

**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
ブセレリン酢酸塩
生殖補助医療における早発排卵の防止**

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ブセレリン酢酸塩	
	販売名：スプレキュア点鼻液 0.15%	
	会社名：サノフィ株式会社	
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早発排卵の防止
	用法・用量	1回あたり左右の鼻腔内に各々1噴霧ずつ(ブセレリンとして300 µg)を1日2~4回投与する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>ブセレリン酢酸塩(以下、「本薬」)は、ゴナドトロピン放出ホルモン(以下、「GnRH」)アゴニストであり、英国において、要望内容で承認されている。</p>

生殖医療の必修知識 2020²⁾では、GnRH アゴニスト法^{注2)}は最もポピュラーな方法である旨が記載されており、本邦での調査研究でも、医療実態として、生殖補助医療(以下、「ART」)における早発排卵防止のために本薬が投与されていることが確認されている³⁾。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。

注 2) GnRH アゴニストを一定期間投与することによって下垂体の GnRH 受容体を脱感作させ、内因性の卵胞刺激ホルモン(以下、「FSH」)及び黄体化ホルモン(以下、「LH」)の分泌を抑制することで意図しない時期での排卵を防止した上で卵胞発育を調節する方法。

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	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月(または米国における開発の有無)	
備考	承認はない(2021年11月現在)。
2) 英国: Suprecur 150 micrograms Nasal Spray Solution (Neon Healthcare Limited) ⁴⁾	
効能・効果	(該当部分抜粋) ゴナドトロピンを用いた排卵誘発レジメンに備えた脳下垂体脱感作
用法・用量	(該当部分抜粋) 排卵誘発前の脳下垂体脱感作: 本適応に対するブセレリンの1日投与量は600 µgであり、片側の鼻腔内に1回150 µgを合計4回投与する。治療は卵胞期初期(月経1日目)又は、妊娠の可能性がない場合は黄体期中期(月経21日目)に開始すべきである。少なくとも、血清エストラジオール<50 ng/L、血清プロゲステロン<1 µg/Lとなるような下垂体脱感作が達成されるまでは投与を継続すべきであり、通常は、およそ2~3週間かかる。患者によっては、下垂体脱感作を達成するために4×300 µgまでの投与量が必要となる場合がある。 下垂体脱感作が達成されたら、ブセレリンの投与量を維持しつつ、

	<p>ゴナドトロピンによる刺激を開始する。卵胞発育の適切な段階で、ゴナドトロピンとブセレリンを中止し、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）を投与して最終的な卵胞成熟を誘発する。</p> <p>治療モニタリング、卵母細胞移植及び受精技術は、各医療機関の通常のやり方に従って行われる。必要に応じて hCG 又はプロゲステロンによる黄体補充を適宜行うべきである。</p> <p>正しく使用されれば、鼻粘膜を介して有効成分は確実に吸収される。風邪をひいても吸収されるが、このような場合には、投与前に鼻をよくかんでおくこと。</p> <p>鼻腔内充血除去剤を併用する場合は、ブセレリンの投与後 30 分以上経過してから投与すること。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	2002 年 4 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 11 月現在）。
4) 仏国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	承認はない（2021 年 11 月現在）。
5) 加国 : Suprefact (CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH) ⁵⁾	
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）	1990 年 2 月
備考	要望内容に関する承認はない（2021 年 11 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（2021年11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) Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. (Hum Reprod 2000; 15: 526-31) ⁶⁾

体外受精（以下、「IVF」）又は卵細胞質内精子注入法（以下、「ICSI」）を実施予定の39歳以下の女性を対象に、本薬とセトロレリクスの有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化比較試験が実施された。無作為化された293例のうち、ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（以下、「hMG」）及び、本薬又はセトロレリクスが投与された273例（本薬群85例、セトロレリクス群188例）が評価可能集団とされた。

本薬群では、調節卵巣刺激（以下、「COS」）の前周期の黄体期中期から本薬1回150 µgを1日4回鼻腔内投与し、下垂体脱感作（エストラジオール ≤ 50 pg/mL、プロゲステロン ≤ 1 ng/mL、FSH ≤ 10 単位/L、LH ≤ 10 単位/L、2 cm以上の卵胞嚢胞がない）が確認された時点でhMG 150単位の投与によりCOSを開始し、hCG投与日まで本薬の投与を継続することとされた。セトロレリクス群では、月経周期の2又は3日目にhMG150単位によるCOSを開始し、セトロレリクス0.25 mgをhMG投与開始6日目からhCG投与日まで1日1回皮下投与することとされた。

有効性の主要評価項目であるhCGの投与に至った患者の割合は、本薬群及びセトロレリクス群（以下、同順）で、それぞれ90.6%（77/85例）及び96.3%（181/188例）であり、hCG投与日における11～14mmの卵胞数（平均値±標準偏差）は4.3±3.3個及び3.2±2.6個であった。また、臨床妊娠率はそれぞれ25.9%（22/85例）及び22.3%（42/188例）、胚移植

(以下、「ET」)あたりの生産率は14.3% (21/147例)及び12.2% (42/343例)であった。

安全性について、グレードⅡ及びⅢ^{注3)}の卵巣過剰刺激症候群(以下、「OHSS」)の発現割合は、本薬群で6.5% (5/77例)、セトロレリクス群で1.1% (2/181例)であった。

注3) グレードⅡ及びⅢのOHSSはWHOの分類により定義された。

- 2) Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. (Hum Reprod 2000; 15: 1490-8) ⁷⁾

IVF/ICSIを実施予定の18歳以上39歳以下の女性を対象に、本薬及びガニレリクスの有効性と安全性を検討する目的で、無作為化非盲検比較試験が実施された。無作為化された730例のうち、本薬又はガニレリクスが投与された700例(本薬群237例、ガニレリクス群463例)が評価可能集団とされた。

本薬群では、月経周期21~24日目から本薬0.6 mg/日を4回に分けて鼻腔内投与を開始し、2週間後に下垂体脱感作(血清エストラジオール濃度<50 pg/mL又は<200 pmol/L)が確認された場合には、遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン(以下、「rFSH」)150単位によるCOSを開始し、hCG投与日まで本薬の投与を継続することとされた。なお、下垂体脱感作が確認されなかった場合には、本薬の1日投与量を1.2 mgに増量することとされた。ガニレリクス群では、月経周期2又は3日目にrFSHの投与を開始し、rFSH投与5日後からガニレリクスを皮下投与し、hCG投与日まで投与を継続することとされた。

有効性について、採卵数(平均値±標準偏差)は、本薬群及びガニレリクス群(以下、同順)でそれぞれ10.4±5.8個及び9.1±5.4個であった。また、継続妊娠率は25.7% (61/237例)及び20.3% (94/463例)であった。

安全性について、両群で認められた主な有害事象は、頭痛、腹痛、OHSS及び流産であった。投与中止に至った有害事象は、本薬群で採卵前の自然排卵1例(0.4%)、ガニレリクス群でOHSS発症のリスク1例(0.2%)に認められた。入院に至った有害事象は、本薬群で11例(4.6%) (内訳: OHSS 6例、流産4例、異所性妊娠1例)、ガニレリクス群で18例(3.9%) (内訳: 流産6例、異所性妊娠及びOHSS各4例、妊娠中絶の恐れ、悪阻、尿閉及び腹痛各1例)に認められた。

- 3) GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial. (Hum Reprod 2005; 20: 616-21) ⁸⁾

IVFを実施予定の低卵巣反応患者を対象に、本薬とセトロレリクスの有効性を検討する目的で、無作為化比較試験が実施された。無作為化された66例のうち、本薬又はセトロレリクスが投与された63例(本薬群32例、セトロレリクス群31例)が評価可能集団とされた。

本薬群では、COS の前周期の黄体期中期から本薬 600 µg/日を鼻腔内投与し、2 週間後に下垂体脱感作を確認した上で、rFSH 300 単位の投与による COS を開始し、hCG 投与日まで本薬の投与を継続することとされた。セトロレリクス群では、rFSH 300 単位の投与による COS 開始後、セトロレリクス 0.25 mg を COS 6 日目から hCG 投与日まで 1 日 1 回投与することとされた。

有効性について、採卵数（平均値±標準偏差）は 5.62±4.17 個及び 5.89±3.02 個、臨床妊娠率は 14.3%（3/21 例）及び 26.3%（5/19 例）であった。

安全性に係る記載はなし。

4) Midluteal buserelin is superior to early follicular phase buserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in in vitro fertilization. (Fertil Steril 1996; 65 966-71) ⁹⁾

IVF-ET を実施予定の女性を対象に、本薬を早期卵胞期又は黄体期中期に投与したときの有効性を検討する目的で、無作為化非盲検比較試験が実施された（早期卵胞期投与 127 周期、黄体期中期投与 96 周期）。

前周期の月経周期 1 日目又は黄体期中期から本薬 300 µg を 1 日 4 回鼻腔内投与し、下垂体脱感作（血清エストラジオール値<50 pg/mL、血清プロゲステロン値<1 ng/mL）を確認した上で、5 mm 超の卵胞が見られない場合に hMG の投与を開始することとされた。

15 mm 超の卵胞が 3 個以上認められ、血清エストラジオール濃度≥1200 pg/mL 又は総尿中エストロゲン≥150 µg に達した時点で hMG の投与を中止し、hCG 5000~10000 単位を投与することとされた。hCG の投与後、本薬の投与を中止することとされた。

有効性について、妊娠率は、早期卵胞期投与及び黄体期中期投与（以下、同順）でそれぞれ 16%（20/127 周期）及び 27%（26/96 周期）、生産率は 10%（13/127 周期）及び 18%（17/96 周期）であった。

安全性に係る記載はなし。

5) Hormonal changes induced by short-term administration of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and their consequences for embryo development. (Fertil Steril 1989; 51 105-11) ¹⁰⁾

IVF を実施予定の 40 歳未満の女性を対象に、本薬をロング法又はショート法で投与したときの有効性を検討する目的で無作為化比較試験が実施された（ショート法 9 例、ロング法 9 例）。

ショート法群では月経 1 日目から、ロング法群では前周期の月経 21 日目から本薬 300 µg を 1 日 3 回鼻腔内投与し、月経 3 日目から hMG 225 単位の投与を開始し、hCG 投与日まで本薬の投与を継続することとされた。

2 個の卵胞が 20 mm に達し、15 mm 超の卵胞 1 個あたり血清エストラジオール濃度が 300 pg に達した時点で hCG 5000 単位を投与し本薬の投与を中止することとされた。

有効性について、採卵数（平均値±標準偏差）は、ショート法及びロング法（以下、同順）でそれぞれ 11.2±2.6 個及び 10.4±1.8 個、妊娠数は 1/9 例及び 2/9 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) A prospective randomized comparison of routine buserelin acetate and a decreasing dosage of nafarelin acetate with a low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist protocol for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. (Fertil Steril 2001; 76: 532-7) ¹¹⁾

IVF 又は ICSI を実施予定の女性を対象に、本薬とナファレリンの有効性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された。

月経 21 日目（ロング法、35 歳以下の女性）又は月経 1 日目（ショート法、片側卵巣摘出術、又は片側若しくは両側卵巣嚢胞切除術の既往を有し、かつ過去の COS に対して低卵巣反応性を示した 35 歳超の女性）から卵胞成熟のための hCG 投与まで、本薬又はナファレリンを投与することとされた。本薬群では、本薬 300 µg を 1 日 3 回鼻腔内投与し、ナファレリン群ではナファレリン 200 µg を 1 日 2 回 7 日間鼻腔内投与後に 1 回 200 µg を 1 日 1 回に減量することとされた。卵巣反応に応じて hMG を 75~300 単位/日で投与し、2 個の卵胞が 18 mm に達した時点で hCG 5000 単位を投与し、本薬又はナファレリンの投与を中止することとされた。

有効性について、採卵数、ET あたりの臨床妊娠率及び血清 LH 濃度の結果は表 1 のとおりであった。

表 1 採卵数、ET あたりの臨床妊娠率及び血清 LH 濃度

ART の種類	IVF				ICSI			
	ロング法		ショート法		ロング法		ショート法	
投与薬剤	ナファレリン	本薬	ナファレリン	本薬	ナファレリン	本薬	ナファレリン	本薬
無作為化した症例数	34	40	46	39	32	30	60	61
採卵周期数	44	47	68	56	39	50	87	81
採卵数 (個) ^a	9.2±1.2	10.1±0.3	10.0±1.0	9.3±1.2	10.0±0.8	9.7±0.7	7.9±0.5	7.5±1.3
ET あたりの臨床妊娠率 (%)	52.8 (19/36)	42.1 (16/38)	34.0 (18/53)	32.4 (12/37)	48.6 (18/37)	38.6 (17/44)	43.0 (34/79)	32.9 (23/70)
血清 LH 濃度 (mIU/mL) ^{a,b}	3.06±0.30	2.38±0.39	3.16±0.46	4.36±1.38	3.24±0.84	2.95±0.48	2.80±0.00	3.44±0.08

a : 平均値±標準誤差

b : hCG 投与日に測定

安全性に係る記載はなし。

2) Efficacy of low-dose human chorionic gonadotropin (hCG) in a GnRH antagonist protocol. (J Assist Reprod Genet. 2006; 23: 223-8) ¹²⁾

COS を実施予定の 40 歳未満の女性を対象に、本薬（ロング法）、又は低用量 hCG 併用若しくは非併用下におけるセトロレリクスの有効性及び安全性を検討する目的で、無作為

化比較試験が実施された（本薬群 66 例、セトロレリクス群 63 例、低用量 hCG 併用セトロレリクス群（低用量 hCG/セトロレリクス群） 63 例）。

本薬群では、黄体期中期に本薬 900 µg/日を鼻腔内投与し、下垂体脱感作を確認後に、尿由来ヒト卵胞刺激ホルモン（以下、「uhFSH」）の投与により COS を行うこととされた。セトロレリクス群では、卵胞径が 14 mm になるまで uhFSH を投与した後にセトロレリクスの投与を開始することとされた。低用量 hCG/セトロレリクス群では、卵胞径が 14 mm になるまで uhFSH を投与した後に、セトロレリクス 0.25 mg/日及び hCG 200 単位/日を投与することとされた。18 mm 以上の卵胞が 3 個以上認められた時点で hCG 10000 単位を投与した。

有効性について、ET あたりの臨床妊娠率は、本薬群、セトロレリクス群、及び低用量 hCG/セトロレリクス群（以下、同順）でそれぞれ 56.9% (33/58 例)、36.8% (21/57 例) 及び 39.0% (23/59 例) であった。

安全性について、重度の OHSS の発現割合は 9.1% (6/66 例)、1.6% (1/63 例) 及び 1.6% (1/63 例) であった。

- 3) Comparison between the gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol and the gonadotropin-releasing hormone agonist long protocol for controlled ovarian hyperstimulation in the first in vitro fertilization–embryo transfer cycle in an unspecified population of infertile couples. (Reprod Med Biol. 2012; 11: 79-83) ¹³⁾

IVF-ET を実施予定の女性を対象に、本薬とセトロレリクスの有効性及び安全性を検討する目的で、比較試験が実施された（本薬群 50 例、セトロレリクス群 34 例）。

本薬群では、前周期の黄体期中期から最終卵胞成熟まで、本薬 900 µg/日を鼻腔内投与することとされた。セトロレリクス群では、月経周期 3 日目に hMG を投与し、主席卵胞径が 14 mm に達した時点からセトロレリクス 0.25 mg を皮下投与することとされた。hCG 投与日まで hMG の投与を継続し、2 個の卵胞が 16~18 mm に達した時点で hCG を投与することとされた。

有効性について、ET あたりの生産率は、本薬群及びセトロレリクス群（以下、同順）でそれぞれ 22.0% (11/50 例) 及び 23.5% (8/34 例)、ET あたりの臨床妊娠率は 38.0% (19/50 例) 及び 32.4% (11/34 例) であった。

安全性について、グレード II 及び III^{注 4)} の OHSS の発現割合は、本薬群でそれぞれ 24.0% (12/50 例) 及び 18.0% (9/50 例)、セトロレリクス群でそれぞれ 29.4% (10/34 例) 及び 2.9% (1/34 例) であった。

注 4) グレード II 及び III の OHSS は WHO の分類により定義された。

- 4) 酢酸ナファレリンを用いての IVF-ET のための過排卵刺激法の試み (日本不妊学会雑誌 1998; 43: 275-9) ¹⁴⁾

IVF-ET を実施予定の患者を対象に、本薬とナファレリンの有効性及び安全性を検討する目的で、比較試験が実施された（本薬群 24 例、ナファレリン 200 µg/日群 24 例、ナファレリン 400 µg/日群 24 例）。

前周期の黄体期中期から本薬 600 µg/日（両側の鼻腔内に本薬 150 µg ずつ 1 日 2 回投与）又はナファレリン 200 µg/日（ナファレリン 200 µg を 1 日 1 回投与）若しくは 400 µg/日（ナファレリン 200 µg を 1 日 2 回投与）を投与し、月経 3 日目から FSH 150~300 単位を投与することとされた。月経 7 日目から卵胞のモニタリングを行い、主席卵胞径が 15.5 mm を超えた時点で本薬又はナファレリン、及び FSH の投与を中止し hCG 10000 単位を投与することとされた。

有効性について、血清 LH 濃度、採卵数及び継続妊娠例数は、表 2 のとおりであった。

表 2 血清 LH 濃度、採卵数及び継続妊娠例数

	本薬群 (24 例)	ナファレリン 200 µg/日群 (24 例)	ナファレリン 400 µg/日群 (24 例)
血清 LH 濃度 (mIU/mL) ^{a,b}	6.6 ± 0.4	2.4 ± 1.3	2.2 ± 2.6
採卵数 (個) ^b	6.8 ± 3.8	3.8 ± 3.2	5.9 ± 3.5
継続妊娠例数	3	2	2

a : hCG 投与日に測定

b : 平均値 ± 標準偏差

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) Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction (Cochrane Database Syst Rev 2015; 11: CD006919) ¹⁵⁾

様々な COS 法において早発排卵の抑制を目的に GnRH アゴニストを使用した無作為化比較試験 37 試験 (3872 例) のうち、ロング法とショート法の有効性を比較した 20 試験において、ロング法では 13~23%、ショート法では 14%の患者が妊娠又は出産を達成することが示唆された。

なお、本文献に記載された臨床試験において本薬が鼻腔内投与で用いられた用法・用量は以下のとおりであった (5. (1) に記載した臨床試験は除く)。

表 3 本文献に引用された臨床試験における本薬（鼻腔内投与）の用法・用量

文献	用法・用量
16)	ロング法： 最終的な卵胞成熟誘発の 15~30 日前から本薬 1000 µg/日の投与を開始し、hCG 投与日まで 600 µg/日を継続した。 ショート法： 月経周期 1 日目から本薬 600 µg/日を投与し、hCG 投与日まで継続した。
17)	ロング法：

	<p>黄体期中期から本薬 200 µg を 1 日 3 回投与し、hCG 投与日まで継続した。 ショート法： 月経周期 1 日目から本薬 200 µg を 1 日 3 回投与し、hCG 投与日まで継続した。</p>
18)	<p>ロング法： 前周期の黄体期中期から本薬 900 µg を 1 日 1 回投与し、月経 2 日目から hMG 225 単位を投与した。主席卵胞径が 17 mm 以上に達した時点で、hCG 10000 単位を投与した。 ショート法： 月経開始時から本薬 900 µg を 1 日 1 回投与し、月経 2 日目から hMG 225 単位を投与した。主席卵胞径が 17 mm 以上に達した時点で、hCG 10000 単位を投与した。</p>

2) GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. (Hum Reprod Update 2017; 23 560-79) ¹⁹⁾

IVF 又は ICSI を実施予定の患者における GnRH アンタゴニスト法及び GnRH アゴニストロング法による治療に関するメタ・アナリシスであり、以下のように記載されている。

- ・ 排卵期及び規則的な月経のある患者における継続妊娠率は、GnRH アンタゴニスト法及び GnRH アゴニストロング法（以下、同順）でそれぞれ 23.8%及び 27.4%であった。
- ・ 多嚢胞性卵巣症候群（以下、「PCOS」）患者における継続妊娠率は 36.8%及び 37.6%、低卵巣反応患者における継続妊娠率は 19.5%及び 20.8%であった。
- ・ 排卵期及び規則的な月経のある患者における OHSS の発現割合は 3.7%及び 6.2%であり、PCOS 患者における OHSS の発現割合は 5.5%及び 12.4%であった。

(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) Textbook of Assisted Reproduction.²⁰⁾

GnRH アゴニストは、卵巣反応正常患者若しくは低卵巣反応患者、卵巣予備能が低い患者又は高齢出産に該当する場合に使用することが適切であると記載されており、各プロトコールにおける GnRH アゴニストの標準的な用法・用量として、本薬のロング法の用法・用量は、「0.25～1.2 mg/日を鼻腔内投与」と記載されている。

<国内における教科書等>

1) 生殖医療の必修知識 2020²⁾

本邦では、COS を行うための GnRH アゴニストとして主に点鼻薬が用いられてい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²¹⁾

ART における COS に用いるゴナドトロピン製剤等により生じる LH サージを抑制する目的で、GnRH アゴニストが導入され、現在、GnRH アゴニストのロング法は国内外で最も使用されている旨記載されている。

また、ロング法として用いる場合の本薬の用法・用量が以下のとおり記載されている。

- ・ 卵巣反応正常患者 : COS の前周期の黄体期中期から本薬 900 µg/日を点鼻投与し、下垂体脱感作 (血中エストラジオール < 80 pg/mL、卵胞嚢胞径 ≥ 10 mm がいないこと) を確認後 450 µg/日に減量する。18 mm 以上の卵胞を少なくとも 2 つ以上確認後、hCG 5000 ~ 10000 単位を投与し 34 ~ 36 時間後に採卵する。
- ・ 低卵巣反応患者 : 消退出血の発来時点で本薬 900 µg/日を点鼻投与し、下垂体脱感作 (血中エストラジオール < 80 pg/mL、卵胞嚢胞径 ≥ 10 mm がいないこと) を確認の上、16 mm 以上の卵胞を少なくとも 2 つ以上確認できた段階で、hCG 5000 ~ 10000 単位を投与し 35 ~ 36 時間後に採卵する。

(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) Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline. (Fertil Steril 2018; 109: 993-9) ²²⁾

低卵巣反応患者においては、低用量ゴナドトロピン (150 単位/日以下) 単独又は経口薬との併用による Mild な COS 法と従来の COS 法 (GnRH アゴニスト法含む) を比較した場合、IVF 後の臨床妊娠率に実質的な差はないと評価されている旨、記載がある。

- 2) ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. (Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009) ²³⁾

IVF/ICSI に対する GnRH アゴニスト法を用いた COS について、以下の記載がなされている。

- ・ 低卵巣反応患者に GnRH アンタゴニスト法と GnRH アゴニスト法は同等に推奨される。
- ・ 高卵巣反応患者に GnRH アゴニスト法を用いる場合には OHSS のリスクを軽減するためにゴナドトロピンの減量が推奨される。

- 3) 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) ²⁴⁾

IVF 時の処置について、以下の記載がなされている。

- ・ GnRH アゴニストによる下垂体脱感作又は GnRH アンタゴニストのいずれかを用いる。
- ・ OHSS のリスクが低い女性には GnRH アゴニストを用いる。
- ・ GnRH アゴニストを使用する場合は、ロング法を用いる。

< 国内におけるガイドライン等 >

- 1) 生殖医療ガイドライン²⁵⁾

以下のように記載されている。

- 卵巣反応正常患者において、アンタゴニスト法とアゴニスト法で生産率に差異はほとんどなく、アンタゴニスト法で採卵数は減少するものの、ゴナドトロピンの OHSS の発症率は低下する。特に PCOS では OHSS の予防のためアンタゴニスト法が推奨される。アゴニスト法について、ショート法と比較してロング法で臨床妊娠率が高いことが示されているが、ショート法とロング法で生産率には差がない。
- 高卵巣反応患者に対して、アンタゴニスト法とアゴニスト法のどちらが有効かを示すエビデンスはない。

また、アゴニスト法による卵巣刺激に用いる場合の本薬の用法・用量が以下のとおり記載されている。

ロング法 :

前周期の黄体中期 (28 日周期であれば 21 日目) 又は前周期の月経 2 日目から本薬 600~1200 µg/日の鼻腔内投与を開始する。一般的には本薬を 2 週間以上継続した時点、又は採卵周期の月経開始後に血中エストラジオールが 30 pg/mL 以下となったことで本薬による下垂体脱感作を確認し、ゴナドトロピン (FSH/hMG 150~450 単位) の投与を開始する。最終的な卵胞成熟の誘発は hCG で行い、hCG 投与日まで本薬の投与を継続する。

ショート法 :

採卵周期の月経 1~2 日目より本薬 600~1200 µg/日の鼻腔内投与を開始し、同時にゴナドトロピン (FSH/hMG 150~450 単位) の投与を開始する。最終的な卵胞成熟の誘発は hCG で行い、本薬は hCG 投与日まで継続する。

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) 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 最終報告書³⁾

調査に協力した全 386 施設のうち 104 施設で本薬の鼻腔内投与が使用されていた。

要望内容に係る本薬の使用実態に関する文献報告のうち、本薬を早発排卵の防止に用いた本薬の用法・用量に関する情報が記載された報告は、表 4 のとおりであった。

表 4 本邦での臨床使用実態に関する文献報告

文献番号	症例数	用法・用量
------	-----	-------

26)	319 例	本薬 600 µg/日を前周期の黄体期中期から 1 日 2 回に分けて投与し hCG 投与の前日まで本薬の投与を継続した。
27)	153 例	前周期の黄体期 (21~24 日目) から本薬 150 µg/回を 1 日 4 回投与した。本薬投与後 14~18 日以内に下垂体脱感作が確認されなかった場合、本薬 300 µg/回を 1 日 4 回投与した。
28)	303 例	前周期の 21 日目 (カウフマン療法実施症例では 14 日目) から本薬 600 µg/日を投与した。下垂体脱感作を確認後、hMG の投与を開始し、17 mm 以上の卵胞が 2 個以上認められた時点で hCG 5000 又は 10000 単位を投与した。下垂体脱感作が確認されなかった場合、本薬 900 µg/日に増量した。

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

<p>生理的には、内因性のゴナドトロピンにより卵胞が発育し、一定レベル以上の卵胞ホルモンの分泌が持続すると LH サージが惹起され、通常、単一の卵胞が排卵される。一方、ART では、IVF 等に用いる卵を複数採取するために、ゴナドトロピン等の卵巣刺激薬を投与して同時に複数の卵胞の発育を促す。ART における COS では、排卵前に採卵するが、卵胞発育の過程で LH サージが起きると意図しない排卵が生じる可能性があることから、早発排卵を抑制するために LH サージ惹起を抑制する必要がある。GnRH アゴニストは、下垂体の GnRH 受容体を脱感作させることにより、内因性のゴナドトロピンの分泌を抑制することから、LH サージを抑制し、複数卵胞発育のための COS、及びその後の採卵を可能とすると考えられている。</p> <p>海外臨床試験において、本薬の早発排卵に対する有効性が確認されている (5. (1) 参照)。英国では、本薬は、ART における早発排卵の防止に係る効能・効果で承認されており、海外のガイドライン及び教科書においても COS を行う際の標準的療法の一つとして本薬が位置付けられている (5. (3) 及び (4) 参照)。</p> <p>また、国内臨床試験においても本薬は本邦で早発排卵の防止に関する効能・効果で承認を有しているセトロレリクスと同程度の有効性が認められている (5. (1) 参照)。さらに、調査研究や公表文献、国内の成書等から、本邦の医療現場において本薬は ART における早発排卵の防止に広く使用されている実態が確認でき (6. (2) 参照)、本邦の医療現場の実態を踏まえて作成された国内ガイドラインでも本薬の早発排卵の防止での使用が推奨されている。</p> <p>以上より、検討会議は、日本人患者において、本薬の ART における早発排卵の防止に関する有効性は医学薬学上公知であると判断する。</p>

(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

国内外の臨床試験（5.（1）参照）で認められた有害事象は OHSS、流産、異所性妊娠、妊娠中絶の恐れ、悪阻、尿閉及び腹痛であり、このうち入院に至った有害事象は海外臨床試験で 11 例（OHSS 6 例、流産 4 例、異所性妊娠 1 例）に認められたが、これらの有害事象はいずれも本薬との関連性はない又は低いと判断された⁷⁾。

また、企業が収集した国内副作用報告のうち、「生殖補助医療における早発排卵の防止」の目的で本薬が投与された際に認められた重篤な副作用報告として、OHSS が 2 例確認された（2021 年 8 月 31 日時点）。

以上より、検討会議は以下のように考える。

国内外の臨床試験で認められた重篤な有害事象はいずれも本薬との因果関係は否定されている。一方、国内の使用実態下において、本薬のショート法での使用時に因果関係が否定されていない重篤な副作用として OHSS が報告されている。GnRH アゴニスト法には、GnRH アゴニストによって下垂体脱感作を成立させた後に外因性のゴナドトロピンを投与するロング法と、GnRH アゴニスト投与直後の一過性のゴナドトロピン分泌亢進作用（フレアアップ）を利用して COS 開始初期の卵巣刺激を増強しつつ、その後に生じる下垂体脱感作によって早発排卵を防止するショート法があり、ショート法では併用する卵巣刺激薬とともに OHSS の発症要因となり得る。しかしながら、OHSS は、ART において発現に注意すべき有害事象として本邦の医療現場で広く知られており、成書等で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、その管理方法については医療現場に定着している^{2) 29)}。

したがって、日本人患者に、本薬を ART における早発排卵の防止に使用した際の安全性は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもと、適切に管理されれば、臨床的に大きな問題とはならないものと判断する。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は、英国において、ART における早発排卵の防止に係る効能・効果で承認されている。また、海外臨床試験において、本薬の早発排卵の防止に対する有効性及び安全性が示されており、海外のガイドライン及び教科書等において、COS 法の標準的な方法の一つとして、本薬で早発排卵の防止を行う COS 法が位置付けられている（5.（3）及び（4）参照）。

国内臨床試験においても、海外臨床試験と同様に早発排卵の防止に対する本薬の有効性が確認されており（7.（1）参照）、国内の調査研究や公表文献から、本邦の医療現場において本薬は ART における早発排卵の防止に広く使用されている実態が確認できる（6.（2）参照）。

安全性については、国内外の臨床試験及び国内の使用実績から、本薬の投与時には主として OHSS の発現に注意を要するが、OHSS の発現については ART において注意すべき有害事象として広く知られており、その管理方法についても医療現場で定着していること等

から、不妊治療に十分な知識及び経験のある医師のもとで、適切に管理されれば、臨床的に大きな問題とはならないものとする (7. (2) 参照)。

以上より、検討会議は、ART における早発排卵の防止に対する本薬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適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【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早発排卵の防止

【効能・効果に関連する注意】

本剤の投与にあたっては、患者及びパートナーの検査を十分に行い、本剤の投与の適否を判断すること。特に、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】

英国では、ART における早発排卵の防止に係る効能・効果で承認されている。また、海外臨床試験の結果から、本薬の投与により、下垂体脱感作を引き起こし、LH サージの抑制によって早発排卵の防止が可能であることが示され、安全性については管理可能であることが確認されている (5. (1) 及び (2) 参照)。国内臨床試験においても海外臨床試験と同様に本薬の有用性が確認されている (5. (1) 参照)。加えて、国内外のガイドライン及び教科書において、COS 法の標準的な方法の一つとして本薬で早発排卵の防止を行う COS 法が位置付けられており、国内での本薬の使用実態も確認できることから、上述のような効能・効果を設定することが適当と判断する。

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が適切と判断する。

(2) 用法・用量について

用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意は、以下のようにすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

通常、1 回あたり左右の鼻腔内に各々 1 噴霧ずつ (ブセレリンとして 300 µg) を 1 日 2

又は3回投与とし、十分な効果が得られない場合は、1回あたり左右の鼻腔内に各々1噴霧ずつ（ブセレリンとして300 µg）を1日4回投与することができる。

【用法・用量に関連する注意】

通常、以下のいずれかの方法で投与する。

- ・ 卵巣刺激を行う前の、黄体期中期又は月経2日目から投与を開始し、下垂体脱感作を確認した後に卵巣刺激を開始する。本薬はhCG投与まで投与を継続する。
- ・ 卵巣刺激を行う月経周期の1又は2日目から投与を開始し、hCG投与まで投与を継続する。

【設定の妥当性について】

1) 本薬の1日用量について

英国の添付文書では、ARTにおける早発排卵の防止に対する用法・用量として、1日投与量は600 µgであるが、患者によっては下垂体脱感作を達成するために1200 µgまで必要となる場合がある旨記載されており（3. (1) 参照）、海外の教科書では250～1200 µg/日の範囲で用いる旨記載されている（5. (3) 参照）。海外臨床試験では600 µg/日、900 µg/日、1200 µg/日、600 µg/日から開始して効果が不十分な場合には1200 µg/日まで漸増のいずれかで投与され、その有用性が確認されており（5. (1) 参照）、有用性が確認された国内臨床試験や国内の使用実態に係る公表文献では、600 µg/日、900 µg/日、600 µg/日から開始し効果が不十分な場合には900 µg/日又は1200 µg/日まで漸増のいずれかで投与されていた。加えて、国内の解説書では本薬の1日投与量は900 µgとされている。

以上を踏まえると、1200 µg/日は国内の公表文献のように十分な効果が得られないときの選択肢とすることが妥当と判断する。通常用量については、英国の承認用法・用量や国内外の臨床試験で有用性が確認できた最小用量である600 µg/日を設定することは妥当と判断する。また、子宮内膜症患者での検討ではあるものの本薬は用量依存的に下垂体機能を抑制する結果が得られていること³⁰⁾等から用量依存的な有効性が期待でき、安全性について用量の増加に伴う懸念の報告はないこと等を考慮すると、より確実な効果を期待する観点では、通常用量を有用性が確認された最小用量である600 µg/日に限定せず、国内臨床試験で用いられ、かつ国内の教科書にも記載のある900 µg/日も含めることが妥当と判断する。

したがって、本薬の1日用量は、通常600又は900 µg/日とし、十分な効果が得られない場合は、1200 µg/日に増量することができるとするのが妥当と判断する。

2) 本薬の1回用量について

英国では1日投与量600 µgの場合は1回150 µgを1日4回、1日投与量1200 µgの場合は1回300 µgを1日4回で承認されている。海外臨床試験では1回150 µgを1日4回又は300 µgを1日3又は4回で投与され、有用性が確認されている（5. (1) 参照）。また、有用性が確認された国内臨床試験及び国内の使用実態に係る公表文献では、1回150 µgを

1日4回、若しくは1回300 µgを1日2~4回で投与されている(5(1)及び6(2)参照)。

以上を踏まえると、1日投与量600 µgを投与する際の1回用量として、海外では150 µgが用いられたものの、国内では150 µgが用いられた報告は1報のみであり、それ以外は300 µgが用いられていること、1日投与量900又は1200 µgを投与する際の1回投与量としては、国内外いずれも300 µgが用いられていることを踏まえると、本薬の1回用量は要望どおり300 µgとすることは妥当と判断する。

1)及び2)の検討を踏まえ、本薬の用法・用量を上述のように設定することが妥当と判断する。本薬の投与開始時期及び終了時期については、国内外の臨床試験や海外の承認用法・用量並びに国内外のガイドライン及び教科書の記載内容を踏まえ、上述のように用法・用量に関連する注意で注意喚起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

検討会議は、7.(2)に記載のとおり、添付文書に、以下のような注意喚起を追加することが妥当と判断する。

- ・ 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を行うこと。
- ・ 早発排卵の防止での投与で、OHSSが発現する可能性があること。

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, 378-86.
- 3) 令和 2 年度 子ども・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 p30 <https://www.mhlw.go.jp/content/000766912.pdf> (最終確認日 : 2021 年 12 月 10 日)
- 4) 英国添付文書 : Suprecur 150 micrograms Nasal Spray Solution (Neon Healthcare Ltd)
- 5) 加国添付文書 : Suprefact (Sanofi-aventis Canada Inc.)
- 6) Albano C, et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. *Hum Reprod* 2000; 15: 526-531.
- 7) Borm G, et al. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. *Hum Reprod* 2000; 15: 1490-8.
- 8) Cheung L, et al. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005; 20: 616-21.
- 9) Urbancsek J, et al. Midluteal buserelin is superior to early follicular phase buserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996; 65: 966-71.
- 10) Loumaye E, et al. Hormonal changes induced by short-term administration of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and their consequences for embryo development. *Fertil Steril* 1989; 51 105-11.
- 11) Takeuchi S, et al. A prospective randomized comparison of routine buserelin acetate and a decreasing dosage of nafarelin acetate with a low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist protocol for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2001; 76: 532-7.
- 12) Kyono K, et al. Efficacy of low-dose human chorionic gonadotropin (hCG) in a GnRH antagonist protocol. *J Assist Reprod Genet.* 2006; 23: 223-8.
- 13) Mekar K, et al. Comparison between the gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol and the gonadotropin-releasing hormone agonist long protocol for controlled ovarian hyperstimulation in the first in vitro fertilization-embryo transfer cycle in an unspecified population of infertile couples. *Reprod Med Biol.* 2012; 11: 79-83.
- 14) 伊藤真理子、他. 酢酸ナファレリンを用いての IVF-ET のための過排卵刺激法の試み. *日本不妊学会雑誌* 1998; 43: 275-9.
- 15) Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 11: CD006919.

- 16) Dirnfeld M, et al. A randomized prospective study on the effect of short and long buserelin treatment in women with repeated unsuccessful in vitro fertilization (IVF) cycles due to inadequate ovarian response. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1991; 8: 339-43.
- 17) Helder AB, et al. Comparison of ovarianstimulation regimens for in vitro fertilization (IVE) with andwithout a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist:results of a randomized study. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1990; 7: 358-62.
- 18) Tasdemir M, et al. Is Long-Protocol Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Administration Superior to the Short Protocol in Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization? *Int J Fertil* 1995; 40 25-8
- 19) Lambalk CB, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update* 2017; 23 560-79.
- 20) *Textbook of Assisted Reproduction*. Springer; 2020.p82
- 21) 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. p135-40
- 22) 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. *Fertil Steril* 2018; 109: 993-9.
- 23) The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open* 2020; 2020: hoaa009.
- 24) 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 : 2021年12月10日)
- 25) 生殖医療ガイドライン. 一般社団法人日本生殖医学会; 2021. p29-31
- 26) Fujii S, et al. Continuous administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist during the luteal phase in IVF. *Hum Reprod* 2001; 16: 1671-5.
- 27) 久保春海、他. 遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン (Org32489) を用いた調節卵巣刺激—日本人女性を対象とした前向きオープン 多施設共同試験 : 日本と外国の IVF 試験の比較. *日本不妊学会雑誌* 2003; 48: 49-60.
- 28) 片寄治男、他. COSにおける GnRHa long protocol の有用性に関する検討. *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY* 2006; 13: 81-6.
- 29) 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 : 2021年12月10日)
- 30) 水口弘司、他. *産科と婦人科*. 1987; 54: 1395-402.