

(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	フェリング・ファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-125
	成分名 (一般名)	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン
	販売名	HMG 注射用 75 IU「フェリング」、同 150 IU「フェリング」
	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調節卵巣刺激
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	通常 150 又は 225IU を月経周期 2 日目又は 3 日目から 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450IU を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。本剤の最終投与後、卵胞最終成熟を誘発する。
	備考	(特記事項等) 特記事項なし

		<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。)	<u>該当なし</u> 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)	
企業としての開発の意思	<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) 要望書に記載のとおり、本剤の「生殖補助医療 (ART) 周期における複数卵胞の発育と妊娠」に対する効能・効果は、主要 6 か国 (米国、英国、独国、仏国、加国、及び豪州) を含む複数の国と地域で承認されている。また、欧米のガイドラインでは ART における調節卵巣刺激としてのヒト下垂体性腺刺激ホルモン製剤 (hMG 製剤) の有用性が示されており、米国ガイドラインのエビデンスレベルは「I」、欧州ガイドラインでは、推奨レベルが「強」、エビデンスクオリティレベルは「3」とされている。国内でも、「生殖医療ガイドライン」において、「FSH 製剤と hMG 製剤の間に明らかな有効性、安全性の違いは認められない」とされており、hMG 製剤の有用性が示されている。これらのことから、国内においても本剤の「ART 周期における複数卵胞の発育と妊娠」に対する有用性は期待できるため、上述のエビデンスに基づき、公知申請により要望書にある効能・効果の追加は可能と考える。なお、HMG 注射用「フェリング」の卵胞刺激ホルモン (FSH) と黄体形成ホルモン (LH) の生物活性比は、約 1 : 1 であり、HMG 筋注用「F」及び HMG 筋注用「あすか」は約 3 : 1 である。	

<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>要望書に記載のとおり、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ことから、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。</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>要望書に記載のとおり、ゴナドトロピン製剤は閉経後女性尿由来の hMG 製剤、hMG を精製して得た精製下垂体性腺刺激ホルモン (uFSH 製剤)、遺伝子組換えヒト FSH (rFSH 製剤) の 3 種に分類される。LH の含有量において 3 種の製剤は差があり、hMG 製剤、uFSH 製剤は LH を含有し、含有量は hMG 製剤の方が多い。一方、rFSH 製剤は LH を含有しない。rFSH 製剤を用いた周期と尿由来製剤 (hMG 製剤又は uFSH 製剤) を用いた周期を比較したシステマティック・レビュー (Cochrane Database Syst Rev. 2011; CD005354. PMID: 21328276.) において、生児獲得率に有意差を認めなかった。また安全性の比較においても、卵巣過剰刺激症候群発症率に有意差を認めなかった。ESHRE のガイドラインにおいて hMG 製剤の rFSH 製剤に対する優位性は認められないと結論づけられた。国内でも ART における調節卵巣刺激に hMG 製剤が用いられている実態がある。以上のことから欧米及び国内では hMG 製剤を用いた ART における調節卵巣刺激が標準的治療に位置付けられており、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。</p> <p>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。</p>
備考	特記事項なし

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。)	■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 ■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)	Menopur® (menotropins for injection) for subcutaneous use (Ferring)
		効能・効果	要望書からの記載変更・追加なし
		用法・用量	要望書からの記載変更・追加なし
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	Menopur® 75 IU powder and solvent for solution for injection Menopur® 150 IU powder and solvent for solution for injection Menopur® 600 IU powder and solvent for solution for injection Menopur® 1200 IU powder and solvent for solution for injection (Ferring)
		効能・効果	要望書からの記載変更・追加なし
		用法・用量	要望書からの記載変更・追加なし
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	MENOGON HP 75 IU Powder and solvent for solution for injection (Ferring)
		効能・効果	要望書からの記載変更・追加なし
		用法・用量	要望書からの記載変更・追加なし
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	MENOPUR 75 IU powder and solvent for solution for injection. MENOPUR 600 and 1200 IU powder and solvent for solution for injection. (Ferring)
		効能・効果	要望書からの記載変更・追加なし
		用法・用量	要望書からの記載変更・追加なし
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	PrMENOPUR® Menotropins for injection 75 IU (Ferring)
効能・効果		要望書からの記載変更・追加なし	

		用法・用量	要望書からの記載変更・追加なし	
		備考		
	豪州	販売名（企業名）	MENOPUR® (human menopausal gonadotrophin) powder and solvent for solution for injection 600 and 1200 IU (Ferring)	
		効能・効果	要望書からの記載変更・追加なし	
		用法・用量	要望書からの記載変更・追加なし	
		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			
	〔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>

要望書からの記載変更・追加なし

<海外における臨床試験等>

要望書からの記載変更・追加なし

<日本における臨床試験等^{*}>

要望書からの記載変更・追加なし

※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

要望書からの記載変更・追加なし

(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>

要望書からの記載変更・追加なし

<日本における教科書等>

要望書からの記載変更・追加なし

(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>

1) 米国生殖医学会：妊娠率に関する反応不良例における軽度な卵巣刺激法に

よる体外受精法と従来の体外受精法の比較（2018年）⁽¹⁾
従来の体外受精法のデータとして、hMG製剤を450単位／日で投与、又はhMG製剤を300単位／日で投与した卵巣刺激を用いた試験結果が記載されている。引用された試験のエビデンスレベルは全てLevel-I、エビデンスクオリティは試験によってGrade A、B又はCと評価されている。

2) 欧州ヒト生殖医学会：体外受精／顕微授精における卵巣刺激（2019年）⁽²⁾
「卵巣刺激にhMG製剤及び遺伝子組換えFSH製剤を使用することを同様に推奨する。」と記載されている（推奨レベル：強、エビデンスクオリティ：レベル3）。

3) NICE診療ガイドライン（2013年）⁽³⁾
「体外受精の一連の手技の中で施行される卵巣刺激には尿由来又は遺伝子組換えゴナドトロピン製剤を使用する」及び「体外受精において、ゴナドトロピン製剤を使用する際は、年齢、BMI、多嚢胞性卵巣の有無及び卵巣予備能等に基づき個別化されたFSH用量で開始する。FSH用量は450単位／日を超えないこと。」と記載されている。

<日本におけるガイドライン等>
要望書からの記載の変更又は追加なし

(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

要望書からの記載変更・追加なし

(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>
本剤による生殖補助医療における調節卵巣刺激の効果が複数の試験及び教科書等で確認されていることから、本剤の効能・効果は、要望に沿って「生殖補助医療における調節卵巣刺激」とすることが妥当と考える。

<要望用法・用量について>
公表文献及び教科書等の記載並びに本剤の欧米各国で承認されている用法・用量を踏まえると、本剤の用法・用量は、要望に沿って「通常150又は225IUを月経周期2日目又は3日目から1日1回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて1日450IUを超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。本剤の最終投与後、卵胞最終成熟を誘発する。」とすることが妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

本剤の生殖補助医療における調節卵巣刺激の効果については、国内外のガイドライン及び代表的な教科書等で言及されており、またその使用が推奨されていることから、本剤は欧米及び国内における生殖補助医療における調節卵巣刺激の標準的治療に位置付けられている薬剤であると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

既に海外で承認されている効能・効果であること、国内外のガイドライン及び代表的な教科書等で標準的な薬剤として位置付けられていること、並びに国内での使用実態が確認されていることから、企業見解として、海外で承認された用法・用量であれば本剤による新たな臨床試験の実施を行うことなく、公知申請が妥当であると考える。

5. 備考

特記事項なし

6. 参考文献一覧

- 1) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline. *Fertility and Sterility*. 2018;109(6):993-999.
- 2) ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group. Ovarian stimulation for IVF/ICSI. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 2019 October.
- 3) National Institute for Health and Care Excellence. Fertility problems: assessment and treatment. National Institute for Health and Care Excellence clinical guideline. 2013 February 20.