

第49回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
議事次第

令和3年12月20日(月)
オンライン会議
(厚生労働省 共用第9会議室)

議 事

1. 開発要請品目の公知申請への該当性について
2. 個別品目の特定用途医薬品の指定への該当性について
3. その他

配付資料一覧

検討会議の概要

資料 1 検討会議における検討の進め方

専門作業班（WG）の検討状況の概要及び不妊治療に係る要望の検討状況

資料 2-1 WG で公知該当性が評価された不妊治療に係る要望のリスト

資料 2-2 第 47 回及び第 48 回会議で医療上の必要性が評価された不妊治療に係る要望のリスト

公知申請への該当性に係る報告書（案）

資料 3-1 ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン

資料 3-2 ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン

資料 3-3 ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン

資料 3-4 ナファレリン酢酸塩水和物

資料 3-5 ブセレリン酢酸塩酢酸塩

資料 3-6 レトロゾール

資料 3-7 フルダラビンリン酸エステル

資料 3-8 G-CSF（レノグラスチム及びフィルグラスチム）

資料 3-9 ベバシズマブ

「特定用途医薬品に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

資料 4 小児WG

参考資料 1 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」開催要綱

参考資料 2 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」構成員

参考資料 3-1 専門作業班（WG）の設置について

参考資料 3-2 専門作業班（WG）メンバー

参考資料 4-1 医療上の必要性の評価の基準について

参考資料 4-2 開発要請先企業の指定の考え方について

参考資料 5 人道的見地から実施される治験の制度該当性基準について

参考資料 6 特定用途医薬品への該当性の基準について

参考資料 7 執行部に所属している学会について

参考資料 8 不妊治療における診療の流れ

検討会議における検討の進め方

- ・医療上必要な医薬品や適応(未承認薬等)を解消するため、医療上の必要性の評価、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。
- ・未承認薬・適応外薬に係る要望を公募(第Ⅰ回 2009.6.18～8.17、第Ⅱ回 2011.8.2～9.30、第Ⅲ回(第一期 2013.8.1～12.27、第二期 2013.12.28～2014.6.1、第三期 2014.6.2～2014.12.31、第四期 2015.1.1～2015.6.30))
- ・現在は、随時募集で要望を募集している(第Ⅳ回 2015.7.1～)。

○未承認薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認されている医薬品。

○適応外薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認(一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されている場合を含む)されている医薬品。

○未承認薬迅速実用化スキーム対象品目

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれの国でも未承認であるが、一定の要件を満たしている医薬品。

医療上の必要性の評価基準

次の(1)及び(2)の両方に該当し、「医療上の必要性が高い」

(1) 適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合

- ア 生命の重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

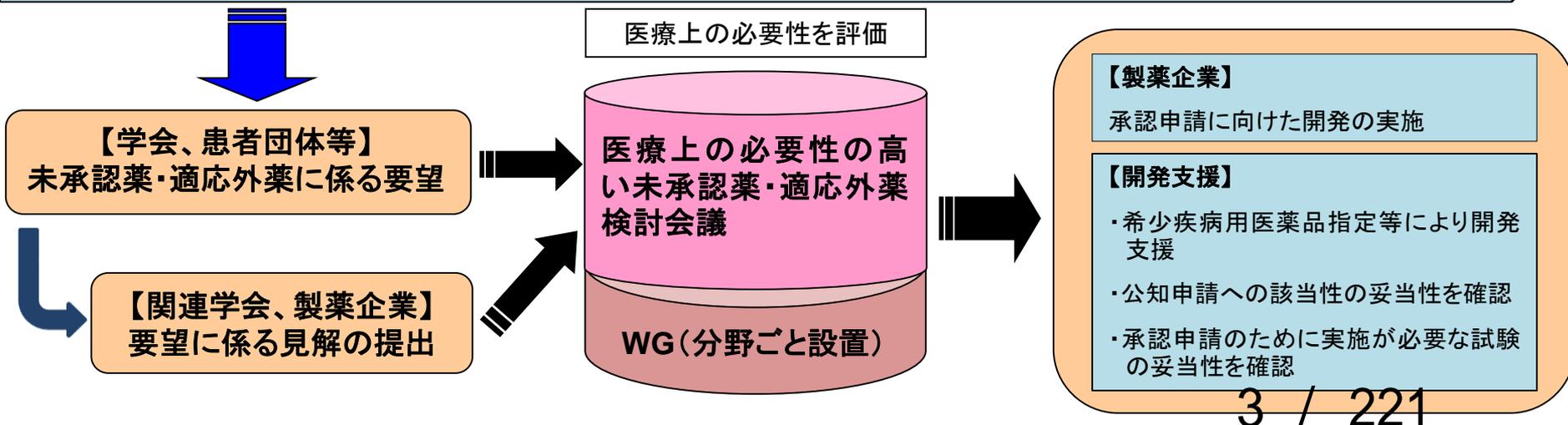
(2) 医療上の有用性が次のいずれかの場合

<未承認薬、適応外薬>

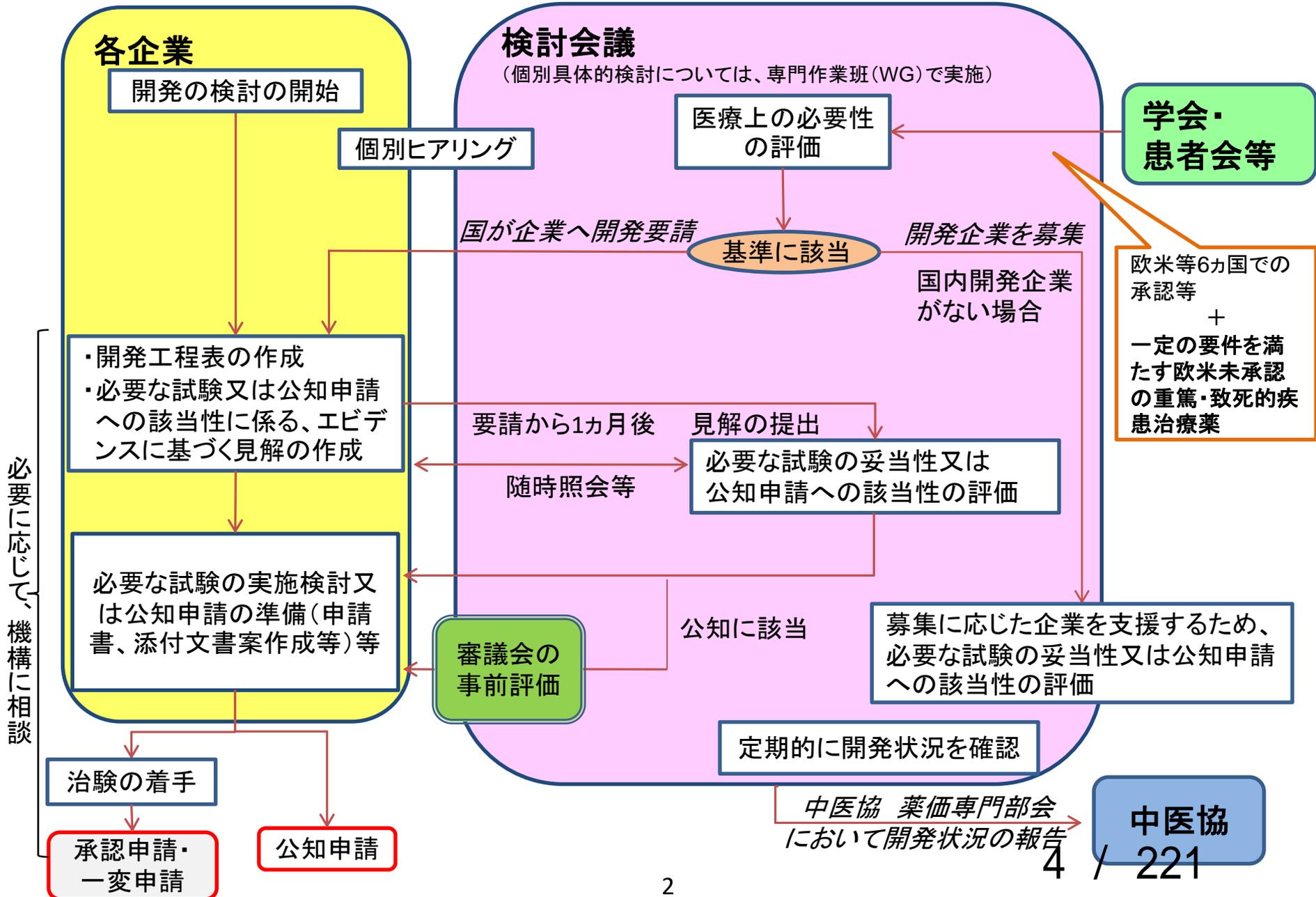
- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

<未承認薬迅速実用化スキーム対象品目>

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 国内外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



検討会議における検討の進め方



WGで公知該当性が評価された不妊治療に係る要望のリスト

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	検討状況等
<循環器WG>							
1	IV-123	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	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。	日本生殖医学会	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	WGで公知該当性を評価
2	IV-124	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	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	通常、5,000～10,000単位を単回皮下又は筋肉内投与する。	日本生殖医学会	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	WGで公知該当性を評価
3	IV-125	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	生殖補助医療における調節卵巣刺激	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。	日本生殖医学会	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	WGで公知該当性を評価
4	IV-128	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。	日本生殖医学会	ファイザー株式会社、富士製薬工業株式会社	WGで公知該当性を評価
5	IV-129	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。	日本生殖医学会	サノフィ株式会社、富士製薬工業株式会社、ILS株式会社	WGで公知該当性を評価
6	IV-134	レトロゾール	多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発	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。	日本生殖医学会	ノバルティスファーマ株式会社 他	WGで公知該当性を評価

第47回及び第48回会議で医療上の必要性が評価された不妊治療に係る要望のリスト

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	検討状況等
<循環器WG>							
1	IV-126	精製下垂体性性腺刺激ホルモン	生殖補助医療における調節卵巣刺激	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。	日本生殖医学会	あすか製薬株式会社、富士製薬工業株式会社	第47回会議で医療上の必要性が評価
2	IV-127	セトロレリクス酢酸塩	調節卵巣刺激下における早発排卵の防止(用法の追加)	卵巣の反応に応じて本剤を投与開始し、採卵誘発当日まで、セトロレリクスとして0.25 mgを1日1回腹部皮下に連日投与する。	日本生殖医学会	日本化薬株式会社	第48回会議で医療上の必要性を評価
3	IV-130	クロミフェンクエン酸塩	生殖補助医療における調節卵巣刺激	クロミフェンクエン酸塩50~100 mg/日で月経周期3日目から投与開始し、卵胞が十分に発育するまで継続する。	日本生殖医学会	富士製薬工業株式会社	第48回会議で医療上の必要性を評価
4	IV-131	ジドロゲステロン	生殖補助医療における黄体補充	ジドロゲステロン錠(内服)1回 10 mg、1日 3回 ① 新鮮胚移植 採卵日から投与開始とし妊娠成立(妊娠4 7週)まで継続する。 ② 自然周期で凍結融解胚移植 排卵日から投与開始とし妊娠成立(妊娠4 7週)まで継続する。 ③ ホルモン調整周期で凍結融解胚移植 月経開始後からエストロゲン製剤を投与し子宮内膜の肥厚が得られた時点でジドロゲステロン併用を開始する。 ジドロゲステロン投与は妊娠成立~最長妊娠 12週まで継続する。	日本生殖医学会	マイランEPD合同会社	第48回会議で医療上の必要性を評価
5	IV-132	メトホルミン塩酸塩	多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発(一般不妊治療での使用)	最初の2週間は500 mg/日から開始し、消化器系の副作用の有無をみながら1000~1500 mg/日まで増量する。投与中は卵胞発育や基礎体温を観察し、排卵までに中止すること。	日本生殖医学会	大日本住友製薬株式会社	第48回会議で医療上の必要性を評価
6	IV-133	メトホルミン塩酸塩	多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激	最初の2週間は500 mg/日から開始し、消化器系の副作用の有無をみながら1000~1500 mg/日まで増量する。投与中は卵胞発育や基礎体温を観察し、採卵までに中止すること。	日本生殖医学会	大日本住友製薬株式会社	第48回会議で医療上の必要性を評価
7	IV-135	レトロゾール	原因不明不妊における排卵誘発	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。	日本生殖医学会	ノバルティスファーマ株式会社他	第48回会議で医療上の必要性を評価
8	IV-136	カベルゴリン	卵巣過剰刺激症候群の発症抑制	カベルゴリン0.5 mgを卵子成熟(トリガー)のhCGまたはGnRHアゴニスト投与開始日または採卵後から7~8日間経口投与する。	日本生殖医学会	ファイザー株式会社	第48回会議で医療上の必要性を評価

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）
 ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
 生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	
	販売名：①注射用 HCG5,000 単位「F」、同 10,000 単位「F」 ②HCG モチダ筋注用 5 千単位、同 1 万単位 ③ゴナトロピン筋注用 5000 単位	
	会社名：①富士製薬工業株式会社 ②持田製薬株式会社 ③あすか製薬株式会社	
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 単位を筋注または皮下投与する
	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

(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

尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (u-hCG、以下、「本薬」) は、英国、独国及び仏国において、生殖補助医療 (以下、「ART」) 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^{2) 3)}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。

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020 CQ327⁴⁾ 及び生殖医療の必修知識 2020⁵⁾ の記載内容から、本邦でも、ART 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。

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。

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：①Novarel (Ferring Pharmaceuticals Inc.) ⁶⁾ 、②Pregnyl (Organon USA Inc.) ⁷⁾	
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)	① 1974 年 1 月 ② 1976 年 10 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：CHORAPUR 5000 IU powder and solvent for solution for injection (Ferring Pharmaceuticals Ltd) ⁸⁾	
効能・効果	(該当部分抜粋) 体外受精 (以下、「IVF」) 等の ART における卵胞刺激後の最終的な卵胞の成熟と黄体形成の誘発
用法・用量	(該当部分抜粋) 卵胞刺激ホルモン (以下、「FSH」) 又はヒト下垂体性性腺刺激ホルモン (以下、「hMG」) の最終投与、すなわち卵胞発育の最適な刺激が達成された時点から 24~48 時間後に、1 バイアル (5000 単位) 又は 2 バイアル (10000 単位) を筋肉内投与する。
承認年月 (または英国における開発の有無)	2016 年 3 月
備考	

3) 独国: ①BREVACTID 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Ferring Arzneimittel) ⁹⁾ 、②Predalon 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (MSD) ¹⁰⁾	
効能・効果	① (該当部分抜粋) ART (IVF) における卵胞成熟 ② (該当部分抜粋) ART における卵胞刺激後の最終的な卵胞成熟と黄体形成
用法・用量	① (該当部分抜粋) 5000 又は 10000 単位を筋肉内に単回投与する。 ② (該当部分抜粋) 卵胞発育の最適な刺激が達成された時点から 24~48 時間後に、5000 又は 10000 単位を筋肉内に単回投与する。
承認年月 (または独 国における開発の有 無)	① 2008 年 3 月 ② 2005 年 12 月
備考	
4) 仏国: GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 1500 UI/1 mL, poudre et solvant pour solution injectable (ORGANON FRANCE) ¹¹⁾	
効能・効果	(該当部分抜粋) FSH 又は hMG との併用: ART における卵胞成熟
用法・用量	(該当部分抜粋) hMG の最終投与から 24~48 時間後に、3000~10000 単位を筋肉内 投与する。
承認年月 (または仏 国における開発の有 無)	1997 年 11 月
備考	
5) 加国: ①PREGNYL 10,000 units/vial (Merck Canada Inc.) ¹²⁾ 、②Chorionic Gonadotropin for Injection, USP 10000 USP Units (Fresenius Kabi Canada Ltd) ¹³⁾	
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）	① 2010年10月 ② 2020年4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：PREGNYL Powder for Injection (Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited) ¹⁴⁾	
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）	1991年9月
備考	要望内容に関する承認はない（2021年11月現在）

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. ²⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<ul style="list-style-type: none"> ARTにおいて、最終的な卵胞成熟を目的としたヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）の投与は標準的な治療法となっている。 卵巣過剰刺激症候群（以下、「OHSS」）発症のリスクを低減させるために、最終的な卵胞成熟を目的としたhCGの投与量を減らすことを推奨するためのエビデンスは、小規模な無作為化比較試験が1報あるのみであり、十分ではない。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし
ガイドラインの根拠論文	
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	<ul style="list-style-type: none"> ① ESHRE guideline: Ovarian stimulation for IVF/ICSI¹⁵⁾ ② Fertility problems: assessment and treatment¹⁶⁾

<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>① IVF 又は卵細胞質内精子注入法 (以下、「ICSI」) における最終的な卵胞成熟 卵巣刺激法での最終的な卵胞成熟の誘発のために、本薬と遺伝子組換えヒト絨毛性腺刺激ホルモン (以下、「r-hCG」) の使用が等しく推奨される。</p> <p>② IVF における卵胞成熟に本薬又は r-hCG を使用する。</p>
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>① ギナドトロピン放出ホルモン (以下、「GnRH」) アゴニスト法では、安全性の観点から、最終的な卵胞成熟のための本薬を 10000 単位から 5000 単位に減量して投与することが推奨される。</p> <p>② 記載なし</p>
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>①</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Cochrane Database Syst Rev 2016: CD003719.¹⁷⁾ ・ Middle East Fertility Society Journal 2006; 11: 99-103.¹⁸⁾ ・ Fertility and sterility 2007; 88: 1382-8.¹⁹⁾ <p>② 記載なし</p>
<p>備考</p>	
<p>3) 独国</p>	
<p>ガイドライン名</p>	<p>英国の項に記載した①</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>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	
<p>備考</p>	
<p>4) 仏国</p>	
<p>ガイドライン名</p>	<p>英国の項に記載した①</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>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	

備考	
5) 加国	
ガイドライン名	なし
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	なし
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	

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) Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment-recombinant HCG versus urinary HCG. (Hum Reprod 2000; 15: 1446-51) ²⁰⁾

IVF-胚移植（以下、「ET」）を実施予定の20歳以上38歳以下の女性を対象に、卵胞成熟における本薬と r-hCG の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。無作為化された205例のうち、190例に本薬又は r-hCG が投与され（本薬群 93 例、r-hCG 群 97 例）、そのうち治験実施計画書からの重大な逸脱例を除いた172例（本薬群 84 例、r-hCG 群 88 例）が評価可能集団とされた。

ナファレリンによる下垂体脱感作及び遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（以下、「r-hFSH」）による卵巣刺激を行い、主席卵胞径が18 mm 以上、かつ主席卵胞以外に16 mm 以上の卵胞が2個以上であり、血清エストラジオール値が卵胞1個あたり150 pg/mL 未満であった場合に、ナファレリン及び r-hFSH 最終投与後24時間以内に本薬5000単位又は r-hCG 250 µg を単回皮下投与し、投与34～38時間後に採卵することとされた。

有効性について、主要評価項目である採卵数（平均値±標準偏差）は、評価可能集団の本薬群及び r-hCG 群（以下、同順）でそれぞれ10.6±5.9個及び11.6±6.5個であった。採卵数の群間差の90%信頼区間（以下、「CI」）[-0.841, 1.515] は、事前に設定された同等性の基準（±3個）の範囲内であり、本薬群と r-hCG 群の同等性が示された。副次評価項目とされた生化学的妊娠率は7.5%（7/93例）及び4.1%（4/97例）、臨床妊娠率は24.7%（23/93例）及び33.0%（32/97例）、生産率は22.6%（21/93例）及び26.8%（26/97例）であった。

安全性について、有害事象の発現割合は45.1%（42/93例）及び22.7%（22/97例）、重篤な有害事象の発現割合は5.4%（5/93例）及び6.2%（6/97例）であり、重度のOHSSは各群に1例認められた。

2) Randomized controlled trial comparing highly purified (HP-hCG) and recombinant hCG (r-hCG) for triggering ovulation in ART. (Gynecol Endocrinol 2013; 29: 93-7) ²¹⁾

IVF 又は ICSI を実施予定の18歳以上39歳以下の女性を対象に、卵胞成熟における本薬と r-hCG の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化評価者盲検並行群間比較試験が実施された（本薬群 72 例、r-hCG 群 75 例）。

GnRH アゴニストロング法による調節卵巣刺激（以下、「COS」）を行い、本薬10000単位又は r-hCG 250 µg を単回皮下投与し、採卵することとされた。

有効性について、主要評価項目である採卵数（平均値±標準偏差）は、本薬群及び r-hCG 群（以下、同順）でそれぞれ13.3±6.8個及び12.5±5.8個であった。採卵数の群間差の95%CI の下限値は-1.34 であり、事前に規定された非劣性マージン（r-hCG 群の平均値の20%：-2.51）を上回ったことから、本薬の r-hCG に対する非劣性が示された。副次評価項目とされた臨床妊娠率は31.9%（23/72例）及び26.7%（20/75例）であった。

安全性について、有害事象の発現割合は11.1%（8/72例）及び18.7%（14/75例）であり、

中等度から重度の OHSS は本薬群に 2 例、r-hCG 群に 3 例認められた。

3) Does triggering ovulation by 5000 IU of uhCG affect ICSI outcome? (Middle East Fertility Society Journal 2006; 11: 99-103) ¹⁸⁾

ICSI を実施予定の 35 歳未満の女性を対象に、卵胞成熟における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (5000 単位群 50 例、10000 単位群 48 例)。

Triptorelin による下垂体脱感作及び hMG による卵巣刺激を行い、卵胞発育基準 (主席卵胞径が 18 mm 以上、かつ主席卵胞以外に 16 mm 以上の卵胞が 2 個以上、血清エストラジオール値が卵胞 1 個あたり約 150 pg/mL) を満たした場合に、本薬 5000 又は 10000 単位を単回筋肉内投与し、投与 36 時間後に採卵することとされた。

有効性について、採卵数 (平均値±標準偏差) は、5000 単位群及び 10000 単位群 (以下、同順) でそれぞれ 7.0 ± 3.5 個及び 7.4 ± 3.0 個、妊娠率は 33.3% 及び 35.4% であった。

安全性について、OHSS の発現割合は、2.0% (1/50 例) 及び 8.33% (4/48 例) であり、いずれも軽度であった。

4) Human chorionic gonadotrophin self-administered by the subcutaneous route to induce oocyte maturation in an in-vitro fertilization and embryo transfer programme. (Hum Reprod 1995; 10: 1667-70) ²²⁾

IVF-ET を実施予定の 39 歳以下の女性を対象に、卵胞成熟における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化並行群間比較試験が実施された (5000 単位皮下投与群及び筋肉内投与群各 22 例、10000 単位皮下投与群及び筋肉内投与群各 30 例)。

ブセレリンによる下垂体脱感作及び FSH による卵巣刺激を行い、FSH による卵巣刺激 9 日目の経膈超音波検査で 18 mm 以上の卵胞が 2 個以上確認された場合に、本薬を 5000 若しくは 10000 単位で単回皮下又は筋肉内投与し、本薬投与 36~38 時間後に採卵することとされた。FSH による卵巣刺激 9 日目に上記の基準を満たしていなかった場合は、算出した 24 時間あたりの卵胞成長率に基づき本薬の投与時期が決定された。

有効性について、採卵数 (平均値) は、5000 単位皮下投与群及び筋肉内投与群、並びに 10000 単位皮下投与群及び筋肉内投与群 (以下、同順) でそれぞれ 9.2 個、10.2 個、8.6 個及び 6.2 個、臨床妊娠率は 36% (8/22 例)、32% (7/22 例)、40% (12/30 例) 及び 33% (10/30 例) であった。

安全性について、本薬を皮下投与された 52 例のうち 2 例、及び本薬を筋肉内投与された 52 例のうち 6 例に注射部位の発赤や圧痛等の有害事象が認められた。

5) Triggering final oocyte maturation using different doses of human chorionic gonadotropin: a randomized pilot study in patients with polycystic ovary syndrome treated with gonadotropin-

releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone. (Fertil Steril 2007; 88: 1382-8) ¹⁹⁾

IVF を実施予定の 39 歳未満の多嚢胞性卵巣症候群（以下、「PCOS」）患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化並行群間比較試験が実施された。無作為化された 80 例のうち、75 例に本薬が投与された（2500 単位群 23 例、5000 単位群 26 例、10000 単位群 26 例）。

r-hFSH による卵巣刺激を行い、早期の黄体化ホルモン（以下、「LH」）サージを防止するために卵巣刺激 6 日目からガニレリクスが投与された。17 mm 以上の卵胞が 3 個以上確認された場合に、本薬 2500、5000 又は 10000 単位を単回投与し（投与経路不明）、投与 36 時間後に採卵することとされた。

有効性について、継続妊娠率は、2500 単位群、5000 単位群及び 10000 単位群でそれぞれ 34.8%（8/23 例）、30.8%（8/26 例）及び 26.9%（7/26 例）であった。

安全性について、重度の OHSS が 5000 単位群及び 10000 単位群に 1 例ずつ認められた。

6) A randomized three-way cross over study in healthy pituitary-suppressed women to compare the bioavailability of human chorionic gonadotrophin (Pregnyl[®]) after intramuscular and subcutaneous administration. (Hum Reprod 1998; 13: 1461-4) ²³⁾

18 歳以上 35 歳以下の健康女性 18 例を対象に、本薬 10000 単位を単回皮下投与、並びに本薬 5000 及び 10000 単位を単回筋肉内投与したときの薬物動態を比較する目的で、無作為化クロスオーバー試験が実施された。

本薬 10000 単位筋肉内投与時に対する本薬 10000 単位皮下投与時の、本薬の投与量で補正した最高血清中濃度（以下、「 nC_{max} 」）及び投与 0 時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積（以下、「 $nAUC_{0-\infty}$ 」）の幾何平均の比 [90%CI] はそれぞれ 1.123 [0.972, 1.297] 及び 1.092 [0.999, 1.193] であった。また、本薬 10000 単位筋肉内投与時に対する本薬 5000 単位筋肉内投与時の、hCG の nC_{max} 及び $nAUC_{0-\infty}$ の幾何平均の比 [90%CI] はそれぞれ 1.022 [0.885, 1.180] 及び 0.977 [0.894, 1.067] であった。いずれの用法・用量で本薬を投与した場合においても、hCG の最高血清中濃度到達時間は約 20~21 時間、消失半減期は約 32~33 時間であった。

安全性について、注射部位疼痛の発現割合は 31.5%（17/54 回、9/18 例）であり、重篤な有害事象は認められなかった。

<国内における臨床試験等>

本薬の有用性を検討した国内臨床試験の成績ではないが、ART における COS に用いる薬剤の国内臨床試験において、最終的な卵胞成熟及び黄体化を目的として、本薬 5000 単位が採卵の 34~38 時間前に単回投与されている ²⁴⁾。

また、本薬投与後の手技が、ART ではなく一般不妊治療（体内での受精を目的とした不

妊治療であり本薬投与後に採卵せず排卵させる)であった報告ではあるが、本薬の皮下投与と筋肉内投与を比較した臨床試験が次のとおり報告されている。

1) SJ-hCG 皮下投与法による不妊症排卵誘発治療成績の検討 筋肉内投与法との比較 (産科と婦人科 1992; 59: 1274-7) ²⁵⁾

25 歳以上 40 歳以下の排卵誘発の必要な不妊症の女性 22 例を対象に、排卵誘発における本薬の皮下投与の有効性及び安全性を筋肉内投与と比較する目的で、無作為化クロスオーバー試験が実施された。

消退出血又は月経 3~5 日目から FSH を連日投与し、経膈超音波検査で 19 mm 以上の卵胞径が得られた時点で本薬 5000 又は 10000 単位を皮下又は筋肉内投与することとされた。

有効性について、本薬皮下投与時 (21 例^{註2)}) 及び筋肉内投与時 (21 例^{註2)}) のいずれの投与経路においても全ての症例で排卵が認められた。また、妊娠は各投与経路で 2 例ずつ認められ、皮下投与時の 1 例は多胎であった。流産は各投与経路で 1 例ずつ認められた。

安全性について、注射部位の有害事象の発現割合は、本薬皮下投与時及び筋肉内投与時 (以下、同順) にそれぞれ、硬結 19.0% (4/21 周期) 及び 28.6% (6/21 周期)、圧痛 23.8% (5/21 周期) 及び 28.6% (6/21 周期)、掻痒 4.8% (1/21 周期) 及び 4.8% (1/21 周期)、発赤 4.8% (1/21 周期) 及び 4.8% (1/21 周期) であった。また、注射部位以外の有害事象の発現割合は、OHSS 28.6% (6/21 周期) 及び 23.8% (5/21 周期)、悪心・嘔吐 19.0% (4/21 周期) 及び 0% (0/21 周期)、腹痛 19.0% (4/21 周期) 及び 23.8% (5/21 周期)、腹部膨満感 28.6% (6/21 周期) 及び 23.8% (5/21 周期) であった。

注 2) 被験者は皮下投与先行群と筋肉内投与先行群の 2 群に割り付けられ、各群で 1 例ずつ先行する投与周期で妊娠となった。

2) 各種排卵障害患者に対する SJ-hCG 皮下投与法の検討 (薬理と治療 1992; 20: 419-24) ²⁶⁾

24 歳以上 38 歳以下の PCOS、無月経、無排卵等による不妊症の女性 32 例を対象に、本薬の皮下投与の有効性及び安全性を筋肉内投与と比較する目的で、無作為化クロスオーバー試験が実施された。除外・脱落基準 (妊娠含む) のため、解析対象集団は本薬皮下投与時が 27 例、筋肉内投与時が 26 例とされ、安全性の評価集団は皮下投与時が 27 例、筋肉内投与時が 27 例とされた。

FSH による卵巣刺激を行い、経膈超音波検査で 19 mm 以上の卵胞径が得られた時点で本薬 5000 又は 10000 単位を皮下又は筋肉内を投与することとされた。

有効性について、排卵率は、本薬皮下投与時及び筋肉内投与後時 (以下、同順) でそれぞれ、100% (27/27 例) 及び 96% (25/26 例) であり、妊娠は 11.1% (3/27 例) 及び 7.7% (2/26 例) であった。

安全性について、注射部位の有害事象の発現割合は、硬結 14.8% (4/27 例) 及び 11.1%

(3/27 例)、圧痛 29.6% (8/27 例) 及び 22.2% (6/27 例) であった。また、注射部位以外の有害事象の発現割合は、OHSS 18.5% (5/27 例) 及び 11.1% (3/27 例)、悪心・嘔吐 14.8% (4/27 例) 及び 11.1% (3/27 例)、腹痛 25.9% (7/27 例) 及び 37.0% (10/27 例)、腹部膨満感 37.0% (10/27 例) 及び 37.0% (10/27 例) であった。

(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) Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. (Cochrane Database Syst Rev 2016: CD003719) ¹⁷⁾

IVF 又は ICSI を実施予定の不妊症患者を対象に、最終的な卵胞成熟の誘発に関する本薬の筋肉内投与又は皮下投与と r-hCG の皮下投与の有効性及び安全性を評価した臨床試験に基づく検討の結果として、以下のような記載がある。

- ・ 本薬群と r-hCG 群で継続妊娠率又は生産率、及び臨床妊娠率に差は認められなかった (オッズ比 (以下、「OR」) [95%CI] は、それぞれ 1.15 [0.89, 1.49] 及び 1.06 [0.87, 1.29])。
- ・ 本薬群と r-hCG 群で OHSS の発現割合に差は認められなかった (OR [95%CI] は、1.76 [0.37, 8.45])。

(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 Reproduction²⁷⁾

IVF では、採卵前の最終的な卵胞成熟の誘発のために本薬 5000～10000 単位が標準的に使用されている旨記載されている。

2) Berek and Novak's Gynecology 16th Edition²⁸⁾

ART 周期では自発的な LH サージが抑制されるため、最終的な卵胞成熟を誘発するために hCG が使用される旨記載されている。

<国内における教科書等>

1) 生殖医療の必修知識 2020⁵⁾

以下のように記載されている。

- ・ GnRH アゴニスト法：投与 7 日目頃から経膈超音波検査や血中ホルモン検査を行い、主席卵胞径が約 18 mm に達したらゴナドトロピン (以下、「Gn」) を終了し、翌日以降に本薬 5000～10000 単位を投与して約 35 時間後に採卵する。

- GnRH アンタゴニスト法：主席卵胞径が約 18 mm に達したら Gn を終了し、本薬 5000～10000 単位を投与して約 35 時間後に採卵するが、本薬投与前 30 時間以内に GnRH アンタゴニストを最終投与する必要がある。
- クロミフェンクエン酸塩（以下、「CC」）-Gn 法：十分な卵胞発育が得られたら CC を終了して本薬 5000～10000 単位を投与し、その約 35 時間後に採卵する。

2) 図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第3版²⁹⁾

ART での採卵法において、3 個以上の平均卵胞径が 18 mm を超え、血中エストラジオール値が 1 卵胞あたり 200～300 pg/mL になった日に本薬 2500～10000 単位を投与し、34～36 時間後に採卵を実施す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) Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. (Fertil Steril 2016; 106: 1634-47)²⁾

以下のように記載されている。

- ART において、最終的な卵胞成熟を目的とした hCG の投与は標準的な治療法となっている。
- OHSS 発症のリスクを低減させるために、最終的な卵胞成熟を目的とした hCG の投与量を減らすことを推奨するためのエビデンスは、小規模な無作為化比較試験が 1 報あるのみであり、十分ではない。

2) ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. (Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009)¹⁵⁾

IVF/ICSI における最終的な卵胞成熟のために使用する薬剤について、以下のような記載がある。

- 卵巣刺激法での最終的な卵胞成熟の誘発のために、本薬と r-hCG の使用が等しく推奨される。
- GnRH アゴニスト法では、安全性の観点から、最終的な卵胞成熟のための本薬を 10000 単位から 5000 単位に減量して投与することが推奨される。

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)¹⁶⁾

IVF では、卵胞成熟のために本薬又は r-hCG の投与が推奨される旨記載されている。

<国内におけるガイドライン等>

1) 生殖医療ガイドライン³⁰⁾

以下のような記載がある。

- GnRH アンタゴニスト周期において、hCG 製剤よりも GnRH アゴニストによるトリガー^{注3)} が OHSS の発症と重症化の予防に有効である。
- GnRH アゴニスト周期では、hCG 製剤のみをトリガーとして用いることができる。

薬剤の使用方法

尿由来 hCG 製剤	採卵のおよそ 34~36 時間前に
遺伝子組換え hCG 製剤	(1) hCG 投与
	①尿由来 hCG (uhCG) 5000~10000 単位を筋注
	②遺伝子組換え hCG (r-hCG) 250 µg を皮下注

注 3) 最終的な卵胞成熟の誘発

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、以下のような報告がある。

要望内容に係る本邦での臨床使用実態に関する文献報告のうち、ART における卵胞成熟及び黄体化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 1 のとおりであった。これらの文献において、本薬の投与による副作用の発現に関する記載はない。

表 1 ART における本邦での本薬の使用実態

文献番号	症例数・周期数	用法・用量
31)	30 例	5000 単位
32)	439 周期	3000~5000 単位
33)	86 例	10000 単位
34)	76 例 (95 周期)	5000 単位、筋肉内投与
35)	84 例 (87 周期)	5000 単位、皮下投与
36)	143 例	10000 単位

また、企業が収集した国内副作用報告において、ART における卵胞成熟及び黄体化を目的として使用した際の用量の情報があつた報告の用量はそれぞれ以下のとおりであった。

- 注射用 HCG 「F」: 6 例のうち、5 例で 5000 単位、1 例で 10000 単位が投与されていた (2021 年 8 月 31 日時点)。

- HCG モチダ筋注用：11 例のうち、10 例で 5000～10000 単位が投与されていた（2021 年 8 月 31 日時点）。

その他、以下のような報告がある。

- 1) 本邦での生殖補助医療におけるゴナドトロピン製剤在宅自己注射の実態調査に関する検討小委員会（日本産科婦人科学会雑誌. 2011; 63: 1294-301）³⁷⁾

日本産科婦人科学会の ART の実施登録施設 600 施設に対してアンケート調査を実施した結果、372 施設から回答が得られ、2009 年～2010 年の期間において 77 施設で ART 又は一般不妊治療に本薬の自己注射^{注 4)}を導入していた。

注 4) 投与経路は明記されていないものの、要望学会は、皮下投与が一定数含まれると説明している。

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

通常、月経周期においては、卵胞期後期の血中エストロゲン濃度上昇に続いて起こる LH サージにより最終的な卵胞成熟、排卵、黄体化が誘発される。hCG は LH 受容体を介した LH 様作用を示すことから、ART における COS において本薬を投与することで最終的な卵胞成熟及び黄体化が可能と考えられている。

IVF 等の ART を実施予定の患者を対象とした海外臨床試験では、本邦で ART における卵胞成熟及び黄体化に係る効能・効果で承認された r-hCG と本薬が同等の有効性を有することが確認されている（5. (1) 参照）。また、英国、仏国及び独国では ART における卵胞成熟に係る効能・効果で承認されている（3. (1) 参照）。加えて、海外のガイドラインや教科書の記載内容から、本薬は、ART における卵胞成熟及び黄体化のために標準的に用いられていると判断できる（5. (3) 及び (4) 参照）。

本邦では、本薬の有用性を検討した臨床試験は確認できなかったが、ART における COS に用いる薬剤の国内臨床試験において、最終的な卵胞成熟及び黄体化を目的として本薬が投与されている（5. (1) 参照）。また、国内のガイドラインや教科書の記載内容及び国内の使用実態からも、本邦の医療現場では、海外と同様、ART における最終的な卵胞成熟及び黄体化を目的として本薬が標準的に用いられていると判断できる（5. (3)、(4) 及び 6. (2) 参照）。

以上より、検討会議は、ART を実施予定の患者を対象とした海外臨床試験の成績、国内外のガイドライン及び教科書の記載状況、並びに国内の臨床試験や医療における使用実態等を踏まえ、ART における卵胞成熟及び黄体化に関する本薬の日本人患者におけ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

1) 臨床試験で認められた有害事象の発現状況 (5. (1) 参照)

海外の臨床試験で認められた有害事象は、既承認の無排卵症に使用した際に発現することが知られている OHSS や注射部位反応であった。

2) 企業が収集した国内副作用報告の状況

開発要請を受けた各企業が収集した国内副作用報告は以下のとおりであり、添付文書で注意喚起がなされている OHSS 等の事象が大半を占めた。添付文書で注意喚起されていない事象については、いずれも例数が少なく、連続的に発生している状況ではないことや症例の詳細が不明であることから、現時点で追加の注意喚起は不要と開発要請を受けた企業は判断している。

注射用 HCG 「F」を ART における卵胞成熟及び黄体化を目的として使用した際の重篤な副作用は 20 例 26 件であり (2021 年 8 月 31 日時点)、その内訳は表 2 のとおりであった。転帰について、2 件 (OHSS 2 件) は不明であったが、それ以外は回復又は軽快であり、死亡は認められなかった。

表 2 注射用 HCG 「F」の国内副作用報告における重篤な副作用の内訳

副作用名 (PT)	件数
卵巣過剰刺激症候群	18
脳梗塞	2
深部静脈血栓症、肺塞栓症、子宮付属器捻転、卵巣出血、肺水腫、流産	各 1

HCG モチダ筋注用を ART における卵胞成熟及び黄体化を目的として使用した際の重篤な副作用は 26 例 28 件であり (2021 年 8 月 31 日時点)、その内訳は表 3 のとおりであった。転帰について、すべて回復又は軽快であり、死亡は認められなかった。

表 3 HCG モチダ筋注用の国内副作用報告における重篤な副作用の内訳

副作用名 (PT)	件数
卵巣過剰刺激症候群	24
異所性妊娠、胸水、脳血栓症、乳癌	各 1

ゴナトロピン筋注用を ART における卵胞成熟及び黄体化を目的として使用した際の重篤な副作用は 52 例 62 件であり (2021 年 10 月 31 日時点)、その内訳は表 4 のとおりであった。転帰について、17 件 (OHSS 9 件、異所性妊娠 2 件、胎児死亡 2 件、卵巣腫大 2 件、卵巣破裂 1 件、子宮付属器捻転 1 件) は不明であり、後遺症が 1 件 (脳梗塞) 認められたが、それ以外は回復又は軽快であり、死亡は認められなかった。

表4 ギナトロピン筋注用の国内副作用報告における重篤な副作用の内訳

副作用名 (PT)	件数
卵巣過剰刺激症候群	46
子宮付属器捻転	3
異所性妊娠、胎児死亡、卵巣腫大	各2
血栓性脳卒中、脳梗塞、卵巣破裂、全身性剥脱性皮膚炎、発疹、卵巣出血、静脈血栓症	各1

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外臨床試験及び国内で報告された副作用について、比較的報告件数が多いOHSSは、卵巣萎縮捻転や血栓症を伴うこともあり、ARTにおいて発現に注意すべき有害事象であることが本邦の医療現場で広く知られている。本薬の投与時のOHSSの発現を可能な限り避けるため、本薬投与前に、血清エストラジオール濃度や超音波検査等の必要な検査を行い本薬投与の可否を慎重に判断する等のリスク管理の方策が本邦の医療現場で定着している^{4) 5) 38)}。OHSS以外の副作用は、多くが既承認の効能・効果で既に注意喚起がなさ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の管理がなされるのであれば、大きな臨床的問題はないと考える。また、注意喚起されていない事象についても、企業の見解を踏まえると、現時点で追加の注意喚起を不要とすることは妥当と判断できる。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使用し、上記の副作用が適切に管理されるのであれば、本薬をARTにおける卵巣成熟及び黄体化を目的として日本人患者に投与した際の安全性に大きな臨床的問題はないと判断する。

(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、独国及び仏国において、ARTにおける卵巣成熟及び黄体化に係る効能・効果で承認されており、海外臨床試験の成績等から本薬の有効性及び安全性が示されている(7. (1) 及び (2) 参照)。加えて、国内外の教科書及びガイドラインでは、本薬の投与がARTにおける卵巣成熟及び黄体化の標準的療法に位置付けられている(5. (3) 及び (4) 参照)。また、公表文献から、本邦の医療現場でのARTにおける卵巣成熟及び黄体化における本薬の使用実態が確認できる(6. (2) 参照)。

安全性について、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は、既承認の適応での使用において既に注意喚起がなされていることに加え、国内外のガイドライン等においてリスクの回避方法等が記載されており、本邦の医療現場においてOHSSの管理方法は広く知られていることを踏まえると、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用されるのであれば、OHSSは臨床的に大きな問題とならない程度に管理可能と考える(7. (2) 参照)。

以上より、検討会議は、ARTにおける卵巣成熟及び黄体化に本薬を使用した際の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

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卵胞成熟及び黄体化

【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】

海外の臨床試験成績、国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載内容、並びに本邦の医療現場での使用実態等を踏まえると、ARTにおける卵胞成熟及び黄体化を目的とした本薬投与の有用性は医学薬学上公知であると考えことから(7.(3)参照)、上述の効能・効果を設定することが適当と判断する。

なお、本薬投与を含めARTの対象とならない不妊の原因がある患者には本薬は投与すべきでないことから、効能・効果に関連する注意において、上述のような注意喚起を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、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして、5000単位を単回筋肉内注射又は皮下注射するが、患者の状態に応じて投与量を10000単位とすることができる。

【用法・用量に関連する注意】

- ・ 血清エストラジオール濃度や超音波検査により十分な卵胞の発育を確認した上で投与すること。
- ・ 生殖補助医療での使用にあたっては、採卵の34~36時間前を目安に投与すること。
- ・ 患者の状態等から、OHSSの発現リスクが低く、5000単位では十分な効果が得られないと判断される場合にのみ、10000単位の投与を考慮すること。

【設定の妥当性について】

1) 投与量について

本薬は、英国及び独国では 5000～10000 単位で、仏国では 3000～10000 単位で承認されている。また、海外の臨床試験において本薬 5000 又は 10000 単位の投与の有効性が示されている。(5. (1) 参照)。さらに、国内外の教科書及びガイドラインでも 5000 又は 10000 単位での投与が推奨されており (5. (3) 及び (4) 参照)、本邦の医療現場でも 5000 又は 10000 単位が投与されている実態がある (6. (2) 参照)。しかしながら、本薬の投与量を比較した海外臨床試験において OHSS の発現割合は、統計学的な有意差はないものの本薬 5000 単位と比べ 10000 単位で高い結果を示したことを踏まえると、通常用量は、5000 単位とし、患者の状態に応じて 10000 単位の投与を可能とすることが妥当と判断する。

また、10000 単位は、患者の状態や本薬投与前の卵巣刺激方法等から OHSS の発現リスクが低く、5000 単位では十分な効果が認められないと判断される場合にのみ投与を考慮することを注意喚起する必要があると考える。

2) 投与経路について

英国、独国及び仏国における本薬の承認用法は筋肉内投与であり、国内外の教科書及びガイドラインでは本薬の投与経路は記載されていないものの、国内外のガイドラインの根拠文献には、皮下投与による本薬の有効性及び安全性を示した海外の臨床試験成績も含まれている。

海外臨床試験において、本薬を筋肉内投与したときと比べ皮下投与したときの nC_{max} はわずかに高いものの、 $nAUC_{0-\infty}$ は同等であることが示されており、本薬の筋肉内投与と皮下投与の有効性及び安全性を比較した海外臨床試験では、筋肉内投与と皮下投与で同程度の臨床妊娠率が認められ、安全性にも大きく異なる傾向は認められていない。また、本薬投与後の手技が ART ではなく一般不妊治療 (体内での受精を目指した不妊治療で、本薬投与後に採卵せずに排卵させる) の報告ではあるが、本薬の筋肉内投与と皮下投与の有効性及び安全性を比較した国内臨床試験では投与経路によって有効性及び安全性に大きな差異は示されていない (5. (1) 参照)。加えて、本邦の医療現場でも筋肉内投与及び皮下投与の使用実態が確認できる (6. (2) 参照)。

なお、本邦の既承認効能・効果の投与経路は、筋肉内投与又は皮下投与のいずれかで承認されており、投与経路に起因した安全性上の大きな問題は生じていない。

以上より、本薬の投与経路は筋肉内投与又は皮下投与とすることが妥当と考える。

3) 投与時期について

本薬投与により、LH サージと同様、最終的な卵胞成熟、排卵、黄体化が誘発可能であるが、ART においては、本薬投与による排卵前に採卵する必要がある。

国内外の公表文献では、超音波検査所見や血清エストラジオール濃度に基づき卵胞の発育状況を確認した上で、概ね採卵の 34～36 時間前に本薬が投与されていた (5. (1) 及び

6. (2) 参照)。加えて、国内の教科書及びガイドラインでは採卵の 34～36 時間前に本薬を投与することが推奨されていること (5. (3) 及び (4) 参照) を踏まえると、血清エストラジオール濃度や超音波検査により十分な卵胞の発育を確認し、採卵の 34～36 時間前を目安に本薬を投与するよう注意喚起することが妥当と考える。

1) ～3) の検討を踏まえ、上述の用法・用量、及び用法・用量に関連する注意を設定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

7. (2) の検討のとおり、主要な副作用である OHSS は、卵巣茎捻転や血栓症を伴うこともあり、本薬の投与時に発現する可能性のある OHSS の発現を可能な限り避けるため、本薬投与前に、血清エストラジオール濃度や超音波検査等の必要な検査を行い本薬投与の可否を慎重に判断する等の OHSS のリスク管理が必要である。また、OHSS 発現時の対処を考慮し、本薬を ART における卵胞成熟及び黄体化に使用する際は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで、本薬投与により予測されるリスクや注意すべき症状について患者に十分な説明を行った上で、使用すべきであることを適切に注意喚起する必要がある。

7. (2) 及び要望効能・効果での承認を有する薬剤の添付文書の注意喚起を踏まえると、添付文書において、以下のような注意喚起をすることが適当と検討会議は考える。

- ・ 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。
- ・ 調節卵巣刺激中及び本薬投与前は、超音波検査及び血清中エストラジオール測定等により卵巣反応のモニタリングを行い、卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合には、本薬の投与を中止し、適切な処置を行うとともに、少なくとも 4 日間は性交を控えるように指導すること。卵巣過剰刺激症候群は、妊娠によって急速に重症化し、長期化することがあるため、本薬投与後は少なくとも 2 週間の経過観察を行うこと。

- ・ 本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる女性に対する本薬の投与の可否については、本薬が血栓塞栓症の発現リスクを増加させることを考慮して判断すること。

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) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. Fertil Steril 2016; 106: 1634-47.
- 3) Ovarian Stimulation for IVF/ICSI. European Society of Human Reproduction and Embryology; 2019. p100-5.
- 4) 産婦人科診療ガイドラインー婦人科外来編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p156-7.
- 5) 生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p320-5, 378-86.
- 6) 米国添付文書：Novarel (Ferring Pharmaceuticals Inc.)
- 7) 米国添付文書：Pregnyl (Organon USA Inc.)
- 8) 英国添付文書：CHORAPUR 5000 IU powder and solvent for solution for injection (Ferring Pharmaceuticals Ltd)
- 9) 独国添付文書：BREVACTID 5000IE Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Ferring)
- 10) 独国添付文書：Predalon 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (MSD)
- 11) 仏国添付文書：GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 1500 UI/1 mL, poudre et solvent pour solution injectable (ORGANON FRANCE)
- 12) 加国添付文書：PREGNYL 10,000 units/vial (Merck Canada Inc.)
- 13) 加国添付文書：Chorionic Gonadotropin for Injection, USP 10 000 USP Units (Fresenius Kabi Canada Ltd)
- 14) 豪州添付文書：PREGNYL Powder for Injection (Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited)
- 15) The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009.

- 16) 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)
- 17) Youssef MA, et al. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD003719.
- 18) Shaltout A, et al. Does triggering ovulation by 5000 IU of uhCG affect ICSI outcome? *Middle East Fertility Society Journal* 2006; 11: 99-103.
- 19) Kolibianakis EM, et al. Triggering final oocyte maturation using different doses of human chorionic gonadotropin: a randomized pilot study in patients with polycystic ovary syndrome treated with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 2007; 88: 1382-8.
- 20) The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group. Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment-recombinant HCG versus urinary HCG. *Hum Reprod* 2000; 15: 1446-51.
- 21) Bellavia M, et al. Randomized controlled trial comparing highly purified (HP-hCG) and recombinant hCG (r-hCG) for triggering ovulation in ART. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 93-7.
- 22) Wikland M, et al. Human chorionic gonadotrophin self-administered by the subcutaneous route to induce oocyte maturation in an in-vitro fertilization and embryo transfer programme. *Hum Reprod* 1995; 10: 1667-70.
- 23) Mannaerts BM, et al. A randomized three-way cross-over study in healthy pituitary-suppressed women to compare the bioavailability of human chorionic gonadotrophin (Pregnyl) after intramuscular and subcutaneous administration. *Hum Reprod* 1998; 13: 1461-4.
- 24) Ishihara O, et al. Individualized follitropin delta dosing reduces OHSS risk in Japanese IVF/ICSI patients: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online* 2021; 42: 909-18.
- 25) 竹田省、他. SJ-hCG 皮下投与方法による不妊症排卵誘発治療成績の検討—筋肉内投与方法との比較—. *産科と婦人科* 1992; 59: 1274-7.
- 26) 長坂恒樹、他. 各種排卵障害患者に対する SJ-hCG 皮下投与方法の検討. *薬理と治療* 1992; 20: 419-24.
- 27) *Textbook of assisted reproduction*. Springer; 2020. p167-8.
- 28) Berek and Novak's *Gynecology* 16th Edition. Wolters Kluwer; 2019.
- 29) 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. p150.
- 30) *生殖医療ガイドライン*. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2021. p53-6.
- 31) 清須知栄子、他. Trigger としての Gn-RH アゴニストの使用は、体外受精の成績に影響を及ぼすか. *日本受精着床学会雑誌* 2016; 33: 82-5.
- 32) 大塚未砂子、他. ART 前周期のホルモン療法は有効か. *日本受精着床学会雑誌* 2011; 28: 46-53.

- 33) Nakagawa K, et al. Recombinant-folicle stimulating hormone is more effective than urinary human menopausal gonadotropin in ovarian hyperstimulation for assisted reproductive technology treatment. *Reprod Med Biol* 2007; 26: 27-32.
- 34) 大野原良昌、他. 体外受精周期における hCG とプロゲステロンの同時併用投与の試み. *日本受精着床学会雑誌* 1996; 13: 111-3.
- 35) 前田優磨、他. 遺伝子組換え型 hCG は尿由来 hCG に代わる有用な自己注射用デバイスとなりうるか? —アンケート調査をふまえた有用性の検討—. *日本受精着床学会雑誌* 2020; 37: 183-8.
- 36) 長場美由紀、他. 卵巣予備機能低下予知としての血清抗ミュラー管ホルモン (AMH : Anti-Müllerian Hormone) 値測定の有用性の検討. *日本受精着床学会雑誌* 2010; 27: 133-7.
- 37) 齊藤英和、他. 本邦での生殖補助医療におけるゴナドトロピン製剤在宅自己注射の実態調査に関する検討小委員会. *日本産科婦人科学会雑誌*. 2011; 63: 1294-301.
- 38) 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)

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）

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン

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、および
男性不妊で人工授精を実施する場合

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	
	販売名：①注射用 HCG5,000 単位「F」、同 10,000 単位「F」 ②HCG モチダ筋注用 5 千単位、同 1 万単位 ③ゴナトロピン注用 5000 単位	
	会社名：①富士製薬工業株式会社 ②持田製薬株式会社 ③あすか製薬株式会社	
要望者名	日本生殖医学会	
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、およ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
	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

(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^{註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

尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (u-hCG、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²⁾。

産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020 CQ324 及び 327³⁾ 並びに生殖医療の必修知識 2020⁴⁾ 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 (体内での受精を目的とした不妊治療) 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。

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。

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：①Novarel (Ferring Pharmaceuticals Inc.) ⁵⁾ 、②Pregnyl (Organon USA Inc.) ⁶⁾	
効能・効果	(該当部分抜粋) 無排卵の原因が続発性卵巢機能不全であり、原発性によるものではなく、ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン (以下、「hMG」) で適切に前治療されている無排卵性の不妊女性における排卵誘発及び妊娠
用法・用量	(該当部分抜粋) 筋肉内使用のみ。特定の場合に採用される投与計画は、使用の適応症、患者の年齢と体重及び医師の選択により異なる。以下の投与計画は、さまざまな当局によって提唱されている。 hMG の最後の投与の 1 日後に 5000 から 10000 単位
承認年月 (または米国における開発の有無)	① 1974 年 1 月 ② 1976 年 10 月
備考	

2) 英国 : CHORAPUR 5000 IU powder and solvent for solution for injection (Ferring Pharmaceuticals Ltd) ⁷⁾	
効能・効果	(該当部分抜粋) 無排卵又は希発排卵の女性における卵胞刺激後の排卵と黄体形成の誘発
用法・用量	(該当部分抜粋) 卵胞発育の最適な刺激が達成されてから 24~48 時間後に、1 バイアル (5000 単位) 又は 2 バイアル (10000 単位) を投与する。患者は、注射当日及び翌日に性交することが推奨される。 投与方法 : 筋肉内投与
承認年月 (または英国における開発の有無)	2016 年 3 月
備考	
3) 独 国 : ① BREVACTID 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Ferring Arzneimittel) ⁸⁾ 、② Predalon 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (MSD) ⁹⁾	
効能・効果	(該当部分抜粋) 無排卵又は希発排卵の女性における卵胞発育刺激後の排卵誘発
用法・用量	(該当部分抜粋) 5000 又は 10000 単位を筋肉内に単回投与する。卵胞発育の最適な刺激に到達してから 24~48 時間後に投与する。
承認年月 (または独 国における開発の有無)	① 2008 年 3 月 ② 2005 年 12 月
備考	
4) 仏 国 : GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 1500 UI/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable (ORGANON FRANCE) ¹⁰⁾	
効能・効果	(該当部分抜粋) 卵胞刺激ホルモン (以下、「FSH」) 又は hMG との併用 : 無排卵又は排卵不全による不妊症の治療
用法・用量	(該当部分抜粋) hMG の最終投与から 24~48 時間後に、3000~10000 単位を筋肉内投与する。
承認年月 (または仏 国における開発の有無)	1997 年 11 月

備考	
5) 加国：①PREGNYL 10,000 units/vial (Merck Canada Inc.) ¹¹⁾ 、②Chorionic Gonadotropin for Injection, USP 10 000 USP Units (Fresenius Kabi Canada Ltd.) ¹²⁾	
効能・効果	(該当部分抜粋) 無排卵の原因が続発性卵巣機能不全であり、原発性によるものではなく、FSH 含有製剤で適切に前治療されている無排卵性の不妊女性における排卵誘発及び妊娠
用法・用量	(該当部分抜粋) FSH 含有製剤による治療の最終日の翌日に 5000～10000 単位を投与する。 投与方法：①筋肉内投与、②皮下又は筋肉内投与。
承認年月（または加国における開発の有無）	① 2010 年 10 月 ② 2020 年 4 月
備考	
6) 豪州：PREGNYL Powder for Injection (Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited) ¹³⁾	
効能・効果	(該当部分抜粋) 卵胞の成熟又は排卵がないことによる不妊症
用法・用量	(該当部分抜粋) 通常、FSH を含む製剤による治療を完了するには 5000～10000 単位を筋肉内投与する。
承認年月（または豪州における開発の有無）	1991 年 9 月
備考	

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	① Use of exogenous gonadotropins for ovulation induction in anovulatory women: a committee opinion. ¹⁴⁾ ② Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. ²⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	子宮内人工授精（以下、「IUI」）前の排卵誘発

用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>① 本薬を 5000～10000 単位投与する。本薬投与 36～48 時間後に、排卵が起こることが予想されるため、性交又は IUI は排卵前にタイミングを合わせて実施する。</p> <p>② 原因不明不妊に対する卵胞刺激剤を併用した IUI において、本薬投与 0～36 時間後に単回 IUI を実施することが推奨されている。</p>
ガイドラインの根拠論文	<p>①</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Drugs 2004; 64: 297-322.¹⁵⁾ ・ Hum Reprod 2001; 16: 2525-32.¹⁶⁾ <p>②</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 170: 444-8.¹⁷⁾ ・ Arch Gynecol Obstet 2011; 284: 1023-7.¹⁸⁾ ・ Fertil Steril 1999; 71: 1070-4.¹⁹⁾ ・ Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 129: 155-61.²⁰⁾ ・ Fertil Steril 2010; 94: 2913-5.²¹⁾ ・ J Assist Reprod Genet 2006; 23: 75-9.²²⁾ ・ Fertil Steril 1999; 72: 619-22.²³⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	Intrauterine insemination ²⁴⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	記載なし
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	公表文献の大部分では、精子注入は本薬投与の 32～36 時間後に実施されている。
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> ・ Fertil Steril 2004; 82: 25-26.²⁵⁾ ・ Cochrane Database Syst Rev 2003: CD003854²⁶⁾
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	英国の欄に記載の欧州ガイドライン
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	
4) 仏国	
ガイドライン名	英国の欄に記載の欧州ガイドライン
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	
5) 加国	
ガイドライン名	なし
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	なし
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	

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) Induction of ovulation in World Health Organization group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: a comparison of recombinant human chorionic gonadotropin (r-hCG) and urinary hCG. (Fertil Steril 2001; 75: 1111-8) ²⁷⁾

無排卵性不妊症 (WHO グループ II) で 20 歳以上 38 歳以下の患者を対象に、遺伝子組換え hCG (以下、「r-hCG」) の排卵誘発における有効性及び安全性を本薬と比較する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (本薬群 99 例、r-hCG 群 99 例)。

治験実施計画書からの重大な逸脱例を除いた 177 例 (r-hCG 群 85 例及び本薬群 92 例) が評価可能集団とされ、治験薬が投与された 198 例が安全性評価集団とされた。

遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン (以下、「r-hFSH」) による卵胞刺激は、卵胞発育基準 (主席卵胞の平均径が 18 mm 以上、平均径 16 mm 以上の卵胞が 3 個以下、平均径 11~15 mm の卵胞が 4 個以下で、血清エストラジオール値が 1500 pg/mL 以下であること) を満たすまで行い、r-hFSH 最終投与後 32 時間以内に本薬 5000 単位又は r-hCG 250 µg を単回皮下投与することとされた。

有効性について、排卵 (黄体期中期の血清プロゲステロン値が 9.4 ng/mL 以上、又は黄体期中期の血清プロゲステロン値が 9.4 ng/mL 未満でも臨床的妊娠が確認された場合) が認められた割合は、r-hCG 群及び本薬群でそれぞれ 95.3% 及び 88.0% であった。排卵率の群間差の片側 95% 信頼区間 (以下、「CI」) の下限 (-1.9%) は、事前に規定された非劣性マージン (-20%) を上回っており、r-hCG の本薬に対する非劣性が示された。

安全性について、r-hCG 群では 26 例 34 件、本薬群では 39 例 66 件の有害事象が報告された。最も一般的な有害事象 (68%) は注射部位反応で、本薬群で 34 例 (50 件)、r-hCG 群で 16 例 (18 件) が報告された。また、r-hCG 投与群に 3 例で卵巣過剰刺激症候群 (以下、「OHSS」) が報告され、重症度はいずれも中等度であった。

- 2) Effectiveness of spontaneous ovulation as monitored by urinary luteinizing hormone versus induced ovulation by administration of human chorionic gonadotrophin in couples undergoing gonadotrophin-stimulated intrauterine insemination: a randomised controlled trial. (BJOG

2019; 126: 58-65) ²⁸⁾

IUI を実施予定の 36 歳未満の患者（原因不明不妊、軽度の子宮内膜症、軽度の男性不妊、多嚢胞性卵巣症候群（以下、「PCOS」））を対象に、本薬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（本薬群 196 例、自発黄体化ホルモン（以下、「LH」）サーージ検出群 196 例）。

hMG による卵巣刺激は、卵胞径が 17 mm 以上に達するまで行うこととされた。自発 LH サーージ検出群では、主席卵胞が 14～15 mm に達した時点から毎日尿中 LH 濃度を測定し、LH サーージを確認後 24 時間以内に IUI を実施することとされた。本薬群では、hMG 投与終了後、血清 LH 値が 15 単位/L 以下であった場合に本薬 5000 単位（投与経路は記載なし）を投与し、36～38 時間後に IUI を実施することとされた。なお、本薬群で血清 LH 値が 15 単位/L を超える場合には本薬による排卵誘発は行わず、24 時間後に IUI を実施することとされた。

有効性について、臨床妊娠率は、本薬群及び自発 LH サーージ検出群（以下、同順）でそれぞれ 7.6%（15/196 例）及び 7.1%（14/196 例）、継続妊娠率は 7.1%（14/196 例）及び 6.6%（13/196 例）、生産率は 7.1%（14/196 例）及び 6.6%（13/196 例）であった。

安全性に係る記載はなし。

3) Spontaneous triggering of ovulation versus HCG administration in patients undergoing IUI: a prospective randomized study. (Reprod Biomed Online 2012; 25: 278-83) ²⁹⁾

IUI を実施予定の 36 歳以下の患者を対象に、本薬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（本薬群 150 例、自発 LH サーージ検出群 150 例）。

自発 LH サーージ検出群では、月経周期 6 日目から毎日血清中 LH 濃度を測定し、LH サーージを確認した 24 時間後に IUI を実施することとされた。本薬群では、卵胞径が 17 mm 以上に達した時点で本薬 5000 単位（投与経路は記載なし）を投与し、36 時間後に IUI を実施することとされた。

有効性について、継続妊娠率は、本薬群及び自発 LH サーージ検出群でそれぞれ 10.7%（16/150 例）及び 22.7%（34/150 例）であった。

安全性に係る記載はなし。

4) Prospective, randomized, crossover study to evaluate the benefit of human chorionic gonadotropin-timed versus urinary luteinizing hormone-timed intrauterine inseminations in clomiphene citrate-stimulated treatment cycles. (Fertil Steril 1999; 71: 1070-4) ¹⁹⁾ (米国ガイドライン②の根拠文献 79)

IUI を実施予定の患者（原因不明不妊、無排卵症、及び男性不妊）54 例を対象に、本薬の有効性を検討する目的で、無作為化クロスオーバー試験が実施された。本薬群と自発 LH サーージ検出群は交互に最大 4 周期まで実施された。

月経周期 3 日目から 5 日間クロミフェンクエン酸塩（以下、「CC」）を投与することとさ

れた。本薬投与時は、経膈超音波で 18 mm 以上の主席卵胞が確認された時点で本薬 10000 単位を筋肉内投与することとされた。自発 LH サージ検出時は、月経周期 10 日目から毎日尿中 LH 濃度を測定することとされた。また、本薬投与又は LH サージを確認した翌日から 2 日間 IUI を実施することとされた。

有効性について、妊娠率は、本薬投与時（70 周期）及び自発 LH サージ検出時（71 周期）（以下、同順）でそれぞれ、原因不明不妊又は軽度の子宮内膜症の患者集団では 4.8%（2/42 周期）及び 7.3%^{注2)}（3/44 周期）、無排卵症の患者集団では 0%（0/19 周期）及び 0%（0/18 周期）、軽度の男性不妊症の患者集団では（12.5%^{注3)}（1/9 周期）及び 0%（0/9 周期）であった。

安全性に係る記載はなし。

注 2) 文献中の記載は 7.3% であるが、計算上は 6.8%

注 3) 文献中の記載は 12.5% であるが、計算上は 11.1%

5) Periovulatory serum human chorionic gonadotropin (hCG) concentrations following subcutaneous and intramuscular nonrecombinant hCG use during ovulation induction: a prospective, randomized trial. (Fertil Steril. 2001; 76: 397-9)³⁰⁾

不妊患者を対象に、IUI 時の排卵誘発における本薬の皮下又は筋肉内投与時の本薬の血清中濃度を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された（皮下投与群 13 例及び筋肉内投与群 15 例）。

卵胞刺激として、CC、r-hFSH、hMG、r-hFSH+hMG、CC+hMG のいずれかが用いられ、本薬 5000 単位を皮下投与又は筋肉内投与し、24 時間後に IUI が実施された。

hCG の血清中濃度（平均値）は、皮下投与群及び筋肉内投与群（以下、同順）でそれぞれ、171.7 ミリ単位/mL 及び 142.2 ミリ単位/mL、LH の血清中濃度（平均値）は 4.75 ミリ単位/mL 及び 4.76 ミリ単位/mL であった。また、いずれの群でも 2 例ずつ妊娠が認められた。

安全性について、いずれの群でも有害事象はみられなかった。

6) A randomized three-way cross-over study in healthy pituitary-suppressed women to compare the bioavailability of human chorionic gonadotrophin (Pregnyl) after intramuscular and subcutaneous administration. (Hum Reprod 1998; 13: 1461-4)³¹⁾

18 歳以上 35 歳以下の健康女性 18 例を対象に、本薬 10000 単位を単回皮下投与、並びに本薬 5000 及び 10000 単位を単回筋肉内投与したときの薬物動態を比較する目的で、無作為化クロスオーバー試験が実施された。

本薬 10000 単位筋肉内投与時に対する本薬 10000 単位皮下投与時の、本薬の投与量で補正した最高血清中濃度（以下、「nC_{max}」）及び投与 0 時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積（以下、「nAUC_{0-∞}」）の幾何平均比 [90%CI] はそれぞれ 1.123 [0.972, 1.297]

及び 1.092 [0.999, 1.193] であった。また、本薬 10000 単位筋肉内投与時に対する本薬 5000 単位筋肉内投与時の、hCG の nC_{max} 及び $nAUC_{0-\infty}$ の幾何平均の比 [90%CI] はそれぞれ 1.022 [0.885, 1.180] 及び 0.977 [0.894, 1.067] であった。いずれの用法・用量で本薬を投与した場合においても、hCG の最高血清中濃度到達時間は約 20~21 時間、消失半減期は約 32~33 時間であった。

安全性について、注射部位疼痛の発現割合は 31.5% (17/54 回、9/18 例) であり、重篤な有害事象は認められなかった。

その他、一般不妊治療における、本薬の排卵誘発及び黄体化の有効性の検討を目的とした臨床試験ではないが、CC やゴナドトロピンによる卵胞発育の有効性や IUI の方法 (施行タイミングや施行回数等) を検討した海外臨床試験において、表 1 のとおり、本薬の使用が確認されている。

表 1 本薬が排卵誘発の目的で使用されていた海外文献

文献番号	対象	症例数	本薬の用法・用量
16) (米国ガイドライン① 引用文献 7)	WHO グループ I の不妊の女性	38 例	10000 単位、皮下投与
18)	軽度の男性要因不妊の女性	204 例 (461 周期)	5000 単位、投与経路の記載なし
20)	軽度の男性要因不妊、片側卵管因子不妊 PCOS、子宮内膜症、原因不明不妊の女性	94 例 (138 周期)	5000 単位、筋肉内投与
21)	原因不明不妊の女性	160 例 (399 周期)	5000 単位、筋肉内投与
22) (米国ガイドライン② 引用文献 75)	男性要因不妊又は特発性不妊の女性	1257 例	10000 単位、投与経路の記載なし
23)	男性要因不妊、原因不明不妊の女性	273 例	5000 単位、投与経路の記載なし
32)	希発月経、無月経不妊の女性	37 例	10000 単位、筋肉内投与
33)	WHO グループ I の不妊の女性	35 例	10000 単位、投与経路の記載なし
34)	PCOS の女性	106 例	10000 単位、皮下投与
35)	原因不明不妊の女性	150 例	10000 単位、投与経路の記載なし
36)	男性要因不妊、無排卵、子宮内膜症、原因不明不妊の女性	1146 周期	10000 単位、投与経路の記載なし

< 国内における臨床試験等 >

- Phase III trial comparing the efficacy and safety of recombinant- or urine-derived human chorionic gonadotropin for ovulation triggering in Japanese women diagnosed with anovulation or oligo-ovulation and undergoing ovulation induction with follitropin-alfa. (Reprod Med Biol. 2016; 16: 45-51) ³⁷⁾

20 歳以上 39 歳以下の視床下部一下垂体機能障害又は PCOS に伴う無排卵又は希発排卵を有する女性を対象に、排卵誘発における r-hCG 250 µg 皮下投与の有効性及び安全性を本薬 5000 単位筋肉内投与と比較する目的で、無作為化並行群間比較試験が実施された。(本薬群

27 例及び r-hCG 群 54 例)

r-hFSH による卵胞刺激を行い、主席卵胞の平均径が 18 mm 以上、かつ平均径が 16 mm 以上の卵胞が 3 個以下であり、血清エストラジオール値が存在する卵胞数からみて許容範囲内で 2000 pg/mL 以下であることを確認した後、r-hCG 250 µg 皮下投与又は本薬 5000 単位を単回筋肉内投与することとされた。

有効性について、r-hCG 群及び本薬群の排卵率（黄体期中期の血清プロゲステロン値が 5 ng/mL 以上、又は 5 ng/mL 未満でも臨床的妊娠が確認された割合）はいずれも 100% であり、排卵率の差の両側 95%CI の下限は -7.8% と、事前に規定された非劣性マージン（-20%）を上回り、r-hCG の本薬に対する非劣性が示された。

安全性について、有害事象として最も多く認められた OHSS の発現割合は r-hCG 群及び本薬群（以下、同順）で、14.8% 及び 14.8% であった。

OHSS の重症度別発現割合は、軽度が 7.4% 及び 7.4%、中等度が 3.7% 及び 7.4%、重度が 3.7% 及び 0.0% であった。また、卵巣嚢胞が 11.1% 及び 11.1%、注射部位の紅斑が 9.3% 及び 7.4%、注射部位疼痛が 3.7% 及び 11.1% に認められた。

2) SJ-hCG 皮下投与法による不妊症排卵誘発治療成績の検討—筋肉内投与法との比較（産科と婦人科 1992; 59: 1274-7）³⁸⁾

25 歳以上 40 歳以下の排卵誘発の必要な不妊症の女性 22 例を対象に、排卵誘発における本薬の皮下投与の有効性及び安全性を筋肉内投与と比較する目的で、無作為化クロスオーバー試験が実施された。

消退出血又は月経 3～5 日目から FSH を連日投与し、経膈超音波検査で 19 mm 以上の卵胞径が得られた時点で本薬 5000 又は 10000 単位を皮下又は筋肉内投与することとされた。

有効性について、本薬皮下投与時（21 例^{注4)}）及び筋肉内投与時（21 例^{注4)}）のいずれの投与経路においても全ての症例で排卵が認められた。また、妊娠は各投与経路で 2 例ずつ認められ、皮下投与時の 1 例は多胎であった。流産は各投与経路で 1 例ずつ認められた。

安全性について、注射部位の有害事象の発現割合は、本薬皮下投与時及び筋肉内投与時（以下、同順）にそれぞれ、硬結 19.0%（4/21 周期）及び 28.6%（6/21 周期）、圧痛 23.8%（5/21 周期）及び 28.6%（6/21 周期）、搔痒 4.8%（1/21 周期）及び 4.8%（1/21 周期）、発赤 4.8%（1/21 周期）及び 4.8%（1/21 周期）であった。また、注射部位以外の有害事象の発現割合は、OHSS 28.6%（6/21 周期）及び 23.8%（5/21 周期）、悪心・嘔吐 19.0%（4/21 周期）及び 0%（0/21 周期）、腹痛 19.0%（4/21 周期）及び 23.8%（5/21 周期）、腹部膨満感 28.6%（6/21 周期）及び 23.8%（5/21 周期）であった。

注 4) 被験者は皮下投与先行群と筋肉内投与先行群の 2 群に割り付けられ、各群で 1 例ずつ先行する投与周期で妊娠となった。

3) 各種排卵障害患者に対する SJ-hCG 皮下投与法の検討（薬理と治療 1992; 20: 419-24)

24歳以上38歳以下のPCOS、無月経、無排卵等による不妊症の女性32例を対象に、本薬の皮下投与の有効性及び安全性を筋肉内投与と比較する目的で、無作為化クロスオーバー試験が実施された。除外・脱落基準（妊娠含む）のため、解析対象集団は本薬皮下投与時が27例、筋肉内投与時が26例とされ、安全性の評価集団は皮下投与時が27例、筋肉内投与時が27例とされた。

FSHによる卵巣刺激を行い、経膈超音波検査で19mm以上の卵胞径が得られた時点で本薬5000又は10000単位を皮下又は筋肉内を投与することとされた。

有効性について、排卵率は、本薬皮下投与時及び筋肉内投与後時（以下、同順）でそれぞれ、100%（27/27例）及び96%（25/26例）であり、妊娠は11.1%（3/27例）及び7.7%（2/26例）であった。

安全性について、注射部位の有害事象の発現割合は、硬結14.8%（4/27例）及び11.1%（3/27例）、圧痛29.6%（8/27例）及び22.2%（6/27例）であった。また、注射部位以外の有害事象の発現割合は、OHSS18.5%（5/27例）及び11.1%（3/27例）、悪心・嘔吐14.8%（4/27例）及び11.1%（3/27例）、腹痛25.9%（7/27例）及び37.0%（10/27例）、腹部膨満感37.0%（10/27例）及び37.0%（10/27例）であった。

（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) Ovulation triggers in anovulatory women undergoing ovulation induction. (Cochrane Database Syst Rev 2014: CD006900) ⁴⁰⁾

CC投与後の本薬投与の有効性を検討した2試験（1試験：本薬5000単位筋肉内投与、1試験：本薬10000単位筋肉内投与）についてメタ・アナリシスした結果、本薬群の自発LHサーージ検出群に対する生産率、排卵率及び臨床的妊娠率のオッズ比（以下、「OR」）[95%CI]は、それぞれ0.97 [0.52, 1.83]、0.99 [0.36, 2.77] 及び1.02 [0.56, 1.89] であった。

安全性について、2試験では有害事象は報告されていなかった。

2) Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples. (Cochrane Database Syst Rev 2014: CD006942) ⁴¹⁾

IUIのタイミングを比較検討した無作為化試験18試験についてメタ・アナリシスした結果、本薬群（10000単位：4件）の自発LHサーージ検出群に対する生産率及び妊娠率のOR [95%CI] は1.0 [0.06, 18] 及び1.33 [0.72, 2.45] であった。また、本薬群（5000単位：1件、10000単位：1件）のr-hCG群に対する生産率及び妊娠率のOR [95%CI] は1.17 [0.68, 2.03] 及び1.02 [0.65, 1.57] であった。

本薬投与（5000単位：1件、10000単位：1件）からIUIまでのタイミングについて、24時間後は34～36時間後と比較して妊娠率が有意に低かった（OR[95%CI]:0.55[0.31, 0.98]）。

また、1 試験で本薬（5000 単位）の早期投与（主席卵胞：16.0～16.9 mm）と遅延投与（主席卵胞：18.0～18.9 mm）が比較されたが、妊娠率に差はなかった（OR [95%CI] : 1.32 [0.77, 2.25]）。

安全性について、本薬群の自発 LH サージ検出群に対する多胎妊娠の OR [95%CI] は 1.12 [0.17, 7.6] であった。また、本薬群の r-hCG 群に対する多胎妊娠の OR [95%CI] は 0.99 [0.4, 2.47]、流産の OR [95%CI] は 0.57 [0.13, 2.47]、であり、重篤な OHSS の発現は認めなかった。

（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) Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility seventh edition⁴²⁾

古くから hCG が外因性ゴナドトロピン刺激周期で排卵を誘発するために使用されており、r-hCG が承認されている現在でも本薬も広く使用されていること、これまでの研究から本薬 5000～10000 単位で r-hCG 250 µg と同程度の有効性が得られることが示されている旨記載されている。

<国内における教科書等>

1) 生殖医療の必修知識 2020⁴⁾

以下の記載がなされている。

- ・ PCOS に対するゴナドトロピン療法では、主席卵胞が 18 mm 以上になった場合に本薬投与が行われ、径 16 mm 以上の卵胞が 4 個以上みられる場合には本薬投与を中止する。
- ・ 原因不明の不妊症に対する治療において、排卵誘発を併用した IUI が有効な治療法であるが、留意点として 3 個以上の主席卵胞が認められる場合には本薬投与や IUI のキャンセルを考慮する。
- ・ IUI 時には本薬投与後 36～40 時間後に排卵が起こり、尿中 LH サージ陽性の翌日に hCG 投与した場合には 36 時間後に IUI を実施する。また、本薬投与時の主席卵胞のサイズは 18～22 mm が適当であり、少なくとも卵胞径は 16 mm 以上がよい。

2) 図説よくわかる臨床不妊症学 一般不妊治療編 第2版⁴³⁾

排卵障害における排卵誘発法のうち、CC 療法及びゴナドトロピン療法において、本薬（5000～10000 単位）で排卵誘発を行うことができ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>

1) Use of exogenous gonadotropins for ovulation induction in anovulatory women: a committee opinion (Fertil Steril 2020; 113: 66–70)¹⁴⁾

排卵誘発における本薬の投与に関して、以下の記載がされている。

- ・ 卵母細胞の成熟と排卵の最終段階は、本薬の注射によって誘発することができる。
- ・ 排卵は本薬 5000～10000 単位又は r-hCG 250 µg（本薬約 6000～7000 単位に相当）で誘発することができる。
- ・ 排卵誘発の 36～48 時間後に排卵が期待されるので、性交又は IUI は排卵前にタイミングを合わせて実施すべきである。

2) Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline (Fertil Steril 2020; 113: 305-22) ²⁾

原因不明不妊に対する卵胞刺激剤を併用した IUI において、本薬投与後 0～36 時間後に単回 IUI を実施することが推奨されている。

<国内におけるガイドライン等>

1) 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020³⁾

以下の記載がなされている。

- ・ 排卵障害を有する不妊症に対する排卵誘発法の注意点（生殖補助医療（以下、「ART」）を除く）として、17 mm 以上の卵胞が得られた時点で通常本薬 5000 単位または r-hCG 製剤 250～500 µg を投与し、排卵を誘発する。本薬にて排卵を誘発した場合の卵胞破裂は本薬投与後 36 時間以降とされることから、配偶者間人工授精（以下、「AIH」）を行うタイミングは排卵少し前から排卵直後までが最良と判断される。
- ・ 多胎妊娠と OHSS の防止のために、ゴナドトロピン製剤使用周期では 16 mm 以上の卵胞が 4 個以上存在した場合には原則として本薬は投与せず、治療をキャンセルする。クロミフェン治療の場合も 16 mm 以上の卵胞が 4 個以上存在した場合には治療をキャンセルすることが勧められる。排卵後の本薬追加投与は OHSS のリスクのみを増大させ、妊娠率を向上させない。

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

本邦での臨床試験成績の報告はないが、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。

要望内容に係る本邦での臨床使用実態に関する文献報告のうち、一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化に用いた本薬の用法・用量に関する情報が記載された文献報告は表 2 のとおりであった。本薬の投与による有害事象の発現に関する記載はなかった。

表2 一般不妊治療における本邦での本薬の使用実態

文献番号	対象	症例数	本薬の用法・用量
44)	無月経及び無排卵周期症の不妊の女性	261例	5000単位、筋肉内投与
45)	AIH施行症例	95例	10000単位、筋肉内投与
46)	機能性不妊の女性 ※クロスオーバー試験	65例	5000～10000単位、筋肉内投与
47)	明らかな男性不妊、卵管閉塞及び子宮器系等の器質的疾患を除く不妊の女性	26例（34周期）	5000単位、筋肉内投与
48)	AIH施行症例	233例	5000単位、筋肉内投与

また、本薬投与後の手技が一般不妊治療ではなく ART であった報告ではあるが、本薬の皮下投与の実態として、以下の報告があった。

表3 ART における本邦での本薬皮下投与の実態

文献番号	症例数・周期数	用法・用量
49)	84例（87周期）	5000単位、皮下投与

企業が収集した国内副作用報告のうち、一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化を目的として本薬を使用した際の用量の情報があった報告での用量はそれぞれ以下のとおりであった。

- ・ 注射用 HCG 「F」：4 例全例で 5000 単位が投与されていた（2021 年 8 月 31 日時点）。
- ・ HCG モチダ筋注用：35 例のうち、29 例で 5000～10000 単位（1 例は皮下投与）が投与されていた（2021 年 8 月 31 日時点）。

その他、以下のような報告がある。

1) 本邦での生殖補助医療におけるゴナドトロピン製剤在宅自己注射の実態調査に関する検討小委員会（日本産科婦人科学会雑誌. 2011; 63: 1294-301）⁵⁰⁾

日本産科婦人科学会の ART の実施登録施設 600 施設に対してアンケート調査を実施した結果、372 施設から回答が得られ、2009 年～2010 年の期間において 77 施設で一般不妊治療又は ART に本薬の自己注射^{注5)}を導入していた。

注 5) 投与経路は明記されていないものの、要望学会は、皮下投与が一定数含まれると説明している。

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

通常、月経周期においては、卵胞期後期の血中エストロゲン濃度上昇に続いて起こる LH サージにより卵胞成熟、排卵、黄体化が誘発される。hCG は LH 受容体を介した LH 様作用を示すことから、体内での受精を目的とした一般不妊治療において本薬を投与することで、卵胞成熟後、排卵及び黄体化が可能と考えられている。

本薬は、欧米等 6 カ国において排卵障害患者における一般不妊治療での排卵誘発及び黄体化に係る効能・効果で承認されており (3. (1) 参照)、国内外の教科書やガイドラインの記載内容及び国内の使用実態からも、排卵障害患者に対する一般不妊治療において本薬の投与による排卵誘発が標準的に行われていると判断できる (5. (3)、(4) 及び 6. (2) 参照)。実際に、排卵障害患者を対象として、本邦で排卵誘発及び黄体化に係る効能・効果で承認された r-hCG の有効性及び安全性を評価した国内外の臨床試験において、対照薬として本薬が設定され、これらの試験結果からも、本薬が一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化についての有効性を有することが確認できる (5. (1) 参照)。

原因不明不妊や男性不妊のカップルについては、海外臨床試験において、本薬投与後の IUI の実施は、連日の尿検査等により自発的な LH サージを検出して IUI を実施する方法と同程度の妊娠率が得られることが確認された報告があることに加え、人工授精の方法 (タイミングや回数等) を検討した海外臨床試験で本薬が用いられていることが確認できる (5.

(1) 参照)。また、国内外のガイドラインや教科書の記載内容及び国内の使用実態からも、本薬は、排卵障害患者のみならず、原因不明不妊や男性不妊のカップルの一般不妊治療において排卵誘発を行う際に標準的に用いられていると判断できる (5. (3)、(4) 及び 6. (2) 参照)。

以上より、検討会議は、国内外の臨床試験成績、国内外のガイドライン及び教科書の記載状況、並びに本邦の使用実態を踏まえ、体内での受精を目的とした一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化に関する本薬の日本人患者におけ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

1) 国内外の臨床試験で認められた有害事象の発現状況 (5. (1) 参照)

海外で実施された無排卵性不妊症 (WHO グループ II) 患者を対象とした無作為化並行群間比較試験、及び国内で実施された視床下部一下垂体機能障害、PCOS に伴う無排卵又は希発排卵の患者を対象とした無作為化並行群間比較試験においては、本薬群と r-hCG 群に認められた有害事象の種類及び発現割合に大きな差異は認めなかった。また、国内外の臨床試験において、本薬の皮下投与と筋肉内投与で発現する有害事象の種類及び発現割合は同様であった。

2) 企業が収集した国内副作用報告の状況

開発要請を受けた各企業が収集した国内副作用報告は以下のとおりであった。OHSS の

報告件数が最も多く、血栓症関連事象、子宮付属器捻転が複数件報告されているが、これらの副作用は既承認の効能・効果での使用に際しても発現が確認されており、添付文書で既に注意喚起されている。また、添付文書で注意喚起されていない事象については件数が少なく、連続的に発生している状況ではないことや症例の詳細が不明であることから、現時点で、追加の注意喚起は不要と開発要請を受けた企業は判断している。

注射用 HCG「F」を一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化を目的として使用した際の重篤な副作用は 27 例 37 件であり、(2021 年 8 月 31 日時点)、その内訳は表 4 のとおりであった。転帰について、未回復 2 件 (OHSS、塞栓性脳梗塞各 1 件)、後遺症 3 件 (網膜動脈血栓症、脳梗塞、OHSS 各 1 件)、不明 2 件 (OHSS 2 件) であったが、それ以外は回復又は軽快であった。

表 4 注射用 HCG「F」の国内副作用報告における重篤な副作用の内訳

副作用 (PT)	件数
卵巣過剰刺激症候群	22
卵巣捻転	3
脳梗塞	2
網膜動脈血栓症、塞栓性脳梗塞、脳底動脈閉塞、腹水、胸水、呼吸困難、心嚢液貯留、心タンポナーデ、異所性妊娠、子宮付属器捻転	各 1

HCG モチダ筋注用を一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化を目的として使用した際の重篤な副作用は 53 例 77 件であり (2021 年 8 月 31 日時点)、その内訳は表 5 のとおりであった。転帰について、死亡 2 件 (脳梗塞、OHSS 各 1 件)、未回復 2 件 (失語症、半盲各 1 件)、後遺症 7 件 (脳梗塞 4 件、OHSS 2 件、メイグス症候群 1 件)、不明は 4 件 (OHSS 2 件、異所性妊娠、子宮内外同時妊娠、卵管破裂各 1 件)、未記載 1 件 (OHSS) であったが、それ以外は回復又は軽快であった。

表 5 HCG モチダ筋注用の国内副作用報告における重篤な副作用の内訳

副作用名 (PT)	件数
卵巣過剰刺激症候群	42
脳梗塞	5
子宮付属器捻転	4
異所性妊娠	3
多胎妊娠、卵巣破裂	各 2
腸間膜血栓症、腹腔内出血、血液濃縮、血液量減少性ショック、血栓症、動脈血栓症、失語症、半盲、卵巣壊死、卵巣腫大、卵巣障害、出血性卵巣嚢胞、卵巣癌、自殺企図、子宮内外同時妊娠、卵管破裂、蕁麻疹、アナフィラキシー様反応、メイグス症候群	各 1

ゴナトロピン注用を一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化を目的として使用した際の重篤な副作用は 7 例 9 件であり、(2021 年 10 月 31 日時点)、その内訳は表 4 のとおりであった。転帰について、未回復 2 件 (脳梗塞 1 件、異所性妊娠 1 件)、不明 3 件 (OHSS 2 件、子宮付属器捻転 1 件) であったが、それ以外は回復又は軽快であった。

表 6 ギナトロピン注用の国内副作用報告における重篤な副作用の内訳

副作用 (PT)	件数
卵巣過剰刺激症候群	6
異所性妊娠、子宮付属器捻転、脳梗塞	各 1

3) 国内ガイドラインの記載 (5. (4) 参照)

産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020 (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)³⁾において、排卵障害を有する不妊症に対する排卵誘発法の注意点 (ART を除く) として、多胎妊娠と OHSS の防止のために、排卵障害を有する不妊症に対し本薬による排卵誘発を行うにあたっては、単一排卵を目標とすること、卵胞発育をモニタリングすること、16 mm 以上の卵胞が 4 個以上存在した場合、その治療周期をキャンセルすること等が注意点として挙げられている。

以上より、検討会議は以下のように考える。

国内外の臨床試験及び国内で報告された副作用のうち、比較的報告件数が多い OHSS は、卵巣茎捻転や血栓症を伴うこともあり、一般不妊治療における排卵誘発において発現に注意すべき有害事象であることが本邦の医療現場で広く知られている。また、国内外の臨床試験等で一定程度認められた多胎妊娠についても、一般不妊治療において、本薬投与前に行う CC やギナトロピン等による卵胞発育が過剰となった場合に発現する可能性があり、本薬投与を含む一般不妊治療では注意を要する事象であることが広く知られている。そのため、本邦の医療現場では、OHSS 及び多胎妊娠の発現を可能な限り避けるため、本薬投与前に、血清エストロジオール濃度や超音波検査等の必要な検査を行い、本薬投与の可否を慎重に判断する等のリスク管理の方策が定着している^{3) 4) 5)}。その他の副作用は、多くが既承認の効能・効果で既に注意喚起がなさ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の管理がなされるのであれば、大きな臨床的問題はないと考える。また、注意喚起されていない事象について、企業の見解を踏まえると、現時点で追加の注意喚起を必要としないことは妥当と判断できる。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使用し、上記の副作用が適切に管理されるのであれば、本薬を一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化を目的として日本人患者に投与した際の安全性に大きな臨床的問題はないと判断する。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は欧米等 6 カ国において、排卵障害患者における一般不妊治療での排卵誘発及び黄体化に係る効能・効果で承認されており、国内外の教科書やガイドラインの記載内容からも、排卵障害患者に対する一般不妊治療において、本薬の投与による排卵誘発が標準的に行われていると判断できる。実際に、r-hCG の有効性及び安全性を評価した国内外の臨床試験では対照薬として本薬が設定され、これらの試験結果からも本薬が一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化に関する有効性を有することが確認できる (5. (1) 参照)。原因不

明不妊や男性不妊のカップルについては、本薬投与後の IUI の実施が、連日の尿検査等による自発的な LH サージ検出後の IUI の実施と同程度の妊娠率が得られることが確認された海外臨床試験成績や人工授精の方法（タイミングや回数等）の検討を行った海外臨床試験において本薬が使用されている実態が確認でき、国内外のガイドラインや教科書の記載内容からも、本薬は、排卵障害患者のみならず、原因不明不妊や男性不妊のカップルの一般不妊治療において排卵誘発を行う際に標準的に用いられていると判断できる（5.（3）及び（4）参照）。加えて、公表文献等から、本邦の医療現場において、本薬は不妊の原因によらず、一般不妊治療において排卵誘発が行われる際に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、本薬の投与時には、主として、OHSS の発現及び多胎妊娠に注意を要するが、いずれの事象も既承認の適応での使用において既に注意喚起がなされていることに加え、国内ガイドライン等においてリスクの回避方法等が記載されており、これらの事象の管理方法について本邦の医療現場で広く知られていることを踏まえると、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用されるのであれば、これらの事象は臨床的に大きな問題とならない程度に管理可能と考える（7.（2）参照）。

以上より、検討会議は、一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化に使用した際の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

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）

一般不妊治療（体内での受精を目的とした不妊治療）における排卵誘発及び黄体化

【効能又は効果に関連する注意】

本薬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、本薬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】

本薬は欧米等6カ国において排卵障害患者における一般不妊治療での排卵誘発及び黄体化に係る効能・効果での承認があること、国内外の臨床試験成績、国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載内容、本邦での医療実態等を踏まえて、不妊の原因によらず、体内での受精を目的とした不妊治療において、排卵誘発及び黄体化に対する本薬投与の有用性

は医学薬学上公知であると考えことから（7.（3）参照）、上述の効能・効果を設定することが妥当と判断する。

なお、本薬投与を含む不妊治療の対象となる患者を適切に選択するため、効能又は効果に関連する注意にて上述のような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妥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】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

通常、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして、5000 単位を単回筋肉内注射又は皮下注射するが、患者の状態に応じて、投与量を 10000 単位とすることができる。

【用法・用量に関連する注意】

- 血清エストロジオール濃度や超音波検査により十分な卵胞の発育を確認した上で投与する。
- 患者の状態等から、OHSS の発現リスクが低く、5000 単位では十分な効果が得られないと判断される場合にのみ、10000 単位の投与を考慮すること。

【設定の妥当性について】

1) 投与量について

本薬は仏国では 3000～10000 単位の用量で承認されているが、米国、英国、独国、加国及び豪州では 5000～10000 単位の用量で承認されている。排卵障害患者を対象とした国内外の臨床試験、並びに原因不明不妊又は男性不妊カップルも含む不妊症患者を対象とした海外臨床試験では、本薬 5000 単位又は 10000 単位が投与され、有用性が示されている。また、国内外のガイドラインや教科書では本薬の投与量として 5000～10000 単位が記載されており（5.（3）参照）、本邦の医療現場でも、一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化を目的に本薬 5000 又は 10000 単位で使用されている実態があることが確認できる（6.（2）参照）。一方で、本薬 5000 単位と比較して 10000 単位では、統計学的な有意差はないものの OHSS の発現割合が高い結果を示した臨床試験の報告⁵²⁾があることも考慮すると、通常用量は 5000 単位とし、患者の状態に応じて、10000 単位の投与を可能とすることが妥当と判断する。

また、10000 単位は、患者の状態や本薬投与前の卵巢刺激方法等から、OHSS の発現リスクが低く、5000 単位では十分な効果が認められないと判断される場合にのみ投与を考慮することを注意喚起する必要があると考える。

2) 投与経路について

本薬は、米国、英国、独国、仏国、豪州では、筋肉内投与のみが承認されているが、加国では筋肉内投与に加え、皮下投与も承認されている。海外臨床試験において、本薬を筋肉内投与したときと比べ皮下投与したときの nC_{max} はわずかに高いものの、 $nAUC_{0-\infty}$ は同等であることが示されており、国内外の臨床試験において、排卵誘発及び黄体化を目的として本薬は皮下投与又は筋肉内投与され、いずれの投与経路でも有用性が確認されている (5.

(1) 参照)。国内の使用実態に関する公表文献においては、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は筋肉内投与の報告のみが確認されたが、ART では本薬は皮下投与されている報告もある (6. (2) 参照)。なお、本邦の既承認効能・効果の投与経路は、筋肉内投与又は皮下投与のいずれかで承認されており、投与経路に起因した安全性上の大きな問題は生じていない。

以上の状況を踏まえると、本薬の投与経路は皮下投与及び筋肉内投与とすることが妥当と判断する。

1) 及び 2) から、上述の用法・用量を設定とすることが妥当と判断する。

なお、国内外の臨床試験では、超音波検査所見やエストラジオール濃度に基づき卵胞の発育状況を確認した上で、本薬が投与されていたことから、用法・用量に関連する注意において、上述のような注意喚起をすることが適切と判断する。

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

7. (2) に検討のとおり、本薬の投与時に発現する可能性のある OHSS 及び多胎妊娠について、発現を可能な限り避けるため、本薬投与前に、血清エストラジオール濃度や超音波検査等の必要な検査を行い投与の可否を慎重に判断する等のリスク管理が必要である。また、OHSS 発現時の対処や多胎妊娠の可能性を考慮し、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで、本薬投与により予測されるリスクや注意すべき症状について患者に十分な説明を行った上で、使用すべきであることを適切に注意喚起する必要がある。

7. (2) の検討及び要望効能・効果での承認を有する薬剤の添付文書の注意喚起を踏まえると、添付文書において、以下のような注意喚起をすることが妥当と検討会議は考える。

- 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。
- 調節卵巣刺激中及び本薬投与前は、超音波検査及び血清中エストラジオール測定等により卵巣の反応のモニタリングを行い、卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合には、本薬の投与を中止し、適切な処置を行うとともに、少なくとも4日間は性交を控えるように指導すること。卵巣過剰刺激症候群は、妊娠によって、急速に重症化し、長期化することがあるため、本薬投与後は少なくとも2週間の経過観察を行うこと。
- 本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる女性に対する本薬の投与の可否については、本薬が血栓塞栓症の発現リスクを増加させることを考慮して判断すること。
- 本薬投与前に、超音波検査の結果から多胎妊娠が予想される場合には、治療の中止を考慮すること。

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) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. Fertil Steril 2020; 113: 305-22.
- 3) 産婦人科診療ガイドラインー婦人科外来編 2020. 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; 2020. p149, 156-7
- 4) 生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p202, 240-1, 286-7
- 5) 米国添付文書：Novarel（Ferring Pharmaceuticals Inc.）
- 6) 米国添付文書：Pregnyl（Organon USA Inc.）
- 7) 英国添付文書：CHORAPUR 5000 IU powder and solvent for solution for injection（Ferring Pharmaceuticals Ltd）
- 8) 独国添付文書：BREVACTID 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung（Ferring Arzneimittel）
- 9) 独国添付文書：Predalon 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung（MSD）
- 10) 仏国添付文書：GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 1500 UI/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable（ORGANON FRANCE）

- 11) 加国添付文書 : PREGNYL 10,000 units/vial (Merck Canada Inc.)
- 12) 加国添付文書 : Chorionic Gonadotropin for Injection, USP 10,000 USP Units (Fresenius Kabi Canada Ltd.)
- 13) 豪州添付文書 : PREGNYL Powder for Injection (Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited)
- 14) Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Reproductive. Endocrinology and Infertility. Use of exogenous gonadotropins for ovulation induction in anovulatory women: a committee opinion. *Fertil Steril* 2020; 113: 66-70.
- 15) Huirne JA, et al. Contemporary pharmacological manipulation in assisted reproduction. *Drugs* 2004; 64: 297-322.
- 16) Burgues S, et al. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. *Hum Reprod* 2001; 16: 2525-32.
- 17) Aydin Y, et al. A randomized study of simultaneous hCG administration with intrauterine insemination in stimulated cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170: 444-8.
- 18) Rahman SM, et al. Timing of intrauterine insemination: an attempt to unravel the enigma. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 1023-7.
- 19) Zreik TG, et al. Prospective, randomized, crossover study to evaluate the benefit of human chorionic gonadotropin-timed versus urinary luteinizing hormone-timed intrauterine inseminations in clomiphene citrate-stimulated treatment cycles. *Fertil Steril* 1999; 71: 1070-4.
- 20) Casadei L, et al. Homologous intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles: a comparison among three different regimens. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 129: 155-61.
- 21) Rahman SM, et al. A randomized controlled trial comparing the effectiveness of single vs. double intrauterine insemination in unexplained infertility. *Fertil Steril* 2010; 94: 2913-5.
- 22) Liu W, et al. Comparing the pregnancy rates of one vs. two intrauterine inseminations (IUIs) in male factor and idiopathic infertility. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23: 75-9.
- 23) Ragni G, et al. Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1999; 72: 619-22.
- 24) The ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 265-77.
- 25) Ragni G, et al. Timing of intrauterine insemination: where are we? *Fertil Steril* 2004; 82: 25-6.
- 26) Cantineau AE, et al. Single versus double intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003854.
- 27) International Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Study Group. Induction of ovulation in World Health Organization group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: a comparison of

- recombinant human chorionic gonadotropin (r-hCG) and urinary hCG. *Fertil Steril* 2001; 75: 1111-8.
- 28) Thomas S, et al. Effectiveness of spontaneous ovulation as monitored by urinary luteinizing hormone versus induced ovulation by administration of human chorionic gonadotrophin in couples undergoing gonadotrophin-stimulated intrauterine insemination: a randomised controlled trial. *BJOG* 2019; 126: 58-65.
 - 29) Kyrou D, et al. Spontaneous triggering of ovulation versus HCG administration in patients undergoing IUI: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2012; 25: 278-83.
 - 30) Sills ES, et al. Periovulatory serum human chorionic gonadotrophin (hCG) concentrations following subcutaneous and intramuscular nonrecombinant hCG use during ovulation induction: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril*. 2001; 76: 397-9.
 - 31) Mannaerts BM, et al. A randomized three-way cross-over study in healthy pituitary-suppressed women to compare the bioavailability of human chorionic gonadotrophin (Pregnyl) after intramuscular and subcutaneous administration. *Hum Reprod* 1998; 13: 1461-4.
 - 32) Santbrink EJ, et al. Urinary Follicle-Stimulating Hormone for Normogonadotropic Clomiphene-Resistant Anovulatory Infertility: Prospective, Randomized Comparison between Low Dose Step-Up and Step-Down Dose Regimens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 3597-602.
 - 33) Carone D, et al. Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols. *J Endocrinol Invest*. 2012; 35: 996-1002.
 - 34) Atay V, et al. Comparison of Letrozole and Clomiphene Citrate in Women with Polycystic Ovaries Undergoing Ovarian Stimulation. *J Int Med Res*. 2006; 34: 73-4.
 - 35) Mahboubeh F, et al. Comparing the Effectiveness of Doing Intrauterine Insemination 36 and 42 Hours After Human Chorionic Gonadotropin (HCG) Injection on Pregnancy Rate:A Randomized Clinical Trial. *J Family Reprod Health*. 2020; 14: 173-9.
 - 36) Mohamad EG, et al. The effects of timing of intrauterine insemination in relation to ovulation and the number of inseminations on cycle pregnancy rate in common infertility etiologies. *Hum Reprod*. 2011; 26: 576-83.
 - 37) Ikenaga H, et al. Phase III trial comparing the efficacy and safety of recombinant- or urine-derived human chorionic gonadotropin for ovulation triggering in Japanese women diagnosed with anovulation or oligo-ovulation and undergoing ovulation induction with follitropin-alfa. *Reprod Med Biol*. 2016; 16: 45-51.
 - 38) 竹田省、他. SJ-hCG 皮下投与法による不妊症排卵誘発治療成績の検討—筋肉内投与法との比較—. *産科と婦人科* 1992; 59: 1274-7.
 - 39) 長坂恒樹、他. 各種排卵障害患者に対する SJ-hCG 皮下投与法の検討. *薬理と治療* 1992;

- 20: 419-24.
- 40) George K, et al. Ovulation triggers in anovulatory women undergoing ovulation induction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD006900.
 - 41) Cantineau AE, et al. Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD006942.
 - 42) *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p1190
 - 43) 図説よくわかる臨床不妊症学 一般不妊治療編 第2版. 中外医学社; 2012. p150-2
 - 44) Taketani Y, et al. Recombinant follicle-stimulating hormone (follitropin alfa) versus purified urinary follicle-stimulating hormone in a low-dose step-up regimen to induce ovulation in Japanese women with anti-estrogen-ineffective oligo- or anovulatory infertility: results of a single-blind Phase III study. *Reprod Med Biol* 2010; 9: 99-106.
 - 45) 岩佐剛、他. 当院不妊外来における配偶者間人工授精臨床成績の検討. *日本受精着床学会雑誌* 1992; 9: 40-2.
 - 46) 安藤一道. 機能性不妊に対するゴナドトロピン療法の有用性と限界. *産婦人科の実際* 2002; 51: 147-152.
 - 47) 御木多美登、他. 自然周期もしくは低卵巣刺激周期の AIH 施行症例における hCG 製剤と GnRHa 点鼻薬による卵成熟誘発の比較. *日産婦東京会誌* 2010; 59: 159-162.
 - 48) 大場緑、他. 36 時間前卵成熟誘起は配偶者間人工授精 (AIH) の妊娠成績を向上させる. *日本受精着床学会雑誌* 2018; 35: 225-8.
 - 49) 前田優磨、他. 遺伝子組換え型 hCG は尿由来 hCG に代わる有用な自己注射用デバイスとなりうるか? —アンケート調査をふまえた有用性の検討—. *日本受精着床学会雑誌* 2020; 37: 183-8.
 - 50) 齊藤英和、他. 本邦での生殖補助医療におけるゴナドトロピン製剤在宅自己注射の実態調査に関する検討小委員会. *日本産科婦人科学会雑誌*. 2011; 63: 1294-301.
 - 51) 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 11 月)
 - 52) Shaltout A, et al. Does triggering ovulation by 5000 IU of uhCG affect ICSI outcome? *Middle East Fertility Society Journal* 2006; 11: 99-103.

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）
 ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン
 生殖補助医療における調節卵巣刺激

1. 要望内容の概略について

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	
	販売名：①HMG 注射用 75IU「フェリング」、同 150IU「フェリング」 ②HMG 筋注用 75 単位「F」、同 150 単位「F」 ③HMG 筋注用 75 単位「あすか」、同 150 単位「あすか」	
	会社名：①フェリング・ファーマ株式会社 ②富士製薬工業株式会社 ③あすか製薬株式会社	
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。
	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⁾、拳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

ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン (hMG、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。

また、生殖医療の必修知識 2020²⁾ では、生殖補助医療 (以下、「ART」) における調節卵巣刺激 (以下、「COS」) 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 ART のオンライン登録データにおける新鮮胚移植周期の COS に用いた薬剤の内訳^{2) 3)} から、本邦でも、本薬^{注2)} が、ART における COS に標準的に用いられているものと判断できる。

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) 日本産科婦人科学会が行う ART のオンライン登録データにおける新鮮胚移植周期の COS 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」とされていたこと⁴⁾ 等から、本薬 (hMG) も含まれているものと判断した。

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 : MENOPUR (menotropins for injection) for subcutaneous use (FERRING PHARMACEUTICALS INC.) ⁵⁾	
効能・効果	ART 周期における複数卵胞の発育と妊娠
用法・用量	<p>月経周期 2 又は 3 日目から開始用量 225 単位を 1 日 1 回皮下投与する。投与開始 5 日後から、超音波による卵胞の発育状況と血清エストラジオール濃度により卵巣反応を判断し、投与量を調節する。用量調節は 2 日以上の間隔をあげ、1 回の調節で 150 単位を超えないようにし、1 日の投与量は 450 単位を超えてはならない。20 日間を超える投与を行わない。</p> <p>十分な卵胞発育が確認されるまで投与を継続し、その後ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (以下、「hCG」) を投与する。</p>
承認年月 (または米国における開発の有無)	2004 年 10 月
備考	

2) 英国: ①MENOPUR 75 IU powder and solvent for solution for injection (Ferring Pharmaceuticals Limited) ⁶⁾ 、②Meriofert PFS 75 IU, powder and solvent for solution for injection (IBSA Farmaceutici Italia Srl) ⁷⁾	
効能・効果	<p>① (該当部分抜粋) COS を受ける女性: ART における複数卵胞の発育 (例、体外受精-胚移植 (以下、「IVF-ET」)、配偶子卵管内移植 (以下、「GIFT」)、及び卵細胞質内精子注入法 (以下、「ICSI」))</p> <p>② (該当部分抜粋) ART における COS : IVF 等の ART を受ける女性における複数の卵胞発育の誘導</p>
用法・用量	<p>① (該当部分抜粋) ゴナドトロピン放出ホルモン (以下、「GnRH」) アゴニストにより下垂体を脱感作する場合は GnRH アゴニスト投与開始約 2 週間後から、GnRH アンタゴニストを用いる場合は月経周期 2 又は 3 日目から、Menopur 150~225 単位を投与し、投与開始 5 日後から、臨床モニタリング (経膈超音波検査の実施や血清エストラジオール濃度の測定) に基づいて、患者の反応に応じて投与量を調節する。用量調節は 1 回あたり 150 単位を超えないよう増減する。ただし、450 単位/日を超えてはならない。通常、20 日間を超える投与は推奨されない。 適切な数及び大きさの卵胞が得られたら、5000~10000 単位の hCG を単回投与し、採卵のための最終的な卵胞成熟を誘導する。 投与経路: 皮下又は筋肉内投与</p> <p>② (該当部分抜粋) 一般的に使用されるプロトコールでは、Meriofert PFS の投与は、GnRH アゴニスト投与開始から約 2 週間後に開始され、卵胞が十分に発育するまで投与を継続する。例えば、GnRH アゴニストにより下垂体を脱感作する場合は、GnRH アゴニストの投与を 2 週間行った後、最初の 5~7 日間は Meriofert PFS を 150~225 単位を投与する。その後、患者の卵巣反応に応じて用量を調節する。 別法として、月経周期の 2 又は 3 日目から Meriofert PFS を 150~</p>

	<p>225 単位を投与する。患者の反応に応じて用量を調節して（通常は 450 単位/日を超えない）、卵胞が十分に発育するまで（血清エストロゲン濃度や超音波検査所見によって評価）継続する。十分な卵胞の発育は、通常、平均して治療の 10 日目（5～20 日）頃に達成される。</p> <p>最適な反応が得られたら、最後の Meriofert PFS 投与の 24～48 時間後に 5000～10000 単位の hCG を単回注射して、最終的な卵胞成熟を誘導し、34～35 時間後に採卵する。</p> <p>投与経路：皮下又は筋肉内投与</p>
	<p>① : 1999 年 4 月</p> <p>② : 2015 年 1 月</p>
備考	
<p>3) 独国：MENOGON HP 75 IU Powder and solvent for solution for injection (FERRING GmbH)⁸⁾</p>	
効能・効果	<p>(該当部分抜粋)</p> <p>COS を受ける女性：ART における複数卵胞の発育（例、IVF-ET、GIFT、及び ICSI）</p>
用法・用量	<p>(該当部分抜粋)</p> <p>GnRH アゴニストにより下垂体を脱感作する場合は GnRH アゴニスト投与開始約 2 週間後から、GnRH アンタゴニストを用いる場合は月経周期 2 又は 3 日目から、150～225 単位/日で投与開始し、投与開始 5 日後から、臨床モニタリング（経膈超音波検査の実施やエストラジオール濃度の測定）に基づいて、その後の投与は個々の患者の反応に応じて投与量を調節する。用量調整 1 回あたり 150 単位を超えないよう増減する。ただし、450 単位/日を超えてはならない。通常、20 日間を超える投与は推奨されない。</p> <p>最適な反応が得られたら、5000～10000 単位の hCG を単回投与し、採卵のための卵胞成熟を誘導する。</p> <p>投与経路：皮下又は筋肉内投与</p>
承認年月（または独 国における開発の有 無）	2000 年 12 月
備考	
<p>4) 仏国：①MENOPUR 75 IU powder and solvent for solution for injection (FERRING S.A.S.)⁹⁾、②FERTISTARTKIT (Laboratoires GENEVRIER)¹⁰⁾</p>	
効能・効果	① (該当部分抜粋)

	<p>COS を受ける女性：ART における複数卵胞の発育（例、IVF-ET、GIFT、及び ICSI）</p> <p>② （該当部分抜粋）</p> <p>ART における COS：IVF 等の ART を受けている女性における複数の卵胞発育の誘導</p>
<p>用法・用量</p>	<p>① （該当部分抜粋）</p> <p>GnRH アゴニストにより下垂体を脱感作する場合は GnRH アゴニスト投与開始約 2 週間後から、GnRH アンタゴニストを用いる場合は月経周期 2 又は 3 日目から、Menopur 150～225 単位を投与し、投与開始 5 日後から、臨床モニタリング（経膈超音波検査の実施やエストラジオール濃度の測定）に基づいて、患者の反応に応じて投与量を調節する。用量調節は 1 回あたり 150 単位を超えないよう増減する。ただし、450 単位/日を超えてはならない。通常、20 日間を超える投与は推奨されない。</p> <p>適切な数及び大きさの卵胞が得られたら、250 µg の遺伝子組換え hCG 又は 5000～10000 単位の hCG を単回投与し、採卵のための最終的な卵胞成熟を誘導する。</p> <p>投与経路：皮下又は筋肉内投与</p> <p>② （該当部分抜粋）</p> <p>一般的に使用されるプロトコールでは、FERTISTARTKIT の投与は、アゴニスト投与開始から約 2 週間後に開始され、適切な卵胞の発育が達成されるまで継続される。例えば、GnRH アゴニストにより下垂体を脱感作する場合には、GnRH アゴニストの投与を 2 週間行った後、最初の 5～7 日間は 150～225 単位の FERTISTARTKIT を投与する。次に、患者の卵巣反応に応じて用量を調節する。</p> <p>COS の代替法には、月経周期 2 又は 3 日目から毎日 150～225 単位の FERTISTARTKIT を投与し、患者の反応に応じて用量を調節して（通常は 450 単位/日を超えない）、十分な卵胞発育が達成されるまで（血清エストロゲン濃度や超音波検査所見によって評価）継続する。十分な卵胞の発達は、通常、平均して治療の 10 日目（5～20 日）頃に達成される。</p> <p>最適な反応が得られたら、最後の FERTISTARTKIT 注射の 24～48 時間後に 5000～10000 単位の hCG を単回注射して、最終的な卵胞成</p>

	<p>熟を誘導し、34～35 時間後に採卵する。</p> <p>投与経路：皮下又は筋肉内投与</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	<p>① 1999 年 6 月</p> <p>② 2015 年 7 月</p>
備考	
5) 加国：MENOPUR Menotropins for Injection (Ferring Inc.) ¹¹⁾	
効能・効果	ART 周期における複数卵胞の発育と妊娠
用法・用量	<p>GnRH アゴニストによる下垂体脱感作を受けた患者又は GnRH アンタゴニストを投与された患者は、225 単位/日で投与開始し、臨床モニタリング（経膈超音波検査の実施や血清エストラジオール濃度の測定）に基づいて、個々の患者の反応に応じて投与量を調節する。用量調節は 2 日以上の間隔をあげ、1 回の調節で 150 単位を超えないよう増減する。ただし、1 日 450 単位を超えない範囲とする。20 日間を超える投与は推奨されない。</p> <p>卵胞の発育が確認されたらすぐに hCG（5000～10000 単位）を投与し、採卵のための最終的な卵胞成熟を誘導する。</p> <p>投与経路：皮下投与</p>
承認年月（または加国における開発の有無）	2006 年 7 月
備考	
6) 豪州：MENOPUR (human menopausal gonadotrophin) powder and solvent for solution for injection (Ferring Pharmaceuticals Pty Ltd) ¹²⁾	
効能・効果	<p>(該当部分抜粋)</p> <p>COS を受ける女性：ART における複数卵胞の発育（例、IVF-ET、GIFT、及び ICSI）</p>
用法・用量	<p>(該当部分抜粋)</p> <p>GnRH アゴニストにより下垂体を脱感作する場合は GnRH アゴニスト投与開始約 2 週間後から、GnRH アンタゴニストを用いる場合は月経周期 2 又は 3 日目から、150～225 単位/日で投与開始し、投与開始 5 日後から、臨床モニタリング（経膈超音波検査の実施やエストラジオール濃度の測定）に基づいて、その後の投与は個々の患者の反応に応じて投与量を調節する。用量調節は 1 回あたり 150 単位を超える調節は行わないこと。また、1 日あたり 450 単位を超えな</p>

	<p>いこと。通常、20日間を超える投与は推奨されない。</p> <p>最適な数及び大きさの卵胞が得られたら、5000～10000単位のhCGを単回投与し、採卵のための最終的な卵胞成熟を誘導する。</p> <p>投与経路：皮下投与</p>
承認年月（または豪州における開発の有無）	2011年9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

フェリング・ファーマ社が実施した海外臨床試験3試験の成績の概略は以下とおりである。なお、MERIT試験は豪州の承認申請、MFK/IVF/0399E試験は米国、加国及び豪州の承認申請において、その試験成績がそれぞれ提出されている。

1) 海外第Ⅲ相試験（MEGASET試験）^{13) 14)}

ICSIを実施予定の21歳以上34歳以下の女性を対象に、COSにおける本薬及びフォルトロピンベータ（遺伝子組換え）（以下、「r-hFSHβ」）の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化評価者盲検並行群間比較試験が実施された（本薬群374例、r-hFSHβ群375例）。

本薬及びr-hFSHβの用法・用量は、いずれも次のとおりとされた。月経周期2～3日目から150単位/日を皮下投与し、投与6日目以降は個々の被験者の卵巣反応に応じて用量調節することとされた。用量の増減は1回あたり75単位とし、4日以上の間隔を空けて行うこととされた。最大投与量は375単位/日、投与可能日数は20日間までとされた。卵巣刺激6日目からGnRHアンタゴニストの投与を開始し、ゴナドトロピンの投与期間中を通じて継続することとされた。17mm以上の卵胞が3個以上認められた後、hCGの投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、hCGの投与36±2時間後に採卵を行うこととされた。

有効性の主要評価項目である継続妊娠率は、本薬群及びr-hFSHβ群でそれぞれ28.9%（108/374例）及び26.7%（100/375例）であった。本薬群とr-hFSHβ群の差[95%信頼区間（以下、「CI」）]は2.2[-4.2, 8.6]%であり、両側95%CIの下限值が事前に設定された非劣性マージン（-10%）を上回ったことから、本薬のr-hFSHβに対する非劣性が示された。また、生産率は、本薬群及びr-hFSHβ群でそれぞれ28.3%（106/374例）及び25.6%（96/375例）であり、採卵数（平均値±標準偏差）は、本薬群及びr-hFSHβ群でそれぞれ9.1±5.2個及び10.7±5.8個であった。

安全性について、有害事象が発現した症例の割合は、本薬群で39%（146/374例）、r-hFSHβ群で37%（140/375例）であった。いずれかの投与群で3%以上の割合で発現した事象は、流産、頭痛、膣出血、骨盤痛及び悪心であった。卵巣過剰刺激症候群（以下、「OHSS」）は

本薬群で 2.7% (10/374 例)、r-hFSH β 群で 2.7% (10/375 例) に認められ、このうち中等度又は重度の OHSS は本薬群で 1.6% (6/374 例)、r-hFSH β 群で 1.6% (6/375 例) に認められた。

本薬群において、死亡例は認められず、治験中止に至った有害事象は 2% (6/374 例) (OHSS 4 件、卵巣機能亢進症及び腔出血各 1 件) に認められ、重篤な有害事象は 1% (5/374 例)

(OHSS 3 件、腹痛及び卵巣嚢腫各 1 件) に認められた。r-hFSH β 群において、死亡例は認められず、治験中止に至った有害事象は 1%未満 (3/375 例) (OHSS 3 件) に認められ、重篤な有害事象は 2% (7/375 例) (OHSS 及び稽留流産各 2 件、並びに自然流産、切迫流産及び異所性妊娠各 1 件) に認められた。

2) 海外第Ⅲ相試験 (MERIT 試験) ^{15) 16)}

IVF を実施予定の 21 歳以上 37 歳以下の女性を対象に、COS における本薬及びホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) (以下、「r-hFSH α 」) の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化評価者盲検並行群間比較試験が実施された (本薬群 363 例、r-hFSH α 群 368 例)。

本薬及び r-hFSH α の用法・用量は、いずれも次のとおりとされた。GnRH アゴニストによる下垂体脱感作後、最初の 5 日間は 225 単位/日を皮下投与し、投与 6 日目以降は個々の被験者の卵巣反応に応じて用量調節することとされた。用量の増減は 1 回あたり 75 単位とし、4 日間以上の間隔を空けて行うこととされた。最大投与量は 450 単位/日、投与可能日数は 20 日間までとされた。17 mm 以上の卵胞が 3 個以上認められた後、hCG の投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、hCG の投与 36 \pm 2 時間後に採卵を行うこととされた。

有効性について、主要評価項目である継続妊娠率は、本薬群及び r-hFSH α 群でそれぞれ 26.7% (97/363 例) 及び 22.3% (82/368 例) であった。本薬群の r-hFSH α 群に対するオッズ比 (以下、「OR」) [95%CI] は 1.25 [0.89, 1.75] であり、両側 95%CI の下限値が事前に設定された非劣性マージン (0.65) を上回ったことから、本薬の r-hFSH β に対する非劣性が示された。また、採卵数 (平均値 \pm 標準偏差) は、本薬群及び r-hFSH α 群でそれぞれ 10.0 \pm 5.4 個及び 11.8 \pm 5.7 個であった。

安全性について、有害事象が発現した症例の割合は、本薬群で 51% (185/363 例)、r-hFSH α 群では 49% (182/368 例) であった。いずれかの投与群で 3%以上の割合で発現した事象は、流産、骨盤痛、頭痛、処置後痛、OHSS、悪心及び腹部膨満であった。OHSS は、本薬群で 4% (13/363 例)、r-hFSH α 群で 3% (10/368 例) に認められ、このうち中等度又は重度の早期^{注)} OHSS が本薬群で 5 例、r-hFSH α 群で 6 例に、中等度又は重度の後期^{注3)} OHSS が本薬群で 3 例、r-hFSH α 群で 2 例に認められた。

本薬群において、死亡例は認められず、治験中止に至った有害事象は 2% (7/363 例) (OHSS 4 件、エストラジオール値の上昇、卵巣機能亢進症及び腔出血各 1 件) に認められ、重篤な有害事象は 4% (16/363 例) (OHSS 8 件、稽留流産 3 件、並びに潰瘍性大腸炎、敗血症、処置後痛、痙攣、異所性妊娠、骨盤痛、子宮付属器疼痛及び腔出血各 1 件) に認められた。

r-hFSH α 群において、死亡例は認められず、治験中止に至った有害事象は2% (7/368 例) (卵巣機能亢進症 4 件、OHSS 2 件、並びに腹部膨満、骨盤内炎症性疾患、エストラジオール値の上昇及び骨盤痛各 1 件) に認められ、重篤な有害事象は4% (15/368 例) (OHSS 4 件、稽留流産及び異所性妊娠各 3 件、並びに腹腔内出血、骨盤内炎症性疾患、痙攣、妊娠中絶、自然流産、妊娠中の嘔吐及び骨盤痛各 1 件) に認められた。

注 3) 早期 OHSS 及び後期 OHSS は Golan の分類により分類された¹⁷⁾。

3) 海外第Ⅲ相試験 (MFK/IVF/0399E 試験)^{18) 19)}

IVF 又は ICSI を実施予定の 18 歳以上 38 歳以下の女性を対象に、COS における本薬及び r-hFSH α の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された (本薬群 373 例、r-hFSH α 群 354 例)。

本薬及び r-hFSH α の用法・用量は、いずれも次のとおりとされた。GnRH アゴニストによる下垂体脱感作後、最初の 5 日間は 225 単位/日を皮下投与し、投与 6 日目以降は個々の被験者の卵巣反応に応じて用量調節することとされた。最大投与量は 450 単位/日、投与可能日数は 20 日間までとされた。16 mm 以上の卵胞が 3 個以上又は血清エストラジオール濃度が卵胞あたり 1000 pmol (約 278 pg/mL) に達した場合、hCG の投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、hCG の投与 32~42 時間後に採卵を行うこととされた。

有効性について、主要評価項目である per protocol 集団^{注 4)} の継続妊娠率は、本薬群及び r-hFSH α 群でそれぞれ 25% (85/344 例) 及び 22% (71/317 例) であった。本薬群と r-hFSH α 群の差は 2.62%、両側 95%CI の下限値は -2.50% であり、事前に設定された非劣性マージン (-10%) を上回ったことから、本薬の r-hFSH α に対する非劣性が示された。また、採卵数 (平均値) は、本薬群及び r-hFSH α 群でそれぞれ 12.8 個及び 14 個であった。

安全性について、有害事象が発現した症例の割合は、本薬群で 56.3% (210/373 例)、r-hFSH α 群では 57.2% (204/354 例) であり、治験薬と関連があるかもしれない又はおそらく関連があると判定された有害事象の発現割合は、本薬群で 14.2% (53/373 例)、r-hFSH α 群では 13.0% (46/354 例) であった。発現した主な事象は、頭痛、腹痛、OHSS であった。OHSS は、本薬群で 7.0% (26/373 例)、r-hFSH α 群で 5.1% (18/354 例) に認められ、このうち Type 2 又は 3^{注 5)} の OHSS は、本薬群で 1.9% (7/373 例)、r-hFSH α 群で 1.2% (4/354 例) に認められた。

本薬群において、死亡例は認められず、治験中止に至った有害事象は 0.27% (1/373 例) (胃炎 1 件) に認められ、重篤な有害事象は 4.8% (18/373 例) (OHSS 及び異所性妊娠各 6 件、乏尿、膣出血及び稽留流産各 3 件、腹部膨満及び切迫流産各 2 件、並びに嘔吐、腹痛、十二指腸潰瘍、鼓腸、胃炎、腹水、骨盤内静脈における血栓性静脈炎、呼吸困難、胸水、呼吸低下、膣炎、子宮疾患 NOS 及び不快感各 1 件) に認められた。r-hFSH α 群において、死亡例は認められず、治験中止に至った有害事象は 0.28% (1/354 例) (アレルギー反応 1 件) に認められ、重篤な有害事象は 3.4% (12/354 例) (OHSS 7 件、稽留流産 4 件、腹痛、異所

性妊娠及び流産各 2 件、並びに嘔気、起立性低血圧、喘息、白血球増加及び切迫流産各 1 件) に認められた。

注 4) 無作為化され治験薬の投与を受けた集団から、治験実施計画書の不遵守例等を除いた集団

注 5) 高レベルの hCG 又は甲状腺機能低下症に関連するもの²⁰⁾

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) Clinical comparison of ovarian stimulation and luteal support agents in patients undergoing GnRH antagonist IVF cycles. (J Reprod Med 2013; 58: 153-60)²¹⁾

IVF を実施予定の 18 歳以上 42 歳以下の女性を対象に、COS における本薬及び r-hFSH β の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された (本薬群 84 例、r-hFSH β 群 81 例)。

本薬及び r-hFSH β の用法・用量は、いずれも次のとおりとされた。月経周期 1~3 日目から 225 単位/日を皮下投与し、投与 6 日目以降は個々の被験者の卵巣反応に応じて用量を調節することとされた。用量の増減は 1 回あたり最大 150 単位の範囲とされ、最大投与量は 450 単位/日、投与可能日数は 20 日間までとされた。経膈超音波検査で 17 mm 以上の卵胞を 3 個以上認めた後、hCG の投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、hCG の投与の約 36 時間後に採卵を行うこととされた。

有効性について、主要評価項目である継続妊娠率は、本薬群 (84 例) 及び r-hFSH β 群 (81 例) (以下、同順) でそれぞれ、45.2%及び 45.7%であった。また、採卵数 (平均値 \pm 標準偏差) は 11.5 \pm 6.3 個及び 13.8 \pm 7.9 個であった。

安全性について、COS 期間において有害事象が発現した症例の割合は 16.7% (14/84 例) 及び 17.3% (14/81 例) であり、いずれの群においても重度の有害事象は認められなかった。COS 期間に最も多く認められた事象は腹部膨満であり、その発現割合は 6.0% (5/84 例) 及び 6.2% (5/81 例) であった。黄体補充期間における有害事象の発現例数は本薬群で 25 例、r-hFSH β 群で 25 例であった。発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、嘔気と OHSS が多く認められた。OHSS は両群合わせて 12 例であった (群別の記載はなし)。黄体補充期間における重篤な有害事象として、本薬群で OHSS 及び腹水 1 例、r-hFSH β 群で悪阻 1 例が認められた。

2) A prospective, randomised, controlled clinical study on the assessment of tolerability and of clinical efficacy of Merional (hMG-IBSA) administered subcutaneously versus Merional administered intramuscularly in women undergoing multifollicular ovarian stimulation in an ART programme (IVF). (Reprod Biol Endocrinol. 2007; 5: 45) ²²⁾

IVF 又は ICSI を実施予定の 20 歳以上 40 歳以下の女性を対象に、COS において、本薬を皮下投与又は筋肉内投与したとき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。無作為化された 168 例のうち、本薬が投与された 163 例（皮下投与群 83 例、筋肉内投与群 80 例）が評価可能集団とされた。

本薬の用法・用量は、いずれの投与経路でも次のとおりとされた。最初の 5 日間は 150 単位/日（35 歳未満）、225 単位/日（35～38 歳）又は 300 単位/日（38～40 歳）とし、6 日目以降は個々の被験者の卵巣反応に応じて用量を調節することとされた。用量の増減は 1 回あたり最大 150 単位の範囲とされ、投与可能日数は 18 日間までとされた。主席卵胞径が 18 mm 以上に達し、16 mm 以上の卵胞が 2 個以上認められ、適切な血清エストラジオール濃度が確認された後、hCG の投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、hCG の投与 34～36 時間後に採卵を行うこととされた。

有効性について、主要評価項目である採卵数（平均値±標準偏差）は、皮下投与群及び筋肉内投与群（以下、同順）でそれぞれ 7.46±4.24 個及び 7.86±4.28 個であった。また、臨床妊娠率は 25.3%（21/83 例）及び 23.7%（19/80 例）であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 2.4%及び 3.7%であった。OHSS の発現割合は 2.4%（2/83 例）及び 2.5%（2/80 例）であった。

3) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Follicle-Stimulating Hormone in Healthy Women Receiving Single and Multiple Doses of Highly Purified Human Menotrophin and Urofollitrophin. (Clin Drug Investig. 2016; 36: 1031-44) ²³⁾

健康成人女性 18 例を対象に、本薬 300 単位を単回皮下又は筋肉内投与したときの薬物動態を比較する目的で無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

筋肉内投与時に対する皮下投与時の卵胞刺激ホルモン（以下、「FSH」）の最高血清中濃度（ C_{max} ）及び投与 0 時間から最終測定時点までの血清中濃度－時間曲線下面積（ AUC_{0-t} ）の幾何平均値の比の 90%CI は、それぞれ 1.03～1.27 及び 1.05～1.22 であった。本薬を皮下又は筋肉内投与したときの本薬の最高血清中濃度到達時間（平均値±標準偏差）は、それぞれ 21.8±9.3 時間及び 19.4±7.4 時間、消失半減期（平均値±標準偏差）は、それぞれ 41.1±8.6 時間及び 45.2±12.1 時間であった。

< 国内における臨床試験等 >

1) Recombinant-follicle stimulating hormone is more effective than urinary human menopausal gonadotropin in ovarian hyperstimulation for assisted reproductive technology treatment. (Reprod Medi Biol. 2007; 6: 27-32) ²⁴⁾

IVF 又は ICSI を実施予定の女性を対象に、COS における本薬及び r-hFSH β 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（本薬群 33 例、r-hFSH β 群 53 例）。

本薬群は、月経周期 3 日目から、最初の 2 日間は 300 単位/日を投与し、3 日目以降は 225 単位/日を投与することとされた（投与経路の記載はなし）。r-hFSH β 群は、月経周期 3 日目から、最初の 2 日間は 225 単位/日を投与し、3 日目以降は 150 単位/日を投与することとされた（投与経路の記載はなし）。16 mm 以上の卵胞が 3 個以上認められた後、hCG の投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、hCG の投与 35 時間後に採卵を行うこととされた。

有効性について、採卵数（平均±標準誤差）は、本薬群及び r-hFSH β 群でそれぞれ 9.0±1.1 個及び 9.6±0.9 個であった。妊娠率は、本薬群（27 周期）及び r-hFSH β 群（48 周期）でそれぞれ 33.3%及び 31.3%であった。

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) Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. (Cochrane Database Syst Rev. 2011; 2: CD005354) ²⁵⁾

IVF 又は ICSI を実施予定の女性を対象に、COS における遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（以下、r-hFSH）の有効性を本薬又は尿由来ヒト卵胞刺激ホルモン（以下、「u-hFSH」）等と比較した臨床試験（42 試験）を抽出し、このうち r-hFSH と本薬を比較した 11 試験（合計 3197 例）についてメタ・アナリシスを行った。その結果、r-hFSH における生産率は本薬に比して有意に低く（OR [95% CI] : 0.84 [0.72, 0.99]）、生産率は、本薬及び r-hFSH でそれぞれ 25%及び 19~25%であった。安全性について、r-hFSH の OHSS の発現割合に本薬との間で有意な差は認められなかった（OR [95%CI] : 1.00 [0.58, 1.71]）。

2) Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. (Hum Reprod. 2008; 23: 310-5) ²⁶⁾

IVF 又は ICSI を実施予定の女性を対象に、GnRH アゴニストロング法による COS における本薬の有効性を r-hFSH と比較した無作為化試験に関する報告を抽出し、7 試験（合計 2159 例）についてメタ・アナリシスを行った結果、本薬における生産率は、r-hFSH に比して有意に高かった（リスク比 [95%CI] : 1.18 [1.02, 1.38]、リスク差 [95%CI] : 4 [1, 7] %）。

安全性について、流産（リスク比 [95%CI] : 1.11 [0.69, 1.79]）、多胎妊娠（リスク比 [95%CI] : 1.30 [0.94, 1.80]）、周期キャンセル（リスク比 [95%CI] : 0.97 [0.68, 1.38]）及び OHSS（リスク比 [95%CI] : 1.39 [0.72, 2.69]）の発現割合に本薬と r-hFSH 製剤との間に有意な差は認められなかった。

(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) Berek and Novak's Gynecology 16th Edition²⁷⁾

COS に用いる本薬を含むゴナドトロピン製剤について、以下の記載がなされている。

- 2010年の報告によると、治療成績が良好な米国の医療機関の60%では、正常なBMIで正常な卵巣反応の若年女性に300単位/日という比較的高用量のゴナドトロピン製剤を投与していた。いずれの患者においても、総投与量として450単位/日を超えるゴナドトロピン製剤の投与に有利な治療効果が認められなかった。
- ほとんどのCOSのプロトコールにおいて、ゴナドトロピンは、月経2又は3日目に開始され、月経6又は7日目(投与開始4又は5日目)に血清エストラジオール濃度及び超音波検査で卵巣反応を評価するまで固定用量で投与する。ゴナドトロピンの用量は、卵巣反応が明らかになるまで2~4日おきに50~100単位/日ずつ増量する。

<国内における教科書等>

1) 生殖医療の必修知識 2020²⁾

ARTにおけるCOS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おり、ゴナドトロピン製剤の投与量や種類は患者の卵巣機能等によって決定すると記載されている。

2) 図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第3版²⁸⁾

ARTにおけるCOS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おり、ゴナドトロピン製剤について、わが国では、遺伝子組換え技術によるリコンビナント製剤のみならず、尿由来の抽出製剤が現在も広く使用されていると記載されている。

また、ゴナドトロピン製剤の用量について、以下の記載がなされている。

- 1日225~300単位
- 投与量は症例によるが、卵巣の反応性が正常の場合、225単位を基本とする。低反応の場合、300~450単位を用いることもある。高反応な場合、150単位である。

3) プリンシプル産科婦人科学 婦人科編 第3版²⁹⁾

COSにおける本薬を含むゴナドトロピン製剤の用量として、通常150~300(多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)では100)単位/日の連日投与を行うと記載されている。

(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>

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)³⁰⁾

以下の記載がなされている。

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 な卵巣刺激法と従来の COS 法を比較した場合、IVF 後の臨床妊娠率に実質的な差はない。

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

31)

COS に用いる本薬を含むゴナドトロピン製剤について、以下の記載がなされている。

- 卵巣刺激において、rFSH と本薬の使用は等しく推奨される。
- 卵母細胞の最適な反応を得るための1日の投与量は150～225単位が標準的と考えられている。
- 低卵巣反応患者には、150単位を超えるゴナドトロピンの投与は推奨されるかは明らかでなく、300単位を超えるゴナドトロピンの投与は推奨されない。

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) 32)

COS に用いる本薬を含むゴナドトロピン製剤について、以下の記載がなされている。

- IVF の一連の手技の中で施行される卵巣刺激には尿由来又は遺伝子組換えゴナドトロピン製剤を使用する。
- IVF において、ゴナドトロピン製剤を使用する際は、年齢、BMI、多嚢胞性卵巣の有無及び卵巣予備能等に基づき個別化された用量で開始する。投与量は1日あたり450単位を超えないこと。

<国内におけるガイドライン等>

1) 生殖医療ガイドライン 33)

ART における COS 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。また、ゴナドトロピン製剤の用量について、以下のように記載されている。

月経周期3日目頃から、本薬、uFSH、r-hFSH のホリトロピン アルファとして、通常1日投与量150～300単位を投与する。患者の反応に応じて1日450単位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。

また、本薬の投与経路について、以下のように記載されている。

尿由来の hMG 製剤の用法は添付文書上筋肉注射とされているが、皮下注射と筋肉注射を比較した場合に効果や副作用に有意差は認められないという文献報告があるため、本薬や uFSH の皮下注射が行われている実態がある。

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) 日本産科婦人科学会 ART オンライン登録データ (2013 年)

日本産科婦人科学会が行う ART のオンライン登録データにおける新鮮胚移植周期の COS に用いた薬剤の内訳^{2) 3)}において、本薬^{注2)}が、ART における COS に使用されている。

注2) 日本産科婦人科学会が行う ART のオンライン登録データにおける新鮮周期の COS 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」とされていたこと⁴⁾等から、本薬も含まれているものと判断した。

2) ART における COS に関する本薬の国内使用実態

要望内容に係る本邦での臨床使用実態に関する文献報告のうち、ART における COS に用いた、5 例以上の症例集積に関する報告は、表 1 のとおりであった。

表 1 本邦での臨床使用実態に関する文献報告

文献 No.	例数	用法・用量
34	84 例	月経周期 3 及び 4 日目に本薬 300 単位/日を投与し、以降は 225 単位/日を投与した。
35	88 例	・クロミフェンクエン酸塩 (以下、「CC」) 50 mg/日を 5 日間投与後、本薬 150 単位/日を隔日投与した。 ・月経周期 3～5 日目から本薬 75～150 単位/日を隔日又は連日投与した。
36	486 例	本薬 150～450 単位/日を筋肉内投与した。
37	136 周期 (例数記載無し)	・黄体期中期又は月経周期 2 日目から本薬 150～300 単位/日を投与した。 ・月経周期 3 日目から本薬 150～300 単位/日を投与した。
24	33 例	最初の 2 日間は本薬 300 単位/日を投与し、3 日目を以降は本薬 225 単位/日を投与した。
38	24 例	最初の 2 日間は本薬 300 単位/日を投与し、3 日目を以降は本薬 225 単位/日を投与した。
39	463 例	月経周期 3 日目から本薬 225 単位/日を投与した。
40	44 周期 (例数記載無し)	月経周期 6 日目から本薬 150 単位/日を隔日投与した。
41	102 例	・月経周期 5 日目から本薬 150 単位/日を隔日投与した。 ・最初の 2 日間は本薬 300 単位/日を投与し、3 日目を以降は本薬 150 単位/日を連日投与した。
42	59 例	本薬 150 単位/日を投与した。
43	107 例	月経周期 3 日目から FSH 150～300 単位/日を 2 日間投与し、投与 3 日目を以降は本薬 150～300 単位/日を投与した。
44	42 例	月経周期 2～5 日目から本薬 150 単位/日を投与した。
45	26 例	最初の 4 日間は u-hFSH 225 単位/日を投与し、投与 5 日目を以降は本薬 150 単位/日を投与した。
46	17 例	月経開始 3 日目から本薬 300 単位/日を 2 日間投与し、その後本薬 150 単位/日を 2 日間投与した。
47	12 例	黄体期中期から本薬又は u-hFSH 150～300 単位/日を投与した。

48	25 例	月経周期 3～4 日目から本薬 150 単位/日を投与し、7 日間以上投与しても卵胞発育が不十分の場合には本薬 300 単位/日を投与した。
49	251 例	月経周期 2～3 日目から、血清 Anti-Müllerian hormone (以下、AMH) 値及び胞状卵胞数に応じて本薬 150 又は 225 単位/日を投与した。
50	79 例	月経 3 日目から本薬 150～225 単位/日で投与し、個々の患者の卵巣反応に応じて 75～300 単位/日の範囲で調整した。
51	31 例	月経周期 3 日目から本薬 150 又は 300 単位/日を投与した。
52	13 例	・月経周期 3～5 日目から本薬 150～300 単位/日を隔日筋肉内投与した。 ・月経周期 3～5 日目から本薬 150～300 単位/日を CC 100～150 mg/日と併用して隔日投与した。
53	456 例	月経周期 3 日目から本薬 150～450 単位/日を 4～5 日間投与し、以降は個々の患者の卵巣反応に応じて用量調節した。開始用量は血清 AMH 値に応じて決定された。
54	121 例	最初の 4 日間は u-hFSH150 単位/日を投与し、投与 5 日目以降は本薬 225 単位/日を 5 日間投与した。
55	41 例	・月経周期 4～8 日目に CC 100 mg/日を投与し、月経周期 8 及び 10 日目に本薬を 150 単位/日を投与した。 ・月経周期 4～8 日目に CC 100 mg/日を投与し、月経周期 8、10 及び 12 日目に本薬を 150 単位/日を投与した。
56	57 例	月経周期 3 日目から u-hFSH 150～300 単位/日を 3 日間投与し、投与 4 日目以降は本薬 150 単位/日を 5 日間投与した。
57	308 周期 (例数記載なし)	月経周期 5 日目から本薬 150 単位/日を隔日投与した。
58	191 例	月経周期 3 日目から本薬又は r-hFSH 300 単位/日を 2 日間投与し、投与 3 日目以降は本薬 225 単位/日を投与した。
59	40 例	最初の 2 日間は本薬 300 単位/日を投与し、以降は個々の患者の卵巣反応に応じて用量調節した。
60	11,739 例	月経周期 3 日目から CC 50 mg/日を連日投与し、月経周期 8 日目から本薬又は r-hFSH 150 単位/日を隔日投与した。
61	110 例	最初の 2 日間は本薬 300 単位/日を筋肉内投与し、以降は個々の患者の卵巣反応に応じて用量調節した。
62	19 例	月経周期 3～5 日目から本薬 75～300 単位/日を筋肉内投与した。
63	19 例	月経周期 5 日目から本薬 150 単位/日を投与した。
64	75 例	月経周期 3～10 日目に本薬 225 単位/日を投与した。
65	342 例	本薬 75～300 単位/日を投与した。
66	20 例	月経周期 3 日目から本薬 150～300 単位/日を投与した。
67	28 例	月経周期 3 日目から本薬 150～300 単位/日を投与した。
68	330 例 (394 周期)	本薬の皮下投与を行った (用量は記載なし)。

以上 36 報における本薬の用量の内訳は、以下の表 2 のとおりであり、75～450 単位/日の範囲で実態が確認され、大部分は 150～300 単位/日の範囲内であった。本薬の投与経路が確認できた公表文献は限られたが、筋肉内投与^{36) 52) 61) 62)} 又は皮下投与⁶⁸⁾ であった。

表 2 文献報告における本薬の用量の内訳

本薬の用量 (単位/日)	報告数
150	9
225	3
300	2
75～150	1
75～300	3
150～225	1

150～300	10
150～450	2
225～300	4

3) 本邦での生殖補助医療におけるゴナドトロピン製剤在宅自己注射の実態調査に関する検討小委員会（日本産科婦人科学会雑誌. 2011; 63: 1294-301）⁶⁹⁾

日本産科婦人科学会の ART の実施登録施設 600 に対してアンケート調査を実施した結果、372 施設から回答が得られ、2009 年～2010 年の期間において一般不妊治療（体内での受精を目的とした不妊治療）又は ART に本薬の自己注射^{注6)}を導入していた施設数は 86 施設であった。

注 6) 投与経路は明記されていないものの、要望学会は、皮下投与が一定数含まれると説明している。

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

開発要請を受けた企業が海外で実施した、IVF 又は ICSI の適応となる患者を対象とした臨床試験において COS に本薬を用いた際の採卵数及び妊娠率は、本邦で ART における COS に係る効能・効果で承認を有する r-hFSH α に劣らないことが示されており（4.参照）、これらの臨床試験成績等に基づき、本薬は、欧米等 6 カ国で ART における COS に係る効能・効果で承認されている。また、その他の海外臨床試験においても COS に用いる本薬の有効性が示されており（5. (1) 参照）、それらの成績等に基づき、海外の教科書及びガイドラインでは、ART における COS に用いる薬剤の選択肢の一つとして本薬は推奨されている（5. (3) 及び (4) 参照）。

国内で実施した臨床試験においても、本薬は、国内で ART における COS に係る効能・効果で承認を有していた r-hFSH β ^{注7)}と同程度の有効性が認められた（5. (1) 参照）。また、国内の教科書及びガイドラインにおいて、本薬は ART における COS に用いる薬剤の一つとされており（5. (3) 及び (4) 参照）、本邦の医療現場において本薬は ART における COS に広く使用されている実態がある（6. (2) 参照）。

以上より、検討会議は、本薬を日本人の ART における COS に使用した際の有効性は医学薬学上公知であると判断する。

注 7) ART における COS 等に係る効能・効果で承認されていたが、現在は販売されていない。

(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

1) 国内外の臨床試験で認められた有害事象の発現状況

開発要請を受けた企業が実施した海外臨床試験^{13) 15) 18)}での有害事象の発現割合は、本薬投与群で39%~56.3%、対照薬 (r-hFSH) 群で37%~57.2%であった。これらの臨床試験で発現した主な有害事象は、OHSS、流産、頭痛、膣出血、骨盤痛、悪心、処置後痛及び腹部膨満であり、発現した事象、発現割合及び重症度は r-hFSH 群と同様であった (4.参照)。

その他の海外臨床試験^{21) 22)}においては、本薬投与後の有害事象として嘔気、OHSS 及び卵巣嚢腫等が報告されており、上記の海外臨床試験で認められた有害事象の発現状況と大きく異ならなかった。なお、国内公表文献においては、本薬投与後の有害事象の詳細が記載された報告はなかった。

2) 開発要請を受けた企業が収集した国内副作用報告の状況

各社が収集した国内副作用報告は以下のとおりであり、添付文書で注意喚起がなされている OHSS に関する事象が大半を占めた。添付文書で注意喚起されていない事象も認められたが、症例の詳細が不明であることや集積数が少ないことから、現時点で追加の注意喚起が必要となるものはないと開発要請を受けた企業は判断している。

HMG 注射用「フェリング」を ART における COS に使用した際の重篤な副作用は 30 例 41 件報告されており (2021 年 8 月 31 日時点)、その内訳は表 3 のとおりであった。転帰は、不明 14 件 (OHSS 4 件、脳梗塞及び流産各 2 件、深部静脈血栓症、嚥下障害、咀嚼障害、言語障害、動脈解離、乳癌各 1 件) を除き、回復又は軽快であった。

表 3 HMG 注射用「フェリング」の国内副作用報告における重篤な副作用の内訳

副作用名 (PT)	件数
卵巣過剰刺激症候群	24
深部静脈血栓症、脳梗塞、流産	各 2
蕁麻疹、薬疹、肺塞栓症、腹膜嚢胞、嚥下障害、咀嚼障害、言語障害、動脈解離、腎前性腎不全、蕁麻疹様血管炎、乳癌	各 1

HMG 筋注用「F」を ART における COS に使用した際の重篤な副作用は 49 例 66 件報告されており (2021 年 8 月 31 日時点)、その内訳は表 4 のとおりであった。転帰について、不明 5 件 (OHSS 3 件、血栓症、奇異性塞栓症各 1 件) を除き、回復又は軽快であった。

表 4 HMG 筋注用「F」の国内副作用報告における重篤な副作用の内訳

副作用名 (PT)	件数
卵巣過剰刺激症候群	41
発熱	3
卵巣腫大、脳梗塞	各 2
大脳動脈血栓症、腎不全 NOS、多胎妊娠、蕁麻疹、アナフィラキシー様反応、注射部位蕁麻疹、腫脹、注射部位腫脹、熱感、そう痒症、血栓症、腹痛、腹水、出血、卵巣捻転、奇異性塞栓症、卵巣破裂、卵巣出血	各 1

HMG 筋注用「あすか」を ART における COS に使用した際の重篤な副作用は 36 例 44 件報告されており（2021 年 10 月 31 日時点）、その内訳は表 5 のとおりであった。転帰は、不明 13 件（OHSS 9 件、卵巣腫大 2 件、子宮付属器捻転、バックウィズ・ヴィーデマン症候群各 1 件）、後遺症が 1 件（脳梗塞）認められたが、それ以外は回復又は軽快であった。

表 5 HMG 筋注用「あすか」の国内副作用報告における重篤な副作用の内訳

副作用名 (PT)	件数
卵巣過剰刺激症候群	29
脳梗塞	3
子宮付属器捻転、卵巣腫大、卵巣出血	各 2
バックウィズ・ヴィーデマン症候群、急性腎障害、血栓性脳卒中、深部静脈血栓症、肺塞栓症	各 1

旧販売名の製品（パーゴナル注及び HMG 注テイゾー）も含めて集計している。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外臨床試験における本薬群での有害事象の発現状況（事象の種類、割合、重症度）は、本邦で ART における COS に係る効能・効果で承認を有する r-hFSH と同様であったこと、国内の使用実態下で報告された重篤な副作用のうち、主な事象は海外臨床試験でも認められていた OHSS であり、また、報告された副作用のうち転帰が明らかなものはいずれも回復又は軽快であった。

OHSS は、卵巣茎捻転や血栓症を伴うこともあり、ART において発現に注意すべき有害事象であることが本邦の医療現場で広く知られている。ガイドライン等で OHSS の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ており、COS 中の経膈超音波検査や血清エストラジオール値検査等によるモニタリングといった方策が本邦の医療現場で定着している^{2) 70) 71)}。これらの方策を講じることで、本邦において本薬を ART における COS に用いた際の OHSS は臨床的に大きな問題とならない程度に管理可能と判断する。OHSS 以外の副作用の多くは、既承認の効能・効果で既に注意喚起がなさ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の管理がなされるのであれば、臨床的に大きな問題が生じることはないと考え。また、注意喚起されていない事象について、企業の見解を踏まえると、現時点で追加の注意喚起をしないことは妥当と判断できる。

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使用し、OHSS 等の副作用が適切に管理されるのであれば、本薬を日本人に ART における COS に使用した際の安全性に大きな臨床的問題はないと判断する。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は、欧米等 6 カ国において、ART における COS で承認されており、国内外の臨床試験の成績等から、本薬の有効性及び安全性が示唆されている（7. (1) 及び (2) 参照）。加えて、国内外の教科書及びガイドラインでは、ART における COS に用いる薬剤として本薬が挙げられている（5. (3) 及び (4) 参照）。また、本邦の医療現場において本薬は ART に

における COS に広く使用されている実態がある (6. (2) 参照)。

本薬の投与時には、主として OHSS の発現に注意を要するが、その発現については、既承認の適応での使用において既に注意喚起がなされていることに加え、国内ガイドライン等において、リスクの回避方法等が記載されており、本邦の医療現場においてこれらを考慮した本薬の使用がなされていることを踏まえると、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るのであれば、OHSS は臨床的に大きな問題とならないと考える (7. (2) 参照)。

以上より、検討会議は、ART における COS に使用した際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調節卵巣刺激

【効能・効果に関連する注意】

本薬の投与の適否は、患者及びパートナーの検査を十分に行った上で判断すること。原発性卵巣不全が認められる場合や妊娠不能な性器奇形又は妊娠に不適切な子宮筋腫の合併等の妊娠に不適当な場合には本薬を投与しないこと。また、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】

欧米等6カ国で本薬はARTにおけるCOSに係る効能・効果で承認されており、国内外の臨床試験成績、国内外の教科書及びガイドラインの記載内容や国内使用実績等を踏まえると、本薬を用いたCOSで複数の卵胞を発育させ、その後採取した卵を用いてIVFやICSI等のARTを行うことの有効性及び安全性は医学薬学上公知であると考えことから (7. (3) 参照)、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、150 又は 225 単位を 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 単位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。

【用法・用量に関連する注意】

- 投与開始時期は、組み合わせる使用する薬剤に応じて適切に判断すること。
- 患者により卵巣の反応性は異なるので、開始用量は患者特性を考慮して決定（減量又は増量）すること。用量調節を行う場合には、超音波検査や血清エストラジオール濃度の測定により確認した患者の卵巣反応に応じて行うこと。用量調節は投与開始 5 日後から可能とし、増量幅は 150 単位以下とすること。
- 超音波検査及び血清エストラジオール濃度の測定によって十分な卵胞の発育が確認されるまで投与を継続すること。最終投与後、最終的な卵胞成熟を誘起したうえで、採卵すること。

【設定の妥当性について】

1) 開始用量及び開始時期について

海外では、GnRHアゴニスト投与開始約2週間後若しくは月経周期2又は3日目から、本薬150～225単位/日を投与開始する用法・用量が承認されている（3.（1）参照）。また、海外臨床試験は、主にGnRHアゴニストを用いた下垂体の脱感作後か、GnRHアンタゴニストを用いる場合は月経周期2又は3日目から、本薬を150又は225単位/日で投与開始する用法・用量で実施され、有効性及び安全性が示されている（4.参照）。公表文献で報告された海外臨床試験では、開始時期は組み合わせる使用する薬剤に応じた規定で、本薬150又は225単位/日を開始用量として実施されており、本薬の有用性が示されている（5.（1）参照）。国内外のガイドライン及び教科書においても、開始時期の記載があるものは月経周期3日目ごろから、主な開始用量は150又は225単位とされている（5.（3）及び（4）参照）。また、国内の公表文献及び使用実態に関する文献調査では、大部分の報告で本薬の用量は150～300単位/日、投与開始時期は月経周期3日目頃であり、本薬が概ね海外臨床試験、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と同様の開始用量及び開始時期で使用されていることが確認できる（5.（1）及び6.（2）参照）。

以上のことから、本薬の開始用量を150又は225単位とすることは、医学薬学上公知であると判断でき、当該内容を用法・用量に設定することは妥当と考える。また、開始時期について、海外の承認用法・用量、国内外の公表文献では、本薬と組み合わせる使用する薬剤によって異なっていたことを踏まえると、本薬の開始時期は本薬と組み合わせる使用する薬剤に応じて適切に判断するよう注意喚起することが適切である。

なお、国内外のガイドライン及び教科書では開始用量は患者の卵巣機能によって決定す

る旨記載されていることを踏まえると、卵巣反応は患者によって異なることから、本薬の開始用量は、患者特性を考慮して決定するよう注意喚起することが適切と考える。

2) 用量調節と1日最大用量について

海外臨床試験では、投与開始5日後以降に用量調節が可能とされ、1日最大用量を375～450単位とする規定で実施され、有効性及び安全性が示されている（4.参照）。これらの試験成績に基づき、米国及び欧州の承認用法・用量では、1日用量が450単位を超えないよう規定されている（3.（1）参照）。海外公表文献で報告された臨床試験においても1日最大用量は450単位と規定されており、本薬の有効性が示されている（5.（1）参照）。また、国内外のガイドライン及び教科書においても、1日最大用量として450単位が記載されており、国内の医療現場においても1日最大用量は450単位で使用されている実態が確認できる（5.（3）及び（4）並びに6.（2）参照）。以上より、本薬の1日最大用量を450単位とし、450単位を超えない範囲で用量調節可能とすることは妥当と判断する。

なお、本薬の用量調節の詳細が確認できた海外臨床試験及び国内外の文献報告において、用量の変更は投与開始5日後以降、患者の卵巣反応に応じて実施可能とされ、1回の変更は、最大150単位の範囲とされていたこと（4及び5.（1）参照）、並びに国内外のガイドライン及び教科書でも本薬の用量は患者の卵巣反応を確認した上で決定すると記載されていることから（5.（3）及び（4）参照）、用量調節を行う場合には、超音波検査や血清エストラジオール濃度の測定により確認した患者の卵巣反応に応じて行うこととし、投与開始5日後から、増量幅は150単位以下とするよう注意喚起することが適切と考える。また、本薬投与終了後には最終的な卵胞成熟を誘発した後に採卵する必要があることを踏まえると、超音波検査及び血清エストラジオール濃度の測定によって卵胞の発育が確認されるまで本薬の投与を継続し、本薬の最終投与後に卵胞成熟を誘起した後、採卵することを注意喚起することが適切と判断する。

3) 投与経路について

海外公表文献で報告された臨床試験において、本薬を単回皮下投与又は単回筋肉内投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-4} は同等とは判断されなかったもののその差はわずかであり、本薬を皮下投与又は筋肉内投与によりARTにおけるCOSに用いた場合の採卵数及び臨床妊娠率は同程度の結果が得られており、安全性も大きく異なる傾向は認められていない（5.（1）参照）。また、欧米等6カ国の承認状況において、欧州の各国では、本薬の投与経路として皮下投与及び筋肉内投与が承認されている（3.（1）参照）。本薬の国内使用実態に関する公表文献のうち、本薬の投与経路が明記された文献は限られたが、筋肉内投与に加え、皮下投与も確認できた（6.（2）参照）。また、本邦の使用実態も踏まえて作成された国内のガイドラインでは、皮下投与が行われている実態があると記載されている（5.（4）参照）。以上のことから、本薬の投与経路を皮下投与又は筋肉内投与とすることは妥当と考える。

以上の1)～3)から、上述の用法・用量、及び用法・用量に関連する注意と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

7.(2)の検討のとおり、主要な副作用であるOHSSは、卵巣茎捻転や血栓症を伴うこともあり、本薬の投与時に発現する可能性のあるOHSSの発現を可能な限り避けるため、本薬投与前に、血清エストラジオール濃度や超音波検査等の必要な検査を行い投与の可否を慎重に判断する等のOHSSのリスク管理が必要である。また、OHSS発現時の対処を考慮し、本薬をARTにおけるCOSに使用する際は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで、本薬投与により予測されるリスクや注意すべき症状について患者に十分な説明を行った上で、使用すべきであることを適切に注意喚起する必要がある。

7.(2)の検討及び要望効能・効果での承認を有する薬剤の添付文書の注意喚起を踏まえると、添付文書において、以下のような注意喚起をすることが妥当と検討会議は考える。

- 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。
- 卵巣過剰刺激症候群の発症の兆候が認められた場合には、本薬の投与を中断し、少なくとも4日間は性交を控えるように指導すること。
- 本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる女性に対する本薬の投与の可否については、本薬が血栓塞栓症の発現リスクを増加させることを考慮して判断すること。

10. 備考

なし。

1 1. 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. p320-5, 378-86, 391-3.
- 3) ART データブック 2013 年. http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/2013data_201601.pdf (最終確認日 2021 年 12 月 10 日)
- 4) 齊藤 英和、他. 平成 26 年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告. 日本産科婦人科学会雑誌. 2012; 67: 2077-121.
- 5) 米国添付文書 : MENOPUR (menotropins for injection) for subcutaneous use (FERRING PHARMACEUTICALS INC.)
- 6) 英国添付文書 : MENOPUR 75 IU powder and solvent for solution for injection (Ferring Phamaceuticals Limited)
- 7) 英国添付文書 : Meriofert PFS 75 IU, powder and solvent for solution for injection (IBSA Farmaceutici Italia Srl)
- 8) 独国添付文書 : MENOGON HP 75 IU Powder and solvent for solution for injection (FERRING GmbH)
- 9) 仏国添付文書 : MENOPUR 75 IU powder and solvent for solution for injection (FERRING S.A.S.)
- 10) 仏国添付文書 : FERTISTARTKIT (Laboratoires GENEVRIER)
- 11) 加国添付文書 : MENOPUR Menotropins for Injection (Ferring Inc.)
- 12) 豪州添付文書 : MENOPUR (human menopausal gonadotrophin) powder and solvent for solution for injection (Ferring Pharmaceuticals Pty Ltd)
- 13) Devroey P, et al. A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. *Fertil Steril.* 2012; 97, 561-71.
- 14) FE 999906 CS08. A randomised, open-label, assessor-blind, parallel groups, multicentre trial comparing the efficacy of MENOPUR versus recombinant FSH in controlled ovarian stimulation following a GnRH antagonist protocol and single embryo transfer. *Ferring Pharmaceuticals Report 2011 Sept 15.*
- 15) Andersen AN, Devroey and Arce JC. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. *Hum Reprod.* 2006; 21: 3217-27.
- 16) FE 999906 CS003 : A Randomized, Open-label, Assessor-blind, Pararelle group, Muti-center, Superiority, Study Comparing Highly Purified Menotrophin (Menopur) and Recombinant Follicle Stimulation Hormone (FSH) (GONAL-F) for Controlled Obvarian Hyperstimlaton following Downregulation with a Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH) Anonist in a Long Protocol in Women Undergoing *in vitro* Fertilization. *Ferring Pharmaceuticals Report*

2006 Feb 20.

- 17) Golan A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv.* 1989; 44: 430-40.
- 18) The European and Israeli Study Group on Highly Purified Menotropin versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone. Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized, comparative trial. *Fertil Steril.* 2002; 78: 520-8.
- 19) MFK/IVF/0399E An open-label, randomised, parallel group, comparative phase 3 trial to study the efficacy and safety of HP menotropin versus recombinant FSH administered subcutaneously to female patients in an IVF/ICSI programme. *Ferring Pharmaceuticals Report* 2001 Jun 14.
- 20) De Leener A, et al. Presence and Absence of Follicle-Stimulating Hormone Receptor Mutations Provide Some Insights into Spontaneous Ovarian Hyperstimulation Syndrome Physiopathology *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 555-62.
- 21) Miller CE, et al. Clinical comparison of ovarian stimulation and luteal support agents in patients undergoing GnRH antagonist IVF cycles. *J Reprod Med* 2013; 58: 153-60.
- 22) Alviggi C, et al. A prospective, randomised, controlled clinical study on the assessment of tolerability and of clinical efficacy of Merional (hMG-IBSA) administered subcutaneously versus Merional administered intramuscularly in women undergoing multifollicular ovarian stimulation in an ART programme (IVF). *Reprod Biol Endocrinol.* 2007; 5.
- 23) Di Stefano AF, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Follicle-Stimulating Hormone in Healthy Women Receiving Single and Multiple Doses of Highly Purified Human Menotropin and Urofollitrophin. *Clin Drug Investig.* 2016; 36: 1031-44.
- 24) Nakagawa K, et al. Recombinant-follicle stimulating hormone is more effective than urinary human menopausal gonadotropin in ovarian hyperstimulation for assisted reproductive technology treatment. *Reprod Med Biol.* 2007; 6, 27-32.
- 25) van Wely M et al. Recombinant versus urinary gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2011; 2: CD005354.
- 26) Coomarasamy A, et al. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2008; 23: 310-5.
- 27) Berek and Novak's Gynecology 16th Edition. Wolters Kluwer; 2019. p968-77, 994-9.
- 28) 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. p78-100, 135-47.
- 29) プリンシプル産科婦人科学 婦人科編 第3版. メジカルビュー社; 2014. p345-67.
- 30) 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.
- 31) The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open* 2020; 2020: hoaa009.
 - 32) 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)
 - 33) 生殖医療ガイドライン. 一般社団法人日本生殖医学会; 2021. p34-5.
 - 34) Mekaru 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.
 - 35) 坂本康紀、瀬沼美保. 当院における凍結胚盤胞単一融解移植の成績 妊娠率・初期流産率と各種パラメーターとの関連について. *現代産婦人科*. 2012; 60: 443-8.
 - 36) 中野貴史、他. Conventional IVF での long protocol における hCG 投与日の血中 progesterone 値と妊娠成績について. *Dokkyo Journal of Medical Sciences*. 2011; 38: 71-8.
 - 37) Kawamura T, et al. Clinical outcomes of two different endometrial preparation methods for cryopreserved-thawed embryo transfer in patients with a normal menstrual cycle. *Reprod Med Biol*. 2007; 6: 53-7.
 - 38) 中川浩次、他. ART の卵巣刺激における recombinant-FSH 製剤 (フォリスチム注) の特徴. *産科と婦人科*. 2007; 74: 737-41.
 - 39) 笠井剛、平田修司、星和彦. GnRH Clinical Report Long protocol における premature LH surge と臨床成績について. *Hormone Frontier in Gynecology*. 2006; 13: 80-4.
 - 40) 望月修、杉本利幸、熊切佑香. 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の ART における最適な排卵誘発方法の検討. *日本受精着床学会雑誌*. 2010; 27: 339-42.
 - 41) 若原靖典、他. 体外受精の卵巣刺激におけるクエン酸クロミフェン・HMG による minimal stimulation と Long 法との比較検討. *日本受精着床学会雑誌*. 2009; 26: 106-10.
 - 42) 吉田英宗、他. 40 歳以上の ART 治療に用いた Short GnRH agonist と GnRH antagonist の臨床成績. *日本受精着床学会雑誌*. 2008; 25: 144-8.
 - 43) 許山浩司、他. 初回 Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist による体外受精胚移植不成功症例に対する GnRH antagonist の有効性に関する検討. *日本受精着床学会雑誌*. 2007; 24: 174-7.
 - 44) 塩川素子、他. 生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology;ART) 症例における卵巣子宮内膜症性嚢胞 (ovarian endometrial cyst) の取り扱い. *日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報*. 2007; 44: 63-6.
 - 45) 山下瑞穂、森 英俊、大野 義雄. 当院における体外受精・胚移植の現状. *高松市民病院雑誌*. 2006; 21: 8-10.
 - 46) 西川美名子、他. Poor Responder において Short Protocol は Long Protocol よりも優れた

- 卵巣刺激法であるか?. 東海産科婦人科学会雑誌. 2005; 42: 163-7.
- 47) 橋場 剛士、他. 難治性不妊症に対する 2 段階胚移植の試み. 日本受精着床学会雑誌. 2005; 22: 82-4.
- 48) 渡邊剛也. 減衰振動型レオメーターを用いた hMG-hCG 療法中の卵巣過剰刺激症候群発症に対する早期予知に関する研究. 帝京医学雑誌. 2003; 26: 71-9.
- 49) Iwami N, et al. New trial of progestin-primed ovarian stimulation using dydrogesterone versus a typical GnRH antagonist regimen in assisted reproductive technology. Arch Gynecol Obstet. 2018; 298: 663-71.
- 50) Kuroda K, et al. Infertility treatment strategy involving combined freeze-all embryos and single vitrified-warmed embryo transfer during hormonal replacement cycle for in vitro fertilization of women with hypogonadotropic hypogonadism. J Obstet Gynaecol Res. 2018; 44: 922-8.
- 51) Yamamoto H, et al. Lower FOXO3 mRNA expression in granulosa cells is involved in unexplained infertility. J Obstet Gynaecol Res. 2017; 43: 1021-8.
- 52) Oride A, Kanasaki H, Miyazaki K. Comparison of human menopausal gonadotropin stimulation with and without clomiphene for in-vitro fertilisation in poor-responders. J Obstet Gynaecol. 2015; 35: 163-7.
- 53) Honnma H, et al. Different ovarian response by age in an anti-Müllerian hormone-matched group undergoing in vitro fertilization. J Assist Reprod Genet. 2012; 29: 117-25.
- 54) Moride N, et al. Does the bromocriptine-rebound method improve embryo quality? J Med Invest. 2011; 58: 63-6.
- 55) Sugaya S. Pregnancy following calcium ionophore oocyte activation in an oligozoospermia patient with repeated failure of fertilization after ICSI. Clin Exp Obstet Gynecol. 2010; 37: 261-2.
- 56) Takasaki A, et al. Clinical use of colony-stimulating factor-1 in ovulation induction for poor responders. Fertil Steril. 2008; 90: 2287-90.
- 57) Yanaihara A, et al. The decrease of serum luteinizing hormone level by a gonadotropin-releasing hormone antagonist following the mild IVF stimulation protocol for IVF and its clinical outcome. J Assist Reprod Genet. 2008; 25: 115-8.
- 58) Kojima R, et al. Elevated basal FSH levels, if it is under 15 IU/L, will not reflect poor ART outcomes. J Assist Reprod Genet. 2008; 25: 73-7.
- 59) Iwase A, et al. Oral progestogen versus intramuscular progesterone for luteal support after assisted reproductive technology treatment: a prospective randomized study. Arch Gynecol Obstet. 2008; 277: 319-24.
- 60) Teramoto S, Kato O. Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study. Reprod Biomed Online. 2007; 15: 134-48.
- 61) Iwase A, et al. Use of follicle-stimulating hormone test to predict poor response in in vitro fertilization. Obstet Gynecol. 2005; 105: 645-52.

- 62) Waseda T, et al. Hemodynamic response of ovarian artery after hCG injection. *Mol Cell Endocrinol.* 2003; 202: 71-5.
- 63) Tokuyama O, et al. Vascular endothelial growth factor concentrations in follicular fluid obtained from IVF-ET patients: a comparison of hMG, clomiphene citrate, and natural cycle. *J Assist Reprod Genet.* 2002; 19: 19-23.
- 64) Jinno M, et al. Measurement of endometrial tissue blood flow: a novel way to assess uterine receptivity for implantation. *Fertil Steril.* 2001; 76: 1168-74.
- 65) 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.
- 66) Kaneko T, et al. Effects of controlled ovarian hyperstimulation on oocyte quality in terms of the incidence of apoptotic granulosa cells. *J Assist Reprod Genet.* 2000; 17: 580-5.
- 67) Sadraie SH, et al. Effects of aging on ovarian fecundity in terms of the incidence of apoptotic granulosa cells. *J Assist Reprod Genet.* 2000; 17: 168-73.
- 68) 園田敦子、他. ARTにおける自己注射の有効性—治療効果と QOL 向上への貢献度および指導方法の検討—. *日本受精着床学会雑誌.* 2009; 26: 300-4.
- 69) 齊藤英和、他. 本邦での生殖補助医療におけるゴナドトロピン製剤在宅自己注射の実態調査に関する検討小委員会. *日本産科婦人科学会雑誌.* 2011; 63: 1294-301.
- 70) 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p156-7.
- 71) 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)

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400µg（朝に片方の鼻腔に1回(200µg)、夕にもう一方の鼻腔に1回(200µg)）噴霧する。 • ロング法：1日400µg（朝に1回(200µg)、夕に1回(200µg)）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800µg（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 \pm 0.4	2.4 \pm 1.3	2.2 \pm 2.6
採卵数 (個) ^b	6.8 \pm 3.8	3.8 \pm 3.2	5.9 \pm 3.5
継続妊娠例数	3	2	2

a : hCG 投与日に測定

b : 平均値 \pm 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)

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）
 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

(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

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。

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、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、

	<p>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11～14 mm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： 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。
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。</p> <p>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

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)。

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。

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

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) Mekaru 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 ovarian stimulation regimens for in vitro fertilization (IVE) with and without 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.

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）
 レトロゾール
 多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：レトロゾール	
	販売名：フェマーラ錠 2.5 mg	
	会社名：ノバルティスファーマ株式会社	
要望者名	日本生殖医学会	
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。
	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	特記事項なし	

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

多嚢胞性卵巣症候群（以下、「PCOS」）は、WHO group 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

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、PCOS の国際的なガイドラインにおいて、PCOS の排卵誘発に対して本薬の投与が推奨されている²⁾。また、産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020 CQ324 及び 326³⁾ において、PCOS 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。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。

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：FEMARA（Novartis Pharmaceuticals Corporation） 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）	
備考	要望内容に関する承認はない（2021 年 11 月現在）
2) 英国：Femara 2.5 mg Tablets（Novartis Ireland Limited） ⁵⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2021 年 11 月現在）
3) 独国：Femara 2.5 mg film-coated tablets（Novartis Pharma GmbH） ⁶⁾	
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	要望内容に関する承認はない（2021 年 11 月現在）
4) 仏国：Femara 2.5 mg film-coated tablets（To be completed nationally） ⁷⁾	
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	要望内容に関する承認はない（2021年11月現在）
5）加国：FEMARA 2.5 mg（Novartis Pharmaceuticals 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）	
備考	要望内容に関する承認はない（2021年11月現在）
6）豪州：FEMARA（Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited） ⁹⁾	
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	要望内容に関する承認はない（2021年11月現在）

（2） 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1）米国	
ガイドライン名	① International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018 ²⁾ ② The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. (Hum Reprod Update 2016; 22: 687-708) ¹⁰⁾
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	① 無排卵性の PCOS 患者（他の不妊因子を伴わない）の排卵誘発に対する第一選択薬として本薬を考慮すべきである。 ② クロミフェンクエン酸塩（以下、「CC」）又は本薬（入手可能かつ許容可能な場合）は、無排卵性の PCOS 患者（他の不妊因子を伴わない）の排卵誘発に対する第一選択薬とすべきである。
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	記載なし
ガイドラインの根拠	①

論文	<ul style="list-style-type: none"> ・ Fertil Steril 2010; 94: 2857-9¹¹⁾ ・ Fertil Steril 2006; 86: 1447-51¹²⁾ ・ N Engl J Med 2014; 371: 119-29¹³⁾ ・ Hum Reprod Sci 2012; 5: 20-5¹⁴⁾ ・ J Obstet Gynaecol Can 2007; 29: 668-71¹⁵⁾ ・ Fertil Steril 2006; 85: 1761-5¹⁶⁾ ・ Hum Reprod 2017; 32: 125-32¹⁷⁾ ・ PLoS One 2014; 9: e108219¹⁸⁾ <p>②</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Fertil Steril 2006; 85: 1761-5¹⁶⁾ ・ Obstet Gynaecol Can 2007; 29: 668-71¹⁵⁾ ・ N Engl J Med 2014; 371: 119-29¹³⁾ ・ N Engl J Med 2015; 373: 1230-40¹⁹⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	米国の項に記載した①及び②
効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	米国の項に記載した①及び②
効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	

4) 仏国	
ガイドライン名	米国の項に記載した①及び②
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	
5) 加国	
ガイドライン名	米国の項に記載した①及び②
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	米国の項に記載した①及び②
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	

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) Clomiphene citrate combined with metformin versus letrozole for induction of ovulation in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. (Gynecol Endocrinol 2018; 34: 298-300) ²⁰⁾

CC 抵抗性の PCOS 患者を対象に、CC 及びメトホルミン (以下、「MET」) の併用投与 (以下、「CC/MET」) と本薬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 104 例、CC/MET 群 105 例)。無作為化された 209 例のうち、本薬又 CC が投与された 202 例 (本薬群 100 例、ガニレリクス群 102 例) が評価可能集団とされた。

本薬群では、月経周期 3 日目から本薬 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与し、CC/MET 群では、月経周期 3 日目から CC 1 回 100 mg を 5 日間経口反復投与及び周期を通じて MET 1 回 500 mg を 1 日 3 回反復経口投与することとされた。その後、本薬群及び CC/MET 群ともに、月経周期 8 日目からヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (以下、「hCG」) 5000 単位を投与し排卵を確認するまで、卵胞を測定することとされた。

有効性について、排卵率は、本薬群及び CC/MET 群 (以下、同順) でそれぞれ、82.0% (82/100 例) 及び 43.1% (44/102 例)、主席卵胞数 (平均値±標準偏差) は 2.4±1.6 個及び 1.8±1.1 個、臨床妊娠率は 36.0% (36/100 例) 及び 9.8% (10/102 例)、多胎妊娠率は 8.0% (8/100 例) 及び 1.0% (1/102 例) であった。

安全性について、本薬群と比較して CC/MET 群で発現割合の高かった主な有害事象である頭痛、胃の不調及び乳房圧痛の発現割合は 10.0% (10/100 例) 及び 27.5% (28/102 例)、12.0% (12/100 例) 及び 45.1% (46/102 例)、6.0% (6 例) 及び 17.6% (18 例) であった。

2) Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome. (Hum Reprod 2017; 32: 1631-8) ²¹⁾

PCOS 患者を対象に、本薬と CC の有効性及び安全性を検討する目的で、二重盲検無作為化比較試験が実施された (本薬群 80 例、CC 群 79 例)。

本薬群では、月経周期 2~4 日目から本薬 2.5 mg/日を 5 日間反復経口投与し、CC 群では月経周期 2~4 日目から CC 50 mg/日を 5 日間反復経口投与し、いずれの群もタイミング療法を実施することとされた。なお、本薬又は CC 投与後に排卵 (血清プロゲステロン濃度が 25 nmol/L 以上、主席卵胞が 17 mm 以上、かつ/又は妊娠が発生した場合) が認められない患者は、次の周期の本薬及び CC の 1 日用量をいずれも 2 倍に増量し、妊娠するまで最大 6

周期の投与が可能とされた。

総周期数は、本薬群及び CC 群（以下、同順）でそれぞれ、261 周期及び 278 周期であり、妊娠までの周期数（中央値）は 4 周期及び 6 周期であった。また、妊娠例における妊娠した周期の投与量の内訳は、本薬群では 2.5 mg/日が 32 例、5 mg/日が 17 例、CC 群では 50 mg/日が 24 例、100 mg/日が 10 例であった。

有効性について、妊娠率は 61.2% (49/80 例) 及び 43.0% (34/79 例)、生産率は 48.8% (39/80 例) 及び 35.4% (28/79 例) であった。また、採卵率は 83.8% (67/80 例) 及び 79.7% (63/79 例)、周期あたりの排卵率は 75% (196/261 周期) 及び 67% (187/278 周期) であった。なお、双胎妊娠率は 6.1% (3/49 例) 及び 0% (0/34 例) であった。

児の安全性について、先天異常はいずれの群にも認められなかった。また、児の合併症として、子宮内胎児発育遅延の発現割合は 7.4% (2/27 例) 及び 5.3% (2/38 例)、巨大児の発現割合は 3.7% (1/27 例) 及び 0% (0/38 例)、胎位異常の発現割合は 0% (0/27 例) 及び 2.6% (1/38 例) であった。

母体の安全性について、重篤な有害事象として、卵巣出血性嚢胞が本薬群及び CC 群に各 1 例（いずれも自然消退）、急性胆嚢炎が CC 群に 1 例認められた。その他の有害事象として、本薬群で卵巣嚢胞形成 3 例、下痢、悪心及び嘔吐各 2 例、並びに手の熱感、下肢の重感、頭痛、頸部痛、尿路感染、皮膚斑点各 1 例、CC 群で卵巣嚢胞形成及びほてり各 3 例、並びに片頭痛、抑うつ気分、肝酵素上昇及び皮疹各 1 例が認められたが、いずれも軽度の事象であった。

3) Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. (N Engl J Med 2014; 371: 119-29) ¹³⁾

PCOS 患者を対象に、本薬と CC の有効性及び安全性を検討する目的で、二重盲検無作為化比較試験が実施された（本薬群 374 例、CC 群 376 例）。

本薬群では、月経周期 3 日目から本薬 2.5 mg/日を 5 日間反復経口投与し、CC 群では、月経周期 3 日目から CC 50 mg/日を 5 日間反復経口投与し、いずれの群もタイミング療法を実施することとされた。なお、排卵がない又は不良の患者（黄体期中期の血清プロゲステロン濃度が 3 ng/mL 未満又は 3 ng/mL を多少上回る程度）は、次の周期以降、本薬及び CC の 1 日用量として 3 倍（本薬 7.5 mg、CC 150 mg）まで増量することが可能とされ、妊娠するまで最大 5 周期の投与が可能とされた。

総周期数は、本薬群及び CC 群（以下、同順）でそれぞれ、1352 周期及び 1425 周期であった。また、両群の総周期数（2777 周期）の 2% で本薬又は CC の 1 日用量が増量された。

有効性について、排卵率は 88.5% (331/374 例) 及び 76.6% (288/376 例)、周期あたりの排卵率は 61.7% (834/1352 周期) 及び 48.3% (688/1425 周期) であった。また、妊娠率は 31.3% (117/374 例) 及び 21.5% (81/376 例)、生産率は 27.5% (103/374 例) 及び 19.1% (72/376 例) であった。なお、双胎妊娠率は 3.4% (4/117 例) 及び 7.4% (6/81 例) であった。

児の安全性について、先天異常の発現割合は 3.9% (4/102 例) 及び 1.5% (1/66 例) であ

った。

母体の安全性について、妊娠前の重篤な有害事象は、本薬群では黄体嚢胞破裂（0.3%（1/359例））が認められ、CC群では胆嚢摘出術、卵巣茎捻転、及び皮膚癌（各0.3%（1/355例））が認められた。本薬群で10%以上に認められた妊娠前の有害事象の発現割合は表1のとおりであった。副作用による中止例は、ベースライン～周期1の間で0例及び1例、周期1～2の間で1例及び2例、周期2～3の間で1例及び1例、周期3～4の間で1例及び2例に認められた。

表1 本薬群において妊娠前に10%以上発現した有害事象の発現割合

	本薬群 (359例)	クロミフェン群 (355例)
頭痛	46.5 (167)	47.9 (170)
腹部痛又は骨盤痛	40.7 (146)	38.9 (138)
悪心	30.6 (110)	25.6 (91)
疲労	21.7 (78)	14.9 (53)
胸痛	21.2 (76)	21.4 (76)
ほてり	20.3 (73)	33 (117)
背部痛	17.8 (64)	15.5 (55)
月経困難症	16.7 (60)	18 (64)
腹部膨満感	13.6 (49)	11.8 (42)
消化不良	12.5 (45)	17.5 (62)
めまい	12.3 (44)	7.6 (27)
激越	12 (43)	10.4 (37)
上気道感染	10.6 (38)	8.7 (31)

% (例数)

4) A prospective randomized trial comparing the efficacy of Letrozole and Clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. (J Hum Reprod Sci 2012; 5: 20-5) ¹⁴⁾

PCOS患者を対象に、本薬とCC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98例、CC群106例）。

本薬群では、月経周期3日目から本薬2.5mg/日を5日間反復経口投与し、CC群では、月経周期3日目からCC50mg/日を5日間反復経口投与することとされた。主席卵胞が18mm以上及び子宮内膜厚が6mm以上であることが確認された患者にhCG10000単位を投与し、タイミング療法を実施することとされた。なお、1日用量として本薬は5.0mg、CCは100mgまで増量することが可能とされ、最大3周期の投与が可能とされた。

本薬群98例のうち26例が増量され、2周期から12例が、3周期から14例が増量された。CC群106例のうち37例が増量され、2周期から19例が、3周期から18例が増量された。

有効性について、排卵率は、本薬群及びCC群（以下、同順）でそれぞれ、85.7%（84/98例）及び86.7%（92/106例）、周期あたりの排卵率は66.6%（196/294周期）及び67.9%（216/318周期）、主席卵胞数（平均値±標準偏差）は1.86±0.26個及び1.92±0.17個であった。妊娠率は43.8%（43/98例）及び26.4%（28/106例）、生産率は39.7%（39/98例）及び19.8%（21/106例）であった。なお、多胎妊娠はCC群のみで3例に認められた。

安全性について、軽度の卵巣過剰刺激症候群（以下、「OHSS」）が CC 群のみで 2 例に認められた。児の先天異常は本薬群及び CC 群ともに認められなかった。

5) A randomized trial of ovulation induction with two different doses of Letrozole in women with PCOS. (Arch Gynecol Obstet 2011; 284: 1029-34) ²²⁾

PCOS 患者を対象に、本薬 5.0 mg/日と本薬 7.5 mg/日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（5.0 mg/日群 30 例、7.5 mg/日群 37 例）。

月経周期 3 日目から本薬 5.0 mg/日又は 7.5 mg/日を 5 日間反復経口投与し、直径 18 mm 以上の卵胞が認められた患者に hCG 10000 単位を投与し、タイミング療法を実施することとされた。

有効性について、排卵率は、5.0 mg/日群及び 7.5 mg/日群（以下、同順）でそれぞれ、90%（27/30 例）及び 89.2%（33/37 例）、主席卵胞数（平均値±標準偏差）は 1.13±1.11 個及び 1.22±1.03 個、妊娠率は 23.3%（7/30 例）及び 18.9%（7/37 例）であった。なお、多胎妊娠率は 14.3%（1/7 例）及び 14.3%（1/7 例）であった。

安全性について、OHSS はいずれの群でも認められなかった。

6) Aromatase inhibitors in women with clomiphene citrate resistance: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. (Fertil Steril 2010; 94: 2857-9) ¹¹⁾

CC 抵抗性の PCOS 患者を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を検討する目的で、二重盲検無作為化比較試験が実施された（本薬群 18 例、プラセボ群 18 例）。

月経周期 2 日目から本薬 2.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、直径 17 mm 以上の卵胞が認められた患者にタイミング療法を実施することとされた。

有効性について、本薬群及びプラセボ群（以下、同順）でそれぞれ、排卵率は 33.3%（6/18 例）及び 0%（0/18 例）、臨床的妊娠率は 5.55%（1/18 例）及び 0%（0/18 例）、生産率は 5.55%（1/18 例）及び 0%（0/18 例）であった。

安全性に係る記載はなし。

7) Comparison of letrozole with continuous gonadotropins and clomiphene-gonadotropin combination for ovulation induction in 1387 PCOS women after clomiphene citrate failure: a randomized prospective clinical trial. (J Assist Reprod Genet 2009; 26: 19-24) ²³⁾

CC 抵抗性の PCOS 患者を対象に、本薬単独投与、CC と遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（以下、「rFSH」）の併用投与（以下、「CC/rFSH」）又は rFSH 単独投与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 372 例、CC/rFSH 群 669 例、rFSH 群 346 例）。

本薬群では、月経周期 3 日目から本薬 2.5 mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与することとされた。CC/rFSH 群では、月経周期 3 日目から CC 100 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与し、月経周期 3 及び 8 日目に rFSH 75 又は 100 単位を 2 回皮下投与することとされた。rFSH 群

では、月経周期 2 日目から rFSH 75 又は 100 単位を hCG 投与日まで反復皮下投与することとされた。いずれの群においても、直径 17 mm 以上の卵胞が認められた患者に hCG 5000 単位を投与し、子宮内人工授精（以下、「IUI」）を実施することとされた。

有効性について、本薬群、CC/rFSH 群及び rFSH 群（以下、同順）でそれぞれ、排卵率は 79.30% (295/372 例)、56.95% (381/669 例) 及び 89.89% (311/346 例)、妊娠率は 23.39% (87/372 例)、14.35% (96/669 例) 及び 17.92% (62/346 例) であった。

安全性に係る記載はなし。

8) Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. (Fertil Steril 2006; 86: 1447-51) ¹²⁾

PCOS 患者を対象に、本薬と CC の有効性及び安全性を検討する目的で、二重盲検無作為化比較試験が実施された（本薬群 40 例、CC 群 40 例）。

本薬群では、月経周期 3 日目から本薬 2.5 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、CC 群では、月経周期 3 日目から CC 100 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与することとされた。直径 18 mm 以上の卵胞が認められた患者に hCG 10000 単位を投与し、タイミング療法を実施することとされた。

総周期数は、本薬群及び CC 群（以下、同順）でそれぞれ、99 及び 95 周期であった。

有効性について、排卵率は 65.7% (65/99 周期) 及び 74.7% (71/95 周期)、妊娠率は 9.1% (9/99 周期) 及び 7.4% (7/95 周期) であった。なお、多胎妊娠はいずれの群にも認められなかった。

安全性について、本薬群で重篤な副作用は認められなかった。

CC 群の安全性に係る記載はなし。

9) Dosage optimization for letrozole treatment in clomiphene-resistant patients with polycystic ovary syndrome: A prospective interventional study. (Obstet Gynecol Int 2012; 758508) ²⁴⁾

CC 抵抗性（CC 150 mg/日で 3 周期の間、卵胞成熟が認められない）の PCOS 患者 44 例を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、非対照試験が実施された。

月経周期 3 日目から本薬 2.5 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、正常な卵胞発育（主席卵胞が 18 mm 以上 24 mm 以下及び子宮内膜厚が 6 mm 以上）が認められなかった場合に、次回の周期より 2.5 mg/日ずつ増量し、最大 7.5 mg/日まで投与可能とされた。18~24 mm の主席卵胞が確認された時点で hCG を投与することとされた。

本薬 2.5 mg/日、5 mg/日及び 7.5 mg/日（以下、同順）が投与された症例数（周期数）はそれぞれ、44 例（48 周期）、33 例（38 周期）及び 15 例（27 周期）であった。

有効性について、正常な卵胞発育が認められた患者の割合は、22.9% (11 例/48 周期)、42.1% (16 例/38 周期) 及び 85.18% (23 例/27 周期)、妊娠率は 15.9% (7/44 例)、33.3% (11/33 例) 及び 60% (9/15 例) であった。

安全性について、異常子宮出血の発現割合は 2.08% (1 例/48 周期)、2.63% (1 例/38 周期) 及び 14.8% (4 例/27 周期)、卵巣嚢腫の発現割合は 0% (0 例/48 周期)、2.63% (1 例/38 周期) 及び 3.7% (1 例/27 周期) であった。

<国内における臨床試験等>

なし

<先天異常に関する国内外の観察研究>

1) Comparison of the pregnancy outcomes and the incidence of fetal congenital abnormalities in infertile women treated with letrozole and clomiphene citrate. (J Obstet Gynaecol Res 2018; 44: 1036-41) ²⁵⁾

2007 年～2014 年に、本薬又は CC を投与し、タイミング療法又は IUI が実施された不妊症（排卵障害又は原因不明不妊）患者（年齢 18 歳～40 歳）を対象に、妊娠転帰及び児の先天異常について後方視的に検討した。

本薬及び CC の投与例数は 105 例及び 141 例であった。なお、各薬剤の用法・用量の記載はなし。

双胎妊娠率は、本薬投与例及び CC 投与例（以下、同順）でそれぞれ、13.33% (14/105 例) 及び 11.34% (16/141 例)、三胎妊娠率は 0.95% (1/105 例) 及び 2.12% (3/141 例) であった。また、先天異常の発現割合はそれぞれ 4.761% (5/105 例) 及び 2.127% (3/141 例) であり、先天異常が認められた症例の内訳は表 1 のとおりであった。

表 2 先天異常が認められた症例の内訳

	本薬投与例 (105 例)	CC 投与例 (141 例)
心血管系異常	2 例 (1.904%)	1 例 (0.709%)
筋骨格系異常	2 例 (1.904%)	1 例 (0.709%)
染色体異常	0 例 (0%)	1 例 (0.709%)
泌尿生殖器系異常	1 例 (0.952%)	0 例 (0%)

2) Comparison of congenital malformations among babies born after administration of letrozole or clomiphene citrate for infertility treatment in a Korean cohort. (Reprod Toxicol 2018; 82: 88-93) ²⁶⁾

2008 年～2016 年に、本薬又は CC を投与し、タイミング療法又は IUI が実施された WHO group II の排卵障害患者（年齢 26 歳～41 歳）から出生した児の先天異常について後方視的に検討した。

各薬剤の用法・用量は、月経周期 2～5 日目から本薬 2.5～5.0 mg 又は CC 100～150 mg の 5 日間投与であった。なお、本薬又は CC で排卵が確認されなかった場合にはヒト下垂体性腺刺激ホルモン（以下、「hMG」）製剤又は rFSH 製剤が併用された。

生産児の例数は、本薬投与例及び CC 投与例（以下、同順）でそれぞれ、83 例及び 61 例であり、先天異常（大奇形）の発現割合は 2.4%（2/83 例）及び 3.3%（2/61 例）、先天異常（小奇形）の発現割合は 4.8%（4/83 例）及び 14.8%（9/61 例）であった。

3) Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment. (PLoS One 2014; 9: e108219) ¹⁸⁾

本薬若しくは CC を用いて排卵誘発を行い妊娠した女性、又は自然妊娠した女性（年齢 21 歳～35 歳）から出生した児の先天異常について後方視的に検討した。

各薬剤の用法・用量は、月経周期 3 日目から本薬 5 mg 又は CC 100 mg の 5 日間投与であった。

生産児の例数は、本薬投与例、CC 投与例及び自然妊娠例（以下、同順）でそれぞれ、201 例、251 例及び 171 例であった。先天異常の発現割合は 2.5%（5/201 例）、3.9%（10/251 例）及び 2.9%（5/171 例）であり、その内訳は表 2 のとおりであった。

表 3 先天異常が認められた症例の内訳

	本薬 (201 例)	CC (251 例)	自然妊娠 (171 例)
先天性心疾患	1	1	1
筋骨格系異常	1	0	2
泌尿生殖器系異常	0	4	0
消化器異常	1	1	1
神経系異常	0	1	0
口唇裂/口蓋裂	0	1	1
先天性難聴	1	0	0
染色体異常	0	2	0
色素欠乏症	1	0	0

例数

4) Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. (J Obstet Gynaecol Can 2007; 29: 668-71) ¹⁵⁾

本薬若しくは CC を用いて排卵誘発を行い妊娠した女性、又は自然妊娠した女性を対象に、児の先天異常について後方視的に検討した。

本薬の投与例数は 94 例（年齢（中央値）33 歳）、CC の投与例数は 242 例（年齢（中央値）33 歳）、自然妊娠例数は 94 例（年齢（中央値）33 歳）であった。各薬剤の用法・用量は記載はなし。

生産児の例数は、本薬投与例、CC 投与例及び自然妊娠例（以下、同順）でそれぞれ、112 例（14 組の双胎児、2 組の三胎児を含む）、271 例（27 組の双胎児、2 組の三胎児を含む）及び 94 例であり、先天異常の発現割合は、0%（0/112 例）、2.6%（7/271 例）及び 3.2%（3/94 例）であった。

5) Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. (Fertil Steril 2006; 85: 1761-5) ¹⁶⁾

本薬又は CC を用いて排卵誘発を行い妊娠した女性から出生した児の先天異常について後方視的に検討した。

本薬投与例のうち、本薬単独投与例は 252 例（平均年齢 33.1±5.3 歳）、本薬と FSH 併用例は 262 例（平均年齢 32.4±5.4 歳）であった。また、CC 投与例のうち、CC 単独投与例は 293 例（平均年齢 32.9±4.5 歳）、CC と FSH 併用例は 104 例（平均年齢 33.9±4.9 歳）であった。各薬剤の用法・用量は記載なし。

生産児の例数は、本薬投与例及び CC 投与例でそれぞれ、514 例及び 397 例であり、先天異常（大奇形）の発現割合は 1.2%（6/514 例）及び 3.0%（12/397 例）、小奇形を含めた先天異常の発現割合は 2.4%（14/514 例）及び 4.8%（19/397 例）であった。

6) No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology. (Hum Reprod 2017; 32: 125-32)

11)

日本産科婦人科学会の生殖補助医療（以下、「ART」）登録データを利用し、ART における調節卵巣刺激に、本薬を用いて採卵し新鮮胚移植した女性、又は排卵誘発薬を用いず採卵し新鮮胚移植した女性（以下、「自然周期」）を対象に、妊娠転帰及び児の先天異常について後方視的に検討した。本薬の投与例数は 792 例（平均年齢 36.2 歳）、自然周期の例数は 3136 例（平均年齢 36.3 歳）であった。

流産率は、本薬投与例及び自然周期例（以下、同順）でそれぞれ、12.2%（97/792 例）及び 26.4%（827/3136 例）であった。

また、継続妊娠に至った女性（694 例及び 2287 例）の生産児における先天異常（大奇形）の発現割合は 1.9%（13/694 例）及び 1.5%（34/2287 例）、小奇形を含めた先天異常の発現割合はそれぞれ 2.2%（15/694 例）及び 1.9%（44/2287 例）であり、その内訳は、表 3 のとおりであった。

表 4 先天異常（大奇形）が認められた症例の内訳

	本薬 (694 例)	自然周期 (2287 例)
心血管系異常	6 例 (0.86%)	13 例 (0.56%)
筋骨格系異常	1 例 (0.14%)	1 例 (0.043%)
染色体異常	4 例 (0.57%)	11 例 (0.48%)

7) Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. (N Engl J Med 2015; 373: 1230-40) 19)

原因不明不妊の患者（18 歳～40 歳）を対象に、本薬、CC 及びゴナドトロピンの有効性及び安全性を比較する無作為化比較試験が実施された（本薬群 299 例、CC 群 300 例、ゴナドトロピン群 301 例）。

本薬群では、月経周期 3～5 日目から本薬 5.0 mg/日を 5 日間反復経口投与し、次周期以降は 2.5～7.5 mg/日で投与可能とされた。CC 群では、月経周期 3～5 日目から CC 100 mg/

日を5日間反復経口投与し、次周期以降は50~150 mg/日で投与可能とされた。ゴナドトロピン群では、月経周期3~5日目からゴナドトロピン150単位/日を投与開始し、投与開始7日目から37.5~75単位/日の用量の増減が可能とされ、次周期以降は75~225単位/日で投与可能とされた。いずれの群においても十分な卵胞発育が確認された場合にhCG 10000単位を投与し、IUIを実施することとされ、最大4周期の投与が可能とされた。

生産児における先天異常の発現割合は、本薬群、CC群、及びゴナドトロピン群で、3.6% (2/56例)、4.3% (3/70例) 及び3.1% (3/96例) であった。

8) The Outcome of 150 Babies Following the Treatment With Letrozole or Letrozole and Gonadotropins (Fertil Steril 2005, 84: S95) ²⁷⁾

本薬を用いて妊娠した不妊症(PCOS及び原因不明不妊)患者から出生した児150例の先天異常について、自然妊娠した女性から出生した児36050例と後方視的に比較検討した。

本薬投与例の40例の児が双胎で出生した。すべての先天異常の発現割合については、本薬投与例と自然妊娠例で有意差は認められなかったが、運動器系異常及び心血管系異常の発現割合については、自然妊娠例と比較して本薬投与例で有意に高かった。

<生殖発生毒性試験>

1) 生殖発生毒性試験(「フェマーラ錠2.5 mg」初回承認申請時添付資料) ²⁸⁾

受胎能に関する試験において、雄ラットに本薬0.03、0.3又は3 mg/kg/日を交配前71日間及び交配期間に反復経口投与した結果、雄ラットでは0.03 mg/kg/日から受胎率の低下が認められた。雌ラットでは本薬0.003、0.03又は0.3 mg/kg/日を交配前14日から妊娠6日目まで反復経口投与した結果、0.003 mg/kg/日から受胎率及び着床数の低下が認められたため、雌雄ラットともに受胎能に対する無毒性量は得られなかった。

胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ラットに本薬0.003、0.01又は0.03 mg/kg/日を妊娠6日目から17日目まで反復経口投与した結果、0.003 mg/kg/日から胚死亡率の高値が認められたほか、0.03 mg/kg/日で胎児に浮腫、ドーム状頭部及び椎体癒合が観察され、本薬による催奇形性が示唆された。妊娠ウサギに本薬0.002、0.006又は0.02 mg/kg/日を妊娠7日目から19日目まで反復経口投与した結果、0.006 mg/kg/日から胚死亡率の高値が認められた。

出生前の発生に関する試験において、妊娠ラットに本薬0.003、0.01又は0.03 mg/kg/日を妊娠6日目から分娩後2日目まで反復経口投与した結果、0.003 mg/kg/日で生存児を分娩できない状態であったことから、出生後の発生に関する試験を実施した。当該試験において、分娩後の親動物に本薬0.003、0.03又は0.3 mg/kg/日を分娩後0日目から20日目まで反復経口投与した結果、親動物及び雌の出生児に対する無毒性量は0.3 mg/kg/日と判断されたが、雄の出生児では生殖機能に対する影響(交尾率及び受胎率の低値)が0.003 mg/kg/日から認められたため、無毒性量は得られなかった。

(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) Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. (Cochrane Database Syst Rev 2018; 5: CD010287) ²⁹⁾

PCOS 患者に本薬又は CC を投与し、タイミング療法又は IUI を施行したときの有効性及び安全性を評価した結果、並びに本薬を用いた治療方法について以下のように記載されている。

- ・ 本薬群では CC 群と比較して妊娠率及び生産率が高いことが示唆された。
- ・ 本薬群と腹腔鏡下卵巣多孔術施行群では、妊娠率及び生産率に差は認められなかった。
- ・ 本薬群と CC 群では、OHSS、流産、多胎妊娠の発現割合に差は認められなかった。
- ・ 本薬の 5 日間反復投与と比較して、本薬の 10 日間反復投与では有効性の増加や副作用の減少を示す十分なエビデンスは得られなかった。
- ・ ほとんどの臨床研究又は臨床試験において、本薬は、1 日量として 2.5～5.0 mg を月経周期 2 又は 3 日目から 5 日間投与されている。

2) Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and meta-analysis. (Hum Reprod Update 2020; 27: 474-85) ³⁰⁾

本薬、CC、自然妊娠及びその他の不妊治療と比較したときの先天異常のリスクについて、以下のように記載されている。

- ・ 児の先天異常の発現割合について、本薬と CC やその他の排卵誘発剤、自然妊娠で差は認められなかった。
- ・ 治療上の有益性が高く、胎児への毒性が示されていないことから、本薬を排卵誘発の第一選択薬として用いるべきである。

(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) Human Fertility Methods and Protocol³¹⁾

PCOS を含む WHO group II の排卵障害に対する治療法として排卵誘発薬を併用したタイミング療法と IUI が記載されており、その排卵誘発薬の一つとして本薬が記載されている。

<国内における教科書等>

1) 生殖医療の必修知識 2020³²⁾

PCOS 患者又は WHO group II の無月経患者に対して、月経周期 3 又は 5 日目から本薬 2.5 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与し、排卵が認められない場合には 1 日 7.5 mg まで漸増する旨記載されている。

また、2005年の米国生殖医学会（ASRM）の報告²⁷⁾で本薬の催奇形性リスクが示唆されたが、当該報告における研究デザインに対して問題点が指摘されていること、その後の複数の報告において本薬の催奇形性がCCや自然妊娠と比較して高いことが示唆されなかったことから、本薬の投与により児の先天異常の発現率が高くなることを示唆する明らかなエビデンスは得られていない旨記載されている。

（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) International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018²⁾

挙児希望のあるPCOS患者に対する薬物療法について、以下のように記載されている。

- ・ アロマターゼ阻害薬は排卵誘発剤として有効であり、そのうち本薬が最も広範に使用されている。
- ・ 本薬を用いることで、CCと比較して排卵率は有意に高く、生産率は40%～60%増加し、多胎妊娠率は低い。
- ・ 本薬に抵抗性を示す患者はCCに抵抗性を示す患者よりも少ない。
- ・ 本薬使用時のほてりの発現割合はCCと比較して低い一方、疲労及びめまいの発現割合はCCと比較して高い。
- ・ 本薬はCCと比較して、生産率が高く、ほてりの発現割合が低い利点は、疲労及びめまいの発現割合がCCよりも増加する等の懸念を上回る。
- ・ 無排卵性のPCOS患者（他の不妊因子を伴わない）の排卵誘発に対する第一選択薬として本薬を考慮すべきである。
- ・ 複数の無作為化比較試験、システマティックレビュー及びメタ・アナリシスによれば、本薬により児に先天異常の発現割合が高くなる結果は示唆されていない。

2) The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. (Hum Reprod Update 2016; 22: 687-708)¹⁰⁾

CC又は本薬（入手可能かつ許容可能な場合）は、無排卵性のPCOS患者（他の不妊因子を伴わない）の排卵誘発に対する第一選択薬とすべきである旨記載されている。

<国内におけるガイドライン等>

1) 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020³⁾

挙児を希望するPCOS患者に対して、排卵誘発薬としてアロマターゼ阻害薬（本薬）の使用を考慮する旨記載されている。また、アロマターゼ阻害薬（本薬）による排卵誘発では、クロミフェンと比較して排卵率及び生産率が良好であり、児の先天異常の発生率には差がないことが報告されている旨記載されている。

2) 生殖医療ガイドライン³³⁾

本薬は PCOS に対する一般不妊治療の排卵誘発法として有効である旨記載されており、PCOS 患者における本薬の使用方法については、「本薬 2.5 mg (1錠) を月経周期 3 日目から 5 日間投与する。効果をみながら 1 日投与量を 5.0 mg (2錠) に増量する。」と記載されている。

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) 当院におけるクロミフェン抵抗性 PCOS 症例に対するアロマターゼ阻害剤の治療成績
(沖縄産科婦人科学会雑誌 2019; 41: 59-64)³⁴⁾

CC 抵抗性の PCOS 患者 6 例を対象に、月経周期 5 日目から本薬 2.5 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、排卵が認められない場合には 2.5 mg ずつ増量し、最大 1 日 7.5 mg まで増量した。

2.5 mg 投与では排卵は認められず、5.0 mg 投与で 2 例、7.5 mg 投与で 3 例に排卵が認められた。排卵が認められた全例に多発排卵はなく、タイミング療法及び配偶者間人工授精（以下、「AIH」）を施行した結果、2 例が妊娠に至った。

全例で副作用は認められなかった。

2) 当院における月経異常を伴う不妊女性に対する letrozole の使用経験（東海産科婦人科学会雑誌 2018; 54: 293-8)³⁵⁾

CC 抵抗性の WHO group II の排卵障害患者 91 例を対象に、本薬投与時と同一の患者集団の前治療として実施された CC 投与時の結果を後方視的に比較することで本薬を用いた排卵誘発の効果を検討した。

月経周期 3 日目から本薬 2.5 mg/日を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与された。

本薬投与時及び CC 投与時において、周期あたりの排卵率は 88.5% (309/349 周期) 及び 79.8% (264/331 周期) であった。

3) 多嚢胞性卵巣症候群患者に対するレトロゾール治療後の妊娠・出生児に関する調査報告（日本受精着床学会雑誌 2011; 28: 197-200)³⁶⁾

本薬を用いて妊娠に至った PCOS 患者 66 例について、本薬の不妊治療の効果を後方視的

に検討した。

本薬は、2.5 mg を月経周期 3 日目から 1 日 1 回 5 日間反復経口投与され、必要に応じて hMG を併用投与された。

主席卵胞数は 1.2 ± 0.7 個であり、多胎妊娠は認められなかった。

OHSS は全例で認められず、児の先天異常の発現割合は 1.5% (1/66 例) であった。

4) クロミフェン抵抗性の無排卵不妊婦人に対するアロマターゼインヒビター (レトロゾール) を用いた排卵誘発の試み (日本受精着床学会雑誌 2005; 22: 177-80) ³⁷⁾

CC 抵抗性の不妊症患者 18 例 (うち PCOS 患者は 12 例) を対象に、月経周期 3 日目から本薬 2.5 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、直径 21~23 mm の卵胞が認められた患者に hCG 10000 単位を投与し、AIH を実施した。

PCOS 患者 12 例における排卵率は 83.3% (10/12 例) であった。

全例 (18 例) で副作用は認められなかった。

5) Letrozole による排卵誘発の試み clomiphene citrate との比較 (東海産科婦人科学会雑誌 2002; 39: 97-102) ³⁸⁾

本薬を用いて妊娠に至った不妊症患者 47 例について、本薬の不妊治療の効果を後方視的に検討した。

本薬は、2.5 mg を月経周期 5 日目から 1 日 1 回 5 日間反復経口投与された。

本薬を単独で投与したときの排卵率は 88.6% (39/44 周期) であった。5 例が妊娠に至り、多胎妊娠は認められなかった。

本薬を hMG と併用して投与したときの排卵率は 95.6% (43/45 周期) であった。4 例が妊娠に至り、多胎妊娠は認められなかった。

本薬を hMG 及び GnRH アンタゴニストと併用して投与したときの排卵率は 100% (9/9 周期) であった。2 例が妊娠に至り、多胎妊娠は認められなかった。

本薬単独投与時 (44 周期) の排卵数は 1.39 ± 0.63 であった。なお、同施設の過去の CC 単独投与時 (152 周期) における排卵数は 1.95 ± 1.16 個であった。

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

欧米等 6 カ国において、本薬は PCOS 患者における排卵誘発に係る適応を有していないが、海外で実施された無作為化比較試験では、本薬を用いて排卵誘発された PCOS 患者において、本邦において排卵障害に基づく不妊症における排卵誘発の効能・効果で承認されている CC と同様の排卵率、妊娠率、生産率が示されており (5. (1) 参照)、これらの海外臨床試験成績に基づき、国際的なガイドラインや教科書では、本薬は CC と並んで PCOS 患

者における排卵誘発に使用する薬物療法の一つに位置付けられている（5.（3）、（4）参照）。国内のガイドラインや教科書の記載内容（5.（3）、（4）参照）と、本邦の医療実態においても、PCOS 患者における排卵誘発に本薬が投与され、排卵、妊娠及び出産が可能であったことが公表文献から確認できること（6.（2）参照）を踏まえると、日本人の PCOS 患者の排卵誘発に対して本薬が有効な薬剤として使用されている実態があるものと判断できる。

以上より、検討会議は、海外臨床試験の成績及び国内の使用実態に係る文献、並びに国内外のガイドライン及び教科書の記載状況等を踏まえ、日本人の PCOS 患者における排卵誘発に対する本薬の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

閉経後乳癌に本薬を使用した際には副作用としてほてり、疲労、めまい等が発現することが知られており、PCOS 患者を対象とした海外臨床試験においても本薬（2.5～5 mg/日）を用いたときに、ほてり、疲労及びめまいが認められた。本邦において排卵障害患者における排卵誘発に係る効能・効果を有する CC と比較して、本薬投与時の疲労及びめまいの発現割合は高かったが、当該試験も踏まえて作成された海外ガイドラインでは、CC と比較して生産率が高く、ほてりの発現割合が低い本薬の利点は、疲労及びめまいの発現割合の増加等の懸念を上回る旨記載されている²⁾。また、国内の使用実態に係る公表文献では、本薬投与による副作用は確認されなかった。

本薬の閉経後乳癌の適応取得に係る国内承認申請時に提出された非臨床の非臨床生殖発生毒性試験において、胎児死亡及び催奇形性、並びに分娩障害が確認されていること²⁸⁾、及び本薬により排卵した後に妊娠した不妊症（PCOS 及び原因不明不妊）患者から出生した児に先天異常が認められた報告²⁷⁾等を踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は禁忌とされている。そのため、PCOS 患者への本薬投与時の先天異常の発現について調査した結果、関連する情報は、以下のとおりであった。

海外臨床試験において、本薬（2.5～5 mg/日）を用いたときの児の先天異常の発現割合は、本邦において排卵障害患者に対する排卵誘発に係る効能・効果を有する CC と同程度であった。また、本薬の催奇形性を評価した観察研究において、児の先天異常の発現割合は、本薬投与例、CC 投与例、自然妊娠例で差異はなく、児に先天異常が認められた症例における発現事象の内訳も本薬使用時に特徴的な傾向は認められなかった（5.（1）参照）。メタ・アナリシスの結果においても、CC 等の排卵誘発薬投与例、及び自然妊娠例と比較して、本薬投与例の児の先天異常の発現割合は同程度であった（5.（2）参照）。

さらに、開発要請を受けた企業が 2006 年 1 月から 2021 年 11 月 15 日までに収集したフェマーラ錠 2.5 mg の国内副作用報告のうち、フェマーラ錠 2.5 mg の使用理由が「排卵誘発」、「妊娠時の胎児の曝露」又は「不妊症」であった 10 例 17 件の事象の内訳は以下のとおりであった。児に認められた事象を含め報告された事象について、詳細不明であり関連性が判断できない事象や他の要因が考えられる事象を除けば、既に添付文書で注意喚起が

なされており、追加の安全対策の必要はない旨、開発企業は説明している。

- ・ MedDRA 器官別大分類の「先天性、家族性及び遺伝性障害」に該当する副作用として、四肢奇形、合指症、発育性股関節形成不全、先天性膝関節脱臼、彎足、腓骨欠損、21 トリソミー及び副耳各 1 件が報告された。
- ・ MedDRA 器官別大分類の「妊娠、産褥及び周産期の状態」に該当する副作用として、異所性妊娠、低出生体重児及び胎児死亡各 1 件が報告された。
- ・ その他の副作用として、血栓症、血腫、膿瘍、黄疸、帯状疱疹及び狭心症各 1 件が報告された。

以上より、検討会議は、以下のように考える。

本薬を PCOS 患者における排卵誘発に使用した際に主に認められた事象は、既承認の効能・効果で使用した際にも発現することが知られているほてり、疲労及びめまい等であり、本薬の PCOS 患者への使用にあたって臨床上大きな問題となることはないと判断する。また、海外臨床試験では、本薬群で多胎妊娠や主席卵胞 2 個以上といった事象が認められているが（5. (1) 参照）、いずれの報告でも多胎妊娠率は CC と同程度であり、臨床的に大きな問題となるような発現状況ではないと判断する。ただし、本薬による排卵誘発によって、多胎妊娠となる可能性は考慮して使用するよう注意喚起することは必要と判断する。

また、非臨床試験において催奇形性が示唆されたこと²⁸⁾、2005 年の米国生殖医学会の学術集会において、本薬による排卵後に妊娠した不妊症（PCOS 及び原因不明不妊）患者から出生した児に先天異常が認められたとの報告があること²⁷⁾等から、本薬は既承認の閉経後乳癌の効能・効果では妊婦への投与は禁忌とされた。しかしながら、2005 年以降に報告された海外臨床試験や国内外の観察研究で、CC 投与例や自然妊娠例と比較して、本薬投与例の児の先天異常の発現割合が高いことを示唆する報告はないこと、及び排卵誘発を目的とした本薬の投与期間は妊娠成立前の 5 日間であること等から、PCOS 患者の排卵誘発に係る本薬の有効性を考慮すると、本薬が催奇形性の潜在的なリスクを有することが、PCOS 患者の排卵誘発での本薬の有用性を直ちに否定するものではないと判断する。しかしながら、非臨床試験において認められた本薬の催奇形性については、本薬による排卵誘発を行う PCOS 患者に適切に情報提供した上で、妊娠初期の意図しない本薬の投与を避けるために、本薬の投与開始前及び次周期の投与前に妊娠検査を実施して妊娠していないことを確認すること、患者に対しては本薬の投与前及び投与中に基礎体温を測定すること等の注意喚起をする必要があると判断する。

以上より、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで、本薬の催奇形性を含みリスクを理解した上で、妊娠初期の意図しない投与を避けるための対策を適切に実施して本薬が使用されるのであれば、PCOS 患者の排卵誘発を目的とした本薬の投与のリスクはベネフィットを上回らないと判断する。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は、欧米等 6 カ国において、PCOS 患者における排卵誘発に係る適応を有していないが、海外臨床試験の成績から PCOS 患者に本薬を投与したときに CC と同程度の排卵率、妊娠率及び生産率等が得られており (5. (1) 参照)、国際的なガイドラインや教科書では、本薬は CC と並んで PCOS 患者における排卵誘発に使用する薬物療法の一つであると位置付けられている (5. (3)、(4) 参照)。国内公表文献からも、PCOS 患者に本薬が投与され、排卵、妊娠及び出産が可能であることが確認でき (6. (2) 参照)、国内のガイドラインや教科書の記載内容 (5. (3)、(4) 参照) を踏まえると、日本人の PCOS 患者の排卵誘発に対して本薬が有効性の問題なく使用されている実態があるものと判断できる (7. (1) 参照)。

安全性について、海外臨床試験において発現した主な副作用は既知の副作用 (ほてり、疲労、めまい等) であった (5. (1) 参照)。また、非臨床試験では本薬の催奇形性が示唆されたものの、本薬の投与期間は妊娠成立前であり、海外臨床試験や国内外の観察研究においては、CC や自然妊娠と比較して児の先天異常の発現割合は同程度であった (5. (1) 参照) こと等から、妊娠初期の意図しない本薬曝露を避ける対策が講じられるのであれば、本邦においても PCOS 患者における排卵誘発を目的とした本薬の投与のリスクはベネフィットを上回らないと判断する (7. (2) 参照)。

以上より、検討会議は、日本人 PCOS 患者における排卵誘発に対する本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断した。

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)

多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発

【設定の妥当性について】

検討会議は、海外の臨床試験成績、国内外の教科書及びガイドラインの記載内容を踏まえて、本薬は、日本人の PCOS 患者において排卵誘発の効果を示すと判断した。また、安全性については、本薬投与時に発現する主な副作用は既知の事象であり、投与に際して臨床で大きな問題とならないこと、並びに本薬の投与時期と投与期間が妊娠成立前の 5 日間であること、及び海外臨床試験や国内外の観察研究において児の先天異常の発現割合は自然妊娠や他の薬剤と同程度であったことから、有効性を踏まえると潜在的な催奇形性のリスクも含めた安全性は許容されるものと判断できる。

以上を踏まえると、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。

(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、レトロゾールとして1日1回2.5 mgを月経周期3日目から5日間経口投与する。十分な効果が得られない場合には、1回投与量を5 mgに増量することができる。

【用法・用量に関連する注意】

本薬を用いた周期を繰り返し行っても十分な効果が得られない場合には、患者の年齢等も考慮し、漫然と本薬を用いた周期を繰り返すのではなく、生殖補助医療を含め他の適切な治療を考慮すること。

【設定の妥当性について】

1) 及び2) の検討より、検討会議は、上述のような用法・用量とすることが妥当と判断する。

1) 開始用量及び最大用量、並びに最大周期数について

国際的なガイドラインには本薬の推奨用法・用量は明記されていないものの、その根拠となる海外臨床試験のほとんどで本薬の開始用量は2.5 mg/日で、効果不十分な場合に投与が可能とされた用量は5 mg/日であった。また、海外臨床試験において本薬2.5 mg/日群の排卵率がプラセボ群と比較して高いこと、並びに本薬2.5 mg/日群の排卵率及び妊娠率がCC100 mg/日群と同程度であったこと、国内の使用実態においても本薬2.5 mg/日を5日間投与することで排卵や妊娠が確認されていることから、本薬の開始用量を2.5 mg/日とすることは妥当と判断する。

本薬2.5 mg/日と本薬5 mg/日の並行群間比較試験は実施されていないが、本薬2.5 mg/日で投与し、卵胞発育が不十分な場合は次周期以降、5 mg/日に増量可、又は2.5 mg/日ずつ増量して最大7.5 mg/日まで増量可とした海外臨床試験において、5 mg/日又は7.5 mg/日の投与に増量して採卵や妊娠を達成した症例が認められている²⁴⁾。一方で、本薬5 mg/日と本薬7.5 mg/日の並行群間比較試験において、本薬7.5 mg/日投与群の排卵率や妊娠率は本薬5 mg/日投与群を上回らなかったこと²²⁾も踏まえると、効果不十分な場合に本薬の投与量を最大5 mg/日まで増量可能とすることは妥当と判断する。

なお、本薬による排卵誘発は、妊娠するまで最大3周期、5周期又は6周期まで投与可能とする規定で実施された海外臨床試験の成績が報告されたが^{13) 14) 21)}、これらの報告を含め、本薬による治療の周期数が多くなるにつれて有効性の低下や有害事象の増加を示す報告はないこと、5周期まで投与可能とする規定で実施された海外臨床試験では、周期間で副作用による中止例数に大きな違いは認められなかったことから¹³⁾、本薬による治療の周期数を制限する必要はないと判断する。一方で、卵胞発育後の不妊治療の手技(IUI等の一般

不妊治療又は体外受精等の ART) によらず、年齢が高くなるにつれて妊娠率は低下すること³⁹⁾等を踏まえると、本要望内容である一般不妊治療での本薬を用いた周期を繰り返し行っても十分な効果が得られない場合には、漫然と本薬を用いた周期を繰り返すのではなく、患者背景等も考慮して、ART も含めた他の適切な治療を考慮するよう、注意喚起することが適切と判断する。

2) 投与時期及び投与期間について

PCOS 患者に本薬を投与した際の排卵率や妊娠率を検討した海外臨床試験や国内の使用実態に係る文献のほとんどで、本薬は、月経開始 3 日目から 5 日間投与され、その際の有効性及び安全性が確認されていることから、本薬の投与時期を月経開始 3 日目から 5 日間とすることは妥当と判断する。

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

PCOS 患者の排卵誘発に本薬を使用するにあたっては、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで、本薬の催奇形性を含むリスクについて予め患者に十分な説明を行った上で、妊娠初期の意図しない投与を避けるための対策が適切に講じられる必要がある。

また、IUI 等の一般不妊治療において、本薬を用いることで卵巣の刺激が過剰となり多胎妊娠となる可能性があることを理解した上で、使用することが適切である(7.(2)参照)。

以上を踏まえ、検討会議は、添付文書に、以下の注意喚起を追加することが適切と判断する。

- ・ 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について、あらかじめ患者に説明を行うこと。
- ・ 妊娠初期の投与を避けるため、以下の点に注意すること。
 - ・ 患者に、投与前少なくとも 1 カ月間及び治療期間中は基礎体温を必ず記録させること。
 - ・ 本薬投与開始前及び次周期の投与前は妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認すること。

- ・ 卵巣の刺激が過剰となった結果として多胎妊娠となる可能性があることをあらかじめ患者に説明すること。

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) International evidence-based guidelines for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. Monash University; 2018. p106
- 3) 産婦人科診療ガイドラインー婦人科外来編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p148-150, 153-155
- 4) 米国添付文書：FEMARA (Novartis Pharmaceuticals Corporation)
- 5) 英国添付文書：Femara 2.5 mg Tablets (Novartis Ireland Limited)
- 6) 独国添付文書：Femara 2.5 mg film-coated tablets (Novartis Pharma GmbH)
- 7) 仏国添付文書：Femara 2.5 mg film-coated tablets (To be completed nationally)
- 8) 加国添付文書：FEMARA 2.5 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)
- 9) 豪州添付文書：FEMARA (Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited)
- 10) Balen AH, et al. The management of an ovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. Hum Reprod Update 2016; 22: 687-708.
- 11) Kamath MS, et al. Aromatase inhibitors in women with clomiphene citrate resistance: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Fertil Steril 2010; 94: 2857-9.
- 12) Bayar U, et al. Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. Fertil Steril 2006; 86: 1447-51.
- 13) Legro RS, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2014; 371: 119-29.
- 14) Roy KK, et al. A prospective randomized trial comparing the efficacy of Letrozole and Clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. J Hum Reprod Sci 2012; 5: 20-5.
- 15) Forman R, et al. Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. J Obstet Gynaecol Can 2007; 29: 668-71.
- 16) Tulandi T, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. Fertil Steril 2006; 85: 1761-5.

- 17) Tatsumi T, et al. No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2017; 32: 125-32.
- 18) Sharma S, et al. Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment. *PLoS One* 2014; 9: e108219.
- 19) Diamond MP, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med* 2015; 373: 1230-40.
- 20) Rezk M, et al. Clomiphene citrate combined with metformin versus letrozole for induction of ovulation in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol* 2018; 34: 298-300.
- 21) Amer SA, et al. Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2017; 32: 1631-8.
- 22) Ramezanzadeh F, et al. A randomized trial of ovulation induction with two different doses of Letrozole in women with PCOS. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 1029-34.
- 23) Ganesh A, et al. Comparison of letrozole with continuous gonadotropins and clomiphene-gonadotropin combination for ovulation induction in 1387 PCOS women after clomiphene citrate failure: a randomized prospective clinical trial. *J Assist Reprod Genet* 2009; 26: 19-24.
- 24) Rahmani E, et al. Dosage optimization for letrozole treatment in clomiphene-resistant patients with polycystic ovary syndrome: A prospective interventional study. *Obstet Gynecol Int* 2012; 758508.
- 25) Akbari Sene A, et al. Comparison of the pregnancy outcomes and the incidence of fetal congenital abnormalities in infertile women treated with letrozole and clomiphene citrate. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44: 1036-41.
- 26) Yun J, et al. Comparison of congenital malformations among babies born after administration of letrozole or clomiphene citrate for infertility treatment in a Korean cohort. *Reprod Toxicol* 2018; 82: 88-93.
- 27) Biljan MM, et al. The Outcome of 150 Babies Following the Treatment With Letrozole or Letrozole and Gonadotropins. *Fertil Steril* 2005, 84: S95.
- 28) 「フェマーラ錠 2.5 mg」 初回承認申請時添付資料
- 29) Franik S, et al. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD010287.
- 30) Pundir J, et al. Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2020; 27: 474-85.
- 31) *Human Fertility Methods and Protocol*. Humana Press; 2014. p175
- 32) 生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p204-7
- 33) 生殖医療ガイドライン. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2021. p44-9
- 34) 白石康子、他. 当院におけるクロミフェン抵抗性 PCOS 症例に対するアロマターゼ阻

- 害剤の治療成績. 沖縄産科婦人科学会雑誌 2019; 41: 59-64.
- 35) 浅野美幸、他. 当院における月経異常を伴う不妊女性に対する letrozole の使用経験. 東海産科婦人科学会雑誌 2018; 54: 293-8.
- 36) 瀬川智也、他. 多嚢胞性卵巣症候群患者に対するレトロゾール治療後の妊娠・出生児に関する調査報告. 日本受精着床学会雑誌 2011; 28: 197-200.
- 37) 小池俊光、他. クロミフェン抵抗性の無排卵不妊婦人に対するアロマターゼインヒビター（レトロゾール）を用いた排卵誘発の試み. 日本受精着床学会雑誌 2005; 22: 177-80.
- 38) 上條浩子、他. Letrozole による排卵誘発の試み clomiphene citrate との比較. 東海産科婦人科学会雑誌 2002; 39: 97-102.
- 39) ART データブック 2019 年. https://www.jsog.or.jp/activity/art/2019data_202107.pdf（最終確認日：2021 年 12 月 10 日）

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）
 フルダラビンリン酸エステル
 再発又は難治性の急性骨髄性白血病

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：フルダラビンリン酸エステル	
	販売名：フルダラ静注用 50 mg	
	会社名：サノフィ株式会社	
要望者名	日本血液学会、日本小児血液・がん学会	
要望内容	効能・効果	再発・難治性急性骨髄性白血病に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
	用法・用量	フルダラビン 30 mg/m ² を 30 分以上かけて 5 日間点滴静脈内投与する。
	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>急性骨髄性白血病（以下、「AML」）は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p>
<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>欧米等 6 カ国では承認されていないものの、診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、フルダラビンリン酸エステル（以下、「本薬」）、顆粒球コロニー刺激因子（以下、「G-CSF」）等の併用投与は再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者に対して欧米等において標準的療法に位置づけられていると考えられる。したがって、「ウ」に該当すると判断した。</p>

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	本要望の効能・効果については承認なし〔開発を行っていない〕 (2021 年 10 月 1 日現在)
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	本要望の効能・効果については承認なし〔開発を行っていない〕 (2021 年 10 月 1 日現在)
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	本要望の効能・効果については承認なし〔開発を行っていない〕 (2021年10月1日現在)
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	本要望の効能・効果については承認なし〔開発を行っていない〕 (2021年10月1日現在)
5) 加国	
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）	
備考	本要望の効能・効果については承認なし〔開発を行っていない〕 (2021年10月1日現在)
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	本要望の効能・効果については承認なし〔開発を行っていない〕 (2021年10月1日現在)

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	① National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Acute Myeloid Leukemia (AML). Version 3. 2021. ¹⁾ ② National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood

	Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment. Date of last modified, August 20, 2020. ²⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	再発又は難治性の AML に対する本薬及びシタラビン (以下、「Ara-C」)、G-CSF の併用投与 (以下、「FLAG」) 及び FLAG とイダルビシン塩酸塩 (以下、「IDA」) の併用投与 (以下、「FLAG-IDA」)。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	FLAG 及び FLAG-IDA の用法・用量について、両ガイドラインに記載はないものの、公表論文 ^{3) ~6)} が引用されている。
ガイドラインの根拠論文	① Montillo M, Mirto S, Petti MC, et al. Fludarabine, cytarabine and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. Am J Hematol 1998; 58: 105-9. ³⁾ Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 1997; 99: 939-44. ⁴⁾ ② Tavit B, Aytac S, Cetin M, et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of children with poor-prognosis acute leukemia: the Hacettepe experience. Pediatr Hematol Oncol 2010; 27: 517-28. ⁵⁾ Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Improved Outcome in Pediatric Relapsed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Trial on Liposomal Daunorubicin by the International BFM Study Group. J Clin Oncol 2013; 31: 599-607. ⁶⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	成人 AML の診療に対する 2017ELN ガイドライン (Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017; 129: 424-47. ⁷⁾)
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA。IDA はミトキサントロン (以下、「MIT」) 又は amsacrine (本邦未承認) に代替可能。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	本薬 30 mg/m ² を第 2～6 日目に静脈内投与、Ara-C 1.5～2 g/m ² を第 2～6 日目に静脈内投与 (本薬投与後 4 時間から開始)、IDA 10 mg/m ² を第 2～4 日目に静脈内投与、G-CSF 5 µg/kg を第 1～5 日目に皮下投与 (7 日以降白血球数が 500/µL 以上に回復するまで投与)。60 歳以

	上の患者では次のように減量を考慮：本薬 20 mg/m ² 、Ara-C 0.5～1 g/m ² 、IDA 8 mg/m ² 。
ガイドラインの根拠論文	Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 1997; 99: 939-44. ⁴⁾
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	成人 AML の診療に対する 2017 ELN ガイドライン ⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同じ
ガイドラインの根拠論文	英国と同じ
備考	英国と同じ
4) 仏国	
ガイドライン名	成人 AML の診療に対する 2017 ELN ガイドライン ⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同じ
ガイドラインの根拠論文	英国と同じ
備考	英国と同じ
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	成人 AML の診療に対する 2017 ELN ガイドライン ⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同じ
ガイドラインの根拠論文	英国と同じ
備考	英国と同じ

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

なし

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

<p><海外における臨床試験等></p> <p>1) Montillo M, et al. Fludarabine, cytarabine and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. Am J Hematol 1998; 58: 105-9.³⁾</p> <p>再発又は難治性の AML 患者 38 例 (11~70 歳) を対象に、FLAG の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。</p> <p>用法・用量は、本薬 30 mg/m²/day を第 1~5 日目に 30 分以上かけて静脈内投与、Ara-C 2 g/m²/day を第 1~5 日目に 4 時間かけて静脈内投与、G-CSF (フィルグラスチム (遺伝子組換え) (以下、「フィルグラスチム」) 又はレノグラスチム (遺伝子組換え) (以下、「レノグラスチム」)) 5 µg/kg/day (投与経路記載なし) を化学療法の 24 時間前から末梢血中の白血球数が 500/µL 以上に回復するまで投与することとされた。</p> <p>有効性について、完全寛解 (以下、「CR」) は全体で 21/38 例 (55.3%) [再発 AML 14/22 例 (63.6%)、難治性 AML 7/16 例 (43.7%)] に認められた。このうち 6 例が自家骨髄移植、3 例が同種骨髄移植を受け、2 例は移植待機中であった。</p> <p>安全性について、全例で重度の骨髄抑制が認められた。好中球数 (500/µL 以上) 及び血小板数 (20,000/µL 以上) の回復に要した日数 (中央値) はそれぞれ 21 及び 23 日であった。World</p>

Health Organization (以下、「WHO」) 基準 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症 17 例 (44%)、粘膜炎 4 例 (10%)、下痢 3 例 (8%)、倦怠感 1 例 (2%) であった。また、4 例 (10%) が寛解導入療法中に死亡 (慢性肺アスペルギルス症及び出血各 2 例) した。

- 2) Jackson G, et al. A multicentre, open, non-comparative phase II study of a combination of fludarabine phosphate, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor in relapsed and refractory acute myeloid leukaemia and de novo refractory anaemia with excess of blasts in transformation. *Br J Haematol* 2001; 112: 127-37.⁸⁾

再発又は難治性の AML 及び芽球増加を伴う不応性貧血 (以下、「de novo MDS-RAEB-t」) 患者 83 例 (18~75 歳) (初回化学療法 6 カ月以上 CR 後に再発 (Group 1) : 21 例、6 カ月未満の再発 (Group 2) : 44 例、de novo MDS-RAEB-t (Group 3) : 18 例) を対象に、FLAG の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、本薬 30 mg/m²/day を第 1~5 日目に 30 分以上かけて静脈内投与、Ara-C 2 g/m²/day を第 1~5 日目に 4 時間かけて静脈内投与、G-CSF 製剤 (フィルグラスチム又はレノグラスチム) 30×10⁶ 単位 (300 µg/m² に相当) /day を本薬、Ara-C 投与の 1 日前から本薬、Ara-C 投与完了翌日までの 7 日間皮下投与することとされた。寛解導入療法で CR を達成した場合は、4 日間の FLAG 療法を 1 サイクルとし、1~2 サイクル地固め療法として施行した。

有効性について、主要評価項目である CR 率は、Group 1、2 及び 3 でそれぞれ 81、30 及び 56%であった。生存期間 (中央値) は、それぞれ 1.4 年、3.0 カ月、及び 1.6 年であった。

安全性について、治療関連死は 15 例 (18%) に認められ、その内訳は、感染症 11 例、出血及び病勢進行各 2 例であった。治療の中止に至った有害事象は、臨床的に重要な肝機能 (1 例の肝中心静脈塞栓症を含む) の低下 3 例であった。Grade 3 以上の有害事象は、脱毛 30 例、悪心/嘔吐 24 例、ALT 増加 19 例、ビリルビン増加 6 例、下痢 5 例、アルカリホスファターゼ増加、口腔障害、出血及び皮膚障害各 4 例、便秘及び血清尿素窒素増加各 3 例、AST 増加、薬剤熱及び頭痛各 2 例、視力障害 1 例であった。また、重度の骨髄抑制が全例に認められ、試験治療に関連している可能性がある重篤な有害事象として、発熱 11 件 (2 例の死亡を含む)、白血球増加症 3 件 (2 例)、重度の骨痛及び失神各 1 件が認められた。

- 3) Parker JE, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1997; 99: 939-44.⁴⁾

高リスク骨髄異形成症候群 (以下、「MDS」) /AML 患者 19 例 (18~72 歳) (de novo MDS : 7 例、二次性 AML : 2 例、再発又は難治性の MDS/AML : 7 例、悪性腫瘍の治療後に発症した MDS/AML (t-MDS/AML) : 3 例) を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 30 mg/m²/day を第 1~5 日目に 30 分以上かけて静脈内投与 (治療前クレアチニン・クリアランス 30~70 mL/min の腎障害がある場合は、15 mg/m²/day に減量)、Ara-

C 2 g/m²/day を第 1～5 日目に 4 時間かけて静脈内投与、G-CSF（フィルグラスチム）300 μg/m²/day を第 0～5 日目まで及び化学療法終了後 7 日間並びに好中球数 500/μL に回復するまで 2 時間かけて静脈内（化学療法終了後は皮下）投与、IDA 10 mg/m²/day を第 1～3 日目に静脈内投与することとされた。

有効性について、CR は 12/19 例（63%）〔de novo MDS と二次性 AML の計 7/9 例（78%）、t-MDS/AML 1/3 例（33%）、再発又は難治性の MDS/AML 4/7 例（57%）〕に認められた。

安全性について、有害事象は、皮疹 3 例（16%）、肝酵素上昇及び神経学的症状各 2 例（11%）、自己制限性耳下腺炎、末梢性感覚運動神経障害及び多巣性運動神経障害各 1 例（5%）であった。治療関連死亡は認められなかった。

- 4) Burnett AK, et al. A Comparison of FLAG-Ida and daunorubicin combined with clofarabine in high-risk acute myeloid leukaemia: data from the UK NCRI AML17 Trial. *Leukemia* 2018; 32: 2693-7.⁹⁾

寛解導入療法が実施された高リスク MDS/AML 患者 311 例（16～61 歳）（de novo AML : 221 例、二次性 AML : 58 例、高リスク MDS : 32 例）を対象に、強化療法としての FLAG-IDA とダウノルビシン塩酸塩（以下、「DNX」）及びクロファラビンの併用（以下、「DClo」）投与の有効性及び安全性を検討する無作為化比較第Ⅲ相試験が実施された。

用法・用量は、FLAG-IDA 群（104 例）では IDA 8 mg/m²/day を第 3～5 日目並びに本薬 30 mg/m²/day 及び Ara-C 2 g/m²/day を第 1～5 日目にそれぞれ投与、G-CSF（レノグラスチム）263 μg/day を化学療法前日から 7 日間投与することとされ（投与経路記載なし）、DClo 群（207 例）では DNX 50 mg/m²/day を第 1、3 及び 5 日目並びにクロファラビン 20 mg/m²/day を第 1～5 日目にそれぞれ投与することとされた（投与経路記載なし）。

有効性について、治療後の移植率は、FLAG-IDA 群及び DClo 群でそれぞれ 53 及び 58%であった。5 年生存率は、FLAG-IDA 群及び DClo 群でそれぞれ 44 及び 26%であり、FLAG-IDA 群で統計学的に有意に高かった。

安全性について、FLAG-IDA 群でより強い骨髄抑制が認められた。一方で非血液毒性は FLAG-IDA 群と DClo 群で同程度であった（具体的な事象名及び発現例数の記載なし）。

- 5) Steinmetz HT, et al. Phase-II trial of idarubicin, fludarabine, cytosine arabinoside, and filgrastim (Ida-FLAG) for treatment of refractory, relapsed, and secondary AML. *Ann Hematol* 1999; 78: 418-25.¹⁰⁾

再発又は難治性の AML 患者 57 例（19～75 歳）（Group 1 : 初回治療抵抗性 AML 14 例、Group 2 : 第 1 再発 AML 15 例、Group 3 : 二次性 AML 28 例）を対象に、FLAG-IDA の安全性と有効性を検討する非盲検非対照第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量は、IDA 8 mg/m²/day を第 1、3 及び 5 日目に投与、本薬 25 mg/m²/day を第 1～5 日目に 1 時間かけて静脈内投与、Ara-C 1 g/m² を第 1～5 日目に 12 時間ごとにそれぞれ 1 時間以上かけて静脈内投与、G-CSF（フィルグラスチム）400 μg/m²/day を化学療法前日から好中球

数 1,000/ μ L に回復するまで静脈内投与することとされた。

有効性について、CR 率は、Group 1、2 及び 3 でそれぞれ 7、80 及び 61%であった。20 週時点の生存率は、それぞれ 24、78 及び 55%であった。

安全性について、すべての被験者で好中球数減少 (<1,000/ μ L) 及び血小板数減少 (<30,000/ μ L) が認められ、それぞれの持続期間の中央値 (範囲) は、17 日 (10~36 日) 及び 23 日 (9~65 日) であった。治療後 42 日以内に 12 例が重度の感染症 (敗血症 11 例、肺炎 1 例) で死亡し、1 例は脳内出血で死亡した。重篤な感染症として菌血症 32 例、原因不明の発熱 31 例、肺炎 16 例、敗血症性ショック 6 例、真菌症 3 例が認められた。

- 6) Kim H, et al. Continuous infusion of intermediate-dose cytarabine and fludarabine with idarubicin for patients younger than 60 years with resistant acute myeloid leukemia: a prospective, multicenter phase II study. *Am J Hematol* 2009; 84: 161-6.¹¹⁾

再発又は難治性の AML 患者 29 例 (18~57 歳) (初回治療抵抗性 8 例、早期再発 19 例、複数回再発 1 例、移植後再発 1 例) を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、本薬 30 mg/m²/day と Ara-C 1 g/m²/day を第 1~5 日目に 24 時間かけて静脈内投与、IDA 12 mg/m²/day を第 1~3 日目に 30 分以上かけて静脈内投与、G-CSF (レノグラスチム) 400 μ g/m²/day を化学療法開始同日から 5 日間の皮下投与することとされた。さらに、骨髓低形成 (第 14 日目以降も骨髓芽球が 5%未満の場合と定義) の場合は、好中球数 1,000/ μ L に回復するまで、G-CSF 250 μ g/day を投与することとされた。

有効性について、8 名 (27.8%) が CR、2 名 (6.9%) が血小板回復不十分の CR であった。

安全性について、最終フォローアップ時点で 20 例が死亡し、死因は感染症 15 例、呼吸不全 3 例、間質性肺炎及び脳出血各 1 例であった。

小児を対象とした試験

- 7) Luczyński W, et al. Results of IDA-FLAG programme in the treatment of recurrent acute myeloblastic leukaemia-preliminary report. *Med Sci Monit* 2001; 7: 125-9.¹²⁾

再発又は難治性の AML 患者 4 例 (2.6~17.5 歳) を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 30 mg/m²/day 及び Ara-C 2 g/m²/day を第 1~5 日目並びに IDA 12 mg/m²/day を第 2~4 日目にそれぞれ静脈内投与、G-CSF (成分名記載なし) 400 μ g/m² を第 0~4 日目に皮下投与することとされた。

有効性について、2 名が CR を達成し、報告時点で寛解生存中であった。

安全性について、好中球数 500/ μ L 未満の日数の中央値は 22 日であった。致死的な合併症として、副鼻腔及び肺のアスペルギルス症並びに Ara-C 投与後のショックが認められたものの、これらの合併症により死亡した被験者は認められなかった。

- 8) Fleischhack G, et al. IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for poor-prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial. Br J Haematol 1998; 102: 647-55.¹³⁾

小児の再発又は難治性、二次性 AML 患者 23 例 (1.2~17.5 歳) を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、本薬 30 mg/m²/day 及び Ara-C 2 g/m²/day を第 1~4 日目並びに IDA 12 mg/m² を第 2~4 日目にそれぞれ静脈内投与、G-CSF (フィルグラスチム) 400 µg/m² を第 0 日目から好中球数が 1000/µL 超に回復するまで皮下投与することとされた。

有効性について、17/23 例 (74%) が CR、1/23 例 (4%) が部分寛解であった。CR を達成した被験者のうち、11 例が造血幹細胞移植を受け、CR を維持した 9 例の寛解生存期間 (中央値) は 17.5 カ月であった。

安全性について、好中球数 500 /µL 未満の日数 (中央値) は 23 日であった。9 例に重篤な肺炎が認められ、このうち 3 例は死亡に至った (1 例は原疾患による死亡とされた)。Grade 3 以上の有害事象は、発熱 11 件、感染症 10 件、粘膜炎 4 件、下痢 3 件、悪心/嘔吐 2 件であった。

- 9) Yalman N, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of relapsed or poor risk childhood acute leukemia. Turk J Pediatr 2000; 42: 198-204.¹⁴⁾

再発又は難治性の急性白血病患者 17 例 (3~18 歳) (うち AML 9 例) を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 30 mg/m²/day 及び Ara-C 2 g/m²/day を第 1~5 日目並びに IDA 12 mg/m² を第 2~4 日目にそれぞれ静脈内投与、G-CSF (成分名記載なし) 400 µg/m² を第 0 日目から好中球数 1,000/µL 以上に回復するまで 30 分以上かけて静脈内投与することとされた。

有効性について、AML 患者において 4/9 例が 1 コース後に、2/9 例が 2 コース後に CR となった。

安全性について、好中球数 500/µL 未満の日数 (中央値) は 32 日であった。非血液毒性として、9 例 (52.9%) に重症の口内炎が認められた。また、7/25 コースで致死的な感染症が認められた。

- 10) Tavit B, et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of children with poor-prognosis acute leukemia: the hacettepe experience. Pediatr Hematol Oncol 2010; 27: 517-28.⁵⁾

再発又は難治性の白血病患者 25 例 (2~17 歳) (AML : 16 例、急性リンパ性白血病 (以下、「ALL」) : 9 例) を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 30 mg/m²/day 及び Ara-C 2 g/m²/day を第 1~5 日目、並びに IDA 12

mg/m²/day を第 2～4 日目にそれぞれ静脈内投与、G-CSF（成分名記載なし）400 μg/m²/day を第 0 日目から好中球数 1,000/μL 以上に回復するまで投与することとされた（投与経路記載なし）。

有効性について、AML 患者における CR 率は 75%（12/16 例）であった。また、全患者集団における全生存期間（中央値）は 36 カ月であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は粘膜炎 8 例（32%）であった。

11) Kaspers GJL, et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the international BFM study group. *J Clin Oncol* 2013; 31: 599-607.⁶⁾

再発又は難治性 AML 患者 394 例（0～19 歳）を対象に、FLAG とリポソーム化ダウノルビシン併用投与（以下、「FLAG-DNX」）と FLAG の有効性及び安全性を検討する非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験が実施された。

用法・用量は、FLAG 群（197 例）では本薬 30 mg/m² 及び Ara-C 2 g/m² を第 1～5 日目にそれぞれ静脈内投与、G-CSF（フィルグラスチム）200 μg/m² を第 0～5 日目に投与することとされた。FLAG-DNX 群（197 例）では上記の FLAG 群に加えて、リポソーム化 DNX 60 mg/m² を第 1、3 及び 5 日目に静脈内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第 28 日目時点の骨髄反応率（芽球 20%未満）は、FLAG 群及び FLAG-DNX 群でそれぞれ 70 及び 80%であり、FLAG 群と比較して FLAG-DNX 群で統計学的に有意に高かった（ $p=0.04$ （両側）；log-rank 検定）。また、CR 率は、FLAG 群及び FLAG-DNX 群でそれぞれ 59 及び 69%であり、FLAG 群と比較して FLAG-DNX 群で統計学的に有意に高かった（ $p=0.07$ ）。

安全性について、Grade 3/4 の有害事象の発現率は両群で同程度であった。有害事象は皮膚毒性（FLAG 群 1%、FLAG-DNX 群 4%）を除き、両群で同程度であった（具体的な事象名及び発現例数の記載なし）。治験薬との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。

<日本における臨床試験等>

1) Nakayama H, et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and idarubicin for relapsed childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr Int* 2017; 59: 1046-52.¹⁵⁾

再発又は難治性の AML 患者 7 例（3～11 歳）を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量は、本薬 30 mg/m² 及び Ara-C 2 g/m² を第 1～5 日目並びに IDA 10 mg/m² を第 2～4 日目にそれぞれ静脈内投与、G-CSF（レノグラスチム）5 μg/kg を本薬、Ara-C の投与前日から連日 6 日間、1 日 1 回 1 時間以上かけて静脈内投与することとされた。

有効性について、1/7 例が CR であった。

安全性について、35 日以内の死亡は認められなかった。非血液毒性として Grade 4 の細菌性髄膜炎 1 例（14%）に認められた。その他の Grade 3 以上の毒性は主に血液毒性であり、

Grade 4 の白血球減少症及び好中球減少症が 7 例全例に認められた。Grade 3 以上の有害事象は、白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症各 7 例（100%）、貧血 6 例（86%）、発熱性好中球減少症 4 例（57%）、発熱、肺感染症、髄膜炎、敗血症、AST 上昇及び ALT 上昇各 1 例（13%）であった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Jackson GH. Use of fludarabine in the treatment of acute myeloid leukemia. Hematol J 2004; 5: S62-7.¹⁶⁾

再発又は難治性の AML を対象とした種々の治療法の中で、本薬を含む併用療法は高い有効性を示し、期待できる治療法である旨、及び最も多い併用療法は、FLAG、MIT を併用した FLAG、FLAG-IDA であり、当該併用療法を二次治療で実施した場合の CR 率は 36～59%と報告されている旨が記載されている。

(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) Wintrobe's Clinical Hematology 14th edition¹⁷⁾

成人に関して、第二寛解導入療法に標準的レジメンは存在せず、Ara-C 単独又は本薬を含む他の薬剤との併用が行われてきたとして、a few conventional salvage chemotherapy regimens の一つとして FLAG 及び FLAG-IDA が記載されている。

また、小児に関して、FLAG-IDA は高い寛解率が示されているが、毒性も課題である旨が記載されている。

2) Principles and Practice of Pediatric Oncology 7th edition¹⁸⁾

小児の再発 AML に対し、FLAG に DNX 追加の有無を検討した無作為比較試験の結果、寛解率 64%、4 年生存率 38%と他の試験と同様の成績であった旨が記載されている。

<日本における教科書等>

なし

(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) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Acute Myeloid Leukemia (AML). Version 3. 2021.¹⁾、成人 AML の診療に対する 2017ELN ガイドライン⁷⁾

再発又は難治性の AML に対して、FLAG 及び FLAG-IDA 又は MIT 療法は、広く用いられる併用療法の一つである旨が記載されている。

2) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment. Date of last modified, August 20, 2020.²⁾

小児の再発又は難治性 AML に対する治療選択肢の一つとして化学療法が記載されており、寛解導入のために一般的に用いられてきたレジメンとして、5. (1) 10) 及び 11) の公表論文が引用されている。

3) Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults¹⁹⁾

抗悪性腫瘍剤と G-CSF 製剤の併用は抗悪性腫瘍剤の感受性を増強する旨²⁰⁾、また、FLAG は生存率を改善した^{8), 21)} 旨が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016 年版²²⁾

小児の再発 AML の標準的治療として、再寛解導入療法により第二寛解に導入できた場合に、同種造血幹細胞移植を行うことを強く推奨する (推奨グレード: 1B)、とした上で、5. (1) 11) の公表論文等を引用して再導入療法として確立した治療はないものの、諸外国では FLAG 及び FLAG にアントラサイクリンを加えた治療法が標準的治療となっている旨が記載されている。

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

なし

(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

使用実態調査

(成人)

日本血液学会により実施された成人の再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA に関する国内使用実態調査の結果は以下のとおりであった。²³⁾

A) 症例の内訳: 146 例 (男性 91 例、女性 53 例、不明 2 例)

1. 投与時年齢: 中央値 48 歳 (17 歳~74 歳)、平均 48.2 歳

2. 疾患: AML

WHO 分類: 1. 反復性染色体異常を伴う AML:	24 例
2. 多血球系異形成を伴う AML:	25 例
3. 治療関連 AML および MDS:	10 例
4. 上記カテゴリー以外:	82 例
5. Myeloid sarcoma:	3 例

6. その他・不明：

2 例

FAB 分類：M0 12 例、M1 20 例、M2 61 例、M3 0 例、M4 16 例、M5a 6 例、M5b 6 例、M6 9 例、M7 4 例、UK 12 例

3. FLAG 療法総コース数：下表のとおり、146 例に施行された総計 179 コースの FLAG 療法が報告された。

コース数	例数
1 コース	118
2 コース	23
3 コース	5
4 コース以上	0

B) FLAG が施行された時期：

1. 病期：

寛解期： 12 例（第 1 寛解：11 例、第 2 寛解：1 例、第 3 寛解～：0 例）
寛解導入不能： 52 例
再発期： 77 例（第 1 再発：68 例、第 2 再発：9 例、第 3 再発～：0 例）
不明・その他： 5 例

2. FLAG 療法実施前の造血細胞移植回数は、未実施 117 例、1 回 26 例、不明 3 例であった。

C) 本薬の用法・用量

計 179 コースに使用された。1 日投与量は 30 mg/m²（全体の 73%）、投与方法は 30 分間点滴（全体の 84%）、投与日数は 5 日間（全体の 49%）、治療開始日は第 2 日目（全体の 61%）が最多であった。

要望された用法・用量における有効性及び安全性：

179 コース中、FLAG は 22 コース、FLAG-IDA は 55 コース投与された。

また、FLAG 又は FLAG-IDA が投与され、下記の用法・用量が投与された患者は 20 例であり、有効性及び安全性は以下のとおりであった。

【用法・用量】

本薬：30 mg/m² を 4 日間以上静脈内投与（30 分間）

G-CSF：4 日間以上皮下投与又は 1 時間の静脈内投与（投与量は問わない）

有効性：

効果判定について、CR 8 例、不十分な血液回復を伴う寛解（以下、「CRi」）3 例、非寛解（NR）7 例、未評価・評価不能・不明 2 例であった。

安全性：

- i. 有害事象のうち Grade 4 以上の血液毒性について、血小板減少及び白血球減少各 19 例、好中球減少 17 例であった。
- ii. 有害事象のうち Grade 3 以上の非血液毒性について、敗血症 (Grade 5) 及び敗血症 (Grade 3) 各 1 例であった。

(小児)

日本小児血液・がん学会により実施された小児の再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA に関する国内使用実態調査の結果は以下のとおりであった。²⁴⁾

症例の内訳 164 例 (男性 87 例、女性 77 例)

1. 投与時年齢：中央値 6 歳 (0 歳 9 カ月～19 歳)、平均 6.8 歳
2. 投与時身長：中央値 128 cm (69.5～174 cm)、平均 123.8 cm
3. 投与時体重：中央値 25 kg (7～75 kg)、平均 28.3 kg
4. 疾患：AML

WHO 分類：1. 反復性染色体異常を伴う AML： 56 例
2. 多血球系異形成を伴う AML： 3 例
3. 治療関連 AML および MDS： 5 例
4. 上記カテゴリー以外： 93 例
5. Myeloid sarcoma： 4 例

FAB 分類：M0 6 例、M1 17 例、M2 59 例、M3 1 例、M4 17 例、M5a 17 例、M5b 4 例、M6 4 例、M7 32 例、UK 4 例

5. FLAG 療法総コース数：：下表のとおり、164 例に施行された総計 269 コースの FLAG 療法が報告された。

コース数	例数
1 コース	79
2 コース	71
3 コース	10
4 コース	3
6 コース	1

FLAG 療法が施行された時期：

1. 病期：

寛解期：35 例 (第 1 寛解：6 例、第 2 寛解：27 例、CR3～：2 例)

寛解導入不能：41 例

再発期：185 例 (1st relapse：165 例、2nd relapse：20 例、3rd relapse：3 例)

不明：3 例

2. FLAG 療法各コース実施前の造血細胞移植回数は、未実施 155 コース、1 回 68 コース、2 回 36 コース、3 回以上 8 コースであった。

本薬の用法・用量：

1日投与量は30 mg/m² (94%)であった。投与時間は30分 (85%) 及び1時間 (13%)、投与日数は5日間 (81%) 及び4日間 (13%)、投与開始時期は第2日目 (71%) 及び第1日目 (27%) であった。

要望された用法・用量における有効性及び安全性：

269コース中、FLAGは57コース、FLAG-IDAは170コース投与された。また、要望された用法・用量が投与された患者は36例であり、内訳は以下のとおりであった。

性別：男性21例、女性15例

年齢：1～18歳、中央値6.5歳、平均7.8歳

身長：81～170 cm、中央値113.5 cm、平均121.9 cm

体重：11～60.8 kg、中央値21.7 kg、平均28.2 kg

WHO分類：1.反復性染色体異常を伴うAML 19例、2.多血球系異形成を伴うAML 0例、3.治療関連AML及びMDS 0例、4.上記1～3以外のAML 16例、5.myeloid sarcoma 1例

FAB分類：M1 5例、M2 15例、M4 1例、M5a 3例、M5b 1例、M7 10例、不明 1例

当該36例における有効性及び安全性の結果は下表のとおりであった。

有効性：

	コース数 (割合 (%))		
	FLAG	FLAG-IDA	合計
CR	8 (44.4)	26 (76.5)	34 (54.0)
CRi	2 (25)	4 (11.8)	6 (9.5)
CR + CRi	10 (55.6)	30 (88.2)	40 (63.5)
計	18	45	63

安全性：

全コース	評価コース数	計	FLAG	FLAG-IDA
Grade 4	血小板減少	44	13	31
	好中球減少	44	15	29
	白血球減少	42	15	27
	発熱性好中球減少症	10	0	10
	敗血症	4	1	3
	貧血	1	0	1
	発熱	2	0	2
	AST上昇	1	0	1
Grade 3	血小板減少	4	2	2
	貧血	4	2	2
	好中球減少	1	0	1
	発熱性好中球減少症	3	1	2
	敗血症	1	1	0
	口腔粘膜炎	1	0	1

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

成人及び小児の再発又は難治性の AML 患者に対して、国内外の臨床試験における FLAG 及び FLAG-IDA の有効性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

1998 年の Montillo M らの報告（上記 5. (1) 1）では、11～70 歳の患者が組み入れられ、FLAG が施行された結果、CR は全体で 21/38 例（55.3%）〔再発 AML 14/22 例（63.6%）、難治性 AML 7/16 例（43.7%）〕に認められた。

1997 年の Parker JE らの報告（上記 5. (1) 3）では、18～72 歳の患者が組み入れられ、FLAG-Ida が施行された結果、CR は 12/19 例（63%）〔de novo MDS と二次性 AML の計 7/9 例（78%）、t-MDS/AML 1/3 例（33%）、再発又は難治性の MDS/AML 4/7 例（57%）〕に認められた。

2010 年の Tavit B らの報告（上記 5. (1) 10）では、2～17 歳の患者が組み入れられ、FLAG-IDA が施行された結果、AML 患者における CR 率は 75%（12/16 例）であった。また、全患者集団における全生存期間（中央値）は 36 カ月であった。

2013 年の Kaspers GJL らの報告（上記 5. (1) 11）では、0～19 歳の患者が組み入れられ、主要評価項目である第 28 日目時点の骨髄反応率（芽球 20%未満）は、FLAG 群及び FLAG-DNX 群でそれぞれ 70 及び 80%であり、FLAG 群と比較して FLAG-DNX 群で統計学的に有意に高かった（ $p=0.04$ （両側）；log-rank 検定）。また、CR 率は、FLAG 群及び FLAG-DNX 群でそれぞれ 59 及び 69%であり、FLAG 群と比較して FLAG-DNX 群で統計学的に有意に高かった（ $p=0.07$ ）。

上記の海外臨床試験成績に基づき、国内外の診療ガイドライン及び教科書では、FLAG 及び FLAG-IDA が成人及び小児の再発又は難治性の AML に対する治療選択肢の一つとして記載されている。また、上記以外の臨床試験として FLAG 及び FLAG-IDA に関する臨床試験が 7 報^{8)～14)} 報告されており、寛解率、生存率等の有効性に関する結果が報告されている。

本邦では、臨床研究¹⁵⁾に加え、臨床使用実態において FLAG 及び FLAG-IDA の投与例が確認され、寛解例が認められている。

検討会議は、以上の海外臨床試験成績、本邦の臨床使用実態並びに国際的な診療ガイドライン及び教科書の記載内容等を踏まえ、成人及び小児の再発又は難治性の AML に対す

る FLAG 及び FLAG-IDA の有効性は、医学薬学上公知と判断可能と考える。

(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

成人及び小児の再発又は難治性の AML に対して、国内外の臨床試験における FLAG 及び FLAG-IDA の安全性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

1998 年の Montillo M らの報告（上記 5. (1) 1）では、11～70 歳の患者が組み入れられ、FLAG が施行された結果、全例で重度の骨髄抑制が認められた。好中球数（500/μL 以上）及び血小板数（20,000/μL 以上）の回復に要した日数（中央値）はそれぞれ 21 及び 23 日であった。WHO 基準 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症 17 例（44%）、粘膜炎 4 例（10%）、下痢 3 例（8%）、倦怠感 1 例（2%）であった。また、4 例（10%）が寛解導入療法中に死亡（慢性肺アスペルギルス症及び出血各 2 例）した。

1997 年の Parker JE らの報告（上記 5. (1) 3）では、FLAG-IDA が施行された結果、有害事象は、皮疹 3 例（16%）、肝酵素上昇及び神経学的症状各 2 例（11%）、自己制限性耳下腺炎、末梢性感覚運動神経障害及び多巣性運動神経障害各 1 例（5%）であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。

2010 年の Tavid B らの報告（上記 5. (1) 10）では、2～17 歳の患者が組み入れられ、FLAG-Ida が施行された結果、Grade 3 以上の有害事象は粘膜炎 8 例（32%）であった。

2013 年の Kaspers GJL らの報告（上記 5. (1) 11）では、0～19 歳の患者が組み入れられ、Grade 3/4 の有害事象の発現率は FLAG 及び FLAG-DNX 群で同程度であった。有害事象は、皮膚毒性（FLAG 群 1%、FLAG-DNX 群 4%）を除き、両群で同程度であった（具体的な事象名及び発現例数の記載なし）。治験薬との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。

その他の海外臨床試験において、FLAG又はFLAG-IDAにより認められた主なGrade3以上の有害事象は、本邦の添付文書で副作用として注意喚起されている事象又はその他の要因（移植、併用薬等）に関連して認められる事象と考えられた。

国内の臨床使用実態調査の結果、要望された用法・用量でのFLAG及びFLAG-IDAの投与例が確認され、新たに注意喚起が必要な事象は認められなかった。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外臨床試験成績及び国内での臨床使用実態より、成人及び小児の再発又は難治性の AML 患者に対する FLAG 及び FLAG-IDA により認められた有害事象は、本邦での添付文書で注意喚起されている事象であった。また、要望された用法・用量は既に本邦で承認さ

れている用法・用量の範囲内であり、本薬による主な有害事象、当該有害事象の管理等、日本人患者に対する一定の安全性情報は蓄積されていることも考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、成人及び小児の再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA は忍容可能と判断した。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

公表論文及び診療ガイドライン・教科書等への記載状況から、成人及び小児の再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA の有効性は、医学薬学上公知と判断可能と考える（「7. (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」の項参照）。

また、成人及び小児の再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA について、① 海外臨床試験で認められた Grade 3 以上の有害事象は、本邦での添付文書で注意喚起されている事象であること、② 既承認の用法・用量での日本人における一定の安全性情報が蓄積されていること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、日本人の成人及び小児の再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA は忍容可能と考える（「7. (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」の項参照）。

以上より、検討会議は、成人及び小児の再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA の臨床的有用性は医学薬学上公知であると判断した。

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・効果については、以下の設定と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下記に記載する。

【効能・効果】（関連箇所のみ抜粋、下線部追加）

●再発又は難治性の下記疾患

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

マントル細胞リンパ腫

急性骨髄性白血病

【効能・効果の設定の妥当性について】

成人及び小児の再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考え（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の

項参照) ことから、上記のとおり設定することが適切と判断した。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適切と検討会議は考える。その妥当性について下記に記載する。

【用法・用量】(関連箇所のみ抜粋、下線部追加)

●再発又は難治性の急性骨髄性白血病

他の抗悪性腫瘍剤等との併用において、通常、フルダラビンリン酸エステルとして、1日量 30 mg/m² (体表面積) を5日間連日点滴静注 (約30分) する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。

【用法・用量の設定の妥当性について】

成人及び小児の再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考えること(「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照)、並びに海外臨床試験及び国内使用実態における本薬の用法・用量は、成人及び小児のいずれも概ね要望内容の用法・用量(1日量 30 mg/m² を5日間連日点滴静注)であったことから、当該用法・用量を設定することが適切と判断した。また、本薬は他の抗悪性腫瘍剤及び G-CSF 製剤と併用投与する必要があることから、他の抗悪性腫瘍剤等との併用投与である旨を用法・用量に明記することが適切と判断した。

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

海外臨床試験成績、国内における臨床使用実態、並びに国際的な診療ガイドライン及び教科書の記載内容等から、成人及び小児の再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA の一定の有効性が示唆されている。安全性について、成人及び小児の再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA の使用実態が報告されており、日本人において新たな安全性上の懸念は認められていない。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(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

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Acute Myeloid Leukemia (AML). Version 3. 2021.
- 2) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment. Date of last modified, August 20, 2020.
- 3) Montillo M, Mirto S, Petti MC, et al. Fludarabine, cytarabine and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 1998; 58: 105-9.
- 4) Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1997; 99: 939-44.
- 5) Tavit B, Aytac S, Cetin M, et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of children with poor-prognosis acute leukemia: the Hacettepe experience. *Pediatr Hematol Oncol* 2010; 27: 517-28.
- 6) Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Improved Outcome in Pediatric Relapsed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Trial on Liposomal Daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2013; 31: 599-607.
- 7) Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129: 424-47.
- 8) Jackson G, et al. A multicentre, open, non-comparative phase II study of a combination of fludarabine phosphate, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor in relapsed and refractory acute myeloid leukaemia and de novo refractory anaemia with excess of blasts in transformation. *Br J Haematol* 2001; 112: 127-37.
- 9) Burnett AK, et al. A Comparison of FLAG-Ida and daunorubicin combined with clofarabine in high-risk acute myeloid leukaemia: data from the UK NCRI AML17 Trial. *Leukemia* 2018; 32: 2693-7.
- 10) Steinmetz HT, et al. Phase-II trial of idarubicin, fludarabine, cytosine arabinoside, and filgrastim (Ida-FLAG) for treatment of refractory, relapsed, and secondary AML. *Ann Hematol* 1999; 78: 418-25.
- 11) Kim H, et al. Continuous infusion of intermediate-dose cytarabine and fludarabine with idarubicin for patients younger than 60 years with resistant acute myeloid leukemia: a prospective, multicenter phase II study. *Am J Hematol* 2009; 84: 161-6.

- 12) Luczyński W, et al. Results of IDA-FLAG programme in the treatment of recurrent acute myeloblastic leukaemia-preliminary report. *Med Sci Monit* 2001; 7: 125-9.
- 13) Fleischhack G, et al. IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for poor-prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial. *Br J Haematol* 1998; 102: 647-55.
- 14) Yalman N, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of relapsed or poor risk childhood acute leukemia. *Turk J Pediatr* 2000; 42: 198-204.
- 15) Nakayama H, et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and idarubicin for relapsed childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr Int* 2017; 59: 1046-52.
- 16) Jackson GH. Use of fludarabine in the treatment of acute myeloid leukemia. *Hematol J* 2004; 5: S62-7.
- 17) Wintrobe's Clinical Hematology 14th edition (Wolters Kluwer, 2019)
- 18) Principles and Practice of Pediatric Oncology 7th edition (Wolters Kluwer, 2015)
- 19) Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *Br J Haematol* 2006; 135: 450-74.
- 20) Gandhi V, Kemena A, et al. Cellular pharmacology of fludarabine triphosphate in chronic lymphocytic leukemia cells during fludarabine therapy. *Leuk Lymphoma* 1993; 10: 49-56.
- 21) Estey E, Thall P, et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor before, during, and after fludarabine plus cytarabine induction therapy of newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes: comparison with fludarabine plus cytarabine without granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 1994; 12: 671-8.
- 22) 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016 年版 (金原出版株式会社, 2016)
- 23) 成人再発・難治性急性骨髄性白血病 (AML) に対する FLAG 療法の使用実態調査報告書 (日本血液学会・保険診療委員会, 2020)
- 24) 小児再発・難治性急性骨髄性白血病 (AML) に対する FLAG 療法の使用実態調査報告書 (日本小児血液がん学会・保険診療委員会, 2020)

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）

フィルグラスチム（遺伝子組換え）及びレノグラスチム（遺伝子組換え）
再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：①レノグラスチム（遺伝子組換え） ②フィルグラスチム（遺伝子組換え）	
	販売名：①ノイトロジン注 50 µg、同注 100 µg、同注 250 µg ②グラン注射液 75、同注射液 150、同注射液 M300 グランシリンジ 75、同シリンジ 150、同シリンジ M300	
	会社名：①中外製薬株式会社 ②協和キリン株式会社	
要望者名	日本血液学会、日本小児血液・がん学会	
要望内容	効能・効果	再発・難治性急性骨髄性白血病に対するフルダラビン等を含む抗悪性腫瘍剤との併用療法（FLAG+IDR 療法）
	用法・用量	フルダラビン、シタラビン等の抗悪性腫瘍剤併用化学療法の開始前日より、G-CSF 製剤としてレノグラスチム 1 回量 5 µg/kg またはフィルグラスチム 1 回量 300 µg/m ² を、皮下注または 1 時間の点滴静注にて併用化学療法終了日まで（通常 5～6 日間）連日投与する。ただし、患者の状態により適宜増減する。
	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>急性骨髄性白血病（以下、「AML」）は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p>
<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>欧米等 6 カ国では承認されていないものの、診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、フルダラビンリン酸エステル（以下、「Flu」）、顆粒球コロニー刺激因子（以下、「G-CSF」）等の併用投与は再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者に対して欧米等において標準的療法に位置づけられていると考えられる。したがって、「ウ」に該当すると判断した。</p>

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	本要望の効能・効果については承認なし〔開発を行っていない〕 (2021年9月27日現在)
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	本要望の効能・効果については承認なし〔開発を行っていない〕 (2021年9月27日現在)
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	本要望の効能・効果については承認なし〔開発を行っていない〕 (2021年9月27日現在)
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	本要望の効能・効果については承認なし〔開発を行っていない〕 (2021年9月27日現在)
5) 加国	
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）	
備考	本要望の効能・効果については承認なし〔開発を行っていない〕 (2021年9月27日現在)
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	本要望の効能・効果については承認なし〔開発を行っていない〕 (2021年9月27日現在)

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	① National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Acute Myeloid Leukemia (AML). Version 3. 2021. ¹⁾ ② National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood

	Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment. Date of last modified, September 21, 2020. ²⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	再発又は難治性の AML に対する Flu 及びシタラビン (以下、「Ara-C」)、G-CSF の併用投与 (以下、「FLAG」) 及び FLAG とイダルビシン (以下、「IDA」) の併用投与 (以下、「FLAG-IDA」)。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	FLAG 及び FLAG-IDA の用法・用量について、両ガイドラインに記載はないものの、公表論文 ^{3) ~6)} が引用されている。
ガイドラインの根拠論文	① Montillo M, Mirto S, Petti MC, et al. Fludarabine, cytarabine and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. Am J Hematol 1998; 58: 105-9. ³⁾ Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 1997; 99: 939-44. ⁴⁾ ② Tavit B, Aytac S, Cetin M, et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of children with poor-prognosis acute leukemia: the Hacettepe experience. Pediatr Hematol Oncol 2010; 27: 517-28. ⁵⁾ Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Improved Outcome in Pediatric Relapsed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Trial on Liposomal Daunorubicin by the International BFM Study Group. J Clin Oncol 2013; 31: 599-607. ⁶⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	成人 AML の診療に対する 2017ELN ガイドライン (Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017; 129: 424-47. ⁷⁾)
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA。IDA はミトキサントロン (以下、「MIT」) 又は amsacrine (本邦未承認) に代替可能。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Flu 30 mg/m ² を第 2～6 日目に静脈内投与、Ara-C 1.5～2 g/m ² を第 2～6 日目に静脈内投与 (Flu 投与後 4 時間から開始)、IDA 10 mg/m ² を第 2～4 日目に静脈内投与、G-CSF 5 µg/kg を第 1～5 日目に皮下投与 (7 日以降白血球数が 500/µL 以上に回復するまで投与)。60 歳以

	上の患者では次のように減量を考慮 : Flu 20 mg/m ² 、Ara-C 0.5~1 g/m ² 、IDA 8 mg/m ² 。
ガイドラインの根拠論文	Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 1997; 99: 939-44. ⁴⁾
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	成人 AML の診療に対する 2017ELN ガイドライン ⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同じ
ガイドラインの根拠論文	英国と同じ
備考	英国と同じ
4) 仏国	
ガイドライン名	成人 AML の診療に対する 2017ELN ガイドライン ⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同じ
ガイドラインの根拠論文	英国と同じ
備考	英国と同じ
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	成人 AML の診療に対する 2017ELN ガイドライン ⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同じ
ガイドラインの根拠論文	英国と同じ
備考	英国と同じ

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

なし

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

<p><海外における臨床試験等></p> <p>1) Montillo M, et al. Fludarabine, cytarabine and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. Am J Hematol 1998; 58: 105-9.³⁾</p> <p>再発又は難治性の AML 患者 38 例 (11~70 歳) を対象に、FLAG の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。</p> <p>用法・用量は、Flu 30 mg/m²/day を第 1~5 日目に 30 分以上かけて静脈内投与、Ara-C 2 g/m²/day を第 1~5 日目に 4 時間かけて静脈内投与、G-CSF (フィルグラスチム (遺伝子組換え) (以下、「フィルグラスチム」) 又はレノグラスチム (遺伝子組換え) (以下、「レノグラスチム」)) 5 µg/kg/day (投与経路記載なし) を化学療法の 24 時間前から末梢血中の白血球数が 500/µL 以上に回復するまで投与することとされた。</p> <p>有効性について、完全寛解 (以下、「CR」) は全体で 21/38 例 (55.3%) [再発 AML 14/22 例 (63.6%)、難治性 AML 7/16 例 (43.7%)] に認められた。このうち 6 例が自家骨髄移植、3 例が同種骨髄移植を受け、2 例は移植待機中であった。</p> <p>安全性について、全例で重度の骨髄抑制が認められた。好中球数 (500/µL 以上) 及び血小板数 (20,000/µL 以上) の回復に要した日数 (中央値) はそれぞれ 21 及び 23 日であった。World</p>
--

Health Organization (以下、「WHO」) 基準 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症 17 例 (44%)、粘膜炎 4 例 (10%)、下痢 3 例 (8%)、倦怠感 1 例 (2%) であった。また、4 例 (10%) が寛解導入療法中に死亡 (慢性肺アスペルギルス症及び出血各 2 例) した。

- 2) Jackson G, et al. A multicentre, open, non-comparative phase II study of a combination of fludarabine phosphate, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor in relapsed and refractory acute myeloid leukaemia and de novo refractory anaemia with excess of blasts in transformation. *Br J Haematol* 2001; 112: 127-37.⁸⁾

再発又は難治性の AML 及び芽球増加を伴う不応性貧血 (以下、「de novo MDS-RAEB-t」) 患者 83 例 (18~75 歳) (初回化学療法 6 カ月以上 CR 後に再発 (Group 1) : 21 例、6 カ月未満の再発 (Group 2) : 44 例、de novo MDS-RAEB-t (Group 3) : 18 例) を対象に、FLAG の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、Flu 30 mg/m²/day を第 1~5 日目に 30 分以上かけて静脈内投与、Ara-C 2 g/m²/day を第 1~5 日目に 4 時間かけて静脈内投与、G-CSF 製剤 (フィルグラスチム又はレノグラスチム) 30×10⁶ 単位 (300 µg/m²に相当) /day を Flu、Ara-C 投与の 1 日前から Flu、Ara-C 投与完了翌日までの 7 日間皮下投与することとされた。寛解導入療法で CR を達成した場合は、4 日間の FLAG 療法を 1 サイクルとし、1~2 サイクル地固め療法として施行した。

有効性について、主要評価項目である CR 率は、Group 1、2 及び 3 でそれぞれ 81、30 及び 56%であった。生存期間 (中央値) は、それぞれ 1.4 年、3.0 カ月、及び 1.6 年であった。

安全性について、治療関連死は 15 例 (18%) に認められ、その内訳は、感染症 11 例、出血及び病勢進行各 2 例であった。治療の中止に至った有害事象は、臨床的に重要な肝機能 (1 例の肝中心静脈塞栓症を含む) の低下 3 例であった。Grade 3 以上の有害事象は、脱毛 30 例、悪心/嘔吐 24 例、ALT 増加 19 例、ビリルビン増加 6 例、下痢 5 例、アルカリホスファターゼ増加、口腔障害、出血及び皮膚障害各 4 例、便秘及び血清尿素増加各 3 例、AST 増加、薬剤熱及び頭痛各 2 例、視力障害 1 例であった。また、重度の骨髄抑制が全例に認められ、試験治療に関連している可能性がある重篤な有害事象として、発熱 11 件 (2 例の死亡を含む)、白血球増加症 3 件 (2 例)、重度の骨痛及び失神各 1 件が認められた。

- 3) Parker JE, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1997; 99: 939-44.⁴⁾

高リスク骨髄異形成症候群 (以下、「MDS」) /AML 患者 19 例 (18~72 歳) (de novo MDS : 7 例、二次性 AML : 2 例、再発又は難治性の MDS/AML : 7 例、悪性腫瘍の治療後に発症した MDS/AML (t-MDS/AML) : 3 例) を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、Flu 30 mg/m²/day を第 1~5 日目に 30 分以上かけて静脈内投与 (治療前クレアチニン・クリアランス 30~70 mL/min の腎障害がある場合は、15 mg/m²/day に減量)、Ara-

C 2 g/m²/day を第 1～5 日目に 4 時間かけて静脈内投与、G-CSF（フィルグラスチム）300 μg/m²/day を第 0～5 日目まで及び化学療法終了後 7 日間並びに好中球数 500/μL に回復するまで 2 時間かけて静脈内（化学療法終了後は皮下）投与、IDA 10 mg/m²/day を第 1～3 日目に静脈内投与することとされた。

有効性について、CR は 12/19 例（63%）〔de novo MDS と二次性 AML の計 7/9 例（78%）、t-MDS/AML 1/3 例（33%）、再発又は難治性の MDS/AML 4/7 例（57%）〕に認められた。

安全性について、有害事象は、皮疹 3 例（16%）、肝酵素上昇及び神経学的症状各 2 例（11%）、自己制限性耳下腺炎、末梢性感覚運動神経障害及び多巣性運動神経障害各 1 例（5%）であった。治療関連死亡は認められなかった。

- 4) Burnett AK, et al. A Comparison of FLAG-Ida and daunorubicin combined with clofarabine in high-risk acute myeloid leukaemia: data from the UK NCRI AML17 Trial. *Leukemia* 2018; 32: 2693-7.⁹⁾

寛解導入療法が実施された高リスク MDS/AML 患者 311 例（16～61 歳）（de novo AML : 221 例、二次性 AML : 58 例、高リスク MDS : 32 例）を対象に、強化療法としての FLAG-IDA とダウノルビシン塩酸塩（以下、「DNX」）及びクロファラビンの併用（以下、「DClo」）投与の有効性及び安全性を検討する無作為化比較第Ⅲ相試験が実施された。

用法・用量は、FLAG-IDA 群（104 例）では IDA 8 mg/m²/day を第 3～5 日目並びに Flu 30 mg/m²/day 及び Ara-C 2 g/m²/day を第 1～5 日目にそれぞれ投与、G-CSF（レノグラスチム）263 μg/day を化学療法前日から 7 日間投与することとされ（投与経路記載なし）、DClo 群（207 例）では DNX 50 mg/m²/day を第 1、3 及び 5 日目並びにクロファラビン 20 mg/m²/day を第 1～5 日目にそれぞれ投与することとされた（投与経路記載なし）。

有効性について、治療後の移植率は、FLAG-IDA 群及び DClo 群でそれぞれ 53 及び 58%であった。5 年生存率は、FLAG-IDA 群及び DClo 群でそれぞれ 44 及び 26%であり、FLAG-IDA 群で統計学的に有意に高かった。

安全性について、FLAG-IDA 群でより強い骨髄抑制が認められた。一方で非血液毒性は FLAG-IDA 群と DClo 群で同程度であった（具体的な事象名及び発現例数の記載なし）。

- 5) Steinmetz HT, et al. Phase-II trial of idarubicin, fludarabine, cytosine arabinoside, and filgrastim (Ida-FLAG) for treatment of refractory, relapsed, and secondary AML. *Ann Hematol* 1999; 78: 418-25.¹⁰⁾

再発又は難治性の AML 患者 57 例（19～75 歳）（Group 1 : 初回治療抵抗性 AML 14 例、Group 2 : 第 1 再発 AML 15 例、Group 3 : 二次性 AML 28 例）を対象に、FLAG-IDA の安全性と有効性を検討する非盲検非対照第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量は、IDA 8 mg/m²/day を第 1、3 及び 5 日目に投与、Flu 25 mg/m²/day を第 1～5 日目に 1 時間かけて静脈内投与、Ara-C 1 g/m² を第 1～5 日目に 12 時間ごとにそれぞれ 1 時間以上かけて静脈内投与、G-CSF（フィルグラスチム）400 μg/m²/day を化学療法前日から好中球数

1,000/ μ L に回復するまで静脈内投与することとされた。

有効性について、CR 率は、Group 1、2 及び 3 でそれぞれ 7、80 及び 61%であった。20 週時点の生存率は、それぞれ 24、78 及び 55%であった。

安全性について、すべての被験者で好中球数減少 (<1,000/ μ L) 及び血小板数減少 (<30,000/ μ L) が認められ、それぞれの持続期間の中央値 (範囲) は、17 日 (10~36 日) 及び 23 日 (9~65 日) であった。治療後 42 日以内に 12 例が重度の感染症 (敗血症 11 例、肺炎 1 例) で死亡し、1 例は脳内出血で死亡した。重篤な感染症として菌血症 32 例、原因不明の発熱 31 例、肺炎 16 例、敗血症性ショック 6 例、真菌症 3 例が認められた。

- 6) Kim H, et al. Continuous infusion of intermediate-dose cytarabine and fludarabine with idarubicin for patients younger than 60 years with resistant acute myeloid leukemia: a prospective, multicenter phase II study. *Am J Hematol* 2009; 84: 161-6.¹¹⁾

再発又は難治性の AML 患者 29 例 (18~57 歳) (初回治療抵抗性 8 例、早期再発 19 例、複数回再発 1 例、移植後再発 1 例) を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、Flu 30 mg/m²/day と Ara-C 1 g/m²/day を第 1~5 日目に 24 時間かけて静脈内投与、IDA 12 mg/m²/day を第 1~3 日目に 30 分以上かけて静脈内投与、G-CSF (レノグラスタム) 400 μ g/m²/day を化学療法開始同日から 5 日間の皮下投与することとされた。さらに、骨髓低形成 (第 14 日目以降も骨髓芽球が 5%未満の場合と定義) の場合は、好中球数 1,000/ μ L に回復するまで、G-CSF 250 μ g/day を投与することとされた。

有効性について、8 名 (27.8%) が CR、2 名 (6.9%) が血小板回復不十分の CR であった。

安全性について、最終フォローアップ時点で 20 例が死亡し、死因は感染症 15 例、呼吸不全 3 例、間質性肺炎及び脳出血各 1 例であった。

小児を対象とした試験

- 7) Luczyński W, et al. Results of IDA-FLAG programme in the treatment of recurrent acute myeloblastic leukaemia-preliminary report. *Med Sci Monit* 2001; 7: 125-9.¹²⁾

再発又は難治性の AML 患者 4 例 (2.6~17.5 歳) を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、Flu 30 mg/m²/day 及び Ara-C 2 g/m²/day を第 1~5 日目並びに IDA 12 mg/m²/day を第 2~4 日目にそれぞれ静脈内投与、G-CSF (成分名記載なし) 400 μ g/m² を第 0~4 日目に皮下投与することとされた。

有効性について、2 名が CR を達成し、報告時点で寛解生存中であった。

安全性について、好中球数 500/ μ L 未満の日数の中央値は 22 日であった。致死的な合併症として、副鼻腔及び肺のアスペルギルス症並びに Ara-C 投与後のショックが認められたものの、これらの合併症により死亡した被験者は認められなかった。

- 8) Fleischhack G, et al. IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for poor-prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial. Br J Haematol 1998; 102: 647-55.¹³⁾

小児の再発又は難治性、二次性 AML 患者 23 例 (1.2~17.5 歳) を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、Flu 30 mg/m²/day 及び Ara-C 2 g/m²/day を第 1~4 日目並びに IDA 12 mg/m² を第 2~4 日目にそれぞれ静脈内投与、G-CSF (フィルグラスチム) 400 µg/m² を第 0 日目から好中球数が 1000/µL 超に回復するまで皮下投与することとされた。

有効性について、17/23 例 (74%) が CR、1/23 例 (4%) が部分寛解であった。CR を達成した被験者のうち、11 例が造血幹細胞移植を受け、CR を維持した 9 例の寛解生存期間 (中央値) は 17.5 カ月であった。

安全性について、好中球数 500 /µL 未満の日数 (中央値) は 23 日であった。9 例に重篤な肺炎が認められ、このうち 3 例は死亡に至った (1 例は原疾患による死亡とされた)。Grade 3 以上の有害事象は、発熱 11 件、感染症 10 件、粘膜炎 4 件、下痢 3 件、悪心/嘔吐 2 件であった。

- 9) Yalman N, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of relapsed or poor risk childhood acute leukemia. Turk J Pediatr 2000; 42: 198-204.¹⁴⁾

再発又は難治性の急性白血病患者 17 例 (3~18 歳) (うち AML 9 例) を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、Flu 30 mg/m²/day 及び Ara-C 2 g/m²/day を第 1~5 日目並びに IDA 12 mg/m² を第 2~4 日目にそれぞれ静脈内投与、G-CSF (成分名記載なし) 400 µg/m² を第 0 日目から好中球数 1,000/µL 以上に回復するまで 30 分以上かけて静脈内投与することとされた。

有効性について、AML 患者において 4/9 例が 1 コース後に、2/9 例が 2 コース後に CR となった。

安全性について、好中球数 500/µL 未満の日数 (中央値) は 32 日であった。非血液毒性として、9 例 (52.9%) に重症の口内炎が認められた。また、7/25 コースで致死的な感染症が認められた。

- 10) Tavit B, et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of children with poor-prognosis acute leukemia: the Hacettepe experience. Pediatr Hematol Oncol 2010; 27: 517-28.⁵⁾

再発又は難治性の白血病患者 25 例 (2~17 歳) (AML : 16 例、急性リンパ性白血病 (以下、「ALL」) : 9 例) を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、Flu 30 mg/m²/day 及び Ara-C 2 g/m²/day を第 1~5 日目、並びに IDA 12 mg/m²/day

を第2～4日目にそれぞれ静脈内投与、G-CSF（成分名記載なし）400 µg/m²/day を第0日目から好中球数 1,000/µL 以上に回復するまで投与することとされた（投与経路記載なし）。

有効性について、AML 患者における CR 率は 75%（12/16 例）であった。また、全患者集団における全生存期間（中央値）は 36 カ月であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は粘膜炎 8 例（32%）であった。

11) Kaspers GJL, et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the international BFM study group. J Clin Oncol 2013; 31: 599-607.⁶⁾

再発又は難治性 AML 患者 394 例（0～19 歳）を対象に、FLAG とリポソーム化ダウノルビシン併用投与（以下、「FLAG-DNX」）と FLAG の有効性及び安全性を検討する非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験が実施された。

用法・用量は、FLAG 群（197 例）では Flu 30 mg/m² 及び Ara-C 2 g/m² を第1～5日目にそれぞれ静脈内投与、G-CSF（フィルグラスチム）200 µg/m² を第0～5日目に投与することとされた。FLAG-DNX 群（197 例）では上記の FLAG 群に加えて、リポソーム化 DNX 60 mg/m² を第1、3 及び 5 日目に静脈内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第 28 日目時点の骨髄反応率（芽球 20%未満）は、FLAG 群及び FLAG-DNX 群でそれぞれ 70 及び 80%であり、FLAG 群と比較して FLAG-DNX 群で統計学的に有意に高かった（p=0.04（両側）；log-rank 検定）。また、CR 率は、FLAG 群及び FLAG-DNX 群でそれぞれ 59 及び 69%であり、FLAG 群と比較して FLAG-DNX 群で統計学的に有意に高かった（p=0.07）。

安全性について、Grade 3/4 の有害事象の発現率は両群で同程度であった。有害事象は皮膚毒性（FLAG 群 1%、FLAG-DNX 群 4%）を除き、両群で同程度であった（具体的な事象名及び発現例数の記載なし）。治験薬との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。

<日本における臨床試験等>

1) Nakayama H, et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and idarubicin for relapsed childhood acute myeloid leukemia. Pediatr Int 2017; 59: 1046-52.¹⁵⁾

再発又は難治性の AML 患者 7 例（3～11 歳）を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量は、Flu 30 mg/m² 及び Ara-C 2 g/m² を第1～5日目並びに IDA 10 mg/m² を第2～4日目にそれぞれ静脈内投与、G-CSF（レノグラスチム）5 µg/kg を Flu、Ara-C の投与前日から連日 6 日間、1 日 1 回 1 時間以上かけて静脈内投与することとされた。

有効性について、1/7 例が CR であった。

安全性について、35 日以内の死亡は認められなかった。非血液毒性として Grade 4 の細菌性髄膜炎 1 例（14%）に認められた。その他の Grade 3 以上の毒性は主に血液毒性であり、Grade 4 の白血球減少症及び好中球減少症が 7 例全例に認められた。Grade 3 以上の有害事象は、白

血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症各 7 例（100%）、貧血 6 例（86%）、発熱性好中球減少症 4 例（57%）、発熱、肺感染症、髄膜炎、敗血症、AST 上昇及び ALT 上昇各 1 例（13%）であった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) Jackson GH. Use of fludarabine in the treatment of acute myeloid leukemia. Hematol J 2004; 5: S62-7.¹⁶⁾

再発又は難治性の AML を対象とした種々の治療法の中で、Flu を含む併用療法は高い有効性を示し、期待が持てる治療法である旨、及び最も多い併用療法は、FLAG、MIT を併用した FLAG、FLAG-IDA であり、当該併用療法を二次治療で実施した場合の CR 率は 36～59%と報告されている旨が記載されている。

(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) Wintrobe's Clinical Hematology 14th edition¹⁷⁾

成人に関して、第二寛解導入療法に標準的レジメンは存在せず、Ara-C 単独又は Flu を含む他の薬剤との併用が行われてきたとして、a few conventional salvage chemotherapy regimens の一つとして FLAG 及び FLAG-IDA が記載されている。

また、小児に関して、FLAG-IDA は高い寛解率が示されているが、毒性も課題である旨が記載されている。

- 2) Principles and Practice of Pediatric Oncology 7th edition¹⁸⁾

小児の再発 AML に対し、FLAG に DNX 追加の有無を検討した一つの無作為比較試験の結果、寛解率 64%、4 年生存率 38%と他の試験と同様の成績であった旨が記載されている。

<日本における教科書等>

なし

(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) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Acute Myeloid Leukemia (AML). Version 3. 2021.¹⁾、成人 AML の診療に対する 2017ELN ガイドライン⁷⁾

再発又は難治性の AML に対して、FLAG 及び FLAG-IDA 又は MIT 療法は、広く用いられる併用療法の一つである旨が記載されている。

2) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment. Date of last modified, September 21, 2020.²⁾

小児の再発又は難治性 AML に対する治療選択肢の一つとして化学療法が記載されており、寛解導入のために一般的に用いられてきたレジメンとして、5. (1) 10) 及び 11) の公表論文が引用されている。

3) Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults¹⁹⁾

抗悪性腫瘍剤と G-CSF 製剤の併用は抗悪性腫瘍剤の感受性を増強する旨²⁰⁾、また、FLAG は生存率を改善した^{8)、21)} 旨が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016 年版²²⁾

小児の再発 AML の標準的治療として、再寛解導入療法により第二寛解に導入できた場合に、同種造血幹細胞移植を行うことを強く推奨する (推奨グレード: 1B)、とした上で、5. (1) 11) の公表論文等を引用して再導入療法として確立した治療はないものの、諸外国では FLAG 及び FLAG にアントラサイクリンを加えた治療法が標準的治療となっている旨が記載されている。

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

なし

(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

使用実態調査

(成人)

日本血液学会により実施された成人の再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA に関する国内使用実態調査の結果は以下のとおりであった。²³⁾

A) 症例の内訳: 146 例 (男性 91 例、女性 53 例、不明 2 例)

1. 投与時年齢: 中央値 48 歳 (17 歳~74 歳)、平均 48.2 歳

2. 疾患: AML

WHO 分類: 1. 反復性染色体異常を伴う AML:	24 例
2. 多血球系異形成を伴う AML:	25 例
3. 治療関連 AML および MDS:	10 例
4. 上記カテゴリー以外:	82 例

5. Myeloid sarcoma : 3 例
 6. その他・不明 : 2 例

FAB 分類 : M0 12 例、M1 20 例、M2 61 例、M3 0 例、M4 16 例、M5a 6 例、M5b 6 例、M6 9 例、M7 4 例、UK 12 例

3. FLAG 療法総コース数 : 下表のとおり、146 例に施行された総計 179 コースの FLAG 療法が報告された。

コース数	例数
1 コース	118
2 コース	23
3 コース	5
4 コース以上	0

B) FLAG が施行された時期 :

1. 病期 :

- 寛解期 : 12 例 (第 1 寛解 : 11 例、第 2 寛解 : 1 例、第 3 寛解 ~ : 0 例)
 寛解導入不能 : 52 例
 再発期 : 77 例 (第 1 再発 : 68 例、第 2 再発 : 9 例、第 3 再発 ~ : 0 例)
 不明・その他 : 5 例

2. FLAG 療法実施前の造血細胞移植回数は、未実施 117 例、1 回 26 例、不明 3 例であった。

C) G-CSF 製剤の用法・用量

計 170 コースに使用され、使用した製剤は、フィルグラスチム 82 コース、フィルグラスチム (バイオ後続品) 55 コース、レノグラスチム 33 コース、投与せず 9 コースであった。

*1~3

*1 : 複数コース施行例はその代表的レジメンを登録することとした。そのため複数コース施行例は代表的レジメン x コース数として使用薬剤を集計した (コース間の薬剤変更を考慮していない)。

*2 : G-CSF 投与せずの症例は、白血病細胞の急速な増加などが投与回避の主な理由であった。

*3 : 投与中止基準に関して、基準を設けていない施設が多数であった。G-CSF 投与中に白血球が増加した場合 (2-3 万/ μ L 以上など) に中止とする基準を設けている施設もあった。

投与量について、フィルグラスチム : 50~300 μ g/ m^2 、フィルグラスチム (バイオ後続品) : 50~300 μ g/ m^2 、レノグラスチム : 2~10 μ g/kg であり、フィルグラスチム 300 μ g/ m^2 、フィルグラスチム (バイオ後続品) 300 μ g/ m^2 、レノグラスチム 5 μ g/kg が最も多く使用された投与量であった。投与経路について、皮下投与 69%、点滴投与 (1 時間投与及び 2 時間投与を含む) 24%、その他又は不明 7%であった。投与期間について、3 日以下 9%、4 日 45%、5 日 30%、6 日 5%、7 日以上 11%であった。

要望された用法・用量における有効性及び安全性 :

179 コース中、FLAG は 22 コース、FLAG-IDA は 55 コース投与された。
また、FLAG 又は FLAG-IDA が投与され、下記の用法・用量が投与された患者は 20 例で
あり、有効性及び安全性は以下のとおりであった。

【用法・用量】

Flu : 30 mg/m² を 4 日間以上静脈内投与 (30 分間)

G-CSF : 4 日間以上皮下投与又は 1 時間の静脈内投与 (投与量は問わない)

有効性 :

効果判定について、CR 8例、不十分な血液回復を伴う寛解 (以下、「CRi」) 3例、非寛
解 (NR) 7例、未評価・評価不能・不明2例であった。

安全性 :

- i. 有害事象のうち Grade 4 以上の血液毒性について、血小板減少及び白血球減少各 19
例、好中球減少 17 例であった。
- ii. 有害事象のうち Grade 3 以上の非血液毒性について、敗血症 (Grade 5) 及び敗血症
(Grade 3) 各 1 例であった。

(小児)

日本小児血液・がん学会により実施された小児の再発又は難治性の AML に対する FLAG
及び FLAG-IDA に関する国内使用実態調査の結果は以下のとおりであった。²⁴⁾

症例の内訳 164 例 (男性 87 例、女性 77 例)

1. 投与時年齢 : 中央値 6 歳 (0 歳 9 カ月~19 歳)、平均 6.8 歳
2. 投与時身長 : 中央値 128 cm (69.5~174 cm)、平均 123.8 cm
3. 投与時体重 : 中央値 25 kg (7~75 kg)、平均 28.3 kg
4. 疾患 : AML

WHO 分類 : 1. 反復性染色体異常を伴う AML : 56 例
2. 多血球系異形成を伴う AML : 3 例
3. 治療関連 AML および MDS : 5 例
4. 上記カテゴリー以外 : 93 例
5. Myeloid sarcoma : 4 例

FAB 分類 : M0 6 例、M1 17 例、M2 59 例、M3 1 例、M4 17 例、M5a 17 例、M5b 4 例、
M6 4 例、M7 32 例、UK 4 例

5. FLAG 療法総コース数 : : 下表のとおり、164 例に施行された総計 269 コースの FLAG
療法が報告された。

コース数	例数
1 コース	79
2 コース	71
3 コース	10
4 コース	3
6 コース	1

FLAG 療法が施行された時期：

1. 病期：

寛解期：35 例（第 1 寛解：6 例、第 2 寛解：27 例、CR3～：2 例）

寛解導入不能：41 例

再発期：185 例（1st relapse：165 例、2nd relapse：20 例、3rd relapse：3 例）

不明：3 例

2. FLAG 療法各コース実施前の造血細胞移植回数は、未実施 155 コース、1 回 68 コース、2 回 36 コース、3 回以上 8 コースであった。

G-CSF 製剤の用法・用量：

計 248 コースに使用された。最も多く使用されたのは、レノグラスチムであり、163 コースに使用され、フィルグラスチムは、72 コースに使用された。投与量は、186 コースにおいて 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又は 200～300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ であった。投与経路は、皮下投与及び静脈内投与（点滴静注を含む）のいずれも認められた。投与日数について、181 コースにおいて 4～6 日間投与された。

要望された用法・用量における有効性及び安全性：

269 コース中、FLAG は 57 コース、FLAG-IDA は 170 コース投与された。また、要望された用法・用量が投与された患者は 36 例であり、内訳は以下のとおりであった。

性別：男性 21 例、女性 15 例

年齢：1～18 歳、中央値 6.5 歳、平均 7.8 歳

身長：81～170 cm、中央値 113.5 cm、平均 121.9 cm

体重：11～60.8 kg、中央値 21.7 kg、平均 28.2 kg

WHO 分類：1.反復性染色体異常を伴う AML 19 例、2.多血球系異形成を伴う AML 0 例、3. 治療関連 AML 及び MDS 0 例、4. 上記 1～3 以外の AML 16 例、5.myeloid sarcoma 1 例

FAB 分類：M1 5 例、M2 15 例、M4 1 例、M5a 3 例、M5b 1 例、M7 10 例、不明 1 例

当該 36 例における有効性及び安全性の結果は下表のとおりであった。

有効性：

	コース数 (割合 (%))		
	FLAG	FLAG-IDA	合計
CR	8 (44.4)	26 (76.5)	34 (54.0)
CRi	2 (25)	4 (11.8)	6 (9.5)
CR + CRi	10 (55.6)	30 (88.2)	40 (63.5)
計	18	45	63

安全性：

		計	FLAG	FLAG-IDA
全コース	評価コース数	63	18	45
Grade 4	血小板減少	44	13	31
	好中球減少	44	15	29
	白血球減少	42	15	27
	発熱性好中球減少症	10	0	10
	敗血症	4	1	3
	貧血	1	0	1
	発熱	2	0	2
	AST 上昇	1	0	1
Grade 3	血小板減少	4	2	2
	貧血	4	2	2
	好中球減少	1	0	1
	発熱性好中球減少症	3	1	2
	敗血症	1	1	0
	口腔粘膜炎	1	0	1

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

成人及び小児の再発又は難治性の AML 患者に対して、国内外の臨床試験における FLAG 及び FLAG-IDA の有効性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

1998 年の Montillo M らの報告（上記 5. (1) 1）では、11～70 歳の患者が組み入れられ、FLAG が施行された結果、CR は全体で 21/38 例（55.3%）[再発 AML 14/22 例（63.6%）、難治性 AML 7/16 例（43.7%）] に認められた。

1997 年の Parker JE らの報告（上記 5. (1) 3）では、18～72 歳の患者が組み入れられ、FLAG-Ida が施行された結果、CR は 12/19 例（63%）[de novo MDS と二次性 AML の計 7/9 例（78%）、t-MDS/AML 1/3 例（33%）、再発又は難治性の MDS/AML 4/7 例（57%）] に認められた。

2010 年の Tavid B らの報告（上記 5. (1) 10）では、2～17 歳の患者が組み入れられ、

FLAG-IDA が施行された結果、AML 患者における CR 率は 75% (12/16 例) であった。また、全患者集団における全生存期間 (中央値) は 36 カ月であった。

2013 年の Kaspers GJL らの報告 (上記 5. (1) 11)) では、0~19 歳の患者が組み入れられ、主要評価項目である第 28 日目時点の骨髄反応率 (芽球 20%未満) は、FLAG 群及び FLAG-DNX 群でそれぞれ 70 及び 80%であり、FLAG 群と比較して FLAG-DNX 群で統計学的に有意に高かった ($p=0.04$ (両側); log-rank 検定)。また、CR 率は、FLAG 群及び FLAG-DNX 群でそれぞれ 59 及び 69%であり、FLAG 群と比較して FLAG-DNX 群で統計学的に有意に高かった ($p=0.07$)。

上記の海外臨床試験成績に基づき、国内外の診療ガイドライン及び教科書では、FLAG 及び FLAG-IDA が成人及び小児の再発又は難治性の AML に対する治療選択肢の一つとして記載されている。また、上記以外の臨床試験として FLAG 及び FLAG-IDA に関する臨床試験が 7 報^{8)~14)} 報告されており、寛解率、生存率等の有効性に関する結果が報告されている。

本邦では、臨床研究¹⁵⁾に加え、臨床使用実態において FLAG 及び FLAG-IDA の投与例が確認され、寛解例が認められている。

検討会議は、以上の海外臨床試験成績、本邦の臨床使用実態並びに国際的な診療ガイドライン及び教科書の記載内容等を踏まえ、成人及び小児の再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA の有効性は、医学薬学上公知と判断可能と考える。

(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

成人及び小児の再発又は難治性の AML に対して、国内外の臨床試験における FLAG 及び FLAG-IDA の安全性の概略は以下のとおりである (「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について」の項参照)。

1998 年の Montillo M らの報告 (上記 5. (1) 1)) では、11~70 歳の患者が組み入れられ、FLAG が施行された結果、全例で重度の骨髄抑制が認められた。好中球数 (500 / μ L 以上) 及び血小板数 (20,000 / μ L 以上) の回復に要した日数 (中央値) はそれぞれ 21 及び 23 日であった。WHO 基準 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症 17 例 (44%)、粘膜炎 4 例 (10%)、下痢 3 例 (8%)、倦怠感 1 例 (2%) であった。また、4 例 (10%) が寛解導入療法中に死亡 (慢性肺アスペルギルス症及び出血各 2 例) した。

1997 年の Parker JE らの報告 (上記 5. (1) 3)) では、FLAG-IDA が施行された結果、有害事象は、皮疹 3 例 (16%)、肝酵素上昇及び神経学的症状各 2 例 (11%)、自己制限性耳下腺炎、末梢性感覚運動神経障害及び多巣性運動神経障害各 1 例 (5%) であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。

2010年のTavil Bらの報告(上記5.(1)10))では、2～17歳の患者が組み入れられ、FLAG-Idaが施行された結果、Grade 3以上の有害事象は粘膜炎8例(32%)であった。

2013年のKaspers GJLらの報告(上記5.(1)11))では、0～19歳の患者が組み入れられ、Grade 3/4の有害事象の発現率はFLAG及びFLAG-DNX群で同程度であった。有害事象は、皮膚毒性(FLAG群1%、FLAG-DNX群4%)を除き、両群で同程度であった(具体的な事象名及び発現例数の記載なし)。治験薬との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。

その他の海外臨床試験において、FLAG又はFLAG-IDAにより認められた主なGrade 3以上の有害事象は、本邦の添付文書で副作用として注意喚起されている事象又はその他の要因(移植、併用薬等)に関連して認められる事象と考えられた。

国内の臨床使用実態調査の結果、要望された用法・用量でのFLAG及びFLAG-IDAの投与例が確認され、新たに注意喚起が必要な事象は認められなかった。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外臨床試験成績及び国内での臨床使用実態より、成人及び小児の再発又は難治性のAML患者に対するFLAG及びFLAG-IDAにより認められた有害事象は、本邦での添付文書で注意喚起されている事象であった。また、要望された用法・用量は既に本邦で承認されている用法・用量の範囲内であり、G-CSF製剤による主な有害事象、当該有害事象の管理等、日本人患者に対する一定の安全性情報は蓄積されていることも考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、成人及び小児の再発又は難治性のAMLに対するFLAG及びFLAG-IDAは忍容可能と判断した。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

公表論文及び診療ガイドライン・教科書等への記載状況から、成人及び小児の再発又は難治性のAMLに対するFLAG及びFLAG-IDAの有効性は、医学薬学上公知と判断可能と考える(「7.(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」の項参照)。

また、成人及び小児の再発又は難治性のAMLに対するFLAG及びFLAG-IDAについて、①海外臨床試験で認められたGrade 3以上の有害事象は、本邦での添付文書で注意喚起されている事象であること、②既承認の用法・用量での日本人における一定の安全性情報が蓄積されていること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、日本人の成人及び小児の再発又は難治性のAMLに対するFLAG及びFLAG-IDAは忍容可能と考える(「7.(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」の項参照)。

以上より、検討会議は、成人及び小児の再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA の臨床的有用性は医学薬学上公知であると判断した。

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・効果については、以下の設定と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下記に記載する。

【効能・効果】（フィルグラスチム及びレノグラスチム）

再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法

【効能・効果の設定の妥当性について】

G-CSF製剤はAMLに対する腫瘍増殖抑制作用は有していないものの、以下の点から、成人及び小児の再発又は難治性のAMLに対して、FLAG及びFLAG-IDAとして抗悪性腫瘍剤にG-CSF製剤を併用することの臨床的有用性が期待できることから、上記の効能・効果を設定することが適切と判断した。

- 成人及び小児の再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考えること（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。
- *in vitro* において、G-CSF 製剤は休止細胞の細胞周期を再開させること等により Ara-C に対する白血病芽球の感受性を高めることが示唆されており²⁵⁾、Ara-C、Flu 等の抗悪性腫瘍剤と併用することで AML に対する G-CSF 製剤の有効性が期待できること。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載と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下記に記載する。

【用法・用量】

（フィルグラスチム）

<再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法>

通常、フィルグラスチム（遺伝子組換え）1日1回 300 µg/m²を、フルダラビン、シタラビン等の抗悪性腫瘍剤併用化学療法の開始前日から併用化学療法終了日まで（通常 5～6 日間）連日皮下又は静脈内投与（点滴静注を含む）する。なお、状態に応じて適宜減量する。

（レノグラスチム）

＜再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法＞
通常、レノグラスチム（遺伝子組換え）1日1回5 µg/kgを、フルダラビン、シタラビン等の抗悪性腫瘍剤併用化学療法の開始前日から併用化学療法終了日まで（通常5～6日間）連日皮下又は静脈内投与（点滴静注を含む）する。なお、状態に応じて適宜減量する。

【用法・用量の設定の妥当性について】

①成人及び小児の再発又は難治性のAMLに対するFLAG及びFLAG-IDAの臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考えること（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、並びに②G-CSF製剤はAra-C、Flu等の抗悪性腫瘍剤と併用することによりAMLに対する有効性が期待できること（「8. (1) 効能・効果について」の項参照）から、フルダラビン、シタラビン等の抗悪性腫瘍剤併用化学療法においてG-CSF製剤を使用することが明確となるように用法・用量を設定することが適切と判断した。

また、海外臨床試験及び国内使用実態におけるフィルグラスチム及びレノグラスチムの用法・用量は、成人及び小児のいずれも概ね要望内容の用法・用量（フィルグラスチムは1日1回300 µg/m²、レノグラスチムは1日1回5 µg/kgを、5～6日間連日皮下又は静脈内投与）であり、当該用法・用量において臨床的有用性が認められたことから、上記のとおり用法・用量を設定することが適切と判断した。

(3) 上記(1)及び(2)以外の添付文書の記載内容について

効能・効果及び用法・用量以外の添付文書の記載内容について、以下のとおり対応することが適切と検討会議は考える。その妥当性について下記に記載する。

【禁忌】（関連箇所のみ記載、下線部追加）

(2) 骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血液中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者（再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法として投与する場合を除く）〔芽球が増加することがある〕

【使用上の注意】（関連箇所のみ記載、下線部追加）

8. 重要な基本的注意

＜再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法＞
芽球の増加を促進させることがあるので、定期的に血液検査及び骨髄検査を行い、芽球の増加が認められた場合には本剤の投与を中止すること。

【禁忌及び使用上の注意の設定の妥当性について】

禁忌について、現行の禁忌の内容に、本要望の対象患者が含まれないことが明確となるよう、上記のように記載整備することが適切と判断した。

使用上の注意について、G-CSF製剤の作用機序を考慮すると、再発又は難治性のAML患

者において、抗悪性腫瘍剤との併用下であっても、芽球の増加を促進させる可能性があると考えられることから、当該注意喚起を設定することが適切と判断した。

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

海外臨床試験成績、国内における臨床使用実態、並びに国際的な診療ガイドライン及び教科書の記載内容等から、成人及び小児の再発又は難治性の AML 患者に対する FLAG 及び FLAG-IDA の一定の有効性が示唆されている。安全性について、成人及び小児の再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA の使用実態が報告されており、日本人において新たな安全性上の懸念は認められていない。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(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

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Acute Myeloid Leukemia (AML). Version 3. 2021.
- 2) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment. Date of last modified, September 21, 2020.
- 3) Montillo M, Mirto S, Petti MC, et al. Fludarabine, cytarabine and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. Am J Hematol 1998; 58: 105-9.
- 4) Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 1997; 99: 939-44.
- 5) Tavit B, Aytac S, Cetin M, et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of children with poor-prognosis

- acute leukemia: the Hacettepe experience. *Pediatr Hematol Oncol* 2010; 27: 517-28.
- 6) Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Improved Outcome in Pediatric Relapsed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Trial on Liposomal Daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2013; 31: 599-607.
 - 7) Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129: 424-47.
 - 8) Jackson G, et al. A multicentre, open, non-comparative phase II study of a combination of fludarabine phosphate, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor in relapsed and refractory acute myeloid leukaemia and de novo refractory anaemia with excess of blasts in transformation. *Br J Haematol* 2001; 112: 127-37.
 - 9) Burnett AK, et al. A Comparison of FLAG-Ida and daunorubicin combined with clofarabine in high-risk acute myeloid leukaemia: data from the UK NCRI AML17 Trial. *Leukemia* 2018; 32: 2693-7.
 - 10) Steinmetz HT, et al. Phase-II trial of idarubicin, fludarabine, cytosine arabinoside, and filgrastim (Ida-FLAG) for treatment of refractory, relapsed, and secondary AML. *Ann Hematol* 1999; 78: 418-25.
 - 11) Kim H, et al. Continuous infusion of intermediate-dose cytarabine and fludarabine with idarubicin for patients younger than 60 years with resistant acute myeloid leukemia: a prospective, multicenter phase II study. *Am J Hematol* 2009; 84: 161-6.
 - 12) Luczyński W, et al. Results of IDA-FLAG programme in the treatment of recurrent acute myeloblastic leukaemia-preliminary report. *Med Sci Monit* 2001; 7: 125-9.
 - 13) Fleischhack G, et al. IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for poor-prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial. *Br J Haematol* 1998; 102: 647-55.
 - 14) Yalman N, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of relapsed or poor risk childhood acute leukemia. *Turk J Pediatr* 2000; 42: 198-204.
 - 15) Nakayama H, et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and idarubicin for relapsed childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr Int* 2017; 59: 1046-52.
 - 16) Jackson GH. Use of fludarabine in the treatment of acute myeloid leukemia. *Hematol J* 2004; 5: S62-7.
 - 17) Wintrobe's Clinical Hematology 14th edition (Wolters Kluwer, 2019)
 - 18) Principles and Practice of Pediatric Oncology 7th edition (Wolters Kluwer, 2015)
 - 19) Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *Br J Haematol* 2006; 135: 450-74.
 - 20) Gandhi V, Kemena A, et al. Cellular pharmacology of fludarabine triphosphate in chronic lymphocytic leukemia cells during fludarabine therapy. *Leuk Lymphoma* 1993; 10: 49-56.

- 21) Estey E, Thall P, et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor before, during, and after fludarabine plus cytarabine induction therapy of newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes: comparison with fludarabine plus cytarabine without granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 1994; 12: 671-8.
- 22) 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016 年版（金原出版株式会社, 2016）
- 23) 成人再発・難治性急性骨髄性白血病（AML）に対する FLAG 療法の使用実態調査報告書（日本血液学会・保険診療委員会, 2020）
- 24) 小児再発・難治性急性骨髄性白血病（AML）に対する FLAG 療法の使用実態調査報告書（日本小児血液がん学会・保険診療委員会, 2020）
- 25) A Tafuri, M Andreeff. Kinetic rationale for cytokine-induced recruitment of myeloblastic leukemia followed by cycle-specific chemotherapy in vitro. *Leukemia* 1990; 4:826-34.

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）
 ベバシズマブ（遺伝子組換え）
 卵巣癌 10 mg/kg 2 週間間隔投与追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ベバシズマブ（遺伝子組換え）	
	販売名：アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL アバスチン点滴静注用 400 mg/16 mL	
	会社名：中外製薬株式会社	
要望者名	日本婦人科腫瘍学会、日本産科婦人科学会	
要望内容	効能・効果	卵巣癌（既承認）
	用法・用量	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として <u>1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔</u> で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。 (下線部の用法・用量を追加)
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考	要望書提出当時は「パクリタキセル、リポソーム化ドキソルビシン又はトポテカン（一般名：ノギテカン塩酸塩）のうち一剤との併用により投与する場合、10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で投与する」の用法・用量が要望されていたものの、国内使用実態調査結果等を踏まえ、要望する併用薬をリポソーム化ドキソルビシンのみとする旨が要望者より説明された。	

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

卵巣癌は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

要望内容である 2 週間間隔での投与方法について、抗悪性腫瘍剤（パクリタキセル、ノギテカン塩酸塩（以下、「ノギテカン」）又はリポソーム化ドキシソルビシン）にベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を上乗せした際の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験（以下、「AURELIA 試験」）成績に基づき、欧米等 6 カ国で承認されており、欧米等の診療ガイドラインにおいて、当該試験成績が引用されている。以上より、要望内容は海外において標準的治療の一つとして位置付けられており、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。したがって、医療上の有用性は「ウ」に該当すると判断した。

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¹⁾

効能・効果

1.1 転移性結腸・直腸癌（以下、「mCRC」）

フルオロウラシルを含む静注化学療法との併用による mCRC の一次治療又は二次治療。

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びイリノテカン塩酸塩水和物（以下、「イリノテカン」）又はフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びオキサリプラチンを含む化学療法との併用による、本剤を含む一次治療レジメンの施行後に増悪した mCRC 患者の二次治療。

使用上の制限：結腸癌の術後補助療法には使用できない。

1.2 扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）の一次治療

カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による、扁平上皮癌を除く切除不能な局所進行、再発又は転移性の NSCLC の一次治療。

1.3 再発膠芽腫

成人の再発膠芽腫の治療。

1.4 転移性腎細胞癌

インターフェロン α との併用による転移性腎細胞癌の治療。

1.5 治療抵抗性、再発又は転移性子宮頸癌

パクリタキセル及びシスプラチン又はパクリタキセル及びトポテカンの併用による治療抵抗性、再発又は転移性子宮頸癌の治療。

	<p>1.6 上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌</p> <p>カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用とその後の単独投与による Stage III又はIVの上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の初回切除術後の治療。</p> <p>パクリタキセル、リポソーム化ドキシソルビシン又はトポテカンとの併用による、2レジメン以下の化学療法前治療歴のある、白金系抗悪性腫瘍剤（以下、「白金製剤」）抵抗性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の治療。</p> <p>カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用又はカルボプラチン及びゲムシタビン塩酸塩（以下、「ゲムシタビン」）との併用とその後の単独投与による白金製剤感受性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療。</p> <p>1.7 肝細胞癌</p> <p>アテゾリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「アテゾリズマブ」）との併用による全身化学療法未治療の切除不能又は転移性肝細胞癌の治療。</p>
用法・用量	<p>2.1 用法に関する重要な情報</p> <p>待機的手術の前 28 日間は投与を中断すること。大手術後は、28 日以上経過し、十分な創傷治癒が得られるまでは本剤を投与しないこと。</p> <p>2.2 mCRC</p> <p>フルオロウラシルを含む静注化学療法と併用する場合の本剤の推奨用法・用量は以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ IFL（急速静脈内投与）と併用する場合：5 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する。 ・ FOLFOX4*と併用する場合：10 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する。 ・ 本剤を含む一次治療レジメンの施行後に増悪した患者に対して、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びイリノテカン又はフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びオキサリプラチンを含む化学療法と併用する場合：5 mg/kg を 2 週間間隔又は 7.5 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注する。 <p>*：2週間を1サイクルとして、第1日目に①オキサリプラチン85 mg/m²を120分以上かけて静脈内投与、第1及び2日目に②レボホリナートカルシウム200 mg/m²を120分以上かけて静脈内投与、③フルオロウラシル400 mg/m²を急速静脈内投与（両日とも②の投与終了直後）した後、フルオロウラシル600 mg/m²を22時間以上かけて静脈内投与</p> <p>2.3 扁平上皮癌を除く NSCLC の一次治療</p> <p>推奨投与量は 15 mg/kg であり、カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により 3 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>2.4 再発膠芽腫</p> <p>推奨投与量は 10 mg/kg であり、2 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>2.5 転移性腎細胞癌</p> <p>推奨投与量は 10 mg/kg であり、インターフェロン α との併用により 2 週間</p>

間隔で点滴静注する。

2.6 治療抵抗性、再発又は転移性子宮頸癌

推奨投与量は 15 mg/kg であり、パクリタキセル及びシスプラチン又はパクリタキセル及びトポテカンとの併用により 3 週間間隔で点滴静注する。

2.7 上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌

初回外科的切除後の Stage III 又は IV 病変

推奨投与量は 15 mg/kg であり、カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により 3 週間間隔で 6 サイクルまで点滴静注し、その後、最大 22 サイクル又は疾患進行のどちらか早い時点まで、本剤 15 mg/kg の単独投与を 3 週間間隔にて行う。

再発病変

白金製剤抵抗性

推奨投与量は 10 mg/kg であり、パクリタキセル、リポソーム化ドキシソルビシン又はトポテカン（1週間間隔投与）との併用により 2 週間間隔で点滴静注する。

推奨投与量は 15 mg/kg であり、トポテカン（3週間間隔投与）との併用により 3 週間間隔で点滴静注する。

白金製剤感受性

推奨投与量は 15 mg/kg であり、カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により 3 週間間隔で 6～8 サイクル点滴静注し、その後、疾患進行が認められるまで、本剤 15 mg/kg の単独投与を 3 週間間隔で行う。

推奨投与量は 15 mg/kg であり、カルボプラチン及びゲムシタビンとの併用により 3 週間間隔で 6～10 サイクル点滴静注し、その後、疾患進行が認められるまで、本剤 15 mg/kg の単独投与を 3 週間間隔で行う。

2.8 肝細胞癌

推奨投与量は 15 mg/kg であり、アテゾリズマブ 1,200 mg との併用により 3 週間間隔で疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで点滴静注する。アテゾリズマブの推奨用法・用量については、投与開始前に同剤の添付文書を参照すること。

2.9 副作用による用法・用量の変更

特定の副作用が発現した場合の用法・用量の変更の指針を表 1 に示す。本剤の減量は推奨されない。

表 1：副作用による用法・用量の変更

副作用	重症度	対応
消化管穿孔及び瘻孔	<ul style="list-style-type: none">消化管穿孔（全 Grade）気管食道瘻（全 Grade）瘻孔（Grade 4）内臓を含む瘻孔形成	投与中止

		創傷治癒合併症	• すべて	十分な創傷治癒が得られるまで投与を中断する。創傷治癒合併症の回復後に本剤の投与を再開することの安全性は確立されていない。
			• 壊死性筋膜炎	投与中止
		出血	• Grade 3/4	投与中止
			• 小さじ半杯 (2.5 mL) 以上の喀血の最近の既往歴	投与中断
		血栓塞栓性事象	• 動脈血栓塞栓症 (重度)	投与中止
			• 静脈血栓塞栓症 (Grade 4)	投与中止
		高血圧	• 高血圧クリーゼ • 高血圧性脳症	投与中止
			• 高血圧 (重度)	内科的治療でコントロールできない場合は投与を中断し、コントロールできたら再開する。
		可逆性後白質脳症症候群 (PRES)	• すべて	投与中止
		腎障害及びタンパク尿	• ネフローゼ症候群	投与中止
			• ネフローゼ症候群を伴わない 2 g/24 時間以上のタンパク尿	タンパク尿が 2 g/24 時間を下回るまで投与を中断する。
		注入に伴う反応	• 重度	投与中止
• 臨床的に重要	点滴を中断し、症状が消失してから速度を下げ、再開する。			
• 軽度、臨床的に重要でない。	点滴速度を下げる。			
うっ血性心不全	すべて	投与中止		

2.10 調製方法及び投与方法

調製方法

- 適切な無菌操作を行う。
- 滅菌済みの針と注射器を使用して本剤の調製を行う。
- 輸液の調製を行う前に、バイアルを目視検査し、粒子状物質や変色の有無を確認する。溶液に濁り、変色又は粒子状物質がみられる場合は、バイアルを廃棄すること。
- 必要量の本剤をとり、総量 100 mL となるように 0.9%塩化ナトリウム注射液 (USP) で希釈する。デキストロース溶液と共に投与又は混合しないこと。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製剤は防腐剤を含有しないため、バイアル内に残った未使用の溶液は廃棄する。 ・ 希釈済みの本剤溶液は、2～8℃（36～46℉）で最大8時間保存できる。 ・ 本剤と、ポリ塩化ビニル製又はポリオレフィン製点滴バッグとの不適合性は確認されていない。 <p><u>投与方法</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 点滴静注により投与する。 ・ 初回投与時：90分かけて点滴投与する。 ・ 2回目以降投与時：初回投与で忍容性が確認できれば、2回目の投与は60分間で行う。2回目の60分投与で忍容性が確認できれば、それ以降の投与はすべて30分間で行う。
承認年月 (または米国における 開発の有無)	(白金製剤抵抗性上皮性卵巣癌) 2014年11月14日
備考	
2) 英国 ²⁾	
効能・効果	<p>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用による成人のmCRCの治療。</p> <p>パクリタキセルとの併用による成人の転移性乳癌の一次治療。</p> <p>カペシタビンとの併用による、タキサン系又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む他の化学療法による治療が適切でないと考えられる成人の転移性乳癌の一次治療。過去12カ月以内に術後補助療法としてタキサン系及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法レジメンを投与された患者は、カペシタビンとの併用による本剤の投与対象から除外する。</p> <p>白金製剤を含む化学療法との併用による、成人の切除不能な進行、転移性又は再発の、扁平上皮癌を主体としないNSCLCの一次治療。</p> <p>エルロチニブとの併用による、成人の上皮成長因子受容体(以下、「EGFR」)遺伝子変異陽性の切除不能な進行、転移性又は再発の非扁平上皮NSCLCの一次治療。</p> <p>インターフェロンα-2aとの併用による成人の進行・転移性腎細胞癌の一次治療。</p> <p>カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用又はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による、成人の進行(国際婦人科連合(以下、「FIGO」)進行期分類ⅢB期、ⅢC期又はⅣ期)上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の初回治療。</p>

	<p>カルボプラチン及びゲムシタビンとの併用による、本剤、血管内皮細胞増殖因子（以下、「VEGF」）阻害剤あるいは VEGF 受容体に対する標的薬による治療歴のない、成人の白金製剤感受性の初回再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療。</p> <p>パクリタキセル、トポテカン又はリポソーム化ドキシソルビシンとの併用による、2 レジメン以下の化学療法前治療歴があり、本剤、VEGF 阻害剤又は VEGF に対する標的薬による治療歴のない、成人の白金製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療。</p> <p>パクリタキセル及びシスプラチン又は代替として、白金製剤による治療を受けることのできない患者に対するパクリタキセル及びトポテカンとの併用による、成人の治療抵抗性、再発又は転移性子宮頸癌の治療。</p>
用法・用量	<p>本剤の投与は、抗悪性腫瘍剤の使用経験のある医師の監督下で行うこと。</p> <p><u>用量</u></p> <p><u>mCRC</u></p> <p>推奨投与量は 5 mg/kg（体重）又は 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔、若しくは 7.5 mg/kg（体重）又は 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔であり、点滴静注により投与する。</p> <p>疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、本剤の投与を継続することが推奨される。</p> <p><u>転移性乳癌</u></p> <p>推奨投与量は 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔であり、点滴静注により投与する。</p> <p>疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、本剤の投与を継続することが推奨される。</p> <p><u>NSCLC</u></p> <p><u>白金製剤を含む化学療法との併用による扁平上皮癌を除く NSCLC の一次治療。</u></p> <p>本剤と白金製剤を含む化学療法との併用投与を最大 6 サイクル施行した後、病勢の進行が認められるまで本剤の単独投与を行う。</p> <p>推奨投与量は 7.5 mg/kg（体重）又は 15 mg/kg（体重）であり、3 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>NSCLC に対する臨床効果は、7.5 mg/kg（体重）及び 15 mg/kg（体重）の両用量で確認されている。</p> <p>疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、本剤の投与を継続することが推奨される。</p>

エルロチニブとの併用による EGFR 遺伝子変異陽性の扁平上皮癌を除く NSCLC の一次治療。

本剤とエルロチニブの併用投与を開始する前に、EGFR 遺伝子変異検査を実施すること。偽陰性又は偽陽性判定を避けるために、十分に検証された信頼性の高い検査法を選択することが重要である。

エルロチニブとの併用時の本剤の推奨用量は、15 mg/kg (体重) であり、3 週間間隔で点滴静注する。

本剤とエルロチニブの併用投与は、病勢の進行が認められるまで継続することが推奨される。

エルロチニブの用量・用法については、同剤の添付文書を参照のこと。

進行・転移性の腎細胞癌

推奨投与量は 10 mg/kg (体重) であり、2 週間間隔で点滴静注する。

疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、本剤の投与を継続することが推奨される。

上皮性卵巣癌、卵管癌及び原発性腹膜癌

初回治療：本剤をカルボプラチン及びパクリタキセルに 6 サイクルまで併用し、その後、最大 15 カ月間、疾患進行又は許容できない毒性の発現のうち最も早い時点まで、本剤単独投与を行う。推奨投与量は 15 mg/kg (体重) であり、3 週間間隔で点滴静注する。

白金製剤感受性の再発例の治療：本剤をカルボプラチン及びゲムシタビンに 6 サイクルから最大 10 サイクルまで、又はカルボプラチン及びパクリタキセルに 6 サイクルから最大 8 サイクルまで併用し、その後、疾患進行まで本剤単独投与を行なう。推奨投与量は 15 mg/kg (体重) であり、3 週間間隔で点滴静注する。

白金製剤抵抗性の再発例の治療：本剤は、パクリタキセル、トポテカン (1 週間間隔投与) 又はリポソーム化ドキシソルビシンのうちいずれか一剤との併用により投与すること。推奨投与量は 10 mg/kg (体重) であり、2 週間間隔で点滴静注する。本剤をトポテカン (3 週間間隔にて第 1～5 日目に投与) と併用する場合、推奨投与量は 5 mg/kg (体重) であり、3 週間間隔で点滴静注する。本剤の投与は、疾患進行又は許容できない毒性がみられるまで継続することが推奨される。

子宮頸癌

パクリタキセル及びシスプラチン又はパクリタキセル及びトポテカンのいずれかの化学療法レジメンと併用する。

本剤の推奨用量は、15 mg/kg (体重) の 3 週間間隔点滴静注である。

疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、本剤の投与を継続することが推奨される。

	<p><u>特殊な集団</u></p> <p>高齢患者：65歳以上の患者に使用する際の用量調節は不要である。</p> <p>腎機能障害患者：腎機能障害患者における安全性及び有効性は検討されていない。</p> <p>肝機能障害患者：肝機能障害患者における安全性及び有効性は検討されていない。</p> <p><u>小児</u></p> <p>18歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。現在入手可能なデータは4.8項、5.1項、5.2項に記載されているが、用量に関する推奨を示すことはできない。</p> <p>小児では、結腸癌、直腸癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、卵管癌、腹膜癌、子宮頸癌、腎臓癌の治療を目的として本剤が使用されることはない。</p> <p><u>投与方法</u></p> <p>初回投与は90分以上かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行っても良い。60分投与の忍容性が良好であれば、次回以降の投与は30分間で行っても良い。</p> <p>加圧静脈内投与やボラス（急速静脈内）投与は行わない。</p> <p>副作用を理由とした用量減量は推奨されない。用量減量が必要と考えられる場合は、投与を中止又は一時的に中断すること。</p> <p><u>製剤の取り扱い又は投与に際しての注意事項</u></p> <p>本剤の点滴静注液はグルコース溶液と共に投与又は混合しないこと。製剤は、6.6項に記載されているものを除き、他の医薬品と混合してはならない。</p>
承認年月 （または英国における 開発の有無）	（白金製剤抵抗性上皮性卵巣癌）2014年7月31日
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同様
用法・用量	英国と同様
承認年月 （または独国における 開発の有無）	英国と同様
備考	

4) 仏国	
効能・効果	英国と同様
用法・用量	英国と同様
承認年月 (または仏国における開発の有無)	英国と同様
備考	
5) 加国 ³⁾	
効能・効果	<p><u>mCRC</u></p> <p>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用による mCRC の一次治療。</p> <p>結腸・直腸癌に対する現行の標準治療に関するガイドラインを考慮すること。</p> <p>イリノテカンとの併用に関する詳細は、「薬物相互作用」を参照のこと。</p> <p>イリノテカン、フルオロウラシル、ロイコボリンに関する追加情報は、各製剤の添付文書を参照のこと。特に、用量調節に関するガイダンスは「用法用量」を参照のこと。</p> <p><u>局所進行、転移性又は再発 NSCLC</u></p> <p>カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による、扁平上皮癌を除く切除不能な進行、転移性又は再発の非扁平上皮 NSCLC の治療。</p> <p><u>白金製剤感受性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌</u></p> <p>カルボプラチン及びゲムシタビンとの併用による、白金製剤感受性の初回再発上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の治療。ただし、患者は、本剤を含む VEGF を標的とした治療の治療歴を有しないこと。</p> <p>白金製剤感受性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌における本剤の有効性は、白金製剤を含む化学療法を受けた後 6 カ月以降に初めて再発した患者における無増悪生存期間（以下、「PFS」）の改善に基づいている。なお、本剤による全生存期間（以下、「OS」）の延長効果は示されていない。</p> <p><u>白金製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌</u></p> <p>パクリタキセル、トポテカン又はリポソーム化ドキシソルビシンとの併用による、2 レジメン以下の化学療法歴を有する、白金製剤抵抗性再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療。ただし、患者は、本剤を含む VEGF を標的とした治療の治療歴を有しないこと。</p>

	<p>白金製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌における本剤の有効性は、最低 4 サイクルの白金製剤を含む化学療法を完遂し、直近の白金製剤を含む化学療法を受けてから 6 カ月以内に疾患進行が認められた患者における PFS の改善に基づいている。なお、本剤による OS の延長効果は示されていない。</p> <p>悪性神経膠腫 (WHO Grade IV) - 膠芽腫</p> <p>lomustine*との併用による、前治療後に再発又は疾患進行をきたした膠芽腫患者の治療。</p> <p>再発膠芽腫に対する本剤の有効性は、EORTC26101 試験における PFS の改善に基づいているが、当該試験において OS の延長効果は示されていない。</p> <p>(以下、検討会議注) *：本邦未承認</p> <p>小児</p> <p>18 歳未満の患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。</p>
用法・用量	<p>他の生物学的製剤で代用する場合は、処方医の同意が必要である。</p> <p>投与に関する注意事項</p> <p>疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが推奨される。減量は推奨されない。以下の事象が発現した場合は投与を中止する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 消化管穿孔（消化管の穿孔、消化管内の瘻孔形成、腹腔内膿瘍） • 消化管以外から生じた内瘻、気管食道瘻又は Grade 4 の瘻孔 • 医学的介入を要する創離開及び創傷治癒合併症 • 壊死性筋膜炎 • 重篤な出血又は最近の咯血 • 重度の動脈血栓塞栓性事象 • 生命を脅かす（Grade 4）静脈血栓塞栓症（肺塞栓症を含む） • 内科的治療でコントロール困難な重度の高血圧 • 高血圧クリーゼ又は高血圧性脳症 • 可逆性後白質脳症症候群（PRES） • ネフローゼ症候群 <p>以下に該当する場合又は以下の事象が発現した場合は投与を一時中断する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 待機的手術前 4 週間以内 • 追加検査を要する中等度から重度のタンパク尿 • 重度の infusion reaction <p>推奨用量及び用量調節</p> <p>mCRC</p> <p>推奨投与量は 5 mg/kg（体重）であり、14 日間間隔で点滴静注する。</p>

局所進行、転移性又は再発 NSCLC

推奨投与量は 15 mg/kg（体重）であり、カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により、3 週間間隔で点滴静注する。

臨床試験では、本剤とカルボプラチン及びパクリタキセル療法との併用投与を最大 6 サイクル施行した後、疾患進行が認められるまで本剤の単独投与が行われた。

白金製剤感受性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌

推奨投与量は 15 mg/kg（体重）であり、3 週間間隔で点滴静注する。本剤はカルボプラチン及びゲムシタピンと併用し、6 サイクルから最大 10 サイクル投与した後、疾患進行が認められるまで、本剤単独投与を継続する。

白金製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌

パクリタキセル、トポテカン（1 週間間隔投与）又はリポソーム化ドキシロビシンのいずれかと併用する場合、本剤の推奨投与量は 10 mg/kg（体重）であり、2 週間間隔で点滴静注する。トポテカン（3 週間間隔にて第 1～5 日目に投与）と併用する場合、本剤の推奨投与量は 15 mg/kg（体重）であり、3 週間間隔で点滴静注する。

悪性神経膠腫（WHO Grade IV）-膠芽腫

推奨投与量は 10 mg/kg（体重）であり、lomustine（6 週間間隔投与）との併用により、疾患進行が認められるまで、2 週間間隔で点滴静注する。第 1 サイクルでは、lomustine を 90 mg/m²（最大 160 mg/m²）で経口投与することが推奨される。第 1 サイクルで Grade>1 の血液毒性が認められなかった場合は、第 2 サイクル以降は 110 mg/m²（最大 200 mg/m²）に増量することができる。

投与方法

加圧静脈内投与やボーラス（急速静脈内）投与は行わない。

初回投与は 90 分以上かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目の投与は 60 分間で行っても良い。60 分投与の忍容性が良好であれば、次回以降の投与は 30 分間で行っても良い。

本剤の点滴静注液はデキストロース溶液又はグルコース溶液と共に投与又は混合しないこと。本剤をデキストロース溶液（5%）で希釈すると、濃度依存性の劣化傾向を示すことが確認されている。

本剤とポリ塩化ビニル製バッグ又はポリオレフィン製バッグとの不適合性は確認されていない。

本剤の調製は、医療従事者が無菌操作を用いて行うこと。必要量の本剤をとり、0.9%塩化ナトリウム溶液で必要な投与量に希釈する。最終溶液中の本剤濃度は、1.4～16.5 mg/mL の範囲に収まるようにする。

製剤は防腐剤を含有しないため、バイアル内に残った未使用の溶液は廃棄す

	<p>る。非経口薬剤の使用にあたっては、投与前に粒子状物質と変色の有無を肉眼的に検査すること。</p> <p>本剤は硝子体内投与用に設計されていない。</p>
承認年月 (または加国における開発の有無)	(白金製剤抵抗性上皮性卵巣癌) 2015年9月28日承認
備考	
6) 豪州 ⁴⁾	
効能・効果	<p>mCRC フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用による mCRC の治療。</p> <p>局所再発又は転移性乳癌 パクリタキセルとの併用による、アントラサイクリン系薬剤が禁忌である転移性乳癌患者の一次治療。</p> <p>扁平上皮癌を除く進行、転移性又は再発の NSCLC カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による、扁平上皮癌を除く切除不能な進行、転移性又は再発の NSCLC の一次治療。</p> <p>進行・転移性腎細胞癌 インターフェロン α-2a との併用による進行・転移性腎細胞癌の治療。</p> <p>Grade IVの神経膠腫 単独投与による、化学療法を含む標準治療後に再発又は疾患進行をきたした Grade IVの神経膠腫の治療。</p> <p>上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌 カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による進行 (FIGO 進行期分類 III B 期、III C 期又はIV期) 上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の一次治療。</p> <p>再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌 カルボプラチン及びゲムシタビンとの併用、又はカルボプラチン及びゲムシタビンとの併用による、本剤又は VEGF を標的とした血管新生阻害剤による治療歴のない白金製剤感受性の再発の上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療。</p> <p>パクリタキセル、トポテカン又はリポソーム化ドキシソルビシンとの併用による、2 レジメン以下の化学療法歴を有し、本剤又は血管新生阻害剤による治療歴のない白金製剤抵抗性の再発の上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療。</p>

	<p>子宮頸癌</p> <p>パクリタキセル及びシスプラチンとの併用による、治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌の治療。シスプラチンに忍容性がない又は適応がない場合は、本剤とパクリタキセル及びトポテカンの併用も許容可能な選択肢である。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>一般留意事項</p> <p>生物学的製剤のトレーサビリティの向上のために、投与された製剤の商品名とロット番号を薬剤処方記録に明確に記録すること。</p> <p>本剤の投与は、抗悪性腫瘍薬の使用経験のある医師の監督下で行うこと。</p> <p>推奨用量</p> <p>mCRC</p> <p>本剤の点滴静注時の推奨投与量は以下のとおりである。</p> <p>一次治療：</p> <p>本剤 5 mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 7.5 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>二次治療：</p> <p>本剤 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔、又は 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが推奨される。</p> <p>局所再発又は転移性乳癌</p> <p>推奨投与量は 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔であり、点滴静注により投与する。</p> <p>疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが推奨される。</p> <p>扁平上皮癌を除く進行、転移性又は再発の NSCLC</p> <p>カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用における推奨投与量は 15 mg/kg（体重）であり、を 3 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>本剤とカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用投与を最大 6 サイクル施行した後、病勢の進行が認められるまで本剤の単独投与を行う。</p> <p>進行・転移性腎細胞癌</p> <p>推奨投与量は 10 mg/kg（体重）であり、2 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが推奨される。</p> <p>本剤はインターフェロン α-2a（Roferon-A[®]）と併用して投与すること。インターフェロン α-2a の推奨用量は 9 MIU の週 3 回投与であるが、9 MIU に忍容性がない場合は、6 MIU 又は 3 MIU の週 3 回投与まで減量して良い。</p> <p>Roferon-A[®]の製品情報も参照のこと。</p> <p>Grade IVの神経膠腫</p> <p>推奨投与量は 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔であり、点滴静注により投与する。</p>

疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが推奨される。

上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌

本剤の点滴静注時の推奨投与量は以下のとおりである。

初回治療

本剤 15 mg/kg (体重) を 3 週間間隔でカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により最大 6 サイクルまで投与した後、本剤単独投与を行う。本剤の投与は、投与開始から 15 カ月又は疾患進行が認められるかのどちらか早い時点まで継続することが推奨される。

再発治療

白金製剤感受性

本剤 15 mg/kg (体重) を 3 週間間隔でカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により 6 サイクルから最大 8 サイクル投与した後、本剤単独投与を疾患進行まで継続する。

本剤 15 mg/kg (体重) を 3 週間間隔でカルボプラチン及びゲムシタビンとの併用により 6 サイクルから最大 10 サイクル投与した後、本剤単独投与を疾患進行まで継続する。

白金製剤抵抗性

本剤 10 mg/kg (体重) を 2 週間間隔で以下の薬剤との併用により投与する。－パクリタキセル、トポテカン (1 週間間隔投与) 又はリポソーム化ドキシソルビシン。又は、本剤 15 mg/kg (体重) を 3 週間間隔でトポテカン (3 週間間隔投与、1～5 日目投与) と併用により投与する。

疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが推奨される。

子宮頸癌

パクリタキセル及びシスプラチンとの併用、若しくは、シスプラチンに忍容性又は適応がない場合は、パクリタキセル及びトポテカンとの併用により本剤を投与する。

本剤の推奨投与量は 15 mg/kg (体重) であり、3 週間間隔で点滴静注する。

疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが推奨される。

減量

副作用を理由とした本剤の減量は推奨されない。減量が必要と考えられる場合は、本剤の投与を中止又は一時的に中断すること。

投与に関する特記事項

小児

小児及び青少年 (18 歳未満) における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

高齢者

65 歳以上の患者に使用する際の用量調整は不要である。

	<p>腎機能障害 腎機能障害患者における本剤の安全性及び有効性は検討されていない。</p> <p>肝機能障害 肝機能障害患者における本剤の安全性及び有効性は検討されていない。</p> <p>輸液の調製 本剤の調製は、医療従事者が無菌操作を用いて行うこと。滅菌済みの針と注射器を使用して本剤の調製を行う。必要量の本剤をとり、0.9%塩化ナトリウム溶液で必要な投与量に希釈する。本剤の最終溶液中の濃度は、1.4～16.5 mg/mL の範囲に収まるようにする。 本剤の点滴静注液はデキストロース溶液又はグルコース溶液と共に投与又は混合しないこと。</p> <p>投与方法 初回投与時は 90 分かけて点滴静注すること。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目の投与は 60 分間で行っても良い。60 分投与の忍容性が良好であれば、次回以降の投与は 30 分間で行っても良い。 加圧静脈内投与やボラス（急速静脈内）投与は行わない。 本剤は硝子体内投与用に設計されていない。</p>
承認年月 （または豪州における開発の有無）	（白金製剤抵抗性上皮性卵巣癌）2014 年 11 月 19 日
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

<p>AURELIA 試験⁵⁾</p> <p>白金製剤抵抗性（白金製剤を含む化学療法を 4 サイクル以上施行後、疾患進行までの期間が 6 カ月未満の場合）の上皮性卵巣癌、卵管癌及び原発性腹膜癌患者を対象に、治験担当医師により選択された化学療法（パクリタキセル、トポテカン又はリポソーム化ドキシルビシンのいずれか）に本剤 10 mg/kg を 2 週間間隔又は 15 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与した際の有効性及び安全性を化学療法単独と比較することを目的とした、無作為化非盲検第Ⅲ相試験が Roche 社により実施された（「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。</p>
--

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

<海外における臨床試験等>

1) Pujade-Lauraine E et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2014; 32: 1302-8⁵⁾

白金製剤を含む化学療法の終了から6カ月以内に疾患進行が認められた卵巣癌患者（白金製剤に不応であった患者、腸閉塞の既往歴のある患者、3レジメン以上の前治療歴を有する患者は不適格とした）361例を対象に、化学療法単独に対する本剤と化学療法との併用投与の優越性を検証することを目的とした無作為化非盲検第Ⅲ相試験（AURELIA試験）が実施された。

用法・用量は、本剤併用療法群では治験担当医師により選択された下記①～③の化学療法に本剤10 mg/kgを2週間間隔又は15 mg/kgを3週間間隔で静脈内注射にて併用投与、化学療法単独群では①～③の化学療法を投与することとされた。

① パクリタキセル80 mg/m²を1週間間隔で静脈内投与

② 4週間を1サイクルとして、トポテカン4 mg/m²を第1、8及び15日目に静脈内投与、又は3週間を1サイクルとして、1.25 mg/m²を第1～5日目に静脈内投与

③ 4週間を1サイクルとして、リポソーム化ドキシソルビシン40 mg/m²を第1日目に静脈内投与

有効性について、主要評価項目であるRECIST v.1.0に基づく治験責任医師判定によるPFSの中央値は本剤併用療法群6.7カ月、化学療法単独群3.4カ月であり、ハザード比 [95%信頼区間（以下、「CI」）] は0.48、[0.38, 0.60]、P<0.001（非層別log-rank検定）であった。

安全性について、死亡に至った有害事象は、本剤併用療法群で5例（好中球数減少に伴う感染、消化管出血、消化管穿孔、心停止及びショック各1例）、化学療法単独群で5例（好中球数減少に伴う感染、心不全、敗血症性ショック、腹膜炎、消化管出血各1例）に認められた。また、下表のGrade 3以上の注目すべき有害事象が認められた。

有害事象	例数 (%)	
	本剤併用療法群 179 例	化学療法単独群 181 例
高血圧	13 (7)	2 (1)
タンパク尿	3 (2)	0
消化管穿孔	3 (2)	0
瘻孔/膿瘍	2 (1)	0
出血	2 (1)	2 (1)
動脈血栓塞栓症	4 (2)	0
静脈血栓塞栓症	5 (3)	8 (4)
可逆性後白質脳症症候群	1 (1)	0
うっ血性心不全	1 (1)	1 (1)

2) Stockler MR, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol. 2014; 32: 1309-16⁶⁾

AURELIA試験において、European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of

Life Questionnaire-Ovarian Cancer Module 28（以下、「EORTC QLQ-OV28」）を用いて、ベースライン時から疾患進行が認められるまで、2又は3サイクル（8又は9週）ごとにpatient reported outcome（以下、「PRO」）が評価された。

PROに関する主要仮説は、「EORTC QLQ-OV28の腹部/消化器症状サブスケール（項目31-36）に関して、投与開始後8又は9週目の時点で15%以上（15ポイント以上）の改善を達成した患者の割合は化学療法単独群より本剤併用療法群の方が高い」と設定された。投与開始後8又は9週目の質問票データが得られなかった患者は非改善例としてカウントされた。また、疾患進行が認められるまでのすべての評価時点における質問票データを線形混合モデル反復測定法で解析した。

結果について、無作為化された患者361例のうち、89%でベースライン時の質問票データが得られた。腹部/消化器症状サブスケールに関して投与開始後8又は9週目の時点で15%以上の改善を達成した患者の割合は、化学療法単独群より本剤併用療法群で統計学的に有意に高かった（本剤併用療法群21.9%、化学療法単独群9.3%、両群間の差 [95%CI] (%) : 12.7 [4.4, 20.9]、 $p=0.002$ ）。すべての評価時点を検討した線形混合モデル反復測定解析においても、化学療法単独群と比較して本剤併用療法群で良好であった（両群間の差 [95%CI] (ポイント) : 6.4 [1.3, 11.6]、 $p=0.015$ ）。

3) del Carmen MG, et al. A phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin plus bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2012; 126: 369-74⁷⁾

白金製剤感受性の再発卵巣癌（上皮性卵巣癌、卵管癌及び原発性腹膜癌）患者54例を対象に、リポソーム化ドキシソルビシン、カルボプラチン及び本剤の併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量は、28日間を1サイクルとして、リポソーム化ドキシソルビシン30 mg/m²、カルボプラチンAUC 5 mg/mL・min相当量及び本剤10 mg/kgを第1及び15日目に静脈内投与（最大10サイクル）することとされた。

有効性について、主要評価項目とされたRECISTに基づく奏効率 [95%CI] (%) は72.2 [58.4, 83.5] であった。

安全性について、死亡に至った有害事象は、肺塞栓症 1 例であり、試験治療との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、3/54 例 (5.6%) に認められ、その内訳は Grade 4 の血小板減少症、Grade 3 の小腸/大腸閉塞症/小腸穿孔、Grade 3 の腹部膿瘍各 1 例 (1.9%) であった。Grade 3 以上の注目すべき有害事象は 25/54 例 (46.3%) に認められ、その内訳は好中球減少 9 例 (16.7%)、高血圧及びタンパク尿各 6 例 (11.1%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 4 例 (7.4%)、口内炎及び深部静脈血栓症各 2 例 (3.7%)、小腸穿孔、急性腎不全及び血圧上昇各 1 例 (1.9%)（重複あり）であった。

<日本における臨床試験等>

再発卵巣癌患者に対して本剤と他の抗悪性腫瘍剤とを併用投与した報告^{8)~9)}が確認されたほか、要望者により使用実態調査が実施された(「6. 本邦での開発状況(経緯)及び使用実態について」の項参照)。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

<Peer-reviewed journal の総説>

1) Li J et al. Addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Clin Transl Oncol (2015); 17: 673-83¹⁰⁾

AURELIA 試験⁵⁾を含む4つの第Ⅲ相試験を利用したメタ・アナリシスが実施され、初発及び再発の卵巣癌患者に対して化学療法に本剤を上乗せすることにより、PFS 及び奏効率が改善する旨が記載されている。

2) Aravantinos G, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review. J Ovarian Res. 2014; 7: 57¹¹⁾

VEGFの過剰発現と卵巣癌の増殖・進展等との関連が報告されており、VEGFを標的とした治療の有用性が検討されてきたこと、及びAURELIA試験等において、初発及び再発の卵巣癌患者に対して標準的な化学療法に本剤を併用することにより、統計学的に有意な治療成績の向上が示された旨が記載されている。

3) Monk BJ, et al. Integrating bevacizumab into the management of epithelial ovarian cancer: the controversy of front-line versus recurrent disease. Ann Oncol 2013; 24 Suppl 10: x53- x58¹²⁾

AURELIA試験を含む初発又は再発の卵巣癌患者を対象とした4つの第Ⅲ相試験において有効性が検証された本剤について、初回治療又は再発治療のいずれで投与すべきかについて検討されている。

4) Shaw D et al. Angiogenesis as a target for the treatment of ovarian cancer. Curr Opin Oncol. 2013; 25: 558-65¹³⁾

AURELIA試験を含む4つの第Ⅲ相試験において、本剤によるPFSの延長が認められており、VEGFを介した血管新生に係るシグナル伝達経路は卵巣癌における効果的な治療標的であることが示された旨が記載されている。また、本剤を使用する最適な治療ライン、効果予測因子となるバイオマーカーについては、引き続き検討が必要な旨が記載されている。

5) Heitz F, et al. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. Adv Ther. 2012; 29: 723-35¹⁴⁾

10年以上にわたって卵巣癌の全身化学療法による治療成績の向上について様々な検討が行われており、有害事象を増加させずに治療成績を改善した結果は得られていなかったものの、AURELIA試験等において本剤が有効性を示した旨が記載されている。

(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) De Vita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11th edition.¹⁵⁾

AURELIA試験等の結果から、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が再発卵巣癌に対する治療選択肢の一つとして位置付けられる可能性がある旨が記載されている。

<日本における教科書等>

1) がん診療 UP TO DATE¹⁶⁾

2) がん診療レジデントマニュアル 第8版¹⁷⁾

いずれの教科書においても、AURELIA試験の結果について記載されている。

3) 新臨床腫瘍学 改訂第6版¹⁸⁾

卵巣癌の治療における分子標的治療薬の項に、本剤が白金製剤感受性再発に対してカルボプラチン、ゲムシタビン併用療法への上乗せ効果の有無を検証した OCEANS 試験、白金製剤抵抗性再発に対して様々な化学療法への上乗せ効果の有無を検証した AURELIA 試験の両者で、ともに PFS を有意に改善した旨、本剤による腸管穿孔は前治療歴数が3以上の患者でリスクが高くなることが本剤単独投与の第II相試験から報告されており、AURELIA 試験ではそれ以外に腸閉塞の既往、人工肛門の既往、消化管浸潤が疑われる患者などが除外されており、対象患者の慎重な選択が重要である旨が記載されている。

(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) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer Version.1. 2021 (米国)¹⁹⁾

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して、AURELIA試験の結果に基づき、リポソーム化ドキシルビシン、パクリタキセル、トポテカンのいずれかと本剤10 mg/kgの2週間間隔投与との併用投与がcategory 2Aで推奨されている。

2) Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (欧州)²⁰⁾

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して、AURELIA試験 [エビデンスレベル I、推奨グレードB] の結果が記載されている。

3) Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version 米国)²¹⁾

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者を対象とした AURELIA 試験の成績が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020 年版（日本婦人科腫瘍学会編）²²⁾

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して、①前回治療と交差耐性のない本剤単独治療、及び②本剤を加えた併用治療がいずれも推奨の強さ 2、エビデンスレベル B で記載されている。また、上記②について AURELIA 試験⁵⁾ が引用されている。

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

要望内容に係る開発は本邦では行われていない。

(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

日本婦人科腫瘍学会により実施された、卵巣癌に対する本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与に関する国内使用実態調査の結果は以下のとおりであった。²³⁾

【調査目的】

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与の、本邦における使用実態及び有効性・安全性を確認する。

【調査結果】

2018 年 10 月 10 日に全 388 施設へ調査票を送付した。うち 2019 年 2 月 28 日までに 155 施設より回答を得た（回答率：39.9%）。

患者背景に関する情報

1) -1 本剤の用法・用量

用法・用量	例数 ^{注1)}
15 mg/kg 3 週間間隔	997
15 mg/kg 4 週間間隔	476
10 mg/kg 2 週間間隔	264
その他 ^{注2)}	2
総計	1,739

注1) 1 症例で複数の投与スケジュールにて治療している場合、重複してカウント

注2) 15mg/kg 3 又は 4 週間間隔

1) -2 本剤の用法・用量毎の併用薬剤

用法・用量	例数				
	リポソーム化 ドキシソルピシン	ゲムシタピン	パクリタキセル	ノギテカン	その他 ^{注3)}
15 mg/kg 3 週間間隔	209	233	429	130	127
15 mg/kg 4 週間間隔	217	44	111	52	61
10 mg/kg 2 週間間隔	176	7	73	0	24 ^{注4)}
その他	0	0	0	0	2

総計	602	284	613	182	214
注3)	本剤単独投与での使用も含まれる				
注4)	イリノテカン 16 例、シスプラチン 7 例及びカルボプラチン 1 例				
2) 本剤10 mg/kg 2週間間隔投与とリポソーム化ドキソルビシンとの併用投与の有効性 (167例)					
	最良総合評価		例数 (%)		
	CR	3 (1.8)			
	PR	22 (13.2)			
	SD	49 (29.3)			
	PD	74 (44.3)			
	不明又は評価せず	19 (11.4)			
	総計	167			
3) 本剤10 mg/kg 2週間間隔投与とリポソーム化ドキソルビシンとの併用投与の安全性 (Grade 3以上の有害事象) (167例)					
	有害事象 (MedDRA ver.21.1)		例数 (%)		
	感染症及び寄生虫症				
	肺炎	1 (0.6)			
	血液及びリンパ系障害				
	貧血	13 (7.8)			
	発熱性好中球減少症	1 (0.6)			
	代謝及び栄養障害				
	低ナトリウム血症	1 (0.6)			
	神経系障害				
	脳梗塞	1 (0.6)			
	頭蓋内出血	1 (0.6)			
	心臓障害				
	左室機能不全	1 (0.6)			
	血管障害				
	高血圧	24 (14.4)			
	深部静脈血栓症	1 (0.6)			
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
	急性呼吸窮迫症候群	1 (0.6)			
	肺臓炎	1 (0.6)			
	気胸	1 (0.6)			
	肺塞栓症	1 (0.6)			
	胃腸障害				
	イレウス	5 (3.0)			
	大腸穿孔	1 (0.6)			
	小腸穿孔	1 (0.6)			
	口内炎	1 (0.6)			
	皮膚及び皮下組織障害				
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (1.8)			
	腎及び尿路障害				
	蛋白尿	10 (6.0)			
	臨床検査				
	血圧上昇	1 (0.6)			
	好中球数減少	22 (13.2)			
	血小板数減少	5 (3.0)			

尿蛋白	4 (2.4)
白血球数減少	11 (6.6)
傷害、中毒および処置合併症	
注入に伴う反応	1 (0.6)
総計	113

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

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対して、国内外の臨床試験等における本剤とリポソーム化ドキソルビシンとの併用投与の有効性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

AURELIA 試験において、主要評価項目である RECIST に基づく PFS の中央値は本剤併用療法群 6.7 カ月、化学療法単独群 3.4 カ月であり、ハザード比 [95%CI] は 0.48、[0.38, 0.60]、 $p < 0.001$ （非層別 log-rank 検定）であった。

当該試験成績に基づき、国内外の教科書及び診療ガイドラインにおいて、本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与とリポソーム化ドキソルビシンとの併用投与等が白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する治療選択肢の一つとして推奨されている。また、当該併用投与等は欧米等 6 カ国で承認されている。

本邦では、本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与とリポソーム化ドキソルビシンとの併用投与に関する臨床試験成績は報告されていないものの、本邦の臨床現場において本剤とリポソーム化ドキソルビシンとの併用投与が一定の頻度で使用されている実態があり、当該治療により奏効例が確認されている。

検討会議は、以上の海外臨床試験成績、海外における承認状況、本邦の使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤及びリポソーム化ドキソルビシンの併用投与の有効性は、医学薬学上公知と判断可能と考える。

(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

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して、国内外の臨床試験等における本剤の安全性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

AURELIA試験において、死亡に至った有害事象は、本剤併用療法群で5例（好中球数減少に伴う感染、消化管出血、消化管穿孔、心停止及びショック各1例）、化学療法単独群で5例（好中球数減少に伴う感染、心不全、敗血症性ショック、腹膜炎、消化管出血各1例）に認められた。また、下表のGrade 3以上の注目すべき有害事象が認められた。

有害事象	例数 (%)	
	本剤併用療法群 179 例	化学療法単独群 181 例
高血圧	13 (7)	2 (1)
タンパク尿	3 (2)	0
消化管穿孔	3 (2)	0
瘻孔/膿瘍	2 (1)	0
出血	2 (1)	2 (1)
動脈血栓塞栓症	4 (2)	0
静脈血栓塞栓症	5 (3)	8 (4)
可逆性後白質脳症症候群	1 (1)	0
うっ血性心不全	1 (1)	1 (1)

5 (1) 3) の報告⁷⁾ では、死亡に至った有害事象は、肺塞栓症の1例であり、試験治療との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、3/54例 (5.6%) に認められ、その内訳は Grade 4 の血小板減少症、Grade 3 の小腸/大腸閉塞症/小腸穿孔、Grade 3 の腹部膿瘍各1例 (1.9%) であった。Grade 3 以上の有害事象は 25/54例 (46.3%) に認められ、その内訳は好中球減少9例 (16.7%)、高血圧及びタンパク尿各6例 (11.1%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群4例 (7.4%)、口内炎及び深部静脈血栓症各2例 (3.7%)、小腸穿孔、急性腎不全及び血圧上昇各1例 (1.9%) (重複あり) であった。

海外の公表論文 (上記2試験) において、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して、本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与とリポソーム化ドキソルビシンの併用投与を施行した際に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は、いずれも本邦における本剤又はリポソーム化ドキソルビシンの添付文書で既に記載されている事象であった。

本邦での使用実態として、要望者により実施された使用実態調査において、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する、本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与とリポソーム化ドキソルビシンの併用投与例が確認され、認められた Grade 3 以上の有害事象は、いずれも本邦における本剤又はリポソーム化ドキソルビシンの添付文書で既に注意喚起されている事象であった。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外臨床試験における治療成績及び国内での使用実態より、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対する本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与トリポソーム化ドキソルビシンとの併用投与による Grade 3 以上の有害事象は、いずれも本剤又は併用薬の国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象であり、管理可能と考える。また、要望内容に係る本剤の用法・用量は、本邦において「手術不能又は再発乳癌」、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」等の効能・効果に係る用法・用量として既に承認されていることを踏まえると、日本人の安全性に関する一定のエビデンスが蓄積されていると考える。したがって、がん化学療法に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、日本人患者において、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する上記の用法・用量は忍容可能と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外の承認状況並びに公表論文及び診療ガイドライン・教科書等における記載状況から、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与トリポソーム化ドキソルビシンとの併用投与は医学薬学上公知と判断可能と考える（「7. (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」の項参照）。

海外の臨床試験及び国内使用実態調査で認められた Grade 3 以上の有害事象は、国内添付文書で既に注意喚起されている事象であること、既承認の効能・効果及び用法・用量での日本人における安全性について一定の情報が蓄積されていること等を考慮すると、国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与トリポソーム化ドキソルビシンとの併用投与は忍容可能と考える（「7. (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」の項参照）。

以上より、検討会議は、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与トリポソーム化ドキソルビシンとの併用投与の臨床的有用性は医学薬学上公知であると判断した。

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】

卵巣癌

【効能・効果の設定の妥当性について】

効能・効果については、既承認の内容から変更はない。

(2) 用法・用量について

【用法・用量】（取消し線削除、下線部追記）

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、~~卵巣癌~~—進行又は再発の子宮頸癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈卵巣癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

【用法・用量に関連する注意】（取消し線削除、下線部追記）

〈卵巣癌〉

7.10 ~~本剤はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により開始すること。本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。~~ [17.1.16参照]

7.11 本剤とカルボプラチン及びパクリタキセルを併用する場合は、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること（本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない）。 [17.1.16 参照]

【用法・用量の設定の妥当性について】

AURELIA試験の結果等に基づき本剤10 mg/kg 2週間間隔投与とリポソーム化ドキシソルビシンとの併用投与の臨床的有用性は医学薬学上公知であることから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、当該試験の用法・用量を設定することが適切と判断した。

用法・用量に関連する注意について、現行の7.10項（卵巣癌に対する注意喚起の項）では、カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により開始する旨が記載されている。今般、リポソーム化ドキシソルビシンとの併用投与を医学薬学上公知と判断することから、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号）に基づき公知申請された品目（令和2年10月12日付け審査報告書「ゼロダ錠300」等）と同様に、国内外の最新のガイドライン等を参考に併用薬を選択する旨の記載に修正することが適切と考える。

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

海外の承認状況並びに公表論文及び診療ガイドライン・教科書等における記載状況から、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与とリポソーム化ドキソルビシンの併用投与は医学薬学上公知と判断可能と考える。安全性について、①卵巣癌に対して、本邦では本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与と週当たりの用量の等しい 15 mg/kg 3 週間間隔投与が承認されていること、及び②本剤の 10 mg/kg 2 週間間隔投与については、本邦において結腸・直腸癌、乳癌及び悪性神経膠腫で承認されていることから、日本人における一定の安全性情報が蓄積されており、忍容可能と考える。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(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

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) EU SmPC
- 3) 豪州添付文書
- 4) 加国添付文書
- 5) Pujade-Lauraine E et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1302-8
- 6) Stockler MR et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1309-16
- 7) del Carmen MG et al. A phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin plus bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2012; 126: 369-74
- 8) 矢澤浩之 他. 分子標的治療薬 Bevacizumab 治療中に腸管穿孔を来した再発卵巣癌症例. *福島医学雑誌* 2010; 60: 207-14
- 9) 森村豊 他. 分子標的治療薬 Bevacizumab を投与した抗がん剤抵抗性の卵巣癌の 1 症例.

福島医学雑誌 2009; 59: 185-90

- 10) Li J et al. Addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Transl Oncol* (2015) 17:673–683
- 11) Aravantinos G et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review. *J Ovarian Res.* 2014; 7: 57
- 12) Monk BJ et al. Integrating bevacizumab into the management of epithelial ovarian cancer: the controversy of front-line versus recurrent disease. *Ann Oncol.* 2013; 24 (Suppl 10): x53-x58
- 13) Shaw D et al. Angiogenesis as a target for the treatment of ovarian cancer. *Curr Opin Oncol.* 2013; 25: 558-65
- 14) Heitz F et al. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. *Adv Ther.* 2012; 29: 723-35
- 15) De Vita, Hellman & Rosenberg's *Cancer: Principles Practice of Oncology*, 11th edition.
- 16) がん診療 UP TO DATE 編集委員会編、日経 BP 社
- 17) がん診療レジデントマニュアル第 8 版、国立がん研究センター内科レジデント編、医学書院
- 18) 新臨床腫瘍学 改訂第 6 版、南江堂
- 19) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer Version 1.2021
- 20) Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ledermann JA et al. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi24-vi32
- 21) Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version
- 22) 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020 年版（日本婦人科腫瘍学会編）
- 23) 「ベバシズマブの卵巣癌における 10 mg/kg 2 週間間隔投与」に対する使用実態調査の結果報告書（日本婦人科腫瘍学会、2019）

「特定用途医薬品に係る基準」への該当性に関する
専門作業班（WG）の評価

＜小児 WG＞

目 次

＜小児分野＞

【特定用途医薬品の基準に該当すると考えられた品目】

デクスメトミジン塩酸塩（要望番号；2021-T001） 2

要望番号	2021-T001	要望・提案者名	ファイザー株式会社
要望・提案された 医薬品	一般名	デクスメデトミジン塩酸塩	
	会社名	ファイザー株式会社	
要望内容	効能・効果	小児における非挿管での非侵襲的な処置および検査時の鎮静	
	用法・用量	1カ月以上2歳未満では用量1.5 µg/kgを10分間初期負荷後、維持用量として1.5 µg/kg/hを投与、2歳以上17歳未満では用量2 µg/kgを10分間初期負荷後、維持用量として1.5 µg/kg/hを投与	
「特定用途医薬品」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 対象とする用途に用いるために必要な開発の該当性 ア①</p> <p>[特記事項]</p> <p>小児では、成人と異なり行動制御ができず、処置及び検査に対し自発的な安静を得ることが困難であることから、疼痛や侵襲の有無によらず処置及び検査時に体動を抑制するための鎮静が必要になることがある。今般の開発提案は、小児における非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静に係るデクスメデトミジン塩酸塩（以下、「本剤」）の用法・用量の追加を目的としたものであることから、指定要件ア①に該当すると考える。</p> <p>(2) 対象とする用途の需要が著しく充足していないことの該当性 イ②</p> <p>[特記事項]</p> <p>本邦では、小児における検査時等の鎮静に関する効能・効果を有する医薬品としてトリクロホスナトリウム及び抱水クロラールが承認されている。しかしながら、これらの薬剤は投与後作用発現までに30～60分を要するため、速やかな鎮静の導入には適さず、また投与後2～8時間まで作用が持続するため、検査等終了後の速やかな覚醒が困難であり患者等の負担となっている。また、投与経路が経口投与又は経直腸投与であるため、検査等の実施において安静が必要な期間に途中覚醒した場合の追加投与が困難であり、途中覚醒を防止するために投与量を増やすことは呼吸抑制等の合併症のリスクを高める可能性がある。さらに、トリクロホスナトリウム単剤では十分な鎮静が得られないことがあり、約30%では他剤の追加投与が必要であったことが報告されているが（聖マリアンナ医大誌 2019; 46: 231-7）、複数の鎮静薬を併用することは鎮静の合併症リスクを高める可能性があるため</p>		

(Pediatrics 2002; 109: 236-43)、安全性の観点から望ましくない。小児における検査等のうち、特に核磁気共鳴画像（以下、「MRI」）検査は体動の完全な抑制が必要であり検査時間も長く、かつ安全性上の問題が生じた際に検査室内での対応も限られることから、単剤で適切なレベルの鎮静が得られる鎮静薬が望まれている。以上より、小児における MRI 検査等の非侵襲的な検査等時の鎮静においては、単剤で速やかな鎮静の導入及び維持並びに検査等後の速やかな覚醒が可能であり鎮静の合併症リスクが低い鎮静薬が必要とされていると考えられることから、指定要件イ②に該当すると考える。

(3) 対象とする用途に対して特に優れた使用価値を有することの該当性

[特記事項]

指定要件ウ①について

小児において鎮静を要する非侵襲的な検査等として、MRI 検査、コンピュータ断層撮影（以下、「CT」）検査、経胸壁心エコー検査、脳波検査等が想定される。提案者が主に想定している本剤の用途である MRI 検査の対象となる疾患には、てんかん、脳腫瘍、水頭症、先天性心疾患、腹部腫瘍等の重篤なものが一定程度含まれ、診断の遅れや不正確な診断によりさらに重篤化するおそれがある。本剤は、これら重篤な疾患の診断や治療に不可欠な検査を迅速かつ正確に行うために用いるものであることから、指定要件ウ①に該当すると考える。

指定要件ウ②について

海外にて実施された小児での MRI 検査時の鎮静に対する複数の前向き無作為化比較試験（Saudi J Anaesth 2017; 11: 163-8、Egypt J Anaesth 2016; 32: 263-8、Egypt J Anaesth 2013; 29: 47-52、Anesth Analg 2006; 103: 63-7、Br J Anaesth 2005; 94: 821-4）において、本剤投与開始後鎮静達成までの時間は約 7～19 分、本剤投与終了後覚醒までの回復時間は約 10～30 分であり、また本剤は呼吸等への影響が少ないことが報告されていることから、小児における検査等時の鎮静に対し、速やかな鎮静の導入及び検査等後の覚醒を含めた本剤の臨床的有用性が示唆されている。加えて、海外の教科書（Nelson Textbook of Pediatrics E-Book, 21st Edition. Elsevier; 2020、Pediatric sedation outside of the operating room. Springer; 2015）において検査や処置時の鎮静に本剤は単剤で安全に使用できることが記載されており、本邦のガイドライン（麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第 3 版. 日本麻酔科学会; 2018）に

	<p>おいても、適応外であることや小児患者における薬物動態・安全性が確立されているわけではないとされた上で、MRI 検査等の鎮静薬として本剤は呼吸抑制が軽微なため安全である旨が記載されている。これらの臨床試験成績、教科書及びガイドラインの記載等を踏まえると、適切な注意喚起の下であれば本剤を小児における MRI 検査等の非侵襲的な検査等時の鎮静に用いることの臨床的有用性は期待できることから、指定要件ウ②に該当すると考える。</p> <p>なお、今般提案された用法・用量は、上述した複数の前向き無作為化比較試験における本剤の用法・用量とは一部異なるものであり、現在、提案者により、小児患者を対象として、提案された用法・用量を含めて MRI 検査時の鎮静に対する本剤の臨床推奨用量を検討するための無作為化二重盲検比較試験が本邦を含む国際共同試験として実施中である。今後得られる予定の当該試験成績を含め、今般開発提案された用途に対する承認審査において用法・用量の適切性を検討する必要があると考える。</p>
備 考	