



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I846743 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：108137295

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 16 日

(51)Int. Cl. : A61K38/24 (2006.01)

A61P15/08 (2006.01)

(30)優先權：2018/10/17 美國

62/746,812

2018/10/29 歐洲專利局

18203167.4

(71)申請人：荷蘭商菲林公司 (荷蘭) FERRING B.V. (NL)

荷蘭

(72)發明人：阿克賽茲 喬安 C ARCE SAEZ, JOAN CARLOS (ES)；賀美吉拉德 里斯貝斯  
HELMGAARD, LISBETH (DK)；克里恩 巴加克 M KLEIN, BJARKE MIRNER  
(DK)；凱瑟 派翠克 HEISER, PATRICK (US)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

TW I657822B

期刊 Joan-Carles Arce, M.D., Ph.D. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antimüllerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection Fertility and Sterility 102,6 DECEMBER 2014 1633-1640

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 75 頁

(54)名稱

用於控制性卵巢刺激之組成物及方法

(57)摘要

本發明係描述一種用於治療不孕症的方法與組成物，其包括 FSH，其中基於患者的年齡選擇劑量，以最佳化累積效率及/或降低 OHSS 風險。

Methods using and compositions including FSH for use in the treatment of infertility are described, wherein the dose is selected based on the patient's age to optimise cumulative efficiency and/or reduce OHSS risk.



I846743

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

用於控制性卵巢刺激之組成物及方法

### 【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR CONTROLLED OVARIAN  
STIMULATION

### 【中文】

本發明係描述一種用於治療不孕症的方法與組成物，其包括FSH，其中基於患者的年齡選擇劑量，以最佳化累積效率及/或降低OHSS風險。

### 【英文】

Methods using and compositions including FSH for use in the treatment of infertility are described, wherein the dose is selected based on the patient's age to optimise cumulative efficiency and/or reduce OHSS risk.

【指定代表圖】 (無)

【代表圖之符號簡單說明】  
(無)

【特徵化學式】  
(無)

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

用於控制性卵巢刺激之組成物及方法

### 【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR  
CONTROLLED OVARIAN STIMULATION

### 【技術領域】

#### 【0001】發明領域

本發明相關於治療不孕症的方法、組成物和藥物產物。

### 【先前技術】

#### 【0002】發明背景

輔助生殖技術(ART)，例如體外受精(IVF)和顯微授精(microinsemination)，為眾所周知的。ART通常需要一個控制性卵巢刺激(COS)的步驟，其中將一組濾泡刺激至完全成熟。標準COS方案包括投予促性腺激素(例如濾泡刺激激素(FSH))，單獨或與促黃體激素(LH)結合使用，以刺激多個濾泡發育。通常，COS需要在刺激之前及/或過程中投予GnRH類似物或GnRH促效劑，以防止未成熟LH波動，其可能在預定取出卵母細胞之前引發排卵。通常用於COS的藥物組成物包括重組濾泡刺激激素(rFSH)，其包括REKOVELLE<sup>®</sup>和GONAL-F<sup>®</sup>、尿液衍生的FSH、重組FSH+LH製劑、尿液衍生的促性腺激素[人類更年期促性腺激素(hMG)]，和高度純化的人類更年期促性腺激素(HP-hMG)。

【0003】若卵巢反應過高，COS可能會伴隨卵巢過度刺激症候群(OHSS)之風險，在嚴重情況下可能危及生命。預測女性對COS的卵巢反應潛能之能力，可允許開發個人化或客製化COS流程。此種客製化流程可，例如，降低預估對COS卵巢會有反應過度的女性之OHSS風險，及/或增加被歸類為不良反應者的女性的懷孕機會。在COS期間，AMH的位準與卵巢對於促性腺激素的反應直接相關。因此，高位準的AMH為卵巢過度反應的良好預測因子，且為OHSS的風險指標，而低位準的AMH則可預測卵巢對於COS的反應較差。

【0004】最近幾年，臨床研究將重點放在針對COS的客製化投藥方案的開發上，一開始不使用AMH，而是基於其他卵巢反應預測因子。這些預測因子包括年齡、體重指數(BMI)、FSH和竇濾泡計數(AFC)。

【0005】如上所述，標準的COS流程需要FSH每日投藥，以誘導多個濾泡生長，以獲得足夠的卵母細胞用於IVF。FSH是腦垂體前葉分泌的一種天然激素。在健康女性中，FSH每月會誘發單個優勢濾泡生長，其會在每個自然週期內排卵。從更年期後婦女的尿液中純化出的FSH，在不孕症治療中已經使用許多年，既可以促進自然生殖過程中的排卵，亦可誘導多個濾泡生長，以獲得足夠的卵母細胞用於ART。

【0006】直到最近，唯一核准用於卵巢刺激的rFSH產物，例如促濾泡素 $\alpha$  (GONAL-F<sup>®</sup>，Merck Serono/EMD

Serono) 和 促 濾 泡 素  $\beta$ (PUREGON<sup>®</sup>/FOLLISTIM<sup>®</sup>, MSD/Schering-Plough), 係衍生自中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株。本申請人已開發出衍生自人類細胞株的rFSH, 其為國際專利申請號PCT/GB2009/000978, 公開案號為WO2009/127826A, 之主題。在2016年12月13日, 歐洲委員會(EC)授予REKOVELLE<sup>®</sup>(促濾泡素 $\delta$ , 亦稱為FE 999049)的營銷許可, REKOVELLE<sup>®</sup>為人類細胞株衍生的重組濾泡刺激素(人類rFSH), 可用於控制性卵巢刺激, 以於正在進行輔助生殖技術(ART)(例如體外受精(IVF)週期)的婦女體內, 使多個濾泡發育。REKOVELLE<sup>®</sup>為第一個衍生自人類細胞株的rFSH。REKOVELLE<sup>®</sup>(促濾泡素 $\delta$ )產物係以國際專利申請號PCT/GB2009/000978中所揭示的方法製造。

【0007】REKOVELLE<sup>®</sup>的劑量學係針對每個患者進行客製化設定, 旨在獲得與良好的安全性/有效性相關的卵巢反應, 即旨在可取出足夠數量的卵母細胞, 並降低干預措施以預防OHSS。REKOVELLE<sup>®</sup>的劑量單位為微克( $\mu$ g)。在第一個治療週期中, 單獨每日劑量係以女性的血清AMH濃度以及體重(取決於血清AMH濃度)為基礎決定。劑量係依據最近測定的AMH(即最近12個月內)決定, AMH係以ELECSYS<sup>®</sup> AMH Plus免疫試驗(Roche)測定。單獨每日劑量係於整個刺激週期中維持。對於AMH <15 pmol/L的女性而言, 無論體重如何, REKOVELLE<sup>®</sup>的每日劑量均為12  $\mu$ g。對於AMH  $\geq$ 15 pmol/L的女性而言,

REKOVELLE®的每日劑量較低，範圍為0.19  $\mu$  g/kg至0.10  $\mu$  g/kg，在15至 $\geq 40$  pmol/L的AMH濃度範圍間。對於後續的治療週期而言，REKOVELLE®的每日劑量可根據患者在前一個週期的卵巢反應來維持或修飾。若患者在前一個週期中有足夠的卵巢反應而未發展出OHSS，則使用相同的每日劑量。若前一個週期的卵巢反應低下，則下一個週期的每日劑量增加25%或50%，根據觀察到的反應程度。若在前一個週期的卵巢反應過度，則下一個週期的每日劑量降低20%或33%，根據觀察到的反應程度。在前一個週期發展出OHSS或有OHSS風險的患者中，下一個週期的每日劑量比發展出OHSS或發生OHSS風險的週期之劑量低33%。REKOVELLE®的最大每日劑量為24  $\mu$  g。

【0008】目前仍然需要一種可提供對於刺激有適當反應及/或降低OHSS風險的COS流程。

### 【發明內容】

#### 【0009】發明概要

依據一些態樣，係提供一種包含重組濾泡刺激素(rFSH)之組成物，用於治療年齡 $\geq 35$ 歲患者的不孕症，其中該組成物係以每日15  $\mu$  g rFSH之(例如，起始)劑量或與每日15  $\mu$  g rFSH等效之(例如，起始)劑量投藥。亦提供一種用於治療年齡 $\geq 35$ 歲患者的不孕症之組成物，其中該組成物包含每日15  $\mu$  g rFSH之(例如，起始)劑量或與每日15  $\mu$  g rFSH等效之(例如，起始)劑量。該組成物係以每日15  $\mu$  g rFSH之(例如，起始)劑量投藥。

【0010】依據一些態樣，係提供包含rFSH之組成物，用於治療年齡 $\geq 35$ 歲患者的不孕症，其中該組成物係以每日 $15\ \mu\text{g}$  rFSH之起始劑量投藥，其中該起始劑量係以在至少治療第1天(較佳在至少治療第1天和第2天，更佳在治療第1至4天的每一天)投藥，任擇地(optionally)，其中該劑量(i)在隨後的任一治療日，以 $3\ \mu\text{g}$ 重組FSH之第一漸進劑量增加(a first incremental dose increase)來增加；及/或(ii)在隨後的任一治療日使用 $3\ \mu\text{g}$ 重組FSH之第一漸進劑量降低(a first incremental dose decrease)來降低。該劑量係保持於該治療期間之起始劑量。此外，該 $3\ \mu\text{g}$  rFSH之第一漸進劑量增加可(a)接續至少一次 $3\ \mu\text{g}$  rFSH之進一步漸進劑量增加，在先前漸進劑量變化至少兩天後；及/或(b)接續至少一次 $3\ \mu\text{g}$  rFSH之漸進劑量降低，在先前漸進劑量變化至少一天後。額外或此外地，該 $3\ \mu\text{g}$  rFSH之第一漸進劑量降低可：(a)接續至少一次 $3\ \mu\text{g}$ 重組FSH之漸進劑量增加，在先前漸進劑量變化至少兩天後；及/或(b)接續至少一次 $3\ \mu\text{g}$  rFSH之進一步漸進劑量降低，在先前劑量變化至少一天後。該劑量可增加至最大每日劑量 $24\ \mu\text{g}$ ，或降低至最小每日劑量 $6\ \mu\text{g}$ 。

【0011】依據一些態樣，係提供一種包含rFSH之組成物，用於治療年齡 $\leq 34$ 歲的不孕症患者，其中該組成物係以每日 $12\ \mu\text{g}$  rFSH之(例如，起始)劑量或與每日 $12\ \mu\text{g}$ 重組FSH等效之(例如，起始)劑量投藥。亦提供一種組成物，用於治療已確認年齡 $\leq 34$ 歲的不孕症患者，其中該組

成物包含每日12  $\mu$  g rFSH之(例如，起始)劑量或與每日12  $\mu$  g重組FSH等效之(例如，起始)劑量。該組成物可以每日12  $\mu$  g rFSH之(例如，起始)劑量投藥。

【0012】依據一些態樣，係提供一種包含rFSH之組成物，用於治療年齡 $\leq 34$ 歲的不孕症患者，其中該組成物係以每日12  $\mu$  g rFSH之起始劑量投藥，其中該起始劑量係在至少治療第1天(較佳在至少治療第1天和第2天，更佳在治療第1至4天的每一天)投藥，任擇地，其中該劑量(i) 在隨後的任一治療日，以3  $\mu$  g rFSH之第一漸進劑量增加來增加；及/或(ii) 在隨後的任一治療日，以3  $\mu$  g rFSH之第一漸進劑量降低來降低。

【0013】該劑量在該治療期間係保持於起始劑量。額外或另外地，該3  $\mu$  g rFSH之第一漸進劑量增加可(a)接續至少一次3  $\mu$  g rFSH之進一步漸進劑量增加，在先前漸進劑量變化至少兩天後；及/或(b)接續至少一次3  $\mu$  g rFSH之漸進劑量降低，在先前漸進劑量變化至少一天後。額外或另外地，該3  $\mu$  g rFSH之第一漸進劑量降低可：(a)接續至少一次3  $\mu$  g rFSH之漸進劑量增加，在先前漸進劑量變化至少兩天後；及/或(b)接續至少一次3  $\mu$  g rFSH之進一步漸進劑量降低，在先前劑量變化至少一天後。該劑量係增加至最大每日劑量24  $\mu$  g，或降低至最小每日劑量6  $\mu$  g。

【0014】在一些態樣中，係提供一種治療年齡 $\geq 35$ 歲女性患者的不孕症之方法，包含投予重組濾泡刺激素

(rFSH)，以每日15  $\mu$ g rFSH之劑量或與每日15  $\mu$ g rFSH等效之劑量投藥，於治療的第一天開始。該rFSH可以15  $\mu$ g rFSH每日之劑量投藥，於治療的第一天開始。

【0015】依據一些態樣，該方法包含投予每日15  $\mu$ g rFSH起始劑量至少1至4日；以及，任擇地，在隨後的任一日，(i)以3  $\mu$ g rFSH之漸進劑量增加來增加劑量，或(ii)以3  $\mu$ g rFSH之漸進劑量降低來降低劑量。該rFSH劑量可在整個治療期間維持在起始劑量15  $\mu$ g每日。額外或另外地，3  $\mu$ g rFSH的漸進劑量增加可接續(a)一次3  $\mu$ g rFSH之進一步漸進劑量增加，在先前漸進劑量變化至少兩天後，或(b)一次3  $\mu$ g rFSH之漸進劑量降低，在先前漸進劑量變化至少一天後。額外或另外地，3  $\mu$ g rFSH的漸進劑量降低可接續(a)一次3  $\mu$ g rFSH之漸進劑量增加，在先前漸進劑量變化至少兩天後，或(b)一次3  $\mu$ g rFSH之進一步漸進劑量降低，在先前劑量變化至少一天後。依據一些態樣，在整個治療期間，rFSH之最大每日劑量為24  $\mu$ g，以及最小每日劑量為6  $\mu$ g。

【0016】依據一些態樣，係提供治療已確認年齡 $\leq 34$ 歲的女性患者的不孕症之方法，包含投予每日12  $\mu$ g rFSH之rFSH劑量或與每日12  $\mu$ g rFSH等效之劑量，於治療之第一日開始。該rFSH可以劑量12  $\mu$ g rFSH每日投藥，於治療的第一日開始。

【0017】依據一些態樣，該方法包含投予每日12  $\mu$ grFSH起始劑量至少1至4日；以及，任擇地，在隨後的任

一日，(i) 以3  $\mu$  g rFSH之第一漸進劑量增加來增加，或(ii) 以3  $\mu$  g rFSH之第一漸進劑量降低來降低。該rFSH劑量可在整個治療期間維持在起始劑量12  $\mu$  g每日。額外或另外地，該3  $\mu$  g rFSH之第一漸進劑量增加係接續：(a) 一次3  $\mu$  g rFSH之進一步漸進劑量增加，在先前漸進劑量變化至少兩天後；或(b) 一次3  $\mu$  g rFSH之漸進劑量降低，在先前劑量變化至少一天後。額外或另外地，該3  $\mu$  g rFSH之第一漸進劑量降低係接續：(a) 一次3  $\mu$  g rFSH之漸進劑量增加，在先前漸進劑量變化至少兩天後；或(b) 一次3  $\mu$  g rFSH之進一步漸進劑量降低，在先前劑量變化至少一天後。依據一些態樣，在整個治療期間，rFSH之最大每日劑量為24  $\mu$  g，以及最小每日劑量為6  $\mu$  g。

【0018】依據一些態樣，係提供治療女性患者之不孕症的方法，包含決定該病患之年齡；若該患者年齡 $\geq 35$ 歲，則投予重組濾泡刺激素(rFSH)起始劑量每日15  $\mu$  g rFSH至少1至4日；若該患者年齡 $\leq 34$ 歲，則投予rFSH起始劑量每日12  $\mu$  g rFSH至少1至4日；任擇地，在隨後的任一日，(i) 以3  $\mu$  g rFSH之漸進劑量增加來增加rFSH之劑量，或(ii) 以3  $\mu$  g rFSH之漸進劑量降低來降低rFSH之劑量，其中，在整個治療期間，rFSH之最大每日劑量為24  $\mu$  g，以及最小每日劑量為6  $\mu$  g。

【0019】依據任一實施例，該不孕症之治療可包含一決定患者年齡之步驟，以及一投予預定劑量之rFSH至該確定年齡之患者之步驟。依據任一實施例，該不孕症之治療

可包含決定患者年齡，之後依據該患者之年齡投予上述起始劑量之rFSH。

【0020】根據任一實施例，不孕症的治療更包含取出（例如採集）卵母細胞；使卵母細胞受精（例如授精）；以及使受精的卵母細胞發育到囊胚階段。根據任一實施例，不孕症的治療更包含評估所獲得的囊胚之品質，在所採集的卵母細胞受精後。

【0021】根據任一實施例，不孕症治療中，監測患者對治療的過度反應步驟，是藉由在治療期間辨識出直徑 $\geq 12$  mm的濾泡 $\geq 20$ 個，及/或血清雌二醇濃度 $\geq 3,000$  pg/mL的患者而達成；並任擇地對於該在治療期間確定為具有直徑 $\geq 12$  mm的濾泡 $\geq 20$ 個及/或血清雌二醇濃度 $\geq 3,000$  pg/mL的患者，投予一定劑量的GnRH促效劑（例如4.0 mg）。

【0022】根據任一實施例，患者可能超過30歲及/或先前經歷過至少一次不孕症治療週期失敗。

【0023】根據任一實施例，該rFSH可包括 $\alpha$  2,6-唾液酸化 ( $\alpha$  2,6-sialylation) 和  $\alpha$  2,3-唾液酸化 ( $\alpha$  2,3-sialylation)，任擇地，其中總唾液酸化之1%至50%為 $\alpha$  2,6-唾液酸化，以及總唾液酸化之50%至99%為 $\alpha$  2,3-唾液酸化，任擇地，其中總唾液酸化之5%至20%為 $\alpha$  2,6-唾液酸化，以及總唾液酸化之80%至95%為2,3-唾液酸化，任擇地，其中總唾液酸化之50%至80%為 $\alpha$  2,6-唾液酸化，以及總唾液酸化之20%至50%為2,3-唾液酸化。

【0024】根據任一實施例，該不孕症的治療是為了使正在進行輔助生殖技術(ART)的排卵婦女，在新鮮及/或冷凍保存的胚胎移植後，能夠發育出多濾泡和妊娠。根據任一實施例，不孕症的治療是用於最佳化累積效率，及/或降低卵巢過度刺激症候群(OHSS)的風險。

### 【實施方式】

#### 【0025】較佳實施例之詳細說明

本申請人現已開發一種投藥流程，旨在維持安全性的同時使卵母細胞產量和由此產生的累積妊娠率最大化。申請人已設計COS流程，其中係使用特定劑量的重組FSH治療患者(根據患者的年齡)，因而增加對於刺激適當反應的可能性(例如，在具有低反應潛能的患者中)，及/或降低OHSS的風險(例如，在被分類為高反應或過度反應者中)。亦提供用於治療具有高卵巢反應的患者之流程和組成物，經由對這些患者使用GnRH促效劑觸發劑並使用僅冷凍保存胚胎移植週期。

【0026】關於功效，決定ART成功的結果變數現在超越胚胎/囊胚的初始新鮮移植。現在，冷凍保存多餘的胚胎以便在新鮮週期後進行可能的使用，已成為ART治療的標準做法，並有助於增進單一刺激週期中懷孕的機會。近年來，涉及冷凍保存胚胎的移植週期百分比一直穩定增長。因此，新鮮和隨後冷凍保存週期的累積結果，係以更完整的方式提供單一控制性卵巢刺激週期的臨床療效之整體測量，並反映不孕症臨床管理的演進。

【0027】關於安全性，促性腺激素釋放激素(GnRH)促效劑觸發劑的施加，可增進患者安全性，藉由降低早期嚴重卵巢過度刺激症候群(OHSS)的風險，此會損害新鮮移植的效果，但不會損害總體療效，基於累積懷孕率的觀點。施加GnRH促效劑觸發具過度反應的患者降低OHSS的風險，以及進行強制性單次囊胚移植以最大化增加單胎的發生率並降低多胎妊娠的風險，可解決最常見的安全性問題。

【0028】因此，本文提供了一種投藥方案，其可以安全高劑量建立高累積持續妊娠率，同時最小化OHSS，尤其是中度和重度OHSS的風險，例如藉由在過度反應的情況下使用GnRH促效劑觸發。

### 定義

【0029】除非另有定義，否則本文所用的技術和科學術語，具有本發明所屬的輔助生殖技術領域的一般技術人員通常所理解的含義。本文參考本領域一般技術人員已知的各種方法。本領域一般技術人員已知的任何適當材料及/或方法均可用於實施本發明。然而，係描述特定材料和方法。除非另有說明，在以下描述和範例中參考的材料、試劑等可從商業來源獲得。

【0030】應當理解，除非另外明確指出，否則本文定義的任何定義和術語，在本發明的任一態樣和實施例中均具有相同的含義和目的。

【0031】如本文中所使用的，單數形式“一(a)”、

“一(an)”和“該”表示單數與複數二者，除非明確指出僅表示單數。

【0032】如本文所用，術語“約”是指該數目或範圍不限於所指定的確切數目或範圍，而是涵蓋所列舉的數目或範圍附近的範圍，如本領域一般技術人員將根據以下使用的數字或範圍所理解者。除非從本領域的上下文或慣例中另外明顯看出，否則“約”是該特定術語的至多正負10%。

【0033】本文中術語“患者”和“個體”可互換使用。

【0034】在濾泡早期，個體可具有正常血清FSH位準1至16 IU/L，例如1至15 IU/L，例如1至12 IU/L的。因此，本文所述的組成物或藥物可用於(使用於)治療具有濾泡早期的正常血清FSH位準為1至16 IU/L，例如1至15 IU/L，例如1至12 IU/L的個體之不孕症(及/或用於控制性卵巢刺激)。

【0035】個體可能具有 $BMI > 1$ 和 $BMI < 40 \text{ kg/m}^2$ ，例如 $BMI > 17.5$ 和 $BMI < 38 \text{ kg/m}^2$ ，例如 $BMI > 18$ 和 $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ，例如 $BMI > 20$ 和 $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ 。因此，本文所述的產物可用於(使用於)治療 $BMI > 1$ 且 $BMI < 40 \text{ kg/m}^2$ 的個體，例如， $BMI > 17.5$ 且 $BMI < 38 \text{ kg/m}^2$ ，例如 $BMI > 18$ 和 $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ 的個體，例如 $BMI > 20$ 和 $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ 的個體之不孕症(及/或用於控制性卵巢刺激)。

【0036】本文術語“不孕症的治療”包括藉由控制

性卵巢刺激(COS)，或包括一控制性卵巢刺激(COS)的步驟或階段的方法來治療不孕症，例如體外受精(IVF)或細胞質內精子注射(ICSI)之不孕症治療。術語“不孕症治療”包括對患有輸卵管性或原因不明的不孕症之個體的不孕症治療，包括對患有子宮內膜異位症例如I期或II期子宮內膜異位症的個體，及/或與其伴侶具有男性因素不孕症的個體之不孕症治療。該組成物可用於(使用於)患有子宮內膜異位，例如患有I期或II期子宮內膜異位的個體之不孕症治療(及/或用於控制性卵巢刺激)，如美國生殖醫學學會(ASRM)所定義之分類系統，用於子宮內膜異位的各個階段(IV期最嚴重；I期最不嚴重)[美國生殖醫學學會。經修訂的美國生殖醫學協會子宮內膜異位症分類：1996年。FertilSteril，1997年；67,817 821]。

【0037】在本文中，術語“GnRH促效劑”是指促性腺激素釋放激素促效劑。GnRH促效劑為一類藥物，其可作為促性腺激素釋放激素受器(GnRH受器)之促效劑，該受器為促性腺激素釋放激素的生物標的。

【0038】在本文中，術語“GnRH拮抗劑”是指促性腺激素釋放激素之拮抗劑。GnRH拮抗劑為一類藥物，其可拮抗促性腺激素釋放激素受體(GnRH受體)，因而拮抗促性腺激素釋放激素(GnRH)的作用。

【0039】術語“濾泡”在本文中是指一卵巢濾泡，其為包含未成熟卵或卵母細胞的充滿液體的囊。

【0040】囊胚係於人類(或其他哺乳動物)的早期發育

中形成。在人類中，受精後約5天開始形成囊胚。在(IVF)中使用囊胚通常涉及從婦女體內取出(採集)數個卵母細胞，其由於控制性卵巢刺激週期而產生；對一或多個卵母細胞進行受精(授精)，並將該受精卵(卵母細胞)培養5天，以形成囊胚(即，允許受精的卵母細胞發育到囊胚階段)；並將囊胚植入子宮。

【0041】根據本文所述的所有態樣，較佳地，本文所述的不孕症治療為或包括一COS的步驟。不孕的原因可能是該名婦女之伴侶患有男性不孕症，儘管應當理解，在本發明中，以COS治療的是該名婦女(女性)。

【0042】如本文所述的不孕症治療可為並可有效地使正在進行輔助生殖技術(ART)的排卵婦女，在新鮮及/或冷凍保存的胚胎移植後，能夠發育出多濾泡和妊娠。

【0043】本文所述的不孕症治療可為且可有效地促進良好品質之囊胚(例如3BB類或更高級囊胚，例如治療不孕症以增加3BB類或更高級囊胚的數目，在取出卵母細胞後第5天)，及/或增進胚胎的植入。不孕症的治療可為在卵母細胞取出後第5天增加3BB類或更高級囊胚的數目(例如，與GONAL-F<sup>®</sup>相較)的不孕症治療。不孕症的治療可為增加受精(2PN)卵母細胞數量(例如，與以GONAL-F<sup>®</sup>治療相較)的不孕症治療。

【0044】如本文所用，“治療的第一天”，亦稱為“刺激的第一天”，是指向患者投予一定劑量的(例如重組)FSH的第一天。治療(刺激)的第一天可能發生於患者月

經週期的第1、2或3天，例如第2天或第3天。換言之，治療(刺激)的第一天可為患者開始月經出血之後的一、二或三天，例如二或三天，與在臨床施加GnRH拮抗劑或GnRH促效劑流程之此術語的用法一致。術語“治療期間”是指FSH投予至患者的一或數天。

【0045】在本文所述的治療中，重組FSH的投予係於治療的第一天開始，並可持續二至二十天，例如持續進行2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20天。第1天投予的劑量在本文中稱為“起始劑量”。重組FSH的投予係於治療的第一天開始，並可持續四至二十天，例如七至十三天，例如九至十三天，例如10至13天，例如10至11天。該劑量可每日相同。然而，劑量更有可能根據患者的卵巢反應（例如經由超音波檢查而得）而變化。

【0046】根據本文描述的所有態樣，該重組FSH可為人類細胞株衍生的重組FSH，如下文更詳細地描述。在所有態樣中，重組FSH可為市售商標REKOVELLE<sup>®</sup>(濾泡促性腺激素 $\delta$ )(Ferring B.V.)者。在所有態樣中，該重組FSH可藉由注射投藥，例如皮下注射。

【0047】根據本文所述的所有態樣，該重組FSH組成物(例如，藥物組成物)或藥物可在以(不同的)藥物組成物(本文稱為“組成物A”)對患者進行預治療之後投予，該組成物A在以rFSH治療的第一天之前，會抑制內源性促性腺激素的產生。換言之，該組成物(例如，藥物組成物)或

藥物可在個體已經以組成物A(預先)治療過後投藥，其中組成物A為類固醇、GnRH促效劑、GnRH拮抗劑等。在本文中，術語“預處理(pre-treated)”或“預處理(pre-treatment)”是指在以rFSH治療的第一天之前(即，在治療的第1天之前)，投予會抑制內源性促性腺激素產生的藥物組成物，與長效GnRH促效劑流程的臨床實施術語一致。

【0048】因此，可在投予GnRH促效劑(如SYNAREL<sup>®</sup>、LUPRON<sup>®</sup>、DECAPEPTYL<sup>®</sup>)後(例如，在開始投藥之後，例如，在開始每日投藥之後)，投予本文描述的組成物(例如，藥物組成物)或藥物12至16天，例如13至15天，例如14天。此外或替代地，本文所述的重組FSH組成物可與一GnRH促效劑一起投藥。

【0049】替代地，可在投予GnRH拮抗劑(如GANIRELIX<sup>®</sup>、CETRORELIX<sup>®</sup>)之前，投予該重組FSH組成物(例如，藥物組成物)或藥物，例如在投予GnRH拮抗劑之前五或六天投予(例如，給予刺激的第1天是在投予GnRH拮抗劑之前5或6天)。此外或替代地，本文所述的重組FSH組成物(例如藥物組成物)可與GnRH拮抗劑一起投予。

【0050】通常，根據本文所述的所有態樣，在投予高(排卵)劑量的人類絨毛膜促性腺激素(hCG)(例如4,000至11,000 IU hCG，如5,000 IU hCG、10,000 IU hCG等；或150至500 µg重組hCG，例如250 µg重組hCG)之前，投

予重組FSH組成物(例如，藥物組成物)或藥物；以誘導最終的濾泡成熟。因此，在一些實施例中，本文所述的方法進一步包含投予高(排卵)劑量的人類絨毛膜促性腺激素(hCG)。

【0051】根據本文所述的所有態樣，本文所述的不孕症治療可進一步包括：取出(例如，收獲)卵母細胞；使卵母細胞受精(例如授精)；並使受精的卵母細胞發育到囊胚期。受精(例如，授精)可為體外受精，任擇地為細胞質內精子注射(ICSI)。

【0052】根據本文所述的所有態樣，本文所述的不孕症治療可更包含在收獲的卵母細胞受精後，評估所獲得的囊胚品質[例如，以辨識出一或多種優質(即3BB級或以上)的囊胚]。濾泡品質的評估可在卵母細胞取出後的第5天進行，並可研究三個參數：囊胚倍增(expansion)和孵化狀態(1至6級)、囊胚內部細胞質量分級(A至D級)和滋養層分級(A至D級)，如本領域已知的。可藉由使用如本領域已知的Gardner & Schoolcraft系統，對囊胚進行數字評分，並為內部細胞質和滋養外胚層加入D-類別。

【0053】根據本文所述的所有態樣，本文所述的不孕症治療可更包含移植一或多個囊胚，其經由評估囊胚品質而辨識出(如新鮮囊胚移植)。在具體實施例中，係移植單一囊胚。

【0054】根據本文所述的所有態樣，本文所述的不孕症治療可更包含冷凍一或多個囊胚，其經由評估囊胚品質

而辨識出(用於之後的移植)。

【0055】因此，根據本文所述的所有態樣，本文所述的不孕症治療可更包含-除了任擇地投予GnRH促效劑或拮抗劑、投予重組FSH和投予排卵劑量的hCG、取出(如收獲)卵母細胞；使卵母細胞受精(例如，授精)之外-使受精的卵母細胞發育至囊胚階段，並冷凍保存一或多個囊胚(例如，經由評估囊胚品質而辨識出的囊胚，例如用於之後的移植)。

【0056】本文所述的不孕症治療可用於並可有效地最佳化累積效率(即，使患者在新鮮或隨後的冷凍保存週期後成功懷孕的機會最大化)，及/或降低OHSS風險(即降低OHSS風險，藉由如監測及/或控制對治療的過度反應)。

### 降低OHSS風險的治療

【0057】根據本文所述的所有態樣，本文所述的不孕症治療可包括一監測患者對治療的過度反應之步驟。在本文中，“對治療的過度反應”定義為患者對治療的反應，在治療的任何點導致產生直徑 $\geq 12\text{mm}$ 的濾泡 $\geq 20$ 個，及/或血清雌二醇濃度 $\geq 3,000\text{ pg/mL}$ 。此監測患者對治療過度反應的步驟可包含在治療期間辨識出直徑 $\geq 12\text{mm}$ 的濾泡 $\geq 20$ 個，及/或血清雌二醇濃度 $\geq 3,000\text{ pg/mL}$ 的患者。

【0058】根據本文所述的所有態樣，本文所述的不孕症治療可更包含投予一定劑量的GnRH促效劑(例如 $4.0\text{ mg}$ )至患者，其在治療期間確定具有直徑 $\geq 12\text{mm}$ 的濾泡 $\geq 20$ 個，及/或血清雌二醇濃度 $\geq 3,000\text{ pg/mL}$ 。

【0059】根據本文所述的所有態樣，本文所述的不孕症治療方法，其中該患者在治療過程中被辨識出具有直徑 $\geq 12\text{mm}$ 的濾泡 $\geq 20$ 個，及/或血清雌二醇濃度 $\geq 3,000\text{pg/mL}$ ，可更包含取出(例如，採集)卵母細胞；使卵母細胞受精(例如授精)；使受精的卵母細胞發育至囊胚期；並冷凍保存一或多個囊胚(例如，經由評估囊胚品質而辨識出的囊胚，例如用於之後的移植)。以這種方式，被辨識為反應過度的患者(由於其大濾泡數量過多及/或血清雌二醇位準過高)在自過度反應中恢復後，可使冷凍保存的囊胚解凍並移植(冷凍週期、僅冷凍保存的胚胎移植週期)。

【0060】本文列出的重組FSH劑量可為不孕症治療的患者(個體)之第一刺激流程(第一刺激“週期”)，藉由本文所述的方法和治療流程。因此，該組成物可用於治療先前未曾以控制性卵巢刺激治療不孕症的患者(個體)的不孕症；用於治療先前未完成控制性卵巢刺激之不孕症治療的患者(個體)之不孕症；或用於治療在過去六個月內未以控制性卵巢刺激治療不孕症的患者(個體)之不孕症，更佳用於治療在過去十二個月內未以控制性卵巢刺激治療不孕症的患者(個體)之不孕症。應當理解，以本文所述的方法和治療流程進一步刺激的週期(即，藉由控制性卵巢刺激來治療不孕症)，可經由本文所述方法和治療流程，根據第一週期中的實際卵巢反應來調節劑量。

### **$\geq 35$ 歲患者的治療**

【0061】在某些態樣中，該患者為年齡 $\geq 35$ 歲，例如

35至42歲的女性患者。該患者可能為35歲或超過35歲。該患者可為36歲或36歲以上，或37歲或37歲以上，或38歲或38歲以上，或39歲或39歲以上，或40歲或40歲以上，或41歲或41歲以上，或42歲。

【0062】患者可能先前經歷至少一次不孕治療週期失敗(即患者可能先前已藉由控制性卵巢刺激完成治療但未懷孕)，例如先前經由不同的流程及/或使用不同的治療試劑例如GONAL-F®代替rFSH，進行不孕治療。

【0063】在特定實施例中，該組成物用於治療35歲以上的患者，該患者先前已經歷至少一次不孕治療週期失敗(例如先前以不同流程及/或使用不同治療試劑的不孕症治療)。該患者可能先前經歷三次不孕治療週期失敗(例如以不同的流程及/或使用不同的治療試劑)。

【0064】不孕症的治療可包含一確定患者年齡的步驟，以及一投予年齡 $\geq 35$ 歲的患者一定劑量之本文所述的重組FSH的步驟。以患者年齡(在治療之前)為基礎辨識患者的步驟，可在恰於rFSH劑量首次投予患者(例如，在rFSH起始劑量之前)之前(例如0至2天前)進行。

【0065】在第一態樣中，係提供一種包含重組濾泡刺激素(rFSH)的組成物(例如，藥物組成物)，用於治療年齡(例如，經確認) $\geq 35$ 歲的患者之不孕症，其中該組成物以15  $\mu$  g重組FSH每日的劑量或相當劑量投藥。例如，該組成物可以每日15  $\mu$  g重組FSH的劑量投藥。重組FSH的劑量可以等於上述每日劑量的劑量投藥。例如，該組成物可

以15  $\mu$  g重組FSH每日的劑量投藥，或較不典型地，每三天以相當於45  $\mu$  g重組FSH的劑量投藥(例如，在第1、4、7天等投藥)。

【0066】在另一態樣中，係提供一種用於治療年齡(例如，經確認) $\geq 35$ 歲的患者之不孕症的組成物(例如，藥物組成物)，其中該組成物包含每日15  $\mu$  g重組濾泡刺激素(FSH)的劑量或相當劑量。例如，該組成物可以每日15  $\mu$  g重組FSH的劑量投藥。

【0067】亦提供治療年齡 $\geq 35$ 歲的有需要患者之不孕症的方法，包含以每日15  $\mu$  g重組FSH之劑量或相當劑量，向該患者投予重組濾泡刺激素(rFSH)。如上所述，該重組FSH的投予自治療的第一天開始，並可持續二到二十天。每日的劑量可相同。然而，劑量更可能根據患者的卵巢反應(例如，經由超音波檢查測得)而變化。

【0068】如上所述，該重組FSH組成物(例如，藥物組成物)或藥物可在以(不同的)藥物組成物(本文稱為“組成物A”，其為如類固醇、GnRH促效劑、GnRH拮抗劑等)對患者進行預治療之後投予，該組成物A在rFSH治療的第一天之前，會抑制內源促性腺激素的產生。

【0069】如上所述，通常，該重組FSH組成物(例如，藥物組成物)或藥物，係於投予高(排卵)劑量的人類絨毛膜促性腺激素(hCG)(例如4,000至11,000 IU hCG，如5,000 IU hCG、10,000 IU hCG等；或150至500  $\mu$ g重組hCG，例如250  $\mu$  g重組hCG)之前投予；以誘導最終的濾泡成

熟。因此，在一些實施例中，本文所述的方法更包含投予高(排卵)劑量之人類絨毛膜促性腺激素(hCG)。

【0070】如上所述，不孕症治療可更包含：取出(例如採集)卵母細胞；使卵母細胞受精(例如授精)；以及使受精的卵母細胞發育到囊胚期。如上所述，不孕症的治療可更包含評估囊胚品質，以及和囊胚的新鮮移植，或冷凍囊胚以用於之後的移植。

【0071】如上所述，該治療可更包含監測及/或控制對治療的過度反應(例如OHSS)。

【0072】根據另一態樣，係提供用於治療年齡 $\geq 35$ 歲患者不孕症的方法，以及包含重組濾泡刺激素(FSH)的組成物，其用於治療年齡 $\geq 35$ 歲患者的不孕症，其中該方法包含或該組成物係以每日15  $\mu$  g重組FSH的起始劑量投藥，其中該起始劑量係在至少治療第1天(例如，在至少治療第1天和第2天，例如在治療第1至4天的每一天)投藥，任擇地，其中該劑量(i)在隨後的任一治療日，藉由增加2至4  $\mu$  g rFSH(包括3  $\mu$  g rFSH)的第一漸進劑量增加來增加；及/或(ii)在隨後的任一治療日中，藉由2至4  $\mu$  g rFSH(包括3  $\mu$  g rFSH)的第一漸進劑量降低而降低。

【0073】可在治療期間將劑量維持於起始劑量。劑量可每日都相同。劑量更可能根據患者的卵巢反應(例如，取決於濾泡生長情況，如經由超音波檢查測得)而變化。

【0074】治療不孕症的方法可包括監測患者對於rFSH投藥的卵巢反應(例如，監測濾泡生長，如藉由超音

波檢查)。治療不孕症的方法可包括監測患者對於rFSH投藥的卵巢反應(例如，監測濾泡生長，例如藉由超音波測量)，並根據濾泡生長情況，將劑量增加或降低2至4  $\mu$  g rFSH(包括3  $\mu$  g rFSH)。治療不孕症的方法可包括在整個治療過程中的一或多天(例如治療第5天、第7天、第9天、第11天、第13天、第15天、第17天和第19天之一或多天)監測患者對於rFSH投藥的卵巢反應(例如，監測濾泡生長，例如經由超音波檢查)。治療不孕症的方法可包括在整個治療過程中的一或多天(例如治療第5天、第7天、第9天、第11天、第13天、第15天、第17天和第19天之一或多天)，監測患者對於rFSH投藥的卵巢反應(例如，一監測濾泡生長的步驟，例如，藉由超音波測量)，並根據濾泡生長情況，將劑量增加或降低2至4  $\mu$  g rFSH(包括3  $\mu$  g rFSH)。亦即，取決於整個治療過程中之一或更多天的濾泡生長，例如在治療第5天、第7天、第9天、第11天、第13天、第15天、第17天和第19天之一或多天，該劑量可增加或降低。

**【0075】**劑量可在治療過程中以漸進方式增加、在治療過程中以漸進方式降低，或者在治療過程中以漸進劑量方式增加和降低劑量兩者皆有的方式來改變。通常，劑量增加的頻率不會超過每兩天一次；亦即，直到第一次漸進劑量增加之後至少兩天，才實施第二次漸進劑量之增加。這種逐漸增加構成一種安全的方法，並允許主治醫師在可能增加劑量之前評估卵巢對特定劑量位準的反應。例如，

主治醫師可降低具有濾泡生長的個體的劑量，這表示劑量降低將是一個適當的動作過程。劑量降低可每日執行一次。劑量可增加至最大每日劑量24  $\mu$  g rFSH，或降低至最小每日劑量6  $\mu$  g rFSH。

【0076】因此，2至4  $\mu$  g rFSH(包括3  $\mu$  g rFSH)之第一漸進劑量增加可為(a)前一次漸進劑量之增加進行至少兩天後，接續進一步漸進劑量增加2至4  $\mu$  g rFSH(包括3  $\mu$  g rFSH)；及/或(b)前一次漸進劑量之增加進行至少一天後，接續2至4  $\mu$  g rFSH(包括3  $\mu$  g rFSH)之漸進劑量降低。2至4  $\mu$  g rFSH(包括3  $\mu$  g rFSH)之第一漸進劑量降低可為(a)在前一次漸進劑量之降低進行至少一天或二天後，接續2至4  $\mu$  g rFSH(包括3  $\mu$  g rFSH)之漸進劑量增加；及/或(b)在前一次漸進劑量降低進行至少一天後，接續2至4  $\mu$  g rFSH(包括3  $\mu$  g rFSH)之進一步漸進劑量的降低。

【0077】應當理解，此態樣考慮例如從治療的第1天至第4天投予每日15 $\mu$  g重組FSH的劑量，該劑量在隨後的治療天數中增加至少一個漸進量，例如，3  $\mu$  g rFSH至18  $\mu$  g rFSH(例如，在第5或6天)。18  $\mu$  g rFSH的劑量可持續到治療結束，或可再增加一至二個漸進劑量，例如3  $\mu$  g rFSH增至21  $\mu$  g rFSH，或21  $\mu$  g rFSH，之後達到最大劑量24  $\mu$  g rFSH，每次漸進劑量至少在前一次漸進劑量增加後兩天進行，或該劑量可以漸進劑量增加和漸進劑量降低二者皆有的方式變化，每一者都在前一次漸進劑量改

變後的適當間隔進行，如上所述，可根據患者的卵巢反應來確認。類似地，可將初始劑量降低 $3\text{ }\mu\text{ g rFSH}$ 至 $12\text{ }\mu\text{ g rFSH}$ (例如在第5天或第6天)，且該劑量一直持續到治療結束，或者可再降低一到兩個漸進劑量，例如 $3\text{ }\mu\text{ g rFSH}$ 至 $9\text{ }\mu\text{ g rFSH}$ ，或 $9\text{ }\mu\text{ g rFSH}$ 之後至最小劑量 $6\text{ }\mu\text{ g rFSH}$ ，每次降低都在前一次漸進劑量增加後至少一天進行，或該劑量可以漸進劑量增加和漸進劑量降低二者皆有的方式變化，每一者都在前一次漸進劑量改變後的適當間隔進行，如上所述，可根據患者的卵巢反應來確認。此態樣提供一種以患者反應為基礎的安全方式改變FSH劑量的方法。

**【0078】**如同上述第一態樣，根據此態樣進行的治療可更包含投予高(排卵)劑量之人類絨毛膜促性腺激素(hCG)，和任擇地，取出(例如採集)卵母細胞；使卵母細胞受精(例如授精)；允許受精卵母細胞發育到囊胚階段，進一步任擇地評估囊胚品質，並新鮮移植囊胚，或先冷凍囊胚用於之後的移植。額外地或替代地，該治療可進一步包含監測及/或控制對於治療的過度反應(例如OHSS)。

### **≤34歲患者的治療**

**【0079】**在某些態樣中，該患者年齡≤34歲，例如18至34歲的女性患者。患者可為34歲或34歲以下，例如33歲或33歲以下，例如30歲或30歲以下，例如28歲或28歲以下。

**【0080】**如上所述，患者先前可能已經歷至少一次不孕治療週期失敗，例如以不同流程及/或使用不同治療劑的

先前不孕症治療。在一具體實施例中，該組成物用於治療年齡 $\leq 34$ 歲的患者，該患者先前已經歷至少一次的不孕症治療週期失敗(例如先前以不同流程及/或使用不同治療試劑進行的不孕症治療)。在一具體範例中，該組成物用於治療30至34歲的患者，該患者先前已經歷至少一次不孕症治療週期失敗(例如先前以不同流程及/或使用不同治療試劑進行的不孕症治療)。該患者可能先前經歷三次不孕症治療週期失敗(例如以不同流程及/或使用不同治療試劑進行)。

**【0081】**不孕症的治療可包含決定患者年齡的步驟，以及對年齡 $\leq 34$ 歲的患者投予一定劑量的重組FSH之步驟。基於患者的年齡(在治療之前)辨識患者的步驟，可恰好在投予第一劑量的rFSH至患者之前(例如，之前0至2天)進行，例如以決定或確認適當的rFSH起始劑量。

**【0082】**在另一態樣中，係提供一種包含重組濾泡刺激素(FSH)的組成物(例如，藥物組成物)，其用於治療年齡 $\leq 34$ 歲的患者之不孕症，其中該組成物係以12  $\mu\text{g}$ 重組FSH每日的劑量或相當劑量投藥。例如，該組成物以每日12  $\mu\text{g}$ 重組FSH的劑量投藥。

**【0083】**在另一態樣中，係提供一種用於治療辨識出為年齡 $\leq 34$ 歲患者的不孕症之組成物(例如，藥物組成物)，其中該組成物包含每日12  $\mu\text{g}$ 重組濾泡刺激素(FSH)之劑量或相當劑量。例如，該組成物可以12  $\mu\text{g}$ 重組FSH每日的劑量投藥，或不太典型地，每三天(例如，在第1、4、7等日投藥)以等效於36  $\mu\text{g}$ 重組FSH的劑量投藥。例

如，該組成物以每日12 μ g重組FSH的劑量投藥。

【0084】亦提供治療有需要的(例如，經確認)年齡≤35歲的患者之不孕症的方法，其包含以每日12 μ g重組FSH的劑量或相當劑量投予重組濾泡刺激素(rFSH)至該患者。

【0085】如上所述，重組FSH的投予係於治療的第一天開始，並可持續二至二十天。如上所述，該劑量可每日相同。然而，劑量更可能根據患者的卵巢反應(例如，取決於濾泡生長情況，如經由超音波檢查測得)而變化。

【0086】如上所述，該重組FSH組成物(例如，藥物組成物)或藥物可在以(不同的)藥物組成物(本文稱為“組成物A”)對患者進行預治療之後投藥，該組成物A(如類固醇，GnRH促效劑，GnRH拮抗劑等)在以FSH治療第一天之前，便抑制內源促性腺激素的產生。

【0087】如上所述，重組FSH組成物(例如藥物組成物)或藥物通常是在投予高(排卵)劑量的hCG(例如4,000至11,000 IU hCG，如5,000 IU hCG、10,000 IU hCG等；或150至500 μ g重組hCG，例如250 μ g重組hCG)之前投藥，以誘導最終的濾泡成熟。在一些實施例中，本文所述的方法更包含投予高(排卵)劑量的人類絨毛膜促性腺激素(hCG)。

【0088】如上所述，不孕症的治療可更包含：取出(例如採集)卵母細胞；使卵母細胞受精(例如授精)；以及使受精的卵母細胞發育到囊胚期。如上所述，不孕症的治療可

進一步包含評估囊胚的品質，以及新鮮移植囊胚或冷凍囊胚以用於之後的移植。

【0089】如上所述，該治療可進一步包含監測及/或控制對於治療的過度反應(例如OHSS)。

【0090】在另一態樣中，係提供一種用於治療年齡 $\leq 34$ 歲患者不孕症的方法，並提供一種包含重組濾泡刺激素(FSH)的組成物，其用於治療 $\leq 34$ 歲患者的不孕症，其中該方法包含且該組成物用於，以每日 $12\ \mu\text{g}$ 重組FSH的起始劑量投藥，其中該起始劑量在至少治療第1天(包括至少治療第1天和第2天，包括治療第1至4天的每一天)投予，任擇地，其中該劑量(i)在隨後的任一治療日，藉由增加2至 $4\ \mu\text{g}$  rFSH(包括 $3\ \mu\text{g}$  rFSH)的第一漸進劑量增加來增加；及/或(ii)在隨後的任一治療日中，藉由降低2到 $4\ \mu\text{g}$  rFSH (包括 $3\ \mu\text{g}$  rFSH)之第一漸進劑量降低來降低。

【0091】可在治療期間將劑量維持於起始劑量。然而，劑量更可能根據患者的卵巢反應(例如，取決於濾泡生長情況，如經由超音波檢查測得)而變化。

【0092】治療不孕症的方法可包括監測患者對於rFSH投藥的卵巢反應(例如，監測濾泡生長，例如藉由超音波測量)。治療不孕症的方法可包括監測患者對於rFSH投藥的卵巢反應(例如，一監測濾泡生長的步驟，例如，藉由超音波測量)，以及，取決於濾泡生長(例如，藉由超音波測量)，將劑量增加或降低2至 $4\ \mu\text{g}$  rFSH(包括 $3\ \mu\text{g}$  rFSH)。治療不孕症的方法可包括在整個治療過程中的一

或多天(如治療第5天、第7天，第9天，第11天，第13天，第15天，第17天和第19天之一或多者)，監測患者對於rFSH投藥的卵巢反應(例如，一監測濾泡生長的步驟，例如，藉由超音波測量)。治療不孕症的方法可包括在整個治療過程中的一或多天(如治療第5天、第7天，第9天，第11天，第13天，第15天，第17天和第19天之一或多者)，監測患者對於rFSH投藥的卵巢反應(例如，監測濾泡生長，例如藉由超音波測量)，並取決於濾泡生長情況(例如，藉由超音波測量)，將劑量增加或降低2至4  $\mu$  g rFSH (包括3  $\mu$  g rFSH)。亦即，取決於整個治療過程中的一或多天(如治療第5天、第7天，第9天，第11天，第13天，第15天，第17天和第19天之一或多者)的濾泡生長情況，劑量可增加或降低。

【0093】劑量可在治療過程中以漸進劑量增加、在治療過程中以漸進劑量降低，或在治療過程中以漸進劑量增加和以漸進劑量降低二者皆有的方式來改變。通常，增加劑量的頻率不會超過每兩天一次；亦即，直到第一次漸進劑量增加後至少兩天，才實施第二次漸進劑量增加。此種逐漸增加構成一種安全的方法，並允許主治醫師在可能增加劑量之前評估對特定劑量位準的卵巢反應。劑量降低可每日執行一次。例如，主治醫師可降低具有濾泡生長的個體之劑量，這代表降低劑量將為適當的動作過程。劑量可增加至最大每日劑量24  $\mu$  g rFSH，或降低至最小每日劑量6  $\mu$  g rFSH。

【0094】因此，2到4  $\mu$  g FSH(包括3  $\mu$  g rFSH)之第一漸進劑量增加可能：(a)在前一次漸進劑量增加至少兩天後，接續進一步2至4  $\mu$  g rFSH(包括3  $\mu$  g rFSH)之漸進劑量增加；及/或(b) 在前一次漸進劑量增加至少一天後，接續至少一次2至4  $\mu$  g rFSH(包括3  $\mu$  g FSH)的漸進劑量降低。2到4  $\mu$  g FSH(包括3  $\mu$  g rFSH)之第一漸進劑量降低可能：(a)在前一次漸進劑量降低至少一天或至少兩天後，接續一次2至4  $\mu$  g rFSH(包括3  $\mu$  g rFSH)之漸進劑量增加；及/或(b)在前一次劑量降低至少一天後，接續一次2至4  $\mu$  g rFSH(包括3  $\mu$  g FSH)之進一步漸進劑量降低。

【0095】應當理解，該態樣考慮如從治療的第一天到治療的第四天，每日12  $\mu$  g重組FSH的起始劑量，該劑量在隨後的治療天數內增加至少一個漸進劑量，例如3  $\mu$  g rFSH至15  $\mu$  g rFSH(例如，在第5或6天)。15  $\mu$  g rFSH的劑量可持續到治療結束，或者可能會有1至3次進一步的漸進劑量增加，例如3  $\mu$  g rFSH(例如，增加至18  $\mu$  g；先增加到18  $\mu$  g之後再增加至21  $\mu$  g rFSH；或增加至18  $\mu$  g、增加至21  $\mu$  g，之後達到最大劑量24  $\mu$  g rFSH)，其中每次漸進劑量的增加，至少要在前一次漸進劑量增加的至少兩天後達成，或者該劑量可以漸進劑量增加和漸進劑量降低二者皆有的方式來改變，每次都在前一次漸進劑量改變後的適當間隔內進行，如前所述，如此可保證患者的卵巢反應。類似地，最初的劑量降低，例如3  $\mu$  g rFSH

至9  $\mu$ g rFSH(例如在第5天或第6天)，可持續至治療結束，或者可進一步漸進劑量降低(例如3  $\mu$ g FSH(例如，最小劑量為6  $\mu$ g rFSH))，其中每次漸進劑量降低係於前一次漸進劑量降低後至少一天進行，或者劑量可以漸進劑量增加和漸進劑量降低二者皆有的方式來改變，每次都在前一次漸進劑量改變後的適當間隔內進行，如前所述，如此可保證患者的卵巢反應。本發明之此態樣提供一種基於患者反應，以安全的方式改變FSH劑量的方法。

【0096】如同上述討論的第一態樣，依據此態樣的治療可更包含投予高(排卵)劑量的人類絨毛膜促性腺激素(hCG)，以及任擇地，取出(例如採集)卵母細胞；使卵母細胞受精(例如授精)；允許受精的卵母細胞發育至囊胚階段，更任擇地評估囊胚的品質，並新鮮移植囊胚，或冷凍囊胚以進行之後的移植。額外地或替代地，該治療可更包含監測及/或控制對於治療的過度反應(例如OHSS)。

### 重組FSH和rFSH組成物

【0097】如上所述，本文所述的方法和組成物係使用重組FSH(rFSH)。FSH包含一具92個胺基酸的 $\alpha$ 次單元，其亦為其他醣蛋白激素LH和絨毛膜促性腺激素(CG)所共有，以及一FSH特有的111個胺基酸的 $\beta$ 次單元，其賦予該激素的生物學特異性(Pierce and Parsons, 1981)。每個次單元都藉由加入複雜的醣類殘基進行轉譯後修飾。此二個次單元都帶有2個N-聯結之聚醣聯結位點，在胺基酸位置52和78處有一個 $\alpha$ 次單元，而在胺基酸位置殘基7和24

上有一個 $\beta$  次單元(Rathnam and Saxena, 1975, Saxena and Rathnam, 1976)。因此，FSH被醣基化至約30 %質量(Dias and Van Roey, 2001. Fox *et al.* 2001)。

【0098】rFSH產物的醣基化反映該宿主細胞株中存在的醣基轉移酶範圍。與天然產物相較，衍生自人工改造CHO細胞的市售rFSH產物之聚醣修飾範圍更有限。在CHO細胞衍生的rFSH中發現的聚醣類異質性降低範例，包括缺乏等分(bisecting)葡萄糖胺、核心岩藻醣基化和乙醯基乳糖胺延伸的含量降低(Hard等人，1990)。此外，CHO細胞僅能夠使用 $\alpha$  -2,3連結加入唾液酸(Kagawa等人，1988、Takeuchi等人，1988、Svensson等人，1990)；CHO細胞-衍生之rFSH僅包括 $\alpha$  2,3-聯結的唾液酸，不包括 $\alpha$  2,6-聯結的唾液酸。因此，CHO細胞-衍生的rFSH不同於天然產生的FSH(例如，人類腦垂體/血清/尿液之FSH)，其含有具 $\alpha$  2,3和 $\alpha$  2,6-聯結唾液酸的混合物之聚醣(主要為前者)。

【0099】如上所述，本申請人已開發出人類細胞株-衍生的rFSH，其為國際專利申請案號PCT/GB2009/000978(其公開號為WO2009/127826A)之主旨，亦經EC核准為REVOKELLE<sup>®</sup>(促濾泡素 $\delta$ ，也稱為FE 999049)。具有 $\alpha$ 2,3與 $\alpha$ 2,6-聯結唾液酸二者之混合物之重組FSH，可藉由人工改造人類細胞株，以表現rFSH和 $\alpha$ 2,3唾液酸轉移酶二者而製得。人類細胞株-衍生之重組FSH的胺基酸序列，其為國際專利申請號

PCT/GB2009/000978(公開號為WO2009/127826A)(例如,FE 999049)之主題,為天然人類FSH序列,但產物具有不同的醣基化模式。所表現的產物為高度酸性,並帶有 $\alpha 2,3$ -與 $\alpha 2,6$ -聯結唾液酸之混合物;後者由內源性唾液酸轉移酶活性提供。已發現 $\alpha 2,3$ -或 $\alpha 2,6$ -唾液酸聯結的類型,可對於FSH的生物學清除率產生顯著影響。因此,與僅具有 $\alpha 2,3$ -聯結唾液酸的CHO細胞-衍生的重組產物相較,REVOKELLE<sup>®</sup>(如FE 999049)在生物學上可能更合適(Kagawa等人,1988、Takeuchi等人,1988、Svensson等人,1990),且具有降低的唾液酸含量(Ulloa-Aguirre等人,1995; Andersen等人,2004)。

【0100】因此,根據本文所述的方法和組成物使用的重組FSH,可在人類細胞株例如PER.C6<sup>®</sup>細胞株中產生或表現。重組FSH可在PER.C6<sup>®</sup>細胞株、PER.C6<sup>®</sup>衍生細胞株或經修飾的PER.C6<sup>®</sup>細胞株中產生或表現。在PER.C6<sup>®</sup>細胞株中產生或表現的重組FSH將包括一些 $\alpha 2,6$ -聯結唾液酸( $\alpha 2,6$ -唾液酸化),其由(細胞株的)內源性之唾液酸轉移酶活性提供,並將包括一些 $\alpha 2,3$ -聯結唾液酸( $\alpha 2,3$ -唾液酸化),其由內源性唾液酸轉移酶活性提供。該細胞株可使用 $\alpha 2,3$ -唾液酸轉移酶修飾。該細胞株可使用 $\alpha 2,6$ -唾液酸轉移酶修飾。替代地或額外地,該重組FSH可包括 $\alpha 2,6$ -聯結唾液酸( $\alpha 2,6$ -唾液酸化),其由(細胞株的)內源性唾液酸轉移酶活性提供。在本文中,術語“人類-衍生之重組FSH”是指在人類細胞株中產生或表現的重組FSH(例

如，經由人工改造之人類細胞株製備的重組FSH)。

【0101】本文所述的方法和組成物中使用的重組FSH可包括 $\alpha$  2,3-和 $\alpha$  2,6-唾液酸化。根據本發明使用的重組FSH，可具有總唾液酸化之1%至99%為 $\alpha$  2,3-唾液酸化。根據本發明使用的重組FSH可具有總唾液酸化之1%至99%為 $\alpha$  2,6-唾液酸化。重組FSH可具有總唾液酸化之1%至50%為 $\alpha$  2,6-唾液酸化，以及總唾液酸化之50%至99%為2,3-唾液酸化。例如，總唾液酸化之80%至95%，例如80%至90%，例如82%至89%，例如85%至89%可為 $\alpha$  2,3-唾液酸化。例如，總唾液酸化之5%至20%，例如10%至20%，例如11%至18%，例如11%至15%可為 $\alpha$  2,6-唾液酸化。在一範例中，該重組FSH具有總唾液酸化之5%至20%為 $\alpha$  2,6-唾液酸化，以及總唾液酸化之80%至95%為2,3-唾液酸化。在另一範例中，該重組FSH具有總唾液酸化之50%至80%為 $\alpha$  2,6-唾液酸化，以及總唾液酸化之20%至50%為2,3-唾液酸化。

【0102】在本文中，“唾液酸化”是指在重組FSH的醣類結構上存在的唾液酸殘基的量。與本領域中的用法一致， $\alpha$  2,3-唾液酸化是指在2,3位置之唾液酸化，而 $\alpha$  2,6-唾液酸化是指在2,6位置之唾液酸化。因此，“總唾液酸化的百分之幾可為 $\alpha$  2,3-唾液酸化”是指該FSH(或hCG)(其在2,3位置被唾液酸化)中存在的唾液酸殘基之總百分比。“總唾液酸化的百分之幾可為 $\alpha$  2,6-唾液酸化”是指該FSH(或hCG)(其在2,6位置被唾液酸化)中存在的唾液

酸殘基之總百分比。

【0103】 在所有態樣中，該rFSH可以單一同種型(isoform)或同種型的混合物形式存在。

【0104】 該組成物可為藥物組成物。該藥物組成物係用於治療不孕症。該不孕症的治療可在ART之前包含COS。該藥物組成物可用於藥物指示，其中已知的FSH製劑係根據本文揭示的方法和治療流程使用。

【0105】 可將重組FSH、組成物或藥物組成物配製成已知組成物，用於任何途徑之投藥，例如口服、直腸、非經腸胃、穿皮(例如貼片技術)、靜脈內、肌肉內、皮下(例如用於皮下注射)、顱內、陰道內、腹膜內、局部(粉劑，軟膏或滴劑)，或經頰或鼻腔噴霧。典型的組成物包含藥學上可接受的載體，例如水溶液、無毒賦形劑，包括鹽類和防腐劑、緩衝液及類似物，如《Remington's Pharmaceutical Sciences》第15版(Matt Publishing Company, 1975)，第1405至1412和1461至1487頁所述，以及國家配方XIV第十四版(美國藥學會，1975年)等。例如，該重組FSH、組成物或藥物組成物可配製為用於注射，例如用於皮下注射。

【0106】 合適的水性和非水性藥物載體、稀釋劑、溶劑或載劑的範例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇，及類似物)、羧基甲基纖維素及其合適的混合物、植物油(例如橄欖油)，以及可注射的有機酯(例如油酸乙酯)。

【0107】本發明的組成物亦可包含添加劑，例如但不限於防腐劑、濕潤劑、乳化劑、界面活性劑和分散劑。可包括抗細菌劑和抗真菌劑，以防止微生物的生長，並包括例如間-甲酚、苯甲醇、對-羥基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸，及類似物。若包括防腐劑，則較佳為苯甲醇、酚及/或間-甲酚；然而，防腐劑不只限於這些例子。此外，可能希望包括等張劑，例如蔗糖、氯化鈉、胺基酸，及類似物。

【0108】例如，該組成物或藥物可包含重組FSH和聚山梨酯20、L-甲硫胺酸、酚和精胺酸鹽酸鹽中的一或多者。此一組成物可配製成用於注射，例如用於皮下注射。例如，該組成物或藥物可為REKOVELLE<sup>®</sup>配方(具有賦形劑酚、聚山梨酯20、L-甲硫胺酸的硫酸鈉、十水合硫酸鈉、十二水合磷酸二鈉、磷酸[濃，用於pH值調節]、氫氧化鈉[用於pH值-調整]和注射用水)。

【0109】可注射製劑可為經滅菌，例如，藉由通過細菌留滯過濾器過濾，或加入無菌固體組成物形式的滅菌劑，其可在即將使用前溶解或分散在無菌水或其他無菌可注射介質中。可在任何適當的容器例如小瓶、預填充注射器、注射卡匣，及類似物中提供可注射配方。

【0110】該重組FSH、組成物或藥物可配製成單次使用或多次使用(多次劑量)。若重組FSH、組成物或藥物配製為用於多種用途，則通常包括一或多種防腐劑。若包含防腐劑，則較佳為苯甲醇、酚或間-甲酚；然而，防腐劑不

限於這些例子。單次使用或多次使用配製的組成物或藥物可更包含胺基酸或胺基酸的組合。通常，該胺基酸為精胺酸，例如作為精胺酸或更典型地以精胺酸鹽酸鹽形式加入。

【0111】該重組FSH、組成物或藥物可包括於容器中，例如小瓶，預填充藥筒(例如，用於單次投藥或多次使用)或注射裝置，例如“注射筆”，用於如多次投藥。

【0112】該重組FSH、組成物或藥物組成物可為包括rFSH的配方(例如，可注射配方)。

【0113】該重組FSH、組成物或藥物可以任何適當的包裝形式提供。例如，組成物或藥物可包括數種含有FSH的容器(例如，預填充的注射器或小瓶)。可將注射器或小瓶包裝在氣泡罩包裝或其他保持無菌的裝置中。任一組成物或藥物可任擇地包括使用該FSH配方的說明書。

【0114】該藥物組成物的各成分之pH值和精確濃度，係根據此領域的常規實施調整。請參見GOODMAN和GILMAN的藥物治療藥理基礎，第7版。在一典型實施例中，該重組FSH、組成物或藥物係以非經腸胃投藥之組成物供應。製備非經腸胃配方的一般方法在本領域中為已知，並描述於REMINGTON； THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY，同上，第780-820頁。非經腸胃之組成物可以液體配方或固體形式提供，在即將投藥前與無菌注射介質混合。非經腸胃組成物可以劑量單位形式提供，以便於投藥並使藥劑均勻。

【0115】在另一態樣中，係提供一種使用重組濾泡刺

激素(FSH)製備用於治療(經確認為)年齡 $\geq 35$ 歲患者的不孕症之藥物之用途，如本文所述。

【0116】在另一態樣中，係提供一種使用重組濾泡刺激激素(FSH)製備用於治療(經確認為)年齡 $\leq 34$ 歲患者的不孕症之藥物之用途，如本文所述。

【0117】在以下範例中說明了其他態樣，其並非限制任何一態樣。

### 範例

**範例1:** 一項隨機、雙盲、安慰劑對照、平行分組的多中心試驗，研究FE 999049 (Rekovele<sup>®</sup>) 對正在進行輔助生殖技術的35至42歲女性進行控制性卵巢刺激的有效性和安全性

### 劑量篩選

【0118】先前臨床試驗中，申請人有告知劑量選擇，但並未將年齡視為劑量篩選的因素。尤其是，針對265名IVF/ICSI患者(年齡在37歲以下)進行FE 999049的第2期劑量反應試驗。此試驗評估FE 999049的五種不同劑量(5.2、6.9、8.6、10.3和12.1  $\mu$ g；固定劑量)，以及150 IU GONAL-F(納入作為參考治療)的卵巢反應。主要終點為取出的卵母細胞數量。建立FE 999049之統計學上顯著( $p < 0.001$ )的劑量-反應曲線，相對於在測試劑量範圍5.2至12.1  $\mu$ g中取出的卵母細胞數量。在刺激結束時，亦觀察濾泡體積、雌二醇、抑制素B和抑制素A的劑量-反應關係(全部皆 $p < 0.001$ )。在個體層級，隨著FE 999049劑量的增

加，回收 $\geq 15$ 個卵母細胞的女性比例亦增加。FE 999049劑量位準為 $12.1 \mu\text{g}$ 之FE 999049可產生最高平均數量的卵母細胞、回收卵母細胞 $\geq 15$ 個的女性比例最高、回收卵母細胞 $< 3$ 個的患者比例最低，以及受精卵數量最高。

【0119】基於第2期數據，模擬OHSS的風險是不可行的，由於事件發生率相對低。然而，OHSS的發生率與卵巢反應的程度相關，因此可間接地解決這些分析問題。在第2期試驗中，早期中度OHSS僅在 $10.3$ 和 $12.1 \mu\text{g}$ 之FE 999049劑量下發生(每組一位個體)。關於其他安全性，在第2期試驗中，使用 $12.1 \mu\text{g}$ 之FE 999049引起的不良事件之總發生率，並未高於使用 $10.3 \mu\text{g}$ 中觀察到者。

【0120】基於上述理由，本申請人針對年齡 $< 35$ 歲(例如，年齡 $\leq 34$ 歲)的ART患者，例如IVF/ICSI患者，建議起始劑量為 $12 \mu\text{g}$ 之FE 999049(參見下範例2)。

【0121】一項針對年齡 $\geq 35$ 歲個體，其在上述試驗中以 $12 \mu\text{g}$  FE 999049刺激後，回收4至7個卵母細胞，之未發表數據的回顧性內部分析，發現在第二週期試驗中有25%的劑量增加。如下表所示，FE 999049劑量從 $12 \mu\text{g}$ 增加到 $15 \mu\text{g}$ ，與平均增加1.2個卵母細胞和1.2個受精卵母細胞有關，而伴隨的中/重度OHSS發生率卻沒有增加。這些數據顯示，某些35歲以上的女性可從接受 $15 \mu\text{g}$ 而非 $12 \mu\text{g}$ 的FE 999049中受益，而無需擔心安全性。在這些年齡較大且開始服用 $15 \mu\text{g}$ 中度較高劑量的年齡較大的婦女中，過度反應可藉由GnRH促效劑觸發來控制，而不會

影響累積療效結果。

**≥35歲個體的卵巢反應**

在週期1中以12 μ g FE 999049治療，以及在週期2中以15 μ g FE 999049治療

|           | 週期1              | 週期2              |
|-----------|------------------|------------------|
|           | 12 μ g FE 999049 | 15 μ g FE 999049 |
| 取出的卵母細胞   | 5.5 (1.0)        | 6.7 (4.0)        |
| 受精的卵母細胞   | 2.6 (1.3)        | 3.8 (2.5)        |
| 中度/重度OHSS | 0%               | 0%               |

數據係平均值(SD)或百分比 N=34

【0122】結論為，經由以上討論的第一試驗，申請人確定，對於年齡<35歲的女性(例如，年齡≤34歲)，安全有效的起始劑量為12 μ g FE 999049，且申請人由上述回顧性分析得知，對於年齡較大的女性(例如35至42歲)，安全有效的起始劑量為15 μ g FE 999049。

【0123】在本文所述的年齡≥35歲女性治療中，允許逐步增加劑量，在開始的四天內起始劑量固定為15 μ g，之後待進行的劑量增加頻率應不超過每2天一次。此種逐漸增加構成一種安全的方法，研究者可在可能增加劑量之前，判斷卵巢對劑量位準的反應。根據研究者的判斷，將在刺激期間降低每日FE 999049劑量，例如就濾泡生長的個體而言，顯示降低劑量為適當的動作過程。

【0124】申請人預期該試驗將顯示該投藥流程將在保持安全性的同時，使卵母細胞產量和由此產生的累積妊娠率最大化。

【0125】該流程亦提供一種組成物，用於治療具有高反應性的患者，經由使用GnRH促效劑觸發劑與僅冷凍保存胚胎移植週期而達成。

## 方法學

【0126】這將是一項隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組、多中心試驗評估重組FSH製劑FE 999049，在正進行IVF/ICSI控制性卵巢刺激的35至42歲個體中，於促性腺激素釋放激素(GnRH)拮抗劑流程後的功效和安全性。主要終點是從控制性卵巢刺激開始的12個月內，開始新鮮週期和冷凍保存週期後的累積持續妊娠率。因此，該試驗旨在以更完整的方式獲得單一控制性卵巢刺激週期的臨床療效，藉由追蹤新鮮的和隨後的冷凍保存週期二者的結果而達成。次要終點包括FSH作用的藥物動力學參數，以及與新鮮週期和隨後冷凍保存週期的控制性卵巢刺激有關的功效和安全性參數。

## 控制性卵巢刺激和新鮮週期

【0127】將在隨機分組前90天內對個體進行篩選，以確保其符合納入和排除標準(請見下文)。在月經週期的第2至3天，將個體以FE 999049或安慰劑，以10：1的比例隨機分配，並開始進行控制性卵巢刺激。FE 999049和安慰劑將使用預先填充的注射筆進行皮下自行投藥。

【0128】 分配到接受FE 999049治療的個體，將接受每日15  $\mu$  g的起始劑量，該劑量在最初四天刺激中固定不變。根據卵巢反應，可將劑量以3  $\mu$  g的幅度調整，增加劑量的頻率不超過每2天一次，及/或根據研究者的判斷降低劑量。最小每日劑量為6  $\mu$  g，最大每日劑量為24  $\mu$  g。分配到接受安慰劑的個體之注射筆將調整至與FE 999049相同的值(劑量)。個體可以FE 999049或安慰劑治療最多20天。不允許滑降調整(*Coasting*)、使用多巴胺促效劑或任何其他藥物預防早期卵巢過度刺激症候群(OHSS)，但用於觸發最終濾泡成熟的GnRH促效劑除外。

【0129】 在刺激期間，將在刺激的第1天和第5天以及之後至少每第二天，藉由陰道超音波對個體進行監測。當第一個濾泡直徑 $\geq 14$  mm時，將每日進行陰道超音波檢查。為防止未成熟的黃體生成激素(LH)激增，在刺激第5天，對於具有直徑 $\geq 10$  mm的濾泡 $\geq 3$ 個的個體，將開始使用250  $\mu$ g之GnRH拮抗劑(醋酸加那利克斯(ganirelix acetate)，GANIRELIX®，Merck Sharp & Dohme)。在刺激第5天未滿足該GnRH拮抗劑標準的個體，將繼續至少每第二天進行監測，以及當/若滿足該標準，則開始投予GnRH拮抗劑。GnRH拮抗劑將在整個刺激期間持續。一旦觀察到直徑 $\geq 17$  mm的濾泡 $\geq 2$ 個，就會觸發最終濾泡成熟。若直徑 $\geq 12$  mm的濾泡 $< 20$ 個，則將投予10,000 IU人類絨毛膜促性腺激素(hCG； NOVAREL®，Ferring Pharmaceuticals)。若存在直徑 $\geq 12$  mm的濾泡 $\geq 20$ 個，或

血清雌二醇濃度 $\geq 3,000$  pg/mL(本領域已知的血液測試)，則將投予4.0 mg之GnRH促效劑(醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)，LEUPROLIDE ACETATE®，Sandoz)，新鮮的囊胚移植將被取消。若經過8天的刺激後，研究者判斷在20天之前不太可能達到觸發標準，則該週期將被取消。若在刺激20天後未滿足觸發標準，則該週期將被取消。

【0130】在最終濾泡成熟觸發後36h( $\pm 2$ h)取出卵母細胞，取出後4h( $\pm 1$ h)進行IVF或ICSI授精。不允許補救ICSI(細胞質內精子注射)。將評估受精和胚胎發育情況。對於以hCG觸發最終濾泡成熟並取出少於20個卵母細胞的個體，移植將於卵母細胞取出後第5天(囊胚期)進行。卵母細胞取出後第5天的囊胚品質評估，將評估三個參數：囊胚倍增和孵化狀態(1-6級)、囊胚內部細胞質量分級(A至D級)，以及滋養外胚層分級(A至D級)，如此領域已知者。使用本領域已知的Gardner & Schoolcraft系統，針對囊胚進行數字評分，並為內部細胞質量和滋養外胚層加入D-類別。若至少有一個優質的(即3BB級或以上)囊胚，個體將移植入一個囊胚，若無優質的囊胚，則將移植一或兩個囊胚。剩餘的囊胚以玻璃化(*vitrification*)冷凍保存。對於hCG投藥後取出的卵母細胞個數 $\geq 20$ 的個體，以及使用GnRH促效劑觸發最終濾泡成熟的個體，不會在新鮮週期中發生移植，而是將囊胚冷凍保存。

【0131】因卵巢反應差而未能達到觸發標準，或取出

的卵母細胞個數 $\leq 3$ 的個體，將提供藥物與財務支持，用於以試驗外的經核准促性腺激素製劑進行ART週期。

【0132】從卵母細胞取出後一日開始，每日提供三次 100 mg 陰道黃體酮置入(黃體酮，ENDOMETRIN<sup>®</sup>，Ferring Pharmaceuticals)，用於黃體期支持，持續直至月經來臨、 $\beta$ -人類絨毛膜促性腺激素 ( $\beta$ -hCG測試)陰性、流產，或直到有持續妊娠記錄為止。

【0133】移植後10至14天將進行血清 $\beta$ -hCG測試，移植後5至6週藉由陰道超音波確認臨床和重要妊娠，移植後8至9週藉由陰道或腹部超音波確認持續妊娠。

#### 冷凍保存週期

【0134】該試驗涵蓋從控制性卵巢刺激開始的12個月內起始冷凍保存週期。任一冷凍保存週期可選擇人工程序化循環或自然循環。

【0135】任何人工程序化的冷凍保存週期都將在月經開始後3天內，開始投予雌二醇(ESTRADIOL 藥錠 USP, Teva Pharmaceuticals USA, Inc.)，2 mg TID或每日兩次(BID) 3 mg (或在研究者的實驗室服用3 mg TID，若在前一週期中發現每日6 mg的劑量不足)。若在雌二醇治療10至12天後，子宮內膜厚度 $\geq 8$  mm，則個體將開始每日肌肉內注射(IM) 50 mg孕酮(PROGESTERONE注射液 USP，West-ward Pharmaceutical Corp 或 Watson Pharma，Inc.)，在接下來的5天內結合雌二醇治療。若不符合子宮內膜厚度標準，則可以在7天內重複進行超音波

評估。在人工程序化冷凍保存週期中，一或兩個囊胚之移植將於開始投予孕酮後第6天發生，在回溫並評估囊胚存活和再倍增(re-expansion)之後。若可獲得至少一個優質的(即3BB級或以上)囊胚，則該個體將移植一個囊胚，若沒有優質的囊胚，則將移植一或兩個囊胚。黃體期支持劑(雌二醇和IM孕酮)將繼續投藥，直到月經來臨、 $\beta$ -hCG測試陰性、流產，或直到有持續妊娠記錄為止。

【0136】任一自然冷凍保存週期將於月經開始7天後起始，並由該個體每日監測尿液LH。在以血清LH(本地實驗室)確認LH波動，且子宮內膜厚度 $\geq 8$  mm之後一日，該個體將開始黃體期支持，使用黃體酮陰道內置入(孕酮，ENDOMETRIN<sup>®</sup>，Ferring Pharmaceuticals) 100 mg TID進行。在自然冷凍保存週期中，一或兩個囊胚之移植將LH波動+7日發生，在回溫並評估囊胚存活和再倍增(re-expansion)之後。若可獲得至少一個優質的(即3BB級或以上)囊胚，則該個體將移植一個囊胚，若沒有優質的囊胚，則將移植一或兩個囊胚。黃體期支持劑(陰道孕酮)將繼續投藥，直到月經來臨、 $\beta$ -hCG測試陰性、流產，或直到有持續妊娠記錄為止。

【0137】在第一個冷凍保存週期中無法達到子宮內膜厚度 $\geq 8$  mm，將導致週期取消，且在人工程序化週期中，投予100 mg之IM孕酮(PROGESTERONE注射液USP，West-ward Pharmaceutical Corp 或 Watson Pharma，Inc.)，以誘發停止出血。在隨後的冷凍保存週期中，無論

子宮內膜的厚度如何，均可由研究人員決定是否進行囊胚移植。

【0138】在人工程序化和自然冷凍保存週期中，均在移植後10至14天進行血清 $\beta$ -hCG測試，移植後5至6週將藉由陰道超音波確認臨床和重要妊娠，而移植後8至9週將藉由陰道或腹部超音波確認持續妊娠。

【0139】試驗完成後，允許該個體根據當地指南及/或法規使用冷凍保存的囊胚。

【0140】將追蹤所有在控制性卵巢刺激開始後12個月內，由新鮮週期或冷凍保存週期中獲得持續妊娠的個體，直至分娩，以收集有關活產率的信息。此外，將於出生時、出生後4週和出生後1年收集有關新生兒健康的數據，包括輕微/嚴重的先天性異常。

### 納入標準

#### 【0141】

1. 在進行任何與試驗有關的程序之前簽署知情同意文件。
2. 由審查員判斷處於良好的身心健康狀態。
3. 年齡在35至42歲之間的絕經前女性。個體必須在簽署知情同意書時至少35歲(包括35歲生日)，並且在隨機分組時不得超過42歲(至多到43歲生日前一天)。
4. 篩選時的體重指數(BMI)在17.5至38.0 kg/m<sup>2</sup>(含兩端)之間。
5. 被診斷患有輸卵管不孕、不明原因的不孕、I/II期子宮內膜異位症，或伴侶被診斷出患有男性因素不孕症之不孕

症婦女，可使用男性伴侶或精子捐獻者的新鮮或冷凍的射精精子進行體外受精(IVF)及/或細胞質內精子注射(ICSI)。

6. 隨機分組前至少6個月的不孕史記錄(不適用於輸卵管或嚴重男性不孕症，或當指定使用捐獻精子時)。

7. 正常的月經週期為24至35天(包括兩端)。

8. 子宮輸卵管造影、子宮腔鏡檢查或生理鹽水輸注超音波檢查，紀錄子宮與預期的正常功能一致(例如，無證據顯示臨床上有干擾的子宮肌瘤，其定義為任一尺寸的黏膜下肌瘤或直徑大於3 cm的壁內肌瘤、無息肉和無先天性結構異常，其與懷孕機會降低相關)，於篩選時或篩選前1年內。

9. 經陰道超音波記錄兩個卵巢的存在和足夠的可視化，而無明顯的異常證據(例如，增大的卵巢，其將禁止使用促性腺激素)和正常的附屬器官(例如，無輸卵管積水)。兩邊卵巢都必須易於取卵。

10. 早期濾泡期(週期的第2-4天)血清濾泡刺激素(FSH)的位準在1到15 IU/L之間(結果在隨機分組前3個月內獲得)。

11. 篩選時或篩選前6個月內，其血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)、C型肝炎病毒(HCV)和人類免疫缺陷病毒(HIV)抗體呈陰性。

12. 願意接受從使用本試驗獲得的囊胚進行控制性卵巢刺激開始的12個月內開始的新鮮週期和冷凍保存週期的囊胚移植策略，即，移植一個囊胚（若有優質囊胚的話），或移植一或兩個囊胚（若無優質囊胚的話）。

13. 願意並且能夠遵守試驗流程，包括填寫日記和參加定期探訪，以及提供直至出生後1年的新生兒健康數據。

### 排除標準

#### 【0142】

1. 先前經歷大於一次用於IVF/ICSI的控制性卵巢刺激週期
2. 已知的子宮內膜異位症 III-IV 期(由 2012 年修訂的美國生殖醫學學會(ASRM)分類定義)
3. 已知的無排卵史
4. 在刺激第 1 天隨機分組之前，經陰道超音波觀察到一或多個濾泡 $\geq 10$  mm (包括囊腫)。
5. 已知有反覆流產的歷史(定義為在超音波確認妊娠後(不包括異位妊娠)和妊娠 24 週之前連續 3 次流產)。
6. 根據該試驗中用於授精的精子來源，個體或其伴侶/精子捐贈者已知有異常核型。若使用伴侶精子且精子製造受到嚴重損害(濃度 $<1$  百萬/mL)，則必須記錄正常的核型，包括無 Y 染色體微缺失。
7. 任何已知臨床上重要的系統性疾病(例如胰島素依賴型糖尿病)。
8. 已知的遺傳性或後天性血栓形成症。
9. 活動性動脈或靜脈血栓栓塞或嚴重的血栓性靜脈炎，或有這些事件的歷史。

10. 任何已知的內分泌或代謝異常(腦垂體、腎上腺、胰臟、肝臟或腎臟)，但藥理學控制性亞臨床甲狀腺功能減退症除外。
11. 已知的卵巢、乳腺、子宮、腎上腺、腦垂體或下視丘腫瘤，其為促性腺激素使用之禁忌症。
12. 已知中度或重度腎或肝功能損害。
13. 臨床化學、血液學、促甲狀腺激素(TSH)或泌乳激素的任何異常發現，或篩選時的生命體徵，其經研究者判斷為臨床上有意義。
14. 目前正在母乳哺育。
15. 未診斷的陰道出血。
16. 在隨機分組前三年內，已觀察到的具有臨床意義的已知異常子宮頸細胞學(除非臨床顯著性已消除)。
17. 在篩選時的婦科檢查的發現，排除促性腺激素的刺激或與降低懷孕機會有關，例如先天性子宮異常或保留子宮內裝置。
18. 懷孕(必須在篩選時和隨機分配之前有陰性尿妊娠試驗紀錄)或懷孕禁忌症。
19. 已知的目前活動性骨盆腔炎。
20. 在隨機分配前的最後一次月經週期內，使用生育調節劑，包括脫氫表雄酮(DHEA)、二甲雙胍，或以口服避孕藥、孕酮或雌激素製劑，使月經週期改變。

21. 在隨機分配之前的最後一次月經週期內使用激素製劑(除甲狀腺藥物外)。
22. 已知的化學療法(妊娠狀況除外)或放射線療法史。
23. 當前或過去(隨機分組之前 1 年)濫用酒精或毒品。
24. 目前(上個月)每週攝入超過 14 單位的酒精(1 單位相當於 12 液體盎司常規啤酒(5%酒精)、5 液體盎司葡萄酒(12%酒精)，或 1.5 液體盎司之 80 種蒸餾酒(40%酒精)。
25. 目前或過去(隨機分組前 3 個月)有每日超過 10 支香煙的吸煙習慣。
26. 已知對此試驗所使用的藥物之任一活性成分或賦形劑過敏。
27. 任一已知會阻止使用雌激素或孕酮化合物的臨床疾病。
28. 以前參加過此試驗。
29. 在隨機分配之前的最後 3 個月內使用任一未註冊的研究藥物。

**範例 2：一項隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組的多中心試驗，研究正在進行輔助生殖技術的 18-34 歲女性中，FE 999049 在控制性卵巢刺激中的功效和安全性劑量篩選**

**【0143】** 在範例1的“劑量篩選”部分中解釋為此患者群體選擇12  $\mu$  gFSH的理由。申請人預期該試驗將指示

該投藥流程將使卵母細胞產量和由此產生的累積妊娠率最大化，同時保持安全性。該流程亦提供用於治療具高反應性患者的組成物，經由使用GnRH促效劑觸發劑和僅冷凍保存胚胎移植週期於這些患者中。

### 方法學

【0144】此將為一項隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組之多中心試驗，評估rFSH製劑FE 999049對於18歲至34歲個體之有效性和安全性，該個體正進行用於IVF/ICSI之控制性卵巢刺激，在促性腺激素釋放激素(GnRH)拮抗劑流程之後。主要終點為從控制性卵巢刺激開始的12個月內開始的新鮮週期和冷凍保存週期後的累積持續妊娠率。因此，該試驗旨在藉由追蹤新鮮的和隨後的冷凍保存週期的結果，以更完整的方式獲得單一控制性卵巢刺激週期的臨床療效。次要終點包括FSH作用的藥物動力學參數，以及與新鮮週期和隨後的冷凍保存週期的控制性卵巢刺激有關的功效和安全性參數。

### 控制性卵巢刺激和新鮮週期

【0145】將在隨機分組前90天內對個體進行篩選，以確保符合納入和排除標準。這些標準與範例1相似，除了納入標準3之外：在此範例2的試驗中，患者為18至34歲之間的絕經前女性。該個體在簽署知情同意書時必須至少年滿18歲(包括18歲生日)，且在隨機分組時不得超過34歲(直到35歲生日前一天)。在月經週期的第2至3天，個體將以FE 999049或安慰劑，以10：1的比例隨機分配，並開

始進行控制性卵巢刺激。FE 999049和安慰劑將使用預先填充的注射筆進行皮下自行投藥。

【0146】 分配到接受FE 999049治療的個體，將接受每日12  $\mu$  g的起始劑量，該劑量在最初的四天刺激中固定不變。基於卵巢反應，該劑量可以3  $\mu$  g幅度調整，增加劑量的頻率不超過每2天一次，及/或根據研究者的判斷降低劑量。最小每日劑量為6  $\mu$  g，最大每日劑量為24  $\mu$  g。分配到安慰劑的個體之注射筆將調整至與FE 999049相同的投藥值(劑量)。個體可以FE 999049或安慰劑治療最多20天。不允許滑降調整(*Coasting*)、使用多巴胺促效劑或任何其他藥物預防早期卵巢過度刺激症候群(OHSS)，但用於觸發最終濾泡成熟的GnRH促效劑除外。

【0147】 在刺激期間，將在刺激的第1天和第5天以及之後至少每第二天，藉由陰道超音波對個體進行監測。當第一個濾泡直徑 $\geq 14$  mm時，將每日進行陰道超音波檢查。為防止未成熟的黃體生成激素(LH)激增，在刺激第5天，對於具有直徑 $\geq 10$  mm的濾泡 $\geq 3$ 個的個體，將開始使用250  $\mu$ g GnRH拮抗劑(醋酸加那利克斯(ganirelix acetate)，GANIRELIX®，Merck Sharp & Dohme)。在刺激第5天未滿足該GnRH拮抗劑標準的個體，將繼續至少每第二天進行監測，以及當/若滿足該標準，則開始投予GnRH拮抗劑。GnRH拮抗劑將在整個刺激期間持續。一旦觀察到直徑 $\geq 17$  mm的濾泡 $\geq 2$ 個，就會觸發最終濾泡成熟。若直徑 $\geq 12$  mm的濾泡 $< 20$ 個，則將投予10,000 IU人

類絨毛膜促性腺激素 (hCG ; NOVAREL<sup>®</sup>, Ferring Pharmaceuticals)。若存在直徑 $\geq 12$  mm的濾泡 $\geq 20$ 個，或血清雌二醇濃度 $\geq 3,000$  pg/mL(當地實驗室)，則將投予4.0 mg GnRH促效劑(醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)，LEUPROLIDE ACETATE<sup>®</sup>，Sandoz)，新鮮的囊胚移植將被取消。若經過8天的刺激後，研究者判斷在20天之前不太可能達到觸發標準，則該週期將被取消。若在刺激20天後未滿足觸發標準，則該週期將被取消。

【0148】在最終濾泡成熟觸發後36h( $\pm 2$ h)取出卵母細胞，取出後4h( $\pm 1$ h)進行IVF或ICSI授精。不允許補救ICSI。將評估受精和胚胎發育。對於以hCG觸發最終濾泡成熟並取出少於20個卵母細胞的個體，移植將於卵母細胞取出後第5天(囊胚期)進行。所有個體將移植一個具可獲得之最高品質的囊胚，且剩餘的囊胚以玻璃化(*vitrification*)冷凍保存。對於hCG投藥後取出的卵母細胞個數 $\geq 20$ 的個體，以及以GnRH促效劑進行觸發最終濾泡成熟的個體，不會在新鮮週期中進行移植，而是將囊胚冷凍保存。

【0149】因卵巢反應差而未能達到觸發標準，或取出的卵母細胞個數 $\leq 3$ 的個體，將提供藥物與財務支持，用於以試驗外的經核准促性腺激素製劑進行ART週期。

【0150】從卵母細胞取出後一日開始，每日提供三次100 mg陰道黃體酮置入(黃體酮，ENDOMETRIN<sup>®</sup>，Ferring Pharmaceuticals)，用於黃體期支持，持續直至月經來臨、 $\beta$ -人類絨毛膜促性腺激素陰性( $\beta$ -hCG測

試)、流產，或直到有持續妊娠記錄為止。

【0151】移植後10至14天將進行血清 $\beta$ -hCG測試，移植後5至6週藉由陰道超音波確認臨床和重要妊娠，移植後8至9週藉由陰道或腹部超音波確認持續妊娠。

### 冷凍保存週期

【0152】該試驗涵蓋從控制性卵巢刺激開始的12個月內開始的冷凍保存週期。可選擇人工程序化週期或自然週期用於任一冷凍保存週期。

【0153】任何人工程序化的冷凍保存週期都將在月經開始後3天內，開始投予雌二醇(ESTRADIOL 藥錠 USP, Teva Pharmaceuticals USA, Inc.)，2 mg TID或每日兩次(BID) 3 mg (或在研究者的實驗室服用3 mg TID，若在前一週期中發現每日6 mg的劑量不足)。若在雌二醇治療10至12天後，子宮內膜厚度 $\geq 8$  mm，則個體將開始每日肌肉內注射(IM) 50 mg孕酮(PROGESTERONE注射液 USP，West-ward Pharmaceutical Corp 或 Watson Pharma, Inc.)，在接下來的5天內結合雌二醇治療。若不符合子宮內膜厚度標準，則可在7天內重複進行超音波評估。在人工程序化冷凍保存週期中，一個最高品質的囊胚之移植將於開始投予孕酮後第6天發生，在回溫並評估囊胚存活和再倍增(re-expansion)之後。黃體期支持劑(雌二醇和IM孕酮)將繼續投藥，直到月經來臨、 $\beta$ -hCG測試陰性、流產，或直到有持續妊娠記錄為止。

【0154】在月經開始7天後，開始任一自然的冷凍保

存週期，並由該個體每日監測尿液LH。在以血清LH(本地實驗室)確認LH波動，且子宮內膜厚度 $\geq 8$  mm之後一日，該個體將開始黃體期支持，使用黃體酮陰道內置入(孕酮，ENDOMETRIN®，Ferring Pharmaceuticals)100 mg TID進行。在自然冷凍保存週期中，具最高品質的一個囊胚之移植將LH波動+7日發生，在回溫並評估囊胚存活和再倍增(re-expansion)之後。黃體期支持劑(陰道孕酮)將繼續投藥，直到月經來臨、 $\beta$ -hCG測試陰性、流產，或直到有持續妊娠記錄為止。

【0155】在第一個冷凍保存週期中無法達到子宮內膜厚度 $\geq 8$ mm，將導致週期取消，在人工程序化週期中，投予100 mg IM孕酮(PROGESTERONE注射液USP，West-ward Pharmaceutical Corp或Watson Pharma，Inc.)，以誘發停止出血。在隨後的冷凍保存週期中，無論子宮內膜的厚度如何，均可由研究人員決定是否進行囊胚移植。

【0156】在人工程序化和自然冷凍保存週期二者中，均在移植後10至14天進行血清 $\beta$ -hCG測試，移植後5至6週將藉由陰道超音波確認臨床和重要妊娠，而移植後8至9週將藉由陰道或腹部超音波確認持續妊娠。

【0157】試驗完成後，允許該個體根據當地指南及/或法規使用冷凍保存的囊胚。

【0158】將追蹤所有在控制性卵巢刺激開始後12個月內，由新鮮週期或冷凍保存週期中獲得持續妊娠的個

體，直至分娩，以收集有關活產率的信息。此外，將於出生時、出生後4週和出生後1年收集有關新生兒健康的數據，包括輕微/嚴重的先天性異常。

### **範例 3- EKOVELLE<sup>®</sup>**

【0159】REKOVELLE<sup>®</sup> 為在 WO2013/020996 和 WO2009/127826A中揭示的方法改造的PER.C6<sup>®</sup>細胞株中表現的重組FSH。REKOVELLE<sup>®</sup>的市場營銷授權持有人為Ferring Pharmaceuticals A/S of Kay Fiskers Plads 11, 2300 Copenhagen S, Denmark，在英國可得自Ferring Pharmaceuticals of Drayton Hall, Church Road, West Drayton, UB7 7PS, UK.。REKOVELLE<sup>®</sup>中的活性物質為促濾泡素 $\delta$  (FE999049)。REKOVELLE<sup>®</sup>為高度唾液酸化，包括 $\alpha$  2,3-和 $\alpha$  2,6-唾液酸化，其中總唾液酸化之約85%至90%為 $\alpha$  2,3-唾液酸化，而總唾液酸化之約10%至15%為 $\alpha$  2,6-唾液酸化。

【0160】REKOVELLE<sup>®</sup>為一種透明無色的注射溶液。每毫升溶液中含有33.3微克的促濾泡素 $\delta$ 。其他成分為酚、聚山梨酯20、L-甲硫胺酸、十水合硫酸鈉、十二水合磷酸二鈉、濃磷酸、氫氧化鈉和注射用水。

## 【0161】 參考文獻

Baenziger JU and Green ED. (1988). Pituitary glycoprotein hormone oligosaccharides: structure, synthesis and function of the asparagine-linked oligosaccharides on lutropin, follitropin and thyrotropin. *Biochim Biophys Acta*. **947(2)**, 287-306.

Dalpathado DS, Irungu J, Go EP, Butnev VY, Norton K, Bousfield GR, and Desaire H. (2006). Comparative glycomics of the glycoprotein follicle stimulating hormone: glycopeptide analysis of isolates from two mammalian species. *Biochemistry*. **45(28)**, 8665-8673.

Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, Griesinger G, Kelsey TW, La Marca A, Lambalk C *et al*. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014 ; **20**:370-385.

Dias JA, Van Roey P. (2001). Structural biology of human follitropin and its receptor. *Arch Med Res*. **32(6)**, 510-519

Fox KM, Dias JA, and Van Roey P. (2001). Three-dimensional structure of human

follicle-stimulating hormone. *Mol Endocrinol.* **15(3)**, 378-89

Kagawa Y, Takasaki S, Utsumi J, Hosoi K, Shimizu H, Kochibe N, and Kobata A. (1988). Comparative study of the asparagine-linked sugar chains of natural human interferon-beta 1 and recombinant human interferon-beta 1 produced by three different mammalian cells. *J Biol Chem.* **263(33)**, 17508-17515.

Olivennes F, Howles CM, Borini A, Germond M, Trew G, Wikland M, Zegers-Hochschild F, Saunders H (2009) Individualizing FSH dose for assisted reproduction using a novel algorithm: the CONSORT study. *Reprod Biomed Online.* 2009 Feb ; **18(2)**:195-204.

Pierce JG, and Parsons TF (1981) Glycoprotein hormones: structure and function *Annu Rev Biochem.* **50**, 465-495.

Rathnam P, and Saxena BB. (1975). Primary amino acid sequence of follicle-stimulating hormone from human pituitary glands. I. alpha subunit. *J Biol Chem.* ; **250(17)**:6735-6746.

Ryan RJ, Keutmann HT, Charlesworth MC, McCormick DJ, Milius RP, Calvo FO and Vutyavanich T. (1987). Structure-function relationships of gonadotropins. Recent Prog Horm Res. ; **43**,:383-429.

Saxena BB and Rathnam P. (1976) Amino acid sequence of the beta subunit of follicle-stimulating hormone from human pituitary glands. J Biol Chem. **251**(4), 993-1005

Takeuchi M, Takasaki S, Miyazaki H, Kato T, Hoshi S, Kochibe N, and Kobata A (1988). Comparative study of the asparagine-linked sugar chains of human erythropoietins purified from urine and the culture medium of recombinant Chinese hamster ovary cells. J Biol Chem. **263**(8), 3657-3663.

Ulloa-Aguirre A, Midgley AR Jr, Beitins IZ, and Padmanabhan V. (1995). Follicle-stimulating isohormones: characterization and physiological relevance. Endocr Rev.**16**(6), 765-787.

Wide L, Naessén T, Sundström-Poromaa I, Eriksson K.  
(2007) Sulfonation and sialylation of gonadotropins in  
women during the menstrual cycle, after menopause,  
and with polycystic ovarian syndrome and in men. J  
Clin Endocrinol Metab. ; **92(11)**, 4410-4417.

Yding Andersen C, Westergaard LG, and van Wely M.  
(2004). FSH isoform composition of commercial  
gonadotrophin preparations: a neglected aspect?  
Reprod Biomed Online. **9(2)**, 231-236.

【0162】上文已揭示由以下段落編號所定義的組成物、供使用的組成物、用途和方法(例如治療方法)：

【0163】1. 一種組成物，包含重組濾泡刺激素(FSH)之組成物，用於治療年齡 $\geq 35$ 歲患者的不孕症，其中該組成物係以每日15  $\mu\text{g}$ 重組FSH之(例如，起始)劑量或與每日15  $\mu\text{g}$ 重組FSH等效之(例如，起始)劑量投藥。

【0164】2. 一種用於治療年齡 $\geq 35$ 歲患者的不孕症之組成物，其中該組成物包含每日15  $\mu\text{g}$ 重組濾泡刺激素(FSH)之(例如，起始)劑量或與每日15  $\mu\text{g}$ 重組FSH等效之(例如，起始)劑量。

【0165】3. 根據段落1或段落2使用的組成物，其中該組成物係以每日15  $\mu\text{g}$  FSH(例如，起始)之劑量投藥。

【0166】4. 一種包含重組濾泡刺激素(FSH)之組成物，用於治療年齡 $\geq 35$ 歲患者的不孕症，其中該組成物係以每日15  $\mu\text{g}$ 重組FSH之起始劑量投藥，其中該起始劑量係以在至少治療第1天(較佳在至少治療第1天和第2天，更佳在治療第1至4天的每一天)，任擇地，其中該劑量係(i)在隨後的任一治療日，以3  $\mu\text{g}$ 重組FSH之第一漸進劑量增加(a first incremental dose increase)來增加；及/或(ii)在隨後的任一治療日，以3  $\mu\text{g}$ 重組FSH之第一漸進劑量降低(a first incremental dose decrease)來降低。

【0167】5. 根據段落4使用的組成物，其中該劑量在該治療期間係保持於起始劑量。

【0168】 6. 根據段落4使用的組成物，其中該3  $\mu$  g 重組FSH之第一漸進劑量增加為(a)接續至少一次3  $\mu$  g 重組FSH之進一步漸進劑量增加，在先前漸進劑量變化至少兩天後；及/或(b)接續至少一次3  $\mu$  g 重組FSH之漸進劑量降低，在先前漸進劑量變化至少一天後。

【0169】 7. 根據段落4使用的組成物，其中該3  $\mu$  g 重組FSH之第一漸進劑量降低為(a)接續至少一次3  $\mu$  g 重組FSH之漸進劑量增加，在先前漸進劑量變化至少兩天後；及/或(b)接續至少一次3  $\mu$  g 重組FSH之進一步漸進劑量降低，在先前劑量變化至少一天後。

【0170】 8. 根據段落4、6或7使用的組成物，其中該劑量係增加至最大每日劑量24  $\mu$  g或降低至最小每日劑量6  $\mu$  g。

【0171】 9. 一種包含重組濾泡刺激素(FSH)之組成物，用於治療年齡 $\leq 34$ 歲的不孕症患者，其中該組成物係以每日12  $\mu$ g重組FSH之(例如，起始)劑量或與每日12  $\mu$  g 重組FSH等效之(例如，起始)劑量投藥。

【0172】 10. 一種組成物，用於治療經確認年齡 $\leq 34$ 歲的不孕症患者，其中該組成物包含每日12  $\mu$ g重組濾泡刺激素(FSH)之(例如，起始)劑量或與每日12  $\mu$  g 重組FSH等效之(例如，起始)劑量。

【0173】 11. 根據段落9或段落10使用的組成物，其中該組成物係用於投予每日12  $\mu$ g重組FSH之劑量。

【0174】 12. 一種包含重組濾泡刺激素(FSH)之組

成物，用於治療年齡 $\leq 34$ 歲的不孕症患者，其中該組成物係以每日 $12\text{ }\mu\text{g}$ 重組FSH之劑量投藥，其中該起始劑量係以在至少治療第1天(較佳在至少治療第1天和第2天，更佳在治療第1至4天的每一天)投藥，任擇地，其中該劑量

(i) 在隨後的任一治療日，藉由使用 $3\text{ }\mu\text{g}$ 重組FSH之第一漸進劑量增加來增加；及/或

(ii) 在隨後的任一治療日，藉由使用 $3\text{ }\mu\text{g}$ 重組FSH之第一漸進劑量降低來降低。

**【0175】** 13. 根據段落12使用的組成物，其中該劑量在該治療期間係保持於起始劑量。

**【0176】** 14. 根據段落12使用的組成物，其中該 $3\text{ }\mu\text{g}$ 重組FSH之第一漸進劑量增加為(a)接續至少一次 $3\text{ }\mu\text{g}$ 重組FSH之進一步漸進劑量增加，在先前漸進劑量變化至少兩天後；及/或(b)接續至少一次 $3\text{ }\mu\text{g}$ 重組FSH之漸進劑量降低，在先前漸進劑量變化至少一天後。

**【0177】** 15. 根據段落12使用的組成物，其中該 $3\text{ }\mu\text{g}$ 重組FSH之第一漸進劑量降低為(a)接續至少一次 $3\text{ }\mu\text{g}$ 重組FSH之漸進劑量增加，在先前漸進劑量變化至少兩天後；及/或(b)接續至少一次 $3\text{ }\mu\text{g}$ 重組FSH之進一步漸進劑量降低，在先前劑量變化至少一天後。

**【0178】** 16. 根據段落12、14或15使用的組成物，其中該劑量係增加至最大每日劑量 $24\text{ }\mu\text{g}$ ，或降低至最小每日劑量 $6\text{ }\mu\text{g}$ 。

**【0179】** 17. 根據段落1至16中任一段使用的組成

物，其中該不孕症之治療包含一決定患者年齡的步驟，以及投予確定劑量的重組FSH至具有該經確定年齡的患者之步驟。

【0180】 18. 根據前述段落中任一項使用的組成物，其中該重組FSH包括 $\alpha$  2,6-唾液酸化和 $\alpha$  2,3-唾液酸化，任擇地，其中總唾液酸化之1%至50%為 $\alpha$  2,6-唾液酸化，以及總唾液酸化之50%至99%為 $\alpha$  2,3-唾液酸化。

【0181】 19. 根據前述段落中任一項使用的組成物，其中該患者年齡超過30歲，及/或先前經歷過至少一次不孕治療週期失敗。

【0182】 20. 根據前述段落任一段使用的組成物，其中該不孕症的治療更包含：取出(例如採集)卵母細胞；使卵母細胞受精(例如授精)；以及使受精卵母細胞發育到囊胚階段。

【0183】 21. 根據段落20使用的組成物，其中該不孕症治療更包含評估採集的卵母細胞受精後獲得的囊胚之品質。

【0184】 22. 根據前述段落任一段使用的組成物，其中該治療包括一監測該患者對於治療的過度反應之步驟，藉由在治療期間辨識出直徑 $\geq 12\text{mm}$ 的濾泡 $\geq 20$ 個，及/或血清雌二醇濃度 $\geq 3,000\text{ pg/mL}$ 之患者而達成；且任擇地向該患者，其在治療期間辨識出直徑 $\geq 12\text{mm}$ 的濾泡 $\geq 20$ 個，及/或血清雌二醇濃度 $\geq 3,000\text{ pg/mL}$ ，投予一定劑量(例如 $4.0\text{ mg}$ )的GnRH促效劑。

【0185】 23. 根據前述段落任一段使用的組成物，其中該不孕症的治療是為了使正在進行輔助生殖技術(ART)的排卵婦女，在新鮮及/或冷凍保存的胚胎移植後，能夠發育出多濾泡和妊娠。

【0186】 24. 根據前述段落中任一段使用的組成物，其中該不孕症的治療是為了最佳化累積效率及/或降低卵巢過度刺激症候群(OHSS)的風險。

【0187】 25. 一種治療 $\geq 35$ 歲女性患者的不孕症的方法，包括從治療的第1天開始，以每日 $15\ \mu\text{g}$  rFSH的劑量或與每日 $15\ \mu\text{g}$  rFSH等效之劑量投予重組濾泡刺激素(rFSH)。

【0188】 26. 如段落25的方法，其中從治療的第1天開始，每日以 $15\ \mu\text{g}$  rFSH的劑量投予rFSH。

【0189】 27. 如段落25的方法，其中該方法包含：  
以每天 $15\ \mu\text{g}$ 的起始劑量投予rFSH至少1至4天，  
任擇地，在隨後的任一天，(i)藉由使用 $3\ \mu\text{g}$ 重組FSH之漸進劑量增加來增加rFSH的劑量，或(ii)藉由使用 $3\ \mu\text{g}$ 重組FSH之漸進劑量降低來降低rFSH的劑量。

【0190】 28. 如段落27所述的方法，其中在整個治療過程中，rFSH劑量維持在每天 $15\ \mu\text{g}$ 的起始劑量。

【0191】 29. 如段落27所述的方法，其中該 $3\ \mu\text{g}$  rFSH之漸進劑量增加係接續(a)一次 $3\ \mu\text{g}$  rFSH之進一步漸進劑量增加，在先前漸進劑量增加後至少兩天，或(b)一次 $3\ \mu\text{g}$  rFSH之漸進劑量降低，在先前漸進劑量增加後

至少一天。

【0192】30. 如段落27所述的方法，其中該3  $\mu$  g rFSH之漸進劑量降低係接續（a）一次3  $\mu$  g rFSH之漸進劑量增加，在先前漸進劑量增加後至少兩天，或（b）一次3  $\mu$  g rFSH之進一步漸進劑量降低，在先前漸進劑量增加後至少一天。

【0193】31. 如段落27所述的方法，其中在整個治療過程中，rFSH的最大每日劑量為24  $\mu$  g，最小日劑量為6  $\mu$  g。

【0194】32. 如段落25所述的方法，其中該rFSH包括 $\alpha$  2,6-唾液酸化和 $\alpha$  2,3-唾液酸化。

【0195】33. 如段落32所述的方法，其中總唾液酸化之1%至50%是 $\alpha$  2,6-唾液酸化，而總唾液酸化之50%至99%是 $\alpha$  2,3-唾液酸化。

【0196】34. 如段落32所述的方法，其中總唾液酸化之5%至20%是 $\alpha$  2,6-唾液酸化，而總唾液酸化之80%至95%是2,3-唾液酸化。

【0197】35. 如段落32所述的方法，其中總唾液酸化之50%至80%是 $\alpha$  2,6-唾液酸化，而總唾液酸化之20%至50%是2,3-唾液酸化。

【0198】36. 如段落25所述的方法，更包含在投予rFSH之前，決定患者的年齡。

【0199】37. 如段落25所述的方法，更包含：取出卵母細胞；使卵母細胞受精；使受精卵母細胞發育至囊胚

階段；以及，任擇地，評估該囊胚的品質。

【0200】 38. 如段落25所述的方法，更包含監測該患者對於治療的過度反應，以及，任擇地，向該患者(其經確認出具有直徑 $\geq 12\text{mm}$ 的濾泡 $\geq 20$ 個，及/或血清雌二醇濃度 $\geq 3,000\text{ pg/mL}$ )投予一定劑量的GnRH促效劑。

【0201】 39. 如段落25所述的方法，其中該患者先前經歷過至少一次不孕治療週期失敗。

【0202】 40. 如段落25所述的方法，其中該方法對於最佳化累積效率及/或降低OHSS風險是有效的。

【0203】 41. 如段落25所述的方法，其中該不孕症的治療是為了使正在進行輔助生殖技術(ART)的排卵婦女，在新鮮及/或冷凍保存的胚胎移植後，能夠發育出多濾泡和妊娠。

【0204】 42. 一種治療女性患者不孕症的方法，該女性患者年齡 $\leq 34$ 歲，包括從治療的第1天開始，以每日 $12\text{ }\mu\text{g}$  rFSH的劑量或與每日 $12\text{ }\mu\text{g}$  rFSH等效的劑量投予重組濾泡刺激素(rFSH)。

【0205】 43. 如段落42所述的方法，其中從治療的第1天開始，每日以 $12\text{ }\mu\text{g}$  rFSH的劑量投予rFSH。

【0206】 44. 如段落42所述的方法，其中該方法包含：

以每日 $12\text{ }\mu\text{g}$  rFSH的起始劑量投予重組濾泡刺激素(rFSH)至少1至4天

任擇地，在隨後的任一天，(i)藉由 $3\text{ }\mu\text{g}$  rFSH的漸進

劑量增加來增加rFSH的劑量，或(ii)藉由3  $\mu$  g rFSH的漸進劑量降低來降低rFSH的劑量。

【0207】45. 如段落44所述的方法，其中在整個治療過程中，rFSH的劑量維持在每天12  $\mu$  g的起始劑量。

【0208】46. 如段落44所述的方法，其中該3  $\mu$  g重組FSH之第一漸進劑量增加係接續(a)至少一次3  $\mu$  g重組FSH之進一步漸進劑量增加，在先前漸進劑量變化至少兩天後；或(b)至少一次3  $\mu$  g重組FSH之漸進劑量降低，在先前漸進劑量變化至少一天後。

【0209】47. 如段落44所述的方法，其中該3  $\mu$  g重組FSH之漸進劑量降低係接續(a)至少一次3  $\mu$  g重組FSH之漸進劑量增加，在先前漸進劑量變化至少兩天後；及/或(b)至少一次3  $\mu$  g重組FSH之進一步漸進劑量降低，在先前劑量變化至少一天後。

【0210】48. 如段落44所述的方法，其中在整個治療過程中，rFSH的最大每日劑量為24  $\mu$  g，最小每日劑量為6  $\mu$  g。

【0211】49. 如段落42所述的方法，其中該rFSH包括 $\alpha$  2,6-唾液酸化和 $\alpha$  2,3-唾液酸化。

【0212】50. 如段落49所述的方法，其中該rFSH包括 $\alpha$  2,6-唾液酸化和 $\alpha$  2,3-唾液酸化，其中總唾液酸化之1%至50%是 $\alpha$  2,6-唾液酸化，而總唾液酸化之50%至99%是 $\alpha$  2,3-唾液酸化。

【0213】51. 如段落49所述的方法，其中總唾液酸

化之5%至20%是 $\alpha$  2,6-唾液酸化，且總唾液酸化之80%至95%是2,3-唾液酸化。

【0214】52. 如段落49所述的方法，其中總唾液酸化之50%至80%是 $\alpha$  2,6-唾液酸化，而總唾液酸化之20%至50%是2,3-唾液酸化。

【0215】53. 如段落42所述的方法，更包含在投予該rFSH之前，決定患者的年齡。

【0216】54. 如段落42所述的方法，更包含：取出卵母細胞；使卵母細胞受精；使受精卵母細胞發育到囊胚階段；以及，任擇地，評估該囊胚的品質。

【0217】55. 如段落42所述的方法，更包含監測該患者對於治療的過度反應，以及，任擇地，投予一定劑量之GnRH促效劑至患者，該患者經確認出具有直徑 $\geq 12\text{mm}$ 的濾泡 $\geq 20$ 個，及/或血清雌二醇濃度 $\geq 3,000\text{ pg/mL}$ 。

【0218】56. 如段落42所述的方法，其中該患者超過30歲，及/或先前已經歷至少一個週期的不孕症治療失敗。

【0219】57. 如段落42所述的方法，其中該方法對於最佳化累積效率和/或降低OHSS風險是有效的。

【0220】58. 如段落42所述的方法，其中該不孕症的治療是為了使正在進行輔助生殖技術(ART)的排卵婦女，在新鮮及/或冷凍保存的胚胎移植後，能夠發育出多濾泡和妊娠。

【0221】59. 一種治療女性患者不孕症的方法，包

含：

決定患者的年齡；

若患者年齡 $\geq 35$ 歲，則以每天 $15\ \mu\text{g}$  rFSH的起始劑量投予重組濾泡刺激素（rFSH）至少1至4天；

若該患者年齡 $\leq 34$ 歲，則以每天 $12\ \mu\text{g}$  rFSH的起始劑量投予重組濾泡刺激素（rFSH）至少1至4天；

任擇地，在隨後的任何一天，（i）藉由增加 $3\ \mu\text{g}$  rFSH的漸進劑量增加來增加rFSH的劑量，或（ii）藉由降低 $3\ \mu\text{g}$  rFSH的漸進劑量降低來降低rFSH的劑量，

其中，在整個治療過程中，rFSH的最大每日劑量為 $24\ \mu\text{g}$ ，以及最小每日劑量為 $6\ \mu\text{g}$ 。

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種包含重組濾泡刺激素(FSH)之組成物的用途，其係用於製備供用於年齡 $\geq 35$ 歲患者之不孕症治療的藥物，其中該組成物係供以每日 $15\ \mu\text{g}$ 重組FSH之(例如，起始)劑量或與每日 $15\ \mu\text{g}$ 重組FSH等效之(例如，起始)劑量投藥，且其中該重組FSH包括 $\alpha$  2,6-唾液酸化 ( $\alpha$  2,6-sialylation) 和  $\alpha$  2,3- 唾液酸化 ( $\alpha$  2,3-sialylation)，其中總唾液酸化之1%至50%為 $\alpha$  2,6-唾液酸化，以及總唾液酸化之50%至99%為 $\alpha$  2,3-唾液酸化。

【請求項2】 一種組成物在製備供用於年齡 $\geq 35$ 歲患者之不孕症治療的藥物之用途，其中該組成物包含每日 $15\ \mu\text{g}$ 重組濾泡刺激素(FSH)之(例如，起始)劑量或與每日 $15\ \mu\text{g}$ 重組FSH等效之(例如，起始)劑量，且其中該重組FSH包括 $\alpha$  2,6-唾液酸化和 $\alpha$  2,3-唾液酸化，其中總唾液酸化之1%至50%為 $\alpha$  2,6-唾液酸化，以及總唾液酸化之50%至99%為 $\alpha$  2,3-唾液酸化。

【請求項3】 如請求項1或2之用途，其中該組成物係供以每日 $15\ \mu\text{g}$ 重組FSH之(例如，起始)劑量投藥。

【請求項4】 一種包含重組濾泡刺激素(FSH)之組成物的用途，其係用於製備供用於年齡 $\geq 35$ 歲患者之不孕症治療的藥物，其中該組成物係供以每日 $15\ \mu\text{g}$ 重組FSH之起始劑量投藥，其中該起始劑量係在至少治療第1天(較佳在至少治療第1天和第2天，更佳在治療第1至4天的每一天)被授予，且其中該重組FSH包括 $\alpha$  2,6-唾液酸化和 $\alpha$

2,3-唾液酸化，其中總唾液酸化之1%至50%為 $\alpha$  2,6-唾液酸化，以及總唾液酸化之50%至99%為 $\alpha$  2,3-唾液酸化。

【請求項5】 如請求項1、2及4中任一項之用途，其中該不孕症治療包括一決定患者年齡的步驟，以及一投予確定劑量的重組FSH至具有該經確定年齡的患者之步驟。

【請求項6】 如請求項1、2及4中任一項之用途，其中該患者先前經歷過至少一次不孕治療週期失敗；及/或其中該不孕症治療更包含：取出(例如採集)卵母細胞；使卵母細胞受精(例如授精)；以及使受精的卵母細胞可發育到囊胚階段，任擇地(optionally)其中該不孕症治療更包含在該採集的卵母細胞受精後，評估所獲得之囊胚的品質。

【請求項7】 如請求項1、2及4中任一項之用途，其中該治療包括一監測該患者對於治療的過度反應之步驟，其係藉由在治療期間辨識出具有直徑 $\geq 12\text{mm}$ 的濾泡 $\geq 20$ 個，及/或血清雌二醇濃度 $\geq 3,000\text{ pg/mL}$ 之患者；以及任擇地(optionally)向在治療期間辨識出具有直徑 $\geq 12\text{mm}$ 的濾泡 $\geq 20$ 個，及/或血清雌二醇濃度 $\geq 3,000\text{ pg/mL}$ 之患者，投予一定劑量(例如 $4.0\text{ mg}$ )的GnRH促效劑；及/或其中該不孕症治療是為了使正在進行輔助生殖技術(ART)的排卵婦女，在新鮮及/或冷凍保存的胚胎移植後，能夠發育出多濾泡和妊娠；及/或其中該不孕症治療是為了最佳化累積效率及/或降低卵巢過度刺激症候群(OHSS)的風險。

【請求項8】 如請求項1、2及4中任一項之用途，其中該重組FSH為該組成物中唯一的活性藥物成分。

【請求項9】 如請求項1、2及4中任一項之用途，其係供用於先前未曾以控制性卵巢刺激來治療不孕症的患者之不孕症治療；其係供用於先前未完成控制性卵巢刺激之不孕症治療的患者之不孕症治療；或其係供用於先前六個月內未曾以控制性卵巢刺激來治療不孕症的患者之不孕症治療。