

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7555915号  
(P7555915)

(45)発行日 令和6年9月25日(2024.9.25)

(24)登録日 令和6年9月13日(2024.9.13)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	38/24 (2006.01)	A 6 1 K	38/24
A 6 1 P	15/08 (2006.01)	A 6 1 P	15/08

請求項の数 19 (全37頁)

(21)出願番号	特願2021-521140(P2021-521140)	(73)特許権者	500297535
(86)(22)出願日	令和1年10月17日(2019.10.17)		フェリング ベスローテン フェンノート
(65)公表番号	特表2022-505191(P2022-505191 A)		シャップ
(43)公表日	令和4年1月14日(2022.1.14)		オランダ エヌエル - 2 1 3 2 ジェイエ
(86)国際出願番号	PCT/EP2019/078170		ックス ホーフドルプ ポラリス アベニ
(87)国際公開番号	WO2020/079127	(74)代理人	ユー 1 4 4
(87)国際公開日	令和2年4月23日(2020.4.23)		230104019
審査請求日	令和4年10月14日(2022.10.14)	(74)代理人	弁護士 大野 聖二
(31)優先権主張番号	62/746,812	(74)代理人	100119183
(32)優先日	平成30年10月17日(2018.10.17)	(74)代理人	弁護士 松任谷 優子
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100149076
(31)優先権主張番号	18203167.4	(74)代理人	弁護士 梅田 慎介
(32)優先日	平成30年10月29日(2018.10.29)	(74)代理人	100173185
	最終頁に続く	(74)代理人	弁護士 森田 裕
		(74)代理人	100162503
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 調節卵巣刺激のための組成物及び方法

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

35歳以上の患者の不妊治療に使用するための組換え卵胞刺激ホルモン(FSH)を含む組成物であって、1日当たり組換えFSH15 $\mu$ gの用量で投与するためのものである組成物。

## 【請求項 2】

35歳以上の患者の不妊治療に使用するための組成物であって、1日当たり組換え卵胞刺激ホルモン(FSH)15 $\mu$ gの用量を含む組成物。

## 【請求項 3】

1日当たり組換えFSH15 $\mu$ gの開始用量で投与するためのものである、請求項1又は2に記載の使用のための組成物。

## 【請求項 4】

35歳以上の患者の不妊治療に使用するための組換え卵胞刺激ホルモン(FSH)を含む組成物であって、1日当たり組換えFSH15 $\mu$ gの開始用量で投与するためのものであり、前記開始用量は治療の少なくとも1日目に投与され、前記用量は(i)その後の任意の治療日に最初の漸増用量増加として3 $\mu$ gの組換えFSHが増加され、且つ/又は(ii)その後の任意の治療日に最初の漸減用量減少として3 $\mu$ gの組換えFSHが減少される組成物。

## 【請求項 5】

35歳以上の患者の不妊治療に使用するための組換え卵胞刺激ホルモン(FSH)を含む

10

20

組成物であって、1日当たり組換えFSH15 $\mu$ gの開始用量で投与するためのものであり、前記開始用量は治療の少なくとも1日目に投与され、前記用量は、前記治療期間中、前記開始用量に維持される、前記組成物。

【請求項6】

前記3 $\mu$ gの組換えFSHの最初の漸増用量増加に続いて、(a)前の用量変化の少なくとも2日後に、3 $\mu$ gの組換えFSHの少なくとも1回のさらなる漸増用量増加、及び/又は(b)前の用量変化の少なくとも1日後に、3 $\mu$ gの組換えFSHの少なくとも1回の漸減用量減少が行われる、請求項4に記載の使用のための組成物。

【請求項7】

前記3 $\mu$ gの組換えFSHの最初の漸減用量減少に続いて、(a)前の用量変化の少なくとも2日後に、3 $\mu$ gの組換えFSHの少なくとも1回の漸増用量増加、及び/又は(b)前の用量変化の少なくとも1日後に、3 $\mu$ gの組換えFSHの少なくとも1回のさらなる漸減用量減少が行われる、請求項4に記載の使用のための組成物。

10

【請求項8】

前記用量は、最大1日用量の24 $\mu$ gまで増量されるか、又は最小1日用量の6 $\mu$ gまで減量される、請求項4、6又は7のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項9】

前記不妊治療は、前記患者の年齢を決定するステップと、所定の年齢を有する患者に所定用量の組換えFSHを投与するステップとを含む、請求項1～8のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

20

【請求項10】

組換えFSHが2,6シアリル化及び2,3シアリル化を含む、請求項1～9のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項11】

全シアリル化の1%～50%が2,6シアリル化であり、全シアリル化の50%～99%が2,3シアリル化である、請求項10に記載の使用のための組成物。

【請求項12】

患者が、30歳を超え、且つ/又は以前に少なくとも1サイクルの不妊治療に失敗したことがある、請求項1～11のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項13】

不妊治療が、卵母細胞を回収し、前記卵母細胞を受精させ、および前記受精した卵母細胞を胚盤胞期に発達させることをさらに含む、請求項1～12のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

30

【請求項14】

不妊治療が、採取した卵母細胞の受精後に得られた胚盤胞の質を評価することをさらに含む、請求項13に記載の組成物。

【請求項15】

前記治療は、治療中に直径12mm以上の卵胞を20個以上有し、且つ/又は血清エストラジオール濃度が3,000pg/mL以上である患者を特定することによって、前記患者の治療に対する過剰反応を監視するステップ、及び治療中に直径12mm以上の卵胞を20個以上有し且つ/又は血清エストラジオール濃度が3,000pg/mL以上であると特定された前記患者に、GnRHアゴニストを用量(例えば、4.0mg)投与することを含む、請求項1～14のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

40

【請求項16】

不妊治療が、生殖補助医療(ART)を受けている排卵女性における新鮮胚及び/又は凍結保存胚移植後の複数の卵胞の発達及び妊娠のためである、請求項1～15のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項17】

不妊治療は、累積効率の最適化及び/又は卵巢過剰刺激症候群(OHSS)のリスク低減のためである、請求項1～16のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

50

## 【請求項 18】

女性患者の不妊治療に使用するための組換え卵胞刺激ホルモン（FSH）を含む組成物であって、前記治療は、前記患者の年齢を決定し；  
前記患者が35歳以上である場合、組換え卵胞刺激ホルモン（rFSH）を1日当たりrFSH 15  $\mu$ gの開始用量で少なくとも1～4日間投与し；  
その後の任意の日に、（i）前記rFSHの用量を漸増用量増加として3  $\mu$ g増加させるか、又は（ii）前記rFSHの用量を漸減用量減少として3  $\mu$ g減少させることを含み、前記治療を通して、rFSHの最大1日用量は24  $\mu$ gであり、最小1日用量は6  $\mu$ gである組成物。

## 【請求項 19】

以前に調節卵巣刺激による不妊治療を受けたことがない患者の不妊治療に使用するための、以前に調節卵巣刺激による不妊治療を完了したことがない患者の不妊治療に使用するための、又は過去6ヶ月間に調節卵巣刺激による不妊治療を受けたことがない患者の不妊治療に使用するための、請求項1～18のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、不妊治療のための方法、組成物及び医薬品に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

体外受精（IVF）や顕微授精などの生殖補助技術（ART）はよく知られている。ARTは一般に調節卵巣刺激（COS）のステップを必要とし、そのステップでは卵胞のコホートが完全な成熟に至るまで刺激される。標準的なCOSレジメンには、卵胞刺激ホルモン（FSH）などのゴナドトロピンの単独投与又は複数の卵胞発育を刺激する黄体形成ホルモン（LH）活性との併用投与が含まれる。通常、COSには、予定された卵母細胞の回収前に排卵を誘発する可能性のある早発LHサージを予防するために、刺激前及び/又は刺激中にGnRHアナログ又はGnRHアゴニストの投与が必要である。COSに一般に使用される医薬組成物には、REKOVELLE（登録商標）及びGONAL-F（登録商標）などの組換え卵胞刺激ホルモン（rFSH）、尿由来FSH、組換えFSH+LH調製物、尿由来メノトロピン〔ヒト閉経期ゴナドトロピン（hMG）〕及び高度に精製されたヒト閉経期ゴナドトロピン（HP-hMG）が含まれる。

## 【0003】

卵巣反応が高すぎる場合、COSは卵巣過剰刺激症候群（OHSS）のリスクと関連する可能性があり、重症例では生命を脅かす可能性がある。COSに対する女性の卵巣応答の可能性を予測する能力は、個人化又は個別化されたCOSプロトコルの開発を可能にし得る。このような個別化されたプロトコルは、例えば、COSに対する過剰な卵巣応答を有すると予測される女性におけるOHSSのリスクを減少させ、且つ/又は低反応者として分類される女性の妊娠の機会を改善し得る。AMHのレベルは、COS中のゴナドトロピンに対する卵巣の反応と直接相関している。したがって、AMHの高レベルは過剰な卵巣反応の良い予測因子であり、OHSSのリスクの指標であるが、AMHの低レベルはCOSに対する卵巣反応の不良を予測する。

## 【0004】

臨床研究では、COSに対する個別の投与レジメンの開発にここ数年焦点が当てられているが、最初はAMHを使用せずに、卵巣反応の他の予測因子に基づいていた。これらの予測因子には、年齢、ボディ・マス・インデックス（BMI）、FSH、及び胞状卵胞数（ AFC ）が含まれる。

## 【0005】

上述したように、標準的なCOSプロトコルでは、IVFに十分な卵母細胞を得るべく複数の卵胞成長を誘導するために、FSHを毎日投与する必要がある。FSHは下垂体前葉から分泌される天然ホルモンである。健康な女性では、FSHは、各自然周期の間に排

10

20

30

40

50

卵する単一の優勢卵胞の成長を毎月誘導する。閉経後の女性の尿から精製されたF S Hは、自然繁殖における排卵を促進すること、及びA R Tのため、十分な卵母細胞を得るために複数の卵胞成長を誘導することの両方のために、不妊治療において長年使用されてきた。

【0006】

最近まで、ホリトロピンアルファ(GONAL-F(登録商標)、Merck Serono/EMD Serono)及びホリトロピンベータ(PUREGON(登録商標)/FOLLISTIM(登録商標)、MSD/Schering-Plough)などの、卵巣刺激に唯一承認されたr F S H製品は、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞株に由来するものであった。本出願人は、国際特許出願第PCT/GB2009/000978号明細書(国際公開第2009/127826A号パンフレットとして公開)の主題であるヒト細胞株由来r F S Hを開発した。2016年12月13日、欧州委員会(European Commission)(EC)は、体外受精(IVF)サイクルなどの生殖補助技術(A R T)を受けている女性における複数の卵胞を発達させるための調節卵巣刺激に使用するための、ヒト細胞株由来の組換え卵胞刺激ホルモン(ヒトr F S H)であるREKOVELLE(登録商標)(FE 999049としても知られる、ホリトロピンデルタ)に市販承認を与えた。REKOVELLE(登録商標)は、ヒト細胞株に由来する最初のr F S Hである。REKOVELLE(登録商標)(ホリトロピンデルタ)製品は、国際特許出願第PCT/GB2009/000978号明細書に開示されている方法によって製造される。

10

【0007】

REKOVELLE(登録商標)の用量設定は、好ましい安全性/有効性プロファイルと関連する卵巣反応を得るために、すなわち、回収する卵母細胞の適切な数を達成し、O H S Sを予防するための介入を減らすために、患者ごとに個別化されている。REKOVELLE(登録商標)はマイクログラム( $\mu\text{g}$ )で投与される。最初の治療サイクルでは、個々の1日用量は、女性の血清AMH濃度と、血清AMH濃度によっては、女性の体重に基づいて決定される。用量はE L E C S Y S(登録商標)AMH Plusイムノアッセイ(Roche)によって測定されたAMHの最近の測定(すなわち、過去12ヶ月以内)に基づく。刺激期間を通じて個々の1日用量を維持する。 $<15\text{pmol/L}$ のAMHを有する女性では、REKOVELLE(登録商標)の1日用量は、体重に関係なく $12\mu\text{g}$ である。 $15\text{pmol/L}$ 以上のAMHを有する女性では、REKOVELLE(登録商標)の1日用量はより低く、 $15\sim 40\text{pmol/L}$ のAMH濃度にわたって $0.19\mu\text{g/kg}\sim 0.10\mu\text{g/kg}$ の範囲である。その後の治療サイクルでは、REKOVELLE(登録商標)の1日用量は、その前のサイクルにおける患者の卵巣反応に応じて維持又は変更される。患者が、O H S Sを発症せず、前のサイクルで適切な卵巣反応を示した場合、同じ1日用量が使用される。前のサイクルで卵巣反応低下を示した場合、その後のサイクルの1日用量を、観察された反応の程度に応じて、25%又は50%増加させる。前のサイクルで卵巣反応亢進を示した場合、その後のサイクルの1日用量を、観察された反応の程度に応じて、20%又は33%減少させる。O H S Sを発症したか、又は前のサイクルでO H S Sのリスクがあった患者では、その後のサイクルの1日用量は、O H S S又はO H S Sのリスクが生じたサイクルの用量より33%低化させる。REKOVELLE(登録商標)の最大1日用量は $24\mu\text{g}$ である。

20

30

40

【0008】

それでもなお、刺激に対する適切な反応及び/又はO H S Sのリスクの減少を提供するCOSプロトコルが要望されている。

【発明の概要】

【0009】

いくつかの態様によれば、35歳以上の患者の不妊治療に使用するための組換え卵胞刺激ホルモン(r F S H)を含む組成物であって、1日当たりr F S H $15\mu\text{g}$ の(例えば、開始)用量、又はそれに相当する(例えば、開始)用量で投与するためのものである組成物が提供される。また、35歳以上の患者の不妊治療に使用するための組成物であって

50

、1日当たりrFSH15 $\mu$ gの(例えば、開始)用量、又はそれに相当する(例えば、開始)用量を含む組成物が提供される。組成物は、1日当たりrFSH15 $\mu$ gの(例えば、開始)用量で投与するためのものであり得る。

【0010】

いくつかの態様によれば、35歳以上の患者の不孕治療に使用するためのrFSHを含む組成物であって、1日当たりrFSH15 $\mu$ gの開始用量で投与するためのものであり、開始用量は治療の少なくとも1日目に(好ましくは治療の少なくとも1日目及び2日目に、より好ましくは治療の1~4日目のそれぞれに)投与され、任意選択により、用量は(i)その後の任意の治療日に最初の漸増用量増加として3 $\mu$ gの組換えFSHが増加され、且つ/又は(ii)その後の任意の治療日に最初の漸減用量減少として3 $\mu$ gの組換えFSHが減少される組成物が提供される。治療期間中、用量は開始用量を維持してもよい。或いは、3 $\mu$ gのrFSHの最初の漸増用量増加に続いて、(a)前の用量変化の少なくとも2日後に、3 $\mu$ gのrFSHの少なくとも1回のさらなる漸増用量増加、及び/又は(b)前の用量変化の少なくとも1日後に、3 $\mu$ gのrFSHの少なくとも1回の漸減用量減少が行われてもよい。さらに、又は代わりに、3 $\mu$ gのrFSHの最初の漸減用量減少に続いて、(a)前の用量変化の少なくとも2日後に、3 $\mu$ gのrFSHの少なくとも1回の漸増用量増加、及び/又は(b)前の用量変化の少なくとも1日後に、3 $\mu$ gのrFSHの少なくとも1回のさらなる漸減用量減少が行われてもよい。用量は、最大1日用量の24 $\mu$ gまで増加させるか、又は最小1日用量の6 $\mu$ gまで減少させることができる。

10

20

【0011】

いくつかの態様によれば、34歳以下であると特定される患者の不孕治療に使用するためのrFSHを含む組成物であって、1日当たりrFSH12 $\mu$ gの(例えば、開始)用量、又はそれに相当する(例えば、開始)用量で投与するためのものである組成物を提供する。また、34歳以下であると特定された患者の不孕治療に使用するための組成物であって、1日当たりrFSH12 $\mu$ gの(例えば、開始)用量、又はそれに相当する(例えば、開始)用量を含む組成物が提供される。組成物は、1日当たりrFSH12 $\mu$ gの(例えば、開始)用量で投与するためのものであり得る。

【0012】

いくつかの態様によれば、34歳以下の患者の不孕治療に使用するためのrFSHを含む組成物であって、1日当たりrFSH12 $\mu$ gの開始用量で投与するためのものであり、開始用量は治療の少なくとも1日目に(好ましくは、治療の少なくとも1日目及び2日目に、より好ましくは治療の1~4日目のそれぞれに)投与され、任意選択により、用量は(i)その後の任意の治療日に最初の漸増用量増加として3 $\mu$ gのrFSHが増加され、且つ/又は(ii)その後の任意の治療日に最初の漸減用量減少として3 $\mu$ gのrFSHが減少される組成物が提供される。

30

【0013】

治療期間中、用量は開始用量を維持してもよい。さらに、又は代わりに、3 $\mu$ gのrFSHの最初の漸増用量増加に続いて、(a)前の用量変化の少なくとも2日後の、3 $\mu$ gのrFSHの少なくとも1回のさらなる漸増用量増加、及び/又は(b)前の用量変化の少なくとも1日後の、3 $\mu$ gのrFSHの少なくとも1回の漸減用量減少が行われてもよい。さらに、又は代わりに、3 $\mu$ gのrFSHの最初の漸減用量減少に続いて、(a)前の用量変化の少なくとも2日後に、3 $\mu$ gのrFSHの少なくとも1回の漸増用量増加、及び/又は(b)前の用量変化の少なくとも1日後に、3 $\mu$ gのrFSHの少なくとも1回のさらなる漸減用量減少が行われてもよい。用量は、最大1日用量の24 $\mu$ gまで増加させるか、又は最小1日用量の6 $\mu$ gまで減少させることができる。

40

【0014】

いくつかの態様によれば、35歳以上の女性患者の不孕を治療する方法であって、治療の開始1日目に、組換え卵胞刺激ホルモン(rFSH)を、1日当たりrFSH15 $\mu$ gの用量又はそれに相当する用量で投与することを含む方法が提供される。rFSHは、治

50

療の開始1日目に、1日当たりrFSH15 $\mu$ gの用量で投与され得る。

【0015】

いくつかの態様によれば、本方法は、少なくとも1~4日間、1日当たり15 $\mu$ gの開始用量でrFSHを投与し、任意選択により、その後の任意の日に、(i)rFSHの用量を漸増用量増加として3 $\mu$ g増加させるか、又は(ii)rFSHの用量を漸減用量減少として3 $\mu$ g減少させることを含む。rFSHの用量は、治療期間を通して、1日当たり15 $\mu$ gの開始用量を維持してもよい。さらに、又は代わりに、3 $\mu$ gのrFSHの漸増用量増加に続いて、(a)前の漸増用量増加の少なくとも2日後に、3 $\mu$ gのrFSHのさらなる漸増用量増加、又は(b)前の漸増用量増加の少なくとも1日後に3 $\mu$ gのrFSHの漸減用量減少が行われてもよい。さらに、又は代わりに、3 $\mu$ gのrFSHの漸減用量減少に続いて、(a)前の漸減用量減少の少なくとも1日後、若しくは少なくとも2日後に、3 $\mu$ gのrFSHの漸増用量増加、又は(b)前の漸減用量減少の少なくとも1日後に、3 $\mu$ gのrFSHのさらなる漸減用量減少が行われてもよい。いくつかの態様によれば、治療期間を通して、rFSHの最大1日用量は24 $\mu$ gであり、最小1日用量は6 $\mu$ gである。

10

【0016】

いくつかの態様によれば、34歳以下であると特定された女性患者の不妊を治療する方法であって、治療の開始1日目に、rFSHを、1日当たりrFSH12 $\mu$ gの用量又はそれに相当する用量で投与することを含む方法が提供される。rFSHは、治療の開始1日目に、1日当たりrFSH12 $\mu$ gの用量で投与され得る。

20

【0017】

いくつかの態様によれば、本方法は、少なくとも1~4日間、1日当たり12 $\mu$ gの開始用量でrFSHを投与し、任意選択により、その後の任意の日に、(i)rFSHの用量を漸増用量増加として3 $\mu$ g増加させるか、又は(ii)rFSHの用量を漸減用量減少として3 $\mu$ g減少させることを含む。rFSHの用量は、治療期間を通して、1日当たり12 $\mu$ gの開始用量を維持してもよい。さらに、又は代わりに、3 $\mu$ gのrFSHの漸増用量増加に続いて、(a)前の漸増用量増加の少なくとも2日後に、3 $\mu$ gのrFSHのさらなる漸増用量増加、又は(b)前の漸増用量増加の少なくとも1日後に3 $\mu$ gのrFSHの漸減用量減少が行われる。さらに、又は代わりに、3 $\mu$ gのrFSHの漸減用量減少に続いて、(a)前の漸減用量減少の少なくとも1日後、若しくは少なくとも2日後に、3 $\mu$ gのrFSHの漸増用量増加、又は(b)前の漸減用量減少の少なくとも1日後に、3 $\mu$ gのrFSHのさらなる漸減用量減少が行われる。いくつかの態様によれば、治療期間を通して、rFSHの最大1日用量は24 $\mu$ gであり、最小1日用量は6 $\mu$ gである。

30

【0018】

いくつかの態様によれば、女性患者の不妊を治療する方法であって、患者の年齢を決定し；患者が35歳以上である場合、組換え卵胞刺激ホルモン(rFSH)を1日当たりrFSH15 $\mu$ gの開始用量で少なくとも1~4日間投与し；患者が34歳以下である場合、rFSHを1日当たりrFSH12 $\mu$ gの開始用量で少なくとも1~4日間投与し；任意選択により、その後の任意の日に、(i)rFSHの用量を漸増用量増加として3 $\mu$ g増加させるか、又は(ii)rFSHの用量を漸減用量減少として3 $\mu$ g減少させることを含む、治療期間を通して、rFSHの最大1日用量は24 $\mu$ gであり、最小1日用量は6 $\mu$ gである方法が提供される。

40

【0019】

任意の実施形態によれば、不妊治療は、患者の年齢を決定するステップと、所定の年齢を有する患者に所定用量のrFSHを投与するステップとを含み得る。任意の実施形態によれば、不妊治療は、患者の年齢を決定し、次いで、患者の年齢で本明細書に記載のrFSHの開始用量を投与することを含み得る。

【0020】

任意の実施形態によれば、不妊治療は、卵母細胞を回収し(例えば、採取し)、卵母細

50

胞を受精させ（例えば、授精させ）、受精した卵母細胞を胚盤胞期に発達させることをさらに含む。任意の実施形態によれば、不妊治療は、採取された卵母細胞の受精後に得られた胚盤胞の質を評価することをさらに含む。

【0021】

任意の実施形態によれば、治療中に直径12mm以上の卵胞を20個以上有し且つ/又は血清エストラジオール濃度が3,000pg/mL以上である患者を特定することによって、患者の治療に対する過剰反応を監視し、任意選択により、治療中に直径12mm以上の卵胞を20個以上有し且つ/又は血清エストラジオール濃度が3,000pg/mL以上であると特定された患者に、GnRHアゴニストを用量（例えば、4.0mg）投与することからなる不妊ステップの治療。

10

【0022】

任意の実施形態によれば、患者は、30歳を超え、且つ/又は以前に少なくとも1サイクルの不妊治療に失敗している者であり得る。

【0023】

任意の実施形態によれば、rFSHは、2,6シアリル化及び2,3シアリル化を含んでもよく、任意選択により、総シアリル化の1%~50%が2,6シアリル化であり、総シアリル化の50%~99%が2,3シアリル化であり、任意選択により、総シアリル化の5%~20%が2,6シアリル化であり、総シアリル化の80%~95%が2,3シアリル化であり、任意選択により、総シアリル化の50%~80%が2,6シアリル化であり、総シアリル化の20%~50%が2,3シアリル化である。

20

【0024】

任意の実施形態によれば、不妊治療は、補助生殖技術（ART）を受けている排卵女性における新鮮胚及び/又は凍結保存胚移植後の複数の卵胞の発達及び妊娠のためである。任意の実施形態によれば、不妊治療は、累積効率の最適化及び/又は卵巢過剰刺激症候群（OHSS）のリスク低減のためである。

【発明を実施するための形態】

【0025】

本出願人らは、安全性を維持しながら、卵母細胞収率及び結果として得られる累積妊娠率の両方を最大にすることを目的とした投薬プロトコルを開発した。本出願人らは、特定の用量の組換えFSHを用いて患者を年齢に基づいて治療し、それによって刺激に対する適切な反応の可能性（例えば、反応の可能性が低い患者において）、及び/又はOHSSのリスクの減少の可能性（例えば、高反応者又は過剰反応者に分類される患者において）を高めるCOSプロトコルを考案した。また、高い卵巢反応を示す患者を、GnRHアゴニストトリガーとそれらの患者のための凍結胚移植のみのサイクルを用いて治療するためのプロトコル及び組成物も提供される。

30

【0026】

有効性に関しては、ARTの成功を規定する結果変数が胚/胚盤胞の最初の新鮮移植を超えている。新鮮サイクル後に使用可能な余剰胚の凍結保存は、今日、ART治療における標準的技法であり、単一刺激サイクルによる妊娠の可能性の改善に役立つ。凍結保存胚を含む移植サイクルの割合は、近年着実に増加している。したがって、新鮮サイクルとその後の凍結保存サイクルの両方の累積結果は、単一の調節卵巢刺激サイクルの臨床的有效性の総合的尺度をより完全な方法で提供し、不妊症の臨床管理における進化を反映する。

40

【0027】

安全性に関しては、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アゴニストトリガーの実施が、早期の重度の卵巢過剰刺激症候群（OHSS）のリスクを低下させることにより、患者の安全性を改善する。GnRHアゴニストトリガーの実施は、新鮮移植の観点では有効性を損なうが、累積妊娠率の観点に基づく総合的有效性を損なうことはない。OHSSのリスクを低下させるための過剰反応を示す患者におけるGnRHアゴニスト誘発の実施、並びに単胎妊娠の発生率を最大にし、多胎妊娠のリスクを低減するために必須の単一胚盤胞移植の実施は、最も一般的な安全性の懸念に対処する。

50

## 【 0 0 2 8 】

したがって、本明細書では、過剰反応の場合に GnRH アゴニスト誘発を使用することなどによって、OHSS、特に中等度及び重度のOHSSのリスクを最小限に抑えながら、安全な高用量によって高い累積継続妊娠率を確立するように構築された投薬レジメンが提供される。

## 【 0 0 2 9 】

## 定義

本明細書で使用される技術用語及び科学用語は、別段定義されていない限り、本発明が関連する補助生殖技術の分野の当業者によって一般に理解されている意味を有する。本明細書では、当業者に既知の様々な方法論が引用される。当業者に既知の好適な材料及び/又は方法が、本開示を実施する上で使用され得る。しかしながら、特定の材料及び方法が説明される。以下の説明及び実施例で参照される材料、試薬などは、別段の注記がない限り、商業的供給源から入手可能である。

10

## 【 0 0 3 0 】

本明細書で定義される定義及び用語はいずれも明確な別段の記載がない限り、本発明の全ての態様及び実施形態において同じ意味及び目的を有することを意味すると理解されたい。

## 【 0 0 3 1 】

本明細書で使用する場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」及び「その(the)」は、単数形のみを示すと明確な定めのない限り、単数形及び複数形の両方を示す。

20

## 【 0 0 3 2 】

本明細書で使用する場合、用語「約」は、数又は範囲が用いられる文脈に応じて当業者に理解されるように、数又は範囲が明記された厳密な数又は範囲に限定されず、列挙された数又は範囲の前後の値を包含することを意味する。文脈又は当該技術分野の慣例から別段明らかでない限り、「約」は、特定の用語のプラス又はマイナス10%までを意味する。本明細書では、「患者」及び「対象」という用語は、互換的に使用される。

## 【 0 0 3 3 】

対象は、初期卵胞期において、正常な血清FSHレベルの1~16IU/L、例えば、1~15IU/L、例えば、1~12IU/Lを有し得る。したがって、本明細書に記載の組成物又は薬剤は、初期卵胞期において、正常な血清FSHレベルの1~16IU/L、例えば、1~15IU/L、例えば、1~12IU/Lを有する対象の不妊治療（及び/又は調節卵巣刺激）（における使用）のためのものであり得る。

30

## 【 0 0 3 4 】

対象はBMI > 1 及び BMI < 40 kg/m<sup>2</sup>、例えば、BMI > 17.5 及び BMI < 38 kg/m<sup>2</sup>、例えば、BMI > 18 及び BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>、例えば、BMI > 20 及び BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> を有し得る。したがって、本明細書に記載の製品は、BMI > 1 及び BMI < 40 kg/m<sup>2</sup> を有する対象、例えば、BMI > 17.5 及び BMI < 38 kg/m<sup>2</sup> を有する対象、例えば、BMI > 18 及び BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> を有する対象、例えば、BMI > 20 及び BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> を有する対象の不妊治療（及び/又は調節卵巣刺激）（における使用）のためのものであり得る。

40

## 【 0 0 3 5 】

本明細書では、「不妊治療」という用語には、調節卵巣刺激(COS)による不妊治療、又は調節卵巣刺激(COS)のステップ若しくは段階を含む方法、例えば、体外受精(IVF)若しくは顕微授精(ICSI)による不妊治療が含まれる。「不妊治療」という用語には、卵管性又は原因不明の不妊症を有する対象の不妊治療、例えば、子宮内膜症、例えばステージI若しくはステージIIの子宮内膜症を有する対象の不妊治療、及び/又は男性因子不妊症のパートナーを有する対象の不妊治療が含まれる。組成物は、子宮内膜症を有する対象、例えば、子宮内膜症の様々なステージに対するアメリカ生殖医学会(American Society for Reproductive Medicine

50

)(ASRM)の分類システム(ステージIVは最も高い重症度;ステージIは最も低い重症度)[American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997; 67, 817-821.]によって定義されるステージI若しくはステージIIの子宮内膜症を有する対象の不妊治療(における使用)のため(及び/又は調節卵巣刺激のため)のものであり得る。

【0036】

本明細書では、「GnRHアゴニスト」という用語は、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニストを意味する。GnRHアゴニストは、ゴナドトロピン放出ホルモンの生物学的標的であるゴナドトロピン放出ホルモン受容体(GnRH受容体)のアゴニストとして作用する薬物の類である。

10

【0037】

本明細書では、「GnRHアンタゴニスト」という用語は、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニストを意味する。GnRHアンタゴニストは、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体(GnRH受容体)、ひいてはゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)の作用に拮抗する薬物の類である。

【0038】

本明細書における「卵胞」という用語は、未成熟卵又は卵母細胞を含有する流体で満たされた嚢である卵胞を意味する。

20

【0039】

胚盤胞は、ヒト(又は他の哺乳動物)の初期発生において形成される。ヒトでは、受精の約5日後に胚盤胞の形成が始まる。(IVF)における胚盤胞の使用は、一般に、調節卵巣刺激サイクルから生じた多数の卵母細胞を女性から回収する(採取する)、1つ以上の卵母細胞の受精(授精)及び受精卵(卵母細胞)を5日間培養して胚盤胞を形成する(すなわち、受精卵母細胞を胚盤胞期まで発育させる);及び胚盤胞を子宮内に移植することを含む。

【0040】

本明細書に記載される全ての態様によれば、本明細書に記載の不妊治療は、COSのステップであるか、又はCOSの工程を含むことが好ましい。不妊の原因は、男性不妊症に罹患している女性のパートナーであり得るが、本発明によれば、COSによって治療されるのは女性(woman)(女性(female))であることが理解されるのであろう。

30

【0041】

本明細書に記載の不妊治療は、補助生殖技術(ART)を受けている排卵女性における新鮮及び/又は凍結保存胚移植後の複数の卵胞及び妊娠の発達のためであり得、またそのために有効であり得る。

【0042】

本明細書に記載される不妊治療は、良質の胚盤胞(例えば、カテゴリー3BB以上の胚盤胞、例えば、卵母細胞回収後5日目のカテゴリー3BB以上の胚盤胞の数を増加させるための不妊治療)を促進し、且つ/又は胚着床を改善するためであり得、またそのために有効であり得る。不妊治療は、卵母細胞回収後5日目のカテゴリー3BB以上の胚盤胞の数を(例えば、GONAL-F(登録商標)による治療と比較して)増加させるための不妊治療であり得る。不妊治療は、受精(2PN)卵母細胞の数を(例えば、GONAL-F(登録商標)による治療と比較して)増加させるための不妊治療であり得る。

40

【0043】

本明細書で使用する場合、「治療1日目」は「刺激1日目」とも称され、(例えば、組換え)FSHが患者に投与される最初の日を指す。治療(刺激)1日目は、患者の月経周期の1日目、2日目又は3日目、例えば2日目又は3日目に行われ得る。言い換えれば、治療(刺激)1日目は、例えば、患者の月経出血が始まった日の1日後、2日後又は3日後であり得、GnRHアンタゴニスト又はGnRHアゴニストプロトコルを用いる臨床現

50

場でのこの用語の使用と一致する。用語「治療中」は、F S Hが患者に投与されている日を意味する。

【0044】

本明細書に記載される治療において、組換えF S Hの投与は治療1日目に開始し、2～20日間、例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20日間継続し得る。1日目に投与される用量は、本明細書において「開始用量」と呼ばれる。組換えF S Hの投与は治療の1日目に開始し、4～20日間、例えば7～13日間、例えば9～13日間、例えば10～13日間、例えば10～11日間継続し得る。用量は毎日同じであってもよい。しかしながら、患者の（例えば、超音波検査により測定される）卵巢反応に応じて用量が変動する可能性が高い。

10

【0045】

本明細書に記載される全ての態様によれば、組換えF S Hは以下により詳細に記載されるように、ヒト細胞株由来の組換えF S Hであり得る。全ての態様において、組換えF S Hは、商標REKOVELLE（登録商標）（ホリトロピンデルタ）（Ferring B.V.）の下で販売されているものであり得る。全ての態様において、組換えF S Hは注射、例えば、皮下注射によって投与され得る。

【0046】

本明細書に記載される全ての態様によれば、組換えF S H組成物（例えば、医薬組成物）又は薬剤は、r F S Hによる治療の1日目の前に内因性ゴナドトロピンの産生を抑制する、本明細書で「組成物A」と呼ばれる（異なる）医薬組成物で患者を前治療した後に投与され得る。言い換えれば、組成物（例えば、医薬組成物）又は薬剤は、対象が組成物Aで（前）治療された後に投与され得、ここで、組成物Aはステロイド、G n R Hアゴニスト、G n R Hアンタゴニストなどである。本明細書において、「前治療された」又は「前治療」という用語は、r F S Hによる治療の1日目の前（すなわち、治療の1日目の前）に内因性ゴナドトロピンの産生を抑制する医薬組成物を投与することを指し、長期G n R Hアゴニストプロトコルでの臨床診療におけるこの用語の使用と一致する。

20

【0047】

したがって、本明細書に記載される使用のための組成物（例えば、医薬組成物）又は薬剤は、G n R Hアゴニスト（例えば、SYNAREL（登録商標）、LUPRON（登録商標）、DECAPEPTYL（登録商標））の投与（例えば、投与の開始、例えば、連日投与の開始）から12～16日後、例えば、13～15日後、例えば、14日後に、投与するためのものであり得る。さらに、又は代わりに、本明細書に記載される使用のための組換えF S H組成物は、G n R Hアゴニストと共に投与されるためのものであり得る。

30

【0048】

或いは、組換えF S H組成物（例えば、医薬組成物）又は薬剤は、G n R Hアンタゴニスト（例えば、GANIRELIX（登録商標）、CETRORELIX（登録商標））の投与の前に投与されるか、又は投与されるためのもの、例えば、G n R Hアンタゴニストの投与の5日前又は6日前に投与されるためのもの（すなわち、刺激の1日目がG n R Hアンタゴニストの投与の5日前又は6日前であるように投与されるためのもの）であり得る。さらに、又は代わりに、本明細書に記載される使用のための組換えF S H組成物（例えば、医薬組成物）は、G n R Hアゴニストと共に投与されるためのものであり得る。

40

【0049】

本明細書に記載される全ての態様によれば、一般には、組換えF S H組成物（例えば、医薬組成物）又は薬剤は、最終的な卵胞成熟を誘導するために、高（排卵）用量のヒト絨毛性ゴナドトロピン（h C G）（例えば、4,000～11,000 I Uのh C G、例えば、5,000 I Uのh C G、10,000 I Uのh C Gなど；又は150～500 µgの組換えh C G、例えば、250 µgの組換えh C G）を投与する前に投与されるか、又は投与するためのものである。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、高（排卵）用量のヒト絨毛性ゴナドトロピン（h C G）の投与をさらに含む。

【0050】

50

本明細書に記載される全ての態様によれば、本明細書に記載される不妊治療は、卵母細胞を回収し（例えば、採取し）；卵母細胞を受精させ（例えば、授精させ）；受精した卵母細胞を胚盤胞期に発達させることをさらに含み得る。受精（例えば、授精）は、体外受精、任意選択により顕微授精（ICSI）であり得る。

【0051】

本明細書中に記載される全ての態様によれば、本明細書に記載される不妊治療は、採取した卵母細胞の受精後に得られる胚盤胞の質を（例えば、1つ以上の良好な質（すなわち、グレード3BB以上）の胚盤胞を特定するために）評価することをさらに含み得る。胚盤胞の質の評価は、卵母細胞回収後5日目に行うことができ、当該技術分野でよく知られているように、次の3つのパラメータを調べることができる：胚盤胞の拡大及び孵化状態（グレード1～6）、胚盤胞内細胞塊のグレーディング（グレードA～D）及び栄養外胚葉のグレーディング（グレードA～D）。胚盤胞は、当該技術分野でよく知られているように、ガードナーとスクールクラフトのシステムを使用し、内細胞塊及び栄養外胚葉についてDカテゴリーを加えることによって、数値スコアを与えることができる。

10

【0052】

本明細書中に記載される全ての態様によれば、本明細書に記載される不妊治療は、胚盤胞の質の評価によって特定された1つ以上の胚盤胞を移植（例えば、新鮮な胚盤胞移植）することをさらに含み得る。特定の実施形態では、単一の胚盤胞が移植される。

【0053】

本明細書中に記載される全ての態様によれば、本明細書に記載される不妊治療は、胚盤胞の質の評価によって特定された1つ以上の胚盤胞を（後の移植のために）凍結することをさらに含み得る。

20

【0054】

したがって、本明細書中に記載される全ての態様によれば、本明細書に記載される不妊治療は、任意選択によるGnRHアゴニスト又はアンタゴニストの投与、組換えFSHの投与、及び排卵用量のhCGの投与、卵母細胞の回収（例えば、採取）、卵母細胞の受精（例えば、授精）に加えて、受精卵母細胞を胚盤胞期に発達させ、1つ以上の胚盤胞（例えば、後の移植のための、胚盤胞の質評価によって特定された胚盤胞）を凍結保存することをさらに含み得る。

【0055】

本明細書に記載される不妊治療は、累積効率を最適化すること（すなわち、新鮮な又は後続の凍結保存サイクルの後の患者の妊娠が成功する機会を最大化すること）、及び/又はOHSスリスクを低減すること（すなわち、例えば、治療に対する過剰反応を監視及び/又は制御することによってOHSスリスクを低減すること）のためであり得、またそのために有効であり得る。

30

【0056】

OHSスリスクを低減する治療

本明細書に記載される全ての態様によれば、本明細書に記載される不妊治療は、治療に対する過剰反応について患者を監視するステップを含み得る。本明細書において、「治療に対する過剰反応」とは、治療の任意の時点で、直径12mm以上の卵胞20個以上及び/又は血清エストラジオール濃度3,000pg/mL以上をもたらす、患者の治療に対する反応と定義される。この患者の治療に対する過剰反応を監視するステップは、治療中に、直径が12mm以上の卵胞を20個以上有し、且つ/又は血清エストラジオール濃度が3,000pg/mL以上である患者を特定することを含み得る。

40

【0057】

本明細書に記載される全ての態様では、本明細書に記載される不妊治療は、治療中に直径12mm以上の卵胞を20個以上有し、且つ/又は血清エストラジオール濃度が3,000pg/mL以上であると特定された患者に、GnRHアゴニストを用量（例えば、4.0mg）投与することをさらに含み得る。

【0058】

50

本明細書に記載される全ての態様によれば、治療中に患者が治療中に直径12mm以上の卵胞を20個以上有し、且つ/又は血清エストラジオール濃度が3,000pg/mL以上であると特定される、本明細書に記載される不妊治療は、卵母細胞を回収し(例えば、採取し);卵母細胞を受精させ(例えば、授精させ);受精した卵母細胞の胚盤胞期に発達させ;1つ以上の胚盤胞(例えば、後の移植のための、胚盤胞の質評価によって特定された胚盤胞)を凍結保存することをさらに含み得る。このようにして、(過剰な数の卵胞及び/又は過大な血清エストラジオールレベルにより)過剰反応者であると特定された患者は、過剰反応から回復した後に、凍結保存された胚盤胞が解凍され、移植され得る(凍結サイクル、凍結保存胚移植のみのサイクル)。

#### 【0059】

本明細書に記載される組換えFSHの用量は、本明細書に記載される方法及び治療プロトコルによる、患者(対象)の最初の刺激プロトコル(最初の刺激「サイクル」)における不妊治療のためのものであり得る。したがって、組成物は、調節卵巣刺激による不妊治療歴のない患者(対象)の不妊治療における使用、調節卵巣刺激による不妊治療を以前に完了していない患者(対象)の不妊治療における使用、又は過去6ヶ月の間に調節卵巣刺激による不妊治療を受けていない患者(対象)、より好ましくは過去12ヶ月の間に調節卵巣刺激による不妊治療を受けていない患者(対象)の不妊治療における使用のためのものであり得る。本明細書に記載の方法及び治療プロトコルによるさらなる刺激サイクル(すなわち、調節卵巣刺激による不妊治療)のために、用量は、本明細書に記載の方法及び治療プロトコルによる最初のサイクルにおける実際の卵巣反応に応じて調節され得ることは理解されるであろう。

#### 【0060】

##### 35歳以上の患者に対する治療

いくつかの態様では、患者は35歳以上、例えば35~42歳の、女性患者である。患者は、年齢35歳又は36歳以上であり得る。患者は、36歳若しくは36歳超、又は37歳若しくは37歳超、又は38歳若しくは38歳超、又は39歳若しくは39歳超、又は40歳若しくは40歳超、又は41歳若しくは41歳超、又は42歳であり得る。

#### 【0061】

患者は、異なるプロトコル、及び/又はrFSHの代わりにGONAL-F(登録商標)などの異なる治療薬の使用による以前の不妊治療など、以前に少なくとも1サイクルの不妊治療を失敗したことがあり得る(すなわち、患者は以前に調節卵巣刺激による治療を完了したが、妊娠しなかったことがあり得る)。

#### 【0062】

特定の実施形態では、組成物は、35歳を超える患者であって、以前に少なくとも1サイクルの不妊治療(異なるプロトコル及び/又は異なる治療薬の使用による以前の不妊治療など)に失敗したことがある患者の治療のためのものである。患者は、3サイクルまでの不妊治療(異なるプロトコル及び/又は異なる治療薬の使用によるなど)に以前に失敗したことがあり得る。

#### 【0063】

不妊治療は、患者の年齢を決定するステップ、及び本明細書に記載の組換えFSHを35歳以上の患者に投与するステップを含み得る。(治療前に)患者の年齢に基づいて、患者を特定するステップは、rFSHの用量が最初に患者に投与される直前(例えば、rFSHの開始用量が投与される直前)(例えば、0~2日前)に行われ得る。

#### 【0064】

第1の態様では、35歳以上の(例えば、35歳以上であると特定された)患者の不妊治療に使用するための組換え卵胞刺激ホルモン(rFSH)を含む組成物(例えば、医薬組成物)であって、1日当たり組換えFSH15µgの用量、又はそれに相当する用量で投与するためのものである組成物(例えば、医薬組成物)が提供される。例えば、組成物は、1日当たり組換えFSH15µgの用量で投与するためのものであり得る。組換えFSHは、上記の一日用量に相当する用量で投与し得る。例えば、組成物は、毎日15µg

10

20

30

40

50

の組換え F S H の用量で投与するため、又はさほど一般的ではないが、3 日毎に 4 5  $\mu$  g の組換え F S H に相当する用量で投与するため（例えば、1 日目、4 日目、7 日目などに投与するため）のものであり得る。

【 0 0 6 5 】

さらなる態様では、3 5 歳以上の（例えば、3 5 歳以上であると特定された）患者の不妊治療に使用するための組成物（例えば、医薬組成物）であって、1 日当たり組換え卵胞刺激ホルモン（F S H）1 5  $\mu$  g の用量、又はそれに相当する用量を含む組成物（例えば、医薬組成物）が提供される。例えば、組成物は、1 日当たり組換え F S H 1 5  $\mu$  g の用量で投与するためのものであり得る。

【 0 0 6 6 】

また、3 5 歳以上の（例えば、3 5 歳以上であると特定された）不妊治療を必要とする患者における不妊の治療方法であって、組換え卵胞刺激ホルモン（r F S H）を 1 日当たり組換え F S H 1 5  $\mu$  g の用量、又はそれに相当する用量で患者に投与することを含む方法が提供される。上述したように、組換え F S H の投与は治療の 1 日目に開始され、2 ~ 2 0 日間継続し得る。用量は毎日同じであってもよい。しかしながら、患者の（例えば、超音波検査により測定される）卵巢反応に応じて用量が変動する可能性が高い。

【 0 0 6 7 】

上述したように、組換え F S H 組成物（例えば、医薬組成物）又は薬剤は、ステロイド、G n R H アゴニスト、G n R H アンタゴニストなどの、r F S H による治療の 1 日目の前に内因性ゴナドトロピンの産生を抑制する、本明細書で「組成物 A」と呼ばれる（異なる）医薬組成物で患者を前治療した後に投与され得る。

【 0 0 6 8 】

上述したように、一般的には、組換え F S H 組成物（例えば、医薬組成物）又は薬剤は、最終的な卵胞成熟を誘導するために、高（排卵）用量のヒト絨毛性ゴナドトロピン（h C G）（例えば、4 , 0 0 0 ~ 1 1 , 0 0 0 I U の h C G、例えば、5 , 0 0 0 I U の h C G、1 0 , 0 0 0 I U の h C G など；又は 1 5 0 ~ 5 0 0  $\mu$  g の組換え h C G、例えば、2 5 0  $\mu$  g の組換え h C G）を投与する前に投与されるか、又は投与するためのものである。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、高（排卵）用量のヒト絨毛性ゴナドトロピン（h C G）の投与をさらに含む。

【 0 0 6 9 】

上述したように、不妊治療は、卵母細胞を回収し（例えば、採取し）；卵母細胞を受精させ（例えば、授精させ）；受精した卵母細胞を胚盤胞期に発達させることをさらに含む得る。上述したように、不妊治療は、胚盤胞の質を評価し、新鮮胚盤胞の移植又は後の移植のための胚盤胞の凍結を行うことをさらに含む得る。

【 0 0 7 0 】

上述したように、治療は、治療に対する過剰反応（例えば、O H S S）を監視及び / 又は制御することをさらに含む得る。

【 0 0 7 1 】

さらなる態様によれば、3 5 歳以上の患者の不妊を治療する方法、及び 3 5 歳以上の患者の不妊治療に使用するための組換え卵胞刺激ホルモン（F S H）を含む組成物が提供され、その方法又は組成物は、1 日当たり組換え F S H 1 5  $\mu$  g の開始用量で投与することを含む又は投与するためのものであり、その開始用量は治療の少なくとも 1 日目に（例えば、治療の少なくとも 1 日目及び 2 日目に、例えば、治療の 1 ~ 4 日目のそれぞれに）投与され、任意選択により、用量は（i）その後の任意の治療日に最初の漸増用量増加として 2 ~ 4  $\mu$  g の r F S H（例えば、3  $\mu$  g の r F S H）が増加され、且つ / 又は（i i）その後の任意の治療日に最初の漸減用量減少として 2 ~ 4  $\mu$  g の r F S H（例えば、3  $\mu$  g の r F S H）が減少される。

【 0 0 7 2 】

治療期間中、用量は開始用量を維持してもよい。用量は毎日同じであってもよい。しかしながら、例えば、患者の卵巢反応に応じて（例えば、卵胞の発育（例えば、超音波検査

10

20

30

40

50

により測定される)に応じて)用量は変動する可能性が高い。

【0073】

不妊を治療する方法は、rFSHの投与に対する患者の卵巢反応を監視すること(例えば、卵胞の発育(例えば、超音波検査により測定される)を監視すること)を含み得る。不妊を治療する方法は、rFSHの投与に対する患者の卵巢反応を監視し(例えば、卵胞の発育(例えば、超音波検査により測定される)を監視し)、卵胞の発育に応じて、用量のrFSHを2~4 $\mu$ g(例えば、rFSHを3 $\mu$ g)増加又は減少させることを含み得る。不妊を治療する方法は、治療の5日目、7日目、9日目、11日目、13日目、15日目、17日及び19日目の1つ以上など、治療の過程を通して1日以上、rFSHの投与に対する患者の卵巢反応を監視する(例えば、卵胞の発育(例えば、超音波検査により測定される)を監視する)ことを含み得る。不妊を治療する方法は、治療の5日目、7日目、9日目、11日目、13日目、15日目、17日及び19日目の1つ以上など、治療の過程を通して1日以上、rFSHの投与に対する患者の卵巢反応を監視し(例えば、卵胞の発育(例えば、超音波検査により測定される)を監視するステップ)、卵胞の発育に応じて、用量のrFSHを2~4 $\mu$ g(例えば、rFSHを3 $\mu$ g)増加又は減少させることを含み得る。すなわち、治療の5日目、7日目、9日目、11日目、13日目、15日目、17日目及び19日目の1日以上など、治療過程を通して1日以上、卵胞の発育に応じて、用量を増加又は減少させ得る。

10

【0074】

用量は、治療中に徐々に増加、治療中に徐々に減少、又は治療中に漸増用量増加及び漸減用量減少の両方により変動させることができる。通常、用量の増加は2日に2回以上の頻度で実施されない。すなわち、最初の漸増用量増加から少なくとも2日が経過するまで、2回目の漸増用量増加は実施されない。この漸増法は安全なアプローチを構成するものであり、用量を増加させる前に所与の用量レベルに対する卵巢の反応を治療担当医が評価することができる。例えば、治療担当医は、用量減少が適切な対応であることを卵胞の発育が示している対象に対し、用量を減少させることができる。用量の減少は、毎日、行うことができる。用量は、rFSHを最大1日用量の24 $\mu$ gまで増加させるか、又はrFSHを最小1日用量の6 $\mu$ gまで減少させることができる。

20

【0075】

したがって、rFSH2~4 $\mu$ g(例えば、rFSH3 $\mu$ g)の最初の漸増用量増加に続いて、(a)前の用量増加の少なくとも2日後に、rFSH2~4 $\mu$ g(例えば、rFSH3 $\mu$ g)のさらなる漸増用量増加、及び/又は(b)前の用量増加の少なくとも1日後に、rFSH2~4 $\mu$ g(例えば、rFSH3 $\mu$ g)の漸減用量減少が行われてもよい。rFSH2~4 $\mu$ g(例えば、rFSH3 $\mu$ g)の最初の漸減用量減少に続いて、(a)前の用量減少の少なくとも1日後若しくは少なくとも2日後に、rFSH2~4 $\mu$ g(例えば、rFSH3 $\mu$ g)の漸増用量増加、及び/又は(b)前の用量減少の少なくとも1日後に、rFSH2~4 $\mu$ g(例えば、rFSH3 $\mu$ g)のさらなる漸減用量減少が行われてもよい。

30

【0076】

この態様が、例えば、治療の1日目から4日目までの用量を1日当たり組換えFSH15 $\mu$ gとし、この用量をその後の治療日に、少なくとも1回の増量、例えば、18 $\mu$ gのrFSHへ3 $\mu$ gのrFSHの増量(例えば、5又は6日目に)によって増加させることを意図していることは理解されるであろう。rFSH18 $\mu$ gの用量は治療の終わりまで継続されてもよく、或いは、1回若しくは2回のさらなる漸増用量増加、例えば、21 $\mu$ gのrFSHへ3 $\mu$ gのrFSHの増加、又は21 $\mu$ gのrFSHへ、次いで最大用量の24 $\mu$ gのrFSHへの増加があってもよく、各漸増用量増加は前の漸増用量増加の少なくとも2日後であるか、又は用量は、上述したように、患者の卵巢反応を考慮して認められ得るように、それぞれ前の用量変化の後、適切な間隔をおいて行われる、漸増用量増加及び漸増用量減少の両方によって変化される。同様に、例えば、12 $\mu$ gのrFSHへの3 $\mu$ gのrFSHの最初の用量減少が(例えば、5日目又は6日目に)実施され、そして

40

50

その用量が治療の終わりまで継続されてもよく、或いは、1回若しくは2回のさらなる漸減用量減少、例えば、 $9\mu\text{g}$ のrFSHへ $3\mu\text{g}$ のrFSHの減少、又は $9\mu\text{g}$ のrFSHへ、次いで、最小容量の $6\mu\text{g}$ のrFSHへの減少があってもよく、各減少は前の漸減用量減少の少なくとも1日後であるか、又は用量は、上述したように、患者の卵巢反応を考慮して認められ得るように、それぞれ前の用量変化の後、適切な間隔をおいて行われる、漸増用量増加及び漸増用量減少の両方によって変化される。この態様は、患者の反応に基づいて安全な方法でFSHの用量を変化させる手段を提供する。

【0077】

上述した第1の態様と同様に、この態様による治療は、高（排卵）用量のヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）を投与し、任意選択により、卵母細胞を回収し（例えば、採取し）；卵母細胞を受精させ（例えば、授精させ）；受精した卵母細胞を胚盤胞期に発達させ、さらに任意選択により、胚盤胞の質を評価し、新鮮胚盤胞の移植又は後の移植のための胚盤胞の凍結を行うことをさらに含み得る。さらに、又は代わりに、治療は、治療に対する過剰反応（例えば、OHS）を監視及び/又は制御することをさらに含み得る。

10

【0078】

34歳以下の患者に対する治療

いくつかの態様では、患者は34歳以下、例えば18～34歳の、女性患者である。患者は、34歳又は34歳未満、例えば、33歳又は33歳未満、例えば、30歳又は30歳未満、例えば、28歳又は28歳未満であり得る。

【0079】

患者は、上述したように、異なるプロトコル、及び/又は異なる治療薬の使用による以前の不妊治療など、以前に少なくとも1サイクルの不妊治療を失敗したことがあり得る。特定の実施例では、組成物は、34歳以下の患者であって、以前に少なくとも1サイクルの不妊治療（異なるプロトコル及び/又は異なる治療薬の使用による以前の不妊治療など）に失敗したことがある患者の治療のためのものである。特定の実施例では、組成物は、30～34歳の患者であって、以前に少なくとも1サイクルの不妊治療（異なるプロトコル及び/又は異なる治療薬の使用による以前の不妊治療など）に失敗したことがある患者の治療のためのものである。患者は、3サイクルまでの不妊治療（異なるプロトコル及び/又は異なる治療薬の使用によるなど）に以前に失敗したことがあり得る。

20

【0080】

不妊治療は、患者の年齢を決定するステップ、及び組換えFSHを34歳以下の患者に投与するステップを含み得る。（治療前に）患者の年齢に基づいて、患者を特定するステップは、rFSHの開始用量が患者に投与される直前（例えば、0～2日前）に、例えば、rFSHの適切な開始用量を決定又は確認するために、行われ得る。

30

【0081】

さらなる態様では、34歳以下であると特定された患者の不妊治療に使用するための組換え卵胞刺激ホルモン（FSH）を含む組成物（例えば、医薬組成物）であって、1日当たり組換えFSH $12\mu\text{g}$ の用量、又はそれに相当する用量で投与するためのものである組成物（例えば、医薬組成物）が提供される。例えば、組成物は、1日当たり組換えFSH $12\mu\text{g}$ の用量で投与するためのものである。

40

【0082】

さらなる態様では、34歳以下であると特定された患者の不妊治療に使用するための組成物（例えば、医薬組成物）であって、1日当たり組換え卵胞刺激ホルモン（FSH） $12\mu\text{g}$ の用量、又はそれに相当する用量を含む組成物（例えば、医薬組成物）が提供される。例えば、組成物は、毎日 $12\mu\text{g}$ の組換えFSHの用量で投与するため、又はさほど一般的ではないが、3日毎に $36\mu\text{g}$ の組換えFSHに相当する用量で投与するため（例えば、1日目、4日目、7日目などに投与するため）のものであり得る。例えば、組成物は、1日当たり組換えFSH $12\mu\text{g}$ の用量で投与するためのものである。また、35歳以下の（例えば、35歳以下であると特定された）不妊治療を必要とする患者における不妊の治療方法であって、組換え卵胞刺激ホルモン（rFSH）を1日当たり組換えFSH

50

12 μg の用量、又はそれに相当する用量で患者に投与することを含む方法が提供される。

【0083】

上述したように、組換えFSHの投与は治療の1日目に開始され、2～20日間継続し得る。上述したように、用量は毎日同じであってもよい。しかしながら、例えば、患者の卵巣反応に応じて（例えば、超音波検査により測定される、例えば、卵胞の成長に応じて）用量は変動する可能性が高い。

【0084】

上述したように、組換えFSH組成物（例えば、医薬組成物）又は薬剤は、ステロイド、GnRHアゴニスト、GnRHアンタゴニストなどの、FSHによる治療の1日目の前に内因性ゴナドトロピンの産生を抑制する、本明細書で「組成物A」と呼ばれる（異なる）医薬組成物で患者を前治療した後に投与され得る。

10

【0085】

上述したように、一般的には、組換えFSH組成物（例えば、医薬組成物）又は薬剤は、最終的な卵胞成熟を誘導するために、高（排卵）用量のヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）（例えば、4,000～11,000 IUのhCG、例えば、5,000 IUのhCG、10,000 IUのhCGなど；又は150～500 μgの組換えhCG、例えば、250 μgの組換えhCG）を投与する前に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、高（排卵）用量のヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）の投与をさらに含む。

【0086】

上述したように、不妊治療は、卵母細胞を回収し（例えば、採取し）；卵母細胞を受精させ（例えば、授精させ）；受精した卵母細胞を胚盤胞期に発達させることをさらに含み得る。上述したように、不妊治療は、胚盤胞の質を評価し、新鮮胚盤胞の移植又は後の移植のための胚盤胞の凍結を行うことをさらに含み得る。

20

上述したように、治療は、治療に対する過剰反応（例えば、OHSS）を監視及び/又は制御することをさらに含み得る。

【0087】

さらなる態様においては、34歳以下の患者の不妊を治療する方法、及び34歳以下の患者の不妊治療に使用するための組換え卵胞刺激ホルモン（FSH）を含む組成物が提供され、その方法及び組成物は、1日当たり組換えFSH 12 μgの開始用量で投与することを含む及び投与するためのものであり、その開始用量は治療の少なくとも1日目に（例えば、治療の少なくとも1日目及び2日目に、例えば、治療の1～4日目のそれぞれに）投与され、任意選択により、用量は（i）その後の任意の治療日に最初の漸増用量増加として2～4 μgのrFSH（例えば、3 μgのrFSH）が増加され、且つ/又は（ii）その後の任意の治療日に最初の漸減用量減少として2～4 μgのrFSH（例えば、3 μgのrFSH）が減少される。

30

【0088】

治療期間中、用量は開始用量を維持してもよい。しかしながら、例えば、患者の卵巣反応に応じて（例えば、超音波検査により測定される、例えば、卵胞の成長に応じて）用量は変動する可能性が高い。

40

【0089】

不妊を治療する方法は、rFSHの投与に対する患者の卵巣反応を監視すること（例えば、卵胞の発育（例えば、超音波検査により測定される）監視すること）を含み得る。不妊症を治療する方法は、rFSHの投与に対する患者の卵巣反応を監視し（例えば、卵胞の発育（例えば、超音波検査により測定される）を監視するステップ）、卵胞の発育（例えば、超音波検査により測定される）に応じて、用量のrFSHを2～4 μg（例えば、rFSHを3 μg）増加又は減少させることを含み得る。不妊を治療する方法は、治療の5日目、7日目、9日目、11日目、13日目、15日目、17日及び19日目の1つ以上など、治療の過程を通して1日以上、rFSHの投与に対する患者の卵巣反応を監視する（例えば、卵胞の発育（例えば、超音波検査により測定される）を監視するステップ）

50

ことを含み得る。不妊を治療する方法は、治療の5日目、7日目、9日目、11日目、13日目、15日目、17日及び19日目の1つ以上など、治療の過程を通して1日以上、rFSHの投与に対する患者の卵巢反応を監視し（例えば、卵胞の発育（例えば、超音波検査により測定される）を監視し）、卵胞の発育（例えば、超音波検査により測定される）に応じて、用量のrFSHを2～4 $\mu$ g（例えば、rFSHを3 $\mu$ g）増加又は減少させることを含み得る。すなわち、治療の5日目、7日目、9日目、11日目、13日目、15日目、17日目及び19日目の1日以上など、治療過程を通して1日以上、卵胞の発育に応じて、用量を増加又は減少させ得る。

【0090】

用量は、治療中に徐々に増加、治療中に徐々に減少、又は治療中に漸増用量増加及び漸減用量減少の両方により変動させることができる。通常、用量の増加は2日に2回以上の頻度で実施されない。すなわち、最初の漸増用量増加から少なくとも2日が経過するまで、2回目の漸増用量増加は実施されない。この漸増法は安全なアプローチを構成するものであり、用量を増加させる前に所与の用量レベルに対する卵巢の反応を治療担当医が評価することができる。用量の減少は、毎日、行うことができる。例えば、治療担当医は、用量減少が適切な対応であることを卵胞の発育が示している対象に対し、用量を減少させることができる。用量は、rFSHを最大1日用量の24 $\mu$ gまで増加させるか、又はrFSHを最小1日用量の6 $\mu$ gまで減少させることができる。

10

【0091】

したがって、FSH2～4 $\mu$ g（例えば、rFSH3 $\mu$ g）の最初の漸増用量増加に続いて、（a）前の用量増加の少なくとも2日後に、rFSH2～4 $\mu$ g（例えば、rFSH3 $\mu$ g）のさらなる漸増用量増加、及び/又は（b）前の用量増加の少なくとも1日後に、rFSH2～4 $\mu$ g（例えば、rFSH3 $\mu$ g）の漸減用量減少が行われてもよい。rFSH2～4 $\mu$ g（例えば、rFSH3 $\mu$ g）の最初の漸減用量減少に続いて、（a）前の用量減少の少なくとも1日後若しくは少なくとも2日後に、rFSH2～4 $\mu$ g（例えば、rFSH3 $\mu$ g）の漸増用量増加、及び/又は（b）前の用量減少の少なくとも1日後に、rFSH2～4 $\mu$ g（例えば、rFSH3 $\mu$ g）のさらなる漸減用量減少が行われてもよい。

20

【0092】

この態様が、例えば、治療の1日目から4日目まで1日当たり組換えFSH12 $\mu$ gの開始用量とし、この用量をその後の治療日に、少なくとも1回の増量、例えば、15 $\mu$ gのrFSHへ3 $\mu$ gのrFSHの増量（例えば、5又は6日目に）によって増加させることを意図していることは理解されるであろう。rFSH15 $\mu$ gの用量は治療の終わりまで継続されてもよく、或いは、1～3回のさらなる漸増用量増加、例えば、3 $\mu$ gのrFSH（例えば、18 $\mu$ gへ；18 $\mu$ gへ、次いで21 $\mu$ gのrFSHへ；又は18 $\mu$ g、21 $\mu$ g、次いで最大用量の24 $\mu$ gのrFSHへ）の増加があってもよく、各漸増用量増加は前の漸増用量増加の少なくとも2日後であるか、又は用量は、上述したように、患者の卵巢反応を考慮して認められ得るように、それぞれ前の用量変化の後、適切な間隔をおいて行われる、漸増用量増加及び漸増用量減少の両方によって変化される。同様に、例えば、9 $\mu$ gのrFSHへの3 $\mu$ gのrFSHの最初の用量減少（例えば、5日目又は6日目に）が治療の終わりまで継続されてもよく、或いは、1回のさらなる漸減用量減少、例えば、3 $\mu$ gのrFSH（例えば、最小容量の6 $\mu$ gのrFSHへ）の減少があってもよく、各漸減用量減少は前の漸減用量減少の少なくとも1日後であるか、又は用量は、上述したように、患者の卵巢反応を考慮して認められ得るように、それぞれ前の用量変化の後、適切な間隔をおいて行われる、漸増用量増加及び漸増用量減少の両方によって変化される。本発明のこの態様は、患者の反応に基づいて安全な方法でFSHの用量を変化させる手段を提供する。

30

40

【0093】

上述した第1の態様と同様に、この態様による治療は、高（排卵）用量のヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）を投与し、任意選択により、卵母細胞を回収し（例えば、採取し

50

); 卵母細胞を受精させ (例えば、授精させ); 受精した卵母細胞を胚盤胞期に発達させ、さらに任意選択により、胚盤胞の質を評価し、新鮮胚盤胞の移植又は後の移植のための胚盤胞の凍結を行うことをさらに含み得る。さらに、又は代わりに、治療は、治療に対する過剰反応 (例えば、OHS) を監視及び/又は制御することをさらに含み得る。

#### 【0094】

組換えFSH及びrFSH組成物

上述したように、本明細書に記載される方法及び組成物は、組換えFSH (rFSH) を使用する。FSHは、他の糖タンパク質ホルモンであるLH及び絨毛性ゴナドトロピン (CG) にも共通である、92個のアミノ酸からなるアルファサブユニットと、ホルモンの生物学的特異性を付与するFSHに固有の111個のアミノ酸からなるベータサブユニットとを含む (Pierce and Parsons, 1981)。各サブユニットは、複合糖質残基の付加によって翻訳後修飾される。両サブユニットは、N結合型グリカン付着のための2つの部位、アルファサブユニットのアミノ酸52及び78、並びにベータサブユニットのアミノ酸残基7及び24を有する (Rathnam and Saxena, 1975, Saxena and Rathnam, 1976)。したがって、FSHは約30質量%までグリコシル化される (Dias and Van Roey, 2001, Fox et al., 2001)。

10

#### 【0095】

rFSH産物のグリコシル化は、宿主細胞系に存在するグリコシルトランスフェラーゼの範囲を反映する。遺伝子工学的に作製されたCHO細胞に由来する市販のrFSH産物は、天然産物に見られるものよりも、より限定された範囲のグリカン修飾を有する。CHO細胞由来rFSHにおいて見出される減少したグリカン不均一性の例には、バイセクト型グルコサミンの欠如、並びにコアフコシル化及びアセチルラクタミン伸長の含有量の減少が含まれる (Hard et al., 1990)。さらに、CHO細胞は2, 3結合によってのみシアル酸を付加することができ (Kagawa et al., 1988, Takeuchi et al., 1988, Svensson et al., 1990); CHO細胞由来のrFSHは、2, 3結合シアル酸のみを含み、2, 6結合シアル酸は含まない。したがって、2, 3結合型シアル酸及び2, 6結合型シアル酸の混合物を有するグリカンを含む天然に産生されるFSH (例えば、ヒト下垂体/血清/尿中FSH) とは、2, 3結合型シアル酸が優勢なCHO細胞由来のrFSHは異なる。

20

30

#### 【0096】

上述したように、本出願人らは国際特許出願第PCT/GB2009/000978号明細書 (国際公開第2009/127826A号パンフレットとして公開) の主題であり、またECによってREVOKELLE (登録商標) (ホルトリロピデルタ、FE 999049としても知られている) として承認もされているヒト細胞株由来のrFSHを開発した。2, 3結合シアル酸及び2, 6結合シアル酸の両方を混合した組換えFSHを、rFSHと2, 3シアリルトランスフェラーゼの両方を発現するようにヒト細胞株を遺伝子操作することによって作成した。国際公開2009/127826A号パンフレットとして公開された国際特許出願第PCT/GB2009/000978号明細書の主題であるヒト細胞株由来組換えFSH (例えば、FE 999049) のアミノ酸配列は天然のヒトFSH配列であるが、産物は異なるグリコシル化パターンを有する。発現された産物は酸度が高く、2, 3結合シアル酸及び2, 6結合シアル酸の両方の混合物を有し、後者は、内因性シアリルトランスフェラーゼ活性によって提供されている。シアル酸結合型の2, 3-又は2, 6-は、FSHの生物学的クリアランスに劇的な影響を及ぼし得ることが分かった。したがって、REVOKELLE (登録商標) (例えば、FE 999049) は2, 3結合シアル酸のみを有するCHO細胞由来組換え産物 (Kagawa et al., 1988, Takeuchi et al., 1988, Svensson et al., 1990) と比較してより生物学的に適切であり、シアル酸含量が減少している可能性がある (Ulloa-Aguirre et al., 1995, Andersen et al., 2004)。

40

50

## 【 0 0 9 7 】

したがって、本明細書に記載の方法及び組成物において使用される組換え F S H は、P E R . C 6 (登録商標)細胞株などのヒト細胞株で産生又は発現され得る。組換え F S H は、P E R . C 6 (登録商標)細胞株、P E R . C 6 (登録商標)由来細胞株、又は改変 P E R . C 6 (登録商標)細胞株で産生又は発現され得る。P E R . C 6 (登録商標)細胞株で産生又は発現される組換え F S H には、(細胞株の)内因性シアリルトランスフェラーゼ活性によってもたらされるいくつかの 2, 6 結合シアリル酸 (2, 6 シアリル化) が含まれ、また、内因性シアリルトランスフェラーゼ活性によってもたらされるいくつかの 2, 3 結合シアリル酸 (2, 3 シアリル化) が含まれるであろう。2, 3 シアリルトランスフェラーゼを用いて細胞株を改変することができる。2, 6 シアリルトランスフェラーゼを用いて細胞株を改変することができる。或いは、又はさらに、組換え F S H は、(細胞株の)内因性シアリルトランスフェラーゼ活性によってもたらされる 2, 6 結合シアリル酸 (2, 6 シアリル化) を含み得る。本明細書において、「ヒト由来組換え F S H」という用語は、ヒト細胞株において産生又は発現される組換え F S H (例えば、ヒト細胞株を遺伝子操作することによって作製される組換え F S H) を意味する。

10

## 【 0 0 9 8 】

本明細書に記載の方法及び組成物において使用される組換え F S H は、2, 3 シアリル化及び 2, 6 シアリル化を含み得る。本発明による使用のための組換え F S H は、全シアリル化の 1% ~ 99% が 2, 3 シアリル化であり得る。本発明による使用のための組換え F S H は、全シアリル化の 1% ~ 99% が 2, 6 シアリル化であり得る。組換え F S H は、全シアリル化の 1% ~ 50% が 2, 6 シアリル化であり、全シアリル化の 50% ~ 99% が 2, 3 シアリル化であり得る。例えば、全シアリル化の、80% ~ 95%、例えば 80% ~ 90%、例えば 82% ~ 89%、例えば 85% ~ 89% が、2, 3 シアリル化であり得る。例えば、全シアリル化の、5% ~ 20%、例えば 10% ~ 20%、例えば 11% ~ 18%、例えば 11% ~ 15% が、2, 6 シアリル化であり得る。一例では、組換え F S H は、全シアリル化の 5% ~ 20% が 2, 6 シアリル化であり、全シアリル化の 80% ~ 95% が 2, 3 シアリル化であり得る。別の例では、組換え F S H は、全シアリル化の 50% ~ 80% が 2, 6 シアリル化であり、全シアリル化の 20% ~ 50% が 2, 3 シアリル化であり得る。

20

## 【 0 0 9 9 】

本明細書において、「シアリル化」は、組換え F S H 糖質構造に存在するシアリル残基の量を意味する。当該技術分野での使用と一致して、2, 3 シアリル化は 2, 3 位でのシアリル化を意味し、2, 6 シアリル化は 2, 6 位でのシアリル化を意味する。したがって、「全シアリル化の%は 2, 3 シアリル化であり得る」は、2, 3 位でシアリル化されている F S H (又は h C G) 中に存在するシアリル酸残基の総数の%を指す。「2, 6 シアリル化である全シアリル化の%」は、2, 6 位でシアリル化されている F S H (又は h C G) 中に存在するシアリル酸残基の総数の%を指す。

30

## 【 0 1 0 0 】

全ての態様において、r F S H は、単一のアイソフォームとして、又はアイソフォームの混合物として存在し得る。

40

## 【 0 1 0 1 】

組成物は、医薬組成物であり得る。医薬組成物は、不妊治療のためのものである。不妊治療は、A R T の前に C O S を含み得る。医薬組成物は、例えば、本明細書に開示の方法及び治療プロトコルにしたがって、既知の F S H 製剤が使用される医学的適応において使用され得る。

## 【 0 1 0 2 】

組換え F S H、組成物、又は医薬組成物は、薬物投与の任意の経路、例えば、経口、直腸、非経口、経皮 (例えば、パッチ技術)、静脈内、筋肉内、皮下 (例えば、皮下注射用)、嚢内、腔内、腹腔内、局所 (粉末、軟膏若しくは点滴)、又は口腔若しくは鼻腔スプレー用のよく知られた組成物に製剤化することができる。典型的な組成物は、特に、R e

50

mington's Pharmaceutical Sciences fifteenth edition (Matt Publishing Company, 1975) の 1405~1412 頁及び 1461~87 頁、並びに national formulary XIV fourteenth edition (American Pharmaceutical Association, 1975) に記載されているように、薬学的に許容される担体、例えば水溶液、非毒性賦形剤、例えば塩及び保存剤、緩衝剤などを含む。例えば、組換え FSH、組成物又は医薬組成物は、皮下注射などの注射用に製剤化することができる。

【0103】

好適な水性及び非水性の医薬担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、カルボキシメチルセルロース、及びそれらの好適な混合物、植物油（例えば、オリーブ油）、並びにオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。

10

【0104】

本発明の組成物はまた、以下に限定されないが、保存剤、湿潤剤、乳化剤、界面活性剤及び分散剤などの添加剤を含み得る。抗菌剤及び抗真菌剤は、微生物の増殖を防ぐために含まれ得、例えば、m-クレゾール、ベンジルアルコール、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などが挙げられる。保存剤が含まれる場合、ベンジルアルコール、フェノール及びノ又は m-クレゾールが好ましいが、保存剤は決してこれらの例に限定されない。さらに、糖、塩化ナトリウム、アミノ酸などの等張剤を含むことが望ましい場合がある。

20

【0105】

例えば、組成物又は薬剤は、組換え FSH、並びにポリソルベート 20、L-メチオニン、フェノール、及び塩酸アルギニンのうちの 1 種以上を含み得る。このような組成物は、皮下注射などの注射用に製剤化され得る。例えば、組成物又は薬剤は、REKOVELLE（登録商標）製剤（賦形剤フェノール、ポリソルベート 20、L-メチオニン、硫酸ナトリウム・十水和物、第二リン酸ナトリウム・十二水和物、リン酸 [濃縮、pH 調整用]、水酸化ナトリウム [pH 調整用] 及び注射用水を含む rFSH）であり得る。

【0106】

注射製剤は、例えば、細菌保持フィルターによる濾過によって、又は使用直前に滅菌水若しくは他の滅菌注射媒体に溶解又は分散することができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。注射製剤は、任意の好適な容器、例えば、バイアル、プレフィルドシリンジ、注射カートリッジなどで供給され得る。

30

【0107】

組換え FSH、組成物又は薬剤は、単回使用又は複数回使用（複数回投与）用に製剤化され得る。組換え FSH、組成物又は薬剤が複数回使用用に製剤化される場合、通常、1 種以上の保存剤が含まれる。保存剤が含まれる場合、ベンジルアルコール、フェノール又は m-クレゾールが好ましいが、保存剤は決してこれらの例に限定されない。単回使用又は複数回使用の製剤化された組成物又は薬剤は、アミノ酸又はアミノ酸の組み合わせをさらに含み得る。一般的に、アミノ酸はアルギニンであり、例えば、アルギニンとして、又はより一般的には塩酸アルギニンとして添加される。

40

【0108】

組換え FSH、組成物又は薬剤は、バイアル、プレフィルドカートリッジ（例えば、単回投与用若しくは複数回使用用）、又は、例えば、複数回投与用の「ペン」などの注射器具などの容器に含まれ得る。

【0109】

組換え FSH、組成物又は医薬組成物は、rFSH を含む製剤（例えば、注射製剤）であり得る。

【0110】

組換え FSH、組成物又は薬剤は、任意の適切なパッケージで供給することができる。

50

例えば、組成物又は薬剤は、FSHを含有する多数の容器（例えば、プレフィルドシリンジ又はバイアル）を含み得る。シリンジ又はバイアルは、プリスターパッケージ又は無菌性を維持する他の手段で包装され得る。任意の組成物又は薬剤は、任意選択により、FSH製剤を使用するための説明書を含むことができる。

#### 【0111】

医薬組成物の種々の成分のpH及び正確な濃度は、この分野における日常的な業務にしたがって調節される。GOODMAN and GILMAN's THE PHARMACOLOGICAL BASIS FOR THERAPEUTICS, 7<sup>th</sup> edを参照されたい。典型的な実施形態では、組換えFSH、組成物又は薬剤は、非経口投与用組成物として供給される。非経口製剤の一般的な調製方法は、当該技術分野で知られており、REMYNGTON; THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY、前掲、780~820頁に記載されている。非経口組成物は、液体製剤で、又は投与の直前に滅菌注射媒体と混合される固体として供給され得る。非経口組成物は、投与の容易さ及び投与量の均一性のために、単位剤形で供給され得る。

10

#### 【0112】

さらなる態様において、本明細書に記載されるように、35歳以上の（例えば、35歳以上であると特定された）患者の不妊治療に使用するための薬剤の製造における組換え卵胞刺激ホルモン（FSH）の使用が提供される。

#### 【0113】

さらなる態様において、本明細書に記載されるように、34歳以下であると特定された患者の不妊治療に使用するための薬剤の製造における組換え卵胞刺激ホルモン（FSH）の使用が提供される。

20

#### 【0114】

さらなる態様を以下の実施例において説明するが、これらはいかなる点においても限定的ではない。

#### 【実施例】

#### 【0115】

実施例1：生殖補助技術を受けている35~42歳の女性を対象に調節卵巣刺激におけるFE 999049（Rekovele（登録商標））の有効性と安全性を調べる無作為二重盲検プラセボ対照並行群間比較多施設試験  
用量選択

30

用量選択については、年齢を用量選択の因子としなかった出願人らによる事前の臨床試験から情報を得た。特に、FE 999049の第2相用量反応試験は、37歳までのIVF/ICSI患者265人を対象に実施された。本試験では、5種類の用量のFE 999049（5.2 µg、6.9 µg、8.6 µg、10.3 µg及び12.1 µg；固定用量）に対する卵巣の反応を、参照治療として含んだ150 IUのGONAL-Fと共に評価した。主要エンドポイントは、回収された卵母細胞の数であった。試験した用量範囲5.2~12.1 µgで回収された卵母細胞数に関して、FE 999049に対し統計的に有意な（ $p < 0.001$ ）用量反応が確立された。刺激終了時の卵胞容積、エストラジオール、インヒピンB及びインヒピンAについても用量反応関係が見られた（全て $p < 0.001$ ）。対象者レベルでは、15個以上の卵母細胞を回収した女性の割合はFE 999049用量の増加に伴って増加した。12.1 µgのFE 999049のFE 999049用量レベルでは、最高の平均卵母細胞数、回収卵母細胞が15個以上の女性の割合、最小の回収卵母細胞が3個未満の患者の割合、及び最高の受精卵母細胞数が得られた。

40

#### 【0116】

OHS Sリスクのモデル化は比較的低い事象率のために、第2相データに基づいては実行不可能であった。しかしながら、OHS Sの発生率は卵巣反応の程度と相関しており、したがってこれらの解析では間接的に扱われている。第2相試験では、早期の中等度OHS SはFE 999049用量の10.3及び12.1 µgでのみ発現した（各群1例ず

50

つ)。その他の安全性については、第2相試験において、FE 999049 12.1 μgの有害事象全体の発現率が、10.3 μgで観察された発現率を上回ることにはなかった。

【0117】

以上の根拠に基づき、本出願人らは、35歳未満（例えば、34歳以下）のART患者群、例えばIVF/ICSI患者群（以下の実施例2を参照）に対して、開始用量をFE 999049 12 μgとすることを提案する。

【0118】

上述の試験で12 μgのFE 999049による刺激後、4～7個の卵母細胞を回収した35歳以上の対象について、未発表データを後ろ向き内部解析し、2サイクル目の試験で25%の用量増加を決定した。以下の表に示すように、12 μgから15 μgへのFE 999049の用量増加は、卵母細胞の平均1.2個の増加、及び受精卵母細胞平均1.2個の増加と関連し、中等度/重度OHSSの発生率の上昇を伴うことはなかった。これらのデータは、35歳以上の女性の一部は、安全性に問題のない12 μgのFE 999049よりむしろ15 μg与えられることにより恩恵を受け得ることを、出願人に示唆している。15 μgのやや高い開始用量で治療されたこれらの高齢女性では、過度の反応は、累積する有効性転帰を損なうことなく、GnRHアゴニストの作用によって対処することができる。

10

【0119】

【表1】

1サイクル目、12 μg FE 999049、2サイクル目 15 μg FE 999049 で治療した35歳以上の被験者の卵巣反応

20

	1 サイクル目 12 μg FE 999049	2 サイクル目 15 μg FE 999049
回収卵母細胞	5.5 (1.0)	6.7 (4.0)
受精卵母細胞	2.6 (1.3)	3.8 (2.5)
中等度/重度 OHSS	0%	0%

データは平均 (SD) 又はパーセンテージ。N=34

30

【0120】

結論として、上記した最初の試験は、35歳未満（例えば、34歳以下）の女性に対する安全且つ有効な開始用量がFE 999049 12 μgであることを本出願人らに立証し、上記した後ろ向き解析は、高齢女性、例えば35～42歳の女性に対する安全且つ有効な開始用量がFE 999049 15 μgであることを本出願人らに示唆している。

【0121】

本明細書に記載の35歳以上の女性の治療では、用量増加は段階的に行い、最初の4日間は15 μgの開始用量で固定し、その後、2日毎に1回以下の頻度で用量を増加させる。このような段階的増加は、治験責任医師が用量を増加させる前に、用量レベルに対する卵巣の反応を判断する際の安全なアプローチとなる。刺激期間中のFE 999049の1日用量の減少は、減量が適切な処置であることを卵胞の発育が示している対象などに対し、治験責任医師の判断により実施される。

40

【0122】

本出願人らは、本試験が、投与プロトコルが安全性を維持しながら、卵母細胞の収量及び結果として得られる累積妊娠率の両方を最大にすることを示すであろうと予想する。

【0123】

このプロトコルはまた、GnRHアゴニストトリガーとそれらの患者のための凍結胚移

50

植のみのサイクルを用いて、高い反応を示す患者を治療するための組成物を提供する。

【0124】

#### 方法論

本試験は、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニストプロトコルに従い、IVF/ICSIのための調節卵巣刺激を受けている35～42歳の対象における、組換えFSH製剤FE 999049の有効性及び安全性を評価する無作為二重盲検プラセボ対照並行群間比較多施設試験である。主要エンドポイントは、調節卵巣刺激開始から12ヶ月以内に開始した新鮮サイクル及び凍結保存サイクル後の累積継続妊娠率である。したがって、試験は、新鮮サイクルとその後の凍結保存サイクルの両方の結果を追跡することによって、より完全な方法で単一の調節卵巣刺激サイクルの臨床的有効性を捕捉するように設計される。副次エンドポイントには、FSH作用の薬力学的パラメータ、並びに新鮮サイクル及びその後の凍結保存サイクルからの調節卵巣刺激に関連する有効性及び安全性パラメータが含まれる。

10

【0125】

#### 調節卵巣刺激及び新鮮サイクル

無作為化前90日以内に、選択基準及び除外基準（下記を参照）を遵守しているかどうか、対象をスクリーニングする。月経周期の2～3日目に、対象をFE 999049又はプラセボに対して10：1の比率で無作為に割り付け、調節卵巣刺激を開始する。FE 999049及びプラセボは、プレフィルド注入ペンを用いて皮下に自己投与する。

【0126】

FE 999049による治療に割り付けられた対象には、開始用量15 µg/日を投与し、これを最初の4刺激日間固定する。卵巣の反応に基づき、用量は3 µgずつ調節し、増量は2日に1回以下の頻度で行い、且つ/又は減量は治験責任医師の判断により行う。最小1日用量は6 µgであり、最大1日用量は24 µgである。プラセボに割り付けられた対象には、FE 999049を投与した場合と同じ値（用量）になるように注入ペンを調節する。対象にFE 999049又はプラセボを最長20日間投与することができる。なお（Coasting）、最終的な卵巣成熟の引き金となるGnRHアゴニストを除いて、早期の卵巣過剰刺激症候群（OHSS）を予防するドーパミンアゴニスト又はその他の薬物の使用は認められない。

20

【0127】

刺激期間中は、刺激1日目及び5日目、その後は少なくとも1日おきに経膈超音波検査により対象を観察する。主席卵巣が直径14 mm以上に達したなら、経膈超音波検査を毎日実施する。早発性黄体形成ホルモン（LH）サージを防ぐため、直径10 mm以上の卵巣が3個以上の対象には、刺激5日目にGnRHアンタゴニスト250 µg（酢酸ガニレリクス、GANIRELIX（登録商標）、Merck Sharp & Dohme）を開始する。刺激5日目にこのGnRHアンタゴニスト基準を満たさなかった対象は少なくとも1日おきに観察を継続し、基準を満たしたとき/基準を満たしたならGnRHアンタゴニストを開始する。GnRHアンタゴニストは刺激期間を通して継続される。最終的な卵巣成熟の誘発は、直径17 mm以上の卵巣が2個以上観察されたら直ちに行う。直径12 mm以上の卵巣が20個未満の場合は、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG；NOVAR E L（登録商標）、Ferring Pharmaceuticals）10,000 IUを投与する。直径12 mm以上の卵巣が20個以上あるか、血清エストラジオール濃度が3,000 pg/mL以上（当該技術分野でよく知られた血液検査）の場合、4.0 mgのGnRHアゴニスト（酢酸リュープロリド、LEUPROLIDE ACETATE（登録商標）、Sandoz）を投与し、新鮮な胚盤胞移植を取り止める。8日間の刺激後、20日目までに誘発基準に達しない可能性が高いと治験責任医師が判断した場合、サイクルを中止する。刺激の20日後に誘発基準が満たされない場合、サイクルを中止する。

30

40

【0128】

卵母細胞回収は最終的な卵巣成熟誘発の36時間（±2時間）後に行い、回収の4時間（±1時間）後にIVF又はICSIにより卵母細胞を授精させる。レスキューICSI

50

(顕微授精)は禁止する。受精及び胚発生を評価する。hCGによる最終的な卵胞成熟の誘発を受け、回収した卵母細胞が20個未満の対象については、卵母細胞回収後5日目(胚盤胞期)に移植を実施する。卵母細胞回収後5日目の胚盤胞の質の評価は、当該技術分野でよく知られているように、以下の3つのパラメータの評価である:胚盤胞の拡大及び孵化状態(グレード1~6)、胚盤胞内細胞塊のグレーディング(グレードA~D)及び栄養外胚葉のグレーディング(グレードA~D)。当該技術分野でよく知られているように、ガードナーとスクールクラフトのシステムを使用し、内細胞塊及び栄養外胚葉についてDカテゴリーを加えることによって、胚盤胞に数値スコアを与える。少なくとも1つの良質な(すなわち、グレード3BB以上の)胚盤胞が利用可能な場合には、対象に1つの胚盤胞を移植し、良質な胚盤胞が利用できない場合には、1つ又は2つの胚盤胞を移植する。残りの胚盤胞は、ガラス化によって凍結保存する。hCG投与後に回収した卵母細胞が20個以上の対象、及びGnRHアゴニストによる最終的な卵胞成熟の誘発を受ける対象については、新鮮サイクルでの移植は行わず、代わりに胚盤胞を凍結保存する。

10

## 【0129】

卵巣反応不良のため誘発基準に達しなかった対象、又は回収した卵母細胞が3個以下の対象には、試験外で承認済みのゴナドトロピン製剤によるARTサイクルの投薬及び経済的支援を提供する。

## 【0130】

膣プロゲステロンインサート(プロゲステロン、ENDOMETRIN(登録商標)、Ferring Pharmaceuticals)100mg、1日3回(TID)を、卵母細胞回収の翌日から黄体期サポートのために提供し、月経、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG検査)陰性、妊娠損失、又は継続妊娠が示されるまで継続する。

20

## 【0131】

移植後10~14日目に血清hCG検査を実施し、移植の5~6週後に経膣超音波検査により臨床的及び生体的妊娠を確認し、移植の8~9週後に経膣又は腹部超音波検査により継続妊娠を確認する。

## 【0132】

## 凍結保存サイクル

本試験は、調節卵巣刺激の開始から12ヶ月以内に開始される凍結保存サイクルを対象としている。プログラムされたサイクル又は自然のサイクルが、任意の凍結保存されたサイクルのために選択され得る。

30

## 【0133】

プログラム凍結保存サイクルでは、エストラジオール(ESTRADIOL錠 USP、Teva Pharmaceuticals USA, Inc.)2mgTID又は3mg1日2回(BID)(又は、1日用量6mgが前サイクルで不十分であると示された場合、治験責任医師の判断により、3mgTID)の投与を月経開始から3日以内に開始する。エストラジオール処置の10~12日後、子宮内膜の厚さが8mm以上である場合、対象は、エストラジオール処置と併せて、次の5日以内に、50mgのプロゲステロン(PROGESTERONE注射 USP、Westward Pharmaceutical Corp又はWatson Pharma, Inc.)の毎日の筋肉内(IM)注射を開始する。子宮内膜厚が基準を満たさない場合、超音波評価を7日以内に繰り返すことができる。プログラム凍結保存サイクルでは、加温と胚盤胞の生存及び再拡大の評価後、プロゲステロンの開始から6日目に1個又は2個の胚盤胞の移植を行う。少なくとも1つの良質な(すなわち、グレード3BB以上の)胚盤胞が利用可能な場合には、対象に1つの胚盤胞を移植し、良質な胚盤胞が利用できない場合には、1つ又は2つの胚盤胞を移植する。黄体期サポート(エストラジオール及びIMプロゲステロン)は、月経、hCG検査陰性、妊娠損失、又は継続妊娠が確認されるまで継続して投与される。

40

## 【0134】

自然凍結保存サイクルは、対象による毎日の尿中LHの監視と共に、月経開始の7日後に開始する。血清LHによるLHサージが確認され(ローカル検査機関)、子宮内膜厚が

50

8 mm以上となった翌日、対象は、膣プロゲステロンインサート（プロゲステロン、ENDOMETRIN（登録商標）、Ferring Pharmaceuticals）100 mg TIDによる黄体期サポートを開始する。自然凍結保存サイクルでは、加温と胚盤胞の生存及び再拡大の評価後、LHサージ+7日目に、1個又は2個の胚盤胞の移植を行う。少なくとも1つの良質な（すなわち、グレード3BB以上の）胚盤胞が利用可能な場合には、対象に1つの胚盤胞が移植され、良質な胚盤胞が利用できない場合には、1つ又は2つの胚盤胞が移植される。黄体期サポート（膣プロゲステロン）は、月経、hCG検査陰性、妊娠損失、又は継続妊娠が確認されるまで継続して投与される。

【0135】

最初の凍結保存サイクルにおいて子宮内膜厚8 mm以上を達成できないと、サイクルは中止され、プログラムサイクルでは、100 mgのIMプロゲステロン（PROGESTERONE注射 USP、West-ward Pharmaceutical Corp又はWatson Pharma, Inc.）を投与して消退出血を誘導する。その後の凍結保存サイクルでは、治験責任医師の判断で子宮内膜の厚さにかかわらず胚盤胞移植を行うことができる。

【0136】

プログラム凍結保存サイクル及び自然凍結保存サイクルのいずれにおいても移植の10～14日後に血清hCG検査を実施し、移植の5～6週目に経膣超音波検査により臨床的及び生体的妊娠を確認し、移植の8～9週後に経膣又は腹部超音波検査により継続妊娠を確認する。

【0137】

本試験の完了後、対象は、ローカルガイドライン及び/又は規則にしたがって凍結保存胚盤胞を使用することを許される。

【0138】

新鮮サイクル又は調節卵巣刺激開始から12ヶ月以内に開始された凍結保存サイクルで継続妊娠が得られた全対象を分娩まで追跡し、出生率に関する情報を収集する。さらに、大小の先天異常を含む新生児の健康に関するデータを、出生時、出生の4週間後及び1年後に収集する。

【0139】

選択基準

1. 治験に関連する手順の前に同意書に署名。
2. 治験責任医師の判断により、良好な身体的・精神的健康状態にある。
3. 35～42歳の閉経前の女性。対象は、同意書に署名した時点で少なくとも35歳（35回目の誕生日を含む）であり、無作為化の時点で42歳以下（43回目の誕生日の前日まで）でなければならない。
4. スクリーニング時の肥満度指数（BMI）が $17.5 \sim 38.0 \text{ kg/m}^2$ （両端を含む）。
5. 卵管性不妊症、原因不明の不妊症、子宮内膜症I/I I期と診断された不妊女性、又は男性因子不妊症と診断されたパートナーがあり、男性パートナー若しくは精子ドナーからの新鮮若しくは凍結精子を用いる体外受精（IVF）及び/若しくは顕微授精（ICSI）に適格な不妊女性。
6. 無作為化前の少なくとも6ヶ月間の不妊歴が確認されている（卵管性不妊症若しくは重度の男性因子不妊症の場合、又はドナー精子の使用が示されている場合は該当しない）。
7. 24～35日（両端を含む）の定期的な月経周期。
8. スクリーニング時又はスクリーニング前1年以内の子宮卵管造影検査、子宮鏡検査又は生理食塩水注入超音波検査によって、子宮が予想される正常機能と一致していること（例えば、臨床的に妨害となる、任意の大きさの粘膜下筋腫又は直径3 cmを超える壁内筋腫と定義される子宮筋腫の証拠、ポリープ、妊娠の可能性の低下と関連する先天性の構造的異常がないこと）が確認されている。
9. スクリーニング時の経膣超音波検査で、両方の卵巣の存在と十分な視覚化が確認され

10

20

30

40

50

、重大な異常（例えば、ゴナドトロピンの使用を禁忌とするような卵巣の腫大）の証拠がなく、付属器が正常である（例えば、卵管留水腫がない）ことが確認される。両方の卵巣は、卵母細胞回収のために接近可能でなければならない。

10．早期卵胞期（周期2～4日目）の卵胞刺激ホルモン（FSH）の血清中濃度が1～15 IU/L（無作為化前3ヶ月以内に得られた結果）。

11．スクリーニング時又はスクリーニング前6ヶ月以内の血清B型肝炎表面抗原（HBsAg）、C型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体検査陰性。

12．この試験で得られた胚盤胞を用いた新鮮サイクル及び調節卵巣刺激の開始から12ヶ月以内に開始された新鮮凍結保存サイクルに関する胚盤胞移植方針、すなわち、1つの胚盤胞の移植（良質な胚盤胞が入手可能な場合）又は1つ又は2つの胚盤胞の移植（良質な胚盤胞が入手できない場合）を受け入れる意志がある。

13．日誌への記入、予定されている来院、及び出産の1年後までの新生児健康データの提供を含む治験手順を遵守する意志があり、且つそれを遵守することができる。

【0140】

除外基準

1．IVF/ICSIのための以前の複数回の調節卵巣刺激サイクル。

2．子宮内膜症III～IV期（2012年改訂米国生殖医学会（American Society for Reproductive Medicine）（ASRM）分類による定義）。

3．無排卵の既往歴。

4．刺激1日目の無作為化前の経膈超音波検査で、10mm以上の卵胞（嚢胞を含む）が1つ以上認められる。

5．反復流産（超音波による妊娠〔子宮外妊娠を除く〕確認後、妊娠24週以前の、3回の連続した損失と定義）の既往歴。

6．本試験で授精に用いる精子の供給源に応じて、該当する場合、対象又は対象のパートナー/精子提供者の異常核型。パートナーの精子が使用され、精子の生成に重度の障害がある場合（濃度<100万/mL）、Y染色体微小欠失がないことを含め、正常な核型が示されなければならない。

7．臨床的に重大な全身性疾患（例えば、インスリン依存性糖尿病）。

8．遺伝性又は後天性の血栓形成傾向。

9．活動性の動脈若しくは静脈の血栓塞栓症、又は重度の血栓性静脈炎、或いはこれらの事象の既往歴。

10．内分泌異常又は代謝異常（下垂体、副腎、膵臓、肝臓又は腎臓）。但し、薬理的にコントロールされている無症候性甲状腺機能低下症は除く。

11．卵巣、乳房、子宮、副腎、下垂体又は視床下部の既知の腫瘍で、ゴナドトロピンの使用に禁忌を示す。

12．腎機能又は肝機能の中等度又は重度の障害。

13．スクリーニング時の臨床化学的検査、血液学的検査、甲状腺刺激ホルモン（TSH）若しくはプロラクチン、又はバイタルサインの異常所見で、治験責任医師により臨床的に重要と判断されたもの。

14．現在授乳中である。

15．診断未確定の膣の出血。

16．無作為化前3年以内に認められた臨床的意義のある子宮頸部細胞診の異常値（臨床的意義が消失している場合を除く）。

17．スクリーニング時の婦人科検査での所見で、ゴナドトロピン刺激が不可能である所見、又は妊娠の可能性の低下と関連する所見、例えば、先天性子宮異常若しくは子宮内避妊具の遺残など。

18．妊娠（スクリーニング時及び無作為化の前に、尿妊娠検査が陰性であることが確認されなければならない）又は妊娠禁忌。

10

20

30

40

50

- 19．現在活動性の骨盤内炎症性疾患。
- 20．デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）、メトホルミン、又は経口避妊薬、プロゲステゲン若しくはエストロゲン製剤によるサイクルプログラミングを含む、無作為化前の最終月経周期における不妊治療薬の使用。
- 21．無作為化前の最終月経周期におけるホルモン製剤（甲状腺治療薬を除く）の使用。
- 22．化学療法歴（妊娠性疾患を除く）又は放射線療法歴。
- 23．現在又は過去（無作為化前の1年）にアルコール又は薬物を乱用。
- 24．現在の（先月の）1週間当たり14単位超のアルコールの摂取（1単位は、12液量オンスのレギュラービール（5%アルコール）、5液量オンスのワイン（12%アルコール）、又は1.5液量オンスの80プルーフ蒸留スピリット（40%アルコール）に相当する）。
- 25．現在又は過去（無作為化前の3ヶ月）に1日10本を超える喫煙習慣がある。
- 26．本試験で使用される医薬品の有効成分又は賦形剤に対する過敏症。
- 27．エストロゲン又はプロゲステン化合物の使用を妨げる臨床症状。
- 28．本試験への以前の参加。
- 29．無作為化前の過去3ヶ月間における未登録の試験薬の使用。

10

## 【0141】

実施例2：生殖補助技術を受けている18～34歳の女性を対象に調節卵巣刺激におけるFE 999049の有効性と安全性を調べる無作為二重盲検プラセボ対照並行群間比較多施設試験

20

## 用量選択

この患者集団に対する12 $\mu$ gのFSHの選択の根拠は、実施例1の「用量選択」部で説明されている。本出願人は、本試験が、投与プロトコルが安全性を維持しながら、卵母細胞の収量及び結果として得られる累積妊娠率の両方を最大にすることを示すであろうと予想する。このプロトコルはまた、GnRHアゴニストトリガーとそれらの患者のための凍結胚移植のみのサイクルを用いて、高い反応を示す患者を治療するための組成物を提供する。

## 【0142】

## 方法論

本試験は、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニストプロトコルに従い、IVF/ICSIのための調節卵巣刺激を受けている18～34歳の対象における、rFSH製剤FE 999049の有効性及び安全性を評価する無作為二重盲検プラセボ対照並行群間比較多施設試験である。主要エンドポイントは、調節卵巣刺激開始から12ヶ月以内に開始した新鮮サイクル及び凍結保存サイクル後の累積継続妊娠率である。したがって、試験は、新鮮サイクルとその後の凍結保存サイクルの両方の結果を追跡することによって、より完全な方法で単一の調節卵巣刺激サイクルの臨床的有効性を捕捉するように設計される。副次エンドポイントには、FSH作用の薬力学的パラメータ、並びに新鮮サイクル及びその後の凍結保存サイクルからの調節卵巣刺激に関連する有効性及び安全性パラメータが含まれる。

30

## 【0143】

## 調節卵巣刺激及び新鮮サイクル

無作為化前90日以内に、選択基準及び除外基準を遵守しているかどうか、対象をスクリーニングする。これらの基準は、選択基準3を除いて、実施例1と同様であり、この実施例2の試験では、患者は18～34歳の閉経前の女性である。対象は、同意書に署名した時点で少なくとも18歳（18回目の誕生日を含む）であり、無作為化の時点で34歳以下（35回目の誕生日の前日まで）でなければならない。月経周期の2～3日目に、対象をFE 999049又はプラセボに対して10：1の比率で無作為に割り付け、調節卵巣刺激を開始する。FE 999049及びプラセボは、プレフィルド注入ペンを用いて皮下に自己投与する。

40

## 【0144】

50

FE 999049による治療に割り付けられた対象には、開始用量12 $\mu$ g/日を投与し、これを最初の4刺激日間固定する。卵巢の反応に基づき、用量は3 $\mu$ gずつ調節し、増量は2日に1回以下の頻度で行い、且つ/又は減量は治験責任医師の判断により行う。最小1日用量は6 $\mu$ gであり、最大1日用量は24 $\mu$ gである。プラセボに割り付けられた対象には、FE 999049を投与した場合と同じ値(用量)になるように注入ペンを調節する。対象にFE 999049又はプラセボを最長20日間投与することができる。なお(Coasting)、最終的な卵胞成熟の引き金となるGnRHアゴニストを除いて、早期の卵巢過剰刺激症候群(OHSS)を予防するドーパミンアゴニスト又はその他の薬物の使用は認められない。

【0145】

刺激期間中は、刺激1日目及び5日目、その後は少なくとも1日おきに経膈超音波検査により対象を観察する。主席卵胞が直径14mm以上に達したなら、経膈超音波検査を毎日実施する。早発性黄体形成ホルモン(LH)サージを防ぐため、直径10mm以上の卵胞が3個以上の対象には、刺激5日目にGnRHアンタゴニスト250 $\mu$ g(酢酸ガニレリクス、GANIRELIX(登録商標)、Merck Sharp & Dohme)を開始する。刺激5日目にこのGnRHアンタゴニスト基準を満たさなかった対象は少なくとも1日おきに観察を継続し、基準を満たしたとき/基準を満たしたならGnRHアンタゴニストを開始する。GnRHアンタゴニストは刺激期間を通して継続される。最終的な卵胞成熟の誘発は、直径17mm以上の卵胞が2個以上観察されたら直ちに行う。直径12mm以上の卵胞が20個未満の場合は、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG; NOVAREL(登録商標)、Ferring Pharmaceuticals)10,000IUを投与する。直径12mm以上の卵胞が20個以上あるか、血清エストラジオール濃度が3,000pg/mL以上(ローカル検査機関)の場合、4.0mgのGnRHアゴニスト(酢酸リュープロリド、LEUPROLIDE ACETATE、Sandoz)を投与し、新鮮な胚盤胞移植を取り止める。8日間の刺激後、20日目までに誘発基準に達しない可能性が高いと治験責任医師が判断した場合、サイクルを中止する。刺激の20日後に誘発基準が満たされない場合、サイクルを中止する。

【0146】

卵母細胞回収は最終的な卵胞成熟誘発の36時間( $\pm$ 2時間)後に行い、回収の4時間( $\pm$ 1時間)後にIVF又はICSIにより卵母細胞を受精させる。レスキューICSIは禁止する。受精及び胚発生を評価する。hCGによる最終的な卵胞成熟の誘発を受け、回収した卵母細胞が20個未満の対象については、卵母細胞回収後5日目(胚盤胞期)に移植を実施する。全ての対象は、利用可能な最高品質の1つの胚盤胞の移植を受け、残りの胚盤胞はガラス化により凍結保存される。hCG投与後に回収した卵母細胞が20個以上の対象、及びGnRHアゴニストによる最終的な卵胞成熟の誘発を受ける対象については、新鮮サイクルでの移植は行わず、代わりに胚盤胞を凍結保存する。

【0147】

卵巢反応不良のため誘発基準に達しなかった対象、又は回収した卵母細胞が3個以下の対象には、試験外で承認済みのゴナドトロピン製剤によるARTサイクルの投薬及び経済的支援を提供する。

【0148】

膈プロゲステロンインサート(プロゲステロン、ENDOMETRIN(登録商標)、Ferring Pharmaceuticals)100mg、1日3回(TID)を、卵母細胞回収の翌日から黄体期サポートのために提供し、月経、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCGテスト)陰性、妊娠損失、又は継続妊娠が示されるまで継続する。

【0149】

移植後10~14日目に血清hCG検査を実施し、移植の5~6週後に経膈超音波検査により臨床的及び生体妊娠を確認し、移植の8~9週後に経膈又は腹部超音波検査により継続妊娠を確認する。

【0150】

10

20

30

40

50

## 凍結保存サイクル

本試験は、調節卵巣刺激の開始から12ヶ月以内に開始される凍結保存サイクルを対象としている。プログラムされたサイクル又は自然のサイクルが、任意の凍結保存されたサイクルのために選択され得る。

## 【0151】

プログラム凍結保存サイクルでは、エストラジオール (ESTRADIOL錠 USP、Teva Pharmaceuticals USA, Inc.) 2mg TID又は3mg 1日2回 (BID) (又は、1日用量6mgが前サイクルで不十分であると示された場合、治験責任医師の判断により、3mg TID)の投与を月経開始から3日以内に開始する。エストラジオール処置の10~12日後、子宮内膜の厚さが8mm以上である場合、対象は、エストラジオール処置と併せて、次の5日以内に、50mgのプロゲステロン (PROGESTERONE注射 USP、West-ward Pharmaceutical Corp又はWatson Pharma, Inc.)の毎日の筋肉内 (IM)注射を開始する。子宮内膜厚が基準を満たさない場合、超音波評価を7日以内に繰り返すことができる。プログラム凍結保存サイクルでは、加温と胚盤胞の生存及び再拡大の評価後、プロゲステロンの開始から6日目に利用可能な最良の品質の1個の胚盤胞の移植を行う。黄体期サポート (エストラジオール及びIMプロゲステロン)は、月経、hCG検査陰性、妊娠損失、又は継続妊娠が確認されるまで継続して投与される。

10

## 【0152】

自然凍結保存サイクルは、対象による毎日の尿中LHの監視と共に、月経開始の7日後に開始する。血清LHによるLHサージが確認され (ローカル検査機関)、子宮内膜厚が8mm以上となった翌日、対象は、膣プロゲステロンインサート (プロゲステロン、ENDOMETRIN、Ferring Pharmaceuticals) 100mg TIDによる黄体期サポートを開始する。自然凍結保存サイクルでは、加温と胚盤胞の生存及び再拡大の評価後、LHサージ+7日目に利用可能な最高品質の1個の胚盤胞の移植を行う。黄体期サポート (膣プロゲステロン)は、月経、hCG検査陰性、妊娠損失、又は継続妊娠が確認されるまで継続して投与される。

20

## 【0153】

最初の凍結保存サイクルにおいて子宮内膜厚8mm以上を達成できないと、サイクルは中止され、プログラムサイクルでは、100mgのIMプロゲステロン (PROGESTERONE注射 USP、West-ward Pharmaceutical Corp又はWatson Pharma, Inc.)を投与して消退出血を誘導する。その後の凍結保存サイクルでは、治験責任医師の判断で子宮内膜の厚さにかかわらず胚盤胞移植を行うことができる。

30

## 【0154】

プログラム凍結保存サイクル及び自然凍結保存サイクルのいずれにおいても移植の10~14日後に血清hCG検査を実施し、移植の5~6週目に経膣超音波検査により臨床的及び生体的妊娠を確認し、移植の8~9週後に経膣又は腹部超音波検査により継続妊娠を確認する。

## 【0155】

本試験の完了後、対象は、ローカルガイドライン及び/又は規則にしたがって凍結保存胚盤胞を使用することを許される。

40

## 【0156】

新鮮サイクル又は調節卵巣刺激開始から12ヶ月以内に開始された凍結保存サイクルで継続妊娠が得られた全対象を分娩まで追跡し、出生率に関する情報を収集する。さらに、大小の先天異常を含む新生児の健康に関するデータを、出生時、出生の4週間後及び1年後に収集する。

## 【0157】

実施例3 - REKOVELLE (登録商標)

REKOVELLE (登録商標)は、国際公開第2013/020996号パンフレッ

50

ト及び国際公開第2009/127826A号パンフレットに開示される方法によって操作されたPER.C6(登録商標)細胞株において発現される組換えFSHである。REKOVELLE(登録商標)の市販承認取得者は、Kay Fiskers Plads 11, 2300 Copenhagen S, DenmarkのFerring Pharmaceuticals A/Sであり、UKでは、Drayton Hall, Church Road, West Drayton, UB7 7PS, UKのFerring Pharmaceuticalsから入手可能である。REKOVELLE(登録商標)中の活性物質は、ホリトロピンデルタ(FE 999049)である。REKOVELLE(登録商標)は、高度にシアリル化されており、2,3シアリル化及び2,6シアリル化が含まれ、全シアリル化の約85~90%が2,3シアリル化であり、全シアリル化の約10~15%が2,6シアリル化である。REKOVELLE(登録商標)は、注射用の透明無色の溶液である。1ミリリットルの溶液は、各1ミリリットルの溶液中に33.3マイクログラムのホリトロピンデルタを含有する。他の成分は、フェノール、ポリソルベート20、L-メチオニン、硫酸ナトリウム十水和物、リン酸二ナトリウム十二水和物、濃リン酸、水酸化ナトリウム及び注射用水である。

【0158】

#### 参考文献

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,

10

20

30

40

50

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.

10

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.

20

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.

30

Wide L, Naessen T, Sundstroem-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.

40

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.

【0159】

以下の番号付けされたパラグラフによって定義される組成物、使用のための組成物、使用及び方法（例えば、治療方法）が、上に開示されている：

【0160】

1. 35歳以上の患者の不妊治療に使用するための組換え卵胞刺激ホルモン（FSH）

50

を含む組成物であって、1日当たり組換えFSH 15  $\mu$ gの(例えば、開始)用量、又はそれに相当する(例えば、開始)用量で投与するためのものである組成物。

【0161】

2. 35歳以上の患者の不妊治療に使用するための組成物であって、1日当たり組換え卵胞刺激ホルモン(FSH) 15  $\mu$ gの(例えば、開始)用量、又はそれに相当する(例えば、開始)用量を含む組成物。

【0162】

3. 1日当たり組換えFSH 15  $\mu$ gの(例えば、開始)用量で投与するためのものである、パラグラフ1又はパラグラフ2に記載の使用のための組成物。

【0163】

4. 35歳以上の患者の不妊治療に使用するための組換え卵胞刺激ホルモン(FSH)を含む組成物であって、1日当たりFSH 15  $\mu$ gの開始用量で投与するためのものであり、開始用量は治療の少なくとも1日目に(好ましくは、治療の少なくとも1日目及び2日目に、より好ましくは治療の1~4日目のそれぞれに)投与され、任意選択により、用量は(i)その後の任意の治療日に最初の漸増用量増加として3  $\mu$ gの組換えFSHが増加され、且つ/又は(ii)その後の任意の治療日に最初の漸減用量減少として3  $\mu$ gの組換えFSHが減少される組成物。

【0164】

5. 用量は、治療期間中、開始用量に維持される、パラグラフ4に記載の使用のための組成物。

【0165】

6. 3  $\mu$ gの組換えFSHの最初の漸増用量増加に続いて、(a)前の用量変化の少なくとも2日後に、3  $\mu$ gの組換えFSHの少なくとも1回のさらなる漸増用量増加、及び/又は(b)前の用量変化の少なくとも1日後に、3  $\mu$ gの組換えFSHの少なくとも1回の漸減用量減少が行われる、パラグラフ4に記載の使用のための組成物。

【0166】

7. 3  $\mu$ gの組換えFSHの最初の漸減用量減少に続いて、(a)前の用量変化の少なくとも2日後に、3  $\mu$ gの組換えFSHの少なくとも1回の漸増用量増加、及び/又は(b)前の用量変化の少なくとも1日後に、3  $\mu$ gの組換えFSHの少なくとも1回のさらなる漸減用量減少が行われる、パラグラフ4に記載の使用のための組成物。

【0167】

8. 用量は、最大1日用量の24  $\mu$ gまで増量されるか、又は最小1日用量の6  $\mu$ gまで減量される、パラグラフ4、6又は7に記載の使用のための組成物。

【0168】

9. 34歳以下であると特定された患者の不妊治療に使用するための組換え卵胞刺激ホルモン(FSH)を含む組成物であって、1日当たり組換えFSH 12  $\mu$ gの(例えば、開始)用量、又はそれに相当する(例えば、開始)用量で投与するためのものである組成物。

【0169】

10. 34歳以下であると特定された患者の不妊治療に使用するための組成物であって、1日当たり組換え卵胞刺激ホルモン(FSH) 12  $\mu$ gの(例えば、開始)用量、又はそれに相当する(例えば、開始)用量を含む組成物。

【0170】

11. 1日当たり組換えFSH 12  $\mu$ gの(例えば、開始)用量で投与するためのものである、パラグラフ9又はパラグラフ10に記載の使用のための組成物。

【0171】

12. 34歳以下の患者の不妊治療に使用するための組換え卵胞刺激ホルモン(FSH)を含む組成物であって、1日当たり組換えFSH 12  $\mu$ gの開始用量で投与するためのものであり、開始用量は治療の少なくとも1日目に(好ましくは治療の少なくとも1日目及び2日目に、より好ましくは治療の1~4日目のそれぞれに)投与され、任意選択によ

10

20

30

40

50

り、用量は

( i ) その後の任意の治療日に最初の漸増用量増加として  $3 \mu\text{g}$  の組換え F S H が増加され、且つ / 又は

( i i ) その後の任意の治療日に最初の漸減用量減少として  $3 \mu\text{g}$  の組換え F S H が減少される組成物。

【 0 1 7 2 】

1 3 . 用量は、治療期間中、開始用量に維持される、パラグラフ 1 2 に記載の使用のための組成物。

【 0 1 7 3 】

1 4 .  $3 \mu\text{g}$  の組換え F S H の最初の漸増用量増加に続いて、( a ) 前の用量変化の少なくとも 2 日後に、 $3 \mu\text{g}$  の組換え F S H の少なくとも 1 回のさらなる漸増用量増加、及び / 又は ( b ) 前の用量変化の少なくとも 1 日後に、 $3 \mu\text{g}$  の組換え F S H の少なくとも 1 回の漸減用量減少が行われる、パラグラフ 1 2 に記載の使用のための組成物。

10

【 0 1 7 4 】

1 5 .  $3 \mu\text{g}$  の組換え F S H の最初の漸減用量減少に続いて、( a ) 前の用量変化の少なくとも 2 日後に、 $3 \mu\text{g}$  の組換え F S H の少なくとも 1 回の漸増用量増加、及び / 又は ( b ) 前の用量変化の少なくとも 1 日後に、 $3 \mu\text{g}$  の組換え F S H の少なくとも 1 回のさらなる漸減用量減少が行われる、パラグラフ 1 2 に記載の使用のための組成物。

【 0 1 7 5 】

1 6 . 用量は、最大 1 日用量の  $24 \mu\text{g}$  まで増量されるか、又は最小 1 日用量の  $6 \mu\text{g}$  まで減量される、パラグラフ 1 2、1 4 又は 1 5 に記載の使用のための組成物。

20

【 0 1 7 6 】

1 7 . 不妊治療は、患者の年齢を決定するステップと、所定の年齢を有する患者に所定用量の組換え F S H を投与するステップとを含む、パラグラフ 1 ~ 1 6 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【 0 1 7 7 】

1 8 . 組換え F S H は、2 , 6 シアリル化及び 2 , 3 シアリル化を含み、任意選択により、総シアリル化の 1 % ~ 5 0 % が 2 , 6 シアリル化であり、総シアリル化の 5 0 % ~ 9 9 % が 2 , 3 シアリル化である、パラグラフ 1 ~ 1 7 のいずれかに記載の使用のための組成物。

30

【 0 1 7 8 】

1 9 . 患者は、3 0 歳を超え、且つ / 又は以前に少なくとも 1 サイクルの不妊治療に失敗したことがある、パラグラフ 1 ~ 1 8 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【 0 1 7 9 】

2 0 . 不妊治療は、卵母細胞を回収し ( 例えば、採取し ) ; 卵母細胞を受精させ ( 例えば、授精させ ) ; 受精した卵母細胞の胚盤胞期に発達させることをさらに含む、パラグラフ 1 ~ 1 9 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【 0 1 8 0 】

2 1 . 不妊治療は、採取された卵母細胞の受精後に得られた胚盤胞の質を評価することをさらに含む、パラグラフ 2 0 に記載の使用のための組成物。

40

【 0 1 8 1 】

2 2 . 治療は、治療中に直径  $12 \text{mm}$  以上の卵胞を 2 0 個以上有し、且つ / 又は血清エストラジオール濃度が  $3,000 \text{pg/mL}$  以上である患者を特定することによって、患者の治療に対する過剰反応を監視するステップ、及び任意選択により、治療中に直径  $12 \text{mm}$  以上の卵胞を 2 0 個以上有し且つ / 又は血清エストラジオール濃度が  $3,000 \text{pg/mL}$  以上であると特定された患者に、G n R H アゴニストを用量 ( 例えば、 $4.0 \text{mg}$  ) 投与することを含む、パラグラフ 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【 0 1 8 2 】

2 3 . 不妊治療は、補助生殖技術 ( A R T ) を受けている排卵女性における新鮮胚及び / 又は凍結保存胚移植後の複数の卵胞の発達及び妊娠のためである、パラグラフ 1 ~ 2 2

50

のいずれかに記載の使用のための組成物。

【0183】

24. 不妊治療は、累積効率の最適化及び/又は卵巢過剰刺激症候群(OHSS)のリスク低減のためである、パラグラフ1~23のいずれかに記載の使用のための組成物。

【0184】

25. 35歳以上の女性患者の不妊を治療する方法であって、治療の開始1日目に、組換え卵胞刺激ホルモン(rFSH)を、1日当たりrFSH15µgの用量又はそれに相当する用量で投与することを含む方法。

【0185】

26. rFSHは、治療の開始1日目に、1日当たりrFSH15µgの用量で投与される、パラグラフ25に記載の方法。 10

【0186】

27. 方法は  
少なくとも1~4日間、1日当たり15µgの開始用量でrFSHを投与し、任意選択により、その後の任意の日に、(i)rFSHの用量を漸増用量増加として3µg増加させるか、又は(ii)rFSHの用量を漸減用量減少として3µg減少させることを含む、パラグラフ25に記載の方法。

【0187】

28. rFSHの用量は、治療期間を通して、1日当たり15µgの開始用量に維持される、パラグラフ27に記載の方法。 20

【0188】

29. 3µgのrFSHの漸増用量増加に続いて、(a)前の漸増用量増加の少なくとも2日後に、3µgのrFSHのさらなる漸増用量増加、又は(b)前の漸増用量増加の少なくとも1日後に3µgのrFSHの漸減用量減少が行われる、パラグラフ27に記載の方法。

【0189】

30. 3µgのrFSHの漸減用量減少に続いて、(a)前の漸減用量減少の少なくとも2日後に、3µgのrFSHの漸増用量増加、又は(b)前の漸減用量減少の少なくとも1日後に3µgのrFSHのさらなる漸減用量減少が行われる、パラグラフ27に記載の方法。 30

【0190】

31. 治療期間を通して、rFSHの最大1日用量は24µgであり、最小1日用量は6µgである、パラグラフ27に記載の方法。

【0191】

32. rFSHは、2,6シアリル化及び2,3シアリル化を含む、パラグラフ25に記載の方法。

【0192】

33. 総シアリル化の1%~50%が2,6シアリル化であり、総シアリル化の50%~99%が2,3シアリル化である、パラグラフ32に記載の方法。

【0193】

34. 総シアリル化の5%~20%が2,6シアリル化であり、総シアリル化の80%~95%が2,3シアリル化である、パラグラフ32に記載の方法。 40

【0194】

35. 総シアリル化の50%~80%が2,6シアリル化であり、総シアリル化の20%~50%が2,3シアリル化である、パラグラフ32に記載の方法。

【0195】

36. rFSHを投与する前に、患者の年齢を決定することをさらに含む、パラグラフ25に記載の方法。

【0196】

37. 卵母細胞を回収し、卵母細胞を受精させ、受精した卵母細胞を胚盤胞期に発達さ 50

せ、任意選択により、胚盤胞の質を評価することをさらに含む、パラグラフ 25 に記載の方法。

【0197】

38. 患者の治療に対する過剰反応を監視し、任意選択により、直径 12 mm 以上の卵胞を 20 個以上有し、且つ / 又は血清エストラジオール濃度が 3,000 pg/mL 以上であると特定された患者に、GnRH アゴニストを投与することをさらに含む、パラグラフ 25 に記載の方法。

【0198】

39. 患者は、以前に少なくとも 1 サイクルの不妊治療に失敗したことがある、パラグラフ 25 に記載の方法。

10

【0199】

40. 累積効率の最適化及び / 又は OHS リスクの低減に有効である、パラグラフ 25 に記載の方法。

【0200】

41. 不妊治療は、生殖補助医療 (ART) を受けている排卵女性における新鮮胚及び / 又は凍結保存胚移植後の複数の卵胞の発達及び妊娠のためである、パラグラフ 25 に記載の方法。

【0201】

42. 34 歳以下であると特定された女性患者の不妊を治療する方法であって、治療の開始 1 日目に、組換え卵胞刺激ホルモン (rFSH) を、1 日当たり rFSH 12 µg の用量又はそれに相当する用量で投与することを含む方法。

20

【0202】

43. rFSH は、治療の開始 1 日目に、1 日当たり rFSH 12 µg の用量で投与される、パラグラフ 42 に記載の方法。

【0203】

44. 少なくとも 1 ~ 4 日間、1 日当たり 12 µg の開始用量で rFSH を投与し、任意選択により、その後の任意の日に、(i) rFSH の用量を漸増用量増加として 3 µg 増加させるか、又は (ii) rFSH の用量を漸減用量減少として 3 µg 減少させることを含む、パラグラフ 42 に記載の方法。

【0204】

45. rFSH の用量は、治療期間を通して、1 日当たり 12 µg の開始用量に維持される、パラグラフ 44 に記載の方法。

30

【0205】

46. 3 µg の rFSH の漸増用量増加に続いて、(a) 前の漸増用量増加の少なくとも 2 日後に、3 µg の rFSH のさらなる漸増用量増加、又は (b) 前の漸増用量増加の少なくとも 1 日後に 3 µg の rFSH の漸減用量減少が行われる、パラグラフ 44 に記載の方法。

【0206】

47. 3 µg の rFSH の漸減用量減少に続いて、(a) 前の漸減用量減少の少なくとも 2 日後に、3 µg の rFSH の漸増用量増加、又は (b) 前の漸減用量減少の少なくとも 1 日後に 3 µg の rFSH のさらなる漸減用量減少が行われる、パラグラフ 44 に記載の方法。

40

【0207】

48. 治療期間を通して、rFSH の最大 1 日用量は 24 µg であり、最小 1 日用量は 6 µg である、パラグラフ 44 に記載の方法。

【0208】

49. rFSH は、2,6 シアリル化及び 2,3 シアリル化を含む、パラグラフ 42 に記載の方法。

【0209】

50. rFSH は、2,6 シアリル化及び 2,3 シアリル化を含み、総シアリル化

50

の1%～50%が2,6シアリル化であり、総シアリル化の50%～99%が2,3シアリル化である、パラグラフ49に記載の方法。

【0210】

51. 総シアリル化の5%～20%が2,6シアリル化であり、総シアリル化の80%～95%が2,3シアリル化である、パラグラフ49に記載の方法。

【0211】

52. 総シアリル化の50%～80%が2,6シアリル化であり、総シアリル化の20%～50%が2,3シアリル化である、パラグラフ49に記載の方法。

【0212】

53. rFSHを投与する前に、患者の年齢を決定することをさらに含む、パラグラフ42に記載の方法。

10

【0213】

54. 卵母細胞を回収し、卵母細胞を受精させ、受精した卵母細胞を胚盤胞期に発達させ、任意選択により、胚盤胞の質を評価することをさらに含む、パラグラフ42に記載の方法。

【0214】

55. 患者の治療に対する過剰反応を監視し、任意選択により、直径12mm以上の卵胞を20個以上有し、且つ/又は血清エストラジオール濃度が3,000pg/mL以上であると特定された患者に、GnRHアゴニストを投与することをさらに含む、パラグラフ42に記載の方法。

20

【0215】

56. 患者は、30歳を超え、且つ/又は以前に少なくとも1サイクルの不妊治療に失敗したことがある、パラグラフ42に記載の方法。

【0216】

57. 累積効率の最適化及び/又はOHSリスクの低減に有効である、パラグラフ42に記載の方法。

【0217】

58. 不妊治療は、生殖補助医療(ART)を受けている排卵女性における新鮮胚及び/又は凍結保存胚移植後の複数の卵胞の発達及び妊娠のためである、パラグラフ42に記載の方法。

30

【0218】

59. 女性患者の不妊を治療する方法であって、  
患者の年齢を決定し；

患者が35歳以上である場合、組換え卵胞刺激ホルモン(rFSH)を1日当たりrFSH15µgの開始用量で少なくとも1～4日間投与し；

患者が34歳以下である場合、組換え卵胞刺激ホルモン(rFSH)を1日当たりrFSH12µgの開始用量で少なくとも1～4日間投与し；

任意選択により、その後の任意の日に、(i)rFSHの用量を漸増用量増加として3µg増加させるか、又は(ii)rFSHの用量を漸減用量減少として3µg減少させることを含み、

40

治療期間を通して、rFSHの最大1日用量は24µgであり、最小1日用量は6µgである方法。

## フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

弁理士 今野 智介

(74)代理人 100144794

弁理士 大木 信人

(72)発明者 アルセ サエズ, ジョアン - カルレス

デンマーク王国 ディケイ - 2 3 0 0 コペンハーゲン, カイ フィスカース プラッツ 11, フェ  
リング ファーマシューティカルズ エー/エス

(72)発明者 ヘルムガルド, リスベス

デンマーク王国 ディケイ - 2 3 0 0 コペンハーゲン, カイ フィスカース プラッツ 11, フェ  
リング ファーマシューティカルズ エー/エス

(72)発明者 クレイン, ビャルケ ミルナー

デンマーク王国 ディケイ - 2 3 0 0 コペンハーゲン, カイ フィスカース プラッツ 11, フェ  
リング ファーマシューティカルズ エー/エス

(72)発明者 ヘイザー, パトリック

アメリカ合衆国 0 7 0 5 4 ニュージャージー州, パーシッパニー, インターペース パークウェ  
イ 100, フェリング インターナショナル ファーマサイエンス センター ユーエス, インコー  
ポレイテッド

審査官 辰己 雅夫

(56)参考文献

Andersen, A.N. et al. , Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fer  
tilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority tri  
al , Fertility and Sterility , 2016年11月29日 , Vol. 107, No. 2 , pp. 387-396FERRING INC , PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATIO  
N , REKOVELLE , 2018年03月22日 , PAGE(S):1-24 , [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/000444  
06.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00044406.PDF) , SUBMISSION CONTROL NO: 188743JOAN-CARLES ARCE; ET AL , OVARIAN RESPONSE TO RECOMBINANT HUMAN FOLLICLE-  
STIMULATING HORMONE: A RANDOMIZED, 以下備考, FERTILITY AND STERILITY , 2014  
年11月30日 , VOL:102, NR:6 , PAGE(S):1633-1640.E5 , [http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnst  
ert.2014.08.013](http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.08.013) , ANTIMUELLERIAN HORMONE-STRATIFIED, DOSE-RESPONSE TRIAL IN  
WOMEN UNDERGOING IN VITRO 以下省略

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 8 / 0 0 - 3 8 / 5 8

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T  
N )