

(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-124
	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。)	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>約 _____ 人 <推定方法> ※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;">「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「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 (上記に分類した根拠)</p> <p>視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵における排卵誘発及び黄体化の目的では、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>
<p>備考</p>	

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>	<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> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米 国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英 国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独 国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏 国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加 国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪 国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>		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	
	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 (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)</p>	<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> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">米 国</td> <td>ガイドライン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		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)																																																		
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)																																																									
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)																																																									

的使用内容を記載する。）		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) 要望用法に hCG の皮下注射の投与経路が含まれているため、広範に文献調査を行い、hCG の投与経路の違いによる薬物動態を調べた文献 1 報と人工授精に hCG を皮下注射で投与した文献報告 4 報について以下に記載する。

<海外における臨床試験等>

企業-1) B M Mannaerts, T B Geurts, J Odink. 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.

【研究の目的・種類】 ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) を皮下投与したときと筋肉内投与したときでバイオアベイラビリティをクロスオーバー試験で比較した。

【例数】 18～35 歳で経口避妊薬を服用している健常な女性 18 例

【用法・用量】①hCG5,000IU を臀部に筋肉内投与②hCG10,000IU を臀部に筋肉内投与③hCG10,000IU を腹部に皮下投与

【有効性】投与後 20 時間後に①最高血中濃度 (C_{max}) 156IU/L、②307IU/L、③339IU/L だった。投与 8 日後には最高血中濃度の 10%未満の値に低下した。半減期はいずれの投与群においても 32~33 時間だった。②と③において $AUC_{(0\sim\infty)}$ は生物学的同等性が認められたが、 C_{max} 及び最高血中濃度到達時間では生物学的同等性が認められなかった。

【安全性】注射部位疼痛 31.5% (17/54 回、9/18 例)

企業-2) E S Sills, C D Drews, M Perloe, C R Kaplan, M J Tucker. Periovulatory serum human chorionic gonadotropin (hCG) concentrations following subcutaneous and intramuscular nonrecombinant hCG use during ovulation induction: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril.* 2001;76(2):397-9.

【研究の目的・種類】人工授精患者において、排卵誘発にヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) を筋肉内投与または皮下投与したときの有効性を前向きランダム化試験で比較した。

【例数】hCG 皮下投与群 13 例、hCG 筋肉内投与群 15 例

【用法・用量】クロミフェン 50mg/日 5 日間、リコンビナント卵胞刺激ホルモン (FSH)、閉経婦人尿性腺刺激ホルモン (hMG)、リコンビナント FSH+hMG、クロミフェン+hMG のいずれかの方法による卵巣調節刺激後、hCG5,000IU を皮下投与または筋肉内投与し、hCG 投与 24 時間後に人工授精を行った。

【有効性】hCG 皮下投与群のほうが筋肉内投与群よりも血中エストラジオール値は有意に高かった (皮下投与群 : 1224pg/mL、筋肉内投与群 : 658pg/mL)。血中 hCG 値及び LH 値は両群間に有意な差は認められなかった (hCG : 171.7mIU/mL、142mIU/mL。LH : 4.75mIU/mL、4.76mIU/mL)。どちらの群も 2 例ずつ妊娠が認められた。

【安全性】いずれの群でも有害事象は認められなかった。

企業-3) Pieterneel Steures 1, Jan Willem van der Steeg, Harold R Verhoeve, Peter A van Dop, Peter G A Hompes, Patrick M M Bossuyt, Fulco van der Veen, J Dik F Habbema, Marinus J C Eijkemans, Ben W J Mol. Does ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for cervical factor subfertility improve pregnancy rates? *Hum Reprod.* 2004;19(10):2263-6.

【研究の目的・種類】子宮頸部に不妊の原因がある患者への人工授精で卵巣調節刺激 (COH) が有用であるか後ろ向きに検討した。

【例数】181 例 (COH 後人工授精を行った群 : 330 周期、COH を行わず人工授精を行った群 : 417 周期)

【用法・用量】COH を行わず人工授精を行った群 : 主席卵胞径が 16mm に達していたらヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) を投与し、hCG 投与 36~40 時

間後に人工授精を行った。

COH 後人工授精を行った群：クロミフェン（71%）か卵胞刺激ホルモン（29%）で COH を行い、主席卵胞径が 16mm に達していたら hCG5,000IU 皮下投与し、36 時間後に人工授精を行った。

【有効性】妊娠率は COH を行わず人工授精を行った群で 9.7%、COH 後人工授精を行った群で 12.7% だった（オッズ比 1.4 [95% 信頼区間：0.85～2.2]）。COH を行わず人工授精を行った群の治療周期別妊娠率は 1 周期目 14%、2 周期目 11%、3 周期目 6%、4 周期目 15% だった。COH 後人工授精を行った群の治療周期別妊娠率は 1 周期目 17%、2 周期目 15%、3 周期目 14%、4 周期目 16% だった。

企業-4) Nadia Kabli, Camille Sylvestre, Togas Tulandi, William Buckett. Comparison of daily and alternate day recombinant follicle-stimulating hormone stimulation protocols for intrauterine insemination. Fertil Steril.2009;91(4):1141-4.

【研究の目的・種類】人工授精を行う前に卵巣調節刺激として毎日卵胞刺激ホルモン（FSH）を投与するか、2 日に 1 回投与するか、どちらの有効性が高いか後ろ向きに検討した。

【例数】毎日投与群 28 例、2 日に 1 回投与群：117 例

【用法・用量】毎日投与群：月経 3 日目から卵胞刺激ホルモン 75～100IU/日皮下投与し、1～3 個の卵胞が 16mm 以上になったらヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）10,000IU を皮下投与し、その 24～48 時間後に人工授精を行った。

2 日に 1 回投与群：月経 3 日目から 150～225IU/2 日皮下投与し、1～3 個の卵胞が 16mm 以上になったら hCG10,000IU を皮下投与し、その 24～48 時間後に人工授精を行った。

【有効性】毎日投与群のほうが 2 日に 1 回投与群よりも臨床的妊娠率が有意に高かった（42%、19%、相対リスク）。毎日投与群のほうが 2 日に 1 回投与群よりも卵胞刺激ホルモン総使用量（825IU、625IU）が多く、子宮内膜厚（10.1mm、9.3mm）は厚くなった。

企業-5) Robert Streda, corresponding, Tonko Mardesic, Vladimir Sobotka, Dana Koryntova, Lucie Hybnerova, Martin Jindra. Comparison of different starting gonadotropin doses (50, 75 and 100IU daily) for ovulation induction combined with intrauterine insemination. Arch Gynecol Obstet. 2012;286(4):1055–1059.

【研究の目的・種類】多胎妊娠を防ぎ、単一卵胞を得るため最適なゴナドトロピンの投与量を前向きに検討した。

【例数】92 周期（50IU/日：35 周期、75IU/日：42 周期、100IU/日：14 周期）

【用法・用量】全ての被験者は月経 3 日目からゴナドトロピンを皮下投与して卵巣調節刺激を行った。月経 9 日目に超音波検査で卵胞径が 12mm 以下の場合には 25IU/日増量した。卵胞径が 18mm を超えたらヒト絨毛性ゴナドトロピ

ン (hCG) 5,000IU を皮下投与し、その 36~38 時間後に人工授精を行った。黄体補充としてマイクロナイズドプロゲステロン 200mg/日経膈投与した。
【有効性】 妊娠率は 50IU/日 : 22%、75IU/日 : 10%、100IU/日 : 28% だった。発育卵胞数は 50IU/日 : 2.0 ± 0.8 個、75IU/日 : 2.2 ± 1.1 個、100IU/日 : 2.5 ± 1.8 個だった。総ゴナドトロピン使用量は 50IU/日 : 483 ± 192 IU、75IU/日 : 600 ± 151 IU、100IU/日 : 830 ± 268 IU だった。
【安全性】 双子が 75IU/日と 100IU/日で 1 例ずつ認められた。

<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 >

<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)

<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

(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排卵誘発及び黄体化 (トリガー) を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>

本薬の「無排卵症」適応に対する承認用法・用量は「通常、1日3,000～5,000単位を筋肉内注射する。」である。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があり、3項に提示した人工授精にhCGを皮下投与した文献報告内容からも、本薬は筋肉内投与及び皮下投与いずれの投与経路においても有用であり、要望用法・用量は妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

不妊治療の臨床現場において、本薬はゴナドトロピン療法その他、原因不明不妊もしくは男性不妊を原因とするカップルへの不妊治療における人工授精の際の使用を含む視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵における排卵誘発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

企業-1) B M Mannaerts, T B Geurts, J Odink. 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.

企業-2) E S Sills, C D Drews, M Perloe, C R Kaplan, M J Tucker. Periovulatory serum human chorionic gonadotropin (hCG) concentrations following subcutaneous and intramuscular nonrecombinant hCG use during ovulation induction: a prospective, randomized trial. Fertil Steril. 2001;76(2):397-9.

企業-3) Pieterneel Steures 1, Jan Willem van der Steeg, Harold R Verhoeve, Peter A van Dop, Peter G A Hompes, Patrick M M Bossuyt, Fulco van der Veen, J Dik F Habbema,

Marinus J C Eijkemans, Ben W J Mol. Does ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for cervical factor subfertility improve pregnancy rates? Hum Reprod. 2004;19(10):2263-6.

企業-4) Nadia Kabli, Camille Sylvestre, Togas Tulandi, William Buckett. Comparison of daily and alternate day recombinant follicle-stimulating hormone stimulation protocols for intrauterine insemination. Fertil Steril.2009;91(4):1141-4.

企業-5) Robert Streda, corresponding, Tonko Mardesic, Vladimir Sobotka, Dana Koryntova, Lucie Hybnerova, Martin Jindra. Comparison of different starting gonadotropin doses (50, 75 and 100IU daily) for ovulation induction combined with intrauterine insemination. Arch Gynecol Obstet. 2012;286(4):1055–1059.