

(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-126
	成分名 (一般名)	精製下垂体性性腺刺激ホルモン（ヒト尿由来） (精製下垂体性性腺刺激ホルモン、 Purified Human Menopausal Gonadotrophin [JAN] )
	販売名	uFSH 注用 75 単位「あすか」 uFSH 注用 150 単位「あすか」
	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)

		<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)	

<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。</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>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 種に分類されるが、生殖補助医療における卵巣刺激においてこれらの利用は同様に推奨されている。uFSH 製剤は、既に米国、英国、仏国において今回の要望効能・効果である「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を有している。欧米および国内では uFSH 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いることから、国内においても uFSH 製剤は生殖補助医療における調節卵巣刺激に有用性が期待できると考える。</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)</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><b>uFSH 注用 75 単位「あすか」及び uFSH 注用 150 単位「あすか」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 uFSH 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</b></p>
---	--

容を記載する。)	ない。		
	〔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		

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)	
		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>

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及び海外のガイドラインに記載されている代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

#### 1) 海外

調査日：2021年1月12日

検索データベース：PubMed（1946～2021年）

検索式：(("Follicle Stimulating Hormone/therapeutic use"[Majr]) AND (((("Reproductive Techniques, Assisted"[Mesh]) or ("Fertilization in Vitro"[Majr]) or ("Embryo Transfer"[Mesh]) or ("Sperm Injections, Intracytoplasmic" [Mesh]))) AND (((("pregnancy"[Mesh]) or ("Infertility, Female"[Mesh]))) AND ("Ovulation Induction"[Majr]) AND ("Humans "[Mesh]) AND (“highly purified” or “urinary” or “pure”)） (Results: 111)

Filters: Meta-Analysis (Results: 5)

Filters: Randomized Controlled Trial (Results: 32)

Filters: Review (Results: 11)

Randomized Controlled Trial (Results: 32) より調節卵巣刺激においてゴナドトロピンの種類、使用量や期間などの比較を実施している RCT を抽出した。代表的な公表論文は要望書に記載されたものと同様であった。

#### 2) 日本

調査日：2021年1月12日

検索データベース：医中誌 web（1946～2021年）

検索式：(卵巣刺激ホルモン/TH) and (RD=メタ・アナリシス)：2件

(卵巣刺激ホルモン/TH) and (RD=ランダム化比較試験) and (CK=女)：23件

(卵巣刺激ホルモン/TH) and (PT=総説) and (CK=ヒト) and (CK=女)：22件

ランダム化比較試験：代表的な公表論文は要望書に記載されたものと同様であった。

(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

調査日：2021年1月12日

検索データベース：PubMed（1946～2021年）

検索式：

((("Follicle Stimulating Hormone/therapeutic use"[Majr]) AND (((("Reproductive Techniques, Assisted"[Mesh]) or ("Fertilization in Vitro"[Majr]) or ("Embryo Transfer"[Mesh]) or ("Sperm Injections, Intracytoplasmic" [Mesh]))) AND (((("pregnancy"[Mesh]) or ("Infertility, Female"[Mesh]))) AND ("Ovulation Induction"[Majr]) AND ("Humans "[Mesh]) AND ("highly purified" or "urinary" or "pure") (Results: 111)

Filters: Meta-Analysis (Results: 5)

Filters: Review (Results: 11)

抽出された論文より調節卵巣刺激においてゴナドトロピンの種類、使用量や期間など検討し治療効果を検証しているレビュー、メタ・アナリシスを選択した。代表的な公表論文は要望書に記載されたものと同様であった。

## 2) 日本

調査日：2021年1月12日

検索データベース：医中誌 web (1946～2021年)

検索式：(卵巣刺激ホルモン/TH) and (RD=メタ・アナリシス)：2件

(卵巣刺激ホルモン/TH) and (PT=総説) and (CK=ヒト) and (CK=女)：22件

検索した結果、該当する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文献なし)

<日本における教科書等>

(要望書の記載に追加する文献なし)

## (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<日本におけるガイドライン等>

1) 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. P320-325) <sup>1)</sup> 1)

### 第5章 生殖補助医療

#### 5. 調節卵巣刺激法

##### 1) GnRHagonist 法

##### ① ロング・プロトコール



通常、前周期の黄体期中期に GnRH アゴニストの点鼻薬の投与を開始するか皮下注徐放性製剤を投与する。月経開始後にダウンレギュレーションを確認してから Gn を投与する。

#### ②ショート・プロトコール

ロング・プロトコールで卵巣の反応性が低かった症例に選択されることが多い。月経 2-3 日目から GnRH アゴニストと Gn をほぼ同時に開始する。

Gn 製剤には rFSH、ピュア FSH、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。

GnRH アゴニスト法では FSH 単独よりも LH が付加された hMG の併用により妊娠率が向上することがメタ・アナリシスで示されている。ただし、PCOS では Gn 投与開始時の胞状卵胞数が多い場合は 100 単位/日以下で開始する。投与 7 日目頃から経膈超音波検査や血中ホルモン検査を行い、主席卵胞径が約 18 mm に達したら Gn を終了し、翌日以降に hCG 5000~10000 単位を投与して約 35 時間後に採卵する。

#### 2) GnRH antagonist 法

注射製剤のガニレリクス酢酸塩 (0.25 mg) とセトロレリクス酢酸塩 (3 mg 又は 0.25 mg)、経口製剤のレルゴリクス (40 mg) が臨床に用いられている。

消退出血 3~4 日目から Gn を投与し、投与 6 日目又は主席卵胞径が 14~16 mm に達した時点から GnRH アンタゴニストを併用する。

0.25 mg は 24 時間ごとに投与する。経口薬は 0.25 mg 注射製剤とほぼ同じ薬物動態を示し利便性に優れるが、調節卵巣刺激における投与プロトコールについては今後の検討が必要である。

3 mg 注射剤は投与 5 日以内に十分な卵胞発育が得られなければ 0.25 mg 製剤を追加する。主席卵胞径が約 18 mm に達したら Gn を終了し、hCG 5000~10000 単位を投与し約 35 時間後に採卵するが、hCG 投与前 30 時間以内に GnRH アンタゴニストを最終投与する必要がある。

### (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 不妊治療の実態に関する調査研究 最終報告書. 株式会社野村総合研究所.2021 年 3 月<sup>2)</sup>.

全国の体外受精等を実施する医療機関を対象とした不妊治療の実態に関する調査研究によれば、女性不妊治療において卵巣刺激に主に使用している薬剤のうち、FSH 製剤は 386 施設中 94.3%の施設で使用されていた。FSH 製剤の種類としては、精製下垂体性腺刺激ホルモン (uFSH) 及びフォリトロピンアルファ (遺伝子組み換え) があり、使用している施設数はそれぞれ 234 施設及び 232 施設とほぼ同数であった。したがって、uFSH

製剤は生殖医療の現場で一般的に使用されていると考えられる。

## (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>

1) 要望効能・効果「生殖補助医療における調節卵巣刺激」は妥当であるとする。

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。ヒト卵子と精子、あるいは胚を体外で取り扱う生殖補助医療(ART)においては、体外受精・胚移植(IVF-ET)及び卵細胞質内精子注入法が主に行われ、日本産科婦人科学会ではIVF-ETの対象となる疾患は、卵管性不妊症、乏精子症、免疫性不妊症、原因不明不妊症などとされている。ARTでは複数の卵胞発育と内因性黄体化ホルモンサージの抑制を目的とした調節卵巣刺激が行われる。複数の卵胞発育にはゴナドトロピン製剤、クロミフェンクエン酸塩、アロマターゼ阻害薬が単独又は併用で使用されている。

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種に分類されるが、卵巣刺激においてこれらの利用は同様に推奨されている(NICEガイドライン:Fertility problems: assessment and treatment<sup>要望-22</sup>)。海外では、生殖補助医療においてゴナドトロピン製剤による調節卵巣刺激が標準的治療に位置付けられており、uFSH製剤は既に米国、英国、仏国において今回の要望効能・効果である「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を有している。

### <要望用法・用量について>

1) 要望用法・用量「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。」は妥当であるとする。

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、既に米国、英国、仏国、加国及び豪州における用法・用量について、開始時期は多くが月経周期の2日目又は3日目、初期用量は225IUまたは150~225IU、1日最大量は450IUを超えない、ならびに投与は適切な数の卵胞が適切なサイズに達したが確認されるまで、となっている。

国内の成書等<sup>要望-53,54</sup>では、月経周期3日目ごろから150~300IUを投与することが多いと記載されており、要望書に記載の日本生殖医学会作成中の生殖医療ガイドライン案でも用法・用量の記載は同様となっているが、ASRMのガイドライン: Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline<sup>要望-13</sup>では低反応者においても低用量のGnが推奨されており、通常用量としては、海外承認用量やESHREガイドライン: Ovarian stimulation for IVF/ICSI<sup>要望-23</sup>と同様の150又は225IUが適切と考える。また、卵胞の発育を観察して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されることもあり、海外承認用量、NICEガイドライン Fertility problems: assessment and treatment<sup>要望-22</sup>及び生殖医療ガイドライン案でも

1日450IUを超えないこととされている。通常投与は、卵胞が十分に発育するまで継続し、その後HCGやGnRHアゴニストをトリガーとして卵胞最終成熟を誘発し、採卵が行われる。したがって要望用法・用量は妥当と考える。

＜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とされているが、症例の高齢化に伴いIVF-ETを第一選択にせざるを得ない症例が増加している。その際に必要な調節卵巣刺激ではゴナドトロピン製剤が国内外で既に標準的に使用されている。国内では、一般的に生殖補助医療で使用されている「複数卵胞発育のための調節卵巣刺激」の効能・効果を有するゴナドトロピン製剤はrFSH製剤のみであるが、欧米ではuFSH製剤で本効能・効果が承認されている。また、国内ガイドライン<sup>1)</sup>及びESHREのガイドライン<sup>要望-23)</sup>等で、rFSHとuFSHの間で有効性に差はないとの記載がある。国内における不妊治療の実態に関する調査研究<sup>2)</sup>によれば、女性不妊治療の卵巣刺激において、uFSH製剤は386施設中234施設で使用されていることから、uFSH製剤は国内外で既に標準的に使用されており、rFSH同様に有用な製剤であると考えられる。

#### 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。

- ・国内において、診療ガイドラインで生殖補助医療の調節卵巣刺激においてuFSH製剤を使用することが記述されており、不妊治療の現場で用いられている。
- ・海外において、米国、英国、仏国など、uFSH製剤は既に要望効能・効果、要望用法・用量と同様の用法・用量で承認を有しており、診療ガイドラインでも要望効能・効果、要望用法・用量に関する記述がある。

#### 5. 備考

＜その他＞

1)

#### 6. 参考文献一覧

- 1) 生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会編. 株式会社 杏林舎、2020. P320-325.
- 2) 令和2年度 子ども・子育て支援推進調査研究事業 不妊治療の実態に関する調査研究 最終報告書. 株式会社野村総合研究所.2021年3月.