

# IV-128

(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)	ナファレリン酢酸塩水和物
	販売名	ナサニール点鼻液 0.2%、ナファレリン点鼻液 0.2%「F」
	会社名	ファイザー、富士製薬工業
	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のため
	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早発排卵の防止
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1回あたり片側の鼻腔内に1噴霧(ナファレリンとして200 $\mu$ g)又は左右の鼻腔内に各々1噴霧ずつ(ナファレリンとして400 $\mu$ g)を1日2回投与する。
	備考	(特記事項等) 特記事項なし
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>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。)</p>	<p>該当なし</p> <p>約 _____ 人</p> <p>&lt;推定方法&gt;</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>子宮内膜症</p> <p>子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善</p> <p>過多月経、下腹痛、腰痛、貧血</p> <p>通常、成人には1回あたり片側の鼻腔内に1噴霧(ナファレリンとして200<math>\mu</math>g)を1日2回、月経周期1~2日目より投与する。</p>
<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、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>	<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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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> <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</p> <p><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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>欧米および国内のエビデンスとして、ナファレリンは調節卵巣刺激下における早発排卵の防止法として有効であり、国内外でこれまでその目的で用いられてきた実態がある。このことは、欧米等で標準的療法に位置付けられていること、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こと、を示している。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</p>

# IV-128

	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。
追加の エビデ ンス（使 用実態 調査を 含む）収 集への 協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input 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 か 国での承認 状況 （該当国にチ ャックし、該 当国の承認内 容を記載す る。）	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	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）	Synarel 2mg/ml Nasal Spray (Pfizer Limited)	
	効能・効果	子宮内膜症のホルモン管理（疼痛の軽減および子宮内膜病変の縮小を含む） <u>不妊症専門医の監督下で体外受精に先立ち実施する調節卵巣刺激法における使用</u>	
	用法・用量	子宮内膜症：子宮内膜症における Synarel の使用において、慢性的な下垂体脱感作を誘発することが目的であり、これによって数ヵ月にわたって閉経様の状態が維持される。 通常, Synarel の 1 日投与量は 200µg を 1 日 2 回投与する。朝に片方の鼻腔に噴霧し（ナファレリン 200µg）、夜にもう一方の鼻腔に噴霧する（400µg/日）。投与は月経周期の 2 日目から 4 日目の間に開始すること。推奨される治療継続期間は 6 ヶ月間であり、6 ヶ月コ	

		<p>ースを1回だけ実施すること。臨床試験において、大多数の女性は Synarel の投与を最長6ヵ月間までしか受けていない。</p> <p><u>体外受精に先立つ調節卵巣刺激：体外受精に先立つ調節卵巣刺激に伴う Synarel の使用には、Synarel を10～15日間持続する一過性のゴナドトロピン刺激期間（「フレア」）から下垂体脱感作（ダウンレギュレーション）まで継続するロング・プロトコールを用いる必要がある。ダウンレギュレーションは血清エストラジオール 50pg/mL 以下および血清プロゲステロン 1ng/mL 以下と定義され、患者の大部分が4週間以内にダウンレギュレーションされる。</u></p> <p><u>通常、Synarel の一日投与量は400µgを1日2回投与する。朝に各鼻腔に噴霧し、夜に各鼻腔に噴霧する（800µg/日）。</u></p> <p><u>ダウンレギュレーションが得られた後、ゴナドトロピン（例えば、hMG）を用いた調節卵巣刺激を開始し、卵胞が成熟してhCG投与に至るまで（通常はさらに8～12日）Synarel の用量を維持する。</u></p> <p><u>Synarel の投与開始後12週間以内に患者にダウンレギュレーションが認められない場合は、Synarel の投与を中止し、サイクルを中止することが推奨される。</u></p> <p><u>投与は卵胞初期（2日目）または黄体中期（通常21日目）に開始する。</u></p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	Synarela 2 mg/mL nasal spray, solution (PFIZER PHARMA PFE GmbH)
	効能・効果	<p>子宮内膜症</p> <p>腹腔鏡下で確認された症候性の子宮内膜症（卵巣ホルモン産生抑制が示唆される場合や外科的治療対象とならない場合）</p> <p><u>体外受精</u></p> <p><u>十分なホルモンのモニタリング下における、調節卵巣刺激と連動して排卵を誘発する準備としての、下垂体の性腺軸の脱感作および</u></p>

		<u>ダウンレギュレーション</u>
	用法・用量	子宮内膜症 朝に片方の鼻腔に1回、夕方にもう一方の鼻腔に1回（1日あたりナファレリン 0.4mg に相当）噴霧する。1日2回の噴霧後も月経が止まらない場合は、1日量を朝2回噴霧、夜2回噴霧に増量する（1日あたりナファレリン 0.8 mg に相当）。 <u>体外受精</u> <u>朝晩に各々の鼻腔に各1回噴霧する（1日あたりナファレリン 0.8mg に相当）。1日量は必ず、朝と夜の2回に分けて使用すること。</u>
	備考	
仏国	販売名（企業名）	SYNAREL 0.2 mg/dose, nasal spray solution (PFIZER HOLDING FRANCE)
	効能・効果	1) 性器および性器外子宮内膜症（第1期～第4期）。 子宮内膜症への投与に関する臨床データは18歳以上の患者に限られる。 2) <u>胚移植のための体外受精に先立ち実施する卵巣刺激プログラムにおける下垂体の脱感作</u>
	用法・用量	子宮内膜症 投与はサイクルの最初の5日以内に開始しなければならない。1日推奨用量は400µg/24時間を2回に分けた投与であり、午前中に片方の鼻腔へ噴霧し（ナファレリン 200µg に相当）夜にもう一方の鼻腔へ噴霧する。一部の患者では、400µgの1日用量が無月経を誘発するのに十分ではない可能性がある。この場合、用量を400µg 1日2回まで増量することができる（朝と夜に両鼻腔に各1回噴霧する）。いずれの場合も1日2回投与とする。治療期間は、骨粗鬆症のリスクがあるため、最長6ヵ月間とする（4.8項参照）。ナファレリンまたは他のGnRHアナログによる2回目のコースを受けることは推奨しない。 <u>胚移植のための体外受精に先立ち実施する卵巣刺激プログラムにおける下垂体の脱感</u>

		<p>作</p> <p>推奨用量は以下のとおり。</p> <p>・ショート・プロトコール：1日 400<math>\mu</math>g, すなわち, 朝に片方の鼻腔に1回(200<math>\mu</math>g), 夜にもう一方の鼻腔に1回(200<math>\mu</math>g)噴霧する。</p> <p>・ロング・プロトコール：1日 400<math>\mu</math>g, すなわち, 1日あたり朝に1回(200<math>\mu</math>g), 夜に1回(200<math>\mu</math>g)の噴霧で開始し, 前サイクルで脱感作が無効であった場合は, 1日 800<math>\mu</math>g, すなわち, 朝に2回噴霧(両鼻腔に各1回), 夜に2回噴霧(両鼻腔に各1回)に増量する。</p> <p>治療は, 卵胞期の開始時点(月経周期の2日目)または黄体期の中間時点(通常は月経周期の21日目)に開始する。治療は下垂体脱感作が達成されるまで継続しなければならない。3~4週間後に脱感作が起こらない場合には, 脱感作が失敗した原因を調査し, 治療継続の妥当性を判断する。</p>
	備考	
加国	販売名(企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪州	販売名(企業名)	SYNAREL NASAL SPRAY (Pfizer Australia Pty Ltd)
	効能・効果	SYNAREL の適応は, 疼痛の除去および子宮内膜病変の減少を含む視覚的に診断された子宮内膜症のホルモン管理ならびに不妊症専門医の監督下における体外受精に先立つ調節卵巣刺激プログラムのための使用である
	用法・用量	子宮内膜症 子宮内膜症患者における SYNAREL の推奨用量は, 朝に一方の鼻腔に噴霧(ナファレリン遊離塩基 200 $\mu$ g), 夜にもう一方の鼻腔に噴霧する(400 $\mu$ g/日)。投与は月経周期の2日目から4日目の間に開始すること。1日 400 $\mu$ g 投与では, すべての子宮内膜症患者で無月経が発現しない可能性がある。これらの

		<p>患者では，子宮内膜症の症状が持続する場合，1日 800<math>\mu</math>g まで増量できる。1日 800<math>\mu</math>g の投与は，朝晩それぞれ各鼻腔に対して各 1 回（計 2 回）噴霧する。</p> <p>推奨される治療持続期間は 6 ヶ月間である。再投与時の安全性データがないため，再投与は推奨できない。一連の治療後に子宮内膜症の症状が再発し，SYNAREL または他の GnRH agonist の治療を継続する場合は，再治療を開始する前に骨密度を評価し，値が正常範囲内であることを確認することが推奨される。現在のデータでは，次の治療サイクルを始めるまで少なくとも 2 年空ける必要がある。SYNAREL 投与のリスクとベネフィットを患者ごとに検討し，患者と話し合うことを推奨する（4.4 項「特別な警告および使用上の注意 - 骨量減少の高リスク女性への使用について」を参照）。</p> <p><u>体外受精に先立つ調節卵巣刺激</u></p> <p><u>1 回以上飲み忘れた場合は医師に相談するよう患者に伝え，投与を継続する前に妊娠検査を実施すること。体外受精に先立つ調節卵巣刺激に伴い SYNAREL を投与する場合には，下垂体脱感作（ダウンレギュレーション）までの 10～15 日間の一過性ゴナドトロピン刺激を受ける期間（フレア効果）を通して SYNAREL の投与を継続するロング・プロトコールを用いること。ダウンレギュレーションは，血清エストラジオール &lt; 50pg/mL (184 pmol/L) および血清プロゲステロン &lt; 1ng/mL (3.2 nmol/L) と定義される。患者の大多数が 4 週間以内にダウンレギュレーションする。</u></p> <p><u>正確な投与スケジュールは，綿密にモニタリングされた状況における特定の体外受精ユニットの経験および個々の患者の反応に応じて決定される。SYNAREL の投与量は 400<math>\mu</math>g を 1 日 2 回，朝各鼻腔に各 1 回噴霧，夜各鼻腔に各 1 回噴霧として投与すること</u></p>
--	--	---

		<p>ができる。これにより、ナファレリンの1日投与量は800μgとなる。投与は卵胞早期（2日目）または黄体中期（通常21日目）に開始する。しかし、卵胞早期に投与を開始すると、嚢胞形成のリスクが高まる可能性がある（4.4項「特別な警告および使用上の注意 - 一般」を参照）。ダウンレギュレーションが得られた後、ゴナドトロピンを用いた調節卵巣刺激（例、hMG）を開始し、卵胞が成熟してhCGを投与するまで（通常はさらに8～12日間）、SYNARELの投与量を維持する。SYNARELの投与開始後12週間以内に患者にダウンレギュレーションが認められない場合は、SYNARELの投与を中止し、サイクルを中止することが推奨される。</p>					
	備考						
<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、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 checked="" type="checkbox"/> 米国   <input type="checkbox"/> 英国   <input type="checkbox"/> 独国   <input type="checkbox"/> 仏国   <input checked="" 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" data-bbox="405 1084 1382 1868"> <thead> <tr> <th colspan="2">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）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="405 1128 507 1317">米国</td> <td data-bbox="507 1128 1382 1317"> <p>ガイドライン名</p> <p>Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1317 507 1868"> <p>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</p> </td> <td data-bbox="507 1317 1382 1868"> <p>Poor responder<sup>1</sup>の体外受精に先立つ調節卵巣刺激について、以下のとおり示されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>低用量ゴナドトロピン（≤150 IU/日）による軽度卵巣刺激法を従来型卵巣刺激法*と比較した場合、IVF後の臨床妊娠率に実質的な違いはないというエビデンスはあるが出生率に関するデータはない</li> <li>経口剤（クロミフェンなど）と低用量ゴナドトロピン（≤150 IU/日）を併用した軽度卵巣刺激法を従来型卵巣刺激法と比較した</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </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	<p>ガイドライン名</p> <p>Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine)</p>	<p>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</p>	<p>Poor responder<sup>1</sup>の体外受精に先立つ調節卵巣刺激について、以下のとおり示されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>低用量ゴナドトロピン（≤150 IU/日）による軽度卵巣刺激法を従来型卵巣刺激法*と比較した場合、IVF後の臨床妊娠率に実質的な違いはないというエビデンスはあるが出生率に関するデータはない</li> <li>経口剤（クロミフェンなど）と低用量ゴナドトロピン（≤150 IU/日）を併用した軽度卵巣刺激法を従来型卵巣刺激法と比較した</li> </ul>
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	<p>ガイドライン名</p> <p>Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine)</p>						
<p>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</p>	<p>Poor responder<sup>1</sup>の体外受精に先立つ調節卵巣刺激について、以下のとおり示されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>低用量ゴナドトロピン（≤150 IU/日）による軽度卵巣刺激法を従来型卵巣刺激法*と比較した場合、IVF後の臨床妊娠率に実質的な違いはないというエビデンスはあるが出生率に関するデータはない</li> <li>経口剤（クロミフェンなど）と低用量ゴナドトロピン（≤150 IU/日）を併用した軽度卵巣刺激法を従来型卵巣刺激法と比較した</li> </ul>						

<sup>1</sup> 体外受精での poor responder の既往、40歳以上および/または Bologna criteria を満たす：①女性加齢または他のリスク因子、②通常調節卵巣刺激での poor responder 既往、③卵巣予備能検査での異常値、の3つのうち2つ以上の要件を満たすもの、あるいは②の既往が2回以上のもの

		<p><u>場合, IVF 後の臨床妊娠率に実質的な違いはないというエビデンスがあるが, 卵母細胞の収量に関するデータは不十分である</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>経口剤のみを使用した軽度の卵巣刺激による IVF を従来型卵巣刺激法よりも推奨または推奨しないためのエビデンスは不十分である</u></li> <li>• <u>自然周期法を従来型卵巣刺激法と比較した場合, IVF 後の妊娠率に実質的な違いはないというエビデンスがある</u></li> </ul> <p>* 従来型卵巣刺激法の中に GnRH agonist 法が含まれている</p>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	効能・効果の欄を参照
	ガイドラインの根拠論文	ガイドライン参照
	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)	

# IV-128

		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	Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, CHAPTER 6 - Medical Treatment of Infertility Related to Endometriosis
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	<u>子宮内膜症患者が体外受精を受ける場合, 3-6ヶ 月前からGnRH agonistおよびホルモン療法を併 用し卵巣機能を抑制することで妊娠率および出 産率が向上する。</u>
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	該当する記載なし
		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

<海外における臨床試験等>

なし

<日本における臨床試験等\*>

以下の検索式で検索した結果、日本において、排卵抑制のために、ナファレリンを使用した無作為化比較試験は以下の1報であった。

(( TITLE-ABS-KEY ( nafarelin ) AND TITLE-ABS-KEY ( case OR randomized OR controlled OR study OR trial ) AND AFFIL ( japan ) )) AND (( TITLE-ABS-KEY ( infertil\* OR art OR ivf OR ohss ) OR TITLE-ABS-KEY ( ovarian W/5 hyperstimulation OR stimulation ) OR TITLE-ABS-KEY ( ovulation W/16 induction OR suppression OR trigger )) AND NOT ( TITLE-ABS-KEY ( fertility-sparing W/3 treatment OR therap\* ))

**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 (FERTILITY AND STERILITY VOL. 76, NO. 3, SEPTEMBER 2001)**

体外受精(169例)および顕微授精(183例)において、卵巣刺激(ロング・プロトコール, ショート・プロトコール)に酢酸ナファレリンを7日間通常量(200 µg 1日2回)を投与したのち、減量して投与(200 µg 1日1回)を行ったときの有効性をブセレリン酢酸塩投与と比較した。エストラジオール, FSH, LH, gonadotropinの投与量, 妊娠率などを比較した結果, 有意な差はなかった。したがって, これらの投与方法は有効であることが示された。

※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) Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction (Siristatidis CS et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 11. Art. No.: CD006919.)**

生殖補助療法の対象者における調節卵巣刺激法で排卵抑制として用いられている GnRH agonistの使用に関するエビデンスについてレビューした。

さまざまなプロトコールにおける GnRH agonistの使用を比較した無作為化比較試験37試験(3,872例)を確認した。これらのうち20試験(1643例)では, ロング・プロトコールとショート・プロトコールが比較された。

ロング・プロトコールとショート・プロトコールの比較において, 生産率および妊娠率の差に関する決定的な証拠はなかったが, 本研究結果は, ショート・プロトコールでは14%

が、ロング・プロトコールでは13～23%で、出生および妊娠を達成することを示唆している。

他の解析では、比較したプロトコール間で出生および妊娠の転帰に差があるとの証拠は認められなかった。副作用について結論を出すには十分なエビデンスがなかった。ロング・プロトコールが、対象者にとって最も費用対効果が高く、受け入れ可能かを決定するには、さらなる研究が必要である。

#### レビューに用いられた臨床試験におけるナファレリンの用法・用量

本文献に含まれたナファレリンを使用した臨床試験1試験における本剤の用法・用量を以下に示す。

ロング・プロトコール	ショート・プロトコール
ナファレリン400 µg 1日2回の投与を月経周期の中期に開始し、2週間継続。性腺刺激ホルモンによる刺激開始後200 µg 1日2回に減量し、hCGトリガー投与まで継続。	ナファレリン200 µg 1日2回の投与を月経周期の2日目または3日目に開始し、hCGトリガー投与まで継続。

#### 2) Increased live birth rates with GnRH agonist addition for luteal support in ICSI/IVF cycles: a systematic review and meta-analysis (Kyrou D et al., Human Reproduction Update, Vol.17, No.6 pp. 734–740, 2011)

無作為化比較試験6試験（2012例）について、システマティックレビューおよびメタ・アナリシスで体外受精および顕微授精における黄体管理へのGnRH agonistの追加投与による出生率への影響について評価された。

入手可能な最も優れたエビデンスによると、黄体期にGnRH agonistを追加すると出生率が有意に上昇することが示唆された。

#### レビューに用いられた臨床試験におけるナファレリンの用法・用量

本文献ではBusereline, Triptorelin, Leuprolideなどの臨床試験データを用いてGnRH agonistが評価されたが、ナファレリンの臨床試験データは含まれていない。

### (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>

#### ● Textbook of Assisted Reproduction (2020)

Part II, Ovarian Stimulation and Egg Retrieval, 9項 GnRH Agonist Protocols

- ・ GnRH agonist は、average-to-low responders および卵巣予備能低下患者、高齢出産に該当する患者に使用することが理想的である。
- ・ 各プロトコールにおける GnRH agonist の標準的な用法用量を示す表中にナファ

レリンの記載がある

**Table 9.4** Typical dosing of most commonly used GnRH agonists in GnRHa protocols

	Long protocol	Flare protocol	Microdose flare protocol
Nafarelin (Synarel)	100 µg q8h <i>or</i> 200–400 µg bid	400 µg twice a day	200 µg twice a day

● **Usadi RS, Merriam KS. On-label and off-label drug use in the treatment of female infertility. *Fertility and Sterility* 2015;103(3):583–94**

本文献中に「米国においてGnRH agonistが不妊治療薬として標準的に適応外使用されている（生殖補助医療における自発LHサージおよび排卵抑制）」と読み取ることができる記載があり、ナファレリンが例示されていた。

Table 2. Off-label treatments used in female infertility.より抜粋（注釈のみ追記）

GnRH-a<sup>2</sup>, Nafarelin acetate (Synarel)

FDA: Prostate cancer, precocious puberty, endometriosis, uterine fibroids

Off-label: Prevention of spontaneous LH<sup>3</sup> surge and ovulation in ART<sup>4</sup>

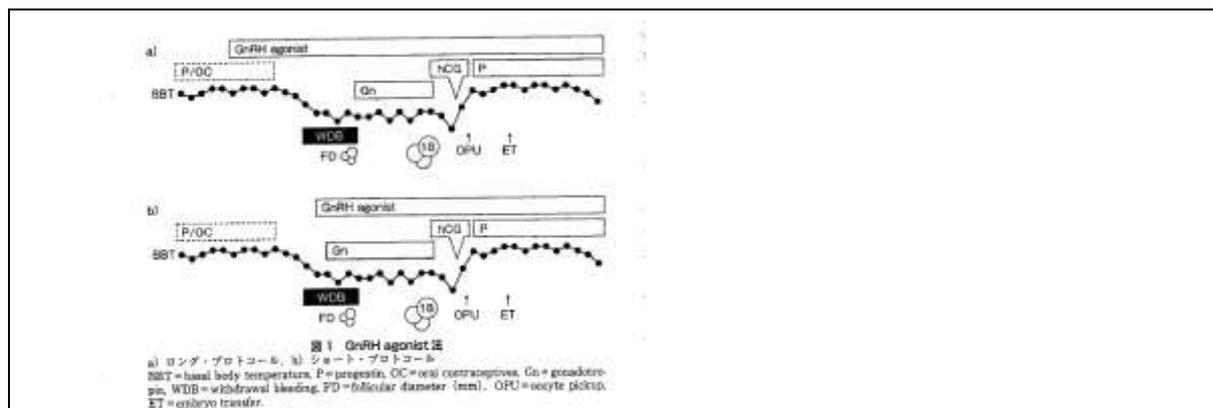
<日本における教科書等>

- **生殖医療の必修知識** 第5章 生殖補助医療 5. 調節卵巣刺激法
  - ・ GnRH agonist 法は最もポピュラーな調節卵巣刺激法である。
  - ・ GnRH agonist 法として、ダウンレギュレーションが成立した後に Gn を投与する「ロング・プロトコール」と、GnRH agonist 投与直後の一過性の Gn 分泌亢進作用（フレアアップ）を利用して卵巣刺激を増強する「ショート・プロトコール」がある。
  - ・ ショート・プロトコールは、ロング・プロトコールでは卵巣の反応性が低かった症例に選択されることが多い。
  - ・ 卵胞成熟を増強するため、hCG と GnRH の両方を投与することがある（dual trigger 法）。
  - ・ 本邦では調節卵巣刺激法における GnRH agonist として主に点鼻薬が用いられる。

<sup>2</sup> GnRH-a: GnRH agonist

<sup>3</sup> LH: Luteinizing hormone

<sup>4</sup> ART: Assisted reproductive technology



### ● 治療薬マニュアル 2020

ナファレリンの適応外使用として「体外受精では早発排卵を予防するため、GnRH agonistを使用する。当該周期前から投与するロング法と周期開始とともに投与するショート法がある。」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）
2. High-responder にゴナドトロピンを用いた調節卵巣刺激（Controlled ovarian hyperstimulation: COH）を行う場合は、OHSS のリスクを減らすためにゴナドトロピン用量を減らすなどの注意が必要である。(A)
3. アンタゴニスト周期ではアゴニスト周期と比較して同程度の妊娠率で OHSS リスクを軽減することができる。特に多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）では OHSS の予防のためアゴニスト周期ではなくアンタゴニストによる排卵誘発が推奨される。(A)
4. アンタゴニスト周期では high-responder に対する最終的卵胞成熟（maturation trigger）として hCG の代わりに GnRH アゴニストを用いることで、早期発症の OHSS を予防できる。(A)

GnRH アンタゴニストを用いた卵巣刺激法（アンタゴニスト法）は 2000 年代 COH に導入され、当初はアゴニスト周期（ロング法）と比較して妊娠率が低下するとされていたが、近年のシステマティック・レビューでは臨床妊娠率（RCT 54 件）および生産率は同等（RCT 12 件）で OHSS の発症リスクは低下するとされている。ただしアンタゴニスト法では卵巣の反応不良により採卵中止となるリスクは上昇する可能性がある（RCT 25 件）（安全性の向上と同等の有効性に関して中等度の Evidence）<sup>1)</sup>。この背景には、アンタゴニスト法の定着によりその使用法に慣れてきたことがあると考察されている。特に PCOS 患者に対して調節卵巣刺激を行う場合は OHSS 発症の危険性が高いため（RCT 9 件）、ESHRE guideline ではアンタゴニスト法の選択が強く推奨されている<sup>2), 3)</sup>。PCOS に対するアンタゴニスト法での生産率はロング法と同等である（RCT 3 件）<sup>2), 3)</sup>。

5. High responder の定義としては文献によってばらつきがあるが、採卵個数 16 個以上とするもの<sup>1)</sup>、18 個以上とするもの<sup>2)</sup>がある。High responder を予想する手段としては卵巣予備能試験 (Ovarian reserve test: ORT) として、FSH 基礎値、前胞状卵胞数 (Antral follicle count: AFC) および抗ミュラー管ホルモン (AMH) が有用である<sup>4)</sup>。ORT から FSH の 1 回投与量を個別化し、high-responder に対して通常量 (150 単位以上 300 単位以下) から低用量 (100~150 単位) に減量することで、妊娠率は低下せず OHSS の発症率が減ったとの報告もある<sup>5)</sup>。

わが国の臨床では卵巣の反応性にかかわらずクロミフェンクエン酸塩あるいはレトロゾールなどを用いた mild-stimulation を用いる場合も多くみられるが、アンタゴニスト周期に比較してどちらが有効であるかの結論は出ていない<sup>2)</sup>。ESHRE のガイドラインではレトロゾールにゴナドトロピンを追加するプロトコールは、off-label ということもあり患者の卵巣予備能の高さにかかわらずその実施を推奨していない。クロミフェンクエン酸塩 (Clomiphene Citrate: CC) あるいはレトロゾール (Letrozole: LTZ) 内服にゴナドトロピン (Gn) を追加する方法に関する 22 件の RCT のシステマティック・レビューでは、poor responder に対してはゴナドトロピンによる高刺激群と同程度の生産率が示されている<sup>6)7)</sup>。また、normal-responder および high-responder に対してクロミフェンクエン酸塩±ゴナドトロピン群では獲得卵子数が有意に減少するが、生産率は同程度であり、OHSS のリスクが優位に低下する<sup>7)</sup>。この報告を根拠として、ESHRE ガイドラインでは CC 単独あるいは CC+Gn による卵巣刺激は low responder 群に対して実施が推奨されるとしている。ただし、normal responder 群のみ、あるいは PCOS を含む high responder 群のみを対象とした CC による卵巣刺激の RCT の報告はなく、その実施を推奨するエビデンスは存在しない<sup>2)</sup>。(CQ12 参照)

6. アンタゴニスト周期とアゴニスト周期の比較では、OHSS の危険性の少ない Normal-responder では後者が推奨されるという報告もある<sup>1)</sup>。以前はアゴニスト法、中でもロング法が COH のゴールドスタンダードであり、Normal responder では妊娠率の低下を認めていたが、最近のシステマティック・レビューではアンタゴニスト法の妊娠率成績向上によりアゴニスト法との生産率の差異がほとんどなく (RCT 10 件)、採卵数は減少するものの (RCT 31 件) ゴナドトロピンの OHSS の発症率は低下する (RCT 22 件)<sup>2),3)</sup>。

アゴニスト周期のプロトコールではロング法とショート法の比較で Long 法が高い臨床妊娠率を示しているが (RCT 20 件)、生産率には差がない (RCT 12 件)<sup>8)</sup>。High-responder に対してどちらが有効かを示すエビデンスはない。

7. 最終的な卵胞成熟には尿由来 hCG (u-hCG) 5000~10000 単位筋注、遺伝子組み換え hCG (r-hCG) 250  $\mu$ g 皮下注、GnRH アゴニスト点鼻 (GnRH-a; 酢酸ブセレリン 300~600  $\mu$ g あるいは酢酸ナファレリン 200~400  $\mu$ g) が用いられている。全胚

凍結であれば, GnRH-a は u-hCG および r-hCG と比較して妊娠率と採卵数は同等である一方で, OHSS を発症するリスクは小さい<sup>9)</sup>. ただし持続的な黄体形成作用に乏しいため黄体機能不全に陥る可能性が hCG よりも高く, 新鮮胚移植の周期には適切な黄体支持療法 (Luteal phase support) が必要となる. High-responder に GnRH-a をトリガーに使用した場合, 新鮮胚移植と全胚凍結で妊娠率および OHSS 発症率に差がないことが示されている (RCT 1 件)<sup>10)</sup>.

### 使用方法

#### アゴニスト法による卵巣刺激

8. ロング法: 前周期の黄体中期 (28 日周期であれば 21 日目)あるいは前周期の月経 2 日目から GnRH アゴニスト (GnRH-a) の投与 (酢酸ブセレリン 600-1200  $\mu$ g/日あるいは酢酸ナファレリン 400-800  $\mu$ g/日を点鼻)を開始する. 一般的には GnRH-a を 2 週間以上継続した時点,あるいは採卵周期の月経開始後に血中エストラジオールが 30pg/ml 以下となったことで GnRH-a によるダウンレギュレーションを確認し,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トリガーは hCG で行い, hCG 投与日までアゴニストの投与を継続する.
9. ショート法: 採卵周期の月経 1~2 日目より GnRH アゴニストの投与 (酢酸ブセレリン 600-1200  $\mu$ g/日あるいは酢酸ナファレリン 400-800  $\mu$ g/日を点鼻)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. トリガーは hCG で行い, GnRH-a は hCG 当日まで継続する<sup>2, 8)</sup>.

#### アンタゴニスト法による卵巣刺激

10. フレキシブル法: ゴナドトロピンによる卵巣刺激開始後に首席卵胞の平均径が 14mm となった日からアンタゴニスト (セトロレリクス 0.25mg またはガニレリクス 0.25mg) 皮下注を反復投与する.
11. 固定法: ゴナドトロピン投与 6 日目からアンタゴニスト (セトロレリクス 0.25mg またはガニレリクス 0.25mg) 皮下注を反復投与する.
12. 単回投与方法: 卵巣刺激の後半でアンタゴニスト (セトロレリクス 3mg) 皮下注 (現在発売中止) を単回投与する方法がある. 卵巣刺激 6 または 7 日目に 3mg を腹部皮下に単回投与する. 卵胞発育が不十分などの理由で 3mg 単回投与から 5 日以内にトリガーを行わない場合は, 単回投与の 5 日後からアンタゴニスト (セトロレリクス 0.25mg) を採卵前日あるいは当日まで連日投与する. トリガーは hCG または GnRH アゴニストで行う.
13. トリガーは GnRH アゴニスト (GnRH-a) あるいは hCG (u-hCG または r-hCG) のいずれも使用可能である. GnRH-a と hCG を併用する dual trigger 法の報告もあるが, その実施を推奨するエビデンスは存在していない<sup>2)</sup>.

#### 最終的な卵胞成熟のトリガー

最終的な卵胞成熟のトリガーは, ロング法またはショート法のように GnRH-a による下垂体のダウンレギュレーションを併用するアゴニスト周期では hCG を用いる. CC/LTZ+Gn あるいはアンタゴニスト周期では GnRH-a と hCG のいずれも使用可能である<sup>9)</sup>.

## 文献

1. Al-Inany HG, et al.: Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 4: CD001750. PMID: 27126581 (I)
2. The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation: ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open. 2020; hoaa009. PMID:32395637 (I)
3. Lambalk CB, et al.: GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systemic review and meta-analysis accounting for patient type. Hum Reprod Update 2017; 23; 560-79. PMID: 28903472 (I)
4. Lensen SF, et al.: Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). Cochrane Database Syst Rev. 2018; 2: CD012693. PMID: 29388198 (I)
5. Datta AK, et al.: Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-responders: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2021; 27: 229-253. PMID: 33146690 (II)
6. Kamath MS, et al.: Oral medicatons including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilization. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 11: CD008528. PMID: 29096046 (I)
7. Bechtejew TN, et al.: Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017; 50: 315-23. PMID: 28236310 (I)
8. Siristatidis CS, et al.: Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2015: CD006919. PMID: 26558801 (I)
9. Youssef MA, et al.: Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2014: CD008046. PMID: 25358904 (I)
10. Aflatoonian A, et al.: Fresh versus frozen embryo transfer after gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles among high responder women: a randomized, multi-center study. Int J Reprod Biomed. 2018; 16: 9-18. PMID: 29675483 (II)

(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

以下の検索式で検索した結果、日本において、要望内容に係るナファレリンを使用した臨

床試験について書かれた論文は2報であった。

(( TITLE-ABS-KEY ( nafarelin ) AND TITLE-ABS-KEY ( case OR randomized OR controlled OR study OR trial ) AND AFFIL ( japan ) )) AND (( TITLE-ABS-KEY ( infertil\* OR art OR ivf OR ohss ) OR TITLE-ABS-KEY ( ovarian W/5 hyperstimulation OR stimulation ) OR TITLE-ABS-KEY ( ovulation W/16 induction OR suppression OR trigger )) AND NOT ( TITLE-ABS-KEY ( fertility-sparing W/3 treatment OR therap\* ))

**1) Controlled ovarian hyperstimulation with nafarelin acetate in short protocol for in-vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) 1997 Japanese Journal of Fertility and Sterility 42(2), pp. 7-15**

体外受精および顕微授精における卵巣刺激の際のショート・プロトコールで、酢酸ナファレリン投与（1～2日目に200 µgを1日2回投与）の有用性を評価するため、（24例）エストラジオール、FSH、LH濃度、妊娠率などを評価した。酢酸ナファレリン投与開始から1～4日後に、LH濃度およびFSH濃度の一過性の上昇（フレア）が認められた。すべての症例で premature LH サージの抑制が認められた。妊娠率から判断し、卵巣刺激の際のショート・プロトコールで酢酸ナファレリンの有用性が示唆された。

**2) 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(0029-0629)43 巻 3 号 Page275-279(1998.07)]**

体外受精および顕微授精における卵巣刺激の際のロング・プロトコール法において、GnRH agonist として酢酸ナファレリン[200 µg 1日1回群(24例), 200 µg 1日2回(400 µg)群(24例)]を用い、これまで一般的に使用されてきた酢酸ブセレリン(24例)と比較し、酢酸ナファレリンの有用性を評価した。その結果、hCG 投与日の血清 LH 値が酢酸ナファレリン群において有意に低く、 premature LH サージを抑制（排卵抑制）に寄与していることが確認できた。卵巣刺激の際のロング・プロトコール法で酢酸ナファレリンの有用性が示唆された。

(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) 提示した海外・国内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・国内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) ナファレリンは、調節卵巣刺激下における早発排卵の防止に用いられてきた実態はあったが適応を有していなかった。海外・国内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) Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine)
- 2) Medical Treatment of Infertility Related to Endometriosis - Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada (jogc.com). Available: <https://www.jogc.com/current-guidelines-english> (Accessed 16 April 2021)
- 3) 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 (FERTILITY AND STERILITY VOL. 76, NO. 3, SEPTEMBER 2001)
- 4) Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction (Siristatidis CS et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 11. Art. No.: CD006919.)
- 5) Increased live birth rates with GnRH agonist addition for luteal support in ICSI/IVF cycles: a systematic review and meta-analysis (Kyrou D et al., Human Reproduction Update, Vol.17, No.6 pp. 734–740, 2011)
- 6) Textbook of Assisted Reproduction 2020.
- 7) Usadi RS, Merriam KS. On-label and off-label drug use in the treatment of female infertility. Fertility and Sterility 2015;103(3):583–94.
- 8) 「生殖医療の必修知識」(一般社団法人 生殖医学会 編) 第 5 章 生殖補助医療 5. 調節卵巣刺激法 2020 年 11 月刊行
- 9) 治療薬マニュアル 2020 > その他のホルモン製剤 > ホルモン様作用を有する関連物質 > GnRH 誘導体 > A. GnRH agonist > 酢酸ナファレリン《ナサニール》
- 10) Controlled ovarian hyperstimulation with nafarelin acetate in short protocol for in-vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) 1997 Japanese Journal of Fertility and Sterility 42(2), pp. 7-15
- 11) 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(0029-0629)43 巻 3 号 Page275-279(1998.07)]