

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する 専門作業班（WG）の評価

<循環器 WG>

目 次

<生殖器官用薬分野>

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における適応外薬

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（要望番号；IV-123）	1
ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（要望番号；IV-124）	3
ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（要望番号；IV-125）	5
精製下垂体性性腺刺激ホルモン（要望番号；IV-126）	7
ナファレリン酢酸塩水和物（要望番号；IV-128）	9
ブセレリン酢酸塩（要望番号；IV-129）	11
レトロゾール（要望番号；IV-134）	13

要望番号	IV-123	要望者名	日本生殖医学会
要望された医薬品	一般名	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	
	会社名	あすか製薬株式会社、富士製薬工業株式会社、持田製薬株式会社	
要望内容	効能・効果	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	
	用法・用量	採卵のおよそ 34～36 時間前に 5,000～10,000 単位を筋注又は皮下投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>[特記事項]</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)}、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（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編集・監修; 2018. p322）、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、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) 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（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編集・監修; 2018. p322）。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>[特記事項]</p> <p>ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「本薬」）は、英国、独国及び仏国において、生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化に係る効能・効果で筋肉内投与での要望用量の承認がなされており、欧米の診療ガイドラインの記載内容（Fertil Steril 2016; 106: 1634-47, Ovarian Stimulation for IVF/ICSI., European Society of Human Reproduction and Embryology; 2019. p100-5）等から、皮下投与を含め、要望内容が欧米等において標準的療法に位置付けられていると判断できる。</p> <p>産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020 CQ327（公益社団法人日本産科婦人科学会／公益社団法人日本産婦人科医会 編集・監修; 2020. p156-7）及び生殖医療の必修知識 2020（一般社団法人日本生殖医学会編集; 2020. p320-5）の記載内容から、本邦でも、生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化を目的とした本薬の投与が一般的に行われていると判断できる。</p> <p>以上を踏まえ、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</p>		

	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。
備 考	

要望番号	IV-124	要望者名	日本生殖医学会
要望された医薬品	一般名	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	
	会社名	あすか製薬株式会社、富士製薬工業株式会社、持田製薬株式会社	
要望内容	効能・効果	一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化 視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵、原因不明不妊、及び男性不妊で人工授精を実施する場合	
	用法・用量	通常、5,000～10,000 単位を単回皮下又は筋肉内投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</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)}、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（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編集・監修；2018. p322）、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、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) 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（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編集・監修；2018. p322）。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「本薬」）は、米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州において、視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵における排卵誘発及び黄体化に係る効能・効果で承認されている。また、原因不明不妊における子宮内への精子注入等の人工授精を実施する場合の本薬投与が米国ガイドラインで推奨されている（Fertil Steril 2020; 113: 305-22）。</p> <p>産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020 CQ324 及び 327（公益社団法人日本産科婦人科学会／公益社団法人日本産婦人科医会編集・監修；2020. p149,156-7）及び生殖医療の必修知識 2020（一般社団法人日本生殖医学会編集；2020. p240-1）の記載内容に加え、本薬は、本邦において排卵誘発及び黄体化に係る効能・効果で承認されている遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモンであるコリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）の承認申請時に提出された国内第Ⅲ相試験の対照薬とされていることから、本邦でも、一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化を目的とした本薬の投与が一般的に行われているものと判断できる。</p>		

	以上を踏まえ、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。
備 考	

要望番号	IV-125	要望者名	日本生殖医学会
要望された医薬品	一般名	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	
	会社名	あすか製薬株式会社、フェリング・ファーマ株式会社、富士製薬工業株式会社	
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 回皮下又は筋肉内投与する。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。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>[特記事項]</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)}、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（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編集・監修; 2018. p322）、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、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) 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（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編集・監修; 2018. p322）。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>[特記事項]</p> <p>ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（以下、「本薬」）は、米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州において、要望内容で承認されている。</p> <p>また、生殖医療の必修知識 2020（一般社団法人日本生殖医学会; 2020. p320-1）では、生殖補助医療における調節卵巣刺激法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生殖補助医療のオンライン登録データにおける新鮮周期の調節卵巣刺激法に用いた薬剤の内訳（http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/2013data_201601.pdf（最終確認日：2021 年 9 月 1 日）、生殖医療の必修知識 2020（一般社団法人日本生殖医学会編集; 2020. p391-3））から、本邦でも、本薬^{注)}が、生殖補助医療における調節卵巣刺激に標準的に用いられているものと判断できる。</p>		

	<p>以上を踏まえ、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。</p> <p>注) 日本産科婦人科学会が行う生殖補助医療のオンライン登録データにおける新鮮周期の調節卵巣刺激法に用いた薬剤の内訳では FSH と表記されているが、登録票は hMG or FSH の表記となっていること（日産婦誌 2015; 67: p2080）等から、FSH の表記の中に本薬（hMG）を用いた周期も含まれているものと判断した。</p>
備 考	

要望番号	IV-126	要望者名	日本生殖医学会
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	
	会社名	あすか製薬株式会社、富士製薬工業株式会社	
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。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>[特記事項]</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)}、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（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編集・監修；2018. p322）、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、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) 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（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編集・監修；2018. p322）。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>[特記事項]</p> <p>精製下垂体性性腺刺激ホルモン（以下、「本薬」）は、米国、英国、仏国及び加国において、要望内容で承認されている。また、生殖医療の必修知識 2020（一般社団法人日本生殖医学会編集；2020. p320-1）では、生殖補助医療における調節卵巣刺激法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生殖補助医療のオンライン登録データにおける新鮮周期の調節卵巣刺激法に用いた薬剤の内訳（http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/2013data_201601.pdf（最終確認日：2021 年 9 月 1 日）、生殖医療の必修知識 2020（一般社団法人日本生殖医学会編集；2020. p391-3））から、本邦でも、本薬が、生殖補助医療における調節卵巣刺激に標準的に用いられているものと判断できる。</p> <p>以上を踏まえ、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</p>		

	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。
備 考	

要望番号	IV-128	要望者名	日本生殖医学会
要望された医薬品	一般名	ナファレリン酢酸塩水和物	
	会社名	ファイザー株式会社、富士製薬工業株式会社	
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回あたり片側の鼻腔内に1噴霧（ナファレリンとして200 µg）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 µg）を1日2回投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>[特記事項]</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)}、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（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編集・監修; 2018. p322）、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、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) 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（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編集・監修; 2018. p322）。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>[特記事項]</p> <p>ナファレリン酢酸塩水和物（以下、「本薬」）は、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体アゴニスト（以下、「GnRH アゴニスト」）であり、英国、独国、仏国及び豪州において、要望内容で承認されている。</p> <p>生殖医療における必修知識2020（一般社団法人日本生殖医学会編集; 2020. p320）では、GnRH アゴニスト法^{注)}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（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9月1日））。</p> <p>以上を踏まえると、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。</p>		

	注) 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 受容体をダウンレギュレーションさせ、内因性の卵胞ホルモン及び黄体化ホルモン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、ゴナドトロピン製剤の投与により卵胞発育を調節する方法。
備 考	

要望番号	IV-129	要望者名	日本生殖医学会
要望された医薬品	一般名	ブセレリン酢酸塩	
	会社名	サノフィ株式会社、富士製薬工業株式会社、ILS 株式会社	
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。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</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)}、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（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編集・監修；2018. p322）、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、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) 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（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編集・監修；2018. p322）。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</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受容体アゴニスト（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> <p>生殖医療における必修知識 2020（一般社団法人日本生殖医学会編集；2020. p320）では、GnRH アゴニスト法^{注)}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（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9月1日））。</p> <p>以上を踏まえると、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。</p>		

	注) 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 受容体をダウンレギュレーションさせ、内因性の卵胞ホルモン及び黄体化ホルモン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、ゴナドトロピン製剤の投与により卵胞発育を調節する方法。
備 考	

要望番号	IV-134	要望者名	日本生殖医学会
要望された医薬品	一般名	レトロゾール	
	会社名	ノバルティスファーマ株式会社 他	
要望内容	効能・効果	多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発	
	用法・用量	初回治療周期は 2.5 mg を月経周期 3 日目から 5 日間投与する。効果不良の場合には、次周期以降の 1 日投与量を 5 mg に増量する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>[特記事項]</p> <p>多嚢胞性卵巣症候群は、WHO グループ II に分類される排卵障害であり、不妊症の原因の一つとなり得る。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)}、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（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編集・監修; 2018. p322）、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、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) 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（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編集・監修; 2018. p322）。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>[特記事項]</p> <p>レトロゾール（以下、「本薬」）は、欧米等 6 カ国において要望内容で承認されていないが、多嚢胞性卵巣症候群の国際的なガイドラインにおいて、多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発に対して本薬の投与が推奨されている（International evidence-based guidelines for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. Monash University; 2018. p105-6）。</p> <p>また、産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020 CQ324 及び 326（公益社団法人日本産科婦人科学会／公益社団法人日本産科婦人科医会編集・監修; 2020. p148-9,153-4）において、多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発として本薬の使用が考慮される旨の記載がある。</p> <p>以上を踏まえ、「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</p>		

	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。
備 考	<p>本薬は本邦で閉経後乳癌を効能又は効果として承認されているが、本薬の非臨床試験（ラット）において、胎児死亡及び催奇形性（ドーム状頭部及び椎体癒合）並びに分娩障害が観察されており、本薬の添付文書では妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌とされている。</p> <p>しかしながら、多嚢胞性卵巣症候群の国際ガイドラインでは、観察研究、無作為化臨床試験並びに最近のシステマティックレビューやメタ解析における本薬使用時の先天異常の発現率は5%未満であり（当該集団で予想される発現率は5～8%）、先天異常の発現率の増加はみられていない旨記載されている（International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. Monash University; 2018. p106）他、産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020 CQ326（公益社団法人日本産科婦人科学会／公益社団法人日本産婦人科医会編集・監修; 2020. p153-4）では、本薬による排卵誘発では、クロミフェンとの比較で、児の先天異常の発現には差がないことが報告されている旨の記載がある。加えて、要望用法・用量は月経開始3日目から5日間（妊娠成立前）であることから、本薬の生殖発生毒性が当該要望内容の有用性を必ずしも否定するものではないと判断した。</p> <p>ただし、本薬の要望内容での投与における妊娠や児の先天異常への影響及びそれを踏まえた注意喚起については、開発要請後に、さらに詳細に検討すべきと考える。</p>