

(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	あすか製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-124
	成分名 (一般名)	日局ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（ヒト尿由来） （ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン Human Chorionic Gonadotrophin [JAN]）
	販売名	ゴナトロピン注用 5000 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。)	一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化 視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵、原因不明 不妊、および男性不妊で人工授精を実施する場合
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	通常、5,000～10,000 単位を単回皮下又は筋肉内投与する
	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。)
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。)	約_____人 <推定方法>	
現在の 国内の 開発 状況	<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)	
意思 企業 として の 開発 の	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段</u> の理由)	

「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。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

本剤の適応疾病は不妊症であり、不妊症カップルの精神的ストレスは大きく、仕事・家事などの作業効率低下や家族関係の悪化などによって、日常生活に著しい影響を及ぼす。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- 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
- 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
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

一般不妊治療では、視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵、原因不明不妊及び男性不妊における排卵誘発及び黄体化の目的で一般にゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アゴニストとヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）が用いられる。米国 American Society for Reproductive Medicine（ASRM）の「無排卵女性の排卵誘発のための外因性ゴナドトロピンの使用：委員会の見解」^{要望-4)}においても、卵母細胞の成熟と排卵の最終段階におけるリコンビナント hCG（rhCG）及び尿由来 hCG（u-hCG）の使用が記載されている。また、rhCG であるコリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）は本邦において u-hCG を対照として排卵誘発で非劣性が確認されている^{要望-30)}。

なお、参考までに IVF においては、欧州 European Society of Human Reproduction and Embryology（ESHRE）のガイドラインで、卵母細胞成熟のトリガーとして u-hCG と rhCG が等しく推奨され（ただし、根拠となるメタ・アナリシスでは、ほとんどの試験でロング GnRH アゴニスト法を使用）^{要望-47)}、英国 National Institute for Health and Care Excellence（NICE）のガイドラインでも、hCG（尿由来又はリコンビナント）が推奨されている^{要望-5)}。

更に、ASRM のガイドラインでは排卵及び卵胞成熟のトリガーとして hCG を使用した後に子宮内人工授精（IUI）を行うタイミングについて、hCG に対して 0~36 時間の間に実施することが推奨されると記載している^{要望-44)}。

以上のことから、「ウ 欧米等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。

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 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。)</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		
	<p>「ゴナトロピン注用 5000 単位」と同一の製剤は、海外で承認されていない。また、有効成分が u-hCG で、要望書に記載された製剤以外で、要望効能・効果の承認を有するものは見い出していない。</p>		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	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、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を記載する。)	<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		
	要望書に記載されたガイドライン以外で、要望効能・効果に関する標準的使用の記載は見い出していない。		
	[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 (又は効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (又は用法・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 (又は効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (又は用法・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 (又は効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (又は用法・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 (又は効能・効 果に関連のある 記載箇所)	
		用法・用量 (又は用法・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 (又は効能・効 果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (又は用法・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 (又は効能・効 果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (又は用法・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>

下記検索データベース及び検索条件にて検索し、表題及び抄録等より文献内容を確認した文献の概略について、以下に示す。

1) 海外

i) 無排卵又は希発排卵 [PubMed]

調査日：2021年4月16日

検索データベース（調査期間）：PubMed（1946～2021年）

検索式：("Chorionic Gonadotropin/therapeutic use"[Mesh]) AND ("Ovulation Induction"[Majr]) AND (("oligoovulation"[All Fields]) OR ("anovulation"[All Fields] OR "Anovulation/drug therapy"[MeSH])) AND ("Female"[Mesh]) AND ("Humans "[Mesh])

結果：75

Randomized Controlled Trial：13

一般不妊の無排卵又は希発排卵患者に対して排卵誘発にhCGを用いている文献を検索し、75件のうちRCT文献は13件が該当したが、そのうち尿由来のhCGを排卵誘発のtriggerとして使用し臨床的な評価を行っている文献は6件であった。しかしながら、これらは全て要望書に記載された文献と同様であった。

ii) 無排卵又は希発排卵 [医中誌 web]

無排卵又は希発排卵に関して下記2) i)の医中誌 webにより検索された海外試験の文献が1件あったが、要望書に記載された文献と同様であった。

iii) IUI [PubMed]

調査日：2021年2月2日

検索データベース（調査期間）：PubMed（1946～2021年）

検索式：(("Chorionic Gonadotropin"[Mesh]) AND ("Insemination, Artificial"[Mesh])) AND ("trigger"[All Fields] OR "triggers"[All Fields] OR "triggerable"[All Fields] OR "triggered"[All Fields] OR "triggering"[All Fields] OR "triggerings"[All Fields])

結果：23

Randomized Controlled Trial：8

一般不妊のIUI前の排卵誘発において、triggerとしてhCGを用いているRCT論文を検索した結果8件が該当したが、そのうち尿由来のhCGにより妊娠率等の臨床的な評価を行っている文献は6件であった。しかしながら、これらは全て要望書に記載された文献と同様であった。

iv) UI [ガイドライン引用]

IUIに関して、上記検索の他に American Society for Reproductive Medicine (ASRM) のガイドライン、Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a

guideline^{要望-44)}で引用されている文献のうち、IUI 前の排卵誘発において尿由来 hCG を trigger として用いている RCT 文献が 5 件あったが、これらは全て要望書に記載された文献と同様であった。

2) 日本

i) 無排卵又は希発排卵 [医中誌 web]

調査日：2021 年 4 月 16 日

検索データベース（調査期間）：医中誌 web（1946～2021 年）

検索式：("Chorionic Gonadotropin"/TH) or (ヒト絨毛性ゴナドトロピン/AL) or(ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン/AL)

結果：5,758

ランダム化試験又は準ランダム化試験の文献：15 件

hCG に関する文献を検索し、5,758 件のうち RCT 文献は 15 件該当したが、国内における一般不妊で無排卵又は希発排卵患者に対して排卵誘発の trigger として hCG を用いている文献は 2 件であった。しかしながら、これらは全て要望書に記載された文献と同様であった。

ii) IUI [医中誌 web]

調査日：2021 年 2 月 2 日

検索データベース（調査期間）：医中誌 web（1946～2021 年）

検索式：("Chorionic Gonadotropin"/TH) and (人工授精/TH) and (トリガー/AL)

結果：0

人工授精において hCG の trigger に関する文献を検索した結果、該当する文献はなく RCT 文献は見い出せなかった。

(要望書の記載に追加する文献なし)

※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

総説、メタ・アナリシスについて下記の検索データベース及び検索条件にて検索した。

1) 海外

i) 無排卵又は希発排卵 [PubMed]

調査日：2021 年 4 月 16 日

検索データベース（調査期間）：PubMed（1946～2021 年）

検索式：("Chorionic Gonadotropin/therapeutic use"[Mesh]) AND ("Ovulation Induction"[Majr]) AND (("oligoovulation"[All Fields]) OR ("anovulation"[All Fields] OR "Anovulation/drug therapy"[MeSH])) AND ("Female"[Mesh]) AND ("Humans "[Mesh])

結果：75

Review：7

Meta-Analysis：3

一般不妊の無排卵又は希発排卵患者に対して排卵誘発の trigger として hCG を用いている文献を RCT と同様にして検索を行い、75 件のうち総説 7 件、メタ・アナリシスで 3 件が該当したが、そのうち一般不妊の排卵誘発で尿由来の hCG に関して記述のある文献は 2 件であった。しかしながら、これらは全て要望書に記載された文献と同様であった。

ii) IUI [PubMed]

調査日：2021 年 2 月 2 日

検索データベース（調査期間）：PubMed（1946～2021 年）

検索式：(("Chorionic Gonadotropin"[Mesh]) AND ("Insemination, Artificial"[Mesh])) AND ("trigger"[All Fields] OR "triggers"[All Fields] OR "triggerable"[All Fields] OR "triggered"[All Fields] OR "triggering"[All Fields] OR "triggerings"[All Fields])

結果：23

Review：1

Meta-Analysis：0

一般不妊の IUI 前の排卵誘発において、trigger として hCG を用いている文献を RCT と同様にして検索を行い、そのうち総説、メタ・アナリシスで 1 件が該当したが、その文献は尿由来の hCG を用いたものではなかった。

iii) IUI [Cochrane Library]

上記検索以外で、Cochrane Library において "intrauterine insemination" "hCG" "trigger" のキーワードで検索した結果、IUI に関する総説が 1 件該当したが、要望書に記載された文献と同様であった。

2) 日本

i) 無排卵又は希発排卵 [医中誌 web]

調査日：2021 年 4 月 19 日

検索データベース（調査期間）：医中誌 web（1946～2021 年）

検索式：("Chorionic Gonadotropin"/TH) or (ヒト絨毛性ゴナドトロピン/AL) or (ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン/AL)

結果：5,758

総説（ヒト、女性に関する総説）：22 件

メタ・アナリシス：0 件

hCG に関する文献を検索し、5,758 件のうちヒト、女性に関する総説、メタ・アナリシスは 22 件が該当したが、そのうち一般不妊の排卵誘発で尿由来の hCG に関して記述のある文献は 1 件であったが、要望書に記載された文献と同様であった。

ii) 無排卵又は希発排卵 [PubMed]

無排卵又は希発排卵に関して上記 1) i) の PubMed により検索された国内誌の文献が 1

件あったが、要望書に記載された文献と同様であった。

iii) IUI [医中誌 web]

調査日：2021年2月2日

検索データベース（調査期間）：医中誌 web（1946～2021年）

検索式：("Chorionic Gonadotropin"/TH) and (人工授精/TH) and (トリガー/AL)

結果：0

人工授精において hCG の trigger に関する文献を検索した結果、該当する文献はなく総説、メタ・アナリシス文献は見い出せなかった。

（要望書の記載に追加する文献なし）

（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>

（要望書の記載に追加する事項なし）

<日本における教科書等>

（要望書の記載に追加する事項なし）

（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>

要望書の「2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況」の「欧米等 6 か国での標準的使用状況」に同じ。

<日本におけるガイドライン等>

以下に、一般不妊及びその排卵誘発（IUI を含む）並びにそれらで hCG 投与に関して記載のあるものを挙げた。

1) 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020（日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、2020. P148-150）¹⁾

CQ324 排卵障害を有する不妊症に対する排卵誘発法の注意点は？（ART を除く）

卵胞径 17 mm 以上の卵胞が得られた時点で LH 製剤（わが国においては rLH 製剤が市販されていないので、代用として通常 hCG 5,000 単位または遺伝子組み換え hCG 製剤 250～500 µg）を投与し、排卵を誘発する。

多胎妊娠と OHSS の防止のために、ゴナドトロピン製剤使用周期では 16 mm 以上の卵胞が 4 個以上存在した場合には hCG は投与せず、治療をキャンセルする。クロミフェン治療の場合も、16 mm 以上の卵胞が 4 個以上存在した場合には治療をキャンセルすることが勧められる。

2) 生殖医療の必修知識 2020（一般社団法人 日本生殖医学会、株式会社 杏林舎、2020.

P173-187、P199-203、p239-244、p285-290) ²⁾

第4章 不妊症の治療

1. 不妊症のアルゴリズム

不妊原因は女性側の原因として排卵障害、卵管因子、子宮の異常、子宮内膜症、及び原因不明不妊が挙げられ、男性側の要因として乏精子症、無精子症、精子無力症や性交障害、射精障害が挙げられる。

2) 排卵障害

排卵障害は不妊原因の25%を占める。WHOのグループ分類に従った排卵誘発治療が理解しやすい。

Group I は視床下部一下垂体の機能不全で、視床下部性無月経や hypogonadotropic hypogonadism の病態が含まれる。内分泌動態は低ゴナドトロピン [gonadotropin(Gn), luteinizing hormone(LH) follicle stimulating hormone(FSH)]、低エストロゲンで排卵障害の約10%を占める。

Group II は視床下部一下垂体—卵巣系の機能不全で、多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome : PCOS) や高プロラクチン血症を含み排卵障害の85%を占める。

2. 一般不妊治療 (女性側の因子によるもの)

1) 排卵障害に対する治療

(1) 代表的な排卵誘発法

①クロミフェン療法・シクロフェニル療法

3) 適応

内因性エストロゲンの分泌がある程度保たれている第I度無月経、視床下部障害による無排卵周期症、多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome : PCOS) などが適応となる。

4) 投与方法

これらの排卵誘発周期では、十分な排卵を誘起するために human chorionic gonadotropin (hCG) の投与が加えられることも多い。

②ゴナドトロピン療法

一般不妊治療における排卵誘発法としてのゴナドトロピン療法では、卵胞刺激ホルモン (follicle stimulating hormone : FSH) 製剤やヒト閉経期尿性ゴナドトロピン (human menopausal gonadotropin : hMG) 製剤にて卵胞の発育を促し、卵胞が成熟した時点で黄体化ホルモン (luteinizing hormone : LH) 作用のあるヒト絨毛性ゴナドトロピン (human chorionic gonadotropin : hCG) を投与し、排卵を惹起させる。

1) ゴナドトロピン療法の適応

ゴナドトロピン療法の適応は、挙児希望があり、血中ゴナドトロピン値が低値を示す第2度無月経 [World Health Organization (WHO) I群] の症例、及び血中ゴナドトロピン値が正常または軽度低下を示す第1度無月経、希発月経あるいは無排卵症 (WHO II群) のうちでクロミフェンが無効の症例 (排卵しないか妊娠しない) である。

3) ゴナドトロピン製剤の投与方法

主席卵胞の3方向平均径が18 mmを超えたら、排卵を起こすためにhCG 5000単位を投与する。多数の卵胞が発育した周期では、多胎妊娠とOHSSを防ぐためにhCGの投与をキャンセルすることが極めて重要である。hCGのキャンセル基準としては、「平均径16 mm以上の卵胞が4個以上存在する場合」などがある。

(2) 排卵障害をきたす疾患の治療

③多嚢胞性卵巣症候群

a.診断・治療

3) 治療法

(4) ゴナドトロピン療法

経膈超音波検査で、主席卵胞が18 mm以上になった場合にhuman chorionic gonadotropin (hCG)を投与する。ただし、ゴナドトロピン療法中に径16 mm以上の卵胞が4個以上みられる場合には、hCG投与を中止する。

3) 婦人科疾患を合併した不妊症

(4) 原因不明不妊症に対する治療

3) 治療

(2) クロミフェン-hCG療法・hMG-hCG療法

原因不明不妊に対して、排卵障害の有無にかかわらず排卵誘発[クロミフェン、シクロフェニル、recombinant follicle stimulating hormone (rFSH), human menopausal gonadotropin (hMG)]が行われることが多い。(hCGに関する具体的記載なし)

(3) 人工授精 (IUI)

3個以上の主席卵胞が認められる場合にはhuman chorionic gonadotropin (hCG)投与やIUIをキャンセルすることを考慮する。16mm以上の卵胞が4個以上になった時点でhCG投与をキャンセルしている施設もある。

3.一般不妊治療（男性側の因子によるもの）

1) 人工授精

(1) 人工授精の種類・適応・方法

2) 人工授精の適応と限界

一般に人工授精の適応は①精子・精液の量的・質的異常、②機能性不妊。③射精障害・性交障害、④精子-頸管粘液不適合症例が挙げられる。

3) 人工授精の方法

(1) 実施のタイミング

自然周期では、黄体化ホルモン (luteinizing hormone : LH) サージの検出より14~28時間で排卵が起こり、刺激周期でヒト絨毛性ゴナドトロピン (human chorionic gonadotropin : hCG) を投与した場合、36~40時間後に排卵が起こるといわれている。一般に、尿中LHサージ陽性の場合翌日にhCGを投与した場合、36時間後に人工授精を実施する。LHサージ検出後の人工授精のほうがhCG投与より若干妊娠率は高いよ

うである。

hCG 投与時の主席卵胞のサイズは 18～22mm が適当である。少なくとも卵胞径は 16mm 以上がよい。

(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) なし

(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 >

1) 要望効能・効果「一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化 視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵、原因不明不妊、および男性不妊で人工授精を実施する場合」は妥当であると考え。

近年、少子化が社会問題となっているが、一方で子供を望んでも得ることが難しく不妊治療を受けているカップルは増加している。不妊因子の頻度は生殖医療の進歩や地域・施設により異なり多くの報告があるが、その中の一つでは排卵因子が 10～15%、卵管因子が 30～40%、子宮・頸管因子が 10%、原因不明不妊が 10～25%、そして男性因子が 30～40% とされている³⁾エラー! 参照元が見つかりません。また女性側の因子として排卵障害は不妊原因の約 25%を占めるとするものや、男女双方に原因があるものを含めると不妊カップルの 1/2 に男性側に原因があるとの報告もある³⁾。排卵障害の不妊の中には視床下部一下垂体の機能不全や、視床下部一下垂体一卵巣系の機能不全が含まれる。これらの患者は無排卵又は希発排卵を示し、排卵を行えないことによりそれに続く黄体化も起こらない。不妊治療において Gn 療法やクロミフェン療法で卵巣刺激した後に、卵胞の最終的な成熟及び排卵を惹起するため尿由来又はリコンビナント hCG の投与が行われる。

海外において hCG 製剤は無排卵又は希発排卵に対する効能・効果を有して使用されており、ガイドラインにも排卵誘発における hCG の使用について記載されている^{要望-4)}。国内では 2016 年に遺伝子組み換え hCG (rhCG) 製剤が尿由来 hCG を対照として排卵誘発で非劣性が確認され^{要望-30)}同効能・効果で承認されており、国内のガイドラインでも、視床下部一下垂体機能障害におけるクロミフェンや Gn での卵巣刺激後の排卵誘発に hCG の使用が記載されている^り。また、IVF での報告ではあるが、海外のガイドラインにおいて、排卵誘発で尿由来 hCG とリコンビナント hCG は同様に推奨されている^{要望-5)}。更に海外のガイドラインでは、原因不明の不妊症及び男性因子不妊における IUI に関する記載があり、IUI は自発的な LH サージ又は外因性 hCG で排卵が開始された後に行うとされている^{要望-44)}。また、原因不明不妊症及び軽度男性不妊症を対象とし、IUI を行う前の排卵誘発で hCG を用いている RCT 文献が多数報告されており、これらの場合において hCG は既に一般的に使用されている。国内のガイドラインでは原因不明不妊に対する対応の選択肢の一つとして、女性の年齢と不妊期間を考慮した上で排卵誘発治療、配偶者間人工授精 (AIH) のいずれか、または併用療法を行うとしており、また軽度の男性不妊治療（乏精子症、精子無力症）においては AIH を行うことが推奨されている⁴⁾。なお、AIH を行う

際に hCG で排卵を惹起する場合は、hCG 投与後 36 時間以降に卵胞破裂することを考慮して、AIH を行うタイミングは排卵少し前から排卵直後までが最良であると記載されている。

< 要望用法・用量について >

1) 要望用法・用量の「通常、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして 10,000～5,000 単位を単回皮下または筋肉内投与する」は妥当であると考ええる。

用量に関して、国内のガイドライン^{1),2)}及び成書^{要望-23)}では排卵を誘発するために 5,000 単位又は 5,000～10,000 単位を投与することが記載されている。また、海外での排卵誘発の承認用量は 5,000～10,000 単位で、ガイドライン^{要望-4)}でも 5,000～10,000 単位を使用する旨記載されており、国内と海外で治療に大きな差はない。

用法に関して「ゴナドトロピン注用 5000 単位」は、「低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導」の適応では皮下投与であるが、それ以外は筋肉内投与としてしている。hCG の一般不妊に関する海外の RCT では筋肉内投与と同様の範囲内の用量で皮下投与に用い、同様の臨床効果が得られている報告があり^{要望-11), 要望-24), 要望-26)}、国内でも皮下投与により実施した臨床試験成績の報告がある^{要望-31)}。また、カナダの製品の一つに共通の用量で皮下投与及び筋肉内投与の両方に承認を有しているものがある^{要望-42)}。更に生殖補助医療 (ART) に対してであるが、hCG の筋肉内投与と同じ範囲内の用量で皮下投与を行い、同様の成績が得られていた複数の報告がある⁵⁾⁻⁸⁾。なお、皮下投与の安全性において特有の大きな問題があるという報告は見られていない。したがって、投与部位は筋肉内及び皮下のいずれにおいても同様な効果が得られ、安全性においても皮下投与で特に大きな問題はないものと考ええる。

これらのことから、「一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化 視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵、原因不明不妊、および男性不妊で人工授精を実施する場合」における用法・用量を「通常、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして 10,000～5,000 単位を単回皮下又は筋肉内投与する」とすることは妥当と考える。

< 臨床的位置づけについて >

1) 不妊治療の基本は、身体的、経済的に負担の少ない治療法から順次ステップアップすることである。WHO の Group I に該当する視床下部一下垂体機能不全に伴う排卵障害では、Gn 療法が第一選択であり、WHO の Group II に該当する視床下部一下垂体一卵巣系機能不全に伴う排卵障害では、クロミフェン療法が第一選択となる。また、原因不明不妊症及び軽度男性不妊症では IUI が実施されるが、その前に多くは排卵誘発が行われる。いずれの療法でも最終の排卵刺激に、hCG が使用されることが多い。したがって、視床下部一下垂体機能障害に伴う排卵障害並びに原因不明不妊、男性不妊の患者に対する不妊治療において、hCG の必要性は極めて高いと考える。

本治療は、ART のような多くの卵母細胞を得ることを目的とするものではなく、単一卵胞発育を目的とした排卵誘発であることに留意すべきである。本治療では、多胎及び OHSS のリスクがある。一定以上の卵胞の発育がみられる場合には、hCG による排卵誘発

をキャンセルする等の注意が必要である。また、OHSS のリスクが高い場合には、GnRH アゴニストで排卵誘発を行うこともある。

このような療法を複数回繰り返しても、妊娠に至らない場合には、IVF 等の適応となる。35 歳以上、不妊期間 3 年以上、妊娠既往歴なしの症例では、妊娠の予後は悪く、早期に IVF 等へのステップアップを図ることが必要である²⁾。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 要望効能・効果、要望用法・用量について本邦での薬事承認を取得するにあたっては、以下の理由により、新たな試験の実施は不要と考える。

- ・ hCG は LH 様作用を有し、その薬理作用は既に明らかである。
- ・ 国内の成書、診療ガイドラインで、一般不妊（無排卵又は希発排卵並びに原因不明不妊又は男性不妊における IUI）において hCG を 5,000～10,000 単位の範囲で使用することが記載されており、不妊治療の現場で多く用いられている。なお、国内ではリコンビナント hCG が尿由来 hCG を対照として排卵誘発で非劣性が確認され^{要望-30)}、無排卵又は希発排卵の効能・効果で承認を得ている。その背景に、尿由来 hCG が不妊治療で既に一般的に使用されており、その効果実績が広く認知されていることが一因となっていると考えられる。
- ・ 海外において、尿由来 hCG 製剤は既に無排卵又は希発排卵の効能・効果で、要望用法・用量の承認を有しており、米国 ASRM の見解でも要望効能・効果、要望用法・用量に関する記述がある。また、IVF においてではあるが、海外のガイドラインで排卵誘発に対して尿由来 hCG はリコンビナント hCG と同様に推奨されている。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020（日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、2020. P148-150）
- 2) 生殖医療の必修知識 2020.（一般社団法人 日本生殖医学会. 株式会社 杏林舎、2020. P173-187、P199-203、p239-244、p285-290）
- 3) 生殖医療の必修知識 2020.（一般社団法人 日本生殖医学会. 株式会社 杏林舎、2020. P58-61）
- 4) 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020（日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、2020. P135-140、p151-152）
- 5) Marina Bellavia, Christian de Geyter, Isabelle Streuli, Victoria Ibecheole, Martin H Birkhäuser, Barbara P S Cometti, Dominique de Ziegler. Randomized controlled trial comparing highly purified (HP-hCG) and recombinant hCG (r-hCG) for triggering ovulation in

ART. *Gynecological Endocrinology* 2013; 29(2): 93–7.

- 6) Lawrence Engmann, Andrea DiLuigi, David Schmidt, John Nulsen, Donald Maier and Claudio Benadiva. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril* 2008;89:84–91.
- 7) Alberto Revelli, Alessandra Chiadò, Paola Dalmaso, Veronica Stabile, Francesca Evangelista, Gemma Basso, Chiara Benedetto. “Mild” vs. “long” protocol for controlled ovarian hyperstimulation in patients with expected poor ovarian responsiveness undergoing in vitro fertilization (IVF): a large prospective randomized trial. *J Assist Reprod Genet* 2014;31:809–15.
- 8) S K Goswami, T Das, R Chattopadhyay, V Sawhney, J Kumar, K Chaudhury, B N Chakravarty, S N Kabir. A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low-cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary report. *Human Reproduction* 2004;19(9):2031–5.