

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）
 ナファレリン酢酸塩水和物
 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：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%	
	会社名：ファイザー株式会社	
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。
	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

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（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。

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：SYNAREL Nasal Solution (Pfizer Inc) ⁴⁾	
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)	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)。
2) 英国：Synarel 2 mg/ml Nasal Spray (Pfizer Limited) ⁵⁾	
効能・効果	(該当部分抜粋) 不妊症専門医の監督下で体外受精(以下、「IVF」)に先立ち実施する調節卵巣刺激(以下、「COS」)法における使用
用法・用量	(該当部分抜粋) IVFに先立つCOSにおいてSynarelを使用する場合、10～15日間持続する一過性のゴナドトロピン分泌亢進期間(以下、「フレアアップ」)から下垂体脱感作まで継続するGnRHアゴニストロング法(以下、「ロング法」)を用いる必要がある。下垂体脱感作は血清エストラジオール50 pg/mL以下及び血清プロゲステロン1 ng/mL以下と定義され、大多数の患者は4週間以内に下垂体脱感作される。 通常、Synarelは400 µgを1日2回、朝と夕方にそれぞれの鼻腔に1回ずつ噴霧する(800 µg/日)。 下垂体脱感作が得られた後、ゴナドトロピンを用いたCOSを開始

	し、卵胞が成熟してヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「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。Synarelの投与開始後12週間以内に下垂体脱感作が認められない場合には、Synarelの投与を中止し、周期を中止することが推奨される。卵胞期初期（2日目）又は黄体期中期（通常21日目）に投与開始する。
承認年月（または英国における開発の有無）	2003年8月
備考	
3) 独国：Synarela 2 mg/mL nasal spray, solution (PFIZER PHARMA PFE GmbH) ⁶⁾	
効能・効果	(該当部分抜粋) IVF 十分なホルモンのモニタリング下におけるCOSと連動して排卵を誘発する準備としての下垂体脱感作
用法・用量	(該当部分抜粋) 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)。
承認年月（または独国における開発の有無）	1995年9月
備考	
4) 仏国：SYNAREL 0.2 mg/dose nasal spray, solution (PFIZER PHARMA PFE GmbH) ⁷⁾	
効能・効果	(該当部分抜粋) 胚移植（以下、「ET」）のためのIVFに先立ち実施する卵巣刺激プログラムにおける下垂体脱感作
用法・用量	(該当部分抜粋) 推奨用量は以下のとおり。 <ul style="list-style-type: none"> • GnRH アゴニストショート法（以下、「ショート法」）：1日400 µg（朝に片方の鼻腔に1回（200 µg）、夕にもう一方の鼻腔に1回（200 µg））噴霧する。 • ロング法：1日400 µg（朝に1回（200 µg）、夕に1回（200 µg））の噴霧で開始し、前周期で下垂体脱感作ができなかった場合は、1日800 µg（朝に2回噴霧（両鼻腔に各1回）、夕に2回噴霧（両鼻腔に各1回））に増量する。治療は、卵胞期の開始時点（月経周期の2日目）又は黄体期の中間時点（通常は月経周期の21日目）に開始し、下垂体脱感作が達成されるまで継続する。3～4週間後に

	下垂体脱感作が起こらない場合には、治療継続の妥当性を判断する。
承認年月（または仏国における開発の有無）	1990年7月
備考	
5) 加国：SYNAREL 2 mg/mL nasal solution (Pfizer Canada Inc.) ⁸⁾	
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）	1991年11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：SYNAREL NASAL SPRAY (Pfizer Australia Pty Ltd) ⁹⁾	
効能・効果	(該当部分抜粋) 不妊症専門医の監督下における IVF に先立つ COS プログラムのための使用
用法・用量	(該当部分抜粋) 下垂体脱感作までの 10～15 日間のフレアアップを経ながら SYNAREL の投与を継続するロング法を用いること。下垂体脱感作は、血清エストラジオール 50 pg/mL 未満 (184 pmol/L) 及び血清プロゲステロン 1 ng/mL 未満 (3.2 nmol/L) と定義される。大多数の患者は 4 週間以内に下垂体脱感作される。 SYNAREL の投与量は 400 µg を 1 日 2 回、朝各鼻腔に各 1 回噴霧、夕各鼻腔に各 1 回噴霧として投与する。投与は月経周期 2 又は 21 日目に開始する。卵胞期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。下垂体脱感作が得られた後、ゴナドトロピン (例：ヒト下垂体性腺刺激ホルモン (以下、「hMG」)) を用いた COS 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 週間以内に患者に下垂体脱感作が認められない場合は、SYNAREL の投与を中止し、周期を中止することが推奨される。
承認年月（または豪州における開発の有無）	1995年8月
備考	

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

海外での承認取得のために企業により実施された主な海外臨床試験成績の概略は以下のとおりである。なお、当該試験実施時には、既に ART における COS 時の早発排卵の防止を目的として GnRH アゴニストであるブセレリン酢酸塩（以下、「ブセレリン」）やトリプトレリン酢酸塩（以下、「トリプトレリン」）等が標準的に広く用いられていたことから、プラセボ対照試験は実施されなかった。

1) NAF118 試験¹⁰⁾

IVF 4 回未満の 38 歳以下の女性を対象に、本薬とブセレリンの有効性及び安全性を比較する目的で無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された（本薬 200 µg 群 80 例、本薬 400 µg 群 80 例、ブセレリン群 80 例）。

前周期の黄体期中期（月経 21 日目）から卵胞成熟のための hCG 投与まで、本薬 1 回 200 若しくは 400 µg を 1 日 2 回鼻腔内投与又はブセレリン 1 回 200 µg を 1 日 5 回鼻腔内投与することとされた。本薬又はブセレリンの投与による下垂体脱感作を確認した後に、hMG を用いて COS を行った。

有効性について、主要評価項目である ET 施行例における臨床妊娠率は、本薬 200 µg 群及びブセレリン群でそれぞれ 37% (18/49 例) 及び 50% (14/28 例)、本薬 400 µg 群及びブセレリン群でそれぞれ 39% (25/64 例) 及び 31% (11/36 例) であった。採卵数は、本薬 200 µg 群 (63 例) 及びブセレリン群 (34 例) でそれぞれ 6.8 個及び 6.4 個、本薬 400 µg 群 (75 例) 及びブセレリン群 (39 例) でそれぞれ 6.6 個及び 6.5 個であった。

安全性について、本薬又はブセレリンの投与開始から hMG 投与までに認められた有害事象は、本薬 200 µg 群では卵巣嚢胞、失神及び尿路感染各 1 例、本薬 400 µg 群では胸痛、頭痛、感染症及び言語障害各 1 例、ブセレリン群ではうつ、めまい、子宮内膜疾患、感染症、吐き気及び疼痛各 1 例であった。このうち、本薬 200 µg 群で認められた卵巣嚢胞はおそらく関連ありと判断された。

また、hMG 投与から試験終了時まで認められた有害事象は、本薬 200 µg 群では吐気 4 例、嘔吐 2 例、卵巣過剰刺激症候群（以下、「OHSS」）、出血、黄体嚢胞、下痢及び尿路感染症各 1 例、本薬 400 µg 群では OHSS 及び吐気各 2 例、黄体嚢胞、注射部位疼痛及び疼痛各 1 例、ブセレリン群では OHSS 及び吐気各 3 例、出血、黄体嚢胞及び注射部位反応各 2 例、痙攣、嘔吐、感染症及び尿路感染症各 1 例であった。

2) NAF117 試験¹¹⁾

IVF 4 回未満の 18 歳以上 38 歳以下の女性を対象に、本薬とブセレリンの有効性及び安全性を比較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 200 µg 群 87 例、本薬 400 µg 群 99 例、ブセレリン群 91 例）。

前周期の月経 2 日目から卵胞成熟のための hCG 投与まで、本薬 1 回 200 若しくは 400 µg

注³⁾を1日2回鼻腔内投与又はブセレリン 300 µg を1日2回皮下投与することとされた。本薬又はブセレリンの投与による下垂体脱感作を確認した後に、hMG を用いて COS を行った。

有効性について、主要評価項目である ET 施行例における臨床妊娠率は、本薬 200 µg 群、本薬 400 µg 群及びブセレリン群でそれぞれ 22.4% (15/67 例)、26.3% (20/76 例) 及び 33.8% (23/68 例) であった。採卵数 (平均値±標準偏差) は、本薬 200 µg 群 (77 例) 及びブセレリン群 (40 例) でそれぞれ 10.5±6.5 個及び 10.3±5.7 個、本薬 400 µg 群 (85 例) 及びブセレリン群 (39 例) でそれぞれ 9.6±4.8 個及び 10.7±5.6 個であった。

安全性について、有害事象は、本薬 200 µg 群 (87 例) では不正子宮出血 (33%)、頭痛 (15%)、ホットフラッシュ (12%)、耳鼻咽喉の不快感 (7%)、OHSS (7%)、吐気 (6%)、めまい (6%)、腰痛 (5%) 及びアレルギー反応 (1%)、本薬 400 µg 群 (99 例) では不正子宮出血 (30%)、頭痛 (20%)、ホットフラッシュ (17%)、腰痛 (16%)、吐気 (11%)、耳鼻咽喉の不快感 (7%)、OHSS (2%) 及びめまい (1%)、ブセレリン群 (91 例) では不正子宮出血 (31%)、ホットフラッシュ (24%)、頭痛 (19%)、腰痛 (8%)、吐気 (6%)、OHSS (本薬 200 µg 群及び 400 µg 群と比較したブセレリン群それぞれで 6%及び 2%) 及びアレルギー反応 (6%) であった。本薬 200 µg 群、本薬 400 µg 群及びブセレリン群において、関連ありと判断された事象及び重症と判断された事象は、認められなかった。

注 3) 本薬の用法・用量は、試験開始時に 1 回 200 µg の 1 日 2 回投与とされたが、プロトコルの改訂により 1 回 400 µg の 1 日 2 回投与に変更された。

3) NAF116 試験¹²⁾

IVF 4 回未満の 18 歳以上 38 歳以下の女性を対象に、本薬とトリプトレリンの有効性及び安全性を比較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 26 例、トリプトレリン群 14 例)。

月経 2 日目から卵胞成熟のための hCG 投与まで hMG と併用して、本薬 1 回 200 µg を 1 日 2 回鼻腔内投与又はトリプトレリン 0.1 mg を 1 日 1 回皮下投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である臨床妊娠率について、本薬群では 23.1% (6/26 例)、トリプトレリン群では 7% (1/14 例) であった。採卵数 (平均値±標準誤差) は、本薬群 (18 例) 及びトリプトレリン群 (13 例) でそれぞれ 8.5±2.7 個及び 9.5±4.7 個であった。hCG 投与日の黄体形成ホルモン (以下、「LH」) 濃度は、本薬群 (20 例) 及びトリプトレリン群 (13 例) でそれぞれ 4.1±0.5 単位/L 及び 3.6±0.6 単位/L であった。

安全性について、有害事象は、本薬 200 µg 群では頭痛 5 例、腰痛 4 例、OHSS 3 例、ホットフラッシュ 2 例、吐き気 2 例が認められ、トリプトレリン群では腰痛 5 例、OHSS 1 例、頭痛 1 例、耳鼻咽喉の不快感 1 例が認められた。本薬 200 µg 群及びトリプトレリン群において、関連ありと判断された事象及び重症と判断された事象は、認められなかった。

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>

該当なし。

<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) ¹³⁾

IVF 又は ICSI を実施予定の女性を対象に、本薬とブセ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、本薬又はブセレリンを投与することとされた。本薬群では本薬 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 回に減量して投与し、ブセレリン群では、ブセレリン 300 µg を 1 日 3 回鼻腔内投与することとされた。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、本薬又はブセ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	本薬	ブセレリン	本薬	ブセレリン	本薬	ブセレリン	本薬	ブセレリン
症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) 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、本薬とブセ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 (ブセレリン群 24 例、本薬 200 µg/日群 24 例、本薬 400 µg/日群 24 例)。

前周期の黄体期中期からブセレリン 600 µg/日 (両側の鼻腔内にブセレリン 150 µg ずつ 1 日 2 回投与) 又は本薬 200 µg/日 (本薬 200 µg を 1 日 1 回投与) 若しくは 400 µg/日 (本薬 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 を超えた時点でブセレリン又は本薬、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

	ブセレリン群 (24 例)	本薬 200 µg/日群 (24 例)	本薬 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のうち、本薬を用いた臨床試験は 1 試験であり、当該臨床試験における本薬の用法・用量は以下のとおりであった。

ロング法 : 本薬 1 回 400 µg の 1 日 2 回鼻腔内投与を黄体期中期に開始し、2 週間継続する。性腺刺激ホルモンによる刺激開始後は本薬の 1 回用量を 200 µg に減量し、卵胞成熟のための hCG 投与まで継続する。

ショート法 : 本薬 1 回 200 µg の 1 日 2 回鼻腔内投与を月経 2 又は 3 日目に開始し、卵胞成熟のための hCG 投与まで継続する。

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) ¹⁶⁾

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ロング法による治療に関するメタ・アナリシスであり、GnRH アゴニストについては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.¹⁷⁾

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、本薬の用法・用量は、以下のとおり記載されている。

ロング法：1回 100 µg を 8 時間毎に 1 回投与、又は 1 回 200～400 µg を 1 日 2 回投与

ショート法：1回 400 µg を 1 日 2 回投与

ウルトラショート法：1回 200 µg を 1 日 2 回投与

<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¹⁸⁾

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、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。

（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) ¹⁹⁾

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) ²⁰⁾

IVF/ICSI における 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) ²¹⁾

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²²⁾

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：

前周期の黄体期中期（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400～

800 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 400~800 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 の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 71 施設で本薬の鼻腔内投与が使用されていた。

- 2) 酢酸ナファレリン Short Protocol を利用した体外受精・胚移植 (IVF-ET) の過排卵刺激法. (日本不妊学会雑誌 1997; 42: 7-15)²³⁾

IVF-ET を実施予定の女性 24 例 (平均年齢 33.6±4.2 歳) に、低温相 2 日目から卵胞成熟のための hCG 投与まで本薬 1 回 200 µg を 1 日 2 回鼻腔内投与したとき、全例で早発 LH サージの抑制が認められ、ET 施行例における臨床妊娠率は 31.8% (7/22 例) であった。

安全性に係る記載はない。

- 3) 酢酸ナファレリンを使用した Long Protocol による体外受精・胚移植の成績：固定日採卵法における有用性の評価 (産科と婦人科. 1999; 66: 441-6)²⁴⁾

IVF を実施予定の女性に、採卵前周期の黄体期 2~4 日目から本薬 1 回 200 µg を 1 日 2 回鼻腔内投与した。なお、低卵巣反応患者の一部には、月経開始 3 日目から本薬を投与するショート法を用いた。

採卵数 (平均値±標準偏差) は 13.3±6.9 個、ET 施行例の臨床妊娠率は 58.3% であった。安全性に係る記載はない。

- 4) Evaluation of possible criteria for elective single embryo transfer. (Reprod Med Biol 2010; 9:

107-13) ²⁵⁾

選択的単一胚移植の有効性を検討した後方視的検討であり、採卵前周期の黄体期 7 日目（ロング法）、又は月経開始 2 日目（ショート法）から、本薬 1 回 200 µg を 1 日 2 回鼻腔内投与した。

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

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。

海外臨床試験において、本薬をロング法及びショート法のいずれで投与した場合にも、本薬 1 回 200 又は 400 µg を 1 日 2 回鼻腔内投与したときの血中 LH 濃度、臨床妊娠率等は、当該臨床試験実施時から海外では ART における早発排卵の防止を目的として標準的に使用されているブセレリン等の GnRH アゴニスト投与時と同様であり（4 参照）、これらの臨床試験成績に基づき、英国、独国、仏国及び豪州で ART における早発排卵の防止に関して承認されている。また、国内臨床試験においても本薬とブセレリンによる早発 LH サージの抑制率、臨床妊娠率等は同様であったことから、ART における早発排卵の防止に本薬が有効であることが示唆されており（5. (1) 参照）、国内外の教科書等（5. (3) 参照）及びガイドライン（5. (4) 参照）において、本薬は ART における早発排卵の防止のために使用が推奨されている。さらに、調査研究や公表文献から、本邦の医療現場においても本薬は早発排卵の防止に広く使用されている実態が確認された（6. (2) 参照）。

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。

（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

海外臨床試験（4 参照）で認められた有害事象は、頭痛、ホットフラッシュ、鼻炎、OHSS、吐き気、震え、嘔吐、感染症、卵巣嚢胞等であった。入院に至った有害事象として OHSS が 2 例、吐き気、震え、嘔吐、感染症等が各 1 例に認められた。OHSS 及び卵巣嚢胞を除き、

これらの入院に至った有害事象はいずれも本薬との関連性は低いと判断された¹⁰⁻¹²⁾。

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 1 例確認された (2021 年 9 月 9 日時点)。

以上より、検討会議は以下のように考える。

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で定着している^{2) 26)}。したがって、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで、適切に管理されれば、臨床的に大きな問題とならないと考える。

また、海外臨床試験で発現した卵巣嚢胞については、既承認の効能・効果での本薬の使用に際しても発現が知られている事象であり、既承認の効能・効果での使用時と同様に管理可能と考える。

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の目的で投与する際に発現する副作用は、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判断した。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外臨床試験において、本薬の ART における早発排卵の防止に関する意義のある有効性が示され、安全性に大きな問題がないことが確認されており (4 参照)、それらの試験成績に基づき、英国、独国、仏国及び豪州において、本薬は、ART における早発排卵の防止に係る効能・効果で承認されている (3 参照)。また、国内臨床試験において、海外と同様の本薬の有効性及び安全性が確認されている (5. (1) 参照)。加えて、国内外の教科書等及びガイドラインにおいて、本薬は ART における早発排卵の防止のために使用する治療選択肢の一つとされており (5. (3) 及び (4) 参照)、本邦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早発排卵の防止に広く使用されている実態がある (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、それ以外の副作用についても既承認効能・効果での使用時と同様に管理可能であることから、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可能と考える。

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、独国、仏国及び豪州では、ARTにおける早発排卵の防止に関する効能・効果で承認されている。また、国内外の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期排卵の防止が可能であることが示され、安全性に大きな問題がないことが確認されている(4, 5. (1) 及び5. (2) 参照)。加えて、国内外の教科書及びガイドラインでも、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、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)を1日2回投与する。

【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（28日周期であれば21日目）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。
- 卵巣刺激を行う周期の月経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】

要望された用法・用量は、1回200 µg又は400 µgを1日2回であり、海外で実施された無作為化比較試験において、ロング法又はショート法による1回200 µg又は400 µgを1日2回での有効性及び安全性が示されている（4参照）。また、英国、独国、仏国及び豪州において、早発排卵の防止を目的とした本薬の用法・用量は、1回200 µg又は400 µgを1日2回投与である（3参照）。

しかしながら、国内の臨床試験では、本薬1回200 µgを1日2回投与での有用性が確認でき、公表文献から確認できた本邦の使用実態における本薬の用法・用量も1回200 µgを1日2回投与であった（5.（1）、（3）、（4）及び6.（2）参照）。

以上より、検討会議は、要望された用法・用量のうち、国内での使用実態が確認された1回200 µgの1日2回投与を用法・用量とすることが妥当と判断する。

また、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する。

（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. p320-1.
- 3) 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 p30 <https://www.mhlw.go.jp/content/000766912.pdf> (最終確認日: 2021年12月10日)
- 4) 米国添付文書: Synarel 2 mg/ml Nasal Spray (Pfizer Limited)
- 5) 英国添付文書: Synarel 2 mg/ml Nasal Spray (Pfizer Limited)
- 6) 独国添付文書: Synarela 2 mg/mL nasal spray, solution (PFIZER PHARMA PFE GmbH)
- 7) 仏国添付文書: Synarela 0.2 mg/dose nasal spray, solution (PFIZER PHARMA PFE GmbH)
- 8) 加国添付文書: SYNAREL 2 mg/mL nasal solution (Pfizer Canada Inc.)
- 9) 豪州添付文書: SYNAREL NASAL SPRAY (Pfizer Australia Pty Ltd)
- 10) 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 6369,1993 February.
- 11) 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 6497,1993 August.
- 12) 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 6284,1993 February.
- 13) 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.
- 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) 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.
- 17) Textbook of Assisted Reproduction. Springer; 2020.p82

- 18) 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
- 19) 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.
- 20) The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open* 2020; 2020: hoaa009.
- 21) 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)
- 22) 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
- 23) 工藤隆之、他. 酢酸ナファレリン Short Protocol を利用した体外受精・胚移植 (IVF-ET) の過排卵刺激法. *日本不妊学会雑誌* 1997; 42: 7-15.
- 24) 正岡薫、他. 酢酸ナファレリンを使用した Long Protocol による体外受精・胚移植の成績: 固定日採卵法における有用性の評価. *産科と婦人科* 1999; 3: 441-6.
- 25) Evaluation of possible criteria for elective single embryo transfer. *Reprod Med Biol* 2010; 9: 107-13.
- 26) 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)