.65, 7.93) | <0.001 | 3.7 | ( 1.84, 5.50) |
| Stratum: High AMH (15.0-44.9 pmol/L) | | | | | |
| Centre | | | 0.005 | | |
| Log(dose) | 9.7 | ( 6.25,13.08) | <0.001 | 6.7 | ( 4.33, 9.07) |

採卵数を独立 (転帰）変数、施設及び AMH 層を因子とし、用量を共変量とした ANCOVA、p 値は F 検定（Type 1）に基づく。
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-4］から引用

**表 2.7.6.6-10　用量反応関係（mITT 解析対象集団）**

| | | | | Effect of doubling the dose | |
|---|---|---|---|---|---|
| mITT | Estimate | 95% CI | p 値 | Estimate | 95% CI |
| Both strata | | | | | |
| Centre | | | 0.006 | | |
| Stratum: High AMH (15.0-44.9 pmol/L) | 4.0 | ( 2.64, 5.36) | <0.001 | | |
| Log(dose) | 7.9 | ( 5.69,10.18) | <0.001 | 5.5 | ( 3.95, 7.06) |
| Both strata | | | | | |
| Centre | | | 0.005 | | |
| Stratum: High AMH (15.0-44.9 pmol/L) | -6.9 | (-16.46, 2.69) | <0.001 | | |
| Log(dose) | 5.1 | ( 1.75, 8.42) | <0.001 | 3.5 | ( 1.21, 5.84) |
| Interaction: High AMH (15.0-44.9 pmol/L) | 5.1 | ( 0.66, 9.62) | 0.025 | 3.6 | ( 0.46, 6.67) |
| Both strata | | | | | |
| Centre | | | 0.015 | | |
| Log(dose) | 7.9 | ( 5.52,10.35) | <0.001 | 5.5 | ( 3.83, 7.17) |
| Stratum: Low AMH (5.0-14.9 pmol/L) | | | | | |
| Centre | | | 0.065 | | |
| Log(dose) | 5.0 | ( 2.34, 7.59) | <0.001 | 3.4 | ( 1.62, 5.26) |
| Stratum: High AMH (15.0-44.9 pmol/L) | | | | | |
| Centre | | | 0.023 | | |
| Log(dose) | 10.2 | ( 6.81,13.65) | <0.001 | 7.1 | ( 4.72, 9.46) |

採卵数を独立 (転帰）変数、施設及び AMH 層を因子とし、用量を共変量とした ANCOVA、p 値は F 検定（Type 1）に基づく。
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-5］から引用




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

**図 2.7.6.6-3　採卵数の用量反応関係（mITT 解析対象集団）**

3. 用量反応関係の感度分析

感度分析として、卵巣反応不良により周期中止した 6 例の欠測値を補完せず、観測値に基づく用量応性を検討した結果、用量反応曲線の傾きの推定値は高 AMH 層 7.1、低 AMH 層 3.3 であり、主解析における傾きの推定値のそれぞれ 7.1 及び 3.4 と同様の結果が得られた［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table 6.1.5］。

4. 採卵数の分布

高 AMH 層では、採卵数が 8～14 個の被験者の割合は、5.2、6.9、8.6、10.3 及び 12.1 µg 群でそれぞれ 22、27、54、42 及び 38%であった。採卵数が 8 個未満の被験者の割合は、用量の増加に伴って減少し、15 個以上の被験者の割合は、用量の増加に伴って増加した。採卵数が 15 個以上の被験者の割合は、5.2、6.9、8.6、10.3 及び 12.1 µg 群でそれぞれ 9、19、21、38 及び 50%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行った被験者は、高 AMH 層の 6.9 µg 群及び 10.3 µg 群のそれぞれ 1 例であった。

低 AMH 層では、採卵数が 8～14 個の被験者の割合は、5.2、6.9、8.6、10.3 及び 12.1 µg 群でそれぞれ 5、21、35、30 及び 60%であった。採卵数が 8 個未満の被験者の割合は、それぞれ 95、68、60、70 及び 30%であった。

12.1 µg 群では、採卵数が 4 個未満であった被験者の割合は 10%であり、4～7 個であった被験者の割合は 20%であった。低 AMH 層で採卵数が 15 個以上であった被験者の割合は、本剤群全体で 0～10%であった［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-6］。

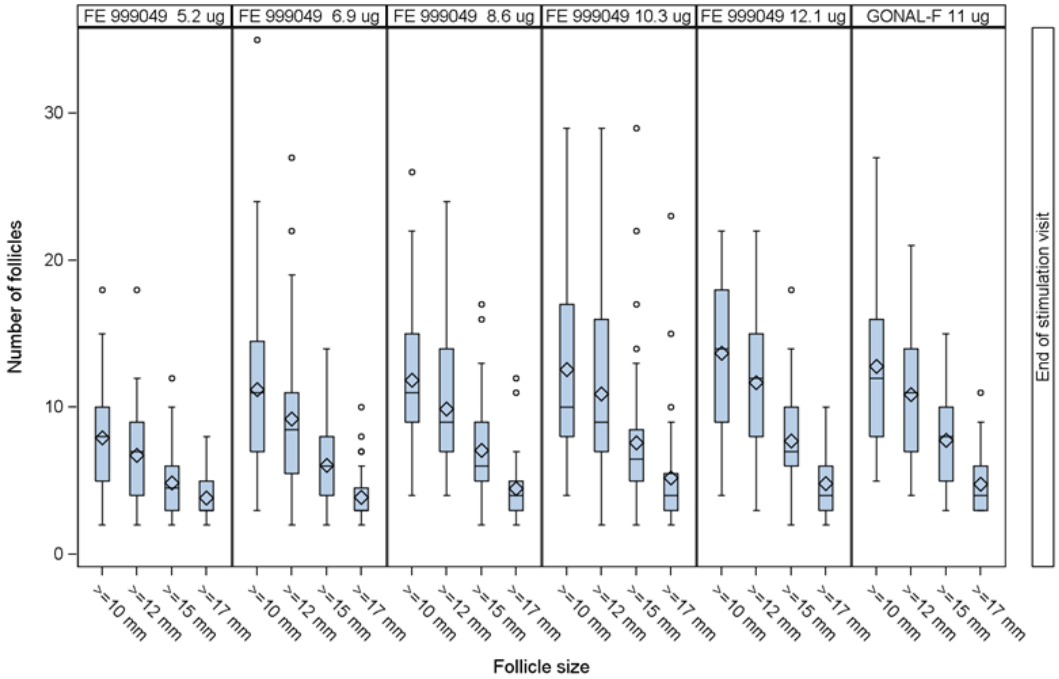
### 6.2.4.2　副次評価項目

1. 刺激期間中の卵胞数及び大きさ

投与群別の刺激終了時の大きさ別卵胞数を図 2.7.6.6-4、卵胞の容積を表 2.7.6.6-11 に示す。

卵胞の直径が 10、12 及び 15 mm 以上では、本剤の用量増加に伴い卵胞数は増加した。さらに、本剤の用量増加に伴い、卵胞数のばらつきは大きくなった。

刺激終了時の卵胞発育（大きさと数を考慮した卵胞容積）に、本剤の投与群間で統計学的に有意な用量反応関係が認められた (p <0.001）。各 AMH 層でも、高 AMH 層及び低 AMH 層ともに有意な用量反応関係が認められた（それぞれ p<0.001 及び p=0.015）［000009 試験:添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table 6.2.1.23］。




ボックスに四分位範囲、中央の水平線は平均値、ひし形は中央値を示している。
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Figure 10-2］から引用

**図 2.7.6.6-4　刺激終了時の卵胞の大きさ別の卵胞数（mITT 解析対象集団）**

**表 2.7.6.6-11　卵胞の容積（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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 全被験者 | | | | | | | |
| 刺激 6 日目 | N | 41 | 45 | 44 | 44 | 44 | 42 |
| | Mean | 5.4 | 6.7 | 8.5 | 10.1 | 8.1 | 7.7 |
| | SD | (2.7) | (3.2) | (4.1) | (5.2) | (3.5) | (3.7) |
| 刺激終了時 | N | 40 | 44 | 42 | 44 | 45 | 43 |
| | Mean | 19.2 | 23.0 | 25.0 | 27.9 | 28.2 | 26.7 |
| | SD | (7.0) | (10.5) | (9.2) | (15.6) | (9.5) | (9.2) |
| 高 AMH 層 | | | | | | | |
| 刺激 6 日目 | N | 23 | 26 | 24 | 24 | 26 | 24 |
| | Mean | 5.5 | 7.0 | 9.8 | 11.9 | 8.7 | 8.5 |
| | SD | (2.6) | (3.6) | (4.5) | (5.8) | (3.4) | (4.3) |
| 刺激終了時 | N | 23 | 26 | 23 | 24 | 26 | 25 |
| | Mean | 20.6 | 25.5 | 29.4 | 34.0 | 31.5 | 29.6 |
| | SD | (7.5) | (11.3) | (8.9) | (17.9) | (9.2) | (9.3) |
| 低 AMH 層 | | | | | | | |
| 刺激 6 日目 | N | 18 | 19 | 20 | 20 | 18 | 18 |
| | Mean | 5.2 | 6.3 | 6.9 | 7.9 | 7.3 | 6.5 |
| | SD | (2.8) | (2.6) | (3.1) | (3.4) | (3.4) | (2.5) |
| 刺激終了時 | N | 17 | 18 | 19 | 20 | 19 | 18 |
| | Mean | 17.2 | 19.4 | 19.7 | 20.5 | 23.6 | 22.7 |
| | SD | (6.0) | (8.2) | (6.5) | (7.9) | (8.1) | (7.8) |

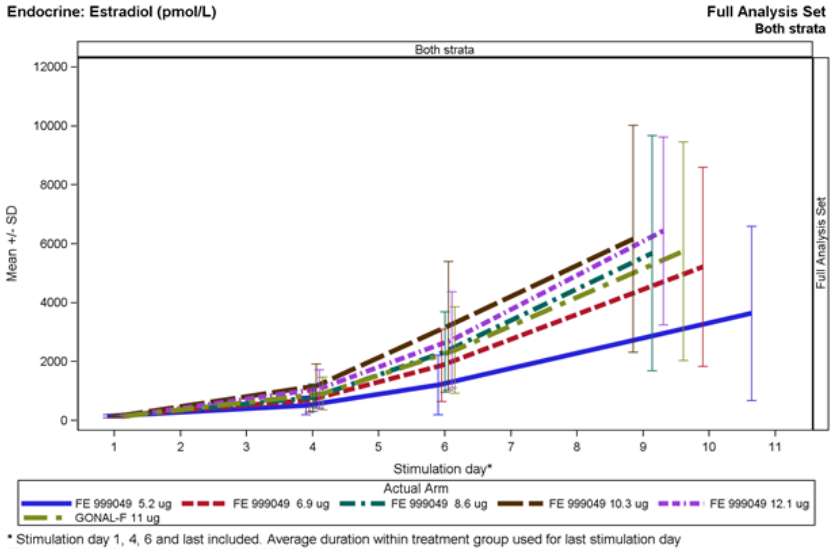
単位：$cm^3$
N：被験者数
%：被験者の割合
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-7、EOT Table 6.2.1.11］から引用

2. 内分泌パラメータ

1. エストラジオール

刺激期間中の血清中エストラジオール濃度の推移を図 2.7.6.6-5 及び表 2.7.6.6-12 に示す。

本剤 5.2～12.1 μg 投与時の刺激 4、6 日目及び刺激終了時の血清中エストラジオール濃度は用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（いずれも p<0.001）［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table 6.2.2.3、6.2.2.5、6.2.2.7］。各 AMH 層でみると、高 AMH 層では刺激 4、6 日目及び刺激終了時に統計学的に有意な用量反応関係が認められた（いずれも p<0.001）。また、低 AMH 層でも刺激 4、6 日目及び刺激終了時に有意な用量反応関係が認められた（それぞれ p<0.001、p<0.001 及び p=0.049［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table 6.2.2.3、Table 6.2.2.5、Table 6.2.2.7］）。




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

**図 2.7.6.6-5　刺激期間中の血清中エストラジオール濃度（mITT 解析対象集団）**

**表 2.7.6.6-12　刺激期間中の血清中エストラジオール濃度（mITT 解析対象集団）**

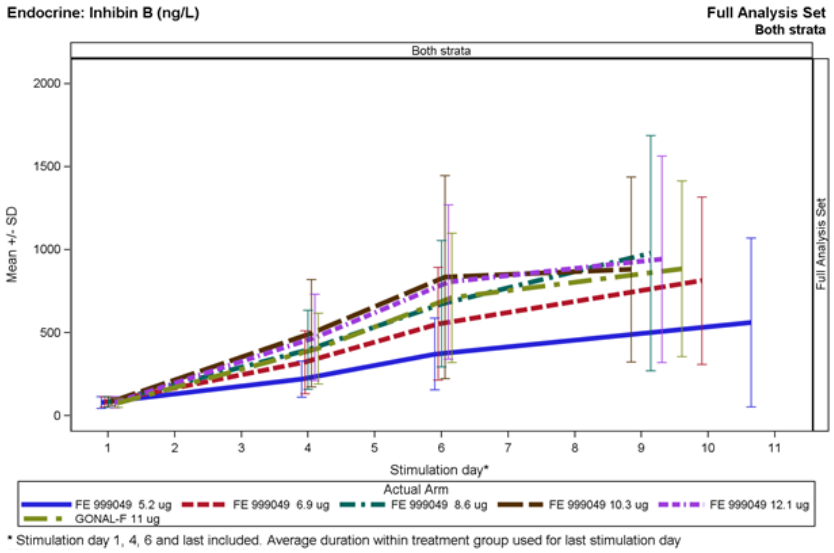
| | FE 999049 5.2 μg | FE 999049 6.9 μg | FE 999049 8.6 μg | FE 999049 10.3 μg | FE 999049 12.1 μg | ゴナールエフ 11 μg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 高 AMH 層 | | | | | | |
| 刺激 1 日目 | 141 (50) | 157 (56) | 146 (51) | 144 (36) | 133 (33) | 148 (51) |
| 刺激 4 日目 | 561 (350) | 657 (331) | 876 (524) | 1417 (838) | 1239 (706) | 1070 (573) |
| 刺激 6 日目 | 1354 (1220) | 1787 (1070) | 2804 (1522) | 3999 (2540) | 3371 (1585) | 2802 (1522) |
| 刺激終了時 | 3816 (3420) | 5635 (3296) | 6842 (4892) | 7420 (4230) | 7829 (3159) | 6682 (3999) |
| 低 AMH 層 | | | | | | |
| 刺激 1 日目 | 159 (59) | 156 (59) | 158 (64) | 165 (57) | 128 (52) | 136 (67) |
| 刺激 4 日目 | 461 (281) | 736 (494) | 656 (359) | 901 (520) | 851 (525) | 703 (458) |
| 刺激 6 日目 | 1035 (650) | 1997 (1453) | 1765 (879) | 2270 (1165) | 1834 (1240) | 1847 (1217) |
| 刺激終了時 | 3406 (2258) | 4548 (3509) | 4295 (1836) | 4595 (2670) | 4439 (1989) | 4458 (2894) |

単位：pmol/L
Mean (SD)
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-8］から引用

2. インヒビン B

刺激期間中の血清中インヒビン B 濃度の推移を図 2.7.6.6-6 及び表 2.7.6.6-13 に示す。

本剤 5.2～12.1 µg 投与時の刺激 4、6 日目及び刺激終了時の血清中インヒビン B 濃度は用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（いずれも p<0.001）［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table 6.2.2.15、Table 6.2.2.17、Table 6.2.2.19］。各 AMH 層でみると、高 AMH 層では刺激 4、6 日目及び刺激終了時に統計学的に有意な用量反応関係が認められた（いずれも p<0.001）。また、低 AMH 層でも刺激 4、6 日目及び刺激終了時に有意な用量反応関係が認められた（それぞれ p<0.001、p=0.005 及び p=0.015）［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table 6.2.2.15、Table 6.2.2.17、6.2.2.19］。




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

**図 2.7.6.6-6　刺激期間中の血清中インヒビン B 濃度（mITT 解析対象集団）**

**表 2.7.6.6-13　刺激期間中の血清中インヒビン B 濃度（mITT 解析対象集団）**

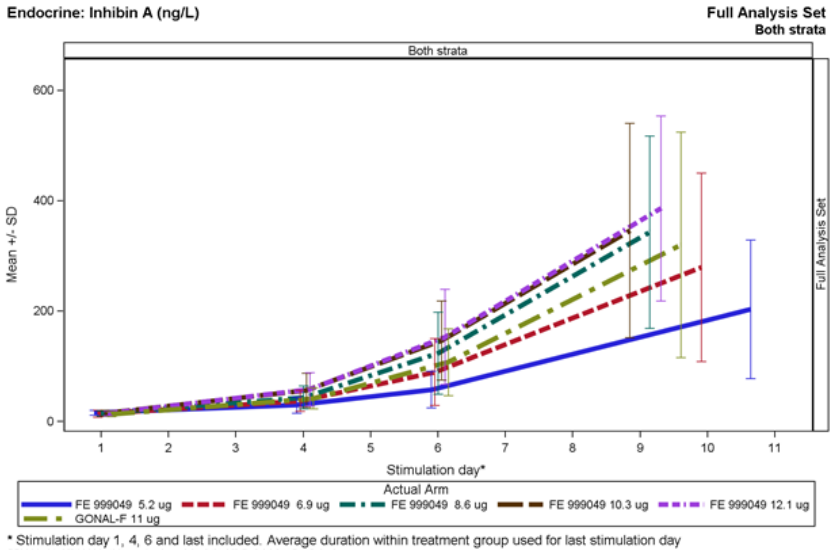
| | FE 999049 5.2 µg | FE 999049 6.9 µg | FE 999049 8.6 µg | FE 999049 10.3 µg | FE 999049 12.1 µg | ゴナールエフ 11 µg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 高 AMH 層 | | | | | | |
| 刺激 1 日目 | 82 (39) | 83 (30) | 89 (38) | 91 (28) | 92 (28) | 83 (28) |
| 刺激 4 日目 | 241 (115) | 325 (199) | 491 (276) | 647 (355) | 554 (212) | 486 (218) |
| 刺激 6 日目 | 406 (231) | 595 (377) | 863 (404) | 1104 (695) | 946 (361) | 881 (409) |
| 刺激終了時 | 679 (623) | 916 (526) | 1290 (803) | 1081 (616) | 1101 (471) | 1088 (552) |
| 低 AMH 層 | | | | | | |
| 刺激 1 日目 | 76 (31) | 84 (34) | 74 (24) | 82 (22) | 67 (35) | 69 (27) |
| 刺激 4 日目 | 196 (96) | 319 (183) | 277 (92) | 317 (148) | 364 (283) | 292 (150) |
| 刺激 6 日目 | 329 (193) | 495 (278) | 447 (174) | 513 (243) | 603 (528) | 483 (212) |
| 刺激終了時 | 406 (229) | 649 (431) | 602 (283) | 629 (345) | 715 (749) | 604 (341) |

単位：pg/mL
Mean (SD)
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-9］から引用

3. インヒビン A

刺激期間中の血清中インヒビン A 濃度の推移を図 2.7.6.6-7 及び表 2.7.6.6-14 に示す。

本剤 5.2～12.1 µg 投与時の刺激 4、6 日目及び刺激終了時の血清中インヒビン A 濃度は用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（いずれも p<0.001）［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table 6.2.2.9、Table 6.2.2.11、Table 6.2.2.13］。各 AMH 層でみると、高 AMH 層では刺激 4、6 日目及び刺激終了時に統計学的に有意な用量反応関係が認められた（いずれも p<0.001）。また、低 AMH 層でも刺激 4、6 日目及び刺激終了時に有意な用量反応関係が認められた（それぞれ p<0.001、p<0.001 及び p=0.007）［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table 6.2.2.9、Table 6.2.2.11、Table 6.2.2.13］。




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

**図 2.7.6.6-7　刺激期間中の血清中インヒビン A 濃度（mITT 解析対象集団）**

**表 2.7.6.6-14 刺激期間中の血清中インヒビン A 濃度（mITT 解析対象集団）**

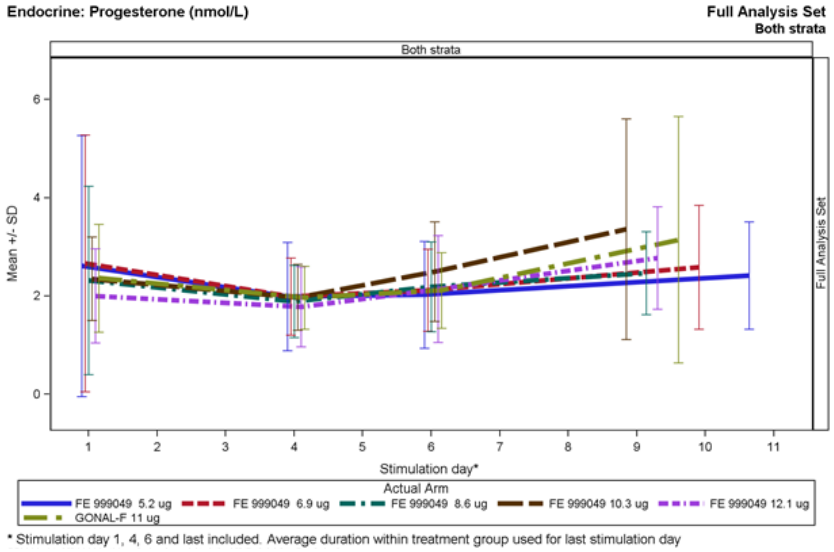
| | FE 999049 5.2 µg | FE 999049 6.9 µg | FE 999049 8.6 µg | FE 999049 10.3 µg | FE 999049 12.1 µg | ゴナールエフ 11 µg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 高 AMH 層 | | | | | | |
| 刺激 1 日目 | 16 (5) | 14 (6) | 15 (5) | 14 (5) | 15 (3) | 12 (5) |
| 刺激 4 日目 | 30 (13) | 35 (19) | 49 (24) | 63 (32) | 62 (27) | 43 (19) |
| 刺激 6 日目 | 62 (37) | 86 (63) | 149 (84) | 173 (77) | 178 (85) | 119 (66) |
| 刺激終了時 | 213 (153) | 301 (174) | 395 (191) | 429 (212) | 425 (156) | 368 (246) |
| 低 AMH 層 | | | | | | |
| 刺激 1 日目 | 16 (4) | 15 (7) | 15 (5) | 15 (5) | 14 (5) | 14 (3) |
| 刺激 4 日目 | 30 (17) | 40 (19) | 37 (13) | 49 (27) | 54 (34) | 40 (20) |
| 刺激 6 日目 | 53 (27) | 95 (58) | 93 (47) | 115 (49) | 117 (76) | 93 (50) |
| 刺激終了時 | 189 (72) | 246 (165) | 272 (122) | 246 (110) | 332 (172) | 254 (101) |

単位：pg/mL
Mean (SD)
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-10］から引用

4. プロゲステロン

刺激期間中の血清中プロゲステロン濃度の推移を図 2.7.6.6-8 及び表 2.7.6.6-15 に示す。

本剤 5.2～12.1 µg 投与時の刺激 6 日目及び刺激終了時の血清中プロゲステロン濃度は用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（それぞれ p=0.003 及び p<0.001）［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table 6.2.2.23、Table 6.2.2.25］。各 AMH 層でみると、高 AMH 層では刺激 6 日目及び刺激終了時に統計学的に有意な用量反応関係が認められた（それぞれ p=0.002 及び p<0.001）［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table 6.2.2.23、Table 6.2.2.25］。低 AMH 層では、刺激期間中のいずれの評価時期でも有意な用量反応関係は認められなかった。また、高 AMH 層では、刺激 6 日目及び刺激終了時の血清中プロゲステロン濃度が 3.18 nmol/L 以上であった被験者の割合も用量増加に伴い増加したが、低 AMH 層では認められなかった。




［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Figure 10-7］から引用

**図 2.7.6.6-8　刺激期間中の血清中プロゲステロン濃度（mITT 解析対象集団）**

**表 2.7.6.6-15 刺激期間中の血清中プロゲステロン濃度（mITT 解析対象集団）**

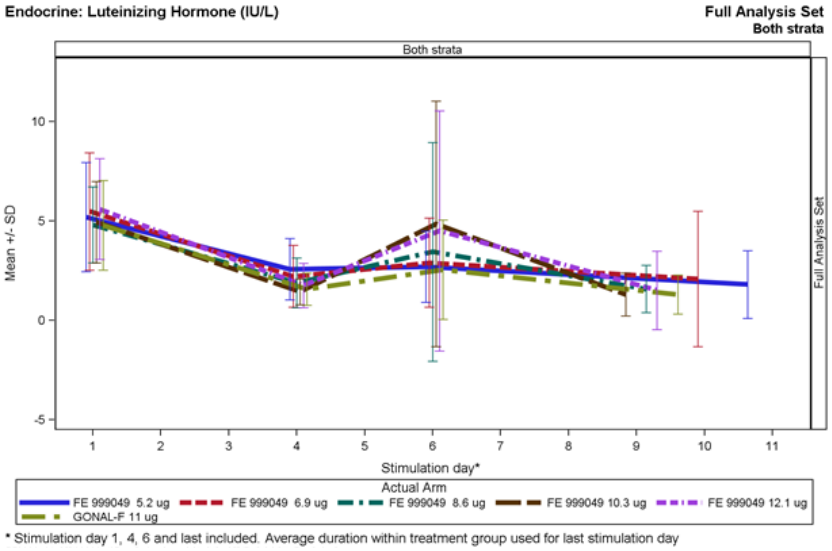
| | FE 999049 5.2 µg | FE 999049 6.9 µg | FE 999049 8.6 µg | FE 999049 10.3 µg | FE 999049 12.1 µg | ゴナールエフ 11 µg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 高 AMH 層 | | | | | | |
| 刺激 1 日目 | 2.9 (3.4) | 3.1 (3.3) | 2.6 (2.5) | 2.2 (0.6) | 2.1 (0.8) | 2.4 (1.0) |
| 刺激 4 日目 | 2.0 (0.9) | 2.1 (0.7) | 1.9 (0.7) | 1.8 (0.7) | 2.1 (0.9) | 2.0 (0.5) |
| 刺激 6 日目 | 2.0 (0.9) | 2.1 (0.8) | 2.3 (0.8) | 2.5 (1.2) | 2.5 (1.1) | 2.1 (0.6) |
| 刺激終了時 | 2.3 (1.1) | 2.7 (1.0) | 2.6 (1.0) | 3.7 (2.9) | 3.0 (1.1) | 3.5 (3.1) |
| 低 AMH 層 | | | | | | |
| 刺激 1 日目 | 2.2 (1.2) | 2.1 (1.1) | 1.9 (0.7) | 2.6 (1.0) | 1.9 (1.1) | 2.4 (1.3) |
| 刺激 4 日目 | 2.0 (1.4) | 1.8 (0.9) | 1.9 (0.8) | 2.1 (0.7) | 1.4 (0.5) | 1.9 (0.8) |
| 刺激 6 日目 | 2.1 (1.3) | 2.1 (0.9) | 2.1 (1.0) | 2.5 (0.8) | 1.7 (0.9) | 2.1 (1.0) |
| 刺激終了時 | 2.6 (1.1) | 2.5 (1.6) | 2.3 (0.6) | 2.9 (0.9) | 2.4 (0.9) | 2.6 (1.1) |

単位：nmol/L
Mean (SD)
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-11］から引用

5. LH

刺激期間中の血清中 LH 濃度の推移を図 2.7.6.6-9 及び表 2.7.6.6-16 に示す。

本剤 5.2～12.1 µg 投与時の刺激 4 日目の血清中 LH 濃度は用量増加に伴い減少し、統計学的に有意な用量反応関係が認められ（p<0.001）、刺激 6 日目及び刺激終了時では用量反応関係は認められなかった。各 AMH 層でみると、高 AMH 層では刺激 6 日目に統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p=0.020）。低 AMH 層では、刺激期間中のいずれの評価時期でも有意な用量反応関係は認められなかった。なお、刺激 6 日目に、血清中 LH 濃度が 10 IU/L 以上であった被験者の割合は、5.2 µg 群 0%から 12.1 µg 群 11%と、用量増加に伴い増加した。




［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Figure 10-8］から引用

**図 2.7.6.6-9　刺激期間中の血清中 LH 濃度（mITT 解析対象集団）**

**表 2.7.6.6-16　刺激期間中の血清中 LH 濃度（mITT 解析対象集団）**

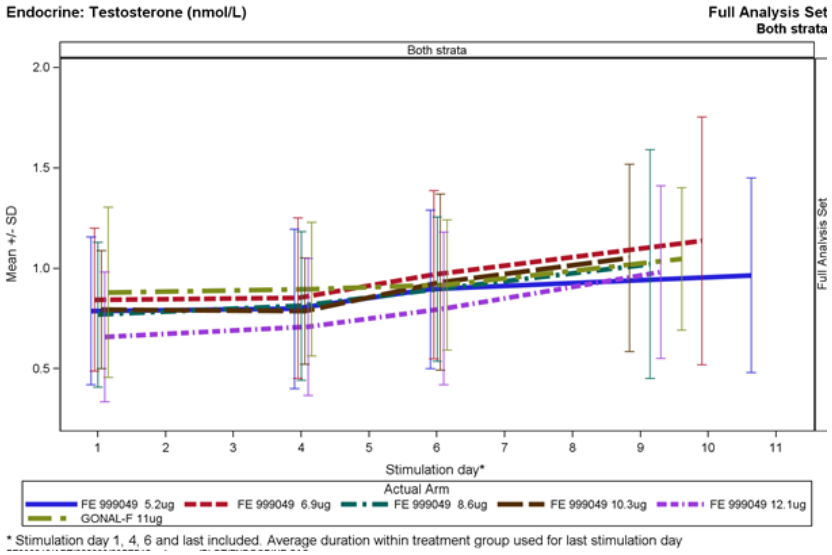
| | FE 999049 5.2 µg | FE 999049 6.9 µg | FE 999049 8.6 µg | FE 999049 10.3 µg | FE 999049 12.1 µg | ゴナールエフ 11 µg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 高 AMH 層 | | | | | | |
| 刺激 1 日目 | 5.8 (3.1) | 5.6 (3.2) | 4.9 (2.0) | 5.1 (2.2) | 6.3 (2.7) | 5.0 (2.5) |
| 刺激 4 日目 | 2.6 (1.2) | 2.5 (1.9) | 1.7 (1.1) | 1.3 (0.5) | 1.7 (0.5) | 1.6 (0.9) |
| 刺激 6 日目 | 2.8 (2.1) | 3.0 (2.1) | 2.8 (2.3) | 5.3 (7.4) | 5.1 (4.0) | 2.5 (2.0) |
| 刺激終了時 | 1.6 (1.8) | 2.4 (4.2) | 1.6 (1.0) | 1.2 (1.3) | 1.2 (0.7) | 1.1 (0.8) |
| 低 AMH 層 | | | | | | |
| 刺激 1 日目 | 4.5 (2.1) | 5.3 (2.7) | 4.6 (1.9) | 4.7 (1.9) | 4.7 (2.2) | 4.5 (1.8) |
| 刺激 4 日目 | 2.5 (1.9) | 1.9 (0.8) | 2.1 (1.4) | 1.7 (0.7) | 1.8 (1.6) | 1.5 (0.6) |
| 刺激 6 日目 | 2.5 (1.4) | 2.8 (2.5) | 4.3 (7.8) | 4.3 (4.4) | 3.6 (8.2) | 2.6 (3.2) |
| 刺激終了時 | 2.0 (1.6) | 1.5 (1.1) | 1.6 (1.4) | 1.5 (0.7) | 1.9 (3.0) | 1.6 (1.1) |

単位：IU/L
Mean (SD)
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table 6.2.2.1］から引用

6. 総テストステロン

刺激期間中の血清中総テストステロン濃度の推移を図 2.7.6.6-10 及び表 2.7.6.6-17 に示す。

本剤 5.2～12.1 µg 投与時の刺激 4、6 日目及び刺激終了時の血清中総テストステロン濃度に用量反応関係は認められなかった。各 AMH 層でも用量反応関係は認められなかった。




［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Figure 10-9］から引用

**図 2.7.6.6-10　刺激期間中の血清中総テストステロン濃度（mITT 解析対象集団）**

**表 2.7.6.6-17　刺激期間中の血清中総テストステロン濃度（mITT 解析対象集団）**

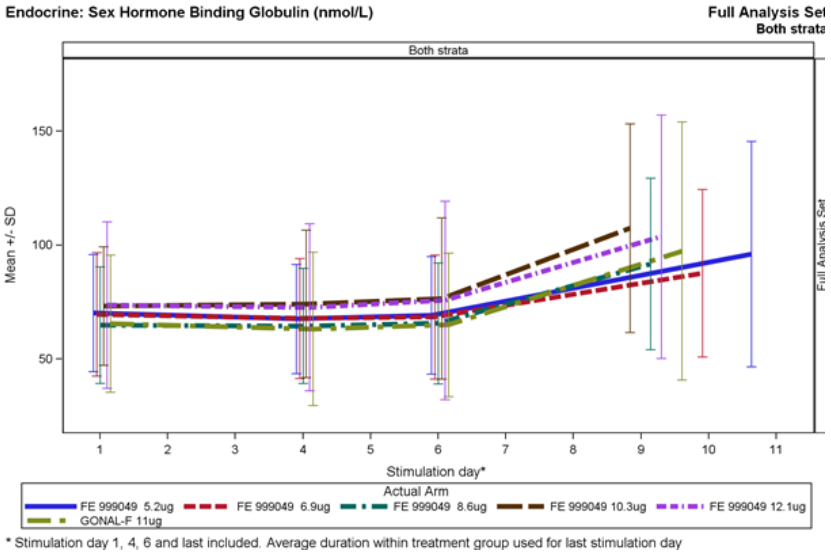
| | FE 999049 5.2 µg | FE 999049 6.9 µg | FE 999049 8.6 µg | FE 999049 10.3 µg | FE 999049 12.1 µg | ゴナールエフ 11 µg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 高 AMH 層 | | | | | | |
| 刺激 1 日目 | 0.8 (0.3) | 0.9 (0.4) | 0.7 (0.3) | 0.9 (0.3) | 0.8 (0.3) | 0.8 (0.3) |
| 刺激 4 日目 | 0.8 (0.4) | 0.9 (0.4) | 0.8 (0.3) | 0.8 (0.3) | 0.8 (0.3) | 0.9 (0.3) |
| 刺激 6 日目 | 0.9 (0.4) | 1.0 (0.4) | 0.9 (0.3) | 1.0 (0.5) | 1.0 (0.4) | 0.9 (0.3) |
| 刺激終了時 | 0.9 (0.5) | 1.2 (0.5) | 1.1 (0.7) | 1.1 (0.6) | 1.2 (0.4) | 1.1 (0.4) |
| 低 AMH 層 | | | | | | |
| 刺激 1 日目 | 0.8 (0.4) | 0.8 (0.3) | 0.8 (0.5) | 0.7 (0.2) | 0.5 (0.3) | 1.0 (0.6) |
| 刺激 4 日目 | 0.8 (0.4) | 0.8 (0.4) | 0.9 (0.4) | 0.7 (0.2) | 0.5 (0.2) | 0.9 (0.4) |
| 刺激 6 日目 | 0.9 (0.4) | 0.9 (0.5) | 0.9 (0.4) | 0.8 (0.2) | 0.6 (0.3) | 0.9 (0.3) |
| 刺激終了時 | 1.0 (0.5) | 1.1 (0.8) | 0.9 (0.3) | 1.0 (0.3) | 0.7 (0.3) | 1.0 (0.4) |

単位：nmol/L
Mean (SD)
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-13］から引用

7. SHBG

刺激期間中の血清中 SHBG 濃度の推移を図 2.7.6.6-11 及び表 2.7.6.6-18 に示す。

本剤 5.2～12.1 µg 投与時の刺激 4、6 日目及び刺激終了時の血清中 SHBG 濃度に用量反応関係は認められなかった。各 AMH 層でも用量反応関係は認められなかった。




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

**図 2.7.6.6-11　刺激期間中の血清中 SHBG 濃度（mITT 解析対象集団）**

**表 2.7.6.6-18　刺激期間中の血清中総 SHBG 濃度（mITT 解析対象集団）**

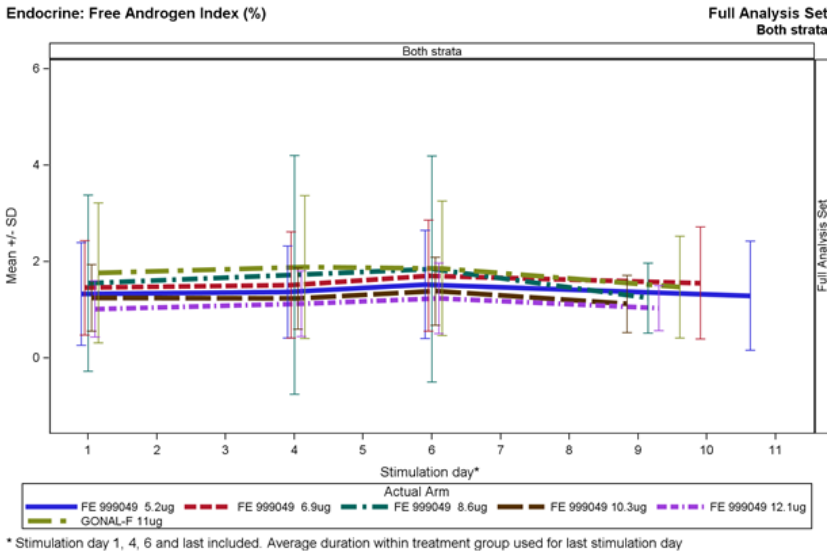
| | FE 999049 5.2 µg | FE 999049 6.9 µg | FE 999049 8.6 µg | FE 999049 10.3 µg | FE 999049 12.1 µg | ゴナールエフ 11 µg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 高 AMH 層 | | | | | | |
| 刺激 1 日目 | 75.3 (27.0) | 64.4 (19.7) | 67.5 (26.3) | 73.3 (19.2) | 74.1 (45.8) | 74.5 (32.0) |
| 刺激 4 日目 | 72.2 (25.4) | 62.9 (18.9) | 67.7 (26.6) | 73.1 (19.0) | 72.0 (45.6) | 73.2 (38.5) |
| 刺激 6 日目 | 74.3 (27.5) | 62.9 (19.5) | 69.0 (29.6) | 76.3 (25.0) | 76.3 (54.4) | 74.8 (34.8) |
| 刺激終了時 | 104.7 (57.8) | 86.7 (32.3) | 94.4 (40.5) | 113.0 (45.0) | 113.8 (64.0) | 114.4 (60.4) |
| 低 AMH 層 | | | | | | |
| 刺激 1 日目 | 64.2 (23.3) | 77.0 (34.1) | 61.5 (25.0) | 73.4 (32.8) | 73.5 (21.0) | 52.5 (22.0) |
| 刺激 4 日目 | 62.1 (21.6) | 74.6 (33.5) | 60.8 (23.8) | 75.6 (43.4) | 73.7 (20.6) | 50.1 (20.3) |
| 刺激 6 日目 | 62.7 (22.3) | 76.6 (34.7) | 61.7 (22.8) | 77.0 (45.4) | 75.2 (21.5) | 52.0 (21.2) |
| 刺激終了時 | 84.6 (33.2) | 89.5 (44.4) | 88.6 (34.7) | 100.5 (47.2) | 89.2 (28.9) | 74.1 (42.1) |

単位：nmol/L
Mean (SD)
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-14］から引用

8. FAI

刺激期間中の血清中 FAI 濃度の推移を図 2.7.6.6-12 及び表 2.7.6.6-19 に示す。

本剤 5.2～12.1 µg 投与時の刺激 4、6 日目及び刺激終了時の血清中 FAI 濃度に用量反応関係は認められなかった。各 AMH 層でも用量反応関係は認められなかった。




［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Figure 10-11］から引用

**図 2.7.6.6-12　刺激期間中の血清中 FAI 濃度（mITT 解析対象集団）**

**表 2.7.6.6-19　刺激期間中の血清中総 FAI 濃度（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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 高 AMH 層 | | | | | | |
| 刺激 1 日目 | 1.3 (1.2) | 1.6 (1.0) | 1.3 (0.8) | 1.3 (0.7) | 1.2 (0.6) | 1.4 (1.0) |
| 刺激 4 日目 | 1.3 (1.0) | 1.7 (1.2) | 1.3 (0.9) | 1.3 (0.7) | 1.4 (0.7) | 1.6 (1.1) |
| 刺激 6 日目 | 1.5 (1.1) | 1.8 (1.1) | 1.6 (1.0) | 1.5 (0.8) | 1.5 (0.8) | 1.7 (1.3) |
| 刺激終了時 | 1.2 (1.3) | 1.6 (1.1) | 1.3 (0.9) | 1.1 (0.7) | 1.1 (0.5) | 1.3 (1.1) |
| 低 AMH 層 | | | | | | |
| 刺激 1 日目 | 1.4 (0.9) | 1.2 (0.9) | 1.9 (2.6) | 1.2 (0.7) | 0.8 (0.4) | 2.4 (1.8) |
| 刺激 4 日目 | 1.4 (0.9) | 1.3 (1.0) | 2.2 (3.5) | 1.2 (0.5) | 0.8 (0.5) | 2.3 (1.8) |
| 刺激 6 日目 | 1.6 (1.1) | 1.6 (1.3) | 2.2 (3.3) | 1.3 (0.5) | 0.8 (0.5) | 2.1 (1.5) |
| 刺激終了時 | 1.4 (0.9) | 1.5 (1.3) | 1.1 (0.5) | 1.1 (0.5) | 0.9 (0.4) | 1.6 (1.0) |

単位：%
Mean (SD)
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-15］から引用

3. ゴナールエフに対する本剤の相対用量

ゴナールエフに対する本剤の相対用量を表 2.7.6.6-20 に示す。

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 11 μg 投与と同様の反応が得られる本剤の相対用量を推定した結果、0.73～0.89 であった。

**表 2.7.6.6-20　ゴナールエフに対する本剤の相対用量**

| | ゴナールエフ 11 μg との同程度の反応が得られる本剤の相対用量 |
|---|---|
| 刺激 6 日目 | |
| 卵胞容積 | 0.73 |
| エストラジオール | 0.82 |
| インヒビン B | 0.89 |
| インヒビン A | 0.76 |

a 相対用量はゴナールエフ 11 μg と同程度の反応が得られる本剤のゴナールエフに対する用量比である
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-16］から引用

4. 受精卵の数及び受精率

受精卵の数及び受精率を表 2.7.6.6-21 に示す。

本剤 5.2～12.1 μg 投与時の受精卵の数（平均値）は 3.7～6.7 個であり、用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）。各 AMH 層でみても、高 AMH 層及び低 AMH 層ともに有意な用量反応関係が認められた（それぞれ、p<0.001 及び p=0.097）［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table 6.2.4.5］。

受精率（平均値）は 53.2～65.8%であり、用量増加に伴い減少し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）。各 AMH 層でみても、高 AMH 層及び低 AMH 層ともに有意な用量反応関係が認められた（それぞれ p=0.006 及び p=0.005）。

**表 2.7.6.6-21　受精卵の数及び受精率（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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 全被験者 | | | | | | |
| 受精卵数 | 3.7 (2.5) | 5.4 (3.8) | 4.9 (2.7) | 6.1 (5.1) | 6.7 (3.5) | 6.4 (3.5) |
| 受精率 | 65.8 (27.0) | 65.0 (19.0) | 53.2 (22.6) | 58.2 (27.6) | 56.6 (19.7) | 62.8 (22.6) |
| 高 AMH 層 | | | | | | |
| 受精卵数 | 3.8 (3.0) | 6.0 (4.2) | 5.6 (3.0) | 7.7 (6.0) | 7.8 (3.9) | 7.5 (3.6) |
| 受精率 | 61.6 (30.9) | 64.2 (19.9) | 49.6 (18.0) | 56.3 (27.7) | 56.7 (19.2) | 62.5 (24.4) |
| 低 AMH 層 | | | | | | |
| 受精卵数 | 3.5 (1.7) | 4.4 (3.1) | 4.1 (2.1) | 4.1 (2.6) | 5.2 (2.4) | 4.9 (2.9) |
| 受精率 | 71.4 (20.1) | 66.2 (18.1) | 57.6 (27.0) | 60.5 (28.2) | 56.5 (20.8) | 63.1 (20.5) |

Mean (SD)
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-17］から引用

5. 3 日目胚の数及び質

3 日目胚の数及び質を表 2.7.6.6-22 に示す。

本剤 5.2～12.1 µg 投与時の 3 日目胚の数（平均値）は 3.6～6.4 個であり、用量増加に伴い増加した。全被験者、各 AMH 層、いずれにおいても有意な用量反応関係が認められた（いずれも p<0.001）。

最も良質及び良質の 3 日目胚の数（平均値）は全被験者で 0.8～2.6 個、高 AMH 層で 0.7～2.9 個、低 AMH 層で 0.8～2.2 個であった。

**表 2.7.6.6-22　3 日目胚の数及び質（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）**

| | 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 日目胚の数 | | | | | | |
| 全被験者 | 3.6 (2.4) | 5.4 (4.0) | 4.9 (2.6) | 6.0 (5.0) | 6.4 (3.5) | 6.3 (3.4) |
| 高 AMH 層 | 3.8 (2.9) | 6.1 (4.5) | 5.5 (2.9) | 7.7 (6.0) | 7.4 (4.0) | 7.3 (3.6) |
| 低 AMH 層 | 3.4 (1.7) | 4.4 (2.9) | 4.1 (2.0) | 4.0 (2.4) | 5.1 (2.3) | 4.8 (2.8) |
| 最も良質の 3 日目胚の数 | | | | | | |
| 全被験者 | 0.8 (1.0) | 1.5 (1.8) | 1.3 (1.4) | 1.4 (1.8) | 1.4 (1.6) | 1.7 (1.5) |
| 高 AMH 層 | 0.7 (1.1) | 1.6 (2.0) | 1.3 (1.4) | 1.9 (2.2) | 1.3 (1.8) | 1.9 (1.6) |
| 低 AMH 層 | 0.9 (1.1) | 1.4 (1.5) | 1.2 (1.4) | 0.8 (0.9) | 1.5 (1.3) | 1.4 (1.4) |
| 良質の 3 日目胚の数 | | | | | | |
| 全被験者 | 1.6 (1.6) | 1.8 (1.8) | 1.9 (1.5) | 2.4 (2.7) | 2.6 (2.4) | 2.6 (2.1) |
| 高 AMH 層 | 1.9 (1.9) | 2.3 (2.1) | 2.0 (1.7) | 2.9 (3.2) | 2.9 (2.8) | 3.1 (2.4) |
| 低 AMH 層 | 1.2 (0.9) | 1.1 (1.2) | 1.8 (1.4) | 1.7 (1.7) | 2.2 (1.7) | 1.9 (1.3) |
| 最小品質 3 日目胚の数 | | | | | | |
| 全被験者 | 0.5 (0.8) | 0.8 (1.2) | 0.6 (0.9) | 0.9 (1.8) | 0.8 (1.3) | 0.7 (1.2) |
| 高 AMH 層 | 0.4 (0.9) | 0.8 (1.1) | 0.7 (0.9) | 1.3 (2.2) | 1.1 (1.5) | 0.8 (1.0) |
| 低 AMH 層 | 0.5 (0.8) | 0.8 (1.4) | 0.6 (0.8) | 0.5 (1.1) | 0.4 (0.5) | 0.4 (1.3) |

Mean (SD)
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-19］から引用

6. 5 日目胚盤胞の数及び質

5 日目胚盤胞の数及び質を表 2.7.6.6-23 に示す。

本剤 5.2～12.1 µg 投与時の 5 日目胚盤胞の数（平均値）は 2.3～3.2 個、3BB 以上の 5 日目胚盤胞の数（平均値）は 0.9～1.4 個であり、用量反応関係は認められなかった。各 AMH 層でも、いずれの AMH 層も用量反応関係は認められなかった。

高 AMH 層では、5 日目胚盤胞数及び良質の 5 日目胚盤胞数について、投与群間で統計学的な有意差は認められなかったが、低 AMH 層では、他の投与群全体に比べ 12.1 µg 群の 5 日目胚盤胞数及び良質の 5 日目胚盤胞数は統計学的に有意に多かった（p<0.05）。

**表 2.7.6.6-23　5 日目胚盤胞の数及び質（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）**

| | 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 日目胚盤胞の数 | | | | | | |
| 全被験者 | 2.3 (1.7) | 3.1 (2.7) | 2.7 (2.0) | 2.8 (2.8) | 3.2 (2.2) | 3.5 (2.5) |
| 高 AMH 層 | 2.3 (1.9) | 3.6 (3.3) | 3.1 (2.4) | 3.5 (3.4) | 3.3 (2.4) | 3.9 (2.7) |
| 低 AMH 層 | 2.2 (1.3) | 2.4 (1.4) | 2.3 (1.5) | 2.0 (1.6) | 3.1 (1.9) | 3.0 (2.2) |
| 3BB 以上の 5 日目胚盤胞の数 | | | | | | |
| 全被験者 | 0.9 (1.2) | 1.4 (1.7) | 1.2 (1.2) | 1.4 (1.5) | 1.3 (1.3) | 1.6 (1.6) |
| 高 AMH 層 | 1.0 (1.4) | 1.7 (2.0) | 1.6 (1.3) | 1.7 (1.7) | 1.2 (1.2) | 1.7 (1.8) |
| 低 AMH 層 | 0.9 (0.9) | 0.9 (1.1) | 0.6 (0.9) | 1.0 (1.1) | 1.5 (1.5) | 1.5 (1.5) |
| 5 日目胚盤胞が 1 個以上得られた被験者 | | | | | | |
| 全被験者 | 38 (95%) | 40 (95%) | 40 (95%) | 36 (82%) | 44 (98%) | 39 (91%) |
| 高 AMH 層 | 21 (91%) | 24 (96%) | 22 (96%) | 19 (79%) | 25 (96%) | 24 (96%) |
| 低 AMH 層 | 17 (100%) | 16 (94%) | 18 (95%) | 17 (85%) | 19 (100%) | 15 (83%) |
| 5 日目胚盤胞が 2 個以上得られた被験者 | | | | | | |
| 全被験者 | 22 (55%) | 28 (67%) | 25 (60%) | 28 (64%) | 31 (69%) | 31 (72%) |
| 高 AMH 層 | 12 (52%) | 19 (76%) | 18 (78%) | 16 (67%) | 17 (65%) | 19 (76%) |
| 低 AMH 層 | 10 (59%) | 9 (53%) | 7 (37%) | 12 (60%) | 14 (74%) | 12 (67%) |

Mean (SD)又は Mean (%)
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-20］から引用

採卵後に胚盤胞へ発育した割合を表 2.7.6.6-24 に示す。

本剤群の採卵後に胚盤胞へ発育した割合は、32.0～37.8%であり、ゴナールエフ群では 34.2%であった。

本剤 5.2～12.1 µg 群の採卵後に胚盤胞へ発育した割合は、用量増加に伴い統計学的に有意に減少し（p<0.001）、5.2 µg 群では 45.4、12.1 µg 群では 29.2%であった。同様の結果が高 AMH 層及び低 AMH 層でも認められた（それぞれ p<0.001 及び p=0.038）。

**表 2.7.6.6-24　採卵後の胚盤胞への発育割合（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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 胚盤胞数/採卵数 | | | | | | |
| 全被験者 | 45.4 (27.1) | 40.4 (22.7) | 29.7 (17.8) | 31.7 (28.2) | 29.2 (19.1) | 35.2 (23.0) |
| 高 AMH 層 | 42.1 (26.8) | 37.9 (21.6) | 27.4 (15.9) | 30.2 (27.0) | 24.6 (16.5) | 33.1 (21.0) |
| 低 AMH 層 | 49.8 (27.6) | 44.1 (24.5) | 32.5 (20.0) | 33.5 (30.2) | 35.6 (21.1) | 38.3 (26.0) |

［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-21］から引用

7. βhCG 陽性率

βhCG 陽性率を表 2.7.6.6-25 に示す。

全被験者におけるβhCG 陽性率は、5.2 µg 群 43%、6.9 µg 群 51%、8.6 µg 群 41%、10.3 µg 群 39%、12.1 µg 群 51%、ゴナールエフ群 53%であり、本剤の投与群間に統計学的な有意差は認められなかった［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table 6.2.6.1］。

**表 2.7.6.6-25 βhCG 陽性率（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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| βhCG 陽性率 | | | | | | |
| 全被験者 | 18/42 (43%) | 23/45 (51%) | 18/44 (41%) | 17/44 (39%) | 24/47 (51%) | 23/43 (53%) |
| 高 AMH 層 | 10/23 (43%) | 15/26 (58%) | 9/24 (38%) | 8/24 (33%) | 15/26 (58%) | 13/25 (52%) |
| 低 AMH 層 | 8/19 (42%) | 8/19 (42%) | 9/20 (45%) | 9/20 (45%) | 9/21 (43%) | 10/18 (56%) |

［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-22］から引用

8. 胎児心拍陽性妊娠率

胎児心拍陽性妊娠率を表 2.7.6.6-26 に示す。

全被験者における胎児心拍陽性妊娠率は、5.2 µg 群 36%、6.9 µg 群 40%、8.6 µg 群 36%、10.3 µg 群 25%、12.1 µg 群 40%、ゴナールエフ群 51%であり、本剤の投与群間に統計学的な有意差は認められなかった［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table 6.2.6.1］。

**表 2.7.6.6-26 胎児心拍陽性妊娠率（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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 胎児心拍陽性率 | | | | | | |
| 全被験者 | 15/42 (36%) | 18/45 (40%) | 16/44 (36%) | 11/44 (25%) | 19/47 (40%) | 22/43 (51%) |
| 高 AMH 層 | 9/23 (39%) | 12/26 (46%) | 9/24 (38%) | 6/24 (25%) | 12/26 (46%) | 12/25 (48%) |
| 低 AMH 層 | 6/19 (32%) | 6/19 (32%) | 7/20 (35%) | 5/20 (25%) | 7/21 (33%) | 10/18 (56%) |

［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 10-23］から引用

### 6.2.4.3　妊娠追跡調査

1. 継続妊娠率（追跡調査）

継続妊娠率を表 2.7.6.6-27 に示す。

全被験者における継続妊娠率は、5.2 µg 群 36%、6.9 µg 群 38%、8.6 µg 群 36%、10.3 µg 群 25%、12.1 µg 群 40%、ゴナールエフ群 47%であった。本剤群の継続妊娠率に統計学的に有意な用量反応関係は認められなかった。各投与群の継続妊娠率の差は、各群の被験者数が少ないことによるものであり、投与群間に意味のある差は認められなかった。

**表 2.7.6.6-27　継続妊娠率（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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 継続妊娠率 | | | | | | | |
| 全被験者 | N | 42 | 45 | 44 | 44 | 47 | 43 |
| | n (%) | 15 (36%) | 17 (38%) | 16 (36%) | 11 (25%) | 19 (40%) | 20 (47%) |
| 高 AMH 層 | N | 23 | 26 | 24 | 24 | 26 | 25 |
| | n (%) | 9 (39%) | 11 (42%) | 9 (38%) | 6 (25%) | 12 (46%) | 12 (48%) |
| 低 AMH 層 | N | 19 | 19 | 20 | 20 | 21 | 18 |
| | n (%) | 6 (32%) | 6 (32%) | 7 (35%) | 5 (25%) | 7 (33%) | 8 (44%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 12-2］から引用

2. 出生率（追跡調査）

出生率を表 2.7.6.6-28 に示す。

全被験者における出生率は、5.2 µg 群 36%、6.9 µg 群 38%、8.6 µg 群 36%、10.3 µg 群 25%、12.1 µg 群 38%、ゴナールエフ群 47%であった。本剤群の出生率に統計学的に有意な用量反応関係は認められなかった。各投与群の出生率の差は、各群の被験者数が少ないことによるものであり、投与群間に意味のある差は認められなかった。

**表 2.7.6.6-28　出生率（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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 出生率 | | | | | | | |
| 全被験者 | N | 42 | 45 | 44 | 44 | 47 | 43 |
| | n (%) | 15 (36%) | 17 (38%) | 16 (36%) | 11 (25%) | 18 (38%) | 20 (47%) |
| 高 AMH 層 | N | 23 | 26 | 24 | 24 | 26 | 25 |
| | n (%) | 9 (39%) | 11 (42%) | 9 (38%) | 6 (25%) | 12 (46%) | 12 (48%) |
| 低 AMH 層 | N | 19 | 19 | 20 | 20 | 21 | 18 |
| | n (%) | 6 (32%) | 6 (32%) | 7 (35%) | 5 (25%) | 6 (29%) | 8 (44%) |

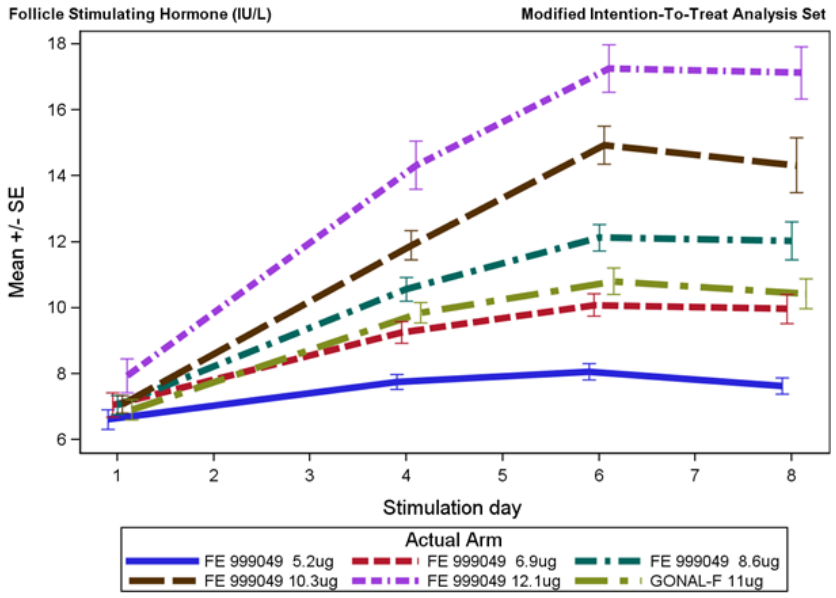
N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 12-2］から引用

### 6.2.5　　薬物動態

#### 6.2.5.1　　血清中 FSH 濃度

刺激期間中の血清中 FSH 濃度を図 2.7.6.6-13 及び表 2.7.6.6-29 に示す。

本剤 5.2～12.1 µg 群における刺激期間中の血清中 FSH 濃度は明らかな用量比例性を示した。




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

**図 2.7.6.6-13　刺激期間中の血清中 FSH 濃度 (mITT 解析対象集団)**

**表 2.7.6.6-29　刺激期間中の血清中 FSH 濃度 (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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 高 AMH 層 | | | | | | |
| 刺激 1 日目 | 6.5 (2.0) | 6.6 (1.9) | 6.1 (1.1) | 6.7 (1.7) | 7.2 (2.0) | 6.6 (2.1) |
| 刺激 4 日目 | 8.1 (1.4) | 9.0 (1.9) | 9.8 (1.9) | 12.1 (2.9) | 13.6 (3.1) | 10.1 (2.0) |
| 刺激 6 日目 | 8.2 (1.6) | 9.7 (2.1) | 11.6 (2.5) | 14.9 (3.6) | 17.0 (3.9) | 11.4 (3.0) |
| 刺激終了時 | 8.6 (2.3) | 9.9 (2.4) | 11.9 (3.1) | 15.4 (3.5) | 17.7 (4.0) | 10.5 (2.8) |
| 低 AMH 層 | | | | | | |
| 刺激 1 日目 | 6.8 (1.8) | 7.6 (3.1) | 8.2 (2.1) | 7.6 (1.7) | 8.9 (4.6) | 7.3 (1.8) |
| 刺激 4 日目 | 7.3 (1.4) | 9.6 (2.7) | 11.5 (2.5) | 11.6 (2.9) | 15.3 (6.4) | 9.5 (1.9) |
| 刺激 6 日目 | 7.9 (1.5) | 10.7 (2.5) | 12.8 (2.9) | 14.9 (4.1) | 17.6 (5.9) | 10.0 (1.5) |
| 刺激終了時 | 8.1 (1.2) | 10.4 (3.0) | 12.5 (2.9) | 15.4 (3.3) | 17.7 (5.7) | 10.2 (1.4) |

単位：IU/L
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table 6.2.2.1］から引用

### 6.2.6　安全性の結果

#### 6.2.6.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

安全性解析対象集団における刺激期間を表 2.7.6.6-30、刺激期間中の用量を表 2.7.6.6-31 に示す。

非日本人女性 265 例を無作為割付けし、治験薬（本剤、ゴナールエフ）を投与した 265 例を安全性解析対象集団とした。投与群別の内訳は 5.2 μg 群 42 例、6.9 μg 群 45 例、8.6 μg 群 44 例、10.3 μg 群 44 例、12.1 μg 群 47 例、ゴナールエフ群 43 例であった。

平均刺激期間 （平均値±SD）は、5.2 μg 群 9.62±2.23 日（範囲：5～16 日）、6.9 μg 群 8.98±1.98 日（範囲：6～16 日）、8.6 μg 群 8.36±1.64 日（範囲：6～15 日）、10.3 μg 群 7.86±1.37 日（範囲：6～12 日）、12.1 μg 群 8.09±1.82 日（範囲：1～12 日）、ゴナールエフ群 8.6±1.65 日（範囲：5～14 日）であった。

総ゴナドトロピン量は、5.2 μg 群の 50±11.6 μg から 12.1 μg 群の 97.8±22 μg の範囲であった。ゴナールエフ群は 94.7±18.1 μg であった。各投与群の AMH 層別の総ゴナドトロピン量は、いずれの投与群も高 AMH 層及び低 AMH 層で同程度であった。

**表 2.7.6.6-30　刺激期間（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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 全被験者 | | | | | | |
| N | 42 | 45 | 44 | 44 | 47 | 43 |
| Mean | 9.62 | 8.98 | 8.36 | 7.86 | 8.09 | 8.6 |
| SD | 2.23 | 1.98 | 1.64 | 1.37 | 1.82 | 1.65 |
| Median | 9 | 9 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Min. | 5 | 6 | 6 | 6 | 1 | 5 |
| Max. | 16 | 16 | 15 | 12 | 12 | 14 |
| 高 AMH 層 | | | | | | |
| N | 23 | 26 | 24 | 24 | 26 | 25 |
| Mean | 9.96 | 9.27 | 8.29 | 7.88 | 8.27 | 8.6 |
| SD | 2.16 | 2.07 | 1.88 | 1.33 | 1.22 | 1.83 |
| Median | 10 | 9 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Min. | 7 | 6 | 6 | 6 | 7 | 5 |
| Max. | 16 | 16 | 15 | 12 | 12 | 14 |
| 低 AMH 層 | | | | | | |
| N | 19 | 19 | 20 | 20 | 21 | 18 |
| Mean | 9.21 | 8.58 | 8.45 | 7.85 | 7.86 | 8.61 |
| SD | 2.3 | 1.84 | 1.36 | 1.46 | 2.37 | 1.42 |
| Median | 9 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Min. | 5 | 6 | 6 | 6 | 1 | 7 |
| Max. | 14 | 13 | 11 | 11 | 12 | 12 |

N：被験者数
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 9-1］から引用

**表 2.7.6.6-31 総ゴナドトロピン量（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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 全被験者 | | | | | | |
| N | 42 | 45 | 44 | 44 | 47 | 43 |
| Mean | 50 | 61.9 | 71.9 | 81 | 97.8 | 94.7 |
| SD | 11.6 | 13.7 | 14.1 | 14.2 | 22 | 18.1 |
| 高 AMH 層 | | | | | | |
| N | 23 | 26 | 24 | 24 | 26 | 25 |
| Mean | 51.8 | 64 | 71.3 | 81.1 | 100 | 94.6 |
| SD | 11.2 | 14.3 | 16.1 | 13.7 | 14.7 | 20.1 |
| 低 AMH 層 | | | | | | |
| N | 17 | 18 | 19 | 20 | 19 | 18 |
| Mean | 47.7 | 59 | 71.5 | 80.9 | 100 | 94.7 |
| SD | 12.6 | 13 | 10.7 | 15 | 22.4 | 15.6 |

N：被験者数
%：被験者の割合
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 9-2］から引用

刺激 6 日目からの GnRH アンタゴニスト投与

安全性解析対象集団 265 例のうち 261 例が GnRH アンタゴニスト 0.25 mg/日を投与された。平均投与期間は 3.7±1.8 日であった。

hCG 5000 IU 又は GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起

安全性解析対象集団 265 例のうち、258 例が、hCG（256 例）又は GnRH アゴニスト（2 例）単回投与による卵胞最終成熟の誘起を受けた。

プロゲステロンによる黄体期管理

採卵を実施した 258 例のうち、252 例が黄体期管理のためプロゲステロン腟錠 300 mg/日を 1 日 3 回投与された。

### 6.2.6.2　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.6-32 に示す。

有害事象の発現割合は本剤 5.2 µg 群 40%（17/42 例）、6.9 µg 群 49%（22/45 例）、8.6 µg 群 45%（20/44 例）、10.3 µg 群 57%（25/44 例）、12.1 µg 群 40%（19/47 例）、ゴナールエフ群 28%（12/43 例）であった。副作用の発現割合はそれぞれ 7%（3/42 例）、11%（5/45 例）、9%（4/44 例）、7%（3/44 例）、13%（6/47 例）、2%（1/43 例）であった。

有害事象の発現割合に対する本剤の用量の明らかな影響は認められなかった。

試験期間中に死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、10.3 µg 群の 2%（1/44 例）のみに異所性妊娠が認められ、その他の投与群では認められなかった。

中止に至った有害事象は、6.9 µg 群の 2%（1/45 例）のみに子宮出血が認められ、その他の投与群では認められなかった。

**表 2.7.6.6-32　有害事象の概要（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 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | E | N | (%) | E | N | (%) | E | N | (%) | E | N | (%) | E | N | (%) | E |
| 安全性解析対象集団 | 42 | | | 45 | | | 44 | | | 44 | | | 47 | | | 43 | | |
| 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
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
副作用：治験担当医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 11-1］から引用

### 6.2.6.3　有害事象

有害事象を表 2.7.6.6-33 に示す。

有害事象の発現割合に投与群間で差は認められなかった。

主な有害事象の器官別大分類（SOC）は「生殖系および乳房障害」であり、5.2 µg 群 12%（5/42 例）、6.9 µg 群 11%（545/例）、8.6 µg 群 16%（7/44 例）、10.3 µg 群 16%（7/44 例）、12.1 µg 群 21%（10/47 例）、ゴナールエフ群 14%（6/43 例）であった。

基本語（PT）別では、主な有害事象は自然流産であり、その発現割合は、5.2 µg 群 7%（3/42 例）、6.9 µg 群 11%（5/45 例）、8.6 µg 群 5%（2/44 例）、10.3 µg 群 11%（5/44 例）、12.1 µg 群 11%（5/47 例）、ゴナールエフ群 2%（1/43 例）であった。

全有害事象及び各有害事象の発現割合に本剤による明らかな影響は認められなかった。本剤群全体の有害事象の発現割合はゴナールエフ群と比べ高かった。

重度の有害事象は、10.3 µg 群の 1 例に認められた異所性妊娠のみであり、本事象は重篤な有害事象として報告された。

**表 2.7.6.6-33 有害事象（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<br>PT | n | (%)<br>N=42 | E | n | (%)<br>N=45 | E | n | (%)<br>N=44 | E | n | (%)<br>N=44 | E | n | (%)<br>N=47 | E | n | (%)<br>N=43 | E |
| 有害事象 | 17 | (40%) | 38 | 22 | (49%) | 29 | 20 | (45%) | 26 | 25 | (57%) | 36 | 19 | (40%) | 33 | 12 | (28%) | 21 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 鉄欠乏性貧血 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 耳および迷路障害 | 1 | (2%) | 1 | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | |
| 聴力障害 | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 回転性めまい | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | |
| 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 |
| 腹部膨満 | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 1 | (2%) | 1 |
| 腹痛 | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 下腹部痛 | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | |
| 上腹部痛 | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 便秘 | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 鼓腸 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 歯痛 | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 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 |
| 注射部位血腫 | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 注射部位腫脹 | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 発熱 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 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 | | |
| 胃腸炎 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 1 | (2%) | 1 |
| 上咽頭炎 | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | |
| 鼻炎 | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 卵管炎 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 |
| 副鼻腔炎 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 |
| 扁桃炎 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | |
| 歯感染 | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | |

| | 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<br>PT | n | (%)<br>N=42 | E | n | (%)<br>N=45 | E | n | (%)<br>N=44 | E | n | (%)<br>N=44 | E | n | (%)<br>N=47 | E | n | (%)<br>N=43 | E |
| 尿路感染 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 1 | (2%) | 1 |
| 外陰部腟カンジダ症 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | |
| 外陰腟真菌感染 | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 1 | (2%) | 1 |
| 処置後血腫 | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 処置による疼痛 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 1 | (2%) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 筋炎 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 頚部痛 | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| | 0 | | | 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 |
| 浮動性めまい | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 片頭痛 | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 下肢静止不能症候群 | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 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 | | |
| 異所性妊娠 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 胎盤後血腫 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 |
| 精神障害 | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 落ち着きのなさ | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 腎および尿路障害 | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 排尿困難 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 夜間頻尿 | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 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 | | |
| 乳房不快感 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | |
| 乳房痛 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | |

| | 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 | (%) | E | n | (%) | E | n | (%) | E | n | (%) | E | n | (%) | E | n | (%) | E |
| PT | | N=42 | | | N=45 | | | N=44 | | | N=44 | | | N=47 | | | N=43 | |
| 月経困難症 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 1 | (2%) | 1 |
| 卵管嚢胞 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | |
| 卵巣腫大 | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 骨盤不快感 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | |
| 早期排卵 | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 子宮血腫 | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 子宮出血 | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 腟分泌物 | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 外陰腟乾燥 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 |
| 外陰腟そう痒症 | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 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 | | |
| 鼻出血 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | |
| 鼻閉 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 | (2%) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| 皮膚乾燥 | 1 | (2%) | 1 | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | |

MedDRA/J Ver 22.1
N：被験者数
n：有害事象を発現した被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
a：解析時には、MedDRA Ver20.0 により PT：Vomiting in pregnancy とコード化し、本申請資料における日本語読み替え時には MedDRA/J Ver 22.1 のつわり（PT：Morning sickness）と読み替えた。
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table 7.1.2］から引用

### 6.2.6.4　副作用

1. 副作用

副作用を表 2.7.6.6-34 に示す。

全副作用及び各副作用の発現割合に本剤による明らかな影響は認められなかった。本剤群全体の副作用の発現割合はゴナールエフ群と比べ高かった。2 例以上に発現した副作用は、頭痛、疲労、骨盤痛であり、その発現割合は、頭痛が 8.6 µg 群 7%（3/44 例）、疲労が 6.9 µg 群 4%（2/45 例）、骨盤痛が 12.1 µg 群 9%（4/47 例）であった。

**表 2.7.6.6-34 副作用（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 5.2 µg n (%) E N=42 | FE 999049 6.9 µg n (%) E N=45 | FE 999049 8.6 µg n (%) E N=44 | FE 999049 10.3 µg n (%) E N=44 | FE 999049 12.1 µg n (%) E N=47 | ゴナールエフ 11 µg n (%) E N=43 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 | 0 | 0 | 1 (2%) 1 | 0 |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (2%) 1 | 0 | 0 | 1 (2%) 1 | 0 |
| 腹部膨満 | 0 | 1 (2%) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 1 (2%) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 2 (4%) 2 | 0 | 0 | 1 (2%) 1 | 0 |
| 疲労 | 0 | 2 (4%) 2 | 0 | 0 | 1 (2%) 1 | 0 |
| 神経系障害 | 2 (5%) 3 | 1 (2%) 1 | 3 (7%) 3 | 1 (2%) 1 | 1 (2%) 1 | 0 |
| 頭痛 | 1 (2%) 1 | 1 (2%) 1 | 3 (7%) 3 | 1 (2%) 1 | 1 (2%) 1 | 0 |
| 浮動性めまい | 1 (2%) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下肢静止不能症候群 | 1 (2%) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 1 (2%) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 落ち着きのなさ | 1 (2%) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 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 | 0 | 0 | 1 (2%) 1 | 2 (4%) 2 | 1 (2%) 1 |
| 乳房不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2%) 1 | 0 |
| 卵巣腫大 | 0 | 1 (2%) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 卵巣過剰刺激症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 (2%) 1 | 1 (2%) 1 | 0 |
| 早期排卵 | 1 (2%) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腟出血 | 0 | 0 | 1 (2%) 1 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA/J Ver 22.1
N：被験者数
n：副作用を発現した被験者数
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 11-5］から引用

### 6.2.6.5　死亡、その他の重篤な有害事象

1. 死亡

本試験で、死亡は認められなかった。

2. その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、10.3 µg 群 1 例に発現した異所性妊娠であった。当該被験者は、βhCG 陽性確認後、左卵管の異所性妊娠のため 11 日間入院した。検査時の内出血のため緊急腹腔鏡検査により左卵管切除術を実施した。 被験者は回復し、翌日退院した。治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

### 6.2.6.6　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は、6.9 µg 群 1 例に発現した子宮出血であった。当該被験者は、採卵日に子宮出血が認められた。黄体期管理のためプロゲステロンを投与開始したが、子宮出血が 3 日間見られたため、胚盤胞移植を中止した。当該被験者は本事象のため試験を中止した。治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

### 6.2.6.7　注目すべき有害事象

卵巣過剰刺激症候群、妊娠損失を注目すべき有害事象として評価した。

**卵巣過剰刺激症候群**

- **卵巣過剰刺激症候群の発現状況**

卵巣過剰刺激症候群の発現状況を表 2.7.6.6-35 に示す。

卵巣過剰刺激症候群は 5 例に発現した（12.1 µg 群 1 例では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が認められ、それぞれ別の事象として報告された）。

**表 2.7.6.6-35 卵巣過剰刺激症候群（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 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| 安全性解析対象集団 | 42 | (100%) | 45 | (100%) | 44 | (100%) | 44 | (100%) | 47 | (100%) | 43 | (100%) |
| 予防的介入 | | | | | | | | | | | | |
| Yes | 0 | | 1 | (2%) | 0 | | 2 | (5%) | 1 | (2%) | 0 | |
| No | 42 | (100%) | 44 | (98%) | 44 | (100%) | 42 | (95%) | 46 | (98%) | 43 | (100%) |
| 早期発症型卵巣過剰刺激症候群 | | | | | | | | | | | | |
| 中等度 | | | | | | | | | | | | |
| グレード 3 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (2%) | 1 | (2%) | 0 | |
| 晩期発症型卵巣過剰刺激症候群 | | | | | | | | | | | | |
| 軽度 | | | | | | | | | | | | |
| グレード 1 | 0 | | 1 | (2%) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 中等度 | | | | | | | | | | | | |
| グレード 3 | 0 | | 0 | | 1 | (2%) | 0 | | 1 | (2%) | 0 | |
| 重度 | | | | | | | | | | | | |
| グレード 4 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (2%) | 0 | |

N：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

- **中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び卵巣反応過剰の他の兆候**

早期発症型卵巣過剰刺激症候群（hCG 又は GnRH アゴニスト投与後 9 日以内に発現）は、10.3 µg 群及び 12.1 µg 群各 1 例に認められた。いずれも中等度（グレード 3）の卵巣過剰刺激症候群に分類され、2 例とも高 AMH 層であった。

10.3 µg 群 1 例の血清 AMH 値は 34 pmol/L、刺激期間は 6 日間、採卵数は 24 個であった。採卵後に中等度（グレード 3）の卵巣過剰刺激症候群が認められ、処置は行わず、胚盤胞移植を実施したが βhCG 陰性であった。

12.1 µg 群 1 例の血清 AMH 値は 29 pmol/L、刺激期間は 8 日間、採卵数は 22 個であった。hCG 投与後 2 日目に卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を実施したが、採卵後 2 日に中等度（グレード 3）の卵巣過剰刺激症候群と診断された。当該被験者は、βhCG 陽性後、臨床妊娠に至り、その後晩期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた。

本剤群の中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群又はその他の兆候、あるいは卵巣反応過剰が認められた被験者の割合は、5.2 µg 群の 5%から 12.1 µg 群の 32%まで用量の増加に伴って増加した。一方、ゴナールエフ群の卵巣反応過剰の兆候が認められた被験者の割合は 19%であった。

また、中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群、GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起、早期発症型卵巣過剰刺激症候群の予防的介入が見られた被験者は全て高 AMH 層であった。低 AMH 層では、卵巣反応過剰として認められた兆候は、採卵数が 15 個以上のみであった［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 11-8、Table 11-9］。

**表 2.7.6.6-36 卵巣反応過剰の兆候（安全性解析対象集団：全被験者）**

| | 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 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| 早期発症型卵巣過剰刺激症候群 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (2%) | 1 | (2%) | 0 | |
| GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起 | 0 | | 1 | (2%) | 0 | | 1 | (2%) | 0 | | 0 | |
| 予防的介入 | 0 | | 1 | (2%) | 0 | | 2 | (5%) | 1 | (2%) | 0 | |
| 採卵数 15-19 個 | 2 | (5%) | 2 | (4%) | 6 | (14%) | 3 | (7%) | 7 | (15%) | 5 | (12%) |
| 採卵数 20 個以上 | 0 | | 5 | (11%) | 0 | | 6 | (14%) | 8 | (17%) | 3 | (7%) |
| 卵巣反応過剰の兆候が認められた被験者（上記のいずれか） | 2 | (5%) | 7 | (16%) | 6 | (14%) | 9 | (20%) | 15 | (32%) | 8 | (19%) |

N：被験者数
%：被験者の割合
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 11-7、EOT Table 7.9.2］から引用

- **晩期発症型卵巣過剰刺激症候群**

晩期発症型卵巣過剰刺激症候群（hCG 又は GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起後 9 日を過ぎて発現）は 4 例で認められ、そのうち 3 例は中等度／重度の事象であった。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臨床妊娠に至った。

**妊娠損失**

- **早期妊娠損失**

早期妊娠損失の発現状況を表 2.7.6.6-37 及び表 2.7.6.6-38 に示す。

生化学的妊娠が本剤群でそれぞれ 0～2 例、ゴナールエフ群で 1 例に認められた。自然流産が本剤群でそれぞれ 1～4 例、異所性妊娠が本剤群 1 例に認められた。

妊娠追跡調査において、胎児心拍陽性妊娠が認められた 101 例のうち、4 例（6.9 µg 群 1 例、12.1 µg 群 1 例、ゴナールエフ群 2 例）に妊娠損失が認められた。そのうち継続妊娠前に妊娠損失を認めた被験者は 3 例、継続妊娠確認後に 1 例であった。

継続妊娠確認後に妊娠損失を認めた 12.1 µg 群 1 例については、継続妊娠確認のための来院後 2 ヵ月の超音波検査にて子宮内胎児発育遅延を示し子癇前症を防ぐため入院に至った。その 1 週間後、在胎期間 23 週 6 日で胎児心拍を認めず、分娩を誘発した。在胎期間に基づき、本事象は死産ではなく流産に分類した。剖検により胎盤血栓症が認められ、胎児異常は認められなかった。

**表 2.7.6.6-37 早期妊娠損失（安全性解析対象集団）**

| | FE999049 5.2 µg N=42 | FE999049 6.9 µg N=45 | FE999049 8.6 µg N=44 | FE999049 10.3 µg N=44 | FE999049 12.1 µg N=47 | ゴナールエフ 11 µg N=43 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 生化学的妊娠 | 2 (5%) | 2 (4%) | 0 | 1 (2%) | 2 (4%) | 1 (2%) |
| 自然流産 | 1 (2%) | 3 (7%) | 2 (5%) | 4 (9%) | 3 (6%) | 0 |
| 異所性妊娠 | 0 | 0 | 0 | 1 (2%) | 0 | 0 |

N：被験者数
%：被験者の割合
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 11-10］から引用

**表 2.7.6.6-38　早期妊娠損失-妊娠追跡調査（安全性解析対象集団）**

| | FE999049 5.2 µg N=42 | FE999049 6.9 µg N=45 | FE999049 8.6 µg N=44 | FE999049 10.3 µg N=44 | FE999049 12.1 µg N=47 | ゴナールエフ 11 µg N=43 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 胎児心拍陽性妊娠 | 15 | 18 | 16 | 11 | 19 | 22 |
| 臨床妊娠から継続妊娠までの妊娠損失 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 継続妊娠から出生までの妊娠損失 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |

N：被験者数
%：被験者の割合
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 12-3］から引用

### 6.2.6.8　臨床検査

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

### 6.2.6.9　バイタルサイン

全ての投与群で、刺激終了時又は試験終了時のバイタルサインのベースラインからの平均変化量に臨床的に問題となる変化はなかった。また、各被験者において、臨床的に重要と判断された異常変動は認められなかった。

### 6.2.6.10　注射部位反応

注射部位反応の発現状況（被験者数及び件数）を表 2.7.6.6-39 及び表 2.7.6.6-40 に示す。

注射部位反応の発現件数の割合は極めて低く、本剤群全体では、中等度／重度の注射部位反応の発現件数の頻度は 0.2%未満であった。また、投与群間の発現頻度に明らかな差はなく、ゴナールエフ群とも同程度であった。疼痛の発現頻度については、本剤群では 2%であったがゴナールエフ群では 5%であった。

時間別では、投与直後に疼痛、発赤、そう痒感、投与後 30 分に腫脹、投与後 24 時間に内出血がよく見られた。

なお、試験期間中に治験薬投与後の注射部位に関連する有害事象として報告された事象はなかった。

**表 2.7.6.6-39 注射部位反応（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 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| 内出血 | | | | | | | | | | | | |
| なし | 42 | 100% | 45 | 100% | 44 | 100% | 44 | 100% | 47 | 100% | 43 | 100% |
| 軽度 | 8 | 19% | 17 | 38% | 6 | 14% | 11 | 25% | 13 | 28% | 10 | 23% |
| 中等度 | 2 | 5% | 0 | | 0 | | 2 | 5% | 1 | 2% | 1 | 2% |
| 重度 | 1 | 2% | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| そう痒感 | | | | | | | | | | | | |
| なし | 42 | 100% | 45 | 100% | 44 | 100% | 44 | 100% | 47 | 100% | 43 | 100% |
| 軽度 | 4 | 10% | 8 | 18% | 11 | 25% | 4 | 9% | 9 | 19% | 9 | 21% |
| 中等度 | 1 | 2% | 1 | 2% | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 重度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 疼痛 | | | | | | | | | | | | |
| なし | 42 | 100% | 45 | 100% | 44 | 100% | 44 | 100% | 47 | 100% | 43 | 100% |
| 軽度 | 8 | 19% | 14 | 31% | 9 | 20% | 9 | 20% | 9 | 19% | 13 | 30% |
| 中等度 | 2 | 5% | 2 | 4% | 0 | | 1 | 2% | 1 | 2% | 3 | 7% |
| 重度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 2% | 0 | |
| 発赤 | | | | | | | | | | | | |
| なし | 42 | 100% | 45 | 100% | 44 | 100% | 44 | 100% | 47 | 100% | 43 | 100% |
| 軽度 | 24 | 57% | 22 | 49% | 17 | 39% | 16 | 36% | 23 | 49% | 16 | 37% |
| 中等度 | 0 | | 1 | 2% | 0 | | 0 | | 1 | 2% | 1 | 2% |
| 重度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腫脹 | | | | | | | | | | | | |
| なし | 42 | 100% | 45 | 100% | 44 | 100% | 44 | 100% | 47 | 100% | 43 | 100% |
| 軽度 | 4 | 10% | 3 | 7% | 4 | 9% | 2 | 5% | 5 | 11% | 1 | 2% |
| 中等度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 重度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

N：被験者数
%：被験者の割合
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table 7.6.1］から引用

**表 2.7.6.6-40　注射部位反応の発現件数（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 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | % | E | % | E | % | E | % | E | % | E | % |
| 内出血 | | | | | | | | | | | | |
| なし | 1187 | 98% | 1168 | 97% | 1090 | 99% | 1018 | 98% | 1106 | 98% | 1081 | 97% |
| 軽度 | 16 | 1% | 41 | 3% | 14 | 1% | 18 | 2% | 24 | 2% | 27 | 2% |
| 中等度 | 2 | <1% | 0 | | 0 | | 2 | <1% | 4 | <1% | 2 | <1% |
| 重度 | 1 | <1% | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| そう痒感 | | | | | | | | | | | | |
| なし | 1199 | 99% | 1197 | 99% | 1084 | 98% | 1030 | 99% | 1114 | 98% | 1101 | 99% |
| 軽度 | 6 | <1% | 11 | <1% | 20 | 2% | 8 | <1% | 20 | 2% | 9 | <1% |
| 中等度 | 1 | <1% | 1 | <1% | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 重度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 疼痛 | | | | | | | | | | | | |
| なし | 1192 | 99% | 1173 | 97% | 1081 | 98% | 1010 | 97% | 1110 | 98% | 1054 | 95% |
| 軽度 | 12 | <1% | 34 | 3% | 23 | 2% | 27 | 3% | 22 | 2% | 52 | 5% |
| 中等度 | 2 | <1% | 2 | <1% | 0 | | 1 | <1% | 1 | <1% | 4 | <1% |
| 重度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | <1% | 0 | |
| 発赤 | | | | | | | | | | | | |
| なし | 1102 | 91% | 1086 | 90% | 1011 | 92% | 979 | 94% | 1020 | 90% | 1037 | 93% |
| 軽度 | 104 | 9% | 122 | 10% | 93 | 8% | 59 | 6% | 113 | 10% | 70 | 6% |
| 中等度 | 0 | | 1 | <1% | 0 | | 0 | | 1 | <1% | 3 | <1% |
| 重度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腫脹 | | | | | | | | | | | | |
| なし | 1191 | 99% | 1201 | 99% | 1098 | 99% | 1036 | 100% | 1124 | 99% | 1106 | 100% |
| 軽度 | 15 | 1% | 8 | <1% | 6 | <1% | 2 | <1% | 10 | <1% | 4 | <1% |
| 中等度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 重度 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

E：件数
%：被験者の割合
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 11-11］から引用

### 6.2.6.11　抗 FSH 抗体

6.9 µg 群 1 例に rFSH 製剤投与により発現した抗 FSH 抗体が見られた［000009 試験:添付資料 5.3.4.2-3 EOT Table 7.7.1］。

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

rFSH 製剤投与により発現した抗 FSH 抗体の発現割合は、本剤群 0.5%（1/222 例）、ゴナールエフ群 0%（0/43 例）であり、中和抗体の発現割合は両群ともに 0%であった。

### 6.2.6.12　新生児の健康状態（妊娠追跡調査）

新生児の健康状態を表 2.7.6.6-41 に示す。

本試験で出生した児は、5.2 µg 群 15 例、6.9 µg 群 18 例、8.6 µg 群 16 例、10.3 µg 群 11 例、12.1 µg 群 18 例、ゴナールエフ群 20 例の計 98 例であった。ほとんどの新生児が満期で出生した。32 週未満の早期産児は 6.9 µg 群の 1 例であった。当該被験者は絨毛膜羊膜炎が疑われ、在胎期間 26 週 1 日で緊急帝王切開に至った。低体重児（8[redacted] g）であったが、追跡調査にて満期予定日の 1 週後に 31[redacted] g まで成長した。

新生児の平均体重は 3104～3213 g であった。

**表 2.7.6.6-41　新生児の健康状態**

| | 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 新生児, N | 15 | 18 | 16 | 11 | 18 | 20 |
| 在胎期間 | | | | | | |
| Mean | 271 | 269 | 274 | 277 | 273 | 274 |
| SD | 18 | 23.8 | 10.7 | 11.8 | 10.8 | 8.59 |
| Median | 274 | 275 | 278 | 274 | 271 | 273 |
| Min. | 227 | 183 | 254 | 255 | 250 | 259 |
| Max. | 289 | 293 | 290 | 292 | 289 | 291 |
| 在胎期間区分, N (%) | | | | | | |
| <32 週 (<224 日) | 0 ( 0%) | 1 (6%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) |
| 32-36 週 | 3 (20%) | 1 (6%) | 2 (13%) | 1 (9%) | 2 (11%) | 1 (5%) |
| >36 週 (>259 日) | 12 (80%) | 16 (89%) | 14 (88%) | 10 (91%) | 16 (89%) | 19 (95%) |
| 性別, N (%) | | | | | | |
| 男 | 10 (67%) | 9 (50%) | 10 (63%) | 5 (45%) | 8 (44%) | 13 (65%) |
| 女 | 5 (33%) | 9 (50%) | 6 (38%) | 6 (55%) | 10 (56%) | 7 (35%) |
| 体重 (g) | | | | | | |
| Mean | 3141 | 3104 | 3148 | 3213 | 3188 | 3143 |
| SD | 639 | 825 | 508 | 383 | 427 | 496 |
| Median | 3250 | 3150 | 3176 | 3090 | 3168 | 3110 |
| Min. | 1950 | 840 | 1800 | 2660 | 2380 | 2390 |
| Max. | 4493 | 4200 | 3946 | 3800 | 3884 | 4020 |

N：新生児数
%：新生児の割合
SD：標準偏差
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 12-4］から引用

出生児時の重篤な有害事象を表 2.7.6.6-42、先天異常を表 2.7.6.6-43 に示す。

重篤な有害事象は、5.2 µg 群 1 例、6.9 µg 群 3 例、12.1 µg 群 2 例の計 6 例に認められ、そのうち、先天異常（先天性嚢胞肺）が認められた 6.9 µg 群の 1 例を除き、脳神経（外科）集中治療室（NICU）への入院であった。いずれも、治験薬との因果関係は否定された。NICU への入院理由は、新生児呼吸窮迫症候群（5.2 µg 群 1 例、12.1 µg 群 1 例）、早産児（6.9 µg 群 1 例）、喘鳴（12.1 µg 群 1 例）であり、また、6.9 µg 群の早産児であった 1 例は、新生児敗血症及び気管支肺炎も認められた。NICU へ入院した新生児は全て回復した。

死産、新生児の死亡（出生後 7 日以内）は認められなかった。また、分娩時の被験者（母体）にも重篤な有害事象は認められなかった。

**表 2.7.6.6-42 新生児の重篤な有害事象**

| | 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 新生児, N | 15 | 18 | 16 | 11 | 18 | 20 |
| NICU への入院 | 1 (7%) | 2 (11%) | 0 | 0 | 2 (11%) | 0 |
| 先天異常 | 0 | 1 (6%) | 0 | 0 | 0 | 0 |

N：新生児数
%：新生児の割合
［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 12-5］から引用

**表 2.7.6.6-43 先天異常**

| 被験者番号 | 胎児 / 新生児 | MedDRA PT | ICD-10 コード及び分類 | 軽微 / 重大 | 処置 / 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 新生児 | 先天性嚢胞肺 | Q33.0 先天性嚢胞肺 | 重大 | 回復 |

［000009 試験：添付資料 5.3.4.2-3 Table 12-6］から引用

### 6.2.7　結論

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、本剤の用量反応性の評価を目的に、本剤 5.9～12.1 μg の薬物動態、有効性（薬力学）及び安全性についてゴナールエフを対照薬として多施設共同、評価者盲検、並行群間、比較試験で検討した。

主要評価項目の採卵数は、本剤の用量に依存して増加し、統計学的に有意な用量反応関係が示された（p<0.001）。高 AMH 層及び低 AMH 層のいずれにおいても同様に用量反応関係が認められた（いずれも p<0.001）。採卵数の分布では採卵数が 8 個未満の被験者の割合は、用量の増加に伴って減少し、15 個以上の被験者の割合は、用量の増加に伴って増加した。

主な薬力学的パラメータであるエストラジオール、インヒビン B 及びインヒビン A は、刺激期間中、用量増加に伴い増加し、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（いずれも p<0.001）。各 AMH 層においても同様であった。

刺激終了時の卵胞発育についても、本剤の投与群間で統計学的に有意な用量反応関係が認められ(p <0.001）、各 AMH 層においても同様であった。

また、本剤群におけるβhCG 陽性率は 39～51%、ゴナールエフ群では 53%であった。胎児心拍陽性妊娠率は本剤群で 25～40%、ゴナールエフ群では 51%であった。継続妊娠率はそれぞれ 25～40%及び 47%、出生率はそれぞれ 25～38%及び 47%であった。

薬物動態評価では、本剤 5.9～12.1 μg 投与時の刺激期間における血清中 FSH 濃度は明らかな用量比例性を示した。

有害事象の発現割合は本剤群で 40～57%の範囲であり、ゴナールエフ群の発現割合（28%）と比べ、本剤群の発現割合は高かったが、発現した有害事象はゴナドトロピン製剤投与時に報告されている典型的な有害事象であった。刺激終了後の主な有害事象は自然流産であった。有害事象の全体又は各事象の発現割合に対する本剤の用量の明らかな影響は認められなかった。

試験期間中に死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、10.3 μg 群の 1 例のみに異所性妊娠が認められ、その他の投与群では認められなかった。中止に至った有害事象は、6.9 μg 群の 1 例のみに子宮出血が認められ、その他の投与群では認められなかった。

全副作用及び各副作用の発現割合に本剤による明らかな影響は認められなかった。本剤群全体の副作用の発現割合はゴナールエフ群と比べ高かった。2 例以上に発現した副作用は、頭痛、疲労、骨盤痛であった。

本剤群の中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群又はその他の兆候、あるいは卵巣反応過剰が認められた被験者の割合は、5.2 μg 群での 5%から 12.1 μg 群の 32%まで用量の増加に伴って増加した。一方、ゴナールエフ群の卵巣反応過剰の兆候が認められた被験者の割合は 19%であった。

注射部位反応の発現件数の割合は極めて低く、本剤群全体では、中等度／重度の注射部位反応の発現件数の頻度は 0.2%未満であった。

本剤を投与された 222 例のうち 6.9 μg 群 1 例で、本剤投与後に抗 FSH 抗体が発現したが抗体価は定量限界未満であり、中和活性は認められなかった。

追跡調査における新生児の健康状態も投与群間で同様であった。

以上より、IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける非日本人女性において、本剤 は用量範囲 5.9～12.1 μg で用量反応関係を示し、本剤の安全性も示された。

## 6.3　付録

### 6.3.1　重篤な有害事象の叙述

**被験者識別番号[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：異所性妊娠

試験コード：000009

投与群：FE 999049 10.3 µg/日

治験薬との因果関係：否定できる

3[redacted] 歳女性（Case ID: [redacted]）に 000009 試験期間中に異所性妊娠が認められた。 当該被験者は本剤 10.3 µg/日に割付けられた。当該被験者に対し、20[redacted] 年 1 月 17～25 日まで、ORGALUTRAN 0.25 mg/日を 同* 年 1 月 22～25 日まで、OVITRELLE 250 µg を 同* 年 1 月 26 日に投与した。

同* 年 1 月 28 日に 4 個採卵し、同* 年 1 月 29 日～2 月 26 日までルティナス 100 mg を 1 日 3 回経腟投与した。

同* 年 2 月 2 日に胚盤胞を 1 個移植し、同* 年 2 月 16 日にβhCG 陽性であった。

当該被験者に産婦人科系の病歴又は既往歴はなく、主な不妊原因は原因不明の不妊症であり不妊期間は 2 年 0 ヵ月であった。過去に不妊治療周期を 2 回（ゴナールエフ）受けたが妊娠に至らなかった。他の有害事象は報告されなかった。

当該被験者は、同* 年 2 月 27 日に、経腟超音波検査により確認された左卵管異所性妊娠のため 24 時間入院し、診断検査の際に活動性の内出血が見られたため緊急腹腔鏡検査により左卵管切除術を実施した。異所性妊娠の大きさは 2 cm で、術中に 100 mL の腹膜腔出血が認められた。当該被験者は、パラセタモールとメタミゾール（疼痛）、メトクロプラミド（悪心）、ミダゾラム及びプロポフォール（卵管切除の麻酔薬）、及びアモキシシリン（手術に関連した抗生物質の予防投与）を投与された。当該被験者は 同* 年 2 月 28 日に回復し、同* 年 3 月 14 日、試験終了時来院が行われた。

治験薬との因果関係は、治験担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。



*新薬承認情報提供時に置き換え

# 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 目次

**7　国内第III相試験［000273試験：評価資料5.3.5.1-1］.....5**
7.1　試験方法.....5
7.1.1　試験の目的.....5
7.1.2　試験デザイン.....5
7.1.3　対象.....7
7.1.4　治験薬、用法・用量、投与期間.....9
7.1.5　評価項目.....11
7.1.6　評価スケジュール.....13
7.1.7　被験者数.....14
7.1.8　統計手法.....14
7.1.9　試験実施期間及び実施医療機関.....16
7.1.10　公表文献.....16
7.2　結果の要約.....16
7.2.1　被験者の内訳.....16
7.2.2　解析したデータセット.....18
7.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性.....18
7.2.4　有効性の結果.....23
7.2.5　安全性の結果.....43
7.2.6　結論.....73
7.3　付録.....75
7.3.1　全有害事象.....75
7.3.2　全副作用.....78
7.3.3　重篤な有害事象の叙述.....78

## 表の目次

表 2.7.6.7-1　FE 999049 個別化用量.....10
表 2.7.6.7-2　試験スケジュール.....13
表 2.7.6.7-3　試験手順（卵、胚及び胚盤胞）.....14
表 2.7.6.7-4　被験者の内訳.....17
表 2.7.6.7-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）.....20
表 2.7.6.7-6　不妊歴（FAS）.....21
表 2.7.6.7-7　卵巣、胞状卵胞、子宮内膜の状態（FAS）.....21
表 2.7.6.7-8　ベースラインの血清 AMH 値（FAS）.....22
表 2.7.6.7-9　ベースラインの内分泌パラメータ（FAS）.....22

表 2.7.6.7-10 採卵した被験者数（FAS、PP 解析対象集団）.....23
表 2.7.6.7-11 採卵数（FAS：全被験者）.....24
表 2.7.6.7-12 採卵数（PP 解析対象集団：全被験者）.....24
表 2.7.6.7-13 AMH 層別採卵数（FAS）.....25
表 2.7.6.7-14 採卵数に対する AMH 層で調整した群間比較及び投与群－AMH 層の交互作用（FAS）.....25
表 2.7.6.7-15 採卵数（FAS：採卵した全被験者、各 AMH 層の採卵した被験者）.....26
表 2.7.6.7-16 臨床妊娠率（FAS：全被験者、各 AMH 層の被験者）.....26
表 2.7.6.7-17 臨床妊娠率（FAS：胚盤胞を移植した全被験者、各 AMH 層の被験者）.....27
表 2.7.6.7-18 年齢別臨床妊娠率（FAS：全被験者、各年齢群別被験者）.....27
表 2.7.6.7-19 βhCG 陽性率（FAS：全被験者、各 AMH 層の被験者）.....28
表 2.7.6.7-20 胎児心拍陽性妊娠率（FAS）.....28
表 2.7.6.7-21 着床率（FAS：移植された全胚盤胞）.....28
表 2.7.6.7-22 卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者の割合（FAS）.....29
表 2.7.6.7-23 卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群の発現リスクにより胚盤胞移植中止した被験者の割合（FAS）.....30
表 2.7.6.7-24 採卵数の分布（FAS：全被験者）.....30
表 2.7.6.7-25 極端な卵巣反応を示した被験者の割合（FAS：全被験者）.....31
表 2.7.6.7-26 リスク集団における極端な卵巣反応を示した被験者の割合（FAS：全被験者）.....31
表 2.7.6.7-27 刺激 6 日目のサイズ別卵胞数（FAS）.....32
表 2.7.6.7-28 刺激 6 日目の最小サイズ別卵胞数（FAS）.....32
表 2.7.6.7-29 刺激終了時の卵胞数及びサイズ（FAS）.....33
表 2.7.6.7-30 刺激終了時のサイズ（最小サイズ）別卵胞数（FAS）.....33
表 2.7.6.7-31 第 2 減数分裂中期の卵胞（FAS：採卵した被験者）.....34
表 2.7.6.7-32 受精卵数及び受精率（FAS：採卵した被験者）.....34
表 2.7.6.7-33 3 日目胚の数と質（FAS：採卵した被験者）.....35
表 2.7.6.7-34 3 日目胚が 1 個以上得られた被験者の割合（FAS：全被験者）.....35
表 2.7.6.7-35 5 日目胚盤胞の数と質（FAS：採卵した被験者）.....35
表 2.7.6.7-36 5 日目胚盤胞が 1 個以上得られた被験者の割合（FAS：全被験者）.....36
表 2.7.6.7-37 刺激 6 日目及び刺激終了時の内分泌プロファイル（FAS）.....36
表 2.7.6.7-38 ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間（FAS）.....37
表 2.7.6.7-39 継続妊娠率（FAS）.....37
表 2.7.6.7-40 子宮内胎児心拍が認められている胎児数（FAS）.....38
表 2.7.6.7-41 AMH 層別継続妊娠率（FAS）.....38
表 2.7.6.7-42 年齢別継続妊娠率（FAS）.....39
表 2.7.6.7-43 出生率（FAS）.....39
表 2.7.6.7-44 新生児の生存数（FAS）.....39
表 2.7.6.7-45 AMH 層別出生率（FAS）.....40
表 2.7.6.7-46 年齢別出生率（FAS）.....40

表 2.7.6.7-47　出生後 4 週の生存新生児率（FAS）.....41
表 2.7.6.7-48　出生後 4 週の生存新生児数（FAS）.....41
表 2.7.6.7-49　出生後 4 週の AMH 層別生存新生児率（FAS）.....41
表 2.7.6.7-50　出生後 4 週の年齢別生存新生児率（FAS）.....42
表 2.7.6.7-51　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量（安全性解析対象集団）.....43
表 2.7.6.7-52　本剤の個別化用量の分布.....44
表 2.7.6.7-53　有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....46
表 2.7.6.7-54　有害事象（発現割合 2%以上）（安全性解析対象集団）.....47
表 2.7.6.7-55　有害事象の重症度別発現割合（安全性解析対象集団）.....48
表 2.7.6.7-56　副作用（安全性解析対象集団）.....49
表 2.7.6.7-57　重度の副作用（安全性解析対象集団）.....50
表 2.7.6.7-58　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）.....51
表 2.7.6.7-59　重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団）.....51
表 2.7.6.7-60　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）.....52
表 2.7.6.7-61　早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合の比較（FAS）.....53
表 2.7.6.7-62　早期発症型卵巣過剰刺激症候群（安全性解析対象集団）.....53
表 2.7.6.7-63　AMH 層別早期発症型卵巣過剰刺激症候群（安全性解析対象集団）.....54
表 2.7.6.7-64　早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入（安全性解析対象集団）.....54
表 2.7.6.7-65　晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合の比較（安全性解析対象集団）.....59
表 2.7.6.7-66　晩期発症型卵巣過剰刺激症候群（安全性解析対象集団）.....60
表 2.7.6.7-67　AMH 層別晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合.....60
表 2.7.6.7-68　全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 （安全性解析対象集団）.....61
表 2.7.6.7-69　全卵巣過剰刺激症候群（安全性解析対象集団）.....62
表 2.7.6.7-70　AMH 層別全卵巣過剰刺激症候群（安全性解析対象集団）.....62
表 2.7.6.7-71　βhCG 陽性から臨床妊娠（胎児心拍陽性妊娠）までの早期妊娠損失率（安全性解析対象集団：βhCG 陽性に至った被験者）.....67
表 2.7.6.7-72　胎児心拍陽性妊娠から継続妊娠までの早期妊娠損失率 （安全性解析対象集団：胎児心拍陽性妊娠に至った被験者）.....67
表 2.7.6.7-73　βhCG 陽性から継続妊娠までの早期妊娠損失率 （安全性解析対象集団：βhCG 陽性に至った被験者）.....68
表 2.7.6.7-74　後期妊娠損失率（安全性解析対象集団：継続妊娠に至った被験者）.....68
表 2.7.6.7-75　注射部位反応（安全性解析対象集団）.....70
表 2.7.6.7-76　注射部位反応の発現件数（安全性解析対象集団）.....71
表 2.7.6.7-77　新生児の健康状態.....72

## 図の目次

図 2.7.6.7-1　試験デザイン.....7
図 2.7.6.7-2　被験者の内訳（試験手順別）.....18

図 2.7.6.7-3　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（安全性解析対象集団）.....55
図 2.7.6.7-4　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のリスク推定値（安全性解析対象集団）.....56
図 2.7.6.7-5　血清 AMH 値別早期発症型卵巣過剰刺激症候群（全グレード）及び／又は予防的介入のリスク推定値（安全性解析対象集団）.....57
図 2.7.6.7-6　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（安全性解析対象集団）.....58
図 2.7.6.7-7　血清 AMH 値別全卵巣過剰刺激症候群のリスク推定値（安全性解析対象集団）.....63
図 2.7.6.7-8　血清 AMH 値別中等度／重度の全卵巣過剰刺激症候群のリスク推定値（安全性解析対象集団）.....64
図 2.7.6.7-9　血清 AMH 値別全卵巣過剰刺激症候群（全グレード）及び／又は予防的介入のリスク推定値（安全性解析対象集団）.....65
図 2.7.6.7-10　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（安全性解析対象集団）.....66

## 7　国内第Ⅲ相試験［000273 試験：評価資料 5.3.5.1-1］

標題：生殖補助医療を受ける日本人女性を対象とした調節卵巣刺激における FE 999049 の有効性及び安全性評価のための無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間比較、多施設共同試験

### 7.1　試験方法

#### 7.1.1　試験の目的

主目的

- 体外受精（IVF）/卵細胞質内精子注入法（ICSI）を受ける日本人患者を対象とする調節卵巣刺激において、採卵数に関してフォリスチムに対する FE 999049（以下、本剤）の非劣性を検証する

副次目的

- 妊娠に関して、本剤とフォリスチムを比較する
- 卵巣反応及び内分泌プロファイルに関して、本剤とフォリスチムを比較する
- 受精並びに胚／胚盤胞の数及び質に関して本剤とフォリスチムを比較する
- 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頻度に関して、本剤とフォリスチムを比較する
- 有害事象、臨床検査値、及び局所忍容性を含む安全性プロファイルに関して、本剤とフォリスチムを比較する
- ゴナドトロピンの使用量に関して、本剤とフォリスチムを比較する

#### 7.1.2　試験デザイン

本試験は、IVF/ICSI のための最初の調節卵巣刺激を受ける 20～40 歳の日本人女性に対し、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニスト法による調節卵巣刺激において、本剤の個別化用量を投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間比較、多施設共同試験である。本治験は、評価者（治験担当医師、胚培養士及び中央検査機関担当者）盲検下で、採卵数に関し、試験開始時に国内既承認の遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（rFSH）製剤であるフォリスチムに対する本剤の非劣性を検証した。試験デザインを図 2.7.6.7-1 に示す。

刺激開始前 60 日以内に被験者のスクリーニングを実施し、本試験に適格な被験者を、月経周期の 2～3 日目に、本剤群又はフォリスチム群のいずれかに 1：1 で均等に無作為割付し、卵巣刺激を開始した。実施医療機関及びスクリーニング時の血清抗ミュラー管ホルモン（AMH）値（15 pmol/L 未満及び 15 pmol/L 以上）を層別因子として、無作為化した。

本剤群の被験者には、スクリーニング時の血清 AMH 値及び無作為割付け時の体重に基づく個別化用量を決定し、本剤の 1 日用量は、刺激期間を通じて固定して投与した。血清 AMH 値が 15 pmol/L 未満の被験者では、体重を問わず本剤 の 1 日用量を 12 μg/日とした。血清 AMH 値が 15 pmol/L 以上の被験者では、0.19～0.10 μg/kg の範囲の連続変数に基づき、血清 AMH 値及び体重により本剤の 1 日用量を決定した。1 日最高用量は 12 μg/日とし、1 日最低用量は 6 μg/日とした。フォリスチム群に割付けられた被験者には、医療用医薬品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。許容される最高 1 日用量は 375 IU とした。本剤及びフォリスチムの投与期間は最長 20 日間とした。本剤及びフォリスチムともに延長投与は認めないこととした。

早期の黄体形成ホルモン（LH）サージを回避するため、刺激 6 日目から GnRH アンタゴニスト 0.25 mg/日を投与開始し、刺激期間を通じて（又は周期中止まで）継続投与した。直径が 17 mm 以上の卵胞が 3 個以上みられた時点で尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）5000 IU を投与し、卵胞最終成熟の誘起を行った。

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

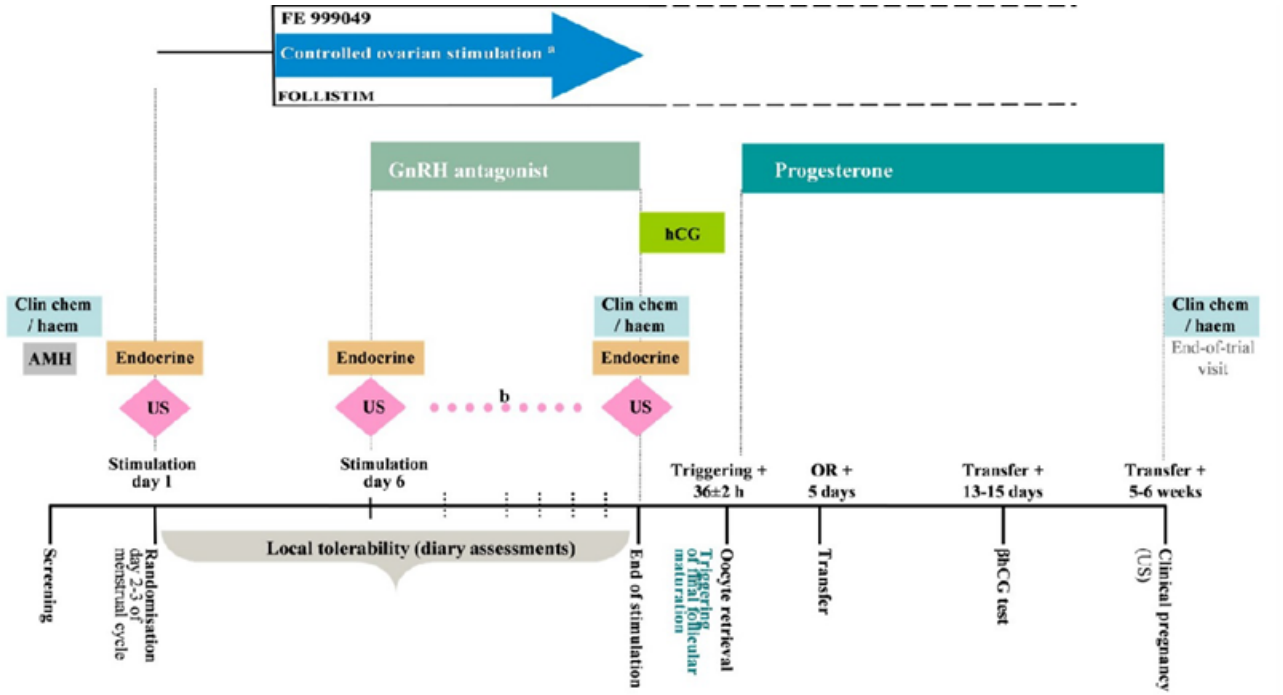
採卵は、卵胞最終成熟の誘起から 36±2 時間後に実施し、IVF/ICSI により受精させた。受精及び胚の発育を採卵から移植日まで評価した。最も良質の胚盤胞 1 個を採卵後 5 日目に移植し、残りの胚盤胞は凍結した。GnRH アゴニストにより卵胞最終成熟の誘起を受けた被験者には胚移植は行わず、採卵後 5 日目に胚盤胞を凍結した。凍結した胚盤胞は全て、試験終了後に被験者が日本産科婦人科学会の会告に従って使用することができることとした。

採卵翌日から臨床妊娠の検査来院日まで黄体期管理のためプロゲステロン腟錠 100 mg を 1 日 3 回投与した。黄体期管理は、胚移植が予定されている被験者に対してのみ行い、胚移植が行われなかった場合又は βhCG 検査が陰性となった場合には中止した。胚移植後 13～15 日に βhCG 検査を行い、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確認した。胚移植後に明らかな月経出血があった被験者は、胚移植後 7～15 日に βhCG 検査を実施した。βhCG 検査は必須とし、出血の有無にかかわらず、胚移植を受けた全ての被験者を対象に実施した。

試験期間中、内分泌プロファイル、血液生化学検査及び血液学的検査項目の評価のため、血液検体を採取した。

試験期間中、有害事象、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査）、バイタルサイン、身体的所見、婦人科検査、局所忍容性、多胎妊娠に基づく安全性を評価した。また、ペン型注入器の不具合を調査した。

妊娠追跡調査として、試験終了後に胎児心拍陽性妊娠について妊娠の経過と転帰を調査した。調査は、継続妊娠検査（胚移植後 10～11 週）、妊娠の転帰、出生時及び出生後 4 週の新生児の健康状態についてのデータを収集した。




a The FE999049 dose is based on the subject's AMH at screening and on body weight at randomisation. The FOLLISTIM starting dose is 150 IU.

b Stimulation day 1 and 6 and hereafter at least every second day. When 3 follicles of ≥15 mm are observed, visits must be scheduled daily.

a：本剤 の用量は被験者のスクリーニング時の血清 AMH 値と無作為化時の体重に基づいて決定した。フォリスチムの開始用量は 150 IU とした。
b：刺激 1 及び 6 日目、その後は最低 1 日おきに行った。15 mm 以上の大きさの卵胞が 3 個が確認された時点で、毎日来院することとした。
OR: 採卵、US: 超音波
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 5-1］から引用

**図 2.7.6.7-1　試験デザイン**

### 7.1.3　対象

IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける日本人女性

選択基準

1) 全ての試験に関連する手順を開始する前に、同意書に署名している女性
2) 身体的、精神的に健康な女性
3) 20～40 歳の日本人女性（同意書に署名する時点で 20 歳の誕生日を迎えており、無作為化の時点で 41 歳の誕生日を迎えていない）
4) 卵管性不妊症、原因不明の不妊症、ステージⅠ又はⅡの子宮内膜症〔米国生殖医学会（ASRM）分類改訂版による診断〕(5)に関連する不妊症と診断された女性、若しくはパートナーが男性不妊症と診断されている女性で、射出精子を使用した IVF/ICSI の適応となる女性
5) 無作為化前に 1 年以上の不妊歴がある女性（卵管性不妊症又は重度の男性不妊症には適用しない）
6) 本試験での周期が、被験者にとって初めての IVF/ICSI のための調節卵巣刺激となる女性

7) 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

8) スクリーニング前 1 年以内に子宮卵管造影検査、子宮鏡検査、経腟超音波下通水検査又は経腟超音波検査で、子宮腔が正常（例えば、直径 3 cm を超える粘膜下又は筋層内子宮筋腫などの治療を要する子宮筋腫がないこと、ポリープがないこと、妊娠の可能性が低減される先天性の構造的異常がないこと）であると確認できた女性。なお、上記の疾患があると診断されたが、スクリーニング前 1 年以内に外科的治療を受けた女性も含む

9) スクリーニング前 1 年以内に経腟超音波検査で、両卵巣の存在を画像で十分に確認することができ、重大な異常（例えば 3 cm を超える子宮内膜症性嚢胞又はゴナドトロピンの使用が禁忌となるような卵巣腫大）がなく、卵管とその周囲の組織に明らかな異常が認められない（たとえば、卵管水腫がない等）ことを確認でき、両卵巣の双方から採卵できる女性

10) 卵胞期初期（周期 2～4 日目）の血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 1～15 IU/L（スクリーニング前 3 ヵ月以内に得られた結果）である女性

11) スクリーニング前 1 年以内に血清 B 型肝炎表面抗原（HBs 抗原）検査、C 型肝炎ウイルス（HCV）検査、及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査が陰性であると確認できた女性

12) スクリーニング時の体格指数（BMI）が 17.5～32.0 kg/m$^2$ の女性

13) 胚盤胞 1 個を移植することを受諾する意思がある女性

除外基準

1) ステージ III 又は IV の子宮内膜症（ASRM 分類改訂版による診断）(5)がある女性

2) 刺激 1 日目の刺激開始前に行われる経腟超音波検査で 10 mm を超える卵胞（嚢胞を含む）が 1 個以上確認された女性（ただし、刺激 1 日目の刺激開始前に穿刺により嚢胞を除去した場合は除外しない）

3) 習慣流産（異所性妊娠を除く超音波検査による妊娠確定後の妊娠 24 週目未満での流産が連続して 3 回以上）と診断される女性

4) 異常核型のある女性、又はパートナーに異常核型がある場合。精子の産生が重度に障害されている場合（精子濃度が 1000000 /mL 未満）は、Y 染色体の微小欠失がないことを含め、正常な核型が確認されていなければならない

5) 進行性の動脈又は静脈血栓塞栓症及び重度の血栓性静脈炎の女性。又はこれらの既往歴がある女性

6) ポルフィリン症がある女性

7) 臨床的に重要な全身疾患がある女性（例えば、インスリン依存性糖尿病など）

8) 遺伝的又は後天的な血栓形成傾向がある女性

9) 本試験への参加の支障となる内分泌又は代謝異常（下垂体、副腎、すい臓、肝臓、腎臓の異常によるもの）がある女性。ただし、病状が管理された甲状腺機能障害を除く

10) 抗 FSH 抗体の存在が確認されている女性（患者の医療記録で入手可能な情報に基づく）

11) 卵巣、乳房、子宮、副腎、下垂体又は視床下部にゴナドトロピンの使用が禁忌となる腫瘍がある女性

12) 治験担当医師により臨床的に意義があると判断された、血液生化学検査、血液学的検査又はバイタルサインの異常所見が、スクリーニング時に認められた女性

13) 中等度又は重度の腎機能若しくは肝機能障害がある女性
14) 授乳中の女性
15) 原因不明の不正性器出血がある女性
16) スクリーニング前 3 年以内に子宮頸部細胞診で臨床的に重要な異常が確認された女性（ただし、その異常が解消された場合は除く）
17) スクリーニング時の臨床検査においてゴナドトロピンによる刺激が不可能である所見が見られた女性
18) スクリーニング時の婦人科検査においてゴナドトロピンによる刺激が不可能である所見が見られた女性
19) スクリーニング時の婦人科検査において、先天性の子宮異常又は子宮内避妊器具が装着されているなど、妊娠する可能性が低い女性
20) 妊娠中（スクリーニング時及び無作為化前の尿検査で妊娠反応陰性でなければならない）又は妊娠禁忌の女性
21) 現在、進行性の骨盤内炎症性疾患がある女性
22) 無作為化直前の月経周期中に、デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）、メトフォルミン、又は経口避妊薬、プロゲストゲン若しくはエストロゲンによる周期プログラミングを含むホルモン製剤（甲状腺治療薬を除く）、又は妊娠調節薬を使用した女性
23) 悪性疾患に対して化学療法（絨毛性疾患に対する治療を除く）又は放射線療法の既往歴がある女性
24) 現在、アルコール又は薬物を乱用している、過去（無作為化前 1 年間）に乱用していた、若しくは現在（過去 1 ヵ月間）1 週間あたりの飲酒量が 14 単位を超える女性
25) 現在 1 日あたり 10 本を超える喫煙習慣がある又は無作為化前 3 ヵ月間にあった女性
26) 本試験で使用する薬剤の有効成分又は添加剤に対して過敏症がある女性
27) GnRH 製剤又は他の GnRH 誘導体製剤の有効成分又は添加剤に対して過敏症がある女性
28) 過去に本試験に参加したことがある女性
29) 現在、本試験以外の試験（追跡期間を含む）に参加している女性
30) スクリーニング前 3 ヵ月以内に治験薬の投与を受けた女性

### 7.1.4　治験薬、用法・用量、投与期間

1. 治験薬

FE 999049（rFSH）：注射剤（皮下投与）72 µg/2.16 mL、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

- 1 日用量：血清 AMH 値 <15 pmol/L の被験者では 12 µg/日、血清 AMH 値 ≥15 pmol/L の被験者では 0.19 ～ 0.10 µg/kg の範囲内とし、1 日最低用量 6 µg/日、1 日最高用量 12 µg/日とし、血清 AMH 値及び体重に応じて決定した。刺激期間を通じて固定用量を投与し、卵胞最終成熟の誘起の基準に達するまで投与を継続した。

- 投与期間：最長 20 日間（投与期間の延長は認めなかった）

**表 2.7.6.7-1　FE 999049 個別化用量**

| 投与 | 血清AMH値（pmol/L） | 1 日用量<br>刺激周期を通じて固定 | 1日最低用量 | 1日最高用量 |
|---|---|---|---|---|
| FE 999049 | <15 | 12 µg | - | 12 µg |
| | 15-16 | 0.19 µg/kg | 6 µg | 12 µg |
| | 17 | 0.18 µg/kg | 6 µg | 12 µg |
| | 18 | 0.17 µg/kg | 6 µg | 12 µg |
| | 19-20 | 0.16 µg/kg | 6 µg | 12 µg |
| | 21-22 | 0.15 µg/kg | 6 µg | 12 µg |
| | 23-24 | 0.14 µg/kg | 6 µg | 12 µg |
| | 25-27 | 0.13 µg/kg | 6 µg | 12 µg |
| | 28-32 | 0.12 µg/kg | 6 µg | 12 µg |
| | 33-39 | 0.11 µg/kg | 6 µg | 12 µg |
| | ≥40 | 0.10 µg/kg | 6 µg | 12 µg |

血清 AMH 値は整数に四捨五入した。
最長投与期間は 20 日間とした。

フォリスチム（rFSH）：注射剤（皮下投与）900 IU/1.08 mL、カートリッジ剤（ペン型注入器用）

- 開始用量は 150IU で最初の 5 日間は固定用量で投与し、以降は卵巣反応に応じて 75 IU で調節し、1 日最低用量 75 IU/日、1 日最高用量 375 IU/日とした
- 投与期間：最長 20 日間（投与期間の延長は認めなかった）

各投与群のゴナドトロピンは、被験者が卵胞最終成熟の誘起の基準に達した時点又は周期が中止された時点で、投与を終了した。

本剤又はフォリスチムは、1 日 1 回、腹部へ皮下注射した。局所注射部位反応を最小化するため、定期的に注射部位を変えることが望ましいとした。

本剤及びフォリスチム投与は、可能な限り夕方に行うこととした。

2. 併用不妊治療薬

調節卵巣刺激周期では、以下の薬剤を併用不妊治療薬として使用した。

- GnRH アンタゴニスト（ガニレリクス酢酸塩）：ガニレスト 0.25 mg を 1 日 1 回皮下注射。刺激 6 日目に開始し、刺激期間を通じ投与継続し、最長で 15 日間投与した。
- hCG：hCG による卵胞最終成熟の誘起の基準に達した時点で注射用 HCG5000 単位「F」5000IU を筋肉内に単回投与した。
- GnRH アゴニスト：直径 12 mm 以上の卵胞が 25～35 個の場合には、GnRH アゴニストを投与してよいこととした。卵胞最終成熟の誘起を GnRH アゴニストで行う場合、スプレキュア（ブセレリン酢酸塩製造）又はナサニール（酢酸ナファレリン）などの GnRH アゴニスト点鼻液が実施医療機関において入手可能であればその実施医療機関の手順に従った用量（スプレキュアの場合 300 µg を単回又はナサニールの場合 400 µg を単回）で使用してもよいこととした。
- プロゲステロン腟錠：胚移植が行われなかった場合又は βhCG 検査が陰性でプロゲステロンによる黄体補充を早期に中止する場合を除き、ルティナス 100 mg 腟錠を 1 日 3 回、採卵翌日から臨床妊娠の検査来院日（胚移植後 5～6 週）まで投与した。最長投与期間は 6～7 週間とした。

3. 併用禁止薬

無作為化直前の月経周期開始から試験終了時まで、DHEA、メトフォルミン、又は経口避妊薬、プロゲストゲン若しくはエストロゲンによる周期プログラミングを含む ホルモン製剤（甲状腺治療薬を除く）、又は妊娠調節薬を使用してはならないこととした。

本剤又はフォリスチム以外のゴナドトロピン製剤及び本試験で提供される不妊治療のための併用薬以外の不妊治療薬の投与を禁止した。

### 7.1.5　評価項目

1. 主要評価項目

- 採卵数

2. 重要な副次評価項目

- 臨床妊娠率（胚移植後 5～6 週に少なくとも一つの胎嚢が認められるもの）

3. 副次評価項目

- βhCG 陽性率（胚移植後 13～15 日の血清βhCG 検査陽性）
- 胎児心拍陽性妊娠率（胚移植後 5～6 週に少なくとも一つの子宮内の胎嚢で胎児心拍が認められるもの）
- 着床率（胚移植後 5～6 週の胎嚢数を、移植した胚盤胞数で除した数値）
- 卵巣反応が不良又は過剰であったために周期を中止した、並びに過剰な卵巣反応及び卵巣過剰刺激症候群リスクのために胚盤胞の移植を中止した被験者の割合
- 採卵数が 4 未満、4～7、8～14、15～19、及び 20 個以上であった被験者の割合
- 採卵数が 4 未満、15 以上又は 20 個以上として定義する過剰卵巣反応を示した被験者の割合
- 早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を受けた被験者の割合
- 早期発症型卵巣過剰刺激症候群（中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群を含む）を発現した、及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を受けた被験者の割合
- 晩期発症型卵巣過剰刺激症候群（中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群を含む）を発現した被験者の割合
- 卵巣過剰刺激症候群（早期又は晩期発症型）を発現した、及び早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を受けた被験者の割合
- 刺激 6 日目及び刺激終了時の卵胞の数並びに大きさ
- 受精率、3 日目の胚の数及び質、並びに採卵後 5 日目の胚盤胞の数及び質
- 刺激 6 日目及び刺激終了時の FSH、LH、エストラジオール、プロゲステロン、インヒビン A 及びインヒビン B の血中濃度
- ゴナドトロピンの総投与量及び刺激日数
- 有害事象の発現割合及び重症度
- 血液生化学検査及び血液学的検査パラメータの変化並びに顕著な異常変動を生じた被験者の割合

- 刺激期間中の注射部位反応（発赤、疼痛、そう痒、腫脹及び内出血）の頻度及び重症度（被験者による評価）
- ペン型注入器の不具合

4. 妊娠追跡調査項目

- 継続妊娠率（胚移植後 10～11 週に少なくとも一つの子宮内生存胎児が認められるもの）及び出生率
- 出生時及び出生から 4 週間後の新生児の健康状態

### 7.1.6　　評価スケジュール

評価スケジュール及び試験手順を表 2.7.6.7-2 及び表 2.7.6.7-3 に示す。

**表 2.7.6.7-2　試験スケジュール**

| 試験手順 | スクリーニング | 卵巣刺激 | | | | 採卵 | 胚移植 | 妊娠モニタリング | | 終了 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 刺激期間中 | | | 刺激終了 | 採卵 | 胚移植・凍結 | βhCG 検査 | 臨床妊娠検査 | 試験終了 |
| | 無作為化前の60 日以内 | 1 日目 | 6 日目 | 7～20 日目 [a] | 終了 | 誘起から 36±2 h 後 | 採卵から 5 日後 | 胚移植後 13～15 日 | 胚移植後 5～6 週間 | [b] |
| 同意取得 | X | | | | | | | | | |
| 選択基準・除外基準 | X | X [c] | | | | | | | | |
| 被験者背景 | X | | | | | | | | | |
| 病歴 | X | | | | | | | | | |
| 不妊歴 | X | | | | | | | | | |
| 月経歴 | X | | | | | | | | | |
| 出産歴 | X | | | | | | | | | |
| 身体測定 | X | X [c] | | | | | | | | X |
| 身体検査 | X | | | | | | | | | X |
| 婦人科検査 | X | | | | | | | | | X |
| 尿妊娠検査 | X | X [c] | | | | | | | | |
| 採血（血液生化学、血液学） | X | | | | X | | | | | X |
| 採血（内分泌） | X [e] | X [d],[e] | X [f] | | X [f] | | | | | |
| 超音波検査（卵巣・子宮） | | X [c] | X | X | X | | | | X | |
| バイタルサイン | | X [d] | | | | | | | | X |
| 無作為化 | | X | | | | | | | | |
| 本剤 又はフォリスチムの交付 | | X [g] | X [g] | X [g] | | | | | | |
| 局所忍容性（日誌） | | X | X | X | X | X | | | | |
| 併用不妊治療薬の交付 | | | X | X | X | X | X | X | | |
| 採卵 | | | | | | X | | | | |
| 胚移植・胚凍結 | | | | | | | X | | | |
| βhCG 検査 | | | | | | | | X [h] | | |
| 薬剤の使用状況確認 | | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 併用薬 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 有害事象 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 試験終了時評価フォーム | | | | | | | | | | X |

a：最低 1 日おき来院した。15 mm 以上の卵胞が 3 個確認された時点で、毎日来院することとした。
b：試験終了時評価は被験者の最後の来院時に行うこととした。
c：無作為化前に行うこととした。
d：本剤 又はフォリスチムの初回投与前に行うこととした。
e：血清 AMH 値 検査を含めた。
f：採血は、前回の 本剤 又はフォリスチム投与後、及び該当する場合は GnRH アンタゴニスト投与後、少なくとも 8 時間あけて実施することとした。
g：刺激期間中に 本剤 又はフォリスチムを交付することができないような特殊な場合は、刺激 1 日目に全ての本剤 又はフォリスチムを交付してもよいこととした。
h：胚移植後に明らかな月経出血があった被験者は、胚移植から 7～15 日後に βhCG 検査を実施することとした。
AMH：抗ミュラー管ホルモン；OR: 採卵
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 5-4］から引用

**表 2.7.6.7-3　試験手順（卵、胚及び胚盤胞）**

| | 0 日目 (採卵日) | | 1 日目 | 3 日目 | 5 日目 |
|---|---|---|---|---|---|
| 実施時期 | -2h (±2h) | 0h | 19h (±2h) | 68h (±2h) | 120h (±3h) |
| 採卵 | X | | | | |
| 卵の成熟段階の評価(ICSI 適用の卵のみ) | X | | | | |
| IVF 又は ICSI による受精 | | X | | | |
| 受精卵の評価 | | | X | | |
| 胚又は胚盤胞の質の評価 | | | | X | X |
| 胚盤胞移植 [a]（単一胚盤胞移植） | | | | | X |
| 胚盤胞の凍結保存（該当する場合） | | | | | X[b] |

a：移植可能な胚盤胞が得られなかった場合、桑実胚を移植してもよいこととした。
b：凍結は 5 日目以後に実施した
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 5-5］から引用

## 7.1.7　被験者数

目標被験者数：328 例

本試験の主目的は、調節卵巣刺激を受ける日本人の IVF/ICSI を受ける女性において採卵数に関して本剤のフォリスチムに対する非劣性を示すことである。採卵数について本剤とフォリスチムの群間差に関して、非劣性マージンを-3.0 個とした。フォリスチムの過去のデータに基づいて主要評価項目の標準偏差は 8.1 個になると推定した。

被験者数は、治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団において、本剤群とフォリスチム群へ均等（1：1）に無作為割付けすることを想定し、有意水準 2.5%で片側 t 検定を用いて主目的に対し 90%の検出力を得るように算出した。両投与群の有効性が同等で、採卵数の標準偏差が 8.1 個になると仮定して、検出力 90%を得るために各投与群に 155 例が必要となる。治験実施計画書からの重大な逸脱となる被験者の割合については最大で 5%になると推定し、PP 解析対象集団に含まれる被験者を 1 群あたり 155 例にするために 328 例を無作為化する必要がある。

## 7.1.8　統計手法

### 7.1.8.1　有効性

1. 主要評価項目（主解析）

主要評価項目の「採卵数」は、投与及び AMH 層を固定因子とする分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。採卵数の平均値の群間差（本剤－フォリスチム）の両側 95%信頼区間（CI）を、最大の解析対象集団（FAS）に当てはめたモデルに基づいて算出した。

検定する仮説は、

$H0: OR_{FE\ 999049} - OR_{FOLLISTIM} \leq -3.0$
$H1: OR_{FE\ 999049} - OR_{FOLLISTIM} > -3.0$

ここで $OR_{FE\ 999049}$ 及び $OR_{FOLLISTIM}$ は各投与群での採卵数を示した。

採卵数の差の両側 95%CI を算出し、対立仮説（H1）に対する帰無仮説（H0）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下限値（-3 個）を超えた場合、帰無仮説は棄却される。この場合、調節卵巣刺激を受ける女性の採卵数に関して、本剤のフォリスチムに対する非劣性が主張されることとした。

2. 主要評価項目（感度分析及び追加解析）

FAS が主解析の対象集団であり、PP 解析対象集団を補助的な解析とした。欧州医薬品庁（EMA）による優越性と非劣性のスイッチングガイドラインによると、FAS 及び PP 解析対象集団は同等に重要である。本剤は国際開発中の化合物であり、したがって、EMA ガイドラインが適用される国における承認申請では、FAS 及び PP 解析対象集団の 2 つの解析集団について非劣性を検討する。その場合は、両方の解析が検証的解析となることから、感度分析として、主解析と同様の解析方法により PP 解析対象集団を用いて再現した。本感度解析では重大な治験実施計画書逸脱（たとえば無作為化された治療に対する大きな逸脱）により除外された被験者集団における主解析の分析感度に対する影響を検討した。

また、異なる投与群による血清 AMH 値（低 AMH 層及び高 AMH 層）に対する治療効果の差に対しては、投与群と AMH 層の交互作用項を含む ANOVA を当てはめて検証した。さらに、AMH 層別（低 AMH 層及び高 AMH 層）に部分集団解析を実施した（投与群のみを因子としたより単純なモデル）。AMH 層別の解析については、本試験は各 AMH 層における非劣性をそれぞれ検証する検出力はないため、補足的に解析した。

追加解析では採卵に至った被験者を対象に同様の方法で解析した。

3. 重要な副次評価項目

臨床妊娠率は、少なくとも 1 個以上採卵した被験者及び胚移植を実施した被験者に関し、全例について要約し、記述した。臨床妊娠率について、本剤とフォリスチムとの差と両側 95%CI を求めることにより推定した。Mantel-Haenszel 法を用いて各 AMH 層の結果を統合した。すなわち、各 AMH 層の各投与群における観測数に基づく重み付けを用いて、AMH 全層の加重平均を算出することに相当する。

4. 副次評価項目

副次有効性評価項目のβhCG 陽性率、胎児心拍陽性妊娠率、着床率については、FAS を用いて、臨床妊娠率と同様の解析を行った。

卵巣反応不良又は過剰による周期中止、若しくは卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群リスクによる胚盤胞移植中止については、投与群と AMH 層を固定因子としたロジスティック回帰分析により投与群間を比較した。いずれの項目においても有意な相関を認めた場合には、交互作用について検討した。投与群間差は、投与による差がないことを検定した 95%CI 及び p 値を含め、オッズ比とした。卵巣反応、極端な卵巣反応についても同様の方法で解析した。

早期発症型卵巣過剰刺激症候群（中等度／重度を含む）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については、各評価項目について、血清 AMH 値の上昇に伴いリスクが増加すると仮定し、2 つの異なるロジスティック回帰モデルを当てはめ、リスクに関する投与群の比較は、投与群を因子として追加し、及び投与群と log（血清 AMH 値）を交互作用項として含めた。2 つのモデルは尤度比検定を用いて比較し、調整オッズ比の推定値（本剤とフォリスチムの比較）及び Wald の 95%CI を示した。モデルへの当てはめの妥当性を Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit 検定を用いて評価した。モデルに基づいた推定リスクは、血清 AMH 値の関数、すなわち、全体及び各投与群としてプロットした。

晩期発症型卵巣過剰刺激症候群及び全卵巣過剰刺激症候群（早期及び晩期発症型）も同様の方法で解析した。

刺激期間中の卵胞の数及び大きさについては、投与群別に要約し、連続変数データは AMH 層別に van Elteren 検定を用いて投与群間を比較し、各層内ついては Wilcoxson 検定により解析した。順序データについては投与群及び AMH 層を固定因子としたロジスティック回帰分析により投与群間を比較した。各 AMH 層内の比較は$\chi^2$検定に基づいた。

受精卵数及び受精率を血清 AMH 値で層別した van Elteren 検定を用いて群間を比較し、Wilcoxon 検定を用いて各 AMH 層内を比較した。受精卵の分布は、血清 AMH 値で層別した順序データについては投与群及び AMH 層を固定因子としたロジスティック回帰分析により投与群間を比較した。各 AMH 層内比較は$\chi^2$検定に基づいた。

3 日目胚及び 5 日目胚盤胞の数及び質について、連続変数データの群間比較には血清 AMH 値で層別した van Elteren 検定を用い、各 AMH 層内の比較には Wilcoxon 検定を用いた。順序データについては投与群及び AMH 層を固定因子としたロジスティック回帰分析により投与群間を比較した。各 AMH 層内比較は$\chi^2$検定に基づいた。

内分泌パラメータの血中濃度は各パラメータについて、ベースラインからの変化を共分散分析（ANCOVA）により群間を比較した。本モデルでは、自然対数変換法でのベースラインからの変化は従属変数とし、線形予測係数には投与及び AMH 層を固定因子として、ベースライン測定値（自然対数変換）を共変量として含べた。投与比（本剤／フォリスチム）の推定値及び 95%CI を、投与による差がないことを検定した p 値と共に示した。

ゴナドトロピンの総投与量及び刺激日数の群間比較には血清 AMH 値で層別した van Elteren 検定を用い、各 AMH 層内比較には Wilcoxon 検定を用いた。

#### 7.1.8.2　安全性

有害事象、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査）、バイタルサイン、身体的所見、婦人科検査、局所忍容性に基づく安全性を評価した。また、ペン型注入器の不具合について調査した。全ての安全性及び忍容性評価は安全性解析対象集団を用いて行った。

### 7.1.9　試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

実施医療機関：日本、計 17 医療機関

### 7.1.10　公表文献

なし

## 7.2　結果の要約

### 7.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7-4、試験手順別の被験者の内訳を図 2.7.6.7-2 に示す。

日本人被験者 373 例がスクリーニングを実施し、25 例がスクリーニングから脱落したため、348 例を無作為に割付けた。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。治験薬が投与されなかったフォリスチム群の 1 例は無作為割付時脱落と判断された。

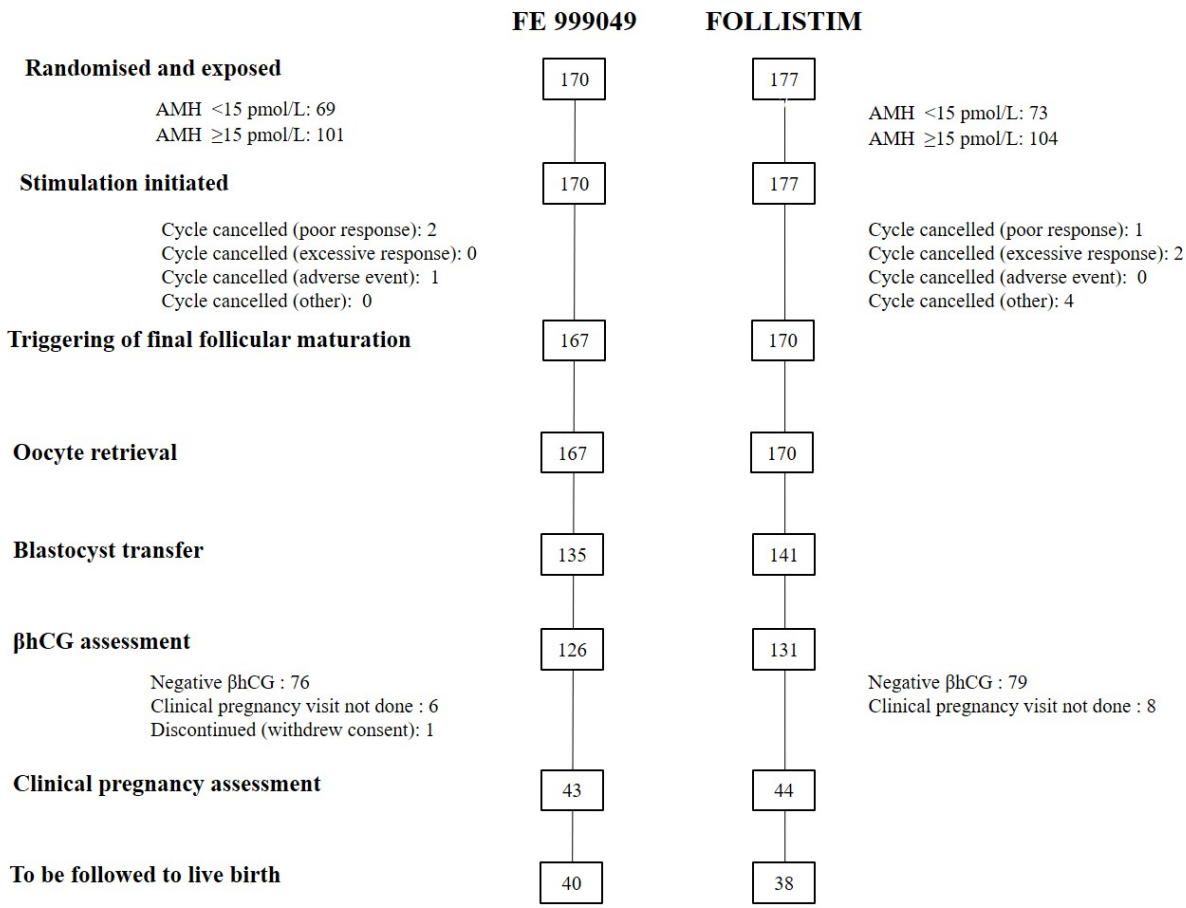
PP 解析対象集団は 337 例であり、その内訳は本剤群 166 例、フォリスチム群 171 例であった。試験中止と判断された被験者は 58 例であり、そのうち、治験薬投与後に試験中止となった被験者は 57 例（本剤群 23 例、フォリスチム群 35 例）であった。最も多かった中止理由は、有害事象発現であり、31 例に認められた。そのうち、30 例は、刺激終了後に有害事象が発現し、1 例は刺激終了前にインフルエンザが発現したため中止した。次いで多かった中止理由は、その他であり、25 例に認められた。そのうち βhCG 検査来院の前に月経が認められたため中止した被験者は 19 例であった。また、同意撤回により中止した被験者が 1 例であった。

FAS 347 例における低 AMH 層（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（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。本剤群及びフォリスチム群における低 AMH 層及び高 AMH 層の被験者の割合は、両群で同程度であった。

**表 2.7.6.7-4　被験者の内訳**

| | FE 999049 | | フォリスチム | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| 無作為割付 | 170 | | 178 | |
| | | | | |
| ITT 解析対象集団 | 170 | 100.0% | 178 | 100.0% |
| FAS | 170 | 100.0% | 177 | 99.4% |
| PP 解析対象集団 | 166 | 97.6% | 171 | 96.1% |
| 安全性解析対象集団 | 170 | 100.0% | 177 | 99.4% |
| | | | | |
| 完了例 | 147 | 86.5% | 143 | 80.3% |
| 中止例 | 23 | 13.5% | 35 | 19.7% |
| 中止理由 | | | | |
| 有害事象 | 13 | 7.6% | 18 | 10.1% |
| 無作為割付け時脱落 | 0 | | 1 | 0.6% |
| 同意撤回 | 1 | 0.6% | 0 | |
| その他 | 9 | 5.3% | 16 | 9.0% |
| | | | | |
| AMH 層 (pmol/L), n (%) | | | | |
| 低 AMH 層 | 69 (40.6%) | | 73 (41.2%) | |
| ITT 解析対象集団 | 69 | 40.6% | 73 | 41.0% |
| FAS | 69 | 40.6% | 73 | 41.0% |
| PP 解析対象集団 | 67 | 39.4% | 71 | 39.9% |
| 安全性解析対象集団 | 69 | 40.6% | 73 | 41.0% |
| 高 AMH 層 | 101 (59.4%) | | 104 (58.8%) | |
| ITT 解析対象集団 | 101 | 59.4% | 105 | 59.0% |
| FAS | 101 | 59.4% | 104 | 58.4% |
| PP 解析対象集団 | 99 | 58.2% | 100 | 56.2% |
| 安全性解析対象集団 | 101 | 59.4% | 104 | 58.4% |

n：被験者数
% ：被験者の割合
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 7-1、Table7-2、Table 7-4、Table 7-5］から引用




［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 7-1］から引用

**図 2.7.6.7-2　被験者の内訳（試験手順別）**

### 7.2.2　解析したデータセット

無作為割付けされた 348 例を ITT 解析対象集団とした。そのうち、無作為割付け時脱落により治験薬を投与されなかった 1 例を除き、治験薬を投与された 347 例を FAS に採用した。

また、重大な治験実施計画書逸脱が認められた 10 例（2.9%）（本剤群 4 例、フォリスチム群 6 例）を除く 337 例を PP 解析対象集団とした。最も多く見られた重大な治験実施計画書逸脱は、試験手順の逸脱（フォリスチム群 4 例）及び適格性基準逸脱（本剤群 3 例、フォリスチム群 1 例）であった。治験薬が投与された 347 例を安全性解析対象集団とした。

低 AMH 層では FAS 142 例（本剤群 69 例、フォリスチム群 73 例）、PP 解析対象集団 138 例（本剤群 67 例、フォリスチム群 71 例）、高 AMH 層では FAS 205 例（本剤群 101 例、フォリスチム群 104 例）、PP 解析対象集団 199 例（本剤群 99 例、フォリスチム群 100 例）であった。

### 7.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.7-5～表 2.7.6.7-7 に示す。

本試験は日本人女性 347 例を組入れ、FAS における平均年齢は本剤群 34.2 歳（範囲：25～40 歳）、フォリスチム群 34.0 歳（範囲：22～40 歳）であった。本剤群では 35 歳未満が 51.8%、35～37 歳が 30.0%、38～40 歳が 18.2%、フォリスチム群ではそれぞれ 52.5、31.1 及び 16.4%であった。

人口統計学的データについて投与群間で差は認められなかった。

平均不妊期間〔平均値±標準偏差（SD）〕は本剤群 34.3±26.0 ヵ月、フォリスチム群 31.6±18.2 ヵ月であり、投与群間で差は認められなかった。不妊理由は、原因不明（それぞれ 47.6%及び 49.7%）が最も多かった。

刺激開始時の卵巣の平均総容積は本剤群 4.6±2.1 $cm^3$、フォリスチム群 4.8±2.1 $cm^3$、平均子宮内膜厚はそれぞれ 5.3±2.0 及び 5.3±2.0 mm、平均胞状卵胞数はそれぞれ 11.5±6.9 及び 11.4±6.9 個であり、両群ともに同程度だった。

既往歴及び併用薬の使用について、投与群間で特筆すべき差はなく、本剤の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすものではなかった。

併用不妊治療薬の使用状況については、7.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量に記載した。

**表 2.7.6.7-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（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 (%) | | |
| Japan | 170(100.0%) | 177(100.0%) |
| 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) |
| 体重区分 (kg) n (%) | | |
| <45 | 11 (6.5%) | 14 (7.9%) |
| 45-<55 | 91 (53.5%) | 93 (52.5%) |
| 55-<65 | 53 (31.2%) | 57 (32.2%) |
| 65-<75 | 11 (6.5%) | 8 (4.5%) |
| 75-<85 | 4 (2.4%) | 5 (2.8%) |
| 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%) |

N：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、Table 7-7］から引用

**表 2.7.6.7-6　不妊歴（FAS）**

| | FE 999049 (N=170) | フォリスチム (N=177) |
|---|---|---|
| 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) |
| 主な不妊原因, n (%) | | |
| 原因不明 | 81 (47.6%) | 88 (49.7%) |
| 卵管性不妊 | 28 (16.5%) | 37 (20.9%) |
| 軽度男性因子不妊 | 24 (14.1%) | 18 (10.2%) |
| 中等度男性因子不妊 | 21 (12.4%) | 16 (9.0%) |
| 重度男性因子不妊 | 11 (6.5%) | 16 (9.0%) |
| 子宮内膜症 stage I/II | 4 (2.4%) | 2 (1.1%) |
| その他 | 1 (0.6%) | 0 |

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 Table 7-8］から引用

**表 2.7.6.7-7　卵巣、胞状卵胞、子宮内膜の状態（FAS）**

| | FE 999049 (N=170) | フォリスチム (N=177) |
|---|---|---|
| 子宮内膜厚 (mm) | | |
| Mean (SD) | 5.3 (2.0) | 5.3 (2.0) |
| 平均卵巣容積 ($cm^3$) | | |
| Mean (SD) | 4.6 (2.1) | 4.8 (2.1) |
| 胞状卵胞数 | | |
| 全被験者 Mean (SD) | 11.5 (6.9) | 11.4 (6.9) |
| 低 AMH 層 | 7.9 (3.6) | 8.4 (4.4) |
| 高 AMH 層 | 14.0 (7.6) | 13.6 (7.6) |

N：被験者数、%：被験者の割合
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 7-9、Table 7-10、Table 7-11］から引用

**表 2.7.6.7-8　ベースラインの血清 AMH 値（FAS）**

| | FE 999049 (N=170) | フォリスチム (N=177) |
|---|---|---|
| 血清 AMH 値 (pmol/L) | | |
| Mean (SD) | 20.9 (13.7) | 21.5 (17.1) |
| Median (IQ-range) | 18.2 (11.0;28.2) | 16.7 (11.3;27.4) |
| 血清 AMH 値区分 (pmol/L), n (%) | | |
| <15 | 69 (40.6%) | 73 (41.2%) |
| 15-16 | 9 (5.3%) | 14 (7.9%) |
| 17 | 6 (3.5%) | 6 (3.4%) |
| 18 | 4 (2.4%) | 3 (1.7%) |
| 19-20 | 15 (8.8%) | 7 (4.0%) |
| 21-22 | 9 (5.3%) | 15 (8.5%) |
| 23-24 | 8 (4.7%) | 3 (1.7%) |
| 25-27 | 7 (4.1%) | 13 (7.3%) |
| 28-32 | 12 (7.1%) | 9 (5.1%) |
| 33-39 | 15 (8.8%) | 15 (8.5%) |
| ≥40 | 16 (9.4%) | 19 (10.7%) |

N：被験者数、%：被験者の割合
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 7-13］から引用

**表 2.7.6.7-9　ベースラインの内分泌パラメータ（FAS）**

| | FE 999049 (N=170) | フォリスチム (N=177) |
|---|---|---|
| FSH (IU/L) | 8.2 (7.0;9.6) | 8.2 (6.8;9.7) |
| LH (IU/L) | 3.7 (2.8;4.6) | 3.8 (3.0;4.7) |
| エストラジオール (pmol/L) | 165.0 (133.3;209.2) | 162.8 (127.8;194.1) |
| プロゲステロン (nmol/L) | 0.8 (0.8;2.0) | 1.6 (0.8;2.1) |
| インヒビン A (ng/L) | 5.8 (4.3;7.5) | 5.5 (4.5;7.3) |
| インヒビン B (ng/L) | 83.0 (65.0;105.0) | 80.0 (60.0;101.0) |
| テストステロン（TSH） (mIU/L) | 1.6 (1.1;2.1) | 1.5 (1.0;2.1) |
| プロラクチン (ug/L) | 10.1 (7.5;12.8) | 9.4 (7.4;12.7) |

N：被験者数、median (IQ-range)
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 7-14］から引用

## 7.2.4　有効性の結果

### 7.2.4.1　主要評価項目

#### 7.2.4.1.1　採卵数

FAS 及び PP 解析対象集団における採卵した全被験者数及び AMH 層別被験者数を表 2.7.6.7-10 に示す。

**表 2.7.6.7-10 採卵した被験者数（FAS、PP 解析対象集団）**

| | FE 999049 | フォリスチム | 計 |
|---|---|---|---|
| FAS | | | |
| 全被験者 | 170 | 177 | 347 |
| 採卵した被験者数 | 167 | 170 | 337 |
| 欠測 | 3 | 7 | 10 |
| 低 AMH 層 | 69 | 73 | 142 |
| 採卵した被験者数 | 67 | 72 | 139 |
| 欠測 | 2 | 1 | 3 |
| 高 AMH 層 | 101 | 104 | 205 |
| 採卵した被験者数 | 100 | 98 | 198 |
| 欠測 | 1 | 6 | 7 |
| PP 解析対象集団 | | | |
| 全被験者 | 166 | 171 | 337 |
| 採卵した被験者数 | 163 | 168 | 331 |
| 欠測 | 3 | 3 | 6 |
| 低 AMH 層 | 67 | 71 | 138 |
| 採卵した被験者数 | 65 | 70 | 135 |
| 欠測 | 2 | 1 | 3 |
| 高 AMH 層 | 99 | 100 | 199 |
| 採卵した被験者数 | 98 | 98 | 196 |
| 欠測 | 1 | 2 | 3 |

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

1. 主解析（FAS における採卵数）

採卵数の主解析の結果を表 2.7.6.7-11 に示す。

FAS における採卵数（平均値±SD）は、本剤群 9.3±5.4 個、フォリスチム群 10.5±6.1 個であり、群間差及びその 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 個を上回り、採卵数について本剤のフォリスチムに対する非劣性が検証された。

**表 2.7.6.7-11 採卵数（FAS：全被験者）**

| | FE 999049 (N=170) | フォリスチム (N=177) | 投与群間の比較 [a] 群間差 (95%CI) |
|---|---|---|---|
| 全被験者 | | | |
| Mean (SD) | 9.3 (5.4) | 10.5 (6.1) | -1.2( -2.3, -0.1) |
| Median (IQ-range) | 8.0 (5.0;12.0) | 10.0 (6.0;14.0) | |
| Min; Max | 0;35 | 0;31 | |

a：投与群間の比較は投与群及び AMH 層を固定効果とした ANOVA
N：被験者数
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-2、Table 9-3］から引用

2. 感度分析（PP 解析対象集団における採卵数）

採卵数の感度分析の結果を表 2.7.6.7-12 に示す。

PP 解析対象集団における採卵数（平均値±SD）は、本剤群 9.3±5.5 個、フォリスチム群 10.8±6.0 個であり、群間差及びその 95%CI は-1.5 個〔95%CI（-2.6,-0.4）〕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 個を上回り、FAS を対象とした主解析の結果と一致するものであった。

**表 2.7.6.7-12 採卵数（PP 解析対象集団：全被験者）**

| | FE 999049 (N=166) | フォリスチム (N=171) | 投与群間の比較 [a] 群間差 (95%CI) |
|---|---|---|---|
| 全被験者 | | | |
| Mean (SD) | 9.3 (5.5) | 10.8 (6.0) | -1.5( -2.6, -0.4) |
| Median (IQ-range) | 8.0 (5.0;12.0) | 10.0 (6.0;14.0) | |
| Min; Max | 0;35 | 0;31 | |

a：投与群間の比較は投与群及び AMH 層を固定効果とした ANOVA による解析
N：被験者数
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-4、Table 9-5］から引用

3. 追加解析（AMH 層別採卵数）

採卵数の追加解析（AMH 層別採卵数）の結果を表 2.7.6.7-13 に示す。

FAS における低 AMH 層の採卵数（平均値±SD）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。低 AMH 層では採卵数が比較的少ないことから、低 AMH 層の被験者の卵巣予備能は低くゴナドトロピン治療への反応の可能性が限定されることを示した。

高 AMH 層の採卵数（平均値±SD）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。本剤の個別化用量では、正常／高反応の被験者（すなわち血清 AMH 値 15 pmol/L 以上の高 AMH 層の被験者）における目標とする卵巣反応として採卵数 11 個（範囲：8～14 個）を設定している。

**表 2.7.6.7-13　AMH 層別採卵数（FAS）**

| | FE 999049 (N=170) | フォリスチム (N=177) | 投与群間の比較 [a] 群間差 (95%CI) |
|---|---|---|---|
| 低 AMH 層 | | | |
| Mean (SD) | 7.2 (3.7) | 7.0 (3.4) | 0.1( -1.0, 1.3) |
| Median (IQ-range) | 7.0 (5.0;10.0) | 7.0 (5.0;9.0) | |
| Min; Max | 0;19 | 0;15 | |
| 高 AMH 層 | | | |
| Mean (SD) | 10.8 (5.9) | 12.9 (6.4) | -2.2( -3.9, -0.5) |
| Median (IQ-range) | 10.0 (7.0;14.0) | 12.0 (9.0;17.0) | |
| Min; Max | 0;35 | 0;31 | |

a：各 AMH 層の投与群間の比較は投与群を固定効果とした AMH 層内における ANOVA による解析
N：被験者数
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-6、Table 9-7］から引用

FAS の本剤群及びフォリスチム群の採卵数における血清 AMH 値依存性の差を、投与群－AMH 層を交互作用項として含めた ANOVA モデルで検証し、その結果を表 2.7.6.7-14 に示す。

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

**表 2.7.6.7-14　採卵数に対する AMH 層で調整した群間比較及び投与群－AMH 層の交互作用（FAS）**

| | FE 999049 | | フォリスチム | | 比較 [a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean | SD | Mean | SD | 群間差 (95%CI) | p 値 [b] |
| 採卵数 | 9.3 | 5.4 | 10.5 | 6.1 | -1.0( -2.1, 0.1) | 0.046 |

a：投与群、AMH 層及び投与群-AMH 層の交互作用項を固定効果として含めた ANOVA による比較
b：ANOVA モデルにおける投与群-AMH 層の交互作用に対する p 値
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-8］から引用

4. 追加解析（採卵した被験者における採卵数）

無作為化され投与された FAS 347 例のうち、採卵した被験者は 337 例であり、そのうち 1 個以上採卵した被験者は 336 例、採卵数が 0 個の被験者が 1 例であった。

FAS のうち 1 個以上採卵した被験者における採卵数（全体及び AMH 層別）を表 2.7.6.7-15 に示す。

FAS のうち 1 個以上採卵した被験者における採卵数（平均値±SD）は、本剤群 9.5±5.3 個、フォリスチム群 10.9±5.8 個であり、1 個以上採卵した被験者を評価対象に制限した場合、FAS 全体と比べ、採卵した被験者での採卵数は本剤群及びフォリスチム群ともに多かった。

低 AMH 層の 1 個以上採卵した被験者における採卵数は、本剤群 7.4±3.5 個、フォリスチム群 7.1±3.3 個であり、高 AMH 層では本剤群 11.0±5.7 個、フォリスチム群 13.7±5.7 個であった。

**表 2.7.6.7-15 採卵数（FAS：採卵した全被験者、各 AMH 層の採卵した被験者）**

| | FE 999049 (N=170) | フォリスチム (N=177) |
|---|---|---|
| 全被験者 | | |
| Mean (SD) | 9.5 (5.3) | 10.9 (5.8) |
| 低 AMH 層 | | |
| Mean (SD) | 7.4 (3.5) | 7.1 (3.3) |
| 高 AMH 層 | | |
| Mean (SD) | 11.0 (5.7) | 13.7 (5.7) |

N：被験者数
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-9］から引用

### 7.2.4.2 副次評価項目

#### 7.2.4.2.1 臨床妊娠率（重要な副次評価項目）

1. 臨床妊娠率

FAS における臨床妊娠率を表 2.7.6.7-16 に示す。

FAS の臨床妊娠率は本剤群 25.3%、フォリスチム群 23.7%であった。AMH 層別の臨床妊娠率は、本剤群では低 AMH 層 21.7%、高 AMH 層 27.7%、フォリスチム群では低 AMH 層 24.7%、高 AMH 層 23.1%であった。

**表 2.7.6.7-16 臨床妊娠率（FAS：全被験者、各 AMH 層の被験者）**

| | FE 999049 | | | フォリスチム | | | 投与群間の比較 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | N | % | n | N | % | 群間差 (95% CI) |
| 臨床妊娠率 | | | | | | | |
| 全被験者 | 43 | 170 | 25.3% | 42 | 177 | 23.7% | 1.6% (-7.5%,10.6%) |
| 低 AMH 層 | 15 | 69 | 21.7% | 18 | 73 | 24.7% | |
| 高 AMH 層 | 28 | 101 | 27.7% | 24 | 104 | 23.1% | |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
a：投与群間の比較は、AMH 層で調整されており、各 AMH 層内で得られたリスク差を関連付ける Mantel-Haenszel 法及び各 AMH 層の正規近似を用いた。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-10］から引用

2. 胚盤胞を移植した被験者における臨床妊娠率

胚盤胞を移植した被験者（本剤群 135 例、フォリスチム群 141 例）における臨床妊娠率を表 2.7.6.7-17 に示す。

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%であり、FAS 全体と比べ、胚盤胞を移植した被験者での臨床妊娠率は、本剤群及びフォリスチム群ともに約 6%高かった。

**表 2.7.6.7-17 臨床妊娠率（FAS：胚盤胞を移植した全被験者、各 AMH 層の被験者）**

| | FE 999049 | | | フォリスチム | | | 投与群間の比較 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | N | % | n | N | % | 群間差 (95% CI) |
| 臨床妊娠率 | | | | | | | |
| 全被験者 | 43 | 135 | 31.9% | 42 | 141 | 29.8% | 1.9% (-8.9%,12.8%) |
| 低 AMH 層 | 15 | 56 | 26.8% | 18 | 62 | 29.0% | |
| 高 AMH 層 | 28 | 79 | 35.4% | 24 | 79 | 30.4% | |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
a：投与群間の比較は、AMH 層で調整されており、各 AMH 層内で得られたリスク差を関連付ける Mantel-Haenszel 法及び各 AMH 層の正規近似を用いた。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-11］から引用

3. 年齢別臨床妊娠率

年齢別臨床妊娠率を表 2.7.6.7-18 に示す。

年齢別の臨床妊娠率は、35 歳未満では本剤群 25.0%、フォリスチム群 28.0%、35～37 歳ではそれぞれ 31.4%及び 18.2%、38～40 歳ではそれぞれ 16.1%及び 20.7%であった。各投与群における各年齢群の被験者数が少ないため年齢別の臨床妊娠率の比較の解釈は注意が必要であるが、本剤群及びフォリスチム群全体の年齢別の臨床妊娠率は、35 歳未満の被験者で 26.5%、35～37 歳の被験者で 24.5%、38～40 歳の被験者で 18.3%であり、年齢の増加とともに臨床妊娠率は低下した。

**表 2.7.6.7-18 年齢別臨床妊娠率（FAS：全被験者、各年齢群別被験者）**

| | FE 999049 | | | フォリスチム | | | 投与群間の比較 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | N | % | n | N | % | 群間差 (95% CI) |
| 臨床妊娠率 | | | | | | | |
| 全被験者 | 43 | 170 | 25.3% | 42 | 177 | 23.7% | 1.7% (-7.3%,10.7%) |
| <35 歳 | 22 | 88 | 25.0% | 26 | 93 | 28.0% | |
| 35-37 歳 | 16 | 51 | 31.4% | 10 | 55 | 18.2% | |
| 38-40 歳 | 5 | 31 | 16.1% | 6 | 29 | 20.7% | |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
a：投与群間の比較は、年齢群で調整されており、各年齢群内で得られたリスク差を関連付ける Mantel-Haenszel 法及び各年齢群の正規近似を用いた。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-12］から引用

### 7.2.4.2.2 βhCG 陽性率

βhCG 陽性率を表 2.7.6.7-19 に示す。

FAS のβhCG 陽性率は本剤群 29.4%、フォリスチム群 29.4%であった。AMH 層別のβhCG 陽性率は、本剤群では低 AMH 層 27.5%、高 AMH 層 30.7%、フォリスチム群では低 AMH 層 32.9%、高 AMH 層 26.9%であった。

**表 2.7.6.7-19 βhCG 陽性率（FAS：全被験者、各 AMH 層の被験者）**

| | FE 999049 | | | フォリスチム | | | 投与群間の比較 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | N | % | n | N | % | 群間差 (95% CI) |
| βhCG 陽性率 | | | | | | | |
| 全被験者 | 50 | 170 | 29.4% | 52 | 177 | 29.4% | 0.0% (-9.5%; 9.6%) |
| 低 AMH 層 | 19 | 69 | 27.5% | 24 | 73 | 32.9% | |
| 高 AMH 層 | 31 | 101 | 30.7% | 28 | 104 | 26.9% | |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
a：投与群間の比較は、AMH 層で調整されており、各 AMH 層内で得られたリスク差を関連付ける Mantel-Haenszel 法及び各 AMH 層の正規近似を用いた。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-13］から引用

### 7.2.4.2.3　胎児心拍陽性妊娠率

胎児心拍陽性妊娠率を表 2.7.6.7-20 に示す。

FAS の胎児心拍陽性妊娠率は本剤群 23.5%、フォリスチム群 21.5%であった。AMH 層別の胎児心拍陽性妊娠率は、本剤群では低 AMH 層 20.3%、高 AMH 層 25.7%、フォリスチム群では低 AMH 層 21.9%、高 AMH 層 21.2%であった。

移植後 5～6 週に胎児心拍を伴う子宮内胎嚢を認めた本剤群 40 例のうち、単胎妊娠（胎児心拍を伴う子宮内胎嚢 1 個）であった被験者は 39 例であり、双胎妊娠であった被験者が 1 例であった。

**表 2.7.6.7-20 胎児心拍陽性妊娠率（FAS）**

| | FE 999049 | | | フォリスチム | | | 投与群間の比較 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | N | % | n | N | % | 群間差 (95% CI) |
| 胎児心拍陽性妊娠率 | | | | | | | |
| 全被験者 | 40 | 170 | 23.5% | 38 | 177 | 21.5% | 2.0% (-6.7%,10.8%) |
| 低 AMH 層 | 14 | 69 | 20.3% | 16 | 73 | 21.9% | |
| 高 AMH 層 | 26 | 101 | 25.7% | 22 | 104 | 21.2% | |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
a：投与群間の比較は、AMH 層で調整されており、各 AMH 層内で得られたリスク差を関連付ける Mantel-Haenszel 法及び各 AMH 層の正規近似を用いた。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-14］から引用

### 7.2.4.2.4　着床率

着床率を表 2.7.6.7-21 に示す。

FAS の移植された全胚盤胞における着床率は本剤群 31.9%、フォリスチム群 29.8%であった。AMH 層別の着床率は、本剤群では低 AMH 層 26.8%、高 AMH 層 35.4%、フォリスチム群では低 AMH 層 29.0%、高 AMH 層 30.4%であった。

**表 2.7.6.7-21 着床率（FAS：移植された全胚盤胞）**

| | FE 999049 | | | フォリスチム | | | 投与群間の比較 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | N | % | n | N | % | 群間差 (95% CI) |
| 着床率 | | | | | | | |
| 全被験者 | 43 | 135 | 31.9% | 42 | 141 | 29.8% | 1.9% (-8.9%,12.8%) |
| 低 AMH 層 | 15 | 56 | 26.8% | 18 | 62 | 29.0% | |
| 高 AMH 層 | 28 | 79 | 35.4% | 24 | 79 | 30.4% | |

N：移植された胚盤胞数、n：胎嚢数、%：胎嚢数の割合
a：投与群間の比較は、AMH 層で調整されており、各 AMH 層内で得られたリスク差を関連付ける Mantel-Haenszel 法及び各 AMH 層の正規近似を用いた。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-15］から引用

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

1. 卵巣反応不良又は卵巣反応過剰による周期中止

卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者の割合を表 2.7.6.7-22 に示す。

採卵前に周期中止した被験者は 10 例であり、そのうち 5 例が卵巣反応不良による周期中止であった。他の 5 例の周期中止理由については、他の医学的理由による周期中止（卵巣反応過剰による中止基準に抵触しなかったが、卵巣過剰刺激症候群の発現リスクにより治験担当医師が周期中止を判断した）が 4 例、有害事象発現による周期中止が 1 例であった。

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

**表 2.7.6.7-22　卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者の割合（FAS）**

| | | FE 999049 (N=170) | フォリスチム (N=177) |
|---|---|---|---|
| 卵巣反応不良による周期中止 (%) | n | 2 (1.2%) | 1 (0.6%) |
| 卵巣反応過剰による周期中止 (%) | n | 0 | 2 (1.1%) |

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 Table 9-16］から引用

2. 卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群リスクによる胚盤胞移植中止

FAS において、胚盤胞移植を中止した被験者は 61 例であった。そのうち、卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群の発現リスクにより胚盤胞移植を中止した被験者は 33 例であった。その他の胚盤胞移植を中止した被験者の中止理由は、移植可能な胚盤胞がない、有害事象発現、その他であった。

卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群の発現リスクにより胚盤胞移植中止した被験者の割合を表 2.7.6.7-23 に示す。

卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群の発現リスクにより胚盤胞移植中止した被験者は 33 例であり、その被験者の投与群別の割合は、本剤群 7.6%（13/170 例）、フォリスチム群 11.3%（20/177 例）であった。その内訳は、刺激終了時にエストラジオール高値により卵巣過剰刺激症候群の発現リスクがあると判断され、胚盤胞移植中止に至った被験者が 1 例、治験実施計画書に規定した基準に合致し 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が 4 例、その他の 28 例は有害事象発現（卵巣過剰刺激症候群 22 例、卵巣腫大 2 例、プロゲステロン増加 4 例）により胚盤胞移植を中止した。

フォリスチム群の低 AMH 層 1 例を除き、卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群の発現リスクにより胚盤胞移植を中止した被験者は全て高 AMH 層の被験者であった。

**表 2.7.6.7-23 卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群の発現リスクにより胚盤胞移植中止した被験者の割合（FAS）**

| | FE 999049 | | | フォリスチム | | | 投与群間の比較 [a] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | N | % | n | N | % | OR | (95% CI) | p 値 |
| 卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群の発現リスクによる胚盤胞移植中止 | 13 | 170 | 7.6% | 20 | 177 | 11.3% | 0.62 | (0.29, 1.33) | 0.244 |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
オッズ比は共通オッズ比であり、両側 95%CI は Wald 法による CI である。
p 値は、$\chi^2$検定の尤度比に基づく。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-17］から引用

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

卵巣反応不良又は卵巣反応過剰による周期中止、又は、卵巣反応過剰／卵巣過剰刺激症候群リスクによる胚盤胞移植中止に至った被験者の割合は、本剤群 7.6%、フォリスチム群 12.4%であった。

### 7.2.4.2.6　卵巣反応（採卵数の分布）

採卵数の分布を表 2.7.6.7-24 に示す。

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、両群間で同程度であった。

中程度の反応（採卵数 4～7 個）が得られた被験者の割合は、本剤群 36.1%、フォリスチム群 26.6%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多かった（p=0.041）。

過剰反応（採卵数 15 個以上、及び、採卵数 20 個以上の重度の過剰反応を含む）が得られた被験者の割合は、本剤群 14.8%、フォリスチム群 25.4%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=0.014）［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 EOT Table 7.3.3.2.2］。

なお、卵巣反応不良により周期中止した被験者は反応不良（採卵数 4 個未満）の区分に含まれ、卵巣反応過剰により周期中止した被験者は重度の過剰反応（採卵数 20 個以上）の区分に含まれている。

**表 2.7.6.7-24 採卵数の分布（FAS：全被験者）**

| | FE 999049 | | | フォリスチム | | | 投与群間の比較 [a] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | N | % | n | N | % | OR | (95% CI) | p 値 |
| <4 (反応不良) | 14 | 169 | 8.3% | 9 | 173 | 5.2% | 1.71 | (0.71, 4.14) | 0.254 |
| 4-7 (中程度の反応) | 61 | 169 | 36.1% | 46 | 173 | 26.6% | 1.64 | (1.02, 2.65) | 0.041 |
| 8-14 (目標とする反応) | 69 | 169 | 40.8% | 74 | 173 | 42.8% | 0.92 | (0.60, 1.42) | 0.705 |
| 15-19 (過剰反応) | 17 | 169 | 10.1% | 25 | 173 | 14.5% | 0.63 | (0.32, 1.25) | 0.183 |
| ≥20 (重度の過剰反応) | 8 | 169 | 4.7% | 19 | 173 | 11.0% | 0.37 | (0.15, 0.89) | 0.030 |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合、OR：オッズ比
a：中程度の反応、目標とする反応、過剰反応について、オッズ比及び 95%CI は AMH 層を因子に含むロジスティック回帰に基づく。p 値は尤度比検定に基づく。
反応不良、重度の過剰反応について、オッズ比は共通オッズ比であり、両側 95%CI は Wald 法による CI である。p 値は、$\chi^2$検定の尤度比に基づく。
N は採卵した被験者及び卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者数であり、本剤群 169 例、フォリスチム群 173 例である。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-18］から引用

#### 7.2.4.2.7　極端な卵巣反応

極端な卵巣反応（採卵数が 4 個未満、又は、15 個若しくは 20 個以上）が認められた被験者の割合を表 2.7.6.7-25 に示す。

FAS において、採卵数 4 個未満又は 15 個以上の極端な卵巣反応が認められた被験者の割合は、本剤群 23.1%、フォリスチム群 30.6%、採卵数 4 個未満又は 20 個以上の極端な卵巣反応が認められた被験者の割合は、それぞれ 13.0%及び 16.2%であった。

**表 2.7.6.7-25　極端な卵巣反応を示した被験者の割合（FAS：全被験者）**

| | FE 999049 | | | フォリスチム | | | 投与群間の比較 [a] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | N | % | n | N | % | OR | (95% CI) | p 値 |
| 採卵数<4 又は ≥15 個 | 39 | 169 | 23.1% | 53 | 173 | 30.6% | 0.66 | (0.40, 1.08) | 0.094 |
| 採卵数<4 又は ≥20 個 | 22 | 169 | 13.0% | 28 | 173 | 16.2% | 0.77 | (0.42, 1.41) | 0.397 |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合、OR：オッズ比
オッズ比及び 95%CI は AMH 層を因子に含むロジスティック回帰に基づく。p 値は、$\chi 2$ 検定の尤度比に基づく。
N は採卵した被験者及び卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者数であり、本剤群 169 例、フォリスチム群 173 例である。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-19］から引用

AMH 層別の極端な卵巣反応を示した被験者の割合を表 2.7.6.7-26 に示す。

卵巣反応不良のリスク集団である低 AMH 層における反応不良（採卵数 4 個未満）の被験者の割合は、本剤群 11.6%、フォリスチム群 12.3%であった。

卵巣反応過剰のリスク集団である高 AMH 層における過剰反応（採卵数 15 個以上）の被験者の割合は、本剤群 22.0%、フォリスチム群 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 層における重度の過剰反応（採卵数 20 個以上）の被験者の割合は、本剤群 8.0%、フォリスチム群 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）。

**表 2.7.6.7-26　リスク集団における極端な卵巣反応を示した被験者の割合（FAS：全被験者）**

| | FE 999049 | | | フォリスチム | | | 比較 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | N | % | n | N | % | p 値 [a] |
| 低 AMH 層 | | | | | | | |
| 採卵数 <4 | 8 | 69 | 11.6% | 9 | 73 | 12.3% | 0.893 |
| 高 AMH 層 | | | | | | | |
| 採卵数≥15 | 22 | 100 | 22.0% | 42 | 100 | 42.0% | 0.002 |
| 採卵数≥20 | 8 | 100 | 8.0% | 19 | 100 | 19.0% | 0.021 |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：観察された被験者の割合
a：p 値は$\chi^2$検定の尤度比に基づく。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-20］から引用

#### 7.2.4.2.8　卵胞数及び大きさ

1. 刺激 6 日目

刺激 6 日目の卵胞数及び大きさを表 2.7.6.7-27 に、最小のサイズ別の卵胞数を表 2.7.6.7-28 に示す。

刺激 6 日目の卵胞数、卵胞の平均サイズ、最大卵胞のサイズ、最大 1～3 番目の卵胞の平均サイズは、本剤群及びフォリスチム群で同程度であった。また、最小サイズ別の卵胞発育について、全てのサイズ区分で本剤群及びフォリスチム群は同程度であった。

**表 2.7.6.7-27 刺激 6 日目のサイズ別卵胞数（FAS）**

| | FE 999049 | フォリスチム | 投与群間の比較 [a] p 値 |
|---|---|---|---|
| 総卵胞数 | | | |
| Mean (SD) | 12.8 (7.2) | 13.3 (7.1) | |
| Median (IQ-range) | 11.0 (8.0;16.0) | 11.0 (8.0;17.0) | 0.198 |
| 卵胞の平均サイズ (mm) | | | |
| Mean (SD) | 9.3 (2.1) | 9.3 (2.0) | |
| Median (IQ-range) | 9.1 (8.0;10.6) | 9.4 (8.2;10.6) | 0.684 |
| 卵胞の最大サイズ (mm) | | | |
| Mean (SD) | 13.9 (2.4) | 14.1 (2.4) | |
| Median (IQ-range) | 14.0 (12.0;15.0) | 14.0 (12.0;16.0) | 0.550 |
| 最大 3 つの卵胞の平均サイズ (mm) | | | |
| Mean (SD) | 12.7 (2.1) | 12.8 (2.0) | |
| Median (IQ-range) | 12.7 (11.0;14.3) | 12.7 (11.7;14.0) | 0.592 |

a：p 値は AMH 層で調整した van Elteren 検定により算出
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-21］から引用

**表 2.7.6.7-28 刺激 6 日目の最小サイズ別卵胞数（FAS）**

| | FE 999049 | フォリスチム | 投与群間の比較 [a] p 値 |
|---|---|---|---|
| 卵胞≥8mm | | | |
| Mean(SD) | 7.9 (3.7) | 8.7 (4.5) | |
| Median(IQ-range) | 7.0 (5.0;10.0) | 8.0 (5.0;11.0) | 0.063 |
| 卵胞≥10mm | | | |
| Mean(SD) | 5.4 (3.1) | 6.0 (3.8) | |
| Median(IQ-range) | 5.0 (3.0;7.0) | 5.0 (3.0;8.0) | 0.148 |
| 卵胞≥12mm | | | |
| Mean(SD) | 2.9 (2.5) | 3.2 (2.7) | |
| Median(IQ-range) | 3.0 (1.0;4.0) | 3.0 (1.0;5.0) | 0.343 |
| 卵胞≥15mm | | | |
| Mean(SD) | 0.8 (1.3) | 0.6 (1.0) | |
| Median(IQ-range) | 0.0 (0.0;1.0) | 0.0 (0.0;1.0) | 0.918 |
| 卵胞≥17mm | | | |
| Mean(SD) | 0.2 (0.8) | 0.2 (0.5) | |
| Median(IQ-range) | 0.0 (0.0;0.0) | 0.0 (0.0;0.0) | 0.878 |

a：p 値は AMH 層で調整した van Elteren 検定により算出
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-22］から引用

2. 刺激終了時

刺激終了時の卵胞数及び大きさを表 2.7.6.7-29、最小のサイズ別の卵胞数を表 2.7.6.7-30 に示す。

刺激終了時の卵胞数（平均値±SD）は本剤群 14.9±8.0 個、フォリスチム群 16.3±8.8 個であり、フォリスチム群の卵胞数は本剤群と比べ統計学的に有意に多かった（p=0.036）。

刺激終了時の卵胞の平均サイズ、最大卵胞のサイズ、最大 1～3 番目の卵胞の平均サイズは、本剤群及びフォリスチム群で同程度であった。

刺激終了時に 12 mm 以上の卵胞数は本剤群 9.2±4.4 個、フォリスチム群 10.5±5.4 個、17 mm 以上の卵胞数は本剤群 4.2±2.1 個、フォリスチム群 4.6±2.1 個であった。最小サイズの卵胞発育について、全てのサイズ区分で本剤群と比べフォリスチム群の卵胞数は統計学的に有意に多く（p<0.01）、本剤群及びフォリスチム群で見られた統計学的有意差は高 AMH 層で認められた［000273 試験：添付資料 EOT Table 7.3.1.2.5～7.3.1.2.9］。

**表 2.7.6.7-29 刺激終了時の卵胞数及びサイズ（FAS）**

| | FE 999049 | フォリスチム | 投与群間の比較 [a] p 値 |
|---|---|---|---|
| 総卵胞数 | | | |
| Mean (SD) | 14.9 (8.0) | 16.3 (8.8) | |
| Median (IQ-range) | 13.0 (10.0;18.0) | 13.0 (11.0;20.0) | 0.036 |
| 卵胞の平均サイズ (mm) | | | |
| Mean (SD) | 13.6 (2.4) | 13.8 (2.2) | |
| Median (IQ-range) | 13.8 (12.1;15.1) | 14.0 (12.2;15.5) | 0.376 |
| 卵胞の最大サイズ (mm) | | | |
| Mean (SD) | 20.7 (2.1) | 20.9 (2.2) | |
| Median (IQ-range) | 20.0 (19.0;22.0) | 20.0 (19.0;22.0) | 0.538 |
| 最大 3 つの卵胞の平均サイズ (mm) | | | |
| Mean (SD) | 19.2 (1.5) | 19.4 (1.6) | |
| Median (IQ-range) | 19.0 (18.3;20.3) | 19.3 (18.3;20.7) | 0.286 |

a：p 値は AMH 層で調整した van Elteren 検定により算出
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-23］から引用

**表 2.7.6.7-30 刺激終了時のサイズ（最小サイズ）別卵胞数（FAS）**

| | FE 999049 | フォリスチム | 投与群間の比較 [a] p 値 |
|---|---|---|---|
| 卵胞≥8mm | | | |
| Mean(SD) | 12.5 (6.0) | 14.0 (7.1) | |
| Median(IQ-range) | 11.0 (8.0;16.0) | 12.0 (10.0;17.0) | 0.004 |
| 卵胞≥10mm | | | |
| Mean(SD) | 11.1 (5.4) | 12.4 (6.1) | |
| Median(IQ-range) | 10.0 (7.0;14.0) | 11.0 (9.0;15.0) | 0.003 |
| 卵胞≥12mm | | | |
| Mean(SD) | 9.2 (4.4) | 10.5 (5.4) | |
| Median(IQ-range) | 8.0 (6.0;12.0) | 9.0 (7.0;12.0) | 0.004 |
| 卵胞≥15mm | | | |
| Mean(SD) | 6.1 (2.9) | 7.1 (3.5) | |
| Median(IQ-range) | 5.0 (4.0;7.0) | 7.0 (4.0;9.0) | <.001 |
| 卵胞≥17mm | | | |
| Mean(SD) | 4.2 (2.1) | 4.6 (2.1) | |
| Median(IQ-range) | 3.0 (3.0;5.0) | 4.0 (3.0;6.0) | 0.003 |

a：p 値は年齢層で調整した van Elteren 検定により算出

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

#### 7.2.4.2.9　第 2 減数分裂中期の卵胞数

第 2 減数分裂中期の卵胞数を表 2.7.6.7-31 に示す。

FAS において、IVF を用いた被験者の割合は 30.1%、ICSI を用いた被験者の割合は 36.3%、IVF 及び ICSI を用いた被験者の割合は 32.4%であった［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 EOT Table 7.3.5.1.6］。

採卵し、ICSI による受精法を用いた被験者の第 2 減数分裂中期の卵胞数（平均値±SD）は本剤群 6.4±4.1 個、フォリスチム群 7.1±4.9 個であり、投与群間に有意差は認められず、第 2 減数分裂中期の卵胞の発育状況は本剤群とフォリスチム群で類似していた。

**表 2.7.6.7-31　第 2 減数分裂中期の卵胞（FAS：採卵した被験者）**

| | FE 999049 | フォリスチム | p 値 [a] |
|---|---|---|---|
| 第 2 減数分裂中期の卵胞数 | | | |
| Mean (SD) | 6.4 (4.1) | 7.1 (4.9) | |
| Median (IQ-range) | 6.0 (4.0;8.0) | 6.0 (4.0;9.0) | 0.141 |

a： p 値は AMH 層で調整した van Elteren 検定により算出
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-25］から引用

#### 7.2.4.2.10　受精率

採卵した被験者における受精卵数及び受精率を表 2.7.6.7-32 に示す。

採卵した被験者の受精率（平均値±SD）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。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、本剤群と比べフォリスチム群の受精卵数は統計学的に有意に多かった（p=0.027）。

**表 2.7.6.7-32　受精卵数及び受精率（FAS：採卵した被験者）**

| | FE 999049 | フォリスチム | p 値 [a] |
|---|---|---|---|
| 受精卵数 | | | |
| Mean (SD) | 5.2 (3.8) | 5.9 (4.0) | |
| Median (IQ-range) | 5.0 (2.0;7.0) | 6.0 (3.0;8.0) | 0.027 |
| 採卵した被験者の平均受精率 (%) | | | |
| Mean (SD) | 54.5 (26.1) | 57.1 (23.4) | |
| Median (IQ-range) | 60.0 (35.7;72.7) | 57.1 (45.5;75.0) | 0.395 |

p 値は AMH 層で調整した van Elteren 検定により算出
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-26］から引用

#### 7.2.4.2.11　3 日目胚の数と質

3 日目胚の数と質を表 2.7.6.7-33、3 日目胚が 1 個以上得られた被験者の割合を表 2.7.6.7-34 に示す。

FAS の採卵した被験者における 3 日目胚の数（平均値±SD）は、本剤群 5.8±4.2 個、フォリスチム群 7.0±4.3 個、良質の 3 日目胚の数はそれぞれ 3.9±3.3 個及び 4.6±3.3 個であり、3 日目胚及び良質の 3 日目胚の数はいずれも、本剤群と比べフォリスチム群が統計学的に有意に多かった（それぞれ p=0.001 及び p=0.004）。

3 日目胚が 1 個以上得られた被験者の割合は、本剤群 93.5%、フォリスチム群 93.2%であり、本剤群及びフォリスチム群に統計学的有意差は認められず、同程度であった。

**表 2.7.6.7-33　3 日目胚の数と質（FAS：採卵した被験者）**

| | FE 999049 | フォリスチム | p 値 [a] |
|---|---|---|---|
| 3 日目胚の数 | | | |
| Mean (SD) | 5.8 (4.2) | 7.0 (4.3) | |
| Median (IQ-range) | 5.0 (3.0;8.0) | 6.0 (4.0;9.0) | 0.001 |
| 良質の 3 日目胚の数 | | | |
| Mean (SD) | 3.9 (3.3) | 4.6 (3.3) | |
| Median (IQ-range) | 3.0 (1.0;6.0) | 4.0 (2.0;7.0) | 0.004 |

a： p 値は AMH 層で調整した van Elteren 検定により算出
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-27］から引用

**表 2.7.6.7-34　3 日目胚が 1 個以上得られた被験者の割合（FAS：全被験者）**

| | FE 999049 | | | フォリスチム | | | 比較 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | N | % | n | N | % | p 値 [a] |
| 3 日目胚が 1 個以上得られた被験者 | 159 | 170 | 93.5% | 165 | 177 | 93.2% | 0.908 |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：観察された被験者の割合
a： p 値は$\chi^2$検定により算出
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-28］から引用

### 7.2.4.2.12　5 日目胚盤胞の数と質

5 日目胚盤胞の数と質を表 2.7.6.7-35、5 日目胚盤胞が 1 個以上得られた被験者の割合を表 2.7.6.7-36 に示す。

FAS の採卵した被験者における 5 日目胚盤胞の数（平均値±SD）は、本剤群 3.1±2.7 個、フォリスチム群 4.2±3.4 個、良質の 5 日目胚盤胞の数はそれぞれ 2.3±2.3 個及び 3.0±2.6 個であり、5 日目胚盤胞及び良質の 5 日目胚盤胞の数はいずれも、本剤群と比べフォリスチム群が統計学的に有意に多かった（いずれも p<0.001）。

5 日目胚盤胞が 1 個以上得られた被験者の割合は、本剤群 82.9%、フォリスチム群 89.3%であり、本剤群及びフォリスチム群に統計学的有意差は認められず、両群で同程度であった。

**表 2.7.6.7-35　5 日目胚盤胞の数と質（FAS：採卵した被験者）**

| | FE 999049 | フォリスチム | p 値 [a] |
|---|---|---|---|
| 5 日目胚盤胞の数 | | | |
| Mean (SD) | 3.1 (2.7) | 4.2 (3.4) | |
| Median (IQ-range) | 2.0 (1.0;5.0) | 4.0 (2.0;6.0) | <0.001 |
| 良質の 5 日目胚盤胞の数 | | | |
| Mean (SD) | 2.3 (2.3) | 3.0 (2.6) | |
| Median (IQ-range) | 2.0 (0.0;3.0) | 3.0 (1.0;4.0) | <0.001 |

a：p 値は AMH 層で調整した van Elteren 検定により算出
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-29］から引用

**表 2.7.6.7-36　5 日目胚盤胞が 1 個以上得られた被験者の割合（FAS：全被験者）**

| | FE 999049 | | | フォリスチム | | | 比較 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | N | % | n | N | % | p 値 [a] |
| 5 日目胚盤胞が 1 個以上得られた被験者 | 141 | 170 | 82.9% | 158 | 177 | 89.3% | 0.087 |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：観察された被験者の割合
a： p 値は$\chi^2$検定により算出
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-30］から引用

### 7.2.4.2.13　内分泌プロファイル

刺激 6 日目及び刺激終了時の内分泌プロファイルを表 2.7.6.7-37 に示す。

刺激 6 日目の本剤群のインヒビン A、インヒビン B 及びエストラジオールの血清中濃度は、フォリスチム群と比べ統計学的に有意に低く（それぞれ p<0.001、p<0.001 及び p=0.002）、FSH、LH 及びプロゲステロンの血清中濃度は、両群間に統計学的有意差は認められなかった。

刺激終了時の本剤群の FSH、プロゲステロン、インヒビン A、エストラジオール及びインヒビン B の血清中濃度は、フォリスチム群と比べ統計学的に有意に低く（それぞれ p<0.001、p<0.001、p<0.001、p=0.003 及び p=0.027）、LH の血清中濃度は、両群間に統計学的有意差は認められなかった。

**表 2.7.6.7-37　刺激 6 日目及び刺激終了時の内分泌プロファイル（FAS）**

| | FE 999049 | | | フォリスチム | | | 投与群間の比較 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | 未調整 | 調整済 | N | 未調整 | 調整済 | 比 | (95% CI) | p 値 |
| 刺激 6 日目 | | | | | | | | | |
| FSH (IU/L) | 166 | 15.4 | 15.4 | 175 | 15.0 | 14.9 | 1.03 | (0.98, 1.09) | 0.228 |
| LH (IU/L) | 166 | 3.0 | 3.1 | 175 | 3.2 | 3.1 | 0.97 | (0.81, 1.17) | 0.777 |
| エストラジオール (pmol/L) | 166 | 2257.6 | 2230.1 | 175 | 2719.4 | 2751.2 | 0.81 | (0.71, 0.93) | 0.002 |
| プロゲステロン (nmol/L) | 166 | 1.5 | 1.5 | 175 | 1.5 | 1.5 | 1.02 | (0.89, 1.16) | 0.814 |
| インヒビン A (ng/mL) | 166 | 105.0 | 105.2 | 175 | 128.8 | 128.6 | 0.82 | (0.73, 0.92) | <0.001 |
| インヒビン B (ng/mL) | 166 | 546.8 | 546.6 | 174 | 654.7 | 654.9 | 0.83 | (0.75, 0.93) | <0.001 |
| 刺激終了時 | | | | | | | | | |
| FSH (IU/L) | 169 | 14.9 | 14.9 | 172 | 16.8 | 16.8 | 0.89 | (0.84, 0.94) | <0.001 |
| LH (IU/L) | 169 | 1.6 | 1.6 | 172 | 1.4 | 1.4 | 1.17 | (1.00, 1.39) | 0.057 |
| エストラジオール (pmol/L) | 169 | 6562.1 | 6529.8 | 172 | 7662.0 | 7699.2 | 0.85 | (0.76, 0.95) | 0.003 |
| プロゲステロン (nmol/L) | 168 | 2.4 | 2.4 | 172 | 3.1 | 3.1 | 0.78 | (0.68, 0.88) | <0.001 |
| インヒビン A (ng/mL) | 169 | 320.7 | 319.9 | 172 | 400.8 | 401.7 | 0.80 | (0.72, 0.88) | <0.001 |
| インヒビン B (ng/mL) | 169 | 670.2 | 668.3 | 171 | 757.6 | 759.7 | 0.88 | (0.79, 0.99) | 0.027 |

N：被験者数
未調整：未調整平均 (対数変換)
調整済：調整平均
調整平均及び投与効果（比）は、対数変換値を従属変数とし、投与群及び AMH 層を固定効果、ベースラインの対数変換値を共変量とした ANCOVA モデルにより解析
p 値は投与効果の F 検定に対応している
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-31、Table 9-32］から引用

#### 7.2.4.2.14　ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間

ゴナドトロピンの総投与量及びゴナドトロピンによる刺激期間を表 2.7.6.7-38 に示す。

ゴナドトロピンによる平均刺激期間（平均値±SD）は、本剤群 8.9±1.9 日間、フォリスチム群 8.8±1.7 日間であり、平均刺激期間は両群で同様であった。

ゴナドトロピンの平均総投与量は、本剤群 83.5±28.9 μg、フォリスチム群 1499±514 IU であった。

**表 2.7.6.7-38　ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間（FAS）**

| | | FE 999049 | フォリスチム | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|
| ゴナドトロピンによる刺激期間 (日) | | | | |
| Mean (SD) | | 8.9 (1.9) | 8.8 (1.7) | |
| Median (IQ-range) | | 9.0 (8.0;10.0) | 9.0 (8.0;10.0) | 0.694 |
| ゴナドトロピン総投与量 (μg) | | | | |
| 全被験者 | Mean (SD) | 83.5 (28.9) | | |
| 低 AMH 層 | Mean (SD) | 107.3 (23.2) | | |
| 高 AMH 層 | Mean (SD) | 67.3 (19.6) | | |
| ゴナドトロピン総投与量 (IU) | | | | |
| 全被験者 | Mean (SD) | | 1499 (514) | |
| 低 AMH 層 | Mean (SD) | | 1582 (547) | |
| 高 AMH 層 | Mean (SD) | | 1440 (482) | |

a：p 値は AMH 層で調整した van Elteren 検定により算出
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-33、Table 9-34］から引用

### 7.2.4.3　妊娠追跡調査

本試験では、胎児心拍陽性妊娠が認められた本剤群 40 例及びフォリスチム群 38 例の計 78 例について妊娠追跡調査の結果が得られた。

#### 7.2.4.3.1　継続妊娠率

FAS の継続妊娠率を表 2.7.6.7-39 に示した。

継続妊娠率は、本剤群 23.5%（40/170 例）、フォリスチム群 19.2%（34/177 例）であった。

**表 2.7.6.7-39　継続妊娠率（FAS）**

| | FE 999049 (N=170) | | フォリスチム (N=177) | |
|---|---|---|---|---|
| 継続妊娠率, n (%) | | | | |
| 陽性 | 40 | 23.5% | 34 | 19.2% |
| 陰性 | 130 | 76.5% | 143 | 80.8% |
| 全被験者 | 170 | 100.0% | 177 | 100.0% |

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 6-1］から引用

子宮内胎児心拍が認められた胎児数を表 2.7.6.7-40 に示す。

継続妊娠が確認された被験者において子宮内胎児心拍が認められた胎児は 75 例であった。その内訳は、本剤群では胎児 41 例（単胎児 39 例、双胎児 1 組 2 例）、フォリスチム群では胎児 34 例（全て単胎児）であった。

**表 2.7.6.7-40　子宮内胎児心拍が認められている胎児数（FAS）**

| | FE 999049 (N=170) | | フォリスチム (N=177) | |
|---|---|---|---|---|
| 子宮内胎児心拍が認められた胎児, n (%) | | | | |
| 1（単胎児） | 39 | 97.5% | 34 | 100.0% |
| 2（双胎児） | 1 | 2.5% | 0 | |
| 全例 | 40 | 100.0% | 34 | 100.0% |

N：被験者数、n：子宮内胎児心拍が認められた胎児数、%：全胎児における単胎児又は双胎児の割合
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum Table 6-2］から引用

FAS の AMH 層別継続妊娠率を表 2.7.6.7-41 に示す。

AMH 層別継続妊娠率は、低 AMH 層では本剤群 20.3%（14/69 例）、フォリスチム群 16.4%（12/73 例）、高 AMH 層ではそれぞれ 25.7%（26/101 例）及び 21.2%（22/104 例）であった。

**表 2.7.6.7-41　AMH 層別継続妊娠率（FAS）**

| | FE 999049 N=170 | | フォリスチム N=177 | | 投与群間の比較 [a] 群間差 (95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| 継続妊娠率, n (%) | | | | | |
| 全被験者 | 40 | 23.5% | 34 | 19.2% | 4.3% (-4.3%,12.9%) |
| 低 AMH 層 | | | | | |
| 陽性 | 14 | 20.3% | 12 | 16.4% | |
| 陰性 | 55 | 79.7% | 61 | 83.6% | |
| 高 AMH 層 | | | | | |
| 陽性 | 26 | 25.7% | 22 | 21.2% | |
| 陰性 | 75 | 74.3% | 82 | 78.8% | |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：各 AMH 層における被験者の割合
a：投与群間の比較は、AMH 層で調整されており、各 AMH 層内で得られたリスク差を関連付ける Mantel-Haenszel 法及び各 AMH 層の正規近似を用いた。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum Table 6-3］から引用

FAS の年齢別継続妊娠率を表 2.7.6.7-42 に示す。

年齢別継続妊娠率は、35 歳未満では本剤群 23.9%（21/88 例）、フォリスチム群 24.7%（23/93 例）、35～37 歳ではそれぞれ 27.5%（14/51 例）及び 10.9%（6/55 例）、38～40 歳では、それぞれ 16.1%（5/31 例）及び 17.2%（5/29 例）であった。

**表 2.7.6.7-42 年齢別継続妊娠率（FAS）**

| | FE 999049 N=170 | | フォリスチム N=177 | | 投与群間の比較 [a] 群間差 (95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| 継続妊娠率, n (%) | | | | | |
| 全被験者 | 40 | 23.5% | 34 | 19.2% | 4.4% (-4.2%;13.0%) |
| <35 歳 | | | | | |
| 陽性 | 21 | 23.9% | 23 | 24.7% | |
| 陰性 | 67 | 76.1% | 70 | 75.3% | |
| 35-37 歳 | | | | | |
| 陽性 | 14 | 27.5% | 6 | 10.9% | |
| 陰性 | 37 | 72.5% | 49 | 89.1% | |
| 38-40 歳 | | | | | |
| 陽性 | 5 | 16.1% | 5 | 17.2% | |
| 陰性 | 26 | 83.9% | 24 | 82.8% | |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：各年齢群における被験者の割合
a：投与群間の比較は、無作為化時の年齢群で調整されており、各年齢群内で得られたリスク差を関連付ける Mantel-Haenszel 法及び各年齢群の正規近似を用いた。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum Table 6-4］から引用

### 7.2.4.3.2 出生率

FAS の出生率を表 2.7.6.7-43 に示した。

出生率は、本剤群 23.5%（40/170 例）、フォリスチム群 18.6%（33/177 例）であった。

**表 2.7.6.7-43 出生率（FAS）**

| | FE 999049 (N=170) | | フォリスチム (N=177) | |
|---|---|---|---|---|
| 出生率, n (%) | | | | |
| Yes | 40 | 23.5% | 33 | 18.6% |
| No | 130 | 76.5% | 144 | 81.4% |
| 計 | 170 | 100.0% | 177 | 100.0% |

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 6-5］から引用

新生児の生存数を表 2.7.6.7-44 に示す。

新生児の生存数は、本剤群では 41 例（単胎児 39 例、双胎児 1 組 2 例）、フォリスチム群では 33 例（全例単胎児）であった。

**表 2.7.6.7-44 新生児の生存数（FAS）**

| | FE 999049 (N=170) | | フォリスチム (N=177) | |
|---|---|---|---|---|
| 新生児の生存数, n (%) | | | | |
| 1（単胎児） | 39 | 97.5% | 33 | 100.0% |
| 2（双胎児） | 1 | 2.5% | 0 | |
| 計 | 40 | 100.0% | 33 | 100.0% |

N：被験者数、n：観察された新生児数、%：新生児の割合
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum Table 6-6］から引用

AMH 層別出生率を表 2.7.6.7-45 に示す。

低 AMH 層の出生率は、本剤群 20.3%（14/69 例）、フォリスチム群 16.4%（12/73 例）、高 AMH 層の出生率はそれぞれ 25.7%（26/101 例）及び 20.2%（21/104 例）であった。

**表 2.7.6.7-45　AMH 層別出生率（FAS）**

| | FE 999049 N=170 | | フォリスチム N=177 | | 投与群間の比較 [a] 群間差 (95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| 出生率, n (%) | | | | | |
| 全被験者 | 40 | 23.5% | 33 | 18.6% | 4.9% (-3.7%,13.4%) |
| 低 AMH 層 | | | | | |
| Yes | 14 | 20.3% | 12 | 16.4% | |
| No | 55 | 79.7% | 61 | 83.6% | |
| 高 AMH 層 | | | | | |
| Yes | 26 | 25.7% | 21 | 20.2% | |
| No | 75 | 74.3% | 83 | 79.8% | |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：各 AMH 層における被験者の割合
a：投与群間の比較は、AMH 層で調整されており、各 AMH 層内で得られたリスク差を関連付ける Mantel-Haenszel 法及び各 AMH 層の正規近似を用いた。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum Table 6-7］から引用

年齢別出生率を表 2.7.6.7-46 に示す。

年齢別出生率は、35 歳未満では本剤群 23.9%（21/88 例）、フォリスチム群 24.7%（23/93 例）、35～37 歳ではそれぞれ 27.5%（14/51 例）及び 9.1%（5/55 例）、38～40 歳ではそれぞれ 16.1%（5/31 例）及び 17.2%（5/29 例）であった。

**表 2.7.6.7-46　年齢別出生率（FAS）**

| | FE 999049 N=170 | | フォリスチム N=177 | | 投与群間の比較 [a] 群間差 (95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| 出生率, n (%) | | | | | |
| 全被験者 | 40 | 23.5% | 33 | 18.6% | 5.0% (-3.6%,13.5%) |
| <35 歳 | | | | | |
| Yes | 21 | 23.9% | 23 | 24.7% | |
| No | 67 | 76.1% | 70 | 75.3% | |
| 35-37 歳 | | | | | |
| Yes | 14 | 27.5% | 5 | 9.1% | |
| No | 37 | 72.5% | 50 | 90.9% | |
| 38-40 歳 | | | | | |
| Yes | 5 | 16.1% | 5 | 17.2% | |
| No | 26 | 83.9% | 24 | 82.8% | |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：各年齢群における被験者の割合
a：投与群間の比較は、無作為化時の年齢群で調整されており、各年齢群内で得られたリスク差を関連付ける Mantel-Haenszel 法及び各年齢群の正規近似を用いた。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum Table 6-8］から引用

### 7.2.4.3.3　出生後 4 週の生存新生児率

出生後 4 週の生存新生児率を表 2.7.6.7-47 に示す。

出生時から出生後 4 週までに死亡した新生児はなかった。出生後 4 週の生存新生児率は、本剤群 23.5%（40/170 例）、フォリスチム群 18.6%（33/177 例）であった。

**表 2.7.6.7-47 出生後 4 週の生存新生児率（FAS）**

| | FE 999049 (N=170) | | フォリスチム (N=177) | |
|---|---|---|---|---|
| 出生後 4 週の生存新生児率, n (%) | | | | |
| Yes | 40 | 23.5% | 33 | 18.6% |
| No | 130 | 76.5% | 144 | 81.4% |
| 計 | 170 | 100.0% | 177 | 100.0% |

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 6-9］から引用

出生後 4 週の生存新生児数を表 2.7.6.7-48 に示す。

出生後 4 週の生存新生児数は、本剤群では 41 例（単胎児 39 例、双胎児 1 組 2 例）、フォリスチム群では 33 例（全例単胎児）であった。

**表 2.7.6.7-48 出生後 4 週の生存新生児数（FAS）**

| | FE 999049 (N=170) | | フォリスチム (N=177) | |
|---|---|---|---|---|
| 出生後 4 週の生存新生児数, n (%) | | | | |
| 1（単胎児） | 39 | 97.5% | 33 | 100.0% |
| 2（双胎児） | 1 | 2.5% | 0 | |
| 計 | 40 | 100.0% | 33 | 100.0% |

N：被験者数、n：観察された新生児数、%：新生児の割合
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum Table 6-10］から引用

出生後 4 週の AMH 層別生存新生児率を表 2.7.6.7-49 に示す。

出生後 4 週の低 AMH 層の生存新生児率は、本剤群 20.3%（14/69 例）、フォリスチム群 16.4%（12/73 例）、高 AMH 層の生存新生児率はそれぞれ 25.7%（26/101 例）及び 20.2%（21/104 例）であった。

**表 2.7.6.7-49 出生後 4 週の AMH 層別生存新生児率（FAS）**

| | FE 999049 N=170 | | フォリスチム N=177 | | 投与群間の比較 [a] 群間差 (95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| 出生後 4 週の生存新生児率, n (%) | | | | | |
| 全被験者 | 40 | 23.5% | 33 | 18.6% | 4.9% (-3.7%,13.4%) |
| 低 AMH 層 | | | | | |
| Yes | 14 | 20.3% | 12 | 16.4% | |
| No | 55 | 79.7% | 61 | 83.6% | |
| 高 AMH 層 | | | | | |
| Yes | 26 | 25.7% | 21 | 20.2% | |
| No | 75 | 74.3% | 83 | 79.8% | |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：各 AMH 層における被験者の割合
a：投与群間の比較は、AMH 層で調整されており、各 AMH 層内で得られたリスク差を関連付ける Mantel-Haenszel 法及び各 AMH 層の正規近似を用いた。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum Table 6-11］から引用

出生後 4 週の年齢別生存新生児率を表 2.7.6.7-50 に示す。

出生後 4 週の年齢別生存新生児率は、35 歳未満では本剤群 23.9%（21/88 例）、フォリスチム群 24.7%（23/93 例）、35～37 歳ではそれぞれ 27.5%（14/51 例）及び 9.1%（5/55 例）、38～40 歳ではそれぞれ 16.1%（5/31 例）及び 17.2%（5/29 例）であった。

**表 2.7.6.7-50　出生後 4 週の年齢別生存新生児率（FAS）**

| | FE 999049 N=170 | | フォリスチム N=177 | | 投与群間の比較 [a] 群間差 (95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| 生存新生児率, n (%) | | | | | |
| 全被験者 | 40 | 23.5% | 33 | 18.6% | 5.0% (-3.6%,13.5%) |
| <35 歳 | | | | | |
| Yes | 21 | 23.9% | 23 | 24.7% | |
| No | 67 | 76.1% | 70 | 75.3% | |
| 35-37 歳 | | | | | |
| Yes | 14 | 27.5% | 5 | 9.1% | |
| No | 37 | 72.5% | 50 | 90.9% | |
| 38-40 歳 | | | | | |
| Yes | 5 | 16.1% | 5 | 17.2% | |
| No | 26 | 83.9% | 24 | 82.8% | |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：各年齢群における被験者の割合
a：投与群間の比較は、無作為化時の年齢群で調整されており、各年齢群内で得られたリスク差を関連付ける Mantel-Haenszel 法及び各年齢群の正規近似を用いた。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum Table 6-12］から引用

## 7.2.5　安全性の結果

### 7.2.5.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

治験薬が投与された被験者数、期間及び用量を表 2.7.6.7-51 に、本剤の 1 日用量の分布を表 2.7.6.7-52 に示す。

本試験では、348 例を無作為割付けし、治験薬が投与された 347 例を安全性解析対象集団とした。投与群別の内訳は、本剤群 170 例、フォリスチム群 177 例であった。

平均投与期間（平均値±SD）は、本剤群 8.9±1.9 日間（範囲：2～16 日間）、フォリスチム群 8.8±1.7 日間（範囲：6～16 日間）であり、両群で同程度であった。AMH 層別の平均投与期間も 8.7～9.0 日間であった。

ゴナドトロピンの平均総投与量は、本剤群 83.5±28.9 µg（範囲：21～192 µg）、フォリスチム群 1499±514 IU（範囲：900～4200 IU）〕であった［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 EOT Table 6.1］。

AMH 層別のゴナドトロピン平均総投与量は、本剤群の低 AMH 層では全被験者に 12 µg/日を投与し、平均総投与量は 107.3±23.2 µg、高 AMH 層では各被験者に本剤の個別化用量 6～12 µg/日を投与し、平均総投与量は 67.3±19.6 µg であった。フォリスチム群では、低 AMH 層の平均総投与量が高 AMH 層と比べわずかに多く、それぞれ 1582±547 IU 及び 1440±482 IU であった。

本剤群の用量別の被験者数は、12 µg/日未満を投与された被験者が 99 例（高 AMH 層）、12 µg/日を投与された被験者が 71 例（低 AMH 層 69 例、高 AMH 層 2 例）であった。

高 AMH 層の被験者に対する本剤の個別化用量を投与された被験者の分布については、6 µg/日 26.7%（27/101 例）、>6～8 µg/日未満 32.7%（33/101 例）、8～10 µg/日未満 27.7%（28/101 例）、10～12 µg/日未満 10.9%（11/101 例）、12 µg/日 2.0%（2/101 例）であった。

本試験では、ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間を有効性の副次評価項目として評価しており、投与群間の比較については 7.2.4.2.14 ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間に示す。

**表 2.7.6.7-51　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量（安全性解析対象集団）**

| | | FE 999049 | フォリスチム |
|---|---|---|---|
| 投与期間 (日) | | | |
| 全被験者 | Mean (SD) | 8.9 (1.9) | 8.8 (1.7) |
| 低 AMH 層 | Mean (SD) | 8.9 (1.9) | 9.0 (1.8) |
| 高 AMH 層 | Mean (SD) | 8.8 (1.8) | 8.7 (1.7) |
| ゴナドトロピン総投与量 (µg) | | | |
| 全被験者 | Mean (SD) | 83.5 (28.9) | |
| 低 AMH 層 | Mean (SD) | 107.3 (23.2) | |
| 高 AMH 層 | Mean (SD) | 67.3 (19.6) | |
| ゴナドトロピン総投与量 (IU) | | | |
| 全被験者 | Mean (SD) | | 1499 (514) |
| 低 AMH 層 | Mean (SD) | | 1582 (547) |
| 高 AMH 層 | Mean (SD) | | 1440 (482) |

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 8-1］から引用

**表 2.7.6.7-52　本剤の個別化用量の分布**

| | FE 999049 (N=170) |
|---|---|
| 刺激 1 日目の FE 999049 個別化用量(μg), n (%) | |
| 6 | 27 (15.9%) |
| >6 - <8 | 33 (19.4%) |
| 8 - <10 | 28 (16.5%) |
| 10 - <12 | 11 (6.5%) |
| 12 | 71 (41.8%) |

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 Table 8-2］から引用

ゴナドトロピンの用量調整

卵胞発育の状況に基づき、刺激 6 日目以降に治験担当医師がゴナドトロピンの用量調整の必要性を評価した。本試験では、当該評価に基づき、フォリスチム群のみ用量を調整し、本剤群は固定用量の投与であることから用量の調整は実施しなかった。

刺激 6 日目に増量が必要と判断された被験者の割合は、本剤群 36.1%、フォリスチム群 37.7%であり、両群で同程度であった。低 AMH 層ではそれぞれ 41.8%及び 50.0%、高 AMH 層ではそれぞれ 32.3%及び 28.2%であった。

なお、刺激期間中のいずれかの時点に用量調整が必要と判断された被験者の割合は、それぞれ 46.5%及び 46.3%であった［000273 試験:添付資料 5.3.5.1-1 EOT Table 6.14］。

治験薬の投薬過誤

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［000273 試験:添付資料 5.3.5.1-1 EOT Table 8.12.1、EOT Listing 6.1］。本剤群の 1 例については、治験担当医師の指示により、卵胞最終成熟の誘起基準に到達後 2 日間、治験薬の投与を継続したため、重大な治験実施計画書逸脱に分類された。フォリスチム群では、2 例が用量調整後 1 日間、低用量を投与され、1 例がペン型注入器の誤使用により 1 日間高用量を投与した。

いずれの被験者も治験薬の投薬過誤による周期中止、又は投薬過誤に関連した有害事象は認められず臨床上の問題には至らなかった。

刺激 6 日目からの GnRH アンタゴニスト投与

安全性解析対象集団 347 例のうち 346 例（本剤群 169 例、フォリスチム群 177 例）が GnRH アンタゴニスト（GANIREST 0.25 mg/日）を投与され、平均投与期間は本剤群 3.8±1.8 日間、フォリスチム群 3.8±1.7 日間であった［000273 試験:添付資料 5.3.5.1-1 EOT Table 6.7］。

本剤群の 1 例は、本剤投与後 2 日でインフルエンザにより試験を中止したため、GnRH アンタゴニスト投与には至らなかった。刺激 6 日目から GnRH アンタゴニストを投与開始した被験者の割合は 84%、刺激 7 日目から投与開始した被験者の割合が 16%であった［000273 試験:添付資料 5.3.5.1-1 EOT Listing 1.2、Listing 6.2］。

hCG 又は GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起

安全性解析対象集団 347 例のうち、本剤群 167 例及びフォリスチム群 170 例の計 337 例が、hCG（hCG FUJI 5000 IU 単回投与 330 例）又は GnRH アゴニスト（SUPRECUR 600 µg、BUSERECUR 600 µg 又は NAFARELIL800 µg のいずれかを単回投与 7 例）による卵胞最終成熟の誘起を受けた［000273 試験:添付資料 5.3.5.1-1 EOT Table 6.11］。

プロゲステロンによる黄体期管理

採卵した 337 例のうち、本剤群 162 例及びフォリスチム群 167 例の計 329 例が黄体期管理のためプロゲステロン腟錠（LUTINUS 300 mg/日、1 日 3 回）を投与された。プロゲステロンを投与されなかった 8 例のうち、7 例は GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起を受け、当該周期（新鮮胚盤胞移植周期）での移植は実施しなかったため黄体期管理の必要はなかった。また、1 例は採卵数が 0 個であったためプロゲステロンは投与されなかった［000273 試験:添付資料 5.3.5.1-1 EOT Table 6.22、EOT Listing 6.2］。

プロゲステロンの平均投与期間は 22.8±13.4 日間、平均総投与量は 6653±4001 mg であった［000273 試験:添付資料 5.3.5.1-1 EOT Table 6.22］。

### 7.2.5.2　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.7-53 に示す。

有害事象の発現割合は、本剤群 42.9%（73/170 例）、フォリスチム群 52.0%（92/177 例）、副作用の発現割合は、それぞれ 18.8%（32/170 例）及び 25.4%（45/177 例）、中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 7.6%（13/170 例）及び 10.2%（18/177 例）、重篤な有害事象の発現割合は、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。主な重篤な有害事象は両群ともに卵巣過剰刺激症候群であった。

**表 2.7.6.7-53 有害事象の概要（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 |
| 死亡に至った有害事象 | 0 | | | 0 | | |

N：被験者数
n：発現した被験者数
%：発現した被験者の割合
E：発現件数
副作用：治験担当医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-1］から引用

### 7.2.5.3　有害事象

1. 有害事象の発現割合

有害事象（発現割合 2%以上）を表 2.7.6.7-54 に示す。

主な有害事象の器官別大分類（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%）、次いで「妊娠、産褥および周産期の状態」（本剤群 10.0%、フォリスチム群 10.2%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（本剤群 10.0%、フォリスチム群 9.0%）であった。「生殖系および乳房障害」における発現割合は、本剤群と比べフォリスチム群で高かったが、その他の SOC における発現割合は、両群で同程度であった。

主な有害事象〔基本語（PT）〕（5%以上）は、卵巣過剰刺激症候群が本剤群 11.2%（19/170 例）、フォリスチム群 19.8%（35/177 例）、注射部位紅斑（治験薬投与に起因した事象はなし）がそれぞれ 7.6%（13/170 例）及び 8.5%（15/177 例）、生化学的妊娠がそれぞれ 3.5%（6/170 例）及び 5.6%（10/177 例）であった。比較的よく見られた有害事象（2%以上 5%未満）は、ウイルス性上気道感染 3.5%（6/170 例）及び 3.4%（6/177 例）、卵巣嚢胞 2.9%（5/170 例）及び 4.0%（7/177 例）、卵巣腫大 2.9%（5/170 例）及び 2.8%（5/177 例）、便秘 2.4%（4/170 例）及び 2.8%（5/177 例）、骨盤液貯留 2.4%（4/170 例）及び 2.3%（4/177 例）、頭痛 2.4%（4/170 例）及び 2.3%（4/177 例）、自然流産 1.8%（3/170 例）及び 2.3%（4/177 例）、妊娠時出血 2.4%（4/170 例）及び 0%（0/177 例）、注射部位そう痒感 0%（0/170 例）及び 2.8%（5/177 例）であった。

**表 2.7.6.7-54 有害事象（発現割合 2%以上）（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 |
| | 0 | | | 0 | | |
| 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 |
| | 0 | | | 0 | | |
| 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
MedDRA/J Ver 22.1
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-2］から引用

2. 重症度別有害事象

有害事象の重症度の分布を表 2.7.6.7-55 に示す。

有害事象の発現割合は、全体及び重症度別（軽度、中等度、重度）のいずれにおいても、本剤群の発現頻度はフォリスチム群と比べ数値的に低かった。

本剤群に発現した有害事象の重症度の分布（有害事象件数の発現頻度）は軽度 94.3%（132/140 件）、中等度 5.7%（8/140 件）、重度 0%（0/140 件）、フォリスチム群では、それぞれ 91.3%（136/149 件）、8.1%（12/149 件）及び 0.7%（1/149 件）であった。

フォリスチム群の 1 例に重度の卵巣過剰刺激症候群が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。また、本事象により入院に至ったため重篤な有害事象として報告された。

**表 2.7.6.7-55 有害事象の重症度別発現割合（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 | | | フォリスチム | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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

### 7.2.5.4　副作用

1. 副作用

副作用を表 2.7.6.7-56 に示す。

副作用の発現割合は、本剤群 18.8%（32/170 例）、フォリスチム群 25.4%（45/177 例）であった。

主な副作用の SOC は、「生殖系および乳房障害」（本剤群 15.9%、フォリスチム群 23.2%）であった。主な副作用（PT）（2%以上）は、卵巣過剰刺激症候群が本剤群 10.6%（18/170 例）、フォリスチム群 19.2%（34/177 例）、卵巣腫大がそれぞれ 2.9%（5/170 例）及び 2.3%（4/177 例）、骨盤液貯留がそれぞれ 2.4%（4/170 例）及び 1.7%（3/177 例）であった。いずれも「生殖系および乳房障害」の事象であった。

発現した副作用の重症度はほとんどが軽度であった。

**表 2.7.6.7-56 副作用（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 |
| 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 | | |

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
MedDRA/J Ver 22.1
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-6］から引用

2. 重度の副作用

重度の副作用は本剤群では認められず、フォリスチム群の重度の副作用の発現割合は 0.6%（1/177 例）であった。

**表 2.7.6.7-57　重度の副作用（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 |
| 重度の副作用 | 0 | | | 1 | 0.6% | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | | | 1 | 0.6% | 1 |
| 卵巣過剰刺激症候群 | 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
MedDRA/J Ver 22.1
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-7］から引用

3. 重篤な有害事象及び副作用の転帰

本試験では重篤な有害事象及び副作用について、被験者が回復又は状態が安定するまで追跡した。

追跡を必要とした有害事象は 27 例に認められ、その内訳は、本剤群 12 例 15 件及びフォリスチム群 15 例 17 件であった。発現した有害事象 32 件のうち、本剤群 15 件中 8 件、フォリスチム群 17 件中 12 件が卵巣過剰刺激症候群であったが、いずれも回復又は消失した。

### 7.2.5.5　死亡及びその他の重篤な有害事象

**死亡**

本試験で、死亡は認められなかった。

**その他の重篤な有害事象**

重篤な有害事象を表 2.7.6.7-58 に示す。

347 例中 2 例に 2 件の重篤な有害事象が発現した。投与群別の重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 0.0%（0/170 例）、フォリスチム群 1.1%（2/177 例）であった。

フォリスチム群 2 例に発現した重篤な有害事象は 2 例ともに卵巣過剰刺激症候群であり、入院に至ったため重篤な有害事象として報告された。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

1 例は、高 AMH 層の 3[redacted] 歳女性であり、フォリスチムによる刺激期間は 10 日間であった。卵胞最終成熟の誘起の実施日にグレード 1 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群が発現した。当該被験者の採卵数は 12 個、単一胚盤胞移植を実施した。その後、グレード 4 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群により入院に至った。本事象の重症度は重度と判定され、入院期間は 16 日間であった。当該被験者の妊娠転帰は、胎児心拍陽性妊娠であった。

別の 1 例は、高 AMH 層の 3[redacted] 歳女性であり、フォリスチムによる刺激期間は 7 日間であった。当該被験者の採卵数は 15 個、単一胚盤胞移植を実施した。胚移植後にグレード 3 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群を発現した。その後、グレード 4 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群により入院に至った。本事象の重症度は中等度と判定され、入院期間は 33 日間であった。当該被験者の妊娠転帰は、βhCG 陽性であったが、自然流産に至った。

**表 2.7.6.7-58　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）**

| MedDRA SOC<br>PT | FE 999049<br>(N=170)<br>n | %<br>% | E | フォリスチム<br>(N=177)<br>n | %<br>% | 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
MedDRA/J Ver 22.1
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-9］から引用

**表 2.7.6.7-59　重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団）**

| 被験者番号 | 年齢(歳) | 人種 | 重篤な有害事象(MedDRA PT) | 発現日 | 持続期間 | 重症度 | 重篤 | 処置 | 因果関係 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| フォリスチム群 | | | | | | | | | | |
| [redacted] | 3[redacted] | 日本人 | 卵巣過剰刺激症候群 | 10 | 158 | 重度 | 重篤 | なし | 否定できない | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted] | 日本人 | 卵巣過剰刺激症候群 | 21 | 48 | 中等度 | 重篤 | なし | 否定できない | 回復 |

MedDRA/J Ver 22.1
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Listing 8.7］から引用

### 7.2.5.6　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.7-60 に示す。

中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 7.6%（13/170 例）、フォリスチム群 10.2%（18/177 例）であった。

中止に至った有害事象は、卵巣過剰刺激症候群が最もよく見られ、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。

また、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、いずれも胚盤胞移植中止に至った。刺激終了時のプロゲステロン値は、それぞれ 9、9、10 及び 11 nmol/L であった。

その他の中止に至った有害事象として、本剤群では、1 例に刺激開始 2 日後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 例は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及び採卵時に認められ、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、本剤群に発現したインフルエンザ、ウイルス性上気道感染、卵巣過剰刺激症候群各 1 件、フォリスチム群に発現した卵巣過剰刺激症候群 1 件を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

**表 2.7.6.7-60　中止に至った有害事象（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
MedDRA/J Ver 22.1
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-10］から引用

### 7.2.5.7　注目すべき有害事象

卵巣過剰刺激症候群、早期妊娠損失、注射部位反応（局所忍容性）を注目すべき有害事象として評価した。

**卵巣過剰刺激症候群**

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

- **早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合の比較**

早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合、予防的介入を行った被験者の割合の比較を表 2.7.6.7-61 に示す。

早期発症型卵巣過剰刺激症候群（全グレード）、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の割合はいずれもフォリスチム群と比べ本剤群が統計学的に有意に低かった（それぞれ p=0.017 及び p=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も、フォリスチム群と比べ本剤群が統計学的に有意に低かった（それぞれ p=0.006 及び p=0.009）。

**表 2.7.6.7-61　早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合の比較（FAS）**

| | 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 |

a：オッズ比及び 95%CI は投与群を因子に含めたロジスティック回帰モデル、p 値は$\chi^2$検定の尤度比に基づく。
N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合、OR：オッズ比
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-11］から引用

- **早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現状況**

早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合を表 2.7.6.7-62、AMH 層別の早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合を表 2.7.6.7-63 に示す。

早期発症型卵巣過剰刺激症候群は、本剤群 17 例（軽度 6 例、中等度 11 例）、フォリスチム群 33 例（軽度 10 例、中等度 21 例、重度 2 例）、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 例及び 23 例に認められた。

AMH 層別でみると、低 AMH 層では、早期発症型卵巣過剰刺激症候群は、本剤群 2 例（軽度 1 例、中等度 1 例）、フォリスチム群 6 例（軽度 1 例、中等度 5 例）、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 1 例及び 5 例に認められた。

高 AMH 層では、早期発症型卵巣過剰刺激症候群は、本剤群 15 例（軽度 5 例、中等度 10 例）、フォリスチム群 27 例（軽度 9 例、中等度 16 例、重度 2 例）、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 10 例及び 18 例に認められた。

**表 2.7.6.7-62　早期発症型卵巣過剰刺激症候群（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=170) | | フォリスチム (N=177) | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| 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% |

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 Table 10-12］から引用

**表 2.7.6.7-63　AMH 層別早期発症型卵巣過剰刺激症候群（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% |
| 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 | 10 | 9.9% | 16 | 15.4% |
| 重度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 4 | 0 | | 2 | 1.9% |

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 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の実施**

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

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は、それぞれ 4 例に実施した。そのうち各群 1 例には 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の投与の両方を実施した。また、予防的介入を実施したにも関わらず、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、フォリスチム群 2 例であったが、いずれも軽度の事象であった。

**表 2.7.6.7-64　早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入（安全性解析対象集団）**

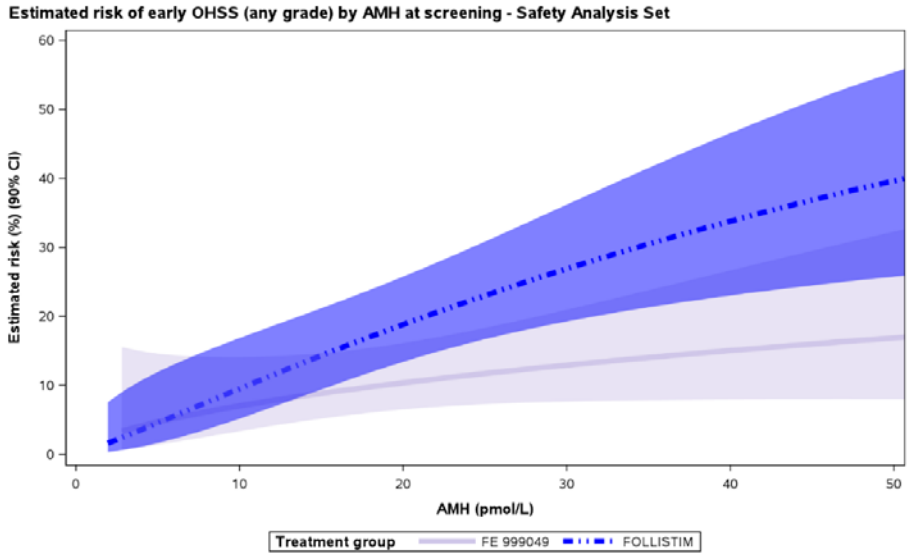
| | FE 999049 (N=170) | | フォリスチム (N=177) | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| 予防的介入 | | | | |
| 周期中止 | 0 | | 2 | 1.1% |
| GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起 | 2 | 1.2% | 2 | 1.1% |
| ドパミンアゴニストの投与 | 1 | 0.6% | 3 | 1.7% |
| 計 | 2 | 1.2% | 6 | 3.4% |

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 Table 10-15］から引用

- **早期発症型卵巣過剰刺激症候群（全グレード）のリスク推定**

本剤群の早期発症型卵巣過剰刺激症候群（全グレード）が認められた被験者の割合は 10.0%（10/170 例）であり、フォリスチム群 18.6%（33/177 例）と比べて統計学的に有意に低かった（p=0.017）。

血清 AMH 値別の早期発症型卵巣過剰刺激症候群のリスク推定値を図 2.7.6.7-3 に示す。



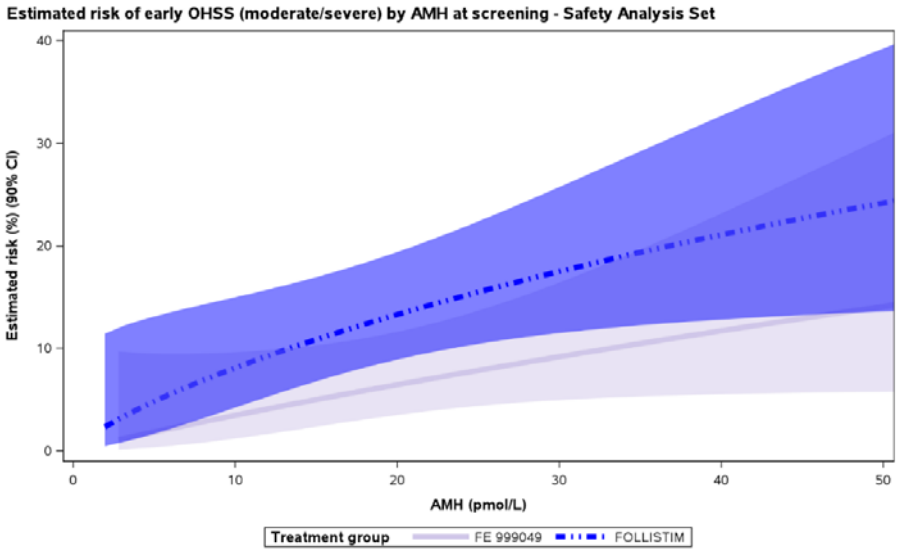

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 10-1］から引用

**図 2.7.6.7-3　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（安全性解析対象集団）**

- **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**

本剤群の中等度／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の割合は 6.5%（11/170 例）であり、フォリスチム群 13.0%（23/177 例）と比べ統計学的に有意に低かった（p=0.035）。

血清 AMH 値別の中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群のリスク推定値を図 2.7.6.7-4 に示す。



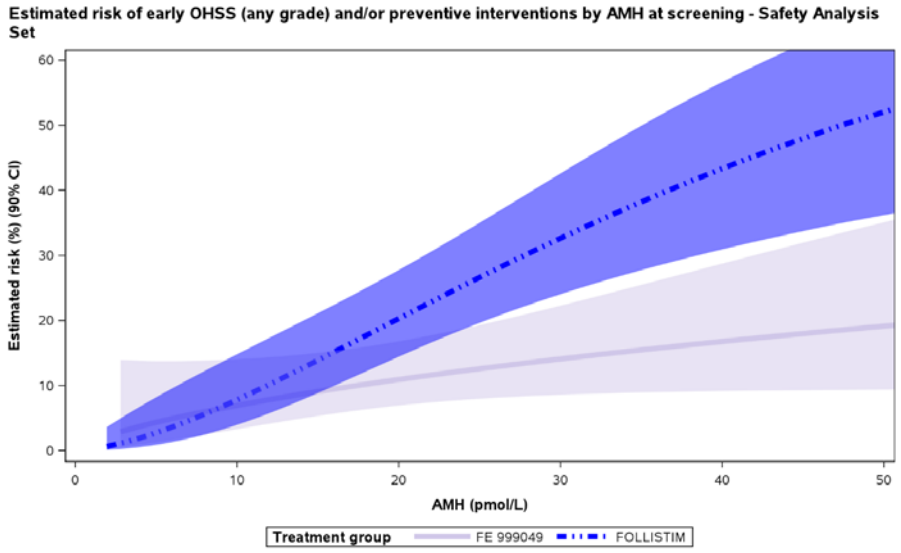

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 10-2］から引用

**図 2.7.6.7-4　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のリスク推定値（安全性解析対象集団）**

- **早期発症型卵巣過剰刺激症候群（全グレード）及び／又は予防的介入のリスク推定**

本剤群の早期発症型卵巣過剰刺激症候群（全グレード）及び／又は予防的介入が認められた被験者の割合は 10.6%（18/170 例）であり、フォリスチム群 20.9%（37/177 例）と比べ統計学的に有意に低かった（p=0.006）。

血清 AMH 値別の早期発症型卵巣過剰刺激症候群（全グレード）及び／又は予防的介入のリスク推定値を図 2.7.6.7-5 に示す。



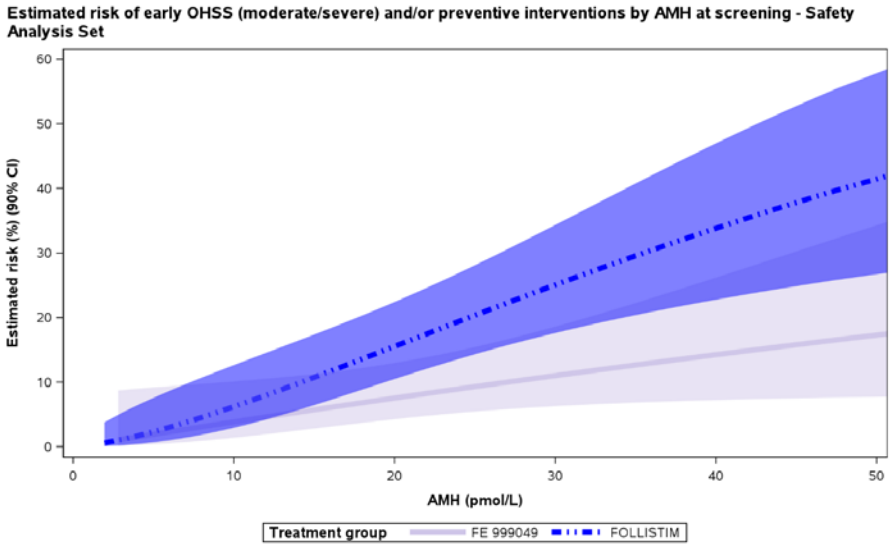

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 10-3］から引用

**図 2.7.6.7-5　血清 AMH 値別早期発症型卵巣過剰刺激症候群（全グレード）及び／又は予防的介入のリスク推定値（安全性解析対象集団）**

- **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**

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の割合は 7.6%（13/170 例）であり、フォリスチム群 16.4%（29/177 例）と比べ統計学的に有意に低かった（p=0.009）。

血清 AMH 値別の中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入のリスク推定値を図 2.7.6.7-6 に示す。




［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 10-4］から引用

**図 2.7.6.7-6　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（安全性解析対象集団）**

- **早期発症型卵巣過剰刺激症候群を発現した被験者のまとめ**

軽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は、本剤群 6 例、フォリスチム群 10 例の計 16 例であった。そのうち、グレード 1 であった 2 例（各群 1 例）を除き、いずれも高 AMH 層の被験者であった。軽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のうち、hCG による卵胞最終成熟の誘起を受けた被験者は、本剤群 5 例、フォリスチム群 9 例、GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起を受けた被験者が各群 1 例であった。当該 2 例は、いずれも GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起基準に合致していた。hCG による卵胞最終成熟の誘起を受けたフォリスチム群の 1 例に、予防的介入としてドパミンアゴニストを投与した。全体として、軽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のうち、予防的介入を受けた被験者は、本剤群 1 例、フォリスチム群 2 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は本剤群 11 例、フォリスチム群 23 例の計 34 例であった。そのうち、低 AMH 層は 6 例、高 AMH 層が 28 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のうち、hCG による卵胞最終成熟の誘起を受けた被験者は、本剤群 9 例、フォリスチム群 22 例、GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起を受けた被験者がそれぞれ 2 例及び 1 例であった。当該 3 例は、全て GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起基準に合致していなかった。フォリスチム群 2 例にグレード 4 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群

に認められ、そのうち 1 例は 16 日間の入院に至ったため、本事象は重篤な有害事象として報告された。

- **晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合の比較**

晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合の比較を表 2.7.6.7-65 に示す。

本剤群及びフォリスチム群の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合に統計学的な有意差は認められなかった。

**表 2.7.6.7-65 晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合の比較（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 |
| 晩期発症型卵巣過剰刺激症候群 (全グレード) | 2 | 170 | 1.2% | 2 | 177 | 1.1% | 1.04 | (0.15, 7.41) | 0.968 |
| 晩期発症型卵巣過剰刺激症候群(中等度/重度) | 1 | 170 | 0.6% | 2 | 177 | 1.1% | 0.51 | (0.05, 5.71) | 0.582 |

a：オッズ比は共通オッズ比、両側 95%CI は Wald の信頼区間、p 値は$\chi^2$検定の尤度比に基づく。
N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合、OR：オッズ比
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-18］から引用

- **晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現状況**

晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合を表 2.7.6.7-66、AMH 層別晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合を表 2.7.6.7-67 に示す。

晩期発症型卵巣過剰刺激症候群は 4 例に認められ、その発現割合の内訳は、本剤群 1.2%（2/170 例）、フォリスチム群 1.1%（2/177 例）、中等度／重度の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合はそれぞれ 0.6%（1/170 例）及び 1.1%（2/177 例）であった。

AMH 層別でみると、低 AMH 層では、本剤群 1 例に軽度の卵巣過剰刺激症候群が認められた。高 AMH 層では、晩期発症型卵巣過剰刺激症候群は、本剤群 1 例、フォリスチム群 2 例に認められ、いずれも中等度／重度の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群であった。

**表 2.7.6.7-66　晩期発症型卵巣過剰刺激症候群（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=170) | | フォリスチム (N=177) | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| 軽度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 2 | 1 | 0.6% | 0 | |
| 中等度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 3 | 1 | 0.6% | 1 | 0.6% |
| 重度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 4 | 0 | | 1 | 0.6% |

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 Table 10-19］から引用

**表 2.7.6.7-67　AMH 層別晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合**

| | 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 2 | 1 | 1.4% | 0 | |
| 高 AMH 層 | (N=101) | | (N=104) | |
| 中等度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 3 | 1 | 1.0% | 1 | 1.0% |
| 重度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 4 | 0 | | 1 | 1.0% |

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 Table 10-20、Table 10-21］から引用

- **晩期発症型卵巣過剰刺激症候群を発現した被験者のまとめ**

軽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、本剤群の 1 例であった。当該被験者はβhCG 陽性であり、その後、胎児心拍陽性妊娠に至った。

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、本剤群 1 例、フォリスチム群 2 例であった。いずれの被験者もβhCG 陽性であり、そのうち本剤群 1 例及びフォリスチム群 1 例が、その後、胎児心拍陽性妊娠に至った。フォリスチム群 1 例にグレード 4 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められ、当該被験者は 33 日間の入院に至ったため、本事象は重篤な有害事象として報告された。

- **全卵巣過剰刺激症候群の発現割合の比較**

全卵巣過剰刺激症候群の発現割合、早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を行った被験者の割合の比較を表 2.7.6.7-68 に示す。

全卵巣過剰刺激症候群（全グレード）、中等度／重度の全卵巣過剰刺激症候群が認められた被験者の割合はいずれもフォリスチム群と比べ本剤群が統計学的に有意に低かった（それぞれ p=0.021 及び p=0.027）。

全卵巣過剰刺激症候群（全グレード）及び／又は予防的介入が認められた被験者の割合、中等度／重度の全卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入が認められた被験者の割合も、フォリスチム群と比べ本剤群が統計学的に有意に低かった（それぞれ p=0.008 及び p=0.007）。

**表 2.7.6.7-68　全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（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 |

a：オッズ比及び 95%CI は投与群を因子に含めたロジスティック回帰モデル、p 値は$\chi^2$検定の尤度比に基づく。
N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合、OR：オッズ比
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-24］から引用

- **全卵巣過剰刺激症候群の発現状況**

全卵巣過剰刺激症候群の発現割合を表 2.7.6.7-69、AMH 層別の全卵巣過剰刺激症候群の発現割合を表 2.7.6.7-70 に示す。

全卵巣過剰刺激症候群は、本剤群 19 例（軽度 7 例、中等度 12 例）、フォリスチム群 35 例（軽度 10 例、中等度 22 例、重度 3 例）、中等度／重度の全卵巣過剰刺激症候群は、それぞれ 12 例及び 25 例に認められた。

AMH 層別でみると、低 AMH 層では、全卵巣過剰刺激症候群は、本剤群 3 例（軽度 2 例、中等度 1 例）、フォリスチム群 6 例（軽度 1 例、中等度 5 例）、中等度／重度の全卵巣過剰刺激症候群は、それぞれ 1 例及び 5 例に認められた。

高 AMH 層では、全卵巣過剰刺激症候群は、本剤群 16 例（軽度 5 例、中等度 11 例）、フォリスチム群 29 例（軽度 9 例、中等度 17 例、重度 3 例）、中等度／重度の全卵巣過剰刺激症候群は、それぞれ 11 例及び 20 例であった。

**表 2.7.6.7-69　全卵巣過剰刺激症候群（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=170) | | フォリスチム (N=177) | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| 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% |

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 Table 10-25］から引用

**表 2.7.6.7-70　AMH 層別全卵巣過剰刺激症候群（安全性解析対象集団）**

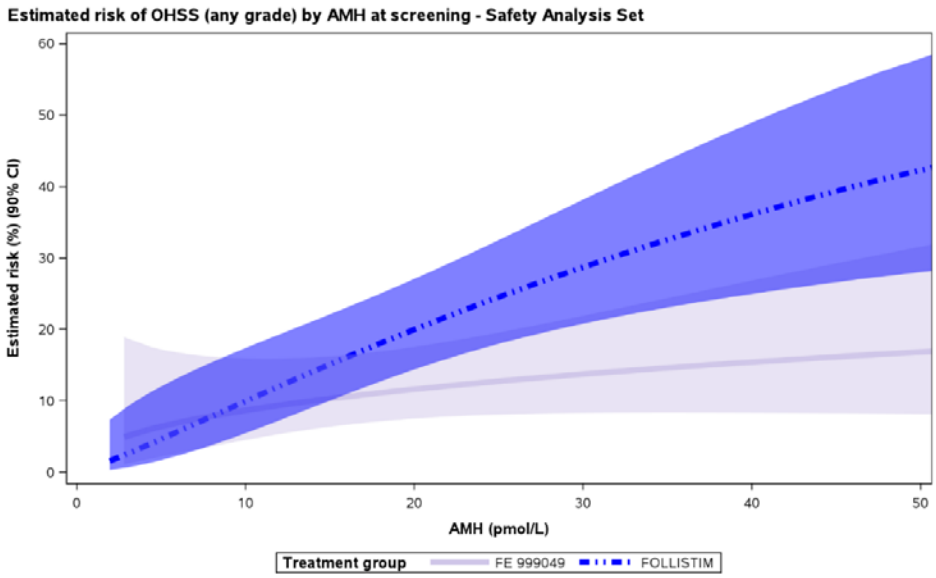
| | FE 999049 | | フォリスチム | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| 低 AMH 層 | (N=69) | | (N=73) | |
| 軽度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 1 | 1 | 1.4% | 1 | 1.4% |
| グレード 2 | 1 | 1.4% | 0 | |
| 中等度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 3 | 1 | 1.4% | 5 | 6.8% |
| 高 AMH 層 | (N=101) | | (N=104) | |
| 軽度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| 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% |

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 Table 10-26、Table 10-27］から引用

- **全卵巣過剰刺激症候群（全グレード）のリスク推定**

本剤群の全卵巣過剰刺激症候群（全グレード）が認められた被験者の割合は 11.2%（19/170 例）であり、フォリスチム群 19.8%（35/177 例）と比べて統計学的に有意に低かった（p=0.021）。

血清 AMH 値別の全卵巣過剰刺激症候群のリスク推定値を図 2.7.6.7-7 に示す。



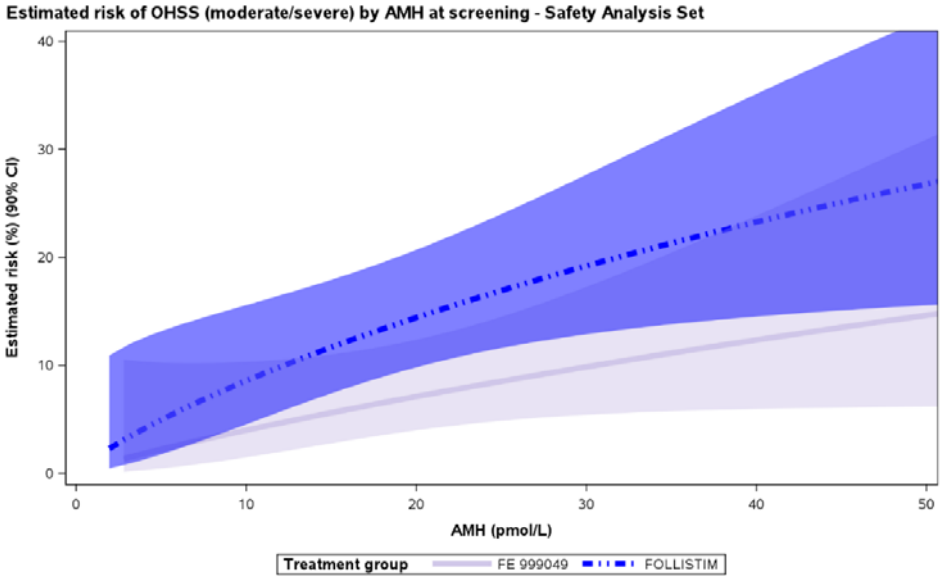

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 10-5］から引用

**図 2.7.6.7-7　血清 AMH 値別全卵巣過剰刺激症候群のリスク推定値（安全性解析対象集団）**

- **中等度／重度の全卵巣過剰刺激症候群のリスク推定**

本剤群の中等度／重度の全卵巣過剰刺激症候群が認められた被験者の割合は 7.1%（12/170 例）であり、フォリスチム群 14.1%（25/177 例）と比べ統計学的に有意に低かった（p=0.027）。

血清 AMH 値別の中等度／重度の全卵巣過剰刺激症候群のリスク推定値を図 2.7.6.7-8 に示す。



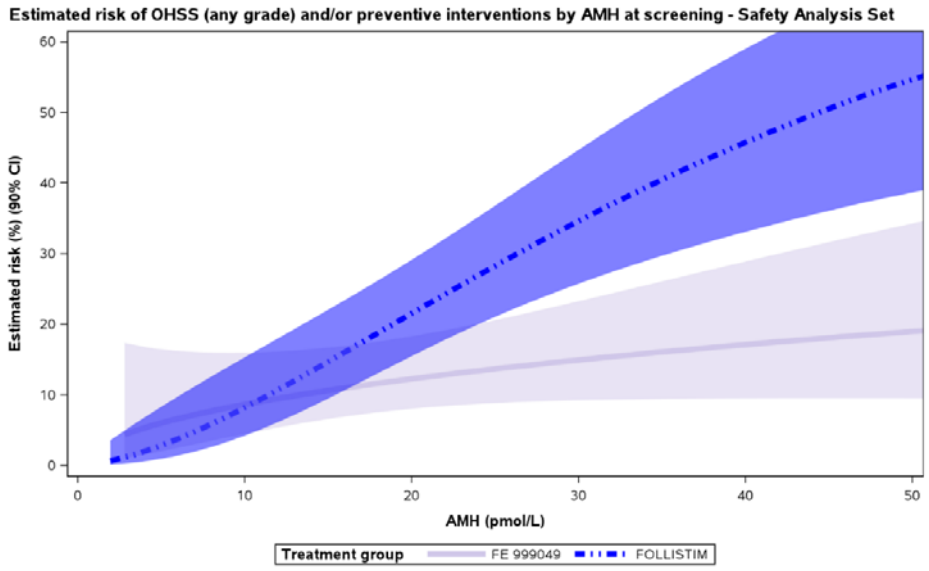

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 10-6］から引用

**図 2.7.6.7-8　血清 AMH 値別中等度／重度の全卵巣過剰刺激症候群のリスク推定値（安全性解析対象集団）**

- **全卵巣過剰刺激症候群（全グレード）及び／又は予防的介入のリスク推定**

本剤群の全卵巣過剰刺激症候群（全グレード）及び／又は予防的介入が認められた被験者の割合は11.8%（20/170 例）であり、フォリスチム群 22.0%（39/177 例）と比べ統計学的に有意に低かった（p=0.008）。

血清 AMH 値別の全卵巣過剰刺激症候群（全グレード）及び／又は予防的介入のリスク推定値を図 2.7.6.7-9 に示す。



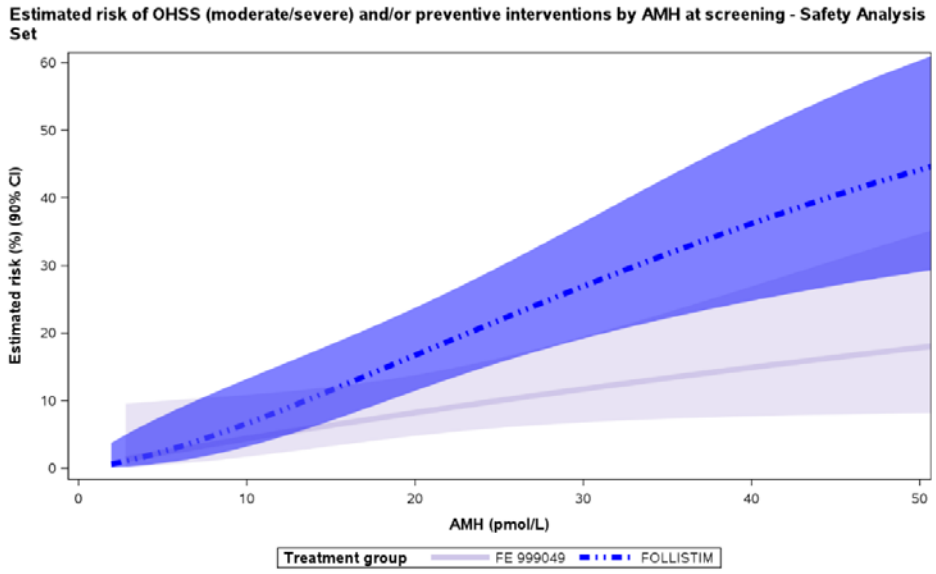

［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 10-7］から引用

**図 2.7.6.7-9　血清 AMH 値別全卵巣過剰刺激症候群（全グレード）及び／又は予防的介入のリスク推定値（安全性解析対象集団）**

- **中等度／重度の全卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入のリスク推定**

本剤群の中等度／重度の全卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入が認められた被験者の割合は8.2%（14/170 例）であり、フォリスチム群 17.5%（31/177 例）と比べ統計学的に有意に低かった（p=0.007）。

血清 AMH 値別の中等度／重度の全卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入のリスク推定値を図 2.7.6.7-10 に示す。




［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 10-8］から引用

**図 2.7.6.7-10　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（安全性解析対象集団）**

**早期妊娠損失**

**βhCG 陽性から臨床妊娠（胎児心拍陽性妊娠）までの早期妊娠損失率**

βhCG 陽性から臨床妊娠（胎児心拍陽性妊娠）までの早期妊娠損失率を表 2.7.6.7-71 に示す。

βhCG 陽性から臨床妊娠（胎児心拍陽性妊娠）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 26.9%（14/52 例）であった。

**表 2.7.6.7-71　βhCG 陽性から臨床妊娠（胎児心拍陽性妊娠）までの早期妊娠損失率（安全性解析対象集団：βhCG 陽性に至った被験者）**

| | FE 999049 (N=50) | フォリスチム (N=52) |
|---|---|---|
| βhCG 陽性から臨床妊娠（胎児心拍陽性妊娠）までの妊娠損失, n (%) | | |
| 損失 | 10 (20.0%) | 14 (26.9%) |
| 損失なし | 40 (80.0%) | 38 (73.1%) |
| 全被験者 | 50 (100.0%) | 52 (100.0%) |

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 Table 10-30］から引用

**胎児心拍陽性妊娠から継続妊娠までの早期妊娠損失率**

胎児心拍陽性妊娠から継続妊娠までの早期妊娠損失率を表 2.7.6.7-72 に示す。

胎児心拍陽性妊娠であった 78 例の継続妊娠までの妊娠損失率は本剤群 0%、フォリスチム群 10.5%（4/38 例）であった。

**表 2.7.6.7-72　胎児心拍陽性妊娠から継続妊娠までの早期妊娠損失率（安全性解析対象集団：胎児心拍陽性妊娠に至った被験者）**

| | FE 999049 (N=40) | フォリスチム (N=38) |
|---|---|---|
| 胎児心拍陽性妊娠から継続妊娠までの妊娠損失, n (%) | | |
| 損失 | 0 | 4 (10.5%) |
| 損失なし | 40 (100.0%) | 34 (89.5%) |
| 全被験者 | 40 (100.0%) | 38 (100.0%) |

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 7-1］から引用

**βhCG 陽性から継続妊娠までの早期妊娠損失率**

βhCG 陽性から継続妊娠までの早期妊娠損失率を表 2.7.6.7-73 に示す。

βhCG 陽性から継続妊娠までの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 2.7.6.7-73　βhCG 陽性から継続妊娠までの早期妊娠損失率**
**（安全性解析対象集団：βhCG 陽性に至った被験者）**

| | FE 999049 (N=50) | フォリスチム (N=52) |
|---|---|---|
| βhCG 陽性から継続妊娠までの妊娠損失, n (%) | | |
| 損失 | 10 (20.0%) | 18 (34.6%) |
| 損失なし | 40 (80.0%) | 34 (65.4%) |
| 全被験者 | 50 (100.0%) | 52 (100.0%) |

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 7-1］から引用

### 7.2.5.8　後期妊娠損失（妊娠追跡調査）

後期妊娠損失率を表 2.7.6.7-74 に示す。

継続妊娠に至った 74 例（本剤群 40 例、フォリスチム群 34 例）の後期妊娠損失率は本剤群 0%、フォリスチム群 2.9%（1/34 例）であった。

**表 2.7.6.7-74　後期妊娠損失率（安全性解析対象集団：継続妊娠に至った被験者）**

| | FE 999049 N=40 | | フォリスチム N=34 | |
|---|---|---|---|---|
| 継続妊娠から出生までの妊娠損失, n (%) | | | | |
| 損失 | 0 | | 1 | 2.9% |
| 損失なし | 40 | 100.0% | 33 | 97.1% |
| 全被験者 | 40 | 100.0% | 34 | 100.0% |

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

### 7.2.5.9　多胎妊娠

継続妊娠に至った被験者のうち、多胎妊娠は、本剤群 1 例であり、双胎妊娠であった。

### 7.2.5.10　臨床検査

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

刺激終了時に異常値となった血液生化学検査項目は、本剤群では認められず、フォリスチム群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例に認められ、試験終了時には顕著な異常値となった血液生化学検査項目は両群ともに認められなかった［000273 試験:添付資料 5.3.5.1-1 EOT Table 8.6.1、Table 8.6.7、Table 8.6.8］。処置を必要とする血液生化学検査項目の異常値は見られなかった。

また、刺激終了時に顕著な異常値となった血液学的検査項目は、両群ともに認められなかった。試験終了時に顕著な異常値となった血液学的検査項目は、本剤群では認められず、フォリスチム群では、白血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が 1 例に認められた［000273 試験:添付資料 5.3.5.1-1 EOT Table 8.6.2、Table 8.6.9、Table 8.6.10］。処置を必要とする血液学的検査項目の異常値は見られなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象として報告された異常変動はフォリスチム群の 1 例に発現した軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、本剤群の 1 例に発現した白血球数減少であった。

### 7.2.5.11　バイタルサイン

本剤群及びフォリスチム群ともに、試験終了時のバイタルサインのベースラインからの平均変化量に臨床的に問題となる変化はなかった。

試験終了時に、本剤群 2 例及びフォリスチム群 2 例に拡張期血圧の低下が認められた［000273 試験: 添付資料 5.3.5.1-1 EOT Table 8.8.2、Table 8.8.3］。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象として報告された異常変動は認められなかった。

### 7.2.5.12　注射部位反応

注射部位反応の発現状況（被験者数及び件数）を表 2.7.6.7-75 及び表 2.7.6.7-76 に示す。

治験薬投与後（全評価時期）の注射部位反応が認められた被験者の割合は、本剤群 40.6%（69/170 例）、フォリスチム群 62.1%（110/177 例）であり、フォリスチム群と比べ本剤群の被験者の割合は低かった。中等度の注射部位反応が認められた被験者の割合は、それぞれ 2.4%（4/170 例）及び 5.1%（9/177 例）であった。重度の注射部位反応（内出血）が認められた被験者の割合は、0.6%（1/170 例）及び 0%（0/177 例）であった。治験薬投与後に 1 回以上疼痛が認められた被験者の割合は、本剤群 7.6%（13/170 例）、フォリスチム群 50.3%（90/177 例）であった。

発現した注射部位反応のうち、有害事象に分類された事象は 40 例に発現した注射部位反応であり、そのほとんどが注射部位紅斑であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬投与後（全評価時期）の注射部位反応の発現頻度（発現件数）は、本剤群 1.2%（279/22690 件）、フォリスチム群 3.1%（738/23440 件）であった。投与群間で差が認められた主な注射部位反応は、疼痛であり、本剤群 0.4%（20/4538 件）、フォリスチム群 9.1%（427/4688 件）であった。なお、本剤とフォリスチムでは投与に使用する注射針のサイズが異なっていた。注射部位反応のほとんどが軽度の事象であり、中等度及び重度の事象の発現頻度は、0.1%又は 0.1%未満であった。

**表 2.7.6.7-75 注射部位反応（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 | | フォリスチム | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| 全事象 | | | | |
| なし | 101 | 59.4% | 67 | 37.9% |
| 軽度 | 64 | 37.6% | 101 | 57.1% |
| 中等度 | 4 | 2.4% | 9 | 5.1% |
| 重度 | 1 | 0.6% | 0 | |
| 発赤 | | | | |
| なし | 136 | 80.0% | 136 | 76.8% |
| 軽度 | 32 | 18.8% | 41 | 23.2% |
| 中等度 | 2 | 1.2% | 0 | |
| 重度 | 0 | | 0 | |
| そう痒 | | | | |
| なし | 166 | 97.6% | 173 | 97.7% |
| 軽度 | 3 | 1.8% | 4 | 2.3% |
| 中等度 | 1 | 0.6% | 0 | |
| 重度 | 0 | | 0 | |
| 疼痛 | | | | |
| なし | 157 | 92.4% | 88 | 49.7% |
| 軽度 | 12 | 7.1% | 81 | 45.8% |
| 中等度 | 1 | 0.6% | 8 | 4.5% |
| 重度 | 0 | | 0 | |
| 腫脹 | | | | |
| なし | 166 | 97.6% | 170 | 96.0% |
| 軽度 | 4 | 2.4% | 7 | 4.0% |
| 中等度 | 0 | | 0 | |
| 重度 | 0 | | 0 | |
| 内出血 | | | | |
| なし | 124 | 72.9% | 129 | 72.9% |
| 軽度 | 42 | 24.7% | 46 | 26.0% |
| 中等度 | 3 | 1.8% | 2 | 1.1% |
| 重度 | 1 | 0.6% | 0 | |

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 Table 10-29］から引用

**表 2.7.6.7-76　注射部位反応の発現件数（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、%：件数の割合
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-28］から引用

## 7.2.5.13　新生児の健康状態（妊娠追跡調査）

### 新生児の健康状態

新生児の健康状態を表 2.7.6.7-77 に示す。

出生児は、本剤群 41 例、フォリスチム群 33 例であった。

平均在胎期間（平均値±SD）は、本剤群 273.2±9.1 日、フォリスチム群 273.6±13.2 日、新生児の体重はそれぞれ 2931±332 g 及び 3012±463 g であった。

妊娠 32～36 週で出生した児は本剤群 9.8%（4/41 例）、フォリスチム群 6.1%（2/33 例）、妊娠 32 週未満の早期産児は両群ともになかった。

**表 2.7.6.7-77 新生児の健康状態**

| | FE 999049 (N=41) | | フォリスチム (N=33) | |
|---|---|---|---|---|
| 在胎期間 (週) | | | | |
| Mean (SD) | 39.03 (1.29) | | 39.08 (1.88) | |
| 在胎期間 (日) | | | | |
| Mean (SD) | 273.2 (9.1) | | 273.6 (13.2) | |
| 在胎期間 区分, n (%) | | | | |
| 32-36 週 | 4 | 9.8% | 2 | 6.1% |
| >36 週 (259 日) | 37 | 90.2% | 31 | 93.9% |
| 性別, n (%) | | | | |
| 男 | 23 | 56.1% | 18 | 54.5% |
| 女 | 18 | 43.9% | 15 | 45.5% |
| 体重 (g) | | | | |
| Mean (SD) | 2931 (332) | | 3012 (463) | |
| 体重区分, n (%) | | | | |
| 1500-2499 g | 4 | 9.8% | 4 | 12.1% |
| ≥2500 g | 37 | 90.2% | 29 | 87.9% |
| 身長 (cm) | | | | |
| Mean (SD) | 49.2 (1.8) | | 49.2 (2.1) | |

N：新生児数、n：観察された新生児数、%：新生児の割合
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Addendum Table 7-3］から引用

**新生児の重篤な有害事象**

継続妊娠確認後の胎児並びに出生時及び出生後 4 週以内の新生児に、重篤な有害事象が本剤群 2 例 3 件（出生時に入院 2 例、出生後 4 週に先天異常 1 例）、フォリスチム群 5 例 5 件（胎児の選択的妊娠中絶 1 例、出生時に入院 4 例）報告された。

1. 死産

死産は認められなかった。

2. 新生児死亡

出生時及び出生後 4 週以内の新生児死亡は認められなかった。

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

出生時に NICU/NCU への入院に至った新生児の割合は、本剤群 4.9%（2/41 例）、フォリスチム群 12.1%（4/33 例）であった。

主な入院理由は、新生児一過性頻呼吸であり、本剤群の新生児 1 例、フォリスチム群の新生児 2 例に認められた。その他の入院理由は、帽状腱膜下血腫、低出生体重児、早産児であった。いずれの事象も回復又は消失し、治験薬との因果関係は否定された。

また、出生後 4 週以内の新生児の新たな入院は認められなかった。

4. 先天異常（胎児及び新生児）

重大な先天異常が本剤群 1 例及びフォリスチム群 1 例に認められた。

本剤群の 1 例では出生後 4 週時に 21 トリソミー〔ICD-10 コード及び用語：Q90.9 ダウン（Down）症候群 詳細不明〕と診断された。本事象と治験薬との因果関係は否定された。また、当該新生児は出生時に新生児一過性頻呼吸が認められ、入院に至った。

フォリスチム群の胎児 1 例に全前脳胞症〔ICD-10 コード及び用語：Q04.2 全前脳（胞）症〕が認められ、選択的妊娠中絶に至った。本事象と治験薬との因果関係は否定された。

#### 7.2.5.14　ペン型注入器の不具合

本試験では、ペン型注入器の不具合は認められなかった。

### 7.2.6　　結論

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採卵数について、本剤のフォリスチムに対する非劣性を、多施設共同、無作為化、実薬対照、並行群間、評価者盲検試験により検証した。

IVF/ICSI を受ける女性 348 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 FE 999049 個別化用量（刺激期間中の用量調整なし）を投与し、フォリスチム群 177 例にフォリスチム開始用量 150 IU を投与し、刺激期間中の反応に応じて用量調整して投与した。FAS は 347 例（本剤群 170 例、フォリスチム群 177 例）、PP 解析対象集団は 337 例（本剤群 166 例、フォリスチム群 171 例）であった。

FAS 347 例における低 AMH 層（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（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。

FAS における採卵数（平均値±SD）は、本剤群 9.3±5.4 個、フォリスチム群 10.5±6.1 個であり、群間差及びその 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%を上回り、採卵数について本剤のフォリスチムに対する非劣性が検証された。また、感度分析の結果も一致しており、主解析の頑健性が示された。

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

FE 999049 個別化用量では、正常／高反応の被験者（すなわち血清 AMH 値 15 pmol/L 以上の高 AMH 層の被験者）における目標とする卵巣反応は、採卵数 11 個（範囲：8～14 個）である。本試験における高 AMH 層の採卵数は、本剤群 10.8±5.9 個、フォリスチム群 12.9±6.4 個であり、本剤による調節卵巣刺激を受けた高 AMH 層の被験者では、フォリスチムによる調節卵巣刺激を受けた被験者と比べ、採卵数は約 2 個少なく、調節卵巣刺激に対する過剰反応又は重度の過剰反応のリスクを統計学的に有意に減少し（p=0.002）、日本人の IVF/ICSI を受ける女性に対し、本剤の個別化用量が適切であることが裏付けられた。同様の結果が海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 でも得られている［ESTHER-1 試験:添付資料 5.3.5.1-2］。

さらに、本剤の個別化用量による卵巣反応の安定化は、調節卵巣刺激に関連する最も重要な合併症である卵巣過剰刺激症候群の発現リスクにおいても示された。本剤群の全ての卵巣過剰刺激症候群（全グレード）の発現割合は 11.2%（19/170 例）であり、フォリスチム群の 19.8%（35/177 例）と比べ統計学的に有意に低く（p=0.021）、本剤群の全ての卵巣過剰刺激症候群（全グレード）及び／又は予防的介入の発現割合は 11.8%（20/170 例）であり、フォリスチム群の 22.0%（39/177 例）と比べ統計学的に有意に低かった（p=0.008）。また、中等度／重度の事象についても同様に、本剤群の中等度／重度の全ての卵巣過剰刺激症候群の発現割合は 7.1%（12/170 例）であり、フォリスチム群の 14.1%（25/177 例）と比べ統計学的に有意に低かった（p=0.027）。入院に至った卵巣過剰刺激症候群は、本剤群には認められなかったが、フォリスチム群の 2 例にそれぞれグレード 4 の早期発症型卵巣過剰刺

激症候群（入院期間 16 日間）、グレード 4 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群（入院期間 33 日間）が発現した。

重要な副次評価項目とした臨床妊娠率は、本剤群 25.3%、フォリスチム群 23.7%であった。AMH 層別の臨床妊娠率は、本剤群では低 AMH 層 21.7%、高 AMH 層 27.7%、フォリスチム群では低 AMH 層 24.7%、高 AMH 層 23.1%であった。

調節卵巣刺激における薬力学を評価した副次評価項目について、刺激 6 日目の卵胞発育は両群で同程度であったが、内分泌プロファイル（エストラジオール、インヒビン A、インヒビン B の血清中濃度）は、本剤群と比べフォリスチム群で統計学的に有意に高かった。

また、刺激終了時では、フォリスチム群の卵胞数及び内分泌プロファイル（エストラジオール、プロゲステロン、インヒビン A、インヒビン B の血清中濃度）は本剤群と比べ統計学的に有意に高かった。血清中 FSH 濃度については、刺激 6 日目は両群で同程度であったが、刺激終了時では、本剤群の血清中 FSH 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。

本試験において、3 日目胚が 1 個以上得られた被験者の割合は本剤群 93.5%及びフォリスチム群 93.2%、5 日目胚盤胞が 1 個以上得られた被験者の割合はそれぞれ 82.9%及び 89.3%であり、これらの被験者の割合について、両群間に統計学的な有意差は認められなかった。

妊娠追跡調査における継続妊娠率は、本剤群 23.5%、フォリスチム群 19.2%、出生率は、それぞれ 23.5%及び 18.6%であった。

主な有害事象は、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（7.6%及び 8.5%）（いずれも治験薬投与と関連した事象ではない）、生化学的妊娠（3.5%及び 5.6%）であった。

局所忍容性の評価では、注射部位反応の発現頻度（件数）は極めて低く本剤群 1.2%及びフォリスチム群 3.1%であった。

ペン型注入器の不具合は報告されなかった。

妊娠追跡調査における新生児の健康状態は良好であり、投与群間に差は認められなかった。継続妊娠確認後の胎児並びに出生時及び出生後 4 週以内の新生児に重篤な有害事象が本剤群 2 例 3 件（出生後に入院 2 例、出生後 4 週に先天異常 1 例）、フォリスチム群 5 例 5 件（胎児の先天異常による選択的妊娠中絶 1 例、出生時に入院 4 例）報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。入院の主な理由は新生児一過性頻呼吸であった。死産及び新生児死亡は認められなかった。

したがって、本試験において本剤による調節卵巣刺激の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容できるものであった。また、妊娠追跡調査の結果は、本剤の有効性及び安全性を裏付けるものであった。

以上より、IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける日本人女性において、本剤の個別化用量のフォリスチムに対する非劣性が検証され、本剤の安全性も示された。また、本試験で得られた結果は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で得られた結果と一致するものであった。

## 7.3　付録

### 7.3.1　全有害事象

| 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 |
| 内分泌障害 | 2 | (1.2) | 2 | 0 | | |
| 甲状腺機能亢進症 | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 甲状腺機能低下症 | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 胃腸障害 | 11 | (6.5) | 12 | 11 | (6.2) | 14 |
| 便秘 | 4 | (2.4) | 4 | 5 | (2.8) | 6 |
| 下痢 | 2 | (1.2) | 2 | 3 | (1.7) | 3 |
| 悪心 | 2 | (1.2) | 2 | 2 | (1.1) | 2 |
| 腹部膨満 | 0 | | | 1 | (0.6) | 1 |
| 腹痛 | 0 | | | 1 | (0.6) | 1 |
| 下腹部痛 | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 腸炎 | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 痔出血 | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 嘔吐 | 1 | (0.6) | 1 | 1 | (0.6) | 1 |
| 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 |
| 注射部位疼痛 | 2 | (1.2) | 2 | 2 | (1.1) | 2 |
| 発熱 | 2 | (1.2) | 2 | 0 | | |
| 疲労 | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 注射部位腫脹 | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 注射部位蕁麻疹 | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 倦怠感 | 0 | | | 1 | (0.6) | 1 |
| 末梢性浮腫 | 1 | (0.6) | 1 | 1 | (0.6) | 1 |
| 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 |
| 単純ヘルペス | 2 | (1.2) | 2 | 0 | | |
| インフルエンザ | 2 | (1.2) | 2 | 0 | | |
| 膀胱炎 | 0 | | | 1 | (0.6) | 1 |
| 子宮内膜炎 | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 胃腸炎 | 0 | | | 1 | (0.6) | 1 |
| 咽頭炎 | 0 | | | 1 | (0.6) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 5 | (2.9) | 9 | 5 | (2.8) | 5 |
| 処置による疼痛 | 3 | (1.8) | 4 | 3 | (1.7) | 3 |
| 処置後不快感 | 1 | (0.6) | 1 | 2 | (1.1) | 2 |
| 処置による悪心 | 2 | (1.2) | 2 | 0 | | |

| MedDRA SOC<br>PT | FE 999049<br>(N=170)<br>n | (%) | E | フォリスチム<br>(N=177)<br>n | (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 皮膚裂傷[a] | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 外傷後頚部症候群 | 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 | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 | (1.2) | 2 | 0 | | |
| 背部痛 | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 肛径部痛 | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 卵巣腺腫 | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 神経系障害 | 8 | (4.7) | 9 | 10 | (5.6) | 10 |
| 頭痛 | 4 | (2.4) | 4 | 4 | (2.3) | 4 |
| 浮動性めまい | 2 | (1.2) | 2 | 3 | (1.7) | 3 |
| 傾眠 | 2 | (1.2) | 2 | 1 | (0.6) | 1 |
| 体位性めまい | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 感覚鈍麻 | 0 | | | 1 | (0.6) | 1 |
| 意識消失 | 0 | | | 1 | (0.6) | 1 |
| 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 | | |
| つわり[b] | 3 | (1.8) | 3 | 2 | (1.1) | 2 |
| 妊娠悪阻 | 2 | (1.2) | 2 | 2 | (1.1) | 2 |
| 絨毛膜下血腫 | 2 | (1.2) | 2 | 0 | | |
| 腎および尿路障害 | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 頻尿 | 1 | (0.6) | 1 | 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 |
| 骨盤不快感 | 0 | | | 3 | (1.7) | 3 |

| MedDRA SOC | FE 999049 (N=170) | | | フォリスチム (N=177) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | E | n | (%) | E |
| 骨盤痛 | 3 | (1.8) | 3 | 3 | (1.7) | 3 |
| 子宮頚管ポリープ | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 出血性卵巣嚢胞 | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 卵管水腫 | 0 | | | 1 | (0.6) | 1 |
| 多嚢胞性卵巣 | 0 | | | 1 | (0.6) | 1 |
| 子宮血腫 | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 子宮ポリープ | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 腟出血 | 0 | | | 1 | (0.6) | 1 |
| 外陰腟そう痒症 | 1 | (0.6) | 1 | 1 | (0.6) | 1 |
| 外陰腟発疹 | 0 | | | 1 | (0.6) | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | | | 1 | (0.6) | 1 |
| 呼吸時疼痛 | 0 | | | 1 | (0.6) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 | (1.8) | 3 | 1 | (0.6) | 1 |
| 自己免疫性皮膚炎 | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| アトピー性皮膚炎 | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| そう痒症 | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 発疹 | 0 | | | 1 | (0.6) | 1 |
| 血管障害 | 3 | (1.8) | 3 | 1 | (0.6) | 1 |
| 潮紅 | 0 | | | 1 | (0.6) | 1 |
| 血腫 | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| ほてり | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |
| 血管炎 | 1 | (0.6) | 1 | 0 | | |

MedDRA/J22.1
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
a：解析時には、MedDRA Ver20.0 により PT：Laceration とコード化し、本申請資料における日本語読み替え時には MedDRA/J Ver 22.1 の皮膚裂傷（PT：Skin laceration）と読み替えた。
b：解析時には、MedDRA Ver20.0 により PT：Vomiting in pregnancy とコード化し、本申請資料における日本語読み替え時には MedDRA/J Ver 22.1 のつわり（PT：Morning sickness）と読み替えた。
［000273 試験：添付資料 5.3.5.1-1 EOT Table 8.1.2］から引用

### 7.3.2　全副作用

表 2.7.6.7-56 に示した。

### 7.3.3　重篤な有害事象の叙述

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象、注目すべき有害事象

MedDRA PT：卵巣過剰刺激症候群

試験コード：000273

投与群：フォリスチム 150 IU/日

治験薬との因果関係：否定できない

3[redacted] 歳女性（スクリーニング時の血清 AMH 値 25 pmol/L、無作為化時の体重 5[redacted] kg）で、000273 試験中に卵巣過剰刺激症候群が認められた。

フォリスチム群に無作為化され、刺激 1 日目は 20[redacted] 年 5 月 25 日であり、刺激最終日の 同* 年 6 月 3 日まで 10 日間投与した。

刺激終了時の来院で、エストラジオール濃度 18248.11 pmol/L、12 mm 以上の卵胞 14 個、17 mm 以上の卵胞 6 個認められた。同*　年 6 月 4 日、卵胞最終成熟の誘起を目的に hCG 5000 IU を投与し、同* 年 6 月 6 日に 12 個の採卵を実施した。同* 年 6 月 7 日から黄体期管理のためルティナスを投与開始した。同* 年 6 月 11 日単一胚盤胞移植を実施した。

同* 年 6 月 4 日、腹部膨満及び腹部不快感が認められた。経腟超音波検査により、卵巣腫大及び腹水は認められなかった。実施医療機関で測定したエストラジオール濃度は 4562 pg/mL（中央検査機関では 18248.11 pmol/L）であった。治験担当医師は、有害事象として卵巣過剰刺激症候群（グレード 1）と診断し、カバサールを処方した。

同*　年 6 月 8 日、当該被験者は来院し、腹痛（同* 年 6 月 7 日から発現しボルタレンサポを投与）を訴えた。同* 年 6 月 20 日まで安定していたが、来院し、呼吸困難を訴えた。

経腟超音波検査により右卵巣腫大（61.7 cm）、左卵巣腫大（74.6 cm）、中腹部に腹水（69.7104 $cm^2$）が認められた。治験担当医師は卵巣過剰刺激症候群（グレード 4）と診断し、当該事象に対しカバサール及びバイアスピリンを処方した。同日、妊娠検査は陽性であった。

同* 年 6 月 21 日、被験者は再来院し、尿量減少と呼吸困難を訴えた。経腟超音波検査により右卵巣腫大（6.11 cm）、左卵巣腫大（7.35 cm）、中腹部に腹水（98.7168 $cm^2$）が認められた。胸部 X 線では、胸水（左）が認められた。低アルブミン血症の治療のためアルブミンを、血行改善のため、ヘスパンダー及びソルアセト F を投与した。同日、当該被験者は入院し、卵巣過剰刺激症候群を重篤な有害事象と判断した。

同*年 6 月 25 日、腹腔穿刺を実施し、825 mL 排出した。同* 年 6 月 26 日、胸部 X 線により胸水（左）が認められ、尿量改善のためフロセミドを投与した。

同*年 7 月 2 日、胸部 X 線では胸水の悪化は認められず、血液濃縮及び尿量は回復した。血液検査により、アラニンアミノトランスフェラーゼ高値及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値が認められ、尿検査ではビリルビンが検出された（値は報告されていない）。



*新薬承認情報提供時に置き換え

同* 年 7 月 4 日、超音波検査で卵巣腫大（6 cm）、腹水、胎嚢（23 mm）、及び胚（3.9 mm）の心拍が確認された。 同* 年 7 月 7 日、被験者は退院した。

同* 年 7 月 13 日にβhCG 陽性、同* 年 7 月 20 日に臨床妊娠が確認され、 試験を終了し、同日に試験終了時来院を実施した。

同* 年 11 月 8 日、卵巣過剰刺激症候群は消失した。卵巣過剰刺激症候群はグレード 1 からグレード 4 へ悪化し、治験担当医師は、当該事象の重症度を重度と判断した。治験薬との因果関係について、治験担当医師及びフェリング社ともに「否定できない」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象、注目すべき有害事象

MedDRA PT：卵巣過剰刺激症候群

試験コード：000273

投与群：フォリスチム 150 IU/日

治験薬との因果関係：否定できない

3[redacted] 歳女性（スクリーニング時の血清 AMH 値 37 pmol/L、無作為化時の体重 4[redacted] kg）で、000273 試験中に卵巣過剰刺激症候群が認められた。

フォリスチム群に無作為化され、刺激 1 日目は 20[redacted] 年 11 月 2 日であり、刺激最終日の 同*年 11 月 8 日まで 7 日間投与した。

刺激終了時の来院で、エストラジオール濃度 14037.55 pmol/L、12 mm 以上の卵胞 16 個、17 mm 以上の卵胞 5 個認められた。同* 年 11 月 10 日、卵胞最終成熟の誘起を目的に hCG 5000 IU を投与し、同* 年 11 月 12 日に 15 個の採卵を実施した。同* 年 11 月 13 日から黄体期管理のためルティナスを投与開始した。同* 年 11 月 17 日単一胚盤胞移植を実施した。

同* 年 11 月 23 日、被験者は腹痛と息詰まりを訴えた。同* 年 11 月 24 日、採血及び超音波検査を実施し、卵巣過剰刺激症候群（グレード 3）と診断した。同* 年 11 月 25 日、被験者は卵巣過剰刺激症候群症状の悪化により入院し、当該事象を重篤な有害事象と判断した。卵巣過剰刺激症候群の評価を複数回実施し、最初の評価はグレード 3、最も重い重症度はグレード 4 であった。

同* 年 11 月 3 日にβhCG 陽性、同*年 12 月 26 日に超音波検査により胎児心拍のない臨床妊娠を確認した。自然流産と診断し、同* 年 12 月 27 日に外科的手術を実施し、同* 年 12 月 28 日、被験者は退院した。

被験者は試験を終了し、同* 年12 月26 日に試験終了時来院を実施した。翌* 年1 月9 日、卵巣過剰刺激症候群は消失した。治験担当医師は、当該事象の重症度を中等度と判断した。治験薬との因果関係について、治験担当医師及びフェリング社ともに「否定できない」と判断した。

**被験者識別番号:[redacted] （妊娠追跡調査：新生児の重篤な有害事象）**

分類：NICU への入院、先天異常

MedDRAPT：新生児一過性頻呼吸、21トリソミー〔ICD-10コード及び用語：Q90.9ダウン（Down）症候群 詳細不明〕



*新薬承認情報提供時に置き換え

試験コード：000273

投与群：本剤 6 μg/日

治験薬との因果関係：否定できる

被験者は 3[redacted] 歳女性（スクリーニング時の血清 AMH 値 31 pmol/L、無作為化時の体重 4[redacted] kg）であり、000273 試験において経腟分娩にて出産した新生児（体重 30[redacted] g、在胎期間 37 週 4 日）に、出生後に新生児一過性頻呼吸が認められ NICU に入院した。また、出生時にダウン症候群が疑われ、出生後 4 週時に 21 トリソミーと診断された。

出生後の当該新生児の皮膚の色は、酸素供給量が不十分でありピンク色に達しなかったと報告され、新生児の哺乳は不均一であったが、徐々に体重が増加した。当該新生児は保育器でモニタリングされ、持続的気道陽圧、酸素補給、補液療法による呼吸補助を受けた。入院 2 日後に呼吸補助を終了し、補液療法は入院 3 日後に終了した。多呼吸が持続していたが（$SpO_2$ 90%）、肌の色はピンク色に達した。 新生児の動脈管は開存していたが、入院 7 日後に自然に閉鎖した。入院期間中の X 線検査及び超音波検査は正常であった。出生後 2 週時には哺乳状態及び体重は安定した。入院期間 23 日で退院し、新生児一過性頻呼吸は回復した。

また、出生後の染色体検査にて、ダウン症候群が疑われ、出生後 4 週の追跡調査にて 21 トリソミーと診断され、本事象は重大な先天異常に分類された。本事象に関連した合併症は認められなかった。本事象は未回復である。

新生児一過性頻呼吸及び 21 トリソミーのいずれも、治験薬との因果関係について、治験担当医師及びフェリング社ともに「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号:[redacted]（妊娠追跡調査：新生児の重篤な有害事象）**

分類：NICU への入院

MedDRA PT：低出生体重児

試験コード：000273

投与群：フォリスチム 150 IU/日

治験薬との因果関係：否定できる

被験者は 3[redacted] 歳女性（スクリーニング時の血清 AMH 値 34 pmol/L、無作為化時の体重 5[redacted] kg）であり、000273 試験において切迫早産の兆候があり帝王切開にて出産した新生児（体重 16[redacted] g、在胎期間 32 週 0 日）が低出生体重児のため NICU に入院した。

当該新生児は保育器でモニタリングされ、呼吸管理された。被験者（母体）の臨床経過は良好であり、被験者は出産 5 日後に退院した。当該新生児の体重は入院 28 日後に 21[redacted] g に増加し、栄養状態は良好であり、聴覚異常も認められなかった。

入院 35 日後に体重は 24[redacted] g に増加し、入院期間 36 日で退院し、本事象は回復と判断した。出生後 4 週時の追跡調査において、他の重要な疾患、先天異常は認められなかった。治験薬との因果関係について、治験担当医師及びフェリング社ともに「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号:[redacted]（妊娠追跡調査：新生児の重篤な有害事象）**

分類：NICU への入院

MedDRA PT：新生児一過性頻呼吸

試験コード：000273

投与群：フォリスチム 150 IU/日

治験薬との因果関係：否定できる

被験者は 3[redacted] 歳女性（スクリーニング時の血清 AMH 値 8 pmol/L、無作為化時の体重 4[redacted] kg）であり、000273 試験において胎児機能不全により緊急帝王切開にて出産した新生児（体重 29[redacted] g、在胎期間 39 週 3 日）に、出生後に新生児一過性頻呼吸が認められ NICU に入院した。

酸素補給により当該事象は経時的に改善し、入院 1 日後に哺乳を開始し、入院 2 日後に酸素補給を終了した。

入院 3 日後に、脳室周囲高エコー域（3 度）のため MRI を実施し、脳梗塞と診断されたが、凝固検査において他の所見が認められなかったため、脳梗塞の原因を特定できず、成長を伴っていることから、脳梗塞は重篤な有害事象と判断されなかった。

当該新生児は、入院期間 5 日で退院し、新生児一過性頻呼吸は回復と判断した。出生後 4 週時の追跡調査において、新たな入院、他の重要な疾患、先天異常は認められなかった。治験薬との因果関係について、治験担当医師及びフェリング社ともに「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号:[redacted]（妊娠追跡調査：新生児の重篤な有害事象）**

分類：NICU への入院

MedDRA PT：帽状腱膜下血腫

試験コード：000273

投与群：本剤 12 µg/日

治験薬との因果関係：否定できる

被験者は 3[redacted] 歳女性（スクリーニング時の血清 AMH 値 13 pmol/L、無作為化時の体重 6[redacted] kg）であり、000273 試験において経腟分娩にて出産した新生児（体重 38[redacted] g、在胎期間 40 週 4 日）に、出生時に吸引分娩によると考えられる帽状腱膜下血腫が認められ NICU に入院した。当該事象に対する処置は実施されなかった。また、入院日に黄疸と診断され光線療法が実施されたが、黄疸は新生児に通常見られる生理的現象と判断し、重篤な有害事象と判断されなかった。入院 5 日後に黄疸は消失した。

当該新生児は、入院期間 8 日で NICU を退院し、その翌日に帽状腱膜下血腫は回復した。出生後 4 週時の追跡調査において、新たな入院、他の重要な疾患、先天異常は認められなかった。治験薬との因果関係について、治験担当医師及びフェリング社ともに「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号:[redacted]（妊娠追跡調査：新生児の重篤な有害事象）**

分類：NICU への入院

MedDRA PT：新生児一過性頻呼吸

試験コード：000273

投与群：フォリスチム 150 IU/日

治験薬との因果関係：否定できる

被験者は 3[redacted] 歳女性（スクリーニング時の血清 AMH 値 38 pmol/L、無作為化時の体重 6[redacted] kg）であり、000273 試験において出産した新生児（体重 30[redacted] g、在胎期間 40 週 3 日）に、出生後に新生児一過性頻呼吸が認められ NICU に入院した。その他の情報については、被験者から提供されていない。

当該新生児は、入院期間 10 日で退院し、新生児一過性頻呼吸は回復と判断した。出生後 4 週時の追跡調査において、新たな入院、他の重要な疾患、先天異常は認められなかった。治験薬との因果関係について、治験担当医師及びフェリング社ともに「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号:[redacted]（妊娠追跡調査：新生児の重篤な有害事象）**

分類：NICU への入院

MedDRA PT：早産児

試験コード：000273

投与群：フォリスチム 150 IU/日

治験薬との因果関係：否定できる

被験者は 3[redacted] 歳女性（スクリーニング時の血清 AMH 値 10 pmol/L、無作為化時の体重 4[redacted] kg）であり、000273 試験において、前期破水が認められた。破水 9 日後に認められた胎児機能不全により緊急帝王切開により出産した新生児（体重 19[redacted] g、在胎期間 33 週 6 日）が、未熟児のため NICU に入院し、その後 GCU に入院した（日付は不明）。

当該新生児は、入院期間 61 日で GCU を退院し、当該事象は回復と判断した。出生後 4 週時の追跡調査において、他の重要な疾患、先天異常は認められなかった。治験薬との因果関係について、治験担当医師及びフェリング社ともに「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号:[redacted]（妊娠追跡調査：胎児の重篤な有害事象）**

分類：先天異常

MedDRA PT：全前脳胞症〔ICD-10 コード及び用語：Q04.2 全前脳（胞）症〕

試験コード：000273

投与群：フォリスチム 150 IU/日

治験薬との因果関係：否定できる

被験者は 3[redacted] 歳女性（スクリーニング時の血清 AMH 値 22 pmol/L、無作為化時の体重 5[redacted] kg）であり、000273 試験において、胎児に全前脳胞症が認められ、重大な先天異常と分類された。当該被験者は妊娠 15 週に本事象のため選択的妊娠中絶を実施した。剖検は実施されなかった。先天異常に関するその他の情報は得られていない。

治験薬との因果関係について、治験担当医師及びフェリング社ともに「否定できる」と判断した。

# 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 目次

**8　海外第III相試験［ESTHER-1試験：評価資料5.3.5.1-2］ ....4**
8.1　試験方法 ....4
8.1.1　試験の目的 ....4
8.1.2　試験デザイン ....4
8.1.3　対象 ....6
8.1.4　治験薬、用法・用量、投与期間 ....8
8.1.5　評価項目 ....10
8.1.6　評価スケジュール ....12
8.1.7　被験者数 ....13
8.1.8　統計手法 ....14
8.1.9　試験実施期間及び実施医療機関 ....15
8.1.10　公表文献 ....15
8.2　結果の要約 ....16
8.2.1　被験者の内訳 ....16
8.2.2　解析したデータセット ....17
8.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性 ....18
8.2.4　有効性の結果 ....22
8.2.5　安全性の結果 ....39
8.2.6　結論 ....66
8.3　付録 ....68
8.3.1　全有害事象 ....68
8.3.2　全副作用 ....76
8.3.3　重篤な有害事象の叙述 ....77

## 表の目次

表 2.7.6.8-1　本剤の個別化用量 ....9
表 2.7.6.8-2　試験スケジュール ....12
表 2.7.6.8-3　試験手順（卵、胚及び胚盤胞） ....13
表 2.7.6.8-4　被験者の内訳 ....16
表 2.7.6.8-5　人口統計学的データ（mITT 解析対象集団） ....19
表 2.7.6.8-6　不妊歴（mITT 解析対象集団） ....20
表 2.7.6.8-7　卵巣、胞状卵胞、子宮内膜の状態（mITT 解析対象集団） ....20
表 2.7.6.8-8　ベースラインの血清 AMH 値（mITT 解析対象集団） ....20
表 2.7.6. 8-9　ベースラインの内分泌パラメータ（mITT 解析対象集団） ....21

表 2.7.6.8-10 継続妊娠率（mITT 及び PP 解析対象集団：全被験者）.....22
表 2.7.6.8-11 継続妊娠率（mITT 及び PP 解析対象集団：全被験者）（感度分析）.....23
表 2.7.6.8-12 継続妊娠率（mITT 及び PP 解析対象集団：採卵した被験者）.....23
表 2.7.6.8-13 継続妊娠率（mITT 及び PP 解析対象集団：胚盤胞を移植した被験者）.....24
表 2.7.6.8-14 継続妊娠率（mITT 及び PP 解析対象集団：AMH 層別）.....24
表 2.7.6.8-15 継続着床率（mITT 及び PP 解析対象集団：移植された全胚盤胞）.....25
表 2.7.6.8-16 継続着床率（mITT 及び PP 解析対象集団：全被験者）（感度分析）.....25
表 2.7.6.8-17 採卵数（mITT 解析対象集団：全被験者）.....26
表 2.7.6.8-18 採卵数（mITT 解析対象集団：卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者）.....27
表 2.7.6.8-19 採卵数の分布（mITT 解析対象集団：全被験者）.....27
表 2.7.6.8-20 極端な卵巣反応を示した被験者の割合（mITT 解析対象集団：全被験者）.....28
表 2.7.6.8-21 AMH 層別極端な卵巣反応を示した被験者の割合（mITT 解析対象集団：卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者）.....28
表 2.7.6.8-22 卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者の割合（mITT 解析対象集団）.....29
表 2.7.6.8-23 βhCG 陽性率（mITT 及び PP 解析対象集団）.....29
表 2.7.6.8-24 臨床妊娠率（mITT 及び PP 解析対象集団）.....30
表 2.7.6.8-25 胎児心拍陽性妊娠率（mITT 及び PP 解析対象集団）.....30
表 2.7.6.8-26 着床率（mITT 及び PP 解析対象集団：移植された全胚盤胞）.....31
表 2.7.6.8-27 刺激終了時のサイズ別卵胞数（mITT 解析対象集団）.....32
表 2.7.6.8-28 刺激 6 日目及び刺激終了時の内分泌プロファイル（mITT 解析対象集団）.....32
表 2.7.6.8-29 受精卵数及び受精率（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）.....33
表 2.7.6.8-30 3 日目胚の数と質（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）.....34
表 2.7.6.8-31 5 日目胚盤胞の数と質（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）.....34
表 2.7.6.8-32 第 2 減数分裂中期の卵胞（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）.....35
表 2.7.6.8-33 ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間（年齢調整）（mITT 解析対象集団）.....35
表 2.7.6.8-34 ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間（スクリーニング時の血清 AMH 値調整）（mITT 解析対象集団）.....36
表 2.7.6.8-35 AMH 層別ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間（mITT 解析対象集団）.....36
表 2.7.6.8-36 刺激期間中の年齢別用量調整（mITT 解析対象集団）.....37
表 2.7.6.8-37 刺激期間中の AMT 層別用量調整（mITT 解析対象集団）.....37
表 2.7.6.8-38 出生率（mITT 及び PP 解析対象集団）.....38
表 2.7.6.8-39 出生後 4 週の生存新生児率（mITT 及び PP 解析対象集団）.....38
表 2.7.6.8-40 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量（安全性解析対象集団）.....39
表 2.7.6.8-41 有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....41
表 2.7.6.8-42 有害事象（発現割合 1%以上）（安全性解析対象集団）.....42
表 2.7.6.8-43 有害事象の重症度の分布（安全性解析対象集団）.....44
表 2.7.6.8-44 2 例以上に発現した重度の有害事象（安全性解析対象集団）.....44
表 2.7.6.8-45 副作用（発現割合 1%以上）（安全性解析対象集団）.....45

表 2.7.6.8-46 重度の副作用（安全性解析対象集団）.....46
表 2.7.6.8-47 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）.....47
表 2.7.6.8-48 重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団）.....48
表 2.7.6.8-49 中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）.....49
表 2.7.6.8-50 早期発症型卵巣過剰刺激症候群（安全性解析対象集団）.....50
表 2.7.6.8-51 早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合の比較（mITT 解析対象集団）.....51
表 2.7.6.8-52 晩期発症型卵巣過剰刺激症候群（安全性解析対象集団）.....54
表 2.7.6.8-53 晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合の比較.....54
表 2.7.6.8-54 全卵巣過剰刺激症候群（安全性解析対象集団）.....55
表 2.7.6.8-55 全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（安全性解析対象集団）.....56
表 2.7.6.8-56 早期妊娠損失率（安全性解析対象集団）.....56
表 2.7.6.8-57 早期妊娠損失の分布（安全性解析対象集団）.....56
表 2.7.6.8-58 後期妊娠損失率（安全性解析対象集団：継続妊娠に至った被験者）.....57
表 2.7.6.8-59 後期妊娠損失の種類（胎児／新生児）.....57
表 2.7.6.8-60 注射部位反応（安全性解析対象集団）.....59
表 2.7.6.8-61 注射部位反応の発現件数（安全性解析対象集団）.....60
表 2.7.6.8-62 抗 FSH 抗体（安全性解析対象集団）.....61
表 2.7.6.8-63 投与後の抗 FSH 抗体の発現状況（安全性解析対象集団）.....61
表 2.7.6.8-64 抗 FSH 抗体力価（投与により発現した抗 FSH 抗体）（安全性解析対象集団）.....61
表 2.7.6.8-65 新生児の健康状態.....62
表 2.7.6.8-66 新生児の重篤な有害事象.....63
表 2.7.6.8-67 重大な先天異常（胎児／新生児）.....65
表 2.7.6.8-68 軽微な先天異常（胎児／新生児）.....65

## 図の目次

図 2.7.6.8-1 試験デザイン.....6
図 2.7.6.8-2 被験者の内訳（試験手順別）.....17
図 2.7.6.8-3 血清 AMH 値別早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対し予防的介入のリスク推定（安全性解析対象集団）.....51
図 2.7.6.8-4 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（安全性解析対象集団）.....52
図 2.7.6.8-5 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（安全性解析対象集団）.....53

## 8　海外第Ⅲ相試験［ESTHER-1 試験：評価資料 5.3.5.1-2］

標題：生殖補助医療を受ける非日本人女性を対象とした調節卵巣刺激における FE 999049 の有効性及び安全性をホリトロピン　アルファ（ゴナールエフ）を対照に評価する無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間比較、多施設共同、国際共同試験

### 8.1　試験方法

#### 8.1.1　試験の目的

主目的

- 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に調節卵巣刺激の新鮮胚移植周期の継続妊娠率及び継続着床率について FE 999049（以下、本剤）のゴナールエフに対する非劣性を検証する

副次目的

- 本剤の個別化用量の有効性及び安全性に関して、ゴナールエフを対照として臨床的ベネフィットを比較する
- 卵巣反応（卵胞発育）、内分泌プロファイル及び胚の発育に関して本剤とゴナールエフを比較する
- 治療効果に関して本剤とゴナールエフと比較する
- 有害事象、臨床検査及び局所忍容性の安全性プロファイルに関して本剤とゴナールエフを比較する
- 調節卵巣刺激法 1 周期目（以下、COS 周期 1）終了後の本剤の免疫原性を評価する
- 費用対効果に関して本剤とゴナールエフを比較する

#### 8.1.2　試験デザイン

本試験は、IVF/ICSI のための 1 回目の調節卵巣刺激を受ける 18～40 歳の非日本人女性を対象に、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニスト法による調節卵巣刺激において、本剤の個別化用量を投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間比較、国際共同、多施設共同試験である。本試験では、評価者（治験担当医師、胚培養士及び中央検査機関担当者）盲検下で、継続妊娠率及び継続着床率に関し、既承認の遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（rFSH）製剤であるゴナールエフに対する本剤の非劣性を検証した。試験デザインを図 2.7.6.8-1 に示す。

刺激開始前 60 日以内に被験者のスクリーニングを実施し、本試験に適格な被験者を、月経周期の 2～3 日目に、本剤群又はゴナールエフ群のいずれかに 1：1 で均等に無作為割付し、卵巣刺激を開始した。実施医療機関及び年齢（35 歳未満、35～37 歳、38～40 歳）を層別因子として、無作為化した。

本剤群の被験者には、スクリーニング時の血清 AMH 値及び無作為割付け時の体重に基づく個別化用量を決定し、本剤の 1 日用量は、刺激期間を通して固定して投与した。血清 AMH 値が 15 pmol/L 未満の被験者では、体重を問わず本剤 の 1 日用量を 12 µg とした。血清 AMH 値が 15 pmol/L 以上の被験者では、0.19～0.10 µg/kg の範囲の連続変数に基づき、血清 AMH 値及び体重により本剤の 1 日用量を決定した。1 日最高用量は 12 µg とした。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 とした。本剤及びゴナールエフの投与期間は最長 20 日間とした。

早期の黄体ホルモン（LH）サージを回避するため、刺激 6 日目から GnRH アンタゴニスト（セトロレリックス酢酸塩、商品名：CETROTIDE）0.25 mg/日を投与開始し、刺激期間を通して（又は周期中止まで）継続投与した。直径が 17 mm 以上の卵胞が 3 個以上みられた時点でヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）を投与し、卵胞最終成熟の誘起を行った。卵巣反応不良（刺激 20 日目までに直径が 17 mm 以上の卵胞が 3 個以上見られない）又は卵巣反応過剰（直径 12 mm 以上の卵胞が 35 個超える）の場合には、周期を中止した（注：直径 12 mm 以上の卵胞が 25～35 個認められる場合には、GnRH アゴニスト（トリプトレリン酢酸塩、商品名：GONAPEPTYL）を投与してもよいこととした）。

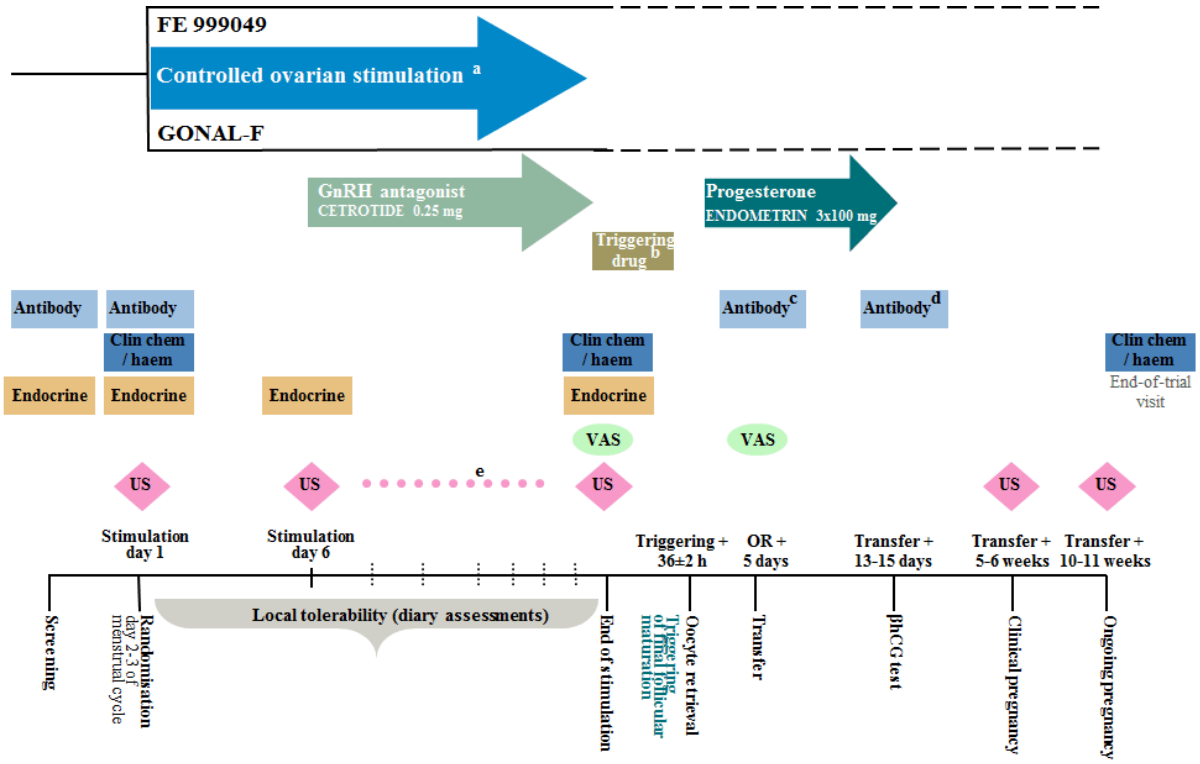
採卵は、卵胞最終成熟の誘起後 36±2 時間に実施した。hCG により卵胞最終成熟を誘起した被験者に対し、採卵後 5 日目に最も質の良い胚盤胞を移植した。

採卵翌日からβhCG 検査来院日まで黄体期管理のためプロゲステロン腟錠 100 mg を 1 日 3 回投与した。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。

試験期間中、有害事象、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査）、バイタルサイン、身体的所見、婦人科検査、局所忍容性、多胎妊娠に基づく安全性を評価した。また、投与過誤及びペン型注入器の不具合及び抗卵胞刺激ホルモン（FSH）抗体を調査した。

妊娠追跡調査として、妊娠の経過と転帰及び新生児の健康状態について調査した。

なお、本試験で胚盤胞を凍結した被験者及び本試験で継続妊娠が得られなかった被験者を対象に反復 COS 周期を実施した海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 試験において胚盤胞を凍結保存した被験者は、無作為化から 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。凍結胚移植周期については［2.7.6.9 個々の試験のまとめ］に詳述した。




a：本剤の用量は、スクリーニング時の血清 AMH 値及び無作為割付け時の体重に基づき設定した。ゴナールエフの開始用量は 150 IU とした。
b：被験者の卵巣反応に基づき hCG（OVITRELL 250 µg）又は GnRH アゴニスト（GONAPEPTYL 0.2 mg）を投与した。
c：本剤又はゴナールエフ最終投与後 7～10 日（移植の来院日と一致）
d：本剤又はゴナールエフ最終投与後 21～28 日（βhCG 検査来院日と一致）
e：刺激 1 及び 6 日目、その後は少なくとも隔日に実施した。15 mm 以上の大きさの卵胞が確認された時点で、毎日来院することとした。
OR: 採卵、US: 超音波、VAS：視覚的アナログ尺度
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Figure 5-1］から引用

**図 2.7.6.8-1　試験デザイン**

### 8.1.3　対象

IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける非日本人女性

選択基準

1) スクリーニング開始前に、同意書に署名している女性
2) 身体的、精神的に健康な女性
3) 18～40 歳の閉経前の女性（同意書に署名する時点で 18 歳の誕生日を迎えており、無作為化の時点で 41 歳の誕生日を迎えていない）
4) 卵管性不妊症、原因不明の不妊症、ステージⅠ又はⅡの子宮内膜症に関連する不妊症と診断された女性、若しくはパートナーが男性不妊症と診断されている女性で、男性パートナー又は精子提供者から新鮮又は凍結射出精子を使用した IVF/ICSI の適応となる女性

5) 37 歳以下の女性では無作為化前に 1 年以上、38 歳以上の女性では 6 ヵ月以上の不妊歴がある女性（卵管性不妊症又は重度の男性不妊症には適用しない）

6) 本試験での周期が、被験者にとって初めての IVF/ICSI のための調節卵巣刺激となる女性

7) 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

8) 無作為割付け前 1 年以内に、子宮卵管造影検査、子宮鏡検査、経腟超音波下通水検査又は経腟超音波検査で、子宮腔が正常（例えば、直径 3 cm を超える粘膜下又は筋層内子宮筋腫などの治療を要する子宮筋腫がないこと、ポリープがないこと、妊娠の可能性が低減される先天性の構造的異常がないこと）であると確認できた女性。

9) 無作為割付け前 1 年以内に、経腟超音波検査で、両卵巣の存在を画像で十分に確認することができ、重大な異常（例えば 3 cm を超える子宮内膜症性嚢胞又はゴナドトロピンの使用が禁忌となるような卵巣腫大）がなく、正常な子宮付属器である（たとえば、卵管水腫がない等）ことを確認でき、両卵巣の双方から採卵できる女性

10) 卵胞期初期（周期 2～4 日目）の血清 FSH 値が 1～15 IU/L（無作為割付け前 3 ヵ月以内に得られた結果）である女性

11) 無作為割付け前 2 年以内に、血清 B 型肝炎表面抗原（HBsAg）検査、C 型肝炎ウイルス（HCV）検査、及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査が陰性であると確認できた女性

12) スクリーニング時の体格指数（BMI）が 17.5～32.0 kg/m$^2$ の女性

13) 37 歳以下では胚盤胞 1 個、38 歳以上では良質の胚盤胞を 1 個、又は良質でない場合胚盤胞を 2 個を移植することを受諾する意思がある女性

14) 無作為割付け後 1 年以内に本試験での 1 回目の COS 周期で採取した胚盤胞を用いた凍結胚移植周期で最大 2 個の胚盤胞の移植を受諾する意思がある女性

除外基準

1) ステージⅢ又はⅣの子宮内膜症がある女性

2) 刺激 1 日目の無作為割付け前の経腟超音波検査で 10 mm を超える卵胞が 1 個以上確認された女性

3) 習慣流産（異所性妊娠を除く超音波検査による妊娠確定後の妊娠 24 週未満での流産が連続して 3 回以上）と診断される女性

4) 異常核型のある女性、又はパートナー／精子提供者（本試験の受精に用いる精子の情報源に基づく）に異常核型がある場合。精子の産生が重度に障害されている場合（精子濃度が 1,000,000/mL 未満）は、Y 染色体の微小欠失がないことを含め、正常な核型が確認されていなければならない

5) 臨床的に重要な全身疾患がある女性（例：インスリン依存性糖尿病）

6) 遺伝的又は後天的な血栓形成傾向がある女性

7) 進行性の動脈又は静脈血栓塞栓症及び重度の血栓性静脈炎の女性。又はこれらの既往歴がある女性

8) ポルフィリン症がある女性

9) 本治験への参加の支障となる内分泌又は代謝異常（下垂体、副腎、すい臓、肝臓、腎臓の異常によるもの）がある女性。ただし、病状が管理された甲状腺機能障害を除く

10) 抗 FSH 抗体の存在が確認されている女性（患者の医療記録で入手可能な情報に基づく、すなわち本試験で解析対象となる抗 FSH 抗体ではない）
11) 卵巣、乳房、子宮、副腎、下垂体又は視床下部にゴナドトロピンの使用が禁忌となる腫瘍がある女性
12) 中等度又は重度の腎機能若しくは肝機能障害がある女性
13) 授乳中の女性
14) 原因不明の不正性器出血がある女性
15) 無作為割付け前 3 年以内に子宮頸部細胞診で臨床的に重要な異常が確認された女性（ただし、その異常が解消された場合は除く）
16) スクリーニング時の婦人科検査において、ゴナドトロピンによる刺激が不可能である所見、妊娠する可能性が低い女性（例：先天性の子宮異常又は子宮内避妊器具が装着されている）
17) 妊娠中（スクリーニング時及び無作為割付け前の尿検査で妊娠反応陰性でなければならない）又は妊娠禁忌の女性
18) 現在、進行性の骨盤内炎症性疾患がある女性
19) 無作為割付け直前の月経周期中に、デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）又は経口避妊薬による周期プログラミングを含む妊娠調節薬、プロゲストゲン若しくはエストロゲン製剤を使用した女性
20) 無作為割付け直前の月経周期中に、ホルモン製剤（甲状腺治療薬を除く）を使用した女性
21) 悪性疾患に対して化学療法（絨毛性疾患に対する治療を除く）又は放射線療法の既往歴がある女性
22) 現在、アルコール又は薬物を乱用している、過去（無作為割付け前 1 年間）に乱用していた、若しくは現在（過去 1 ヵ月間）1 週間あたりの飲酒量が 14 単位を超える女性
23) 現在 1 日あたり 10 本を超える喫煙習慣がある又は無作為割付け前 3 ヵ月間にあった女性
24) 本試験で使用する薬剤の有効成分又は添加剤に対して過敏症がある女性
25) 過去に本試験に参加したことがある女性
26) 無作為割付け前 3 ヵ月以内に治験薬の投与を受けた女性

### 8.1.4　治験薬、用法・用量、投与期間

1. 治験薬

FE 999049（rFSH）：注射剤（皮下投与）50 µg/1.5 mL、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）

- 1 日用量：血清 AMH 値 <15 pmol/L の被験者では 12 µg/日、血清 AMH 値 ≥15 pmol/L の被験者では 0.19 ～ 0.10 µg/kg の範囲内、最高用量 12 µg/日で血清 AMH 値及び体重に応じて決定した。
- 投与期間：最長 20 日間

**表 2.7.6.8-1　本剤の個別化用量**

| 投与群 | 血清 AMH 値 (pmol/L) | 刺激期間中の固定用量 | 1 日最高用量 |
|---|---|---|---|
| FE 999049 | <15 | 12 µg | 12 µg |
| | 15-16 | 0.19 µg/kg | 12 µg |
| | 17 | 0.18 µg/kg | 12 µg |
| | 18 | 0.17 µg/kg | 12 µg |
| | 19-20 | 0.16 µg/kg | 12 µg |
| | 21-22 | 0.15 µg/kg | 12 µg |
| | 23-24 | 0.14 µg/kg | 12 µg |
| | 25-27 | 0.13 µg/kg | 12 µg |
| | 28-32 | 0.12 µg/kg | 12 µg |
| | 33-39 | 0.11 µg/kg | 12 µg |
| | ≥40 | 0.10 µg/kg | 12 µg |

血清 AMH 値は整数に四捨五入した。
最長投与期間は 20 日間とした。

ゴナールエフ（rFSH）：注射剤（皮下投与）900 IU（66 µg）/1.5 mL、プレフィルド製剤

- 開始用量は 150 IU で最初の 5 日間は固定用量で投与し、以降は卵巣反応に応じて 75 IU で調節し、最高用量 450 IU/日とした。
- 投与期間：最長 20 日間

本剤又はゴナールエフは、1 日 1 回、腹部へ皮下注射した。局所注射部位反応を最小化するため、定期的に注射部位を変えることが望ましいとした。

各投与群のゴナドトロピンは、被験者が卵胞最終成熟の誘起の基準に達した時点又は周期が中止された時点で、投与を終了した。

2. 併用不妊治療薬

調節卵巣刺激周期では、以下の薬剤を併用不妊治療薬として使用した。

- GnRH アンタゴニスト：CETROTIDE、ガニレリクス酢酸塩皮下注射用溶液、1 日用量 0.25 mg、最長 15 日間投与

  0.25 mg を 1 日 1 回皮下注射。刺激 6 日目に開始し、刺激期間を通じ投与継続した。

- hCG：OVITRELLE、胎盤性性腺刺激ホルモンα皮下注射用溶液

  卵胞最終成熟の誘起の基準（直径 17 mm 以上の卵胞 3 個以上、直径 12 mm 以上の卵胞 25 個未満）に達した時点で hCG 250 µg を皮下に単回投与した。

- GnRH アゴニスト：GONAPEPTYL、トリプトレリン酢酸塩皮下注射用溶液

  直径 17 mm 以上の卵胞 3 個以上、直径 12 mm 以上の卵胞が 25～35 個の場合には、GnRH アゴニストを投与（0.1 mg を連続して投与、0.2 mg 単回投与）してよいこととした。

- プロゲステロン：ENDOMEMTRIN、プロゲステロン腟錠、100 mg を 1 日 3 回投与

  移植が行われなかった場合を除き、100 mg 腟錠を 1 日 3 回、採卵翌日からβhCG 検査来院日まで投与した。

3. 併用禁止薬

無作為化直前の月経周期で、被験者はデヒドロエピアンドロステロン（DHEA）または経口避妊薬によるサイクルプログラミング、プロゲストゲン若しくはエストロゲン製剤、またはホルモン製剤（甲状腺薬を除く）を含む妊娠調節薬を使用しないこととした。

本剤又はゴナールエフ以外のゴナドトロピン製剤及び本治験で提供される不妊治療のための併用薬以外の不妊治療薬の投与を禁止した。

また、本試験のために提供された医薬品を用いて、本試験外での治療の継続を禁止した。

### 8.1.5　評価項目

1. 主要評価項目

- 継続妊娠率（胚移植後 10～11 週に少なくとも一つの子宮内生存胎児が認められるもの）
- 継続着床率（胚移植後 10～11 週の子宮内生存胎児数を、移植した胚盤胞数で除した数値）

2. 副次評価項目

- 採卵数
- βhCG 陽性率（胚移植後 13～15 日の血清 βhCG 検査陽性）
- 臨床妊娠率（胚移植後 5～6 週に少なくとも一つの胎嚢が認められるもの）
- 胎児心拍陽性妊娠率（胚移植後 5～6 週に少なくとも一つの子宮内の胎嚢で胎児心拍が認められるもの）
- 着床率（胚移植後 5～6 週の胎嚢数を、移植した胚盤胞数で除した数値）
- 採卵数が 4 未満、15 以上又は 20 個以上で定義される極端な卵巣反応を示した被験者の割合
- 早期発症型卵巣過剰刺激症候群（中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群を含む）を発現、及び／又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群のため予防的介入を実施した被験者の割合
- 卵巣反応が不良又は過剰のため周期中止した被験者の割合
- 刺激 6 日目及び刺激終了時の卵胞の数並びに大きさ
- 採卵数が 4 未満、4～7、8～14、15～19、及び 20 個以上であった被験者の割合
- 第 2 減数分裂中期の卵の割合（ICSI の対象となる卵についてのみ適用）、受精率、3 日目の胚の数及び質、並びに採卵後 5 日目の胚盤胞の数及び質
- 刺激 6 日目及び刺激終了時の FSH、LH、エストラジオール、プロゲステロン、インヒビン A 及びインヒビン B の血中濃度
- ゴナドトロピンの総投与量及び刺激日数
- ゴナドトロピンの用量調整を必要であると治験担当医師が判断した被験者の割合
- 有害事象の発現割合及び重症度
- 血液生化学検査及び血液学的検査項目の変化並びに顕著な異常変動を生じた被験者の割合
- 刺激期間中の注射部位反応（発赤、疼痛、そう痒、腫脹及び内出血）の頻度及び重症度（被験者による評価）
- 刺激終了時及び胚移植時の調節卵巣刺激に伴う腹部不快感（VAS による評価）

- 刺激 1 日目から刺激終了時及び胚移植時までの体重及び腹囲の変化
- ゴナドトロピン投与により抗 FSH 抗体を発現した被験者、中和抗体を生じた被験者の割合
- 免疫関連の有害事象の頻度及び重症度
- 有害事象（免疫関連の有害事象、注入器の不具合を含む）により周期中止した被験者の割合
- 晩期発症型卵巣過剰刺激症候群（中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群を含む）を発現した被験者の割合
- 多胎妊娠、生化学的妊娠、自然流産、異所性妊娠（薬物／外科的介入の有無は問わない）及び双胎妊娠の妊娠損失の割合
- ペン型注入器の不具合

3. 妊娠追跡調査

- 出生率並びに出生時及び出生後 4 週の新生児の健康状態（重大／軽微な先天異常を含む）

### 8.1.6　　評価スケジュール

評価スケジュール及び試験手順を表 2.7.6.8-2 及び表 2.7.6.8-3 に示す。

**表 2.7.6.8-2　試験スケジュール**

| 治験手順 | スクリーニング | 卵巣刺激 | | | | 採卵 | 胚移植 | 妊娠モニタリング | | | 終了 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 刺激期間中 | | | 刺激終了 | 採卵 | 胚移植・凍結 | βhCG 検査 | 臨床妊娠 | 継続妊娠 | |
| | 刺激 1 日目より前の 60 日未満 | 1 日目 | 6 日目 | 7～20 日目 a) | 終了 | 誘起から 36±2 時間後 | 採卵後 5 日 | 胚移植後 13～15 日 | 胚移植後 5～6 週 | 胚移植後 10～11 週 | 治験終了 b) |
| 同意取得 | X | | | | | | | | | | |
| 選択基準・除外基準 | X | X c) | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | X | | | | | | | | | | |
| 既往歴 | X | | | | | | | | | | |
| 不妊歴 | X | | | | | | | | | | |
| 過去の月経周期 | X | | | | | | | | | | |
| 出産歴 | X | | | | | | | | | | |
| 喫煙及びアルコール習慣 | | | | | | | | | | | |
| 身体計測 | X | X c) | | | X | | X | | | | X |
| 身体的所見 | X | | | | | | | | | | X |
| 婦人科検査 | X | | | | | | | | | | X |
| 尿妊娠検査 | X | X c) | | | | | | | | | |
| 超音波検査 | | X c) | X | X | X | | | | | | |
| 無作為割付け | | X | | | | | | | | | |
| バイタルサイン | | X d) | | | | | | | | | X |
| 採血（血液生化学、血液学） | | X d) | | | X | | | | | | X |
| 採血（内分泌） e) | X | X d) | X f) | | X f) | | | | | | |
| 採血（抗体） g) | X h) | X d) | | | | | X i) | X j) | | | X j) |
| 採血（AMH） | X | | | | | | | | | | |
| 治験薬交付 | | X | X k) | X k) | | | | | | | |
| 不妊治療併用薬の交付 | | | X | X | X | X | X | | | | |
| 超音波検査（卵巣・子宮） | | X c) | X | X | X | | | | X | | |
| 局所忍容性（日誌） | | X | X | X | X | | | | | | |
| 腹部不快感（VAS） | | | | | X | | X | | | | |
| 採卵 | | | | | | X | | | | | |
| 胚盤胞移植 | | | | | | | X | | | | |
| βhCG 検査 | | | | | | | | X | | | |
| 薬剤使用記録 | | | X | X | X | X | X | X | X | | X |
| 併用薬 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 有害事象 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 試験終了時評価 | | | | | | | | | | | X |

a：少なくとも隔日で来院した。15 mm 以上の卵胞が確認された時点で、被験者は毎日来院した。
b：試験終了時評価は各被験者の最後の来院時に実施した。最短で治験薬最終投与後 21～28 日に実施した。
c：無作為割付け前に実施した。
d：治験薬投与前に実施した。
e：内分泌パラメータは、スクリーニング時及び投与期に測定した。
f：少なくとも治験薬投与後 8 時間に実施した。

g：投与により発現した抗体が認められた被験者については、ベースライン値に回復し安定するまで追跡した。
h：検体は、免疫学的測定のみに用いた。
i：抗体評価のための採血は、最終の治験薬投与後 7～10 日に実施した。（移植日と一致、又は別途来院）
j：抗体評価のための採血は、最終の治験薬投与後 21～28 日に実施した。（βhCG 検査日と一致、又は別途来院）
k：刺激期間中、本剤の 1 日用量は固定した。ゴナールエフの用量は刺激開始 5 日間は固定し、その後被験者の反応に応じて 75 IU 毎に調節した。
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 5-5］から引用

**表 2.7.6.8-3　試験手順（卵、胚及び胚盤胞）**

| | 0 日目 (採卵日) | | 1 日目 | 3 日目 | 5 日目 |
|---|---|---|---|---|---|
| 実施時期 | -2h (±2h) | 0h | 19h (±2h) | 68h (±2h) | 120h (±3h) |
| 採卵 | X | | | | |
| 卵の成熟段階の評価(ICSI 適用の卵のみ) | X | | | | |
| IVF 又は ICSI による受精 | | X | | | |
| 受精卵の評価 | | | X | | |
| 胚又は胚盤胞の質の評価 | | | | X | X |
| 胚盤胞移植 [a] | | | | | X |
| 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<br>質の良い [b] 胚盤胞が得られた場合：単一胚盤胞移植<br>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 | | | | | |
| 胚盤胞の凍結保存（該当する場合） | | | | | X |

a：移植可能な胚盤胞が得られなかった場合、桑実胚を移植してもよいこととした。
b：質の良い胚盤胞：グレード 3BB 以上
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 5-6］から引用

## 8.1.7　被験者数

目標被験者数：1300 例（各群 650 例）

本試験の主目的は、IVF/ICSI を受ける非日本人患者を対象とする調節卵巣刺激において、主要評価項目の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本剤の非劣性を検証することである。投与群間の非劣性マージンは-8.0%（絶対値）と設定した。

本試験計画時点で、検出力 80%で非劣性マージン-8.0%（絶対値）、本剤群及びゴナールエフ群の有効性が同程度得られることを仮定し、継続妊娠率 25～30%とした場合、mITT 解析対象集団の目標被験者数は 1150 例であった。

2014 年 12 月時点で、772 例（目標被験者数の 67%）における推定継続妊娠率は 33%（258/772 例）であり、仮定より高かったため、検出力を維持するため目標被験者数の増加を必要とした。推定された継続妊娠率（33%）により、PP 解析対象集団の目標被験者数を 1086 例とした（なお、PP 解析対象集団の被験者数については、治験実施計画書の重大な逸脱を 8%と仮定し推定した）。

また、移植された胚盤胞数 727 個における推定継続着床率は 36%（259/727 個）であった。無作為割付けされた 1166 例のうち胚盤胞移植に関するデータは 1057 例から得られ、そのうち 869 例が単一胚盤胞移植、32 例が胚盤胞 2 個を移植した。したがって、この時点で、胚盤胞を 2 個移植する被験者数

は、移植しない被験者数を下回り、継続着床率の検出力を維持するため目標被験者数の増加を必要とした。

上記の推定値に基づき、主要評価項目の継続妊娠率及び継続着床率において検出力を維持するため、mITT 解析対象集団の目標被験者数を 1300 例、移植される胚盤胞数を 1170 個とした。

なお、無作為割付けされた 1166 例において重大な治験実施計画書を逸脱した被験者は 5%未満であり、仮定した 8%より低かったため、重大な治験実施計画書の逸脱を約 4%と仮定し、PP 解析対象集団における移植される胚盤胞数を 1125 個とした。

### 8.1.8　統計手法

#### 8.1.8.1　有効性

1. 主要評価項目

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る。欧州医薬品庁（EMA）による優越性と非劣性のスイッチングガイドラインに従い、2 つの主要評価項目（継続妊娠率及び継続着床率）について治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団と modified-Intent to Treat（mITT）解析対象集団を用いた解析は同等の重要性を有し、両解析対象集団を対象に非劣性を確立することとした。

各主要評価項目について以下の非劣性仮説の検定を行った。

帰無仮説 $H_0$: $\pi_{FE\ 999049} - \pi_{GONAL\text{-}F} \leq -8.0\%$、対立仮説 $H_A$: $\pi_{FE\ 999049} - \pi_{GONAL\text{-}F} > -8.0\%$,

$\pi_{FE\ 999049}$ 及び $\pi_{GONAL\text{-}F}$ はそれぞれ本剤及びゴナールエフ投与後の新鮮胚移植周期の継続妊娠率／継続着床率を表す。

主解析については、全年齢群の結果を併合するため、Mantel-Haenszel 法を用いて層別因子（年齢）により調整し、各年齢群の各投与群における観測数に基づく重みづけを用いて、全年齢群の加重平均を算出した。

各主要評価項目について、率（継続妊娠率及び継続着床率）の投与群間の差の両側 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、解析対象である主要評価項目に関する帰無仮説を棄却した。両帰無仮説が棄却された場合、両主要評価項目について本剤のゴナールエフに対する非劣性を主張できることとした。両主要評価項目について非劣性を確立するため、多重性の調整は不要とした。

継続着床率の解析では、胚移植後 10～11 週に子宮内生存胎児が認められた移植胚盤胞の割合を比較した。

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。

2. 副次評価項目

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。

#### 8.1.8.2　安全性

有害事象、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査）、バイタルサイン、身体的所見、婦人科検査、局所忍容性、多胎妊娠に基づく安全性を評価した。また、投与過誤及びペン型注入器の不具合及び抗 FSH 抗体を調査した。全ての安全性及び忍容性評価は安全性解析対象集団を用いて行った。

### 8.1.9　試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：2013 年 10 月 8 日～2015 年 5 月 11 日

実施医療機関：ベルギー 3、ブラジル 3、カナダ 3、チェコ共和国 4、デンマーク 2、フランス 2、イタリア 2、ポーランド 2、ロシア 4、スペイン 10、英国 2、計 37 医療機関

### 8.1.10　公表文献

Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BCJM, García-Velasco JA, Klein BM, Arce J-C. 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.

Fernández-Sánchez M, Visnova H, Yuzpe A, Klein BM, Mannaerts B, Arce J-C. Individualization of the starting dose of follitropin delta reduces the overall OHSS risk and/or the need of additional preventive interventions: Cumulative data over three stimulation cycles. Reprod Biomed Online 2019; 38: 528-37.

## 8.2　結果の要約

### 8.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8-4、試験手順別の被験者の内訳を図 2.7.6.8-2 に示す。

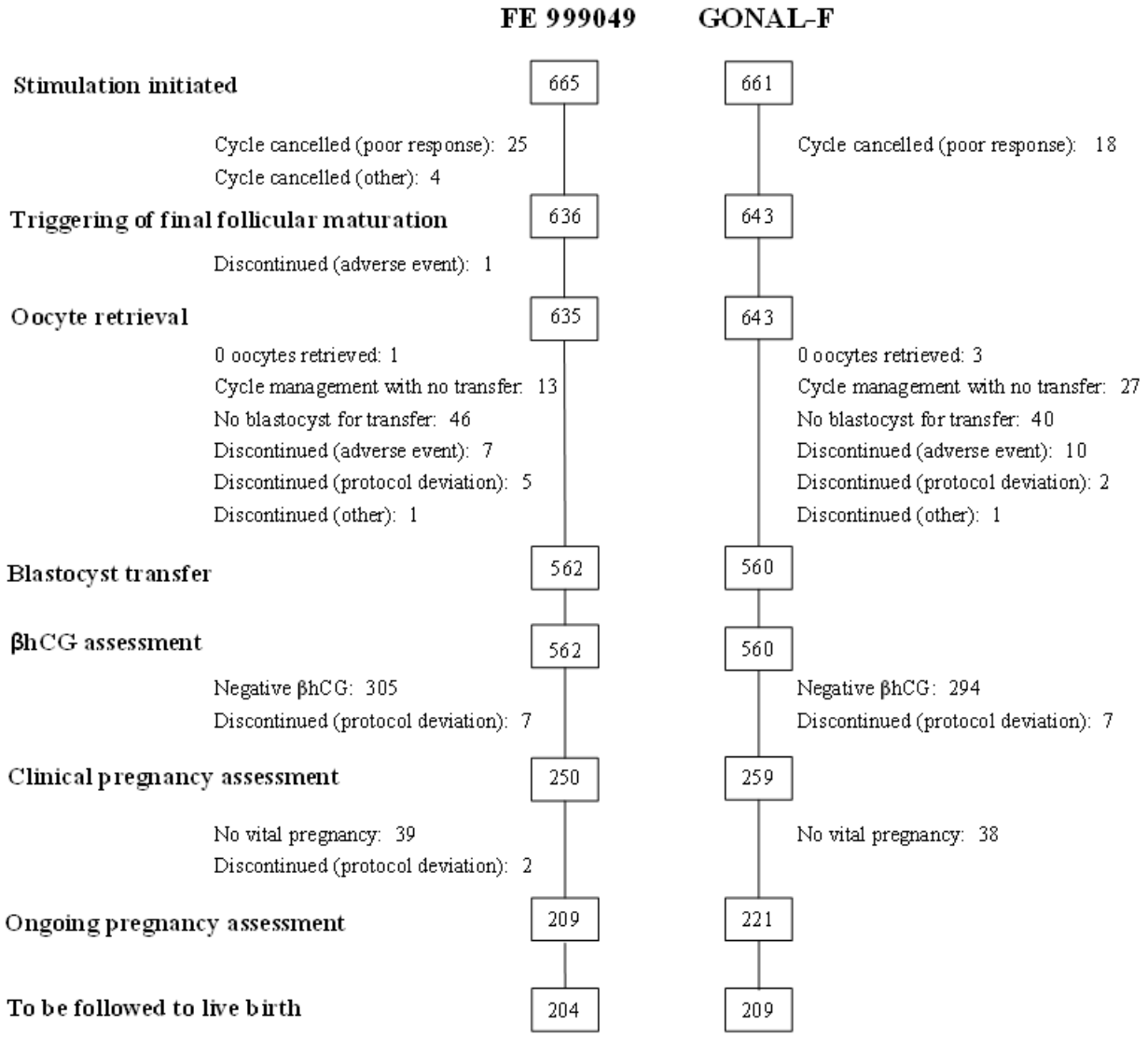
1501 例がスクリーニングを実施し、172 例がスクリーニングから脱落したため、1329 例を無作為に割付けた。割付けされ治験薬を投与された被験者を含む mITT 解析対象集団は 1326 例であり、その内訳は本剤群 665 例、ゴナールエフ群 661 例であった。PP 解析対象集団は 1255 例であり、その内訳は本剤群 623 例、ゴナールエフ群 632 例であった。試験中止と判断された被験者は 60 例であり、そのうち 3 例は、無作為割付時脱落であり、治験薬を投与されなかった。治験薬投与後に試験中止となった 57 例において、最も多かった中止理由は治験実施計画書の逸脱（36 例）であり、主に治験実施計画書の規定どおりに来院せず（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。有害事象による早期中止例は 19 例であり、そのうち 18 例は刺激終了後に発現した。その他の中止理由の内訳は個人的な理由による中止 2 例であった。

mITT 解析対象集団 1326 例におけるスクリーニング時の血清 AMH 値が 15 pmol/L 未満（以下、低 AMH 層）の被験者の割合は 45.5%（603/1326 例）、15 pmol/L 以上（以下、高 AMH 層）の被験者の割合は 54.5%（723/1326 例）であった。血清 AMH 値が 15 pmol/L 未満又は 15 pmol/L 以上であった被験者の割合はいずれも本剤群とゴナールエフ群で同程度であった。

**表 2.7.6.8-4　被験者の内訳**

| | FE 999049 | | ゴナールエフ | | 計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % |
| スクリーニング | | | | | 1501 | |
| 無作為割付け | 666 | | 663 | | 1329 | |
| | | | | | | |
| ITT 解析対象集団 | 666 | 100.0% | 663 | 100.0% | 1329 | 100.0% |
| mITT 解析対象集団 | 665 | 99.8% | 661 | 99.7% | 1326 | 99.8% |
| PP 解析対象集団 | 623 | 93.5% | 632 | 95.3% | 1255 | 94.4% |
| 安全性解析対象集団 | 665 | 99.8% | 661 | 99.7% | 1326 | 99.8% |
| 試験完了例 | 630 | 94.6% | 639 | 96.4% | 1269 | 95.5% |
| 中止例 | 36 | 5.4% | 24 | 3.6% | 60 | 4.5% |
| 中止理由 | | | | | | |
| 治験実施計画書逸脱 | 25 | 3.8% | 11 | 1.7% | 36 | 2.7% |
| 有害事象 | 9 | 1.4% | 10 | 1.5% | 19 | 1.4% |
| 無作為割付時脱落 | 1 | 0.2% | 2 | 0.3% | 3 | 0.2% |
| その他 | 1 | 0.2% | 1 | 0.2% | 2 | 0.2% |

N：被験者数
% ：被験者の割合
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 7-1、Table 7-4］から引用




注：本図で特定できない有害事象による中止は周期中止に含まれている。

［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Figure 7-1］から引用

**図 2.7.6.8-2　被験者の内訳（試験手順別）**

## 8.2.2　解析したデータセット

無作為割付けされた 1329 例を ITT 解析対象集団とした。そのうち、治験薬を投与しなかった本剤群 1 例及びゴナールエフ群 2 例を除く 1326 例を mITT 解析対象集団に採用した。また重大な治験実施計画書逸脱が認められた 74 例（本剤群 43 例、ゴナールエフ群 31 例）を ITT 解析対象集団から除く 1255 例を PP 解析対象集団とした。治験薬が投与された 1326 例を安全性解析対象集団とした。

### 8.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.8-5～表 2.7.6.8-7 に示す。

本試験の mITT 解析対象集団の非日本人女性は 1326 例で、mITT 解析対象集団における平均年齢は本剤群 33.4 歳（範囲：21～40 歳）、ゴナールエフ群 33.2 歳（範囲：22～40 歳）であった。35 歳未満が 59.3%、35～37 歳が 24.7%、38～40 歳が 16.0%であった。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。人口統計学的データについて投与群間で差は認められなかった。

平均不妊期間〔平均値±標準偏差（SD）〕は本剤群 35.3±24.41 ヵ月、ゴナールエフ群 34.9±21.67 ヵ月であり、投与群間で差は認められなかった。不妊理由は、原因不明（全体で 41.8%）及び男性因子（全体で 39.8%）が最も多かった。

刺激開始時の卵巣の平均総容積は本剤群 6.2±3.16 $cm^3$、ゴナールエフ群 6.0±3.27 $cm^3$、平均子宮内膜厚はそれぞれ 4.1±1.76 mm 及び 4.1±1.70 mm、平均胞状卵胞数はそれぞれ 14.7±6.85 個及び 14.4±6.75 個であり、両群ともに同程度だった。

既往歴及び併用薬の使用について、投与群間で特筆すべき差はなく、本剤の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすものではなかった。

併用不妊治療薬の使用状況については、8.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量に記載した。

**表 2.7.6.8-5　人口統計学的データ（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=665) | ゴナールエフ (N=661) | 計 (N=1326) |
|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | | | |
| N | 665 | 661 | 1326 |
| Mean (SD) | 33.4 (3.89) | 33.2 (3.85) | 33.3 (3.87) |
| Min;max | 21;40 | 22;40 | 21;40 |
| 年齢区分, n (%) | | | |
| <35 | 394 (59.2%) | 392 (59.3%) | 786 (59.3%) |
| 35-37 | 161 (24.2%) | 167 (25.3%) | 328 (24.7%) |
| 38-40 | 110 (16.5%) | 102 (15.4%) | 212 (16.0%) |
| 人種, n (%) | | | |
| American Indian or Alaska Native | | 1 (0.2%) | 1 (<0.1%) |
| Asian | 25 (3.8%) | 29 (4.4%) | 54 (4.1%) |
| Black or African American | 7 (1.1%) | 12 (1.8%) | 19 (1.4%) |
| Native Hawaiian or other Pacific Islander | 3 (0.5%) | | 3 (0.2%) |
| White | 630 (94.7%) | 619 (93.6%) | 1249 (94.2%) |
| 民族, n (%) | | | |
| Hispanic or Latino | 38 (5.7%) | 45 (6.8%) | 83 (6.3%) |
| Not Hispanic or Latino | 627 (94.3%) | 616 (93.2%) | 1243 (93.7%) |
| 体重 (kg) | | | |
| Mean (SD) | 64.7 (10.71) | 63.4 (10.41) | 64.0 (10.58) |
| 体重区分 (kg), n (%) | | | |
| <45 | 2 (0.3%) | 4 (0.6%) | 6 (0.5%) |
| 45-<55 | 114 (17.1%) | 139 (21.0%) | 253 (19.1%) |
| 55-<65 | 276 (41.5%) | 269 (40.7%) | 545 (41.1%) |
| 65-<75 | 164 (24.7%) | 160 (24.2%) | 324 (24.4%) |
| 75-<85 | 74 (11.1%) | 61 (9.2%) | 135 (10.2%) |
| 85-<95 | 28 (4.2%) | 25 (3.8%) | 53 (4.0%) |
| ≥95 | 7 (1.1%) | 3 (0.5%) | 10 (0.8%) |
| BMI ($kg/m^2$) | | | |
| Mean (SD) | 23.7 (3.43) | 23.3 (3.33) | 23.5 (3.39) |
| BMI 区分, n (%) | | | |
| <18.5 | 11 (1.7%) | 15 (2.3%) | 26 (2.0%) |
| 18.5-<25.0 | 455 (68.4%) | 466 (70.5%) | 921 (69.5%) |
| 25.0-<30.0 | 152 (22.9%) | 140 (21.2%) | 292 (22.0%) |
| ≥30.0 | 47 (7.1%) | 40 (6.1%) | 87 (6.6%) |
| 最大腹囲 (cm) | | | |
| n | 663 | 656 | 1319 |
| Mean (SD) | 88.1 (9.53) | 87.7 (9.39) | 87.9 (9.46) |
| ウエスト対ヒップ率 | | | |
| Mean (SD) | 0.77 (0.078) | 0.77 (0.077) | 0.77 (0.078) |

N：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、Table 7-6］から引用

**表 2.7.6.8-6　不妊歴（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=665) | ゴナールエフ (N=661) | 計 (N=1326) |
|---|---|---|---|
| 原発性不妊症, n (%) | | | |
| Yes | 470 (70.7%) | 471 (71.3%) | 941 (71.0%) |
| No | 195 (29.3%) | 190 (28.7%) | 385 (29.0%) |
| 不妊期間 (月) | | | |
| Mean (SD) | 35.3 (24.41) | 34.9 (21.67) | 35.1 (23.08) |
| Min;max | 1;192 | 3;133 | 1;192 |
| 主な不妊原因, n (%) | | | |
| 原因不明 | 281 (42.3%) | 273 (41.3%) | 554 (41.8%) |
| 卵管性不妊 | 92 (13.8%) | 96 (14.5%) | 188 (14.2%) |
| 軽度の男性因子不妊 | 90 (13.5%) | 82 (12.4%) | 172 (13.0%) |
| 中等度の男性因子不妊 | 91 (13.7%) | 91 (13.8%) | 182 (13.7%) |
| 重度の男性因子不妊 | 87 (13.1%) | 87 (13.2%) | 174 (13.1%) |
| 子宮内膜症 ステージ I/II | 22 (3.3%) | 29 (4.4%) | 51 (3.8%) |
| その他 | 2 (0.3%) | 3 (0.5%) | 5 (0.4%) |

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

**表 2.7.6.8-7　卵巣、胞状卵胞、子宮内膜の状態（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=665) | ゴナールエフ (N=661) | 計 (N=1326) |
|---|---|---|---|
| 子宮内膜厚 (mm) | | | |
| Mean (SD) | 4.1 (1.76) | 4.1 (1.70) | 4.1 (1.73) |
| 平均卵巣容積 ($cm^3$) | | | |
| Mean (SD) | 6.2 (3.16) | 6.0 (3.27) | 6.1 (3.21) |
| 胞状卵胞 (2-10 mm) | | | |
| Mean (SD) | 14.7 (6.85) | 14.4 (6.75) | 14.6 (6.80) |

［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 7-8、Table 7-9］から引用

**表 2.7.6.8-8　ベースラインの血清 AMH 値（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=665) | ゴナールエフ (N=661) | 計 (N=1326) |
|---|---|---|---|
| AMH (pmol/L) | | | |
| Mean (SD) | 19.4 (14.62) | 19.4 (14.79) | 19.4 (14.70) |
| Min;max | 0;109 | 0;128 | 0;128 |
| AMH 区分 (pmol/L), n (%) | | | |
| <15 | 297 (44.7%) | 306 (46.3%) | 603 (45.5%) |
| 15-16 | 36 (5.4%) | 36 (5.4%) | 72 (5.4%) |
| 17 | 28 (4.2%) | 18 (2.7%) | 46 (3.5%) |
| 18 | 24 (3.6%) | 21 (3.2%) | 45 (3.4%) |
| 19-20 | 45 (6.8%) | 41 (6.2%) | 86 (6.5%) |
| 21-22 | 35 (5.3%) | 30 (4.5%) | 65 (4.9%) |
| 23-24 | 28 (4.2%) | 24 (3.6%) | 52 (3.9%) |
| 25-27 | 26 (3.9%) | 36 (5.4%) | 62 (4.7%) |
| 28-32 | 41 (6.2%) | 50 (7.6%) | 91 (6.9%) |
| 33-39 | 53 (8.0%) | 44 (6.7%) | 97 (7.3%) |
| ≥40 | 52 (7.8%) | 55 (8.3%) | 107 (8.1%) |

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

**表 2.7.6. 8-9　ベースラインの内分泌パラメータ（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=665) | ゴナールエフ (N=661) | 計 (N=1326) |
|---|---|---|---|
| FSH (IU/L) | | | |
| Mean (SD) | 8.0 (2.92) | 8.3 (3.24) | 8.1 (3.08) |
| Median (IQ-range) | 7.5 (6.2;9.2) | 7.7 (6.5;9.4) | 7.6 (6.4;9.3) |
| Min;max | 2;35 | 2;36 | 2;36 |
| LH (IU/L) | | | |
| Mean (SD) | 4.8 (2.19) | 4.8 (1.87) | 4.8 (2.04) |
| Median (IQ-range) | 4.5 (3.5;5.8) | 4.4 (3.6;5.8) | 4.4 (3.5;5.8) |
| Min;max | 1;31 | 0;15 | 0;31 |
| エストラジオール (pmol/L) | | | |
| Mean (SD) | 171.5 (74.41) | 172.6 (82.36) | 172.0 (78.44) |
| Median (IQ-range) | 158.3 (128.1;198.8) | 161.8 (129.9;201.1) | 159.7 (129.1;199.6) |
| Min;max | 35;783 | 35;1166 | 35;1166 |
| プロゲステロン (nmol/L) | | | |
| Mean (SD) | 2.00 (2.953) | 2.10 (2.893) | 2.05 (2.923) |
| Median (IQ-range) | 1.71 (0.80;2.35) | 1.69 (0.80;2.32) | 1.71 (0.80;2.33) |
| Min;max | 0.8;54.5 | 0.8;40.9 | 0.8;54.5 |
| インヒビン A (pg/mL) | | | |
| Mean (SD) | 6.9 (8.04) | 7.5 (22.94) | 7.2 (17.18) |
| Median (IQ-range) | 5.0 (5.0;5.0) | 5.0 (5.0;5.0) | 5.0 (5.0;5.0) |
| Min;max | 5;148 | 5;584 | 5;584 |
| インヒビン B (pg/mL) | | | |
| Mean (SD) | 99.9 (50.27) | 100.1 (46.04) | 100.0 (48.19) |
| Median (IQ-range) | 94.0 (67.5;125.0) | 97.0 (72.0;121.0) | 95.0 (70.0;124.0) |
| Min;max | 5;357 | 5;311 | 5;357 |
| TSH (mIU/L) | | | |
| Mean (SD) | 1.6 (0.92) | 1.6 (0.80) | 1.6 (0.86) |
| Median (IQ-range) | 1.5 (1.0;2.0) | 1.5 (1.1;2.0) | 1.5 (1.1;2.0) |
| Min;max | 0;9 | 0;6 | 0;9 |
| プロラクチン (µg/L) | | | |
| Mean (SD) | 11.5 (6.14) | 11.0 (5.51) | 11.2 (5.84) |
| Median (IQ-range) | 10.3 (7.4;13.9) | 9.8 (7.5;13.6) | 9.9 (7.4;13.7) |
| Min;max | 1;60 | 0;56 | 0;60 |

N：被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 7-12、EOT Table 3.1.15］から引用

## 8.2.4　有効性の結果

### 8.2.4.1　主要評価項目

**継続妊娠率（主要評価項目）**

1. 継続妊娠率（主解析）

継続妊娠率（mITT 及び PP 解析対象集団）を表 2.7.6.8-10 に示す。

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–0.9%〔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。

**表 2.7.6.8-10 継続妊娠率（mITT 及び PP 解析対象集団：全被験者）**

| | 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 | 204 | 665 | 30.7% | 209 | 661 | 31.6% | -0.9% | (-5.9%, 4.1%) |
| <35 歳 | 131 | 394 | 33.2% | 140 | 392 | 35.7% | | |
| 35-37 歳 | 41 | 161 | 25.5% | 50 | 167 | 29.9% | | |
| 38-40 歳 | 32 | 110 | 29.1% | 19 | 102 | 18.6% | | |
| PP 解析対象集団 | | | | | | | | |
| 全被験者 | 198 | 623 | 31.8% | 206 | 632 | 32.6% | -0.9% | (-6.0%, 4.3%) |
| <35 歳 | 129 | 374 | 34.5% | 138 | 374 | 36.9% | | |
| 35-37 歳 | 39 | 151 | 25.8% | 49 | 159 | 30.8% | | |
| 38-40 歳 | 30 | 98 | 30.6% | 19 | 99 | 19.2% | | |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
a：投与群間の比較は年齢層を因子として調整し Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-1］から引用

2. 継続妊娠率（感度分析）

継続妊娠率に影響を及ぼすと考えられる受精法、主な不妊原因、原発性不妊症、喫煙を因子として、mITT 及び PP 解析対象集団においてそれぞれ感度分析を実施した。いずれも継続妊娠率の群間差の 95%CI の下限値は、非劣性マージンの–8.0%を上回り、本剤のゴナールエフに対する非劣性が検証された主解析の頑健性が示された（表 2.7.6.8-11）。

なお、継続妊娠率の主解析では、実施医療機関間の治療効果の差の均質性を仮定した。当該仮定を検定した結果、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 0.71 及び 0.83 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。

**表 2.7.6.8-11 継続妊娠率（mITT 及び PP 解析対象集団：全被験者）（感度分析）**

| | | 投与群間の比較 [a] |
|---|---|---|
| | 因子 | 群間差 (95%CI) |
| mITT 解析対象集団 | 受精法 | -0.5% (-5.7%,4.6%) |
| | 主な不妊原因 | -0.8% (-5.8%,4.1%) |
| | 原発性不妊症 | -0.9% (-5.9%,4.1%) |
| | 喫煙 | -1.0% (-5.9%,4.0%) |
| PP 解析対象集団 | 受精法 | -0.7% (-6.0%,4.7%) |
| | 主な不妊原因 | -0.6% (-5.8%,4.5%) |
| | 原発性不妊症 | -0.8% (-6.0%,4.4%) |
| | 喫煙 | -0.8% (-6.0%,4.3%) |

a：投与群間の比較は各層別因子を因子として調整し Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-2］から引用

3. 継続妊娠率（部分集団解析）

1. 採卵した被験者の継続妊娠率

採卵した被験者における継続妊娠率を表 2.7.6.8-12 に示す。

mITT 解析対象集団で採卵した被験者は本剤群 634 例（95.3%）、ゴナールエフ群 640 例（96.8%）、PP 解析対象集団で採卵した被験者はそれぞれ 596 例（95.7%）及び 611 例（96.7%）であった。いずれの集団においても継続妊娠率の群間差の 95%CI の下限値は、非劣性マージンの–8.0%を上回り、本剤のゴナールエフに対する非劣性が検証された主解析の結果を裏付けるものであった。

**表 2.7.6.8-12 継続妊娠率（mITT 及び PP 解析対象集団：採卵した被験者）**

| | 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 | 204 | 634 | 32.2% | 209 | 640 | 32.7% | -0.4% | (-5.5%, 4.7%) |
| <35 歳 | 131 | 383 | 34.2% | 140 | 386 | 36.3% | | |
| 35-37 歳 | 41 | 149 | 27.5% | 50 | 162 | 30.9% | | |
| 38-40 歳 | 32 | 102 | 31.4% | 19 | 92 | 20.7% | | |
| PP 解析対象集団 | | | | | | | | |
| 全被験者 | 198 | 596 | 33.2% | 206 | 611 | 33.7% | -0.5% | (-5.8%, 4.8%) |
| <35 歳 | 129 | 364 | 35.4% | 138 | 368 | 37.5% | | |
| 35-37 歳 | 39 | 140 | 27.9% | 49 | 154 | 31.8% | | |
| 38-40 歳 | 30 | 92 | 32.6% | 19 | 89 | 21.3% | | |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
a：投与群間の比較は年齢層を因子として調整し Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-3］から引用

2. 胚盤胞を移植した被験者の継続妊娠率

胚盤胞を移植した被験者における継続妊娠率を表 2.7.6.8-13 に示す。

mITT 解析対象集団で胚盤胞を移植した被験者は本剤群 562 例（84.5%）、ゴナールエフ群 560 例（84.7%）、PP 解析対象集団ではそれぞれ本剤群 535 例（85.9%）及び 539 例（85.3%）であった。mITT 解析対象集団で単一胚盤胞移植であった被験者はそれぞれ 539 例及び 536 例であった。

いずれの集団においても継続妊娠率の群間差の 95%CI の下限値は、非劣性マージンの–8.0%を上回り、本剤のゴナールエフに対する非劣性が検証された主解析の結果を裏付けるものであった。

**表 2.7.6.8-13 継続妊娠率（mITT 及び PP 解析対象集団：胚盤胞を移植した被験者）**

| | 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 | 204 | 562 | 36.3% | 209 | 560 | 37.3% | -1.1% | (-6.7%, 4.5%) |
| <35 歳 | 131 | 342 | 38.3% | 140 | 333 | 42.0% | | |
| 35-37 歳 | 41 | 134 | 30.6% | 50 | 145 | 34.5% | | |
| 38-40 歳 | 32 | 86 | 37.2% | 19 | 82 | 23.2% | | |
| PP 解析対象集団 | | | | | | | | |
| 全被験者 | 198 | 535 | 37.0% | 206 | 539 | 38.2% | -1.4% | (-7.1%, 4.4%) |
| <35 歳 | 129 | 329 | 39.2% | 138 | 321 | 43.0% | | |
| 35-37 歳 | 39 | 127 | 30.7% | 49 | 139 | 35.3% | | |
| 38-40 歳 | 30 | 79 | 38.0% | 19 | 79 | 24.1% | | |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
a：投与群間の比較は年齢層を因子として調整し Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-4］から引用

3. AMH 層別継続妊娠率

AMH 層別継続妊娠率を表 2.7.6.8-14 に示す。

mITT 解析対象集団の低 AMH 層の継続妊娠率は、本剤群 28.3%、ゴナールエフ群 32.0%、高 AMH 層ではそれぞれ 32.6%及び 31.3%であった。

PP 解析対象集団の低 AMH 層の継続妊娠率は、本剤群 29.0%、ゴナールエフ群 33.0%、高 AMH 層ではそれぞれ 34.0%及び 32.3%であった。

**表 2.7.6.8-14 継続妊娠率（mITT 及び PP 解析対象集団：AMH 層別）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ | 計 |
|---|---|---|---|
| mITT 解析対象集団 | (N=665) | (N=661) | (N=1326) |
| 低 AMH 層 | 84 (28.3%) | 98 (32.0%) | 182 (30.2%) |
| 高 AMH 層 | 120 (32.6%) | 111 (31.3%) | 231 (32.0%) |
| PP 解析対象集団 | (N=623) | (N=632) | (N=1255) |
| 低 AMH 層 | 80 (29.0%) | 96 (33.0%) | 176 (31.0%) |
| 高 AMH 層 | 118 (34.0%) | 110 (32.3%) | 228 (33.1%) |

N：被験者数、% ：被験者の割合
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-7］から引用

**継続着床率（主要評価項目）**

1. 継続着床率（主解析）

継続着床率（mITT 及び PP 解析対象集団）を表 2.7.6.8-15 に示す。

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）〕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%、群間差とその–0.9%〔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。

**表 2.7.6.8-15 継続着床率（mITT 及び PP 解析対象集団：移植された全胚盤胞）**

| | 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% | | |

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
a：投与群間の比較は年齢層を因子として調整し Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-8］から引用

2. 継続着床率（感度分析）

継続着床率に影響を及ぼすと考えられる受精法、主な不妊原因、原発性不妊症、喫煙を因子として、mITT 及び PP 解析対象集団においてそれぞれ感度分析を実施した。いずれも継続着床率の群間差の 95%CI の下限値は、非劣性マージンの–8.0%を上回り、本剤のゴナールエフに対する非劣性が検証された主解析の頑健性が示された（表 2.7.6.8-16）。

**表 2.7.6.8-16 継続着床率（mITT 及び PP 解析対象集団：全被験者）（感度分析）**

| | | 投与群間の比較 [a] |
|---|---|---|
| | 因子 | 群間差 (95%CI) |
| mITT 解析対象集団 | 受精法 | -0.7% (-6.2%,4.8%) |
| | 主な不妊原因 | -0.6% (-6.0%,4.9%) |
| | 原発性不妊症 | -0.6% (-6.1%,4.9%) |
| | 喫煙 | -0.6% (-6.1%,4.9%) |
| PP 解析対象集団 | 受精法 | -1.0% (-6.7%,4.6%) |
| | 主な不妊原因 | -0.7% (-6.3%,4.9%) |
| | 原発性不妊症 | -0.8% (-6.4%,4.9%) |
| | 喫煙 | -0.8% (-6.5%,4.9%) |

a：投与群間の比較は各層別因子を因子として調整し Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-9］から引用

### 8.2.4.2　副次評価項目

**卵巣反応**

1. 採卵数

採卵数（スクリーニング時の血清 AMH 値で調整）を表 2.7.6.8-17 に示す。

mITT 解析対象集団の平均採卵数は、本剤群 9.6±5.84 個、ゴナールエフ群 10.1±6.63 個であり、投与群間に統計学的な有意差はなかった（p=0.331）。

AMH 層別にみると、低 AMH 層の採卵数は、本剤群（7.5±4.57 個）がゴナールエフ群（6.6±4.08 個）と比べ統計学的に有意に多く（p=0.008）、高 AMH 層の採卵数は、FE 999049（11.2±6.22 個）がゴナールエフ群（13.2±6.91 個）と比べ統計学的に有意に少なかった（p<0.001）。

**表 2.7.6.8-17　採卵数（mITT 解析対象集団：全被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ | 投与群間の比較 [a] p 値 |
|---|---|---|---|
| 全被験者 | N=665 | N=661 | |
| Mean (SD) | 9.6 (5.84) | 10.1 (6.63) | |
| Median (IQ-range) | 9.0 (5.0;13.0) | 9.0 (5.0;13.0) | 0.331 |
| 低 AMH 層 | N=297 | N=306 | |
| Mean (SD) | 7.5 (4.57) | 6.6 (4.08) | |
| Median (IQ-range) | 7.0(5.0;10.0) | 6.0(4.0;9.0) | 0.008 |
| 高 AMH 層 | N=368 | N=355 | |
| Mean (SD) | 11.2 (6.22) | 13.2 (6.91) | |
| Median (IQ-range) | 10.0(7.0;15.0) | 12.0(8.0;16.0) | <0.001 |

N：被験者数
a：投与群間の比較（p 値）は AMH 層を因子として調整し van Elteren 検定により算出、AMH 層内は Wilcoxon 検定により算出
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 EOT Table 7.2.9.1.1、Table 7.2.9.1.5、Table 7.2.9.2.9］から引用

2. 卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者の採卵数

卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者の採卵数（スクリーニング時の血清 AMH 値で調整）を表 2.7.6.8-18 に示す。

mITT 解析対象集団の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±5.59 個、ゴナールエフ群 10.4±6.50 個であり、投与群間に統計学的な有意差はなかった（p=0.695）。

血清 AMH 値別にみると、低 AMH 層の採卵数は、FE 999049 群（8.0±4.32 個）がゴナールエフ群（7.0±3.87 個）と比べ統計学的に有意に多かった（p=0.004）。また、高 AMH 層の採卵数は、FE 999049 群（11.6±5.95 個）がゴナールエフ群（13.3±6.85 個）と比べ統計学的に有意に少なかった（p=0.002）。

**表 2.7.6.8-18 採卵数（mITT 解析対象集団：卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ | 投与群間の比較 [a] p 値 |
|---|---|---|---|
| 卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者 | N=636 | N=643 | |
| Mean (SD) | 10.0 (5.59) | 10.4 (6.50) | |
| Median (IQ-range) | 9.0 (6.0;13.0) | 9.0 (6.0;14.0) | 0.695 |
| 低 AMH 層 | N=281 | N=290 | |
| Mean (SD) | 8.0 (4.32) | 7.0 (3.87) | |
| Median (IQ-range) | 7.0 (5.0;10.0) | 6.0 (4.0;9.0) | 0.004 |
| 高 AMH 層 | N=355 | N=353 | |
| Mean (SD) | 11.6 (5.95) | 13.3 (6.85) | |
| Median (IQ-range) | 11.0 (7.0;15.0) | 12.0 (8.0;16.0) | 0.002 |

N：被験者数
a：投与群間の比較（p 値）は AMH 層を因子として調整し van Elteren 検定により算出、AMH 層内は Wilcoxon 検定により算出
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 EOT Talbe 7.2.9.1.3、Table 7.2.9.1.7、Table 7.2.9.2.11］から引用

3. 採卵数の分布

採卵数の分布を表 2.7.6.8-19 に示す。

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、本剤群がゴナールエフ群と比べ統計学的に有意に高かった（p=0.037）。

採卵数が 4 個未満の被験者の割合はそれぞれ 11.5%及び 12.1%、4～7 個の被験者の割合はそれぞれ 28.9%及び 29.5%、15～19 個の被験者の割合はそれぞれ 11.7%及び 12.6%、20 個以上の被験者の割合は 6.2%及び 8.5%であった。

**表 2.7.6.8-19 採卵数の分布（mITT 解析対象集団：全被験者）**

| | FE 999049 | | ゴナールエフ | |
|---|---|---|---|---|
| 採卵数 | N | % | N | % |
| <4 | 76 | 11.5% | 80 | 12.1% |
| 4-7 | 191 | 28.9% | 195 | 29.5% |
| 8-14 | 275 | 41.7% | 247 | 37.4% |
| 15-19 | 77 | 11.7% | 83 | 12.6% |
| ≥20 | 41 | 6.2% | 56 | 8.5% |

N：被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-27］から引用

4. 極端な卵巣反応を示した被験者の割合

極端な卵巣反応（採卵数が 4 個未満、又は、15 個もしくは 20 個以上）が認められた被験者の割合を表 2.7.6.8-20 に示す。

極端な卵巣反応が認められた被験者の割合は、本剤群がゴナールエフ群と比べ統計学的に有意に低かった（採卵数 4 個未満又は 15 個以上：p=0.010、採卵数 4 個未満又は 20 個以上：p=0.026）。

**表 2.7.6.8-20　極端な卵巣反応を示した被験者の割合（mITT 解析対象集団：全被験者）**

| | FE 999049 | | | ゴナールエフ | | | 比較 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | N | % | n | N | % | p 値 |
| 全被験者 | | | | | | | |
| 採卵数<4 又は ≥15 | 194 | 660 | 29.4% | 219 | 661 | 33.1% | 0.010 |
| 採卵数<4 又は ≥20 | 117 | 660 | 17.7% | 136 | 661 | 20.6% | 0.026 |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：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 9-29］から引用

AMH 層別の極端な卵巣反応を示した被験者（卵胞最終成熟の誘起をした被験者の割合を表 2.7.6.8-21 に示す。

卵胞最終成熟の誘起を実施した低 AMH 層の被験者のうち、採卵数が 4 個未満の被験者の割合は FE 999049 群（11.8%）がゴナールエフ群（17.9%）と比べて統計学的に有意に少なかった（p=0.039）。また、高 AMH 層の被験者のうち、採卵数 15 個以上の被験者の割合は FE 999049 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 FE 999049 群がゴナールエフ群と比べて統計学的に有意に少なかった（それぞれ p=0.038 及び p=0.030）。

**表 2.7.6.8-21　AMH 層別極端な卵巣反応を示した被験者の割合（mITT 解析対象集団：卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者）**

| | FE 999049 | | | ゴナールエフ | | | 比較 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | N | % | n | N | % | p 値 |
| 低 AMH 層 | | | | | | | |
| 採卵数 <4 | 33 | 280 | 11.8% | 52 | 290 | 17.9% | 0.039 |
| 高 AMH 層 | | | | | | | |
| 採卵数≥15 | 99 | 355 | 27.9% | 124 | 353 | 35.1% | 0.038 |
| 採卵数≥20 | 36 | 355 | 10.1% | 55 | 353 | 15.6% | 0.030 |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-30］から引用

5. 卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者の割合

卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者の割合を表 2.7.6.8-22 に示す。

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

卵巣反応不良による周期中止に至った被験者の割合は本剤群 3.8%、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%）がゴナールエフ群（3.5%）と比べ少なかった。卵巣反応過剰（直径 12 mm 以上の卵胞が 20 個以上）によるドパミンアゴニストを投与した被験者は本剤群の 5 例（0.8%）とゴナールエフ群の 10 例（1.5%）であり、そのうちゴナールエフ群の 3 例では GnRH アゴニストによる誘起も実施された。

**表 2.7.6.8-22 卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者の割合（mITT 解析対象集団）**

| | 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 | 25 | 665 | 3.8% | 18 | 661 | 2.7% |
| 卵巣反応過剰による周期中止 | 0 | | | 0 | | |
| GnRH アゴニストによる誘起 | 10 | 665 | 1.5% | 23 | 661 | 3.5% |
| ドパミンアゴニスト投与 | 5 | 665 | 0.8% | 10 | 661 | 1.5% |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-23、EOT Table 7.2.6.1.3、EOT Table 7.2.7.1.1］から引用

### βhCG 陽性率

βhCG 陽性率を表 2.7.6.8-23 に示す。

mITT 解析対象集団のβhCG 陽性率は本剤群 38.6%、ゴナールエフ群 40.2%、群間差とその 95%CI は –1.5%〔95%CI（–6.8,3.7）〕であった。PP 解析対象集団のβhCG 陽性率は本剤群 40.0%、ゴナールエフ群 41.5%、群間差とその 95%CI は、–1.5%〔95%CI（–6.9,3.9）〕であった。

いずれの解析対象集団においてもβhCG 陽性率の群間差の 95%CI の下限値は、非劣性マージンの –8.0%を上回り、主要評価項目（継続妊娠率及び継続着床率）に関する主解析の結果を裏付けるものであった。

**表 2.7.6.8-23 βhCG 陽性率（mITT 及び PP 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 | % | 群間差 | (95% CI) |
| mITT 解析対象集団 | 257 | 665 | 38.6% | 266 | 661 | 40.2% | -1.5% | (-6.8%, 3.7%) |
| <35 歳 | 155 | 394 | 39.3% | 170 | 392 | 43.4% | | |
| 35-37 歳 | 63 | 161 | 39.1% | 65 | 167 | 38.9% | | |
| 38-40 歳 | 39 | 110 | 35.5% | 31 | 102 | 30.4% | | |
| PP 解析対象集団 | 249 | 623 | 40.0% | 262 | 632 | 41.5% | -1.5% | (-6.9%, 3.9%) |
| <35 歳 | 153 | 374 | 40.9% | 167 | 374 | 44.7% | | |
| 35-37 歳 | 60 | 151 | 39.7% | 64 | 159 | 40.3% | | |
| 38-40 歳 | 36 | 98 | 36.7% | 31 | 99 | 31.3% | | |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
a：投与群間の比較は年齢層を因子として調整し Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-13］から引用

### 臨床妊娠率

臨床妊娠率を表 2.7.6.8-24 に示す。

mITT 解析対象集団の臨床妊娠率は本剤群 34.9%、ゴナールエフ群 36.5%、群間差とその 95%CI は –1.5%〔95%CI（–6.6,3.6）〕であった。PP 解析対象集団の臨床妊娠率は本剤群 36.1%、ゴナールエフ群 37.5%、群間差とその 95%CI は、–1.4%〔95%CI（–6.7,3.9）〕であった。

いずれの解析対象集団においても臨床妊娠率の群間差の 95%CI の下限値は、非劣性マージンの –8.0%を上回り、主要評価項目（継続妊娠率及び継続着床率）に関する主解析の結果を裏付けるものであった。

**表 2.7.6.8-24 臨床妊娠率（mITT 及び PP 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 | % | 群間差 | (95% CI) |
| mITT 解析対象集団 | 232 | 665 | 34.9% | 241 | 661 | 36.5% | -1.5% | (-6.6%, 3.6%) |
| <35 歳 | 144 | 394 | 36.5% | 155 | 392 | 39.5% | | |
| 35-37 歳 | 53 | 161 | 32.9% | 61 | 167 | 36.5% | | |
| 38-40 歳 | 35 | 110 | 31.8% | 25 | 102 | 24.5% | | |
| PP 解析対象集団 | 225 | 623 | 36.1% | 237 | 632 | 37.5% | -1.4% | (-6.7%, 3.9%) |
| <35 歳 | 142 | 374 | 38.0% | 152 | 374 | 40.6% | | |
| 35-37 歳 | 50 | 151 | 33.1% | 60 | 159 | 37.7% | | |
| 38-40 歳 | 33 | 98 | 33.7% | 25 | 99 | 25.3% | | |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
a：投与群間の比較は年齢層を因子として調整し Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-14］から引用

### 胎児心拍陽性妊娠率

胎児心拍陽性妊娠率を表 2.7.6.8-25 に示す。

mITT 解析対象集団の胎児心拍陽性妊娠率は本剤群 31.7%、ゴナールエフ群 33.4%、群間差とその 95%CI は–1.6%〔95%CI（–6.7,3.4）〕であった。PP 解析対象集団の胎児心拍陽性妊娠率は本剤群 32.9%、ゴナールエフ群 34.3%、群間差とその 95%CI は、–1.5%〔95%CI（–6.7,3.7）〕であった。

いずれの解析対象集団においても胎児心拍陽性妊娠率の群間差の 95%CI の下限値は、非劣性マージンの–8.0%を上回り、主要評価項目（継続妊娠率及び継続着床率）に関する主解析の結果を裏付けるものであった。

**表 2.7.6.8-25 胎児心拍陽性妊娠率（mITT 及び PP 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 | % | 群間差 | (95% CI) |
| mITT 解析対象集団 | 211 | 665 | 31.7% | 221 | 661 | 33.4% | -1.6% | (-6.7%, 3.4%) |
| <35 歳 | 136 | 394 | 34.5% | 149 | 392 | 38.0% | | |
| 35-37 歳 | 43 | 161 | 26.7% | 53 | 167 | 31.7% | | |
| 38-40 歳 | 32 | 110 | 29.1% | 19 | 102 | 18.6% | | |
| PP 解析対象集団 | 205 | 623 | 32.9% | 217 | 632 | 34.3% | -1.5% | (-6.7%, 3.7%) |
| <35 歳 | 134 | 374 | 35.8% | 146 | 374 | 39.0% | | |
| 35-37 歳 | 41 | 151 | 27.2% | 52 | 159 | 32.7% | | |
| 38-40 歳 | 30 | 98 | 30.6% | 19 | 99 | 19.2% | | |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
a：投与群間の比較は年齢層を因子として調整し Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-15］から引用

### 着床率

着床率を表 2.7.6.8-26 に示す。

mITT 解析対象集団の移植された全胚盤胞における着床率は本剤群 39.8%、ゴナールエフ群 41.3%、群間差とその 95%CI は–1.4%〔95%CI（–7.0,4.2）〕であった。PP 解析対象集団の移植された全胚盤胞における着床率は本剤群 40.9%、ゴナールエフ群 42.5%、群間差とその 95%CI は–1.7%〔95%CI（–7.4,4.1）〕であった。

いずれの解析対象集団においても着床率の群間差の 95%CI の下限値は、非劣性マージンの–8.0%を上回り、主要評価項目（継続妊娠率及び継続着床率）に関する主解析の結果を裏付けるものであった。

**表 2.7.6.8-26 着床率（mITT 及び PP 解析対象集団：移植された全胚盤胞）**

| | 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 | 233 | 585 | 39.8% | 241 | 584 | 41.3% | -1.4% | (-7.0%, 4.2%) |
| <35 歳 | 144 | 342 | 42.1% | 155 | 333 | 46.5% | | |
| 35-37 歳 | 53 | 135 | 39.3% | 61 | 147 | 41.5% | | |
| 38-40 歳 | 36 | 108 | 33.3% | 25 | 104 | 24.0% | | |
| PP 解析対象集団 | 226 | 553 | 40.9% | 237 | 558 | 42.5% | -1.7% | (-7.4%, 4.1%) |
| <35 歳 | 142 | 329 | 43.2% | 152 | 321 | 47.4% | | |
| 35-37 歳 | 50 | 127 | 39.4% | 60 | 139 | 43.2% | | |
| 38-40 歳 | 34 | 97 | 35.1% | 25 | 98 | 25.5% | | |

N：移植された胚盤胞数、n：胎嚢数、%：胎嚢数の割合
a：投与群間の比較は年齢層を因子として調整し Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-16］から引用

### 卵胞数及び大きさ

刺激終了時の卵胞数及び大きさを表 2.7.6.8-27 に示す。

刺激終了時に、直径 10、12、15 又は 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 以上の卵胞の平均数は本剤群 10.8 個、ゴナールエフ群 11.1 個であった。直径 17 mm 以上の卵胞の平均数は本剤群 5.0 個、ゴナールエフ群 5.1 個であった。

**表 2.7.6.8-27 刺激終了時のサイズ別卵胞数（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 N=665 | ゴナールエフ N=661 | 投与群間の比較 [a] p 値 |
|---|---|---|---|
| 卵胞≥10mm | | | |
| Mean(SD) | 12.8 (6.2) | 13.0 (6.8) | |
| Median(IQ-range) | 12.0 (8.0;17.0) | 12.0 (8.0;17.0) | 0.930 |
| 卵胞≥12mm | | | |
| Mean(SD) | 10.8 (5.4) | 11.1 (6.0) | |
| Median(IQ-range) | 10.0 (7.0;14.0) | 10.0 (7.0;14.0) | 0.954 |
| 卵胞≥15mm | | | |
| Mean(SD) | 7.5 (4.1) | 7.7 (4.5) | |
| Median(IQ-range) | 7.0 (5.0;10.0) | 7.0 (5.0;10.0) | 0.904 |
| 卵胞≥17mm | | | |
| Mean(SD) | 5.0 (2.8) | 5.1 (3.1) | |
| Median(IQ-range) | 4.0 (3.0;6.0) | 4.0 (3.0;6.0) | 0.702 |

N：被験者数
a：p 値は年齢層で調整した van Elteren 検定
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-20］から引用

## 内分泌プロファイル

刺激 6 日目及び刺激終了時の内分泌プロファイルを表 2.7.6.8-28 に示す。

刺激 6 日目及び刺激終了時の本剤群の血清中 FSH 濃度は、いずれの時点においてもゴナールエフ群と比べ有意に高く（いずれも p<0.001）、本剤群の血清インヒビン A 濃度はゴナールエフ群と比べて有意に低かった（p=0.030 及び p=0.019）。刺激終了時の LH、エストラジオール、プロゲステロン及びインヒビン B の血清中濃度は投与群間で同程度であった。

**表 2.7.6.8-28 刺激 6 日目及び刺激終了時の内分泌プロファイル（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 | | | ゴナールエフ | | | 投与群間の比較 [a] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | 未調整 | 調整済 | N | 未調整 | 調整済 | 比 | (95% CI) | p 値 |
| 刺激 6 日目 | | | | | | | | | |
| FSH (IU/L) | 657 | 13.5 | 13.6 | 647 | 11.9 | 11.8 | 1.15 | (1.11, 1.19) | <0.001 |
| LH (IU/L) | 657 | 2.9 | 2.9 | 646 | 3.1 | 3.1 | 0.94 | (0.86, 1.03) | 0.158 |
| エストラジオール (pmol/L) | 657 | 1885.8 | 1887.2 | 645 | 2061.6 | 2060.1 | 0.92 | (0.85, 0.99) | 0.019 |
| プロゲステロン (nmol/L) | 654 | 1.7 | 1.7 | 645 | 1.7 | 1.7 | 0.97 | (0.90, 1.03) | 0.327 |
| インヒビン A (pg/mL) | 649 | 98.0 | 98.2 | 642 | 107.5 | 107.3 | 0.92 | (0.85, 0.99) | 0.030 |
| インヒビン B (pg/mL) | 654 | 577.2 | 580.2 | 643 | 611.3 | 608.1 | 0.95 | (0.89, 1.02) | 0.174 |
| 刺激終了時 | | | | | | | | | |
| FSH (IU/L) | 657 | 13.8 | 13.9 | 654 | 12.6 | 12.6 | 1.10 | (1.07, 1.14) | <0.001 |
| LH (IU/L) | 656 | 1.4 | 1.4 | 654 | 1.4 | 1.4 | 0.95 | (0.86, 1.04) | 0.283 |
| エストラジオール (pmol/L) | 656 | 4999.7 | 5002.0 | 654 | 5241.2 | 5238.7 | 0.95 | (0.89, 1.03) | 0.207 |
| プロゲステロン (nmol/L) | 656 | 2.5 | 2.5 | 651 | 2.6 | 2.6 | 0.95 | (0.89, 1.01) | 0.109 |
| インヒビン A (pg/mL) | 648 | 300.0 | 300.1 | 651 | 325.4 | 325.3 | 0.92 | (0.86, 0.99) | 0.019 |
| インヒビン B (pg/mL) | 652 | 700.9 | 704.9 | 652 | 745.2 | 741.0 | 0.95 | (0.88, 1.03) | 0.220 |

N：被験者数
未調整：未調整平均 (based on ln-transformed variable)

調整済：調整平均
a：調整平均及び投与効果（比）は投与群及びベースラインの対数変換値を含む変数の線形モデルに基づく。P 値は投与効果の F 検定に対応している。
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-21、Table 9-22］から引用

**受精率**

採卵した被験者における受精卵数及び受精率を表 2.7.6.8-29 に示す。

採卵した被験者の平均受精卵数は本剤群 5.5 個、ゴナールエフ群 5.9 個、平均受精率は本剤群 56.0%、ゴナールエフ群 57.0%であり、投与群間に有意な差は認められなかった。

また、IVF、ICSI 別の平均受精卵数及び平均受精率についても、いずれの受精方法の場合も、投与群間に有意な差は認められず、同程度であった［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-33、Table 9-34］。

**表 2.7.6.8-29 受精卵数及び受精率（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ | p 値 [a] |
|---|---|---|---|
| 受精卵数 | | | |
| Mean (SD) | 5.5 (3.7) | 5.9 (4.4) | |
| Median (IQ-range) | 5.0 (3.0;8.0) | 5.0 (3.0;8.0) | 0.498 |
| 採卵した被験者の平均受精率 (%) | | | |
| Mean (SD) | 56.0 (24.5) | 57.0 (23.8) | |
| Median (IQ-range) | 57.1 (40.0;72.7) | 58.0 (40.0;75.0) | 0.530 |

a： p 値は年齢層で調整した van Elteren 検定
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-32］から引用

**3 日目胚**

3 日目胚の数と質を表 2.7.6.8-30 に示す。

採卵した被験者の 3 日目胚の平均胚数は本剤群 5.4 個、ゴナールエフ群 5.7 個であり、良質の胚の平均数はそれぞれ 4.2 個及び 4.5 個であった。3 日目に良質の胚まで発育した卵胞の割合はそれぞれ 43.0%及び 43.4%であった。いずれも投与群間に有意差は認められず、3 日目胚の発育状況は本剤群とゴナールエフ群で類似していた。

また、IVF、ICSI 別の 3 日目胚の数及び質についても、いずれの受精方法の場合も、投与群間に有意な差は認められず、3 日目胚の発育状況は同様であった［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-36、Table 9-37］。

**表 2.7.6.8-30　3 日目胚の数と質（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ | p 値 [a] |
|---|---|---|---|
| 3 日目胚の数 | | | |
| Mean (SD) | 5.4 (3.7) | 5.7 (4.3) | |
| Median (IQ-range) | 5.0 (3.0;8.0) | 5.0 (3.0;8.0) | 0.590 |
| 良質の 3 日目胚の数 | | | |
| Mean (SD) | 4.2 (3.3) | 4.5 (3.7) | |
| Median (IQ-range) | 4.0 (2.0;6.0) | 4.0 (2.0;6.0) | 0.414 |
| 3 日目胚数/採卵数 (%) | | | |
| Mean (SD) | 55.1 (24.5) | 56.0 (23.7) | |
| Median (IQ-range) | 55.6 (40.0;71.4) | 57.1 (40.0;72.7) | 0.548 |
| 良質の 3 日目胚数/採卵数 (%) | | | |
| Mean (SD) | 43.0 (25.3) | 43.4 (24.9) | |
| Median (IQ-range) | 42.9 (25.0;60.0) | 42.9 (25.0;60.0) | 0.788 |

a： p 値は年齢層で調整した van Elteren 検定
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-35］から引用

**5 日目胚盤胞**

5 日目胚盤胞の数と質を表 2.7.6.8-31 に示す。

採卵した被験者の 5 日目胚盤胞の平均胚盤胞数は本剤群 3.3 個、ゴナールエフ群 3.5 個であり、良質の胚盤胞の平均数はそれぞれ 2.0 個及び 2.1 個であった。5 日目に良質の胚盤胞まで発育した卵胞の割合はそれぞれ 19.6%及び 20.0%であった。いずれも投与群間に有意差は認められず、5 日目胚盤胞の発育状況は本剤群とゴナールエフ群で類似していた。

また、IVF、ICSI 別の 5 日目胚盤胞の数及び質についても、いずれの受精方法の場合も、投与群間に有意な差は認められず、5 日目胚盤胞の発育状況は同様であった［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-39、Table 9-40］。

**表 2.7.6.8-31　5 日目胚盤胞の数と質（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ | p 値 [a] |
|---|---|---|---|
| 5 日目胚盤胞の数 | | | |
| Mean (SD) | 3.3 (2.8) | 3.5 (3.2) | |
| Median (IQ-range) | 3.0 (1.0;5.0) | 3.0 (1.0;5.0) | 0.344 |
| 良質の 5 日目胚盤胞の数 | | | |
| Mean (SD) | 2.0 (2.2) | 2.1 (2.4) | |
| Median (IQ-range) | 1.0 (0.0;3.0) | 1.0 (0.0;3.0) | 0.580 |
| 5 日目胚盤胞数/採卵数 (%) | | | |
| Mean (SD) | 33.2 (22.6) | 34.3 (23.1) | |
| Median (IQ-range) | 33.3 (16.7;50.0) | 33.3 (16.7;50.0) | 0.533 |
| 良質の 5 日目胚盤胞/採卵数 (%) | | | |
| Mean (SD) | 19.6 (19.2) | 20.0 (19.9) | |
| Median (IQ-range) | 15.4 (0.0;30.8) | 16.7 (0.0;31.0) | 0.939 |

a：p 値は年齢層で調整した van Elteren 検定
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-38］から引用

**第 2 減数分裂中期の卵胞**

第 2 減数分裂中期の卵胞数を表 2.7.6.8-32 に示す。

採卵した被験者の第 2 減数分裂中期の平均卵胞数は本剤群 7.4 個、ゴナールエフ群 7.7 個であり、第 2 減数分裂中期の卵胞の割合はそれぞれ 76.9%及び 77.1%であった。いずれも投与群間に有意差は認められず、第 2 減数分裂中期の卵胞の発育状況は本剤群とゴナールエフ群で類似していた。

**表 2.7.6.8-32　第 2 減数分裂中期の卵胞（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ | p 値 [a] |
|---|---|---|---|
| 第 2 減数分裂中期の卵胞数 | | | |
| Mean (SD) | 7.4 (4.3) | 7.7 (5.2) | |
| Median (IQ-range) | 7.0 (4.0;10.0) | 6.0 (4.0;10.0) | 0.909 |
| 第 2 減数分裂中期の卵胞数/採卵数 (%) | | | |
| Mean (SD) | 76.9 (18.4) | 77.1 (19.2) | |
| Median (IQ-range) | 80.0 (66.7;90.9) | 80.0 (62.5;94.4) | 0.722 |

a： p 値は年齢層で調整した van Elteren 検定
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-31］から引用

**ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間**

ゴナドトロピンの総投与量及びゴナドトロピンによる刺激期間を表 2.7.6.8-33 及び表 2.7.6.8-34 に示す。

ゴナドトロピンによる平均刺激期間は、本剤群 8.9±1.9 日間、ゴナールエフ群 8.6±1.7 日間であり、本剤群の平均刺激期間はゴナールエフ群と比べて統計学的に有意に長かった（年齢で調整：p=0.062、スクリーニング時の血清 AMH 値で調整：p=0.043）。

ゴナドトロピンの平均総投与量は、FE 999049 群 90.0±25.3 µg、ゴナールエフ群 103.7±33.6 µg であり、FE 999049 群の平均総投与量はゴナールエフ群と比べて統計学的に有意に低かった（年齢で調整：p<0.001、スクリーニング時の血清 AMH 値で調整：p<0.001）。

**表 2.7.6.8-33　ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間（年齢調整）（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ | p 値 [a] |
|---|---|---|---|
| ゴナドトロピンによる刺激期間 (日) | | | |
| Mean (SD) | 8.9 (1.9) | 8.6 (1.7) | |
| Median (IQ-range) | 9.0 (8.0;10.0) | 8.0 (8.0;10.0) | 0.062 |
| ゴナドトロピン総投与量 (µg) | | | |
| Mean (SD) | 90.0 (25.3) | 103.7 (33.6) | |
| Median (IQ-range) | 90.0 (72.0;108.0) | 99.0 (88.0;115.5) | <0.001 |

a：p 値は年齢層で調整した van Elteren 検定
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-42］から引用

**表 2.7.6.8-34　ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間（スクリーニング時の血清 AMH 値調整）（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ | p 値 [a] |
|---|---|---|---|
| ゴナドトロピンによる刺激期間 (日) | | | |
| Mean (SD) | 8.9 (1.9) | 8.6 (1.7) | |
| Median (IQ-range) | 9.0 (8.0;10.0) | 8.0 (8.0;10.0) | 0.043 |
| ゴナドトロピン総投与量 (µg) | | | |
| Mean (SD) | 90.0 (25.3) | 103.7 (33.6) | |
| Median (IQ-range) | 90.0 (72.0;108.0) | 99.0 (88.0;115.5) | <0.001 |

a： p 値はスクリーニング時の血清 AMH 値で調整した van Elteren 検定
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-43］から引用

スクリーニング時の AMH 層別のゴナドトロピンの総投与量及びゴナドトロピンによる刺激期間を表 2.7.6.8-35 に示す。

低 AMH 層（スクリーニング時の血清 AMH 値 15 pmol/L 未満）のゴナドトロピンの平均総投与量は、本剤群 104.1±20.2 µg、ゴナールエフ群 108.1±40.2 µg、FE 999049 群とゴナールエフ群の平均総投与量に有意差は認められなかった（p=0.292）。

一方、高 AMH 層（スクリーニング時の血清 AMH 値 15 pmol/L 以上）では、ゴナドトロピンの平均総投与量は、本剤群 78.8±23.4 µg、ゴナールエフ群 99.9±26.2 µg であり、本剤群の平均総投与量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<0.001）。

**表 2.7.6.8-35　AMH 層別ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ | p 値 [a] |
|---|---|---|---|
| ゴナドトロピンによる刺激期間 (日) | | | |
| <15 pmol/L | | | |
| Mean (SD) | 8.7 (1.6) | 8.7 (1.8) | |
| Median (IQ-range) | 8.0 (8.0;10.0) | 8.0 (7.0;10.0) | 0.631 |
| ≥15 pmol/L | | | |
| Mean (SD) | 9.0 (2.1) | 8.6 (1.5) | |
| Median (IQ-range) | 9.0 (8.0;10.0) | 8.0 (8.0;9.0) | 0.030 |
| 15-39 pmol/L | | | |
| Mean (SD) | 8.7 (1.8) | 8.5 (1.5) | |
| Median (IQ-range) | 9.0 (8.0;10.0) | 8.0 (8.0;9.0) | 0.224 |
| ≥40 pmol/L | | | |
| Mean (SD) | 10.7 (3.2) | 9.0 (1.7) | |
| Median (IQ-range) | 10.0 (8.5;12.0) | 9.0 (8.0;10.0) | 0.003 |
| ゴナドトロピン総投与量 (µg) | | | |
| <15 pmol/L | | | |
| Mean (SD) | 104.1 (20.2) | 108.1 (40.2) | |
| Median (IQ-range) | 96.0 (96.0;120.0) | 99.0 (88.0;121.0) | 0.292 |
| ≥15 pmol/L | | | |
| Mean (SD) | 78.8 (23.4) | 99.9 (26.2) | |
| Median (IQ-range) | 77.1 (63.0;93.3) | 93.5 (82.5;110.0) | <0.001 |
| 15-39 pmol/L | | | |
| Mean (SD) | 80.5 (23.2) | 99.3 (25.4) | |
| Median (IQ-range) | 79.6 (64.0;95.6) | 88.0 (82.5;110.0) | <0.001 |
| ≥40 pmol/L | | | |
| Mean (SD) | 68.0 (22.0) | 103.4 (30.4) | |
| Median (IQ-range) | 66.0 (53.7;75.3) | 99.0 (88.0;115.5) | <0.001 |

a：p 値はスクリーニング時の血清 AMH 値で調整した van Elteren 検定
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-44］から引用

**ゴナドトロピンを用量調整した被験者の割合**

卵胞発育に基づき、治験担当医師が刺激 6 日目に用量調整が必要であると判断した被験者の割合は FE 999049 群 24.2%、ゴナールエフ群 26.5%であり、大部分が用量の増量が必要と判断された［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 EOT Table 7.2.18.1.1］。

刺激期間中にゴナドトロピンを用量調整した被験者の割合を表 2.7.6.8-36 及び表 2.7.6.8-37 に示す。

本剤群では 1 日用量は固定されていたが、ゴナールエフ群において刺激期間中に用量調整した被験者の割合は 36.8%（31.0%が増量、5.9%が減量）であった［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 EOT Table 7.2.18.1.1］。

AMH 層別にみると、ゴナールエフ群の低 AMH 層で用量調整した被験者の割合は 41.2%、高 AMH 層では 33.0%であった。

**表 2.7.6.8-36　刺激期間中の年齢別用量調整（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| 用量調整 | | |
| 全被験者 | 0% (0/665) | 36.8% (243/661) |
| <35 歳 | 0% (0/394) | 33.9% (133/392) |
| 35-37 歳 | 0% (0/161) | 35.3% (59/167) |
| 38-40 歳 | 0% (0/110) | 50.0% (51/102) |

［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-45］から引用

**表 2.7.6.8-37　刺激期間中の AMT 層別用量調整（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| 用量調整 | | |
| 全被験者 | 0% (0/665) | 36.8% (243/661) |
| 低 AMH 層 | 0% (0/297) | 41.2% (126/306) |
| 高 AMH 層 | 0% (0/368) | 33.0% (117/355) |

［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9-46］から引用

### 8.2.4.3　妊娠追跡調査項目

#### 出生率

出生率を表 2.7.6.8-38 に示す。

mITT 解析対象集団の出生率は本剤群 29.8%、ゴナールエフ群 30.7%であり、群間差とその 95%CI は–0.9%〔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%、群間差とその 95%CI は–0.9%〔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。

**表 2.7.6.8-38　出生率（mITT 及び PP 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 | % | 群間差 | (95% CI) |
| mITT 解析対象集団 | 198 | 665 | 29.8% | 203 | 661 | 30.7% | -0.9% | (-5.8%,4.0%) |
| PP 解析対象集団 | 192 | 623 | 30.8% | 200 | 632 | 31.6% | -0.9% | (-6.0%,4.2%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
a：投与群間差及び 95%CI は年齢層で調整されている。
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Addendum Table 6-1］から引用

#### 出生後 4 週の生存新生児率

出生後 4 週の生存新生児率を表 2.7.6.8-39 に示す。

本試験で出生した新生児は本剤群 198 例、ゴナールエフ群 203 例であり、出生後 4 週には、ゴナールエフ群の 2 例を除く全例が生存していた。

mITT 解析対象集団の出生後 4 週の生存新生児率は本剤群 29.8%、ゴナールエフ群 30.4%、群間差とその 95%CI は–0.6%〔95%CI（-5.5,4.3）〕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%、群間差とその 95%CI は–0.6%〔95%CI（-5.7,4.5）〕であった。出生後 4 週の生存新生児率に、投与群間の差は認められなかった。

**表 2.7.6.8-39　出生後 4 週の生存新生児率（mITT 及び PP 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 | % | 群間差 | (95% CI) |
| mITT 解析対象集団 | 198 | 665 | 29.8% | 201 | 661 | 30.4% | -0.6% | (-5.5%,4.3%) |
| PP 解析対象集団 | 192 | 623 | 30.8% | 198 | 632 | 31.3% | -0.6% | (-5.7%,4.5%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
a：投与群間差及び 95%CI は年齢層で調整されている。
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Addendum Table 6-4］から引用

## 8.2.5　安全性の結果

### 8.2.5.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

治験薬が投与された被験者数、期間及び用量を表 2.7.6.8-40 に示す。

本試験では、1329 例を無作為割付けし、治験薬が投与された 1326 例を安全性解析対象集団とした。投与群別の内訳は、本剤群 665 例、ゴナールエフ群 661 例であった。

平均投与期間は、本剤群 8.9±1.93 日間（範囲：5～20 日間）、ゴナールエフ群 8.6±1.67 日間（範囲：5～16 日間）であり、ゴナドトロピンの平均総投与量は、本剤群 90.0±25.35 μg（範囲：7～184 μg）、ゴナールエフ群 103.7±33.63 μg（範囲：55～319 μg）〔1414±458.6 IU（範囲：750～4350 IU）〕であった。

本試験では、ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間を有効性の副次評価項目として評価しており、投与群間の比較については 8.2.4.2 副次評価項目に示す。

**表 2.7.6.8-40　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=665) | ゴナールエフ (N=661) | 計 (N=1326) |
|---|---|---|---|
| 投与期間 (日) | | | |
| N | 665 | 661 | 1326 |
| Mean (SD) | 8.9 (1.93) | 8.6 (1.67) | 8.7 (1.81) |
| Median (IQ-range) | 9.0 (8.0;10.0) | 8.0 (8.0;10.0) | 8.0 (8.0;10.0) |
| Min;max | 5;20 | 5;16 | 5;20 |
| ゴナドトロピン総投与量 (μg) | | | |
| N | 663 | 661 | 1324 |
| Mean (SD) | 90.0 (25.35) | 103.7 (33.63) | 96.9 (30.54) |
| Median (IQ-range) | 90.0 (72.0;108.0) | 99.0 (88.0;115.5) | 93.5 (77.0;110.0) |
| Min;max | 7;184 | 55;319 | 7;319 |
| ゴナドトロピン総投与量 (IU) | | | |
| N | | 661 | 661 |
| Mean (SD) | | 1414 (458.6) | 1414 (458.6) |
| Median (IQ-range) | | 1350 (1200;1575) | 1350 (1200;1575) |
| Min;max | | 750;4350 | 750;4350 |

N：被験者数
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 8-1］から引用

刺激 6 日目からの GnRH アンタゴニスト投与

安全性解析対象集団 1326 例のうち 1320 例（本剤群 662 例、ゴナールエフ群 658 例）が GnRH アンタゴニスト 0.25 mg/日を投与され、平均投与期間は本剤群 4.1±1.97 日間、ゴナールエフ 3.9±1.70 日間であった［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 EOT Table 6.5］。

hCG 又は GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起

安全性解析対象集団 1326 例のうち、本剤群 636 例及びゴナールエフ群 643 例の計 1279 例が、hCG（OVITRELLE 250 μg 単回投与 1239 例）又は GnRH アゴニスト（GONAPEPTYL 0.2 mg 単回投与 40 例）による卵胞最終成熟の誘起を受けた。

プロゲステロンによる黄体期管理

採卵した 1278 例のうち、本剤群 621 例及びゴナールエフ群 613 例の計 1234 例が黄体期管理のためプロゲステロン腟錠（ENDOMETRIN 300 mg/日、1 日 3 回）を投与された。

### 8.2.5.2　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.8-41 に示す。

有害事象の発現割合は、本剤群 54.6%（363/665 例）、ゴナールエフ群 50.8%（336/661 例）、副作用の発現割合は、それぞれ 17.0%（113/665 例）及び 13.8%（91/661 例）、中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 1.4%（9/665 例）及び 1.5%（10/661 例）、重篤な有害事象の発現割合は、それぞれ 2.4%（16/665 例）及び 1.5%（10/661 例）であった。最もよく見られた重篤な有害事象は両群ともに卵巣過剰刺激症候群であった。

**表 2.7.6.8-41　有害事象の概要（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 |
| 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 |
| 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 |

N：被験者数、%：有害事象を発現した被験者の割合、E：有害事象件数
副作用：治験担当医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-1］から引用

### 8.2.5.3　有害事象

1. 有害事象の発現割合

有害事象（発現割合 1%以上）を表 2.7.6.8-42 に示す。

主な有害事象の器官別大分類（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。これらの SOC に発現した有害事象〔基本語（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、月経困難症、腟出血、乳房圧痛、乳房痛、つわり、自然流産、妊娠時出血、生化学的妊娠であった。

主な有害事象（いずれかの投与群で 4%以上）は、頭痛が本剤群 14.6%（97/665 例）、ゴナールエフ群 13.3%（88/661 例）、処置による疼痛がそれぞれ 7.4%（49/665 例）及び 7.9%（52/661 例）、骨盤痛がそれぞれ 6.9%（46/665 例）及び 6.2%（41/661 例）、骨盤不快感がそれぞれ 5.7%（38/665 例）及び 3.8%（25/661 例）、つわりがそれぞれ 4.5%（30/665 例）及び 4.5%（30/661 例）、自然流産がそれぞれ 3.9%（26/665 例）及び 4.5%（30/661 例）、悪心がそれぞれ 4.4%（29/665 例）及び 3.9%（26/661 例）、卵巣過剰刺激症候群がそれぞれ 3.5%（23/665 例）及び 4.8%（32/661 例）、妊娠時出血がそれぞれ 3.9%（26/665 例）及び 4.1%（27/661 例）であった。

両群で最もよく見られた頭痛の 70%以上は軽度であった。また、処置による疼痛については、ほとんどの事象が採卵処置に伴うものであった。

**表 2.7.6.8-42 有害事象（発現割合 1%以上）（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 |
| 下痢 | 13 | 2.0% | 16 | 11 | 1.7% | 16 |
| 腹部膨満 | 10 | 1.5% | 10 | 7 | 1.1% | 10 |
| 嘔吐 | 8 | 1.2% | 9 | 6 | 0.9% | 6 |
| 腹痛 | 4 | 0.6% | 4 | 8 | 1.2% | 8 |
| 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 |
| 注射部位紅斑 | 9 | 1.4% | 12 | 3 | 0.5% | 3 |
| 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 |
| 誤用量投与 | 12 | 1.8% | 12 | 5 | 0.8% | 5 |
| 処置による悪心 | 6 | 0.9% | 6 | 8 | 1.2% | 8 |
| 処置後不快感 | 4 | 0.6% | 4 | 9 | 1.4% | 9 |
| 臨床検査 | 32 | 4.8% | 64 | 33 | 5.0% | 57 |
| 血中ブドウ糖増加 | 8 | 1.2% | 8 | 13 | 2.0% | 13 |
| 好中球数増加 | 9 | 1.4% | 9 | 9 | 1.4% | 9 |
| 赤血球数減少 | 7 | 1.1% | 7 | 6 | 0.9% | 6 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 7 | 1.1% | 7 | 4 | 0.6% | 4 |
| 白血球数増加 | 7 | 1.1% | 7 | 4 | 0.6% | 4 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 21 | 3.2% | 30 | 22 | 3.3% | 25 |
| 背部痛 | 10 | 1.5% | 10 | 13 | 2.0% | 13 |
| 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 [a] | 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 |

| MedDRA SOC | FE 999049 (N=665) | | | ゴナールエフ (N=661) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | E | n | % | E |
| 精神障害 | 18 | 2.7% | 23 | 9 | 1.4% | 10 |
| 不安 | 7 | 1.1% | 8 | 3 | 0.5% | 3 |
| 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 |
| 乳房圧痛 | 9 | 1.4% | 9 | 5 | 0.8% | 5 |
| 乳房痛 | 4 | 0.6% | 4 | 9 | 1.4% | 9 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 24 | 3.6% | 30 | 17 | 2.6% | 17 |
| 口腔咽頭痛 | 9 | 1.4% | 10 | 4 | 0.6% | 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
MedDRA/J Ver 22.1
a：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

重症度別有害事象

有害事象の重症度の分布を表 2.7.6.8-43、2 例以上（0.3%以上）に発現した重度の有害事象を表 2.7.6.8-44 に示す。

本剤群に発現した有害事象の重症度の分布（有害事象件数の発現頻度）は軽度 71.6%（761/1063 件）、中等度 24.8%（264/1063 件）、重度 3.6%（38/1063 件）、ゴナールエフ群ではそれぞれ 72.3%（695/961 件）、23.1%（222/961 件）、4.6%（44/961 件）であり、両群で有害事象の重症度の分布は類似していた。

**表 2.7.6.8-43 有害事象の重症度の分布（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

重度の有害事象の発現割合は本剤群では 5.1%（34/665 例）、ゴナールエフ群 4.4%（29/661 例）であった。本剤群において主な重度の有害事象は頭痛（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。

**表 2.7.6.8-44 2 例以上に発現した重度の有害事象（安全性解析対象集団）**

| MedDRA SOC/ PT | FE 999049 (N=665) | | | ゴナールエフ (N=661) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | 0 | | | 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 | 0 | | | 2 | 0.3% | 2 |
| つわり [a] | 0 | | | 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
a：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

### 8.2.5.4　副作用

1. 副作用

副作用を表 2.7.6.8-45 に示す。

副作用の発現割合は、本剤群 17.0%（113/665 例）、ゴナールエフ群 13.8%（91/661 例）であった。

主な副作用の SOC は、「生殖系および乳房障害」（本剤群 10.1%、ゴナールエフ群 9.8%）であった。

主な副作用（発現割合 1%以上）は、頭痛が本剤群 5.3%（35/665 例）、ゴナールエフ群 4.5%（30/661 例）、骨盤不快感がそれぞれ 3.8%（25/665 例）及び 3.2%（21/661 例）、卵巣過剰刺激症候群がそれぞれ 3.0%（20/665 例）及び 3.6%（24/661 例）、骨盤痛がそれぞれ 2.0%（13/665 例）及び 2.6%（17/661 例）、悪心がそれぞれ 1.7%（11/665 例）及び 1.1%（7/661 例）、疲労がそれぞれ 1.8%（12/665 例）及び 0.9%（6/661 例）、子宮付属器痛がそれぞれ 1.2%（8/665 例）及び 0.6%（4/661 例）であった。

**表 2.7.6.8-45 副作用（発現割合 1%以上）（安全性解析対象集団）**

| MedDRA SOC/ PT | FE 999049 (N=665) | | | ゴナールエフ (N=661) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 |

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 10-8］から引用

2. 重度の副作用

重度の副作用を表 2.7.6.8-46 に示す。

重度の副作用の発現割合は本剤群では 1.2%（8/665 例）、ゴナールエフ群 0.6%（4/661 例）であった。重度の副作用は、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 例に認められたが、全ての事象は回復した。

**表 2.7.6.8-46　重度の副作用（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 |
| 重度の副作用 | 8 | 1.2% | 9 | 4 | 0.6% | 4 |
| 胃腸障害 | 2 | 0.3% | 2 | | | |
| 悪心 | 2 | 0.3% | 2 | | | |
| 神経系障害 | 4 | 0.6% | 4 | 1 | 0.2% | 1 |
| 頭痛 | 3 | 0.5% | 3 | 1 | 0.2% | 1 |
| 浮動性めまい | 1 | 0.2% | 1 | | | |
| 生殖系および乳房障害 | 3 | 0.5% | 3 | 3 | 0.5% | 3 |
| 子宮付属器痛 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 卵巣過剰刺激症候群 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 骨盤不快感 | 1 | 0.2% | 1 | 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
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-9］から引用

### 8.2.5.5　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

**死亡**

本試験で、死亡は認められなかった。

**その他の重篤な有害事象**

重篤な有害事象を表 2.7.6.8-47 に示す。

1326 例中 26 例に 29 件の重篤な有害事象が発現した。投与群別の重篤な有害事象の発現割合及び発現件数は、本剤群 2.4%（16/665 例）に 17 件、ゴナールエフ群 1.5%（10/661 例）に 12 件であった。

主な重篤な有害事象は卵巣過剰刺激症候群であり、その発現割合は、本剤群 0.5%（3/665 例）、ゴナールエフ群 0.9%（6/661 例）であった。そのうち、入院に至った被験者は本剤群 2 例及びゴナールエフ群 6 例、外来で管理された被験者は本剤群 1 例であった。卵巣過剰刺激症候群による入院期間は、本剤群の 2 例ではいずれの被験者も 4 日間、ゴナールエフ群では 2～17 日間の範囲で平均 8.7 日間、総入院期間は本剤群 8 日間、ゴナールエフ群 52 日間であった。

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関わらず、妊娠合併症（妊娠時出血）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。

本試験では、妊娠時出血が本剤群 5 例及びゴナールエフ群 1 例に重篤な有害事象として認められた。妊娠時出血による入院後に全例が継続妊娠に至った。ただし、当初妊娠時出血により入院し、後に自然流産により入院した本剤群の 1 例を除く。なお、自然流産により入院した被験者は本剤群 2 例（妊娠時出血が認められた 1 例を含む）及びゴナールエフ群 1 例であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

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）1 件が認められた。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利用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、卵巣を元の位置に戻す手術を受けた。本事象と治験薬との因果関係は否定された。なお、卵巣過剰刺激症候群は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、本剤群 2 例、ゴナールエフ群 3 例に認められ、いずれも卵巣過剰刺激症候群であった。本剤群では、重度又は中等度の卵巣過剰刺激症候群が各 1 例に発現したが、処置なしで回復した。ゴナールエフ群では、重度の卵巣過剰刺激症候群が 1 例に、中等度の卵巣過剰刺激症候群が 2 例に発現したが、処置なしで回復した。

**表 2.7.6.8-47 重篤な有害事象（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 | | |

MedDRA/J Ver 22.1

N：被験者数、n：重篤な有害事象を発現した被験者数、%：重篤な有害事象を発現した被験者の割合、E：重篤な有害事象件数
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-11］から引用

**表 2.7.6.8-48　重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団）**

| 被験者番号 | 年齢(歳) | 人種 | 体重(kg) | BMI ($kg/m^2$) | 重篤な有害事象(MedDRA PT) | 持続期間 | 重症度 | 処置 | 因果関係 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本剤群 | | | | | | | | | | |
| [redacted] | 3[redacted] | W | 8[redacted].9 | 29.7 | 潰瘍性大腸炎 | | 中等度 | なし | 否定できる | 軽快 |
| [redacted] | 3[redacted] | W | 6[redacted].7 | 24.6 | 処置後出血 | 10.0 | 中等度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted] | W | 5[redacted].6 | 22.4 | 処置後出血 | 5.0 | 中等度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted] | W | 6[redacted].9 | 25.4 | 妊娠時出血 | | 軽度 | なし | 否定できる | 未回復 |
| [redacted] | 3[redacted] | W | 8[redacted].2 | 28.5 | 妊娠時出血 | 8.0 | 軽度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted] | W | 6[redacted].6 | 21.3 | 妊娠時出血 | 3.0 | 軽度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted] | W | 5[redacted].4 | 20.2 | 妊娠時出血 | 7.1 | 軽度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted] | W | 7[redacted].4 | 28.0 | 妊娠時出血 | 6.0 | 軽度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted] | W | 7[redacted] | 27.1 | 自然流産 | 2.0 | 軽度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted] | W | 5[redacted].4 | 20.2 | 自然流産 | 1.1 | 軽度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted] | W | 6[redacted] | 24.0 | 生化学的妊娠 | 22.0 | 軽度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted] | W | 6[redacted].2 | 21.5 | 切迫流産 | 3.0 | 軽度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted] | W | 5[redacted] | 19.0 | 感情不安定 | 3.0 | 軽度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted] | A | 6[redacted].7 | 26.5 | 卵巣過剰刺激症候群 | 28.0 | 重度 | なし | 否定できない | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted] | W | 9[redacted] | 30.7 | 卵巣過剰刺激症候群 | 32.0 | 重度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted] | W | 6[redacted] | 24.4 | 卵巣過剰刺激症候群 | 5.0 | 中等度 | なし | 否定できない | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted] | W | 5[redacted].5 | 21.3 | 子宮付属器捻転 | 4.0 | 重度 | なし | 否定できる | 回復 |
| ゴナールエフ群 | | | | | | | | | | |
| [redacted] | 3[redacted] | W | 8[redacted].5 | 29.9 | 処置後感染 | 8.0 | 軽度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted] | W | 8[redacted].5 | 25.2 | 妊娠時出血 | 4.0 | 軽度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted] | W | 6[redacted].5 | 23.7 | 自然流産 | 20.0 | 軽度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted] | W | 6[redacted].7 | 22.4 | 生化学的妊娠 | 54.0 | 軽度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted] | W | 6[redacted].5 | 23.7 | 生化学的妊娠 | 5.0 | 軽度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted] | W | 8[redacted].5 | 25.2 | 妊娠悪阻 | 18.1 | 軽度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted] | W | 8[redacted].2 | 29.5 | 卵巣過剰刺激症候群 | 31.0 | 重度 | なし | 否定できない | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted] | W | 4[redacted].9 | 18.6 | 卵巣過剰刺激症候群 | 57.0 | 重度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted] | W | 5[redacted] | 19.9 | 卵巣過剰刺激症候群 | 29.0 | 重度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted] | W | 6[redacted].3 | 28.1 | 卵巣過剰刺激症候群 | 10.0 | 中等度 | なし | 否定できない | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted] | W | 6[redacted].5 | 23.7 | 卵巣過剰刺激症候群 | 32.0 | 軽度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted] | W | 6[redacted].6 | 22.3 | 卵巣過剰刺激症候群 | 10.0 | 中等度 | なし | 否定できない | 回復 |

人種： AI = American Indian or Alaska Native, A = Asian, BA = Black or African American, NH = Native Hawaiian or other Pacific Islander, W = White
MedDRA/J Ver 22.1
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Listing 8.6］から引用

### 8.2.5.6　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.8-49 に示す。

中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 1.4%（9/665 例）、ゴナールエフ群 1.5%（10/661 例）であった。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、胚盤胞移植中止に至った事象が最も多かった。

胚盤胞移植の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、その発現割合は本剤群 0.9%（6/665 例）、ゴナールエフ群 1.1%（7/661 例）であった。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。

その他に、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。

治験薬との因果関係が否定されなかった中止に至った有害事象として、本剤群では卵巣過剰刺激症候群が 6 例に認められた。中等度の事象が 1 例、軽度の事象が 5 例に認められたが、いずれも中止後に回復した。ゴナールエフ群では、中等度の卵巣過剰刺激症候群が 6 例、軽度の卵巣過剰刺激症候群が 1 例、軽度の子宮内膜萎縮が 1 例、軽度の卵巣機能亢進が 1 例に認められたが、いずれも中止後に回復した。

**表 2.7.6.8-49　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）**

| MedDRA SOC/ PT | FE 999049 (N=665) n | % | E | ゴナールエフ (N=661) 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 | 0 | | |
| 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 |

MedDRA/J Ver 22.1
N：被験者数、n：中止に至った有害事象を発現した被験者数、%：中止に至った有害事象を発現した被験者の割合、E：中止に至った有害事象件数
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-12］から引用

### 8.2.5.7　注目すべき有害事象

卵巣過剰刺激症候群、妊娠損失、多胎妊娠を注目すべき有害事象として評価した。

**卵巣過剰刺激症候群**

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

- **早期発症型卵巣過剰刺激症候群（卵胞最終成熟の誘起から 9 日以内に発現）**

早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現状況を表 2.7.6.8-50 に示す。

早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、本剤群 2.6%（17/665 例）、ゴナールエフ群 3.0%（20/661 例）であった。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。

**表 2.7.6.8-50　早期発症型卵巣過剰刺激症候群（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% |
| 中等度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 3 | 5 | 0.8% | 7 | 1.1% |
| 重度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

- **早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合の比較**

早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合、予防的介入を行った被験者の割合の比較を表 2.7.6.8-51 に示す。

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（全グレード）及び／又は予防的介入が認められた被験者の割合、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）。

**表 2.7.6.8-51　早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合の比較（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

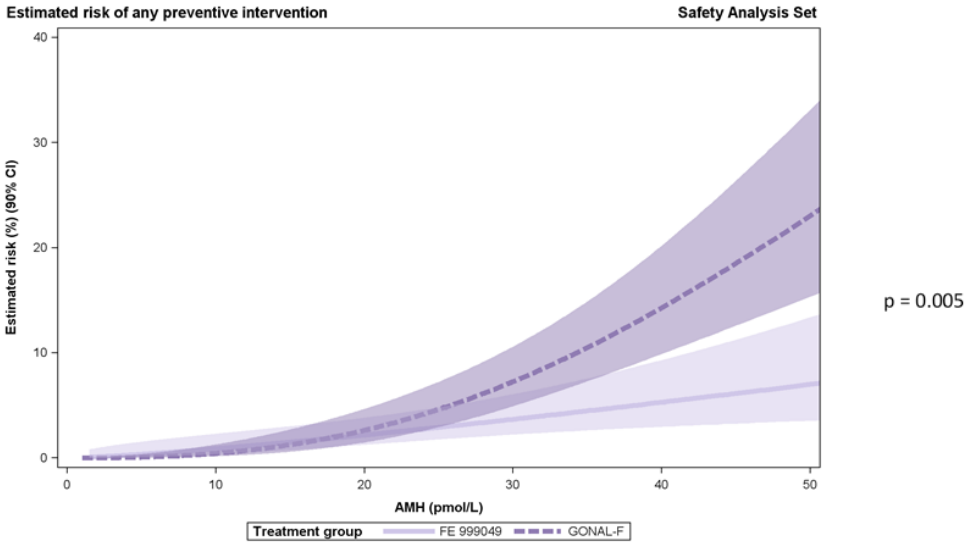
N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合

［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のリスク推定**

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の割合は 2.3%（15/665 例）であり、ゴナールエフ群 4.5%（30/661 例）と比べて統計学的に有意に低かった（p=0.005）。

血清 AMH 値別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の割合を図 2.7.6.8-3 に示す。血清 AMH 値の増加に伴い早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入は増加した。



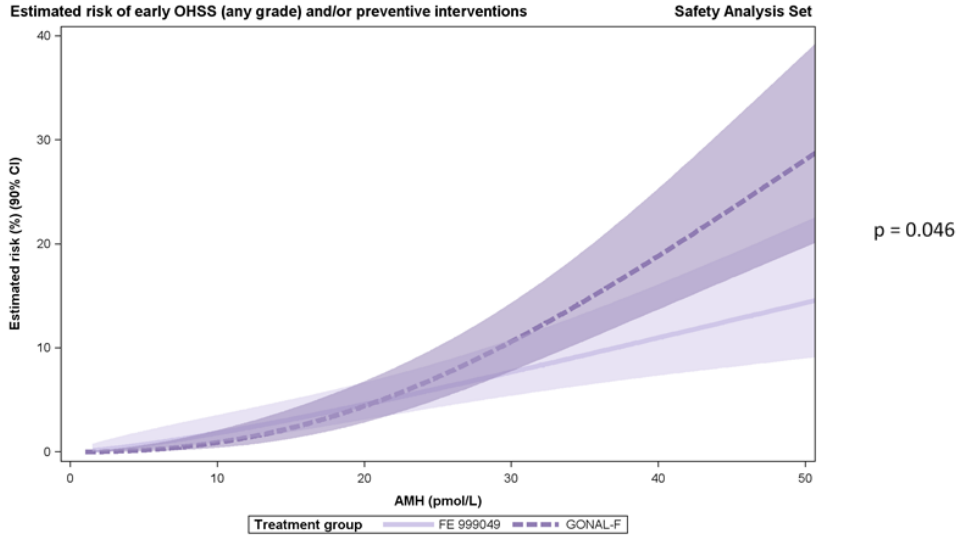

［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Figure 10-2］から引用

**図 2.7.6.8-3　血清 AMH 値別早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対し予防的介入のリスク推定（安全性解析対象集団）**

- **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**

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の割合は 4.7%（31/665 例）であり、ゴナールエフ群 6.2%（41/661 例）と比べて統計学的に有意に低かった（p=0.046）。予防的介入にも関わらず、早期発症型卵巣過剰刺激症候群を発現した被験者は 10 例であり、その内訳は本剤群 1 例、ゴナールエフ群 9 例であった。

血清 AMH 値別の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入の割合を図 2.7.6.8-4 に示す。血清 AMH 値の増加に伴い早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入の割合は増加した。



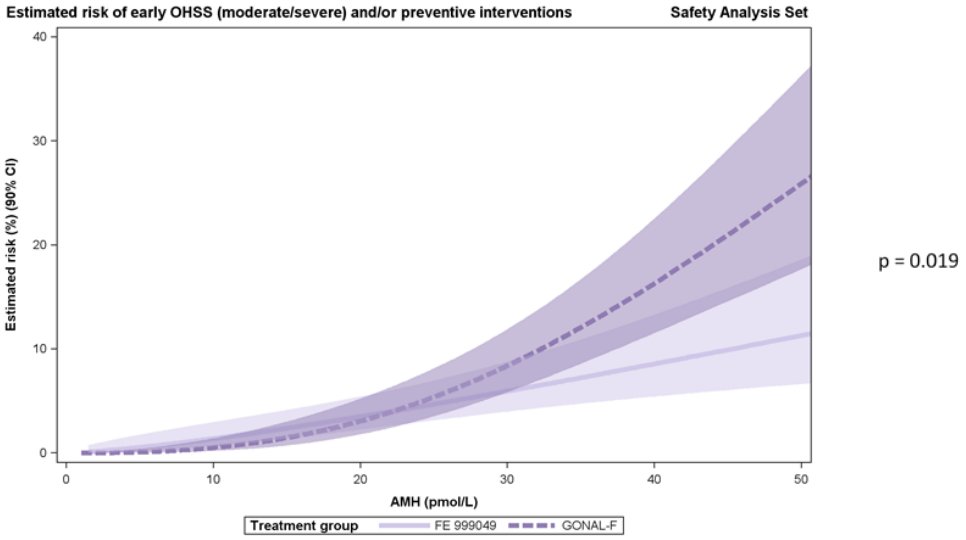

［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Figure 10-3］から引用

**図 2.7.6.8-4　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（安全性解析対象集団）**

- **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**

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の割合は 3.6%（24/665 例）であり、ゴナールエフ群 5.1%（34/661 例）と比べ統計学的に有意に低かった（p=0.019）。

血清 AMH 値別の中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入の割合を図 2.7.6.8-5 に示す。血清 AMH 値の増加に伴い中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入の割合は増加した。




［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Figure 10-4］から引用

**図 2.7.6.8-5　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（安全性解析対象集団）**

- **晩期発症型卵巣過剰刺激症候群**

晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合を表 2.7.6.8-52 に示す。

晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、本剤群 0.9%（6/665 例）、ゴナールエフ群 1.8%（12/661 例）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。

中等度／重度の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、本剤群 0.8%（5/665 例）、ゴナールエフ群 1.5%（10/661 例）であり、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。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた FE 999049 群 3 例及びゴナールエフ群 5 例は全て高 AMH 層であった。中等度／重度の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群のため入院に至った被験者は、本剤群 1 例及びゴナールエフ群の 4 例であった。

**表 2.7.6.8-52 晩期発症型卵巣過剰刺激症候群（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

- **晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合の比較**

晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合の比較を表 2.7.6.8-53 に示す。

本剤群及びゴナールエフ群の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合に統計学的な有意差は認められなかった。

**表 2.7.6.8-53 晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合の比較**

| | FE 999049 | | | ゴナールエフ | | | 投与群間の比較 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | N | % | n | N | % | p 値 |
| 晩期発症型卵巣過剰刺激症候群(全 グレード) | 6 | 665 | 0.9% | 12 | 661 | 1.8% | 0.320 |
| 晩期発症型卵巣過剰刺激症候群(中等度/重度) | 5 | 665 | 0.8% | 10 | 661 | 1.5% | 0.390 |

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 10-20］から引用

- **全卵巣過剰刺激症候群**

全卵巣過剰刺激症候群の発現割合を表 2.7.6.8-54 に示す。

全卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、本剤群 3.5%（23/665 例）、ゴナールエフ群 4.8%（32/661 例）であった。中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、それぞれ 2.1%（14/665 例）及び 2.9%（19/661 例）であった。

**表 2.7.6.8-54　全卵巣過剰刺激症候群（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 |
| 全卵巣過剰刺激症候群 | | | | | | |
| 全グレード | 23 | 3.5% | 23 | 32 | 4.8% | 32 |
| 軽度卵巣過剰刺激症候群 | | | | | | |
| グレード 1 | 3 | 0.5% | 3 | 7 | 1.1% | 7 |
| グレード 2 | 6 | 0.9% | 6 | 6 | 0.9% | 6 |
| 中等度卵巣過剰刺激症候群 | | | | | | |
| グレード 3 | 7 | 1.1% | 7 | 12 | 1.8% | 12 |
| 重度卵巣過剰刺激症候群 | | | | | | |
| グレード 4 | 4 | 0.6% | 4 | 1 | 0.2% | 1 |
| グレード 5 | 3 | 0.5% | 3 | 6 | 0.9% | 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 10-25］から引用

- **全卵巣過剰刺激症候群の発現割合の比較**

COS 周期 1 の全卵巣過剰刺激症候群の発現割合、早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を行った被験者の割合の比較を表 2.7.6.8-55 に示す。

全卵巣過剰刺激症候群及び中等度／重度の全卵巣過剰刺激症候群の発現割合はいずれも両群間で統計学的な有意差は認められなかった（それぞれ p=0.238、p=0.514）。早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を行った被験者の割合は、本剤群 2.3%（15/665 例）、ゴナールエフ群 4.5%（30/661 例）であり、ゴナールエフ群と比べ本剤群の発現割合は、統計学的に有意に低かった（p=0.005）。

本試験全体で、全卵巣過剰刺激症候群及び／又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を行った被験者の割合は、本剤群 5.6%（37/665 例）、ゴナールエフ群 8.0%（53/661 例）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／重度の全卵巣過剰刺激症候群及び／又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を行った被験者の割合は、本剤群 4.4%（29/665 例）、ゴナールエフ群 6.7%（44/661 例）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=0.013）。

**表 2.7.6.8-55　全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（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 |

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 10-24］から引用

**妊娠損失**

- **早期妊娠損失**

早期妊娠損失率を表 2.7.6.8-56 に示す。

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。

**表 2.7.6.8-56　早期妊娠損失率（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=257) | ゴナールエフ (N=266) |
|---|---|---|
| βhCG 陽性から継続妊娠まで, n (%) | | |
| 損失あり | 53 (20.6%) | 57 (21.4%) |
| 損失なし | 204 (79.4%) | 209 (78.6%) |
| 計 | 257 (100.0%) | 266 (100.0%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-26］から引用

早期妊娠損失の分布を表 2.7.6.8-57 に示す。

最もよく見られた早期妊娠損失として、自然流産が本剤群 26 例、ゴナールエフ群 30 例、生化学的妊娠が各群 25 例に認められた。異所性妊娠が各群 1 例に認められたが、いずれも重篤な有害事象ではなかった。また、胎児の先天異常により継続妊娠を確認前に人工流産に至った被験者が各群 1 例（本剤群 1 例に 13 トリソミー、ゴナールエフ群 1 例に無脳症が認められた）であった。

**表 2.7.6.8-57　早期妊娠損失の分布（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| 自然流産, n (%) | 26 (10.1%) | 30 (11.3%) |
| 生化学的妊娠, n (%) | 25 (9.7%) | 25 (9.4%) |
| 異所性妊娠, n (%) | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) |
| 人工流産, n (%) | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合

［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-27］から引用

### 8.2.5.8　後期妊娠損失（妊娠追跡調査）

後期妊娠損失率を表 2.7.6.8-58 に示す。

後期妊娠損失率は本剤群 2.9%（6/204 例）、ゴナールエフ群 2.9%（6/209 例）であった。

**表 2.7.6.8-58 後期妊娠損失率（安全性解析対象集団：継続妊娠に至った被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| 継続妊娠から出生まで, n (%) | | |
| 損失あり | 6 (2.9%) | 6 (2.9%) |
| 損失なし | 198 (97.1%) | 203 (97.1%) |

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

後期妊娠損失の種類を表 2.7.6.8-59 に示す。

被験者 14 例の胎児／新生児 16 例が後期妊娠損失（完全妊娠損失が 12 例、双胎妊娠の胎児／新生児のうち一方の損失が 2 例）であった。

本剤群の後期妊娠損失は、胎児／新生児 7 例であり、その内訳は、双胎妊娠であった 1 組に認められた死産 2 例、単胎妊娠の流産 3 例、単胎妊娠の胎児奇形による選択的妊娠中絶 2 例であった。

ゴナールエフ群の後期妊娠損失は、胎児／新生児 9 例であり、その内訳は、死産 3 例〔双胎児 1 例の死産（双胎児の別の 1 例は出生）、単胎児の死産 2 例〕、流産 4 例〔単胎妊娠の流産（妊娠第 2 期）2 例、双胎妊娠の胎児 1 例の流産（双胎児の別の 1 例は出生）1 例、双胎妊娠の胎児 1 例の流産（双胎児の別の 1 例は胎児奇形により選択的妊娠中絶）であった。単胎妊娠の胎児奇形による選択的妊娠中絶 1 例であった。

**表 2.7.6.8-59 後期妊娠損失の種類（胎児／新生児）**

| | FE 999049 (N=7) | ゴナールエフ (N=9) |
|---|---|---|
| 後期妊娠損失の理由, n (%) | | |
| 死産 | 2 (28.6%) | 3 (33.3%) |
| 自然流産 | 3 (42.9%) | 4 (44.4%) |
| 選択的妊娠中絶 | 2 (28.6%) | 2 (22.2%) |

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

### 8.2.5.9　多胎妊娠

継続妊娠に至った被験者のうち、多胎妊娠は、本剤群 4 例、ゴナールエフ群 8 例に認められ、全て双胎妊娠であった。

そのうち、本剤群 2 例、ゴナールエフ群 8 例は、単一の胚盤胞移植後の多胎妊娠であり、本剤群 2 例は、2 個の胚盤胞移植後の多胎妊娠であった。

### 8.2.5.10　臨床検査

本剤群及びゴナールエフ群ともに、刺激終了時又は試験終了時の血液生化学検査項目及び血液学的検査項目のベースラインからの平均変化量に臨床的に問題となる変化はなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象として報告された異常変動はゴナールエフ群の 1 例に発現した軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。

### 8.2.5.11　バイタルサイン

本剤群及びゴナールエフ群ともに、刺激終了時又は試験終了時のバイタルサインのベースラインからの平均変化量に臨床的に問題となる変化はなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象として報告された異常変動は認められなかった。

### 8.2.5.12　注射部位反応

注射部位反応の発現状況（被験者数及び件数）を表 2.7.6.8-60 及び表 2.7.6.8-61 に示す。

治験薬投与後（全評価時期）の注射部位反応が認められなかった被験者の割合は、本剤群 31.1%（207/665 例）、ゴナールエフ群 31.2%（206/661 例）であり、重度の事象が少なくとも 1 回認められた被験者はそれぞれ 0.9%（6/665 例）及び 0.2%（1/661 例）であった。発現した注射部位反応はほとんどが軽度であり、本剤群及びゴナールエフ群の注射部位反応の発現状況は同様であった。

評価件数でみると、注射部位反応の発現件数の頻度は極めて低く、本剤群及びゴナールエフ群ともに 3.5%未満であり、重症度別では中等度の事象は各群 0.1%。重度の事象は各群 0.1%未満であった。

本剤又はゴナールエフ投与後の注入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 2.7.6.8-60　注射部位反応（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 | | ゴナールエフ | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| 全事象 | | | | |
| なし | 207 | 31.1% | 206 | 31.2% |
| 軽度 | 402 | 60.5% | 406 | 61.4% |
| 中等度 | 50 | 7.5% | 48 | 7.3% |
| 重度 | 6 | 0.9% | 1 | 0.2% |
| 発赤 | | | | |
| なし | 344 | 51.7% | 364 | 55.1% |
| 軽度 | 307 | 46.2% | 283 | 42.8% |
| 中等度 | 14 | 2.1% | 14 | 2.1% |
| 重度 | 0 | | 0 | |
| そう痒 | | | | |
| なし | 570 | 85.7% | 553 | 83.7% |
| 軽度 | 90 | 13.5% | 104 | 15.7% |
| 中等度 | 5 | 0.8% | 4 | 0.6% |
| 重度 | 0 | | 0 | |
| 疼痛 | | | | |
| なし | 483 | 72.6% | 474 | 71.7% |
| 軽度 | 170 | 25.6% | 167 | 25.3% |
| 中等度 | 11 | 1.7% | 20 | 3.0% |
| 重度 | 1 | 0.2% | 0 | |
| 腫脹 | | | | |
| なし | 589 | 88.6% | 605 | 91.5% |
| 軽度 | 69 | 10.4% | 50 | 7.6% |
| 中等度 | 7 | 1.1% | 6 | 0.9% |
| 重度 | 0 | | 0 | |
| 内出血 | | | | |
| なし | 404 | 60.8% | 457 | 69.1% |
| 軽度 | 231 | 34.7% | 184 | 27.8% |
| 中等度 | 25 | 3.8% | 19 | 2.9% |
| 重度 | 5 | 0.8% | 1 | 0.2% |

n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-29］から引用

**表 2.7.6.8-61　注射部位反応の発現件数（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 | | ゴナールエフ | |
|---|---|---|---|---|
| | E | % | E | % |
| 全事象 | | | | |
| なし | 85292 | 96.6% | 82442 | 96.5% |
| 軽度 | 2911 | 3.3% | 2845 | 3.3% |
| 中等度 | 112 | 0.1% | 100 | 0.1% |
| 重度 | 9 | <0.1% | 1 | <0.1% |
| 発赤 | | | | |
| なし | 16242 | 91.9% | 15706 | 92.0% |
| 軽度 | 1394 | 7.9% | 1348 | 7.9% |
| 中等度 | 29 | 0.2% | 24 | 0.1% |
| 重度 | 0 | | 0 | |
| そう痒 | | | | |
| なし | 17402 | 98.5% | 16813 | 98.4% |
| 軽度 | 245 | 1.4% | 258 | 1.5% |
| 中等度 | 18 | 0.1% | 7 | <0.1% |
| 重度 | 0 | | 0 | |
| 疼痛 | | | | |
| なし | 17201 | 97.4% | 16487 | 96.5% |
| 軽度 | 442 | 2.5% | 565 | 3.3% |
| 中等度 | 21 | 0.1% | 26 | 0.2% |
| 重度 | 1 | <0.1% | 0 | |
| 腫脹 | | | | |
| なし | 17432 | 98.7% | 16879 | 98.8% |
| 軽度 | 219 | 1.2% | 182 | 1.1% |
| 中等度 | 13 | <0.1% | 16 | <0.1% |
| 重度 | 0 | | 0 | |
| 内出血 | | | | |
| なし | 17015 | 96.3% | 16557 | 97.0% |
| 軽度 | 611 | 3.5% | 492 | 2.9% |
| 中等度 | 31 | 0.2% | 27 | 0.2% |
| 重度 | 8 | <0.1% | 1 | <0.1% |

E：発現件数、%：件数の割合
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-28］から引用

### 8.2.5.13　抗 FSH 抗体

抗 FSH 抗体の発現状況を表 2.7.6.8-62 及び表 2.7.6.8-63 に示す。

治験薬投与により抗 FSH 抗体を発現した被験者が本剤群 1.05%〔95%CI（0.42,2.16）〕、ゴナールエフ群 0.76%〔95%CI（0.25,1.76）〕に認められた。

本剤群 7 例、ゴナールエフ群 5 例の計 12 例に認められた抗 FSH 抗体のうち、本剤群 1 例及びゴナールエフ群 2 例では、投与後 1 回目の検査において陽性であり、本剤群 5 例及びゴナールエフ群 3 例では、投与後 2 回目の検査において陽性であった。本剤群 1 例は、投与後のいずれの検査においても陽性であった。

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った。また、本剤群及びゴナールエフ群の投与により発現した抗 FSH 抗体が認められた被験者にいずれの評価時点においても中和活性は認められなかった。

**表 2.7.6.8-62　抗 FSH 抗体（安全性解析対象集団）**

| FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | [95% CI] | n | N | % | [95% CI] |
| 7 | 665 | 1.05% | [0.42%; 2.16%] | 5 | 661 | 0.76% | [0.25%; 1.76%] |

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

**表 2.7.6.8-63　投与後の抗 FSH 抗体の発現状況（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=7) | ゴナールエフ (N=5) |
|---|---|---|
| 投与前検査陽性 | 0 | 0 |
| 投与後初回検査のみ陽性 | 1 | 2 |
| 投与後 2 回目検査のみ陽性 | 5 | 3 |
| 投与後初回及び 2 回目検査ともに陽性 | 1 | 0 |

N：被験者数
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 10-43］から引用

抗 FSH 抗体力価（既存及び投与により発現した抗 FSH 抗体）を表 2.7.6.8-64 に示す。

2 検体以上が陽性であった場合、提示した力価は最大力価である。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意味する）。

投与により発現した抗 FSH 抗体の最大力価は各投与群 5 例で定量限界未満であり、本剤群の 2 例の力価はそれぞれ 0.56 と 0.98 であった。

**表 2.7.6.8-64　抗 FSH 抗体力価（投与により発現した抗 FSH 抗体）（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=9) | ゴナールエフ (N=6) |
|---|---|---|
| 最大力価 (投与により発現した抗 FSH 抗体), n | | |
| <0.30 | 5 | 5 |
| 0.56 | 1 | 0 |
| 0.98 | 1 | 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 10-44］から引用

### 8.2.5.14　新生児の健康状態（妊娠追跡調査）

**新生児の健康状態**

新生児の健康状態を表 2.7.6.8-65 に示す。

本試験の出生児は、本剤群 201 例、ゴナールエフ群 208 例であった。

平均在胎期間（平均値±SD）は本剤群 272.3±15.60 日、ゴナールエフ群 272.3±16.89 日、新生児の平均体重はそれぞれ 3186±600.8 g 及び 3168±624.1 g であり、健康状態は両群で同様であった。

妊娠 36 週超で出生した児は、本剤群 88.6%（178/201 例）、ゴナールエフ群 89.4%（186/208 例）、妊娠 32～36 週で出生した児はそれぞれ 10%（20/201 例）及び 8.7%（18/208 例）、妊娠 32 週未満の早期産児はそれぞれ 1.5%（3/201 例）及び 1.9%（4/208 例）であった。

**表 2.7.6.8-65 新生児の健康状態**

| | FE 999049 (N=201) | ゴナールエフ (N=208) |
|---|---|---|
| 在胎期間 | | |
| Mean (SD) | 272.3 (15.60) | 272.3 (16.89) |
| 在胎期間区分, n (%) | | |
| <32 週 (<224 日) | 3 (1.5%) | 4 (1.9%) |
| 32-36 週 | 20 (10.0%) | 18 (8.7%) |
| >36 週 (≥259 日) | 178 (88.6%) | 186 (89.4%) |
| 性別, n (%) | | |
| 男 | 109 (54.2%) | 114 (54.8%) |
| 女 | 92 (45.8%) | 94 (45.2%) |
| 体重 (g) | | |
| Mean (SD) | 3186 (600.8) | 3168 (624.1) |
| 体重区分, n (%) | | |
| <1500 g | 3 (1.5%) | 3 (1.4%) |
| 1500-2499 g | 15 (7.5%) | 19 (9.1%) |
| ≥2500 g | 183 (91.0%) | 186 (89.4%) |
| 身長 (cm) | | |
| Mean (SD) | 50.2 (3.37) | 49.7 (3.81) |

N：新生児数、n：観察された新生児数、%：新生児の割合
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Addendum Table 7-3］から引用

**新生児の重篤な有害事象**

出生時及び出生後 4 週の重篤な有害事象を表 2.7.6.8-66 に示す。

**表 2.7.6.8-66 新生児の重篤な有害事象**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| 選択的妊娠中絶に至った先天異常 | 2 | 2 |
| 出生時 | | |
| 死産 | 2 | 3 |
| 新生児死亡 | 0 | 0 |
| 新生児集中治療室（NICU）又は新生児治療室（NCU）への入院 | 12 | 19 |
| 先天異常 | 8 | 7 |
| 計 | 22 | 29 |
| 出生後 4 週 | | |
| 新生児死亡 | 0 | 3 |
| 入院 | 4 | 6 |
| 先天異常 | 3 | 1 |
| 計 | 7 | 10 |

継続妊娠前に認められた先天異常により選択的妊娠中絶に至った胎児 2 例（本剤群 1 例、ゴナールエフ群 1 例）は本表に含まれていない。胎児の時点で先天異常が認められたが娩出まで妊娠を継続した場合、当該先天異常は新生児の異常として報告されている。
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Addendum Table 7-5］から引用

1. 死産

本剤群では、双胎児の死産（妊娠 24 週 + 0 日目）が報告され、死産理由は、胎児発育不全及び胎盤輸血症候群と判断された。

ゴナールエフ群では 3 例の死産が報告された。双胎児の 1 例（双胎児の別の 1 例は出生したがその後死亡）の死産（妊娠第 3 期の超音波検査）については、剖検は実施されなかった。単胎児 1 例は、在胎期間 35 週+4 日目に娩出され、死産理由は臍帯血栓症であった。別の単胎児 1 例は、在胎期間 32 週+6 日目に娩出され、剖検では先天性異常及び感染は認められず、死産理由は不明であった。

2. 新生児死亡

本剤群及びゴナールエフ群ともに出生時の新生児死亡は認められなかった。生後 4 週以内では、本剤群では新生児死亡は認められなかったが、ゴナールエフ群では 1.4%（3/208 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 週以内に死亡した。当該双胎児の出生時の体重はそれぞれ 6[redacted] g 及び 6[redacted] g であり NICU/NCU に入院したが、それぞれ出生後 4 日及び 14 日で死亡した。剖検では先天異常は認められず、死亡理由は極度の未熟児であった。また、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（双胎児の別の 1 例は死産）が生後 4 週以内に死亡した。当該児は、早産児であり NICU/NCU へ入院したが、出生後 12 日で死亡した。剖検により、死亡理由は主要臓器に複数の感染を伴う未熟児と報告された。

3. 出生時及び出生後 4 週以内の NICU/NCU への入院

出生時に NICU/NCU への入院に至った新生児は、FE 999049 群では 12 例、ゴナールエフ群 19 例であり、最も多い理由は早産児であった。生後 4 週以内に入院に至った新生児の割合は、FE 999049 群 4 例、ゴナールエフ群 6 例であった。

4. 先天異常

重大な先天異常及び軽微な先天異常を表 2.7.6.8-67 及び表 2.7.6.8-68 に示す。

重大な先天異常は、本剤群では胎児／新生児 6 例に 6 件、ゴナールエフ群では胎児／新生児 6 例に 7 件認められた。本剤群では先天異常の見られた胎児 3 例については、選択的妊娠中絶に至ったため、出生した新生児における先天異常の発現割合は、1.5%（3/201 例）であった。ゴナールエフ群でも、先天異常の見られた胎児 3 例については、選択的妊娠中絶に至ったため、出生した新生児における先天異常の発現割合は、1.4%（3/208 例）であった。

### 表 2.7.6.8-67 重大な先天異常（胎児／新生児）

| 投与群 | MedDRA PT | ICD-10 code and term | 胎児/新生児 | 処置/転帰 | 被験者 ID |
|---|---|---|---|---|---|
| FE 999049 | 先天異常 | Q89.9 先天異常 NOS | 胎児 | 選択的妊娠中絶 | [redacted] |
| 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] |
| 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] |
| FE 999049 | 動脈管開存症 | Q25.0 動脈管開存症 | 新生児 | 回復 | [redacted] |
| FE 999049 | 尿道弁 | Q64.2 先天性後部尿道弁 | 新生児 | 回復 | [redacted] |
| FE 999049 | 無指症 | Q71.3 手及び 指の先天（性）欠損 | 新生児 | 未回復 | [redacted] |
| 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] |
| 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] |
| ゴナールエフ | 18 トリソミー | Q91.3 エドワーズ症候群 | 胎児 | 選択的妊娠中絶 | [redacted] |
| 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] |
| ゴナールエフ | 腎盂腎杯拡張症 | Q62.0 先天性水腎症 | 新生児 | 回復 | [redacted] |
| 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] |
| 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] |

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。
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Addendum Table 7-9、Table 7-10］

### 表 2.7.6.8-68 軽微な先天異常（胎児／新生児）

| 投与群 | MedDRA PT | ICD-10 code and term | 胎児/新生児 | 処置/転帰 | 被験者 ID |
|---|---|---|---|---|---|
| FE 999049 | 動脈管開存症 | Q25.0 動脈管開存症 | 新生児 | 回復 | [redacted] |
| FE 999049 | 先天性水腎症 | Q62.0 先天性水腎症 | 新生児 | 回復 | [redacted] |
| FE 999049 | 先天性臍ヘルニア | K42.9 Umbilical hernia NOS | 新生児 | 回復 | [redacted] |
| FE 999049 | 先天性臍ヘルニア | K42.9 Umbilical hernia NOS | 新生児[a] | 回復 | [redacted] |
| 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] |
| 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] |
| FE 999049 | 発育性股関節形成不全 | Q85.8 その他の母斑症，他に分類されないもの | 新生児 | 軽快 | [redacted] |
| FE 999049 | 動脈管開存症 | Q25.0 動脈管開存症 | 新生児 | 未回復 | [redacted] |
| 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] |
| 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] |
| ゴナールエフ | 舟状頭蓋症 | Q67.2 長頭（症） | 新生児[b] | 未回復 | [redacted] |
| 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] |

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。
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Addendum Table 7-9、Table 7-10］から引用

### 8.2.5.15　ペン型注入器の不具合

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

技術的な不具合が 1 例に見られ、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、本事象は投薬過誤には至らなかった。残りのペン型注入器の不具合の大部分については、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ると考えられる。

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

### 8.2.6　結論

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、FE 999049 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。

IVF/ICSI を受ける女性 1329 例を無作為割付けし、FE 999049 群 665 例に血清 AMH 値及び体重に基づく FE 999049 個別化用量（刺激期間中の用量調整なし）を投与し、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、刺激期間中の反応に応じて用量調整して投与した。mITT 解析対象集団は 1326 例（本剤群 665 例、ゴナールエフ群 661 例）、PP 解析対象集団は 1255 例（本剤群 623 例、ゴナールエフ群 632 例）であった。

mITT 解析対象集団の継続妊娠率は FE 999049 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 FE 999049 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 FE 999049 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 FE 999049 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。

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。また、感度分析結果も一致しており、主解析の頑健性が示された。

同様に、副次評価項目であるβhCG 陽性率、臨床妊娠率、胎児心拍陽性妊娠率、着床率及び出生率について、本剤群及びゴナールエフ群の群間差の 95%CI の下限値は、mITT 及び PP 解析対象集団ともに−8.0%（主要評価項目について事前に規定した非劣性マージン）を十分上回り、主要評価項目における本剤のゴナールエフに対する非劣性を裏付けるものであった。

mITT 解析対象集団の全被験者では、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 FE 999049 群 10.0±5.59 個、ゴナールエフ群 10.4±6.50 個であった。mITT 解析対象集団の全被験者における本剤群の低 AMH 層（血清 AMH 値が 15 pmol/L 未満）では、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 値が 15 pmol/L 以上）では、採卵数は統計学的に有意（p<0.001）に少なかった。本剤群の極端な卵巣反応の被験者（血清 AMH 値 15 pmol/L 未満：卵胞数 4 個未満、血清 AMH 値 15 pmol/L 以上：卵胞数 15 又は 20 個以上）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、卵巣反応の変化における FE 999049 の臨床的意義が示された。さらに、FE 999049 群の卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、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 FE 999049 個別化用量の臨床的ベネフィットが示された。

全被験者では、FE 999049 群において目標とする卵巣反応（定義：卵胞数 8～14 個）が認められた被験者者の割合はゴナールエフ群よりも統計学的に有意に多かった（41.7% vs 37.4%、p=0.037）。

有害事象の発現割合は、本剤群 54.6%（363/665 例）、ゴナールエフ群 50.8%（336/661 例）、副作用の発現割合は、それぞれ 17.0%（113/665 例）及び 13.8%（91/661 例）、中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 1.4%（9/665 例）及び 1.5%（10/661 例）、重篤な有害事象の発現割合は、それぞれ 2.4%（16/665 例）及び 1.5%（10/661 例）であった。主な重篤な有害事象は両群ともに卵巣過剰刺激症候群であった。

本剤群で見られた主な有害事象は、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。発現した有害事象はほとんどの事象が軽度又は中等度の事象であった。

本剤群において見られた主な副作用は、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。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 例に認められたが、全ての事象は回復した。

本試験で、被験者の死亡は認められなかった。

早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、本剤群 2.6%（17/665 例）、ゴナールエフ群 3.0%（20/661 例）であった。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。

本試験で最もよく見られた重篤な有害事象は卵巣過剰刺激症候群であり、その発現割合は、FE 999049 群 0.5%（3/665 例）、ゴナールエフ群 0.9%（6/661 例）であった。

本剤投与により抗 FSH 抗体を発現した被験者の割合は、1.05%（7/665 例）、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 0.76%（5/661 例）であり、両群で同程度であった。

追跡調査における新生児の健康状態については、出生時の重篤な有害事象が本剤群で出生した新生児 201 例中 22 例、ゴナールエフ群で出生した新生児 208 例中 29 例に認められた。

本試験における本剤の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容できるものであった。また、妊娠追跡調査の結果は、本剤の有効性及び安全性を裏付けるものであった。

以上より、IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける非日本人女性において、FE 999049 個別化用量のゴナールエフに対する非劣性が検証され、FE 999049 の安全性も示された。

## 8.3　付録

### 8.3.1　全有害事象

| MedDRA SOC PT | FE 999049 (N=665) n | (%) | E | ゴナールエフ (N=661) n | (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 363 | 54.6% | 1063 | 336 | 50.8% | 961 |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 | 0.3% | 2 | 2 | 0.3% | 2 |
| 貧血 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 心臓障害 | 1 | 0.2% | 1 | 2 | 0.3% | 3 |
| 右脚ブロック | | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 動悸 | 1 | 0.2% | 1 | | | |
| 洞性頻脈 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 頻脈 | | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 臍血腫 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 耳および迷路障害 | 2 | 0.3% | 2 | 2 | 0.3% | 2 |
| 回転性めまい | 2 | 0.3% | 2 | 2 | 0.3% | 2 |
| 内分泌障害 | 2 | 0.3% | 2 | 1 | 0.2% | 1 |
| 甲状腺機能低下症 | 2 | 0.3% | 2 | 1 | 0.2% | 1 |
| 眼障害 | 2 | 0.3% | 2 | 1 | 0.2% | 2 |
| 眼瞼痙攣 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| ドライアイ | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 眼充血 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 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 |
| 下痢 | 13 | 2.0% | 16 | 11 | 1.7% | 16 |
| 腹部膨満 | 10 | 1.5% | 10 | 7 | 1.1% | 10 |
| 腹痛 | 4 | 0.6% | 4 | 8 | 1.2% | 8 |
| 嘔吐 | 8 | 1.2% | 9 | 6 | 0.9% | 6 |
| 腹部不快感 | 6 | 0.9% | 7 | 3 | 0.5% | 4 |
| 下腹部痛 | 6 | 0.9% | 6 | 3 | 0.5% | 3 |
| 鼓腸 | 6 | 0.9% | 6 | 1 | 0.2% | 1 |
| 上腹部痛 | 4 | 0.6% | 4 | 4 | 0.6% | 6 |
| 消化器痛 | 4 | 0.6% | 5 | 2 | 0.3% | 2 |
| 消化不良 | 3 | 0.5% | 3 | 2 | 0.3% | 3 |
| 歯痛 | 3 | 0.5% | 3 | 3 | 0.5% | 3 |

| MedDRA SOC | FE 999049 (N=665) | | | ゴナールエフ (N=661) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | E | n | (%) | E |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | | | 2 | 0.3% | 2 |
| 空気嚥下 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| セリアック病 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 潰瘍性大腸炎 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 齲歯 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 嚥下障害 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 排便回数増加 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 胃炎 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 消化管刺激症状 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 歯肉出血 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 痔核 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 口の錯感覚 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 直腸攣縮 | | | | 1 | 0.2% | 1 |
| | | | | | | |
| 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 |
| 注射部位紅斑 | 9 | 1.4% | 12 | 3 | 0.5% | 3 |
| 注射部位そう痒感 | 6 | 0.9% | 9 | 2 | 0.3% | 2 |
| 発熱 | 6 | 0.9% | 6 | 2 | 0.3% | 2 |
| 注射部位腫脹 | 4 | 0.6% | 7 | 2 | 0.3% | 2 |
| 無力症 | 2 | 0.3% | 2 | 3 | 0.5% | 3 |
| 注射部位内出血 | 2 | 0.3% | 2 | 0 | | |
| 注射部位疼痛 | 2 | 0.3% | 3 | 2 | 0.3% | 2 |
| 注射部位反応 | 1 | 0.2% | 1 | 2 | 0.3% | 2 |
| 倦怠感 | 0 | | | 2 | 0.3% | 2 |
| 適用部位疼痛 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 悪寒 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 不快感 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 異常感 | 0 | | | 1 | 0.2% | 2 |
| 空腹 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| インフルエンザ様疾患 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 注射部位出血 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 注射部位炎症 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 注射部位発疹 | 1 | 0.2% | 2 | 1 | 0.2% | 1 |
| 注射部位蕁麻疹 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 非心臓性胸痛 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 末梢性浮腫 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 疼痛 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 末梢腫脹 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 口渇 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| | | | | | | |
| 免疫系障害 | 4 | 0.6% | 4 | 5 | 0.8% | 5 |
| 薬物過敏症 | 0 | | | 4 | 0.6% | 4 |

| MedDRA SOC | FE 999049 (N=665) | | | ゴナールエフ (N=661) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | E | n | (%) | E |
| 季節性アレルギー | 3 | 0.5% | 3 | 1 | 0.2% | 1 |
| 食物アレルギー | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 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 |
| 膀胱炎 | 6 | 0.9% | 6 | 2 | 0.3% | 2 |
| 尿路感染 | 6 | 0.9% | 6 | 3 | 0.5% | 3 |
| インフルエンザ | 4 | 0.6% | 4 | 4 | 0.6% | 5 |
| 卵管炎 | 4 | 0.6% | 4 | 0 | | |
| 咽頭炎 | 1 | 0.2% | 1 | 3 | 0.5% | 4 |
| 鼻炎 | 3 | 0.5% | 4 | 2 | 0.3% | 2 |
| 上気道感染 | 1 | 0.2% | 1 | 3 | 0.5% | 3 |
| 気管支炎 | 0 | | | 2 | 0.3% | 2 |
| 口腔ヘルペス | 0 | | | 2 | 0.3% | 2 |
| 副鼻腔炎 | 2 | 0.3% | 2 | 0 | | |
| 扁桃炎 | 2 | 0.3% | 2 | 1 | 0.2% | 1 |
| 投与部位感染 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 細菌感染 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 細菌性膣症 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| ブラストミセス症 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 子宮頚管炎 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 耳感染 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 真菌感染 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 胃腸炎 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| ウイルス性消化管感染 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| ライム病 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 骨盤内感染 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 咽頭扁桃炎 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 処置後感染 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 膣感染 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| ウイルス感染 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| ウイルス性咽頭炎 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| ウイルス性上気道感染 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 外陰部炎 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 外陰膣真菌感染 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 外陰膣炎 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 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 |
| 誤用量投与 | 12 | 1.8% | 12 | 5 | 0.8% | 5 |
| 処置後不快感 | 4 | 0.6% | 4 | 9 | 1.4% | 9 |
| 処置による悪心 | 6 | 0.9% | 6 | 8 | 1.2% | 8 |
| 医療機器による投与の欠落 | 6 | 0.9% | 6 | 0 | | |

| MedDRA SOC | FE 999049 (N=665) | | | ゴナールエフ (N=661) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | E | n | (%) | E |
| 処置後出血 | 6 | 0.9% | 6 | 2 | 0.3% | 2 |
| 処置による嘔吐 | 2 | 0.3% | 2 | 4 | 0.6% | 4 |
| 規定量以上の投与 | 2 | 0.3% | 2 | 3 | 0.5% | 3 |
| 処置によるめまい | 2 | 0.3% | 2 | 0 | | |
| 他の患者への薬剤誤投与 | 2 | 0.3% | 2 | 0 | | |
| 肉離れ | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 処置後合併症 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 処置後血腫 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 処置による出血 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 皮膚擦過傷 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| | | | | | | |
| 臨床検査 | 32 | 4.8% | 64 | 33 | 5.0% | 57 |
| 血中ブドウ糖増加 | 8 | 1.2% | 8 | 13 | 2.0% | 13 |
| 好中球数増加 | 9 | 1.4% | 9 | 9 | 1.4% | 9 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 7 | 1.1% | 7 | 4 | 0.6% | 4 |
| 赤血球数減少 | 7 | 1.1% | 7 | 6 | 0.9% | 6 |
| 白血球数増加 | 7 | 1.1% | 7 | 4 | 0.6% | 4 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 | 0.6% | 4 | 2 | 0.3% | 2 |
| ヘモグロビン減少 | 3 | 0.5% | 3 | 2 | 0.3% | 2 |
| 血中コレステロール増加 | 2 | 0.3% | 2 | 2 | 0.3% | 2 |
| 血圧上昇 | 2 | 0.3% | 2 | 0 | | |
| 胃内pH低下 | 0 | | | 2 | 0.3% | 2 |
| ヘマトクリット減少 | 2 | 0.3% | 2 | 2 | 0.3% | 2 |
| リンパ球百分率減少 | 2 | 0.3% | 2 | 1 | 0.2% | 1 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 血中ブドウ糖異常 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 血中カリウム減少 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 血中カリウム増加 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 好酸球百分率増加 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| γーグルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 心拍数増加 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| リンパ球数異常 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| リンパ球数減少 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 平均赤血球ヘモグロビン減少 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 単球数異常 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 好中球数異常 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 好中球百分率増加 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 赤血球数異常 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 尿中赤血球 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 白血球数異常 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |

| MedDRA SOC<br>PT | FE 999049<br>(N=665)<br>n | (%) | E | ゴナールエフ<br>(N=661)<br>n | (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 代謝および栄養障害 | 1 | 0.2% | 1 | 3 | 0.5% | 3 |
| 食欲減退 | 1 | 0.2% | 1 | 2 | 0.3% | 2 |
| 鉄欠乏 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 21 | 3.2% | 30 | 22 | 3.3% | 25 |
| 背部痛 | 10 | 1.5% | 10 | 13 | 2.0% | 13 |
| 筋骨格痛 | 4 | 0.6% | 5 | 1 | 0.2% | 1 |
| 関節痛 | 0 | | | 3 | 0.5% | 3 |
| 靭帯痛 | 3 | 0.5% | 4 | 0 | | |
| 筋肉痛 | 3 | 0.5% | 3 | 2 | 0.3% | 2 |
| 頚部痛 | 3 | 0.5% | 3 | 0 | | |
| 筋痙縮 | 2 | 0.3% | 2 | 0 | | |
| 鼡径部痛 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 2 |
| 筋拘縮 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 筋肉疲労 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 筋攣縮 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 筋炎 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 四肢痛 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 脊椎痛 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 | 0.3% | 2 | 0 | | |
| 子宮平滑筋腫 | 2 | 0.3% | 2 | 0 | | |
| 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 |
| 片頭痛 | 4 | 0.6% | 5 | 3 | 0.5% | 5 |
| 傾眠 | 4 | 0.6% | 4 | 0 | | |
| 注意力障害 | 2 | 0.3% | 3 | 1 | 0.2% | 1 |
| 嗜眠 | 0 | | | 2 | 0.3% | 3 |
| 失神 | 1 | 0.2% | 1 | 2 | 0.3% | 2 |
| 味覚不全 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 感覚鈍麻 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 前兆を伴う片頭痛 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 錯感覚 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 網膜性片頭痛 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 2 |
| 坐骨神経痛 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 緊張性頭痛 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 視野欠損 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 102 | 15.3% | 125 | 112 | 16.9% | 138 |
| 自然流産 | 26 | 3.9% | 26 | 30 | 4.5% | 30 |

| MedDRA SOC | FE 999049 (N=665) | | | ゴナールエフ (N=661) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | E | n | (%) | E |
| つわり [a] | 30 | 4.5% | 36 | 30 | 4.5% | 37 |
| 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 |
| 妊娠悪阻 | 2 | 0.3% | 2 | 5 | 0.8% | 5 |
| 絨毛膜下血腫 | 3 | 0.5% | 3 | 2 | 0.3% | 2 |
| 絨毛膜下出血 | 1 | 0.2% | 1 | 2 | 0.3% | 2 |
| 切迫流産 | 1 | 0.2% | 2 | 0 | | |
| 異所性妊娠 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 胎盤早期剥離 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 胎盤後血腫 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| バニシングツイン症候群 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 精神障害 | 18 | 2.7% | 23 | 9 | 1.4% | 10 |
| 不安 | 7 | 1.1% | 8 | 3 | 0.5% | 3 |
| 気分動揺 | 6 | 0.9% | 6 | 1 | 0.2% | 1 |
| 不眠症 | 3 | 0.5% | 3 | 2 | 0.3% | 2 |
| 異常な夢 | 2 | 0.3% | 2 | 0 | | |
| 抑うつ気分 | 2 | 0.3% | 2 | 1 | 0.2% | 1 |
| 感情不安定 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 激越 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 抑うつ症状 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 易刺激性 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| パニック反応 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 腎および尿路障害 | 6 | 0.9% | 6 | 6 | 0.9% | 7 |
| 排尿困難 | 2 | 0.3% | 2 | 1 | 0.2% | 1 |
| 膀胱不快感 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 膀胱痛 | 0 | | | 1 | 0.2% | 2 |
| 出血性膀胱炎 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 膀胱炎様症状 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 尿意切迫 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 頻尿 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 腎臓痛 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 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 |
| 乳房痛 | 4 | 0.6% | 4 | 9 | 1.4% | 9 |
| 乳房圧痛 | 9 | 1.4% | 9 | 5 | 0.8% | 5 |

| MedDRA SOC | FE 999049 (N=665) | | | ゴナールエフ (N=661) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | E | n | (%) | E |
| 子宮血腫 | 4 | 0.6% | 4 | 0 | | |
| 子宮痛 | 0 | | | 4 | 0.6% | 4 |
| 腟分泌物 | 2 | 0.3% | 2 | 4 | 0.6% | 4 |
| 乳房不快感 | 2 | 0.3% | 2 | 3 | 0.5% | 3 |
| 卵巣嚢胞 | 2 | 0.3% | 2 | 3 | 0.5% | 3 |
| 外陰腟不快感 | 1 | 0.2% | 1 | 3 | 0.5% | 3 |
| 早期排卵 | 2 | 0.3% | 2 | 0 | | |
| 子宮ポリープ | 2 | 0.3% | 2 | 1 | 0.2% | 1 |
| 外陰腟そう痒症 | 1 | 0.2% | 2 | 2 | 0.3% | 2 |
| 子宮付属器嚢胞 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 子宮付属器捻転 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 乳房嚢胞 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 乳房炎症 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 子宮頚管ポリープ | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 子宮頚部紅斑 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 性交困難 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 子宮内膜萎縮 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 線維嚢胞性乳腺疾患 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 乳汁漏出症 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 月経不快感 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 月経障害 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 不正子宮出血 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 卵巣機能亢進 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 月経前痛 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 子宮痙攣 | 0 | | | 1 | 0.2% | 2 |
| 腟障害 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 腟の炎症 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 外陰腟灼熱感 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 外陰腟紅斑 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 24 | 3.6% | 30 | 17 | 2.6% | 17 |
| 口腔咽頭痛 | 9 | 1.4% | 10 | 4 | 0.6% | 4 |
| カタル | 6 | 0.9% | 7 | 5 | 0.8% | 5 |
| 呼吸困難 | 5 | 0.8% | 5 | 4 | 0.6% | 4 |
| 咳嗽 | 4 | 0.6% | 4 | 2 | 0.3% | 2 |
| 鼻出血 | 3 | 0.5% | 3 | 1 | 0.2% | 1 |
| 鼻閉 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 鼻痛 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 16 | 2.4% | 18 | 7 | 1.1% | 7 |
| そう痒症 | 4 | 0.6% | 4 | 2 | 0.3% | 2 |
| ざ瘡 | 2 | 0.3% | 2 | 3 | 0.5% | 3 |
| 皮膚乾燥 | 2 | 0.3% | 2 | 0 | | |

| MedDRA SOC | FE 999049 (N=665) | | | ゴナールエフ (N=661) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | E | n | (%) | E |
| 全身性そう痒症 | 2 | 0.3% | 2 | 0 | | |
| 湿疹 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 紅斑 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 発疹 | 1 | 0.2% | 2 | 1 | 0.2% | 1 |
| 紅斑性皮疹 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 丘疹性皮疹 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 脂漏 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 蕁麻疹 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 社会環境 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 職場でのストレス | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 外科および内科処置 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 人工流産 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 血管障害 | 5 | 0.8% | 6 | 7 | 1.1% | 8 |
| ほてり | 2 | 0.3% | 2 | 4 | 0.6% | 4 |
| 低血圧 | 2 | 0.3% | 3 | 1 | 0.2% | 1 |
| 潮紅 | 0 | | | 1 | 0.2% | 2 |
| 腹腔内血腫 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 血栓性静脈炎 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |

MedDRA/J22.1
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
a：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 EOT Table 8.1.2］から引用

## 8.3.2　全副作用

| MedDRA SOC/ PT | FE 999049 (N=665) n | (%) | E | ゴナールエフ (N=661) 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 |
| 下痢 | 6 | 0.9% | 6 | 2 | 0.3% | 2 |
| 便秘 | 3 | 0.5% | 3 | 1 | 0.2% | 1 |
| 腹部不快感 | 2 | 0.3% | 2 | 1 | 0.2% | 1 |
| 嘔吐 | 2 | 0.3% | 3 | 0 | | |
| 腹部膨満 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 腹痛 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| 下腹部痛 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 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 |
| 悪寒 | 1 | 0.2% | 1 | | | |
| 臨床検査 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 筋痙縮 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 神経系障害 | 37 | 5.6% | 46 | 33 | 5.0% | 40 |
| 頭痛 | 35 | 5.3% | 41 | 30 | 4.5% | 36 |
| 浮動性めまい | 4 | 0.6% | 4 | 2 | 0.3% | 3 |
| 味覚不全 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 傾眠 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 精神障害 | 5 | 0.8% | 5 | 0 | | |
| 気分動揺 | 4 | 0.6% | 4 | 0 | | |
| 不安 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 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 |
| 乳房痛 | 2 | 0.3% | 2 | 2 | 0.3% | 2 |
| 乳房圧痛 | 2 | 0.3% | 2 | 1 | 0.2% | 1 |
| 腟出血 | 2 | 0.3% | 2 | 1 | 0.2% | 1 |
| 子宮内膜萎縮 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 線維嚢胞性乳腺疾患 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |

| MedDRA SOC/ PT | FE 999049 (N=665) n | (%) | E | ゴナールエフ (N=661) n | (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 卵巣嚢胞 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 卵巣機能亢進 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 腟分泌物 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 呼吸困難 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 | 0.9% | 7 | 2 | 0.3% | 2 |
| ざ瘡 | 1 | 0.2% | 1 | 1 | 0.2% | 1 |
| そう痒症 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 全身性そう痒症 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 発疹 | 1 | 0.2% | 2 | 1 | 0.2% | 1 |
| 丘疹性皮疹 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 脂漏 | 1 | 0.2% | 1 | 0 | | |
| 血管障害 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |
| 潮紅 | 0 | | | 1 | 0.2% | 1 |

MedDRA/J22.1
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
［ESTHER-1 試験：添付資料 5.3.5.1-2 EOT Table 8.1.3］から引用

### 8.3.3　重篤な有害事象の叙述

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

分類：注目すべき有害事象

MedDRA PT：卵巣過剰刺激症候群

試験コード：000004

投与群：ゴナールエフ 開始用量：150 IU

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

3[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：8[redacted].2 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：34 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中にグレード 5 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群を発症した。生殖補助医療（ART）の適応は卵管不妊であった。過去の不妊治療又は自然臨床妊娠の経験なし。既往歴は、湿疹、潜在性甲状腺機能不全症、及び生理痛（全て継続中）であった。

ゴナールエフ群に無作為化され、開始用量150 IU を刺激期間を通じ維持した。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 11 月 22 日であり、刺激最終日の 同* 年 11 月 29 日まで 8 日間投与した。同* 年 11 月 30 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 12 月 2 日に 19 個の採卵を実施した。同* 年 12 月 7 日、単一胚盤胞移植を実施した。



*新薬承認情報提供時に置き換え

同* 年 12 月 15 日、卵巣過剰刺激症候群の徴候が認められた。同* 年 12 月 29 日、当該被験者から当施設へ連絡があり、肺の虚脱により外来にて胸腔穿刺を実施し、同日に、体液 1.6 L を排出したとのことであった。同* 年 12 月 30 日時点、卵巣過剰刺激症候群の徴候と症状は以下の通り。腹部膨満、腹部不快感、卵巣腫大（左卵巣:7.4 cm、右卵巣: 9.7 cm）、腹水の超音波診断（6.8$cm^2$）、胸水症、呼吸困難、及び凝固異常、低蛋白（60 g/L）、低プロトロンビン時間（9.4 秒）、低赤血球数（3.8x$10^{12}$ '/L）、及び高好中球/白血球比（75.4%）。その他の臨床検査結果は基準値範囲内：ナトリウム（134 mmol/L）、カリウム（4.1 mmol/L）、クレアチニン（53 µmol/L）。グレード 5（重症）の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群と診断され、ラブノックスの投与を開始した（同* 年 12 月 30 日、なお試験終了時において継続中）。翌*年 1 月 12 日、肺血栓塞栓症の精密検査のため入院、タイレノールを投与した。以降の検査において肺血栓塞栓症を否定。翌* 年 1 月 13 日、換気血流スキャンの結果は低確率、心電図は正常、並びにトロポニンは微昇であった。歩行時酸素飽和度の検査結果は正常であり、同日に退院した。翌* 年 1 月 14 日、完全に回復した。当該有害事象は、重度と判断した。

同* 年 12 月 21 日、βhCG 陽性であった。翌*年 1 月 14 日、経腟超音波検査で胎児心拍陽性妊娠を確認した。翌* 年 2 月 20 日、継続妊娠を確認し、同日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係について、担当医師の判断で「否定できない」、フェリング社の判断で「否定できる」であった。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

分類：注目すべき有害事象

MedDRA PT：卵巣過剰刺激症候群

投与群：本剤 6.33 µg/日

試験コード：000004

治験薬との因果関係：否定できない

COS 周期 1

2[redacted] 歳女性（無作為化時の体重: 6[redacted].7kg、、スクリーニング時の血清 AMH 値：88 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中にグレード 5 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群を発症した。ART の適応は、ステージ I/II の子宮内膜症であった。過去に 1 周期の不妊治療を受けるも効果なく、自然臨床妊娠の経験もなしであった。既往歴は、腹腔鏡検査、ポリープ切除、卵管通水、子宮内膜症の焼灼術、子宮内膜生検（全て過去における同一の手術にて）であった。

本剤 6.33 µg 群に無作為化され、20[redacted] 年 7 月 6 日に刺激開始し、刺激最終日の 同* 年 7 月 14 日まで 9 日間投与した。同* 年 7 月 15 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 7 月 17 日に 25 個の採卵を実施した。同* 年 7 月 22 日、単一胚盤胞移植を実施した。

同* 年 7 月 21 日、卵巣過剰刺激症候群の徴候が認められた。同* 年 7 月 22 日時点、卵巣過剰刺激症候群の徴候と症状は、腹部膨満及び腹部不快感であり、グレード 1（軽度）の早期発症型卵巣過剰刺激症候群と診断された。治療薬の投与はなかった。同* 年 7 月 23 日から 同* 年 8 月 17 日までに卵巣過剰刺激症候群の評価を計 13 回行った。

同* 年 8 月 4 日、卵巣過剰刺激症候群が悪化し、以下の徴候と症状に基づきグレード 4 と評価された。腹部膨満、腹部不快感、卵巣腫大（左卵巣：6.8 cm、右卵巣: 9.7 cm）、腹水の超音波診断（6.8 $cm^2$）及び臨床所見、呼吸困難。治療薬の投与はなかった。



*新薬承認情報提供時に置き換え

同*　年 8 月 5 日、卵巣過剰刺激症候群が悪化し、グレード 5 と評価された。卵巣過剰刺激症候群の徴候と症状は、以下の通り。腹部膨満、腹部不快感、悪心、卵巣腫大（左卵巣:8.12 cm、右卵巣: 7.22 cm）、腹水の超音波診断（5.3 $cm^2$）及び臨床所見、呼吸困難、血液濃縮増加、凝固異常、及び腎潅流・機能減少（200 mL）であった。卵巣過剰刺激症候群の症状に対し、穿刺実施（4000 mL）した。アルブミン低値（29 g/L）、重炭酸塩低値（13.5 mmol/L）、グルコース高値（5.7 mmol/L）、低蛋白（51 g/L）、活性化部分トロンボプラスチン時間低下（22.2 秒）が見られた。その他の臨床検査は基準値範囲内であった〔ナトリウム（132 mmol/L）、カリウム（4.2 mmol/L）、クレアチニン（62 μmol/L）〕。治療薬の投与はなかった。

その後の評価で、通常の穿刺術実施の影響による症状の変動が見られた（同* 年 8 月 8 日: 4000 mL、同* 年 8 月 11 日: 4000 mL、同*年 8 月 16 日: 3600 mL）。

同* 年 8 月 17 日、完全に回復した。当該有害事象は、重度と判断された。当該卵巣過剰刺激症候群の事象は、外来診療で処置され、医学的に重要な事象として報告された。

同*年 8 月 5 日、βhCG 陽性、同* 年 8 月　25 日、経腟超音波検査で胎児心拍陽性妊娠を確認した。同*年 9 月 30 日、継続妊娠を確認し、同日に試験最終来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できない」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：潰瘍性大腸炎

試験コード：000004

投与群：本剤 10.66 μg/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

3[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：8[redacted].9 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：32 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に既往歴の潰瘍性大腸炎が悪化した。ART の適応は原因不明の不妊症であった。過去の不妊治療又は自然臨床妊娠の経験なし。既往歴は、子宮頸がん細胞診での異常所見及び錐体生検によるその否定、及び骨盤内炎症性疾患（両方ともに継続なし）、並びに潰瘍性大腸炎、サルファ剤アレルギー、側頸脂肪腫、顔の多毛、及び甲状腺機能不全症（全て継続中）であった。

本剤 10.66 μg/日群に無作為化された。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 6 月 17 日であり、刺激最終日の 同*年 6 月 25 日まで 9 日間投与した。同* 年 7 月 26 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同*年 7 月 28 日に 18 個の採卵を実施した。同*年 7 月 3 日、単一胚盤胞移植を実施した。

同*年 7 月 16 日、βhCG 陰性であった。

同*　年 7 月 18 日、既往歴の潰瘍性大腸炎が悪化し、同*　年 7 月 22 日、血性下痢と腹部けいれんの症状により入院した。同日に、プレドニゾン、アサコール、メトクロプラミド、ブスコパン、及びカリウムの投与を開始した。同* 年 7 月 28 日、退院した。

同* 年 8 月 22 日、試験終了来院を実施した。

同* 年 10 月 20 日前後において、潰瘍性大腸炎の予防を目的に投与していたアサコール以外の全ての薬物療法を中止した。

同*年 12 月 13 日現在、潰瘍性大腸炎は、ベースラインの状態に戻り、回復と判断された。当該有害事象は、中等度と判断された。



*新薬承認情報提供時に置き換え

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：妊娠時出血

試験コード：000004

投与群：本剤 12 μg/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

3[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：6[redacted].9 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：9 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に妊娠時出血が認められた。ART の適応は、パートナーの中等度男性不妊症であった。過去の不妊治療又は自然臨床妊娠の経験なし。既往歴は特になし。

本剤 12 μg/日群に無作為化された。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 10 月 1 日であり、刺激最終日の 同*年 10 月 8 日まで 8 日間投与した。同* 年 10 月 9 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 10 月 11 日に 9 個の採卵を実施した。同* 年 10 月 16 日、単一胚盤胞移植を実施した。

同* 年 10 月 30 日、βhCG 陽性であった。同* 年 11 月 25 日、経腟超音波検査で胎児心拍陽性妊娠を確認した。

同* 年 12 月 29 日、妊娠時出血が認められ入院した。ウトロゲスタン、エレビット、硫酸マグネシウム、エタムミラト、パパベリン、及び Polyvitamins を妊娠補助を目的に投与した。同* 年 12 月 30 日、止血。入院を継続し、翌* 年 1 月 12 日の時点で回復と判断された。当該有害事象は軽度と判断された。

翌* 年 1 月 4 日、継続妊娠を確認し、同日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：処置後出血

試験コード：000004

投与群：本剤 9 μg/日

治験薬との因果関係:否定できる

COS 周期 1

3[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：6[redacted].7 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：21 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に処置後出血が認められた。ART の適応は原因不明の不妊症であった。過去の不妊治療はなし、ただし自然臨床妊娠及びその後の生児出産有り（19[redacted] 年）。既往歴は、骨盤内視鏡（過去）であった。

本剤 9 μg/日群に無作為化された。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 10 月 17 日であり、刺激最終日の 同* 年 10 月 24 日まで 8 日間投与した。同* 年 10 月 25 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 10 月 27 日に 7 個の採卵を実施した。



*新薬承認情報提供時に置き換え

同* 年 10 月 27 日、採卵後 1 時間内に急性の下腹痛を訴えた。処置後出血の疑いで入院した。その後転科した婦人外科にて 5×3 $cm^2$ の処置後出血を超音波検査で確認した。血液検査結果は、ヘモグロビン〔106 g/L（N: 120-140 g/L）〕、赤血球〔3.74x$10^{12}$/L （N: 3.9-4.7x$10^{12}$/L）〕、ヘマトクリット〔31.1%（N:36-42%）〕であった。同* 年 10 月 28 日、下腹痛悪化の訴えがあった。血液検査結果は、ヘモグロビン（68 g/L）、赤血球（2.45x$10^{12}$/L）、ヘマトクリット（20.4%）であった。

同* 年 10 月 28 日、腹腔鏡手術を実施し、右卵巣の腹腔鏡電気凝固及び腹腔内洗浄を実施した。術後経過は安定していた。 入院を継続し、経過観察。術後、腹痛の訴えはなし。右卵巣出血に起因する鉄欠乏性貧血の治療に鉄補充療法を実施（SORBIFERONI; 同* 年 10 月 27 日～同* 年 12 月 6 日）した。また、深部静脈血栓症の予防治療及び疼痛予防治療を実施（同* 年 10 月 28 日）。同*年 11 月 1 日、症状が大幅に改善。血液検査結果はヘモグロビン（88 g/L）、赤血球液（3.05x1012/L）、ヘマトクリット（25.7%）であった。

同* 年 11 月 1 日、単一胚盤胞移植を実施した。合併症はなかった。

同* 年 11 月 5 日、完全に回復し、同日退院した。当該有害事象は、中等度と判断された。

同* 年 11 月 14 日、βhCG 陽性であった。同* 年 12 月 6 日、経腟超音波検査で胎児心拍陽性妊娠を確認した。翌* 年 1 月 22 日、継続妊娠を確認し、同日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：妊娠時出血

試験コード：000004

投与群：本剤 12 μg/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

3[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：8[redacted].2 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：17 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に妊娠時出血が認められた。ART の適応は卵管性不妊であった。過去の不妊治療はなし、ただし自然臨床妊娠及びその後の流産（2 回、19[redacted] 年及び 19[redacted] 年）及び子宮外妊娠（20[redacted] 年）の既往あり。既往歴は、左卵管摘出（過去）であった。

本剤 12 μg/日群に無作為化された。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 10 月 10 日であり、刺激最終日の 同* 年 10 月 17 日まで 8 日間投与した。同* 年 10 月 18 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 10 月 20 日に 5 個の採卵を実施した。同* 年 10 月 25 日、単一胚盤胞移植を実施した。

同* 年 11 月 7 日、βhCG 陽性であった。

同* 年 12 月 3 日、妊娠時出血が認められた。同日から 同*年 12 月 10 日まで入院し、その間トラネキサム酸、ビカソール、及びプロゲステロンを投与（同* 年 12 月 3 日～同 *年 12 月 10 日）した。同* 年 12 月 10 日、完全に回復し、退院した。当該有害事象は、軽度と判断された。

同*年 12 月 9 日、経腟超音波検査で胎児心拍陽性妊娠を確認した。翌* 年 1 月 4 日、継続妊娠を確認し、同日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。



*新薬承認情報提供時に置き換え

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：子宮付属器捻転

試験コード：000004

投与群：本剤 9 μg/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

3[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：5[redacted].5 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：20 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に卵巣捻転が認められた。ART の適応は、パートナーの重度男性不妊症であった。過去の不妊治療又は自然臨床妊娠の経験なし。既往歴は、耳硬化症（過去）であった。

本剤 9 μg/日群に無作為化された。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 1 月 15 日であり、刺激最終日の 同*年 1 月 21 日まで 7 日間投与した。同* 年 1 月 22 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同*年 1 月 24 日に 5 個の採卵を実施した。胚盤胞が利用できず移植は実施しなかった。

同*年 1 月 31 日、急性腹痛及び超音波診断による卵巣過剰刺激症候群を伴わない右卵巣付属器捻転が認められ、1 時間後手術を実施した。全身麻酔下、右卵巣移動のもと開腹腹腔鏡術及び嚢胞の切除を実施した。壊死はなし。同* 年 2 月 3 日、完全に回復し、退院した。当該有害事象は、重度と判断された。

同* 年 2 月 3 日、予定通りの来院ができず試験を中止した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

分類：注目すべき有害事象

MedDRA PT：卵巣過剰刺激症候群

投与群：ゴナールエフ 開始用量：150 IU

試験コード：000004

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

3[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：4[redacted].9 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：30 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中にグレード 5 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群（卵巣過剰刺激症候群）が認められた。ART の適応は卵管性不妊であった。過去の不妊治療又は自然臨床妊娠の経験なし。既往歴は、腹腔鏡手術による両卵管摘出（過去）であった。

ゴナールエフ群に無作為化され、用量 150 IU で治験薬投与開始した。5 日後、75 IU へ減量（3 日間）した。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 9 月 12 日であり、刺激最終日の 同*年 9 月 19 日まで 8 日間投与した。同*年 9 月 20 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 9 月 22 日に 13 個の採卵を実施した。同* 年 9 月 27 日、単一胚盤胞移植を実施した。

同*　年10 月1 日、卵巣過剰刺激症候群の徴候が認められた。同*　年10 月3 日時点、卵巣過剰刺激症候群の徴候と症状は、腹部膨満、腹部不快感、卵巣腫大（左卵巣：8.8 cm、右卵巣: 11.0 cm）、腹水



*新薬承認情報提供時に置き換え

の超音波診断（18 $cm^2$）及び臨床所見、及び呼吸困難であった。グレード 5（重症）の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群と診断され入院し、その治療にフロセミド及びアルブミン（両方共に 同* 年 10 月 3 日～同* 年 10 月 12 日）並びに凝固予防のためにヘパリン（同* 年 10 月 3 日～同* 年 10 月 26 日）を投与した。

その後、同* 年 10 月 10 日に卵巣過剰刺激症候群を評価し、以下の徴候と症状が見られた。腹部膨満、腹部不快感、卵巣腫大（左卵巣：11.3 cm、右卵巣: 12.3 cm）、腹水の超音波診断（48 $cm^2$）及び臨床所見、及び血液容量の変化であった。複数の検査項目が基準値範囲外であり、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（53 U/L）、アルブミン高値（58 g/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（60 U/L）、血中尿素窒素高値（13.1 mmol/L）、カルシウム高値（2.76 mmol/L）、赤血球数低値（$3.7x10^{12}$/L）、ヘマトクリット低値（0.33）、ヘモグロビン低値（115 g/L）、単球/白血球比増加（12.7%）。評価の変化はなく、入院を継続した。

同* 年 10 月 12 日、その後の評価により軽快が確認され、退院した。同* 年 11 月 26 日、完全回復した。

同* 年 10 月 10 日、βhCG 陽性であった。同* 年 11 月 7 日、経腟超音波検査で胎児心拍陽性妊娠を確認した。同* 年 12 月 17 日、継続妊娠を確認し、同日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

分類：注目すべき有害事象

MedDRA PT：卵巣過剰刺激症候群

試験コード：000004

投与群：ゴナールエフ 開始用量：150 IU

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

2[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：5[redacted] kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：43 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中にグレード 5 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた。ART の適応は原因不明の不妊症であった。過去に 1 周期の不妊治療を受けるも効果なく、自然臨床妊娠の経験もなし。既往歴は特になし。

ゴナールエフ群に無作為化され、開始用量 150 IU を刺激期間を通じて継続した。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 12 月 11 日であり、刺激最終日の 同* 年 12 月 18 日まで 8 日間投与した。同* 年 12 月 19 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 12 月 21 日に 13 個の採卵を実施した。同* 年 12 月 26 日、単一胚盤胞移植を実施した。

翌* 年 1 月 5 日、以下の卵巣過剰刺激症候群の徴候と症状が見られた。腹部膨満、腹部不快感、悪心、卵巣腫大（左卵巣：7.1 cm、右卵巣: 7.1 cm）、並びに腹水の超音波診断（6.8 $cm^2$）及び臨床所見であった。グレード 5（重症）の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群と診断され入院し、同日フロセミド、アルブミン、及びヘパリンを投与した。翌* 年 1 月 7 日、症状の悪化に伴い、卵巣の更なる肥大（左卵巣：9.6 cm、右卵巣: 8.7 cm）及び腹水の超音波診断（112.2 $cm^2$）が認められた。その後の評価により回復がみられ、翌* 年 1 月 9 日に退院し、フロセミド及びアルブミンの投与を中止した。翌*年 1 月 31 日、ヘパリン投与を中止した。翌*年 2 月 2 日、完全に回復した。当該有害事象は、重度と判断された。



*新薬承認情報提供時に置き換え

翌*年 1 月 8 日、βhCG 陽性であった。翌*年 2 月 2 日、経腟超音波検査で胎児心拍陽性妊娠を確認した。翌*年 3 月 10 日、継続妊娠を確認し、同日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

分類：注目すべき有害事象

MedDRA PT：卵巣過剰刺激症候群

試験コード：000004

投与群：本剤 11 μg/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

3[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：9[redacted] kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：30 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中にグレード 5 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた。ART の適応は、パートナーの中等度の男性不妊症であった。過去の不妊治療又は自然臨床妊娠の経験なし。既往歴は、甲状腺機能不全症、軽度の月経困難症、及び漿膜下筋腫（全て継続中）であった。

本剤 11 μg/日群に無作為化された。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 11 月 17 日であり、刺激最終日の 同* 年 11 月 25 日まで 9 日間投与した。同* 年 11 月 26 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 11 月 28 日に 19 個の採卵を実施した。同* 年 12 月 3 日、単一胚盤胞移植を実施した。

同*年 12 月 9 日時点、卵巣過剰刺激症候群の徴候と症状は、卵巣腫大（左卵巣：6.3 cm、右卵巣：5.3 cm）、腹水の超音波診断（11.6 $cm^2$）、及び凝固異常であった。基準値範囲外であった臨床検査項目は、低蛋白（60 g/L）、活性化部分トロンボプラスチン時間増加（36.9 秒）、白血球数増加（10.93x$10^9$/L）、単球/白血球比低下（2.1%）、好中球数増加（7.87x$10^9$/L）。その他の臨床検査結果は基準値範囲内であり、ナトリウム（134 mmol/L）、カリウム（4.3 mmol/L ）、クレアチニン（60 μmol/L）であった。グレード 3（中等度）の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群と診断され、クレキサンの投与を開始（同*年 12 月 9 日～同* 年 12 月 27 日）した。その後の評価で、卵巣過剰刺激症候群の症状悪化を確認した。同* 年 12 月 15 日、呼吸困難の発症及び腹水の臨床所見を確認した。その結果、卵巣過剰刺激症候群はグレード 4（重度）と評価され、ノロチル（同* 年 12 月 21 日まで）及びパラセタモール（翌* 年 1 月 30 日まで）を投与された。その後の評価で、症状の変動がみられ、12 月 28 日に入院した。卵巣過剰刺激症候群の評価はグレード 5（重度）となり、ラニチジンを投与（翌* 年 1 月 5 日まで）した。同* 年 12 月 31 日まで入院を継続した。その後の評価により改善がみられ、翌* 年 1 月 9 日時点で完全に回復した。当該有害事象は、重度と判断された。

同* 年 12 月 16 日、βhCG 陽性であった。翌* 年 1 月 9 日、経腟超音波検査で胎児心拍陽性妊娠を確認した。翌* 年 2 月 11 日、継続妊娠を確認し、同日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：処置後感染

試験コード：000004

投与群：ゴナールエフ 開始用量：150 IU

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

3[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：8[redacted].5 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：12 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に採卵後の感染症が認められた。ART の適応は、パートナーの重度の男性不妊症であった。過去の不妊治療又は自然臨床妊娠の経験なし。既往歴は、甲状腺機能不全症、男性ホルモン性脱毛症、体重過多、直腸脱、裂孔ヘルニア、及びコデイン不耐（全て継続中）であった。

ゴナールエフ群に無作為化され、用量 150 IU で治験薬投与開始した。5 日後、225 IU へ増量（7 日間）した。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 4 月 28 日であり、刺激最終日の 同* 年 5 月 9 日まで 12 日間投与した。同* 年 5 月 10 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 5 月 12 日に 3 個の採卵を実施した。同* 年 5 月 17 日、桑実胚移植を実施した。

同*年 5 月 18 日、急性腹痛を発症し、外来診察。急性腹痛及び軽微な悪心を示すも、嘔吐はなし。婦人科疾患の可能性を否定するため血液検査及び経腟超音波検査を実施した。経腟超音波上、卵巣は 5 cm 未満であった。腹痛治療にノロチルを投与（同* 年 5 月 18 日～同* 年 5 月 20 日）した。白血球の増加から、採卵後の処置後感染症と診断し、同* 年 5 月 19 日から 同* 年 5 月 25 日までオーグメンチンを投与した。同* 年 5 月 20 日に退院し、同* 年 5 月 25 日に完全に回復した。当該有害事象は、軽度と判断された。

同* 年 5 月 30 日、βhCG 陰性を確認し、同*年 6 月 6 日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断された。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

分類：早期妊娠損失

MedDRA PT：生化学的妊娠

試験コード：000004

投与群：本剤 12 µg/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

3[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：6[redacted] kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：12 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に生化学的妊娠が認められた。ART の適応は、パートナーの軽度の男性因子の不妊症であった。過去に 4 周期の不妊治療を受けるも効果なく、自然臨床妊娠の経験もなし。既往歴は特になし。

本剤 12 µg/日群に無作為化された。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 10 月 1 日であり、刺激最終日の 同* 年 10 月 10 日まで 10 日間投与した。同* 年 10 月 11 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 10 月 13 日に 6 個の採卵を実施した。同*年 10 月 18 日、単一胚盤胞移植を実施した。

同* 年 10 月 20 日、βhCG 陽性であった。同* 年 11 月 12 日、腟出血の徴候で入院した。同* 年 11 月 13 日、経腟超音波検査で胎児心拍陽性妊娠を確認できず、生化学的妊娠と診断。同*年 11 月 14 日、退院した。同* 年 12 月 3 日、回復した。当該有害事象は、軽度と判断された。



*新薬承認情報提供時に置き換え

同* 年 12 月 16 日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

分類：中止に至った有害事象

分類：注目すべき有害事象

MedDRA PT：卵巣過剰刺激症候群

試験コード：000004

投与群：ゴナールエフ 開始用量：150 IU

治験薬との因果関係：否定できない

COS 周期 1

2[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：6[redacted].3 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：128 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に試験中止に至るグレード 5 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた。ART の適応は原因不明の不妊症であった。過去に 2 周期の不妊治療を受けるも効果なく、自然臨床妊娠の経験もなし。既往歴は、腹腔鏡虫垂炎切除術（過去）及び脳下垂体腺腫（継続中）であった。

ゴナールエフ群に無作為化され、用量 150 IU で治験薬投与開始した。5 日後、225 IU へ増量（3 日間）し、さらに 300 IU へ増量（7 日間）した。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 8 月 4 日であり、刺激最終日の同* 年 8 月 17 日まで 14 日間投与した。同* 年 8 月 18 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 8 月 20 日に 28 個の採卵を実施した。卵巣過剰刺激症候群により胚盤胞移植を中止した。

同* 年 8 月 22 日、以下の卵巣過剰刺激症候群の徴候と症状が見られた。腹部膨満、腹部不快感、悪心、卵巣腫大（左卵巣：9.1 cm、右卵巣: 7.4 cm）、腹水の超音波診断（12.2 $cm^2$）、及び血液濃縮増加（赤血球数：4.8x$10^{12}$/L、ヘマトクリット比：0.46）。基準値範囲外であった臨床検査項目は、グルコース高値（5.9 mmol/L）、低蛋白（60 g/L）、白血球数増加（21.13x$10^9$/L）、リンパ球/白血球比低下（7.9%）、好中球数増加（18.44x$10^9$/L）、及び好中球/白血球比増加（87.3%）であった。その他の臨床検査項目は基準値範囲内であり、ナトリウム（137 mmol/L）、カリウム（3.9 mmol/L）、クレアチニン（96 µmol/L）であった。グレード 3（中等度）の早期発症型卵巣過剰刺激症候群と診断され、アルブミン、トレカン、ボルベン輸液、及びリンゲル液を投与した。また、FRAXIPARIN を投与開始（同* 年 8 月 22 日～同* 年 9 月 1 日）した。

同* 年 8 月 23 日、卵巣過剰刺激症候群を再評価。卵巣過剰刺激症候群の徴候と症状は、腹部膨満、腹部不快感、悪心、卵巣腫大（左卵巣：9.25 cm、右卵巣：8.0 cm）、並びに腹水の超音波診断（量は未測定）及び臨床所見であった。卵巣過剰刺激症候群グレード 5（重度）へと増加し、同日にハルトマン、ボルベン輸液、フロセミド、及びオーグメンチンを投与し、ERYMASA を 同* 年 8 月 23 日から同* 年 8 月 28 日まで投与した。

その後、完全に回復し、同*年 8 月 31 日、退院した。当該有害事象は、中等度と判断された。

卵巣過剰刺激症候群により試験中止に至った。同* 年 9 月 9 日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できない」と判断した。



*新薬承認情報提供時に置き換え

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

分類：早期妊娠損失

MedDRA PT：生化学的妊娠

試験コード：000004

投与群：ゴナールエフ 開始用量：150 IU

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

3[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：6[redacted].7 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：6 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に生化学的妊娠が認められた。ART の適応は、パートナーの軽度の男性因子の不妊症であった。過去の不妊治療又は自然臨床妊娠の経験なし。既往歴は、潜在性甲状腺低下（継続中）であった。

ゴナールエフ群に無作為化され、用量 150 IU で投与開始した。5 日後、225 IU へ増量（2 日間）し、さらに 300 IU へ増量（3 日間）した。刺激1 日目は 20[redacted] 年 8 月 22 日であり、刺激最終日の 同* 年 8 月 31 日まで 10 日間投与した。同* 年 9 月 1 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 9 月 3 日に 6 個の採卵を実施した。同* 年 9 月 8 日、単一胚盤胞移植を実施した。

同* 年 9 月 23 日、βhCG は陽性であったものの低値であったため、βhCG の再検査を 同*年 10 月 2 日に実施したが βhCG は低値を示し、生化学的妊娠が疑われた。同* 年 10 月 8 日、腟出血と腰痛を発症し、同*年 10 月 9 日に生化学的妊娠疑いで入院した。同* 年 10 月 14 日、掻爬を実施した。同* 年 10 月 15 日、退院した。同* 年 11 月 24 日、完全に回復した。

当該有害事象は、軽度と判断された。同* 年 11 月 28 日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

分類：早期妊娠損失

MedDRA PT：生化学的妊娠

試験コード：000004

投与群：ゴナールエフ 開始用量：150 IU

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

3[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：6[redacted].5 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：41 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に生化学的妊娠が認められた。ART の適応は卵管性不妊であった。過去の不妊治療又は自然臨床妊娠の経験なし。既往歴は、子宮付属器炎（過去）及び子宮内癒着剥離（過去）であった。

ゴナールエフ群に無作為化され、開始用量 150 IU を刺激期間を通じて継続した。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 11 月 13 日であり、刺激最終日の 同* 年 11 月 21 日まで 9 日間投与した。同*　年 11 月 22 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 11 月 24 日に 32 個の採卵を実施した。卵巣過剰

刺激症候群の予防目的で、ボルベン輸液、アルブミン、及びリンゲル液を投与した（同* 年 11 月 24 日）。同*年 11 月 29 日、単一胚盤胞移植を実施した。

同* 年 12 月 6 日、卵巣過剰刺激症候群の徴候と症状が見られ、グレード 1（軽度）の早期発症型卵巣過剰刺激症候群と評価された。その後の診断で、卵巣過剰刺激症候群の評価はグレード 5（重度）であった。同*年 12 月 7 日から 同*　年 12 月 23 日まで入院し、翌*　年 1 月 6 日時点で完全に回復した。

同* 年 12 月 22 日、βhCG 陽性であった。翌* 年 1 月 2 日、入院のうえ掻爬を実施した。同日、AMOKSIKLAV を掻爬後の炎症予防目的で投与した。翌* 年 1 月 3 日、退院した。翌* 年 1 月 6 日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

分類：注目すべき有害事象

MedDRA PT：卵巣過剰刺激症候群

試験コード：000004

投与群：ゴナールエフ 開始用量：150 IU

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

3[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：6[redacted].5 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：41 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中にグレード 5 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた。ART の適応は卵管性不妊であった。過去の不妊治療又は自然臨床妊娠の経験なし。既往歴は、子宮付属器炎（過去）及び子宮内癒着剥離（過去）であった。

ゴナールエフ群に無作為化され、開始用量 150 IU を刺激期間を通じて継続した。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 11 月 13 日であり、刺激最終日の 同* 年 11 月 21 日まで 9 日間投与した。同* 年 11 月 22 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 11 月 24 日に 32 個の採卵を実施した。卵巣過剰刺激症候群の予防目的で、ボルベン輸液、アルブミン、及びリンゲル液を投与した（同*年 11 月 24 日）。同* 年 11 月 29 日、単一胚盤胞移植を実施した。

同*　年 12 月 6 日、卵巣過剰刺激症候群の徴候と症状が見られた。同*　年 12 月 7 日時点、卵巣過剰刺激症候群の徴候と症状は、腹部膨満、腹部不快感、及び悪心であった。 急性腹痛により入院し、グレード 5（重症）の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群と診断された。フュロン、FUROSEMIT、塩化カリウム、ESPUMISAN、及びヒドロコーチゾン（同* 年 12 月 23 日まで）並びに血漿（同* 年 12 月 11 日まで）を投与した。同*　年 12 月 19 日、卵巣過剰刺激症候群を再評価した。卵巣過剰刺激症候群の徴候と症状は、腹部膨満、腹部不快感、悪心、並びに腹水の超音波診断及び臨床所見であった。両評定日共に臨床検査用の検体採取はなかった。同*　年 12 月 23 日まで入院した。翌*　年 1 月 6 日、完全に回復した。当該有害事象は、軽度と判断された。

同* 年 12 月 22 日、βhCG 陽性であった。翌*　年 1 月 2 日、入院のうえ掻爬を実施した。翌*　年 1 月 3 日、退院した。翌*　年 1 月 6 日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。



*新薬承認情報提供時に置き換え

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

分類：早期妊娠損失

MedDRA PT：自然流産

試験コード：000004

投与群：本剤 12 µg/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

2[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：7[redacted] kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：17 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に自然流産が認められた。ART の適応は原因不明の不妊症であった。過去の不妊治療又は自然臨床妊娠の経験なし。既往歴は特になし。

本剤 12 µg/日群に無作為化された。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 1 月 29 日であり、刺激最終日の 同* 年 2 月 8 日まで 11 日間投与した。同* 年 2 月 9 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同*年 2 月 11 日に 17 個の採卵を実施した。同* 年 2 月 16 日、単一胚盤胞移植を実施した。

同*年 3 月 2 日、βhCG 陽性であった。同* 年 3 月 23 日、経腟超音波検査で胎児心拍陽性妊娠を確認した（胎児心拍を伴う子宮内胎胞 1 個）。

同* 年 4 月 10 日、婦人科クリニックにて経腟超音波検査を実施し、自然流産と診断された。流産の徴候はなし。同日入院し、掻爬を実施した。同* 年 4 月 11 日、完全に回復し、退院した。当該有害事象は、軽度と判断された。

同*年 4 月 20 日、試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：感情不安定

試験コード：000004

投与群：本剤 9 µg/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

3[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：5[redacted] kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：20 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に感情不安定が認められた。ART の適応は、パートナーの中等度の男性因子の不妊症であった。過去の不妊治療又は自然臨床妊娠の経験なし。既往歴は、子宮頚部上皮異形成（過去）及び尖圭コンジローマ（過去）であった。

本剤 9 µg/日群に無作為化された。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 11 月 10 日であり、刺激最終日の 同*年 11 月 21 日まで 12 日間投与した。同* 年 11 月 22 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 11 月 24 日に 16 個の採卵を実施した。



*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者は卵巣過剰刺激症候群を危惧し、胚盤胞移植を拒否した。落ち着かせる為、同*年 11 月 24 日～26 日まで入院させるも、移植拒否の意志は変わらず、感情不安定と診断し、試験を中止した。同* 年 12 月 15 日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

分類：中止に至った有害事象

分類：注目すべき有害事象

MedDRA PT：卵巣過剰刺激症候群

試験コード：000004

投与群：ゴナールエフ 開始用量：150 IU

治験薬との因果関係：否定できない

COS 周期 1

4[redacted] 歳女性（無作為化時の体重: 6[redacted].6 kg、、スクリーニング時の血清 AMH 値：27 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に中止に至るグレード 5 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた。ART の適応は原因不明の不妊症であった。過去に 1 周期の不妊治療を受けるも効果なく、自然臨床妊娠の経験もなし。既往歴は、乳頭様甲状腺癌、婦人科感染、及び子宮内癒着剥離（全て過去）であった。

ゴナールエフ群に無作為化され、開始用量 150 IU を刺激期間を通じて継続した。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 8 月 4 日であり、刺激最終日の 同*　年 8 月 18 日まで 15 日間投与した。同*　年 8 月 19 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 8 月 21 日に 21 個の採卵を実施した。

同* 年 8 月 25 日時点、卵巣過剰刺激症候群の徴候と症状は以下の通り。腹部膨満、腹部不快感、悪心、卵巣腫大（左卵巣：6.3 cm、右卵巣: 5.5 cm）、腹水の超音波診断（11.34 $cm^2$）並びに臨床所見、胸水症、及び呼吸困難であった。基準値範囲外であった臨床検査項目は、平均赤血球ヘモグロビン量低下（24 pg）、平均赤血球容積低下（75 fL）、ヘモグロビン低下（110 g/L）、白血球数増加（18.72x$10^9$/L）、リンパ球/白血球比低下（13.9%）、単球数増加（1.03x$10^9$/L）、好中球数増加（14.82x$10^9$/L）、好中球/白血球比増加（79.2%）であった。その他の臨床検査項目は基準値範囲内であり、ナトリウム（132 mmol/L）カリウム（4.2 mmol/L）、クレアチニン（64 µmol/L）であった。グレード 5（重症）の早期卵巣過剰刺激症候群と診断され入院し、カリウム、クロール、及びフロセミドを投与した。また、ERYMASA（同*年 8 月 27 日まで）、血漿（同* 年 9 月 1 日まで）、並びにウトロゲスタン、FRAXIPARINE、及び SORBIFER（9 月 09 日まで）の投与を開始した。卵巣過剰刺激症候群により胚盤胞移植を中止した。その後、完全に回復し、同* 年 9 月 3 日、退院した。当該有害事象は、中等度と判断された。

卵巣過剰刺激症候群により試験中止に至った。同* 年 9 月 9 日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できない」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

分類：注目すべき有害事象

MedDRA PT：卵巣過剰刺激症候群



*新薬承認情報提供時に置き換え

試験コード：000004

投与群：本剤 7 µg/日

治験薬との因果関係：否定できない

COS 周期 1

3[redacted] 歳女性（無作為化時の体重: 6[redacted].0 kg、、スクリーニング時の血清 AMH 値：41 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中にグレード 5 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた。ART の適応は、パートナーの中等度の男性因子の不妊症であった。過去の不妊治療はなし、ただし自然臨床妊娠及びその後の生児出産（19[redacted] 年及び 20[redacted] 年）並びに妊娠第 2 期流産（20[redacted]）を経験した。既往歴は、卵巣嚢腫手術（過去）、脊椎円板手術（過去）、膣感染（過去）、子宮腔の修正（過去）、甲状腺機能不全症（継続中）、気管支喘息（継続中）、及びペニシリンアレルギー（継続中）であった。

本剤 7 µg/日群に無作為化された。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 9 月 11 日であり、刺激最終日の 同*年 9 月 21 日まで 11 日間投与した。同*  年 9 月 22 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同*年 9 月 24 日に 9 個の採卵を実施した。

同*年 9 月 26 日、卵巣過剰刺激症候群の徴候で入院し、水分補給のための生理食塩水、ブドウ糖液、及びハルトマン輸液、並びに血栓塞栓予防を目的に FRAXIPARINE（同* 年 9 月 26 日～30 日）を投与した。同* 年 9 月 27 日時点での卵巣過剰刺激症候群の徴候と症状は、腹部膨満、腹部不快感、卵巣腫大（左卵巣：5.9 cm、右卵巣: 5.1 cm）、腹水の超音波診断（14.34 $cm^2$）、血液容量の変化、血液濃縮増加、及び凝固異常であった。好中球数及び好中球/白血球比は共に高く、それぞれ 7.87x$10^9$/L 及び 78.0%であった。その他の臨床検査項目は基準値範囲内であり、ナトリウム（136 mmol/L）、カリウム（4.3 mmol/L）、クレアチニン（75 µmol/L）、及びプロトロンビン時間（9.8 sec）であった。グレード 5（重度）の早期発症型卵巣過剰刺激症候群と診断された。

同*  年 9 月 29 日、単一胚盤胞移植を実施した。

同*  年 9 月 30 日、完全に回復し、退院した。当該有害事象は、中等度と判断された。

同* 年 10 月 13 日、βhCG 陽性であった。同* 年 11 月 12 日、経腟超音波検査で胎児心拍陽性妊娠を確認した。同* 年 12 月 10 日、継続妊娠を確認し、同日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できない」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：妊娠時出血

試験コード：000004

投与群：本剤 8 µg/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

2[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：6[redacted].6 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：31 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に妊娠時出血が認められた。ART の適応は、パートナーの軽度の男性因子の不妊症であった。過去の不妊治療又は自然臨床妊娠の経験なし。既往歴は特になし。



*新薬承認情報提供時に置き換え

本剤 8 μg/日群に無作為化された。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 4 月 3 日であり、刺激最終日の 同* 年 4 月 12 日まで 10 日間投与した。同* 年 4 月 12 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 4 月 14 日に 17 個の採卵を実施した。同* 年 4 月 19 日、単一胚盤胞移植を実施した。

同* 年 5 月 2 日、βhCG 陽性であった。同* 年 5 月 27 日、経腟超音波検査で胎児心拍陽性妊娠を確認した。

同* 年 5 月 31 日、妊娠時出血を発症し、同日予防処置のため入院した。ウトロゲスタン（同* 年 5 月 31 日～同* 年 6 月 25 日）を投与し、同* 年 6 月 2 日に完全に回復した。同* 年 6 月 2 日、経腟超音波検査で臨床的に正常であることを確認し、その後退院した。当該有害事象は、軽度と判断された。

同* 年 7 月 3 日、継続妊娠を確認し、同日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：**[redacted]

分類：重篤な有害事象

分類：早期妊娠損失

MedDRA PT：自然流産

試験コード：000004

投与群：本剤 8.33 μg/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

2[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：5[redacted].4 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：22 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に自然流産が認められた。以前、本試験内で妊娠時出血を発症し入院した。その後、回復した。ART の適応は、パートナーの重度の男性因子の不妊症であった。過去の不妊治療又は自然臨床妊娠の経験なし。既往歴は特になし。

本剤 8.33 μg/日群に無作為化された。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 9 月 3 日であり、刺激最終日の 同* 年 9 月 9 日まで 7 日間投与した。同* 年 9 月 10 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 9 月 12 日に 11 個の採卵を実施した。同* 年 9 月 17 日、単一胚盤胞移植を実施した。

同* 年 10 月 1 日、βhCG 陽性であった。同* 年 10 月 15 日、経腟超音波検査で胎児心拍陽性妊娠を確認した（胎児心拍を伴う子宮内胎胞 1 個）。同* 年 10 月 31 日、自然流産が認められ、同日入院した。

同* 年 11 月 1 日、自然流産後の子宮内掻把を実施した。同日退院、完全回復と判断された。当該有害事象は、軽度と判断された。

同* 年 11 月 21 日、試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：**[redacted]

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：妊娠時出血

試験コード：000004



*新薬承認情報提供時に置き換え

投与群：本剤 8.33 μg/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

2[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：5[redacted].4 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：22 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に妊娠時出血が認められた。ART の適応は、パートナーの重度の男性因子の不妊症であった。過去の不妊治療又は自然臨床妊娠の経験なし。既往歴は特になし。

本剤 8.33 μg/日群に無作為化された。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 9 月 3 日であり、刺激最終日の 同* 年 9 月 9 日まで 7 日間投与した。同* 年 9 月 10 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 9 月 12 日に 11 個の採卵を実施した。同* 年 9 月 17 日、単一胚盤胞移植を実施した。

同* 年 10 月 1 日、βhCG 陽性であった。

同* 年 10 月 12 日、妊娠時出血が認められた。同日から 同* 年 10 月 15 日まで入院し、ウトロゲスタンを投与した（同* 年 10 月 12 日～同* 年 10 月 30 日）。同* 年 10 月 19 日、完全に回復した。当該有害事象は、軽度と判断された。

同* 年 10 月 31 日、自然流産が認められ、入院した。同* 年 11 月 21 日、試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：妊娠悪阻

試験コード：000004

投与群：ゴナールエフ 開始用量：150 IU

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

3[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：8[redacted].5 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：22 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に妊娠悪阻が認められた。ART の適応は原因不明の不妊症であった。過去の不妊治療はなし、ただし自然臨床妊娠及びその後の流産経験有り（19[redacted] 年）。既往歴は、子宮炎症（過去）であった。

ゴナールエフ群に無作為化され、用量 150 IU で治験薬投与開始した。5 日後、225 IU へ増量（5 日間）。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 6 月 4 日であり、刺激最終日の 同* 年 6 月 13 日まで 10 日間投与した。同* 年 6 月 14 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 6 月 16 日に 6 個の採卵を実施した。同* 年 6 月 21 日、単一胚盤胞移植を実施した。

同*年 7 月 4 日、βhCG 陽性であった。

同* 年 7 月 21 日、妊娠時出血を発症し、同日入院した。同* 年 7 月 24 日の時点で回復と判断された。

同* 年 8 月 1 日、経腟超音波検査で胎児心拍陽性妊娠を確認した。

同*年 8 月 5 日、妊娠悪阻を発症し、数日間におよぶ嘔吐の後、同* 年 8 月 19 日に入院した。入院中、トレカンを投与した。同* 年 8 月 23 日、完全に回復し、同日退院した。当該有害事象は、軽度と判断された。



*新薬承認情報提供時に置き換え

同* 年 9 月 9 日、継続妊娠を確認し、同日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：妊娠時出血

投与群：ゴナールエフ 開始用量：150 IU

試験コード：000004

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

3[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：8[redacted].5 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：22 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に妊娠時出血が認められた。ART の適応は原因不明の不妊症であった。過去の不妊治療はなし、ただし自然臨床妊娠及びその後の流産経験有り（19[redacted] 年）。既往歴は、子宮炎症（過去）であった。

ゴナールエフ群に無作為化され、用量 150 IU で治験薬投与開始した。5 日後、225 IU へ増量した（5 日間）。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 6 月 4 日であり、刺激最終日の 同* 年 6 月 13 日まで 10 日間投与した。同* 年 6 月 14 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 6 月 16 日に 6 個の採卵を実施した。同*年 6 月 21 日、単一胚盤胞移植を実施した。

同* 年 7 月 4 日、βhCG 陽性であった。

同* 年 7 月 21 日、妊娠時出血が認められ、同日入院した。アスコルチンを投与した（同* 年 7 月 21 日～同*年 7 月 27 日）。同*年 7 月 24 日の時点で回復と判断され、同日退院した。当該有害事象は、軽度と判断された。

同* 年 8 月 1 日、経腟超音波検査で胎児心拍陽性妊娠を確認した。同* 年 9 月 9 日、継続妊娠を確認し、同日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：処置後出血

試験コード：000004

投与群：本剤 6.66 µg/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

3[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：5[redacted].6 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：32 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に処置後出血が認められた。ART の適応は原因不明の不妊症であった。過去の不妊治療はなし、ただし自然臨床妊娠及びその後の妊娠第 1 期流産（19[redacted] 年及び 20[redacted] 年）を経験。既往歴は、ヘルニア（過去）、気管支喘息（過去）、及び鼠排泄物へのアレルギー（継続中）であった。



*新薬承認情報提供時に置き換え

本剤 6.66 µg/日群に無作為化された。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 8 月 27 日であり、刺激最終日の 同* 年 9 月 5 日まで 10 日間投与した。同* 年 9 月 6 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 9 月 8 日に 9 個の採卵を実施した。

同*　年 9 月 8 日、処置後出血が認められた。同*　年 9 月 8 日の採卵後、合併症はなく、同日良好な状態でクリニックを出た。その後同日に肩の辺りの痛み及び呼吸の辛さを訴え、同クリニックへ電話し、病院での診察を薦められた。同* 年 9 月 8 日、入院し、腹腔鏡検査を実施した。その結果、腹部に漿液血液状物の所見が認められた。血栓症の予防目的に FRAXIPARINE、鉄欠乏の予防目的に SORBIFER を投与（同*　年 9 月 8 日～同*　年 9 月 11 日）。同*　年 9 月 12 日、完全に回復し、同日退院した。

同* 年 9 月 13 日、単一胚盤胞移植を実施した。

同*年 9 月 26 日、βhCG 陽性であった。同* 年 10 月 27 日、経腟超音波検査での胎児心拍陽性妊娠を確認できなかった。同* 年 10 月 27 日、試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：切迫流産

試験コード：000004

投与群：本剤 7.33 µg/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

2[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：6[redacted].2 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：32 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に切迫流産が認められた。ART の適応は、パートナーの中等度の男性因子の不妊症であった。過去の不妊治療はなし、ただし自然臨床妊娠及びその後の妊娠第 1 期流産（20[redacted] 年）を経験。既往歴の報告はなし。

本剤 7.33 µg/日群に無作為化された。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 3 月 17 日であり、刺激最終日の 同* 年 3 月 28 日まで 12 日間投与した。同* 年 3 月 29 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同*年 3 月 31 日に 4 個の採卵を実施した。同* 年 4 月 5 日、単一胚盤胞移植を実施した。

同*年 4 月 19 日、βhCG 陽性であった。

同*年 4 月 28 日、腟出血及び腹痛を伴う切迫流産で入院した。入院中、SPASMOLINA 及び MAGNEZIN（同*　年 4 月 28 日～同*　年 4 月 30 日）並びに LUTEINA（同*　年 4 月 28 日～同*　年 5 月 9 日）を投与した。生児の子宮内妊娠及び絨毛膜血腫（10.7×5.8 $mm^2$）を超音波検査で確認した。同*年 4 月 30 日、回復し、同*　年 4 月 30 日、退院した。退院時、同* 年 6 月 16 日までの LUTEINA 及び NO-SPA FORTE を処方した。当該有害事象は、軽度と判断された。

同* 年 5 月 5 日、切迫流産（非重篤）を再発、同*　年 6 月 16 日に回復した。

同*　年 5 月 10 日、経腟超音波検査で胎児心拍陽性妊娠を確認（胎児心拍を伴う子宮内胎嚢 1 個）。同*　年 6 月 16 日、継続妊娠を確認し、同日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

分類：早期妊娠損失

MedDRA PT：自然流産

試験コード：000004

投与群：ゴナールエフ 開始用量：150 IU

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

2[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：6[redacted].5 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：31 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に自然流産が発生。ART の適応は卵管性不妊症であった。過去の不妊治療はなし、ただし自然臨床妊娠及びその後の生児出産（20[redacted] 年）並びに子宮外妊娠（20[redacted] 年）を経験。既往歴は、卵管妊娠（過去）及び骨盤痛症候群（過去）であった。

ゴナールエフ群に無作為化され、用量 150 IU で治験薬投与開始した。5 日後、225 IU へ増量（2 日間）し、さらに 300 IU（1 日間）及び 375 IU（1 日間）へ増量した。

刺激 1 日目は 20[redacted] 年 5 月 1 日であり、刺激最終日の 同* 年 5 月 9 日まで 9 日間投与した。同* 年 5 月 10 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 5 月 12 日に 10 個の採卵を実施した。同*年 5 月 17 日、単一胚盤胞移植を実施した。

同* 年 5 月 30 日、βhCG 陽性であった。同* 年 6 月 4 日、切迫流産が認められ、同* 年 6 月 7 日入院した。同*年 6 月 23 日、経腟超音波検査での胎児心拍陽性妊娠を確認できず。ただし、胎児心拍を伴わない子宮内胎嚢 1 個を確認した。同日、掻爬を実施し、回復した。当該有害事象は、軽度と判断された。

同*年 6 月 23 日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：妊娠時出血

試験コード：000004

投与群：本剤 12 µg/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 1

3[redacted] 歳女性（無作為化時の体重：7[redacted].4 kg、スクリーニング時の血清 AMH 値：16 pmol/L）で、000004（ESTHER-1）試験中に妊娠時出血が認められた。ART の適応は卵管性不妊症であった。過去の不妊治療又は自然臨床妊娠の経験なし。既往歴は、口唇ヘルペス（過去）、骨盤内視鏡診断（過去）、腟ブドウ球菌感染（継続中）、及び子宮腟部びらん（継続中）であった。

本剤 12 µg/日群に無作為化された。刺激 1 日目は 20[redacted] 年 4 月 5 日であり、刺激最終日の 同*年 4 月 15 日まで 11 日間投与した。同* 年 4 月 15 日、卵胞最終成熟の誘起を目的にオビトレルを投与し、同* 年 4 月 17 日に 16 個の採卵を実施した。同*年 4 月 22 日、単一胚盤胞移植を実施した。



*新薬承認情報提供時に置き換え

同* 年 5 月 6 日、βhCG 陽性であった。同* 年 5 月 27 日、経腟超音波検査で胎児心拍陽性妊娠を確認した。

同*年 6 月 12 日、妊娠時出血が認められ、同日入院した。入院中の処方なし。同* 年 6 月 14 日、完全に回復した。同* 年 6 月 17 日、胎児心拍陽性妊娠を確認し、退院した。当該有害事象は、軽度と判断された。

同* 年 7 月 5 日、継続妊娠を確認し、同日に試験終了来院を実施した。

治験薬との因果関係については、担当医師及びフェリング社共に「否定できる」と判断した。



*新薬承認情報提供時に置き換え

# 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 目次

**9　海外第III相試験［ESTHER-2試験：評価資料5.3.5.1-3］ ..... 6**
9.1　試験方法 ..... 6
9.1.1　試験の目的 ..... 6
9.1.2　試験デザイン ..... 6
9.1.3　対象 ..... 9
9.1.4　治験薬、用法・用量、投与期間 ..... 10
9.1.5　評価項目 ..... 11
9.1.6　評価スケジュール ..... 14
9.1.7　被験者数 ..... 15
9.1.8　統計手法 ..... 15
9.1.9　試験実施期間及び実施医療機関 ..... 15
9.1.10　公表文献 ..... 16
9.2　結果の要約 ..... 16
9.2.1　被験者の内訳 ..... 16
9.2.2　解析したデータセット ..... 20
9.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性 ..... 20
9.2.4　免疫原性の評価 ..... 26
9.2.5　有効性の結果 ..... 34
9.2.6　安全性の結果 ..... 51
9.2.7　結論 ..... 83
9.3　付録 ..... 85
9.3.1　全有害事象 ..... 85
9.3.2　全副作用 ..... 93
9.3.3　重篤な有害事象の叙述 ..... 94

## 表の目次

表 2.7.6.9-1　胚盤胞移植方針 ..... 7
表 2.7.6.9-2　本剤及びゴナールエフ用量 ..... 10
表 2.7.6.9-3　試験スケジュール ..... 14
表 2.7.6.9-4　試験手順（卵、胚及び胚盤胞） ..... 15
表 2.7.6.9-5　被験者の内訳：COS 周期 2 ..... 16
表 2.7.6.9-6　被験者の内訳：COS 周期 3 ..... 17
表 2.7.6.9-7　人口統計学的及び他の基準値の特性：COS 周期 2（mITT 解析対象集団） ..... 21
表 2.7.6.9-8　人口統計学的及び他の基準値の特性：COS 周期 3（mITT 解析対象集団） ..... 22
表 2.7.6.9-9　子宮内膜の状態：COS 周期 2（mITT 解析対象集団） ..... 23

表 2.7.6.9-10 子宮内膜の状態：COS 周期 3（mITT 解析対象集団）.....23
表 2.7.6.9-11 ベースラインの血清 AMH 値：COS 周期 2（mITT 解析対象集団）.....23
表 2.7.6.9-12 ベースラインの血清 AMH 値：COS 周期 3（mITT 解析対象集団）.....24
表 2.7.6.9-13 ベースラインの内分泌パラメータ：COS 周期 2（mITT 解析対象集団）.....24
表 2.7.6.9-14 ベースラインの内分泌パラメータ：COS 周期 3（mITT 解析対象集団）.....25
表 2.7.6.9-15 既存の抗 FSH 抗体：COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....26
表 2.7.6.9-16 rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の累積発現割合：反復 COS 周期後（安全性解析対象集団）.....27
表 2.7.6.9-17 rFSH 製剤投与による抗 FSH 中和抗体の累積発現割合：反復 COS 周期後（安全性解析対象集団）.....27
表 2.7.6.9-18 rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の累積発現割合：COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....28
表 2.7.6.9-19 rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の検出状況：COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....28
表 2.7.6.9-20 rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者の投与前後の抗体評価：COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....29
表 2.7.6.9-21 rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者のプロファイル：COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....29
表 2.7.6.9-22 rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者における抗体追跡評価：COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....29
表 2.7.6.9-23 rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の累積発現割合：COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....30
表 2.7.6.9-24 rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の検出状況：COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....30
表 2.7.6.9-25 rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者の投与前後の抗体評価：COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....31
表 2.7.6.9-26 rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者のプロファイル：COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....31
表 2.7.6.9-27 rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者における抗体追跡評価：COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....31
表 2.7.6.9-28 継続妊娠率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：全被験者）.....34
表 2.7.6.9-29 継続妊娠率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：全被験者）.....34
表 2.7.6.9-30 継続着床率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：移植された全胚盤胞）.....34
表 2.7.6.9-31 継続着床率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：移植された全胚盤胞）.....34
表 2.7.6.9-32 βhCG 陽性率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：全被験者）.....35
表 2.7.6.9-33 βhCG 陽性率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：全被験者）.....35
表 2.7.6.9-34 臨床妊娠率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：全被験者）.....35
表 2.7.6.9-35 臨床妊娠率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：全被験者）.....35
表 2.7.6.9-36 胎児心拍陽性妊娠率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：全被験者）.....36
表 2.7.6.9-37 胎児心拍陽性妊娠率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：全被験者）.....36
表 2.7.6.9-38 着床率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：移植された全胚盤胞）.....36
表 2.7.6.9-39 着床率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：移植された全胚盤胞）.....36

表 2.7.6.9-40 採卵数：COS 周期 2 （mITT 解析対象集団：全被験者、卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者） ....37
表 2.7.6.9-41 採卵数：COS 周期 3 （mITT 解析対象集団：全被験者、卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者） ....37
表 2.7.6.9-42 採卵数の分布：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：全被験者） ....38
表 2.7.6.9-43 採卵数の分布：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：全被験者） ....38
表 2.7.6.9-44 極端な卵巣反応を示した被験者の割合：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：全被験者） ....39
表 2.7.6.9-45 極端な卵巣反応を示した被験者の割合：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：全被験者） ....39
表 2.7.6.9-46 卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者の割合：COS 周期 2（mITT 解析対象集団） ....39
表 2.7.6.9-47 卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者の割合：COS 周期 3（mITT 解析対象集団） ....40
表 2.7.6.9-48 刺激終了時のサイズ別卵胞数：COS 周期 2（mITT 解析対象集団） ....40
表 2.7.6.9-49 刺激終了時のサイズ別卵胞数：COS 周期 3（mITT 解析対象集団） ....41
表 2.7.6.9-50 刺激 6 日目及び刺激終了時の内分泌プロファイル：COS 周期 2（mITT 解析対象集団） ....42
表 2.7.6.9-51 刺激 6 日目及び刺激終了時の内分泌プロファイル：COS 周期 3（mITT 解析対象集団） ....43
表 2.7.6.9-52 受精卵数及び受精率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：採卵した被験者） ....44
表 2.7.6.9-53 ICSI による受精卵数及び受精率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：採卵した被験者） ....44
表 2.7.6.9-54 IVF による受精卵数及び受精率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：採卵した被験者） ....44
表 2.7.6.9-55 受精卵数及び受精率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：採卵した被験者） ....44
表 2.7.6.9-56 ICSI による受精卵数及び受精率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：採卵した被験者） ....45
表 2.7.6.9-57 IVF による受精卵数及び受精率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：採卵した被験者） ....45
表 2.7.6.9-58 3 日目胚の数と質：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：採卵した被験者） ....45
表 2.7.6.9-59 3 日目胚の数と質：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：採卵した被験者） ....46
表 2.7.6.9-60 5 日目胚盤胞の数と質：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：採卵した被験者） ....46
表 2.7.6.9-61 5 日目胚盤胞の数と質：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：採卵した被験者） ....47
表 2.7.6.9-62 第 2 減数分裂中期の卵胞：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：採卵した被験者） ....47
表 2.7.6.9-63 第 2 減数分裂中期の卵胞：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：採卵した被験者） ....47
表 2.7.6.9-64 ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間：COS 周期 2（mITT 解析対象集団） ....48
表 2.7.6.9-65 ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間：COS 周期 3（mITT 解析対象集団） ....48
表 2.7.6.9-66 出生率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団） ....49
表 2.7.6.9-67 出生率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団） ....49
表 2.7.6.9-68 出生後 4 週の生存新生児率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団） ....49

表 2.7.6.9-69 出生後 4 週の生存新生児率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団）.....49
表 2.7.6.9-70 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量：COS 周期 2（mITT 解析対象集団）.....51
表 2.7.6.9-71 先行 COS 周期の卵巣反応：COS 周期 2（mITT 解析対象集団）.....52
表 2.7.6.9-72 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量：COS 周期 3（mITT 解析対象集団）.....53
表 2.7.6.9-73 先行 COS 周期の卵巣反応：COS 周期 3（mITT 解析対象集団）.....53
表 2.7.6.9-74 有害事象の概要：COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....54
表 2.7.6.9-75 有害事象の概要：COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....55
表 2.7.6.9-76 有害事象（発現割合 2%以上）：COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....56
表 2.7.6.9-77 有害事象（発現割合 2%以上）：COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....57
表 2.7.6.9-78 重症度別有害事象の発現割合：COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....58
表 2.7.6.9-79 重度の有害事象：COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....59
表 2.7.6.9-80 重症度別有害事象の発現割合：COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....60
表 2.7.6.9-81 重度の有害事象： COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....60
表 2.7.6.9-82 副作用（発現割合 1%以上）：COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....61
表 2.7.6.9-83 副作用：COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....62
表 2.7.6.9-84 重篤な有害事象： COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....63
表 2.7.6.9-85 重篤な有害事象の要約：COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....63
表 2.7.6.9-86 重篤な有害事象： COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....64
表 2.7.6.9-87 重篤な有害事象の要約：COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....64
表 2.7.6.9-88 中止に至った有害事象：COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....65
表 2.7.6.9-89 中止に至った有害事象： COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....65
表 2.7.6.9-90 早期発症型卵巣過剰刺激症候群：COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....66
表 2.7.6.9-91 早期発症型卵巣過剰刺激症候群：COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....67
表 2.7.6.9-92 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： COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....68
表 2.7.6.9-93 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： COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....68
表 2.7.6.9-94 晩期発症型卵巣過剰刺激症候群：COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....69
表 2.7.6.9-95 晩期発症型卵巣過剰刺激症候群：COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....69
表 2.7.6.9-96 全卵巣過剰刺激症候群：COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....70
表 2.7.6.9-97 全卵巣過剰刺激症候群：COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....70
表 2.7.6.9-98 全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： COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....71
表 2.7.6.9-99 全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： COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....71
表 2.7.6.9-100 早期妊娠損失率及び種類：COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....72
表 2.7.6.9-101 早期妊娠損失率：COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....72
表 2.7.6.9-102 後期妊娠損失率（被験者数に基づく）：COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....73
表 2.7.6.9-103 後期妊娠損失の種類（胎児／新生児数に基づく）：COS 周期 2（安全性解析対象集団）　73

表 2.7.6.9-104 後期妊娠損失率（被験者数に基づく）：COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....73
表 2.7.6.9-105 後期妊娠損失の種類（胎児／新生児数に基づく）：COS 周期 3（安全性解析対象集団）　73
表 2.7.6.9-106 注射部位反応：COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....74
表 2.7.6.9-107 注射部位反応の発現件数：COS 周期 2（安全性解析対象集団）.....75
表 2.7.6.9-108 注射部位反応：COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....76
表 2.7.6.9-109 注射部位反応の発現件数：COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....77
表 2.7.6.9-110 新生児の健康状態：COS 周期 2 及び COS 周期 3.....79
表 2.7.6.9-111 新生児の重篤な有害事象：COS 周期 2 及び COS 周期 3.....79
表 2.7.6.9-112 重大な先天異常（胎児／新生児）.....80
表 2.7.6.9-113 軽微な先天異常（胎児／新生児）.....81

## 図の目次

図 2.7.6.9-1　試験デザイン.....8
図 2.7.6.9-2　凍結胚移植周期.....9
図 2.7.6.9-3　被験者の内訳：COS 周期 2（評価時期別）.....18
図 2.7.6.9-4　被験者の内訳：COS 周期 3（評価時期別）.....19
図 2.7.6.9-5　抗 FSH 抗体発現別被験者の内訳：COS 周期 2、COS 周期 3（安全性解析対象集団）.....33

## 9　海外第Ⅲ相試験［ESTHER-2 試験：評価資料 5.3.5.1-3］

標題：生殖補助医療を受ける女性を対象とした調節卵巣刺激の反復周期における FE 999049 の免疫原性を評価する実薬対照、評価者盲検、並行群間比較、多施設共同、国際共同試験

### 9.1　試験方法

#### 9.1.1　試験の目的

主目的

- 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に、調節卵巣刺激周期法を反復した際（以下、反復 COS 周期）の抗卵胞刺激ホルモン（FSH）抗体の有無及びその中和活性に基づき、FE 999049（以下、本剤）及びゴナールエフの免疫原性を評価する

副次目的

- 反復 COS 周期における卵巣反応（卵胞発育）、内分泌プロファイル及び胚の発育、治療効果及び妊娠率に関する本剤及びゴナールエフの有効性を評価する
- 反復 COS 周期における本剤及びゴナールエフの有害事象、臨床検査及び局所忍容性を含む安全性プロファイルを評価する
- 費用対効果に関して本剤とゴナールエフを比較する
- 本剤の投与量増量について評価する

#### 9.1.2　試験デザイン

本試験は、IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける 18～40 歳の非日本人女性を対象に実施した海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 において、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニスト法による調節卵巣刺激 1 周期目（以下、COS 周期 1）を受けた被験者のうち、継続妊娠が得られなかった被験者を対象に、調節卵巣刺激法 2 周期目（以下、COS 周期 2）及び 3 周期目（以下、COS 周期 3）の最大 2 回までの反復 COS 周期を実施した際の本剤の免疫原性、有効性、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、並行群間比較、国際共同、多施設共同試験である。本試験の主要目的は反復調節卵巣刺激における抗 FSH 抗体を認めた被験者の割合であり、副次目的として臨床的有効性及び安全性を評価した。

本試験では、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。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 を提案した。各被験者への投与は、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で割付けられた投与群を継続し、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 と同様に評価者（治験担当医師、胚培養士及び中央検査機関担当者）盲検下で、本剤及びゴナールエフについて評価した。試験デザインを図 2.7.6.9-1 に示す。

本試験の各 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 周期で目標とする卵巣反応（採卵数 8～14 個）が得られた場合は、先行 COS 周期での 1 日用量及び開始用量を次の COS 周期でも維持した。一方、先行 COS 周期での採卵数が 4 個未満又は 4～7 個であった場合は、次の COS 周期の 1 日用量を増量し、採卵数が 15～19 個又は 20 個以上認められた場合は、次の COS 周期の 1 日用量を減量した。

本試験の COS 周期における本剤の 1 日用量は刺激期間を通して同用量を投与した。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 から、本試験の COS 周期 2 では 18 μg、COS 周期 3 では 24 μg まで漸増した。ゴナールエフの 1 日最高用量は 450 IU とした。本剤及びゴナールエフの投与期間は最長 20 日間とした。

なお、盲検解除は、本試験及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の盲検化の維持のため、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。

本試験の GnRH アンタゴニスト法は海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 と同一とした。

早期の LH サージを回避するため、刺激 6 日目から GnRH アンタゴニスト 0.25 mg/日を投与開始し、刺激期間を通して（又は周期中止まで）継続投与した。直径が 17 mm 以上の卵胞が 3 個以上みられた時点で hCG を投与し、卵胞最終成熟の誘起を行った。卵巣反応不良（刺激 20 日目までに直径が 17 mm 以上の卵胞が 3 個以上見られない）又は卵巣反応過剰（直径 12 mm 以上の卵胞が 25 個超える）の場合には、周期を中止した。なお、直径 12 mm 以上の卵胞が 25～35 個認められる場合には、GnRH アゴニストを投与してもよいこととした。

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を誘起した被験者に対し、採卵後 5 日目に最も質の良い胚盤胞を移植した。

本試験では、表 2.7.6.9-1 の移植方針に従って、使用可能な最も良質な胚盤胞を移植した。

**表 2.7.6.9-1　胚盤胞移植方針**

| 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 |

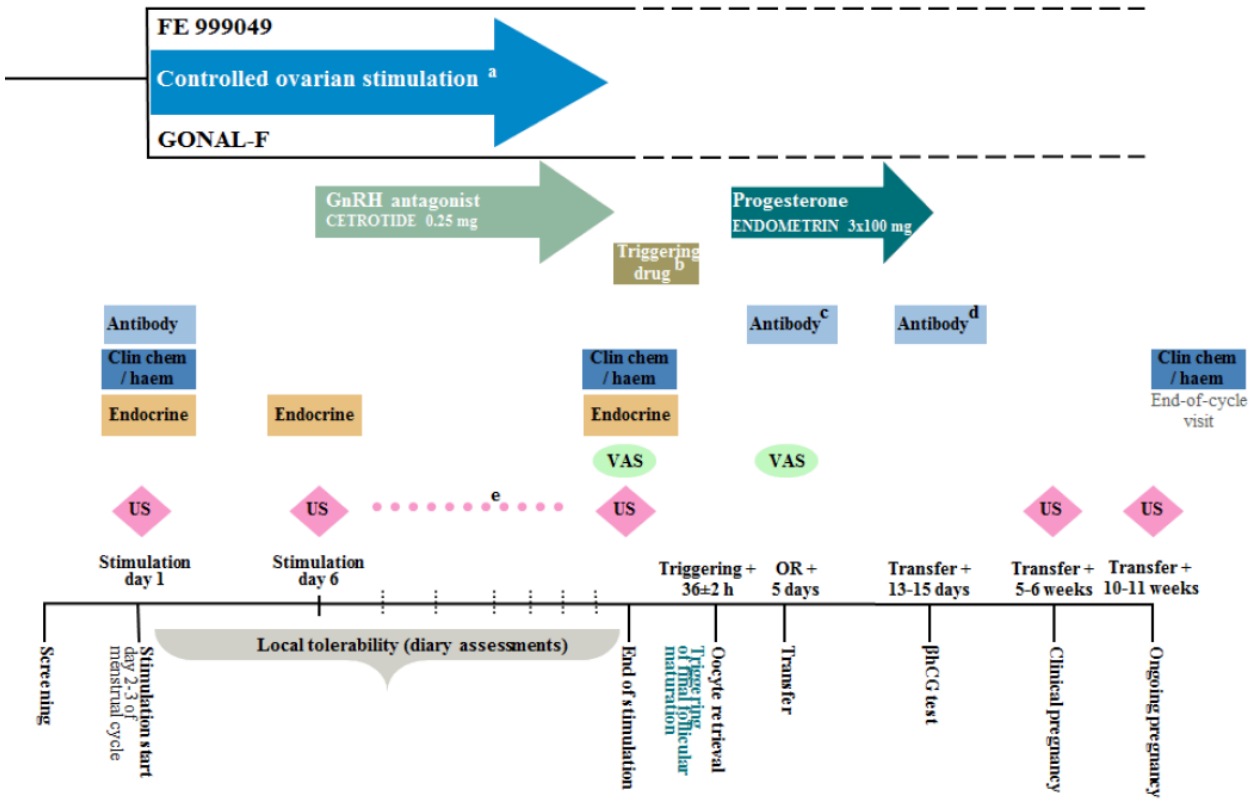
胚移植後 13～15 日にβhCG 検査によりβhCG 陽性を評価し、胚移植後 5～6 週に経腟超音波検査により臨床妊娠を評価した。胚移植後 10～11 週に経腟又は腹部超音波検査により継続妊娠率及び継続着床率を評価した。

試験期間中、有害事象、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査）、バイタルサイン、身体的所見、婦人科検査、局所忍容性、多胎妊娠に基づく安全性を評価した。また、投与過誤及びペン型注入器の不具合及び抗 FSH 抗体を調査した。

本試験の追跡調査として新鮮胚移植及び凍結胚移植周期における妊娠追跡調査を実施した。

妊娠追跡調査として、継続妊娠が確認された被験者について、妊娠の転帰、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。

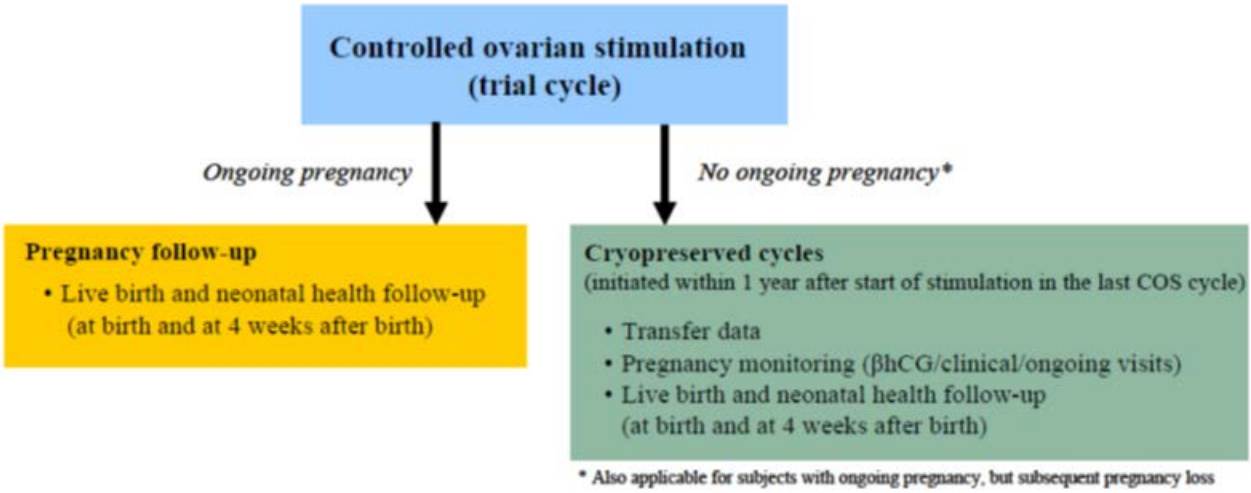
凍結胚移植周期については、本試験及び海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で胚盤胞を凍結保存した被験者が、最後の反復 COS 周期における刺激開始後 1 年以内であれば、凍結胚移植周期を受けることを可とした。凍結胚移植周期で用いる胚盤胞は、医師及び被験者の判断並びに地域の医療慣行に従い、最大 2 個の胚盤胞を移植できることとし、使用する胚盤胞は、同一 COS 周期又は異なる COS 周期から採取した胚盤胞でも使用可とした。




a The dose was based on the ovarian response in the previous cycle.
b hCG (OVITRELLE 250 µg) or GnRH agonist (GONAPEPTYL 0.2 mg), depending on individual ovarian response.
c 7-10 days after the last FE 999049 or GONAL-F dose (could coincide with the transfer visit).
d 21-28 days after the last FE 999049 or GONAL-F dose (could coincide with the βhCG visit).
e Stimulation day 1, 6 and thereafter at least every second day. When the leading follicle reached ≥15 mm, visits were scheduled daily.
OR: oocyte retrieval, US: ultrasound, VAS: visual analogue scale

a：用量は、先行 COS 周期の卵巣反応に基づき設定した。
b：被験者の卵巣反応に基づき hCG（OVITRELL 250 µg）又は GnRH アゴニスト（GONAPEPTYL 0.2 mg）を投与した。
c：本剤又はゴナールエフ最終投与後 7～10 日（移植の来院日と一致）
d：本剤又はゴナールエフ最終投与後 21～28 日（βhCG 検査来院と一致）
e：刺激刺激 1 及び 6 日目、その後は最低隔日に実施した。15 mm 以上の大きさの卵胞が確認された時点で、毎日来院することとした。
OR: 採卵、US: 超音波、VAS：視覚的アナログ尺度
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Figure 5-1］から引用

**図 2.7.6.9-1　試験デザイン**




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

**図 2.7.6.9-2　凍結胚移植周期**

### 9.1.3　　対象

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 における IVF/ICSI のための COS 周期 1 で継続妊娠が得られなかった非日本人女性

選択基準

1) スクリーニング開始前に、同意書に署名している女性
2) 海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1（有効性の主試験）で COS 周期 1 に参加した女性
3) 先行 COS 周期におけるベースライン及び投与後 1 回以上の抗 FSH 抗体評価の結果が得られている女性（抗 FSH 抗体が検出された場合、再同意を得ることとした。すなわち、被験者は次の COS 周期開始前に試験参加の同意書に再度署名することとした。）
4) 先行 COS 周期において、採卵を実施した女性、又は、卵巣反応不良又は極端な卵巣反応により採卵前に周期中止した女性
5) 先行 COS 周期において継続妊娠に至らなかった女性（先行周期で後期妊娠損失により出生に至らなかった被験者についても、本試験に合致する場合、COS 周期 2 及び COS 周期 3 への参加に適格とした。）
6) 胚盤胞移植方針に合意できる女性（胚盤胞移植方針では、COS 周期 2 では、質の良い胚盤胞を単一胚盤胞移植、又は質の良い胚盤胞がない場合、胚盤胞 2 個を移植（2 個得られた場合）、COS 周期 3 では単一胚盤胞移植又は胚盤胞 2 個を移植することとした。）

除外基準

1) 先行 COS 周期において、治験実施計画書の不遵守が見られた女性

2) 先行 COS 周期の試験終了時／周期終了時来院以降、ゴナドトロピンによる刺激を受けた女性
3) 先行 COS 周期の試験終了時／周期終了時来院以降、未承認の治験薬を使用した女性
4) 刺激 1 日目の投与開始前に経腟超音波検査で 10 mm 以上の卵胞が 1 個以上認められた女性
5) 妊娠している女性（刺激 1 日目の投与開始前に尿妊娠検査が陰性である女性）
6) 先行 COS 周期で重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた女性
7) 先行 COS 周期で適格基準に抵触する臨床的に関連のある変化が認められた女性.
8) 先行 COS 周期以降、ゴナドトロピンによる刺激が不可能である既往歴又は妊娠の可能性が低いに関連のある既往歴が認められた女性

### 9.1.4　治験薬、用法・用量、投与期間

1. 治験薬

FE 999049（rFSH）：注射剤（皮下投与）50 µg/1.5 mL、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）

ゴナールエフ（rFSH）：注射剤（皮下投与）900 IU/1.5 mL、プレフィルド製剤

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 周期で適切な卵巣反応（採卵数 8～14 個）が得られた場合は、先行 COS 周期での 1 日用量及び開始用量を次の COS 周期でも維持した。一方、先行 COS 周期での採卵数が 4 個未満又は 4～7 個であった場合は、次の COS 周期の 1 日用量を増量し、採卵数が 15～19 個又は 20 個以上認められた場合は、次の COS 周期の 1 日用量を減量した。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 から、本試験の COS 周期 2 では 18 µg、COS 周期 3 では 24 µg まで漸増した。ゴナールエフの 1 日最高用量は 450 IU とした。本試験の COS 周期における本剤の 1 日用量は刺激期間を通して同用量を投与し、被験者が卵胞最終成熟の誘起の基準に達した時点又は周期が中止された時点で、投与を終了した。最長投与期間を 20 日間とした。

**表 2.7.6.9-2　本剤及びゴナールエフ用量**

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

a：卵巣反応不良のため周期中止した被験者も含む。
b：卵巣反応過剰のため周期中止した被験者、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。
本剤は固定用量を投与し、1 日最高用量は、COS 周期 2 では 18 µg、COS 周期 3 では 24 µg まで漸増した。
ゴナールエフは最初の 5 日間は固定用量とし、卵胞発育に基づき 75 IU 単位で調節した。1 日最高用量は 450 IU とした。
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 5-1、Table 5-2、Table 5-3、Table 5-4］から引用

本剤又はゴナールエフは、1 日 1 回、腹部へ皮下注射した。局所注射部位反応を最小化するため、定期的に注射部位を変えることとした。

2. 併用不妊治療薬

調節卵巣刺激周期では、以下の薬剤を併用不妊治療薬として使用した。

- GnRH アンタゴニスト：CETROTIDE、ガニレリクス酢酸塩皮下注射用溶液、1 日用量 0.25 mg、最長 15 日間投与

  0.25 mg を 1 日 1 回皮下注射。刺激 6 日目に開始し、刺激期間を通じ投与を継続した。

- ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）：OVITRELLE、胎盤性性腺刺激ホルモンα皮下注射用溶液

  hCG による卵胞最終成熟の誘起の基準（直径 17 mm 以上の卵胞 3 個以上、直径 12 mm 以上の卵胞 25 個未満）に達した時点で hCG 250 μg を皮下に単回投与した。

- GnRH アゴニスト：GONAPEPTYL、トリプトレリン酢酸塩皮下注射用溶液

  直径 17 mm 以上の卵胞 3 個以上、直径 12 mm 以上の卵胞が 25～35 個の場合には、GnRH アゴニストを投与（0.1 mg を連続して投与、0.2 mg 単回投与）してよいこととした。

- プロゲステロン：ENDOMEMTRIN、プロゲステロン腟錠、100 mg を 1 日 3 回投与

  GnRH アゴニストで卵胞最終成熟の誘起を実施した場合、胚移植が行われなかった場合を除き、100 mg 腟錠を 1 日 3 回、採卵翌日からβhCG 検査来院日まで投与した。

3. 併用禁止薬

刺激直前の月経周期で、被験者はデヒドロエピアンドロステロン（DHEA）または経口避妊薬によるサイクルプログラミング、プロゲストゲン若しくはエストロゲン製剤、またはホルモン製剤（甲状腺薬を除く）を含む妊娠調節薬を使用しないこととした。

本剤又はゴナールエフ以外のゴナドトロピン製剤及び本試験で提供される不妊治療のための併用薬以外の不妊治療薬の投与を禁止した。

また、本試験のために提供された医薬品を用いて、本試験外での治療の継続を禁止した。

### 9.1.5　評価項目

1. 主要評価項目

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

2. 副次評価項目

- 反復 COS 周期（COS 周期 2、COS 周期 3）後に rFSH 製剤投与により抗 FSH 中和抗体が発現した被験者の割合
- 各反復 COS 周期（COS 周期 2、COS 周期 3）後に rFSH 製剤投与により抗 FSH 抗体及び抗 FSH 中和抗体が発現した被験者の割合
- 各 COS 周期の刺激 6 日目及び刺激終了時の卵胞の数及び大きさ
- 各 COS 周期の採卵数が 4 未満、15 以上又は 20 個以上で定義される極端な卵巣反応を示した被験者の割合
- 各 COS 周期の早期発症型卵巣過剰刺激症候群（中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群を含む）を発現、及び／又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群のため予防的介入を実施した被験者の割合

- 各 COS 周期の卵巣反応が不良又は過剰のため周期を中止した被験者の割合
- 各 COS 周期の採卵数並びに採卵数が 4 未満、4～7、8～14、15～19、及び 20 個以上であった被験者の割合
- 各 COS 周期の第 2 減数分裂中期の卵の割合（ICSI の対象となる卵についてのみ適用）、受精率、3 日目の胚の数及び質、並びに採卵後 5 日目の胚盤胞の数及び質
- 各 COS 周期の刺激 6 日目及び刺激終了時の FSH、黄体化ホルモン（LH）、エストラジオール、プロゲステロン、インヒビン A 及びインヒビン B の血中濃度
- 各 COS 周期のゴナドトロピンの総投与量及び刺激日数
- 各 COS 周期において治験担当医師によりゴナドトロピンの用量調整が必要と判断された被験者の割合
- 各 COS 周期のβhCG 陽性率（胚移植後 13～15 日の血清 βhCG 検査陽性）
- 各 COS 周期の臨床妊娠率（胚移植後 5～6 週に少なくとも一つの胎嚢が認められるもの）
- 各 COS 周期の胎児心拍陽性妊娠率（胚移植後 5～6 週に少なくとも一つの子宮内の胎嚢で胎児心拍が認められるもの）
- 各 COS 周期の着床率（胚移植後 5～6 週間の胎嚢数を、移植した胚盤胞数で除した数値）
- 各 COS 周期の継続妊娠率（胚移植後 10～11 週に少なくとも一つの子宮内生存胎児が認められるもの）
- 各 COS 周期の継続着床率（胚移植後 10～11 週の子宮内生存胎児数を、移植した胚盤胞数で除した数値）
- 各 COS 周期の有害事象の発現割合及び重症度
- 各 COS 周期の血液生化学検査及び血液学的検査項目の変化並びに顕著な異常変動を生じた被験者の割合
- 各 COS 周期の刺激期間中の注射部位反応（発赤、疼痛、そう痒、腫脹及び内出血）の頻度及び重症度（被験者による評価）
- 各 COS 周期の刺激終了時及び移植時の調節卵巣刺激に伴う腹部不快感〔視覚的アナログ尺度（VAS）による評価）
- 各 COS 周期の刺激 1 日目から刺激終了時及び移植時までの体重及び腹囲の変化
- 各 COS 周期の免疫関連の有害事象の発現割合及び重症度
- 各 COS 周期の有害事象（免疫関連の有害事象、注入器の不具合を含む）により周期中止した被験者の割合
- 各 COS 周期の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群（中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群を含む）を発現した被験者の割合
- 各 COS 周期の多胎妊娠、生化学的妊娠、自然流産、異所性妊娠（薬物／外科的介入の有無は問わない）及び双胎妊娠 の妊娠損失の割合
- ペン型注入器の不具合

3. 妊娠追跡調査

- 各 COS 周期の出生率並びに出生時及び出生後 4 週の新生児の健康状態（重大／軽微な先天異常を含む）

4. 凍結胚移植周期（追跡調査）

- 最終の反復 COS 周期の刺激開始から 1 年以内に開始した凍結胚移植周期におけるβhCG 陽性率、臨床妊娠率、胎児心拍陽性妊娠率、着床率、継続妊娠率、継続着床率、並びに新生児の出生率、出生時及び出生 4 週間後の新生児の健康状態（重大／軽微な先天異常を含む）

### 9.1.6　　評価スケジュール

評価スケジュール及び試験手順を表 2.7.6.9-3 及び表 2.7.6.9-4 に示す。

**表 2.7.6.9-3　試験スケジュール**

| 治験手順 | スクリーニング | 卵巣刺激 | | | | 採卵 | 胚移植 | 妊娠モニタリング | | | 終了 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 刺激期間中 | | | 刺激終了 | 採卵 | 胚移植 | βhCG 検査 | 臨床妊娠 | 継続妊娠 | |
| | COS 周期 2 又は 3 の開始前 該当する場合 | 1 日目 | 6 日目 | 7～20 日目 a) | 終了 | 誘起後 36±2 時間 | 採卵後 5 日 | 胚移植後 13～15 日 | 胚移植後 5～6 週 | 胚移植後 10～11 週 | 試験終了 |
| 同意取得 | X c,d) | | | | | | | | | | |
| 選択基準・除外基準 | X | X e) | | | | | | | | | |
| 既往歴 | X | | | | | | | | | | |
| 身体計測 | | X | | | X | | X | | | | |
| 尿妊娠検査 | | X e) | | | | | | | | | |
| 超音波検査 | | X f) | X | X | X | | | | X | X | |
| 採血（血液生化学、血液学的） | | X f) | | | X | | | | | | X |
| 採血（内分泌） | | X f) | X g) | | X g) | | | | | | |
| 採血（抗体） h) | | X f) | | | | | X i) | X j) | | | X j) |
| 用量設定 | | X | | | | | | | | | |
| 治験薬交付 | | X | X k) | X k) | | | | | | | |
| 不妊治療併用薬の交付 | | | X | X | X | X | X | | | | |
| 局所忍容性（日誌） | | X | X | X | X | | | | | | |
| 採卵 | | | | | | X | | | | | |
| 腹部不快感（VAS） | | | | | X | | X | | | | |
| 胚盤胞移植 | | | | | | | X | | | | |
| βhCG 検査 | | | | | | | | X | | | |
| 薬剤使用記録 | | | X | X | X | X | X | X | | | X |
| 併用薬 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 有害事象 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 身体的所見 | | | | | | | | | | | X |
| 婦人科検査 | | | | | | | | | | | X |
| 試験終了時評価 | | | | | | | | | | | X |

a：少なくとも隔日で来院した。15 mm 以上の卵胞が確認された時点で、被験者は毎日来院した。
b：試験終了時評価は各被験者の最後の来院時に実施した。最短で治験薬最終投与後 21～28 日に実施した。
c：COS 周期 2 及び COS 周期 3 の同意取得
d：抗 FSH 抗体が検出された場合、被験者情報を被験者に提供し、再同意を得ることとした（すなわち、次の COS 周期開始前に試験参加同意に対する署名を得ることとした）。
e：試験手順を進める前に適格性を確認した。
f：治験薬投与前に実施した。
g：少なくとも治験薬投与後 8 時間に実施した。
h：rFSH 製剤投与により発現した抗体が認められた被験者については、ベースライン値に回復し安定するまで追跡した。
i：抗体評価のための採血は、最終の治験薬投与後 7～10 日に実施した。（移植日と同日、又は別途来院）
j：抗体評価のための採血は、最終の治験薬投与後 21～28 日に実施した。（βhCG 検査日と同日、又は別途来院）
k：刺激期間中、本剤の 1 日用量は固定した。ゴナールエフの用量は刺激開始 5 日間は固定し、その後被験者の反応に応じて 75 IU ごとに調節した。
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 5-7］から引用

**表 2.7.6.9-4　試験手順（卵、胚及び胚盤胞）**

| | 0 日目 (採卵日) | | 1 日目 | 3 日目 | 5 日目 |
|---|---|---|---|---|---|
| 実施時期 | -2h (±2h) | 0h | 19h (±2h) | 68h (±2h) | 120h (±3h) |
| 採卵 | X | | | | |
| 卵の成熟段階の評価(ICSI 適用の卵のみ) | X | | | | |
| IVF 又は ICSI による受精 | | X | | | |
| 受精卵の評価 | | | X | | |
| 胚又は胚盤胞の質の評価 | | | | X | X |
| 胚盤胞移植 [a] | | | | | X |
| COS 周期 2 | | | | | |
| 質の良い胚盤胞 [b]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 [a]：胚盤胞 2 個を移植（胚盤胞が 2 個得られた場合） | | | | | |
| COS 周期 3 | | | | | |
| 単一胚盤胞移植又は胚盤胞 2 個を移植 | | | | | |
| 胚盤胞の凍結保存（該当する場合） | | | | | X |

a：移植可能な胚盤胞が得られなかった場合、コンパクションした桑実胚を移植してもよいこととした。
b：質の良い胚盤胞：グレード 3BB 以上
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 5-8］から引用

### 9.1.7　被験者数

目標被験者数：　COS 周期 2　400 例（各群 200 例）
COS 周期 3　200 例（各群 100 例）

本試験に適格な被験者数は、COS 周期 1 の転帰及び同一の治験薬を使用して、追加の COS 周期に参加する個々の被験者の意思により決定したため、正式な目標被験者数を算出しなかった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の継続妊娠率を 25～30%、各 COS 周期後の脱落率を 30～50%と予測し、COS 周期 2 では約 400 例、そのうち、COS 周期 3 に移行する被験者数を 200 例と想定した。COS 周期 2 及び COS 周期 3 の被験者数について、本剤群及びゴナールエフ群でほぼ均等に分布すると想定した。

本試験の主要目的である rFSH 製剤により抗 FSH 抗体を発現する被験者の割合を 0～2%と予測すれば、被験者数は推定割合の妥当な精度が得られると考えられる。

### 9.1.8　統計手法

最大 2 回の反復 COS 周期において、いずれかの評価時点で rFSH 製剤により抗 FSH 抗体が 1 回以上発現した被験者の割合、及び Clopper-Pearson 正確信頼区間の両側 95%信頼区間（CI）を算出した。rFSH 製剤により抗 FSH 中和抗体を発現した被験者の割合を同様の方法で求めた。さらにそれぞれの COS 周期における抗 FSH 抗体及び抗中和抗体を発現した被験者の割合を求めた。

### 9.1.9　試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：2014 年 3 月 26 日～2015 年 6 月 26 日

実施医療機関：ベルギー 3、ブラジル 3、カナダ 3、チェコ共和国 3、デンマーク 2、イタリア 2、ポーランド 2、ロシア 2、スペイン 10、英国 2、計 32 医療機関

### 9.1.10 公表文献

Bosch E, Havelock J, Sánchez Martin F, Rasmussen BB, Klein BM, Mannaerts B, Arce J-C. Follitropin delta in repeated ovarian stimulation for IVF: a controlled, assessor-blind phase 3 safety trial. Reprod Biomed Online 2019; 38: 195-205.

Fernández-Sánchez M, Visnova H, Yuzpe A, Klein BM, Mannaerts B, Arce J-C. Individualization of the starting dose of follitropin delta reduces the overall OHSS risk and/or the need of additional preventive interventions: Cumulative data over three stimulation cycles. Reprod Biomed Online 2019; 38: 528-37.

## 9.2 結果の要約

### 9.2.1 被験者の内訳

各 COS 周期の被験者の内訳を表 2.7.6.9-5 及び表 2.7.6.9-6、評価時期別の被験者の内訳を図 2.7.6.9-3 及び図 2.7.6.9-4 に示す。

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、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どおりに来院せず）であった。COS 周期 2 の早期中止例 7 例、COS 周期 3 の早期中止例 3 例はいずれも有害事象によるものであり、全ての事象が刺激終了後に発現した。その他の中止理由の内訳は個人的な理由による周期中止が 3 例、同意撤回による周期中止が 2 例であった。

**表 2.7.6.9-5　被験者の内訳：COS 周期 2**

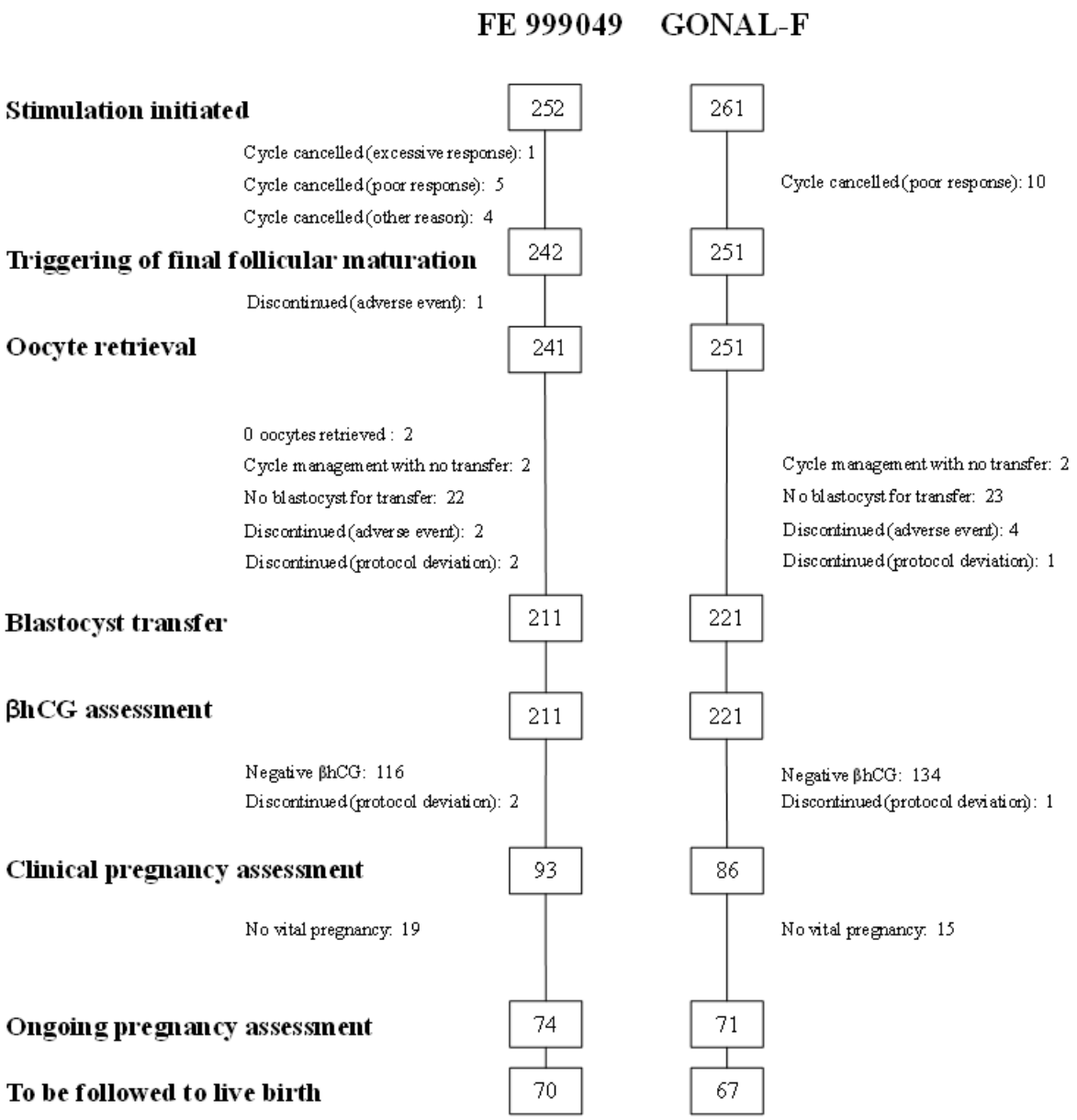
| | FE 999049 | | ゴナールエフ | | 計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | n | % |
| スクリーニング | | | | | 520 | |
| 無作為割付け | 252 | | 261 | | 513 | |
| | | | | | | |
| ITT 解析対象集団 | 252 | 100.0% | 261 | 100.0% | 513 | 100.0% |
| mITT 解析対象集団 | 252 | 100.0% | 261 | 100.0% | 513 | 100.0% |
| 周期完了例 | 238 | 94.4% | 254 | 97.3% | 492 | 95.9% |
| | | | | | | |
| 中止例 | 14 | 5.6% | 7 | 2.7% | 21 | 4.1% |
| 中止理由 | | | | | | |
| 治験実施計画書逸脱 | 8 | 3.2% | 3 | 1.1% | 11 | 2.1% |
| 有害事象 | 3 | 1.2% | 4 | 1.5% | 7 | 1.4% |
| その他 | 3 | 1.2% | 0 | | 3 | 0.6% |

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

**表 2.7.6.9-6　被験者の内訳：COS 周期 3**

| | FE 999049 | | ゴナールエフ | | 計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | n | % |
| スクリーニング | | | | | 190 | |
| 無作為割付け | 95 | | 94 | | 189 | |
| | | | | | | |
| ITT 解析対象集団 | 95 | 100.0% | 94 | 100.0% | 189 | 100.0% |
| mITT 解析対象集団 | 95 | 100.0% | 93 | 98.9% | 188 | 99.5% |
| 周期完了例 | 89 | 93.7% | 91 | 96.8% | 180 | 95.2% |
| | | | | | | |
| 中止例 | 6 | 6.3% | 3 | 3.2% | 9 | 4.8% |
| 中止理由 | | | | | | |
| 治験実施計画書逸脱 | 2 | 2.1% | 1 | 1.1% | 3 | 1.6% |
| 有害事象 | 3 | 3.2% | 0 | | 3 | 1.6% |
| 組入れ時脱落 | 0 | | 1 | 1.1% | 1 | 0.5% |
| その他 | 1 | 1.1% | 1 | 1.1% | 2 | 1.1% |

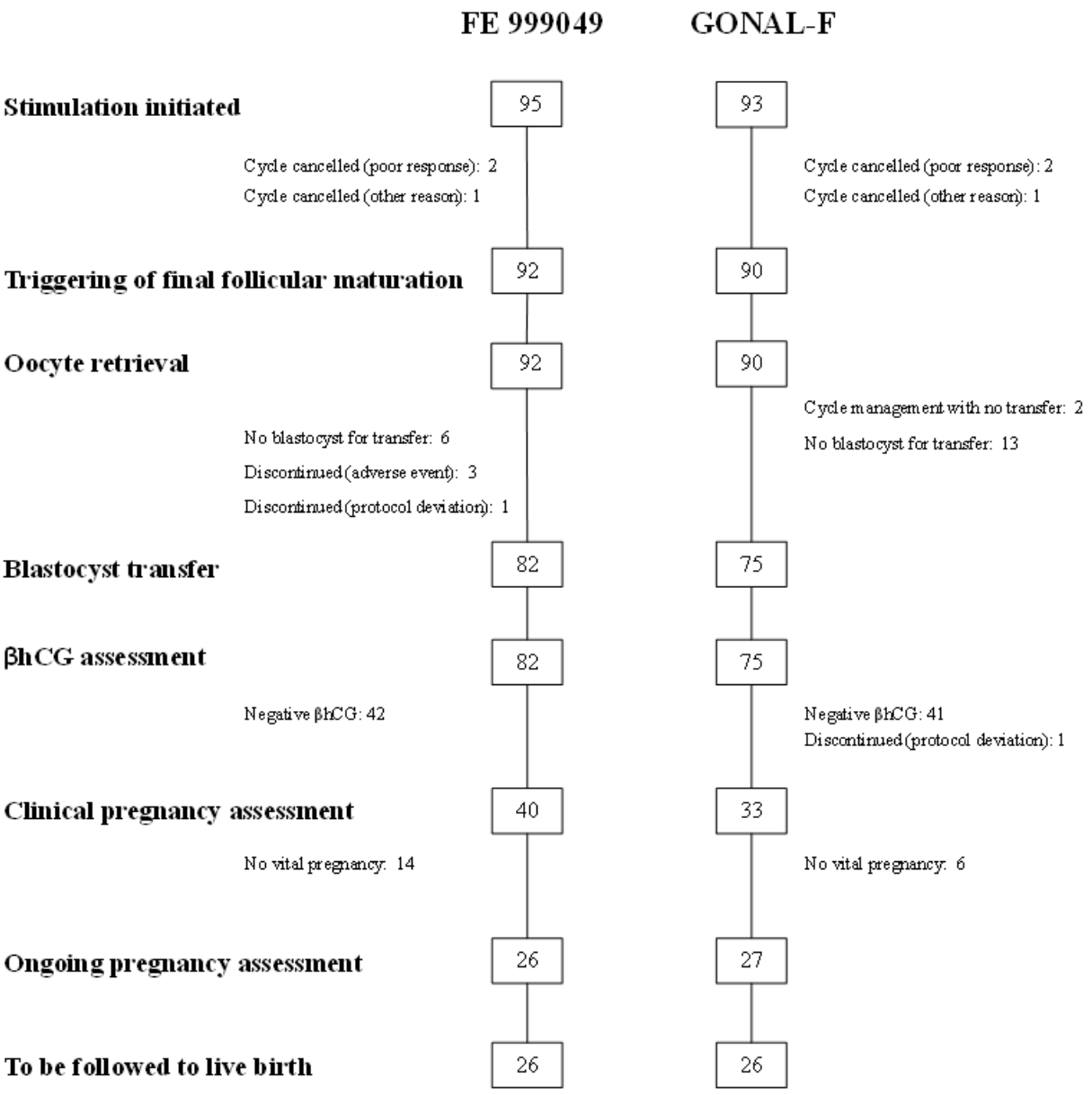
n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 7-2］から引用




*Note*: Not all discontinuations described in Table 7-1 are directly identifiable as discontinuations in this figure, due to the fact that they are included in other categories in the flow.

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

**図 2.7.6.9-3　被験者の内訳：COS 周期 2（評価時期別）**




*e*: Not all discontinuations described in Table 7-2 are directly identifiable as discontinuations in this figure, due to the fact they are included in other categories in the flow.

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

**図 2.7.6.9-4　被験者の内訳：COS 周期 3（評価時期別）**

### 9.2.2　解析したデータセット

COS 周期 2 に組入れられた本剤群 252 例、ゴナールエフ群 261 例の計 513 例を無作為割付けされた集団（ITT）解析対象集団とした。全 513 例が COS 周期 1 と同一の治験薬を投与された modified ITT（mITT）解析対象集団も 513 例であった。

COS 周期 3 に移行した本剤群 95 例、ゴナールエフ群 94 例の計 189 例を ITT 解析対象集団とし、COS 周期 1 と同一の治験薬を投与された本剤群 95 例、ゴナールエフ群 93 例の計 188 例を mITT 解析対象集団とした。

安全性解析対象集団は mITT 解析対象集団と同様に治験薬が投与された被験者が含まれ、COS 周期 2 は 513 例、COS 周期 3 は 188 例であった。

### 9.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

各 COS 周期の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.9-7～表 2.7.6.9-14 に示す。

COS 周期 2 の mITT 解析対象集団は非日本人女性 513 例で、mITT 解析対象集団における平均年齢は本剤群 34.2 歳（範囲：23～41 歳）、ゴナールエフ群 34.0 歳（範囲：23～41 歳）であった。人種及び民族については、COS 周期 2 に参加した被験者のほとんど（それぞれ 95.2%及び 92.7%）が白人で、非ヒスパニック／非ラテン系であった。人口統計学的データについて投与群間で差は認められなかった。

刺激開始時の卵巣の平均総容積〔平均値±標準偏差（SD）〕は本剤群 6.3±3.08 $cm^3$、ゴナールエフ群 6.4±3.73 $cm^3$、平均子宮内膜厚はそれぞれ 4.1±1.83 mm 及び 4.1±1.60 mm、平均胞状卵胞数はそれぞれ 13.7±6.57 個及び 14.6±7.71 個であり、両群ともに同程度だった。

COS 周期 3 の mITT 解析対象集団は非日本人女性 188 例で、mITT 解析対象集団における平均年齢は本剤群 34.7 歳（範囲：23～41 歳）、ゴナールエフ群 34.7 歳（範囲：25～41 歳）であった。人種及び民族については、COS 周期 3 に参加した被験者のほとんど（それぞれ 93.7%及び 92.5%）が白人で、非ヒスパニック／非ラテン系であった。人口統計学的データについて投与群間で差は認められなかった。

刺激開始時の卵巣の平均総容積は本剤群 5.9±2.98 $cm^3$、ゴナールエフ群 6.8±3.51 $cm^3$、平均子宮内膜厚はそれぞれ 4.0±1.72 mm 及び 4.3±1.61 mm、平均胞状卵胞数はそれぞれ 13.3±6.15 個及び 14.3±6.93 個であり、両群ともに同程度だった。

COS 周期 2 及び 3 ともに、既往歴及び併用薬の使用について、投与群間で特筆すべき差はなく、本剤の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすものではなかった。

併用不妊治療薬の使用状況については、9.2.6.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量に記載した。

**表 2.7.6.9-7　人口統計学的及び他の基準値の特性：COS 周期 2（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=252) | ゴナールエフ (N=261) |
|---|---|---|
| 周期開始時の年齢 (歳) | | |
| Mean (SD) | 34.2 (3.90) | 34.0 (3.95) |
| 無作為割付け時の年齢 (歳) | | |
| Mean (SD) | 33.9 (3.84) | 33.6 (3.94) |
| 無作為割付け時の年齢区分 (歳), n (%) | | |
| <35 | 137 (54.4%) | 137 (52.5%) |
| 35-37 | 63 (25.0%) | 74 (28.4%) |
| 38-40 | 52 (20.6%) | 50 (19.2%) |
| 人種, n (%) | | |
| Asian | 9 (3.6%) | 14 (5.4%) |
| Black or African American | 1 (0.4%) | 5 (1.9%) |
| Native Hawaiian or other Pacific Islander | 2 (0.8%) | 0 |
| White | 240 (95.2%) | 242 (92.7%) |
| 民族, n (%) | | |
| Hispanic or Latino | 12 (4.8%) | 19 (7.3%) |
| Not Hispanic or Latino | 240 (95.2%) | 242 (92.7%) |
| 体重 (kg) | | |
| Mean (SD) | 65.9 (10.70) | 65.1 (10.93) |
| 体重区分 (kg), n (%) | | |
| <45 | 0 | 3 (1.1%) |
| 45-<55 | 33 (13.1%) | 44 (16.9%) |
| 55-<65 | 103 (40.9%) | 96 (36.8%) |
| 65-<75 | 68 (27.0%) | 69 (26.4%) |
| 75-<85 | 30 (11.9%) | 33 (12.6%) |
| 85-<95 | 15 (6.0%) | 14 (5.4%) |
| ≥95 | 3 (1.2%) | 2 (0.8%) |
| BMI ($kg/m^2$) | | |
| Mean (SD) | 24.2 (3.44) | 23.9 (3.57) |
| BMI 区分, n (%) | | |
| <18.5 | 2 (0.8%) | 1 (0.4%) |
| 18.5-<25.0 | 160 (63.5%) | 173 (66.3%) |
| 25.0-<30.0 | 68 (27.0%) | 64 (24.5%) |
| ≥30.0 | 22 (8.7%) | 23 (8.8%) |
| 最大腹囲 (cm) | | |
| Mean (SD) | 89.2 (9.59) | 89.2 (9.51) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 7-6、Table 7-8］から引用

**表 2.7.6.9-8　人口統計学的及び他の基準値の特性：COS 周期 3（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=95) | ゴナールエフ (N=93) |
|---|---|---|
| 周期開始時の年齢 (歳) | | |
| Mean (SD) | 34.7 (4.15) | 34.7 (3.99) |
| 無作為割付け時の年齢 (歳) | | |
| Mean (SD) | 34.1 (4.08) | 34.0 (3.95) |
| 無作為割付け時の年齢区分 (歳), n (%) | | |
| <35 | 46 (48.4%) | 44 (47.3%) |
| 35-37 | 24 (25.3%) | 29 (31.2%) |
| 38-40 | 25 (26.3%) | 20 (21.5%) |
| 人種, n (%) | | |
| Asian | 6 (6.3%) | 6 (6.5%) |
| Black or African American | 0 | 1 (1.1%) |
| White | 89 (93.7%) | 86 (92.5%) |
| 民族, n (%) | | |
| Hispanic or Latino | 3 (3.2%) | 2 (2.2%) |
| Not Hispanic or Latino | 92 (96.8%) | 91 (97.8%) |
| 体重 (kg) | | |
| Mean (SD) | 66.3 (10.61) | 66.6 (10.92) |
| 体重区分 (kg), n (%) | | |
| 45-<55 | 8 (8.4%) | 10 (10.8%) |
| 55-<65 | 41 (43.2%) | 34 (36.6%) |
| 65-<75 | 27 (28.4%) | 29 (31.2%) |
| 75-<85 | 12 (12.6%) | 13 (14.0%) |
| 85-<95 | 5 (5.3%) | 6 (6.5%) |
| ≥95 | 2 (2.1%) | 1 (1.1%) |
| BMI ($kg/m^2$) | | |
| Mean (SD) | 24.1 (3.23) | 24.2 (3.75) |
| BMI 区分, n (%) | | |
| <18.5 | 0 | 1 (1.1%) |
| 18.5-<25.0 | 64 (67.4%) | 58 (62.4%) |
| 25.0-<30.0 | 24 (25.3%) | 25 (26.9%) |
| ≥30.0 | 7 (7.4%) | 9 (9.7%) |
| 最大腹囲 (cm) | | |
| Mean (SD) | 90.3 (9.46) | 90.5 (9.75) |

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

**表 2.7.6.9-9　子宮内膜の状態：COS 周期 2（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=252) | ゴナールエフ (N=261) |
|---|---|---|
| 子宮内膜厚 (mm) | | |
| Mean (SD) | 4.1 (1.83) | 4.1 (1.60) |
| 平均卵巣容積 ($cm^3$) | | |
| Mean (SD) | 6.3 (3.08) | 6.4 (3.73) |
| 胞状卵胞 (2-10mm) | | |
| Mean (SD) | 13.7 (6.57) | 14.6 (7.71) |

N：被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 7-10、Tablel 7-12、EOT Table 3.1.4］から引用

**表 2.7.6.9-10　子宮内膜の状態：COS 周期 3（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=252) | ゴナールエフ (N=261) |
|---|---|---|
| 子宮内膜厚 (mm) | | |
| Mean (SD) | 4.0 (1.72) | 4.3 (1.61) |
| 平均卵巣容積 ($cm^3$) | | |
| Mean (SD) | 5.9 (2.98) | 6.8 (3.51) |
| 胞状卵胞 (2-10mm) | | |
| Mean (SD) | 13.3 (6.15) | 14.3 (6.93) |

N：被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 7-11、Table 7-13、EOT Table 3.1.4］から引用

**表 2.7.6.9-11　ベースラインの血清 AMH 値：COS 周期 2（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=252) | ゴナールエフ (N=261) |
|---|---|---|
| 血清 AMH 値 (pmol/L) | | |
| Mean (SD) | 16.6 (12.53) | 16.9 (12.39) |
| Min;max | 13.9 (8.2;20.2) | 14.2 (7.4;23.5) |
| 血清 AMH 値区分 (pmol/L), n (%) | | |
| <15 | 135 (53.8%) | 138 (52.9%) |
| 15-16 | 23 (9.2%) | 19 (7.3%) |
| 17 | 4 (1.6%) | 4 (1.5%) |
| 18 | 11 (4.4%) | 7 (2.7%) |
| 19-20 | 16 (6.4%) | 14 (5.4%) |
| 21-22 | 8 (3.2%) | 8 (3.1%) |
| 23-24 | 11 (4.4%) | 13 (5.0%) |
| 25-27 | 6 (2.4%) | 13 (5.0%) |
| 28-32 | 11 (4.4%) | 17 (6.5%) |
| 33-39 | 12 (4.8%) | 17 (6.5%) |
| ≥40 | 14 (5.6%) | 11 (4.2%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 7-16］から引用

**表 2.7.6.9-12 ベースラインの血清 AMH 値：COS 周期 3（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=95) | ゴナールエフ (N=93) |
|---|---|---|
| 血清 AMH 値 (pmol/L) | | |
| Mean (SD) | 13.8 (8.79) | 16.0 (11.67) |
| Min;max | 11.4 (8.0;18.3) | 13.8 (7.6;21.6) |
| 血清 AMH 値区分 (pmol/L), n (%) | | |
| <15 | 58 (61.1%) | 49 (52.7%) |
| 15-16 | 6 (6.3%) | 7 (7.5%) |
| 17 | 5 (5.3%) | 8 (8.6%) |
| 18 | 4 (4.2%) | 3 (3.2%) |
| 19-20 | 3 (3.2%) | 0 |
| 21-22 | 5 (5.3%) | 4 (4.3%) |
| 23-24 | 4 (4.2%) | 6 (6.5%) |
| 25-27 | 3 (3.2%) | 3 (3.2%) |
| 28-32 | 3 (3.2%) | 5 (5.4%) |
| 33-39 | 3 (3.2%) | 3 (3.2%) |
| ≥40 | 1 (1.1%) | 5 (5.4%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 7-17］から引用

**表 2.7.6.9-13 ベースラインの内分泌パラメータ：COS 周期 2（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=252) | ゴナールエフ (N=261) |
|---|---|---|
| FSH (IU/L) | | |
| Median (IQ-range) | 7.6 (6.5;9.3) | 7.7 (6.4;9.0) |
| LH (IU/L) | | |
| Median (IQ-range) | 4.5 (3.4;5.8) | 4.3 (3.4;5.6) |
| エストラジオール (pmol/L) | | |
| Median (IQ-range) | 168.8 (130.9;223.7) | 165.3 (130.1;206.1) |
| プロゲステロン (nmol/L) | | |
| Median (IQ-range) | 1.80 (0.80;2.39) | 1.62 (0.80;2.16) |
| インヒビン A (pg/mL) | | |
| Median (IQ-range) | 5.0 (5.0;5.0) | 5.0 (5.0;5.0) |
| インヒビン B (pg/mL) | | |
| Median (IQ-range) | 86.0 (62.0;113.0) | 89.0 (66.5;110.0) |

N：被験者数
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 7-14］から引用

**表 2.7.6.9-14 ベースラインの内分泌パラメータ：COS 周期 3（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=95) | ゴナールエフ (N=93) |
|---|---|---|
| FSH (IU/L) | | |
| Median (IQ-range) | 7.6 (6.5;9.4) | 7.8 (6.5;9.6) |
| LH (IU/L) | | |
| Median (IQ-range) | 4.5 (3.4;5.7) | 4.9 (3.8;5.8) |
| エストラジオール (pmol/L) | | |
| Median (IQ-range) | 164.4 (129.3;208.2) | 158.4 (131.0;200.4) |
| プロゲステロン (nmol/L) | | |
| Median (IQ-range) | 1.69 (0.80;2.35) | 1.88 (0.80;2.86) |
| インヒビン A (pg/mL) | | |
| Median (IQ-range) | 5.0 (5.0;5.0) | 5.0 (5.0;5.0) |
| インヒビン B (pg/mL) | | |
| Median (IQ-range) | 78.5 (58.0;104.0) | 76.0 (59.0;103.0) |

N：被験者数
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 7-15］から引用

### 9.2.4　　免疫原性の評価

#### 9.2.4.1　　既存の抗 FSH 抗体

治験薬投与前における抗 FSH 抗体の発現割合を表 2.7.6.9-15 に示す。

COS 周期 2 において治験薬投与前に抗 FSH 抗体が既に認められた被験者は本剤群 4 例及びゴナールエフ群 2 例の計 6 例であった。そのうち、本剤群 2 例は投与前のみ陽性であり、本剤群 2 例及びゴナールエフ群 2 例の計 4 例は、投与前及び投与後のいずれも陽性であったが、rFSH 製剤により発現した抗 FSH 抗体ではなかった。

COS 周期 2 において、本剤群で投与前に抗 FSH 抗体が認められた被験者の採卵数は 3～16 個、ゴナールエフ群では 2～5 個であった。

投与前に抗 FSH 抗体が認められた被験者のうち、本剤群の 1 例に中和活性が認められた。当該被験者は、COS 周期 1 での投与の約 3.6 年前にゴナールエフによる排卵誘発を行っていた。投与後に中和活性は検出されず、COS 周期 2 における採卵数は 16 個であり、継続妊娠に至った。

**表 2.7.6.9-15 既存の抗 FSH 抗体：COS 周期 2（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 | | | ゴナールエフ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | N | % | n | N | % |
| 既存の抗 FSH 抗体 | 4 | 252 | 1.59% | 2 | 261 | 0.77% |
| 投与前のみ陽性 | 2 | 252 | 0.79% | 0 | 261 | 0.00% |
| 投与前及び投与後陽性、rFSH 製剤による抗 FSH 抗体ではない | 2 | 252 | 0.79% | 2 | 261 | 0.77% |

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

COS 周期 3 で投与前に抗 FSH 抗体が認められた被験者はいなかった。

### 9.2.4.2　rFSH 製剤投与により発現した抗 FSH 抗体

**最大 2 回の反復 COS 周期終了後の rFSH 製剤投与により発現した抗 FSH 抗体（主要評価項目）**

COS 周期 2 及び COS 周期 3 の rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の累積発現割合を表 2.7.6.9-16 に示す。反復 COS 周期を通して同一被験者に 2 回検出された場合、rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体は 1 回の発現として解析した。

COS 周期 2 を実施した被験者（本剤群 252 例、ゴナールエフ群 261 例）における最大 2 回の反復 COS 周期終了後（COS 周期 2 及び COS 周期 3）に rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体は、本剤群 2 例及びゴナールエフ群 1 例で認められた。COS 周期 3 では新たに rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体が認められた被験者はなかった。

最大 2 回の反復 COS 周期終了後の rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の発現割合は、本剤群 0.79%〔95%CI（0.10, 2.84）〕、ゴナールエフ群 0.38%〔95%CI（0.01,2.12）〕であった。

**表 2.7.6.9-16　rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の累積発現割合：反復 COS 周期後（安全性解析対象集団）**

| FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | (95%CI) | n | N | % | (95%CI) |
| 2 | 252 | 0.79% | (0.10%, 2.84%) | 1 | 261 | 0.38% | (0.01%, 2.12%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
95%CI は exact Cloper-Peason の信頼区間
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9-5］から引用

観察された被験者（本剤群 248 例、ゴナールエフ群 257 例）を対象に感度分析を実施した結果、rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の発現割合は、本剤群 0.81%〔95%CI（0.10, 2.88）〕、ゴナールエフ群 0.39%〔95%CI（0.01, 2.15）〕であった［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 EOT Table 7.1.2.1］。

**最大 2 回の反復 COS 周期後の rFSH 製剤投与により発現した抗 FSH 抗体の中和活性（副次評価項目）**

COS 周期 2 及び COS 周期 3 の rFSH 製剤投与による抗 FSH 中和抗体の累積発現割合を表 2.7.6.9-17 に示す。

COS 周期 2 を実施した被験者（本剤群 252 例、ゴナールエフ群 261 例）で、いずれの評価時期においても rFSH 製剤投与による抗 FSH 中和抗体を発現した被験者はなかった。

**表 2.7.6.9-17　rFSH 製剤投与による抗 FSH 中和抗体の累積発現割合：反復 COS 周期後（安全性解析対象集団）**

| FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | (95%CI) | n | N | % | (95%CI) |
| 0 | 252 | 0.00% | (0.00%, 1.45%) | 0 | 261 | 0.00% | (0.00%, 1.40%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
95%CI は exact Cloper-Peason の信頼区間
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9-6］から引用

**COS 周期 2 の rFSH 製剤投与により発現した抗 FSH 抗体及び中和活性（副次評価項目）**

COS 周期 2 の rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の累積発現割合を表 2.7.6.9-18 に、rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者における検出状況の要約を表 2.7.6.9-19 に、投与前後の抗体評価を表 2.7.6.9-20、被験者のプロファイルを表 2.7.6.9-21 示した。

COS 周期 2 終了後に rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者は、本剤群 252 例中 2 例及びゴナールエフ群 261 例中 1 例であった。

COS 周期 2 終了後の rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の発現割合は、本剤群 0.79%〔95%CI（0.10, 2.84）〕、ゴナールエフ群 0.38%〔95%CI（0.01,2.12）〕であった。COS 周期 2 において抗 FSH 抗体を発現した 3 例はいずれも投与前に抗 FSH 抗体は認められなかった。本剤群 2 例は投与後 2 回目検査のみ陽性であり、ゴナールエフ群 1 例は投与後 1 回目検査のみ陽性であった。

COS 周期 2 で rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した 3 例の抗 FSH 抗体力価は定量限界以下であった。

3 例のうち、本剤群 2 例は海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 でも抗 FSH 抗体が発現し、そのうち 1 例（被験者番号[redacted]）は投与前に抗 FSH 抗体が認められた。別の 1 例（被験者番号[redacted]）に認められた rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の力価は定量限界以下であった。当該 2 例の採卵数はそれぞれ 9 及び 14 個、ゴナールエフ群 1 例の採卵数は 12 個であった。

なお、COS 周期 1 で rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体が認められた 12 例（本剤群 7 例、ゴナールエフ群 5 例）のうち、COS 周期 2 へ移行した被験者は本剤群の 2 例であった。

また、COS 周期 2 において rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体が発現した 3 例ともに卵巣反応不良による周期中止は認められなかった。海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で実施した COS 周期 1 より以前にはゴナドトロピンによる排卵誘発は実施していなかった。また、rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の中和活性はいずれの評価時期でも認められなかった。

**表 2.7.6.9-18　rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の累積発現割合：COS 周期 2（安全性解析対象集団）**

| FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | (95%CI) | n | N | % | (95%CI) |
| 2 | 252 | 0.79% | (0.10%, 2.84%) | 1 | 261 | 0.38% | (0.01%, 2.12%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
95%CI：Cloper-Peason の正確信頼区間
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9-7］から引用

**表 2.7.6.9-19　rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の検出状況：COS 周期 2（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=2) | ゴナールエフ (N=1) |
|---|---|---|
| 投与前陽性 | 0 | 0 |
| 投与後 1 回目のみ陽性 | 0 | 1 |
| 投与後 2 回目のみ陽性 | 2 | 0 |
| 投与後 1 回目及び 2 回目ともに陽性 | 0 | 0 |

N：被験者数
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9-8］から引用

**表 2.7.6.9-20　rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者の投与前後の抗体評価：COS 周期 2（安全性解析対象集団）**

| | | | 投与前 | | 投与後 1 回目 | | 投与後 2 回目 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | 被験者番号 | COS | Scr | Conf | Scr | Conf | Scr | Conf |
| FE 999049 | [redacted] | COS 2 | Pos | Neg | Pos | Neg | Pos | <0.30 |
| | [redacted] | COS 2 | Pos | Neg | Pos | Neg | Pos | <0.30 |
| ゴナールエフ | [redacted] | COS 2 | Pos | Neg | Pos | <0.30 | Pos | Neg |

Conf：確認分析、Scr：スクリーニング分析
N/A：該当なし、Neg：陰性、Pos：陽性
抗FSH抗体の力価は log10 値であり、確認分析で陽性であった検体について記載されている。
0.30未満は力価が定量不能であることを意味する.
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9-9］から引用

**表 2.7.6.9-21　rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者のプロファイル：COS 周期 2（安全性解析対象集団）**

| 投与群 | 開始用量 | 被験者番号 | 排卵誘発既往 | 刺激 1 日目 AMH (pmol/L) | 刺激終了時 FSH (IU/L) | 刺激終了時 Foll | 採卵数 | 移植 | 継続妊娠 | 有害事象 | 中等度/重度注射部位反応 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| FE 999049 | 15 µg | [redacted] | No | 9 | 23.9 | 8 | 9 | Yes | Neg | なし | なし |
| FE 999049 | 12 µg | [redacted] | No | 14 | 22.4 | 18 | 14 | Yes | Neg | なし | 発赤 1 回 |
| ゴナールエフ | 150 IU | [redacted] | No | 32 | 11.4 | 12 | 12 | Yes | Neg | 子宮付属器痛<br>気道感染 | なし |

Foll：12 mm 以上の卵胞数、、N/A ：該当なし、Neg：陰性、Pos：陽性
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9-10］から引用

COS 周期 2 で rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者の追跡調査を表 2.7.6.9-22 に示す。

COS 周期 2 で rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した 3 例のうち、本剤群 1 例（被験者番号[redacted]）及びゴナールエフ群 1 例（被験者番号[redacted]）は、2 ヵ月以内に 2 回連続して追跡した結果、抗 FSH 抗体価はベースラインまで低下し（抗体は存在せず）、2 例とも、引き続き COS 周期 3 に移行した。別の 1 例（被験者番号[redacted]）では追跡検査はできなかったが、COS 周期 3 に移行した。3 例ともに COS 周期 2 のいずれの評価時点でも rFSH 製剤投与により発現した抗 FSH 抗体の中和活性は認められなかった。

**表 2.7.6.9-22　rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者における抗体追跡評価：COS 周期 2（安全性解析対象集団）**

| | | | 1 回目追跡調査 | | 2 回目追跡調査 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | 被験者番号 | COS 周期 | Scr | Conf | Scr | Conf |
| FE 999049 | [redacted] | COS 周期 2 | Pos | Neg | Pos | Neg |
| | [redacted] | COS 周期 2 | NA | NA | NA | NA |
| ゴナールエフ | [redacted] | COS 周期 2 | Pos | Neg | NA | NA |

Conf：確認分析、Scr：スクリーニング分析
NA：該当なし、Neg：陰性、Pos：陽性
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9-11］から引用

**COS 周期 3 の rFSH 製剤投与により発現した抗 FSH 抗体及び中和活性（副次評価項目）**

COS 周期 3 の rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の累積発現割合を表 2.7.6.9-23 に、rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者における検出状況の要約を表 2.7.6.9-24 に、投与前後の抗体評価結果を表 2.7.6.9-25、被験者のプロファイルを表 2.7.6.9-26 に示す。

COS 周期 3 終了後に rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体が認められた被験者は、本剤群 95 例中 1 例及びゴナールエフ群 93 例中 1 例であった。

COS 周期 3 終了後の rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の発現割合は、本剤群 1.05%〔95%CI（0.03, 5.73）〕、ゴナールエフ群 1.08%〔95%CI（0.03,5.85）〕であった。

COS 周期 3 において抗 FSH 抗体を発現した 2 例はいずれも投与前に抗 FSH 抗体は認められなかったが、投与後 1 回目検査が陽性であり、2 回目検査は陰性であった。また、2 例ともに、COS 周期 2 で rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体が発現した被験者であった。

COS 周期 3 で rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した 2 例の抗 FSH 抗体力価は定量限界以下であり、当該 2 例については COS 周期 2 での抗 FSH 抗体力価も定量限界以下であった。

本剤群の 1 例（被験者番号[redacted]）は海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 で、rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体が認められ、その力価は定量限界以下であった。COS 周期 1 で rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体が発現した 12 例（本剤群 7 例、ゴナールエフ群 5 例）のうち、当該 1 例のみ COS 周期 3 へ移行した。ゴナールエフ群の 1 例（[redacted]）は、COS 周期 1 では抗 FSH 抗体は認められなかった。これら 2 例の COS 周期 3 の採卵数はそれぞれ 9 個及び 13 個であり、2 例ともに卵巣反応不良による周期中止には至らなかった。

COS 周期 1 で既存の抗 FSH 抗体が認められた 15 例（本剤群 9 例、ゴナールエフ群 6 例）のうち、COS 周期 3 に移行した本剤群 1 例（[redacted]）は、COS 周期 2 では rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体が認められたが、COS 周期 3 の投与前及び投与後のいずれにおいても認められなかった。

**表 2.7.6.9-23　rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の累積発現割合：COS 周期 3（安全性解析対象集団）**

| FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | (95%CI) | n | N | % | (95%CI) |
| 1 | 95 | 1.05% | (0.03%; 5.73%) | 1 | 93 | 1.08% | (0.03%; 5.85%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
95%CI：Cloper-Peason の正確信頼区間
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9-12］から引用

**表 2.7.6.9-24　rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の検出状況：COS 周期 3（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=1) | ゴナールエフ (N=1) |
|---|---|---|
| 投与前陽性 | 0 | 0 |
| 投与後 1 回目のみ陽性 | 1 | 1 |
| 投与後 2 回目のみ陽性 | 0 | 0 |
| 投与後 1 及び 2 回目ともに陽性 | 0 | 0 |

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9-13］から引用

**表 2.7.6.9-25　rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者の投与前後の抗体評価：COS 周期 3（安全性解析対象集団）**

| | | | 投与前 | | 投与後 1 回目 | | 投与後 2 回目 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | 被験者番号 | COS | Scr | Conf | Scr | Conf | Scr | Conf |
| FE 999049 | [redacted] | COS 2 | Pos | Neg | Pos | Neg | Pos | <0.30 |
| | | COS 3 | Pos | Neg | Pos | <0.30 | Pos | Neg |
| ゴナールエフ | [redacted] | COS 2 | Pos | Neg | Pos | <0.30 | Pos | Neg |
| | | COS 3 | Pos | Neg | Pos | <0.30 | Pos | Neg |

Conf：確認分析、Scr：スクリーニング分析
N/A：該当なし、Neg：陰性、Pos：陽性
抗FSH抗体の力価は log10 値であり、確認分析で陽性であった検体について記載されている。
0.30未満は力価が定量不能であることを意味する.
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9-14］から引用

**表 2.7.6.9-26　rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者のプロファイル：COS 周期 3（安全性解析対象集団）**

| 投与群 | 開始用量 | 被験者番号 | 排卵誘発既往 | 刺激 1 日目 AMH (pmol/L) | 刺激終了時 FSH (IU/L) | 刺激終了時 Foll | 採卵数 | 移植 | 継続妊娠 | 有害事象 | 中等度/重度注射部位反応 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| FE 999049 | 12 µg | [redacted] | No | 19 | 18.4 | 16 | 13 | Yes | Neg | 生化学的妊娠<br>頭痛<br>不眠症 | なし |
| ゴナールエフ | 150 IU | [redacted] | No | 24 | 21.1 | 12 | 9 | Yes | Neg | 乳房痛<br>子宮痛 | なし |

Foll：12 mm 以上の卵胞数、、N/A ：該当なし、Neg：陰性、Pos：陽性
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9-15］から引用

COS 周期 3 で rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者の追跡調査を表 2.7.6.9-27 に示す。

COS 周期 3 で rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体が認められた 2 例は、投与後 2 回目検査で陰性であり、引き続き 1 回目の追跡検査で陰性であった。したがって、2 例ともに 2 回連続して確認した結果、抗 FSH 抗体価はベースラインまで低下した（抗体は存在しなかった）。また、2 例ともに COS 周期 3 のいずれの評価時点でも rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の中和活性は認められなかった。

**表 2.7.6.9-27　rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者における抗体追跡評価：COS 周期 3（安全性解析対象集団）**

| | | | 1 回目追跡調査 | |
|---|---|---|---|---|
| 投与群 | 被験者番号 | COS 周期 | Scr | Conf |
| FE 999049 | [redacted] | COS 周期 3 | Pos | Neg |
| ゴナールエフ | [redacted] | COS 周期 3 | Pos | Neg |

Conf：確認分析、Scr：スクリーニング分析
N/A：該当なし、Neg：陰性、Pos：陽性
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9-16］から引用

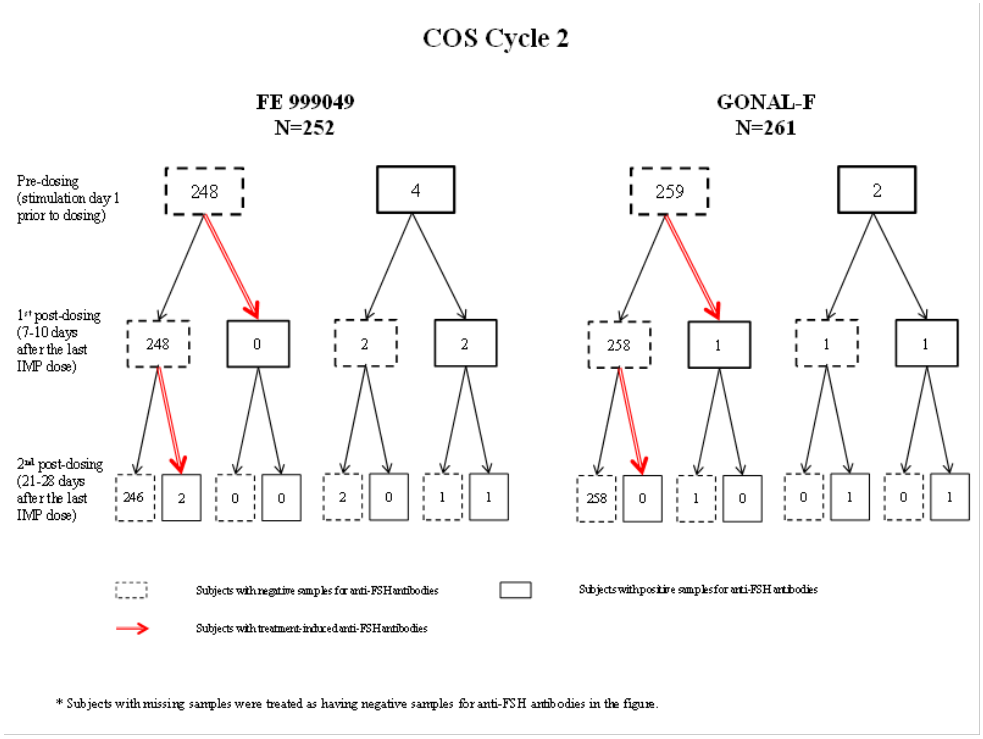
### 免疫原性評価の結論

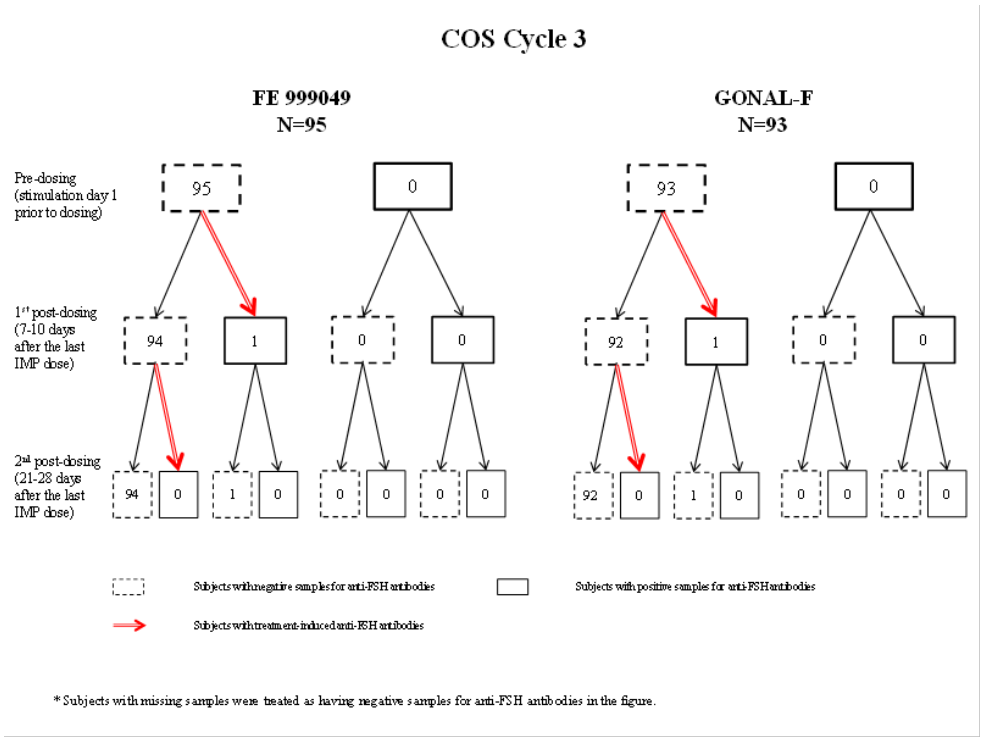
COS 周期 2 及び COS 周期 3 の抗 FSH 抗体発現別被験者の内訳を図 2.7.6.9-5 に示す。

COS 周期 2 で本剤群 252 例中 2 例、ゴナールエフ群 261 例中 1 例に rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体が認められ、COS 周期 3 では新たに rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を発現した被験者はなかった。したがって最大 2 回の反復 COS 周期終了後の、rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体を有する被験者

の割合は、本剤群 0.79%〔95%CI（0.10,2.84）〕、ゴナールエフ群 0.38%〔95%CI（0.01,2.12）〕であった。COS 周期 2 及び COS 周期 3 のいずれの評価時点でも rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の中和活性が認められた被験者はなかった。COS 周期別では、COS 周期 2 での発現割合は本剤群 0.79%〔95%CI（0.10,2.84）〕、ゴナールエフ群 0.38%〔95%CI（0.01,2.12）〕、COS 周期 3 での発現割合は本剤群 1.05%〔95%CI（0.03, 5.73）〕、ゴナールエフ群 1.08%〔95%CI（0.03,5.85）〕であった。COS 周期 3 で rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体が認められた 2 例はいずれも COS 周期 2 で rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体が発現し、抗 FSH 抗体力価は、2 例ともに COS 周期 2 及び COS 周期 3 のいずれも定量下限以下であった。

本剤又はゴナールエフによる反復 COS 周期を最大 2 回実施した後において、rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の発現割合の増加は認めなかった。




［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Figure 9-1、Figure 9-2］から引用

**図 2.7.6.9-5　抗 FSH 抗体発現別被験者の内訳：COS 周期 2、COS 周期 3（安全性解析対象集団）**

## 9.2.5　有効性の結果

### 9.2.5.1　継続妊娠率

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における継続妊娠率を表 2.7.6.9-28 及び表 2.7.6.9-29 に示す。

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 の継続妊娠率はそれぞれ 27.4%及び 28.0%であった。

**表 2.7.6.9-28　継続妊娠率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：全被験者）**

| | FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | (95%CI) | n | N | % | (95%CI) |
| 70 | 252 | 27.8% | (22.3%, 33.7%) | 67 | 261 | 25.7% | (20.5%, 31.4%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
95%CI：Cloper-Peason の正確信頼区間
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-1］から引用

**表 2.7.6.9-29　継続妊娠率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：全被験者）**

| | FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | (95%CI) | n | N | % | (95%CI) |
| 26 | 95 | 27.4% | (18.7%, 37.5%) | 26 | 93 | 28.0% | (19.1%, 38.2%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
95%CI：Cloper-Peason の正確信頼区間
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-3］から引用

### 9.2.5.2　継続着床率

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における継続着床率を表 2.7.6.9-30 及び表 2.7.6.9-31 に示す。

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 の移植された全胚盤胞における継続着床率はそれぞれ 25.0%及び 28.9%であった。

**表 2.7.6.9-30　継続着床率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：移植された全胚盤胞）**

| | FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | (95%CI) | n | N | % | (95%CI) |
| 73 | 254 | 28.7% | (23.3%, 34.7%) | 69 | 271 | 25.5% | (20.4%, 31.1%) |

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
95%CI：Cloper-Peason の正確信頼区間
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-5］から引用

**表 2.7.6.9-31　継続着床率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：移植された全胚盤胞）**

| | FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | (95%CI) | n | N | % | (95%CI) |
| 33 | 132 | 25.0% | (17.9%, 33.3%) | 35 | 121 | 28.9% | (21.0%, 37.9%) |

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
95%CI：Cloper-Peason の正確信頼区間
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-7］から引用

### 9.2.5.3　βhCG 陽性率

COS 周期 2 及び COS 周期 3 におけるβhCG 陽性率を表 2.7.6.9-32 及び表 2.7.6.9-33 に示す。

COS 周期 2 のβhCG 陽性率は本剤群 37.7%、ゴナールエフ群 33.3%、COS 周期 3 のβhCG 陽性率はそれぞれ 42.1%及び 36.6%であった。

**表 2.7.6.9-32　βhCG 陽性率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：全被験者）**

| FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | (95%CI) | n | N | % | (95%CI) |
| 95 | 252 | 37.7% | (31.7%, 44.0%) | 87 | 261 | 33.3% | (27.6%, 39.4%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
95%CI：Cloper-Peason の正確信頼区間
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-9］から引用

**表 2.7.6.9-33　βhCG 陽性率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：全被験者）**

| FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | (95%CI) | n | N | % | (95%CI) |
| 40 | 95 | 42.1% | (32.0%, 52.7%) | 34 | 93 | 36.6% | (26.8%, 47.2%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
95%CI：Cloper-Peason の正確信頼区間
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-11］から引用

### 9.2.5.4　臨床妊娠率

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における臨床妊娠率を表 2.7.6.9-34 及び表 2.7.6.9-35 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 の臨床妊娠率はそれぞれ 32.6%及び 32.3%であった。

**表 2.7.6.9-34　臨床妊娠率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：全被験者）**

| FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | (95%CI) | n | N | % | (95%CI) |
| 82 | 252 | 32.5% | (26.8%, 38.7%) | 79 | 261 | 30.3% | (24.8%, 36.2%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
95%CI：Cloper-Peason の正確信頼区間
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-13］から引用

**表 2.7.6.9-35　臨床妊娠率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：全被験者）**

| FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | (95%CI) | n | N | % | (95%CI) |
| 31 | 95 | 32.6% | (23.4%, 43.0%) | 30 | 93 | 32.3% | (22.9%, 42.7%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
95%CI：Cloper-Peason の正確信頼区間
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-15］から引用

### 9.2.5.5　胎児心拍陽性妊娠率

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における胎児心拍陽性妊娠率を表 2.7.6.9-36 及び表 2.7.6.9-37 に示す。

COS 周期 2 の胎児心拍陽性妊娠率は本剤群 29.4%、ゴナールエフ群 27.2%、COS 周期 3 の胎児心拍陽性妊娠率はそれぞれ 27.4%及び 29.0%であった。

**表 2.7.6.9-36　胎児心拍陽性妊娠率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：全被験者）**

| FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | (95%CI) | n | N | % | (95%CI) |
| 74 | 252 | 29.4% | (23.8%, 35.4%) | 71 | 261 | 27.2% | (21.9%, 33.0%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
95%CI：Cloper-Peason の正確信頼区間
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-17］から引用

**表 2.7.6.9-37　胎児心拍陽性妊娠率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：全被験者）**

| FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | (95%CI) | n | N | % | (95%CI) |
| 26 | 95 | 27.4% | (18.7%, 37.5%) | 27 | 93 | 29.0% | (20.1%, 39.4%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
95%CI：Cloper-Peason の正確信頼区間
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-19］から引用

### 9.2.5.6　着床率

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における着床率を表 2.7.6.9-38 及び表 2.7.6.9-39 に示す。

COS 周期 2 の移植された全胚盤胞における着床率は本剤群 34.6%、ゴナールエフ群 30.6%、COS 周期 3 の移植された全胚盤胞における着床率はそれぞれ 28.8%及び 32.2%であった。

**表 2.7.6.9-38　着床率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：移植された全胚盤胞）**

| FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | (95%CI) | n | N | % | (95%CI) |
| 88 | 254 | 34.6% | (28.8%, 40.8%) | 83 | 271 | 30.6% | (25.2%, 36.5%) |

N：移植された胚盤胞数、n：胎嚢数、%：胎嚢数の割合
95%CI：Cloper-Peason の正確信頼区間
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-21］から引用

**表 2.7.6.9-39　着床率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：移植された全胚盤胞）**

| FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | (95%CI) | n | N | % | (95%CI) |
| 38 | 132 | 28.8% | (21.2%, 37.3%) | 39 | 121 | 32.2% | (24.0%, 41.3%) |

N：移植された胚盤胞数、n：胎嚢数、%：胎嚢数の割合
95%CI：Cloper-Peason の正確信頼区間
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-23］から引用

### 9.2.5.7　採卵数

**採卵数**

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における採卵数を表 2.7.6.9-40 及び表 2.7.6.9-41 に示す。

COS 周期 2 の全被験者の平均採卵数（平均値±SD）は、本剤群 8.8±5.0 個、ゴナールエフ群 8.2±4.5 個、卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者ではそれぞれ 9.2±4.8 個及び 8.6±4.3 個であった。

COS 周期 3 の全被験者の平均採卵数（平均値±SD）は、本剤群 8.0±4.2 個、ゴナールエフ群 8.6±4.4 個、卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者ではそれぞれ 8.3±4.0 個及び 8.9±4.2 個であった。

**表 2.7.6.9-40　採卵数：COS 周期 2**
**（mITT 解析対象集団：全被験者、卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| 全被験者 | N=252 | N=261 |
| Mean (SD) | 8.8 (5.0) | 8.2 (4.5) |
| Median (IQ-range) | 8.0 (5.0;11.5) | 8.0 (5.0;10.0) |
| 卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者 | N=242 | N=251 |
| Mean (SD) | 9.2 (4.8) | 8.6 (4.3) |
| Median (IQ-range) | 9.0 (6.0;12.0) | 8.0 (5.0;11.0) |

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

**表 2.7.6.9-41　採卵数：COS 周期 3**
**（mITT 解析対象集団：全被験者、卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| 全被験者 | N=95 | N=93 |
| Mean (SD) | 8.0 (4.2) | 8.6 (4.4) |
| Median (IQ-range) | 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=92 | N＝90 |
| Mean (SD) | 8.3 (4.0) | 8.9 (4.2) |
| Median (IQ-range) | 8.0 (6.0;10.5) | 8.5 (6.0;11.0) |

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

**採卵数の分布**

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における採卵数の分布を表 2.7.6.9-42 及び表 2.7.6.9-43 に示す。

COS 周期 2 において目標とする卵巣反応（採卵数 8～14 個）が得られた被験者の割合は本剤群 45.3%、ゴナールエフ群 45.2%であった。採卵数が 4 個未満の被験者の割合はそれぞれ 9.7%及び 13.4%、4～7 個の被験者の割合はそれぞれ 30.4%及び 32.2%、15～19 個の被験者の割合はそれぞれ 10.9%及び 8.0%、20 個以上の被験者の割合は 3.6%及び 1.1%であった。したがって、反復 COS 周期である COS 周期 2 の本剤群では、COS 周期 1 で用いた個別化用量を継続投与又は卵巣反応に応じて用量調整して投与することによりゴナールエフ群と同程度の卵巣反応が得られた。

COS 周期 3 において目標とする卵巣反応（採卵数 8～14 個）が得られた被験者の割合は本剤群 47.9%、ゴナールエフ群 48.9%であった。採卵数が 4 個未満の被験者の割合はそれぞれ 13.8%及び 12.0%、4～7 個の被験者の割合はそれぞれ 30.9%及び 29.3%、15～19 個の被験者の割合はそれぞれ

6.4%及び 6.5%、20 個以上の被験者の割合は 1.1%及び 3.3%であった。したがって、反復 COS 周期である COS 周期 3 の本剤群では、COS 周期 2 で用いた個別化用量を継続投与又は卵巣反応に応じて用量調整して投与することによりゴナールエフ群と同程度の卵巣反応が得られた。

**表 2.7.6.9-42　採卵数の分布：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：全被験者）**

| | FE 999049 | | ゴナールエフ | |
|---|---|---|---|---|
| 採卵数 | N | % | N | % |
| <4 | 24 | 9.7% | 35 | 13.4% |
| 4-7 | 75 | 30.4% | 84 | 32.2% |
| 8-14 | 112 | 45.3% | 118 | 45.2% |
| 15-19 | 27 | 10.9% | 21 | 8.0% |
| ≥20 | 9 | 3.6% | 3 | 1.1% |

N：被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-41］から引用

**表 2.7.6.9-43　採卵数の分布：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：全被験者）**

| | FE 999049 | | ゴナールエフ | |
|---|---|---|---|---|
| 採卵数 | N | % | N | % |
| <4 | 13 | 13.8% | 11 | 12.0% |
| 4-7 | 29 | 30.9% | 27 | 29.3% |
| 8-14 | 45 | 47.9% | 45 | 48.9% |
| 15-19 | 6 | 6.4% | 6 | 6.5% |
| ≥20 | 1 | 1.1% | 3 | 3.3% |

N：被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-42］から引用

**極端な卵巣反応を示した被験者の割合**

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における極端な卵巣反応（採卵数が 4 個未満、又は、15 個もしくは 20 個以上）が認められた被験者の割合を表 2.7.6.9-44 及び表 2.7.6.9-45 に示す。

COS 周期 2 において極端な卵巣反応（採卵数 4 個未満又は 15 個以上）が認められた被験者の割合は、本剤群 24.3%、ゴナールエフ群 22.6%であり、極端な卵巣反応（採卵数 4 個未満又は 20 個以上）では、それぞれ 13.4%及び 14.6%であった。

COS 周期 3 において極端な卵巣反応（採卵数 4 個未満又は 15 個以上）が認められた被験者の割合は、本剤群 21.3%、ゴナールエフ群 21.7%であり、極端な卵巣反応（採卵数 4 個未満又は 20 個以上）では、それぞれ 14.9%及び 15.2%であった。

**表 2.7.6.9-44　極端な卵巣反応を示した被験者の割合：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：全被験者）**

| | FE 999049 | | | ゴナールエフ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | N | % | n | N | % |
| 採卵数<4 又は ≥15 | 60 | 247 | 24.3% | 59 | 261 | 22.6% |
| 採卵数<4 又は ≥20 | 33 | 247 | 13.4% | 38 | 261 | 14.6% |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-43］から引用

**表 2.7.6.9-45　極端な卵巣反応を示した被験者の割合：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：全被験者）**

| | FE 999049 | | | ゴナールエフ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | N | % | n | N | % |
| 採卵数<4 又は ≥15 | 20 | 94 | 21.3% | 20 | 92 | 21.7% |
| 採卵数<4 又は ≥20 | 14 | 94 | 14.9% | 14 | 92 | 15.2% |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-44］から引用

**卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者の割合**

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者の割合を表 2.7.6.9-46 及び表 2.7.6.9-47 に示す。

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

COS 周期 3 において採卵前に周期中止した被験者は 6 例であり、そのうち 4 例が卵巣反応不良による周期中止であった。卵巣反応不良による周期中止に至った被験者の割合は本剤群 2.1%、ゴナールエフ群 2.2%であった。卵巣反応過剰による周期中止に至った被験者は両群ともになかった。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それぞれ 0.0%及び 1.1%であった。

**表 2.7.6.9-46　卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者の割合：COS 周期 2（mITT 解析対象集団）**

| | 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 | 252 | 2.0% | 10 | 261 | 3.8% |
| 卵巣反応過剰による周期中止 | 1 | 252 | 0.4% | 0 | 261 | 0.0% |
| GnRH アゴニストによる誘起 | 1 | 252 | 0.4% | 2 | 261 | 0.8% |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-37］から引用

**表 2.7.6.9-47 卵巣反応不良又は卵巣反応過剰により周期中止した被験者の割合：COS 周期 3（mITT 解析対象集団）**

| | 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 | 2 | 95 | 2.1% | 2 | 93 | 2.2% |
| 卵巣反応過剰による周期中止 | 0 | 95 | 0.0% | 0 | 93 | 0.0% |
| GnRH アゴニストによる誘起 | 0 | 95 | 0.0% | 1 | 93 | 1.1% |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-38］から引用

### 9.2.5.8　卵胞数及び大きさ

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における刺激終了時の卵胞数及び大きさを表 2.7.6.9-48 及び表 2.7.6.9-49 に示す。

COS 周期 2 の刺激終了時に、直径 10、12、15 又は 17 mm 以上の卵胞数はいずれも本剤群及びゴナールエフ群で同程度であった。刺激終了時の直径 12 mm 以上の平均卵胞数は本剤群 10.2 個、ゴナールエフ群 9.9 個であった。直径 17 mm 以上の平均卵胞数は本剤群 4.8 個、ゴナールエフ群 4.8 個であった。

COS 周期 3 の刺激終了時に、直径 10、12、15 又は 17 mm 以上の卵胞数はいずれも本剤群及びゴナールエフ群で同程度であった。刺激終了時の直径 12 mm 以上の平均卵胞数は本剤群 8.9 個、ゴナールエフ群 9.8 個であった。直径 17 mm 以上の平均卵胞数は本剤群 4.3 個、ゴナールエフ群 4.6 個であった。

**表 2.7.6.9-48 刺激終了時のサイズ別卵胞数：COS 周期 2（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049<br>N=252 | ゴナールエフ<br>N=261 |
|---|---|---|
| 卵胞≥10mm | | |
| Mean(SD) | 12.0 (5.7) | 11.8 (5.6) |
| Median(IQ-range) | 12.0 (8.0;15.0) | 11.0 (7.0;15.0) |
| 卵胞≥12mm | | |
| Mean(SD) | 10.2 (5.2) | 9.9 (4.9) |
| Median(IQ-range) | 10.0 (6.0;13.0) | 9.0 (6.0;13.0) |
| 卵胞≥15mm | | |
| Mean(SD) | 7.0 (3.5) | 6.8 (3.8) |
| Median(IQ-range) | 7.0 (4.0;9.0) | 6.0 (4.0;9.0) |
| 卵胞≥17mm | | |
| Mean(SD) | 4.8 (2.2) | 4.8 (2.6) |
| Median(IQ-range) | 4.0 (3.0;6.0) | 4.0 (3.0;6.0) |

N：被験者数
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-28］から引用

**表 2.7.6.9-49 刺激終了時のサイズ別卵胞数：COS 周期 3（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049<br>N=95 | ゴナールエフ<br>N=93 |
|---|---|---|
| 卵胞≥10mm | | |
| Mean(SD) | 10.6 (5.2) | 11.7 (5.4) |
| Median(IQ-range) | 10.0 (7.0;14.0) | 11.0 (8.0;14.0) |
| 卵胞≥12mm | | |
| Mean(SD) | 8.9 (4.5) | 9.8 (4.8) |
| Median(IQ-range) | 8.0 (6.0;12.0) | 9.0 (7.0;12.0) |
| 卵胞≥15mm | | |
| Mean(SD) | 6.3 (3.5) | 7.0 (3.6) |
| Median(IQ-range) | 6.0 (4.0;8.0) | 7.0 (5.0;8.0) |
| 卵胞≥17mm | | |
| Mean(SD) | 4.3 (2.2) | 4.6 (2.5) |
| Median(IQ-range) | 3.0 (3.0;5.0) | 4.0 (3.0;5.0) |

N：被験者数
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-32］から引用

### 9.2.5.9　内分泌プロファイル

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における刺激 6 日目及び刺激終了時の内分泌プロファイルを表 2.7.6.9-50 及び表 2.7.6.9-51 に示す。

COS 周期 2 の刺激 6 日目の血清中 FSH 濃度は、本剤群 15.3 IU/L、ゴナールエフ群 11.9 IU/L であったが、刺激終了時ではそれぞれ 15.9 IU/L 及び 14.2 IU/L であり両群で同程度であった。刺激終了時のエストラジオール、インヒビン A 及びインヒビン B はいずれの投与群も増加した。

COS 周期 3 の刺激 6 日目の血清中 FSH 濃度は、本剤群 17.2 IU/L、ゴナールエフ群 12.8 IU/L、刺激終了時ではそれぞれ 18.0 IU/L 及び 15.0 IU/L であり、刺激 6 日目及び刺激終了時のいずれもゴナールエフ群と比べて本剤群で高かった。刺激終了時のエストラジオール、インヒビン A 及びインヒビン B はいずれの投与群も増加した。

**表 2.7.6.9-50　刺激 6 日目及び刺激終了時の内分泌プロファイル：COS 周期 2（mITT 解析対象集団）**

| | | FE 999049 (N=252) | ゴナールエフ (N=261) |
|---|---|---|---|
| 刺激 6 日目 | | | |
| FSH (IU/L) | Mean (SD) | 16.4 (6.80) | 12.9 (4.71) |
| | Median (IQ-range) | 15.3 (11.7;19.4) | 11.9 (9.8;14.6) |
| LH (IU/L) | Mean (SD) | 4.4 (4.97) | 4.4 (5.19) |
| | Median (IQ-range) | 2.7 (1.6;4.9) | 2.8 (1.7;4.7) |
| エストラジオール (pmol/L) | Mean (SD) | 2204.0 (1353.24) | 2159.7 (1347.55) |
| | Median (IQ-range) | 1907.4 (1255.9;2779.2) | 1821.0 (1099.7;3125.8) |
| プロゲステロン (nmol/L) | Mean (SD) | 2.20 (1.517) | 1.96 (1.206) |
| | Median (IQ-range) | 1.92 (0.80;2.76) | 1.89 (0.80;2.53) |
| インヒビン A (pg/mL) | Mean (SD) | 118.5 (74.80) | 116.2 (72.30) |
| | Median (IQ-range) | 104.3 (65.0;151.3) | 105.8 (62.7;152.6) |
| インヒビン B (pg/mL) | Mean (SD) | 611.7 (318.88) | 593.5 (326.99) |
| | Median (IQ-range) | 583.5 (386.0;787.0) | 531.0 (364.0;776.0) |
| 刺激終了時 | | | |
| FSH (IU/L) | Mean (SD) | 16.7 (6.67) | 15.0 (5.50) |
| | Median (IQ-range) | 15.9 (11.9;20.5) | 14.2 (10.9;18.3) |
| LH (IU/L) | Mean (SD) | 2.2 (3.29) | 2.3 (2.29) |
| | Median (IQ-range) | 1.5 (0.8;2.4) | 1.6 (0.9;3.1) |
| エストラジオール (pmol/L) | Mean (SD) | 6045.8 (3548.28) | 5942.9 (3555.85) |
| | Median (IQ-range) | 5312.5 (3766.8;7728.9) | 5473.6 (3590.6;7801.0) |
| プロゲステロン (nmol/L) | Mean (SD) | 3.15 (1.913) | 3.42 (1.919) |
| | Median (IQ-range) | 2.77 (2.06;3.73) | 3.03 (2.19;4.21) |
| インヒビン A (pg/mL) | Mean (SD) | 345.9 (170.87) | 363.6 (197.36) |
| | Median (IQ-range) | 317.9 (226.1;443.9) | 334.8 (222.9;464.0) |
| インヒビン B (pg/mL) | Mean (SD) | 769.2 (522.04) | 801.9 (572.75) |
| | Median (IQ-range) | 650.0 (393.0;1024.0) | 689.0 (379.0;1070.0) |

N：被験者数
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-33、Table 10-34］から引用

**表 2.7.6.9-51　刺激 6 日目及び刺激終了時の内分泌プロファイル：COS 周期 3（mITT 解析対象集団）**

| | | FE 999049 (N=95) | ゴナールエフ (N=93) |
|---|---|---|---|
| 刺激 6 日目 | | | |
| FSH (IU/L) | Mean (SD) | 21.2 (13.30) | 14.2 (5.27) |
| | Median (IQ-range) | 17.2 (13.8;24.2) | 12.8 (10.3;17.2) |
| LH (IU/L) | Mean (SD) | 5.1 (8.05) | 3.7 (3.68) |
| | Median (IQ-range) | 2.7 (1.8;4.0) | 2.5 (1.8;4.4) |
| エストラジオール (pmol/L) | Mean (SD) | 1948.9 (1174.71) | 2000.7 (1254.17) |
| | Median (IQ-range) | 1714.8 (958.8;2842.5) | 1858.4 (1128.1;2345.5) |
| プロゲステロン (nmol/L) | Mean (SD) | 2.14 (1.406) | 2.17 (1.370) |
| | Median (IQ-range) | 1.88 (0.80;2.69) | 1.90 (0.80;2.71) |
| インヒビン A (pg/mL) | Mean (SD) | 113.5 (70.59) | 111.5 (56.31) |
| | Median (IQ-range) | 91.8 (63.5;153.0) | 105.0 (61.7;148.6) |
| インヒビン B (pg/mL) | Mean (SD) | 532.3 (336.92) | 578.7 (316.67) |
| | Median (IQ-range) | 455.0 (291.0;709.0) | 491.5 (362.0;763.0) |
| 刺激終了時 | | | |
| FSH (IU/L) | Mean (SD) | 21.0 (12.15) | 15.9 (5.71) |
| | Median (IQ-range) | 18.0 (13.2;26.1) | 15.0 (11.2;20.0) |
| LH (IU/L) | Mean (SD) | 2.4 (3.16) | 2.5 (2.08) |
| | Median (IQ-range) | 1.6 (1.0;2.9) | 1.9 (1.1;3.6) |
| エストラジオール (pmol/L) | Mean (SD) | 5016.5 (2674.35) | 5756.7 (2894.22) |
| | Median (IQ-range) | 4757.4 (3130.7;6162.2) | 5348.1 (3854.2;7383.0) |
| プロゲステロン (nmol/L) | Mean (SD) | 3.31 (2.301) | 3.44 (1.785) |
| | Median (IQ-range) | 2.92 (2.03;3.99) | 3.25 (2.10;4.35) |
| インヒビン A (pg/mL) | Mean (SD) | 322.6 (219.78) | 343.8 (158.64) |
| | Median (IQ-range) | 281.3 (192.0;382.3) | 324.2 (241.8;409.1) |
| インヒビン B (pg/mL) | Mean (SD) | 642.1 (489.23) | 722.0 (504.54) |
| | Median (IQ-range) | 548.0 (275.0;817.0) | 639.5 (357.5;923.0) |

N：被験者数
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-35、Table 10-36］から引用

### 9.2.5.10　受精率

COS 周期 2 における採卵した被験者における受精卵数及び受精率、受精方法別の受精卵数及び受精率を表 2.7.6.9-52～表 2.7.6.9-54 に、COS 周期 3 における採卵した被験者における受精卵数及び受精率、受精方法別の受精卵数及び受精率を表 2.7.6.9-55～表 2.7.6.9-57 に示す。

COS 周期 2 において採卵した被験者の平均受精卵数は本剤群 5.3 個、ゴナールエフ群 4.4 個、平均受精率は本剤群 56.8%、ゴナールエフ群 52.6%であった。また、受精方法別では、ICSI の平均受精率は本剤群 57.8%、ゴナールエフ群 53.9%、IVF ではそれぞれ 50.1%及び 47.2%であった。

COS 周期 3 において採卵した被験者の平均受精卵数は本剤群 4.6 個、ゴナールエフ群 4.6 個、平均受精率は本剤群 56.3%、ゴナールエフ群 49.7%であった。また、受精方法別では、ICSI の平均受精率は本剤群 57.0%、ゴナールエフ群 48.6%、IVF ではそれぞれ 58.6%及び 59.6%であった。

**表 2.7.6.9-52 受精卵数及び受精率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| 受精卵数 | | |
| Mean (SD) | 5.3 (3.4) | 4.4 (2.8) |
| Median (IQ-range) | 5.0 (3.0;7.0) | 4.0 (2.0;6.0) |
| 採卵した被験者の平均受精率 (%) | | |
| Mean (SD) | 56.8 (23.5) | 52.6 (24.3) |
| Median (IQ-range) | 60.0 (40.0;75.0) | 50.0 (33.3;70.0) |

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

**表 2.7.6.9-53 ICSI による受精卵数及び受精率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| 受精卵数 | | |
| Mean (SD) | 5.2 (3.3) | 4.5 (2.8) |
| Median (IQ-range) | 5.0 (3.0;7.0) | 4.0 (2.0;6.0) |
| 採卵した被験者の平均受精率 (%) | | |
| Mean (SD) | 57.8 (22.4) | 53.9 (24.2) |
| Median (IQ-range) | 62.5 (42.9;75.0) | 53.8 (37.5;70.0) |
| 第 2 減数分裂中期の卵胞の受精率(%) | | |
| Mean (SD) | 74.1 (23.4) | 70.0 (25.3) |
| Median (IQ-range) | 77.8 (60.0;100.0) | 73.3 (58.3;88.9) |

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-48］から引用

**表 2.7.6.9-54 IVF による受精卵数及び受精率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| 受精卵数 | | |
| Mean (SD) | 6.1 (4.4) | 3.8 (2.6) |
| Median (IQ-range) | 7.0 (2.0;9.0) | 3.0 (2.0;5.0) |
| 採卵した被験者の平均受精率 (%) | | |
| Mean (SD) | 50.1 (31.5) | 47.2 (20.9) |
| Median (IQ-range) | 53.1 (30.0;77.8) | 50.0 (33.3;66.7) |

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-49］から引用

**表 2.7.6.9-55 受精卵数及び受精率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| 受精卵数 | | |
| Mean (SD) | 4.6 (2.5) | 4.6 (3.3) |
| Median (IQ-range) | 4.0 (3.0;6.0) | 4.0 (2.0;6.0) |
| 採卵した被験者の平均受精率 (%) | | |
| Mean (SD) | 56.3 (20.6) | 49.7 (24.9) |
| Median (IQ-range) | 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 10-50］から引用

**表 2.7.6.9-56　ICSI による受精卵数及び受精率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| 受精卵数 | | |
| Mean (SD) | 4.6 (2.5) | 4.4 (3.3) |
| Median (IQ-range) | 4.0 (3.0;6.0) | 4.0 (2.0;6.0) |
| 採卵した被験者の平均受精率 (%) | | |
| Mean (SD) | 57.0 (20.1) | 48.6 (25.8) |
| Median (IQ-range) | 60.0 (42.9;70.0) | 50.0 (27.3;66.7) |
| 第 2 減数分裂中期の卵胞の受精率(%) | | |
| Mean (SD) | 72.8 (22.5) | 65.6 (30.7) |
| Median (IQ-range) | 75.0 (55.6;88.9) | 71.4 (46.2;87.5) |

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-51］から引用

**表 2.7.6.9-57　IVF による受精卵数及び受精率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| 受精卵数 | | |
| Mean (SD) | 5.0 (3.6) | 6.4 (2.8) |
| Median (IQ-range) | 4.0 (2.0;9.0) | 6.0 (4.5;9.0) |
| 採卵した被験者の平均受精率 (%) | | |
| Mean (SD) | 58.6 (16.2) | 59.6 (8.6) |
| Median (IQ-range) | 66.7 (40.0;69.2) | 60.0 (52.8;62.1) |

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-52］から引用

### 9.2.5.11　3 日目胚

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における 3 日目胚の数と質を表 2.7.6.9-58 及び表 2.7.6.9-59 に示す。

COS 周期 2 において採卵した被験者の 3 日目胚の平均胚数は本剤群 5.1 個、ゴナールエフ群 4.3 個であり、良質の胚の平均数はそれぞれ 3.9 個及び 3.3 個であった。

COS 周期 3 において採卵した被験者の 3 日目胚の平均胚数は本剤群 4.4 個、ゴナールエフ群 4.4 個であり、良質の胚の平均数はそれぞれ 3.2 個及び 3.3 個であった。

**表 2.7.6.9-58　3 日目胚の数と質：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| 3 日目胚の数 | | |
| Mean (SD) | 5.1 (3.3) | 4.3 (2.8) |
| Median (IQ-range) | 4.0 (3.0;7.0) | 4.0 (2.0;6.0) |
| 良質の 3 日目胚の数 | | |
| Mean (SD) | 3.9 (3.1) | 3.3 (2.4) |
| Median (IQ-range) | 3.0 (2.0;6.0) | 3.0 (2.0;5.0) |
| 3 日目胚数/採卵数 (%) | | |
| Mean (SD) | 54.7 (23.5) | 51.6 (24.8) |
| Median (IQ-range) | 57.1 (40.0;71.4) | 50.0 (33.3;69.2) |
| 良質の 3 日目胚数/採卵数 (%) | | |
| Mean (SD) | 41.8 (25.3) | 39.4 (24.6) |
| Median (IQ-range) | 45.5 (20.0;60.0) | 38.5 (22.2;57.1) |

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-53］から引用

**表 2.7.6.9-59　3 日目胚の数と質：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| 3 日目胚の数 | | |
| Mean (SD) | 4.4 (2.4) | 4.4 (3.3) |
| Median (IQ-range) | 4.0 (3.0;6.0) | 4.0 (2.0;6.0) |
| 良質の 3 日目胚の数 | | |
| Mean (SD) | 3.2 (2.2) | 3.3 (3.0) |
| Median (IQ-range) | 3.0 (1.0;5.0) | 3.0 (1.0;4.0) |
| 3 日目胚数/採卵数 (%) | | |
| Mean (SD) | 55.2 (20.5) | 47.6 (26.3) |
| Median (IQ-range) | 55.8 (40.0;66.7) | 50.0 (26.7;66.7) |
| 良質の 3 日目胚数/採卵数 (%) | | |
| Mean (SD) | 38.6 (24.1) | 35.7 (25.6) |
| Median (IQ-range) | 37.8 (21.1;55.6) | 33.3 (16.7;50.0) |

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-54］から引用

### 9.2.5.12　5 日目胚盤胞

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における 5 日目胚盤胞の数と質を表 2.7.6.9-60 及び表 2.7.6.9-61 に示す。

COS 周期 2 において採卵した被験者の 5 日目胚盤胞の平均胚盤胞数は本剤群 2.8 個、ゴナールエフ群 2.4 個であり、良質の胚盤胞の平均数はそれぞれ 1.4 個及び 1.2 個であった。

COS 周期 3 において採卵した被験者の 5 日目胚盤胞の平均胚盤胞数は本剤群 2.2 個、ゴナールエフ群 2.4 個であり、良質の胚盤胞の平均数はそれぞれ 1.2 個及び 1.2 個であった。

5 日目胚盤胞の質は、本剤群及びゴナールエフ群で同程度であった。

**表 2.7.6.9-60　5 日目胚盤胞の数と質：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| 5 日目胚盤胞の数 | | |
| Mean (SD) | 2.8 (2.4) | 2.4 (2.1) |
| Median (IQ-range) | 2.0 (1.0;4.0) | 2.0 (1.0;3.0) |
| 良質の 5 日目胚盤胞の数 | | |
| Mean (SD) | 1.4 (1.7) | 1.2 (1.6) |
| Median (IQ-range) | 1.0 (0.0;2.0) | 1.0 (0.0;2.0) |
| 5 日目胚盤胞数/採卵数 (%) | | |
| Mean (SD) | 29.3 (21.1) | 28.3 (21.8) |
| Median (IQ-range) | 27.3 (14.3;42.9) | 25.0 (12.5;41.2) |
| 良質の 5 日目胚盤胞/採卵数 (%) | | |
| Mean (SD) | 15.3 (17.7) | 14.1 (17.1) |
| Median (IQ-range) | 10.0 (0.0;25.0) | 8.3 (0.0;25.0) |

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-55］から引用

**表 2.7.6.9-61　5 日目胚盤胞の数と質：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| 5 日目胚盤胞の数 | | |
| Mean (SD) | 2.2 (1.8) | 2.4 (2.3) |
| Median (IQ-range) | 2.0 (1.0;3.0) | 2.0 (1.0;3.0) |
| 良質の 5 日目胚盤胞の数 | | |
| Mean (SD) | 1.2 (1.5) | 1.2 (1.8) |
| Median (IQ-range) | 1.0 (0.0;2.0) | 1.0 (0.0;2.0) |
| 5 日目胚盤胞数/採卵数 (%) | | |
| Mean (SD) | 28.1 (22.6) | 26.0 (22.3) |
| Median (IQ-range) | 25.0 (11.8;40.0) | 24.3 (9.1;33.3) |
| 良質の 5 日目胚盤胞/採卵数 (%) | | |
| Mean (SD) | 14.6 (18.9) | 13.8 (18.3) |
| Median (IQ-range) | 8.0 (0.0;23.6) | 8.3 (0.0;23.1) |

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-56］から引用

### 9.2.5.13　第 2 減数分裂中期の卵胞

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における第 2 減数分裂中期の卵胞数を表 2.7.6.9-62 及び表 2.7.6.9-63 に示す。

COS 周期 2 において採卵した被験者の第 2 減数分裂中期の平均卵胞数は本剤群 7.1 個、ゴナールエフ群 6.4 個であり、第 2 減数分裂中期の卵胞の割合はそれぞれ 77.9%及び 76.3%であった。

COS 周期 3 において採卵した被験者の第 2 減数分裂中期の平均卵胞数は本剤群 6.5 個、ゴナールエフ群 6.4 個であり、第 2 減数分裂中期の卵胞の割合はそれぞれ 78.8%及び 73.6%であった。

COS 周期 2 及び COS 周期 3 ともに第 2 減数分裂中期の卵胞の発育状況は本剤群とゴナールエフ群で類似していた。

**表 2.7.6.9-62　第 2 減数分裂中期の卵胞：COS 周期 2（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| 第 2 減数分裂中期の卵胞数 | | |
| Mean (SD) | 7.1 (4.0) | 6.4 (3.5) |
| Median (IQ-range) | 6.0 (4.0;9.0) | 6.0 (4.0;8.0) |
| 第 2 減数分裂中期の卵胞数/採卵数 (%) | | |
| Mean (SD) | 77.9 (17.8) | 76.3 (19.1) |
| Median (IQ-range) | 80.0 (66.7;91.3) | 77.8 (62.5;92.9) |

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-45］から引用

**表 2.7.6.9-63　第 2 減数分裂中期の卵胞：COS 周期 3（mITT 解析対象集団：採卵した被験者）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| 第 2 減数分裂中期の卵胞数 | | |
| Mean (SD) | 6.5 (3.3) | 6.4 (3.6) |
| Median (IQ-range) | 6.0 (4.0;8.0) | 6.0 (4.0;8.0) |
| 第 2 減数分裂中期の卵胞数/採卵数 (%) | | |
| Mean (SD) | 78.8 (17.0) | 73.6 (19.6) |
| Median (IQ-range) | 83.3 (66.7;90.0) | 75.0 (61.5;87.5) |

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-46］から引用

### 9.2.5.14　ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間

COS 周期 2 及び COS 周期 3 におけるゴナドトロピンの総投与量及びゴナドトロピンによる刺激期間を表 2.7.6.9-64 及び表 2.7.6.9-65 に示す。

COS 周期 2 のゴナドトロピンによる平均刺激期間は、本剤群 9.0±1.89 日間、ゴナールエフ群 9.0±1.84 日間、ゴナドトロピンの平均総投与量は、本剤群 107.7±39.22 μg、ゴナールエフ群 121.7±44.31 μg であった。

COS 周期 3 のゴナドトロピンによる平均刺激期間は、本剤群 8.9±1.90 日間、ゴナールエフ群 8.8±1.43 日間、ゴナドトロピンの平均総投与量は、本剤群 130.0±57.53 μg、ゴナールエフ群 132.7±44.38 μg であった。

**表 2.7.6.9-64　ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間：COS 周期 2（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| ゴナドトロピンによる刺激期間 (日) | | |
| Mean (SD) | 9.0 (1.89) | 9.0 (1.84) |
| Median (IQ-range) | 9.0 (8.0;10.0) | 9.0 (8.0;10.0) |
| ゴナドトロピン総投与量 (μg) | | |
| Mean (SD) | 107.7 (39.22) | 121.7 (44.31) |
| Median (IQ-range) | 105.0 (80.5;129.0) | 112.8 (96.3;145.8) |

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-59］から引用

**表 2.7.6.9-65　ゴナドトロピンの総投与量及び刺激期間：COS 周期 3（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| ゴナドトロピンによる刺激期間 (日) | | |
| Mean (SD) | 8.9 (1.90) | 8.8 (1.43) |
| Median (IQ-range) | 9.0 (8.0;10.0) | 9.0 (8.0;10.0) |
| ゴナドトロピン総投与量 (μg) | | |
| Mean (SD) | 130.0 (57.53) | 132.7 (44.38) |
| Median (IQ-range) | 120.0 (90.0;153.0) | 132.0 (99.0;162.3) |

［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 10-60］から引用

### 9.2.5.15　ゴナドトロピンを用量調整した被験者の割合

COS 周期 2 の卵胞発育に基づき、治験担当医師が刺激 6 日目に用量調整が必要であると判断した被験者の割合は本剤群 28.5%、ゴナールエフ群 31.5%であり、ゴナールエフ群の 2 例を除く全被験者で用量の増量が必要と判断された。

COS 周期 3 では、本剤群 29.0%、ゴナールエフ群 34.4%であった。

なお、本剤群では 1 日用量は固定されていたが、ゴナールエフ群において刺激期間中に用量調整した被験者の割合は COS 周期 2 で 43.7%、COS 周期 3 で 40.9%であった［ESTHER-2：添付資料 5.3.5.1-3 EOT Table 7.2.16.1］。

### 9.2.5.16　妊娠追跡調査

#### 出生率

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における出生率を表 2.7.6.9-66 及び表 2.7.6.9-67 に示す。

COS 周期 2 における出生率は本剤群 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 2.7.6.9-66　出生率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団）**

| FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | (95%CI) | n | N | % | (95%CI) |
| 69 | 252 | 27.4% | (22.0%, 33.3%) | 66 | 261 | 25.3% | (20.1%, 31.0%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合

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

**表 2.7.6.9-67　出生率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団）**

| FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | (95%CI) | n | N | % | (95%CI) |
| 25 | 95 | 26.3% | (17.8%, 36.4%) | 25 | 93 | 26.9% | (18.2%, 37.1%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合

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

#### 出生後 4 週の生存新生児率

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における出生後 4 週の生存新生児率を表 2.7.6.9-68 及び表 2.7.6.9-69 に示す。

COS 周期 2 における出生後 4 週における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%であり、出生後 4 週には全新生児が生存していた。

**表 2.7.6.9-68　出生後 4 週の生存新生児率：COS 周期 2（mITT 解析対象集団）**

| FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | (95%CI) | n | N | % | (95%CI) |
| 69 | 252 | 27.4% | (22.0%, 33.3%) | 66 | 261 | 25.3% | (20.1%, 31.0%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合

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

**表 2.7.6.9-69　出生後 4 週の生存新生児率：COS 周期 3（mITT 解析対象集団）**

| FE 999049 | | | | ゴナールエフ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | N | % | (95%CI) | n | N | % | (95%CI) |
| 25 | 95 | 26.3% | (17.8%, 36.4%) | 25 | 93 | 26.9% | (18.2%, 37.1%) |

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合

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

### 9.2.5.17　凍結胚移植周期

**被験者の内訳**

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2 において胚盤胞を凍結した被験者は本剤群 462 例及びゴナールエフ群 455 例であった。そのうち、当該試験の追跡調査期間に 1 回以上の凍結胚移植周期を実施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 ］。

**妊娠率**

凍結胚移植周期のβhCG 陽性率は、本剤群 41.9%、ゴナールエフ群 43.3%、臨床妊娠率はそれぞれ 37.8%及び 38.7%、胎児心拍陽性妊娠率はそれぞれ 33.4%及び 34.8%、継続妊娠率はそれぞれ 32.3%及び 31.9%、継続着床率はそれぞれ 27.6%及び 27.8%であった［添付資料 5.3.5.3-1 Table 6-1～Table 6-5］。

**出生率及び出生後 4 週の生存新生児率**

凍結胚移植周期の出生率は、本剤群 32.0%、ゴナールエフ群 31.3%、出生後 4 週の生存新生児率はそれぞれ 32.0%及び 31.1%であった［添付資料 5.3.5.3-1 Table 6-6、Table 6-8］。

### 9.2.6　安全性の結果

#### 9.2.6.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

COS 周期 2 における治験薬が投与された被験者数、期間及び用量を表 2.7.6.9-70、先行 COS 周期（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で実施した COS 周期 1）の卵巣反応を表 2.7.6.9-71 に示す。

COS 周期 2 で治験薬を投与された 513 例を安全性解析対象集団とした。投与群別の内訳は、本剤群 252 例、ゴナールエフ群 261 例であった。

平均投与期間は、本剤群 9.0±1.89 日間（範囲：1～17 日間）、ゴナールエフ群 9.0±1.84 日間（範囲：6～17 日間）であり、ゴナドトロピンの平均総投与量は、本剤群 107.7±39.22 μg（範囲：8～255 μg）、ゴナールエフ群 121.7±44.31 μg（範囲：39～380 μg）〔1660±604.2 IU（範囲：530～5180 IU）〕であった。

COS 周期 2 の投与量は、COS 周期 1 の卵巣反応に基づき設定した。COS 周期 2 に移行した 513 例のうち、COS 周期 1 で目標とする卵巣反応（採卵数 8～14 個）が得られた被験者は本剤群 103 例（40.9%）、ゴナールエフ群 88 例（33.7%）の計 191 例であった。そのうち、ゴナールエフ群の 1 例（COS 周期 1 で GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起を実施し、開始用量を 75 IU 減量して投与）を除く 190 例が COS 周期 1 と同用量を投与された。COS 周期 2 移行時に最も多く見られた用量調整は、COS 周期 1 での採卵数が 4～7 個（中程度の反応）の被験者に対する用量調整であり、本剤群では 25%増量、ゴナールエフ群では 37.5 IU 増量した。

COS 周期 2 の本剤群で、最高 1 日用量の 18 μg/日を投与された被験者は 24 例（9.5%）、12～<18 μg/日を投与された被験者は 134 例（53.2%）、12 μg/日未満を投与された被験者は 94 例（37.3%）であった。

**表 2.7.6.9-70　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量：COS 周期 2（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=252) | ゴナールエフ (N=261) |
|---|---|---|
| 投与期間 (日) | | |
| N | 252 | 261 |
| Mean (SD) | 9.0 (1.89) | 9.0 (1.84) |
| Median (IQ-range) | 9.0 (8.0;10.0) | 9.0 (8.0;10.0) |
| Min;max | 1;17 | 6;17 |
| ゴナドトロピン総投与量 (μg) | | |
| N | 252 | 261 |
| Mean (SD) | 107.7 (39.22) | 121.7 (44.31) |
| Median (IQ-range) | 105.0 (80.5;129.0) | 112.8 (96.3;145.8) |
| Min;max | 8;255 | 39;380 |
| ゴナドトロピン総投与量 (IU) | | |
| N | | 261 |
| Mean (SD) | | 1660 (604.2) |
| Median (IQ-range) | | 1538 (1313; 1988) |
| Min;max | | 530; 5180 |

N：被験者数
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 8-1、EOT Table 6.1］から引用

**表 2.7.6.9-71　先行 COS 周期の卵巣反応：COS 周期 2（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=252) | ゴナールエフ (N=261) |
|---|---|---|
| 先行 COS 周期の卵巣反応 | | |
| 反応不良 ( 採卵数<4, 卵巣反応不良のため周期中止も含む) | 36 (14.3%) | 37 (14.2%) |
| 中程度の反応 (採卵数 4-7) | 79 (31.3%) | 96 (36.8%) |
| 目標とする反応 (採卵数 8-14) | 103 (40.9%) | 88 (33.7%) |
| 過剰反応 (採卵数 15-19) | 25 (9.9%) | 25 (9.6%) |
| 重度の過剰反応 (採卵数 20 以上) | 9 (3.6%) | 15 (5.7%) |

N：被験者数
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 8-2、EOT Table 6.1］から引用

COS 周期 3 における治験薬が投与された被験者数、期間及び用量を表 2.7.6.9-72、先行 COS 周期（COS 周期 2）の卵巣反応を表 2.7.6.9-73 に示す。

COS 周期 3 で治験薬を投与された 188 例を安全性解析対象集団とした。投与群別の内訳は、本剤群 95 例、ゴナールエフ群 93 例であった。

平均投与期間は、本剤群 8.9±1.9 日間（範囲：5～14 日間）、ゴナールエフ群 8.8±1.4 日間（範囲：6～14 日間）であり、ゴナドトロピンの平均総投与量は、本剤群 130.0±57.5 μg（範囲：48～336 μg）、ゴナールエフ群 132.7±44.4 μg（範囲：50～253 μg）〔1810±605 IU（範囲：680～3450 IU）〕であった。

COS 周期 3 の投与量は、COS 周期 2 の卵巣反応に基づき設定した。COS 周期 3 に移行した 188 例のうち、COS 周期 2 で目標とする卵巣反応（採卵数 8～14 個）が得られた被験者は本剤群 41 例（43.2%）、ゴナールエフ群 39 例（41.9%）の計 80 例であり、これらの被験者は COS 周期 2 と同用量を投与された。COS 周期 3 移行時に最も多く見られた用量調整は、COS 周期 2 での採卵数が 4～7 個（中程度の反応）の被験者に対する用量調整であり、本剤群では 25%増量、ゴナールエフ群では 37.5 IU 増量した。

COS 周期 3 の本剤群で、最高 1 日用量の 24 μg/日を投与された被験者は 5 例（5.3%）、18～<24 μg/日を投与された被験者は 21 例（22.1%）、12～<18 μg/日を投与された被験者は 46 例（48.4%）、12 μg/日未満を投与された被験者は 23 例（24.2%）であった。

**表 2.7.6.9-72　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量：COS 周期 3（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=95) | ゴナールエフ (N=93) |
|---|---|---|
| 投与期間 (日) | | |
| N | 95 | 93 |
| Mean (SD) | 8.9 (1.90) | 8.8 (1.43) |
| Median (IQ-range) | 9.0 (8.0;10.0) | 9.0 (8.0;10.0) |
| Min;max | 5;14 | 6;14 |
| ゴナドトロピン総投与量 (µg) | | |
| N | 95 | 93 |
| Mean (SD) | 130.0 (57.53) | 132.7 (44.38) |
| Median (IQ-range) | 120.0 (90.0;153.0) | 132.0 (99.0;162.3) |
| Min;max | 48;336 | 50;253 |
| ゴナドトロピン総投与量 (IU) | | |
| N | | 93 |
| Mean (SD) | | 1810 (605.2) |
| Median (IQ-range) | | 1800 (1350;2213) |
| Min;max | | 680;3450 |

N：被験者数
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 8-3、EOT Table 6.1］から引用

**表 2.7.6.9-73　先行 COS 周期の卵巣反応：COS 周期 3（mITT 解析対象集団）**

| | FE 999049 (N=95) | ゴナールエフ (N=93) |
|---|---|---|
| 先行 COS 周期の卵巣反応 | | |
| 反応不良 ( 採卵数<4, 卵巣反応不良のため周期中止も含む) | 10 (10.5%) | 15 (16.1%) |
| 中程度の反応 (採卵数 4-7) | 34 (35.8%) | 32 (34.4%) |
| 目標とする反応 (採卵数 8-14) | 41 (43.2%) | 39 (41.9%) |
| 過剰反応 (採卵数 15-19) | 9 (9.5%) | 6 (6.5%) |
| 重度の過剰反応 (採卵数 20 以上) | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) |

N：被験者数
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 8-4、EOT Table 6.1］から引用

刺激 6 日目からの GnRH アンタゴニスト投与

COS 周期 2 に移行した 513 例のうち 510 例（本剤群 249 例、ゴナールエフ群 261 例）が GnRH アンタゴニスト 0.25 mg/日を投与され、平均投与期間は本剤群 4.2±1.8 日間、ゴナールエフ 4.2±1.9 日間であった。

COS 周期 3 に移行した 188 例のうち 187 例（本剤群 94 例、ゴナールエフ群 93 例）が GnRH アンタゴニスト 0.25 mg/日を投与され、平均投与期間は本剤群 4.1±1.9 日間、ゴナールエフ 4.1±1.5 日間であった［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 EOT Table 6.3］。

hCG 又は GnRH アゴニストによる卵胞最終成熟の誘起

COS 周期 2 に移行した 513 例のうち、493 例（本剤群 242 例、ゴナールエフ群 251 例）が卵胞最終成熟の誘起を受けた。そのうち、489 例（本剤群 240 例、ゴナールエフ群 249 例）が hCG（OVITRELLE

250 µg 単回投与）又は 4 例（本剤群 2 例、ゴナールエフ群 2 例）が GnRH アゴニスト（GONAPEPTYL 0.2 mg 単回投与）による卵胞最終成熟の誘起を受けた。

COS 周期 3 に移行した 188 例のうち、182 例（本剤群 92 例、ゴナールエフ群 90 例）が卵胞最終成熟の誘起を受けた。そのうち、180 例（本剤群 92 例、ゴナールエフ群 88 例）が hCG（OVITRELLE 250 µg 単回投与）、2 例（本剤群 0 例、ゴナールエフ群 2 例）が GnRH アゴニスト（GONAPEPTYL 0.2 mg 単回投与）による卵胞最終成熟の誘起を受けた。

プロゲステロンによる黄体期管理

COS 周期 2 で採卵した 492 例のうち、本剤群 237 例及びゴナールエフ群 249 例の計 486 例が黄体期管理のためプロゲステロン腟錠（ENDOMETRIN 300 mg/日、1 日 3 回）を投与された。

COS 周期 3 で採卵した 182 例のうち、本剤群 92 例及びゴナールエフ群 88 例の計 180 例が黄体期管理のためプロゲステロン腟錠（ENDOMETRIN 300 mg/日、1 日 3 回）を投与された。

### 9.2.6.2　有害事象の概要

COS 周期 2 及び COS 周期 3 の有害事象の概要を表 2.7.6.9-74 及び表 2.7.6.9-75 に示す。

COS 周期 2 の有害事象の発現割合は、本剤群 47.2%（119/252 例）、ゴナールエフ群 47.5%（124/261 例）、副作用の発現割合は、それぞれ 10.3%（26/252 例）及び 13.8%（36/261 例）、中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 1.2%（3/252 例）及び 1.5%（4/261 例）であった。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象の発現割合は、それぞれ 1.6%（4/252 例）及び 1.5%（4/261 例）であった。主な重篤な有害事象は、妊娠合併症又は妊娠損失に関連する事象であった。

**表 2.7.6.9-74 有害事象の概要：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
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
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%（46/95 例）、ゴナールエフ群 45.2%（42/93 例）、副作用の発現割合は、それぞれ 6.3%（6/95 例）及び 10.8%（10/93 例）、中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 3.2%（3/95 例）及び 0.0%（0/93 例）であった。死亡は認められず重篤な有害事象の発現割合は、それぞれ 0.0%（0/95 例）及び 1.1%（1/93 例）であった。ゴナールエフ群 1 例に発現した重篤な有害事象は卵巣過剰刺激症候群であった。

**表 2.7.6.9-75 有害事象の概要：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
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
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

## 9.2.6.3 有害事象

### 有害事象の発現割合

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における有害事象（発現割合 2%以上）を表 2.7.6.9-76 及び表 2.7.6.9-77 に示す。

COS 周期 2 において発現した主な有害事象の器官別大分類（SOC）は、「生殖系および乳房障害」が本剤群 14.7%（37/252 例）、ゴナールエフ群 19.5%（51/261 例）及び「妊娠、産褥および周産期の状態」が本剤群 17.5%（44/252 例）、ゴナールエフ群 15.3%（40/261 例）であった。

本剤群の主な有害事象〔基本語（PT）〕は、頭痛 7.5%（19/252 例）、妊娠時出血 5.6%（14/252 例）、骨盤痛 5.6%（14/252 例）、生化学的妊娠 5.2%（13/252 例）、処置による疼痛 5.2%（13/252 例）であった。ゴナールエフ群の主な有害事象は、頭痛 10.3%（27/261 例）、処置による疼痛 6.5%（17/261 例）、骨盤不快感 5.0%（13/261 例）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 において発現した主な有害事象の SOC は「妊娠、産褥および周産期の状態」が本剤群 20.0%（19/95 例）、ゴナールエフ群 15.1%（14/93 例）及び「生殖系および乳房障害」が本剤群 12.6%（12/95 例）、ゴナールエフ群 16.1%（15/93 例）であった。

本剤群の主な有害事象は、頭痛 11.6%（11/95 例）、生化学的妊娠 9.5%（9/95 例）、処置による疼痛 5.3%（5/95 例）、自然流産 5.3%（5/95 例）であった。ゴナールエフ群の主な有害事象は、頭痛 14.0%（13/93 例）、処置による疼痛 8.6%（8/93 例）、骨盤不快感 6.5%（6/93 例）、骨盤痛 5.4%（5/93 例）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 2.7.6.9-76 有害事象（発現割合 2%以上）：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
MedDRA/J Ver 22.1
a：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 2.7.6.9-77 有害事象（発現割合 2%以上）：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 |
| 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 |

| MedDRA SOC | FE 999049 (N=95) | | | ゴナールエフ (N=93) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | E | n | % | E |
| 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
MedDRA/J Ver 22.1
a：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

**重症度別有害事象**

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における重症度別の有害事象の発現割合を表 2.7.6.9-78 及び表 2.7.6.9-80、重度の有害事象を表 2.7.6.9-79 及び表 2.7.6.9-81 に示す。

COS 周期 2 の本剤群に発現した有害事象の重症度の分布（有害事象件数の発現頻度）は軽度 71.5%（186/260 件）、中等度 23.5%（61/260 件）、重度 5.0%（13/260 件）、ゴナールエフ群ではそれぞれ 73.0%（254/348 件）、23.0%（80/348 件）、4.0%（14/348 件）であり、両群で有害事象の重症度の分布は類似していた。

COS 周期 2 の本剤群に発現した主な重度の有害事象は、子宮付属器痛 0.8%（2/252 例）、骨盤痛 0.8%（2/252 例）であった。ゴナールエフ群に発現した主な重度の有害事象は、疲労 1.1%（3/261 例）頭痛 0.8%（2/261 例）、自然流産 0.8%（2/261 例）であった。

**表 2.7.6.9-78　重症度別有害事象の発現割合：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
MedDRA/J Ver 22.1
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-11］から引用

**表 2.7.6.9-79　重度の有害事象：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
MedDRA/J Ver 22.1
a：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 の本剤群に発現した重症度の分布（有害事象発現件数の割合）は軽度 78.0%（78/100 件）、中等度 21.0%（21/100 件）、重度 1.0%（1/100 件）、ゴナールエフ群ではそれぞれ 64.7%（77/119 件）、31.9%（38/119 件）、3.2%（4/119 件）であった。

本剤群に発現した重度の有害事象は、胎児が確認できない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 2.7.6.9-80　重症度別有害事象の発現割合：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
MedDRA/J Ver 22.1
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-13］から引用

**表 2.7.6.9-81　重度の有害事象：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
MedDRA/J Ver 22.1
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-14］から引用

### 9.2.6.4　副作用

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における副作用を表 2.7.6.9-82 及び表 2.7.6.9-83 に示す。

COS 周期 2 の副作用の発現割合は、本剤群 10.3%（26/252 例）、ゴナールエフ群 13.8%（36/261 例）であった。COS 周期 2 において本剤群に発現した主な副作用は頭痛 3.2%（8/252 例）、骨盤不快感 2.0%（5/252 例）、子宮付属器痛 2.0%（5/252 例）、骨盤痛 1.6%（4/252 例）、悪心 1.2%（3/252 例）、ゴナールエフ群では頭痛 3.8%（10/261 例）、悪心、卵巣過剰刺激症候群、骨盤不快感が各 2.3%（6/261 例）、子宮付属器痛 1.9%（5/261 例）、疲労、骨盤痛が各 1.5%（4/261 例）であった。治験薬との因果関係が否定されなかった重度の副作用として、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 例に認められたが、いずれの事象も回復した。

COS 周期 3 の副作用の発現割合は、本剤群 6.3%（6/95 例）、ゴナールエフ群 10.8%（10/93 例）であった。COS 周期 3 において本剤群に発現した副作用（全副作用が 1%以上）は、子宮付属器痛 2.1%（2/95 例）、頭痛、卵巣過剰刺激症候群、乳頭痛、子宮ポリープが各 1.1%（1/95 例）であった。ゴナールエフ群に発現した副作用は、疲労、味覚不全、頭痛、骨盤不快感が各 2.2%（2/93 例）、便秘、子宮付属器痛、卵巣嚢胞が各 1.1%（1/93 例）であった。いずれの投与群にも重度の副作用は認められなかった。

**表 2.7.6.9-82　副作用（発現割合 1%以上）：COS 周期 2（安全性解析対象集団）**

| MedDRA SOC<br>PT | FE 999049<br>(N=252)<br>n | (%) | E | ゴナールエフ<br>(N=261)<br>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 |

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
MedDRA/J Ver 22.1
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。
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-15］から引用

**表 2.7.6.9-83 副作用：COS 周期 3（安全性解析対象集団）**

| MedDRA SOC<br>PT | FE 999049<br>(N=95)<br>n | (%) | E | ゴナールエフ<br>(N=93)<br>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 |
| | 0 | | | 0 | | |
| 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
MedDRA/J Ver 22.1
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-16］から引用

## 9.2.6.5　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

### 死亡

本試験で、死亡は認められなかった。

### その他の重篤な有害事象

COS 周期 2 及び COS 周期 3 における重篤な有害事象及びその要約を表 2.7.6.9-84～表 2.7.6.9-87 に示す。

COS 周期 2 では、513 例中 8 例に 9 件の重篤な有害事象が発現した。投与群別の発現割合及び発現件数は、本剤群 1.6%（4/252 例）に 5 件、ゴナールエフ群 1.5%（4/261 例）に 4 件であった。

COS 周期 2 で発現した重篤な有害事象は、妊娠合併症に関連する事象〔妊娠時出血及びつわり（本剤群 1 例に発現、当該被験者は妊娠を継続）、妊娠時出血（ゴナールエフ 1 例）〕又は妊娠損失に関連する事象〔異所性妊娠（本剤群 1 例、ゴナールエフ群 2 例）、自然流産（本剤群 1 例）〕、さらに、本剤群 1 例に手術を要した腎結石症、ゴナールエフ群 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。

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は、治験薬との因果関係は否定されなかったが、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。

**表 2.7.6.9-84　重篤な有害事象： 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 [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 | 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
MedDRA/J Ver 22.1
a：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 11-19］から引用

**表 2.7.6.9-85　重篤な有害事象の要約：COS 周期 2（安全性解析対象集団）**

| 被験者番号 | 治験薬 | 年齢 | 体重 | 重篤な有害事象 (MedDRA PT) | 持続期間 (日) | 重症度 | 処置 | 因果関係 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | FE 999049 | 3[redacted] | 9[redacted] | 妊娠時出血 | 3.5 | 軽度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | FE 999049 | 3[redacted] | 9[redacted] | つわり [a] | 4.6 | 中等度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | FE 999049 | 3[redacted] | 6[redacted].7 | 自然流産 | 3.0 | 軽度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | FE 999049 | 3[redacted] | 5[redacted].1 | 異所性妊娠 | 5.0 | 重度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | FE 999049 | 3[redacted] | 5[redacted].8 | 腎結石症 | 6.0 | 重度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | ゴナールエフ | 2[redacted] | 6[redacted] | 妊娠時出血 | 4.0 | 軽度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | ゴナールエフ | 3[redacted] | 5[redacted].4 | 異所性妊娠 | 4.0 | 中等度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | ゴナールエフ | 3[redacted] | 5[redacted].7 | 異所性妊娠 | 9.0 | 重度 | なし | 否定できる | 回復 |
| [redacted] | ゴナールエフ | 2[redacted] | 6[redacted].6 | 卵巣過剰刺激症候群 | 16.0 | 軽度 | なし | 否定できない | 回復 |

MedDRA/J Ver 22.1
a：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 Listing 8.11］から引用

COS 周期 3 では、188 例中 1 例に 1 件の重篤な有害事象が発現した。投与群別の発現割合と発現件数は、本剤群では認められなかったが、ゴナールエフ群 1.1%（1/93 例）に 1 件であった。当該事象は、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。

**表 2.7.6.9-86　重篤な有害事象： 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
MedDRA/J Ver 22.1
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-20］から引用

**表 2.7.6.9-87　重篤な有害事象の要約：COS 周期 3（安全性解析対象集団）**

| 被験者番号 | 治験薬 | 年齢 | 体重 | 重篤な有害事象 (MedDRA PT) | 持続期間 (日) | 重症度 | 処置 | 因果関係 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | ゴナールエフ | 2[redacted] | 6[redacted].3 | 卵巣過剰刺激症候群 | 60.0 | 中等度 | なし | 否定できる | 回復 |

MedDRA/J Ver 22.1
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Listing 8.12］から引用

### 9.2.6.6　中止に至った有害事象

COS 周期 2 及び COS 周期 3 において中止に至った有害事象を表 2.7.6.9-88 及び表 2.7.6.9-89 に示す。

COS 周期 2 の中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 1.2%（3/252 例）、ゴナールエフ群 1.5%（4/261 例）であった。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、調節卵巣刺激終了後に発現し、胚盤胞移植の中止に至った事象が最も多かった。

本剤群では、COS 周期 2 の採卵のための来院時に早期排卵により 1 例、刺激終了時にプロゲステロン増加により 1 例が中止に至った。さらに、採卵から胚盤胞移植までの間に転倒による仙骨骨折により 1 例が中止に至った。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（子宮内膜発育不全）により 2 例が 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、2 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 2.7.6.9-88 中止に至った有害事象：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
MedDRA/J Ver 22.1
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-21］から引用

COS 周期 3 の中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 3.2%（3/95 例）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、軽度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群により 1 例、刺激終了時にプロゲステロン増加により 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、当該機関では同程度のプロゲステロン濃度を示した本剤群及びゴナールエフ群の他の被験者は胚盤胞移植を実施しており、cut-off 値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 2.7.6.9-89 中止に至った有害事象： 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 |
| 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
MedDRA/J Ver 22.1
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-22］から引用

### 9.2.6.7　注目すべき有害事象

卵巣過剰刺激症候群、早期妊娠損失、多胎妊娠を注目すべき有害事象として評価した。

**卵巣過剰刺激症候群**

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

- **早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現**

COS 周期 2 及び COS 周期 3 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合を表 2.7.6.9-90 及び表 2.7.6.9-91 に示す。

COS 周期 2 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合は本剤群 0.8%（2/252 例）、ゴナールエフ群 2.3%（6/261 例）、COS 周期 3 ではそれぞれ 1.1%（1/95 例）及び 0.0%（0/93 例）であった。

COS 周期 2 及び 3 の本剤群では、軽度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群は 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）を投与された。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）を投与された。

中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、COS 周期 2 では本剤群 0.0%（0/252 例）、ゴナールエフ群 1.9%（5/261 例）であった。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 2.7.6.9-90　早期発症型卵巣過剰刺激症候群：COS 周期 2（安全性解析対象集団）**

| | COS 周期 2 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | FE 999049 (N=252) | | ゴナールエフ (N=261) | |
| | 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% |
| 軽度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 2 | 2 | 0.8% | 1 | 0.4% |
| 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］から引用

**表 2.7.6.9-91　早期発症型卵巣過剰刺激症候群：COS 周期 3（安全性解析対象集団）**

| | COS 周期 3 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | FE 999049 (N=95) | | ゴナールエフ (N=93) | |
| | n | % | n | % |
| 早期発症型卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| 全グレード | 1 | 1.1% | 0 | |
| 軽度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 2 | 1 | 1.1% | 0 | |
| 中等度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 3 | 0 | | 0 | |
| 重度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 4 | 0 | | 0 | |
| グレード 5 | 0 | | 0 | |

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 11-26］から引用

- **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**

COS 周期 2 及び COS 周期 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 2.7.6.9-92 及び表 2.7.6.9-93 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を行った被験者の割合は、本剤群 1.6%（4/252 例）、ゴナールエフ群 1.9%（5/261 例）であった。COS 周期 3 では、それぞれ 0.0%（0/95 例）及び 1.1%（1/93 例）であった。

COS 周期 2 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入を行った被験者の割合は、本剤群 2.0%（5/252 例）、ゴナールエフ群 3.8%（10/261 例）であった。COS 周期 3 ではそれぞれ 1.1%（1/95 例）及び 1.1%（1/93 例）であった。

COS 周期 2 の中等度／重度の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は、本剤群 1.6%（4/252 例）、ゴナールエフ群 3.8%（10/261 例）であった。COS 周期 3 では、それぞれ 0.0%（0/95 例）及び 1.1%（1/93 例）であった。

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 2.7.6.9-92　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：COS 周期 2（安全性解析対象集団）**

| | COS 周期 2 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | FE 999049 | | ゴナールエフ | |
| | n | % | n | % |
| 予防的介入 | 4 | 1.6% | 5 | 1.9% |
| 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% |
| 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% |

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］から引用

**表 2.7.6.9-93　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：COS 周期 3（安全性解析対象集団）**

| | COS 周期 3 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | FE 999049 | | ゴナールエフ | |
| | n | % | n | % |
| 予防的介入 | 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 | 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 | 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 11-24］から引用

- **晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現**

COS 周期 2 及び COS 周期 3 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合を表 2.7.6.9-94 及び表 2.7.6.9-95 に示す。

COS 周期 2 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合は本剤群 0.4%（1/252 例）、ゴナールエフ群 0.8%（2/261 例）、COS 周期 3 ではそれぞれ 1.1%（1/95 例）及び 1.1%（1/93 例）であった。

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の発現割合は、本剤群では認められず、ゴナールエフ群 0.8%（2/261 例）であった。COS 周期 3 でも本剤群では認められず、ゴナールエフ群 1.1%（1/261 例）であった。

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 では、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 2.7.6.9-94　晩期発症型卵巣過剰刺激症候群：COS 周期 2（安全性解析対象集団）**

| | COS 周期 2 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | FE 999049 (N=252) | | ゴナールエフ (N=261) | |
| | 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% |
| 軽度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 1 | 1 | 0.4% | 0 | |
| 中等度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 3 | 0 | | 2 | 0.8% |
| 重度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 4 | 0 | | 0 | |
| グレード 5 | 0 | | 0 | |

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］から引用

**表 2.7.6.9-95　晩期発症型卵巣過剰刺激症候群：COS 周期 3（安全性解析対象集団）**

| | COS 周期 3 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | FE 999049 (N=95) | | ゴナールエフ (N=93) | |
| | n | % | n | % |
| 晩期発症型卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| 全グレード | 1 | 1.1% | 1 | 1.1% |
| 軽度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 1 | 1 | 1.1% | 0 | |
| 中等度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 3 | 0 | | 0 | |
| 重度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 4 | 0 | | 0 | |
| グレード 5 | 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 11-35］から引用

- **全卵巣過剰刺激症候群**

全卵巣過剰刺激症候群の発現割合を表 2.7.6.9-96 及び表 2.7.6.9-97 に示す。

COS 周期 2 の全卵巣過剰刺激症候群の発現割合は本剤群 1.2%（3/252 例）、ゴナールエフ群 1.2%（3/261 例）であった。COS 周期 3 ではそれぞれ 2.1%（2/95 例）及び 1.1%（1/93 例）であった。

COS 周期 2 及び 3 で、中等度／重度の卵巣過剰刺激症候群の発現割合は、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 2.7%（7/261 例）、COS 周期 3 に 1.1%（1/93 例）であった。重度の卵巣過剰刺激症候群を発現し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 2.7.6.9-96　全卵巣過剰刺激症候群：COS 周期 2（安全性解析対象集団）**

| | COS 周期 2 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | FE 999049 (N=252) | | ゴナールエフ (N=261) | |
| | n | % | n | % |
| 卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| 全グレード | 3 | 1.2% | 8 | 3.1% |
| 軽度卵巣過剰刺激症候群 | 1 | 0.4% | 0 | |
| グレード 2 | 2 | 0.8% | 1 | 0.4% |
| 中等度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 3 | 0 | | 3 | 1.1% |
| 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 11-42］から引用

**表 2.7.6.9-97　全卵巣過剰刺激症候群：COS 周期 3（安全性解析対象集団）**

| | COS 周期 3 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | FE 999049 (N=95) | | ゴナールエフ (N=93) | |
| | n | % | n | % |
| 卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| 全グレード | 2 | 2.1% | 1 | 1.1% |
| 軽度卵巣過剰刺激症候群 | 1 | 1.1% | 0 | |
| グレード 2 | 1 | 1.1% | 0 | |
| 中等度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 3 | 0 | | 0 | |
| 重度卵巣過剰刺激症候群 | | | | |
| グレード 4 | 0 | | 0 | |
| グレード 5 | 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 11-43］から引用

- **全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**

COS 周期 2 及び COS 周期 3 の全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 2.7.6.9-98 及び表 2.7.6.9-99 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を行った被験者の割合は、本剤群 1.6%（4/252 例）、ゴナールエフ群 1.9%（5/261 例）、COS 周期 3 では、それぞれ 0.0%（0/95 例）及び 1.1%（1/93 例）であった。

全卵巣過剰刺激症候群及び／又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を行った被験者の割合は、COS 周期 2 では本剤群 2.4%（6/252 例）、ゴナールエフ群 4.2%（11/261 例）、COS 周期 3 ではそれぞれ 2.1%（2/95 例）及び 2.2%（2/93 例）であった。中等度／重度の全卵巣過剰刺激症候群及び／又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を行った被験者の割合は、COS 周期 2

では本剤群 1.6%（4/252 例）、ゴナールエフ群 4.2%（11/261 例）、COS 周期 3 ではそれぞれ 0.0%（0/95 例）及び 2.2%（2/93 例）であった。

**表 2.7.6.9-98　全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：COS 周期 2（安全性解析対象集団）**

| | COS 周期 2 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | FE 999049 (N=252) | | ゴナールエフ (N=261) | |
| | n | % | n | % |
| 卵巣過剰刺激症候群 (全 グレード) | 3 | 1.2% | 8 | 3.1% |
| 卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度) | 0 | 0.0% | 7 | 2.7% |
| 予防的介入 | 4 | 1.6% | 5 | 1.9% |
| 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% |
| 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% |

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］から引用

**表 2.7.6.9-99　全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：COS 周期 3（安全性解析対象集団）**

| | COS 周期 3 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | FE 999049 (N=95) | | ゴナールエフ (N=93) | |
| | n | % | n | % |
| 卵巣過剰刺激症候群 (全 グレード) | 2 | 2.1% | 1 | 1.1% |
| 卵巣過剰刺激症候群 (中等度/重度) | 0 | 0.0% | 1 | 1.1% |
| 予防的介入 | 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 | 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 | 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 11-41］から引用

**妊娠損失**

- **早期妊娠損失**

COS 周期 2 及び COS 周期 3 の早期妊娠損失率及び早期妊娠損失の種類を表 2.7.6.9-100 及び表 2.7.6.9-101 に示す。

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）、COS 周期 3 ではそれぞれ 35.0%（14/40 例）、ゴナールエフ群 23.5%（8/34 例）であった。

COS 周期 2 では、生化学的妊娠が本剤群 13 例、ゴナールエフ群 8 例、自然流産がそれぞれ 11 例及び 9 例、異所性妊娠がそれぞれ 1 例及び 3 例であった。

COS 周期 3 では、生化学的妊娠が本剤群 9 例、ゴナールエフ群 4 例、自然流産がそれぞれ 5 例及び 4 例であった。

**表 2.7.6.9-100 早期妊娠損失率及び種類：COS 周期 2（安全性解析対象集団）**

| | COS 周期 2 | |
|---|---|---|
| | FE 999049 (N=95) | ゴナールエフ (N=87) |
| βhCG 陽性から継続妊娠まで, n (%) | | |
| 妊娠損失 | 25 (26.3%) | 20 (23.0%) |
| 生化学的妊娠, n (%) | 13 (13.7%) | 8 (9.2%) |
| 自然流産, n (%) | 11 (11.6%) | 9 (10.3%) |
| 人工流産, n (%) | 0 | 0 |
| 異所性妊娠, n (%) | 1 (1.1%) | 3 (3.4%) |

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合
MedDRA/J Ver 22.1
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-44、Table 11-45］から引用

**表 2.7.6.9-101 早期妊娠損失率：COS 周期 3（安全性解析対象集団）**

| | COS 周期 3 | |
|---|---|---|
| | FE 999049 (N=40) | ゴナールエフ (N=34) |
| βhCG 陽性から継続妊娠まで, n (%) | | |
| 妊娠損失 | 14 (35.0%) | 8 (23.5%) |
| 生化学的妊娠, n (%) | 9 (22.5%) | 4 (11.8%) |
| 自然流産, n (%) | 5 (12.5%) | 4 (11.8%) |
| 人工流産, n (%) | 0 | 0 |
| 異所性妊娠, n (%) | 0 | 0 |

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合
MedDRA/J Ver 22.1
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-46、Table 11-47］から引用

**多胎妊娠**

COS 周期 2 では、継続妊娠に至った被験者のうち、多胎妊娠は、本剤群 5 例、ゴナールエフ群 2 例に認められ、全て双胎妊娠であった。そのうち、本剤群 2 例は単一胚盤胞移植後の多胎妊娠、本剤群 3 例及びゴナールエフ群 2 例の計 5 例は 2 個の胚盤胞移植後の多胎妊娠であった。

COS 周期 3 では、継続妊娠に至った被験者のうち、多胎妊娠は、本剤群 8 例、ゴナールエフ群 10 例に認められ、全て双胎妊娠であった。そのうち、本剤群 1 例及びゴナールエフ群 1 例の計 2 例は単一胚盤胞移植後の多胎妊娠であり、本剤群 7 例及びゴナールエフ群 9 例の計 16 例は 2 個の胚盤胞移植後の多胎妊娠であった。

### 9.2.6.8　後期妊娠損失（妊娠追跡調査）

COS 周期 2 及び COS 周期 3 の後期妊娠損失率及び種類を表 2.7.6.9-102～表 2.7.6.9-105 に示す。

COS 周期 2 の後期妊娠損失率は本剤群 1.4%（1/70 例）、ゴナールエフ群 1.5%（1/67 例）であった。本剤群の 1 例は、妊娠第 2 期における単胎妊娠の流産であり、ゴナールエフ群の 1 例は単胎妊娠であり胎児奇形により選択的妊娠中絶に至った。

COS 周期 3 の後期妊娠損失率は本剤群 3.8%（1/26 例）、ゴナールエフ群 3.8%（1/26 例）であった。本剤群の 1 例は、妊娠第 2 期の単胎妊娠の自然流産であり、ゴナールエフ群の 1 例（胎児 2 例）は妊娠第 2 期の双胎妊娠の自然流産であった。

**表 2.7.6.9-102 後期妊娠損失率（被験者数に基づく）：COS 周期 2（安全性解析対象集団）**

| | COS 周期 2 | |
|---|---|---|
| | FE 999049 | ゴナールエフ |
| 妊娠転帰のある被験者 | (N=70) | (N=67) |
| 後期妊娠損失 n (%) | 1(1.4%) | 1(1.5%) |

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 Addendum Table 7-1］から引用

**表 2.7.6.9-103 後期妊娠損失の種類（胎児／新生児数に基づく）：COS 周期 2（安全性解析対象集団）**

| | COS 周期 2 | |
|---|---|---|
| | FE 999049 | ゴナールエフ |
| | (N=1) | (N=1) |
| 死産 n (%) | 0 | 0 |
| 自然流産 n (%) | 1 (100.0%) | 0 |
| 選択的妊娠中絶 n (%) | 0 | 1 (100.0%) |

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 Addendum Table 7-2］から引用

**表 2.7.6.9-104 後期妊娠損失率（被験者数に基づく）：COS 周期 3（安全性解析対象集団）**

| | COS 周期 3 | |
|---|---|---|
| | FE 999049 | ゴナールエフ |
| 妊娠転帰のある被験者 | (N=26) | (N=26) |
| 後期妊娠損失 n (%) | 1(3.8%) | 1(3.8%) |

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 Addendum Table 7-3］から引用

**表 2.7.6.9-105 後期妊娠損失の種類（胎児／新生児数に基づく）：COS 周期 3（安全性解析対象集団）**

| | COS 周期 3 | |
|---|---|---|
| | FE 999049 | ゴナールエフ |
| | (N=1) | (N=2) |
| 死産 n (%) | 0 | 0 |
| 自然流産 n (%) | 1 (100.0%) | 2 (100.0%) |
| 選択的妊娠中絶 n (%) | 0 | 0 |

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 Addendum Table 7-4］から引用

### 9.2.6.9　臨床検査

COS 周期 2 及び COS 周期 3 において、本剤群及びゴナールエフ群ともに、刺激終了時又は試験終了時の血液生化学検査項目及び血液学的検査項目のベースラインからの平均変化量に臨床的に問題となる変化はなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象として報告された異常変動は COS 周期 2 及び COS 周期 3 とも認められなかった。

### 9.2.6.10　注射部位反応

COS 周期 2 及び COS 周期 3 の注射部位反応の発現状況（被験者数及び件数）を表 2.7.6.9-106～表 2.7.6.9-109 に示した。

COS 周期 2 の治験薬投与後（全評価時期）では、本剤群 42.1%（106/252 例）、ゴナールエフ群 41.4%（108/261 例）の被験者で注射部位反応は認められなかった。重度の注射部位反応が認められた被験者の割合は、それぞれ 1.2%（3/252 例）及び 0.8%（2/261 例）であった。

COS 周期 3 の治験薬投与後（全評価時期）では、本剤群 46.3%（44/95 例）、ゴナールエフ群 48.4%（45/93 例）の被験者で注射部位反応は認められなかった。重度の注射部位反応が認められた被験者の割合は、それぞれ 2.1%（2/95 例）及び 1.1%（1/93 例）であった。

**表 2.7.6.9-106 注射部位反応：COS 周期 2（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 | | ゴナールエフ | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| 全事象 | | | | |
| なし | 106 | 42.1% | 108 | 41.4% |
| 軽度 | 120 | 47.6% | 131 | 50.2% |
| 中等度 | 22 | 8.7% | 20 | 7.7% |
| 重度 | 3 | 1.2% | 2 | 0.8% |
| 発赤 | | | | |
| なし | 165 | 65.5% | 173 | 66.3% |
| 軽度 | 80 | 31.7% | 84 | 32.2% |
| 中等度 | 6 | 2.4% | 4 | 1.5% |
| 重度 | 0 | | 0 | |
| そう痒 | | | | |
| なし | 214 | 84.9% | 217 | 83.1% |
| 軽度 | 36 | 14.3% | 40 | 15.3% |
| 中等度 | 1 | 0.4% | 4 | 1.5% |
| 重度 | 0 | | 0 | |
| 疼痛 | | | | |
| なし | 202 | 80.2% | 198 | 75.9% |
| 軽度 | 42 | 16.7% | 54 | 20.7% |
| 中等度 | 6 | 2.4% | 9 | 3.4% |
| 重度 | 1 | 0.4% | 0 | |
| 腫脹 | | | | |
| なし | 228 | 90.5% | 248 | 95.0% |
| 軽度 | 18 | 7.1% | 13 | 5.0% |
| 中等度 | 5 | 2.0% | 0 | |
| 重度 | 0 | | 0 | |
| 内出血 | | | | |
| なし | 158 | 62.7% | 181 | 69.3% |
| 軽度 | 78 | 31.0% | 69 | 26.4% |
| 中等度 | 13 | 5.2% | 9 | 3.4% |
| 重度 | 2 | 0.8% | 2 | 0.8% |

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 11-49］から引用

**表 2.7.6.9-107注射部位反応の発現件数：COS 周期 2（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 | | ゴナールエフ | |
|---|---|---|---|---|
| | E | % | E | % |
| 全事象 | | | | |
| なし | 32892 | 97.0% | 34247 | 97.6% |
| 軽度 | 935 | 2.8% | 800 | 2.3% |
| 中等度 | 76 | 0.2% | 41 | 0.1% |
| 重度 | 7 | <0.1% | 2 | <0.1% |
| 発赤 | | | | |
| なし | 6418 | 94.6% | 6681 | 95.2% |
| 軽度 | 357 | 5.3% | 332 | 4.7% |
| 中等度 | 7 | 0.1% | 5 | <0.1% |
| 重度 | 0 | | 0 | |
| そう痒 | | | | |
| なし | 6691 | 98.7% | 6912 | 98.5% |
| 軽度 | 90 | 1.3% | 101 | 1.4% |
| 中等度 | 1 | <0.1% | 5 | <0.1% |
| 重度 | 0 | | 0 | |
| 疼痛 | | | | |
| なし | 6639 | 97.9% | 6830 | 97.3% |
| 軽度 | 131 | 1.9% | 176 | 2.5% |
| 中等度 | 11 | 0.2% | 12 | 0.2% |
| 重度 | 1 | <0.1% | 0 | |
| 腫脹 | | | | |
| なし | 6675 | 98.4% | 6985 | 99.5% |
| 軽度 | 95 | 1.4% | 33 | 0.5% |
| 中等度 | 12 | 0.2% | 0 | |
| 重度 | 0 | | 0 | |
| 内出血 | | | | |
| なし | 6469 | 95.4% | 6839 | 97.4% |
| 軽度 | 262 | 3.9% | 158 | 2.3% |
| 中等度 | 45 | 0.7% | 19 | 0.3% |
| 重度 | 6 | <0.1% | 2 | <0.1% |

N：被験者数、E：発現した件数、%：件数の割合
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-48］から引用

**表 2.7.6.9-108注射部位反応：COS 周期 3（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 | | ゴナールエフ | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| 全事象 | | | | |
| なし | 44 | 46.3% | 45 | 48.4% |
| 軽度 | 41 | 43.2% | 34 | 36.6% |
| 中等度 | 8 | 8.4% | 13 | 14.0% |
| 重度 | 2 | 2.1% | 1 | 1.1% |
| 発赤 | | | | |
| なし | 62 | 65.3% | 65 | 69.9% |
| 軽度 | 32 | 33.7% | 27 | 29.0% |
| 中等度 | 0 | | 1 | 1.1% |
| 重度 | 1 | 1.1% | 0 | |
| そう痒 | | | | |
| なし | 84 | 88.4% | 80 | 86.0% |
| 軽度 | 9 | 9.5% | 13 | 14.0% |
| 中等度 | 1 | 1.1% | 0 | |
| 重度 | 1 | 1.1% | 0 | |
| 疼痛 | | | | |
| なし | 77 | 81.1% | 79 | 84.9% |
| 軽度 | 17 | 17.9% | 9 | 9.7% |
| 中等度 | 0 | | 5 | 5.4% |
| 重度 | 1 | 1.1% | 0 | |
| 腫脹 | | | | |
| なし | 85 | 89.5% | 91 | 97.8% |
| 軽度 | 9 | 9.5% | 2 | 2.2% |
| 中等度 | 0 | | 0 | |
| 重度 | 1 | 1.1% | 0 | |
| 内出血 | | | | |
| なし | 57 | 60.0% | 65 | 69.9% |
| 軽度 | 29 | 30.5% | 19 | 20.4% |
| 中等度 | 8 | 8.4% | 8 | 8.6% |
| 重度 | 1 | 1.1% | 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 11-51］から引用

**表 2.7.6.9-109注射部位反応の発現件数：COS 周期 3（安全性解析対象集団）**

| | FE 999049 | | ゴナールエフ | |
|---|---|---|---|---|
| | E | % | E | % |
| 全事象 | | | | |
| なし | 12336 | 97.2% | 11984 | 97.7% |
| 軽度 | 286 | 2.3% | 256 | 2.1% |
| 中等度 | 65 | 0.5% | 24 | 0.2% |
| 重度 | 8 | <0.1% | 1 | <0.1% |
| 発赤 | | | | |
| なし | 2418 | 95.2% | 2332 | 95.1% |
| 軽度 | 116 | 4.6% | 118 | 4.8% |
| 中等度 | 4 | 0.2% | 3 | 0.1% |
| 重度 | 1 | <0.1% | 0 | |
| そう痒 | | | | |
| なし | 2507 | 98.7% | 2432 | 99.1% |
| 軽度 | 23 | 0.9% | 21 | 0.9% |
| 中等度 | 7 | 0.3% | 0 | |
| 重度 | 2 | <0.1% | 0 | |
| 疼痛 | | | | |
| なし | 2490 | 98.1% | 2392 | 97.5% |
| 軽度 | 36 | 1.4% | 51 | 2.1% |
| 中等度 | 11 | 0.4% | 10 | 0.4% |
| 重度 | 2 | <0.1% | 0 | |
| 腫脹 | | | | |
| なし | 2500 | 98.5% | 2444 | 99.6% |
| 軽度 | 32 | 1.3% | 9 | 0.4% |
| 中等度 | 5 | 0.2% | 0 | |
| 重度 | 2 | <0.1% | 0 | |
| 内出血 | | | | |
| なし | 2421 | 95.4% | 2384 | 97.2% |
| 軽度 | 79 | 3.1% | 57 | 2.3% |
| 中等度 | 38 | 1.5% | 11 | 0.4% |
| 重度 | 1 | <0.1% | 1 | <0.1% |

N：被験者数、n：発現した件数、%：件数の割合
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-50］から引用

### 9.2.6.11　新生児の健康状態（妊娠追跡調査）

**新生児の健康状態**

新生児の健康状態を表 2.7.6.9-110 に示す。

本試験の新生児は、COS 周期 2 で 142 例（本剤群 74 例、ゴナールエフ群 68 例）、COS 周期 3 で 67 例（本剤群 33 例、ゴナールエフ群 34 例）の計 209 例が出生した。

平均妊娠期間（平均値±SD）は本剤群 268.6±17.61 日、ゴナールエフ群 270.0±14.42 日、新生児の平均体重はそれぞれ 3034±717.2 g 及び 3045±572.8g であり、両群で同様であった。

妊娠 36 週超で出生した児は、本剤群 79.4%（85/107 例）、ゴナールエフ群 81.4%（83/102 例）、妊娠 32～36 週で出生した児はそれぞれ 15.9%（17/107 例）及び 16.7%（17/102 例）、妊娠 32 週未満の早期産児はそれぞれ 4.7%（5/107 例）及び 2.0%（2/102 例）であった。

COS 周期 2 では単胎妊娠から出生した新生児が本剤群 92.8%（64/69 例）、ゴナールエフ群 97.0%（64/66 例）であった。COS 周期 3 ではそれぞれ 68.0%（17/25 例）及び 64.0%（16/25 例）であった。

**表 2.7.6.9-110新生児の健康状態：COS 周期 2 及び COS 周期 3**

| | FE 999049 (N=107) | ゴナールエフ (N=102) |
|---|---|---|
| 在胎期間 | | |
| Mean (SD) | 268.6 (17.61) | 270.0 (14.42) |
| 在胎期間区分, n (%) | | |
| <32 週 (<224 日) | 5 (4.7%) | 2 (2.0%) |
| 32-36 週 | 17 (15.9%) | 17 (16.7%) |
| >36 週(≥259 days) | 85 (79.4%) | 83 (81.4%) |
| 性別, n (%) | | |
| 男 | 57 (53.3%) | 54 (52.9%) |
| 女 | 50 (46.7%) | 48 (47.1%) |
| 体重 (g) | | |
| Mean (SD) | 3034 (717.2) | 3045 (572.8) |
| 体重区分 (g), n (%) | | |
| <1500 g | 5 (4.7%) | 0 |
| 1500-2499 g | 20 (18.7%) | 16 (15.7%) |
| ≥2500 g | 82 (76.6%) | 86 (84.3%) |
| 身長 (cm) | | |
| Mean (SD) | 48.9 (4.00) | 49.5 (3.15) |

N：新生児数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Addendum Table 7-5］から引用

## 新生児の重篤な有害事象

出生時及び出生後 4 週の重篤な有害事象を表 2.7.6.9-111 に示す。

**表 2.7.6.9-111新生児の重篤な有害事象：COS 周期 2 及び COS 周期 3**

| | FE 999049 | ゴナールエフ |
|---|---|---|
| 選択的妊娠中絶に至った先天異常 | 0 | 1 |
| 新生児 | | |
| 死産 | 0 | 0 |
| 新生児死亡 | 0 | 0 |
| NICU 又は NCU への入院 | 17 | 11 |
| 先天異常 | 10 | 5 |
| 計 | 27 | 16 |
| 出生後 4 週の新生児 | | |
| 新生児死亡 | 0 | 0 |
| 入院 | 3 | 6 |
| 先天異常 | 1 | 2 |
| 計 | 4 | 8 |

NICU：新生児集中治療室、NCU：新生児治療室
胎児の先天異常が認められても娩出まで妊娠を継続した場合、当該先天異常は新生児の事象として報告されている。
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Addendum Table 7-7］から引用

**死産**

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

**新生児死亡**

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

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

出生後 24 時間以内に NICU/NCU への入院に至った新生児は、本剤群 17 例、ゴナールエフ群 11 例であり、最も多い入院理由は、早産児であった。出生後 4 週以内に入院に至った新生児は、本剤群 3 例、ゴナールエフ群 6 例であった。

**先天異常**

重大な先天異常及び軽微な先天異常を表 2.7.6.9-112 及び表 2.7.6.9-113 に示す。

先天異常は 16 例の被験者の胎児／新生児 18 例に 27 件認められ、そのうち 7 例 11 件が重大な先天異常であった。

重大な先天異常は、本剤群では新生児 2 例に 3 件（口蓋裂、大血管転位、心室中隔欠損症）認められ、重大な先天異常の発現割合は 1.9%（2/107 例）であった。ゴナールエフ群では胎児／新生児 5 例に 8 件（単心室、口蓋裂、大動脈縮窄、大動脈二尖弁、心室中隔欠損症、骨盤腎、心室中隔欠損症、心房中隔欠損症）認められ、そのうち、単心室が認められた 1 例は選択的妊娠中絶に至ったため、新生児における重大な先天異常の発現割合は 3.9%（4/102 例）であった。

**表 2.7.6.9-112 重大な先天異常（胎児／新生児）**

| 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 |
|---|---|---|---|---|---|
| FE 999049 | 口蓋裂 | Q35.9 詳細不明の口蓋裂 | 新生児 | 未回復 | [redacted] |
| 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] |
| 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] |
| 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] |
| 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] |
| 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] |
| 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] |
| 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] |
| ゴナールエフ | 骨盤腎 | Q63.2 変位腎＜異所性腎＞ | 新生児 | 回復 | [redacted] |
| 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] |
| 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] |

MedDRA/J Ver.22.1, ICD Ver. 2015
［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 2.7.6.9-113軽微な先天異常（胎児／新生児）**

| 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 |
|---|---|---|---|---|---|
| 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] |
| 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] |
| FE 999049 | 停留精巣 | Q53.2 停留精巣＜睾丸＞， 両側性 | 新生児 2 | 回復 | [redacted] |
| FE 999049 | 心房中隔欠損症 | Q21.1 心房中隔欠損症 | 新生児 | 軽快 | [redacted] |
| 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] |
| 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] |
| FE 999049 | 先天性斜頚 | Q68.0 胸鎖乳突筋の先天（性）変形 | 新生児 | 回復 | [redacted] |
| 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] |
| 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] |
| FE 999049 | 停留精巣 | Q53.9 停留精巣＜睾丸＞， 患側不明 | 新生児 2 | 回復 | [redacted] |
| 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] |
| 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] |
| 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] |
| 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] |
| 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] |
| 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] |

MedDRA/J Ver.22.1, ICD Ver. 2015
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Addendum Table 7-11、Table 7-12］から引用

### 9.2.6.12　ペン型注入器の不具合

本試験では、FE 99904 再利用可能ペン型注入器の不具合が 3 例（COS 周期 2 で 2 例、COS 周期 3 で 1 例）で確認された。ペン型注入器の不具合は、不十分な指示又は指示内容の誤解に伴う人的エラーであった。

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

### 9.2.6.13　凍結胚移植周期の安全性

**妊娠損失**

早期妊娠損失率は、本剤群 23.1%、ゴナールエフ群 26.3%であった［添付資料 5.3.5.3-1 Table 7-1］。

後期妊娠損失率は、本剤群 0.9%、ゴナールエフ群 1.8%であった［添付資料 5.3.5.3-1 Table 7-3］。

**新生児の健康状態**

凍結胚移植周期で出生した本剤群の新生児 125 例及びゴナールエフの新生児 130 例における平均在胎期間（平均値±SD）は、本剤群 271±15 日、ゴナールエフ群 269±15 日、32 週未満であった被験者は、いずれの投与群も 0.8%であった。平均体重はそれぞれ 3160±607 及び 3034±654 g であった［添付資料 5.3.5.3-1 Table 7-5］。

**新生児の重篤な有害事象**

**死産**

凍結胚移植周期に死産は認められなかった［添付資料 5.3.5.3-1 Table 7-7］。

**新生児死亡**

凍結胚移植周期において新生児死亡がゴナールエフ群 1 例に認められた［添付資料 5.3.5.3-1 Table 7-7］。

当該児は、先天異常（両大血管右室起始症）を有し、出生後 16 日に心臓手術を受けたが、手術中の凝血異常及びその後の敗血症により術後 16 時間に死亡した。本剤群に新生児死亡は認められなかった。

**出生時及び出生後 4 週以内の NICU/NCU への入院**

出生時に NICU/NCU への入院へ至った新生児は、本剤群 17 例、ゴナールエフ群 22 例であった。生後 4 週以内に入院に至った新生児の割合は、本剤群 3 例（双胎児 1 組、単胎児 1 例）、ゴナールエフ群 3 例（全て単胎児）であった［添付資料 5.3.5.3-1 Table 7-7］。

**先天異常**

凍結胚移植周期において重大な先天異常は、本剤群では 4 例 6 件（胎児 1 例に 13 トリソミー、胎児 1 例にリンパ管腫及び 21 トリソミー、新生児 1 例に多指症、新生児 1 例にベックウィズ・ヴィーデマン症候群及び動脈管開存症）認められた。先天異常が認められた胎児 2 例は選択的妊娠中絶に至った。ゴナールエフ群では 2 例 2 件（胎児 1 例に 21 トリソミー、新生児 1 例に両大血管右室起始症）が認められ、胎児 1 例は選択的妊娠中絶に至り、新生児 1 例は出生後の術後に死亡した［添付資料 5.3.5.3-1 Table 7-7、Table 7-11、Table 7-12］。

### 9.2.7　結論

IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける非日本人女性に対し本剤の個別化用量又はゴナールエフを投与した海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 において調節卵巣刺激（COS 周期 1）を受けた被験者のうち継続妊娠が得られなかった被験者を対象に、最大 2 回までの反復 COS 周期（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、安全性を実薬対照、評価者盲検試験で検討した。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の COS 周期 1 から本試験の COS 周期 2 に移行した被験者は 513 例（本剤群 252 例、ゴナールエフ群 261 例）が 2 回目の COS 周期（COS 周期 2）での治験薬投与を開始し、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。

本試験では、先行 COS 周期の卵巣反応に基づき投与量を設定した。COS 周期 2 の本剤群では、最高 1 日用量の 18 μg/日を投与された被験者は 24 例（9.5%）、12～<18 μg/日を投与された被験者は 134 例（53.2%）、12 μg/日未満を投与された被験者は 94 例（37.3%）であった。COS 周期 3 の本剤群では最高 1 日用量の 24 μg/日を投与された被験者は 5 例（5.3%）、18～<24 μg/日を投与された被験者は 21 例（22.1%）、12～<18 μg/日を投与された被験者は 46 例（48.4%）、12 μg/日未満を投与された被験者は 23 例（24.2%）であった。

最大 2 回の反復 COS 周期終了後の、rFSH 製剤投与により発現した抗 FSH 抗体を有する被験者の割合は、本剤群 0.79%〔95%CI（0.10,2.84）〕、ゴナールエフ群 0.38%〔95%CI（0.01,2.12）〕であった。COS 周期 2 及び COS 周期 3 のいずれの評価時点でも rFSH 製剤投与により発現した抗 FSH 抗体に中和活性が認められた被験者はなかった。本剤又はゴナールエフによる反復 COS 周期を最大 2 回実施後に rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の発現割合の増加は認められなかった。

副次評価として検討した本剤の有効性については、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 の継続妊娠率はそれぞれ 27.4%及び 28.0%であった。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 の移植された全胚盤胞における継続着床率はそれぞれ 25.0%及び 28.9%であった。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、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。

COS 周期 2 において目標とする卵巣反応（採卵数 8～14 個）が得られた被験者の割合は本剤群 45.3%、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卵巣反応（採卵数 8～14 個）が得られた被験者の割合は本剤群 47.9%、ゴナールエフ群 48.9%であった。反復 COS 周期に先行 COS 周期で用いた本剤の個別化用量を継続投与又は卵巣反応に応じて用量調整して投与することによりゴナールエフ群と同様の卵巣反応が得られた。

その他の有効性副次評価項目であるβhCG 陽性率、臨床妊娠率、胎児心拍陽性妊娠率、着床率及び出生率についても、同様に、FE 999049 とゴナールエフの有効性は同程度であった。

COS 周期 2 の有害事象の発現割合は、本剤群 47.2%（119/252 例）、ゴナールエフ群 47.5%（124/261 例）、副作用の発現割合は、それぞれ 10.3%（26/252 例）及び 13.8%（36/261 例）、中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 1.2%（3/252 例）及び 1.5%（4/261 例）であった。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象の発現割合は、それぞれ 1.6%（4/252 例）及び 1.5%（4/261 例）であった。よく見られた重篤な有害事象は、妊娠合併症又は妊娠損失に関連する事象であった。

COS 周期 3 の有害事象の発現割合は、本剤群 48.4%（46/95 例）、ゴナールエフ群 45.2%（42/93 例）、副作用の発現割合は、それぞれ 6.3%（6/95 例）及び 10.8%（10/93 例）、中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 3.2%（3/95 例）及び 0.0%（0/93 例）であった。死亡は認められず重篤な有害事象の発現割合は、それぞれ 0.0%（0/95 例）及び 1.1%（1/93 例）であった。ゴナールエフ群 1 例に発現した重篤な有害事象は卵巣過剰刺激症候群であった。

COS 周期 2 の本剤群の主な有害事象（PT）は、頭痛 7.5%（19/252 例）、妊娠時出血 5.6%（14/252 例）、骨盤痛 5.6%（14/252 例）、生化学的妊娠 5.2%（13/252 例）、処置による疼痛 5.2%（13/252 例）であった。ゴナールエフ群の主な有害事象は、頭痛 10.3%（27/261 例）、処置による疼痛 6.5%（17/261 例）、骨盤不快感 5.0%（13/261 例）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 の本剤群の主な有害事象は、頭痛 11.6%（11/95 例）、生化学的妊娠 9.5%（9/95 例）、処置による疼痛 5.3%（5/95 例）、自然流産 5.3%（5/95 例）であった。ゴナールエフ群の主な有害事象は、頭痛 14.0%（13/93 例）、処置による疼痛 8.6%（8/93 例）、骨盤不快感 6.5%（6/93 例）、骨盤痛 5.4%（5/93 例）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 2 の本剤群の主な副作用は頭痛 3.2%（8/252 例）、骨盤不快感 2.0%（5/252 例）、子宮付属器痛 2.0%（5/252 例）、骨盤痛 1.6%（4/252 例）、悪心 1.2%（3/252 例）、ゴナールエフ群では頭痛 3.8%（10/261 例）、悪心、卵巣過剰刺激症候群、骨盤不快感が各 2.3%（6/261 例）、子宮付属器痛 1.9%（5/261 例）、疲労、骨盤痛が各 1.5%（4/261 例）であった。

COS 周期 3 の本剤群の副作用は、子宮付属器痛 2.1%（2/95 例）、頭痛、卵巣過剰刺激症候群、乳頭痛、子宮ポリープが各 1.1%（1/95 例）であった。ゴナールエフ群の副作用は、疲労、味覚不全、頭痛、骨盤不快感が各 2.2%（2/93 例）、便秘、子宮付属器痛、卵巣嚢胞が各 1.1%（1/93 例）であった。いずれの投与群にも重度の副作用は認められなかった。

本試験で、被験者の死亡は認められなかった。

COS 周期 2 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合は本剤群 0.8%（2/252 例）、ゴナールエフ群 2.3%（6/261 例）、COS 周期 3 ではそれぞれ 1.1%（1/95 例）及び 0.0%（0/93 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の発現割合は、COS 周期 2 では本剤群 0.0%（0/252 例）、ゴナールエフ群 1.9%（5/261 例）であった。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 例が、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。COS 周期 3 では、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 例が、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。

反復 COS 周期において、本剤の用量範囲を拡大して投与した反復 COS 周期においても本剤の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容できるものであった。

本試験の新生児は、COS 周期 2 で 142 例、COS 周期 3 で 67 例の計 209 例が出生した。いずれの COS 周期においても死産、新生児死亡はなかった。出生後 24 時間以内に NICU/NCU への入院に至った新生児は、本剤群 17 例、ゴナールエフ群 11 例であり、最も多い入院理由は、早産児であった。先天異常は 16 例の被験者の胎児／新生児 18 例に 27 件認められ、そのうち 7 例 11 件が重大な先天異常であった。先天異常の発現状況は投与群間で同様であり、妊娠追跡調査により本剤の安全性及び有効性が裏付けられた。

以上より、IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける非日本人女性において、本剤の個別化用量の最大 2 回の反復 COS 周期において rFSH 製剤投与による抗 FSH 抗体の発現割合の増加は認められず、反復 COS 周期の有効性及び安全性も示された。

## 9.3　付録

### 9.3.1　全有害事象

COS 周期 2

| MedDRA SOC<br>PT | FE 999049<br>(N=252)<br>n | (%) | E | ゴナールエフ<br>(N=261)<br>n | (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 119 | 47.2% | 260 | 124 | 47.5% | 348 |
| 心臓障害 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 頻脈 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 耳および迷路障害 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 回転性めまい | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 内分泌障害 | 2 | 0.8% | 2 | 1 | 0.4% | 1 |
| 甲状腺機能低下症 | 1 | 0.4% | 1 | 1 | 0.4% | 1 |
| 甲状腺障害 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 眼障害 | 0 | | | 2 | 0.8% | 3 |
| 視力障害 | 0 | | | 2 | 0.8% | 2 |
| 羞明 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 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 |
| 腹部膨満 | 2 | 0.8% | 2 | 5 | 1.9% | 5 |
| 下痢 | 3 | 1.2% | 3 | 4 | 1.5% | 4 |
| 嘔吐 | 1 | 0.4% | 1 | 2 | 0.8% | 2 |
| 腹部不快感 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 下腹部痛 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 消化不良 | 1 | 0.4% | 1 | 1 | 0.4% | 1 |
| 鼓腸 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 消化器痛 | 1 | 0.4% | 1 | 1 | 0.4% | 1 |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 直腸出血 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 歯痛 | 1 | 0.4% | 1 | 1 | 0.4% | 3 |
| 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 |
| 注射部位紅斑 | 3 | 1.2% | 3 | 1 | 0.4% | 1 |
| 発熱 | 1 | 0.4% | 1 | 3 | 1.1% | 5 |
| 注射部位そう痒感 | 1 | 0.4% | 1 | 2 | 0.8% | 2 |
| 注射部位発疹 | 0 | | | 2 | 0.8% | 2 |
| 胸部不快感 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 注射部位刺激感 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |

| MedDRA SOC | FE 999049 (N=252) | | | ゴナールエフ (N=261) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | E | n | (%) | E |
| 注射部位疼痛 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 免疫系障害 | 2 | 0.8% | 3 | 2 | 0.8% | 2 |
| 薬物過敏症 | 0 | | | 2 | 0.8% | 2 |
| 季節性アレルギー | 2 | 0.8% | 3 | 0 | | |
| 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 |
| インフルエンザ | 2 | 0.8% | 2 | 0 | | |
| 尿路感染 | 2 | 0.8% | 2 | 2 | 0.8% | 2 |
| 外陰部腟カンジダ症 | 2 | 0.8% | 2 | 0 | | |
| 外陰腟真菌感染 | 1 | 0.4% | 1 | 2 | 0.8% | 2 |
| ブラストミセス症 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 気管支炎 | 1 | 0.4% | 1 | 1 | 0.4% | 1 |
| 慢性副鼻腔炎 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 結膜炎 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 胃腸炎 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 口腔ヘルペス | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 咽頭炎 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 卵管炎 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| ウイルス感染 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 外陰部炎 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 外陰腟炎 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 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 |
| 規定量以上の投与 | 0 | | | 3 | 1.1% | 3 |
| 処置による嘔吐 | 3 | 1.2% | 3 | 2 | 0.8% | 2 |
| 製品適用の欠落 [a] | 2 | 0.8% | 2 | 0 | | |
| 処置後出血 | 2 | 0.8% | 2 | 1 | 0.4% | 1 |
| 挫傷 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 仙骨骨折 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 処置によるめまい | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 処置部位反応 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 臨床検査 | 12 | 4.8% | 17 | 10 | 3.8% | 19 |
| 血中ブドウ糖増加 | 2 | 0.8% | 2 | 4 | 1.5% | 4 |
| 好中球数増加 | 3 | 1.2% | 3 | 4 | 1.5% | 4 |
| 赤血球数減少 | 4 | 1.6% | 4 | 1 | 0.4% | 1 |
| 白血球数増加 | 3 | 1.2% | 3 | 2 | 0.8% | 2 |

| MedDRA SOC | FE 999049 (N=252) | | | ゴナールエフ (N=261) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | E | n | (%) | E |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 2 | 0.8% | 2 | 0 | | |
| 好塩基球百分率増加 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 血中カルシウム増加 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 血中コレステロール増加 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 血圧低下 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| ヘマトクリット減少 | 1 | 0.4% | 1 | 1 | 0.4% | 1 |
| ヘモグロビン減少 | 1 | 0.4% | 1 | 1 | 0.4% | 1 |
| リンパ球数減少 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 好中球百分率増加 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| プロゲステロン増加 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 代謝および栄養障害 | 1 | 0.4% | 1 | 1 | 0.4% | 1 |
| 脱水 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| ビタミンD欠乏 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 | 2.0% | 6 | 7 | 2.7% | 7 |
| 背部痛 | 3 | 1.2% | 3 | 5 | 1.9% | 5 |
| 関節痛 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 筋痙縮 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 筋肉痛 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 頚部痛 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 脊椎痛 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 子宮平滑筋腫 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 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 |
| 味覚不全 | 0 | | | 2 | 0.8% | 2 |
| 片頭痛 | 2 | 0.8% | 2 | 2 | 0.8% | 3 |
| 傾眠 | 2 | 0.8% | 2 | 2 | 0.8% | 2 |
| 意識レベルの低下 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 記憶障害 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 失神 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 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 |
| 異所性妊娠 | 1 | 0.4% | 1 | 3 | 1.1% | 3 |
| バニシングツイン症候群 | 2 | 0.8% | 2 | 2 | 0.8% | 2 |

| MedDRA SOC | FE 999049 (N=252) | | | ゴナールエフ (N=261) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | E | n | (%) | E |
| 妊娠期栄養膜剥離 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 胎盤後血腫 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 絨毛膜下血腫 | 1 | 0.4% | 1 | 1 | 0.4% | 1 |
| 精神障害 | 2 | 0.8% | 4 | 3 | 1.1% | 3 |
| 不安 | 1 | 0.4% | 1 | 2 | 0.8% | 2 |
| 激越 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 不眠症 | 1 | 0.4% | 3 | 0 | | |
| 腎および尿路障害 | 1 | 0.4% | 1 | 1 | 0.4% | 1 |
| 排尿困難 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 腎結石症 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 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 |
| 骨盤不快感 | 6 | 2.4% | 6 | 13 | 5.0% | 14 |
| 子宮付属器痛 | 7 | 2.8% | 7 | 12 | 4.6% | 14 |
| 卵巣過剰刺激症候群 | 3 | 1.2% | 3 | 8 | 3.1% | 8 |
| 月経困難症 | 4 | 1.6% | 4 | 4 | 1.5% | 4 |
| 卵巣嚢胞 | 0 | | | 4 | 1.5% | 4 |
| 腟出血 | 4 | 1.6% | 4 | 4 | 1.5% | 4 |
| 乳房痛 | 1 | 0.4% | 1 | 2 | 0.8% | 2 |
| 子宮内膜障害 | 0 | | | 2 | 0.8% | 2 |
| 子宮付属器嚢胞 [a] | 1 | 0.4% | 1 | 2 | 0.8% | 3 |
| 子宮痛 | 2 | 0.8% | 2 | 2 | 0.8% | 3 |
| 子宮痙攣 | 0 | | | 2 | 0.8% | 2 |
| 乳房不快感 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 乳房圧痛 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 月経過多 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 月経不快感 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 卵巣腫大 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 卵巣血腫 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 早期排卵 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 子宮ポリープ | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 腟分泌物 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 外陰腟痛 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 外陰腟そう痒症 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 | 1.2% | 3 | 2 | 0.8% | 2 |
| 咳嗽 | 2 | 0.8% | 2 | 1 | 0.4% | 1 |
| カタル | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 口腔咽頭痛 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |

| MedDRA SOC | FE 999049 (N=252) | | | ゴナールエフ (N=261) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | E | n | (%) | E |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 | 0.8% | 2 | 0 | | |
| 発疹 | 2 | 0.8% | 2 | 0 | | |
| 外科および内科処置 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 抜歯 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 血管障害 | 1 | 0.4% | 3 | 2 | 0.8% | 3 |
| 潮紅 | 0 | | | 1 | 0.4% | 2 |
| ほてり | 1 | 0.4% | 3 | 1 | 0.4% | 1 |

MedDRA/J Ver.22.1
N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
a：製品適用の欠落、つわり、子宮付属器嚢胞は、解析時にはそれぞれ MedDRA Ver 17.1 PT drug dose omission、vomiting in pregnancy、paraovarian cyst で集計され、日本語読み替え時にはそれぞれ MedDRA/J Ver.22.1 PT 製品適用の欠落（product dose omission），つわり（morning sickness）、子宮付属器嚢胞（adnexa uteri cyst）に読み替えた。
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 EOT Table 8.1.2］から引用

COS 3

| | 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 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 | 1.1% | 1 | 0 | | |
| リンパ節症 | 1 | 1.1% | 1 | 0 | | |
| 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 |
| 腹部膨満 | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| 腹痛 | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| 下腹部痛 | 1 | 1.1% | 1 | 0 | | |
| 上腹部痛 | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| 消化不良 | 1 | 1.1% | 1 | 0 | | |
| 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 |
| 注射部位疼痛 | 2 | 2.1% | 2 | 0 | | |
| 注射部位そう痒感 | 2 | 2.1% | 2 | 1 | 1.1% | 1 |
| 倦怠感 | 1 | 1.1% | 1 | 0 | | |
| 免疫系障害 | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| 煙過敏症 | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| 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 |
| 咽頭炎 | 1 | 1.1% | 1 | 0 | | |
| 上気道感染 | 1 | 1.1% | 1 | 0 | | |
| 尿路感染 | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| 腟感染 | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| ウイルス感染 | 1 | 1.1% | 1 | 0 | | |
| 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 |
| 規定量以上の投与 | 1 | 1.1% | 1 | 0 | | |
| 皮膚裂傷 [a] | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| 処置後合併症 | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| 処置後出血 | 1 | 1.1% | 1 | 0 | | |

| | FE 999049 (N=95) | | | ゴナールエフ (N=93) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | E | n | (%) | E |
| 処置によるめまい | 1 | 1.1% | 1 | 0 | | |
| 処置による悪心 | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| 処置による嘔吐 | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| 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 | | |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 | 1.1% | 1 | 1 | 1.1% | 1 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 1 | 1.1% | 1 | 1 | 1.1% | 1 |
| リンパ球百分率減少 | 1 | 1.1% | 1 | 0 | | |
| 好中球数増加 | 1 | 1.1% | 1 | 1 | 1.1% | 1 |
| 好中球百分率増加 | 1 | 1.1% | 1 | 0 | | |
| 白血球数増加 | 1 | 1.1% | 1 | 1 | 1.1% | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | | | 1 | 1.1% | 2 |
| 食欲減退 | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| 脱水 | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | 1.1% | 1 | 3 | 3.2% | 4 |
| 関節痛 | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| 背部痛 | 1 | 1.1% | 1 | 1 | 1.1% | 1 |
| 筋肉痛 | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| 四肢痛 | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 | 1.1% | 1 | 0 | | |
| 子宮平滑筋腫 | 1 | 1.1% | 1 | 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 |
| 妊娠糖尿病 | 1 | 1.1% | 1 | 0 | | |
| 絨毛膜下出血 | 0 | | | 1 | 1.1% | 2 |
| バニシングツイン症候群 | 1 | 1.1% | 1 | 1 | 1.1% | 1 |
| 精神障害 | 1 | 1.1% | 1 | 2 | 2.2% | 3 |
| 不安 | 0 | | | 2 | 2.2% | 3 |
| 不眠症 | 1 | 1.1% | 1 | 0 | | |

| | FE 999049 (N=95) | | | ゴナールエフ (N=93) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | E | n | (%) | E |
| 生殖系および乳房障害 | 12 | 12.6% | 14 | 15 | 16.1% | 22 |
| 骨盤不快感 | 0 | | | 6 | 6.5% | 7 |
| 骨盤痛 | 3 | 3.2% | 3 | 5 | 5.4% | 5 |
| 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 | | |
| 乳頭痛 | 1 | 1.1% | 1 | 0 | | |
| 卵巣嚢胞 | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| 子宮付属器嚢胞 [a] | 1 | 1.1% | 1 | 1 | 1.1% | 1 |
| 子宮ポリープ | 1 | 1.1% | 1 | 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 |
| 気管支反応性亢進 | 1 | 1.1% | 1 | 0 | | |
| 咳嗽 | 1 | 1.1% | 1 | 1 | 1.1% | 1 |
| 呼吸困難 | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| 鼻閉 | 1 | 1.1% | 1 | 0 | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| アトピー性皮膚炎 | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| 血管障害 | 0 | | | 1 | 1.1% | 2 |
| 潮紅 | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |
| ほてり | 0 | | | 1 | 1.1% | 1 |

MedDRA/J Ver.22.1
N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
a：裂傷、つわり、子宮付属器嚢胞は、解析時にはそれぞれ MedDRA Ver 17.1 PT laceration、vomiting in pregnancy、paraovarian cyst で集計され、日本語読み替え時にはそれぞれ MedDRA/J Ver.22.1 PT 皮膚裂傷（skin laceration）,つわり（morning sickness）、子宮付属器嚢胞（adnexa uteri cyst）に読み替えた。
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 EOT Table 8.1.2］から引用

### 9.3.2　全副作用

COS 周期 2

| MedDRA SOC<br>PT | FE 999049<br>(N=252)<br>n | (%) | E | ゴナールエフ<br>(N=261)<br>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 |
| 腹部膨満 | 0 | | | 2 | 0.8% | 2 |
| 下痢 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 鼓腸 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 嘔吐 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 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 |
| 胸部不快感 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 処置後不快感 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 神経系障害 | 9 | 3.6% | 9 | 13 | 5.0% | 14 |
| 頭痛 | 8 | 3.2% | 8 | 10 | 3.8% | 11 |
| 味覚不全 | 0 | | | 2 | 0.8% | 2 |
| 浮動性めまい | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 傾眠 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 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 |
| 乳房痛 | 0 | | | 2 | 0.8% | 2 |
| 乳房不快感 | 1 | 0.4% | 1 | 0 | | |
| 卵巣嚢胞 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 子宮痛 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 腟分泌物 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 腟出血 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 血管障害 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |
| 潮紅 | 0 | | | 1 | 0.4% | 1 |

MedDRA/J Ver.22.1
N：被験者数
n：発現した被験者数
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 EOT Table 8.1.3］から引用

COS 3

| 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 | | |

MedDRA/J Ver.22.1
N：被験者数
n：発現した被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［ESTHER-2 試験：添付資料 5.3.5.1-3 EOT Table 8.1.3］から引用

### 9.3.3　重篤な有害事象の叙述

**COS 周期 2**

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

分類：早期妊娠喪失

基本語：異所性妊娠

試験コード：000071

投与群：FE 999049 10.66 µg/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 2

3[redacted] 歳女性（無作為化時点の体重：5[redacted].6 kg、スクリーニング時点の血清 AMH 値：16 pmol/L）は 000071（ESTHER-2）試験中に異所性妊娠が認められた。生殖補助医療（ART）の適応症は原因不明不妊であった。COS 周期 1（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）での IVF/ICSI 以前に 6 回の不妊治療を受けた

が、妊娠成立には至らなかった。自然妊娠による臨床妊娠もなかった。20[redacted] 年に激しい出血に対する子宮頸管拡張と子宮内掻爬術（既往歴）及び甲状腺機能低下症（継続中）の病歴を有していた。

当該被験者は本剤 10.66 µg/日投与に割り付けられた。初回刺激日は 20[redacted] 年 11 月 5 日、治療期間は 10 日間、最終刺激日は 同* 年 11 月 14 日であった。同* 年 11 月 15 日、最終的な卵胞成熟を誘発するために OVITRELLE が投与され、同* 年 11 月 17 日に 10 個の卵子が採取された。同* 年 11 月 22 日、単一胚盤胞移植を受けた。

同* 年 12 月 6 日の βhCG 検査結果は陽性であった。

同* 年 12 月 19 日、腹痛を訴え、救急救命室を受診した。骨盤超音波検査を行ったところ、子宮内妊娠は認められなかった。代わりに、骨盤の左側の内部に嚢胞構造を有する complex mass が認められた。この嚢腫内に胎児心拍動が認められた。頭殿長は 1 cm 未満であった。開腹術が施行され、左卵管切除及び異所性妊娠除去が行われた。腹部に約 2 L の血液が認められ、入院中に輸血 4 単位を要した。開腹術後のヘモグロビンは 76 g/L であった。同* 年 12 月 20 日から翌* 年 1 月 3 日まで TYLENOL を投与された。回復し、同* 年 12 月 23 日に退院した。退院時のヘモグロビンは 82 g/L であった。当該有害事象の重症度は重度と判定された。

翌* 年 1 月 5 日、試験終了時来院が行われた。

治験薬との因果関係は、治験担当医師及びフェリング社ともに「否定できる」であった。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

分類：早期妊娠喪失

MedDRA PT：異所性妊娠

試験コード：000071

投与群：ゴナールエフ開始用量 112.5 IU/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 2

3[redacted] 歳女性（無作為化時点の体重：5[redacted].1 kg、スクリーニング時点の血清 AMH 値：63 pmol/L）は 000071（ESTHER-2）試験中に異所性妊娠が認められた。ART の適応症は卵管性不妊症であった。COS 周期 1（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）での IVF/ICSI 治療以前には不妊治療を受けていなかった。以前に自然妊娠による臨床的妊娠が成立し、妊娠第 1 期の流産（20[redacted] 年）及び異所性妊娠（20[redacted] 年）に至った。右卵管切除術（既往歴）の病歴を有していた。

当該被験者はゴナールエフ開始用量 112.5 IU/日投与に割付けられ、刺激周期を通して維持された。初回刺激日は 20[redacted] 年 2 月 21 日、治療期間は 10 日間、最終刺激日は 同* 年 3 月 2 日であった。同* 年 3 月 3 日、最終的な卵胞成熟を誘発するために OVITRELLE が投与され、同* 年 3 月 5 日に 12 個の卵子が採取された。同* 年 3 月 10 日、単一胚盤胞移植を受けた。

同* 年 3 月 24 日の βhCG 検査結果は陽性であった。

3 月 31 日、異所性妊娠が認められた。入院し、腹腔鏡下で右卵管子宮角切除が行われた。同* 年 3 月 31 日、腹腔鏡に関連してオメプラゾール、デキサメタゾン、アンピシリン、メトクロプラミド及び suxametonine が投与された。同* 年 4 月 2 日、当該被験者は回復し、退院した。当該有害事象の重症度は中等度と判定された。



*新薬承認情報提供時に置き換え

同* 年 4 月 10 日、試験終了時来院が行われた。

治験薬との因果関係は、治験担当医師及びフェリング社ともに「否定できる」であった。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

分類：中止に至った有害事象

分類：特に注目すべき有害事象

MedDRA PT：卵巣過剰刺激症候群

試験コード：000071

投与群：ゴナールエフ開始用量 150 IU/日

治験薬との因果関係：否定できない

COS 周期 2

2[redacted] 歳女性（無作為化時点の体重：6[redacted].9 kg、刺激 1 日目の血清 AMH 値：31 pmol/L）は 000071（ESTHER-2）試験中にグレード 5 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められ、中止に至った。ART の適応症は原因不明不妊であった。当該被験者は COS 周期 1（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）での IVF/ICSI 治療以前に 5 回の不妊治療を受けたが、臨床妊娠成立には至らず、自然妊娠による臨床妊娠もなかった。胸部奇形の手術（既往歴）及び自己免疫性甲状線炎（継続中）の病歴を有していた。

当該被験者は、ゴナールエフ開始用量 150 IU/日投与に割付けられ、刺激周期を通して維持された。初回刺激日は 20[redacted] 年 1 月 16 日、治療期間は 11 日間、最終刺激日は 同* 年 1 月 26 日であった。同* 年 1 月 27 日、最終的な卵胞成熟を誘発するために OVITRELLE が投与された、同* 年 1 月 29 日に 17 個の卵子が採取された。卵巣過剰刺激症候群のために胚盤胞移植が中止された。

同* 年 2 月 2 日、卵巣過剰刺激症候群の症状が認められた。同* 年 2 月 3 日、以下の徴候・症状が認められた：腹部膨満及び腹部不快感、卵巣肥大（左卵巣：6.60 cm、右卵巣：6.625 cm）、超音波検査により認められた腹水、臨床的に認められた腹水、凝固異常。活性化部分トロンビン時間低値：22.4 秒、白血球数高値：14.12 x $10^9$/L、リンパ球/白血球比低値：13.5%、好中球数高値：11.47 x $10^9$/L、好中球/白血球比高値：81.2%。その他の関連する臨床検査結果は正常範囲内であった：ナトリウム：132 mmol/L、カリウム：4.1 mmol/L、クレアチニン：73 µmol/L。グレード 4 の早期発症型卵巣過剰刺激症候群と診断された。薬剤は投与されなかった。

同*年 2 月 4 日、前日の症状に加え、悪心が認められたため入院した。卵巣過剰刺激症候群はグレード 5 と評価され、同*年 2 月 9 日まで CLEXANE、VOLULYTE、PLASMALYTE、DEGAN 及び ANALGETICUM が投与され、同日退院し、完全に回復した。当該有害事象の重症度は軽度と判定された。

当該有害事象により試験中止に至った。同* 年 2 月 17 日、試験終了時来院が行われた。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

分類：早期妊娠喪失

MedDRA PT：自然流産

試験コード：000071



*新薬承認情報提供時に置き換え

投与群：FE 999049 4.66 µg/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 2

3[redacted] 歳女性（無作為化時点の体重：6[redacted].9 kg、スクリーニング時点の血清 AMH 値：42 pmol/L）は 000004 試験参加中に自然流産が認められた。ART の適応症は原因不明不妊であった。当該被験者は COS 周期 1（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）での IVF/ICSI 治療以前に不妊治療を受けていなかった。自然妊娠による臨床的妊娠もなかった。虫垂切除（既往歴）、事故後の肘の手術（既往歴）及び甲状腺機能低下症（継続中）の病歴を有していた。

当該被験者は FE 999049 4.66 µg/日投与に割り付けられた。初回刺激日は 20[redacted] 年 10 月 8 日、治療期間は 17 日間、最終刺激日は 同* 年 10 月 24 日であった。同* 年 10 月 25 日、最終的な卵胞成熟を誘発するために OVITRELLE が投与され、同* 年 10 月 27 日に 9 個の卵子が採取された。同*年 11 月 1 日、2 個胚盤胞移植を受けた。

同* 年 11 月 14 日の βhCG 検査結果は陽性であった。

同*年 12 月 11 日の経腟超音波検査では胎児心拍のない子宮内胎嚢が 1 つ認められ、胎児心拍陽性妊娠は確認できなかった。自然流産が報告され、同* 年 12 月 12 日、掻把術を受けるために入院した。同*年 12 月 13 日、退院し、完全に回復した。当該有害事象の重症度は軽度と判定された。

翌* 年 1 月 13 日、試験終了時来院が行われた。

治験薬との因果関係は、治験担当医師及びフェリング社ともに「否定できる」であった。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

分類：早期妊娠喪失

MedDRA PT：異所性妊娠

試験コード：000071

投与群：ゴナールエフ開始用量 150 IU/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 2

3[redacted] 歳女性（無作為化時点の体重：5[redacted].2 kg、スクリーニング時点の血清 AMH 値：6 pmol/L）は 000071（ESTHER-2）試験中に異所性妊娠が認められた。ART の適応症は原因不明の不妊であった。当該被験者は COS 周期 1（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）での IVF/ICSI 治療以前に 6 回の不妊治療を受けたが、妊娠成立には至らず、自然妊娠による臨床的妊娠もなかった。病歴の報告はなかった。

当該被験者はゴナールエフ開始用量 150 IU/日投与に割付けられ、刺激周期を通して維持された。初回刺激日は 20[redacted] 年 8 月 13 日、治療期間は 10 日間、最終刺激日は 同* 年 8 月 22 日であった。同* 年 8 月 23 日、最終的な卵胞成熟を誘発するために OVITRELLE が投与され、同* 年 8 月 25 日に 6 個の卵子が採取された。同* 年 8 月 30 日、単一胚盤胞移植を受けた。

同* 年 9 月 12 日の βhCG 検査結果は陽性であった。9 月 18 日、月経過多、消化器痛及び子宮付属器痛を訴えた。同* 年 9 月 22 日、経腟超音波検査を行ったところ、右卵管に異所性妊娠（胎児心拍のない胎嚢 1 つ）が認められた。同日、腹腔鏡下卵管切除術のために入院した。手術の合併症はなく、



*新薬承認情報提供時に置き換え

同* 年 9 月 23 日に退院し、IPREN 及び PINEX を投与された（同*年 9 月 23 日～同* 年 9 月 27 日）。同*年 9 月 30 日、完全に回復した。当該有害事象の重症度は重度と判定された。

同* 年 10 月 9 日、試験終了時来院が行われた。

治験薬との因果関係は、治験担当医師及びフェリング社ともに「否定できる」であった。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：妊娠時出血

試験コード：000071

投与群：ゴナールエフ開始用量 150 IU/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 2

2[redacted] 歳女性（無作為化時点の体重：6[redacted].8 kg、スクリーニング時点の血清 AMH 値：11 pmol/L）は 000071（ESTHER-2）試験中に妊娠時出血が認められた。ART の適応症はパートナーの中等度の男性因子の不妊症であった。当該被験者は COS 周期 1（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）での IVF/ICSI 治療以前に不妊治療を受けていなかった。自然妊娠による臨床妊娠もなかった。関連する病歴はなかった。

当該被験者はゴナールエフ開始用量 150 IU/日投与に割り付けられた。5 日後に 225 IU（3 日間）に増量され、再び 300 IU（2 日間）に増量された。初回刺激日は 20[redacted] 年 10 月 9 日、治療期間は 10 日間、最終刺激日は 同* 年 10 月 18 日であった。同*　年 10 月 18 日、最終的な卵胞成熟を誘発するために OVITRELLE が投与され、同*　年 10 月 20 日に 9 個の卵子が採取された。同* 年 10 月 25 日、単一胚盤胞移植を受けた。

同* 年 11 月 8 日の βhCG 検査結果は陽性であった。同* 年 11 月 29 日の経腟超音波検査により胎児心拍陽性妊娠が確認された。

翌*　年 1 月 4 日、妊娠時出血が認められた。翌* 年 1 月 5 日から 翌* 年 1 月 7 日まで入院した。出血は止まり、生存妊娠が確認された。翌* 年 1 月 5 日、頭痛に対してパラセタモールが投与された。翌* 年 1 月 7 日、完全に回復した。当該有害事象の重症度は軽度と判定された。

翌* 年 1 月 14 日、妊娠継続が確認された。同日、試験終了時来院が行われた。

治験薬との因果関係は、治験担当医師及びフェリング社ともに「否定できる」であった。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：つわり

試験コード：000071

投与群：FE 999049 15 µg/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 2

3[redacted] 歳女性（無作為化時点の体重：8[redacted].4 kg、スクリーニング時点の血清 AMH 値：22 pmol/L）は 000071（ESTHER-2）試験中に妊娠嘔吐が認められた。それ以前に、当該被験者は試験中に妊娠時出血

が認められたため入院し、その後回復した。ART の適応症は卵管性不妊症であった。当該被験者は COS 周期 1（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）での IVF/ICSI 治療以前に 4 回の不妊治療を受けたが、臨床妊娠成立には至らず、自然妊娠による臨床妊娠もなかった。腹腔鏡下での左右卵巣嚢胞、卵管留水による右卵巣及び左卵管摘出、子宮鏡下での子宮内膜ポリープ除去（既往歴）並びに口唇ヘルペス（継続中）の病歴を有していた。

当該被験者は FE 999049 15 µg/日投与に割付けられた。初回刺激日は 20[redacted] 年 1 月 9 日、治療期間は 9 日間、最終刺激日は 同* 年 1 月 17 日であった。同* 年 1 月 17 日、最終的な卵胞成熟を誘発するために OVITRELLE が投与され、同* 年 1 月 19 日に 7 個の卵子が採取された。同* 年 1 月 24 日、単一胚盤胞移植を受けた。

同* 年 2 月 7 日の βhCG 検査結果は陽性であった。同* 年 3 月 2 日の経腟超音波検査により胎児心拍陽性妊娠が確認された。

同* 年 4 月 2 日、つわりが認められた。同* 年 4 月 4 日、入院した。血液学的検査は正常範囲内であり、ナトリウムのわずかな低値（133 mmol/L）が認められた。生理食塩水輸注、ブドウ糖 5%注射及びメトクロプラミド投与が行われた（いずれも同* 年 4 月 4 日～同* 年 4 月 7 日）。同日、超音波検査を行ったところ、異常は認められず、生存双胎妊娠が確認された。同* 年 4 月 7 日、完全に回復し、退院した。当該有害事象の重症度は中等度と判定された。

同* 年 4 月 10 日、妊娠継続が確認された。同日、試験終了時来院が行われた。

治験薬との因果関係は、治験担当医師及びフェリング社ともに「否定できる」であった。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：妊娠時出血

試験コード：000071

投与群：FE 999049 15 µg/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 2

3[redacted] 歳女性（無作為化時点の体重：8[redacted].4 kg、スクリーニング時点の血清 AMH 値：22 pmol/L）は 000071（ESTHER-2）試験中に妊娠時出血が認められた。ART の適応症は卵管性不妊症であった。当該被験者は COS 周期 1（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）での IVF/ICSI 治療以前に 4 回の不妊治療を受けたが、臨床的妊娠成立には至らず、自然妊娠による臨床的妊娠もなかった。腹腔鏡下での左右卵巣嚢胞、右卵管留水による卵巣及び左卵管摘出、子宮鏡下での子宮内膜ポリープ除去（既往歴）並びに口唇ヘルペス（継続中）の病歴を有していた。

当該被験者は FE 999049 15 µg/日投与に割付けられた。初回刺激日は 20[redacted] 年 1 月 9 日、治療期間は 9 日間、最終刺激日は 同 * 年 1 月 17 日であった。同* 年 1 月 17 日、卵胞最終成熟の誘起をするために OVITRELLE が投与され、同* 年 1 月 19 日に 7 個の卵子が採取された。同* 年 1 月 24 日、単一胚盤胞移植を受けた。

同* 年 2 月 7 日の βhCG 検査結果は陽性であった。同* 年 3 月 2 日の経腟超音波検査により胎児心拍陽性妊娠が確認された。

同* 年 3 月 15 日、妊娠時出血が認められ、入院した。同* 年 3 月 15 日、尿検査及び血液学的検査が行われた。結果はすべて正常範囲内であり、C 反応性蛋白高値（14.43 mg/L）が認められた。超音波



*新薬承認情報提供時に置き換え

検査を行ったところ、異常は認められず、生存双胎妊娠が確認された。同* 年 3 月 19 日、完全に回復し、退院した。当該有害事象の重症度は軽度と判定された。

同*年 4 月 10 日、妊娠継続が確認された。同日、試験終了時来院が行われた。

治験薬との因果関係は、治験担当医師及びフェリング社ともに「否定できる」であった。

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象

MedDRA PT：腎結石症

試験コード：000071

投与群：FE 999049 15 µg/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 2

3[redacted] 歳女性（無作為化時点の体重：5[redacted].1 kg、スクリーニング時点の血清 AMH 値：11 pmol/L）は 000071（ESTHER-2）試験中に腎結石症が認められた。ART の適応症はパートナーの中等度の男性因子の不妊症であった。当該被験者は COS 周期 1（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）での IVF/ICSI 治療以前に 1 回の不妊治療を受けたが、臨床妊娠成立には至らなかった。自然妊娠による臨床妊娠が以前に成立したが、妊娠中絶に至った（19[redacted] 年）。関連する病歴はなかった。

当該被験者は FE 999049 15 µg/日投与に割付けられた。初回刺激日は 20[redacted] 年 3 月 4 日、治療期間は 11 日間、最終刺激日は 同* 年 3 月 14 日であった。同* 年 3 月 14 日、卵胞最終成熟の誘起をするために OVITRELLE が投与され、同* 年 3 月 16 日に 5 個の卵子が採取された。同* 年 3 月 21 日、単一胚盤胞移植を受けた。

同* 年 4 月 4 日の βhCG 検査結果は陽性であった。同* 年 4 月 25 日の経腟超音波検査により胎児心拍陽性妊娠が確認された。

同* 年 4 月 27 日、腰部の重度の痛みのために入院した。同日の血液検査（ALT、APTT、AST、総ビリルビン、FT3、FT4、K、NA、TSH、血液学的検査、プロトロンビン時間）の結果は正常範囲内であった。同* 年 4 月 29 日及び 同* 年 5 月 1 日、C 反応性蛋白高値が認められた。同* 年 4 月 27 日、同* 年 4 月 29 日及び 同* 年 5 月 1 日の尿検査により尿路感染が判明した。同* 年 4 月 27 日の妊娠超音波検査では異常は認められず、生存妊娠が確認された。同* 年 4 月 29 日の腹部超音波検査では、右腎盂腎杯拡大、右尿管拡大（最大 4 mm）及び右尿管に 6 mm の結石が認められた。腎結石と診断され、腎結石に対して no-spa（同* 年 4 月 27 日～同* 年 5 月 1 日）、パラセタモール（同* 年 4 月 27 日～同* 年 5 月 3 日）及び塩化ナトリウム（同* 年 4 月 27 日～同* 年 4 月 28 日）が投与された。同* 年 5 月 1 日、腎結石が排出され、痛みは止まった。同* 年 5 月 2 日、完全に回復し、退院した。当該有害事象の重症度は重度と判定された。

同* 年 5 月 5 日、自然流産に至った。同* 年 6 月 16 日、試験終了時来院が行われた。

治験薬との因果関係は、治験担当医師及びフェリング社ともに「否定できる」であった。

**COS 周期 3**

**被験者識別番号：[redacted]**

分類：重篤な有害事象



*新薬承認情報提供時に置き換え

MedDRA PT：卵巣過剰刺激症候群

試験コード：000071

投与群：ゴナールエフ開始用量 187.5 IU/日

治験薬との因果関係：否定できる

COS 周期 3

2[redacted] 歳女性（無作為化時点の体重：6[redacted] kg、刺激 1 日目の血清 AMH 値：30 pmol/L）は 000071（ESTHER-2）試験中にグレード 5 の晩期発症型卵巣過剰刺激症候群が認められた。ART の適応症は卵管性不妊症であった。当該被験者は COS 周期 1（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）及び COS 周期 2 での IVF/ICSI 治療以前に 7 回の不妊治療を受けたが、臨床妊娠成立には至らず、自然妊娠による臨床妊娠もなかった。不妊症に対する診断的子宮鏡検査、大量出血に対する子宮内掻把術及び子宮内膜症（いずれも既往歴）の病歴を有していた。

当該被験者はゴナールエフ開始用量 187.5 IU/日投与に割付けられた。5 日後、262.5 IU（3 日間）に増量された。初回刺激日は 20[redacted] 年 11 月 23 日、治療期間は 8 日間、最終刺激日は 同* 年 11 月 30 日であった。同* 年 12 月 1 日、卵胞最終成熟の誘起をするために OVITRELLE が投与され、同* 年 12 月 3 日に 20 個の卵子が採取された。同* 年 12 月 8 日、2 個胚盤胞移植を受けた。

同* 年 12 月 15 日、卵巣過剰刺激症候群の徴候・症状（腹部膨満及び腹部不快感、悪心、嘔吐、卵巣肥大［左卵巣：6.7 cm、右卵巣：7.5 cm］、超音波検査により認められた腹水［35 cm2］、臨床的に認められた腹水、血液濃縮増加）のために入院した。白血球数高値：15.96 x $10^9$/L、リンパ球/白血球比低値：7.2%、好中球数高値：13.94 x $10^9$/L、好中球/白血球比高値：87.3%。その他の臨床検査値は正常範囲内であった：ナトリウム：133 mmol/L、カリウム：4.0 mmol/L、クレアチニン：63 µmol/L、プロトロンビン時間：10.2 秒。グレード 5（重度）の晩期発症型型卵巣過剰刺激症候群と診断され、LITICAN（同* 年 12 月 16 日まで）、PRIMPERAN（同* 年 12 月 19 日まで）、PERFUSALGAN（同* 年 12 月 22 日まで）、VOLULYTE 及び HARTMANN（いずれも 同* 年 12 月 23 日まで）が投与された。同* 年 12 月 23 日、退院し、軽快したが、一部の症状は残った（ 卵巣肥大、超音波検査で認められた腹水）。翌* 年 2 月 12 日、完全に回復した。当該有害事象の重症度は中等度と判定された。

同* 年 12 月 21 日の βhCG 検査結果は陽性であった。翌* 年 1 月 15 日の経腟超音波検査により生存双胎妊娠が確認された。翌* 年 2 月 12 日、双胎妊娠の継続が確認され、同日、試験終了時来院が行われた。



*新薬承認情報提供時に置き換え

## 参考文献

(1) 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.

(2) Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, van der Poel S on behalf of ICMART and WHO. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. Hum Reprod 2009; 24: 2683-7.

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

(4) European Medicines Agency (EMA). Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data. EMEA/CHMP/313666/2005.

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

(6) The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004; 19: 41-7.