

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 精製下垂体性性腺刺激ホルモン
 生殖補助医療における調節卵巣刺激

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：精製下垂体性性腺刺激ホルモン	
	販売名：①フォリルモン P 注 75、同注 150 ②uFSH 注用 75 単位「あすか」、同注用 150 単位「あすか」	
	会社名：①富士製薬工業株式会社 ②あすか製薬株式会社	
要望者名	日本生殖医学会	
要望内容	効能・効果	生殖補助医療における調節卵巣刺激
	用法・用量	通常 150 又は 225 IU 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 450 IU 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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	なし
備考	なし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

不妊症は、生殖年齢の男女が妊娠を希望し、ある一定期間^{注1)}、避妊することなく通常の性交を継続的に行っているにもかかわらず、妊娠の成立をみない場合であり¹⁾、挙児を希望するにもかかわらず、妊娠成立や児の獲得に至らない状況は、日常生活に著しい影響を及ぼすことを踏まえ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、適応疾病は、「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。

注 1) 一定期間は 1 年というのが一般的であるが、妊娠のために医学的介入が必要な場合はその期間を問わないとされている。

(2) 医療上の有用性についての該当性

精製下垂体性性腺刺激ホルモン（以下、「本薬」）は、米国、英国及び仏国において、要望内容で承認されている。

また、生殖医療の必修知識 2020²⁾ では、生殖補助医療（以下、「ART」）における調節卵巣刺激（以下、「COS」）に用いるゴナドトロピン製剤の一つとして本薬が記載されていること、及び日本産科婦人科学会が行う ART のオンライン登録データにおける新鮮胚移植周期の COS に用いた薬剤の内訳^{2) 3)} から、本邦でも、本薬が ART における COS に標準的に用いられているものと判断できる。

以上を踏まえ、検討会議は、要望内容は、「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。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 : BRAVELLE (FERRING PHARMACEUTICALS INC.) ⁴⁾	
効能・効果	(該当部分抜粋) ART における複数卵胞の発育
用法・用量	(該当部分抜粋) ゴナドトロピン放出ホルモン（以下、「GnRH」）アゴニストによる下垂体脱感作を受けた患者又は GnRH アンタゴニストを投与された患者には、治療開始から 5 日間は 225 単位/日の皮下投与が推奨される。臨床モニタリング（血清エストラジオール濃度の測定や経膈超音波検査の実施）に基づき、以降の用量は個別の患者の反応に応じて調節される。用量調節は 2 日に 1 回を超える頻度では行わず、1 回あたりの用量調節は 75～150 単位を超えないこと。BRAVELLE の最大用量は 450 単位/日を超えてはならず、ほとんどの場合 12 日を超える投与は推奨されない。十分な卵胞発育が認められたら、直ちにヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）(5000～10000 単位)を単回投与し、採卵のための最終的な卵胞成熟を誘発する。
承認年月（または米国における開発の有無）	2002 年 12 月
備考	
2) 英国 : FOSTIMON 75 IU, powder and solvent for solution for injection (IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.) ⁵⁾	
効能・効果	(該当部分抜粋)

	ART（体外受精（以下、「IVF」）、配偶子卵管内移植、接合子卵管内移植等）における複数卵胞発育のための COS
用法・用量	<p>（該当部分抜粋）</p> <p>一般的なプロトコールでは、GnRH アゴニスト治療の開始から約 2 週間後に Fostimon の投与が開始され、その後、適切な卵胞発育が達成されるまで両方の治療が継続される。例えば、GnRH アゴニストによる 2 週間の下垂体脱感作の後、最初の 7 日間は 150～225 単位の Fostimon が投与される。その後は、患者の卵巣反応に応じて用量が調整される。</p> <p>他のプロトコールとして、月経周期の 2 又は 3 日目から毎日 150～225 単位の Fostimon を投与することがある。治療は、十分な卵胞発育が達成されるまで（血清エストロゲン濃度や経膈超音波検査所見によって評価）、患者の反応に応じて用量を調整して（通常、450 単位/日以下）続けられる。十分な卵胞発育は、通常、平均して治療の 10 日目（5～20 日）頃に達成される。</p> <p>最適な反応が得られたら、最後の Fostimon 投与の 24～48 時間後に 5000～10000 単位の hCG を単回投与して、最終的な卵胞成熟を誘発する。</p> <p>投与経路：皮下又は筋肉内投与</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	2006 年 3 月
備考	
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	承認はない（2021 年 12 月現在）。
4) 仏国：FOSTIMONKIT 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable（LABORATOIRES GENEVRIER） ⁶⁾	
効能・効果	<p>（該当部分抜粋）</p> <p>ART（IVF、配偶子卵管内移植、接合子卵管内移植等）における複数卵胞発育の誘発のための COS</p>
用法・用量	（該当部分抜粋）

	<p>一般的なプロトコールでは、アゴニスト治療の開始から約 2 週間後に FOSTIMONKIT の投与が開始され、その後、適切な卵胞発育が達成されるまで両方の治療が継続される。例えば、アゴニストによる 2 週間の下垂体脱感作の後、最初の 7 日間は 150～225 単位の FOSTIMONKIT が投与される。その後は、患者の卵巣反応に応じて用量が調整される。</p> <p>他のプロトコールとして、月経周期の 2 又は 3 日目から毎日 150～225 単位の FOSTIMONKIT を投与することがある。治療は、十分な卵胞発育が達成されるまで（血清エストロゲン濃度や経膈超音波検査所見によって評価）、患者の反応に応じて用量を調整して（通常、450 単位/日以下）続けられる。十分な卵胞発育は、通常、平均して治療の 10 日目（5～20 日）頃に達成される。</p> <p>最適な反応が得られたら、最後の FOSTIMONKIT 投与の 24～48 時間後に 5000～10000 単位の hCG を単回投与して、最終的な卵胞成熟を誘発する。</p> <p>投与経路：皮下投与</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	2006 年 8 月
備考	
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	承認はない（2022 年 1 月現在）。
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	
備考	承認はない（2022 年 1 月現在）。

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について企業側で実施した海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

1) A prospective and randomized study of ovarian stimulation for ICSI with recombinant FSH versus highly purified urinary FSH. (Gynecol Endocrinol 2000; 14: 5-10) ⁷⁾

卵細胞質内精子注入法（以下、「ICSI」）を実施予定の37歳以下の女性を対象に、COSにおける本薬及びホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）（以下、「r-hFSH α 」）の有効性を評価する目的で、無作為化比較試験が実施された（本薬群：60例、r-hFSH α 群：60例）。

本薬及び r-hFSH α の用法・用量はいずれも次のとおりとされた。GnRH アゴニストによる下垂体脱感作後、最初の7日間は150又は225単位/日（30歳以下は150単位/日、31～37歳は225単位/日とされた）を皮下投与し、8日目以降は個々の被験者の卵巣反応に応じて用量を調節することとされた。17mm以上の卵胞を認めた後、hCGの投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、採卵を行うこととされた。

有効性について、採卵数（平均値±標準偏差）は、本薬群及び r-hFSH α 群でそれぞれ10.5±5.7個及び10.7±6.8個であった。また、ETあたりの臨床妊娠率は、本薬群（154周期）及び r-hFSH α 群（160周期）でそれぞれ32.2%、37.9%であった。

安全性について、重度のOHSSは認められなかった。

2) Induction of ovulation in women undergoing assisted reproductive techniques: recombinant human FSH (follitropin alpha) versus highly purified urinary FSH (urofollitropin HP). (Hum Reprod 2000; 15: 1021-7) ⁸⁾

IVF又はICSIを実施予定の18歳以上38歳以下の女性を対象に、COSにおける本薬及び r-hFSH α の有効性及び安全性を評価する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された（本薬群：75例、r-hFSH α 群：80例）。

本薬及び r-hFSH α の用法・用量はいずれも次のとおりとされた。GnRH アゴニストによる下垂体脱感作後、最初の6日間は150単位/日を皮下投与し、7日目以降は個々の被験者の卵巣反応に応じて用量を調節することとされた。最大投与量は450単位/日とされた。18mm以上の主席卵胞を認め、このほかに16mm以上の卵胞を少なくとも2個認めた後、hCGの投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、hCGの投与34～38時間後に採卵を行うこととされた。

有効性について、主要評価項目である採卵数(平均値±標準偏差)は、本薬群及び r-hFSH α 群(以下、同順)でそれぞれ 10.8±6.1 個及び 10.2±6.0 個であった。また、ET あたりの臨床妊娠率は 41.4% (24/58 例) 及び 44.3% (27/61 例)、ET あたりの生産率は 34.5% (20/58 例) 及び 44.3% (27/61 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 34.2%及び 30.9%であった。OHSS の発現割合は 7.9%及び 8.6%であり、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は、本薬群で 3 例(OHSS 2 例、腸骨窩疼痛 1 例) 及び r-hFSH α 群で 2 例(OHSS 2 例) に認められた。r-hFSH α 群の 1 例が卵巣嚢腫のために試験を中止された。

3) Ovarian stimulation during assisted reproduction treatment: a comparison of recombinant and highly purified urinary human FSH. (Hum Reprod 2000; 15: 1691-7) ⁹⁾

IVF 又は ICSI を実施予定の 18 歳以上 38 歳以下の女性を対象に、COS における本薬及び r-hFSH α の有効性及び安全性を評価する目的で、無作為化評価者盲検並行群間比較試験が実施された(本薬群: 249 例、r-hFSH α 群: 247 例)。

本薬及び r-hFSH α の用法・用量はいずれも次のとおりとされた。GnRH アゴニストによる下垂体脱感作後、最初の 6 日間は 150 単位/日を皮下投与し、7 日目以降は個々の被験者の卵巣反応に応じて減量することとされた。最大投与量は 450 単位/日とされた。18 mm 以上の主席卵胞を認め、このほかに 16 mm 以上の卵胞を少なくとも 2 個認め、エストラジオール濃度が 1 卵胞あたり 500 pmol/L に達したことを確認した後、hCG の投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、hCG の投与 34~38 時間後に採卵を行うこととされた。

有効性について、主要評価項目である hCG 投与時の 10 mm 以上の卵胞数(平均値±標準偏差)は、本薬群及び r-hFSH α 群(以下、同順)でそれぞれ 13.6±7.1 個及び 15.6±8.2 個であった。また、採卵数(平均値±標準偏差)は 11.4±7.6 個及び 13.1±7.7 個、ET あたりの臨床妊娠率は 25.0% (50/200 例) 及び 30.2% (61^{注2)}/202 例) であった。

安全性について、中等度又は重度の OHSS の発現割合は 1.2% (2 例) 及び 2.8% (7 例) であり、このほかに本薬又は r-hFSH α の投与に関連した重篤な有害事象は認められなかった。また、3 例が OHSS のリスク、1 例が軽度 OHSS の発現のため、試験を中止された(群別の記載はなし)。

注 2) 1 例は子宮内人工受精により妊娠した。

4) The effect of human menopausal gonadotrophin and highly purified, urine-derived follicle stimulating hormone on the outcome of in-vitro fertilization in down-regulated normogonadotrophic women. (Hum Reprod 1996;11: 1209-13) ¹⁰⁾

IVF を実施予定の 40 歳未満の女性を対象に、本薬及びヒト下垂体性腺刺激ホルモン(以下、「hMG」) の有効性を評価する目的で、無作為化比較試験が実施された(本薬群: 104 例、hMG 群: 114 例)。

本薬及びhMGの用法・用量はいずれも次のとおりとされた。GnRHアゴニストによる下垂体脱感作後、最初の7日間は225単位/日を投与し（投与経路の記載なし）、8日目以降は個々の被験者の卵巣反応に応じて用量を調節することとされた。17mmを超える卵胞を4個以上認めた後、hCGの投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、hCGの投与36時間後に採卵を行うこととされた。

有効性について、採卵数（平均値±標準誤差）は、本薬群及びhMG群（以下、同順）でそれぞれ13.7±0.7個及び13.4±0.6個、ETあたりの臨床妊娠率は41%（35/85例）及び38%（41/107例）、ETあたりの継続妊娠率は35%（30/85例）及び35%（37/107例）であった。安全性に係る記載はなし。

<国内における臨床試験等>

1) Comparison of FSH and hMG on ovarian stimulation outcome with a GnRH antagonist protocol in younger and advanced reproductive age women. (Reprod Med Biol 2015;14:5-9)¹¹⁾

2008年4月～2012年5月の期間において、IVF又はICSIを実施した45歳以下の女性を対象に、COSにおけるFSH（本薬又は遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（以下、「r-hFSH」））単独又はhMGとの組合せ投与の有効性を後方視的に検討した（FSH単独投与例：313例、FSH-hMG投与例：152例）。

各投与法の用法・用量は次のとおりであった。月経周期2又は3日目から、本薬又はr-hFSH 150～300単位/日を投与された（投与経路は記載なし）。14～15mmの卵胞を認めた後、GnRHアンタゴニストの投与が開始された。GnRHアンタゴニストの投与開始以降は、FSH単独投与例では本薬又はr-hFSH α の投与を継続し、FSH-hMG投与例では本薬又はr-hFSH α の投与を終了しhMGの投与が開始された。FSH又はhMGの用量は個々の被験者の反応に応じて調節することとされた。16mm以上の卵胞を2個以上認めた後、hCG又はGnRHアゴニストの投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、hCGの投与34～35時間後に採卵を行うこととされた。

有効性について、主要評価項目である採卵数（平均値±標準偏差）は、FSH単独投与例及びFSH-hMG投与例でそれぞれ9.6±6.7個及び8.5±5.5個であった。

安全性に係る記載はなし。

（2）Peer-reviewed journalの総説、メタ・アナリシス等の報告状況

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. (Hum Reprod 2003;18:305-13)¹²⁾

IVF又はICSIを実施予定の女性を対象に、COSにおけるr-hFSHの有効性を本薬又はhMGと比較した無作為化比較試験（20試験）を抽出し、このうち本薬（FSH-P又はFSH-HP）^{注3)}とr-hFSHを比較した試験（FSH-Pとの比較では6試験、合計1434例、FSH-HPと

の比較では 11 試験、合計 1971 例) についてメタ・アナリシスを行った。その結果、臨床妊娠率に本薬と r-hFSH の間に有意な差は認められなかった (r-hFSH の FSH-P に対するオッズ比 (以下、「OR」) [95%信頼区間 (以下、「CI」)] は 1.24 [0.98, 1.58]、r-hFSH の FSH-HP に対する OR [95%CI] は 1.14 [0.94, 1.40])。

2) Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. (Cochrane Database Syst Rev 2011; CD005354)¹³⁾

IVF 又は ICSI を実施予定の女性を対象に、COS における r-hFSH の有効性を本薬又は hMG と比較した臨床試験 (42 試験) を抽出し、このうち本薬 (FSH-P 又は FSH-HP)^{注 3)} と r-hFSH を比較した試験 (FSH-P については 5 試験、合計 1430 例、FSH-HP については 13 試験、合計 2712 例) についてメタ・アナリシスを行った。その結果、生産率に本薬と r-hFSH の間に有意な差は認められなかった (r-hFSH の FSH-P に対する OR [95%CI] は 1.26 [0.96, 1.64]、r-hFSH の FSH-HP に対する OR [95%CI] は 1.03 [0.86, 1.22])。また、本薬 (FSH-P 又は FSH-HP) と r-hFSH を比較した試験 (FSH-P については 6 試験、合計 1490 例、FSH-HP については 16 試験、合計 3053 例) についてメタ・アナリシスを行った結果、OHSS の発現割合に本薬と r-hFSH の間に有意な差は認められなかった (r-hFSH の FSH-P に対する OR [95%CI] は 1.79 [0.89, 3.62]、r-hFSH の FSH-HP に対する OR [95%CI] は 1.11 [0.70, 1.75])。

注 3) 製剤中の不純物管理の限度値によって FSH-P 又は FSH-HP に分けられている。

(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 Edition¹⁴⁾

COS に用いる本薬を含むゴナドトロピン製剤について、以下の記載がなされている。

- 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 で正常な卵巣反応の若年女性に 300 単位/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 単位/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。
- ほとんどの COS のプロトコールにおいて、ゴナドトロピンは、月経 2 又は 3 日目に開始され、月経 6 又は 7 日目 (投与開始 4 又は 5 日目) に血清エストラジオール濃度及び超音波検査で卵巣反応を評価するまで固定用量で投与する。ゴナドトロピンの用量は、卵巣反応が明らかになるまで 2~4 日おきに 50~100 単位/日ずつ増量する。

<国内における教科書等>

1) 生殖医療の必修知識 2020²⁾

ART における COS に用いるゴナドトロピン製剤の一つとして本薬が記載されており、ゴナドトロピン製剤の投与量や種類は、患者の卵巢機能等によって決定する旨記載されている。

2) 図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第3版¹⁵⁾

ART における COS に用いるゴナドトロピン製剤の一つとして本薬が記載されており、ゴナドトロピン製剤について、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旨記載されている。

また、ゴナドトロピン製剤の用量について、以下のような記載がある。

投与量は症例によるが、卵巢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。

3) プリンシプル産科婦人科学 婦人科編 第3版¹⁶⁾

COS における本薬を含むゴナドトロピン製剤の用量として、通常 150～300（多嚢胞性卵巢症候群（PCOS）では 100）単位/日の連日投与を行う旨記載されている。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. (Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009)¹⁷⁾

COS に用いる本薬を含むゴナドトロピン製剤について、以下の記載がなされている。

- 卵母細胞の最適な反応を得るための1日の投与量は150～225単位が標準的と考えられている。
- 低卵巢反応患者には、150単位を超えるゴナドトロピンの投与は推奨されるかは明らかでなく、300単位を超えるゴナドトロピンの投与は推奨されない。
- GnRH アゴニスト法における COS において、本薬と r-hFSH の使用は等しく推奨される。
- GnRH アゴニスト法における COS において、本薬と hMG の使用は等しく推奨される。

2) Fertility problems: assessment and treatment. National Institute for Health and Care Excellence clinical guideline. 2013. (2017年9月6日最終更新)¹⁸⁾

COS に用いる本薬を含むゴナドトロピン製剤について、以下の記載がなされている。

- IVF の一連の手技の中で施行される卵巢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。
- IVF において、ゴナドトロピン製剤を使用する際は、年齢、BMI、多嚢胞性卵巢の有無及び卵巢予備能等に基づき個別化された用量で開始する。投与量は1日あたり450単位を超えないこと。

<国内におけるガイドライン等>

1) 生殖医療ガイドライン¹⁹⁾

ART における COS に用いるゴナドトロピン製剤の一つとして本薬が記載されている。また、ゴナドトロピン製剤の用量について、以下のように記載されている。

- 月経周期3日目頃から、hMG、本薬、あるいはr-hFSHのホリトロピン アルファとして、通常1日投与量150～300単位を投与する。患者の反応に応じて1日450単位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。

また、本薬の投与経路について、以下のように記載されている。

- 尿由来のhMG製剤の用法は添付文書上筋肉注射とされているが、皮下注射と筋肉注射を比較した場合に効果や副作用に有意差は認められないという文献報告があるため、hMGや本薬の皮下注射が行われている実態がある。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

(2) 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について

要望内容に係る本薬の使用実態として、以下の内容が報告されている。

1) 日本産科婦人科学会 ART オンライン登録データ（2013年）

日本産科婦人科学会が行う ART のオンライン登録データにおける新鮮胚移植周期の COS に用いた薬剤の内訳^{2) 3)}によると、本薬が ART における COS に使用されている。

2) ART における COS に関する本薬の国内使用実態

要望内容に係る本邦での臨床使用実態に関する文献報告のうち、本薬を ART における COS に用いた、5例以上の症例集積に関する報告は、表1のとおりであった。

表1 本邦での臨床使用実態に関する文献報告

文献 No.	症例数	用法・用量
20	136 周期 (例数記載 無し)	・黄体期中期又は月経周期 2 日目から本薬 150～300 単位/日を投与した。 ・月経周期 3 日目から、本薬 150～300 単位/日を投与した。
21	26 例	最初の 4 日間は本薬 225 単位/日を投与し、投与 5 日目以降は hMG 150 単位/日を投与した。
22	12 例	黄体期中期から本薬又は hMG150～300 単位/日を投与した。
23	18 例	・最初の 3 日間は本薬 300 単位/日を投与し、投与 4 日目以降は hMG 150 単位/日を投与した。 ・最初の 3 日間は本薬 300～450 単位/日を投与し、投与 4～6 日目は本薬 150～225 単位/日及び hMG 150～225 単位/日を投与し、投与 7 日目以降は hMG 300～450 単位/日を投与した。

24	57 例	月経周期 3 日目から本薬 150～300 単位/日を 3 日間投与し、投与 4 日目以降は hMG 150 単位/日を 4 日間投与した。
25	20 例	月経周期 3 日目から本薬を hMG 150～300 単位/日と併用して投与した（用量は記載なし）。
26	28 例	月経周期 3 日目から本薬を hMG 150～300 単位/日と併用して投与した（用量の記載なし）。
27	108 例	月経周期 2～5 日目から本薬又は hMG 225～300 単位/日を筋肉内投与した。
28	330 例	本薬の皮下投与を行った（用量は記載なし）。

表 1 に示した 9 報から、国内において、本薬の用量は 150～450 単位/日の範囲内で使用されている実態が確認され、大部分は 150～300 単位/日の範囲内であった。本薬の投与経路が確認できた公表文献では、筋肉内投与²⁷⁾ 又は皮下投与²⁸⁾ で投与されていた。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

本薬は、米国、英国及び仏国で ART における COS に係る効能・効果で承認されている (3. (1) 参照)。また、海外臨床試験において、本薬は、本邦で ART における COS の効能・効果で承認されている r-hFSHα と同程度の有効性を有することが示された (5. (1) 参照)。海外の教科書及びガイドラインでは、ART における COS に用いる薬剤の選択肢の一つとして本薬が推奨されている (5. (3) 及び (4) 参照)。

国内で実施された臨床試験はないものの、国内の後方視的な検討において、本薬を含む FSH の投与により、本薬の有効性が示された海外臨床試験と同程度の採卵数が得られており、ART における COS に使用した際の本薬の有効性が示唆されている (5. (1) 参照)。また、国内の教科書及びガイドラインにおいても、本薬は ART における COS に用いる薬剤の選択肢として推奨されており (5. (3) 及び (4) 参照)、本邦の医療現場において本薬は ART における COS に使用されている実態がある (6. (2) 参照)。

以上より、検討会議は、本薬を日本人の ART における COS に使用した際の有効性は医学薬学上公知であると判断する。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

1) 国内外の臨床試験で認められた有害事象の発現状況

海外臨床試験における有害事象の発現割合は本薬群及び対照群 (r-hFSHα 群) でそれぞれ 34.2%及び 30.9%、主な有害事象である OHSS の発現割合は本薬群及び r-hFSHα 群でそれぞれ 7.9%及び 8.6%であり、OHSS の重症度は両群で同様であった⁹⁾。また、他に本薬及び r-hFSH の投与で重度の OHSS の発現はなかった旨の報告もあった⁸⁾。なお、本薬投与後の OHSS 以外の有害事象として腸骨窩疼痛が 1 例報告されている。

国内公表文献においては、本薬投与後の有害事象の詳細が記載された報告はなかった。

2) 開発要請を受けた企業が収集した国内副作用報告の状況

収集された国内副作用報告は以下のとおりであり、添付文書で注意喚起されている OHSS に関する事象が大半を占めた。添付文書で注意喚起されていない事象も認められたが、いずれも 1 例のみの報告であり本薬投与との因果関係を判断するための情報も不足していることから、現時点で追加の注意喚起は必要ないと開発要請を受けた企業は判断している。

フォルリモン P 注を ART における COS に使用した際の重篤な副作用は 16 例で 18 件報告されており（2021 年 8 月 31 日時点）、その内訳は表 2 のとおりであった。転帰は、不明 2 件（OHSS 及び奇異性症候群各 1 件）を除き、回復又は軽快であり、死亡は認められなかった。

表 2 フォルリモン P 注の国内副作用報告における重篤な副作用の内訳

副作用名 (PT)	件数
卵巣過剰刺激症候群	16
奇異性塞栓症、胸水	各 1

uFSH 注用「あすか」を ART における COS に使用した際の重篤な副作用は 29 例で 38 件報告されており（2021 年 10 月 31 日時点）、その内訳は表 3 のとおりであった。転帰は、不明 10 件（OHSS 5 件、卵巣腫大 2 件、バックウィズ・ヴィーデマン症候群、子宮付属器捻転及び異所性妊娠各 1 件）を除き、回復又は軽快であり、死亡は認められなかった。

表 3 uFSH 注用「あすか」の国内副作用報告における重篤な副作用の内訳

副作用名 (PT)	件数
卵巣過剰刺激症候群	24
子宮付属器捻転、卵巣腫大	各 3
バックウィズ・ヴィーデマン症候群、異所性妊娠、急性腎障害、胸水、静脈血栓症、脳梗塞、腹水、卵巣出血	各 1

旧販売名の製品（ゴナピュール注用）も含めて集計している。

以上より、検討会議は以下のように考える。

国内の使用実態下で報告された重篤な副作用のうち、主な事象は海外臨床試験でも認められていた OHSS に関連する事象であった。OHSS は、卵巣茎捻転や血栓症を伴うこともあり、ART において発現に注意すべき有害事象であることが本邦の医療現場で広く知られている。OHSS の発現については、既承認の適応での使用において既に注意喚起されていることに加えて、ガイドライン等で OHSS のリスク因子やリスクの回避方法、発現時の対処方法等が示されており、COS 中の経膈超音波検査や血清エストラジオール値検査等によるモニタリングといった方策も含め本邦の医療現場で定着している^{2) 29) 30)}。これらの方策を講じることで、本邦において本薬を ART における COS に用いた際の OHSS 及びその関連事象については重大な問題とまらない程度に管理可能と判断する。また、報告された

OHSS に関連する事象以外の副作用については、注意喚起されていないが、企業の見解を踏まえると、現時点で追加の注意喚起をしないことは妥当と判断できる。

以上より、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで本薬が適切に使用され、OHSS を始めとする副作用の発現リスクが適切に管理されるのであれば、本薬を日本人に ART における COS に使用した際の安全性に大きな臨床的問題はないと判断する。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は、米国、英国及び仏国において、ART における COS で承認されており、海外の臨床試験の成績及び国内の公表文献の内容等から、本薬の有効性及び安全性が示されている

(7. (1) 及び (2) 参照)。また、国内外の教科書及びガイドラインでは、ART における COS に用いる薬剤として本薬が挙げられている (5. (3) 及び (4) 参照)。加えて、本邦の医療現場において本薬は ART における COS に使用されている実態がある (6. (2) 参照)。

本薬の投与時には、主として OHSS 及びその関連事象の発現に注意を要するが、これらの発現については、既承認の適応での使用において既に注意喚起されていることに加え、国内ガイドライン等において、ART における OHSS の発現リスクと当該リスクの回避方法等が記載されており、本邦の医療現場においてこれらを考慮した本薬の使用が定着していることを踏まえると、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで適切に管理されるのであれば、OHSS は臨床的に大きな問題とならないと考える (7. (2) 参照)。

以上より、検討会議は、ART における COS に使用した際の有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断する。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果及び効能・効果に関連する注意は、以下のようにすることが妥当と検討会議は考える。その妥当性についても以下に記す。

【効能・効果】 (今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

生殖補助医療における調節卵巣刺激

【効能・効果に関連する注意】

本薬の投与の適否は、患者及びパートナーの検査を十分に行った上で判断すること。原発性卵巣不全が認められる場合や妊娠不能な性器奇形又は妊娠に不適切な子宮筋腫の合併等の妊娠に不適当な場合には本薬を投与しないこと。また、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、当該疾患の治療を優先すること。

【設定の妥当性について】

米国、英国及び仏国において、本薬はARTにおけるCOSに係る効能・効果で承認されており、海外の臨床試験成績、国内外の教科書及びガイドラインの記載内容や国内公表文献の内容や国内使用実態等を踏まえると、本薬を用いたCOSで複数の卵胞を発育させ、その後採取した卵を用いてIVFやICSI等のARTを行うことの有効性及び安全性は医学薬学上公知であると考えることから（7.（3）参照）、上述のような効能・効果を設定することが妥当と判断する。

なお、本薬は、ARTの対象とならない不妊の原因がある患者には投与すべきでないことから、上述のように注意喚起することは適切と判断する。

（2）用法・用量について

用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、以下のようにするのが適切と検討会議は考える。その妥当性についても以下に記す。

【用法・用量】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

通常、150又は225単位を1日1回皮下投与する。患者の反応に応じて1日450単位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。

【用法・用量に関連する注意】

- 投与開始時期は、組み合わせて使用する薬剤に応じて適切に判断すること。
- 患者により卵巣の反応性は異なるので、開始用量は患者特性を考慮して決定（減量又は増量）すること。用量調節を行う場合には、超音波検査や血清エストラジオール濃度の測定により確認した患者の卵巣反応に応じて行うこと。用量調節は投与開始5日後から可能とし、増量幅は150単位以下とすること。
- 超音波検査及び血清エストラジオール濃度の測定によって十分な卵胞の発育が確認されるまで投与を継続すること。最終投与後、最終的な卵胞成熟を誘起したうえで、採卵すること。

【設定の妥当性について】

1) 開始用量及び開始時期について

海外で、本薬は、GnRHアゴニスト投与開始約2週間後若しくは月経周期2又は3日目から、150～225単位/日を投与開始する用法・用量で承認されている（3.（1）参照）。海外臨床試験では、本薬の開始用量は150又は225単位/日とする規定で実施され、本薬の有用性が示されており（5.（1）参照）、本薬の国内使用実態に関する公表文献では、本薬の用量は大部分の報告で150～300単位/日の範囲内にあった（6.（2）参照）。また、国内外の公表文献における投与開始時期については、下垂体脱感作後、又は月経周期3日目頃とするものが多く、本薬と組み合わせて使用する薬剤に応じて異なっていた（5.（1）及び6.（2）参照）。国内

外のガイドライン及び教科書においても、開始時期の記載があるものは月経周期3日目頃から、主な開始用量は150又は225単位とされている（5.（3）及び（4）参照）。

以上のことから、本薬の開始用量を150又は225単位/日とすることは、医学薬学上公知であると判断できると考える。また、本薬の投与開始時期については、海外の承認用法・用量、国内外の公表文献では、本薬と組み合わせて使用する薬剤によって異なっていたことを踏まえると、本薬と組み合わせて使用する薬剤（GnRHアゴニスト、GnRHアンタゴニスト等）に応じて適切に選択するよう注意喚起することが適切である。

なお、国内外のガイドライン及び教科書では開始用量は患者の卵巣機能によって決定する旨記載されており、卵巣反応は患者によって異なることから、本薬の開始用量は、患者特性を考慮して個々に決定するよう注意喚起することが適切と考える。

2) 用量調節と1日最大用量について

海外の承認用法・用量では、いずれも1日用量が450単位を超えないよう規定されている（3.（1）参照）。本薬の有用性が示された海外臨床試験においても1日最大用量は450単位と規定されている（5.（1）参照）。国内公表文献では、年齢や卵巣反応性に応じて、最大450単位/日で投与する方法が確認できた。また、国内外のガイドライン及び教科書においても、1日最大用量として450単位が記載されており、国内の使用実態下においても1日最大用量を450単位として使用されていることから、用量調節の範囲を1日450単位を超えない範囲とすることに大きな臨床的問題はないものと判断できる（5.（3）及び（4）並びに6.（2）参照）。

以上より、本薬の1日最大用量を450単位とすることは、医学薬学上公知であると判断できることから、要望用法・用量の1日最大用量は妥当と考える。

なお、海外の承認用法・用量では、用量の変更は、投与開始5又は7日後以降、最大で150単位とされていること（3.（1）参照）、国内外の公表文献において本薬の用量は患者の反応に応じて調整可能とされているものが確認できること（5.（1）参照）、並びに国内外の診療ガイドライン及び成書において、本薬の用量は患者の卵巣反応を確認した上で決定する旨記載されていることから（5.（3）及び（4）参照）、用量調節を行う場合には、超音波検査や血清エストラジオール濃度の測定により確認した患者の卵巣反応に応じて行うこととし、投与開始5日後から、増量幅は150単位以下とするよう注意喚起することが適切と考える。

また、本薬投与終了後には最終的な卵胞成熟を誘発した後に採卵する必要があることを踏まえると、超音波検査及び血清エストラジオール濃度の測定によって十分な卵胞発育が確認されるまで本薬の投与を継続し、本薬の最終投与後に最終的な卵胞成熟を誘起した後、採卵することを注意喚起することが適切と判断する。

3) 投与経路について

米国、英国及び仏国では、本薬の投与経路として皮下投与若しくは皮下又は筋肉内投与

が承認されている（3.（1）参照）。また、海外公表文献で報告された臨床試験では、本薬を皮下投与によりARTにおけるCOSに用いた場合の有用性は本邦で当該効能・効果で承認を有するr-hFSHαと同程度であった（5.（1）参照）。本薬の国内使用実態に関する公表文献のうち、本薬の投与経路が明記された文献では、皮下投与を行った報告が確認できた（6.（2）参照）。加えて、本邦の使用実態も踏まえて作成された国内のガイドラインでは、皮下投与が行われている実態があるとされている（5.（4）参照）。以上のことから、本薬の投与経路を本薬の既承認の効能・効果の投与経路と同じ皮下投与とすることは医学薬学上公知であると判断でき、妥当と考える。

以上の1)～3)から、上述の用法・用量、及び用法・用量に関連する注意とすることが妥当と判断する。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

（2）上記（1）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし。

（3）その他、製造販売後における留意点について

7.（2）の検討のとおり、主要な副作用であるOHSSは、卵巣茎捻転や血栓症を伴うこともあり、本薬の投与時にOHSSの発現を可能な限り避けるため、本薬投与前に、血清エストラジオール濃度や超音波検査等の必要な検査を行い投与の可否を慎重に判断する等のOHSSのリスク管理が必要である。OHSSのリスク管理の方策は本邦の医療現場に定着しており、OHSSに対する管理を適切に行う観点からも、本薬をARTにおけるCOSに使用する際は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで、本薬投与により予測されるリスクや注意すべき症状について患者に十分な説明を行った上で使用すべきであることを適切に注意喚起する必要がある。

7.（2）の検討及び要望効能・効果での承認を有する薬剤の添付文書の注意喚起を踏まえると、添付文書において、以下のような注意喚起をすることが妥当と検討会議は考える。

- 本薬は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本薬投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明すること。
- 卵巣過剰刺激症候群の発症の兆候が認められた場合には、本薬の投与を中断し、少なくとも4日間は性交を控えるよう指導すること。

- 本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる女性に対する本薬の投与の可否については、本薬が血栓塞栓症の発現リスクを増加させることを考慮して判断すること。

10. 備考

なし。

11. 参考文献一覧

- 1) 産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第4版. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2018. p322.
- 2) 生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p320-5, 378-86, 391-3.
- 3) ART データブック 2013 年. https://www.jsog.or.jp/activity/art/2013data_201601.pdf (最終確認日: 2022 年 1 月 18 日)
- 4) 米国添付文書: BRAVELLE (FERRING PHARMACEUTICALS INC.)
- 5) 英国添付文書: FOSTIMON 75 IU, powder and solvent for solution for injection (IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.)
- 6) 仏国添付文書: FOSTIMONKIT 75 IU, powder and solvent for solution for injection (LABORATOIRES GENEVRIER)
- 7) Franco JG Jr, et al. A prospective and randomized study of ovarian stimulation for ICSI with recombinant FSH versus highly purified urinary FSH. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 5-10.
- 8) Lenton E, et al. Induction of ovulation in women undergoing assisted reproductive techniques: recombinant human FSH (follitropin alpha) versus highly purified urinary FSH (urofollitropin HP). *Hum Reprod* 2000; 15: 1021-7.
- 9) Schats R, et al. Ovarian stimulation during assisted reproduction treatment: a comparison of recombinant and highly purified urinary human FSH. *Hum Reprod* 2000; 15: 1691-7.
- 10) Westergaard LG, et al. The effect of human menopausal gonadotrophin and highly purified, urine-derived follicle stimulating hormone on the outcome of in-vitro fertilization in down-regulated normogonadotrophic women. *Hum Reprod* 1996;11: 1209-13.
- 11) Tabata C, et al. Comparison of FSH and hMG on ovarian stimulation outcome with a GnRH antagonist protocol in younger and advanced reproductive age women. *Reprod Med Biol* 2014;14:5-9.
- 12) AI-Inany H, et al. Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. *Hum Reprod*. 2003;18 305-13.
- 13) Van Wely M, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; CD005354.

- 14) Berek and Novak's Gynecology 16th Edition. Wolters Kluwer; 2019. p968-77, 994-9.
- 15) 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. p78-100, 135-47.
- 16) プリンシプル産科婦人科学 婦人科編 第3版. メジカルビュー社; 2014. p345-67.
- 17) The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009.
- 18) Fertility problems: assessment and treatment. National Institute for Health and Care Excellence clinical guideline. 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-pdf-35109634660549> (最終確認日: 2022年1月18日)
- 19) 生殖医療ガイドライン. 一般社団法人日本生殖医学会; 2021. p34-5.
- 20) Kawamura T, et al. Clinical outcomes of two different endometrial preparation methods for cryopreserved-thawed embryo transfer in patients with a normal menstrual cycle. Reprod Med Biol. 2007; 6: 53-7.
- 21) 山下瑞穂、森 英俊、大野 義雄. 当院における体外受精・胚移植の現状. 高松市民病院雑誌. 2006; 21: 8-10.
- 22) 橋場剛士、他. 難治性不妊症に対する 2 段階胚移植の試み. 日本受精着床学会雑誌. 2005; 22: 82-4.
- 23) 高見澤聡、他. 反復生殖補助医療 (ART) 症例に対する recombinant FSH (rFSH) 製剤の使用経験. 日本受精着床学会雑誌 2007; 24: 62-6.
- 24) Takasaki A, et al. Clinical use of colony-stimulating factor-1 in ovulation induction for poor responders. Fertil Steril. 2008; 90: 2287-90.
- 25) Kaneko T, et al. Effects of controlled ovarian hyperstimulation on oocyte quality in terms of the incidence of apoptotic granulosa cells. J Assist Reprod Genet. 2000; 17: 580-5.
- 26) Sadraie SH, et al. Effects of aging on ovarian fecundity in terms of the incidence of apoptotic granulosa cells. J Assist Reprod Genet. 2000; 17: 168-73.
- 27) 佐々木拓幸、他. GnRH アンタゴニスト法の前周期における Drospirenone 含有 LEP の有用性. 千葉県産科婦人科医学会雑誌. 2013; 7: 1-4
- 28) ペン型注射器またはシリンジ型注射器を用いて自己注射を行った患者の負担感の比較. 日本受精着床学会雑誌. 2011; 28: 210-5.
- 29) 産婦人科診療ガイドラインー婦人科外来編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p156-7.
- 30) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) . <https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1r01-r03.pdf> (最終確認日: 2022年1月18日)