

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	持田製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV - 123
	成分名 (一般名)	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
	販売名	HCG モチダ筋注用 5 千単位、同 1 万単位
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 [当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得] <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
	<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬	
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果につ いて記載す る。)	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化
	用法・用量 (要望された 用法・用量につ いて記載す る。)	採卵のおよそ 34～36 時間前に 5,000～10,000 単位を筋注または皮下投与する
	備考	(特記事項等)
	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)	

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>94,110人（そのうち、体外受精 59,879人、顕微鏡授精 34,231人）以上 <推定方法> 平成18年の1年間に治療が実施され、日本産科婦人科学会に登録施設から報告された実数を示したが、その後、不妊治療の件数は増加していることから、94,110人（そのうち、体外受精59,879人、顕微鏡授精34,231人）以上とした。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p> <input type="checkbox"/>現在開発中 [<input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない [<input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 ■国内開発なし] (特記事項等) </p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 日本生殖医学会からの開発要望については、海外での承認実績があること、海外のガイドライン等への記載があること、日本の教科書、ガイドライン（案）にも記載されており、相応の使用実績があると考えられることから、要望された効能・効果、用法・用量は二課長通知の公知申請可能な条件を満たしていると考えため、企業見解としては、公知申請と認められる場合のみ開発の意思がある。 </p>

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>本剤の適応疾病は不妊症であり、不妊症夫婦の精神的・身体的負担や社会的影響は大きく、日常生活に著しい影響を及ぼすと考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>米国、欧州のガイドライン、日本の教科書、ガイドライン (案) に記載があることから、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
用法・用量			
備考			
英国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		

		用法・用量	
		備考	
独国		販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
仏国		販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
加国		販売名（企業名）	Chorionic Gonadotropin for Injection, USP 10 000 USP Units (Fresenius Kabi Canada Ltd.)
		効能・効果	<p>男性</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 思春期前停留精巣（解剖学的閉塞によるものではない） 2. 思春期遅発症 3. 小人症（下垂体性） 4. 低ゴナドトロピン性類宦官症 5. 男性における低ゴナドトロピン性性機能低下症（下垂体不全に続発する性腺機能低下症）の選択された症例 <p>女性</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>排卵誘発</u> 無排卵の原因が続発性卵巣機能不全であり、<u>原発性によるものではなく、ヒトゴナドトロピンで適切に前治療されている無排卵性の不妊女性における排卵の誘発及び妊娠</u> 2. 流産（習慣性） 妊娠初期の3～6週間の終わりでの再発性流産は、絨毛性ゴナドトロピンの不十分な産生が原因である可能性がある。注射による絨毛性ゴナドトロピンの大量の1日量の投与、USPは習慣性流産患者に有益な黄体ホルモン効果を与えるかもしれない。hCGによる受胎前治療は着床を促進し、着床と卵子の早期発育のためのより好ましい環境を促進する可能性がある。 3. 希発の少ない出血（機能的）

			<p>希発月経、無月経（原発性及び続発性）、及びフローリッヒ症候群</p> <p>4. 機能性不妊症</p> <p>機能的な不妊は排卵障害によるものではなく、黄体の発達と機能によるものであり、受精卵の適切な着床と早期発達には不十分なものである。このような場合に絨毛性ゴナドトロピンは、プロゲステロン分泌を刺激し、正常な卵巣機能への回復を促進するために使用される。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>投与量</p> <p>特定の場合に使用される投与計画は、使用の適応症、患者の年齢と体重及び医師の好みによって異なる。</p> <p>男性</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. a) 4,000 USP 単位、週 3 回、2～3 週間；又は b) 1,000 USP 単位、週 3 回、6～8 週間 2. 4,000～5,000 USP 単位を週に 3 回、6～8 週間、治療コースの間に 2～3 週間の休薬期間をおく 3. 1,000～5,000 USP 単位を週に 3 回 4. 4,000～5,000 USP 単位を週に 3 回、6～8 週間、治療コースの間に 2～3 週間の休薬期間をおく 5. 4,000～5,000 USP 単位を週に 3 回、6～8 週間、治療コースの間に 2～3 週間の休薬期間をおく <p>女性</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>ゴナドトロピンの最後の投与の 1 日後に 5,000～10,000USP 単位</u> 2. 他の承認された治療手段と組み合わせ、流産の危険性がなくなるまで 1,000～2,000 USP 単位又はそれ以上、1 日 1 回以上 3. 機能性不妊症の投与量を参照 4. 500～1,000USP 単位の絨毛性ゴナドトロピンをサイクルの 15 日～24 日目まで毎日投与する。代替スケジュールとして、1,500 USP 単位を 1 日おきにサイクルの 16 日、

		18日及び20日目、合計3回。 用法 <u>注射用絨毛性ゴナドトロピン、USPは皮下又は筋肉内使用のみ。</u>
	備考	日本生殖医学会からの本剤に対する一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化の要望書からの転記
	豪国	販売名（企業名）
		効能・効果
		用法・用量
		備考

<p>欧米等6か国での標準的使用状況 (<u>欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬</u>についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの 根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン 名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの 根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン 名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン 名	
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)			

	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等* >

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1)

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望された効能・効果について>

要望を受けている効能・効果（生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化）について、独
国、仏国の承認があり、米国、欧州のガイドライン、日本のガイドライン（案）にも記載があ
ることから、要望を受けている効能・効果は妥当であると考ええる。

<要望された用法・用量について>

◆用量、投与時期について

独国の用法・用量は「1回 5,000～10,000IU を筋肉内注射する。」であるが、仏国の用法・用量は
「HMG 最後の注射から 24～48 時間後、3,000～10,000IU 筋肉内注射する。」であった。

組換え型 hCG と尿由来 hCG の IVF と ICSI Cycle における卵胞成熟のトリガー効果を比較し
た Cochrane Database of Systematic Review (Youssef, et al., 2016) で引用されている 18 の RTC
のうち、hCG の投与時期は、卵母最終回収の 34 - 36 時間が 7 試験、34 - 38 時間が 4 試験、
34 - 37 時間が 1 試験、35 - 36 時間が 1 試験、35 時間が 1 試験、32 - 38 時間が 1 試験、不明が
3 試験で、34～36 時間前が最も多かった。また、生殖医療の基礎知識 2020（一般社団法人日
本生殖医学会編）、日本のガイドライン（案）には、採卵のおよそ 34-36 時間前に尿由来 hCG(u-
hCG)5000～10000 単位を筋注と記載されている。

◆投与経路について

米国、英国、独国、仏国、豪州では、筋注のみが承認されているが、加国では筋注に加え、皮
下投与も承認されている。また、複数の論文で、皮下投与の有用性が論じられている^{1)～5)}。

以上より、要望された用法・用量は妥当であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

要望を受けている HCG 製剤の使用法については ESHRE のガイドライン、ASRM のガイド
ライン、日本のガイドライン（案）、日本の教科書（生殖医療の基礎知識 2020（一般社団法人
日本生殖医学会編））に記載があり、標準療法と考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

日本生殖医学会からの開発要望については、海外での承認実績があること、海外のガイドラ
イン等への記載があること、日本の教科書、ガイドライン（案）にも記載されており、相応の使
用実績があると考えられることから、要望された効能・効果、用法・用量は二課長通知の公知
申請可能な条件を満たしていると考えられるため、追加で実施すべき試験はない。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) Mannaerts, B.M., et al. : A randomized three-way cross-over study in healthy pituitary-suppressed
women to compare the bioavailability of human chorionic gonadotrophin (Pregnyl®) after

intramuscular and subcutaneous administration. *Hum. Reprod.*, 1998;13(6): 1461–4.

- 2) Saal, W., et al. : Pharmacodynamics and pharmacokinetics after subcutaneous and intramuscular injection of human chorionic gonadotropin. *Fertil. Steril.*, 1991;56(2):225-9.
- 3) Stelling, J.R., et al. : Subcutaneous versus intramuscular administration of human chorionic gonadotropin during an in vitro fertilization cycle. *Fertil. Steril.*, 2003;79(4) :881-5.
- 4) Weissman, A., et al. : Human chorionic gonadotropin: pharmacokinetics of subcutaneous administration. *Gynecol. Endocrinol.*, 1996;10: 273-6.
- 5) Wikland, M., et al. : Human chorionic gonadotrophin self-administered by the subcutaneous route to induce oocyte maturation in an in-vitro fertilization and embryo transfer programme. *Hum. Reprod.*, 1995;10 (7): 1667-70.