

審議結果報告書

令和 3 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] レコベル皮下注12 μg ペン、同皮下注36 μg ペン、同皮下注72 μg ペン
[一 般 名] ホリトロピン デルタ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 4 月 21 日

[審 議 結 果]

令和 3 年 2 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 3 年 2 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] レコベル皮下注 12 μg ペン、同皮下注 36 μg ペン、同皮下注 72 μg ペン
[一 般 名] ホリトロピン デルタ（遺伝子組換え）
[申 請 者] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 4 月 21 日
[剤形・含量] 1 製剤中にホリトロピン デルタ（遺伝子組換え）12 μg 、36 μg 又は 72 μg を含有する注射剤

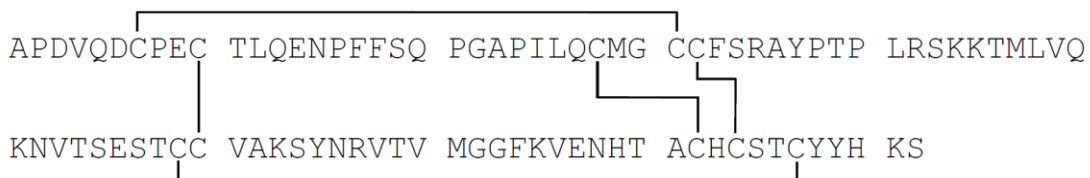
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[本 質] ホリトロピン デルタは、遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモンであり、 β -ガラクトシド α -2,3-シアル酸転移酵素 4 の遺伝子が導入されたヒト胚性網膜芽細胞により産生される。ホリトロピン デルタは、92 個のアミノ酸残基からなる α サブユニット及び 111 個のアミノ酸残基からなる β サブユニットから構成される糖タンパク質（分子量：約 34000）である。

Follitropin Delta is a recombinant human follicle-stimulating hormone, which is produced in human embryonic retinoblast cells transfected with β -galactoside α -2,3-sialyltransferase 4 gene. Follitropin Delta is a glycoprotein (molecular weight: ca. 34000) composed of an α subunit consisting of 92 amino acid residues and a β subunit consisting of 111 amino acid residues.

[構 造]

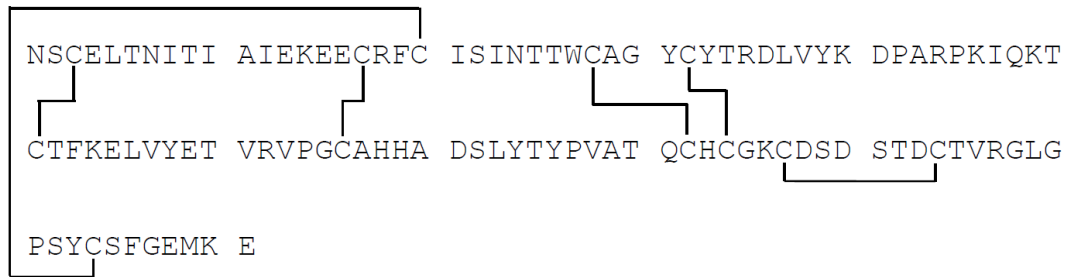
α サブユニット



ジスルフィド結合：実線

糖鎖結合：N52、N78

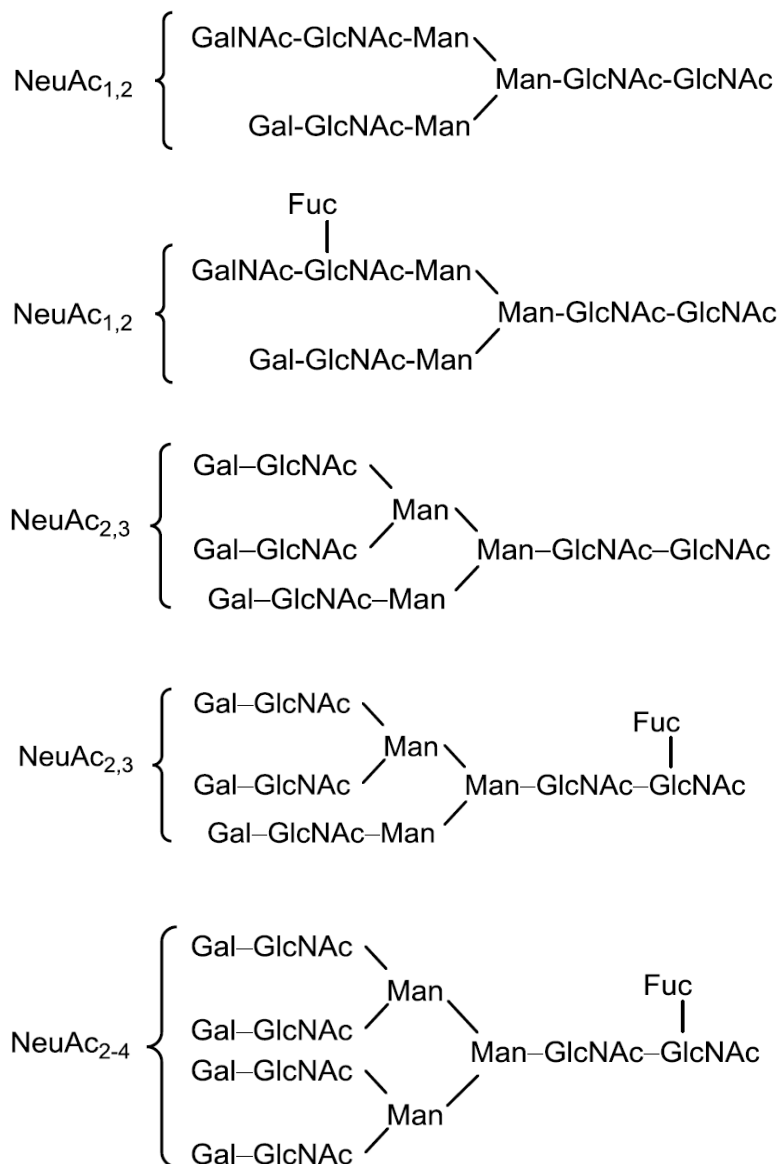
βサブユニット



ジスルフィド結合：実線

糖鎖結合：N7、N24

主な糖鎖の推定構造



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

分子式：C₉₇₅H₁₄₉₃N₂₆₇O₃₀₅S₂₆（タンパク質部分、2 量体）

α サブユニット：C₄₃₇H₆₇₂N₁₂₂O₁₃₄S₁₃、β サブユニット：C₅₃₈H₈₂₁N₁₄₅O₁₇₁S₁₃

分子量：22668.58（タンパク質部分、2 量体）

α サブユニット：10195.59、β サブユニット：12472.99

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の生殖補助医療における調節卵巣刺激に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

生殖補助医療における調節卵巣刺激

[用法及び用量]

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

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 2 年 12 月 22 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] レコベル皮下注 12 μg ペン、同皮下注 36 μg ペン、同皮下注 72 μg ペン
[一 般 名] ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え)
[申 請 者] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 4 月 21 日
[剤形・含量] 1 製剤中にホリトロピン デルタ (遺伝子組換え) 12 μg 、36 μg 又は 72 μg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

生殖補助医療における調節卵巣刺激

[申請時の用法・用量]

通常、ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え) として、患者ごとの血清抗ミューラー管ホルモン (AMH) 値及び体重に基づき、月経周期 2 日目又は 3 日目から 1 日 1 回 6~12 μg の範囲で投与量を調節し、皮下投与する。その用量は刺激期間を通じて固定し、卵胞が十分に発育するまで継続する (5~20 日間、平均 9 日間)。本剤の最終投与後、卵胞最終成熟を誘起するために hCG (ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン) 製剤を投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	15
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	21
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	40
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	40

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、スイス Ferring 社が創製した、ヒト由来宿主細胞株を用いて製造される r-hFSH である。

COS に対する卵巢反応は患者毎に異なることから (Fertil Steril 2013; 99: 963-9、Hum Reprod Update 2014; 20: 124-40 等)、COS における FSH の用量については、年齢、血清 FSH 濃度等の患者背景を考慮した開始用量の選択や、COS 中の卵巢反応に応じた用量調節が医療現場で実施されているが (Fertil Steril 2013; 99: 963-9、Reprod Sci 2013; 20: 51-9 等)、COS における FSH の用量設定のための具体的な指針等はなく、医療現場では主に経験則に基づき COS の用量設定がなされている。以上の状況を踏まえ、卵巢反応の予測因子として知られている血清 AMH 値 (Fertil Steril 2013; 99: 963-9、Hum Reprod Update 2010; 16: 113-30 等) 及び本薬の曝露量に影響を及ぼす体重に基づき用量設定を行い、COS の期間を通じて固定用量を投与する製剤として、申請者は本剤を開発した。

海外では、本剤は、ART における COS の効能・効果で 2016 年 12 月に欧州で承認されて以降、2020 年 11 月現在、60 以上の国又は地域で承認されている。国内では、申請者が 20 年 月より本剤の開発を開始し、今般、国内臨床試験成績等に基づき、「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原藥

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

hFSH のアミノ酸配列情報に基づき化学合成された α 及び β サブユニットをコードする遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、 α 及び β サブユニットの遺伝子発現構成体が構築された。さらに、ヒトライブラリーからクローニングされた $\alpha 2,3$ -シアリルトランスフェラーゼをコードする遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより $\alpha 2,3$ -シアリルトランスフェラーゼの遺伝子発現構成体が構築された。これらの遺伝子発現構成体をヒト胚性網膜芽細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1) ガイドライン、ICH Q5B ガイドライン及び ICH Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、いずれも製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB パイアル融解、フラスコ培養、拡大培養、生産培養・ハーベスト、
クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、
処理、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、
クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、
ウイルス除去ろ過、
、処方化及びろ過・充填・保管・試験工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

原薬の製造工程では、宿主細胞であるヒト胚性網膜芽細胞以外の生物由来原料等は使用されていない。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表1）。

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	脳心筋炎 ウイルス	ブタパルボ ウイルス
処理				
クロマトグラフィー				
ウイルス除去ろ過				
総ウイルスクリアランス指数	≥8.43	≥10.68	≥9.34	≥13.61

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法Ⅰ、製法Ⅱ、申請製法とする）。なお、非臨床試験には製法Ⅰ、第Ⅰ相試験には製法Ⅱ、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験には申請製法で製造した原薬を用いた製剤が使用された。

- ・ 製法Ⅰから製法Ⅱ：██████の変更、████工程の████等
- ・ 製法Ⅱから申請製法：████工程における██████の変更等

上記の製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている (2.3 参照)。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、アミノ酸組成、N末端配列、ジスルフィド結合、二次構造
物理的・化学的性質	分子量、吸光係数、サイズバリエーション、電荷バリエーション
糖鎖構造	糖鎖プロファイル、糖鎖結合部位、単糖組成、シアル酸
生物学的性質	<i>in vitro</i> 活性、 <i>in vivo</i> 活性

生物活性について、*in vitro* 活性（hFSH 受容体を発現させた [REDACTED] 細胞における hFSH 受容体の活性化作用）が [REDACTED] の定量により確認された。また、*in vivo* 活性がラット卵巣重量測定法により確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1における特性解析結果等に基づき [REDACTED] が目的物質関連物質とされた。不純物A*、不純物B*、不純物C*及び不純物D*が目的物質由来不純物とされた。これらの目的物質由来不純物は、原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物H*が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（SEC、ペプチドマップ）、純度試験（SEC（不純物A*及び不純物B*）、RPC（不純物C*）、ELISA（HCP））、糖鎖プロファイル、アイソフォーム及びシアル化パターン（CZE）、pH、エンドトキシン、微生物限度、力価（*in vitro* 活性）及び定量法（SEC）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主な安定性試験の概略

	ロット数 ^a	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	7	-20±5℃	36 カ月	[REDACTED]
加速試験	3	5±3℃	6 カ月	[REDACTED] バッグ

a：申請製法で製造された原薬

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、[REDACTED]

[REDACTED] バッグを用いて、-20±5℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、0.36、1.08 又は 2.16 mL 中に本薬 12、36 又は 72 µg を含有する薬液を充填したカートリッジが交換不可能なペン型注入器に装着されたコンビネーション製品である。製剤には、フェノール、ポリソルベート 20、L-メチオニン、硫酸ナトリウム水和物、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の融解、薬液調製、ろ過、無菌ろ過、充填、試験、外観検査、組立て、表示、二次包装及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX 及び XXXXXX 工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、有効成分量の管理方法の変更である（変更前後の製法をそれぞれ変更前製法及び申請製法とする）。なお、第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験には変更前製法による製剤、第Ⅲ相試験には申請製法による製剤が使用された。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（XXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX）、浸透圧、pH、純度試験（SEC（不純物A*及び不純物B*）、RPC（不純物C*））、フェノール含量、L-メチオニン含量、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、投与量精度、力価（*in vitro* 活性）及び定量法（SEC）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主な安定性試験の概略

	製剤規格	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	12 µg	5	5±3℃	36 カ月	カートリッジ ^a 及び ペン型注入器
	36 µg	3			
	72 µg	5			
加速試験	12 µg	5	■±■℃/■±■%RH	6 カ月	
	36 µg	3			
	72 µg	5			
光安定性試験	72 µg	2	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エ ネルギー200 W・h/m ² 以上、■±■℃/■±■%RH		カートリッジ ^a
		2			カートリッジ ^a 、 ペン型注入器及び紙箱
		2			

a：ガラス製カートリッジ並びにブロモブチルゴム製プランジャー及びアルミニウム製クリンキャップから構成される。

長期保存試験では、実施期間において、品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、██████ における ████████ の ████████、██████ における ████████ の ████████ 及び ████████ における ████████ の ████████ が認められた。

光安定性試験では、カートリッジのみでは光に不安定であったが、ペン型注入器又はペン型注入器を紙箱で包装したものでは光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、遮光下で、2～8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定：

目的物質由来不純物（2.1.5.2 参照）、製造工程由来不純物（2.1.5.3 参照）及び製剤特性を含む品質特性について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

➤ CQA：外観、pH、同一性、糖鎖プロファイル、電荷バリエーション、シアリル化パターン、一次構造、含量、力価、純度、不純物A*、不純物B*、不純物C*、██████、██████、エンドトキシン、バイオバーデン、マイコプラズマ、外来性ウイルス、充填量、収量

- 工程の特性解析

製造工程に対するリスクアセスメントにおいて、各工程パラメータのリスクのランク付けが行われ、CQA 及び工程性能に重要な影響を及ぼす工程パラメータ又は物質特性が特定され、これらの工程パラメータ又は物質特性の許容範囲が示された。

- 管理方法の策定

上記の工程特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、投与経路及び一日最大使用量の観点から新添加剤となる硫酸ナトリウム水和物が含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

硫酸ナトリウム水和物は医薬品添加物規格適合品であることから、機構は、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、提出された資料に基づき、本剤の臨床使用において安全性上の問題はないものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 HEK293 細胞における hFSH 受容体に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-1)

hFSH 受容体を発現させた HEK293 細胞より調製した膜画分に、本薬のプロピオニル-³H 標識体 (0.4 nmol/L) を添加した後、本薬 (0.00001~500 nmol/L) 又は r-hFSHα (0.0000074~15 nmol/L) を添加し、本薬及び r-hFSHα の FSH 受容体に対する結合親和性を検討した。その結果、本薬のプロピオニル-³H 標識体の hFSH 受容体への結合に対する本薬及び r-hFSHα の K_i はそれぞれ 0.0996 nmol/L 及び 0.101 nmol/L であった。

3.1.1.2 HEK293 細胞における hFSH 受容体活性化作用 (CTD 4.2.1.1-2)

hFSH 受容体を発現させた HEK293 細胞に本薬又は r-hFSHα (各 0.001691~6.45 nmol/L) を添加して培養し、cAMP の定量により、本薬及び r-hFSHα による hFSH 受容体の活性化作用を検討した。その結果、本薬の二次参照標準品¹⁾ 添加時の cAMP 産生量を 100%としたときの本薬及び r-hFSHα 添加時の cAMP 産生量はそれぞれ 85%及び 89%であった。

3.1.1.3 ヒト GC におけるホルモン分泌及び mRNA 発現に対する作用 (CTD 4.2.1.1-3)

IVF を受ける女性に COS を行い、hCG を投与した 36 時間後に採取した卵胞からヒト GC を分離した。ヒト GC を 48 時間培養した後、本薬又は r-hFSHα (各 1.1、11.1 及び 27.7 ng/mL) を添加してさらに 24 時間培養し、培養液中のプロゲステロン、エストラジオール、インヒビン A 及びインヒビン B の濃度、並びにヒト GC における 3β-HSD、CYP19A1 及びインヒビン A の mRNA 発現量を測定した。

その結果、本薬又は r-hFSHα で処置した場合の培養液中の各ホルモン濃度及び mRNA 発現量は表 5 のとおりであり、いずれのパラメータでも本薬処置群と r-hFSHα 処置群で有意差は認められなかった。

表 5 ヒト GC におけるホルモン分泌及び mRNA 発現に対する作用

		本薬 (ng/mL)			r-hFSHα (ng/mL)		
		1.1	11.1	27.7	1.1	11.1	27.7
ホルモン分泌 ^a	プロゲステロン	137	216	269	173	307	302
	エストラジオール	94	96	104	100	112	110
	インヒビン A	102	142	132	117	125	136
	インヒビン B	103	103	103	106	103	102
mRNA 発現 ^b	3β-HSD	137	173	151	138	179	193
	CYP19A1	145	133	122	126	118	137
	インヒビン A	147	170	150	125	135	176

a : FSH 未処置の場合の培養液中のホルモン濃度を 100%としたときのホルモン濃度 (%)

b : FSH 未処置の場合の mRNA 発現量を 100%としたときの mRNA 発現量 (%)

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 6 のとおりであった。

¹⁾ 一次参照品と比較することによって設定した品質及び純度を有することが示され、日常の試験室での分析に標準品として使用する物質。

表 6 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	添付資料 CTD
中枢神経系	ラット (SD) (雌雄 1 群各 6 例)	Irwin 法	0 ^a 、0.522、 5.22、52.2 µg/kg 単回投与	皮下	影響なし ^b	4.2.1.3-2
心血管系	hERG チャネルを安定発現させた HEK293 細胞 (4 標本)	hERG 電流	0 ^a 、2.61 ^c µg/mL	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-1
	カニクイザル (雌雄 1 群各 4 例)	血圧、心拍数、心電図	0 ^a 、52.2 µg/kg 単回投与	皮下	影響なし	4.2.1.3-4
呼吸系	ラット (SD) (雌雄 1 群各 8 例)	呼吸数、一回換気量	0 ^a 、0.522、 5.22、52.2 µg/kg 単回投与	皮下	影響なし	4.2.1.3-3

a: クエン酸ナトリウム緩衝液

b: 本薬投与群で受動性、流涙、啼鳴、鼻口部の汚れ及び眼球突出が認められたが、これらの所見はラットで一般的に認められるものであり、その多くが溶媒投与群でも認められたことから、本薬投与による影響ではないと申請者は判断した。

c: 実際の溶液濃度は 0.313 µg/mL であった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、本薬の ART における COS に関する薬理作用について、以下のように説明した。FSH は、GC に発現する FSH 受容体に結合してエストロゲンの合成を促進し、卵胞の発育及び卵母細胞の成熟に寄与することが知られており (Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of the Therapeutics 2018, p803-31、Reprod Biomed Online 2000; 1: 48-62)、FSH を投与した下垂体切除ラットにおいて、複数卵胞の発育と卵巣重量の増加が認められている (Fertil Steril 1972; 23: 278-82)。非臨床では、本薬の複数卵胞の発育に関する直接的な検討は行っていないものの、*in vitro* 試験において、本薬は、本邦で ART における COS の効能・効果で承認されている r-hFSHα と、hFSH 受容体に対して同程度の結合親和性及び活性化作用を示し、ヒト GC におけるホルモン分泌及び mRNA 発現に対する作用も類似することが示された (3.1.1.1、3.1.1.2 及び 3.1.1.3 参照)。したがって、本薬は、内因性 FSH や r-hFSHα と同様に、hFSH 受容体への結合を介した卵胞発育の促進作用を有しており、本薬は ART における COS に寄与するものと考えられる。

機構は、以下のように考える。FSH は、GC に発現する FSH 受容体に結合してエストロゲンの合成を促進し、卵胞の発育及び卵母細胞の成熟に関与すること、並びに *in vitro* 試験の結果を踏まえると、本薬は、r-hFSHα と同様に、ART における COS に寄与し得る作用を有しているものと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

血清中の hFSH 濃度は ELISA により測定され、LLOQ は 0.72~1.00 ng/mL であった。特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

4.1.1.1 ラット (CTD 4.2.2.2-1 (参考資料))

雌ラットに本薬を単回静脈内投与したときの hFSH の PK パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7 本薬を単回静脈内投与したときの hFSH の PK パラメータ

投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	C_{max} (ng/mL)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ (ng $\cdot$ h/mL)	V_c (mL/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)
10	179 $\pm$ 26	979 $\pm$ 61	40 $\pm$ 3	82 $\pm$ 9	9.4 $\pm$ 0.3	11.3 $\pm$ 0.6

3 例

4.1.1.2 サル (CTD 4.2.3.2-3)

雌雄サルに本薬を 1 日目に 36.3 $\mu\text{g/kg}$ 、5 日目に 72.5 $\mu\text{g/kg}$ 、9 日目に 145 $\mu\text{g/kg}$ 、15 日目に 290 $\mu\text{g/kg}$ それぞれ単回皮下投与したときの hFSH の PK パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8 本薬を単回皮下投与したときの hFSH の PK パラメータ

投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	性別	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (ng $\cdot$ h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
36.3	雄	136	8.00	2211	—
	雌	131	8.00	2342	—
72.5	雄	223	8.00	3690	—
	雌	225	8.00	4350	—
145	雄	529	4.00	8555	22.7
	雌	474	4.00	8845	43.7
290	雄	724	8.00	12615	20.3
	雌	1849	4.00	23925	23.4

1 例、—：算出せず

4.1.2 反復投与

4.1.2.1 ラット (CTD 4.2.3.2-1)

雌雄ラットに本薬を 14 日間反復皮下投与したときの hFSH の PK パラメータは表 9 のとおりであった。

表 9 本薬を反復皮下投与したときの hFSH の PK パラメータ

1 日 投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	測定 時点 (日目)	C_{max} (ng/mL)		$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (ng $\cdot$ h/mL)		$t_{1/2}$ (h)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1.45	1	—	—	—	—	—	—
	14	—	—	—	—	—	—
14.5	1	46.3	9.3	456	145	9.7	—
	14	7.8	9.3	120	131	—	—
145	1	165.3	175.5	2494	2494	7.4	7.1
	14	222.6	169.7	2581	1747	6.3	—

2 例/時点、—：算出せず

4.1.2.2 サル (CTD 4.2.3.2-3、4.2.3.2-4)

雌雄サルに本薬を7日間反復皮下投与したときのhFSHのPKパラメータは表10のとおりであった。

表10 本薬を反復皮下投与したときのhFSHのPKパラメータ

1日 投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	測定 時点 (日目)	C_{max} (ng/mL)		$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (ng·h/mL)		$t_{1/2}$ (h)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
290	1	1030	899	18053	16675	—	—
	7	1617	1573	27405	31030	21.6	21.4

1例、—：算出せず

雌雄サルに本薬を28日間反復皮下投与したときのhFSHのPKパラメータは表11のとおりであった。

表11 本薬を反復皮下投与したときのhFSHのPKパラメータ

1日 投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	測定 時点 (日目)	C_{max} (ng/mL)		$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (ng·h/mL)		$t_{1/2}$ (h)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.522	1	1.36 ± 0.74	1.04 ± 0.27	24.2 ^a	15.0 ^a	—	—
	28	2.95 ^b	2.91 ± 0.34	65.3 ^b	53.8 ± 14.2	—	26.3 ^b
5.22	1	18.0 ± 5.43	12.2 ± 1.43	295 ± 57.4	218 ± 21.1	14.8 ^a	47.6 ^b
	28	21.5 ± 18.0	30.6 ± 11.8	434 ± 367	564 ± 221	29.2 ^a	40.0 ^b
52.2	1	144 ± 21.0^c	173 ± 8.04^c	2631 ± 337^c	2751 ± 314^c	—	22.6 ^b
	28	344 ± 227	480 ± 201^c	6838 ± 4500	8613 ± 3430^c	17.9 ^a	23.3 ^b

3例、—：算出せず、a：2例、b：1例、c：4例

4.2 分布

本薬の分布に関する試験は実施されていないが、申請者は、本薬の分布について、以下のように説明した。マウスにhFSHの¹²⁵I-標識体を単回静脈内投与し、血液、卵巣、肝臓及び腎臓における投与160分後までの放射能を測定したとき、血液と比較して腎臓の放射能が高かった。なお、卵巣の放射能は投与40分後に最大となり、同時期の血液中の放射能の約0.6倍であった(J Endocrinol 1973; 58: 275-87)。本薬とhFSHの構造的及び薬理学的な類似性を考慮すると、本薬はhFSHと同様に組織分布すると考える。また、薬物の胎盤通過性は、分子量、pKa及び血漿タンパク結合率が影響し、分子量が500 Daを超える薬物はヒト胎盤を通過する可能性は低いと報告されており(Clin Pharmacokinet 1995; 28: 235-69)、本薬が胎盤を通過する可能性は否定できないと考える。

4.3 代謝

本薬の代謝に関する試験は実施されていないが、申請者は、本薬の代謝について、本薬とhFSHの構造的な類似性を考慮すると、体内のhFSHと同様に異化作用により小さなペプチドに分解され则认为と説明した。

4.4 排泄

本薬の排泄に関する試験は実施されていないが、申請者は、本薬の排泄について、以下のように説明した。マウスにhFSHの¹²⁵I-標識体を投与した後の腎臓中の放射能濃度は高いこと(J Endocrinol 1973;

58: 275-87)、腎摘出ラットでは、ラット FSH の代謝クリアランスが 78%低下したこと (Am J Physiol 1984; 247: E786-92) を踏まえると、FSH の分解には腎臓が重要な役割を果たしていると考ええる。本薬と hFSH の構造的な類似性を考慮すると、本薬は hFSH と同様の経路を介して排泄されると考える。また、早産及び正期産の女性の乳汁中に hFSH が確認されていること (hFSH 濃度: 0.180 及び 0.178 IU/L) (Nutrients 2020; 12: 687) を踏まえると、hFSH は乳汁に移行すると考えられ、本薬も同様に乳汁へ移行すると考える。

4.5 その他の薬物動態試験

4.5.1 アシアロフェチン併用による影響の検討 (CTD 4.2.2.7-1 (参考資料))

雄ラットに、本薬 2 µg 又は r-hFSHα 2 µg をアシアロフェチン (アシアロ糖タンパク質受容体の基質) 10.8 mg の併用又は非併用下で単回静脈内投与したときの hFSH の血清中濃度及び PK パラメータは表 12 のとおりであった。

表 12 本薬又は r-hFSHα を単回静脈内投与したときの
hFSH の血清中濃度及び PK パラメータ

被験薬	hFSH の血清中濃度 (ng/mL)				AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
	0.25 時間後 ^a	1 時間後 ^a	2 時間後 ^a	4 時間後 ^a		
本薬	254	104	92	44	400.0	1.9
本薬+アシアロフェチン	318	179	129	57.5	566.6	1.7
r-hFSHα	180	95.5	70.5	34	313.4	1.9
r-hFSHα+アシアロフェチン	207	89	67.5	32	314.6	1.9

2 例、a: 本薬又は r-hFSHα 投与からの時間

4.5.2 アシアロ糖タンパク質受容体ノックアウトマウスにおける検討 (CTD 4.2.2.7-2 (参考資料))

アシアロ糖タンパク質受容体ノックアウトマウス又は野生型マウスに、本薬 3 µg 又は r-hFSHα 3 µg を単回皮下投与したときの hFSH の PK パラメータは表 13 のとおりであった。

表 13 本薬又は r-hFSHα を単回皮下投与したときの hFSH の PK パラメータ

被験薬	野生型マウス		ノックアウトマウス	
	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
本薬 (バッチ: CE0041)	3.50	9.45	4.90	8.58
本薬 (バッチ: F10426)	3.50	8.10	4.30	7.18
r-hFSHα	3.80	7.46	3.50	7.54

3 例

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の分布、代謝及び排泄に関する非臨床試験は実施されていないものの、申請者の説明のように、本薬と hFSH の構造的な類似性等を踏まえ、hFSH と同様に、腎臓、卵巣等に分布し、異化作用により小さなペプチドに分解され、主に尿中へ排泄されると推察することは妥当と判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性評価のために、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、その他の毒性試験としてラット FSH 中和抗体産生試験の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いて本薬の急性毒性が評価された（表 14）。いずれの試験においても死亡は認められず、申請者は、概略の致死量はマウス及びラットともに 290 µg/kg を超えると判断した。

表 14 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (μg/kg)	主な所見	概略の致死量 (μg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (CD-1 (ICR) BR VAF/PLUS)	静脈 内	290	所見なし	> 290	4.2.3.1-1
雌雄 ラット (WI (Han))			290 : 子宮の拡張（雌 1/5 例）、顎下 リンパ節の腫大（雄 1/5 例）		4.2.3.1-3
雌雄 マウス (CD-1 (ICR) BR VAF/PLUS)	皮下		290 : 子宮の拡張（雌 1/5 例）		4.2.3.1-2
雌雄 ラット (WI (Han))			290 : 右腎臓の腎盂拡張（雄1/5例）		4.2.3.1-4

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いて皮下投与毒性試験が実施された（表 15）。ラットでは 4 週間反復投与毒性試験及び FSH 中和抗体産生試験（5.7.1 参照）において中和抗体の発現が認められたこと、並びにカニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験で ADA の発現に伴って血中 hFSH 濃度の減少傾向が認められたことから、4 週間を超える反復投与毒性試験は実施されなかった。申請者は、これらの試験で認められた所見はいずれも本薬の薬理作用に起因するものであり、オフターゲット毒性は認められなかったことから、これらの試験における NOAEL はいずれも最高用量の 145 µg/kg (ラット) 及び 52.2 µg/kg (カニクイザル) と判断した。NOAEL における曝露量 (ラット : 2164 ng・h/mL、カニクイザル : 7726 ng・h/mL) は、ヒトに 13.5 µg²⁾ を投与したときの曝露量 (AUC : 36 ng・h/mL) と比較してラットで約 60 倍及びカニクイザルで約 214 倍であった。

²⁾ 本薬の臨床最大用量は 12 µg

表 15 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g/kg/日}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g/kg/日}$)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (WI (Han))	皮下	2 週間	0 ^a 、1.45、 14.5、145	≥ 1.45 : 卵巣腫大、卵巣の絶対重量及び相 対重量の増加、卵巣嚢胞、黄体の突出、乳 腺雌性化 (雄) 及び腺房増殖 (雌) ≥ 14.5 : 膣及び子宮頸部における上皮粘液 分泌亢進 145 : 子宮内膜の増殖／褶曲	145	4.2.3.2-1
		4 週間 + 休薬 4 週間	0 ^a 、1.04、 7.31、52.2	1.04 : 死亡 (雌 1/10 例) ^b ≥ 1.04 : 卵巣の絶対重量及び相対重量の増 加、卵巣腫大、卵巣嚢胞、卵胞嚢胞の増加、 黄体数の増加及び突出、膣及び子宮頸部の 上皮粘液分泌亢進、子宮内膜の増殖/褶曲、 子宮の上皮空胞/肥大、乳腺腺房の増殖、血 清インヒビンBの高値 (雌) ≥ 7.31 : 中和抗体の発現 52.2 : 摂餌量及び体重増加量の増加、副腎 及び下垂体の絶対重量及び相対重量の増 加 (雌) 回復性 : あり (卵巣腫大を除く)	52.2	4.2.3.2-2
雌雄 カニクイザル		4 週間 + 休薬 4 週間	0 ^a 、0.522、 5.22、52.2	≥ 0.522 : 卵巣及び精巣重量の増加、卵管及 び卵巣の腫大、卵巣嚢胞、卵管内腔の拡張、 卵胞の嚢胞性拡張、卵胞内出血、子宮内膜 及び子宮頸部の間質硝子化及び嚢胞形成、 下垂体好酸性細胞の肥大／過形成 (雌)、 LH の減少 (雌)、血清インヒビン B の高 値 (雌雄)、17- β エストラジオールの高値 (雌)、ADA の発現、血中 hFSH 濃度の減 少傾向 回復性 : あり (LH の減少、子宮内膜の間 質硝子化及び嚢胞形成を除く)	52.2	4.2.3.2-4

a : クエン酸ナトリウム緩衝液

b : 採血時の麻酔下での死亡であり、本薬投与との関連はないと申請者は判断した。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は hFSH と構造的及び薬力学的に類似していることを考慮すると遺伝毒性の懸念はないこと、並びに本薬の分子量の大きさから DNA や染色体成分に直接作用する懸念がないことから、遺伝毒性試験は実施されなかった。

5.4 がん原性試験

本薬は hFSH と構造的及び薬力学的に類似していること、並びに本薬の中和抗体の発現により長期間の試験で適切に評価を行うことが困難であることから、がん原性試験は実施されなかった。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬の生殖発生毒性試験として、ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験が実施された（表16）。申請者は、本試験で認められた所見はいずれも本薬の薬理作用に起因するものであり、オフターゲット毒性は認められなかったと判断した。また、本剤の効能・効果を踏まえると妊娠が成立した後の女性に本剤が投与されることは想定されないことから、胚胎児発生に関する試験及び出生前及び出生後の発達に関する試験は実施されなかった。

表16 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g/kg/日}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g/kg/日}$)	添付資料 CTD
受胎能及び胚・胎児発生試験	雌ラット (WI (Han))	皮下	交配前 14 日～妊娠 6 日目	0 ^a 、0.261、0.835、2.61	【親動物】 特記すべき所見なし 【受胎能】 ≥ 0.835：交尾までの日数の増加、交尾成立数の減少、妊娠率の低下、黄体数の増加 2.61：発情回数の減少、着床前死亡率の増加 【胎児】 なし	【親動物】 (一般毒性) 2.61 【受胎能】 0.261 【胚・胎児】 2.61	4.2.3.5.1-2

a：クエン酸ナトリウム緩衝液

5.6 局所刺激性毒性試験

ウサギを用いた皮下投与による局所刺激性試験が実施された結果、局所刺激性は認められなかった（表 17）。

表 17 局所刺激性試験

試験系	試験方法	試験結果	添付資料 CTD
ウサギ (NZW)	本薬 ^a を各群6例の雌ウサギの背部右側（陰性対照として生理食塩液を背部左側）の剃毛皮膚に0.75 mL/site、本薬の投与濃度は37 $\mu\text{g/mL}$ で皮下投与した。投与2日及び5日後に投与部位を肉眼的及び病理組織学的に観察した。	刺激性なし	4.2.3.6-1

a：添加剤が異なる 5 種類の処方

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 FSH 中和抗体産生試験

ラットを用いた FSH 中和抗体産生試験が実施された結果、投与後 4 週までに中和抗体の発現が認められた（表 18）。

表 18 FSH 中和抗体産生試験

試験系	試験方法	試験結果	添付資料 CTD
ラット (SD)	各群6例の雌ラットを用い、0 ^a 、0.183、1.83及び18.3 µg/匹/日を1週間に5日、計8週間、皮下投与した。0、2、4、6及び8週後の前回投与72時間後(本薬の干渉を避けるため半減期の約6倍)に動物から血清を採取し、hFSH受容体を発現させたHEK293細胞を用いたルシフェラーゼアッセイにより中和抗体を測定した。	全本薬投与群の15/18例では、投与後4週までに中和抗体の発現が認められた。	4.2.3.7.7-1

a : 0.1% BSA を含む PBS

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された毒性試験で認められた所見はいずれも本薬の薬理作用に起因するものであり、毒性学的な観点から、本剤を臨床使用するにあたり特段の懸念は認められないと判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。なお、hFSH の PK パラメータ及び hFSH 濃度は、ベースライン値で補正した値で記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の開発過程において、原薬や製剤の製造方法が変更されているが、製造方法の変更前後で、原薬及び製剤の同等性及び同質性が確認されている(2.1.4 及び 2.2.3 参照)。市販予定製剤は、国内第Ⅲ相試験で用いた製剤と同一である。

血清中の hFSH 濃度は ECL により測定され、LLOQ は 0.010～0.075 ng/mL であった。また、血清中の ADA 及び中和抗体はそれぞれ ECL 及びセルベースアッセイにより測定され、LLOQ はそれぞれ 25～30 ng/mL 及び 147 ng/mL であった。

6.1.1 絶対的 BA 試験 (000020 試験、CTD 5.3.1.2-1 (参考資料))

外国人健康成人女性 48 例に、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 併用下で、本薬又は r-hFSHα 225 IU を単回静脈内投与し、その 8～11 日後に本薬又は r-hFSHα 450 IU を単回皮下(腹部)投与したとき、絶対的 BA (用量補正した AUC_{0-t} の比(皮下投与/静脈内投与))は本薬で 64.2%、r-hFSHα で 60.3%であった。本薬を静脈内投与したときの CL 及び V_{ss} は、それぞれ 0.31±0.07 L/h 及び 9.02±2.34 L であった。なお、最終投与 28 日後までに、いずれの被験者においても ADA の発現は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 日本人及び白人健康成人女性を対象とした単回投与試験 (CS03 試験、CTD 5.3.3.1-1)

下垂体をダウンレギュレーションした日本人及び白人健康成人女性を対象に、本薬を単回皮下(腹部)投与したときの hFSH の PK パラメータは、表 19 のとおりであった。なお、投与 28 日後までに、いずれの被験者においても ADA の発現は認められなかった。

表 19 健康成人女性に単回皮下投与したときの hFSH の PK パラメータ

	投与量 (μg)	例数	C_{max} (ng/mL)	$t_{\text{max}}^{\text{a}}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ($\text{ng}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h)	V_z/F (L)
日本人	4.5	6	0.2 ± 0.1	18	14 ± 6	37.5 ± 12.9	411.2 ± 173.1	23.0 ± 15.9
	9.0	6	0.4 ± 0.1	20	30 ± 6	36.8 ± 4.8	343.3 ± 76.7	18.0 ± 3.3
	13.5	5	0.5 ± 0.1	20	36 ± 6	40.3 ± 2.2	484.6 ± 122.2	28.2 ± 7.6
	27.0	6	1.1 ± 0.4	20	82 ± 18	42.9 ± 11.3	376.8 ± 93.7	24.5 ± 12.8
白人	27.0	6	1.1 ± 0.1	20	82 ± 14	43.2 ± 6.3	366.1 ± 59.8	22.6 ± 3.4

a：中央値

6.2.1.2 白人健康成人女性を対象とした単回投与試験（CS01 試験、CTD 5.3.3.1-2（参考資料））

下垂体をダウンレギュレーションした白人健康成人女性を対象に、本薬を単回皮下（腹部）投与したときの hFSH の PK パラメータは、表 20 のとおりであった。なお、投与 28 日後までに、いずれの被験者においても ADA は認められなかった。

表 20 健康成人女性に単回皮下投与したときの hFSH の PK パラメータ

	投与量 (μg)	例数	C_{max} (ng/mL)	$t_{\text{max}}^{\text{a}}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ($\text{ng}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
白人	2.3	6	—	—	—	—	—	—
	4.5	6	—	—	—	—	—	—
	9.0	6	0.3 ± 0.1	20	19 ± 11	38.7 ± 7.7	0.702 ± 0.560	34.1 ± 18.8
	13.5	6	0.4 ± 0.1	20	30 ± 10	40.1 ± 20.8	0.500 ± 0.257	23.8 ± 9.0
	27.0	6	0.9 ± 0.2	20	68 ± 8	44.3 ± 6.4	0.393 ± 0.046	25.3 ± 6.0

a：中央値、—：血清中 hFSH 濃度が LLOQ を超えた時点が 1 時点のみであったため、算出せず

6.2.1.3 白人健康成人女性を対象とした反復投与試験（CS02 試験、CTD 5.3.4.1-1（参考資料））

下垂体をダウンレギュレーションした白人健康成人女性を対象に、本薬又は r-hFSH α を 1 日 1 回 7 日間反復皮下（腹部）投与したときの hFSH の PK パラメータは、表 21 のとおりであった。なお、r-hFSH α 群の 1 例で、投与開始前及び投与終了後に、ADA の発現が認められた。

表 21 健康成人女性に反復皮下投与したときの hFSH の PK パラメータ

	投与量 (IU)	例数	測定時点 (日目)	C_{max} (mIU/mL)	$t_{\text{max}}^{\text{a}}$ (h)	AUC_r ($\text{mIU}\cdot\text{h/mL}$)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ($\text{mIU}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
本薬	225 ^b	24	7	19.2 ± 4.4	10.0	$410\pm 93^{\text{c}}$	$1225\pm 397^{\text{c}}$	29.8 ± 8.1
r-hFSH α	225	24	7	12.4 ± 4.5	6.0	262 ± 99	804 ± 469	24.2 ± 13.2

a：中央値、b：質量換算した場合の投与量は 13.5 μg 、c：質量換算式は 15317 IU/mg

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 IVF/ICSI を受ける日本人女性を対象とした国内第Ⅱ相試験（000124 試験、CTD 5.3.4.2-1）

IVF/ICSI を受ける日本人女性を対象に、本薬 6、9、12 μg 又は r-hFSH β 150 IU を 1 日 1 回、最長 16 日間反復皮下（腹部）投与したときの hFSH のトラフ濃度は、表 22 のとおりであった。なお、本薬 6 μg 群の 2 例で投与開始前から最終投与 21～28 日後まで、本薬 12 μg 群の 1 例で最終投与 21～28 日後に、ADA の発現が認められたが、中和抗体は認められなかった。

表 22 hFSH のトラフ濃度 (ng/mL) の推移

	投与量	例数	投与開始からの期間		
			投与開始前	6 日目	投与終了時
本薬	6 µg	37	0.4±0.1	0.5±0.1	0.5±0.1 ^a
	9 µg	40	0.5±0.1	0.8±0.2	0.7±0.2
	12 µg	40	0.4±0.1	1.1±0.3	1.0±0.2
r-hFSHβ	150 IU	41	0.4±0.1	0.7±0.2	0.7±0.2

a : 35 例

6.2.2.2 IVF/ICSI を受ける外国人女性を対象とした海外第Ⅱ相試験 (000009 試験、CTD 5.3.4.2-3)

IVF/ICSI を受ける外国人女性を対象に、本薬 5.2、6.9、8.6、10.3、12.1 µg 又は r-hFSHα 150 IU を 1 日 1 回、最長 16 日間反復皮下（腹部）投与したときの hFSH のトラフ濃度は、表 23 のとおりであった。なお、本薬 6.9 µg 群の 1 例で投与開始 21～28 日後に、ADA の発現が認められたが、中和抗体は認められなかった。

表 23 hFSH のトラフ濃度 (ng/mL) の推移

	投与量	例数	刺激開始からの期間			
			投与開始前	4 日目	6 日目	投与終了時
本薬	5.2 µg	42	0.3±0.1	0.4±0.1	0.4±0.1 ^a	0.4±0.1 ^b
	6.9 µg	45	0.4±0.1	0.5±0.1	0.5±0.1 ^c	0.5±0.1 ^d
	8.6 µg	44	0.4±0.1	0.6±0.1	0.6±0.1	0.6±0.2 ^e
	10.3 µg	44	0.4±0.1	0.6±0.2 ^d	0.8±0.2	0.8±0.2 ^d
	12.1 µg	46	0.4±0.2	0.7±0.3 ^c	0.9±0.3 ^c	0.9±0.2 ^c
r-hFSHα	150 IU	43	0.4±0.1	0.5±0.1 ^e	0.6±0.1 ^e	0.5±0.1

a : 41 例、b : 40 例、c : 44 例、d : 43 例、e : 42 例

6.2.3 PPK 解析及び ER 解析

6.2.3.1 海外第Ⅱ相試験 (000009 試験) を用いた PPK 解析及び ER 解析 (CTD 5.3.4.2-4)

海外第Ⅱ相試験 (000009 試験) から得られた hFSH の血漿中濃度データ (265 例、1383 点) を用いて PPK 解析を実施した。hFSH の PK は 1 次消失及び 1 次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルで記述した。当該モデルにおける k_a 、 t_{lag} 及び V/F の母集団パラメータ推定値は、海外第Ⅰ相試験 (CS01 試験) を用いた PPK 解析で得られた推定値を用いた。hFSH の PK に影響を及ぼす共変量候補として、体重、eGFR、ALT、AST 及びビリルビンが検討され、最終モデルでは hFSH の CL/F の共変量として体重、eGFR、ALT、AST 及びビリルビン、V/F の共変量として体重が選択された。

hFSH の AUC は、体重 62 kg (000009 試験における体重の中央値) の被験者と比較して、46 kg の被験者では 1.39 倍、96 kg の被験者では 0.617 倍になると推定された。

また、海外第Ⅱ相試験 (000009 試験) から得られた hFSH の血清中濃度及び採卵数のデータ (220 例) を用いて、hFSH の曝露量と採卵数の関係を検討するための ER 解析を実施した。なお、hFSH の曝露量として、上記 PPK モデルと海外第Ⅱ相試験 (000009 試験) のデータに基づき推定された AUC を用いた。

ER モデルは、シグモイド E_{max} モデルにより記述され、採卵数の E_{max} に対する共変量として、血清 AMH 値、血清 hFSH 濃度、血清インヒビン B 濃度、AFC 値及び年齢が検討され、最終モデルでは AMH 値が選択された。

6.2.3.2 国内第Ⅱ相試験（000124 試験）を用いた PPK 解析及び ER 解析（CTD 5.3.4.2-2）

国内第Ⅱ相試験（000124 試験）から得られた hFSH の血漿中濃度データ（117 例、229 点）を用いて PPK 解析を実施した。hFSH の PK は 1 次消失及び 1 次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルで記述した。当該モデルにおける k_a 及び t_{lag} の母集団パラメータ推定値は、海外第Ⅰ相試験（CS01 試験）を用いた PPK 解析で得られた推定値を用いた。

hFSH の PK に影響を及ぼす共変量候補として、体重を検討し、最終モデルでは hFSH の CL/F 及び V/F の共変量として体重を選択した。hFSH の AUC は、体重 53 kg（000124 試験における体重の中央値）の被験者と比較して、42 kg の被験者では 1.3 倍、76 kg の被験者では 0.7 倍になると推定された。

また、国内第Ⅱ相試験（000124 試験）から得られた hFSH の血清中濃度及び採卵数のデータ（116 例）を用いて、hFSH の曝露量と採卵数との関係を検討するための ER 解析を実施した。なお、hFSH の曝露量として、上記 PPK モデルと国内第Ⅱ相試験（000124 試験）のデータに基づき推定された AUC を用いた。

ER モデルは、シグモイド E_{max} モデルにより記述され、採卵数の E_{max} に対する共変量候補として、血清 AMH 値、血清 hFSH 濃度、血清インヒビン B 濃度、AFC 及び年齢の影響が検討され、最終モデルでは共変量として AMH 値が選択された。

6.2.3.3 国内第Ⅲ相試験（000273 試験）を用いた PPK 解析（CTD 5.3.3.5-1）

国内第Ⅲ相試験（000273 試験）から得られた hFSH の血漿中濃度データ（169 例、334 点）を用いて PPK 解析を実施した。hFSH の PK は 1 次消失及び 1 次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルで記述し、当該モデルにおける k_a 及び t_{lag} の母集団パラメータ推定値は、海外第Ⅰ相試験（CS01 試験）を用いた PPK 解析で得られた推定値に基づき設定した。

体重、年齢、eGFR、ALT、AST 及びビリルビンを hFSH の PK に影響を及ぼす共変量候補としたフルモデル（最終モデル）が構築された。当該モデルにおいて、これらの因子の影響を検討した結果、体重 54 kg の被験者と比較して 40 kg の被験者では AUC が 1.38 倍に増加、79 kg の被験者では AUC が 0.667 倍に減少、ALT が 12 IU/L の被験者と比較して 57 IU/L の被験者では AUC が 0.817 倍に減少した。体重及び ALT 以外の共変量候補は、AUC に対して有意な影響を及ぼさなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における本薬の設定用量の妥当性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における本薬の用法・用量の設定根拠及びその妥当性について、以下のように説明した。日本人での本薬の用量反応性の検討を目的とした国内第Ⅱ相試験（000124 試験）のデータを用いて PPK 解析及び ER 解析を実施したところ、海外第Ⅱ相試験（000009 試験）のデータを用いた PPK 解析及び ER 解析（6.2.3.1 参照）と同様に、hFSH の AUC に対して体重が影響を及ぼすこと、及び採卵数に対してベースラインの血清 AMH 値が影響を及ぼすこと（6.2.3.2 参照）が示された。

採卵数について、妊娠に至る可能性が高い採卵数の範囲として、5～14 個（Hum Reprod 2003; 18: 781-7）、5～15 個（Scientific World Journal 2006; 6: 686-90）、7～15 個（Hum Reprod 2005; 20: 1757-71）等の報告があり、採卵数が 13 個（Reprod Biomed Online 2006; 13: 476-80）又は 15 個（Scientific World Journal 2006; 6: 686-90）を超える場合には妊娠率が増加しないこと、採卵数が 18 個（Hum Reprod Update 2009;

15: 5-12) 又は 20 個 (Hum Reprod 2011; 26: 1768-74) を超える場合には妊娠率が低下することが報告されている。また、採卵数は OHSS の発現にも関連することが知られており、採卵数が 20 個以上の患者では中等度又は高度の OHSS の発現割合が採卵数 7~15 個の患者の 20 倍となること (Hum Reprod 2005; 20: 1757-71) や、採卵数が 15 個を超える (Fertil Steril 2014; 101: 967-73) 又は 18 個以上 (Fertil Steril 2006; 85: 112-20) の場合には OHSS の発現リスクが増加することが報告されている。

以上より、国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) における本薬の用法・用量は、採卵数が 8~14 個となる本薬の用法・用量を国内第Ⅱ相試験 (000124 試験) の用量反応モデルを用いたシミュレーションにより検討し、体重及び血清 AMH 値に基づく用量 (7.3.1 参照) を設定した。なお、国内第Ⅱ相試験 (000124 試験) の患者背景データ及び用量反応モデルを用いたシミュレーションの結果から、血清 AMH 値 15 pmol/L 未満の集団では、本薬 12 µg/日 で投与したときに採卵数 8~14 個を示す割合は 40.1% と推定されたものの、当該集団では本薬を 12 µg/日以上に増量しても採卵数の増加が限定的と考えたことから、用量の上限 (12 µg/日) を設定した。また、国内第Ⅱ相試験 (000124 試験) における設定用量 (6~12 µg/日) 及び外国人と比較して日本人の体重が軽いことを踏まえて用量の下限 (6 µg/日) を設定した。国内第Ⅱ相試験 (000124 試験) の患者背景データ及び用量反応モデルを用いたシミュレーションにより、上記の用量と固定用量 (9 µg/日) 投与時における採卵数を比較したところ、採卵数 8~14 個を示す被験者の割合は、上記の用量投与時 (45.1%) と固定用量 (9 µg/日) 投与時 (43.3%) で類似した結果となり、極端な卵巣反応 (血清 AMH 値 15 pmol/L 未満の集団で採卵数が 4 個未満、及び血清 AMH 値 15 pmol/L 以上の集団で採卵数が 20 個以上) を示す被験者の割合は、上記の用量投与時 (それぞれ 14.0% 及び 2.9%) では固定用量 (9 µg/日) 投与時 (それぞれ 18.4% 及び 6.5%) と比較して低くなると推測した。以上のことから、国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) では体重及び血清 AMH 値に基づく用法・用量 (7.3.1 参照) を設定することは妥当と考えた。

上記の用法・用量を設定した国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) の本薬群における血清 AMH 値毎の採卵数の結果は、図 1 のとおりであり、国内第Ⅱ相試験 (000124 試験) の患者背景データ及び用量反応モデルを用いたシミュレーションの結果と概ね一致したことから、国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) で設定した本薬の用法・用量は適切であったと考える。

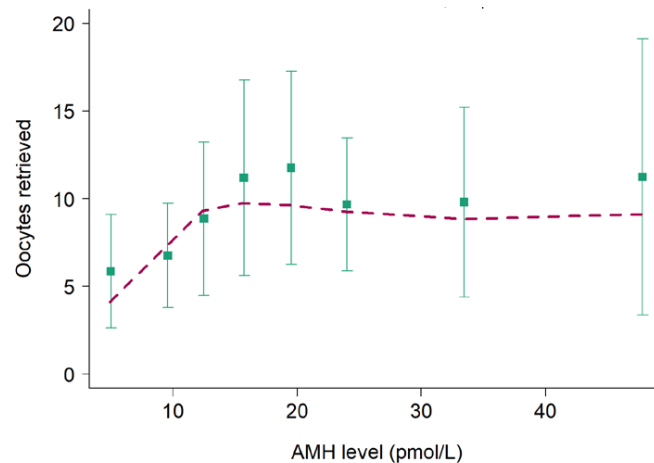


図1 国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における血清 AMH 値毎の採卵数及び

国内第Ⅱ相試験（000124 試験）の用量反応モデルに基づく予測値

点 線：国内第Ⅱ相試験（000124 試験）の用量反応モデルに基づく予測値の平均値

点と線：国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における被験者の血清 AMH 値に基づき八分位範囲で分けた各集団での平均採卵数と標準偏差

機構は、以下のように考える。AMH 値 15 pmol/L 未満の集団においては、採卵数 8～14 個を示す被験者の割合が低くなる傾向が認められたが、当該集団では本薬を 12 µg/日以上に増量しても採卵数の増加が限定的であるとの申請者の説明や、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）の採卵数の結果と国内第Ⅱ相試験（000124 試験）のデータを用いて構築した用量反応モデルに基づくシミュレーションで得られた採卵数の結果について、いずれの血清 AMH 値においても大きな違いは認められなかったことを踏まえ、当該モデルに基づき一定の範囲内で採卵数が得られるように設定した国内第Ⅲ相試験（000273 試験）の本薬の用法・用量には、臨床薬理の観点からは、一定の妥当性があったと判断する。ただし、採卵数 8～14 個を示す被験者の割合が低くなる傾向が認められた血清 AMH 値が小さい集団に対する本薬投与時の結果を含め、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）の結果の臨床的意義については 7.R.1.2 項で引き続き検討する。

6.R.2 抗体産生について

申請者は、臨床試験における ADA の発現状況について、以下のように説明した。国内第Ⅱ相試験（000124 試験）に組み入れられた 158 例のうち本薬 6 µg 群の 2 例で、治験薬投与開始前から ADA が認められた。当該 2 例の投与前（それぞれ 7.90、11.02 IU/L）、投与 6 日後（それぞれ 9.95、12.43 IU/L）、刺激終了時（それぞれ 9.98、10.24 IU/L）の血清 hFSH 濃度は、ADA 非発現例（35 例）の血清 hFSH 濃度（投与前：8.1 IU/L、投与 6 日後：10.2 IU/L、刺激終了時：10.0 IU/L）と比較して大きな違いは認められなかった。また、本薬 12 µg 群の 1 例で、本薬投与開始 21～28 日後に ADA が認められたが、当該被験者の採卵数は 18 個であり、妊娠に至っている。

海外第Ⅲ相試験（ESTHER-1 試験）では、治験薬投与開始前から ADA ありの集団（15 例）となしの集団（1311 例）で治験薬投与開始前の血清 hFSH 濃度（それぞれ 8.4、8.1 IU/L）に大きな違いはなく、本薬群における治験薬投与開始前から ADA ありの集団（9 例）となしの集団（656 例）の血清 hFSH 濃度は、投与 6 日後でそれぞれ 14.2 及び 14.3 IU/L、刺激終了時でそれぞれ 14.0 及び 14.6 IU/L であり、本薬投与後のいずれの時点においても ADA により血清 hFSH 濃度の増加が抑制される傾向は認められなかった。また、本薬投与後に新たに ADA が発現した被験者 7 例では採卵数は 5～16 個であり、極端な

卵巣反応の低下は認められなかった。

さらに、海外第Ⅲ相試験（ESTHER-2 試験）においても、治験薬投与開始前から ADA ありの集団（6 例）となしの集団（507 例）で治験薬投与開始前の血清 hFSH 濃度（それぞれ 8.9、8.0 IU/L）に大きな違いはなく、本薬群における治験薬投与開始前から ADA ありの集団（4 例）となしの集団（248 例）の血清 hFSH 濃度は、投与 6 日後でそれぞれ 18.0 及び 16.4 IU/L、刺激終了時でそれぞれ 21.9 及び 16.6 IU/L であり、本薬投与後のいずれの時点においても ADA により血清 hFSH 濃度の増加が抑制される傾向は認められなかった。また、本薬群における治験薬投与開始前から ADA が認められた被験者 4 例のうち、1 例で中和抗体の発現が認められたが、当該被験者の採卵数は 16 個であり、極端な卵巣反応の低下は認められなかった。なお、本薬投与後に新たに ADA が発現した被験者は認められなかった。

以上より、国内外の臨床試験の結果から、本薬投与後の血清 hFSH 濃度は、ADA の影響を受けないと考える。

機構は、国内外の臨床試験において、ADA の発現が認められた被験者では、本薬投与後に血清 hFSH 濃度が低下する傾向は認められていないことや採卵数が著しく低下する傾向が認められていないことを踏まえると、現時点では、COS を目的とした本薬の臨床使用にあたって、ADA を定期的に測定する等の対応は不要と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 24 に示す 3 試験の成績が提出された（PK については、6.2 参照）。

表 24 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象被験者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	CS03	I	日本人及び白人健康成人女性（21～35 歳）	39 例（日本人：31、白人：8）	日本人：本薬 75（4.5）、150（9.0）、225（13.5）、450 IU（27.0 µg）又はプラセボを単回皮下投与 白人：本薬 450 IU（27.0 µg）又はプラセボを単回皮下投与	安全性 忍容性 PK
	国内	000124	II	IVF/ICSI を受ける日本人女性（20～39 歳）	159 例	本薬 6、9、12 µg 又は r-hFSHβ 150 IU を卵巣成熟の誘起の基準に達するまで（最大 16 日間）1 日 1 回反復皮下投与	用量反応 有効性 安全性
	国内	000273	III	IVF/ICSI を受ける日本人女性（20～40 歳）	348 例	本薬（血清 AMH 値及び体重に基づき 6～12 µg の範囲で決定した用量）、又は r-hFSHβ（最初の 5 日間は 150 IU、刺激 6 日目以降は卵巣反応に応じて 75～375 IU の範囲で調節した用量）を卵巣成熟の誘起の基準に達するまで（最大 20 日間）1 日 1 回反復皮下投与	有効性 安全性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 日本人及び白人健康成人女性を対象とした単回投与試験（CS03 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

日本人及び白人健康成人女性を対象に、本薬を用量漸増で単回投与したときの安全性、忍容性及び PK を検討することを目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が海外 1 施設で実施された。

日本人被験者には本薬 75 (4.5)、150 (9.0)、225 (13.5) 若しくは 450 IU (27.0 µg) 又はプラセボを、白人被験者には本薬 450 IU (27 µg) 又はプラセボを単回皮下投与することとされた。

無作為化された 39 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。有害事象の発現割合は、日本人プラセボ群 75% (6/8 例)、日本人本薬 75 IU (4.5 µg) 群 17% (1/6 例)、日本人本薬 150 IU (9.0 µg) 群 67% (4/6 例)、日本人本薬 225 IU (13.5 µg) 群 80% (4/5 例)、日本人本薬 450 IU (27 µg) 群 33% (2/6 例)、白人プラセボ群 100% (2/2 例)、白人本薬 450 IU (27 µg) 群 33% (2/6 例) であり、その内訳は表 25 のとおりであった。治験薬の投与中止に至った有害事象、並びに死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 25 有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	日本人					白人	
	プラセボ (8 例)	本薬 75 IU (4.5 µg) (6 例)	本薬 150 IU (9.0 µg) (6 例)	本薬 225 IU (13.5 µg) (5 例)	本薬 450 IU (27 µg) (6 例)	プラセボ (2 例)	本薬 450 IU (27 µg) (6 例)
腔出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	40 (2)	0 (0)	0 (0)	17 (1)
下腹部痛	13 (1)	0 (0)	17 (1)	20 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	13 (1)	0 (0)	0 (0)	20 (1)	0 (0)	0 (0)	17 (1)
失神	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
接触皮膚炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
四肢痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
乳房痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	50 (1)	0 (0)
子宮頸部上皮異形成	13 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
月経障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	17 (1)	0 (0)	0 (0)
月経前症候群	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	17 (1)	0 (0)	0 (0)
腹部膨満	0 (0)	0 (0)	17 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腹痛	13 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
歯肉痛	13 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	13 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
失神寸前の状態	0 (0)	0 (0)	17 (1)	0 (0)	0 (0)	50 (1)	17 (1)
ウイルス性上気道感染	25 (2)	0 (0)	17 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻閉	0 (0)	17 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口腔咽頭痛	0 (0)	0 (0)	17 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
紅斑性皮疹	13 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
甲状腺機能亢進症	13 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胸部不快感	13 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 国内第Ⅱ相試験 (000124 試験、CTD5.3.4.2-1、実施期間 20 年 月～20 年 月)

IVF/ICSI を受ける日本人女性を対象に、本薬又は r-hFSHβ を投与したときの用量反応性を検討することを目的とした無作為化評価者盲検³⁾ 並行群間比較試験が国内 10 施設で実施された (目標症例数: 各群 36 例、計 144 例)。

主な選択基準は、月経周期が 24～35 日間で排卵があると推定され、スクリーニング時の血清 AMH 値が 5.0～44.9 pmol/L である 20～39 歳の IVF/ICSI のための COS を受ける日本人女性とされた。

³⁾ 評価者 (治験担当医師、胚培養士、中央検査機関担当者) に対して盲検下で実施した。

用法・用量は、本薬 6、9 若しくは 12 μ g 又は r-hFSH β 150 IU を卵胞成熟の誘起の基準に達するまで（最大 16 日間）1 日 1 回皮下投与することとされた。早期の LH サージを回避するため、刺激 6 日目から刺激期間を通じて GnRH アンタゴニスト 0.25 mg を投与することとされ、直径 17 mm 以上の卵胞が 3 個以上みられた時点で u-hCG 5000 IU の筋肉内投与により卵胞成熟を誘起し、その 36 $\pm$ 2 時間後に採卵することとされた。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）⁴⁾ の場合には、周期を中止することとされた。なお、被験者はスクリーニング時の血清 AMH 値（5.0～14.9 pmol/L、15.0～44.9 pmol/L）により層別割付された。

無作為化された 159 例（本薬 6 μ g 群 37 例、本薬 9 μ g 群 40 例、本薬 12 μ g 群 41 例、r-hFSH β 群 41 例、以下同順）のうち、158 例（37 例、40 例、40 例、41 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS のうち、本薬若しくは u-hCG の誤用量投与がなされた又は u-hCG を投与する前に試験を中止した 4 例（1 例、1 例、2 例、0 例）を除く 154 例（36 例、39 例、38 例、41 例）が PP とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。PP の採卵は 146 例（31 例、37 例、38 例、40 例）で実施された。治験薬投与開始後に試験を中止した被験者は 22 例（5 例、3 例、7 例、7 例）であり、中止理由の内訳は、有害事象 17 例（4 例、2 例、6 例、5 例）、予定来院日の来院なし 2 例（0 例、1 例、0 例、1 例）、OHSS の発現回避 1 例（0 例、0 例、0 例、1 例）、その他（被験者の個人的理由、u-hCG の誤用量投与のため採卵が困難）2 例（1 例、0 例、1 例、0 例）であった。

有効性について、主要評価項目は「採卵数」とされた。結果は表 26 のとおりであり、本薬の有意な用量反応関係が示された（ $p < 0.001$ 、施設及びスクリーニング時の血清 AMH 値（5.0～14.9 pmol/L、15.0～44.9 pmol/L）を因子、用量の対数を共変量とした共分散分析）。

表 26 採卵数（PP）

	本薬 6 μ g 群 (36 例)	本薬 9 μ g 群 (39 例)	本薬 12 μ g 群 (38 例)	r-hFSH β 群 (41 例)
採卵数（個） ^{a,b}	7.0 $\pm$ 4.12	9.2 $\pm$ 5.65	11.9 $\pm$ 5.41	11.0 $\pm$ 4.66

a：平均値 $\pm$ 標準偏差

b：卵巣反応不良により周期が中止された症例（本薬 6 μ g 群 5 例、本薬 9 μ g 群 2 例、r-hFSH β 群 1 例）は採卵数を 1 個として補完した。

安全性について、有害事象の発現割合は、本薬 6 μ g 群 62.2%（23/37 例）、本薬 9 μ g 群 60.0%（24/40 例）、本薬 12 μ g 群 67.5%（27/40 例）、r-hFSH β 群 58.5%（24/41 例）であり、いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は表 27 のとおりであった。

⁴⁾ 直径 12 mm 以上の卵胞が 25～35 個の場合には、GnRH アゴニストにより卵胞成熟を誘起してもよいこととされた。ただし、GnRH アゴニストを投与された被験者では、本周期での移植は行わないこととされた。

表 27 いずれかの群で 5%以上発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	本薬 6 µg 群 (37 例)	本薬 9 µg 群 (40 例)	本薬 12 µg 群 (40 例)	r-hFSHβ 群 (41 例)
注射部位紅斑	18.9 (7)	22.5 (9)	20.0 (8)	9.8 (4)
OHSS	13.5 (5)	7.5 (3)	17.5 (7)	22.0 (9)
処置による疼痛	2.7 (1)	0 (0)	12.5 (5)	9.8 (4)
誤用量投与	0 (0)	10.0 (4)	10.0 (4)	0 (0)
卵巣腫大	5.4 (2)	7.5 (3)	7.5 (3)	2.4 (1)
自然流産	2.7 (1)	0 (0)	7.5 (3)	2.4 (1)
プロゲステロン増加	0 (0)	0 (0)	7.5 (3)	0 (0)
注射部位疼痛	5.4 (2)	5.0 (2)	5.0 (2)	4.9 (2)
腹水	0 (0)	0 (0)	5.0 (2)	9.8 (4)
処置による嘔吐	0 (0)	0 (0)	5.0 (2)	0 (0)
生化学的妊娠	2.7 (1)	5.0 (2)	2.5 (1)	2.4 (1)
注射部位そう痒感	2.7 (1)	5.0 (2)	0 (0)	0 (0)
下痢	0 (0)	5.0 (2)	0 (0)	4.9 (2)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本薬 9 µg 群 1 例（子宮頸部出血）及び r-hFSHβ 群 2 例（異所性妊娠、腹膜炎）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 6 µg 群 4 例（OHSS 4 例）、本薬 9 µg 群 2 例（OHSS 2 例）、本薬 12 µg 群 6 例（OHSS 3 例、プロゲステロン増加 3 例）及び r-hFSHβ 群 5 例（OHSS 5 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国内第Ⅲ相試験（000273 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

IVF/ICSI を受ける日本人女性を対象に、本薬又は r-hFSHβ を投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化評価者盲検³⁾ 並行群間比較試験が国内 17 施設で実施された（目標症例数：各群 155 例、計 310 例）。

主な選択基準は、月経周期が 24～35 日間で排卵があると推定され、20～40 歳の IVF/ICSI のための COS を初めて受ける日本人女性とされた。

用法・用量は、本薬は血清 AMH 値及び体重に基づき表 28 に従い 6～12 µg の範囲で決定した用量（刺激期間を通じて固定）を、r-hFSHβ は最初の 5 日間は 150 IU、刺激 6 日目以降は卵巣反応に応じて 75～375 IU の範囲で調節（調節幅は 75 IU）した用量を、卵胞成熟の誘起の基準に達するまで（最大 20 日間）1 日 1 回皮下投与することとされた。早期の LH サージを回避するため、刺激 6 日目から刺激期間を通じて GnRH アンタゴニスト 0.25 µg を投与することとされ、直径 17 mm 以上の卵胞が 3 個以上みられた時点で u-hCG 5000 IU の筋肉内投与により卵胞成熟を誘起し、その 36±2 時間後に採卵することとされた。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 個以上に達しないと治験担当医師が判断）又は卵巣反応過剰（直径 12 mm 以上の卵胞が 25 個以上）⁴⁾ の場合には、周期を中止することとされた。また、採卵後 5 日目（胚盤胞期）に、最も質の良い胚盤胞 1 つを移植することとされた。なお、被験者は治験実施医療機関及びスクリーニング時の血清 AMH 値（15 pmol/L 未満、15 pmol/L 以上）により層別割付された。

表 28 本薬の 1 日あたりの用量^a

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

a: スクリーニング時の血清 AMH 値及び割付時の体重に基づき算出した。なお、1 日あたりの投与量は 6~12 μg の範囲とすることとされた。

無作為化された 348 例（本薬群 170 例、r-hFSHβ 群 178 例、以下同順）のうち、347 例（170 例、177 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。採卵は 337 例（167 例、170 例）で実施され、胚盤胞移植は 276 例（135 例、141 例）で実施された。治験薬投与開始後に試験を中止した被験者は 57 例（23 例、34 例）であり、中止理由の内訳は、有害事象 31 例（13 例、18 例）、同意撤回 1 例（1 例、0 例）、βhCG 検査来院前の月経開始 19 例（9 例、10 例）、OHSS の発現回避 5 例（0 例、5 例）、その他（移植が困難）1 例（0 例、1 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた「採卵数」の結果は表 29 のとおりであり、本薬群と r-hFSHβ 群の差の両側 95%CI の下限値は事前に設定された非劣性マージン（-3.0 個）を上回っており、本薬の r-hFSHβ に対する非劣性が示された。また、重要な副次評価項目並びに妊娠追跡調査項目である「臨床妊娠率」並びに「継続妊娠率」及び「生児獲得率」は、表 30 のとおりであった。

表 29 採卵数（FAS）

	本薬群 (170 例)	r-hFSHβ 群 (177 例)
採卵数 (個) a, b	9.3±5.4	10.5±6.1
群間差 (個) c	-1.2 [-2.3, -0.1]	

a: 平均値±標準偏差

b: 周期中止により欠測が生じた症例（本薬群 3 例、r-hFSHβ 群 7 例）は採卵数を 0 個として補完した。

c: 群間差 [95%CI]: 投与群及びスクリーニング時の血清 AMH 値 (<15 pmol/L、≥15 pmol/L) を固定効果とした分散分析

表 30 重要な副次評価項目並びに妊娠追跡調査項目の結果（FAS）

	本薬群 (170 例)	r-hFSHβ 群 (177 例)
臨床妊娠率 ^a	25.3 (43)	23.7 (42)
継続妊娠率 ^b	23.5 (40)	19.2 (34)
生児獲得率 ^c	23.5 (40)	18.6 (33)

% (例数)

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

b: 治験薬を投与した被験者における胚移植後 10~11 週に少なくとも 1 つの胎嚢を認めた被験者の割合

c: 治験薬を投与した被験者における生児を獲得した被験者の割合

安全性について、有害事象の発現割合は本薬群 42.9% (73/170 例)、r-hFSHβ 群 52.0% (92/177 例) であり、いずれかの群で 2%以上発現した有害事象は表 31 のとおりであった。

表 31 いずれかの群で 2%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬群 (170 例)	r-hFSH β 群 (177 例)
OHSS	11.2 (19)	19.8 (35)
注射部位紅斑	7.6 (13)	8.5 (15)
生化学的妊娠	3.5 (6)	5.6 (10)
ウイルス性上気道感染	3.5 (6)	3.4 (6)
卵巣嚢胞	2.9 (5)	4.0 (7)
卵巣腫大	2.9 (5)	2.8 (5)
便秘	2.4 (4)	2.8 (5)
頭痛	2.4 (4)	2.3 (4)
骨盤液貯留	2.4 (4)	2.3 (4)
妊娠時出血	2.4 (4)	0 (0)
自然流産	1.8 (3)	2.3 (4)
注射部位そう痒感	0 (0)	2.8 (5)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は r-hFSH β 群 2 例（OHSS 2 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 13 例（OHSS 8 例、プロゲステロン増加 3 例、インフルエンザ 1 例、ウイルス性上気道感染 1 例）及び r-hFSH β 群 18 例（OHSS 14 例、卵巣腫大 2 例、プロゲステロン増加 1 例、卵管水腫 1 例）に認められ、OHSS 2 例（本薬群 1 例、r-hFSH β 群 1 例）、インフルエンザ、ウイルス性上気道感染を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 国内第Ⅲ相試験（000273 試験）のデザインについて

申請者は、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）の主要評価項目を採卵数としたことの妥当性について、以下のように説明した。本薬による ART における COS の最終的な治療目的は生児の獲得であるが、複数の卵胞を发育するという FSH の薬理作用を直接反映する指標であることから、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）の主要評価項目は採卵数とし、臨床妊娠率を重要な副次評価項目、継続妊娠率及び生児獲得率を妊娠追跡調査項目として評価することが適切と考えた。また、hFSH 製剤の COS に関する有効性を評価した海外臨床試験において採卵数が主要評価項目として用いられた報告（Hum Reprod 2000; 15: 520-5、Hum Reprod 1995; 10: 2534-40 等）や、採卵数と妊娠率の間に相関があるとの報告（Hum Reprod 2011; 26: 1768-74、Fert Steril 2014; 101: 967-73 等）があることから、主要評価項目を採卵数としたことは妥当と考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）の主要評価項目である採卵数について、非劣性マージンを -3.0 個としたことの妥当性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（000273 試験）では、試験計画時に本邦で ART における COS の効能・効果で唯一承認されていた r-hFSH β を対照薬として、本薬群の r-hFSH β 群に対する非劣性を評価することとした。ART における COS に hFSH を用いた海外臨床試験（Hum Reprod 1999; 14: 622-7、Hum Reprod 1997; 12: 21339、J Assist Reprod Genet 2002; 19: 470-6）で、平均採卵数の群間差はそれぞれ 4.4 個（r-hFSH β 100 IU 群 6.2 個と r-hFSH β 200 IU 群 10.6 個）、4.6 個（HP-u-hFSH 群 7.6 個と

r-hFSH α 群 12.2 個) 及び 4.6 個 (r-hFSH β 100 IU 群 5.0 個と r-hFSH β 200 IU 群 9.6 個) であったのに対し、臨床妊娠率又は継続妊娠率の群間差はそれぞれ 1.2% (r-hFSH β 100 IU 群 24.7%と r-hFSH β 200 IU 群 23.5%)、2.0% (HP-u-hFSH 群 31.6%と r-hFSH α 群 33.6%) 及び 1.6% (r-hFSH β 100 IU 群 16.6%と r-hFSH β 200 IU 群 15.0%) と群間で同程度であり、採卵数の 3.0 個の差は妊娠率に影響を及ぼさないと考えた。以上より、採卵数の 3.0 個の差は妊娠に臨床的に大きな影響を及ぼさないと考えることから、国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) における非劣性マージンを -3.0 個としたことは臨床的な観点から妥当である。

機構は、以下のように考える。本薬を用いた ART における COS の最終的な治療目的は生児の獲得であるが、ART における COS の効能・効果で承認されている r-hFSH 製剤があり、既承認の r-hFSH 製剤は本邦の医療現場で ART における COS に標準的に用いられていた状況下で実施された国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) において、r-hFSH である本薬の薬理作用を直接反映する指標である採卵数を主要評価項目とし、試験計画時に本邦で ART における COS の効能・効果で承認されていた r-hFSH β との非劣性を検証したことは妥当と判断する。ただし、本薬を用いた治療の最終的な目的を踏まえ、妊娠や生児の獲得に関する評価項目の結果も併せて本薬の有効性を評価することは重要と判断する。また、r-hFSH β 等を用いた海外臨床試験において妊娠率が同程度であった投与群間の採卵数の差に基づく申請者の説明を踏まえると、国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) の非劣性マージンを -3.0 個と設定したことは妥当と判断する。

7.R.1.2 国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) における本剤の有効性について

申請者は、日本人女性に対する ART における COS に本薬を用いた際の有効性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) における主要評価項目である採卵数は、表 29 のとおりであり、本薬群の r-hFSH β 群に対する非劣性が示された。加えて、国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) の重要な副次評価項目並びに妊娠追跡調査項目である臨床妊娠率並びに継続妊娠率及び生児獲得率は、表 30 のとおりであり、いずれも本薬群と r-hFSH β 群で同程度であった。また、COS を初めて受ける外国人女性を対象とした海外第Ⅲ相試験 (ESTHER-1 試験) における主要評価項目である継続妊娠率⁵⁾ 及び継続着床率⁶⁾ について、継続妊娠率は、本薬群 30.7% (204/665 例)、r-hFSH α 群 31.6% (209/661 例)、群間差 [95%CI] $-0.9 [-5.9, 4.1]$ %で、継続着床率は、本薬群 35.2% (206/585 例)、r-hFSH α 群 35.8% (209/584 例)、群間差 [95%CI] $-0.6 [-6.1, 4.8]$ %であり、群間差の 95%CI の下限値はいずれも事前に規定した非劣性マージン -8.0% を上回っており、本薬群の r-hFSH α 群に対する非劣性が示された。加えて、当該試験において副次評価項目として評価された採卵数 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、本薬群 9.6 ± 5.8 個、r-hFSH α 群 10.1 ± 6.6 個、臨床妊娠率⁷⁾ は、本薬群 34.9% (232/665 例)、r-hFSH α 群 36.5% (241/661 例) であり、いずれも本薬群と r-hFSH α 群で同程度であったことから、本薬の ART における COS に関する有効性が、既承認の hFSH 製剤に劣らないことは、海外臨床試験においても同様に示されている。なお、国内外の第Ⅲ相試験間で被験者あたりの胚盤胞移植数に大きな差異はなかったにもかかわらず、国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) における本薬群及び r-hFSH β 群の臨床妊娠率及び継続妊娠率は、いずれも海外第Ⅲ相試験 (ESTHER-1 試験) における本薬群及び r-hFSH α 群の結果よりも低かったことについては、

⁵⁾ 治療薬を投与した被験者における胚移植後 10～11 週に少なくとも 1 つの子宮内生存胎児を認めた被験者の割合

⁶⁾ 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

⁷⁾ 治療薬を投与した被験者における胚移植後 5～6 週に少なくとも 1 つの胎嚢を認めた被験者の割合

ART による妊娠率は白人女性よりもアジア人女性で低いとの報告（Fertil Steril 2010; 93: 382-90、Fertil Steril 2007; 87: 297-302 等）を踏まえると、民族的要因が影響した可能性があると考ええる。

また、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における採卵数の分布は、表 32 のとおりであり、全体集団では、本薬の用量設定にあたって目標とした採卵数 8～14 個（6.R.1 参照）を達成した被験者の割合は本薬群と r-hFSHβ 群で同程度であった。血清 AMH 値 15 pmol/L 未満の集団では、本薬群と r-hFSHβ 群の採卵数の分布は同様であり、血清 AMH 値 15 pmol/L 以上の集団では、本薬群と r-hFSHβ 群の採卵数の分布は異なるものの、採卵数 8～14 個を達成した被験者の割合は本薬群と r-hFSHβ 群で同程度であった（表 32）。

以上を踏まえると、日本人女性に対し本薬を ART における COS に用いた際の有効性は示されたと考える。

表 32 国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における採卵数の分布（FAS）

採卵数（個）	全体		血清 AMH 値<15pmol/L		血清 AMH 値≥15pmol/L	
	本薬群 (169 例)	r-hFSHβ 群 (173 例)	本薬群 (69 例)	r-hFSHβ 群 (73 例)	本薬群 (100 例)	r-hFSHβ 群 (100 例)
<4	8.3 (14)	5.2 (9)	11.6 (8)	12.3 (9)	6.0 (6)	0.0 (0)
4～7	36.1 (61)	26.6 (46)	47.8 (33)	43.8 (32)	28.0 (28)	14.0 (14)
8～14	40.8 (69)	42.8 (74)	36.2 (25)	41.1 (30)	44.0 (44)	44.0 (44)
15～19	10.1 (17)	14.5 (25)	4.3 (3)	2.7 (2)	14.0 (14)	23.0 (23)
≥20	4.7 (8)	11.0 (19)	0 (0)	0 (0)	8.0 (8)	19.0 (19)

%（例数）

機構は、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）において、血清 AMH 値 15 pmol/L 未満の集団と血清 AMH 値 15 pmol/L 以上の集団で採卵数の結果に異なる傾向が認められたこと（表 32）を踏まえ、いずれの集団においても本薬の有効性が期待できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における血清 AMH 値別（15 pmol/L 未満、15 pmol/L 以上）の採卵数の結果は表 33 のとおりであり、本薬群と r-hFSHβ 群の採卵数の群間差 [95%CI] は、血清 AMH 値 15 pmol/L 未満の集団では 0.1 [－1.0, 1.3] 個であった一方、血清 AMH 値 15 pmol/L 以上の集団では－2.2 [－3.9, －0.5] 個であり、異なる傾向を示した。当該結果は、血清 AMH 値が小さいほど FSH に対する卵巣の反応性が低いこと（Fertil Steril 2013; 99: 1644-53）、本薬群と r-hFSHβ 群で採卵数の平均値（表 33）や採卵数の分布（表 32）が同様であったこと、及び海外第Ⅲ相試験（ESTHER-1 試験）における血清 AMH 値 15 pmol/L 未満の集団における r-hFSHα 群の採卵数（ 6.6 ± 4.08 個（平均値±標準偏差、以下同様））は、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）の r-hFSHβ 群の採卵数（ 7.0 ± 3.4 個）と大きく異なることを踏まえると、血清 AMH 値が小さい患者で実際に得ることができる採卵数の限界を反映した結果であると考ええる。加えて、当該集団における臨床妊娠率、継続妊娠率及び生児獲得率は本薬群と r-hFSHβ 群で同程度であったこと（表 34）も踏まえると、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における血清 AMH 値 15 pmol/L 未満の集団における採卵数は、本薬の用量の設定にあたって目標とした採卵数よりも少ない傾向であったが、当該集団において本薬投与による臨床的に意義のある結果は示されていると考える。一方、血清 AMH 値 15 pmol/L 以上の集団における本薬群の採卵数の平均値は、用量設定にあたって目標とした採卵数（8～14 個）を満たしたが、r-hFSHβ 群と比較して少なく（表 33）、採卵数の分布は、r-hFSHβ 群と比較して本薬群で採卵数 7 個以下の被験者の割合が高く、採卵数 15 個以上の被験者の割合が低かった（表 32）。当該結果は、血清 AMH 値が大きいと採卵数が多くなる傾向が

示されていることや採卵数が一定数を超えると妊娠率は増加しないが OHSS の発現リスクが増加することを考慮した用量で国内第Ⅲ相試験（000273 試験）を実施したこと（6.R.1 参照）を踏まえると、当該用量設定の意図を反映した結果であると考ええる。加えて、当該集団における臨床妊娠率、継続妊娠率及び生児獲得率は本薬群と r-hFSHβ 群で同程度であったこと（表 34）、及び OHSS の発現割合は r-hFSHβ 群と比較して本薬群で低かったこと（7.R.2.1 参照）も踏まえると、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における血清 AMH 値 15 pmol/L 以上の集団における採卵数は r-hFSHβ 群と比べて本薬群で少ない傾向であったが、当該集団において本薬投与による臨床的に意義のある結果は示されていると考える。

以上より、スクリーニング時の血清 AMH 値 15 pmol/L 未満と血清 AMH 値 15 pmol/L 以上の集団のいずれにおいても、本薬の有効性は示されていると考える。

表 33 国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における血清 AMH 値別の採卵数（FAS）

	血清 AMH 値<15pmol/L		血清 AMH 値≥15pmol/L	
	本薬群 (69 例)	r-hFSHβ 群 (73 例)	本薬群 (101 例)	r-hFSHβ 群 (104 例)
採卵数（個） ^{a, b}	7.2±3.7	7.0±3.4	10.8±5.9	12.9±6.4
群間差（個） ^c	0.1 [−1.0, 1.3]		−2.2 [−3.9, −0.5]	

a：平均値±標準偏差

b：周期中止により欠測が生じた症例（本薬群 3 例（血清 AMH 値<15 pmol/L：2 例、血清 AMH 値≥15 pmol/L：1 例）、r-hFSHβ 群 7 例（血清 AMH 値<15 pmol/L：1 例、血清 AMH 値≥15 pmol/L：6 例））は採卵数を 0 個として補完した。

c：群間差 [95%CI]：投与群及びスクリーニング時の血清 AMH 値（<15 pmol/L、≥15 pmol/L）を固定効果とした分散分析

表 34 国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における血清 AMH 値別の

重要な副次評価項目並びに妊娠追跡調査項目の結果（FAS）

	血清 AMH 値<15pmol/L		血清 AMH 値≥15pmol/L	
	本薬群 (69 例)	r-hFSHβ 群 (73 例)	本薬群 (101 例)	r-hFSHβ 群 (104 例)
臨床妊娠率 ^a	21.7 (15)	24.7 (18)	27.7 (28)	23.1 (24)
継続妊娠率 ^b	20.3 (14)	16.4 (12)	25.7 (26)	21.2 (22)
生児獲得率 ^c	20.3 (14)	16.4 (12)	25.7 (26)	20.2 (21)

%（例数）

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

b：治験薬を投与した被験者における胚移植後 10～11 週に少なくとも 1 つの胎嚢を認めた被験者の割合

c：治験薬を投与した被験者における生児を獲得した被験者の割合

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（000273 試験）の主要評価項目とされた採卵数について、本薬群の r-hFSHβ 群に対する非劣性は示され、重要な副次評価項目並びに妊娠追跡調査項目として評価した臨床妊娠率並びに継続妊娠率及び生児獲得率についても本薬群と r-hFSHβ 群で同程度であった。また、海外第Ⅲ相試験（ESTHER-1 試験）の結果について、臨床妊娠率及び継続妊娠率は、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）の結果より高値であったが、本薬群と対照薬である r-hFSHα 群では同程度の結果が得られており、採卵数は、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）の結果と同様で、本薬群と r-hFSHα 群でも同程度の結果であったことから、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における本薬群と、既承認の r-hFSH 製剤である対照薬群との有効性の関係性は、海外第Ⅲ相試験（ESTHER-1 試験）でも認められたと判断できる。

国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における採卵数の分布（表 32）については、採卵数 15 個以上の被験者の割合は r-hFSHβ 群と比較して本薬群で低く、採卵数 7 個以下の被験者の割合は r-hFSHβ 群と比較して本薬群で高かった。採卵数に影響する因子であるベースラインの血清 AMH 値別の採卵数の分布（表 32）及び平均値（表 33）について、血清 AMH 値 15 pmol/L 以上の集団では全体集団の結果と同様であった一方で、血清 AMH 値 15 pmol/L 未満の集団で得られた採卵数は、本薬群と r-hFSHβ 群で同程度であったが、全体集団と比較して少ない傾向であった。これらの採卵数の結果について、血清 AMH 値 15 pmol/L 未満の集団の採卵数の結果は、国内外の第Ⅲ相試験の血清 AMH 値 15 pmol/L 未満の集団における対照薬群の採卵数に大きな差異はないこと、及び血清 AMH 値と採卵数には正の相関があるとの報告（Hum repord Update 2010; 16 113-30、Fertil Steril 2013; 99: 963-9 等）を踏まえると、申請者が説明するように、血清 AMH 値が小さい集団において得ることができる採卵数の限界が反映された結果であると捉えられ、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）の当該集団における臨床妊娠率、継続妊娠率及び生児獲得率はいずれも本薬群と r-hFSHβ 群で同程度であったことも踏まえると、血清 AMH 値 15 pmol/L 未満の集団において臨床的に意義のある本薬の有効性を示しているものと判断する。血清 AMH 値 15 pmol/L 以上の集団の採卵数の結果については、本薬群の採卵数の平均値は r-hFSHβ 群より少なく、r-hFSHβ 群と比較して本薬群で採卵数が少ない側に分布する傾向であったが、本薬の用量の設定方針に関する申請者の説明（6.R.1 参照）に加え、臨床妊娠率、継続妊娠率及び生児獲得率は本薬群と r-hFSHβ 群で同程度であったことを踏まえると、血清 AMH 値 15 pmol/L 以上の集団における本薬の有効性が r-hFSHβ 製剤に劣ることを示すものではなく、臨床的に意義のある本薬の有効性を示しているものと判断する。

以上の検討から、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における採卵数は r-hFSHβ 群と比較して本薬群で低かったものの、本剤投与により臨床的に必要とされる採卵数が得られていると判断でき、日本人女性に対する ART における COS に本剤を用いた際に臨床的意義のある有効性が得られるものと判断する。ただし、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）において r-hFSHβ 群と比較して本薬群で採卵数が少ない傾向が認められたことや血清 AMH 値別の結果は、ART における COS に用いる薬剤の選択にあたって重要な情報であることから、医療現場に情報提供することが適切であると判断する。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.2 の検討結果及び提出された臨床試験で示された本剤の有効性を踏まえると、日本人女性に対する ART における COS に本剤を用いた際の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.2.1 OHSS について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における OHSS の発現状況について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における OHSS の発現割合及び OHSS に対する予防的介入⁸⁾の実施

⁸⁾ 卵巣反応過剰（直径 12 mm 以上の卵胞が 25 個以上）による周期の中止、GnRH アゴニストを用いた卵胞成熟の誘起（直径 12 mm 以上の卵胞が 25～35 個の場合に実施を検討）、ドパミンアゴニストの投与（直径 12 mm 以上の卵胞が 20 個以上の場合に実施を検討）

割合は表 35 のとおりであり、r-hFSH β 群と比較して本薬群では、全グレードの OHSS 及び Golan 分類⁹⁾に基づく中等度又は重度の OHSS のいずれも低く、OHSS に対する予防的介入の実施割合も低かった。なお、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）では、r-hFSH β は最初の 5 日間は 150 IU、刺激 6 日目以降は卵巢反応に応じて 75～375 IU の範囲で調節（調節幅は 75 IU）することとされ、刺激 6 日目に r-hFSH β を増量した被験者の割合は 37.1%（65/175 例¹⁰⁾）、減量した被験者の割合は 0.6%（1/175 例¹⁰⁾）であり、刺激期間中のいずれかの時点で r-hFSH β を増量した被験者の割合は 45.2%（80/177 例）、減量した被験者の割合は 2.3%（4/177 例）であった。

表 35 国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における
OHSS の発現割合及び OHSS に対する予防的介入の実施割合（安全性解析対象集団）

	本薬群 (170 例)	r-hFSH β 群 (177 例)
OHSS（全グレード）の発現割合	11.2（19）	19.8（35）
OHSS（中等度又は重度 ^{a)} ）の発現割合	7.1（12）	14.1（25）
OHSS に対する予防的介入の実施割合	1.2（2）	3.4（6）

%（例数）

a：Golan 分類に基づく重症度

また、海外第Ⅲ相試験（ESTHER-1 試験及び ESHER-2 試験）における OHSS の発現割合は表 36 のとおりであり、r-hFSH α 群と比較して本薬群では、全グレードの OHSS 及び Golan 分類⁹⁾に基づく中等度又は重度の OHSS のいずれの発現割合も低く、OHSS に対する予防的介入の実施割合も低かった。

国内第Ⅲ相試験（000273 試験）では、本邦の医療現場で ART における COS で hFSH 製剤を使用する際の OHSS の管理のための方策（生殖補助医療の必修知識 2020 日本生殖医学会編; 2020: p378-86、重篤副作用疾患別対応マニュアル 卵巢過剰刺激症候群（OHSS）厚生労働省; 平成 23 年 3 月）と同様に、COS 中の経膈超音波検査や血清エストラジオール値検査等によるモニタリングを実施していたことから、本邦における本剤の臨床使用においても同様の方策を講じ、異常が認められた場合に適切な処置がなされるのであれば、本邦における本剤の臨床使用において OHSS が重大な問題とならない程度に管理可能と考える。

⁹⁾ 以下の項目に基づく OHSS の重症度分類。

グレード 1 及び 2 を軽度、グレード 3 を中等度、グレード 4 及び 5 を重度とした。

グレード 1：腹部膨満及び腹部不快感を認める。

グレード 2：グレード 1 の症状に加え、悪心、嘔吐又は下痢を伴い、卵巢腫大（5～12 cm）を認める。

グレード 3：グレード 1～2 の症状に加え、超音波検査で腹水を認める。

グレード 4：グレード 1～3 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：グレード 1～4 の症状に加え、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を認める。

¹⁰⁾ 2 例は刺激 6 日目に u-hCG による卵胞成熟の誘起の基準を満たしていたため、r-hFSH β の投与が終了されていた。

表 36 海外第Ⅲ相試験（ESTHER-1 試験及び ESTHER-2 試験）における
OHSS の発現割合及び OHSS に対する予防的介入の実施割合（安全性解析対象集団）

	ESTHER-1 試験 採卵周期 1		ESTHER-2 試験 採卵周期 2		ESTHER-2 試験 採卵周期 3	
	本薬群 (665 例)	r-hFSHα 群 (661 例)	本薬群 (252 例)	r-hFSHα 群 (261 例)	本薬群 (95 例)	r-hFSHα 群 (93 例)
OHSS（全グレード）の発現割合	3.5 (23)	4.8 (32)	1.2 (3)	3.1 (8)	2.1 (2)	1.1 (1)
OHSS（中等度又は重度 ^a ）の発現割合	2.1 (14)	2.9 (19)	0 (0)	2.7 (7)	0 (0)	1.1 (1)
OHSS に対する予防的介入の実施割合	2.3 (15)	4.5 (30)	1.6 (4)	1.9 (5)	0 (0)	1.1 (1)

%（例数）

a：Golan 分類に基づく重症度

機構は、PCO の有無別の OHSS の発現状況を説明した上で、PCO を有する患者に本薬を投与する場合に注意すべき事項について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（000273 試験）及び海外第Ⅲ相試験（ESTHER-1 試験及び ESTHER-2 試験）では、PCO の有無に関する情報は収集していないものの、血清 AMH 値のカットオフ値を 35 pmol/L とした場合に PCO の有無を判別する精度が高いことが報告されていることから（Hum Reprod 2011; 26: 3123-9）、PCO のある患者を血清 AMH 値 35 pmol/L 超の患者、PCO のない患者を血清 AMH 値 35 pmol/L 以下の患者として OHSS の発現状況を比較した。

国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における血清 AMH 値に基づく PCO の有無別の OHSS の発現割合は、表 37 のとおりであり、PCO のある患者に本薬を投与した際の OHSS の発現割合は PCO のない患者と比較して高くなかった。

表 37 国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における
血清 AMH 値に基づく PCO の有無別の OHSS の発現割合（安全性解析対象集団）

	本薬群		r-hFSHβ 群	
	PCO あり ^a (27 例)	PCO なし ^a (143 例)	PCO あり ^a (28 例)	PCO なし ^a (149 例)
OHSS（全グレード）の発現割合	3.7 (1)	12.6 (18)	46.4 (13)	14.8 (22)
OHSS（中等度又は重度 ^b ）の発現割合	3.7 (1)	7.7 (11)	28.6 (8)	11.4 (17)

%（例数）

a：PCO あり：血清 AMH 値>35 pmol/L、PCO なし：血清 AMH 値≤35 pmol/L

b：Golan 分類に基づく重症度

また、海外第Ⅲ相試験（ESTHER-1 試験及び ESTHER-2 試験）における血清 AMH 値に基づく PCO の有無別の OHSS の発現割合は、表 38 のとおりであり、PCO のある患者に本薬を投与した際の OHSS の発現割合は PCO のない患者と比較して明らかに高いものではなかった。

表 38 海外第Ⅲ相試験（ESTHER-1 試験及び ESTHER-2 試験）における
血清 AMH 値に基づく PCO の有無別の OHSS の発現割合（安全性解析対象集団）

	本薬群		r-hFSH α 群	
	PCO あり ^a (78 例)	PCO なし ^a (587 例)	PCO あり ^a (75 例)	PCO なし ^a (586 例)
ESTHER-1 試験 採卵周期 1				
OHSS（全グレード）の発現割合	5.1 (4)	3.2 (19)	16.0 (12)	3.4 (20)
OHSS（中等度又は重度 ^b ）の発現割合	2.6 (2)	2.0 (12)	9.3 (7)	2.0 (12)
ESTHER-2 試験 採卵周期 2				
OHSS（全グレード）の発現割合	0 (0)	1.3 (3)	20.8 (5)	1.3 (3)
OHSS（中等度又は重度 ^b ）の発現割合	0 (0)	0 (0)	16.7 (4)	1.3 (3)
ESTHER-2 試験 採卵周期 3				
OHSS（全グレード）の発現割合	0 (0)	2.2 (2)	0 (0)	1.1 (1)
OHSS（中等度又は重度 ^b ）の発現割合	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)

%（例数）

a：PCO あり：血清 AMH 値>35 pmol/L、PCO なし：血清 AMH 値≤35 pmol/L

b：Golan 分類に基づく重症度

血清 AMH 値に基づき区分した PCO の有無別での検討であるが、以上のように、本薬群では、PCO のある患者で PCO のない患者と比較して OHSS の発現割合が明らかに高いものではなく、r-hFSH 群の PCO のある患者と比較して本薬群の PCO のある患者での OHSS の発現割合は低かった。したがって、OHSS のリスク因子として知られる（生殖補助医療の必修知識 2020 日本生殖医学会編; 2020: p435-44）PCO のある患者への本薬の投与時の OHSS は、本邦の医療現場で ART における COS に hFSH 製剤を使用する際に実施されているように、COS 中の経腔超音波検査や血清エストラジオール値検査等によるモニタリングを実施し、異常が認められた場合に適切な処置がなされるのであれば、重大な問題とならない程度に管理可能であり、当該患者に対する特段の注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（000273 試験）及び海外第Ⅲ相試験（ESTHER-1 試験及び ESTHER-2 試験）における本薬群での OHSS の発現割合は r-hFSH 群を上回るものではなく、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）及び海外第Ⅲ相試験（ESTHER-1 試験及び ESTHER-2 試験）における血清 AMH 値に基づく PCO の有無別の OHSS の発現割合は、PCO のある患者で PCO のない患者と比較して明らかに高いものではなかった。また、これらの臨床試験は、本邦の医療現場において ART における COS に hFSH 製剤を使用する際に実施されている OHSS の発現及び重症化を回避するための方策と同様に、COS 中の経腔超音波検査や血清エストラジオール値検査等のモニタリングを実施し、異常が認められた場合に適切な処置を行う規定で実施された。以上を踏まえると、本邦の医療現場において ART における COS に hFSH 製剤を使用する際に実施されている OHSS の発現及び重症化を回避するための方策と同様の方策を講じることで、本邦において本剤を ART における COS に用いた際の OHSS は重大な問題とならない程度に管理可能と判断する。

7.R.2.2 臨床試験で発現した有害事象（OHSS 除く）について

申請者は、国内外の臨床試験で発現した有害事象について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における有害事象の発現割合は、本薬群 42.9%（73/170 例）、r-hFSH β 群 52.0%（92/177 例）であり、いずれかの群で 2%以上発現した有害事象（表 31）のとおりであった。このうち、r-hFSH β

群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は妊娠時出血であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象の重症度別の発現割合は、本薬群では軽度 40.6% (69/170 例)、中等度 4.7% (8/170 例) 及び重度 0% (0/170 例)、r-hFSH β 群ではそれぞれ 48.6% (86/177 例)、6.8% (12/177 例) 及び 0.6% (1/177 例) であり、本薬群及び r-hFSH β 群のいずれも報告された多くの有害事象は軽度であった。重度の有害事象は、r-hFSH β 群の 1 例 (OHSS) で認められ、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。以上より、発現した有害事象の種類、発現割合及び重症度は本薬群と r-hFSH β 群で同様であった。

海外第Ⅲ相試験 (ESTHER-1 試験及び ESTHER-2 試験) における有害事象の発現割合は表 39 のとおりであり、発現した有害事象の種類、発現割合及び重症度は本薬群と r-hFSH α 群で同様であった。

以上より、本邦において本剤を ART における COS に用いた際の安全性は、r-hFSH β 及び r-hFSH α と同様であり、r-hFSH β 又は r-hFSH α の投与時と比較して、本剤投与時に特段の注意を要する事象はないと考える。

表 39 海外第Ⅲ相試験（ESTHER-1 試験及び ESTHER-2 試験）における
いずれかの群で 2%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	ESTHER-1 試験 採卵周期 1		ESTHER-2 試験 採卵周期 2		ESTHER-2 試験 採卵周期 3	
	本薬群 (665 例)	r-hFSHα 群 (661 例)	本薬群 (252 例)	r-hFSHα 群 (261 例)	本薬群 (95 例)	r-hFSHα 群 (93 例)
有害事象	54.6 (363)	50.8 (336)	47.2 (119)	47.5 (124)	48.4 (46)	45.2 (42)
頭痛	14.6 (97)	13.3 (88)	7.5 (19)	10.3 (27)	11.6 (11)	14.0 (13)
処置による疼痛	7.4 (49)	7.9 (52)	5.2 (13)	6.5 (17)	5.3 (5)	8.6 (8)
骨盤痛	6.9 (46)	6.2 (41)	5.6 (14)	4.2 (11)	3.2 (3)	5.4 (5)
骨盤不快感	5.7 (38)	3.8 (25)	2.4 (6)	5.0 (13)	0 (0)	6.5 (6)
つわり	4.5 (30)	4.5 (30)	2.4 (6)	3.1 (8)	3.2 (3)	4.3 (4)
悪心	4.4 (29)	3.9 (26)	3.2 (8)	3.8 (10)	1.1 (1)	4.3 (4)
自然流産	3.9 (26)	4.5 (30)	4.4 (11)	3.4 (9)	5.3 (5)	4.3 (4)
妊娠時出血	3.9 (26)	4.1 (27)	5.6 (14)	3.8 (10)	3.2 (3)	2.2 (2)
生化学的妊娠	3.8 (25)	3.8 (25)	5.2 (13)	3.1 (8)	9.5 (9)	4.3 (4)
疲労	3.5 (23)	2.7 (18)	0.8 (2)	2.7 (7)	0 (0)	4.3 (4)
気道感染	3.5 (23)	2.0 (13)	1.2 (3)	2.7 (7)	3.2 (3)	2.2 (2)
OHSS	3.5 (23)	4.8 (32)	1.2 (3)	3.1 (8)	2.1 (2)	1.1 (1)
便秘	3.2 (21)	3.0 (20)	0.8 (2)	2.7 (8)	1.1 (1)	2.2 (2)
子宮付属器痛	3.2 (21)	2.0 (13)	2.8 (7)	4.6 (12)	2.1 (2)	3.2 (3)
浮動性めまい	1.5 (10)	2.3 (15)	2.4 (6)	2.3 (6)	1.1 (1)	2.2 (2)
月経困難症	1.4 (9)	2.6 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
膣出血	1.4 (9)	2.3 (15)	0 (0)	0 (0)	2.1 (2)	0 (0)
注射部位紅斑	1.4 (9)	0.5 (3)	0 (0)	0 (0)	2.1 (2)	2.2 (2)
注射部位そう痒感	0.9 (6)	0.3 (2)	0 (0)	0 (0)	2.1 (2)	1.1 (1)
処置後不快感	0 (0)	0 (0)	2.8 (7)	4.2 (11)	3.2 (3)	1.1 (1)
誤用量投与	0 (0)	0 (0)	1.2 (3)	3.4 (9)	0 (0)	2.2 (2)
処置による悪心	0 (0)	0 (0)	1.6 (4)	2.7 (7)	0 (0)	0 (0)
口腔咽頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.2 (3)	1.1 (1)
注射部位疼痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.1 (2)	0 (0)
プロゲステロン増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.1 (2)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	2.2 (2)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	2.2 (2)
子宮痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	2.2 (2)
乳房痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	2.2 (2)
味覚不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.2 (2)
不安	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.2 (2)

% (例数)

また、本剤を自己注射が可能な製剤として本邦の医療現場に提供するため、国内外の臨床試験は、自己注射の手順や治験薬の取扱いに関する患者向け資材に基づき医療従事者による自己注射の指導を受けた上で、2 回目以降の治験薬投与を自己注射で行うことを選択可能な規定で実施した。国内第Ⅲ相試験（000273 試験）は、カートリッジが交換不可能なペン型注入器である本剤を使用し、国内第Ⅱ相試験（000124 試験）及び海外第Ⅲ相試験（ESTHER-1 試験及び ESTHER-2 試験）は、本剤とは異なる再利用可能なペン型注入器を使用した。いずれの試験においても、MedDRA SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」の注射部位反応に関連する事象のうち、ペン型注入器の注射手技に関連して発現した有害事象は認められなかった。ペン型注入器及び注射手順に関連した投薬過誤は、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）では認められず、国内第Ⅱ相試験（000124 試験）の本薬群で 2 例（ペン型注入器の誤使用によるもの 1 例及びピストン棒の位置が誤っていたことに関するもの 1 例）、ESTHER-1 試験の本薬群で 22 例

(誤用量投与 12 例、投薬欠落 6 例、規定量以上の投与 2 例及び他の患者への薬剤誤投与 2 例)、ESTHER-2 試験の本薬群で 6 例 (誤用量投与 3 例、投薬欠落 2 例及び規定量以上の投与 1 例) に認められたが、投薬過誤が認められた症例のうち、ESTHER-1 試験の本薬群の 4 例及び ESTHER-2 試験の本薬群の 2 例で卵胞発育が不十分のため周期を中止したことを除き、いずれの試験においても投薬過誤に起因する有害事象の発現や有効性への影響はなかった。なお、国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) においてペン型注入器の不具合も報告されなかった。また、海外では、本剤は、自己注射の手順を含む本剤の取扱いを詳細に記載した患者向け資材の作成・提供を行った上で、自己注射が可能な製剤として使用されており、海外市販後において、2020 年 6 月 30 日時点で、本剤の推定累積曝露患者数 19402 例に対して、MedDRA SMQ「投薬過誤 (広域)」に該当し、本剤の自己注射後の発現であることが特定された報告は 7 件と少なく、いずれも非重篤な事象であり臨床的な影響は報告されなかったことから、海外市販後においても自己注射による特段の問題は認められていないと考える。以上より、国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) や海外市販後と同様に、自己注射の手順を含む本剤の取扱いについて患者向け資材に基づき適切に情報提供と指導を行った上であれば、本剤を自己注射が可能な製剤として提供することは可能であると考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) では、本薬群と r-hFSH β 群で有害事象の種類、発現割合及び重症度に大きな差は認めず、海外第Ⅲ相試験 (ESTHER-1 試験及び ESTHER-2 試験) でも、本薬群と r-hFSH α 群で有害事象の種類、発現割合及び重症度に大きな差は認めなかったことを踏まえると、本邦において本剤を ART における COS に用いた際の安全性は、r-hFSH α 及び r-hFSH β と同様であり、大きな問題が生じる可能性は低いものと判断する。

自己注射について、本剤を用いて自己注射が実施された国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) で注射手技に関連する有害事象は報告されておらず、本剤の海外市販後でも自己注射に関連する大きな問題は生じていない。また、本剤とは異なるペン型注入器が用いられたものの本剤の投与対象と想定される集団において自己注射が実施された国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験 (ESTHER-1 試験及び ESTHER-2 試験) でも自己注射に関連する大きな問題は生じていない。以上に加えて、国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) で確認された本剤の有効性及び安全性を踏まえると、自己注射の手順を含む本剤の取扱いについて患者に対して適切な情報提供と指導が提供されるのであれば、本剤を自己注射が可能な製剤として本邦の医療現場に提供することは可能と判断する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように説明した。ART における COS で hFSH 製剤は複数卵胞発育を促す目的に使用されるが、hFSH 製剤投与時の重大な副作用として OHSS が知られており、日本人女性における OHSS の発現割合は 20%以上との報告もある (Reprod Med Biol 2015; 14: 185-93)。そのため、生児の獲得を達成可能な採卵数を得るという COS の目的を損なうことなく、OHSS の発現リスクを最小限に抑えることが、現在の ART における臨床的に重要な課題である。以上の状況を踏まえて、血清 AMH 値及び体重に基づき用量設定を行い、COS の期間を通じて固定用量を投与する製剤として本剤を開発した (6.R.1 及び 7.R.1 参照)。

国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) は、試験計画時に本邦で ART における COS に係る効能・効果で唯一承認されていた r-hFSH β を対照薬として実施され、主要評価項目である採卵数について本薬群の r-hFSH β 群に対する非劣性が示され、重要な副次評価項目並びに妊娠追跡調査項目として評価した臨床妊娠率並

びに継続妊娠率及び生児獲得率についても本薬群と r-hFSH β 群で同程度であった (7.R.1.2 参照)。また、OHSS の発現割合及び OHSS に対する予防的介入の実施割合は、本薬群で r-hFSH β 群と比べて低く、その他の有害事象の発現状況を含む安全性プロファイルは本薬群と r-hFSH β 群で類似していた (7.R.2 参照)。

現在本邦で ART における COS に係る効能・効果で承認されている hFSH 製剤は r-hFSH α のみであるが、国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) の対照薬とされた r-hFSH β と r-hFSH α の ART における COS に係る承認用法・用量は概ね同一であり、本邦の成書では r-hFSH β と r-hFSH α は区別されずに hFSH と記載されていることを踏まえると (産婦人科研修の必修知識 2016-2018 日本産科婦人科学会編; 2016)、r-hFSH β と r-hFSH α は本邦の ART における COS に同じ位置付けで使用されるものと考えることができる。したがって、国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) で確認された本剤の有効性及び安全性の結果を踏まえると、本剤は r-hFSH α と同じ位置付けで使用されるものと考ええる。また、COS を初めて行う患者では COS に対してどのような卵巣反応を示すかを予測することが容易ではないことを踏まえると、血清 AMH 値及び体重に基づき個々の患者に適切な用量の hFSH を投与できる本剤は、当該患者において特に有用であり、そのような特徴を踏まえて既存の hFSH 製剤と使い分けられるものと考ええる。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) の結果、採卵数について本薬群の r-hFSH β 群に対する非劣性が示され、臨床妊娠率、継続妊娠率及び生児獲得率についても本薬群と r-hFSH β 群で同程度であったこと (7.R.1.2 参照)、OHSS の発現を含めた安全性に関する懸念は本薬群で r-hFSH β 群を上回るものではなく、本剤を ART における COS に用いた際の安全性は得られた有効性を踏まえると臨床的に許容可能と判断できること (7.R.2 参照) に加え、本邦の ART における COS において r-hFSH α と r-hFSH β は同じ位置付けで使用されていたとする申請者の説明は妥当と判断できることから、本剤は r-hFSH α と同じ位置付けで ART における COS に使用されるものと判断する。また、本剤は COS を初めて行う患者で特に有用である旨の申請者の主張については、国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) において、本薬群の OHSS の発現割合及び OHSS に対する予防的介入の実施割合は r-hFSH β 群より低い傾向にあったものの、本薬群の採卵数も r-hFSH β 群より低い分布を示していたことから (7.R.1.2 参照)、COS を初めて行う患者において一概に本剤が有用とはいえず、本剤と r-hFSH α はそれぞれの用法・用量で得られる卵巣反応の特徴を踏まえて使い分けられるものと判断する。

7.R.4 効能・効果について

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 の検討から、本剤を ART における COS に用いた際の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性も許容可能であることから、本剤の効能・効果を「生殖補助医療における調節卵巣刺激」とすることは妥当と判断する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量の設定根拠及び妥当性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験 (000273 試験) における本薬の用法・用量は、国内第Ⅱ相試験 (000124 試験) の用量反応モデルを用いたシミュレーションの結果を踏まえ、国内第Ⅱ相試験 (000124 試験) で検討した 6~12 $\mu\text{g}/\text{日}$ の用量範囲で血清 AMH 値と体重に基づき設定する用法・用量 (表 28) とした (6.R.1 参照)。その結果、採卵数について本薬の r-hFSH β に対する非劣性が示され、臨床妊娠率、継続妊娠率及び生児獲得率についても

本薬群と r-hFSH β 群で同程度であり（7.R.1.2 参照）、OHSS の発現割合及び OHSS に対する予防的介入の実施割合は本薬群で r-hFSH β 群と比べて低く、その他の有害事象の発現状況を含む安全性プロファイルは本薬群と r-hFSH β 群で類似していた（7.R.2 参照）。国内第Ⅲ相試験（000273 試験）において、血清 AMH 値及び体重に基づく本薬の用量は 6 μ g/日未満と算出されたものの 6 μ g/日を投与した本薬群の 20 例において、OHSS は発現せず、3 例で有害事象は認められたがいずれも軽度であったことから、当該患者における本薬の安全性に問題はなかった。また、血清 AMH 値及び体重に基づく本薬の用量は 12 μ g/日超と算出されたものの 12 μ g/日を投与した本薬群の 2 例（体重はそれぞれ 68 kg 及び 71 kg）において、採卵数はそれぞれ 16 個及び 8 個であり、1 例（採卵数 8 個）は β hCG 検査が陰性であったが、他の 1 例（採卵数 16 個）では生児が得られたことから、当該患者における本薬の有効性はに問題はなかった。以上の結果から、本剤の用法・用量を、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）と同一の用法・用量とすることは妥当であり、本剤の用法・用量に、「患者ごとの血清 AMH 値及び体重に基づき月経周期 2 日目又は 3 日目から 1 日 1 回 6～12 μ g の範囲で投与量を調節し、皮下投与する。その用量は刺激期間を通じて固定し、卵胞が十分に発育するまで継続する」と規定することは適切と考える。

また、海外第Ⅲ相試験（ESTHER-1 試験）で継続妊娠が得られなかった患者を対象に実施された海外第Ⅲ相試験（ESTHER-2 試験）において、先行の採卵周期の採卵数が 4 個未満、4～7 個、8～14 個、15～19 個、20 個以上の場合に、本薬を先行周期の用量からそれぞれ 50%増量、25%増量、同一用量、20%減量、33%減量した用量を投与したとき、2 回目及び 3 回目の採卵周期における本薬群の継続妊娠率、継続着床率及び採卵数は、1 回目の採卵周期（海外第Ⅲ相試験（ESTHER-1 試験））の本薬群の結果や同一周期の r-hFSH α 群の結果と大きく異ならず、採卵周期を繰り返すことにより有害事象の発現割合が高くなる傾向も認められなかった。以上の結果から、2 回目以降の採卵周期における本剤の用法・用量を、海外第Ⅲ相試験（ESTHER-2 試験）と同一の用法・用量とすることは妥当であり、先行の採卵周期における卵巣反応に基づき用量を設定する規定（先行の採卵周期の用量から－33%～＋50%の範囲で増減）とすることは適切と考える。

機構は、本剤の有効性及び安全性が確認された国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における本薬の検討用法・用量や実際の投与期間を踏まえ、血清 AMH 値及び体重に基づく本薬の投与量の算出方法（表 28）を具体的に本剤の用法・用量として規定する必要性、並びに本剤の用法・用量に投与期間（5～20 日、平均 9 日）を設定することの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。血清 AMH 値及び体重に基づく本薬の投与量の算出方法（表 28）は、用法・用量に関連する注意ではなく、用法・用量として規定することが適切と考える。また、本剤の申請用法・用量に記載した投与期間（5～20 日、平均 9 日）は国内第Ⅲ相試験（000273 試験）の結果を目安として記載したものあることから、用法・用量に規定する必要はないと考える。

機構は、2 回目以降の採卵周期における本剤の用法・用量の妥当性について、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）と海外第Ⅲ相試験（ESTHER-1 試験）で臨床妊娠率の結果や OHSS の発現割合に差異が生じていることを踏まえた上で、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（000273 試験）と海外第Ⅲ相試験（ESTHER-1 試験）で臨床妊娠率及び継続妊娠率の結果に差が認められ、民族的な要因によるものである可能性があると考えたこと（7.R.1.2 参照）、及び OHSS の発現割合が異なること（7.R.2.1 参照）を踏まえると、海外第Ⅲ相試験（ESTHER-2 試験）で用いられた用法・用量で本剤を投与することにより日本人における臨床的に意義のある有効性と許容可能な安全性が得られることの説明は困難と考えたことから、国内第Ⅲ

相試験（000273 試験）で得られた結果を採卵周期によらず適用することが可能であるかを 1 回目の採卵周期と 2 回目以降の採卵周期の卵巢反応に着目して検討することとした。COS を初めて受ける患者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験（000273 試験）において、COS 実施前後で患者の生理学的状態（血液生化学検査、身体所見又は婦人科検査）に臨床的に意義のある変化は認められておらず、COS を初めて受ける患者及びゴナドトロピン製剤による COS を受けたことのある患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験（000124 試験）において、これらの患者集団間で年齢及び不妊治療期間を除く患者背景は同様であり、各患者集団における平均採卵数は 9.7 個（124 例）及び 10.1 個（34 例）と卵巢反応は類似していた。さらに、海外第Ⅲ相試験（ESTHER-1 試験及び ESTHER-2 試験）において、1 回目及び 2 回目の採卵周期で本薬の用量を同一用量で維持した患者 98 例の平均採卵数はそれぞれ 10.5 個及び 9.6 個、2 回目及び 3 回目の採卵周期で r-hFSH の用量を同一用量で維持した患者 24 例の平均採卵数はそれぞれ 10.7 個及び 9.8 個であり、採卵周期間で採卵数に大きな差は認められなかった。これらのことから、日本人において、1 回目の採卵周期と 2 回目以降の採卵周期で COS に対する卵巢反応は同様と推定できることから、本邦における本剤の用法・用量は、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）と同一の用法・用量を採卵周期によらない用法・用量として設定することは可能と考える。なお、先行の採卵周期で実施された本剤を用いた COS によって、OHSS の発現やその兆候が認められた患者、又は採卵数が極端に少なく卵巢反応が不良であった患者に対して先行の採卵周期と同一の用量で本剤を投与することは適切ではないと考えることから、当該患者に対しては、本剤とは別の治療法を考慮することを注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における本薬の用法・用量の設定（6.R.1 参照）、並びに当該試験において臨床的に意義のある有効性及び臨床的に許容可能な安全性が確認されたこと（7.R.1 及び 7.R.2 参照）を踏まえると、本剤の用法・用量を国内第Ⅲ相試験（000273 試験）と同一の用法・用量とすることは妥当と判断する。また、血清 AMH 値及び体重に基づく本薬の投与量の算出方法（表 28）を本剤の用法・用量として規定すること、並びに投与期間の目安を設けないことは妥当と判断する。さらに、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における COS 実施前後での患者の生理学的状態や国内第Ⅱ相試験（000124 試験）における過去の COS 実施有無別の採卵数の結果等に基づく申請者の説明を踏まえると、日本人において、1 回目の採卵周期と 2 回目以降の採卵周期で COS に対する卵巢反応は同様と推定できることから、採卵周期によらず、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）と同一の用法・用量を設定した上で、先行の採卵周期と同一の用法・用量を継続することが適切ではない卵巢反応が過剰又は不良な患者に対しては、本剤とは別の薬剤を考慮することを注意喚起することは妥当と判断する。以上の内容及び本薬の投与量の算出方法等が明確になるよう、本剤の用法・用量は、以下のとおりとすることが妥当と判断する。

〔用法・用量〕

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

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

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本剤の製造販売後には、使用実態下における OHSS 及びその合併症の発現割合が国内臨床試験と同程度であるかを確認し、リスク最小化活動の適切性を評価することを目的とした一般使用成績調査を実施する（調査期間：2 年）。観察期間は、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）において発現した OHSS の多くは採卵後 1 週間以内に認められたこと、及び当該試験における観察期間を踏まえ、本剤投与に引き続き、胚移植が行われなかった場合は採卵 1 週間後まで、胚移植がされた場合は胚移植から 5～6 週間後に経膈超音波検査により胎嚢及び胎児心拍を確認するまでとする。目標症例数は、国内第Ⅲ相試験（000273 試験）における OHSS の発現割合が 10.6%（18/170 例）であったことを踏まえ、使用実態下での OHSS の発現割合が国内第Ⅲ相試験（000273 試験）と同程度と仮定した場合に、その発現割合を一定の精度で推定可能な症例数として 500 例と設定した。

機構は、申請者が計画する製造販売後の調査計画は概ね妥当と考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の ART における COS の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、ART における COS の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

令和3年2月3日

申請品目

[販 売 名] レコベル皮下注 12 µg ペン、同皮下注 36 µg ペン、同皮下注 72 µg ペン
[一 般 名] ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え)
[申 請 者] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年4月21日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 用法・用量について

専門委員より、以下の意見が示された。国内第Ⅲ相試験(000273試験)における血清 AMH 値毎の採卵数の平均値は、国内第Ⅲ相試験(000273試験)における本薬の検討用法・用量の設定に用いた国内第Ⅱ相試験(000124試験)の用量反応モデルを用いたシミュレーションにより得られた血清 AMH 値毎の採卵数と良好な一致を示しているといえ(審査報告(1)、6.R.1、図1)、血清 AMH 値及び体重に基づき投与量を算出する用法・用量を設定することには合理性があるといえる。以上に加え、国内第Ⅲ相試験(000273試験)成績を踏まえると、本剤の用法・用量を国内第Ⅲ相試験(000273試験)と同一の用法・用量とすることは妥当と考える。ただし、本邦では、血清 AMH 値の検査結果は、通常 ng/mL の単位で提示される状況にあることから、混乱を避けるため、添付文書には血清 AMH 値の単位を ng/mL とした場合の本剤の投与量も示すべきである。

機構は、以下のように説明した。本邦の医療現場の状況も考慮して、添付文書には、血清 AMH 値について pmol/L から ng/mL への換算方法を示すとともに、用法・用量にある pmol/L 単位の血清 AMH 値から投与量を算出するための表中の血清 AMH 値に概ね対応する ng/mL 単位の血清 AMH 値を参考として情報提供する。

以上を含め、本剤の用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議に

おける専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 40 に示す安全性検討事項等を設定すること、表 41 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 42 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 40 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
OHSS 及びその合併症	過敏症	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 41 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成と提供 ・患者向け資材の作成と提供

表 42 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における OHSS 及びその合併症の発現状況の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	IVF/ICSI を受ける女性
観察期間	本剤投与開始から、胚移植が行われなかった場合は採卵後 1 週まで、胚移植が行われた場合は胚移植後 6 週まで
予定症例数	500 例
主な調査項目	OHSS 及びその合併症の発現割合、患者背景（年齢、身長、体重、AMH 値、PCOS の有無、OHSS の既往の有無等）、血中エストロジオール値、卵胞成熟誘発の有無と内容、採卵数、胚移植及び胚凍結の有無、妊娠成立の有無等

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
5	3	薬液を充填した <u>カートリッジ</u>	薬液を充填した <u>シリンジ</u>
5	表 4	以下参照	以下参照
6	4	<u>カートリッジ</u> のみでは	<u>シリンジ</u> のみでは
6	4	<u>ペン型注入器</u>	<u>シリンジを装着した</u> ペン型注入器
6	4	ペン型注入器を紙箱で包装したもの	<u>シリンジを装着した</u> ペン型注入器を紙箱で包装したもの
18	13	<u>シグモイド</u> E _{max} モデル	<u>双曲線</u> E _{max} モデル
31	16	生殖補助医療の必修知識 2020 日本生殖医学会編; 2020: <u>p378-86</u>	生殖補助医療の必修知識 2020 日本生殖医学会編; 2020: <u>p435-44</u>
35	7	<u>カートリッジ</u> が交換不可能な	<u>シリンジ</u> が交換不可能な

(変更前)

表 4 製剤の主な安定性試験の概略

	製剤規格	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	12 µg	5	5±3℃	36 カ月	<u>カートリッジ^a及び ペン型注入器</u>
	36 µg	3			
	72 µg	5			
加速試験	12 µg	5	■±■℃/■±■%RH	6 カ月	
	36 µg	3			
	72 µg	5			
光安定性試験	72 µg	2	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エ ネルギー200 W・h/m ² 以上、■±■℃/■±■%RH		<u>カートリッジ^a</u>
		2			<u>カートリッジ^a、 ペン型注入器及び紙箱</u>
		2			

a：ガラス製カートリッジ並びにプロモブチルゴム製プランジャー及びアルミニウム製クリンプキャップから構成される。

(変更後)

表 4 製剤の主な安定性試験の概略

	製剤規格	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	12 µg	5	5±3℃	36 カ月	<u>シリンジ^aを装着した ペン型注入器</u>
	36 µg	3			
	72 µg	5			
加速試験	12 µg	5	■±■℃/■±■%RH	6 カ月	
	36 µg	3			
	72 µg	5			
光安定性試験	72 µg	<u>1</u>	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上、■±■℃/■±■%RH		<u>シリンジ^a</u>
		2			<u>シリンジ^aを装着した ペン型注入器</u>
		<u>1</u>			<u>シリンジ^aを装着した ペン型注入器を紙箱で包装し たもの</u>

a：ガラス製パレル並びにプロモブチルゴム製プランジャー及びアルミニウム製クリンプキャップから構成される。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本品目を承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当しないと判断する。

[効能・効果]

生殖補助医療における調節卵巣刺激

[用法・用量]

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

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
3 β -HSD	3-beta hydroxysteroid dehydrogenase	3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AFC	Antral follicle count	胞状卵胞数
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMH	Anti-Müllerian hormone	抗ミュラー管ホルモン
ART	Assisted reproductive technology	生殖補助医療
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	—	投与 0 時間後から 24 時間までの AUC
AUC _{0-inf}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{0-t}	—	投与 0 時間後から時間 t までの AUC
AUC _{τ}	—	投与間隔における濃度時間曲線下面積
BA	Bioavailability	生物学的利用率
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限まで培養された細胞
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
COS	Controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
CZE	capillary zone electrophoresis	キャピラリーゾーン電気泳動
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過値
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
E _{max}	cMaximum effect	相最大効果
ER	Exposure-response	曝露－応答
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FSH	Follicle-stimulating hormone	卵巣刺激ホルモン
GC	Granulosa cells	顆粒膜細胞
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
hCG	Human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCP	Host cell proteins	宿主細胞由来タンパク質
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	Human ether a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
hFSH	Human follicle stimulating hormone	ヒト卵胞刺激ホルモン
HP-u-hFSH	Highly purified-urine derived hFSH	高度精製尿由来ヒト卵胞刺激ホルモン
ICH Q5A (R1) ガイ ドライン	—	「「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について」（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）

ICH Q5B ガイドライン	—	「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン	—	「「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について」（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection	卵細胞質内精子注入
IU	International unit	国際単位
IVF	<i>In vitro</i> fertilization	体外受精
k_a	Absorption rate constant	吸収速度定数
K_i	Dissociation constant for inhibitor binding	阻害定数
LH	Luteinizing hormone	黄体化ホルモン
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	—
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrom	卵巣過剰刺激症候群
PCO	Polycystic ovary	多嚢胞性卵巣
PCOS	Polycystic ovary syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
pKa	Acid dissociation constant	酸解離定数
PP	Per Protocol	治験実施計画書に適合した対象集団
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
r-hFSH	Recombinant hFSH	遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン
r-hFSH α	—	ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）
r-hFSH β	—	フォリトロピン ベータ（遺伝子組換え）
RPC	Reversed-phase chromatography	逆相クロマトグラフィー
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
t_{lag}	Lag time for absorption	吸収ラグタイム
t_{max}	Time to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
u-hCG	Urine derived hCG	尿由来ヒト絨毛性ゴナドトロピン
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V_c	Distribution volume of the central compartment	中心コンパートメントの分布容積
V_{ss}	Distribution volume at steady state	定常状態における分布容積
V_z	Distribution volume associated with the terminal phase	消失相における分布容積
V_z/F	—	見かけの終末相における分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
β hCG	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

ウサギ (NZW)	New Zealand White rabbit	—
ラット (SD)	Sprague-Dawley rat	—
ラット (WI (Han))	Wistar Hannover rat	—
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	レコベル皮下注 12 µg ペン、同皮下注 36 µg ペン、同皮下注 72 µg ペン
本薬	—	ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え)