

(別添様式)

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	富士製薬工業株式会社	
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	注射用 HCG5,000 単位「F」、同 10,000 単位「F」
	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>約 _____ 人          &lt;推定方法&gt;          ※患者一人当たりの治療周期数が不明なため推定不能である。</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                      <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし                      }          (特記事項等)       </p>
<p>意思 企業としての開発の</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)          公知申請として開発する意思あり。       </p>

<p style="writing-mode: vertical-rl;">(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 style="writing-mode: vertical-rl;">「医療上の必要性に係る基準」への該当性</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</p> <p>（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「ウ」を選択した。</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</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化（トリガー）の目的では、一般に GnRH アゴニストと hCG が用いられる。Cochrane Database of Systematic Reviews では、11 件の RCT を基にしたロング法での検討によると、遺伝子組換え hCG 製剤（r-hCG）投与群とヒト尿由来の hCG 製剤（u-hCG）投与群で回収卵数に有意差はなく、また OHSS の発症頻度についても両群間で有意差は認められていない。ESHRE のガイドラインでも、卵子の最終成熟の目的に u-hCG と r-hCG は同等に推奨されている。hCG 投与時の OHSS のリスク因子に該当する場合には、OHSS の発症予防法として u-hCG 投与量の減量（10,000 単位→5,000 単位）や延期（coasting 法）が産婦人科診療ガイドラインで挙げられている。ロング法でトリガーとして u-hCG 10,000 単位と 5,000 単位を使用した前向き RCT において、回収卵数・成熟卵数・受精率・妊娠率に両群間に有意差はなく、OHSS 発症率は u-hCG 10,000 単位投与群で 8.3%（4/48）に対して、u-hCG 5,000 単位投与群では 2%（1/50）と低い傾向にあった。この結果より、トリガーとして u-hCG 5,000 単位投与は 10,000 単位投与と同等の効果を持つと結論づけている。</p> <p>以上のことから、「ウ」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

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<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を下線)	
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)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名(企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国に)	<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・	

チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		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) ①の方法で文献収集を行い、要望効能効果に係る文献 12 報を以下に示す。

①国外の公表文献を検索エンジンとして PubMed を使用し、以下の検索式で検索した（検索実施日：2021年5月21日）。

検索式："urinary hCG" AND "in vitro fertilization"及び" human chorionic gonadotropin " AND "in vitro fertilization"

検索結果：28件

<日本における臨床試験等<sup>\*</sup>>

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>

<日本における教科書等>

(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) ESHRE、ASRM、NICE ガイドラインに本薬使用に関する記載あり。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会：産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020; CQ327: 156-8. (Guideline)に投与量に関する記載あり。

(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

<要望効能・効果について>

本薬の現承認効能・効果は「無排卵症（無月経、無排卵周期症、不妊症）、機能性子宮出血、黄体機能不全症、停留睾丸、造精機能不全による男子不妊症、下垂体性男子性腺機能不全症（類宦官症）、思春期遅発症、妊娠初期の切迫流産、妊娠初期に繰り返される習慣性流産、睾丸・卵巣の機能検査」であるが、生殖補助医療で本薬単独又は他剤との併用により卵胞成熟及び黄体化（トリガー）の目的として使用することについては、海外での承認、国内外のガイドラ

イン、国内外の教科書、文献情報等エビデンスはあることから、要望効能・効果は妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

海外での承認、国内外のガイドライン、国内外の教科書、文献情報等エビデンスはあることから、要望用法・用量は妥当と考える。

一方、要望用法においては本薬を投与して約 35 時間後に採卵を行うため、国内では患者が自宅で本薬の皮下注射をしている実態があり、患者及び医療従事者の負担の面からも、皮下注射の用法も考慮すべきであると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

不妊治療の臨床現場において、本薬は hCG トリガーとして生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化のために使用されている実態はあるが、適応外で使用されている。本適応の追加並びに保険適用がなされることで、患者負担が減ることになる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンは国内外の不妊治療の医療現場にて標準的に使用されており、使用実績があることから臨床試験の実施は不要と考える。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

1)