

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 - 124
	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。)	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。)	

<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>466,900人（そのうち、排卵誘発剤使用 226,400人）以上 <推定方法> 平成14年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究「生殖補助医療技術に対する国民の意識に関する研究」の生殖補助医療技術についての意識調査 2003 集計結果を示したが、その後、不妊治療件数は増えていることから、466,900人（そのうち、排卵誘発剤使用 226,400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 <input checked="" type="checkbox"/>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 (致死的な疾患)</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 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		
	[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）	
		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			

<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。）</u></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>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p>		
	<p>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）</p>		
	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（一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化）については、米国、英国、独国、仏国、加国、豪州での承認があり、米国、NICE（英国）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られる。

<要望された用法・用量について>

◆用量について

要望された用量（5,000～10,000 単位）については、仏国では 3,000～10,000 単位であったが、米国、英国、独国、加国、豪州では 5,000～10,000 単位であった。

◆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。学会の要望書では、皮下投与の成績がいくつか紹介されているが、それに加え、複数の論文で、皮下投与の有用性が論じられている^{1)～5)}。

◆投与時期について

要望されている用法・用量には投与時期の記載はないが、米国では下垂体性性腺刺激ホルモンの最後の投与の1日後、英国では卵胞成長の最適な刺激が達成されてから24～48時間後、独国では卵胞発育の最適刺激に到達してから24～48時間後、仏国ではHMGの最後の注射から24～48時間後、加国ではFSH含有製剤による治療の最終日の翌日（またはゴナドトロピンの最後の投与の1日後）と、投与時期の記載がある。豪州では投与時期の記載はなかった。

以上より、要望された用法・用量は妥当であるが、投与時期については検討が必要と考える。

<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ASRMのガイドライン、NICE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 gonadotropin 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.