

IV-125

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|-------------------------|---|--|
| 要望者 (該当するものにチェックする。) | <input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本生殖医学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;) | |
| 要望する医薬品 | 成分名 (一般名) | ヒト下垂体性腺刺激ホルモン |
| | 販売名 | HMG 注射用 75IU 「フェリング」、同 150IU 「フェリング」 HMG 筋注用 75 単位 「F」、同 150 単位 「F」 HMG 筋注用 75 単位 「あすか」、同 150 単位 「あすか」 |
| | 会社名 | フェリングファーマ、富士製薬工業、あすか製薬 |
| | 国内関連学会 | 日本産科婦人科学会、日本泌尿器科学会 (選定理由) 生殖医療に関連する学会であるため |
| | 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 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 |
| 要望内容 | 効能・効果 (要望する効能・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 (要望する用法・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 |

IV-125

| | | |
|---|--|---|
| | | <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。) | 該当なし 約 _____ 人 <推定方法> | |
| 国内の承 認内容 (適応外 薬のみ) | (効能・効果及び用法・用量を記載する) 間脳性(視床下部性)無月経, 下垂体性無月経の排卵誘発 | |
| 「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、該当 すると考 えた根拠 について記 載する。複 数の項目 に該当す る場合は、 最も適切 な1つに チェック する。) | <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <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 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 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。 | |
| <p>2. 医療上の有用性</p> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米等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 <input checked="" type="checkbox"/> 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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) ゴナドトロピン製剤は閉経後女性尿由来の下垂体性性腺刺激ホルモン(hMG製剤), hMGを精製して得た精製下垂体性性腺刺激ホルモン(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あるいはuFSH)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; | | |

IV-125

| | |
|--------------------------------|---|
| | <p>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。国内でも生殖補助医療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および国内では hMG 製剤を用いた生殖補助医療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> |
| 追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力 | <input type="checkbox"/> 可 <input checked="" type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。) |
| 備考 | 特記事項なし |

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

| | | |
|--|---|---|
| 欧米等 6 개국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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州 | |
| | [欧米等 6 개국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 ART 周期における複数卵胞の発育と妊娠 用法・用量 月経周期 2 日目又は 3 日目から 225 IU/日を皮下注にて投与開始し、投与開始 5 日後から、超音波による卵胞発育の検査及び血清エストラジオール値により評価した患者の卵巣 |

IV-125

| | | |
|----|--------------|--|
| | | <p>反応に応じて投与量を調整する。用量調整は2日以上の間隔をあけ、調整1回あたり150 IUを超えないよう増減する。ただし、450 IU/日を超えてはならない。20日間を超える投与を行わない。</p> |
| | 備考 | |
| 英国 | 販売名 (企業名) | <p>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)</p> |
| | 効能・効果 | <p>以下の女性及び男性の不妊症の治療：</p> <p>クエン酸クロミフェンによる治療に反応しなかった女性の多嚢胞性卵巣疾患（PCOD）を含む無排卵症</p> <p><u>調節卵巣刺激を受ける女性：ARTにおける複数卵胞の発育（例、体外受精／胚移植（IVF／ET）、配偶子卵管内移植（GIFT）、及び卵細胞質内精子注入法（ICSI）</u></p> <p>男性の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症：精子形成を刺激するために、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（例、Choragon）と組み合わせて投与すること。原発性精巣不全の患者は除く。</p> |
| | 用法・用量 | <p><投与量></p> <p>無排卵症：</p> <p>月経周期の最初の7日以内に治療を開始する。推奨開始用量は75～150 IU/日であり、少なくとも7日間継続する。臨床モニタリング（経膈超音波検査又はエストラジオール濃度の測定との組み合わせを含む）に基づいて、その後は個々の患者の反応に応じての投与量を調整する。用量調整は7日以上の間隔をあけ、調整は1回あたり37.5 IUとし、75 IUを超えてはならない。1日の最大投与量は225 IUを超えてはならない。患者が3週間の治療後に適切に反応しない場合、そのサイクルを中止し、患者は中止されたサイクルよりも高い開始用量で治療を再開する。</p> <p><u>調節卵巣刺激を受ける女性</u></p> <p><u>GnRH アゴニストにより下垂体をダウンレギュレーションする場合は GnRH アゴニスト投与開始約2週間後から、</u></p> |

IV-125

| | | |
|--------|--------------------------|--|
| | | <p><u>GnRH アンタゴニストにより下垂体をダウンレギュレーションする場合は月経周期 2 日目又は 3 日目から、150～225 IU/日で投与開始し、投与開始 5 日後から、臨床モニタリング（経膈超音波検査又はエストラジオール濃度の測定との組み合わせを含む）に基づいて、その後の投与は個々の患者の反応に応じて投与量を調整する。用量調整 1 回あたり 150 IU を超えないよう増減する。ただし、450 IU/日を超えてはならない。通常、20 日間を超える投与は推奨されない。</u></p> <p>男性不妊症： 精子形成は絨毛性ゴナドトロピン（1000～2000 IU を週に 2～3 回）とともに使用し、75 又は 150 IU を週に 2～3 回投与する。治療は少なくとも 3 ヶ月又は 4 ヶ月間継続する。</p> <p><投与経路> <u>筋肉内又は皮下注射</u></p> |
| | 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 | クエン酸クロミフェンによる治療に反応しなかった女性の PCOD を含む無排卵症 <u>調節卵巣刺激を受ける女性：ART における複数卵胞の発育（例、IVF/ET、GIFT、及び ICSI）</u> |
| | 用 法・ 用量 | <投与量> 無排卵症（PCOD を含む）： 月経周期の最初の 7 日以内に治療を開始する。推奨開始用量は 75～150 IU/日であり、少なくとも 7 日間継続する。臨床モニタリング（卵巣超音波単独又はエストラジオール濃度の測定との組み合わせを含む）に基づいて、その後個々の患者の反応に応じての投与量を調整する。用量調整は 7 日以上の間隔をあげ、調整は 1 回あたり 37.5 IU とし、75 IU を超えてはならない。1 日の最大投与量は 225 IU を超えてはならない。患者が 4 週間の治療後に適切に反応しない場合、そのサイクルを中止し、患者は中止されたサイクルよりも高い開始用量で治療を再開する。 |

| | | |
|----|--------------|--|
| | | <p>調節卵巣刺激を受ける女性</p> <p><u>GnRH アゴニストにより下垂体をダウンレギュレーションする場合は GnRH アゴニスト投与開始約 2 週間後から、GnRH アンタゴニストにより下垂体をダウンレギュレーションする場合は月経周期 2 日目又は 3 日目から、150～225 IU/日で投与開始し、投与開始 5 日後から、臨床モニタリング（経膈超音波検査又はエストラジオール濃度の測定との組み合わせを含む）に基づいて、その後の投与は個々の患者の反応に応じて投与量を調整する。用量調整 1 回あたり 150 IU を超えないよう増減する。ただし、450 IU/日を超えてはならない。通常、20 日間を超える投与は推奨されない。</u></p> <p><投与経路> 筋肉内又は皮下注射</p> |
| | 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 | <p>女性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● クエン酸クロミフェンによる治療に反応しなかった女性の PCOD を含む無排卵症 ● 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の女性における卵胞発育の刺激 ● <u>調節卵巣刺激を受ける女性：ART における複数卵胞の発育（例、IVF/ET、GIFT、及び ICSI）</u> <p>男性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 精子形成不全による不妊症の治療（hCG と組み合わせて使用）特に低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 |
| | 用法・用量 | <p><投与量></p> <p>無排卵症（PCOD を含む）及び低ゴナドトロピン性性腺機能低下性性腺機能低下症の女性における卵胞発育の刺激：月経周期の最初の 7 日以内に治療を開始する。推奨開始用量は 75～150 IU/日であり、少なくとも 7 日間継続する。臨床モニタリング（卵巣超音波単独又はエストラジオール濃度の測定との組み合わせを含む）に基づいて、その後個々の患者の反応に応じての投与量を調整する。用量調整は 7</p> |

IV-125

| | | |
|--------|--------------------------|--|
| | | <p>日以上の間隔をあけ、調整は1回あたり 37.5 IU とし、75 IU を超えてはならない。1日の最大投与量は 225 IU を超えてはならない。患者が4週間の治療後に適切に反応しない場合、そのサイクルを中止し、患者は中止されたサイクルよりも高い開始用量で治療を再開する。</p> <p><u>調節卵巣刺激を受ける女性</u></p> <p><u>GnRH アゴニストにより下垂体をダウンレギュレーションする場合は GnRH アゴニスト投与開始約 2 週間後から、</u> <u>GnRH アンタゴニストにより下垂体をダウンレギュレーションする場合は月経周期 2 日目又は 3 日目から、150～225 IU/日で投与開始し、投与開始 5 日後から、臨床モニタリング（経膈超音波検査又はエストラジオール濃度の測定との組み合わせを含む）に基づいて、その後の投与は個々の患者の反応に応じて投与量を調整する。用量調整 1 回あたり 150 IU を超えないよう増減する。ただし、450 IU/日を超えてはならない。通常、20 日間を超える投与は推奨されない。</u></p> <p>男性不妊症： 絨毛性ゴナドトロピンとともに使用し、75～150 IU を 2～3 回/週、90 日間投与する。</p> <p><投与経路> <u>筋肉内又は皮下注射</u></p> |
| | 備考 | |
| 加 国 | 販売 名 (企 業 名) | PrMENOPUR® Menotropins for injection 75 IU (Ferring) |
| | 効 能・ 効果 | ART 周期における複数卵胞の発育と妊娠 |
| | 用 法・ 用量 | <p><投与量></p> <p>GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニストにより下垂体をダウンレギュレーションされた患者は、225 IU/日で投与開始し、臨床モニタリング（経膈超音波検査又は血清エストラジオール値を含む）に基づいて、個々の患者の反応に応じた投与量に調整する。用量調整は 2 日以上の間隔をあ</p> |

IV-125

| | | |
|----|--------------|---|
| | | <p>け、調整 1 回あたり 150 IU を超えないよう増減する。ただし、450 IU/日を超えてはならない。20 日間を超える投与は推奨されない。</p> <p><投与経路> 皮下注射</p> |
| | 備考 | https://www.ferring.ca/media/1059/menopur-pm-english.pdf |
| 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 | <p>クエン酸クロミフェンによる治療に反応しなかった女性の PCOD を含む無排卵症</p> <p><u>調節卵巣刺激を受ける女性：ART における複数卵胞の発育 (例、IVF/ET、GIFT、及び ICSI)</u></p> |
| | 用法・用量 | <p><投与量></p> <p>無排卵症 (PCOD を含む) :</p> <p>月経周期の最初の 7 日以内に治療を開始する。推奨開始用量は 1 日 75~150 IU/日であり、少なくとも 7 日間継続する。臨床モニタリング (経膈超音波検査又はエストラジオール濃度の測定との組み合わせを含む) に基づいて、その後個々の患者の反応に応じての投与量を調整する。用量調整は 7 日以上の間隔をあけ、調整は 1 回あたり 37.5 IU とし、75 IU を超えてはならない。1 日の最大投与量は 225 IU を超えてはならない。患者が 4 週間の治療後に適切に反応しない場合、そのサイクルを中止し、患者は中止されたサイクルよりも高い開始用量で治療を再開する。</p> <p><u>調節卵巣刺激を受ける女性</u></p> <p><u>GnRH アゴニストにより下垂体をダウンレギュレーションする場合は GnRH アゴニスト投与開始約 2 週間後から、</u></p> <p><u>GnRH アンタゴニストにより下垂体をダウンレギュレーションする場合は月経周期 2 日目又は 3 日目から、150~225 IU/日で投与開始し、投与開始 5 日後から、臨床モニタリング (経膈超音波検査又はエストラジオール濃度の測定との組み合わせを含む) に基づいて、その後の投与は個々の患者の反応に応じて投与量を調整する。用量調整 1 回あたり</u></p> |

IV-125

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|--------------------------------|---------------------------------------|----|---|-------------|-----------------|---------------------------------------|----|---------------------------------------|--|-----------------|--|----|--|----|---|-------------|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|-----------------|--|----|--|----|--|-------------|--|---------------------------------------|--|------------------|--|
| | | <p>150 IU を超えないよう増減する。ただし、450 IU/日を超えてはならない。通常、20 日間を超える投与は推奨されない。</p> <p><投与経路> 皮下注射</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <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、 該当国の標準的使用内容を記載する。)</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 か国での標準的使用内容]</p> | <table border="1"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="576 616 1382 660">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)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 667 715 1176">米国</td> <td data-bbox="719 667 1382 1176"> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="719 667 826 757">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="831 667 1382 757"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 763 826 898">効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="831 763 1382 898"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 904 826 1039">用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="831 904 1382 1039"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1046 826 1135">ガイドライン の根拠論文</td> <td data-bbox="831 1046 1382 1135"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1142 826 1176">備考</td> <td data-bbox="831 1142 1382 1176"></td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1182 715 1691">英国</td> <td data-bbox="719 1182 1382 1691"> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="719 1182 826 1272">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="831 1182 1382 1272"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1279 826 1413">効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="831 1279 1382 1413"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1420 826 1554">用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="831 1420 1382 1554"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1561 826 1650">ガイドライン の根拠論文</td> <td data-bbox="831 1561 1382 1650"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1657 826 1691">備考</td> <td data-bbox="831 1657 1382 1691"></td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1697 715 2004">独国</td> <td data-bbox="719 1697 1382 2004"> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="719 1697 826 1787">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="831 1697 1382 1787"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1794 826 1928">効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="831 1794 1382 1928"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1935 826 2004">用法・用量 (または用法・</td> <td data-bbox="831 1935 1382 2004"></td> </tr> </table> </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を下線) | | 米国 | <table border="1"> <tr> <td data-bbox="719 667 826 757">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="831 667 1382 757"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 763 826 898">効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="831 763 1382 898"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 904 826 1039">用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="831 904 1382 1039"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1046 826 1135">ガイドライン の根拠論文</td> <td data-bbox="831 1046 1382 1135"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1142 826 1176">備考</td> <td data-bbox="831 1142 1382 1176"></td> </tr> </table> | 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 | <table border="1"> <tr> <td data-bbox="719 1182 826 1272">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="831 1182 1382 1272"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1279 826 1413">効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="831 1279 1382 1413"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1420 826 1554">用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="831 1420 1382 1554"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1561 826 1650">ガイドライン の根拠論文</td> <td data-bbox="831 1561 1382 1650"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1657 826 1691">備考</td> <td data-bbox="831 1657 1382 1691"></td> </tr> </table> | 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 | <table border="1"> <tr> <td data-bbox="719 1697 826 1787">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="831 1697 1382 1787"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1794 826 1928">効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="831 1794 1382 1928"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1935 826 2004">用法・用量 (または用法・</td> <td data-bbox="831 1935 1382 2004"></td> </tr> </table> | 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・ | |
| 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 | <table border="1"> <tr> <td data-bbox="719 667 826 757">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="831 667 1382 757"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 763 826 898">効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="831 763 1382 898"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 904 826 1039">用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="831 904 1382 1039"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1046 826 1135">ガイドライン の根拠論文</td> <td data-bbox="831 1046 1382 1135"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1142 826 1176">備考</td> <td data-bbox="831 1142 1382 1176"></td> </tr> </table> | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | <table border="1"> <tr> <td data-bbox="719 1182 826 1272">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="831 1182 1382 1272"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1279 826 1413">効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="831 1279 1382 1413"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1420 826 1554">用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="831 1420 1382 1554"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1561 826 1650">ガイドライン の根拠論文</td> <td data-bbox="831 1561 1382 1650"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1657 826 1691">備考</td> <td data-bbox="831 1657 1382 1691"></td> </tr> </table> | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | <table border="1"> <tr> <td data-bbox="719 1697 826 1787">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="831 1697 1382 1787"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1794 826 1928">効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="831 1794 1382 1928"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1935 826 2004">用法・用量 (または用法・</td> <td data-bbox="831 1935 1382 2004"></td> </tr> </table> | 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・ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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・ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

IV-125

| | | | |
|--|----|-------------------------------|--|
| | | 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 (または効能・効果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

IV-125

(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>

【データベース】 医中誌、PubMed

【キーワード】

(医中誌)

- ① 生殖補助技術、生殖補助医療、生殖補助医療技術、生殖補助技法、補助生殖技術、ART、Assisted Reproductive Technology、Reproductive Techniques、Assisted、assisted reproduction techniques、assisted reproduction technology、assisted reproductive technique、assisted reproductive techniques、assisted reproductive technology、reproductive support technology、調節卵巣刺激、制御排卵誘発、調節卵巣刺激法、controlled ovarian hyperstimulation、controlled ovarian stimulation
- ② 下垂体性性腺刺激ホルモン、下垂体性ゴナドトロピン、下垂体性生殖腺刺激ホルモン、Gonadotropins、Pituitary、Human Menopausal Gonadotrophin、hMG、メノトロピンス、Menotropins、ゴナドリール、Gonadoryl、パーゴグリーン、Pergogreen、パーゴナル、Pergonal、ヒュメゴン、Humegon、フェルティノーム P、Fertinorm P、閉経婦人尿性腺刺激ホルモン、ウロゴナドトロピン、ヒト更年期性ゴナドトロピン、ヒト閉経後ゴナドトロピン、ヒト閉経期ゴナドトロピン、ヒト閉経期尿性ゴナドトロピン、ヒト閉経期尿性性腺刺激ホルモン、メノトロピン、更年期ゴナドトロピン、閉経期尿性ゴナドトロピン、閉経期尿性腺刺激ホルモン、閉経期性腺刺激ホルモン、HMG、Menotropins、human menopausal gonadotropin、menotropin、urogonadotropin
- ③ ランダム化比較試験、ランダム化比較臨床試験、ランダム化研究、ランダム化臨床試験、ランダム化試験、無作為コントロール試験、無作為化コントロール試験、無作為化制御試験、無作為化割付比較試験、無作為化割付臨床試験、無作為化対照試験、無作為化比較臨床試験、無作為化比較試験、無作為化臨床試験、無作為化試験、無作為比較対照試験、無作為比較試験、RCT、RCT、Randomised controlled trial、Randomized Controlled Trials、Randomized Controlled Trials as Topic、Randomized clinical trial、Randomized trial、randomised trial、randomized controlled clinical trial、randomized controlled trial、randomized study、メタアナリシス、メタ分析、メタアナリシス、メタ解析、Meta-Analysis、Meta-Analysis as Topic、meta-analyses、meta-analysis、metanalysis、meta analysis、meta analyses、臨床試験、クリニカル・リサーチ、治験、臨床テスト、臨床治療試験、臨床治験、Clinical Trials、Clinical Trials as Topic、clinical investigation、clinical research、clinical study、clinical test、clinical trial

(PubMed)

- ① ART、Assisted Reproductive Technology、Reproductive Techniques, Assisted、assisted reproduction techniques、assisted reproduction technology、assisted reproductive technique、assisted reproductive techniques、assisted reproductive technology、reproductive support technology、COS、controlled ovarian hyperstimulation、controlled ovarian stimulation
- ② hMG、Gonadotropins, Pituitary、Human Menopausal Gonadotrophin、Menotropins、Gonadoryl、Pergogreen、Pergonal、Humegon、Fertinorm P、HMG、human menopausal gonadotropin、menotropin、urogonadotropin
- ③ RCT、Randomised controlled trial、Randomized Controlled Trials、Randomized Controlled Trials as Topic、Randomized clinical trial、Randomized trial、randomised trial、randomized controlled clinical trial、randomized controlled trial、randomized study、Meta-Analysis、Meta-Analysis as Topic、meta-analyses、meta-analysis、metanalysis、meta analysis、meta analyses、Clinical Trials、Clinical Trials as Topic、clinical investigation、clinical research、clinical study、clinical test、clinical trial

【検索式】

- ① X②X③ (PubMed はタイトル又は要約中に①、②のキーワードがあるもののみ)

<海外における臨床試験等>

上述の検索式で抽出し、主要文献において 2000 年以降に報告された試験を選定した。

1) The impact of LH-containing gonadotropins on diploidy rates in preimplantation embryos: long protocol stimulation⁽⁷⁾

論文：Human Reproduction. 2008; 23 (3), 499-503

著者：Andrea Weghofer, Santiago Munne, Werner Brannath, Serena Chen, Giles Tomkin, Natalie Cekleniak, Margaret Garrisi, David Barad, Jacques Cohen and Norbert Gleicher.

試験デザイン：後方視野的研究

対象患者（症例数、疾患名、年齢）：104 例 [hMG 製剤群（52 例）、遺伝子組換え FSH (rFSH) 製剤群（52 例）]、正常な又は年齢に見合った卵巣機能を有した患者、27～43 歳。

用法・用量：hMG 製剤 [hMG 製剤 (Repronex 又は HMG 注射用「フェリング」)] 又は遺伝子組換え rFSH 製剤 (フォリトロピンアルファ) を開始用量として 100～300 IU を投与し、卵巣反応に応じて投与量を調節した。hMG 及び rFSH 製剤の投与経路は不明。GnRH アゴニストにより下垂体をダウンレギュレーションした。

有効性評価：

採卵数（平均値±SD）：hMG 製剤群で 20.3±8.4 個、rFSH 製剤群で 23.7±11.7 個であった。

正倍数体の胚：正倍数体の胚の数（平均値±SD）について、hMG 製剤群で 3.3±2.5 個、rFSH 製剤群で 3.1±2.1 個であった。正倍数体の胚の割合（%±SD）は、hMG 製剤群で 69.8±26.7%、rFSH 製剤群で 45.3±26.5%であった（ $p<0.01$ ）。

臨床妊娠率：hMG 製剤群で 63%、rFSH 製剤群で 44%であった（ $p=0.05$ ）。

2) A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer⁽⁸⁾

論文：Fertility and Sterility. 2012; 97 (3), 561-571

著者：Paul Devroey, M.D., Ph.D., Antonio Pellicer, M.D., Anders Nyboe Andersen, M.D., and Joan-Carles Arce, M.D., Ph.D.

試験デザイン：無作為化、評価者盲検試験

対象患者（症例数、疾患名、年齢）：749 例〔hMG 製剤群（374 例）、rFSH 製剤群（375 例）〕、ICSI を受ける原因不明の不妊又は中等度の男性要因の不妊症の患者、21～34 歳。

用法・用量：月経周期 2-3 日目に高純度 hMG 製剤〔hMG 製剤（HMG 注射用「フェリング」）〕又は rFSH 製剤（フォリトロピンベータ）を開始用量として 150 IU を 5 日間投与し、投与 6 日目から卵巣反応に応じて投与量を調節した。用量調整は 1 回あたり 75 IU とし、4 日間以上の間隔をあけた。最大投与量は 375 IU/日とした。GnRH アンタゴニストにより下垂体をダウンレギュレーションした。

有効性評価：

採卵数（平均値±SD）：hMG 製剤群で 9.1±5.2 個、rFSH 製剤群で 10.7±5.8 個であり、rFSH 製剤群で有意に多かった（ $p<0.001$ ）。

採卵 5 日目の胚盤胞数（平均値±SD）：hMG 製剤群で 2.7±2.5 個、rFSH 製剤群で 3.1±3.0 個であり、統計的な差は認められなかった（ $p<0.125$ ）。

継続妊娠率*（主要評価項目）：hMG 製剤群で 29%、rFSH 製剤群は 27%であった。

生児出生率：hMG 製剤群で 28%、rFSH 製剤群で 26%であった。

累積継続妊娠率**：hMG 製剤群で 40%、rFSH 製剤群で 39%であった。

累積生児出生率***：hMG 製剤群で 40%、rFSH 製剤群で 38%であった。

IV-125

*：胚移植 10～11 週時点で少なくとも 1 つ子宮内妊娠が認められた場合と定義

**：治療開始から 1 年以内に実施した新鮮及び凍結胚移植後に継続妊娠に至った症例の割合と定義

***：1 回の調節卵巣刺激後に新鮮及び凍結周期で単一胚盤胞移植後に生児出生に至った症例の割合と定義

安全性評価：

有害事象：新鮮周期中に少なくとも 1 つの有害事象が発現した症例の割合は hMG 製剤群で 39%、rFSH 製剤群では 37%であった。発現頻度が高かった有害事象（hMG 製剤群及び rFSH 製剤群における発現率）は流産（10%、9%）、頭痛（7%、5%）、膣出血（6%、3%）、骨盤痛（5%、4%）、及び悪心（5%、4%）であった。

卵巣過剰刺激症候群（OHSS）：OHSS の発現率は hMG 製剤群で 3%、rFSH 製剤群で 3%であった。早期 OHSS の発現を予防するため又は卵巣の過剰反応に対する処置を行った症例の割合は、hMG 製剤群に比べ、rFSH 製剤群で有意に高かった（ $p=0.025$ ）。

投与部位反応：少なくとも 1 つの投与部位反応が報告された症例の割合は、hMG 製剤群で 48%、rFSH 製剤群では 53%であった。その内、中等度／重度の投与部位反応（hMG 製剤群及び rFSH 製剤群における発現率）として、挫傷（2%、4%）、そう痒（0.3%、0.5%）、疼痛（3%、2%）、発赤（0.5%、0.8%）、及び腫脹（0.5%、0.3%）が報告された。

3) Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial⁽⁹⁾

論文：Human Reproduction. 2006; 21 (12), 3217-3227

著者：Anders Nyboe Andersen, Paul Devroey and Joan-Carles Arce.

試験デザイン：無作為化、評価者盲検試験

対象患者（症例数、疾患名、年齢）：731 例 [hMG 製剤群（363 例）、FSH 製剤群（368 例）]、IVF を受ける I/II 度の子宮内膜症を含む卵管性又は原因不明の不妊若しくは中等度の男性要因の不妊症の患者、21～37 歳。

用法・用量：高純度 hMG 製剤 [hMG 製剤（HMG 注射用「フェリング」）] 又は rFSH 製剤（フォリトロピンアルファ）を開始用量として 225 IU を 5 日間皮下注で投与し、投与 6 日目から卵巣反応に応じて投与量を調節した。用量調整は 1 回あたり 75 IU とし、4 日間以上の間隔をあけた。最大投与量は 450 IU/日とした。hMG 及び rFSH 製剤の投与経路は皮下注射。GnRH アゴニストによりダウンレギュレーションした。

IV-125

有効性評価：

採卵数（平均値±SD）：hMG 製剤群で 10.0±5.4 個、rFSH 製剤群で 11.8±5.7 個であり、rFSH 製剤群で有意に多かった（ $p<0.001$ ）。

良質胚数：良質胚の数（平均値±SD）は hMG 製剤群で 1.1±1.6 個、rFSH 製剤群で 1.1±1.6 個であった（ $p=0.937$ ）。卵子当たりの良質胚の割合（%±SD）は、hMG 製剤群で 11.3±16.1%、rFSH 製剤群で 9.0±13.0% であった（ $p=0.044$ ）。

継続妊娠率*（主要評価項目）：hMG 製剤群で 27%、rFSH 製剤群で 22% であった。

生児出産率：hMG 製剤群で 26%、rFSH 製剤群で 22% であった。

*：胚移植 10～11 週時点で少なくとも 1 つ子宮内妊娠が認められた場合と定義

安全性評価：

有害事象：少なくとも 1 つの有害事象が発現した症例の割合は、hMG 製剤群で 51%、rFSH 製剤群では 49% であった。発現頻度が高かった有害事象（hMG 製剤群及び rFSH 製剤群における発現率）は流産（9%、10%）、骨盤痛（6%、6%）、頭痛（5%、5%）、処置後痛（3%、4%）、OHSS（4%、3%）悪心（2%、4%）、腹部膨満（2%、3%）であった。

4) Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized, comparative trial⁽¹⁰⁾

論文：Fertility and Sterility. 2002; 78 (3), 520-528

著者：The European and Israeli Study Group on Highly Purified Menotropin versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone.

試験デザイン：無作為化、非盲検試験

対象患者（症例数、疾患名、年齢）：727 例 [hMG 製剤群（373 例）、FSH 製剤群（354 例）]、IVF/ICSI を受ける卵管性又は/及び男性要因の不妊症の患者、18～38 歳。

用法・用量：高純度 hMG 製剤 [hMG 製剤（HMG 注射用「フェリング」）] 又は rFSH 製剤（フォリトロピンアルファ）を開始用量として 225 IU を 5 日間皮下注（自己注射）で投与し、投与 6 日目から卵巣反応に応じて投与量を調節した。最大投与量は 450 IU/日とした。hMG 及び rFSH 製剤の投与経路は皮下注射。GnRH アゴニストにより下垂体をダウンレギュレーションした。

有効性評価：

採卵数（平均値）：hMG 製剤群で 12.8 個、rFSH 製剤群で 14.0 個であった

IV-125

($p=0.10$)。

継続妊娠率* (主要評価項目) : hMG 製剤群で 24%、rFSH 製剤群で 22%であった。

* : 採卵後 10 週時点の超音波検査で臨床妊娠が認められた場合と定義

安全性評価 :

有害事象 : 少なくとも 1 つの治験薬との因果関係のある有害事象 (副作用) が発現した症例の割合は、hMG 製剤群で 14.2%、rFSH 製剤群では 13.0%であった。この内、発現頻度が高かった副作用 (hMG 製剤群及び rFSH 製剤群における発現率) は頭痛 (3.8%、2.8%)、腹痛 (6.4%、7.1%)、卵巣過剰刺激 (7.0%、5.1%) であった。

OHSS : OHSS Type II (中等度) / III (重度) の発現率は hMG 製剤群で 1.9%、rFSH 製剤群で 1.2%であった。

投与部位反応 (hMG 製剤群及び rFSH 製剤群における発現率) : 炎症を伴う投与部位の異常 (4.8%、3.4%)、疼痛 (4.6%、3.7%)、投与部位の反応 (1.3%、0.8%) が報告された。

5) Highly purified (HP) Repronex® SC and HP-Repronex® IM are as effective as Repronex® SC in a prospective, randomized clinical trial evaluating controlled ovarian hyperstimulation (COH) in patients undergoing in-vitro fertilization (IVF) ⁽¹¹⁾

論文 : Fertility and Sterility. 2002; 77 (3), S15

著者 : D. C. Marshall, B. W. Webster, S. Najmabadi, R. P. Dickey, J. L. Crain, S. G. Somkuti, P. Magarelli, K. Elkind-Hirsch, M. J. Steinkampf for the HP-Repronex Study Group

試験デザイン : 無作為化、非盲検試験

対象患者 (症例数、疾患名、年齢) : 190 例 [hMG 製剤 [purified Repronex (pRepronex*)] (筋肉内注射) 群 (65 例)、hMG 製剤 (pRepronex) (皮下注射) 群 (61 例)、hMG 製剤 (Repronex*) (皮下注射) 群 (64 例)]、IVF を受ける不妊症の患者、18~39 歳。

*: pRepronex 及び Repronex は FSH 及び LH の生物活性比が約 1:1 の hMG 製剤。pRepronex は HMG 注射用「フェリング」と添加剤の処方異なるが、同じ高純度 HMG 製剤。

用法・用量 : pRepronex を開始用量として 225 IU を 4 日間筋肉内注射又は皮下注で投与し、Repronex を開始用量として 225 IU を 4 日間皮下注で投与した。

IV-125

投与 5 日目から卵巣反応に応じてそれぞれの薬剤の投与量を調節した。最大投与量は 450 IU/日とした。hMG 製剤 (pRepronex 及び Repronex) の投与経路は筋肉内又は皮下注射。GnRH アゴニストにより下垂体をダウンレギュレーションした。

有効性評価：

採卵数 (平均値 \pm SD) (主要評価項目) : pRepronex (筋肉内注射) 群で 13.1 \pm 8.3 個、pRepronex (皮下注射) 群で 13.1 \pm 7.2 個、Repronex (皮下注射) 群で 14.4 \pm 7.7 個であった。いずれの群においても統計的に有意な差は認められなかった。

継続妊娠率* : pRepronex (筋肉内注射) 群で 38.5%、pRepronex (皮下注射) 群で 29.5%、Repronex (皮下注射) 群で 37.5%であった。いずれの群においても統計的に有意な差は認められなかった。

安全性評価：

有害事象 : 少なくとも 1 つの有害事象が発現した症例の割合は、pRepronex (筋肉内注射) 群で 72.3%、pRepronex (皮下注射) 群で 67.2%、Repronex (皮下注射) 群で 75.0%であった。

注射部位反応 : 投与部位の炎症、腫脹、又は膨疹が報告された症例の割合は、pRepronex (筋肉内注射) 群で 1.5%、pRepronex (皮下注射) 群で 1.6%、Repronex (皮下注射) 群で 18.8%であった。

重篤な有害事象 : 少なくとも 1 つの重篤な有害事象が発現した症例の割合は、pRepronex (筋肉内注射) 群で 3.1%、pRepronex (皮下注射) 群で 1.6%、Repronex (皮下注射) 群で 6.3%であった。

<日本における臨床試験等* >

上述の検索式で抽出し、試験概要以外の詳細情報が入手可能な文献を選定した。

1) 体外受精の卵巣刺激におけるクエン酸クロミフェン・HMG による minimal stimulation と Long 法との比較検討⁽¹²⁾

論文 : 日本受精着床学会雑誌. 2009; 26 (1), 106-110

著者 : 若原 泰典、安藤 寿夫

試験デザイン : 後方視野的研究

対象患者 (症例数、疾患名、年齢) : 102 例 [hMG 製剤群 (54 例)、クエン酸クロミフェン (CC)・hMG 製剤群 (48 例)]、初回体外受精治療を受けた患者、年齢の規定なし (hMG 製剤群及び CC・hMG 製剤群の平均年齢は、それぞれ 33.3 歳及び 34.1 歳)。

IV-125

用法・用量：hMG 製剤群は全周期の黄体期中期より酢酸ナファレリンの点鼻を行い、月経発来後に hMG 300 IU/日を 2 日間連続投与し、その後、hMG 150 IU/日を連日投与した。CC・hMG 製剤群は月経周期 2 日目又は 3 日目より CC (50 mg) 2 錠/日を 5 日間内服し、月経周期 5 日目より、隔日で hMG 150 IU/日を投与した。hMG 製剤の投与経路は不明。

有効性評価：

採卵数 (平均値±SD)：hMG 製剤群で 12.7±7.4 個、CC・hMG 製剤群で 5.0±3.8 個であり、hMG 製剤群で有意に高かった (p<0.001)。

継続妊娠・生産率：新鮮胚移植当たりの継続妊娠・生産率は hMG 製剤群で 23.4%、CC・hMG 製剤群で 26.3%であった。凍結融解胚移植当たりの継続妊娠・生産率は hMG 製剤群で 29.6%、CC・hMG 製剤群で 16.7%であった。

安全性評価：

OHSS：hMG 製剤群で 3 例に対し重篤な OHSS の発症を回避するために全胚凍結が行われた。CC・hMG 製剤群では報告がなかった。

2) Recombinant-follicle stimulating hormone is more effective than urinary human menopausal gonadotropin in ovarian hyperstimulation for assisted reproductive technology treatment⁽¹³⁾

論文：Reproductive Medicine and Biology. 2007; 6, 27-32

著者：Koji Nakagawa, Shirei Ohgi, Rieko Kojima, Kana Sugawara, Takashi Horikawa, Megumu Ito, Minoru Irahara, Hidekazu Saito

試験デザイン：無作為化試験

対象患者 (症例数、疾患名、年齢)：86 例 [rFSH 製剤群 (53 例)、hMG 製剤群 (33 例)]、GnRH アゴニストロング法による調節卵巣刺激を受けた患者、年齢の規定なし (rFSH 製剤群及び hMG 製剤群の平均年齢は、それぞれ 36.5 歳及び 35.9 歳)。

用法・用量：rFSH 投与群は前周期の黄体期より GnRH アゴニストの投与を開始し、月経発来後に rFSH (フォリトロピンベータ) 225 IU/日を 2 日間連続投与し、その後、rFSH 150 IU/日を連日投与した。hMG 投与群は前周期の黄体期より GnRH アゴニストの投与を開始し、月経発来後に hMG 300 IU/日を 2 日間連続投与し、その後、hMG 225 IU/日を連日投与した。rFSH 及び hMG 製剤の投与経路は不明。

IV-125

有効性評価：

採卵数（平均値±SD）： rFSH 製剤群で 9.6±0.9 個、hMG 製剤群で 9.0±1.1 個であった。

受精卵数（平均値±SD）： rFSH 製剤群で 5.7±0.9 個、hMG 製剤群で 5.7±0.7 個であった。

妊娠率：移植胚当たりの妊娠率は rFSH 群で 31.3%、hMG 製剤群で 33.3%であった。

安全性評価：情報なし

※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

1) Cochrane データベースレビュー（Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2）⁽¹⁴⁾

体外受精／顕微授精を受ける女性を対象とする調節卵巣刺激における rFSH 製剤の有効性を 3 種類の尿由来ゴナドトロピン製剤（hMG、精製 FSH、高精製 FSH）と比較するため、The Menstrual Disorders & Subfertility Group's Specialised Register of Controlled Trials（2010 年 5 月まで）、The Cochrane Central Register of Controlled Trials（2010 年 5 月まで）、MEDLINE（1966 年～2010 年 5 月）、EMBASE（1980 年～2010 年 5 月）、CINAHL（1982 年～2010 年 5 月）並びに National Research Register 及び web-based trials databases における比較試験の検索を行い、rFSH 製剤の有効性と hMG、精製 FSH 又は高精製 FSH 製剤を比較した臨床試験（42 試験）を調査した。そのうち、rFSH 製剤と hMG 製剤を比較した 11 試験（3197 例）の結果によると、hMG 製剤の生児出生率は rFSH 製剤に比べて有意に高かった〔OR 0.84、95%CI (0.72,0.99)〕。一方、卵巣過剰刺激症候群の発現率において、両剤の統計的な差は認められなかった〔OR 1.00、95%CI (0.58,1.71)〕と報告されている。

2) システマティック・レビュー及びメタ・アナリシス（Human Reproduction. 2008; 23 (2), 310-315）⁽¹⁵⁾

体外受精／顕微授精を受ける女性を対象とする GnRH アゴニストロング法による調節卵巣刺激における hMG 製剤（FSH と LH の比が 1：1 の hMG 製剤のみ）の有効性を rFSH 製剤と比較するため、MEDLINE（1985 年～2007 年 1 月）、EMBASE（1985 年～2007 年 1 月）、Science Direct（1985 年～2007 年 1 月）、並びに Cochrane Central Register of Controlled Trials 及び Web of Science（1985 年～2007 年 1 月）において、gonadotrophins、hMG、menotropins、FSH、recombinant FSH、及び IVF で検索を行い、rFSH 製剤の有効性と hMG 製剤を比較した無作為化試験（7 試験）を調査した。これらの試験を併合した結果によると、hMG 製剤の臨床妊娠率及び生児出生率は FSH 製剤に比べて、統計的に有意に高く

IV-125

〔RR=1.17, 95%CI (1.03,1.34)〕〔RR=1.18, 95%CI (1.02,1.38) , p=0.03〕、生児出生率のリスク差は4%〔95%CI (1,7%)〕であったと報告されている。

3) メタ・アナリシス (Fertility and Sterility. 2003; 80 (5), 1086-1093) ⁽¹⁶⁾
体外受精／顕微授精を受ける女性を対象とする GnRH アゴニスト法による調節卵巣刺激における hMG 製剤の有効性を rFSH 製剤と比較するため、The Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group trials register (2002 年 1 月 3 日まで)、The PubMed、MEDLIBE、Web of Science (1985 年～2002 年 5 月 15 日) において、gonadotropins、hMG、menotropins、FSH、urinary FSH、recombinant FSH、及び IVF で検索を行い、rFSH 製剤の有効性と hMG 製剤を比較した無作為化試験 (6 試験) を調査した。これらの試験を併合した結果によると、hMG 製剤の臨床妊娠率は FSH 製剤に比べて、統計的に有意に高かった〔RR=1.18, 95%CI (1.02,1.36)〕。平均採卵数の差において、両剤に差は認められなかった〔-0.84 oocytes, 95%CI (-2.02,0.34)〕。OHSS の発現率において、両剤に差は認められなかった〔hMG 製剤: 1.5%、FSH 製剤: 1%、relative risk: 1.45〔95%CI (0.56,3.73)〕〕と報告されている。

(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) Berek and Novak's Gynecology 16th Edition (2019 年) ⁽¹⁷⁾

「2010 年の報告によると、米国の治療成績が良好な医療機関の 60% では、正常な BMI の正常反応の若年女性に 300 IU/日という比較的高用量のゴナドトロピン製剤を投与していた。いずれの患者においても、総投与量として 450 IU/日を超えるゴナドトロピン製剤の投与に有利な治療効果が認められなかった。」と記載されている。

<日本における教科書等>

1) 産婦人科研修の必修知識 2016-2018 (2016 年) ⁽¹⁸⁾

ART における、卵巣刺激に用いられる薬剤として、「ART の成功には、良質な受精卵・胚を得ることが必須の条件となるため、患者に個別化した調節卵巣刺激 (Controlled Ovarian Stimulation, COS) を行う。ゴナドトロピン投与により複数卵胞の発育を促しつつ、GnRH アナログないしクロミフェンにて早発 LH サージの防止を図ることが多い。COS に関しては図 C-5-5) -2 に示すごとく様々な方法が考案されている。」と記載されており、卵巣刺激の薬剤として hMG 製剤が記載されている。

2) 生殖医療の必修知識 2020 年 (2020 年) ⁽¹⁹⁾

ART における、卵巣刺激に用いられる薬剤として「Gonadotropin (Gn) 製剤にはリコンビナント follicle stimulating hormone (FSH)、ピュア FSH、およびさま

ざまな比率で hCG が調合された human menopausal gonadotropin (hMG) があり、投与量や種類は患者の卵巣機能などによって決定する。」と記載されている。

3) 不妊・不育症診療パーフェクトガイド 2016 増刊号 (2016 年) ⁽²⁰⁾

ART における、卵巣刺激に用いられる薬剤として、「調節卵巣刺激に用いられる薬剤で、直接、卵胞発育を促すものは FSH 製剤のみである。FSH 製剤には尿由来 hMG、尿由来 purified FSH、遺伝子組み換え FSH の 3 種類があり、含まれる LH 活性が異なる。」と記載されている。

また、調節卵巣刺激法の 1 つとして紹介されている FSH 単独法に用いられる薬剤として「月経開始日～3 日目に FSH 製剤投与を開始する。4～6 日刺激して、卵胞の発育により投与量を増減して継続する。1 日投与量は 150～225 単位が標準で、低刺激法では 50～150 単位で開始する。hCG にて卵最終成熟を起こし、36 時間後に採卵する。卵巣過剰刺激症候群のリスクが高い場合は、hCG 投与に代えて GnRH アゴニスト点鼻で内因性 LH サージを誘起する。エストラジオール濃度が高いにもかかわらず早発 LH サージを経験することは自然周期に比べて少ないが、常に LH 上昇に注意が必要である。FSH 製剤は尿由来 hCG、尿由来 purified FSH、遺伝子組み換え FSH の 3 種類があり、FSH 活性は同じでも含まれる LH 活性がおのおの異なる (表 2)。LH 濃度の生理的変化を模倣して、刺激途中で FSH から LH 活性の高い hMG に切り替えることもある。」と記載されている。

4) 図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第 3 版 (2018 年) ⁽²¹⁾

ART における、卵巣刺激に用いられる薬剤として、「わが国では、遺伝子組換え技術によるリコンビナント製剤のみならず、尿由来の抽出製剤が現在も広く使用されている (表 1-4)。」と記載されている。また、Gn 製剤の投与量について、「1 日 225～300 IU」及び「卵巣刺激初期には、recombinant FSH を用いて、徐々に LH 成分が含まれる hMG 製剤に変えていく方法が、生理的なゴナドトロピンの分泌に近いが、LH 高値の症例では、最後まで FSH 製剤を用いる。投与量は症例よるが、卵巣の反応性が正常の場合、225 単位を基本とする。低反応の場合、300～450 単位を用いることもある。高反応な場合、150 単位である。」と記載されている。

5) プリンシプル産科婦人科学 婦人科編 第 3 版 (2014 年) ⁽²²⁾

ART における、卵巣刺激に用いられる薬剤として、「ゴナドトロピン製剤には卵巣発育の根幹をなす FSH 製剤 (尿由来と遺伝子組み換え製剤 human recombinant FSH ; hrFSH とがある) と LH 成分を併せもつ human menopausal gonadotropin ; hMG 製剤 (現在の製剤はすべて尿由来) とがある。ゴナドトロピン製剤は直接卵胞に作用するため、投与量や投与日数により刺激効果には差が生じる。通常 150～300 [多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) では 100] IU/日の連

日投与を行う。」と記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<日本におけるガイドライン等>

1. 生殖医療ガイドライン（作成中）

ゴナドトロピン製剤は閉経後女性尿由来の下垂体性性腺刺激ホルモン（hMG 製剤）、hMG を精製して得た精製下垂体性性腺刺激ホルモン（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 製剤の方が多し。一方、rFSH 製剤は LH を含有しない。

1. rFSH 製剤を用いた周期と尿由来製剤（hMG あるいは uFSH）を用いた周期を比較したシステマティック・レビューにおいて、生児獲得率に有意差を認めなかった（28 RCT, N=7339, オッズ比 0.97, 95%信頼区間 0.87-1.08）。また安全性の比較においても、卵巣過剰刺激症候群（ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS）発症率に有意差を認めなかった（32RCT, N=774, オッズ比 1.18, 95%信頼区間 0.86-1.61）¹⁾。このシステマティック・レビューにおいて尿由来の製剤別に解析した場合に、rFSH 製剤は hMG 製剤に比し生児獲得率がわずかであるが有意に低かった（11RCT, N=3197, オッズ比 0.84, 95%信頼区間 0.72-0.99）¹⁾。しかしその差は臨床的に有意と捉えられず、その後の小規模な RCT では差を認めないことと併せ、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（推奨度、強）²⁾。GnRH アンタゴニストプロトコールに関するエビデンスは多くないが、hMG 製剤と rFSH 製剤間で有効性に差は認めないとする複数の RCT（N=280）³⁾、（N=749）⁴⁾、（N=619, 卵巣高反応例を対象）⁵⁾ の報告がある。これらを考え併せ、総じて調節卵巣刺激に用いる製剤の LH 含有量の違いが臨床的に有意な影響を及ぼすことはないと考えられる。

一方で患者集団を限定した場合、LH 含有量の異なる製剤間で有効性や安全性に差がないとするには未だエビデンスが不十分であり今後評価が変わる可能性が残されている。前述の ESHRE ガイドラインでは、多嚢胞性卵巣症候群（polycystic ovarian syndrome: PCOS）患者や高齢女性におけるエビデンスは十分ではないとされている²⁾。PCOS に関してはその後のシステマティック・レビューで、製剤間で有効性、安全性に差を認めないことが報告された⁶⁾。卵巣反応性低下症例において、rFSH 製剤のみを用いた周期と rFSH 製剤に遺伝子組換えヒト LH（rLH 製剤、本邦では使用できない）を追加した周期の評価は分かれている。rLH の追加により、卵巣反応性低下症例を対象とした RCT（N=939）、高齢女性を対象とした RCT（N=240）において、生児獲得率に差は認めなかった、とする一方で、rLH を追加した周期で成績が向上したとする小規模な RCT の報告がある²⁾。

用法・用量

月経周期 3 日目ごろから、卵胞成熟ホルモン（hMG, uFSH の場合）あるいはホリトロピナルファ（rFSH の場合）として、通常 1 日投与量 150~300IU を投与する。患者の

IV-125

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。

文献

- 1) van Wely M, et al.: Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2011; CD005354. PMID: 21328276. (I)
- 2) ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group: OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 2019. (<https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI>). (Guideline)
- 3) Bosch E, et al.: Highly purified hMG versus recombinant FSH in ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists--a randomized study. Hum Reprod. 2008; 23: 2346-51. PMID: 18583332. (I)
- 4) Devroey P, et al.: A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. Fertil Steril. 2012; 97: 561-71. PMID: 22244781. (I)
- 5) Witz CA, et al.: Randomized, assessor-blinded trial comparing highly purified human menotropin and recombinant follicle-stimulating hormone in high responders undergoing intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril. 2020; 114: 321-330. PMID: 32416978. (I)
- 6) Weiss NS, et al.: Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 1: CD010290. PMID: 30648738. (I)

(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) 令和 2 年度 子ども・子育て支援推進調査研究事業 不妊治療の事態に関する調査研究 概要版（2021 年 3 月）⁽²⁶⁾
不妊治療の実態に関して、郵送によるアンケート調査を産科・婦人科の 622 施設及び泌尿器科の 172 施設に対して行い（回収率はそれぞれ 63%及び 51%）、Web によるアンケート調査を不妊治療当事者及び一般人に対し、それぞれ 1636 件及び 1166 件実施した。この調査によると、不妊治療における卵巣刺激に使用する薬剤として、クロミフェン、アロマターゼ阻害剤、hMG 製剤、及び FSH 製剤の実施率が、それぞれ 98.4%、75.9%、98.4%、及び 94.3%であったと報告されている。

(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>

IV-125

1) 提示した海外のエビデンスやガイドラインから妥当といえる。

<要望用法・用量について>

1) 提示した海外のエビデンスやガイドラインから妥当といえる。

<臨床的位置づけについて>

1) ヒト下垂体性性腺刺激ホルモンは生殖補助医療における調節卵巣刺激のために用いられていた実態はあったが適応を有していなかった。海外のエビデンスやガイドライン記載の状況から、この目的での保険適用の必要性がある。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

なし

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) Andrea Weghofer, Santiago Munne, Werner Brannath, Serena Chen, Giles Tomkin, Natalie Cekleniak, et al. The impact of LH-containing gonadotropins on diploidy rates in preimplantation embryos: long protocol stimulation. *Human Reproduction*. 2008;23(3):499-503.
- 2) Paul Devroey, M.D., Ph.D., Antonio Pellicer, M.D., Anders Nyboe Andersen, M.D., and Joan-Carles Arce, M.D., Ph.D. A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*. 2012;97(3):561-571.
- 3) Anders Nyboe Andersen, Paul Devroey and Joan-Carles Arce. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. *Human Reproduction*. 2006;21(12):3217-3227.
- 4) The European and Israeli Study Group on Highly Purified Menotropin versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone. Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant follicle stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized, comparative trial. *Fertility and Sterility*. 2002;78(3):520-528.
- 5) D. C. Marshall, B. W. Webster, S. Najmabadi, R. P. Dickey, et al. Highly purified (HP) Repronex® SC and HP-Repronex® IM are as effective as Repronex® SC in a prospective, randomized clinical trial evaluating controlled ovarian hyperstimulation (COH) in patients undergoing in-vitro fertilization (IVF). *Fertility and Sterility*. 2002;77(3):S15.

- 6) 若原靖典, 安藤寿夫. 日本受精着床学会雑誌. 2009; 26(1), 106-110.
- 7) Koji Nakagawa, Shirei Ohgi, Rieko Kojima, Kana Sugawara, Takashi Horikawa, Megumu Ito, et al. Recombinant-follicle stimulating hormone is more effective than urinary human menopausal gonadotropin in ovarian hyperstimulation for assisted reproductive technology treatment. *Reproductive Medicine and Biology*. 2007;6:27-32.
- 8) van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; Issue 2.
- 9) Arri Coomarasamy, Masoud Afnan, Deepti Cheema, Fulco van der Veen, Patrick M.M. Bossuyt, et al. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2008;23(2):310-315.
- 10) Madelon van Wely, M.Sc., Lars G. Westergaard, M.D., Patrick M. M. Bossuyt, Ph.D., and Fulco van der Veen, M.D. Effectiveness of human menopausal gonadotropin versus recombinant folliclestimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles: a meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2003;80(5):1086-1093.
- 11) Jonathan S. Berek. *Berek and Novak's Gynecology 16th Edition*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. 968-977 p, 994-999 p.
- 12) 日本産婦人科学会: 産婦人科研修の必修知識 2016-2018: 日本産婦人科学会. 2016, 430-477.
- 13) 日本生殖医学会: 生殖医療の必修知識 2020: 杏林舎. 2020, 295-325.
- 14) 桑原章: 調節卵巣刺激法の種類と特徴: 不妊・不育症診療パーフェクトガイド 2016 増刊号: 医学書院. 2016, 208-214.
- 15) 柴原浩章, 森本義晴, 京野廣一: 図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第3版: 中外医学社. 2018, 78-100, 135-147.
- 16) 武谷雄二, 上妻志郎, 藤井知行, 大須賀穰: プリンシプル産科婦人科学 婦人科編 第3版: メディカルレビュー社. 2014, 345-367.
- 17) 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.
- 18) ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group. Ovarian stimulation for IVF/ICSI. Guideline of the European Society of Human

IV-125

Reproduction and Embryology. 2019 October.

- 19) National Institute for Health and Care Excellence. Fertility problems: assessment and treatment. National Institute for Health and Care Excellence clinical guideline. 2013 February 20.
- 20) 株式会社野村総合研究所. 令和 2 年度 子ども・子育て支援推進調査研究事業 不妊治療の事態に関する調査研究 概要版. 令和 3 年 3 月, 2021.
<https://www.nri.com/-/media/Corporate/jp/Files/PDF/knowledge/report/mcs/20210330.pdf?la=ja-JP&hash=68FA2525F437E505C20731B8DDCB96853ED88192>, (参照 2021-04-21)