

(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 | ファイザー株式会社 | |
| 要望された医薬品 | 要望番号 | IV-128 |
| | 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% |
| | 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。) | 調節卵巣刺激下における早発排卵の防止 |
| | 用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。) | アゴニスト法による卵巣刺激 1. 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 日目からナファレリン 1 日用量 400 又は 800 µg を開始する。一般的には 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 30 pg/ml 以下となったことで効果を確認し、ゴナドト ロピン (FSH*/hMG† 150~450 単位) の投与を開始する。 |

* FSH: Follicle stimulating hormone

† hMG: Human menopausal gonadotrophin

| | | |
|--------------|---|---|
| | | <p>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。</p> <p>2. ショート法 採卵周期の月経 1～2 日目よりナファレリン 1 日用量 400 又は 800 µg 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[§] アゴニストは hCG 当日まで継続する。</p> |
| | 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>特段の理由</u>) | |

[‡] hCG: Human chorionic gonadotropin

[§] GnRH: Gonadotropin-releasing hormone

| | |
|---|---|
| <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（致命的な疾患）</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>原因の特定からその治療、妊娠および出産に至るまでの間、不妊症に悩む夫婦は精神的および身体的負担を伴い、また社会的影響も大きく日常生活に著しい影響を及ぼすと考えられるため。</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>ナファレリンは欧州で体外受精に先立つ卵巣刺激（記載は各国で異なる）の適応症を有しており、標準的な使用実績が確認されている。今回の要望内容である「調節卵巣刺激下における早発排卵の防止法」は欧米では標準的療法に位置づけられており、その用法・用量に関しても有効性を示すエビデンスがある。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ため、「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」に該当すると判断した。</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</p> | <p><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</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;"></td> <td>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td> </tr> </table> | | 欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線） |
| | 欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線） | | |

| | | | |
|----------------|-------|--|---|
| 当国の承認内容を記載する。） | 米国 | 販売名（企業名） | SYNAREL Nasal Solution (Pfizer Inc) 当該効能の承認なし |
| | | 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、これによって数カ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 カ月間であり、6 カ月コースを 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 カ月間までしか受けていない。 <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> <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> <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</u> | |

| | | |
|----|-----------|--|
| | | <p>巢刺激を開始し、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。</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ダウンレギュレーション</u></p> |
| | 用法・用量 | <p>子宮内膜症</p> <p>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)。</p> <p><u>体外受精</u></p> <p><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></p> |
| | 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 | <p>1) 性器および性器外子宮内膜症 (第 1 期~第 4 期)。</p> <p>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。</p> |

| | | |
|--------------|--|--|
| | | <p><u>2) 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></p> |
| <p>用法・用量</p> | <p>子宮内膜症</p> <p>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。</p> <p><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></p> <p>推奨用量は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>ショート・プロトコール：1日400μg, すなわち、朝に片方の鼻腔に1回(200μg), 夜にもう一方の鼻腔に1回(200μg)噴霧する。</u> ・<u>ロング・プロトコール：1日400μg, すなわち、1日あたり朝に1回(200μg), 夜に1回(200μg)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800μg, 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。</u> <p>治療は、<u>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。</u>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、<u>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。</u></p> | |
| <p>備考</p> | | |

| | | | |
|--|----|----------|---|
| | 加国 | 販売名（企業名） | SYNAREL 2 mg/mL nasal solution (Pfizer Canada Inc.) 当該効能の承認なし |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 豪国 | 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 <u>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</u> |
| | | 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 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。1日400µg 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。これらの患者では、子宮内膜症の症状が持続する場合、1日 800µg まで増量できる。1日 800µg 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。 推奨される治療持続期間は6ヵ月間である。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 |

| | | | |
|--|--|----|---|
| | | | <p>用について」を参照)。 <u>体外受精に先立つ調節卵巣刺激</u> <u>1回以上飲み忘れた場合は医師に相談するよ</u> <u>う患者に伝え、投与を継続する前に妊娠検査</u> <u>を実施すること。体外受精に先立つ調節卵巣</u> <u>刺激に伴い SYNAREL を投与する場合には、</u> <u>下垂体脱感作(ダウンレギュレーション)ま</u> <u>での10~15日間の一過性ゴナドトロピン刺</u> <u>激を受ける期間(フレア効果)を通して</u> <u>SYNARELの投与を継続するロング・プロト</u> <u>コールを用いること。ダウンレギュレーシ</u> <u>ョンは、血清エストラジオール<50pg/mL(184</u> <u>pmol/L)および血清プロゲステロン<</u> <u>1ng/mL(3.2 nmol/L)と定義される。患者の</u> <u>大多数が4週間以内にダウンレギュレーシ</u> <u>ョンする。</u> <u>正確な投与スケジュールは、綿密にモニタリ</u> <u>ングされた状況における特定の体外受精ユ</u> <u>ニットの経験および個々の患者の反応に応</u> <u>じて決定される。SYNARELの投与量は</u> <u>400µgを1日2回、朝各鼻腔に各1回噴霧、</u> <u>夜各鼻腔に各1回噴霧として投与するこ</u> <u>とができる。これにより、ナファレリンの1日</u> <u>投与量は800µgとなる。投与は卵胞早期(2</u> <u>日目)または黄体中期(通常21日目)に開</u> <u>始する。しかし、卵胞早期に投与を開始す</u> <u>ると、嚢胞形成のリスクが高まる可能性があ</u> <u>る(4.4項「特別な警告および使用上の注意 -</u> <u>一般」を参照)。ダウンレギュレーションが</u> <u>得られた後、ゴナドトロピンを用いた調節卵</u> <u>巣刺激(例、hMG)を開始し、卵胞が成熟し</u> <u>てhCGを投与するまで(通常はさらに8~12</u> <u>日間)、SYNARELの投与量を維持する。</u> <u>SYNARELの投与開始後12週間以内に患者</u> <u>にダウンレギュレーションが認められない</u> <u>場合は、SYNARELの投与を中止し、サイク</u> <u>ルを中止することが推奨される。</u></p> |
| | | 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。) | ■米国 □英国 □独国 □仏国 ■加国 □豪州 [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を下線) | <table border="1"> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>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)¹</td> </tr> <tr> <td></td> <td> 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) </td> <td> <p>Poor responder**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"> • <u>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</u> • <u>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> • <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> • <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> <p>*従来型卵巣刺激法の中に GnRH agonist 法が含まれている</p> </td> </tr> </table> | 米国 | ガイドライン名 | 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) ¹ | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) |
| 米国 | ガイドライン名 | 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) ¹ | | | | | |
| | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | <p>Poor responder**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"> • <u>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</u> • <u>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> • <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> • <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> <p>*従来型卵巣刺激法の中に GnRH agonist 法が含まれている</p> | | | | | |

** 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

| | | | |
|--|----|---------------------------------------|------------------------------------|
| | | 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 | ガイドラインの記載が見つからなかったため、 標準的使用状況不明 |
| | | 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 | ガイドラインの記載が見つからなかったため、 標準的使用状況不明 |
| | | 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 | ガイドラインの記載が見つからなかったため、 標準的使用状況不明 |
| | | 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 | Endometriosis: Diagnosis and Management. (SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE) ² |
| | | 効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所) | 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。 |
| | | 用法・用量 (または用 法・用量に関連 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 | ガイドラインの記載が見つからなかったため、 標準的使用状況不明 |
| | | 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>

生殖補助医療におけるナファレリンの承認取得のための臨床試験は、米国シンテックス社（現ファイザー）が6つの比較試験を含む計7試験〔主要な2試験（NAF118³ および NAF117⁴）、補助となる試験が4試験（NAF1370⁵、NAF609⁶、NAF114⁷ および NAF116⁸） および uncontrolled 試験が1試験（NAF119⁹）〕を実施した。

NAF118、NAF117、NAF1370、NAF609 および NAF119 ではロング・プロトコールを使用し、スタディーNAF114 および NAF116 ではショート・プロトコールを使用した。体外受精前に調節卵巣刺激法をした816例〔ナファレリン626例、ブセレリンまたはトリプトレリン（他のGnRH agonist）185例〕が治験に参加した。生殖補助医療においてGnRH agonist法が標準治療として広く受け入れられていたため、プラセボ対照試験は実施されなかった。

臨床試験結果の概略は以下のとおりである。

卵巣刺激法ロング・プロトコールまたはショート・プロトコールとも、ナファレリン200 µg 1日2回または400 µg 1日2回またはステップダウン投与（投与時期によって投与量を減量）が行われたが、主要評価項目である妊娠率は、他のGnRH agonistと同様であった。

- ・2つの主要な試験（NAF118 および NAF117）では、ナファレリン200 µg 1日2回とブセレリンの間およびナファレリン400 µg 1日2回とブセレリンの間で妊娠率に有意差はなかった。

- ・ナファレリンはロング・プロトコールおよびショート・プロトコールの妊娠率で同等の有効性を示した。ロング・プロトコール（NAF1370、NAF609 および NAF119）ならびにショート・プロトコール（NAF114 および NAF116）の妊娠率は、いずれも主要な試験の妊娠率の範囲内であった。

海外臨床試験の概要

| 試験略号 (実施年, 地域) | デザイン | 対象・例数 | <卵巣刺激法> GnRHa 用法・用量 [投与期間] | 結果 |
|--|-------------------------------|--|---|--|
| NAF118 ³ , (1991-1992年, イギリス) | 単施設, 無作為化, 単盲検, 並行群間 | 38歳以下, 240例 IVF 4回未満 ダウンレギュレーション 基準: E2 < 20 pg/mL P < 0.5 ng/mL 最初の120例: ・ NAF 200 µg 群 80例 ・ BUS 群 40例 次の120例: ・ NAF 400 µg 群 80例 ・ BUS 群 40例 | <ロング法> 下記いずれかを投与 ・ NAF 200 µg BID ・ NAF 400 µg BID ・ BUS 200 µg × 5/日 [黄体中期 (21日目) ~hCG トリガー投与] | 臨床妊娠率 (ET) : NAF 200 µg 群 36.7% NAF 400 µg 群 39.1% BUS 群 39.1% NAF 200 µg 群 vs BUS 群 に有意差なし 安全性: 有害事象の発現率は 13.8% (重篤4%) で, その大多数が「おそらく 治験薬と関連なし」と判 断された。 各群の有害事象の発現 率は類似していた。 |

| | | | | |
|---|--|---|--|---|
| | | 子宮内膜症および男性因子不妊症の有無により4群で事前に層別化 | | NAF群で3例、BUS群で3例がOHSSを発現した。 |
| NAF117 ⁴ , (1991-1992年, フランス) | 非盲検, 並行群間, 3施設 | 18-38歳, 277例 IVF 4回未満 ダウンレギュレーション 基準: E2: < 50 pg/mL, または E2: < 30 pg/mL, または 尿中 E3: < 20 µg/Cr 1g (施設ごとに別基準) • NAF 200 µg 群 87例 • NAF 400 µg 群 99例 • BUS 群 91例 | <ロング法> 下記いずれかを投与 • NAF 200 µg BID • NAF 400 µg BID • BUS 300 µg BID SC* [月経2日目~ hCG トリガー投与] | 臨床妊娠率 (ET) : NAF 200 µg 群 22.4% NAF 400 µg 群 26.3% BUS 群 33.8% NAF 200 µg 群 vs NAF 400 µg 群, NAF 400 µg 群 vs BUS 群に有意差なし 安全性: 有害事象の発現率は 46.6% (重篤 1.4%) で, 因果関係が否定できな い主な有害事象は月経 障害および頭痛であっ た。頭痛は 8.3%にみら れ, 各群の発現率は類似 していた。 |
| NAF1370 ⁵ , (1987-1988年, アメリカ) | 単施設 前期: 無作為化, 単盲検, 前向き 後期: 非盲検 | 18-40歳, 61例 子宮内膜症または卵管疾 患既往 前期: IVF 0回 • hMG 単独群 5例 • NAF+hMG 群 6例 後期: IVF 9回未満 • NAF+hMG 群 50例 | <ロング法> • NAF 200 µg BID [30日間, 開始は当初 月経2日目としていた が, hMG の投与時期 を調整できるよう黄 体期後期の開始に変 更~hCG トリガー投 与] | 臨床妊娠率 (ET) : hMG 単独群 8.8% NAF+hMG 群 30.3% 統計的有意性の検証は 実施されなかった。 安全性: NAF+hMG 群の 83.9%に 因果関係が否定できな い有害事象がみられ, そ の大多数が神経系また は泌尿生殖器系の事象 であった。重篤な有害事 象は 6.6%にみられた が, いずれも治験薬との 因果関係は否定された。 hMG 単独群に有害事象 はみられなかった。 |
| NAF609 ⁶ , (1991-1993年, アメリカ) | 前向き, 非盲検, 並行群間, 10施設, 比較試験 | 25-40歳, 101例 (うち完 了 82例) IVF 2回未満, 定期排卵 あり, 男性不妊因子なし • 高 Step-down 群 21例 • 中 Step-down 群 26例 • 中用量群 8例* • 低用量群 27例 *中用量群は結果として Step-down 投与となり, 安 全性以外の解析では中 Step-down 群に含まれた。 | <ロング法> NAF を下記いずれか の用法で投与 (開始時, hMG 併用時) • <u>高 Step-down:</u> 400 µg BID, 200 µg BID • <u>中 Step-down:</u> 200 µg TID, 200 µg BID • <u>中用量:</u> 200 µg TID, 200 µg TID • <u>低用量:</u> 200 µg BID, 200 µg BID [hMG 投与の最長 3 週間前から開始 (E2 値抑制が不十分な場 合は, 400 µg BID を最 | 臨床妊娠率 (ET) : 高 Step-down 群 25.9% 中 Step-down 群 25.0% 低用量群 26.7% 安全性: 重篤な有害事象は 3例 (OHSS 疑い, 尿路感染 症による入院各 1例, 妊 娠発覚し試験中止後に 流産 1例) にみられた。 因果関係が否定できな い有害事象の発現率は, 高 Step-down 群 74%, 中 Step-down 群 84%, 中用量群 90%および 低用量群 72%と各群間 で類似し, 主な有害事象 は無力症, 頭痛, 悪心, 情動不安定, 乳房痛, 鼻 炎であった。 |

| | | | | |
|--|--|---|--|--|
| | | | 長3週間追加投与)し、その後 hCG 投与まで継続] | |
| NAF114 ⁷ , (1990年, フランス) | 単施設, 無作為化, 非盲検, 並行群間, 用量設定 | 24-37歳, 28例 IVF 5回未満, 不妊の主 因が卵管疾患 ・ NAF 200 µg 群 13例 ・ NAF 400 µg 群 15例 | <ショート法> 下記いずれかを投与 ・ NAF 200 µg BID ・ NAF 400 µg BID [norethindroneの最終 投与の3日後~hCGト リガー投与] | 臨床妊娠率(周期): 200 µg BID 群で 33.3% と、ロング法の臨床試験 の結果と類似していた (ETについては報告な し)。 安全性: 200 µg BID 群で重篤例 が1例(多胎妊娠し羊水 過少の1児を死産)みら れた。 10例(各群5例)に有 害事象がみられ、400 µg BID 群の3例が頭痛を発 現した。 |
| NAF116 ⁸ , (1990-1992年, フランス) | 無作為化, 非盲検, 並行群間 | 18-38歳, 40例 IVF 4回未満, 不妊の原 因が卵管疾患, 子宮内膜 症, または原因不明 ・ NAF 200 µg 群 26例 ・ triptorelin 群 14例 | <ショート法> 下記いずれかを投与 ・ NAF 200 µg BID ・ triptorelin 0.1 mg/day SC* [月経2日目~ hCG トリガー投与] | 臨床妊娠率(ET): NAF 200 µg 群 46.3% 臨床妊娠率(周期): NAF 200 µg 群 23.1% triptorelin 群 7% 有意差なし(p=0.387) 安全性: 重篤な有害事象が2例 (OHSSによる入院, 各 群1例)にみられたが, いずれも医師により因 果関係が否定された。 NAF 200 µg 群の5例が 片頭痛を発現した。 有害事象の発現に群間 差はみられなかった。 |
| NAF119 ⁹ , (1991年, イスラエル) | 前向き, 非盲検, 単施設 | 23-45歳, 69例 不妊の主因が卵管疾患, または原因不明 PCOS 除外 ダウンレギュレーション 基準: E2 < 50 pg/mL, P < 0.6 ng/mL, FSH, LH < 5 IU/mL | <ロング法> ・ NAF 200 µg BID [黄体中期(21-25日 目)~hCG トリガー投 与] | 臨床妊娠率(ET): NAF 200 µg BID 26.8% 安全性: すべての有害事象は軽 度から中等度で、頭痛お よびほてりが最も多く みられ、発現率はいずれ も13%であった。 OHSS はみられなかつ た。 |

BID: 1日2回, BUS: buserelin, Cr: クレアチニン E2: エストラジオール濃度, E3: エストロゲン濃度,
ET: 胚移植あたりの臨床妊娠率, GnRHa: GnRH agonist, IVF: 体外受精, NAF: nafarelin, OHSS: 卵巣過
剰刺激症候群, P: progesterone, PCOS: 他嚢胞性卵巣症候群, SC: 皮下投与(※特に記載がない場合に
は経鼻投与), TID: 1日3回, 周期: 開始サイクルあたりの臨床妊娠率, ショート法: 卵巣刺激法ショ
ート・プロトコール, ロング法: 卵巣刺激法ロング・プロトコール

<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) ¹⁰

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.) ¹¹

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)¹²

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)** ¹³

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**¹⁴

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^{††}, Nafarelin acetate (Synarel)

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

Off-label: Prevention of spontaneous LH^{‡‡} surge and ovulation in ART^{§§}

<日本における教科書等>

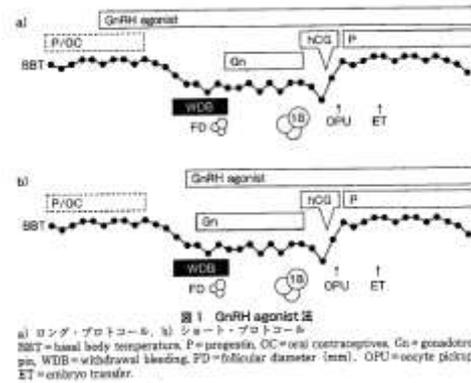
● **生殖医療の必修知識 第5章 生殖補助医療 5. 調節卵巣刺激法**¹⁵

- ・ 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。

^{††} GnRH-a: GnRH agonist

^{‡‡} LH: Luteinizing hormone

^{§§} ART: Assisted reproductive technology



● 治療薬マニュアル 2020¹⁶

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

<海外におけるガイドライン等>

要望内容に関する承認を取得している国および地域でのガイドライン記載について以下に示す。

● 欧州

Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (OCTOBER 2019 ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group)¹⁷

4 項, Ovarian stimulation protocols

- GnRH antagonist および GnRH agonist は, poor responder^{***}に対して同等に推奨される (Strength: Conditional, Quality of evidence: low)
- GnRH agonist を使用する場合は, ショートおよびウルトラショート・プロトコールよりもロング・プロトコールが推奨される (Strength: Conditional, Quality of evidence: low)

● 豪国

The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists Statements & Guidelines¹⁸

該当する記載なし

<日本におけるガイドライン等>

要望書 IV-128 への補足等なし

*** Bologna criteria : 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

(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. 7-15¹⁹

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)]²⁰

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>

ナファレリン酢酸塩水和物（商品名：ナサニール点鼻液 0.2%）は GnRH agonist である。ナファレリンは、投与初期に一過性にゴナドトロピンと性ホルモン分泌を刺激する作用に加えて、反復投与によりゴナドトロピンや性ホルモンの産生・分泌を抑制する作用を持つ。要望効能・効果である「調節卵巣刺激下における早発排卵の防止」は、後者の作用により内因性 LH サージを抑え、外因性のゴナドトロピンにより卵胞発育をコントロールし早発排卵を防ぐことを目的とする。

本邦におけるナファレリンの効能・効果は「子宮内膜症，子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経，下腹痛，腰痛，貧血の改善」であり，要望効能・効果は適応外である。しかしながら，2項に記載したように国外では英国，ドイツ，フランスおよびオーストラリアで「体外受精に先立つ卵巣刺激」（記載は各国で異なる）の適応症を取得しており，また適応症を取得していないアメリカにおいても，体外受精に先立つ使用が標準的に行われていると考えられた。

3項（1）に記載したとおり，米国シンテックス社（現ファイザー）は計7つの臨床試験を実施しており，ナファレリンの要望効能・効果に対する有効性及び安全性が確認されている。また，3項（2）に示したとおり GnRH agonist 法の評価に無作為化比較試験 37 試験（3,872 例）と多くの試験が供されていることや（2015 年のコクランレビュー），3項（3）および（4）に記載した欧州 ESHRE ガイドライン，外国や国内の教科書記載からも，要望効能・効果は国内外における標準的療法と考えられた。

以上のことから，ナファレリンの要望効能・効果である「調節卵巣刺激下における早発排卵の防止」を目的とした使用の有効性及び安全性を示す根拠は十分にあり，公知に該当すると判断した。

<要望用法・用量について>

3項（1）に海外臨床試験の試験デザイン，対象，用法・用量，有効性及び安全性の結果を要約し，3項（2）にメタ解析された RCT で用いられた本剤の用法・用量を記載した。また，2項に記載の各国の承認用法・用量について，投与量を抜粋しまとめたものを以下に示す。

| | |
|----|---|
| 英国 | 400 µg 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（800 µg/日）。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）用量を維持する。 |
| 独国 | 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 0.8 mg 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。 |

| | |
|----|---|
| 仏国 | <ul style="list-style-type: none"> ・ショート・プロトコール：1日 400 µg, すなわち, 朝に片方の鼻腔に1回 (200 µg), 夜にもう一方の鼻腔に1回 (200 µg) 噴霧する。 ・ロング・プロトコール：1日 400 µg, すなわち, 1日あたり朝に1回 (200 µg), 夜に1回 (200 µg) 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 µg, 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。 |
| 豪国 | 400 µg 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ができる。これにより, ナファレリンの1日投与量は800 µg となる。 |

いずれの国においても「1日 400 µg または 800 µg」で使用されており, また3項(1)および(2)に記載したとおり海外臨床試験および無作為化比較試験において「1日 400 µg または 800 µg」としての有効性および安全性が示されている。さらに, 相当の用法・用量(200 µg 1日2回を7日間投与したのち, 200 µg 1日1回に減量して投与)でナファレリンを使用した国内比較試験においても類薬(ブセレリン)と同様の有用性が示されている。以上より, 要望効能・効果を目的としたナファレリンの用法・用量について「1日 400 µg または 800 µg」は妥当と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) なし

5. 備考

<その他>

1) なし

6. 参考文献一覧

文末脚注 参照

¹ The 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 Jun;109(6):993-9.

² The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. Endometriosis: Diagnosis and Management. J Obstet Gynaecol Can 2010;32(7 Suppl 2): S1-3.

³ A comparison of nafarelin acetate with buserelin in long protocol GnRH analogue controlled in-vitro fertilisation treatment. G.D. Searle & Co., Protocol SPL/NAF118/GB; Report No. CL 6369, February 1993. (治験総括報告書)

-
- 4 Ory-Lavollée L. A “long” stimulation protocol with nafarelin acetate nasal spray (400 µg bid and 800 µg bid) in In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: Comparison with buserelin sub-cutaneously (600 µg bid) – A randomized study. Protocol SPL/NAFn117/FRA; Report No. CL 6497, August 1993. (治験総括報告書)
 - 5 Synchronization of ovulation by nafarelin acetate for in vitro fertilization. G.D. Searle & Co., Protocol No. ICM/NAFn1370/USA; Report No. CL 5522, December 1990. (治験総括報告書)
 - 6 Comparative study of different dosage regimens of intranasal nafarelin acetate for gonadotropin suppression adjunctive to controlled ovarian stimulation prior to in-vitro fertilization. G.D. Searle & Co., Protocol No. LAB/NAF609/USA; August 1995. (治験総括報告書)
 - 7 Short stimulation regimen with intranasal nafarelin acetate (400 µg or 800 µg daily) in IVF-ET (in vitro fertilization and embryo transfer)-a randomized study. G.D. Searle & Co., Protocol No. SPL/NAFn114/FRA; Report No. CL 6496, August 1993. (治験総括報告書)
 - 8 A “short” stimulation protocol with nafarelin acetate nasal spray (400 µg/d) in in-vitro fertilization and embryo transfer: Comparison with triptorelin subcutaneously (0.1 mg/d) a randomized study. G.D. Searle & Co., Protocol No. SPL/NAFn116/FRA; Report No. CL 6284, February 1993. (治験総括報告書)
 - 9 Combined use of nafarelin and menotropins in an IVF programme - an open study using a long protocol. G.D. Searle & Co., Protocol No. DIS/NAF119/ISR; Report No. CL 6242, February 1993. (治験総括報告書)
 - 10 Takeuchi S, Minoura H, Shibahara T, 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 Sep;76(3):532-7.)
 - 11 Siristatidis CS, Gibreel A, Basios G, et al. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(11):CD006919.
 - 12 Kyrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM, et al. Increased live birth rates with GnRH agonist addition for luteal support in ICSI/IVF cycles: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17(6):734-40.
 - 13 Allahbadia GN, Ata B, Lindheim SR, et al. *Textbook of Assisted Reproduction* 2020.
 - 14 Usadi RS, Merriam KS. On-label and off-label drug use in the treatment of female infertility. *Fertil Steril* 2015;103(3):583-94.
 - 15 生殖医学会編.「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 2020年11月刊行.
 - 16 医学書院.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》
 - 17 The European Society of Human Reproduction and Embryology. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI.OCTOBER 2019.
 - 18 The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Statements & Guidelines. Available: <https://ranzcog.edu.au/statements-guidelines> (Accessed 16 April 2021)
 - 19 工藤隆之, 和田真一郎, 工藤正尊ほか. Controlled ovarian hyperstimulation with nafarelin acetate in short protocol for in-vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET)). *日本不妊学会雑誌* 1997;42(2):7-15.
 - 20 伊藤真理子, 高橋俊文, 太田信彦ほか.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(3):275-9.