第 50 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４年１月 26 日(水)
オンライン会議
（厚生労働省仮設第３会議室）

議　　事

１．第Ⅰ～Ⅲ回要望に係る専門作業班（ＷＧ）の検討状況等について

２．第Ⅳ回要望に係る専門作業班（ＷＧ）の検討状況等について

３．要望品目の医療上の必要性について

４．開発要請品目の公知申請への該当性について

５．企業から提出された開発工程表等について

６．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）の検討状況の概要等

資料 2-1　第Ⅰ～Ⅲ回要望に係る専門作業班（ＷＧ）の検討状況の概要等について
資料 2-2　第Ⅳ回要望に係る専門作業班（ＷＧ）の検討状況の概要等について
資料 2-3　今回会議で審議予定の不妊治療に係る要望
資料 2-4　当検討会議で公知該当性の評価が終了した不妊治療に係る要望一覧

医療上の必要性に関する専門作業班（ＷＧ）の評価

資料３　抗がんＷＧ

公知申請への該当性に係る報告書（案）

資料 4-1　精製下垂体性性腺刺激ホルモン
資料 4-2　セトロレリクス酢酸塩
資料 4-3　クロミフェンクエン酸塩
資料 4-4　ジドロゲステロン
資料 4-5　メトホルミン塩酸塩
資料 4-6　メトホルミン塩酸塩
資料 4-7　レトロゾール
資料 4-8　カベルゴリン

開発要請・開発企業の募集を行った品目の進捗状況

資料 5-1　企業から提出された開発工程表について
資料 5-2　企業から提出された開発工程表における進捗について
資料 5-3　企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅰ回要望）
資料 5-4　企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅱ回要望）
資料 5-5　企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅲ回要望）
資料 5-6　企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅳ回要望）
資料６　開発企業の募集を行った医薬品のリスト
資料 7-1　３－ヨードベンジルグアニジン（^{131}Ⅰ）にかかる開発要請について
資料 7-2　アナキンラにかかる開発要請について

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

以上

検討会議における検討の進め方

資料1

・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

【学会、患者団体等】
未承認薬・適応外薬に係る要望

【関連学会、製薬企業】
要望に係る見解の提出

医療上の必要性を評価

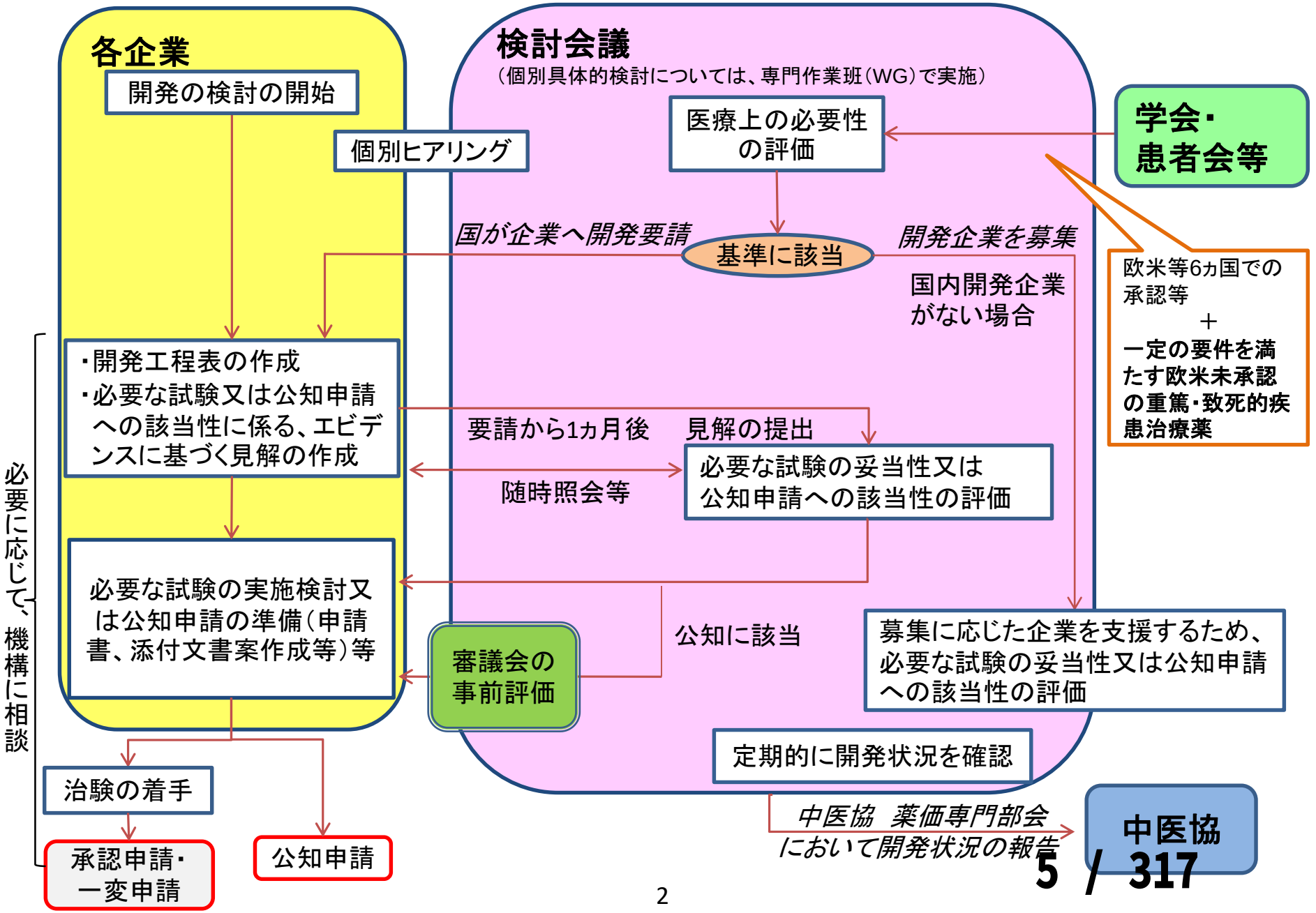
医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

WG（分野ごと設置）

【製薬企業】
承認申請に向けた開発の実施

【開発支援】
・希少疾病用医薬品指定等により開発支援
・公知申請への該当性の妥当性を確認
・承認申請のために実施が必要な試験の妥当性を確認

検討会議における検討の進め方



資料2-1

第Ⅰ～Ⅲ回要望に係るWGの検討状況(医療上の必要性)

第48回会議(10/13)前

要望数			832件
WG	検討中		11件
	検討済	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件
対象外	既に開発中		21件
	取下げ等		269件
本会議	検討済	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件

第48回会議後(10/13)

要望数			832件
WG	検討中		11件
	検討済	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件
対象外	既に開発中		21件
	取下げ等		269件
本会議	検討済	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件

第49回会議後(12/20)

要望数			832件
WG	検討中		11件
	検討済	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件
対象外	既に開発中		21件
	取下げ等		269件
本会議	検討済	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件

今回会議(1/26)前

要望数			832件
WG	検討中		11件
	検討済	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件
対象外	既に開発中		21件
	取下げ等		269件
本会議	検討済	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件

＜WGで検討中の11品目の内訳（1/26時点）＞

要望内容	代謝･その他WG	循環器WG	精神･神経WG	抗菌･抗炎症WG	抗がんWG	生物WG
未承認薬	0	0	0	0	0	0
適応外	4（2）	0	0	5（5）	1（1）	1

※ 括弧内は小児WG検討対象品目
※ 詳細は別添1を参照

第Ⅰ～Ⅲ回要望に係るWGの検討状況(公知該当性)

第48回会議(10/13)前

医療上の必要性が高いとされた要望			345件/832件
開発要請※1	WG	公知該当性等をWGで検討中	11件
		公知申請が妥当	122件
		治験開始済み	165件
開発企業を公募※2			40件
検討対象外：取下げ等			7件
	本会議	公知申請が妥当	122件

第48回会議後(10/13)

医療上の必要性が高いとされた要望			345件/832件
開発要請※1	WG	公知該当性等をWGで検討中	11件
		公知申請が妥当	122件
		治験開始済み	165件
開発企業を公募※2			40件
検討対象外：取下げ等			7件
	本会議	公知申請が妥当	122件

第49回会議後(12/20)

医療上の必要性が高いとされた要望			345件/832件
開発要請	WG	公知該当性等をWGで検討中	9件
		公知申請が妥当	124件
		治験開始済み	165件
開発企業を公募			40件
検討対象外：取下げ等			7件
	本会議	公知申請が妥当	124件

第49回会議で2件の要望を公知申請が妥当と評価

今回会議(1/26)前

医療上の必要性が高いとされた要望			345件/832件
開発要請	WG	公知該当性等をWGで検討中	8件
		公知申請が妥当	124件
		治験開始済み	166件
開発企業を公募			40件
検討対象外：取下げ等			7件
	本会議	公知申請が妥当	124件

1件の要望が治験開始済みへ以降

※1　開発企業公募後に開発要請したものを含む。
※2　開発要請後に開発企業を公募したものを含む。

＜WGで検討中の8品目の内訳（1/26時点）

要望内容	代謝･その他WG	循環器WG	精神･神経WG	抗菌･抗炎症WG	抗がんWG	生物WG
未承認薬	0	0	0	0	0	0
適応外	1	1（1）	1	4（2）	1	0

※ 括弧内は小児WG検討対象品目
※ 詳細は別添2を参照

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

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	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
＜代謝・その他WG＞									
1	Ⅲ-①-49	バシリキシマブ（遺伝子組換え）	肝移植後の急性拒絶反応の抑制	通常、成人にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として40mgを総用量とし、20mgずつ2回に分けて、静脈内に注射する。初回投与は移植術前2時間以内に、2回目の投与は移植術4日後に行う。	日本移植学会	ノバルティスファーマ株式会社	適応外薬		要望書修正依頼中
2	Ⅲ-①-50	バシリキシマブ（遺伝子組換え）	肝移植後の急性拒絶反応の抑制	通常、幼児・小児にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として20mgを総用量とし、10mgずつ2回に分けて、静脈内に注射する。初回投与は移植術前2時間以内に、2回目の投与は移植術4日後に行う。	日本移植学会	ノバルティスファーマ株式会社	適応外薬	○	要望書修正依頼中
3	Ⅲ-④-17	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	腎移植の急性拒絶反応の抑制	サイモグロブリン 1.0～1.5 mg/kg/日を3～7 日間投与する。	日本移植学会	サノフィ株式会社	適応外薬		要望者が要望の範囲を検討中
4	Ⅲ-④-18	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	小児腎移植の急性拒絶反応の抑制	サイモグロブリン 1.0～1.5 mg/kg/日を3～7 日間投与する。	日本移植学会	サノフィ株式会社	適応外薬	○	要望者が要望の範囲を検討中
＜抗菌・抗炎症WG＞									
5	Ⅲ-④-12	メトロニダゾール	成人における既承認効能・効果に対する小児に関する要望 1. 嫌気性菌感染症 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属 ＜適応症＞ ・敗血症・深在性皮膚感染症・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染・骨髄炎・肺炎、肺膿瘍、膿胸・骨盤内炎症性疾患・腹膜炎、腹腔内膿瘍・胆嚢炎、肝膿瘍・化膿性髄膜炎・脳膿瘍 2. 感染性腸炎 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル ＜適応症＞ 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む） 3. アメーバ赤痢	7.5mg/kgを8時間おきに20分以上かけて点滴静注する。最大投与量は成人の最大投与量を超えない。	日本小児感染症学会	ファイザー株式会社	適応外薬	○	抗菌・抗炎症WG（小児WG）今後の方針を検討中
6	Ⅲ-④-13	メトロニダゾール	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	小児（12歳以上）にはメトロニダゾールとして1回250mg，アモキシシリンとし1回25mg/kg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回，7日間経口投与する ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	塩野義製薬株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中

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	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
7	Ⅲ-④-14	ラベプラゾールナトリウム	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	ラベプラゾール(RPZ)、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を1回量で1日2回1週間経口投与する。 30kg未満はRPZ5mg、30kg以上はRPZ10mgで成人量と同様である。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメトロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	エーザイ株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
8	Ⅲ-④-15	オメプラゾール	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	オメプラゾール(OMP)、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を1回量で1日2回1週間経口投与する。 15-30kg未満はOMP10mg、30-40kg未満はOMP20mg、40kg以上は成人量と同様である。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメトロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	アストラゼネカ株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
9	Ⅲ-④-16	ランソプラゾール	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	ランソプラゾール(LPZ)、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を1回量で1日2回1週間経口投与する。 15-30kg未満はLPZ15mg、30-40kg未満はLPZ30mg、40kg以上は成人量と同様である。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメトロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	武田薬品工業株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
＜抗がんWG＞									
10	Ⅲ-①-73	リツキシマブ（遺伝子組換え）	小児のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫（バーキットリンパ腫、前駆Bリンパ球性リンパ腫を含む）	通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m2を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。 （下線部を削除）	日本小児血液・がん学会	全薬工業株式会社	適応外薬	○	使用実態調査中 抗がんWG（小児WG）
＜生物WG＞									
11	Ⅲ-①-29.1 Ⅲ-①-29.2 Ⅲ-①-29.3	乾燥人フィブリノゲン	大量出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症の出血傾向の改善	注射用水に溶解し、静脈内に注入する。通常1 回3 gを用いる。なお、年齢・症状により適宜増減する。	日本麻酔科学会 日本外傷学会 日本血栓止血学会	一般社団法人 日本血液製剤機構	適応外薬		要望者と要望内容について検討中。

未承認薬	0
適応外薬	11
合計	11

専門作業班にて、実施が必要な試験等を検討中の要望一覧

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 （概略）[注]	検討状況等
＜代謝・その他WG＞									
1	Ⅲ-①-78	リツキシマブ（遺伝子組換え）	既存治療で効果不十分なループス腎炎	一般社団法人日本リウマチ学会	全薬工業株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	学会にて使用実態調査結果取りまとめ中
＜循環器WG＞									
2	Ⅱ-17	アドレナリン	0.01%注射液の剤形追加 心停止の補助治療、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療	小児救急医学会	第一三共株式会社	適応外薬	○		プレフィルドシリンジの要望について、要望者と対応協議中 学会のレジストリ結果公表待ち
＜精神・神経WG＞									
3	Ⅲ-③-23	メピバカイン塩酸塩	歯科領域における浸潤麻酔および伝達麻酔 ※下線部分が要望内容	一般社団法人 日本歯科麻酔学会	日本歯科薬品株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査結果を確認中
＜抗菌・抗炎症WG＞									
4	Ⅱ-45	エタンブトール塩酸塩	肺結核およびその他の結核症の小児用法・用量の追加	日本小児呼吸器疾患学会	サンド株式会社 科研製薬株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	リファンピシンとの併用剤 申請準備中
5	Ⅱ-72	クリンダマイシンリン酸エステル及びクリンダマイシン塩酸塩	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	日本感染症学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	公募品目スルファジアジン（Ⅱ-111）を含む併用療法で用いられる 各薬剤の用法・用量等について検討中 対面助言実施
6	Ⅱ-223	ホリナートカルシウム	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	日本感染症学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	公募品目スルファジアジン（Ⅱ-111）を含む併用療法で用いられる 各薬剤の用法・用量等について検討中 対面助言実施
7	Ⅱ-272.1 Ⅱ-272.2	リファンピシン	肺結核およびその他の結核症の小児用法・用量の追加	日本小児呼吸器疾患学会 日本感染症学会	第一三共株式会社 サンド株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	リファンピシンの小児製剤（DS製剤）を導入予定 申請準備中

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 （概略）[注]	検討状況等
＜抗がんWG＞									
8	Ⅲ-②-2	三酸化ヒ素	初発を含む急性前骨髄球性白血病	日本血液学会	日本新薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	

注）提出された企業見解より適宜抜粋した。

未承認薬	0
適応外薬	8
合計	8

第Ⅳ回要望に係るWGの検討状況(医療上の必要性)

資料2-2

第48回会議(10/13)前

要望数			171件
WG	検討中		61件
	検討済	必要性高い	72件
		必要性高くない	9件
対象外	既に開発中		7件
	取下げ等		22件
本会議	検討済	必要性高い	65件
		必要性高くない	9件

第48回会議後(10/13)

要望数			171件
WG	検討中		61件
	検討済	必要性高い	72件
		必要性高くない	9件
対象外	既に開発中		7件
	取下げ等		22件
本会議	検討済	必要性高い	72件
		必要性高くない	9 件

第48回会議で7件の要望を医療上の必要性が高いと評価

第49回会議後(12/20)

要望数			176件
WG	検討中		66件
	検討済	必要性高い	72件
		必要性高くない	9件
対象外	既に開発中		7件
	取下げ等		22件
本会議	検討済	必要性高い	72件
		必要性高くない	9 件

5件の新規要望を受付

今回会議(1/26)前

要望数			176件
WG	検討中		65件
	検討済	必要性高い	72件
		必要性高くない	10件
対象外	既に開発中		7件
	取下げ等		22件
本会議	検討済	必要性高い	72件
		必要性高くない	9件

WGで1件の要望が医療上の必要性高くないと評価
⇒本日審議

＜WGで検討中の65品目の内訳（1/26時点）＞

要望内容	代謝･その他WG	循環器WG	精神･神経WG	抗菌･抗炎症WG	抗がんWG	生物WG
未承認薬	1 (1)	1 (1)	6 (3)	0	2	0
適応外	4 (2)	15 (1)	2 (1)	11 (4)	15 (2)	0
迅速実用化	1 (1)	1	2 (1)	2 (1)	2	0

※ 括弧内は小児WG検討対象品目　※ 詳細は別添1を参照

第Ⅳ回要望に係るWGの検討状況(公知該当性)

第48回会議(10/13)前

医療上の必要性が高いとされた要望			65件/171件
開発要請※1	WG	公知該当性等をWGで検討中	32件
		公知申請が妥当	10件
		治験開始済み	11件
開発企業を公募※2			12件
検討対象外：取下げ等			0件
	本会議	公知申請が妥当	10件

第48回会議後(10/13)

医療上の必要性が高いとされた要望			72件/171件
開発要請	WG	公知該当性等をWGで検討中	39件
		公知申請が妥当	10件
		治験開始済み	11件
開発企業を公募			12件
検討対象外：取下げ等			0件
	本会議	公知申請が妥当	10件

第48回会議で7件の要望を医療上の必要性が高いと評価

第49回会議後(12/20)

医療上の必要性が高いとされた要望			72件/176件
開発要請	WG	公知該当性等をWGで検討中	30件
		公知申請が妥当	19件
		治験開始済み	11件
開発企業を公募			12件
検討対象外：取下げ等			0件
	本会議	公知申請が妥当	19件

・5件の新規要望を受付
・第49回会議で9件が公知申請が妥当と評価

今回会議(1/26)前

医療上の必要性が高いとされた要望			72件/176件
開発要請	WG	公知該当性等をWGで検討中	22件
		公知申請が妥当	27件
		治験開始済み	11件
開発企業を公募			12件
検討対象外：取下げ等			0件
	本会議	公知申請が妥当	19件

WGで8件の要望が公知申請が妥当と評価
⇒本日審議

※1　開発企業公募後に開発要請したものを含む。
※2　開発要請後に開発企業を公募したものを含む。

＜WGで検討中の22品目の内訳（1/26時点）＞

要望内容	代謝･その他WG	循環器WG	精神･神経WG	抗菌･抗炎症WG	抗がんWG	生物WG
未承認薬	0	0	0	0	1	0
適応外	0	5（4）	2	3	10	0
迅速実用化	0	0	1	0	0	0

※ 括弧内は小児WG検討対象品目　※ 詳細は別添1を参照

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

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	未承認薬適応外薬の分類	小児WG	検討状況等
＜代謝・その他WG＞									
1	Ⅳ-S-19	大建中湯	ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患患者における術後腸管麻痺、イレウス		日本小児外科学会	株式会社ツムラ 小太郎漢方製薬株式会社	迅速実用化	○	要望書を確認中
2	Ⅳ-94	シクロホスファミド水和物	同種造血細胞移植（HLA半合致移植）時の移植片対宿主病の抑制	シクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回50 mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、移植後3日目，4日目，または移植後3日目，5日目の2日間投与する。	日本造血・免疫細胞療法学会	塩野義製薬株式会社	適応外薬		企業見解待ち
3	Ⅳ-112	メトトレキサート	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制	メトトレキサートとして、15mg/m^{2}を移植後1日目に、10mg/m^{2}を移植後3日目、6日目、11日目に投与する。HLA適合度、移植細胞源などに応じて適宜減量を考慮すること。	日本造血・免疫細胞療法学会	ファイザー株式会社	適応外薬		企業見解待ち
4	Ⅳ-113	ロナファルニブ	ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群の死亡リスクの減少、異常プロジェリン増加を伴うプロジェリア様ラミノパチーの治療	最初、115mg/m^{2}を1日2回に分け、朝夕食後内服 4カ月後、150mg/m^2　分2に増量	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「早老症のエビデンス集積を通じて診療の質と患者QOLを向上する全国研究」研究班	Eiger Biopharmaceuticals	未承認薬	○	要望書を確認中
5	Ⅳ-140	メトトレキサート	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制	メトトレキサートとして、15mg/m^{2}を移植後1日目に、10mg/m^{2}を移植後3日目、6日目、11日目に静脈内に投与する。メトトレキサートによる毒性、HLA適合度、移植細胞源などに応じて適宜減量を考慮すること。	日本造血・免疫細胞療法学会	ファイザー株式会社	適応外薬	○	企業見解待ち
6	Ⅳ-141	シクロホスファミド水和物	同種造血細胞移植（HLA半合致移植）時の移植片対宿主病の抑制	シクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回50 mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、移植後3日目，4日目，または移植後3日目，5日目の2日間投与する。	日本造血・免疫細胞療法学会	塩野義製薬株式会社	適応外薬	○	企業見解待ち
＜循環器WG＞									
7	Ⅳ-54	アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液	大腸CT検査の前処置における腸管内残渣の標識	通常、成人には本剤20-100mL（腸管洗浄剤の容量に対し本剤5%程度）を検査前に腸管洗浄剤とあわせて投与する。	日本消化器がん検診学会	バイエル薬品株式会社	適応外薬		
8	Ⅳ-72	魚油由来静脈注射用脂肪乳剤（精製魚油エマルジョン）	小児静脈栄養関連胆汁うっ滞における栄養補給	体重1 kgあたり1日1 g（Omegavenとして10 mL）を8 時間～24時間かけて経静脈的に持続投与する（0.15g /kg/hrを越えない速度で投与する）	日本小児外科学会	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	未承認薬	○	

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	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
9	Ⅳ-95	ダルテパリン	1.血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析) 2.汎発性血管内血液凝固症(DIC) 3.担がん患者に発症した静脈血栓塞栓症	1.血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析) 本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。 出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合 通常、成人には体外循環開始時、ダルテパリンナトリウムとして15～20国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5～10国際単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。 出血性病変又は出血傾向を有する患者の場合 通常、成人には体外循環開始時、ダルテパリンナトリウムとして10～15国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5国際単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。 2.汎発性血管内血液凝固症(DIC) 通常、成人にはダルテパリンナトリウムとして1日量75国際単位/kgを24時間かけて静脈内に持続投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。 3. 担がん患者に発症した静脈血栓塞栓症 ①発症後30日間：200 IU/kg 1 日 1 回 皮下注。なお、一日投与総量として18,000IUを超えないこと。 ②発症後2-6カ月：150 IU/kg 1 日 1 回 皮下注。なお、一日投与総量として18,000IUを超えないこと。 プレフィルドシリンジを使用する場合、下記の表に従った一日用量で投与を行うこと。 静脈血栓塞栓症発症後1か月間： 体重（kg）：1日1回の用量（国際単位） 56以下：10,000 IU 57-68 ：12,500 IU 69-82 ：15,000 IU 83以上：18,000 IU 静脈血栓塞栓症発症後２－６か月間： 体重（kg）：1日1回の用量（国際単位） 56以下：7,500 IU 57-68：10,000 IU 69-82：12,500 IU 83-98：15,000 IU 99以上：18,000 IU 使用上の注意への追記希望 ①本製剤は部分トロンボプラスチン時間(aPTT)検査のモニタリングは不要であり、十分な説明の上長期在宅自己投与が可能である。 ②腎機能低下症例の注意点：重度の腎機能障害患者（Cockroft-Gault式によるクレアチニンクリアランス< 30 mL/分）では，抗Xa値をモニタリングして，適切なフラグミン用量を決定すること。 ③減量規定：血小板数により下記の対応を行う。 50000-100000/mm3：至適用量から2500IU/日あるいは１規格を減量し投薬する。 （血小板数100000/mm3へ回復するまで）50000/mm3 以下：休薬（100000/mm3 以上に回復するまで）	日本腫瘍循環器学会	ファイザー株式会社	適応外薬		企業見解待ち

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	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
10	Ⅳ-98	ドロスピレノン、エチニルエストラジオール　ベータデクス（24錠の実薬と4錠のプラセボ錠からなる）	月経困難症、月経前不快気分障害（PMDD）	1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（淡赤色錠から開始する）28日間連続経口投与する。以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し，以後同様に繰り返す。	公益社団法人日本産科婦人科学会	バイエル薬品	適応外薬		企業見解確認中
11	Ⅳ-103	リバーロキサバン	深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制	通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間はリバーロキサバンとして15mgを1日2回食後に経口投与し、その後3ヶ月までは15mgを1日1回食後に経口投与する。6ヶ月以降の延長治療期には、10mgを1日1回経口投与に減量する事も考慮する*。*再発の危険性が低く、出血の危険性が高い場合	日本静脈学会	バイエル薬品	適応外薬		企業見解確認中
12	ⅣS-21	インドシアニングリーン	・肝機能検査（血漿消失率、血中停滞率及び肝血流量測定） ・肝疾患の診断、予後治癒の判定 ・循環機能検査（心拍出量、平均循環時間又は異常血流量の測定） ・心臓血管系疾患の診断 ・血管及び組織の血流評価 ・次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定（乳癌、悪性黒色腫） ・リンパ管、リンパ節のリンパ流状態観察（赤外線照射時の蛍光測定による）	2.5～5.0mg/ml (0.25～0.50%)ICG溶液を、1箇所あたり0.10～0.20mlを皮下または皮内注射する。（最大量で0.3mg/kg以下）	日本形成外科学会、日本リンパ浮腫治療学会、日本脈管学会	第一三共株式会社	迅速実用化		企業見解確認中

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	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
13	Ⅳ-104	アピキサバン	静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制	通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間はリバーロキサバンとして15mgを1日2回食後に経口投与し、その後3ヶ月までは15mgを1日1回食後に経口投与する。6ヶ月以降の延長治療期には、10mgを1日1回経口投与に減量する事も考慮する*。*再発の危険性が低く、出血の危険性が高い場合	日本静脈学会	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ株式会社	適応外薬		企業見解確認中
14	Ⅳ-114	インジゴカルミン	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 子宮体がん	子宮体がんのセンチネルリンパ節の同定においては、インジゴカルミンとして20mg(5mL)以下を子宮腟部または子宮体部に適宜分割して投与する。	日本婦人科腫瘍学会	アルフレッサ ファーマ株式会社	適応外薬		要望書を確認中
15	Ⅳ-115	インジゴカルミン	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 子宮頸がん	子宮頸がんのセンチネルリンパ節の同定においては、インジゴカルミンとして20mg(5mL)以下を子宮腟部に適宜分割して投与する。	日本婦人科腫瘍学会	アルフレッサ ファーマ株式会社	適応外薬		要望書を確認中
16	Ⅳ-116	インドシアニングリーン	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 外陰がん	外陰がんのセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニングリーンとして25mgを 5 mLの注射用水で溶解し、通常 1 mLを悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に適宜分割して投与する。	日本婦人科腫瘍学会	第一三共株式会社	適応外薬		要望書を確認中
17	Ⅳ-117	インドシアニングリーン	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 子宮体がん	子宮体がんのセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニングリーンとして25mgを 5 mLの注射用水で溶解し、通常 5 mL以下を子宮腟部または子宮体部に適宜分割して投与する。	日本婦人科腫瘍学会	第一三共株式会社	適応外薬		要望書を確認中
18	Ⅳ-118	インドシアニングリーン	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 子宮頸がん	子宮頸がんのセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニングリーンとして25mgを 5 mLの注射用水で溶解し、通常 5 mL以下を子宮腟部に適宜分割して投与する。	日本婦人科腫瘍学会	第一三共株式会社	適応外薬		要望書を確認中
19	Ⅳ-119	テクネチウムスズコロイド	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 外陰がん	通常、成人にはテクネチウム-99mとして37～111MBqを、外陰がんにおいては悪性腫瘍近傍の皮下又は皮内に適宜分割して投与し、2時間後以降にガンマ線検出用のプローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定する。また、必要に応じシンチレーションカメラで被検部を撮像することによりリンパシンチグラムをとる。	日本婦人科腫瘍学会	日本メジフィジックス	適応外薬		要望書を確認中
20	Ⅳ-120	テクネチウムスズコロイド	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 子宮体がん	通常、成人にはテクネチウム-99mとして37～111MBqを、子宮腟部の皮下又は皮内に適宜分割して投与し、2時間後以降にガンマ線検出用のプローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定する。また、必要に応じシンチレーションカメラで被検部を撮像することによりリンパシンチグラムをとる。	日本婦人科腫瘍学会	日本メジフィジックス	適応外薬		要望書を確認中
21	Ⅳ-121	テクネチウムスズコロイド	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 子宮頸がん	通常、成人にはテクネチウム-99mとして37～111MBqを、悪性腫瘍近傍の皮下又は皮内に適宜分割して投与し、2時間後以降にガンマ線検出用のプローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定する。また、必要に応じシンチレーションカメラで被検部を撮像することによりリンパシンチグラムをとる。	日本婦人科腫瘍学会	日本メジフィジックス	適応外薬		要望書を確認中
22	Ⅳ-142	一酸化窒素	肺移植周術期において認める肺高血圧の改善。肺移植手術期に認める低酸素血症の改善	・本剤は吸入濃度20ppmで吸入を開始する。 ・十分な効果が得られなかった場合、40ppmまで増量できる。 ・酸素化の改善に伴い、5ppmに減少し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。	日本呼吸器外科学会、日本胸部外科学会、日本移植学会、日本肺および心肺移植研究会	エア・ウォーター社	適応外薬		要望書を確認中

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	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
23	Ⅳ-154	一酸化窒素	小児肺移植における周術期の肺高血圧の改善。小児肺移植に手術期に認める低酸素血症の改善	・本剤は吸入濃度20ppmで吸入を開始する。 ・十分な効果が得られなかった場合、40ppmまで増量できる。 ・酸素化の改善に伴い、5ppmに減少し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。	日本呼吸器外科学会、日本胸部外科学会、日本移植学会、日本肺および心肺移植研究会	エア・ウォーター社	適応外薬	○	要望書を確認中
＜精神・神経WG＞									
24	ⅣS-16	glycyl-L-2-methylprolyl-L-glutamic acid（グリシル-L-2-メチルプロリル-L-グルタミン酸）（trofinetide(トロフィネチド)）(開発名: NNZ-2566))	レット症候群に起因する運動・神経系の諸障害の改善および進行の停止	レット症候群患者に対してグリシル-L-2-メチルプロリル-L-グルタミン酸として1日70 mg/kg 分2（成人(15歳超)）を経口投与により使用する。	認定NPO法人　レット症候群支援機構	Neuren Pharmaceuticals, Ltd.（豪）(ニューレンファーマシューティカルズリミテッド) ACADIA Pharmaceuticals Inc.（米）(アカディアファーマシューティカルズインコーポレイテッド)	迅速実用化		要望書を確認中
25	ⅣS-17	glycyl-L-2-methylprolyl-L-glutamic acid（グリシル-L-2-メチルプロリル-L-グルタミン酸）（trofinetide(トロフィネチド)）(開発名: NNZ-2566))	レット症候群に起因する運動・神経系の諸障害の改善および進行の停止	レット症候群患者に対してグリシル-L-2-メチルプロリル-L-グルタミン酸として1日200 mg/kg分2（小児(5-15歳)）を経口投与により使用する。	認定NPO法人　レット症候群支援機構	Neuren Pharmaceuticals, Ltd.（豪）(ニューレンファーマシューティカルズリミテッド) ACADIA Pharmaceuticals Inc.（米）(アカディアファーマシューティカルズインコーポレイテッド)	迅速実用化	○	要望書を確認中
26	Ⅳ-102	ロラゼパム	①急性興奮の鎮静 ②急性不安の鎮静	通常、成人にはロラゼパムとして 4 mgを静脈内投与する。投与速度は 2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて4 mgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 8 mgを超えないこと。 通常、生後 3 ヵ月以上の小児にはロラゼパムとして0.05 mg/kg（最大 4 mg）を静脈内投与する。投与速度は 2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて0.05 mg/kgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として0.1 mg/kgを超えないこと。	公益社団法人日本精神神経学会	ファイザー株式会社	適応外薬		要望書を確認中

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	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
27	Ⅳ-148	カンナビジオール	1歳以上の小児のドラベ症候群患者におけるけいれん発作の軽減	経口摂取にて投与する。 開始用量は2.5mg/kg の1日2回（5mg/kg/日）。 投与開始の1週間後以降に、維持用量として1回5mg/kg、1日2回（10mg/kg/日）まで増量することができる。 1回5mg/kg、1日2回（10mg/kg/日）の用量に忍容性を認め、発作の更なる軽減を要する患者は、1週間に1回2.5mg/kg、1日2回（5mg/kg/日）までの増量速度で、最大推奨維持量1回10mg/kg、1日2回（20mg/kg/日）までの範囲において、増量による発作軽減の利益があるかもしれない。	日本小児神経学会、日本てんかん学会、ドラベ症候群患者家族会 Dravet Syndrome JP、日本てんかん協会	GWファーマシューティカルズ	未承認薬	○	要望書を確認中
28	Ⅳ-149	カンナビジオール	成人のドラベ症候群患者におけるけいれん発作の軽減	経口摂取にて投与する。 開始用量は2.5mg/kg の1日2回（5mg/kg/日）。 投与開始の1週間後以降に、維持用量として1回5mg/kg、1日2回（10mg/kg/日）まで増量することができる。 1回5mg/kg、1日2回（10mg/kg/日）の用量に忍容性を認め、発作の更なる軽減を要する患者は、1週間に1回2.5mg/kg、1日2回（5mg/kg/日）までの増量速度で、最大推奨維持量1回10mg/kg、1日2回（20mg/kg/日）までの範囲において、増量による発作軽減の利益があるかもしれない。	日本小児神経学会、日本てんかん学会、ドラベ症候群患者家族会 Dravet Syndrome JP、日本てんかん協会	GWファーマシューティカルズ	未承認薬		要望書を確認中
29	Ⅳ-150	カンナビジオール	2歳以上の小児のレノックス・ガストー症候群患者における失立発作の軽減	経口摂取にて投与する。 開始用量は2.5mg/kg の1日2回（5mg/kg/日）。 投与開始の1週間後以降に、維持用量として1回5mg/kg、1日2回（10mg/kg/日）まで増量することができる。 1回5mg/kg、1日2回（10mg/kg/日）の用量に忍容性を認め、発作の更なる軽減を要する患者は、1週間に1回2.5mg/kg、1日2回（5mg/kg/日）までの増量速度で、最大推奨維持量1回10mg/kg、1日2回（20mg/kg/日）までの範囲において、増量による発作軽減の利益があるかもしれない。	日本小児神経学会、日本てんかん学会、ドラベ症候群患者家族会 Dravet Syndrome JP、日本てんかん協会	GWファーマシューティカルズ	未承認薬	○	要望書を確認中
30	Ⅳ-151	カンナビジオール	成人のレノックス・ガストー症候群患者における失立発作の軽減	経口摂取にて投与する。 開始用量は2.5mg/kg の1日2回（5mg/kg/日）。 投与開始の1週間後以降に、維持用量として1回5mg/kg、1日2回（10mg/kg/日）まで増量することができる。 1回5mg/kg、1日2回（10mg/kg/日）の用量に忍容性を認め、発作の更なる軽減を要する患者は、1週間に1回2.5mg/kg、1日2回（5mg/kg/日）までの増量速度で、最大推奨維持量1回10mg/kg、1日2回（20mg/kg/日）までの範囲において、増量による発作軽減の利益があるかもしれない。	日本小児神経学会、日本てんかん学会、ドラベ症候群患者家族会 Dravet Syndrome JP、日本てんかん協会	GWファーマシューティカルズ	未承認薬		要望書を確認中
31	Ⅳ-152	カンナビジオール	1歳以上の小児の結節性硬化症患者におけるてんかん発作の軽減	経口にて投与する。 開始用量は1回2.5mg/kg の1日2回（5mg/kg /日）。 1週間に1回2.5mg/kg、1日2回（5mg/kg/日）までの増量速度で、忍容性が許せば最大推奨維持量1回12.5mg/kg、1日2回（25mg/kg/日）まで増量する。25mg/kg/日まで急いで増量する必要がある場合にも、増量間隔は2日以上とする。	日本小児神経学会、日本てんかん学会、ドラベ症候群患者家族会 Dravet Syndrome JP、日本てんかん協会	GWファーマシューティカルズ	未承認薬	○	要望書を確認中

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	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
32	Ⅳ-153	カンナビジオール	成人の結節性硬化症患者におけるてんかん発作の軽減	経口にて投与する。 開始用量は1回2.5mg/kg の1日2回（5mg / kg /日）。 1週間に1回2.5mg/kg、1日2回（5mg/kg/日）までの増量速度で、忍容性が許せば最大推奨維持量1回12.5mg/kg、1日2回（25mg/kg/日）まで増量する。25mg/kg/日まで急いで増量する必要がある場合にも、増量間隔は2日以上とする。	日本小児神経学会、日本てんかん学会、ドラベ症候群患者家族会 Dravet Syndrome JP、日本てんかん協会	GWファーマシューティカルズ	未承認薬		要望書を確認中
33	Ⅳ-157	レベチラセタム	てんかん重積	20-60mg/kg、最大用量3,000mg	日本小児神経学会、日本てんかん学会、日本てんかん協会	ユーシービージャパン株式会社	適応外薬	○	要望書を確認中

<table>
<tr><th>No.</th><th>要望番号</th><th>成分名</th><th>要望効能・効果</th><th>要望用法・用量</th><th>要望者</th><th>会社名</th><th>未承認薬
適応外薬
の分類</th><th>小児WG</th><th>検討状況等</th></tr>
<tr><td colspan="10">＜抗菌・抗炎症WG＞</td></tr>
<tr><td>34</td><td>Ⅳ-3</td><td>クラリスロマイシン</td><td>小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
※下線部が要望内容</td><td>プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を下表の1回量で1日2回1週間経口投与する。15-30kg未満は15mg/kg/日、30-40kg未満は15mg/kg/日、40kg以上は成人量と同様である。
※下線部が要望内容</td><td>日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会</td><td>大正製薬株式会社
アボット ジャパン株式会社</td><td>適応外薬</td><td></td><td>今後の方針を検討中</td></tr>
<tr><td>35</td><td>Ⅳ-4</td><td>アモキシシリン</td><td>小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
※下線部が要望内容</td><td>プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を下表の1回量で1日2回1週間経口投与する。15-30kg未満は50mg/kg/日、30-40kg未満は1500mg/日、40kg以上は成人量と同様である。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメトロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。
※下線部が要望内容</td><td>日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会</td><td>協和発酵キリン株式会社
アステラス製薬株式会社
武田薬品工業株式会社</td><td>適応外薬</td><td></td><td>今後の方針を検討中</td></tr>
<tr><td>36</td><td>Ⅳ-40</td><td>ミコフェノール酸モフェチル</td><td>強皮症にともなう間質性肺疾患の増悪抑制、改善</td><td>通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回250～1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。</td><td>日本呼吸器学会</td><td>中外製薬株式会社</td><td>適応外薬</td><td></td><td>企業見解を確認中</td></tr>
<tr><td>37</td><td>Ⅳ-42</td><td>エソメプラゾール</td><td>下記における小児・未成年者（青年）に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎</td><td>エソメプラゾール、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3 剤を下表の1 日量を1 日2回で1 週間経口投与する。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAM をメトロニダゾール(MNZ)に替えた3 剤を下表の1日量を1 日2 回で1 日2 回1 週間経口投与する。
<table><tr><td></td><td>15-30kg未満</td><td>30-40kg未満</td></tr><tr><td>ｴｿﾒﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ</td><td>10mg/日</td><td>20mg/日</td></tr><tr><td>AMPC</td><td>50mg/kg/日</td><td>1500mg/日</td></tr><tr><td>CAM</td><td>15mg/kg/日</td><td>15mg/kg/日</td></tr><tr><td>MNZ</td><td>500mg/日 （25kg以上）</td><td>500mg/日</td></tr></table>40kg以上に関しては、成人用量に準じる。通常、成人にはエソメプラゾールとして1 回20mg、アモキシシリン水和物として1 回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1 回200mg（力価）の3 剤を同時に1 日2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回400mg（力価）1 日2 回を上限とする。
プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、小児（12 歳以上）にはアモキシシリン水和物として1 回50mg/kg（力価）、メトロニダゾールとして1 回250mg（力価）、及びエソメプラゾールとして1 回10mg（15-30kg 未満）または20mg（30-40kg 未満）の3剤を同時に1 日2 回、7 日間経口投与する。</td><td>日本ヘリコバクター学会
日本小児栄養消化器肝臓学会
日本小児感染症学会</td><td>アストラゼネカ株式会社</td><td>適応外薬</td><td>○</td><td>今後の方針を検討中</td></tr>
<tr><td>38</td><td>Ⅳ-70</td><td>エムトリシタビンテノホビルジソプロキシルフマル酸塩</td><td>HIV感染症の予防</td><td>通常，成人には1回1錠(エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として300mgを含有)を1日1回経口投与する。</td><td>日本エイズ学会</td><td>鳥居薬品株式会社日本たばこ産業株式会社</td><td>適応外薬</td><td></td><td>更新情報を企業に確認中</td></tr>
<tr><td>39</td><td>Ⅳ-86</td><td>ミコフェノール酸モフェチル</td><td>治療抵抗性の下記リウマチ性疾患
①全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症〈旧Wegener肉芽腫症〉、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〈旧Churg-Strauss症候群〉、高安動脈炎）、②全身性エリテマトーデス（SLE）、③多発性筋炎、皮膚筋炎、④強皮症、⑤混合性結合組織病、および難治性リウマチ性疾患</td><td>成人
通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回250～1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。
小児
通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回150～600mg/m2を1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。</td><td>日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会、厚生労働科学研究「自己免疫疾患に関する調査研究」研究班、厚生労働科学研究「難治性血管炎に関する調査研究」研究斑</td><td>中外製薬株式会社</td><td>適応外薬</td><td></td><td>企業見解を確認中</td></tr>
</table>

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	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
40	Ⅳ-88	ミコフェノール酸モフェチル	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 ①全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症（旧Wegener肉芽腫症）、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（旧Churg-Strauss症候群）、高安動脈炎）、②全身性エリテマトーデス（SLE）、③多発性筋炎、皮膚筋炎、④強皮症、⑤混合性結合組織病、および難治性リウマチ性疾患	成人 通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回250～1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。 小児 通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回150～600mg/m2を1日2回12時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。	日本小児リウマチ学会、日本リウマチ学会	中外製薬株式会社	適応外薬	○	企業見解を確認中
41	Ⅳ-90	トシリズマブ	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	体重：≧30kg: 1回162mgを2週間間隔で皮下注する。 体重：<30kg: 1回162mgを3週間間隔で皮下注する。 2歳以上に限る。	日本小児リウマチ学会	中外製薬	適応外薬	○	企業見解を確認中
42	Ⅳ-91	トシリズマブ	全身型若年性特発性関節炎	体重：≧30kg: 1回162mgを1週間間隔で皮下注する。 体重：<30kg: : 1回162mgを2週間間隔で皮下注する。 2歳以上に限る。	日本小児リウマチ学会	中外製薬	適応外薬	○	企業見解を確認中
43	Ⅳ-107	トシリズマブ	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の増悪抑制、改善	通常、成人にはトシリズマブ として1回162mgを1週間隔で皮下注射する。	日本リウマチ学会 日本呼吸器学会	中外製薬株式会社	適応外薬		企業見解を確認中
44	Ⅳ-155	アダリムマブ（遺伝子組換え）	X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。	日本脊椎関節炎学会、日本リウマチ学会、日本AS友の会	アッヴィ合同会社	適応外薬		要望書を確認中
45	ⅣS-22	Brincidofovir	造血幹細胞移植後の症候性アデノウイルスまたはBKウイルス感染症（小児）	今後の臨床試験で決定された用法・用量にて2時間以上かけて点滴静注する	日本造血・免疫細胞療法学会	シンバイオ製薬株式会社	迅速実用化	○	要望書を確認中
46	ⅣS-23	Brincidofovir	造血幹細胞移植後の症候性アデノウイルスまたはBKウイルス感染症（成人）	今後の臨床試験で決定された用法・用量にて2時間以上かけて点滴静注する	日本造血・免疫細胞療法学会	シンバイオ製薬株式会社	迅速実用化		要望書を確認中
＜抗がんWG＞									
47	Ⅳ-20	ビンブラスチン硫酸塩	難治性デスモイド型線維腫症	メトトレキサート30mg/m2とビンブラスチン硫酸塩6mg/m2との併用で点滴静注する。これを1コースとして2週間に1回の投与を繰り返す。	日本整形外科学会	日本化薬株式会社	適応外薬		要望書を確認中
48	Ⅳ-21	メトトレキサート	難治性デスモイド型線維腫症	メトトレキサート30mg/m2とビンブラスチン硫酸塩6mg/m2との併用で点滴静注する。これを1コースとして2週間に1回の投与を繰り返す。	日本整形外科学会	ファイザー株式会社	適応外薬		要望書を確認中
49	Ⅳ-75	イマチニブメシル酸塩	隆起性皮膚線維肉腫	通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日800mg（400mgを1日2回）まで増量できる。	日本臨床腫瘍学会	ノバルティスファーマ株式会社	適応外薬		要望者に問合せ中
50	Ⅳ-83	アレムツズマブ	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病，T細胞性前リンパ球性白血病	通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する。ただし、投与開始から12週間までの投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。	日本リンパ網内系学会	サノフィ株式会社	適応外薬		企業見解を確認中
51	Ⅳ-92	オキサリプラチン	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	B法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130 mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。 C法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして100 mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。	日本リンパ網内系学会	ヤクルト本社	適応外薬		企業見解を確認中

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	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
52	Ⅳ-97	カルボプラチン	頭頸部癌，肺小細胞癌，睾丸腫瘍，卵巣癌，子宮頸癌，悪性リンパ腫，非小細胞肺癌，乳癌，子宮体癌 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）	1. 頭頸部癌，肺小細胞癌，睾丸腫瘍，卵巣癌，子宮頸癌，悪性リンパ腫，非小細胞肺癌，子宮体癌の場合 通常，成人にはカルボプラチンとして，1日1回300～400mg/m2（体表面積）を投与し，少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。なお，投与量は，年齢，疾患，症状により適宜増減する。 （以下略）	公益社団法人日本臨床腫瘍学会	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社	適応外薬		企業見解確認中
53	Ⅳ-99	エナシデニブ （IDH2阻害剤）	1. 再発又は難治性のIDH2変異陽性の急性骨髄性白血病 2. 通常の強力寛解導入療法の適応とならないIDH2変異陽性の急性骨髄性白血病	通常1日1回・100mg 経口投与 重篤な副作用を認めないかぎり、病勢の進行をみとめるまで継続投与	一般社団法人日本血液学会	Celgene	未承認薬		企業見解を確認中
54	Ⅳ-100	イボシデニブ （IDH1阻害剤）	1. 再発又は難治性のIDH1変異陽性の急性骨髄性白血病 2. 通常の強力寛解導入療法の適応とならないIDH1変異陽性の急性骨髄性白血病	通常一日一回・500mg 経口投与 重篤な副作用を認めないかぎり、病勢の進行をみとめるまで継続投与	一般社団法人日本血液学会	Agios Pharmaceuticals	未承認薬		企業見解待ち
55	Ⅳ-106	レゴラフェニブ水和物	転移・再発・難治性骨肉腫	通常，成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し，その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお，患者の状態により適宜減量する。	日本サルコーマ治療研究学会	バイエル薬品	適応外薬		企業見解を確認中
56	Ⅳ-111	レゴラフェニブ水和物	転移・再発・難治性骨肉腫	通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160 mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 10歳未満もしくは体表面積1.3m^2未満の小児にはレゴラフェニブとして1日1回下記用量を食後に3週間連日経口投与しその後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 用量： 体表面積　0.6m^2以上1.2m^2未満 40mg 1.2m^2以上1.8m^2未満 80mg 1.8m^2以上 120mg 10歳以上かつ体表面積1.3m^2以上の小児にはレゴラフェニブとして1日1回160 mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する	小児血液・がん学会	バイエル薬品	適応外薬	○	企業見解を確認中
57	Ⅳ-122	ゲムシタビン塩酸塩	上咽頭癌（局所進行上咽頭癌に対する根治治療前後の補助化学療法、および再発または転移を有する上咽頭癌に対する化学療法）	① 局所進行上咽頭癌に対する補助化学療法 通常、シスプラチンとの併用療法として、成人にはゲムシタビンとして1回1000 mg/㎡を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 ② 再発または遠隔転移を有する上咽頭癌に対する化学療法 通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000 mg/㎡を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目を休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、成人にはゲムシタビンとして1回1000 mg/㎡を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。	日本頭頸部癌学会	日本イーライリリー	適応外薬		企業見解を確認中

<table>
<tr><th>No.</th><th>要望番号</th><th>成分名</th><th>要望効能・効果</th><th>要望用法・用量</th><th>要望者</th><th>会社名</th><th>未承認薬
適応外薬
の分類</th><th>小児WG</th><th>検討状況等</th></tr>
<tr><td>58</td><td>Ⅳ-137</td><td>テモゾロミド</td><td>再発・難治性神経芽腫</td><td>〇テモダールカプセル 20 mg、テモダールカプセル 100 mg、テモゾロミド錠 20 mg「NK」、テモゾロミド錠 100 mg「NK」
再発・難治性神経芽腫に対してトポイソメラーゼI阻害剤などとの併用の一剤として、1回 100～150 mg/m2を 1日1回連日5日間、経口投与し、16日間以上休薬する。これを 1コースとして、 投与を反復する。なお、患者状態により適宜減量する。

〇テモダール点滴静注用 100 mg
下記のとおり本剤を 90分間かけて静脈内投与する。
再発・難治性神経芽腫に対してトポイソメラーゼI阻害剤などとの併用の一剤として、1回100～ 150 mg/m2 を1日1回連日 5日間、投与し、16日間以上休薬する。これを1コースとして、投与を反復する。なお、患者状態により適宜減量する。</td><td>日本小児血液・がん学会</td><td>MSD 株式会社
日本化薬株式会社</td><td>適応外薬</td><td></td><td>企業見解を確認中</td></tr>
<tr><td>59</td><td>Ⅳ-138</td><td>エトポシド</td><td>造血幹細胞移植の前治療</td><td>同種造血幹細胞移植前治療として、1日15～30mg/kgを点滴静注し、2日間投与する。自己造血幹細胞移植前治療として、1日500mg/m2を点滴静注し、3日間投与、もしくは1日400mg/m2を点滴静注し、4日間投与する。疾患及び患者の状態により適宜減量する。</td><td>日本造血・免疫細胞療法学会</td><td>日本化薬</td><td>適応外薬</td><td></td><td>企業見解待ち</td></tr>
<tr><td>60</td><td>Ⅳ-139</td><td>エトポシド</td><td>造血幹細胞移植の前治療</td><td>（小児）
同種造血幹細胞移植前治療として、
標準体重30kg未満：1日60 mg/kg、標準体重30kg以上：1日1800 mg/m2（最大3000 mg）を点滴静注し、1日間投与する。
自己造血幹細胞移植前治療として、
1日200 mg/m2 を点滴静注し、4日間投与する。疾患及び患者の状態により適宜減量する。</td><td>日本造血・免疫細胞療法学会</td><td>日本化薬</td><td>適応外薬</td><td>〇</td><td>企業見解待ち</td></tr>
<tr><td>61</td><td>ⅣS-24</td><td>テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム</td><td>乳癌における術後補助化学療法</td><td>通常、成人には初回投与量（1回量）として体表面積及びクレアチニンクリアランスによって規定された投与量（下表）を朝食後及び夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして、投与開始日から1年間、投与を繰り返す。クレアチニンクリアランスが80mL/min以上の場合でも、前治療の影響が残っている症例、年齢又は全身状態等を考慮し、必要な場合には1段階減量して開始する。
<table>
<tr><th>クレアチニンクリアランス</th><th>体表面積</th><th>1回投与量（テガフール相当量）</th></tr>
<tr><td rowspan="3">80mL/min以上</td><td>1.25m^{2}未満</td><td>40mg/回</td></tr>
<tr><td>1.25m^{2}以上～1.5m^{2}未満</td><td>50mg/回</td></tr>
<tr><td>1.5m^{2}以上</td><td>60mg/回</td></tr>
<tr><td rowspan="2">80mL/min未満
50mL/min以上</td><td rowspan="2">1.25m^{2}未満</td><td>朝20mg/回</td></tr>
<tr><td>夕40mg/回</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td>1.25m^{2}以上～1.5m^{2}未満</td><td>40mg/回</td></tr>
<tr><td>1.5m^{2}以上</td><td>50mg/回</td></tr>
</table></td><td>日本乳癌学会</td><td>大鵬薬品工業株式会社</td><td>迅速実用化</td><td></td><td>企業見解待ち</td></tr>
<tr><td>62</td><td>Ⅳ-156</td><td>ベムラフェニブ</td><td>BRAF V600変異を有するエルドハイム・チェスター病（Erdheim-Chester disease: ECD）</td><td>ベムラフェニブとして1回960mgを1日2回経口投与する</td><td>日本血液学会</td><td>中外製薬株式会社</td><td>適応外薬</td><td></td><td>企業見解待ち</td></tr>
</table>

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	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
63	Ⅳ-158	テモゾロミド	下垂体癌、難治性下垂体腺腫	1. **初発の悪性神経膠腫の場合、下垂体癌または難治性下垂体腺腫で放射線治療を併用する場合：放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして1回75mg/m2(体表面積)を1日1回連日42日間、経口投与し、4週間休薬する。 その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回150mg/m2を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回200mg/m2に増量することができる。 2. **再発の悪性神経膠腫の場合、下垂体癌または難治性下垂体腺腫で放射線治療を併用しない場合：通常、成人ではテモゾロミドとして1回150mg/m2(体表面積)を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。 この28日を1クールとし、次クールで1回200mg/m2に増量することができる。 3. **再発又は難治性のユーイング肉腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして1回100mg/m2を1日1回連日5日間、経口投与し、16日間以上休薬する。 これを1クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。	日本間脳下垂体腫瘍学会	MSD株式会社 日本化薬	適応外薬		要望書を確認中
64	Ⅳ-159	ドセタキセル水和物	乳癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60mg/m2（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は100mg/m2とする。	日本乳癌学会	サノフィ株式会社他	適応外薬		企業見解待ち
65	ⅣS-25	メルファラン	網膜芽細胞腫	両側性網膜芽細胞腫： メルファランとして1眼あたり1日1回5mg/m2を眼動脈より投与する。 片側性網膜芽細胞腫： メルファランとして1眼あたり1日1回7.5mg/m2を眼動脈より投与する。	小児血液・がん学会	サンドファーマ株式会社	迅速実用化		企業見解待ち

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	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
							未承認薬		10
							適応外薬		47
							迅速実用化		8
							合計		65

専門作業班にて、実施が必要な試験等を検討中の要望一覧

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 （概略）[注]	検討状況等
＜代謝・その他WG＞									
＜循環器WG＞									
1	Ⅳ-77	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	川崎病の急性期（静注用免疫グロブリンに不応または不応予測例）	日本小児循環器学会，日本川崎病学会〈案〉	ファイザー株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
2	Ⅳ-82	インドシアニングリーン	胆管の描出（赤外線照射時の蛍光測定による）	日本外科学会	第一三共株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
3	Ⅳ-84	エルトロンボパグ　オラミン	慢性特発性血小板減少性紫斑病	日本小児血液・がん学会	ノバルティスファーマ株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
4	Ⅳ-85	ロミプロスチム（遺伝子組換え）	慢性特発性血小板減少性紫斑病	日本小児血液・がん学会	協和キリン株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
5	Ⅳ-87	リツキシマブ（遺伝子組換え）	慢性特発性血小板減少性紫斑病	日本小児血液・がん学会	全薬工業株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
＜精神・神経WG＞									
20	Ⅳ-30	マイトマイシンC	緑内障、高眼圧症に対する緑内障手術時に使用し、術後合併症である線維芽細胞の増殖を抑制することで、眼圧下降効果を高めて眼圧再上昇による手術不成功を予防し、手術の成功率を改善する。	日本眼科学会	協和発酵キリン株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	申請準備中
21	Ⅳ-74	レベチラセタム	てんかん重積状態	日本救急医学会	ユーシービージャパン株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
22	ⅣS-8	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	放射線脳壊死に起因する脳浮腫	日本脳神経外科学会日本放射線腫瘍学会日本定位放射線治療学会	中外製薬株式会社	迅速実用化		公知申請を希望する。	画像診断に用いる製剤の開発状況を踏まえて検討中

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 （概略）注	検討状況等
＜抗菌・抗炎症WG＞									
23	Ⅳ-2	リツキシマブ（遺伝子組換え）	既存治療で効果不十分な関節リウマチ	日本リウマチ学会	全薬工業株式会社	適応外薬		治験の実施を検討する。	
24	Ⅳ-43	アセトアミノフェン	下記の疾患並びに症状の鎮痛 関節リウマチ	一般社団法人　日本リウマチ学会	あゆみ製薬 東洋製薬化成　他	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
25	Ⅳ-55	アセトアミノフェン	下記の疾患並びに症状の鎮痛 術後疼痛	日本麻酔科学会	あゆみ製薬 東洋製薬化成　他	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
＜抗がんWG＞									
26	Ⅳ-25	カペシタビン	神経内分泌腫瘍	日本神経内分泌腫瘍研究会 日本膵臓学会 パンキャンジャパン	中外製薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査結果を確認中
27	Ⅳ-26	テモゾロミド	神経内分泌腫瘍	日本神経内分泌腫瘍研究会 日本膵臓学会 パンキャンジャパン	MSD株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査結果を確認中
31	Ⅳ-63	オキサリプラチン	胃癌	日本胃癌学会	株式会社ヤクルト本社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
32	Ⅳ-64	フルオロウラシル	胃癌	日本胃癌学会	協和発酵キリン株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
33	Ⅳ-65	レボホリナートカルシウム	胃癌	日本胃癌学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 （概略）[注]	検討状況等
34	Ⅳ-67	ドセタキセル水和物	悪性軟部腫瘍	日本整形外科学会 日本臨床腫瘍学会 日本産科婦人科学会	サノフィ株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	提出された国内外の臨床試験成績（公表論文）からは、要望用法・用量であるゲムシタビン900 mg/m2とドセタキセル70 mg/m2との併用投与（以下、「G900/D70」）でもゲムシタビン900 mg/m2とドセタキセル100 mg/m2との併用投与と同様にゲムシタビン単独投与を上回る有効性が期待できるとの一定の根拠は提示されていたものの、当該データのみから確定的な判断を下すことは困難と考えることから、G900/D70の有効性の評価を行うための臨床試験の実施が必要と判断していたが、高リスク*の遠隔転移を有さない悪性軟部腫瘍を対象に、ゲムシタビンとドセタキセルとの併用投与の周術期化学療法としての有効性及び安全性を検討することを目的とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（以下、「JCOG1306試験」））の第Ⅲ相部分が実施中であったことから、当該試験結果を踏まえ、WG見解を再検討することとされていた。 今般得られたJCOG1306試験の第Ⅲ相部分の下記中間解析結果、及び当該試験結果に基づき要望対象が「悪性軟部腫瘍」から「進行悪性軟部肉腫」へと変更されたことを踏まえ、進行悪性軟部肉腫患者を対象に、G900/D70の有効性を検討するための臨床試験を実施する必要があると判断した。 ・ JCOG1306試験において、対照薬とされたドキソルビシンとイホスファミドとの併用投与に対するゲムシタビンとドセタキセルとの併用投与の非劣性が示されなかったこと（2年OS及び2年PFSのハザード比[95%信頼区間]：それぞれ2.55[0.67, 9.78]及び2.32[1.22, 4.39]）。 詳細な試験計画については、これまでに得られた情報を整理し、実施可能性も考慮した上で機構と治験相談等を実施することを推奨する。 *：組織学的悪性度Grade 2-3（FNCLCC system）かつT2bN0M0又はanyTN1M0（UICC/AJCC 7th edition）
35	Ⅳ-68	ゲムシタビン塩酸塩	悪性軟部腫瘍	日本整形外科学会 日本臨床腫瘍学会 日本産科婦人科学会	日本イーライリリー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	
36	Ⅳ-71	トレチノイン	急性前骨髄球性白血病	日本血液学会	富士製薬工業株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
37	Ⅳ-62	ロムスチン(CCNU)	神経膠腫	日本脳腫瘍学会	medac Pharma	未承認薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
38	Ⅳ-39	チオテパ	中枢神経系リンパ腫（原発性およびその他のリンパ腫の中枢神経系浸潤を含む）	日本リンパ網内系学会	大日本住友製薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
39	Ⅳ-69	サリドマイド	未治療多発性骨髄腫	日本骨髄腫学会	藤本製薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 （概略）注	検討状況等
＜生物WG＞									

注）提出された企業見解より適宜抜粋した。

未承認薬	1
適応外薬	20
迅速実用化	1
合計	22

資料２－３

今回会議で審議予定の不妊治療に係る要望

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
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
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
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
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
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
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
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
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

資料２－４

当検討会議で公知該当性の評価が終了した不妊治療に係る要望一覧

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
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
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－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
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
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
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
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

資料　3

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

＜抗がん WG＞

目　次

＜抗がん剤分野＞
【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】
本邦における適応外薬
バンデタニブ（要望番号；Ⅳ-76）

要望番号	IV-76	要 望 者 名	個人
要望された医薬品		一　般　名	バンデタニブ
		会　社　名	サノフィ株式会社
要 望 内 容		効 能 ・ 効 果	*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
		用 法 ・ 用 量	通常、成人にはバンデタニブとして 1 回 300mg を 1 日 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価		(1) 適応疾病の重篤性についての該当性　ア 〔特記事項〕 *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）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　エ 〔特記事項〕 以下の理由から、本要望については「ア」～「ウ」のいずれの基準にも該当しないことから、「エ」に該当すると考える。 ① 本邦においては、*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC を効能・効果とする薬剤として、セルペルカチニブが承認されていること。 ② 要望内容に関連して、化学療法歴を有する *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象としたバンデタニブの国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅱ相試験（Lancet Respir Med 2017; 5: 42-50 及び Ann Oncol 2017; 28: 292-7）が報告されているものの、当該試験成績及び既存の療法であるセルペルカチニブの臨床試験成績を考慮すると、当該試験成績をもって、バンデタニブの有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れていると判断することまでは困難と考えること。 ③ 下記の点等を考慮すると、バンデタニブは欧米等において標準的療法に位置づけられているとは判断できないこと。	

	• *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対して、バンデタニブは欧米等 6 カ国で承認されていないこと。 • 海外の診療ガイドラインにおいて、バンデタニブについて特定の状況下における治療選択肢として記載されているガイドラインは存在するものの、想定される具体的な状況については記載が無いこと、及びその他のガイドラインにおいてはバンデタニブが推奨される旨の記載は認められなかったこと。
備　　考	

資料4－1

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）
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

１．要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：精製下垂体性性腺刺激ホルモン	
	販売名：①フォリルモン P 注 75、同注 150 ②uFSH 注用 75 単位「あすか」、同注用 150 単位「あすか」	
	会社名：①富士製薬工業株式会社 ②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)]、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

精製下垂体性性腺刺激ホルモン（以下、「本薬」）は、米国、英国及び仏国において、要望内容で承認されている。

また、生殖医療の必修知識 2020[2)] では、生殖補助医療（以下、「ART」）における調節卵巣刺激（以下、「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。

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：BRAVELLE（FERRING PHARMACEUTICALS INC.）[4)]	
効能・効果	（該当部分抜粋） ART における複数卵胞の発育
用法・用量	（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には、治療開始から 5 日間は 225 単位/日の皮下投与が推奨される。臨床モニタリング（血清エストラジオール濃度の測定や経腟超音波検査の実施）に基づき、以降の用量は個別の患者の反応に応じて調節される。用量調節は 2 日に 1 回を超える頻度では行わず、1 回あたりの用量調節は 75～150 単位を超えないこと。BRAVELLE の最大用量は 450 単位/日を超えてはならず、ほとんどの場合 12 日を超える投与は推奨されない。十分な卵胞発育が認められたら、直ちにヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）（5000～10000 単位）を単回投与し、採卵のための最終的な卵胞成熟を誘発する。
承認年月（または米国における開発の有無）	2002 年 12 月
備考	
２）英国：FOSTIMON 75 IU, powder and solvent for solution for injection（IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.）[5)]	
効能・効果	（該当部分抜粋）

	ART（体外受精（以下、「IVF」）、配偶子卵管内移植、接合子卵管内移植等）における複数卵胞発育のための COS
用法・用量	（該当部分抜粋） 一般的なプロトコールでは、GnRH アゴニスト治療の開始から約 2 週間後に Fostimon の投与が開始され、その後、適切な卵胞発育が達成されるまで両方の治療が継続される。例えば、GnRH アゴニストによる 2 週間の下垂体脱感作の後、最初の 7 日間は 150～225 単位の Fostimon が投与される。その後は、患者の卵巣反応に応じて用量が調整される。 他のプロトコールとして、月経周期の 2 又は 3 日目から毎日 150～225 単位の Fostimon を投与することがある。治療は、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経腟超音波検査所見によって評価）、患者の反応に応じて用量を調整して（通常、450 単位/日以下）続けられる。十分な卵胞発育は、通常、平均して治療の 10 日目（5～20 日）頃に達成される。 最適な反応が得られたら、最後の Fostimon 投与の 24～48 時間後に 5000～10000 単位の hCG を単回投与して、最終的な卵胞成熟を誘発する。 投与経路：皮下又は筋肉内投与
承認年月（または英国における開発の有無）	2006 年 3 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 12 月現在）。
４）仏国：FOSTIMONKIT 75 UI, powdre et solvant pour solution injectable（LABORATOIRES GENEVRIER）[6]	
効能・効果	（該当部分抜粋） ART（IVF、配偶子卵管内移植、接合子卵管内移植等）における複数卵胞発育の誘発のための COS
用法・用量	（該当部分抜粋）

	一般的なプロトコールでは、アゴニスト治療の開始から約 2 週間後に FOSTIMONKIT の投与が開始され、その後、適切な卵胞発育が達成されるまで両方の治療が継続される。例えば、アゴニストによる 2 週間の下垂体脱感作の後、最初の 7 日間は 150～225 単位の FOSTIMONKIT が投与される。その後は、患者の卵巣反応に応じて用量が調整される。 他のプロトコールとして、月経周期の 2 又は 3 日目から毎日 150～225 単位の FOSTIMONKIT を投与することがある。治療は、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経腟超音波検査所見によって評価)、患者の反応に応じて用量を調整して（通常、450 単位/日以下）続けられる。十分な卵胞発育は、通常、平均して治療の 10 日目（5～20 日）頃に達成される。 最適な反応が得られたら、最後の FOSTIMONKIT 投与の 24～48 時間後に 5000～10000 単位の hCG を単回投与して、最終的な卵胞成熟を誘発する。 投与経路：皮下投与
承認年月（または仏国における開発の有無）	2006 年 8 月
備考	
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	承認はない（2022 年 1 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（2022 年 1 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) A prospective and randomized study of ovarian stimulation for ICSI with recombinant FSH versus highly purified urinary FSH.（Gynecol Endocrinol 2000; 14: 5-10）[7)]

卵細胞質内精子注入法（以下、「ICSI」）を実施予定の 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-hFSHα」）の有効性を評価する目的で、無作為化比較試験が実施された（本薬群：60 例、r-hFSHα 群：60 例）。

本薬及び r-hFSHα 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 7 日間は 150 又は 225 単位/日（30 歳以下は 150 単位/日、31～37 歳は 225 単位/日とされた）を皮下投与し、8 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。17 mm 以上の卵胞を認めた後、hCG の投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、採卵を行うこととされた。

有効性について、採卵数（平均値±標準偏差）は、本薬群及び r-hFSHα 群でそれぞれ 10.5±5.7 個及び 10.7±6.8 個であった。また、ET あたりの臨床妊娠率は、本薬群（154 周期）及び r-hFSHα 群（160 周期）でそれぞれ 32.2%、37.9%であった。

安全性について、重度の OHSS は認められなかった。

2) Induction of ovulation in women undergoing assisted reproductive techniques: recombinant human FSH (follitropin alpha) versus highly purified urinary FSH (urofollitropin HP).（Hum Reprod 2000; 15: 1021-7）[8)]

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-hFSHα の有効性及び安全性を評価する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された（本薬群：75 例、r-hFSHα 群：80 例）。

本薬及び r-hFSHα 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 6 日間は 150 単位/日を皮下投与し、7 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。最大投与量は 450 単位/日とされた。18 mm 以上の主席卵胞を認め、このほかに 16 mm 以上の卵胞を少なくとも 2 個認めた後、hCG の投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、hCG の投与 34～38 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、本薬群及び r-hFSHα 群（以下、同順）でそれぞれ 10.8±6.1 個及び 10.2±6.0 個であった。また、ET あたりの臨床妊娠率は 41.4%（24/58 例）及び 44.3%（27/61 例）、ET あたりの生産率は 34.5%（20/58 例）及び 44.3%（27/61 例）であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 34.2%及び 30.9%であった。OHSS の発現割合は 7.9%及び 8.6%であり、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は、本薬群で 3 例（OHSS 2 例、腸骨窩疼痛 1 例）及び r-hFSHα 群で 2 例（OHSS 2 例）に認められた。r-hFSHα 群の 1 例が卵巣嚢腫のために試験を中止された。

3) Ovarian stimulation during assisted reproduction treatment: a comparison of recombinant and highly purified urinary human FSH.（Hum Reprod 2000; 15: 1691-7）[9)]

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-hFSHα の有効性及び安全性を評価する目的で、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：249 例、r-hFSHα 群：247 例）。

本薬及び r-hFSHα 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 6 日間は 150 単位/日を皮下投与し、7 日目以降は個々の被験者の卵巣反応に応じて減量することとされた。最大投与量は 450 単位/日とされた。18 mm 以上の主席卵胞を認め、このほかに 16 mm 以上の卵胞を少なくとも 2 個認め、エストラジオール濃度が 1 卵胞あたり 500 pmol/L に達したことを確認した後、hCG の投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、hCG の投与 34～38 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 hCG 投与時の 10 mm 以上の卵胞数（平均値±標準偏差）は、本薬群及び r-hFSHα 群（以下、同順）でそれぞれ 13.6±7.1 個及び 15.6±8.2 個であった。また、採卵数（平均値±標準偏差）は 11.4±7.6 個及び 13.1±7.7 個、ET あたりの臨床妊娠率は 25.0%（50/200 例）及び 30.2%（61 [注 2)] /202 例）であった。

安全性について、中等度又は重度の OHSS の発現割合は 1.2%（2 例）及び 2.8%（7 例）であり、このほかに本薬又は r-hFSHα の投与に関連した重篤な有害事象は認められなかった。また、3 例が OHSS のリスク、1 例が軽度 OHSS の発現のため、試験を中止された（群別の記載はなし）。

注 2）1 例は子宮内人工受精により妊娠した。

4) The effect of human menopausal gonadotrophin and highly purified, urine-derived follicle stimulating hormone on the outcome of in- vitro fertilization in down-regulated normogonadotrophic women.（Hum Reprod 1996;11: 1209-13）[10)]

IVF を実施予定の 40 歳未満の女性を対象に、本薬及びヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（以下、「hMG」）の有効性を評価する目的で、無作為化比較試験が実施された（本薬群：104 例、hMG 群：114 例）。

本薬及びhMG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7日間は225単位/日を投与し（投与経路の記載なし）、8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。17 mmを超える卵胞を4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36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（平均値±標準誤差）は、本薬群及びhMG群（以下、同順）でそれぞれ13.7±0.7個及び13.4±0.6個、ETあたりの臨床妊娠率は41%（35/85例）及び38%（41/107例）、ETあたりの継続妊娠率は35%（30/85例）及び35%（37/107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) Comparison of FSH and hMG on ovarian stimulation outcome with a GnRH antagonist protocol in younger and advanced reproductive age women.（Reprod Med Biol 2015;14:5-9）[11)]

2008年4月～2012年5月の期間において、IVF又はICSIを実施した45歳以下の女性を対象に、COSにおけるFSH（本薬又は遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（以下、「r-hFSH」））単独又はhMGとの組合せ投与の有効性を後方視的に検討した（FSH単独投与例：313例、FSH-hMG投与例：152例）。

各投与法の用法・用量は次のとおりであった。月経周期2又は3日目から、本薬又はr-hFSH 150～300単位/日を投与された（投与経路は記載なし）。14～15 mmの卵胞を認めた後、GnRHアンタゴニストの投与が開始された。GnRHアンタゴニストの投与開始以降は、FSH単独投与例では本薬又はr-hFSHαの投与を継続し、FSH-hMG投与例では本薬又はr-hFSHαの投与を終了しhMGの投与が開始された。FSH又はhMGの用量は個々の被験者の反応に応じて調節することとされた。16 mm以上の卵胞を2個以上認めた後、hCG又はGnRHアゴニストの投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、hCGの投与34～35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、FSH単独投与例及びFSH-hMG投与例でそれぞれ9.6±6.7個及び8.5±5.5個であった。

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） Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update.（Hum Reprod 2003;18:305-13）[12)]

IVF又はICSIを実施予定の女性を対象に、COSにおけるr-hFSHの有効性を本薬又はhMGと比較した無作為化比較試験（20試験）を抽出し、このうち本薬（FSH-P又はFSH-HP）[注3)]とr-hFSHを比較した試験（FSH-Pとの比較では6試験、合計1434例、FSH-HPと

の比較では 11 試験、合計 1971 例）についてメタ・アナリシスを行った。その結果、臨床妊娠率に本薬と r-hFSH の間に有意な差は認められなかった（r-hFSH の FSH-P に対するオッズ比（以下、「OR」）［95%信頼区間（以下、「CI」）］は 1.24［0.98, 1.58］、r-hFSH の FSH-HP に対する OR［95%CI］は 1.14［0.94, 1.40］）。

2） Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles.（Cochrane Database Syst Rev 2011; CD005354）[13)]

IVF 又は ICSI を実施予定の女性を対象に、COS における r-hFSH の有効性を本薬又は hMG と比較した臨床試験（42 試験）を抽出し、このうち本薬（FSH-P 又は FSH-HP）[注 3)] と r-hFSH を比較した試験（FSH-P については 5 試験、合計 1430 例、FSH-HP については 13 試験、合計 2712 例）についてメタ・アナリシスを行った。その結果、生産率に本薬と r-hFSH の間に有意な差は認められなかった（r-hFSH の FSH-P に対する OR［95%CI］は 1.26［0.96, 1.64］、r-hFSH の FSH-HP に対する OR［95%CI］は 1.03［0.86, 1.22］）。また、本薬（FSH-P 又は FSH-HP）と r-hFSH を比較した試験（FSH-P については 6 試験、合計 1490 例、FSH-HP については 16 試験、合計 3053 例）についてメタ・アナリシスを行った結果、OHSS の発現割合に本薬と r-hFSH の間に有意な差は認められなかった（r-hFSH の FSH-P に対する OR［95%CI］は 1.79［0.89, 3.62］、r-hFSH の FSH-HP に対する OR［95%CI］は 1.11［0.70, 1.75］）。

注 3）製剤中の不純物管理の限度値によって FSH-P 又は FSH-HP に分けられている。

（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） Berek and Novak’s Gynecology 16th Edition[14)]

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、米国の治療成績が良好な医療機関の 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 2020[2)]

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[15)]

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旨記載されている。

また、ゴナドトロピン製剤の用量について、以下のような記載がある。

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[16)]

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） ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI.（Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009）[17)]

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。
- GnRH アゴニスト法における COS において、本薬と r-hFSH の使用は等しく推奨される。
- GnRH アゴニスト法における COS において、本薬と hMG の使用は等しく推奨される。

2） 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）[18)]

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 [19)]

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、hMG、本薬、あるいは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、hMGや本薬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)] によると、本薬が ART における COS に使用されている。

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、本薬を 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.	症例数	用法・用量
20	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。
21	26 例	最初の 4 日間は本薬 225 単位/日を投与し、投与 5 日目以降は hMG 150 単位/日を投与した。
22	12 例	黄体期中期から本薬又は hMG150～300 単位/日を投与した。
23	18 例	・最初の 3 日間は本薬 300 単位/日を投与し、投与 4 日目以降は hMG 150 単位/日を投与した。 ・最初の 3 日間は本薬 300～450 単位/日を投与し、投与 4～6 日目は本薬 150～225 単位/日及び hMG 150～225 単位/日を投与し、投与 7 日目以降は hMG 300～450 単位/日を投与した。

24	57 例	月経周期 3 日目から本薬 150～300 単位/日を 3 日間投与し、投与 4 日目以降は hMG 150 単位/日を 4 日間投与した。
25	20 例	月経周期 3 日目から本薬を hMG 150～300 単位/日と併用して投与した（用量は記載なし）。
26	28 例	月経周期 3 日目から本薬を hMG 150～300 単位/日と併用して投与した（用量の記載なし）。
27	108 例	月経周期 2～5 日目から本薬又は hMG 225～300 単位/日を筋肉内投与した。
28	330 例	本薬の皮下投与を行った（用量は記載なし）。

表 1 に示した 9 報から、国内において、本薬の用量は 150～450 単位/日の範囲内で使用されている実態が確認され、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では、筋肉内投与[27)]又は皮下投与[28)]で投与されていた。

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

本薬は、米国、英国及び仏国で ART における COS に係る効能・効果で承認されている（3.（1）参照）。また、海外臨床試験において、本薬は、本邦で ART における COS の効能・効果で承認されている r-hFSHα と同程度の有効性を有することが示された（5.（1）参照）。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が推奨されている（5.（3）及び（4）参照）。

国内で実施された臨床試験はないものの、国内の後方視的な検討において、本薬を含む FSH の投与により、本薬の有効性が示された海外臨床試験と同程度の採卵数が得られており、ART における COS に使用した際の本薬の有効性が示唆されている（5.（1）参照）。また、国内の教科書及びガイドラインにおいても、本薬は ART における COS に用いる薬剤の選択肢として推奨されており（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。

（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

海外臨床試験における有害事象の発現割合は本薬群及び対照群（r-hFSHα 群）でそれぞれ 34.2%及び 30.9%、主な有害事象である OHSS の発現割合は本薬群及び r-hFSHα 群でそれぞれ 7.9%及び 8.6%であり、OHSS の重症度は両群で同様であった[9)]。また、他に本薬及び r-hFSH の投与で重度の OHSS の発現はなかった旨の報告もあった[8)]。なお、本薬投与後の OHSS 以外の有害事象として腸骨窩疼痛が 1 例報告されている。

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

収集され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、いずれも1例のみの報告であり本薬投与との因果関係を判断するための情報も不足していることから、現時点で追加の注意喚起は必要ないと開発要請を受けた企業は判断している。

フォリルモンP注をARTにおけるCOSに使用した際の重篤な副作用は16例で18件報告されており（2021年8月31日時点）、その内訳は表2のとおりであった。転帰は、不明2件（OHSS及び奇異性症候群各1件）を除き、回復又は軽快であり、死亡は認められなかった。

表2　フォリルモンP注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	16
奇異性塞栓症、胸水	各1

uFSH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29例で38件報告されており（2021年10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10件（OHSS 5件、卵巣腫大2件、ベックウィズ・ヴィーデマン症候群、子宮付属器捻転及び異所性妊娠各1件）を除き、回復又は軽快であり、死亡は認められなかった。

表3　uFSH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	24
子宮付属器捻転、卵巣腫大	各3
ベックウィズ・ヴィーデマン症候群、異所性妊娠、急性腎障害、胸水、静脈血栓症、脳梗塞、腹水、卵巣出血	各1

旧販売名の製品（ゴナピュール注用）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。

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に関連する事象であった。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。OHSS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されていることに加えて、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中の経腟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も含め本邦の医療現場で定着している[2) 29) 30)]。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及びその関連事象については重大な問題とならない程度に管理可能と判断する。また、報告された

OHSS に関連する事象以外の副作用については、注意喚起されていないが、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。

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が適切に使用され、OHSS を始めとする副作用の発現リスク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、米国、英国及び仏国において、ART における COS で承認されており、海外の臨床試験の成績及び国内の公表文献の内容等から、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）。また、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）。加えて、本邦の医療現場において本薬は ART における COS に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 及びその関連事象の発現に注意を要するが、これらの発現については、既承認の適応での使用において既に注意喚起されていることに加え、国内ガイドライン等において、ART における OHSS の発現リスクと当該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定着し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】

米国、英国及び仏国において、本薬はARTにおけるCOSに係る効能・効果で承認されており、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や国内公表文献の内容や国内使用実態等を踏まえると、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ることから（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は適切と判断する。

（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、150 又は 225 単位を 1 日 1 回皮下投与する。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、組み合わせて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、本薬は、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、150～225単位/日を投与開始する用法・用量で承認されている（3.（1）参照）。海外臨床試験では、本薬の開始用量は150又は225単位/日とする規定で実施され、本薬の有用性が示されており（5.（1）参照）、本薬の国内使用実態に関する公表文献では、本薬の用量は大部分の報告で150～300単位/日の範囲内にあった（6.（2）参照）。また、国内外の公表文献における投与開始時期については、下垂体脱感作後、又は月経周期3日目頃とするものが多く、本薬と組み合わせて使用する薬剤に応じて異なっていた（5.（1）及び6.（2）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日目頃から、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）。

以上のことから、本薬の開始用量を150又は225単位/日とすることは、医学薬学上公知であると判断できると考える。また、本薬の投与開始時期については、海外の承認用法・用量、国内外の公表文献では、本薬と組み合わせて使用する薬剤によって異なっていたことを踏まえると、本薬と組み合わせて使用する薬剤（GnRHアゴニスト、GnRHアンタゴニスト等）に応じて適切に選択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おり、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個々に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

海外の承認用法・用量では、いずれも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）。本薬の有用性が示された海外臨床試験においても1日最大用量は450単位と規定されている（5.（1）参照）。国内公表文献では、年齢や卵巣反応性に応じて、最大450単位/日で投与する方法が確認できた。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、国内の使用実態下においても1日最大用量を450単位として使用されていることから、用量調節の範囲を1日450単位を超えない範囲とすることに大きな臨床的問題はないものと判断できる（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単位とすることは、医学薬学上公知であると判断できることから、要望用法・用量の1日最大用量は妥当と考える。

なお、海外の承認用法・用量では、用量の変更は、投与開始5又は7日後以降、最大で150単位とされていること（3.（1）参照）、国内外の公表文献において本薬の用量は患者の反応に応じて調整可能とされているものが確認できること（5.（1）参照）、並びに国内外の診療ガイドライン及び成書において、本薬の用量は患者の卵巣反応を確認した上で決定する旨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十分な卵胞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最終的な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

米国、英国及び仏国では、本薬の投与経路として皮下投与若しくは皮下又は筋肉内投与

が承認されている（3.（1）参照）。また、海外公表文献で報告された臨床試験では、本薬を皮下投与によりARTにおけるCOSに用いた場合の有用性は本邦で当該効能・効果で承認を有するr-hFSHαと同程度であった（5.（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では、皮下投与を行った報告が確認できた（6.（2）参照）。加えて、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されている（5.（4）参照）。以上のことから、本薬の投与経路を本薬の既承認の効能・効果の投与経路と同じ皮下投与とすることは医学薬学上公知であると判断でき、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。OHSSのリスク管理の方策は本邦の医療現場に定着しており、OHSSに対する管理を適切に行う観点からも、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すること。
- 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。

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. p320-5, 378-86, 391-3.
3） ART データブック 2013 年. https://www.jsog.or.jp/activity/art/2013data_201601.pdf（最終確認日：2022 年 1 月 18 日）
4） 米国添付文書：BRAVELLE（FERRING PHARMACEUTICALS INC.）
5） 英国添付文書：FOSTIMON 75 IU, powder and solvent for solution for injection（IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.）
6） 仏国添付文書：FOSTIMONKIT 75 IU, powder and solvent for solution for injection（LABORATOIRES GENEVRIER）
7） Franco JG Jr, et al. A prospective and randomized study of ovarian stimulation for ICSI with recombinant FSH versus highly purified urinary FSH. Gynecol Endocrinol 2000; 14: 5-10.
8） Lenton E, et al. Induction of ovulation in women undergoing assisted reproductive techniques: recombinant human FSH (follitropin alpha) versus highly purified urinary FSH (urofollitropin HP). Hum Reprod 2000; 15: 1021-7.
9） Schats R, et al. Ovarian stimulation during assisted reproduction treatment: a comparison of recombinant and highly purified urinary human FSH. Hum Reprod 2000; 15: 1691-7.
10） Westergaard LG, et al. The effect of human menopausal gonadotrophin and highly purified, urine-derived follicle stimulating hormone on the outcome of in- vitro fertilization in down-regulated normogonadotrophic women. Hum Reprod 1996;11: 1209-13.
11） Tabata C, et al. Comparison of FSH and hMG on ovarian stimulation outcome with a GnRH antagonist protocol in younger and advanced reproductive age women. Reprod Med Biol 2014;14:5-9.
12） AI-Inany H, et al. Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. Hum Reprod. 2003;18 305-13.
13） Van Wely M, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2011; CD005354.

14）Berek and Novak’s Gynecology 16th Edition. Wolters Kluwer; 2019. p968-77, 994-9.
15）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.
16）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.
17）The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009.
18）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：2022 年 1 月 18 日）
19）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.
20）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.
21）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.
22）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.
23）高見澤聡、他. 反復生殖補助医療（ART）症例に対する recombinant FSH（rFSH）製剤の使用経験. 日本受精着床学会雑誌 2007; 24: 62-6.
24）Takasaki A, et al. Clinical use of colony-stimulating factor-1 in ovulation induction for poor responders. Fertil Steril. 2008; 90: 2287-90.
25）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.
26）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.
27）佐々木拓幸、他. GnRH アンタゴニスト法の前周期における Drospirenone 含有 LEP の有用性. 千葉県産科婦人科医学会雑誌. 2013; 7: 1-4
28）ペン型注射器またはシリンジ型注射器を用いて自己注射を行った患者の負担感の比較. 日本受精着床学会雑誌. 2011; 28: 210-5.
29）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.
30）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：2022 年 1 月 18 日）

資料4－2

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）
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

１．要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：セトロレリクス酢酸塩	
	販売名：セトロタイド注射用 0.25 mg	
	会社名：日本化薬株式会社	
要望者名	日本生殖医学会	
要望内容	効能・効果	調節卵巣刺激下における早発排卵の防止
	用法・用量	卵巣の反応に応じて本剤を投与開始し、排卵誘発当日まで、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。
	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	卵巣の反応は、発育卵胞の数・サイズ並びに／又は血清エストラジオール濃度等を踏まえて総合的に判断する。	

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

セトロレリクス酢酸塩（以下、「本薬」）は、ゴナドトロピン放出ホルモン（以下、「GnRH」）

アンタゴニストであり、英国、独国及び仏国において、調節卵巣刺激（以下、「COS」）下における早発排卵の防止に係る効能・効果で卵巣反応に応じて投与を開始する要望用法が承認されている。また、欧州のガイドライン[2)]及び生殖医療の必修知識 2020[3)]において、GnRH アンタゴニストの投与開始タイミングについて、本邦既承認の COS の開始 6 日目から投与する方法と卵巣反応に応じて投与を開始する方法でアウトカムに差異はみられない旨記載されている。 　さらに、本邦での承認後に開発要請を受けた企業（製造販売業者）が実施した使用成績調査の結果（6.（2）参照）から、投与開始時期を 6 日目に固定せず、患者の卵巣反応に応じて調整する方法での使用実態が確認できる。 　以上を踏まえ、要望内容は、「ウ　欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。

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：Cetrotide 0.25 mg（EMA Serono, 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）	
備考	要望内容に関する承認はない（2021 年 12 月現在）。
２）英国：Cetrotide 0.25 mg poeder and solvent for solution for injection（Merck Europe B.V.）[5)]	
効能・効果	採卵及び生殖補助医療（以下、「ART」）施行に先立って COS を受ける患者における早発排卵の防止
用法・用量	（該当部分抜粋） 朝又は夕方に 1 日 1 回 0.25 mg を腹部皮下に投与する。Cetrotide の投与開始日は卵巣の反応（例えば発育卵胞の数及びサイズ、並びに／又は血中エストラジオール量）に応じて決まる。臨床経験は卵巣刺激の 5 又は 6 日目に Cetrotide を投与開始する用法に基づいているものの、卵胞の発育がみられない場合は Cetrotide の投与開始を遅らせることが可能である。
承認年月（または英国における開発の有無）	1999 年 4 月

備考	
３）独国：Cetrotide （Merck Europe B.V.） [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	中央承認のため英国と同じ
４）仏国：Cetrotide （Merck Europe B.V.） [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	中央承認のため英国と同じ
５）加国：Cetrotide（EMD Serono, A Division of EMD Inc., Canada）[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 12 月現在）。
６）豪州：CETROTIDE（Merck Healthcare Pty Ltd）[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 12 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） A randomised study of GnRH antagonist (cetrorelix) versus agonist (buserelin) for controlled ovarian stimulation:effect on safety and efficacy（Eur J of Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 120: 185-9）[10)]

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 40 歳以下の女性を対象に、本薬とブセレリン酢酸塩（以下、「ブセレリン」）の有効性及び安全性を比較する目的で、無作為化非盲検比較試験が実施された。無作為化された 131 例のうち、服薬遵守が不十分であった患者等を除いた 112 例（本薬フレキシブル法群 53 例、ブセレリン群 59 例）が解析対象集団とされた。

本薬フレキシブル法群では、遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（以下、「r-hFSH」）投与 6 日目に、卵巣反応（主席卵胞径が 13 mm 以上又は血清エストラジオール濃度が 400 pg/mL 以上）が認められた場合は、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）投与まで、本薬 0.25 mg/日を投与することとされた。卵巣反応が認められない場合は、基準が達成されるまで、本薬の投与期間を延期した。r-hFSH 150～450 単位/日は、患者の年齢及び過去の COS での卵巣反応に応じて投与して、COS を行った。

ブセレリン群では、0.6 mg/日を前周期の月経周期 21～23 日目から血清エストラジオール濃度が 50 pg/mL 以下となるまで皮下投与することとされ、その時点で r-hFSH の投与を開始することとされた。r-hFSH の用量は、患者の年齢及び過去の COS での卵巣反応に応じて 150～450 単位/日で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胚移植（以下、「ET」）あたりの臨床妊娠率は、本薬フレキシブル法群及びブセレリン群（以下、同順）でそれぞれ 17.0%及び 20.0%であった。採卵数（平均値±標準偏差）は、10.1±4.6 個及び 10.6±5.0 個であった。

安全性について、卵巣過剰刺激症候群（以下、「OHSS」）は 4 例及び 1 例であった。

2） Comparison of two different starting multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols in a selected group of in vitro fertilization-embryo transfer patients（Fertil Steril 2004; 81: 562-6）[11)]

IVF-ET を実施予定の 35 歳以下の女性を対象に、本薬の固定法（卵巣刺激 6 日目から投与開始）及びフレキシブル法（主席卵胞径が 14 mm となった時に投与開始）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（固定法群 59 例、フレキシブル法群 50 例）。

固定法群及びフレキシブル法群では、卵胞径が 18 mm に達した卵胞が 2 個以上認められ、hCG が投与されるまで、本薬 0.25 mg/日を投与することとされた。すべての被験者に対して、300 単位/日の r-hFSH を投与して、COS を行った。r-hFSH の用量は、r-hFSH 投与 2 日後の被験者の卵巣反応に応じて調節された。

有効性について、主要評価項目である ET あたりの臨床妊娠率は、固定法群及びフレキシブル法群（以下、同順）でそれぞれ 50.9%（26/51 例）及び 44.4%（20/45 例）であった。採卵数（平均値±標準偏差）は 16.1±1.1 個及び 17.4±1.0 個であった。hCG 投与日の血中黄体化ホルモン（以下、「LH」）濃度は 1.2±0.2 mlU/mL 及び 0.9±0.1 mlU/mL であった。本薬が投与された期間は 5.5±0.2 日及び 4.3±0.1 日であった。

安全性について、OHSS はいずれの群も 2 例であった。

3） Endogenous luteinizing hormone concentration and IVF outcome during ovarian stimulation in fixed versus flexible GnRH antagonist protocols: An RCT（Int J Reprod BioMed 2018;16:175-82）[12)]

IVF 又は ICSI を実施予定の 39 歳未満の女性を対象に、本薬の固定法（卵巣刺激 6 日目から投与開始）及びフレキシブル法（主席卵胞径が 14 mm 以上となったとき、主席卵胞あたり血清 LH 濃度が 200 pg/mL 以上となったとき又は LH≧10 単位/L になったときに投与開始）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（固定法群 101 例、フレキシブル法群 101 例）。

固定法群又はフレキシブル法群では、卵胞径が 18 mm に達した卵胞が 3 個以上認められ、hCG が投与されるまで、本薬 0.25 mg/日を投与することとされた。すべての被験者に対して、150 単位/日の r-hFSH を投与して、COS を行った。r-hFSH の用量は、被験者の卵巣反応に応じて調節された。

有効性について、早期黄体化は、固定法群及びフレキシブル法群（以下、同順）でそれぞれ 6 例及び 9 例で認められた。ET あたりの臨床妊娠率は、それぞれ 35.8%（34/95 例）及び 29.2%（26/89 例）であった。試験期間中の本薬の投与量（平均値±標準偏差）は 4.55±1.72 アンプル及び 3.75±1.15 アンプルであった。

安全性について、有害事象は両群ともに認められなかった。

4） The use of lead follicle diameter to initiategonadotropin-releasing hormone antagonist does not affect in vitro fertilization clinical pregnancy,implantation, or live birth rates: a prospective, randomized study（Fertil Steril 2009; 92: 2047-9）[13)]

IVF を実施予定の 39 歳未満の女性を対象に、本薬を、主席卵胞径が 10 mm となった時点で投与した場合（以下、「10 mm 群」）及び主席卵胞径が 14 mm となった時点で投与した場合（以下、「14 mm 群」）の有効性を比較する目的で、無作為化非盲検比較試験が実施された（10 mm 群 15 例、14 mm 群 14 例）。

卵胞径が 18 mm に達した卵胞が 3 個以上認められ、hCG が投与されるまで、本薬 0.25 mg/日を投与することとされた。すべての被験者に対して r-hFSH を投与して、COS を行った。r-hFSH の用量は、被験者の卵巣反応に応じて調節された。

有効性について、10 mm 群及び 14 mm 群（以下、同順）の ET あたりの臨床妊娠率はそれぞれ 40%及び 36%、生産率は 33%及び 36%であった。採卵数（平均値±標準偏差）は 12.3

±6.9 個及び 15.4±7.9 個であった。
安全性について、重度（緊満性腹水、ヘマトクリット＞45%、呼吸困難、低血圧、低ナトリウム血症、高カリウム血症、肝機能検査値の異常、または 8 時間の尿量が 50 mL/h 未満の乏尿がある場合）の OHSS は両群ともに認められなかった。

＜国内における臨床試験等＞
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 antagonists for assisted reproductive technology（Cochrane Database Syst Rev 2016; 4: CD006919）[14)]

IVF 又は ICSI を実施予定の患者における GnRH アゴニストロング法及び GnRH アンタゴニスト法の有効性及び安全性を評価したメタ・アナリシスであり、GnRH アゴニストロング法と比較して、GnRH アンタゴニスト法では、出生率は同程度で、OHSS の発生割合は低かった旨記載されている。

なお、当該メタ・アナリシスで評価された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。

- 固定法：卵巣刺激開始後 6～7 日目に 0.25 mg 製剤を投与開始し、以降連日投与する。
- フレキシブル法：主席卵胞径が 14～15 mm となったときに 0.25 mg を投与開始し、以降連日投与する。
- 単回投与法：卵巣刺激開始後 7～8 日後に 3 mg 製剤を単回投与する。

（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） Textbook of Assisted Reproduction.[15)]

GnRH アンタゴニストの標準的な用法・用量として、本薬 0.25 mg/日を卵巣反応に応じて投与を開始する旨、記載されている。

＜日本における教科書等＞

1） 生殖医療の必修知識 [3)]

GnRH アンタゴニストの投与開始タイミングについて、本邦既承認の COS の開始 6 日目から投与する方法と卵巣反応に応じて投与を開始する方法でアウトカムに差異はみられ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） ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI.（Hum Reprod Open. 2020: hoaa009） [2)]

GnRHアンタゴニストの投与開始タイミングについて、固定法（卵巣刺激の6日目から投与）とフレキシブル法（主席卵胞径14 mmとなった時点から投与）の間に、臨床妊娠率等のアウトカムに差異はみられない[11)] 旨、記載されている。

＜日本におけるガイドライン等＞

1） 生殖医療ガイドライン[16)]

以下のように記載されている。

アンタゴニスト法ではアゴニスト法と比較して同程度の妊娠率でOHSSリスクを軽減することができる。特に多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）ではOHSSの予防のためアゴニスト法ではなくアンタゴニストによる排卵誘発が推奨される。

フレキシブル法：ゴナドトロピンによる卵巣刺激開始後に主席卵胞の平均径が 14 mm となった日からアンタゴニスト（セトロレリクス 0.25 mg またはガニレリクス 0.25 mg）皮下注を反復投与する。

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）使用成績調査

開発要請を受けた企業によって、セトロタイド注射用（以下、「本剤」）の使用実態下における副作用の発現状況等を把握することを目的に、中央登録方式にて平成 18 年 10 月から平成 20 年 12 月までに調査予定症例数を 1000 例として使用成績調査が実施された。61 施設から 1108 例の調査票が収集され、1108 例が安全性解析対象とされ、990 例が有効性解析対象とされた。

安全性解析対象 1108 例のうち、846 例で投与開始時の主席卵胞径が確認された。そのうち、要望用法・用量にある「卵巣の反応に応じて本剤を投与開始」するタイミングとして、多数の文献で報告されている「主席卵胞径が 14 mm 以上」であった症例は 729 例であった。

729 例における副作用発現割合は 1.4%（10/729 例）、副作用（10 例 16 件）の内訳は、注射部位発赤 7 件、注射部位そう痒感 7 件、OHSS2 件であり、安全性解析対象とされた 1108

例のうち、反復投与した 1006 例における副作用発現状況と大きな差異はなかった。なお、安全性解析対象とされた 1108 例で重篤な副作用は認められなかった。

729 例のうち有効性解析対象症例とされた 715 例において、「排卵誘発剤投与あり」の症例の割合は 99.0%（708/715 例）、「早発排卵発現なし」の症例の割合は 97.8%（699/715 例）であり、有効性解析対象 990 例での結果と同様であった。

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.	本薬の 例数又は周期数	本薬の用法・用量
17	例数記載なし	本薬 0.25 mg/日を主席卵胞径が 14 mm を上回ったとき又は血清 LH 濃度の上昇を検出したときから hCG の投与日まで投与した。
18	例数記載なし	本薬 0.25 mg/日を主席卵胞径が 14 mm を上回ったとき又は血清エストラジオール濃度が 1000 pg/mL を超えたときから投与した。
19	40 例	本薬 0.25 mg/日を主席卵胞径が 14 mm を上回ったときから hCG の投与日（主席卵胞径が 20 mm に達した時点）まで投与した。
20	384 周期（例数記載なし）	本薬 0.25 mg/日を主席卵胞径が 14 mm を上回ったときから hCG の投与日まで投与した。
21	13 例	本薬 0.25 mg/日を主席卵胞径が 14 mm を上回ったときから hCG の投与日（主席卵胞径が 18 mm に達した時点）まで投与した。

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 サージを抑制する必要がある。GnRH アンタゴニストは、下垂体の GnRH 受容体で GnRH の結合を競合阻害して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る。

本薬は、英国、独国及び仏国で ART における早発排卵の防止について、要望内容である卵巣反応に応じて投与を開始する方法が承認されており（3.（1）参照）、国内外の教科書（5.（3）参照）及びガイドライン（5.（4）参照）においても、卵巣の反応に応じて本薬を投与する方法は、COS 下の早発排卵の防止の方法の一つとされている。

また、海外の無作為化比較試験において、卵巣の反応に応じて本薬を投与する方法での

臨床妊娠率、採卵数、血中 LH 濃度等は、当該臨床試験実施時に ART における早発排卵の防止を目的として国内外において使用されていた、本薬固定法や GnRH アゴニストを用いる方法と同様であった（5.（1）参照）。

さらに、使用成績調査の結果から、国内において本薬は卵巣反応に応じて投与を開始する方法で有効性に大きな問題がなく使用されている実態が確認され、国内の公表文献からも卵巣反応に応じて使用されている実態が確認できる（6.（2）参照）。

以上より、検討会議は、日本人において、要望用法・用量で本薬を COS 下の早期排卵の防止に用いた際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

海外臨床試験（5.（1）参照）で認められた有害事象は、OHSS であった。

使用成績調査（6.（2）参照）で認められた副作用は、注射部位発赤 7 件、注射部位そう痒感 7 件、OHSS 2 件であり、重篤な副作用は認められなかった。

また、開発要請を受けた企業が収集した国内副作用報告のうち、要望用法・用量で本薬が投与された際に認められた重篤な副作用報告は、流産 10 例、肺出血 1 例であった。これらの事象については、他の要因との関連性が疑われること等から、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。

以上より、検討会議は以下のように考える。

OHSS は、併用する FSH やヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（hMG）等のゴナドトロピンによる、卵巣の過剰な刺激により認められる所見であり、ゴナドトロピン分泌抑制作用を有する本薬に起因して発現した可能性は低い。また、注射部位発赤、注射部位そう痒感は、既に注意喚起がなされている副作用であり、同様の管理のもとで使用されるのであれば、臨床的に大きな問題とならないと判断する。国内副作用報告で報告された事象は、添付文書で本薬の副作用として注意喚起されていない事象であったが、開発要請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、本薬を要望用法・用量で、日本人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

海外の無作為化比較試験において、本薬を要望された卵巣反応に応じて投与を開始する用法で使用した際の早発排卵の防止に関する有効性及び安全性が示されており（5.（1）参照）、英国、独国及び仏国において、本薬は、早発排卵の防止について要望された卵巣反応に応じて投与を開始する用法が承認されている（3 参照）。また、本薬の要望された用法は

国内外の教科書及びガイドラインにおいて ART における早発排卵の防止のために使用する方法の一つとして記載されている（5.（3）及び（4）参照）。さらに、使用成績調査の結果から、国内において本薬を要望された用法で投与したときの早発排卵の防止に関する有効性及び安全性に問題なく使用されている実態が確認できる。公表文献の情報からも本邦の医療現場において本薬の要望された用法で早発排卵の防止に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、COS 下における早発排卵の防止に本薬を要望された用法用量で日本人に投与した際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

本要望内容は、本薬の既承認効能・効果に対する用法の追加であることから、効能・効果に関する議論は要しない。

（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については、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】（下線部は今回の要望部分）

卵巣刺激開始6日目から排卵誘発当日まで、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。

卵巣の反応に応じて本剤を投与開始し、最終的な卵胞成熟の誘発当日まで、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。

【用法・用量に関連する注意】

本薬の投与開始は、経腟超音波検査の所見等に基づき判断すること。

【設定の妥当性について】

英国、独国及び仏国において、本薬は、卵巣の反応に応じて本薬の投与を開始する方法で承認されており（3参照）、海外で実施された無作為化比較試験において、卵巣の反応に応じて本薬を投与する方法での有用性が示されている。また、国内外の教科書及びガイドラインにおいて、COSを行う際の方法の一つとして要望された卵巣反応に応じて本薬の投与を開始する用法が記載されており、使用成績調査の結果から、国内において、本薬は要望された用法で有効性及び安全性に大きな問題もなく使用されている実態が確認できる。加えて、国内の公表文献から、卵巣の反応に応じて本薬を投与する用法・用量での使用実

態が確認できたことから、早発排卵の防止を目的に本薬を要望された卵巣反応に応じて投与を開始する用法は、本邦での標準的な方法の一つになっていると判断される。

以上より、検討会議は、上述のような用法・用量を設定することが妥当と考える。

また、本薬の投与開始時期の判断にあたっての卵巣反応の評価については、海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

なし。

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） The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009.
3） 生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p321-2.
4） 米国添付文書：Cetrotide 0.25 mg（EMA Serono, inc.）
5） 英国添付文書：Cetrotide（Merck Europe B.V.）
6） 独国添付文書：Cetrotide （Merck Europe B.V.）
7） 仏国添付文書：Cetrotide （Merck Europe B.V.）
8） 加国添付文書：Cetrotide（EMD Serono, A Division of EMD Inc., Canada）
9） 豪州添付文書：CETROTIDE（Merck Healthcare Pty Ltd）
10） Pedro Xavier, et al. A randomised study of GnRH antagonist (cetrorelix) versus agonist (busereline) for controlled ovarian stimulation:effect on safety and efficacy. Eur J Obstet

Gynecol Reprod Biol 2005; 120: 185-9.
11）Ernesto Escudero, et al. Comparison of two different starting multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols in a selected group of in vitro fertilization-embryo transfer patients. Fertil Steril 2004; 81: 562-6.
12）Raffaella Depalo, et al. Endogenous luteinizing hormone concentration and IVF outcome during ovarian stimulation in fixed versus flexible GnRH antagonist protocols: An RCT. Int J Reprod BioMed 2018;16:175-82.
13）Molina B. Dayal, et al. The use of lead follicle diameter to initiate gonadotropin-releasing hormone antagonist does not affect in vitro fertilization clinical pregnancy, implantation, or live birth rates: a prospective, randomized study. Fertil Steril 2009; 92: 2047-9.
14）Gonadotrophin‐releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev 2016; 4: CD006919.
15）Textbook of Assisted Reproduction. Springer; 2020. p90.
16）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.
17）Tomoko Inoue, et al. Cabergoline administration prevents development of moderate to severe ovarian hyperstimulation syndrome and it contributes to reduction in ovarian volume. Reprod Med Biol. 2015; 14: 79-84.
18）Nanako Iwami, 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.
19）Takahashi K, et al. GnRH Antagonist Improved Blastocyst Quality and Pregnancy Outcome After Multiple Failures of IVF/ICSI–ET with a GnRH Agonist Protocol. J Assist Reprod Genet 2004; 21: 317-22.
20）Atsushi Yanaihara, 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) 25:115–118
21）A. Oride, et al. Comparison of human menopausal gonadotropin stimulation with and without clomiphene for invitro fertilisation in poor-responders. Journal of Obstetrics and Gynaecology, February 2015; 35: 163–167

資料4－3

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）
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

１．要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：クロミフェンクエン酸塩	
	販売名：クロミッド錠 50 mg	
	会社名：富士製薬工業株式会社	
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	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 卵胞が十分発育するまで継続する。
	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		

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

クロミフェンクエン酸塩（以下、「本薬」）は、仏国において、生殖補助医療（以下、「ART」）における調節卵巣刺激（以下、「COS」）に係る効能・効果で承認されている。

本邦において、本薬の既承認効能・効果は「排卵障害に基づく不妊症の排卵誘発」であ

り、ART における本薬の投与は承認されていないが、生殖医療の必修知識 2020 [2] では、ART における COS 法の一つとして本薬を用いる方法が記載されていること、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 [2] [3] での記載から、本邦でも、本薬が、ART における COS に用いられているものと判断できる。

以上を踏まえ、要望内容は、「ウ　欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。

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 12 月現在）。
２）英国：Clomid 50mg Tablets（Sanofi）[4]	
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 12 月現在）。
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	承認はない（2021 年 12 月現在）。
４）仏国：CLOMID 50 mg, comprimé（Sanofi）[5]	
効能・効果	（該当部分抜粋） ART における排卵誘発

用法・用量	（該当部分抜粋） 複数卵胞を得るための卵巣刺激法として、CLOMID（1 日 2 錠、周期 2 日目から 6 日目まで経口投与）に続いて、ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（以下、「hMG」）を数日間使用することがある。
承認年月（または仏国における開発の有無）	1998 年 3 月
備考	
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	承認はない（2021 年 12 月現在）。
６）豪州：Clomid（Sanofi）[6]	
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 12 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）Enhanced follicular recruitment in an in vitro fertilization program: clomiphene alone versus a clomiphene/human menopausal gonadotropin combination.（Fertil Steril 1984; 42: 25-33）[7]

体外受精－胚移植（以下、「IVF-ET」）を実施予定の女性を対象に、COS として本薬単独

投与及び本薬と hMG の併用投与の有効性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が実施された（本薬群 16 例（17 周期）、本薬/hMG 群 16 例（17 周期））。

本薬群では、本薬 50 mg/日を月経周期 5 日目から 5 日間経口投与し、本薬/hMG 群では、本薬 50 mg/日の 5 日間経口投与に加え、hMG 2 アンプル（卵胞刺激ホルモン（以下、「FSH」）約 94 単位）/日を月経周期 6、8、10 日目に筋肉内投与することとされた。いずれの群も、主席卵胞が 20 mm 以上となった後、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）2500 単位を投与することとされた。

有効性について、発育卵胞数（平均値±標準偏差、以下同様）は本薬群及び本薬/hMG 群（以下、同順）で 3.7±1.2 個及び 5.1±2.0 個、採卵数は 1.9±0.9 個及び 2.8±1.9 個であった。妊娠はいずれの群でも 2 例であった。

安全性に係る記載はなし。

2）The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists for all patients undergoing in vitro fertilization. Is there any medical advantage? A prospective randomized study.（Fertil Steril 1992; 57: 804-9）[8)]

IVF を実施予定の女性を対象に各 COS 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（hMG 群 81 例、本薬/hMG 群 77 例、ゴナドトロピン放出ホルモン（以下、「GnRH」）アゴニストウルトラショート法（以下、「ウルトラショート法」）群 74 例、GnRH アゴニストロング法（以下、「ロング法」）群 76 例）。

hMG 群では、hMG 2 アンプル/日（35 歳以上は 3 アンプル/日、40 歳以上は 4 アンプル/日）を月経周期 2 日目（月経周期が 26 日超の場合は 4 日目）から筋肉内投与することとされた。本薬/hMG 群では、hMG を hMG 群と同一の方法で投与することに加えて、本薬 100 mg/日を月経周期 2 日目から 5 日間投与することとされた。ウルトラショート法群では、ブセレリン 500 μg/日を月経周期 2 日目から 3 日間皮下投与し、hMG 3 アンプル/日（35 歳以上は 4 アンプル/日、40 歳以上は 5 アンプル/日）を月経周期 3 日目から筋肉内投与することとされた。ロング法群では、ブセレリン 200 μg/日を月経周期 1 日目から連日皮下投与し、下垂体脱感作後、hMG をウルトラショート法群と同一の方法で投与することとされた。いずれの群も、卵胞発育が不良な場合は hMG を増量し、主席卵胞が 17 mm 以上、2 個以上の卵胞が 14 mm 以上で十分な尿中エストロゲン値となった後、hCG 5000 単位を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 hMG 群、本薬/hMG 群、ウルトラショート法群及びロング法群（以下、同順）でそれぞれ 6.51±4.99 個、6.37±4.31 個、6.35±4.66 個及び 7.59±4.00 個、周期あたりの妊娠率は 17.28%、18.18%、13.51%及び 23.68%、生産率は 12.35%、11.69%、12.16%及び 19.74%であった。

安全性に係る記載はなし。

3）Randomized, prospective comparison of luteal leuprolide acetate and gonadotropins versus

clomiphene citrate and gonadotropins in 408 first cycles of in vitro fertilization.（Fertil Steril 1992; 58: 563-8）[9)]

IVF を実施予定の女性を対象に、本薬及び hMG を用いた方法とロング法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（本薬/hMG 群 275 例、ロング法群 233 例）。

本薬/hMG 群では、本薬 100 mg/日を月経周期 5 日目から 5 日間経口投与し、月経周期 6 日目から hMG 1 アンプル/日を筋肉内投与することとされた。ロング法群では、リュープロレリン 0.5 mg/日を前周期の月経周期 22 日目から連日皮下投与し、下垂体脱感作後、hMG を筋肉内投与することとされた。ロング法群における hMG の開始用量は体重 52 kg 未満で 1 アンプル、52 以上 76 kg 以下で 1.5 アンプル、76 超 88 kg 以下で 2 アンプル、88 kg 超で 3 アンプルとされ、エストラジオール値により用量を調節することとされた。いずれの群も、最終的な卵胞成熟の誘発のために hCG 5000 単位を投与することとされた。

無作為化された 508 例のうち、治療を開始した 408 例（本薬/hMG 群 229 例、ロング法群 179 例）が解析対象集団とされた。

有効性について、本薬/hMG 群及びロング法群（以下、同順）の採卵数（平均値±標準偏差）は 2.33±2.32 個及び 1.78±1.66 個、妊娠率は 10.7%及び 9.2%であった。

安全性について、早発黄体化ホルモン（以下、「LH」）サージ及び強力な LH サージによる中止率はロング法群でいずれも 0%（0/179 周期）、本薬/hMG 群でそれぞれ 18.4%[注 2)]（42/229 周期）及び 4.4%（10/229 周期）であった。

注 2）文献中の記載は 18.4%であるが、計算上は 18.3%

4） Should gonadotropin-releasing hormone down-regulation therapy be routine in in vitro fertilization?（Fertil Steril 1994; 62 :568-73）[10)]

IVF を実施予定の女性を対象に、本薬及び hMG を用いた方法とロング法（triptorelin 又はブセレリン）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（本薬/hMG 群 50 例、triptorelin 群 50 例、ブセレリン群 50 例）。

本薬/hMG 群では、月経周期 2 日目から本薬 100 mg を 5 日間投与し、月経周期 4 日目から hMG 150 単位/日を連日筋肉内投与することとされた。triptorelin 群では、月経周期 1 日目から triptorelin 3 mg/日を連日筋肉内投与し、下垂体脱感作後に hMG 225 単位/日を連日筋肉内投与することとされた。ブセレリン群では、月経周期 1 日目からブセレリン 150 mg を 1 日 4 回鼻腔内投与し、下垂体脱感作後に hMG 225 単位/日を連日筋肉内投与することとされた。いずれの群も、主席卵胞が 17 mm に達した後、hCG 10000 単位を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）は本薬群、triptorelin 群、ブセレリン群及び本薬/hMG 群、（以下、同順）でそれぞれ 8.816±4.349 個、12.03±9.667 個及び 11.50±7.385 個であり、周期あたりの妊娠率は、32%、28%及び 34%であった。

安全性について、先天異常や出生児死亡は認められなかった。

5）Comparison of natural with clomiphene citrate-stimulated cycles in in vitro fertilization: a prospective, randomized trial.（Fertil Steril 1994; 61: 1052-7）[11)]

IVF を実施予定の 38 歳以下の女性を対象に、自然周期と本薬による COS 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（自然周期群 14 例、本薬群 16 例）。

本薬群では本薬 100 mg/日を月経周期 2 日目から 5 日間投与することとされた。いずれの群も、主席卵胞が 17 mm に達した後、hCG 5000 単位を投与することとされた。

有効性について、本薬群では 16 例全例で採卵（平均 1.8±0.3 個）できたのに対し、自然周期群では 10 例が採卵中止となり、採卵できたのは 4 例（平均 1 個）であった。本薬群の 2 例が妊娠し（ET あたりの妊娠率 18%）、自然周期群で妊娠はなかった。

安全性について、卵巣過剰刺激症候群（以下、「OHSS」）は認められなかった。

6）Luteal phase consequences of low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in nonluteal-supported in vitro fertilization cycles.（Fertil Steril 1995; 64: 573-6）[12)]

IVF を実施予定の 25～45 歳の女性を対象に、本薬及び hMG を用いた方法と GnRH アゴニストと hMG の併用時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（本薬/hMG 群 34 例、GnRH アゴニスト/hMG 群 36 例）。

本薬/hMG 群では、本薬 50 mg/日を月経周期 2 日目から 5 日間投与し、hMG 150 単位/日を月経周期 3 日目から筋肉内投与することとされた。GnRH アゴニスト/hMG 群では、月経周期 2 日目からリュープロレリン 0.25 mg/日の皮下投与及び hMG 150 単位/日の筋肉内投与を行うこととされた。いずれの群も、3 個以上の卵胞が 15 mm 以上となり、卵胞 1 個あたりのエストラジオール値が 200 pg/mL を超えた後、hCG 10000 単位を投与することとされた。

有効性について、採卵数（平均値±標準誤差）は本薬/hMG 群及び GnRH アゴニスト/hMG 群（以下、同順）で 8±0.7 個及び 8±0.8 個であり、妊娠率は 14.7%（5/34 周期）及び 13.8%（5/36 周期）であった。

安全性について、本薬/hMG 群で早発 LH サージ（2 例）、卵巣嚢腫の増大（1 例）、GnRH アゴニスト/hMG 群で卵巣嚢腫の増大及び OHSS（各 1 例）により治療が中止された。

7）Good results of milder form of ovarian stimulation in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program.（Gynecol Endocrinol 1999; 13: 297-304）[13)]

IVF 又は卵細胞質内精子注入法（以下、「ICSI」）を実施予定の 36 歳未満の女性を対象に、COS として、本薬/hMG を用いた方法とロング法を比較する前方視的試験が実施された（本薬/hMG 群 164 例、ロング法群 160 例）。

本薬/hMG 群では、本薬 100 mg/日を月経周期 2 日目から 5 日間、hMG 150 単位/日を月経周期 4、6 及び 8 日目に投与し、その後はエストラジオール値により、必要に応じて hMG の用量を調節することとされた。ロング法群では、黄体期中期に triptorelin を単回注射し、

hMG 150～225 単位/日を月経周期 3 日目から 5 日間投与し、その後は卵巣反応により hMG の用量を調節することとされた。いずれの群も、2 個以上の卵胞が 18 mm 超（本薬群）又は 20 mm 超（ロング法群）となり、エストラジオール値が 500 pg/mL 以上となった後、hCG 10000 単位を投与することとされた。

有効性について、本薬/hMG 群及びロング法群（以下、同順）の採卵数（平均値±標準偏差）は 4.2±2.6 個及び 10.4±5.8 個であり、妊娠率は 25.0%（41/164 例）及び 23.7%（38/160 例）であった。

安全性について、重度の OHSS はロング法群の 5 例で認められた一方、本薬/hMG 群では認められなかった。

8）A randomized study comparing IVF in the unstimulatedcycle with IVF following clomiphene citrate.（Hum Reprod 2001; 16: 696–702）[14)]

IVF 又は ICSI を実施予定の 35 歳未満の女性を対象に、自然周期と本薬による COS 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（本薬群 68 例（111 周期）、自然周期群 64 例（114 周期））。

本薬群では、本薬 100 mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間投与することとされた。いずれの群も、主席卵胞が 17 mm 以上（自然周期群）又は 20 mm 以上（本薬群）となった後、hCG 5000 単位を投与することとされた。

有効性について、本薬群及び自然周期群（以下、同順）の採卵率は 81%（90/111 周期）及び 57%（65/114 周期）、妊娠率は 18.0%（20/111 周期）及び 3.5%（4/114 周期）であった。早発 LH サージは 11.1%[注 3)]（12/109 周期）及び 10.4%（11/106 周期）であった。

安全性について、本薬群では、悪心（12.6%（14/111 周期））、ほてり（31.5%（35/111 周期））、乳腺の圧痛（5.4%（6/111 周期））及び視覚障害（3.6%（4/111 周期））の副作用が認められた。自然周期群では、ほてり及び乳腺の圧痛の 1 例ずつの副作用が認められた。

注 3）文献中の記載は 11.1%であるが、計算上は 11.0%

9）Comparison of stimulation with clomiphene citrate in combination with recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone to stimulation with a gonadotropin-releasing hormone agonist protocol: a prospective, randomized study.（Fertil Steril 2002; 78: 34-9）[15)]

IVF-ET を実施予定の 20～39 歳の女性を対象に、本薬、遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（以下、「r-hFSH」）及び遺伝子組換えヒト黄体化ホルモン（以下、「r-hLH」）を用いた方法とロング法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（本薬/r-hFSH/r-hLH 群 154 例、ロング法群 140 例）。

本薬/r-hFSH/r-hLH 群では、本薬 100 mg/日を月経周期 1 日目から 5 日間、r-hFSH 225 単位/日及び r-hLH 75 単位/日を月経周期 1 日目から隔日投与することされた。ロング法群で

は、前周期の月経周期 21 日目からブセレリンの鼻腔内投与を連日行い、下垂体脱感作後に r-hFSH 150 単位/日を連日投与することとされた。いずれの群も、主席卵胞が 18 mm 超となった後、hCG 10000 単位を投与することとされた。

有効性について、本薬/r-hFSH/r-hLH 群及びロング法群（以下、同順）の採卵数（平均値±標準偏差）は 7.7±3.6 個及び 8.7±5.04 個、ET あたりの妊娠率は 42.9%及び 36.6%であった。

安全性について、重篤な OHSS は認められず、中等度の OHSS が本薬/r-hFSH/r-hLH 群で 3.2%（4/126 周期）、ロング法群で 10.7%（12/112 周期）に認められた。

10） Comparison of outcome of clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin/cetrorelix protocol and buserelin long protocol - a randomized study.（Gynecological Endocrinology 2006; 22: 297-302）[16)]

ICSI を実施予定の 20～38 歳の女性を対象に、本薬、hMG 及び GnRH アンタゴニストを用いた方法とロング法を比較する無作為化比較試験が実施された（本薬/hMG/GnRH アンタゴニスト群 60 例、ロング法群 60 例）。

本薬/hMG/ GnRH アンタゴニスト群では、本薬 100 mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間投与し、hMG 2～4 アンプルを月経周期 4、6 及び 8 日目に投与した以降、9 日目から卵胞反応に応じて hMG の用量を調節した上で連日投与し、主席卵胞が 14 mm に達した後、セトロレリクス 2.5 mg を投与することとされた。ロング法群では、前周期の月経周期 21 日目からブセレリン 0.5 mg/日を投与し、下垂体脱感作後に hMG 又は尿由来ヒト卵胞刺激ホルモン（以下、「u-hFSH」）2～4 アンプル/日を投与することとされた。いずれの群も、2 個以上の卵胞が 18 mm に達し、十分なエストラジオール値となった後、hCG 10000 単位を投与することとされた。

有効性について、本薬/hMG/ GnRH アンタゴニスト群及びロング法群（以下、同順）の採卵数（平均値±標準偏差）は 11.1±4.0 個及び 17.3±5.8 個、臨床妊娠率は 41.7%（25/60 例）及び 40.0%（24/60 例）、生産率は 36.7%（22/60 例）及び 35.0%（21/60 例）であった。なお、いずれの群においても早発 LH サージは認められず、中止はなかった。

安全性について、重篤な OHSS の発現割合は、1.7%（1/60 例）及び 5.0%（3/60 例）であった。

11）Comparison of mild stimulation and conventional stimulation in ART outcome.（Arch Gynecol Obstet 2010; 281: 741–6）[17)]

IVF を実施予定の 18～35 歳の女性を対象に、本薬、低用量ゴナドトロピン及び GnRH アンタゴニストを用いた方法とロング法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。

ロング法群では、ブセレリン 500 μg/日を前周期の月経周期 21 日目から皮下投与し、下垂体脱感作後、ブセレリンを 250 μg/日に減量し、r-hFSH 150～225 単位/日を投与開始する

こととされた。本薬/低用量ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群では、本薬 100 mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間、r-hFSH 75 単位/日を月経周期 5 日目から投与し、主席卵胞が 12 mm 以上となった後、ガニレリクス 0.25 mg/日及び hMG 75 単位/日を投与開始することとされた。いずれの群も、1～3 個の卵胞が 18 mm に達した後、hCG 10000 単位を投与することとされた。

無作為化された 243 例のうち、235 例（ロング法群 116 例、本薬/低用量ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群 119 例）に被験薬が投与され、追跡不能となった 35 例を除いた 200 例（ロング法群 100 例、本薬/低用量ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群 100 例）が解析対象集団とされた。

有効性について、ロング法群及び本薬/低用量ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群（以下、同順）の採卵数（平均値±標準偏差、以下同様）は 9±2.22 個及び 5.4±1.5 個、臨床妊娠率は 31%（31/100 例）及び 37%（37/100 例）、継続妊娠率は 26.5%（26/98 例）及び 33.3%（32/96 例）であった。ゴナドトロピン（75 単位）の総投与量は 22±3.6 アンプル及び 12.1±4.3 アンプルであった。本薬/低用量ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群の 4 例で早発 LH サージにより治療が中止された。

安全性について、OHSS の発現割合は 6%（6/100 例）及び 0%（0/100 例）であった。また、ロング法の 6 例中 2 例は OHSS により治療が中止された。

12）Comparison of mild and microdose GnRH agonist flare protocolson IVF outcome in poor responders.（Arch Gynecol Obstet 2011; 283: 1159–64）[18)]

IVF を実施予定で 38 歳以上の低卵巣反応患者を対象に、本薬、ゴナドトロピン及び GnRH アンタゴニストを用いた方法とロング法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（本薬/ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群 79 例、ロング法群 80 例）。

本薬/ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群では、本薬 100 mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間、r-hFSH（皮下投与）又は hMG（筋肉内投与）225～300 単位/日を月経周期 5 日目から投与し、1 個以上の卵胞が 14 mm 以上となった後、ガニレリクス 0.25 mg/日の皮下投与を開始することとされた。ロング法群では、ブセレリン 50 μg を月経周期 2 日目から 1 日 2 回皮下投与し、2 日後から r-hFSH（皮下投与）又は hMG（筋肉内投与）225～300 単位/日を投与することとされた。いずれの群も、2 個以上の卵胞が 18 mm に達した段階で、hCG 10000 単位を投与することとされた。

有効性について、本薬/ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群及びロング法群（以下、同順）の採卵数（平均値±標準偏差、以下同様）は 6.34±5.40 個及び 4.10±3.30 個、臨床妊娠率は 24.10%及び 16.20%であった。ゴナドトロピンの総投与量は 1791.50±774.50 単位及び 3161.20±886.05 単位であった。

安全性に係る記載はなし。

13）"Mild" vs. "long" protocol for controlled ovarian hyperstimulation in patients with expected poor

ovarian responsiveness undergoing in vitro fertilization (IVF): a large prospective randomized trial.（J Assist Reprod Genet. 2014; 31: 809-15）[19)]

IVF を実施予定で、43 歳以下の低卵巣反応患者を対象に、本薬、低用量ゴナドトロピン及び GnRH アンタゴニストを用いた方法とロング法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。

本薬/低用量ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群では、本薬 100 mg/日を月経周期 2 日目から 5 日間投与、hMG 150 単位/日を月経周期 5 日目から皮下投与し、GnRH アンタゴニスト（セトロレリクス又はガニレリクス）0.25 mg/日を月経周期 8 日目から hCG 投与日まで皮下投与することとされた。ロング法群では、ブセレリン 0.8 mg/日を前周期の月経周期 21 日目から 14 日間投与、hMG の投与開始とともに 0.4 mg/日に減量し、下垂体脱感作後、hMG を 300 単位/日から投与開始し、1 週間後までに最大 450 単位/日まで増量することとされた。いずれの群も、主席卵胞が 18 mm に達し、十分なエストラジオール値となった後、hCG 10000 単位を投与することとされた。

無作為化された 695 例のうち、採卵を行わなかった 55 例を除いた 640 例（本薬/低用量ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群 309 例、ロング法群 331 例）が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、本薬/低用量ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群及びロング法群（以下、同順）の採卵数（平均値±標準偏差、以下同様）は 2.7±2.3 個及び 4.8±3.3 個であり、臨床妊娠率は、15.2%（47/309 例）及び 15.7%（52/331 例）、継続妊娠率は 11.7%（36/309 例）及び 13.3%（44/331 例）であった。ゴナドトロピンの総投与量は 2237±1215 単位及び 5265±2083 単位であった。

安全性に係る記載はなし。

14）Comparison Pregnancy Outcomes Between Minimal Stimulation Protocol and Conventional GnRH Antagonist Protocols in Poor Ovarian Responders.（J Family Reprod Health. 2016; 10: 35-42）[20)]

IVF を実施予定の低卵巣反応患者を対象に、本薬、hMG 及び GnRH アンタゴニストを用いた方法と GnRH アンタゴニスト法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（本薬/hMG/GnRH アンタゴニスト群 42 例、GnRH アンタゴニスト法群 35 例）。

本薬/hMG/GnRH アンタゴニスト群では、本薬 100 mg/日を月経周期 2 日目から 5 日間、hMG 150 単位/日を月経周期 5 日目から投与し、1 個以上の卵胞が 13～14 mm に達した後、セトロタイド 0.25 mg/日を投与することとされた。GnRH アンタゴニスト法群では、ゴナドトロピン（hMG 及び r-hFSH）300 単位/日を月経周期 2 日目から投与開始し、卵巣反応により 3～4 日毎に用量調節し、1 個以上の卵胞が 13～14 mm に達した後、GnRH アンタゴニスト 0.25 mg/日を投与することとされた。いずれの群も卵胞が 17～18 mm（本薬/hMG/GnRH アンタゴニスト群）又は 2 個以上の卵胞が 17～18 mm 以上（GnRH アンタゴニスト法群）となった後、hCG 10000 単位を投与することとされた。

有効性について、本薬/hMG/GnRH アンタゴニスト群及び GnRH アンタゴニスト法群（以下、同順）の採卵数は 2.20±1.71 個及び 2.79±1.96 個、臨床妊娠率は 4%及び 5.6%であった。ゴナドトロピンの総投与量は 1046±596 単位及び 2806±583 単位であった。

安全性に係る記載はなし。

15）Short gonadotropin-releasing hormoneagonist versus flexible antagonist versus clomiphene citrate regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial.（Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016; 20: 4354-61）[21)]

IVF を実施予定の低卵巣反応患者を対象に、本薬、r-hFSH 及び GnRH アンタゴニストを用いた方法、GnRH アンタゴニスト法、並びにショート法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。

本薬/r-hFSH/GnRH アンタゴニスト群では、本薬 100 mg/日を月経周期 2 日目から 5 日間、r-hFSH 450 単位/日を月経周期 5 日目から投与し、1 個以上の卵胞が 13～14 mm に達した後、セトロレリクス 0.25 mg/日を投与することとされた。GnRH アンタゴニスト法群では、r-hFSH 450 単位/日を月経周期 3 日目から投与し、1 個以上の卵胞が 13～14 mm に達した後、セトロレリクス 0.25 mg/日を投与することとされた。ショート法群では、triptorelin 0.05 mg/日を月経周期 1 日目から、r-hFSH 450 単位/日を月経周期 2 日目から投与することとされた。いずれの群も主席卵胞が 18～20 mm に達した後、hCG 10000 単位を投与することとされた。

無作為化された 234 例のうち、COS 又は採卵を行わなかった 20 例を除いた 214 例（本薬/r-hFSH/GnRH アンタゴニスト群 68 例、GnRH アンタゴニスト法群 71 例、ショート法群 75 例）が解析対象集団とされた。

有効性について、本薬/r-hFSH/GnRH アンタゴニスト群、GnRH アンタゴニスト法群及びショート法群（以下、同順）の採卵数（平均値±標準偏差、以下同様）は、3.8±2.9 個、3.41±1.9 個及び 3.8±2.39 個であった。臨床妊娠率は、5.9%（4/68 例）、14.1%（10/71 例）及び 29.3%（22/75 例）であった。FSH の総投与量は 3041±1325 単位、2939±1908 単位及び 3111.7±2145 単位であった。

安全性に係る記載はなし。

16）Minimal stimulation IVF vs conventional IVF: a randomized controlled trial.（Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 96 e1-8）[22)]

IVF を実施予定の 18～38 歳の女性を対象に、本薬とゴナドトロピン併用 COS のロング法に対する非劣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/ゴナドトロピン群 285 例、ロング法群 279 例）。

本薬/ゴナドトロピン群では、経口避妊薬を 10～14 日間投与し、エストラジオール値が 75 pg/mL 未満となったことを確認した後、本薬 50 mg/日を月経周期 3 日目から、ゴナドトロピン（hMG、u-hFSH 又は r-hFSH）75～150 単位/日を月経周期 4～7 日目から、いずれも

最終的な卵胞成熟の誘発の前日まで投与することとされた。主席卵胞が 18 mm 以上となった後、ナファレリンを鼻腔内投与することとされた。受精卵は胚盤胞まで培養後に凍結され、その後の周期（1～4 周期）に 1 個ずつ移植された。ロング法群では、前周期の黄体期中期からのリュープロレリンによる下垂体脱感作後、ゴナドトロピン（hMG、u-hFSH 又は r-hFSH）150～300 単位/日を月経周期 3 日目から投与することとされた。2 個以上の卵胞が 18 mm 以上となった後、hCG を投与することとされた。受精卵は胚盤胞まで培養され、そのうち 1 個又は 2 個は移植、残りは凍結され、その後の周期（1～5 周期）に 1 個又は 2 個ずつ移植された。

有効性について、主要評価項目の累積生産率は本薬/ゴナドトロピン群及びロング法群（以下、同順）で 49%（140/285 例）及び 63%（176/279 例）であり、本薬/ゴナドトロピンのロング法に対する差（14%）の 95%CI（－22, －6%）の下限は、事前に規定した非劣性マージン（－10%）を下回った。臨床妊娠率は 57%（161/285 例）及び 76%（211/279 例）、採卵数（平均値±標準偏差）は 4.3±3.2 個及び 12.8±8 個、ゴナドトロピンの総投与量は 459±131 単位及び 2079±389 単位であった。

安全性について、中等度又は重度の OHSS の発現割合は 0%（0/285 例）及び 5.7%（16/279 例）であった。

17）The association of serum estradiol level with outcomes of clomiphene citrate/humanmenopausal gonadotropin ovarian stimulationfor in vitro fertilization and embryo transfer.（Reprod Biol Endocrinol 2015; 13: 114）[23)]

本薬及び hMG 投与後に IVF-ET が実施された低卵巣反応患者におけるエストラジオール値と妊娠率等の関係が後方視的に検討された。

本薬 100 mg/日及び hMG 150 単位/日が月経周期 3 日目から最終的な卵胞成熟の誘発時まで投与された。最終的な卵胞成熟の誘発は、主席卵胞が 18 mm 以上となった後、ナファレリン 200 mg の投与により行われた。凍結融解胚移植が行われた。

有効性について、採卵数（中央値（四分位数範囲））は、エストラジオール値 30 pg/mL 以下（316 周期）、30 超 50 pg/mL 以下（451 周期）、50 pg/mL 以上（313 周期）（以下、同順）で 6（3, 9）個、5（3, 8）個及び 5（2, 7）個、継続妊娠率は 29.9%、34.1%及び 25.1%であった。

安全性に係る記載はなし。

18）Low dose clomiphene citrate as a mildstimulation protocol in women withunsuspected poor in vitro fertilizatioun result can generate more oocytes with optimal cumulative pregnancy rate.（J Ovarian Res 2018;11: 37）[24)]

卵巣反応正常な不妊患者 65 例（22～38 歳）において、ロング法を行った後、本薬を用いた COS を行った際の有効性が後方視的に検討された。

ロング法では、ブセレリン 0.05～0.1 mg/日が前周期の黄体期から皮下投与され、下垂体脱感作後に、r-hFSH 150 単位/日が hCG 投与日まで投与された。本薬を用いた COS では、本薬 50 mg/日及び r-hFSH 75～112.5 単位/日が月経周期 3 日目から hCG 投与の前日まで投与された。いずれの方法においても、主席卵胞が 18 mm 以上、3 個の卵胞が 17 mm、又は 4 個の卵胞が 16 mm となり、卵胞 1 個あたりのエストラジオール値が 1100 pmol/L となった後、hCG 6500 単位が皮下投与された。ロング法では新鮮胚移植、本薬を用いた COS では凍結融解胚移植が行われた。

有効性について、ロング法及び本薬を用いた方法（以下、同順）の採卵数（平均値±標準偏差）は 5.98±1.31 個及び 7.26±1.95 個、累積臨床妊娠率は 9.2%（6/65 例）及び 51%（33/65 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＞

臨床試験に係る公表論文はない。

（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） Efficiency of mild ovarian stimulation with clomiphene on poor ovarian responders during IVF\CSI procedures: a meta-analysis.（Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; 204: 36-43）[25)]

低卵巣反応患者を対象に、本薬、ゴナドトロピン及び GnRH アンタゴニストを用いた方法とロング法の有効性を比較したメタ・アナリシスであり、以下のように記載されている。

- ロング法に対する本薬/ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニストを用いた方法の生産率及び臨床妊娠率のオッズ比（以下、「OR」）［95%CI］は 0.71［0.22, 2.29］及び 1.11［0.8, 1.55］であった。
- 採卵数及び子宮内膜厚にも有意な差は認められなかった。

2） Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle-stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and meta-analysis.（Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 50: 315-23）[26)]

本薬又はレトロゾールを用いて FSH 投与量を減量した方法と、GnRH アゴニスト法又は GnRH アンタゴニスト法の有効性を比較したメタ・アナリシスであり、本薬を用いた方法について以下のように記載されている。

- 低卵巣反応患者において、本薬を用いた方法の GnRH アゴニスト法又は GnRH アンタゴニスト法に対する生産率及び臨床妊娠率のリスク比（以下、「RR」）［95%CI、以下同様］は 0.9［0.6, 1.2］及び 1.0［0.8, 1.4］であった。

・ その他の患者（低卵巣反応患者以外）において、本薬を用いた方法の GnRH アゴニスト法又は GnRH アンタゴニスト法に対する採卵数の平均値の差は－4.6［－6.1, －3.0］と少なく、OHSS の発現割合の Peto 法による OR［95%CI］は 0.2［0.1、0.3］と低かったが、生産率（RR 0.9［0.7, 1.1］）及び臨床妊娠率（RR 1.0［0.8, 1.1］）は同等であった。

3）Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation.（Cochrane Database Syst Rev 2017;11: CD008528）[27)]

経口排卵誘発薬（本薬、レトロゾール等）を用いた方法と GnRH アゴニスト法又は GnRH アンタゴニスト法の有効性及び安全性を比較したメタ・アナリシスの結果について、以下のように記載されている。

・ 有効性について、経口排卵誘発薬を使用した方法の GnRH アゴニスト法又は GnRH アンタゴニスト法に対する生産率及び臨床妊娠率の RR［95%CI］は 0.92［0.66, 1.27］及び 1.00［0.86, 1.16］であった。
・ 安全性について、OHSS の発現割合は経口排卵誘発薬を使用した方法のほうが低く（Peto 法による OR：0.21［0.11, 0.41］）、治療中止率は経口排卵誘発薬を使用した方法のほうが高かった（RR：1.87［1.43, 2.45］）。

（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 in Vitro Fertilization and Assisted Reproduction (3rd edition) [28)]

以下のように記載されている。

1980 年代末まで、IVF において最もよく使用された卵巣刺激法は本薬と hMG を併用するものだった。その作用機序は前半に投与する本薬が多数の卵胞発育を促し、後半に投与する hMG がその成長を助けるというものである。早発 LH サージの出現に注意する。このプロトコールを用いた初期の報告では臨床妊娠率 25～35%、出生率 15%とされ、1992 年の時点で全世界で 10000 人以上の出生が確認されており、そのうち 1200 人が世界で最初に IVF による出産に成功した Bournhall clinic からの報告である。

2） Berek and Novak’s Gynecology 16th Edition [29)]

8 個未満又は 4 個以下の採卵を目指した低用量の卵巣刺激法として、本薬 50～100 mg を 5 日間又はそれより長い最終的な卵胞成熟の誘発日まで、ゴナドトロピン 75～150 単位を数日又はより長期間投与する方法が報告されている旨記載されている。

＜日本における教科書等＞

1） 生殖医療の必修知識 2020 [2)]

以下のように記載されている。

本薬の投与開始日が遅れると卵胞の選択的発育が始まるため、月経周期の 3 日目から本薬 50～100 mg を 10～12 日間連続内服し、8 日目頃からゴナドトロピン 150～300 単位を隔日で 3～4 回投与する。ゴナドトロピンは本薬と同時に開始してもよい。十分な卵胞発育が得られたら本薬を終了して hCG 5000～10000 単位を投与し、その約 35 時間後に採卵する。

2） 産婦人科研修の必修知識 2016-2018 [30)]

以下のように記載されている。

月経周期 3 日目から本薬 50～100 mg を内服し、数個の卵胞発育を目指す。月経周期 8 日目頃より適宜ゴナドトロピンを追加投与することもある。

薬剤投与量が少ないため､身体的･経済的な負担が軽減できる｡若年者に施行しても OHSS の発症リスクが低いという利点がある。また卵巣予備能の低下した症例は、ゴナドトロピン高刺激を施行しても複数個の卵胞発育は期待できない。このような症例はクロミフェン法が第一選択となる。抗エストロゲン作用により子宮内膜が菲薄化する症例があり、その際は新鮮胚移植を避けるべきである。

3） 図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第 3 版 [31)]

低卵巣反応患者に対する卵巣刺激法について、以下のように記載されている。

卵巣予備能が低下している場合、GnRH アゴニストのショート法か、GnRH アンタゴニスト法を選択する。ゴナドトロピンに対する反応が悪い場合は、本薬を選択する。

本薬を用いる際は、月経周期 3 日目に来院してもらい、ホルモン採血及び超音波検査を行う。ホルモン環境が、初期化していることを確認する。すなわち、血中エストラジオール値が 80 pg/mL 未満であること、10 mm 以上の卵巣嚢胞がないことを確認する。異常がある場合は、カウフマン療法を施行する。FSH が 15 m 単位/mL を超える場合も、カウフマン療法を施行したほうがよい。本薬 50 mg を連日投与し、月経 8 日目に卵胞径、血中エストラジオール値、LH 値を測定し、複数個卵胞が発育する可能性がある症例では、hMG 150 単位を隔日投与、月経 10 日目以降に、主席卵胞径 18 mm 以上、血中エストラジオール値が、卵胞当たり 300 pg/mL 以上をめどにして、採卵 34 時間前に GnRH アゴニストを、1 時間ごとに 1 回ずつ噴霧する。

（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＞

いずれのガイドラインにおいても、本薬の用法・用量に関する記載はない。

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）[32)]

以下のように記載されている。

・ 低卵巣反応患者において、経口排卵誘発薬と低用量ゴナドトロピン（150 単位/日以下）を用いたマイルドな方法と標準的なゴナドトロピン法を比較した場合、IVF 後の臨床妊娠率に違いはないことを示すある程度のエビデンスがある。

2） ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI.（Hum Reprod Open. 2020; 2020: hoaa009）[33)]

COS について、以下のように記載されている。

・ 高卵巣反応患者において、ゴナドトロピンに本薬を追加する方法はおそらく推奨されない。
・ 卵巣反応正常患者において、本薬の使用を推奨するエビデンスはない。
・ 低卵巣反応患者において、本薬単独又はゴナドトロピンとの併用投与はともに推奨される。
・ FSH の代替として本薬の使用を推奨するエビデンスはない。

3）Fertility problems: assessment and treatment. National Institute for Health and Care Excellence clininal guideline. 2013.（2017 年 9 月 6 日最終更新）[34)]

COS について、以下のように記載されている。

・ 本薬による COS を行った周期は、自然周期と比較して臨床的妊娠が多く、多胎妊娠の数に有意な差はない。
・ GnRH アゴニスト及びゴナドトロピンの併用と本薬及びゴナドトロピンの併用を比較した場合、満期単胎の生産、臨床的妊娠、妊娠転帰等に有意な差はない。
・ 本薬又はゴナドトロピンを用いた COS を行った周期では、周期あたりの妊娠率が自然周期より高いことを患者に説明すること。

＜日本におけるガイドライン等＞

1）生殖医療ガイドライン[35)]

以下のように記載されている。

・ 卵巣反応正常患者又は高卵巣反応患者に対して、本薬単独あるいは中等量のゴナドトロピン製剤を併用したマイルドな方法を推奨する十分なエビデンスはない。
・ 低卵巣反応患者に対して、本薬単独あるいは本薬及び中等量のゴナドトロピン製剤の併用に基づくマイルドな方法は、従来の COS と有効性は同等である。
・ 本薬を用いた方法での獲得卵子数の実際は 1.5～2.5 程度に留まる一方、COS の中止率の低減にも寄与する可能性がある。

また、マイルドな方法の例として、本薬 50～100 mg/日単独を卵胞が十分発育するまで（月経周期 3 日目から最終的な卵胞成熟誘発の前日又は当日まで）投与する方法、及び本薬 50～100 mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間投与した後、FSH 又は hMG（必要に応じて GnRH アンタゴニスト）を最終的な卵胞成熟誘発まで投与する方法が挙げられている。

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

「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦での臨床試験の報告はないが、以下のとおり、本薬の使用実態が報告されている。

1）GnRH Antagonist Improved Blastocyst Quality and Pregnancy Outcome After Multiple Failures of IVF/ICSI–ET with a GnRH Agonist Protocol（J Assist Reprod Genet 2004; 21: 317-22）[36)]

ロング法後の胚移植で生児獲得がなかった女性 40 例（平均年齢 37.1 歳）に対し、本薬、hMG、GnRH アンタゴニストを用いた方法の有効性が検討された。

生児獲得がなかった過去のロング法では、ナファレリン 200 μg が月経予定日の 7 日前から 1 日 2 回投与され、月経周期 3 日目から hMG 225～300 単位/日が連日投与された。主席卵胞が 18 mm に達した後、ナファレリン及び hMG の投与を終了し、hCG 10000 単位が投与された。本薬/hMG/GnRH アンタゴニストを用いた方法では、本薬 100 mg/日が月経周期 3 日目から 5 日間、hMG 225～300 単位/日が月経周期 4 日目から連日投与され、主席卵胞が 14 mm 以上となった段階でセトロレリクス 0.25 mg/日が連日皮下投与された。主席卵胞が 20 mm に達した段階で hMG 及びセトロレリクスの投与を終了し、hCG 10000 単位（過去のロング法で軽度又は中等度の OHSS を発症し、卵胞が 20 個以上となった患者はナファレリン 400 μg）が投与された。

有効性について、IVF 後に凍結融解胚移植を行った 10 例の過去のロング法周期及び本薬/hMG/GnRH アンタゴニスト周期（以下、同順）における採卵数（平均値±標準偏差）は 18.5±14.8 個及び 15.8±7.1 個、妊娠率は 30%（3/10 例）及び 40%（4/10 例、うち 1 例は生児獲得、残りの 3 例は妊娠継続中）であった。ICSI 後に凍結融解胚移植を行った 30 例の採卵数は 11.9±7.1 個及び 10.3±4.0 個、妊娠率は 6.7%（2/30 例）及び 42.9%（12/28 例、うち 6 例で 8 名の生児獲得、2 例は妊娠継続中）であった。

安全性について、過去のロング法で OHSS を発症した 4 例は、本薬/hMG/GnRH アンタゴニストを用いた方法では OHSS を発症しなかった。

その他、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、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。

表 1　本邦での臨床使用実態に関する文献報告

文献番号	症例数又は周期数	本薬の用法・用量	ゴナドトロピンの併用
37)	101 例（170 周期）	100 mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間	あり
38)	40 例（135 周期）	50～150 mg/日を月経周期 5 日目から 5 日間	なし
39)	10 例	50～100 mg/日を月経周期 5 日目から 5 日間	なし
40)	11736 例（44345 周期）	50 mg/日を月経周期 3 日目から最終的な卵胞成熟誘発の前日まで	あり又はなし
41)	308 例	100 mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間	あり
42)	49 例	100 mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間	あり
43)	約 1090 周期	50 mg/日を月経周期 3 日目から最終的な卵胞成熟誘発の前日まで	あり又はなし
44)	13 例	100～150 mg/日を月経周期 3～5 日目から主席卵胞が 12 mm に達するまで	あり
45)	31 例（49 周期）	100 mg（50 mg、1 日 2 回）を月経周期 3 日目から最終的な卵胞成熟誘発日まで	なし
46)	446 例	50 mg/日を月経周期 3 日目から最終的な卵胞成熟誘発の前日まで	あり又はなし
47)	31 例（40 周期）	100 mg/日を月経周期 5 日目から 5 日間	なし
	36 例（40 周期）	100 mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間	あり
48)	18 例	100 mg/日を平均排卵日の 10 日前から 5 日間	あり
49)	50 例（57 周期）	100 mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間	あり
50)	25 周期	100 mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間	あり
51)	36 例	100 mg/日を月経周期 4 日目から 5 日間	あり
52)	224 例（709 周期）	50～150 mg を月経周期 5 日目から 5 日間	なし
53)	162 周期	50～100 mg/日を月経周期 3 日目から	あり又はなし
54)	48 例	100 mg/日を月経周期 2 又は 3 日目から 5 日間	あり
55)	44 周期	50 mg/日を月経周期 3 日目から 8～10 日間	あり
56)	56 例	50 mg/日を月経周期 3 日目から最終的な卵胞成熟誘発日まで	あり

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

本薬は、仏国で、ART における卵巣刺激に係る効能・効果で承認されている。また、海外の無作為化比較試験において、本薬を用いた COS 法を行った場合の妊娠率等は、自然周期より高く、ロング法等の他の COS 法と同程度であることが示されている（5.（1）参照）。要望内容で本薬の有効性及び安全性を検討した国内における臨床試験の報告等はないが、国内の使用実態に係る公表文献において、本薬を用いた COS 法により一定の採卵数や妊娠例が得られることが示されている（6.（2）参照）。

また、国内外のガイドライン及び教科書では、ART における COS に用いる薬剤の選択肢の一つとして本薬が推奨されている（5.（3）及び（4）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。

（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）国内外の公表論文で報告された有害事象の発現状況

安全性に係る記載のある公表論文について、海外で実施された無作為化比較試験[12) 14) 15) 16)]の本薬投与群で報告された有害事象は、卵巣嚢腫の増大、悪心、ほてり、乳腺の圧痛、視覚障害、OHSS 等であった（5.（1）参照）。また、国内の公表論文のうち、安全性に係る記載のある文献では、本薬投与例で中等度以上の OHSS の発現は認められなかった旨の記載があったのみである（6.（2）参照）。

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

開発要請を受けた企業が収集した国内副作用報告は表 2 のとおりであった。転帰は、不明の 5 件（OHSS 3 件、血栓症及び流産各 1 件）を除き、回復又は軽快であった。添付文書で注意喚起されていない事象については、いずれも他の要因が想定される又は件数が少なく関連性が明確ではないことから、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。

表2　クロミッド錠50 mg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	8
異所性妊娠	2
血栓症、腹痛、卵巣腫大、腹水、出血、子宮内外同時妊娠、腹膜嚢胞、脳梗塞、流産、子宮付属器捻転	各 1

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外の臨床試験及び国内の副作用報告でOHSSが多数認められた。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。ガイドライン等に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中の経腟超音波検査や血清エストラジオール濃度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) 57)]。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は重大な問題とならない程度に管理可能と判断する。OHSS以外の有害事象又は副作用は、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、大きな臨床的問題にはならないと考える。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、適切に上記の副作用が管理されるのであれば、本薬を日本人のARTにおけるCOSに使用した際の安全性は大きな臨床的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、仏国で、ART における卵巣刺激に係る効能・効果で承認されており、海外臨床試験の成績等から、本薬を投与したときの有効性及び安全性が示唆されている（7.（1）及び（2）参照）。また、国内外のガイドライン及び教科書では、ART における COS に用いる薬剤の選択肢の一つとして本薬が推奨されている（5.（3）及び（4）参照）。さらに、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）。

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、それぞれ本邦の医療現場において定着していると判断できる。OHSS 以外の有害事象についても、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。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されるのであれば、ART における COS に本薬を使用した際に発現する上記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、本薬を 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】
海外臨床試験成績、国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえると、IVF や ICSI 等の ART を行うための本薬を用いた COS により複数の卵胞を発育させることの有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断できることから（7.（3）参照）、上述のような効能・効果を設定することが妥当と判断する。

また、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は適切と判断する。

（２）用法・用量について

用法・用量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、クロミフェンクエン酸塩として 1 日 50 mg を月経周期 3 日目から 5 日間投与する。
効果不十分な場合は、次周期以降の用量を 1 日 100 mg に増量できる。

【設定の妥当性について】
1）1日あたりの用量について
既承認の効能・効果（排卵障害に基づく不妊症の排卵誘発）における開始用量は50 mg/日とされ、無効な場合に100 mg/日に増量することとされている。要望効能・効果について、仏国の承認用量は100 mg/日であるが、海外の無作為化比較試験の結果からは、本薬50及び100 mg/日の有用性が示されている（5.（1）参照）。また、国内の教科書及びガイドラインでも本薬の用量は50又は100 mg/日と記載され（5.（4）参照）、国内の公表文献から、本薬50又は100 mg/日の使用実態が確認できる（6.（2）参照）。
以上より、開始用量を50 mg/日とし、十分な効果が得られない場合に、次周期以降100 mg/日に増量することが妥当と判断した。

2）開始時期について
仏国では月経周期2日目からの投与が承認されているが、本薬の有効性及び安全性が確認された海外の無作為化比較試験の公表文献では月経周期1～5日目と様々であった（5.（1）参照）。国内の公表文献における投与開始時期は月経周期2～5日目であったが、大部分が月経周期3日目であった（6.（2）参照）。また、国内外の教科書及び国内ガイドラインにおいて月経周期3日目から投与する旨記載されている（5.（3）、（4）参照）。以上を踏まえ、投与開始時期は、要望内容のとおり、月経周期3日目からとすることは可能と判断した。

3）投与期間について
仏国の承認用法・用量における投与期間は5日間であった。また、海外の大部分の無作為化比較試験における本薬の投与期間は5日間であり（5.（1）参照）、これらの公表文献を含め、海外の診療ガイドラインにおける本薬推奨の根拠文献の投与期間も5日間であった。加えて、国内の使用実態に係る公表文献でも5日間での本薬投与が確認でき（6.（2）参照）、国内のガイドラインにも本薬の投与方法の一つとして5日間投与が記載されていること（5.（4）参照）から、ARTにおけるCOSでの本薬の投与期間を5日間とすることは妥当である。

一方、要望された、5日間を超えて卵胞が十分に発育するまで投与を継続することについては、後方視的な検討に係る公表文献から国内での使用実態は確認できるものの（6.（2）参照）、無作為化比較試験での検討結果は海外の公表文献1報で確認できるのみである（5.（1）参照）。加えて、上述のとおり、仏国の承認内容及び海外の診療ガイドラインにおける本薬推奨の根拠文献の投与期間はいずれも5日間であることから、現時点では、5日間を超えて卵胞が十分に発育するまでの本薬投与が、海外で標準的療法に位置付けられているとは判断できない。以上を踏まえると、検討会議は、5日間を超えて卵胞が十分に発育するまでの本薬投与を用法・用量に含めることは医学薬学上公知とは判断し得ない。

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適当と判断する。

- 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。

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. p322, p391-3.
3） https://www.jsog.or.jp/activity/art/2013data_201601.pdf（最終確認日 2022 年 1 月 18 日）
4） 英国添付文書：Clomid 50 mg Tablets（Sanofi）

5） 仏国添付文書：CLOMID 50 mg, comprimé（Sanofi）
6） 豪州添付文書：Clomid（Sanofi）
7） Quigley MM, et al. Enhanced follicular recruitment in an in vitro fertilization program: clomiphene alone versus a clomiphene/human menopausal gonadotropin combination. Fertil Steril 1984; 42: 25-33.
8） Kingsland C, et al. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists for all patients undergoing in vitro fertilization. Is there any medical advantage? A prospective randomized study. Fertil Steril 1992; 57: 804-9.
9） Tummon IS, et al. Randomized, prospective comparison of luteal leuprolide acetate and gonadotropins versus clomiphene citrate and gonadotropins in 408 first cycles of in vitro fertilization. Fertil Steril 1992; 58: 563-8.
10）Harrison RF, et al. Should gonadotropin-releasing hormone down-regulation therapy be routine in in vitro fertilization? Fertil Steril 1994; 62: 568-73.
11）MacDougall MJ, et al. Comparison of natural with clomiphene citrate-stimulated cycles in in vitro fertilization: a prospective, randomized trial. Fertil Steril 1994; 61: 1052-7.
12）Long CA, et al. Luteal phase consequences of low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in nonluteal-supported in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 1995; 64: 573-6.
13） Grochowski D, et al. Good results of milder form of ovarian stimulation in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program. Gynecol Endocrinol 1999; 13: 297-304.
14） Ingerslev HJ, et al. A randomized study comparing IVF in the unstimulatedcycle with IVF following clomiphene citrate. Hum Reprod 2001; 16: 696–702.
15） Weigert M, et al. Comparison of stimulation with clomiphene citrate in combination with recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone to stimulation with a gonadotropin-releasing hormone agonist protocol: a prospective, randomized study. Fertil Steril 2002; 78: 34-9.
16 ） Lin YH, et al. Comparison of outcome of clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin/cetrorelix protocol and buserelin long protocol - a randomized study. Gynecological Endocrinology 2006; 22: 297-302.
17）Karimzadeh MA, et al. Comparison of mild stimulation and conventional stimulation in ART outcome. Arch Gynecol Obstet 2010; 281: 741–6.
18）Karimzadeh MA, et al. Comparison of mild and microdose GnRH agonist flare protocolson IVF outcome in poor responders. Arch Gynecol Obstet 2011; 283: 1159–64.
19）Revelli A, et al. "Mild" vs. "long" protocol for controlled ovarian hyperstimulation in patients with expected poor ovarian responsiveness undergoing in vitro fertilization (IVF): a large prospective randomized trial. J Assist Reprod Genet. 2014; 31: 809-15.
20）Pilehvari S, et al. Comparison Pregnancy Outcomes Between Minimal Stimulation Protocol and Conventional GnRH Antagonist Protocols in Poor Ovarian Responders. J Family Reprod Health.

2016; 10: 35-42.
21）Schimberni M, et al. Short gonadotropin-releasing hormoneagonist versus flexible antagonist versus clomiphene citrate regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016; 20: 4354-61.
22）Zhang JJ, et al. Minimal stimulation IVF vs conventional IVF: a randomized controlled trial.Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 96 e1-8.
23） Zhang XJ, et al. The association of serum estradiol levelwith outcomes of clomiphene citrate/humanmenopausal gonadotropin ovarian stimulationfor in vitro fertilization and embryo transfer. Reprod Biol Endocrinol 2015; 13: 114.
24）Ochin H, et al. Low dose clomiphene citrate as a mildstimulation protocol in women withunsuspected poor in vitro fertilizatioun result can generate more oocytes with optimal cumulative pregnancy rate. J Ovarian Res 2018; 11: 37.
25）Song D, et al. Efficiency of mild ovarian stimulation with clomiphene on poor ovarian responders during IVF\CSI procedures: a meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; 204: 36-43.
26）Bechtejew TN, et al. Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle-stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 50: 315-23.
27）Kamath MS, et al. Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst Rev 2017; 11: CD008528.
28）Textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction (3rd edition), Edited by Brinsden PR. Chapter 10 Superovulation staragtegies in assisted reproduction. Taylor and Francis, London and New York, 2005; 178-179.
29）Berek and Novak's Gynecology 16th Edition. Wolters Kluwer; 2019.
30）産婦人科研究の必修知識 2016-2018. 日本産科婦人科学会. 2016. p457-465.
31）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. p135-47.
32）ASRM Guideline Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline Fertil Steril 2018; 109: 993-9
33）The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation: ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open. 2020
34）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：2022 年 1 月 18 日）
35）生殖医療ガイドライン. 一般社団法人 日本生殖医学会編. 2021. p36-43.
36）Takahashi K, et al. GnRH Antagonist Improved Blastocyst Quality and Pregnancy Outcome After Multiple Failures of IVF/ICSI–ET with a GnRH Agonist Protocol. J Assist Reprod

Genet 2004; 21: 317-22.
37）Mio Y, et al. Subtle rise in serum progesterone during the follicular phase as a predictor of the outcome of in vitro fertilization. Fertil Steril 1992; 58: 159-66.
38）Fukuda M, et al. Does anovulation induced by oral contraceptives favor pregnancy during the following two menstrual cycles? Fertil Steril 2000; 73: 742-7.
39）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.
40）Teramoto S, et al. Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study. Reprod Biomed Online 2007; 5: 134-48.
41）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.
42）Tokura Y, et al. The significance of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in patients over age 40 in first IVF treatment. J Assist Reprod Genet 2013; 30: 821-5.
43）Bodri D, et al. Cumulative success rates following mild IVF in unselected infertile patients: a 3-year, single-centre cohort study. Reprod BioMed Online 2014; 28: 572-81.
44）Oride A, et al. Comparison of human menopausal gonadotropin stimulation with and without clomiphene for in-vitro fertilisation in poor-responders. J Obstet Gynaecol 2015; 35: 163-7.
45）Kuroda K, et al. Minimum ovarian stimulation involving combined clomiphene citrate and estradiol treatment for in vitro fertilization of Bologna-criteria poor ovarian responders. J Obstet Gynaecol Res 2016; 42: 178-83.
46）Karakida S, et al. Effects of gonadotropin administration on clinical outcomes in clomiphene citrate-based minimal stimulation cycle IVF. Reprod Med Biol 2019; 19: 128-34.
47）小林俊文、他. 排卵の予知 採取卵と受精率の関連について. 産婦人科の世界 1986: 38: 215-20.
48）大野洋介、他. 当科における配偶子卵管内移植（GIFT）法の実際. 京府医大誌 1989; 8: 577-81.
49）名越一介、他. 当科で施行した体外受精及び胚移植における各種排卵刺激法とその成績についての検討. 産婦中四会誌 1990; 38: 186-90.
50）中村潔史、他. IVF‐ET・PROST・GIFT における buserelin‐hMG 療法の応用. 日本受精着床学会雑誌 1990; 7: 45-8.
51）別所健史、他. 体外受精胚移植術における卵巣刺激法について－clomid-HMG と HMG 単独療法の比較検討－. 日本不妊学会雑誌 1990; 35: 55-9.
52）石田大助、他. hMG およびクロミフェン卵巣刺激による体外受精成績の比較検討. 日本受精着床学会雑誌 2002; 19: 113-6.

53）吉村由香理、他. クエン酸クロミフェンまたはクエン酸クロミフェン+hMG 採卵周期における hCG 投与と酢酸ブセレリン投与の治療成績の比較. J Mamm Ova Res 2007; 24: 61-4.
54）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.
55）望月修、他. 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.
56）福田淳一郎、他. PCOS 症例において前周期の内分泌環境の違いが低刺激 IVF に及ぼす影響. 産婦人科の実際 2018; 67: 439-44.
57）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：2022 年 1 月 18 日）

資料4－4

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）
ジドロゲステロン
生殖補助医療における黄体補充

１．要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ジドロゲステロン	
	販売名：デュファストン錠 5 mg	
	会社名：マイラン EPD 合同会社	
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黄体補充
	用法・用量	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。
	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

ジドロゲステロン（以下、「本薬」）は、欧米等 6 カ国において要望内容について承認されていないが、欧州ガイドラインにおいて要望内容での使用が推奨されている[2)]。

本邦では、本薬の既承認効能・効果には「黄体機能不全による不妊症」もあるが、要望内容での本薬の投与は承認されていない。しかしながら、本邦での調査研究で、胚移植（以下、「ET」）周期におけるホルモン補充に本薬が投与されている実態が確認されており[3)]、本邦において生殖補助医療（以下、「ART」）における黄体補充として本薬を 1 日 30 mg 投与した報告も確認できる。

以上を踏まえると、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	
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 12 月現在）
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	承認はない（2021 年 12 月現在）
３）独国：Duphaston 10 mg Filmtabletten（Mylan Healthcare GmbH）[4)]	
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 12 月現在）
４）仏国：DUPHASTON 10 mg, comprimé pelliculé（MYLAN MEDICAL SAS）[5]	
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 12 月現在）
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	承認はない（2021 年 12 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 12 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	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	
2）英国	
ガイドライン名	ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI.（Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009）[2)]
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	黄体補充を目的に本薬を使用することは、おそらく推奨される。 プロゲステロンと比較して、本薬の経口投与は同程度の継続妊娠率を示し、同程度の安全性と忍容性が認められている。
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	本薬を黄体補充に用いる際は、30 mg/日が最も汎用されている。
ガイドラインの根拠論文	・ JBRA Assist Reprod 2018; 22: 148-56.[6)] ・ Hum Reprod 2018; 33: 2212-21.[7)] ・ Hum Reprod 2017; 32: 1019-27.[8)] ・ Hum Reprod 1990; 5: 271-3.[9)]
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) Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial.（Hum Reprod 2018; 33: 2212-21）[7)]

新鮮胚移植実施予定の 18 歳超 42 歳未満の女性を対象に、黄体補充における本薬とプロゲステロン腟用ゲル（以下、「P 腟用ゲル」）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 520 例、P 腟用ゲル群 514 例）。治験実施計画書からの逸脱例及び ET が成功しなかった症例を除いた 983 例（本薬群 494 例、P 腟用ゲル群 489 例）が評価可能集団とされ、治験薬が投与された 1030 例（本薬群 518 例、P 腟用ゲル群 512 例）が安全性評価集団とされた。

採卵日から妊娠 12 週目まで、本薬 10 mg を 1 日 3 回経口投与又は P 腟用ゲル 90 mg を 1 日 1 回経腟投与することとされた。なお、ET は採卵から 3～6 日目に実施することとされた。

有効性について、妊娠 12 週目までの継続妊娠率は本薬群及び P 腟用ゲル群（以下、同順）でそれぞれ 38.7%（191/494 例）及び 35.0%（171/489 例）、生産率は 34.4%（170/494 例）及び 32.5%（159/489 例）であった。妊娠 12 週目までの継続妊娠率の差の両側 95%信頼区間（以下、「CI」）の下限は－2.3%であり、非劣性マージンである－10%を上回っており、P 腟用ゲルに対する本薬の非劣性が示された。

安全性について、有害事象の発現割合は、生殖系及び乳房障害に関する事象 17.2%（89/518 例）及び 16.0%（82/512 例）（そのうち、最もよく認められた腟出血は 9.8%（51/518 例）及び 7.2%（37/512 例））、消化器障害 13.3%（69/518 例）及び 13.1%（67/512 例）、神経障害 3.7%（19/518 例）及び 3.7%（19/512%）、血管障害 2.3%（12/518 例）及び 1.8%（9/512 例）、外陰部違和感 2.1%（11/518 例）及び 1.8%（9/512 例）であった。

2) A Phase Ⅲ randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization.（Hum Reprod 2017; 32: 1019-27）[8)]

新鮮胚移植実施予定の 18 歳超 42 歳未満の女性を対象に、黄体補充における本薬とプロゲステロン腟用カプセル（以下、「P 腟用カプセル」）の有効性及び安全性を比較する目的で、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 520 例、P 腟用カプセル群 511 例）。治験実施計画書からの逸脱例を除いた 974 例（本薬群 497 例、P 腟用カプセル群 477 例）が評価可能集団とされ、治験薬が投与された 1029 例（本薬群 518 例、P 腟用カプセル群 511 例）が安全性評価集団とされた。

採卵日から妊娠 12 週目まで、本薬 10 mg を 1 日 3 回経口投与又は P 腟用カプセル 200 mg を 1 日 3 回経腟投与することとされた。なお、採卵から 2～5 日目に ET を実施することとされた。

有効性について、妊娠 12 週目までの継続妊娠率は本薬群及び P 腟用カプセル群（以下、同順）でそれぞれ 37.6%（187/497 例）及び 33.1%（158/477 例）、生産率は 34.6%（172/497 例）及び 29.8%（142/477）であった。妊娠 12 週目までの継続妊娠率の差の両側 95%CI の

下限は－1.2%であり、非劣性マージンである－10%を上回っており、P 腟用カプセルに対する本薬の非劣性が示された。

安全性について、有害事象の発現割合は、それぞれ胃腸障害 19.1%（99/518 例）及び 17.2%（88/511 例）、生殖系及び乳房障害 21.8%（113/518 例）及び 18.4%（94/511 例）（うち、腟出血が 11.6%（60/518 例）及び 9.2%（47/511 例））、神経障害 7.7%（40/518 例）及び 8.2%（42/511%）、血管障害 3.5%（18/518 例）及び 3.5%（18/511 例）、肝機能障害 0.2%（1/518 例）及び 0.4%（2/511 例）であった。

3) Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone.（Gynecol Endrocrinol 2007; 23: 68-72）[10)]

新鮮胚移植実施予定の女性を対象に、黄体補充における本薬と P 腟用カプセルの有効性及び安全性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された（本薬群 366 例、P 腟用カプセル群 309 例）。

ゴナドトロピン放出ホルモン（以下、GnRH）アゴニストによる下垂体脱感作が行われ、採卵日から本薬 30 mg/日を経口投与又は P 腟用カプセル 600 mg/日を経腟投与することとされた。ET 14 日後に妊娠検査陽性の場合、本薬又は P 腟用カプセルの投与が継続された。

有効性について、妊娠率は本薬群及び P 腟用カプセル群（以下、同順）で 41.0%（150/366 例）及び 29.4%（91/309 例）であった。

安全性に係る記載はなし。

4) Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: Results of a randomised study.（J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 97: 416-20）[11)]

新鮮胚移植実施予定の 25～42 歳の女性を対象に、黄体補充における本薬とプロゲステロン経腟投与の有効性及び安全性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された（本薬群 79 例、プロゲステロン群 351 例）。

GnRH アゴニストによる下垂体脱感作、遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモンによる卵巣刺激、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）10000 単位による卵胞成熟が行われ、採卵から 40～44 時間後に ET が行われた。ET 日から妊娠 12 週まで本薬 10 mg を 1 日 2 回経口投与又はプロゲステロン 200 mg を 1 日 3 回経腟投与することとされた。

有効性について、生産率は本薬群及びプロゲステロン群（以下、同順）でそれぞれ 24.1%（19/79 例）及び 22.8%（80/351 例）、自然流産率は 7.6%（6/79 例）及び 8.3%（29/351 例）であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、腟の分泌物又は刺激感 0%及び 10.5%、肝機能検査異常 2.53%（2/79 例）及び 2.28%（8/351 例）であった。

5) Oral dydrogesterone vs. micronized vaginal progesterone gel for luteal phase support in frozen-thawed single blastocyst transfer in good prognosis patients.（J Gynecol Obstet Hum Reprod 2021; 50: 102030）[12)]

自然周期における凍結融解胚移植を実施予定の 38 歳未満の女性を対象に、黄体補充における本薬と P 腟用ゲルの有効性を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 67 例、P 腟用ゲル 67 例）。

子宮内膜の厚さが 8 mm を超え、黄体化ホルモン（以下、「LH」）サージが確認されたところで遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「r-hCG」）で卵胞成熟を行い、r-hCG 投与の 36 時間後から妊娠 12 週目まで、本薬 10 mg を 1 日 3 回経口投与又は P 腟用ゲルを 1 日 1 回経腟投与することとされた。

有効性について、臨床妊娠率は本薬群及び P 腟用ゲル群（以下、同順）でそれぞれ 77.6%（52/67 例）及び 73.1%（49/67 例）、継続妊娠率は 71.6%（48/67 例）及び 68.7%（46/67 例）、流産率は 7.7%（4/52 例）及び 6.1%（3/49 例）であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、乳房痛が 36.9%[注 2)]（24/67 例）及び 4.6%[注 3)]（3/67 例、）、傾眠が 38.5%[注 4)]（25/67 例）及び 1.5%（1/67 例）、頭痛が 13.8%[注 5)]（9/67 例）及び 0.0%（0/67 例）、めまいが 9.4%[注 6)]（6/67 例）及び 0.0%（0/67 例）、腹部膨満が 32.8%[注 7)]（21/67 例）及び 12.3%[注 8)]（8/67 例）、腟刺激感が 1.6%[注 9)]（1/67 例）及び 44.6%[注 10)]（29/67 例）、腟分泌物が 12.3%[注 8)]（8/67 例）及び 76.9%[注 11)]（50/67 例）、性交妨害が 1.6%[注 9)]（1/67 例）及び 50%[注 12)]（32/67 例）であった。

注 2）文献記載は 36.9%であるが、計算上は 35.8%
注 3）文献記載は 4.6%であるが、計算上は 4.5%
注 4）文献記載は 38.5%であるが、計算上は 37.3%
注 5）文献記載は 13.8%であるが、計算上は 13.4%
注 6）文献記載は 9.4%であるが、計算上は 9.5%
注 7）文献記載は 32.8%であるが、計算上は 31.3%
注 8）文献記載は 12.3%であるが、計算上は 11.9%
注 9）文献記載は 1.6%であるが、計算上は 1.5%
注 10）文献記載は 44.6%であるが、計算上は 43.3%
注 11）文献記載は 76.9%であるが、計算上は 74.6%
注 12）文献記載は 50%であるが、計算上は 47.8%

6) Comparison of four protocols for luteal phase support in frozen-thawed Embryo transfer cycles: a randomized clinical trial.（Arch Gynecol Obstet 2017; 295: 239-46）[13)]

ホルモン補充周期における凍結融解胚移植を実施予定の 20～40 歳の女性を対象に、黄体補充における本薬、プロゲステロン腟用坐剤（以下、「P 腟用坐剤」）、本薬と GnRH アゴニストの併用、本薬と hCG の併用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（本薬群 110 例、P 腟用坐剤群 112 例、本薬/GnRH アゴニスト併用群 113 例、本薬/hCG 併用群 105 例）。治験実施計画書からの逸脱例を除いた 400 例（本薬群 100 例、P 腟用坐剤群 100 例、本薬＋GnRH アゴニスト併用群 100 例、本薬＋hCG 併用群 100 例）が評価可能集団とされた。

エストラジオールの経口投与を月経周期 2 日目より開始し、子宮内膜の厚さが 8～14 mm に達したところで、本薬 10 mg を 1 日 2 回経口投与、P 腟用坐剤 400 mg を 1 日 2 回経腟投与、本薬 10 mg を 1 日 2 回経口投与と Triptorelin embonate 0.1 mg の併用、又は本薬 10 mg を 1 日 2 回経口投与と hCG 1500 単位の併用をそれぞれ開始することとされた。本薬及び P 腟用坐剤は妊娠 12 週目まで継続され、Triptorelin embonate 及び hCG は ET 日、3 日後、6 日後に投与された。すべての被験者で、移植前の 3 日間にプロゲステロン 100 mg が筋肉内投与された。

有効性について、臨床妊娠率は本薬群、P 腟用坐剤群、本薬/GnRH アゴニスト併用群及び本薬/hCG 併用群（以下、同順）でそれぞれ 9.0%（9/100 例）、20.0%（20/100 例）、25.0%（25/100 例）及び 17.0%（17/100 例）、継続妊娠率は 9.0%（9/100 例）、18.0%（18/100 例）、3.0%（3/100 例）及び 17.0%（17/100 例）、流産率は 35.7%、18.1%、14.8%及び 19.1%であった。

安全性に係る記載はなし。

7) Oral dydrogesterone for luteal support in frozen-thawed embryo transfer artificial cycles: A pilot randomized controlled trial.（Asian Pac J Reprod 2016; 5: 490-4）[14)]

ホルモン補充周期における凍結融解胚移植を実施予定の女性を対象に、黄体補充における本薬、プロゲステロン注射用（以下、「P 筋注」）、P 腟用坐剤の有効性を検討する目的で、単盲検無作為化試験が実施された（本薬群 60 例、P 筋注 60 例、P 腟用坐剤 60 例）。

エストラジオールの経口投与を月経周期 2 日目から開始し、子宮内膜の厚さが 8 mm に達した時点から妊娠 12 週目まで本薬 20 mg を 1 日 2 回経口投与、P 筋注 50 mg を 1 日 2 回筋肉内投与又は P 腟用坐剤 400 mg を 1 日 2 回経腟投与することとされた。ET は、黄体補充開始 3～5 日後に行うこととされた。

有効性について、本薬群、P 筋注及び P 腟用坐剤で、臨床妊娠率は 36.66%（22/60 例）、38.33%（23/60 例）及び 28.33%（17/60 例）であった。流産率は 9.09%（2/22 例）、8.69%（2/23 例）及び 5.88%（1/17 例）、生産率は 28.33%（17/60 例）、30%（18/60 例）及び 26.66%（16/60 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) 黄体機能不全症例への天然型プロゲステロン腟錠を用いた黄体ホルモン補充の検討 自然周期融解胚盤胞移植での検討（日本受精着床学会雑誌 2019; 36: 92-7）[15)]

自然周期で凍結融解胚移植を実施した女性 8200 例を対象に、本薬及びプロゲステロン腟錠（以下、「P 腟錠」）の有効性を比較することを目的に、後方視的に検討した（本薬投与例 1495 例、P 腟錠投与例 6705 例）。

経腟超音波検査及び血中エストラジオール濃度により十分な卵胞発育が確認された時点でブセレリン酢酸塩 600 μg の点鼻投与により最終的な卵胞成熟を誘発した。その 4 又は 5 日後に ET を行い、黄体機能正常（ET 日の血中プロゲステロン値が 11 ng/ml 以上）例には、ET 日から妊娠判定日まで本薬 30 mg/日を経口投与し、軽度の黄体機能不全（ET 日の血中プロゲステロン値が 8 ng/mL 以上かつ 11 ng/mL 未満）例には、ET から妊娠 8 週の胎児心拍確認まで P 腟錠を投与した。

有効性について、本薬投与例及び P 腟錠投与例で、臨床妊娠率は 42.2%及び 40.1%、継続妊娠率は 35.8%及び 35.1%、生産率は 29.6%及び 27.2%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） Oral dydrogesterone vs. vaginal progesterone capsules for luteal-phase support in women undergoing embryo transfer: a systematic review and meta-analysis.（JBRA Assist Reprod 2018; 22: 148-56）[6)]

新鮮胚移植若しくは凍結融解胚移植において本薬と P 腟用カプセルを比較検討した無作為化試験 9 試験についてメタ・アナリシスした。本薬群は P 腟用カプセル群と比較して、生産率又は継続妊娠率（オッズ比（以下、「OR」［95%CI］：1.08［0.92, 1.26］）、臨床妊娠率（OR［95% CI］：1.10［0.95, 1.27］）、臨床妊娠確認後の流産率（OR［95%CI］：0.92［0.68, 1.26］）のいずれについても有意差を認めなかった。

また、1 試験で、本薬群は P 腟用カプセル群と比較して腟出血（リスク比（以下、「RR」）［95%CI］：2.38［1.18, 4.78］）、悪心（RR［95%CI］：21.00［1.27, 346.66］）が有意に多くみられた。

2） Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis.（PLoS One 2020; 15: e0241044）[16)]

新鮮胚移植において本薬 20～40 mg/日とプロゲステロン（P 腟用カプセル 600～800 mg/日又は P 腟用ゲル 90 mg/日）を比較検討した無作為化試験 9 試験についてメタ・アナリシスした。本薬群はプロゲステロン群と比較して、妊娠 12 週目の継続妊娠率（OR［95%CI］: 1.32［1.08, 1.61］）、生産率（OR［95%CI］: 1.28［1.04, 1.57］）が有意に高かった。

また、本薬群及びプロゲステロン群（以下、同順）の腟出血はそれぞれ 11.6%（120/1036 例）及び 9.5%（97/1023 例）、自然流産率は 8.4%（87/1036 例）及び 10.3%（105/1023 例）、

腹部痛は 7.0%（73/1036 例）及び 7.7%（79/1023 例）、悪心は 5.8%（60/1036 例）及び 4.1%（42/1023 例）、処置による疼痛は 5.4%（56/1036 例）及び 5.7%（58/1023 例）、片頭痛／頭痛は 4.5%（47/1036 例）及び 4.9%（50/1023 例）、嘔吐は 4.3%（45/1036 例）及び 3.7%（38/1023 例）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＞
本要望に関する記載はなし。

＜日本における教科書等＞
本要望に関する記載はなし。

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

以下の記載がなされている。

- 黄体補充を目的に本薬を使用することは、おそらく推奨される。
- 本薬を黄体補充に用いる際は、30 mg/日が最も汎用されている。

＜日本におけるガイドライン等＞

1） 生殖医療ガイドライン[17)]

新鮮胚移植においては、以下のように記載されている。

- 黄体補充は、採卵日以降から少なくとも妊娠判定陽性までは継続する。
- 黄体補充として本薬を使用する場合の用法・用量は、1 回 10 mg を 1 日 3 回である。
- プロゲスチン製剤を採卵日から投与開始とし、妊娠成立（妊娠 4～7 週目）まで継続する。プロゲステロン及びプロゲスチン製剤の使用において、プロゲステロンの腟用製剤（腟錠、腟用カプセル、腟用坐剤、腟用ゲル）が第一選択薬である。

凍結融解胚移植においては、以下のように記載されている。

- 自然周期及びホルモン調整周期のいずれについても、本薬を使用する場合の用法・用量は 1 回 10 mg、1 日 3 回である。
- 自然周期で凍結胚移植を行う場合、プロゲスチン製剤を採卵日から投与開始とし、妊娠成立（妊娠 4～7 週目）まで継続する。
- ホルモン調整周期で凍結融解胚移植を行う場合、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プロゲスチン製剤の併用を開始する。プロゲスチン製剤投与は妊娠成立～最長妊娠 12 週目まで継続する。

- プロゲステロン及びプロゲスチン製剤の使用において、プロゲステロンの腟用製剤（腟錠、腟用カプセル、腟用坐剤、腟用ゲル）が第一選択薬である。

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

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、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。これらの文献のうち、安全性に関する記載があった文献[18)]では、hCG と本薬又はクロルマジノンとの併用で、中等度以上の OHSS が 446 例中 9 例に認められた。

表 1　本薬の臨床使用実態に関する報告一覧

文献番号	対象	症例数	本薬の用法・用量
18）	新鮮胚移植を実施した女性	hCG＋プロゲスチン製剤投与例：446 例 プロゲスチン製剤単独投与例：125 例 ※プロゲスチン製剤としてクロルマジノン酢酸エステル又は本薬が投与されている。	ET 翌日から妊娠判定（採卵後 14 日目）まで、30 mg/日を投与。
19）	新鮮胚移植を実施した女性	73 例	採卵日より 14 日間、10 mg/日を投与。
20）	新鮮胚移植を実施した 27～35 歳女性	3 例	30 mg/日、14 日間投与（投与の開始・終了時期の記載なし）。
21）	自然周期における凍結融解胚移植を実施した女性	5948 例（7341 周期）	ET 後の黄体期初期に 30 mg/日を投与。
22）	ホルモン補充周期における凍結融解胚移植を実施した女性	126 例	子宮内膜の厚さが 7 mm に達した翌日（月経周期 11 日目）から妊娠判定（妊娠 4 週目）まで、30 mg/日を投与。
23）	ホルモン補充周期における凍結融解胚移植を実施した女性	60 例	40 又は 60 mg/日（投与期間の記載なし）。
24）	ホルモン補充周期における凍結融解胚移植を実施した 35 歳女性	1 例	子宮内膜の肥厚が得られた時点（月経周期 11 日目）から 0.5mg 錠×3/日[注 13)]を投与（投与終了時期の記載なし）。

注 13）本邦で 0.5 mg 錠の販売はされておらず、5 mg 錠（30 mg/日）の誤記と考えられる。

その他、以下のような報告がある。

1） 令和 2 年度子ども・子育て支援推進調査研究事業「不妊治療の実態に関する調査研究最終報告書」[3)]

日本産科婦人科学会の ART 登録施設 622 施設に対してアンケート調査を実施した結果、394 施設から回答が得られ、体外受精-ET を実施している 386 施設からの回答について集計された。

ET 周期のホルモン補充として、本薬を使用している施設の割合は 40.2%（155/386 施設）であった。

2） ART におけるホルモン補充の現状 ―日本 IVF 学会によるアンケート調査の結果―（日本 IVF 学会雑誌 2014; 17: 25-33）[25)]

日本産科婦人科学会の ART 登録施設 568 施設に対してアンケート調査を実施した結果、212 施設から回答が得られ、99 施設が新鮮胚移植における黄体補充に本薬を使用すると回答し、106 施設が凍結融解胚移植における黄体補充に本薬を使用すると回答した。

本薬の投与終了時期については、新鮮胚移植における黄体補充では、妊娠判明～妊娠 4 週目までが 25 施設、妊娠 5～6 週目までが 13 施設、妊娠 7～8 週目までが 36 施設、妊娠 9～10 週目までが 18 施設、その他が 7 施設であり、凍結融解胚移植における黄体補充では、妊娠判明～妊娠 4 週目までが 8 施設、妊娠 5～6 週目までが 4 施設、妊娠 7～8 週目までが 54 施設、妊娠 9～10 週目までが 26 施設、妊娠 11～12 週目までが 5 施設、その他が 7 施設であった。

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

通常、プロゲステロンは排卵後に形成される黄体より分泌され、子宮内膜に作用し、妊娠の成立、維持のために必要な分泌期子宮内膜への構造変化等を促進する。新鮮胚移植においては、過剰な卵巣刺激でエストロゲンが非生理学的高値になるため、脳下垂体からの LH 分泌が低下すること、GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニストを使用した場合にはこれらの薬剤による下垂体抑制の影響が採卵後も一定期間残ること、及び採卵時に卵胞膜細胞の多くが取り除かれていることから、黄体形成が不十分になる。自然周期の凍結融解胚移植においては、自発的な排卵後に ET を行うため、理論上、黄体補充は必要ないと考えられるが、海外臨床試験において自然周期の凍結融解胚移植の場合でも排卵後より黄体補充を行った場合の方がより高い妊娠率であった[26) 27)]。ホルモン補充周期の凍結融解胚移植

においては、排卵が起こらず黄体が形成されないことから、妊娠を成立及び維持させるために黄体補充が必要となる。

本薬は欧米等 6 カ国において、ART における黄体補充の効能・効果で承認されていないが、海外で実施された新鮮胚移植施行患者を対象とした臨床試験において、本邦で ART における黄体補充の効能・効果で承認されている P 腟用ゲル及び P 腟用カプセルを対照に、黄体補充の有効性について本薬の非劣性がそれぞれ示されている。また、ホルモン補充周期における凍結融解胚移植施行患者を対象とした海外臨床試験において、本薬は P 筋注及び P 腟用坐剤と同程度の妊娠率を示した（5.（1）参照）。欧州のガイドラインでは、以上の報告も根拠として、黄体補充での本薬の使用が推奨されている（5.（4）参照）。

本邦では、要望内容に係る臨床試験は実施されていないものの、自然周期における凍結融解胚移植施行患者を対象とした後方視的検討では、本薬投与例と P 腟錠投与例で同様の有効性であったことが確認でき、また、国内公表文献から、新鮮胚移植又は凍結融解胚移植によらず本薬が ART における黄体補充を目的に投与されている実態が確認できる（6（2）参照）。加えて、国内のガイドラインにおいて、新鮮胚移植及び凍結融解胚移植における黄体補充で使用される薬剤として本薬が挙げられている（5.（4）参照）。

以上より、検討会議は ART における黄体補充に対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

海外で実施された新鮮胚移植施行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、有害事象の種類、及び発現割合について、本薬群と P 腟用ゲル群又は P 腟用カプセル群の間で大きな差異は認めなかった（5.（1）参照）。また、新鮮胚移植施行患者を対象とした海外臨床試験 9 試験のメタ・アナリシスの結果からも、本薬とプロゲステロンの副作用の種類及び発現割合に大きな差異は認めなかった（5.（2）参照）。

2） 企業が収集した国内副作用報告の状況

開発要請を受けた企業が収集した国内副作用報告の中に、ART における黄体補充を目的に使用された場合の重篤な副作用はないものの、ART 又は不妊で本薬を投与した際の重篤な副作用は、紅斑、上腹部痛、眼出血、大脳動脈閉塞、片麻痺、切迫流産及び嘔吐各 1 件であり、転帰は、不明を除き、いずれも回復であった（2021 年 8 月 31 日時点）。添付文書に注意喚起されていない事象も含まれたが、それらの事象はいずれも症例の詳細が不明であり、本薬投与との関連性は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。

以上より、検討会議は以下のように考える。

本要望の投与量（30 mg/日）は、既承認効能・効果での投与量（20 mg/日）を上回るものの、海外臨床試験における有害事象の発現割合はいずれも、本邦でも ART における黄体補充の効能・効果で承認されているプロゲステロンと同程度であり、また発現した有害事象の多くは、既承認の効能・効果で既に注意喚起されている事象であったことから、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、新たな臨床的問題は生じないと考える。また、企業が収集した国内副作用報告には、添付文書で注意喚起されていない事象も含まれているが、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、適切に使用されるのであれば、本薬を ART における黄体補充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 カ国で ART における黄体補充に係る効能・効果では承認されていないものの、ART における黄体補充を目的とした本薬の有効性及び安全性を検討した海外臨床試験において、本邦で ART における黄体補充の承認を有するプロゲステロン経腟投与製剤に劣らない有効性が示され、安全性は同様であった（5.（1）参照）。これらの報告に基づき、欧州のガイドラインでは黄体補充での本薬の投与が推奨されており、本邦のガイドラインでも黄体補充に用いる薬剤として本薬が挙げられている（5.（4）参照）。また、本邦での調査研究や公表文献から、本薬が ART における黄体補充に使用されている実態が確認できる（5.（1）、6.（2）参照）。以上より、国内外において ART における黄体補充の標準的治療として、本薬が用いられていると判断できる（7.（1）参照）。

安全性について、要望用量（30 mg/日）は本薬の既承認効能・効果での用量（20 mg/日）を上回るものの、海外臨床試験等で認められた有害事象の種類及び発現割合はプロゲステロンと同様であり、発現した事象は概ね本薬の添付文書で注意喚起されている事象であったことを踏まえると、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、日本人患者に本薬を ART における黄体補充を目的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黄体補充

【設定の妥当性について】
本薬は、欧米等6カ国で、ARTにおける黄体補充に係る効能・効果では承認されていないものの、海外臨床試験成績、国内外のガイドラインの記載内容、公表文献等から確認できた本邦での医療実態等を踏まえると、ARTにおける黄体補充に関する本薬投与の有用性は医学薬学上公知であると考えることから、上記の効能・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も以下に記す。

【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、ジドロゲステロンとして、1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

【用法・用量に関連する注意】
通常、本薬の投与期間は、以下のいずれかとする。
・新鮮胚移植の場合は、本薬を採卵日から妊娠成立（妊娠 4～7 週）まで投与する。
・自然周期での凍結融解胚移植の場合は、本薬を排卵日から妊娠成立（妊娠 4～7 週）まで投与する。
・ホルモン補充周期での凍結融解胚移植の場合は、本薬を、卵胞ホルモン剤の投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点から最長妊娠 12 週まで投与する。

【設定の妥当性について】
1）用法・用量について
本薬は、欧米等6カ国で、ARTにおける黄体補充に係る効能・効果では承認されてはいないものの、国内外のガイドラインにおいて、ARTにおける黄体補充を目的とした本薬の用法・用量は1日30 mg（1回10 mgを1日3回）とされている。また、海外で実施された無作為化比較試験において、移植する胚（新鮮胚、凍結融解胚）の別によらず、1回10 mgの1日3回投与で臨床使用可能な有効性及び安全性が示されている。さらに、国内の公表文献から、本邦の医療現場でもARTにおける黄体補充を目的として1回10 mgの1日3回投与で投与されている実態が確認できる。
以上より、用法・用量は、上記のとおりとすることが妥当と判断する。

2）投与期間について

以下の点から、上記のような用法・用量に関連する注意を設定することが妥当と判断する。

新鮮胚移植では、新鮮胚移植を対象とした海外臨床試験における本薬の投与期間は、対照薬とされたプロゲステロンと同じ、採卵日から妊娠12週までであったが、プロゲステロンの投与期間を比較した海外臨床試験のメタ・アナリシスの結果、妊娠判定以降の継続は不要との報告があること[28)]、海外のガイドラインでは採卵後早期から少なくとも妊娠検査までのプロゲステロン投与が推奨されていること、及び国内のガイドラインでは採卵日から妊娠成立（妊娠4～7週）までの本薬投与が推奨されていること等から、本薬の投与期間は、要望内容のとおり、採卵日から妊娠成立（妊娠4～7週）までとすることは妥当と考える。

自然周期の凍結融解胚移植では、国内外のガイドラインで新鮮胚移植の場合と同じ投与期間を推奨されていること等から、本薬の投与期間は排卵日から妊娠成立（妊娠4～7週）までとすることが妥当と考える。

ホルモン補充周期の凍結融解胚移植では、国内の成書によれば、エストロゲンの投与により子宮内膜が十分な厚さになってからプロゲステロンによる黄体補充を開始し、ET後は胎盤からの内因性プロゲステロンの分泌が確立する妊娠8週以降まで継続する旨記載されており[29)]、国内ガイドラインでも月経開始後に開始したエストロゲン製剤により子宮内膜の肥厚が得られた時点で本薬の併用を開始し、最長妊娠12週まで継続することが推奨されていること[17)] 等から、本薬の投与期間は、エストロゲン製剤の投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点から最長妊娠12週までとすることが妥当と考える。

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

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、以下の注意喚起を追加することが適当と判断する。

・　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。

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; 2018. 322.

2） The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009.

3） 令和 2 年度子ども・子育て支援推進調査研究事業　不妊治療の実態に関する調査研究最終報告書 p32. https://www.mhlw.go.jp/content/000766912.pdf（最終確認日 2022 年 1 月 18 日）

4） 独国添付文書：Duphaston 10 mg Filmtabletten（Mylan Healthcare GmbH）

5） 仏国添付文書：DUPHASTON 10 mg, comprimé pelliculé（MYLAN MEDICAL SAS）

6） Barbosa MWP, et al. Oral dydrogesterone vs. vaginal progesterone capsules for luteal-phase support in women undergoing embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. JBRA Assist Reprod 2018; 22: 148-56.

7） Griesinger G, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. Hum Reprod 2018; 33: 2212-21.

8） Tournaye H, et al. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. Hum Reprod 2017; 32: 1019-27.

9） Kupferminc MJ, et al. A prospective randomized trial of human chorionic gonadotrophin or dydrogesterone support following in-vitro fertilization and embryo transfer. Hum Reprod 1990; 5: 271-3.

10） Patki A, et al. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. Gynecol Endrocrinol 2007; 23: 68-72.

11） Chakravarty BN, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: Results of a randomised study. J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 97: 416-20.

12） Ozer G, et al. Oral dydrogesterone vs. micronized vaginal progesterone gel for luteal phase support in frozen-thawed single blastocyst transfer in good prognosis patients. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2021; 50: 102030.

13） Zarei A, et al. Comparison of four protocols for luteal phase support in frozen-thawed Embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. Arch Gynecol Obstet 2017; 295: 239-46.
14） Rashidi BH, et al. Oral dydrogesterone for luteal support in frozen-thawed embryo transfer artificial cycles: A pilot randomized controlled trial. Asian Pac J Reprod 2016; 5: 490-4.
15） 遠藤真沙子、他．黄体機能不全症例への天然型プロゲステロン腟錠を用いた黄体ホルモン補充の検討 自然周期融解胚盤胞移植での検討．日本受精着床学会雑誌 2019; 36: 92-7.
16） Griesinger G, et al. Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis. PLoS One 2020; 15: e0241044.
17） 生殖医療ガイドライン．一般社団法人日本生殖医学会; 2021. p88-93、p101-4
18） 脇本剛、他．高齢不妊患者の黄体賦活における hCG の有用性．日本受精着床学会雑誌 2019; 36: 46-52.
19） 福原理恵、他．IVF-ET での黄体補充に経口 dydrogesterone は有効か．日本産科婦人科学会雑誌 2011; 63: 697
20） 中里和正、他．低 P_4 値で妊娠継続した IVF-ET 3 症例について．日本産科婦人科学会沖縄地方部会雑誌 2003; 25: 23-4.
21） Kato K, et al. Women’s age and embryo developmental speed accurately predict clinical pregnancy after single vitrified-warmed blastocyst transfer. Reprod Biomed Online 2014; 29: 411-6.
22） Kawachiya S, et al. Endogenous progesterone levels could predict reproductive outcome in frozen embryo replacement cycles supplemented with synthetic progestogens: A retrospective cohort study. Reprod Med Biol. 2018; 18: 91-6.
23） 平田貴美子、他．ホルモン補充周期での凍結融解胚盤胞移植におけるクロルマジノン酢酸エステルとジドロゲステロンによる黄体補充の比較．日本生殖医学会雑誌 2014; 59: 365.
24） 大貫稔、他．凍結融解単一胚盤胞移植後に一絨毛膜三羊膜品胎となった一例．日本受精着床学会雑誌 2020; 37: 73-6.
25） 東口篤司、ART におけるホルモン補充の現状―日本 IVF 学会によるアンケート調査の結果―．日本 IVF 学会雑誌 2014; 17: 25-33.
26） Bjuresten K, et al. Luteal phase progesterone increases live birth rate after frozen embryo transfer. Fertil Steril. 2011;95: 534-7.
27） Kim CH, et al. The effect of luteal phase progesterone supplementation on natural frozen-thawed embryo transfer cycles. Obstet Gynecol Sci. 2014;57: 291-6.
28） Watters M, et al. Short versus extended progesterone supplementation for luteal phase support in fresh IVF cycles: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2020; 40: 143-50.

29） 生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p356-62.

資料4－5

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）
メトホルミン塩酸塩
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：メトホルミン塩酸塩	
	販売名：メトグルコ錠 250 mg、同錠 500 mg	
	会社名：大日本住友製薬株式会社	
要望者名	日本生殖医学会	
要望内容	効能・効果	多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発（一般不妊治療での使用）
	用法・用量	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。
	効能･効果及び用法･用量以外の要望内容（剤形追加等）	糖尿病患者は糖尿病診療ガイドラインに従って糖尿病の治療を優先する。 クロミフェンやレトロゾール等による排卵誘発と組み合わせて用いられる。
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

多嚢胞性卵巣症候群（以下、「PCOS」）は、WHO グループⅡに分類される排卵障害であり、不妊症の原因一つとなり得る。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

メトホルミン塩酸塩（以下、「本薬」）は、欧米等 6 カ国において要望内容について承認

されていないが、国際的なガイドラインにおいて、PCOS 患者に対する一般不妊治療における排卵誘発の際、クロミフェンクエン酸塩（以下、「CC」）やゴナドトロピンに本薬を併用することが推奨されている[2)]。 また、本邦の産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020 CQ326[3)] では、肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性のいずれかを認める PCOS 患者に対する一般不妊治療において、CC 単独で卵胞発育を認めなければ、排卵誘発のために本薬の併用が推奨される旨の記載がある。 以上を踏まえ、検討会議は、「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	
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 12 月現在）。
２）英国：Glucophage（Merck Serono Ltd）[4)]	
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 12 月現在）。
３）独国：Glucophage（Merck Serono Gmbh）[5)]	
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 12 月現在）。
４）仏国：Glucophage（Merck Santé S.A.S.）[6)]	

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 12 月現在）。
５）加国：Glucophage（Sanofi in Canada）[7]	
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 12 月現在）。
６）豪州：Glucophage（Alphapharm Pty Ltd）[8]	
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 12 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 Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline.[9] ② Polycystic Ovary Syndrome [10]
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	① ・ PCOS に対する本薬単独投与はプラセボと比較して排卵率が高いことを示す良好なエビデンスはあるが、妊娠率又は生産率が高いことを示すエビデンスは不十分である。 ・ PCOS に対する本薬単独投与は CC 単独投与よりも排卵率、臨床妊娠率、生産率は低いことを示すエビデンスがある。 ・ PCOS に対する本薬と CC の併用投与は CC 単独投与と比べて排卵率及び臨床妊娠率は高いが、生産率は改善しないエビデンスがある。 ・ PCOS に対する本薬単独投与はレトロゾール単独投与と比較し

	て妊娠率又は生産率を上げることを示すエビデンスは不十分である。 ・ CC 抵抗性のある PCOS では、CC 単独投与に比べ、CC と本薬の併用で排卵率及び妊娠率を改善することを示す適正なエビデンスがある。 ② 特に、肥満の PCOS 患者において、CC と本薬を併用することで、CC 単独投与時と比較して、妊娠率が上昇する可能性が示唆されている。
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	① 記載なし ② 記載なし
ガイドラインの根拠論文	① ・ Fertil Steril 2004; 82: 893-902[11)] ・ Eur J Obstet Gynecol Biol 2005; 123: 204-11[12)] ・ Hum Reprod 2010; 25: 1675-83[13)] ・ Fertil Steril 2010; 94: 216-20[14)] ・ Cochrane Database Syst Rev 2012; 5: CD003053[15)] ・ N Engl J Med 2007; 356: 551-66[16)] ・ Fertil Steril 2009; 91: 514-21[17)] ・ BMJ 2006; 332: 1485[18)] ・ Hum Reprod 2008; 23:1830-4[19)] ・ J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1492-500[20)] ・ Int J Gynaecol Obstet 2005; 90: 39-43[21)] ・ Fertil Steril 2002; 77: 101-6[22)] ② ・ Obstet Gynecol 2008; 111: 959-68[23)]
備考	
２）英国	
ガイドライン名	Fertility: assessment and treatment for people with Fertility problems.[24)]
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	・ WHO グループⅡの無排卵性不妊症患者に対し、起こり得る副作用、使いやすさ、使用方法、BMI 及び必要なモニタリングを考慮して、CC、本薬、又は CC と本薬の併用のいずれかの治療法を選択する。 ・ WHO グループⅡの排卵障害患者で CC に対して抵抗性がある場合、医療環境や患者の嗜好に応じて、腹腔鏡下卵巣多孔術、

	CC と本薬の併用（一次治療として使用していない場合）又はゴナドトロピンのいずれかの治療法を選択する。
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論文	・ Hum Reprod 2010; 25; 1675-83[13)] ・ N Engl J Med 2007; 356: 551-66[16)] ・ J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4068-74[25)] ・ Fertil Steril 2009; 91: 514-21[26)] ・ BMJ 2006; 332: 1485[18)] ・ Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 113: 214-20[27)] ・ Fertil Steril 2010; 94: 216-20[14)] ・ J Hum Reprod Sci 2009; 2: 18-22[28)] ・ Fertil Steril 2001; 75: 310-5[29)] ・ Int J Gynaecol Obstet 2005; 90: 39-43[21)] ・ Hum Reprod 2003; 18: 299-304[30)] ・ Hum Reprod 2006; 21: 1432-5[31)] ・ Saudi Med J 2002; 23: 663-6[32)] ・ J Int Med Resear 2010; 38: 1250-8[33)]
備考	
３）独国	
ガイドライン名	zum Einsatz von Metformin vor und während der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch 2015.[34)]
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	・ インスリン抵抗性で肥満を伴う場合、1 次治療として体重減少が推奨されるが、顕著なインスリン抵抗性を呈する場合は本薬を併用することがある。 ・ インスリン抵抗性で肥満を伴わない場合、1 次治療として本薬を開始する。 ・ 本薬はすべての PCOS 患者において使用できるが、インスリン抵抗性を有する PCOS 患者に対する本薬の使用がより妥当である。
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	1 日投与量 1500～2000 mg が推奨される。消化器系の副作用を抑えるために、徐々に増量することを推奨する。BMI を考慮した場合の本薬の用量は、表 1 のとおりである。 表 1　BMI 別の本薬の用法・用量

	<table><tr><th>BMI</th><th>用量</th><th>投与回数</th></tr><tr><td>BMI<25 kg/m^2</td><td>500 mg</td><td>1 日 2 回</td></tr><tr><td>25 kg/m^2≦BMI＜30 kg/m^2</td><td>850 mg</td><td>1 日 2 回</td></tr><tr><td>30 kg/m^2≦BMI</td><td>1000 mg</td><td>1 日 2 回</td></tr></table> 妊娠を確認した場合、本薬は流産率、妊娠後期の妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群を減少するエビデンスがないため、本薬投与を中止すべきである。
ガイドラインの根拠論文	・ BMJ 2003; 327: 951-3[35)] ・ Lancet 2003; 361: 1894-901[36)] ・ J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1492-500[20)] ・ N Engl J Med 2007; 356: 551-66[16)] ・ Clin Endocrinol 2009; 70: 311-21[37)] ・ Cochrane Database Syst Rev 2012; 5: CD003053[15)]
備考	
４）仏国	
ガイドライン名	Recommandations pour la pratique Clinique La prise en charge du couple infertile 2010.[38)]
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	不妊症における排卵誘発
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	本薬の有効性は不十分であるため、単独投与は推奨されない。また、現時点では他の排卵誘発剤との併用も推奨されない。
ガイドラインの根拠論文	記載なし
備考	
５）加国	
ガイドライン名	No. 362-Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome.[39)]
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	・ PCOS に対する本薬と CC の併用投与は、CC 単独投与と比べて排卵率及び妊娠率が上昇する可能性があるが、生産率は大きく改善しない。 ・ CC 抵抗性、28 歳超、かつウエストヒップ比（以下、「WHR」）＞0.85 の内臓型肥満の患者に対して、CC に本薬を併用できる。
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	本薬を 250～500 mg/日の経口投与で開始し、忍容可能な場合は最適な 1 日投与量である 500～750 mg まで増量し、食事と共に 1 日 3 回投与する。コンプライアンスの改善のため、本薬 850 mg を 1 日 2 回経口投与とすることもできる。

ガイドラインの根拠論文	・ BMJ 2003; 327: 951-3[35)] ・ BMJ 2017; 356: j138[40)] ・ Obstet Gynecol 2008; 111: 959-68[23)] ・ Cochrane Database Syst Rev 2012; 5: CD003053[15)] ・ Hum Reprod 2001; 16: 1625-31[41)] ・ N Engl J Med 2007; 356: 551-66[16)] ・ Eur J Ocstet Gynaecol Reprod Biol 2004; 113: 214-20[27)] ・ Int J Gynaecol Obstet 2005; 90: 39-43[21)] ・ Fertil Steril 2006; 86: 1432-7[42)] ・ Hum Reprod 2008; 23: 1830-4[19)]
備考	
６）豪州	
ガイドライン名	International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018.[43)]
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	・ 無排卵性不妊、かつ他の不妊因子がない PCOS 患者において、本薬は、排卵率、妊娠率及び生産率を改善するために、単独投与できるが、患者にはより効果的な排卵誘発剤があることを情報提供すべきである。 ・ 無排卵性不妊、かつ他の不妊因子がない、肥満（BMI≥30 kg/m^2）の PCOS 患者に対して、排卵誘発を目的として本薬に CC を併用することで、排卵率、妊娠率及び生産率を改善する。 ・ 無排卵性不妊、かつ他の不妊因子がない、CC 抵抗性の PCOS 患者に対して、CC 単独投与を継続するよりも CC と本薬の併用投与の方が排卵率及び妊娠率が改善する。 ・ 無排卵性不妊、かつ他の不妊因子がない、CC 抵抗性の PCOS 患者に対して、ゴナドトロピン単独投与よりもゴナドトロピンを本薬と併用した方が排卵率、妊娠率及び生産率を改善する可能性がある。
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論文	・ Cochrane Database Syst Rev 2017; 11: CD003053[44)] ・ Clin Endocrinol 2009; 70: 311-21[37)] ・ Hum Reprod 2010; 25; 1675-83[13)] ・ Fertil Steril 2010; 94: 216-20[14)]
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） Predictive value of glucose-insulin ratio in PCOS and profile of women who will benefit from metformin therapy: Obese, lean, hyper or normoinsulinemic?. （Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005: 123; 204-11）[45)]

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、無作為化二重盲検比較試験が実施された（本薬群 72 例、プラセボ群 67 例）。

本薬の用法・用量は、本薬 500 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与で開始し、1700 mg/日（1 回 850 mg を 1 日 2 回投与）まで増量し、6 カ月間投与することとされた。

有効性について、本薬群及びプラセボ群で、排卵した症例数は 30 例及び 15 例であった。

試験を排卵前に中止した 15 例（本薬群 11 例、プラセボ群 4 例）のうち、本薬群における中止理由は、主に許容できない消化器症状であった。

2） Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity.（Fertil Steril. 2004; 82: 893-902）[11)]

非肥満の PCOS 患者 （17～40 歳）100 例を対象に、本薬等の有効性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が実施された（本薬群 28 例、Rosiglitazone 群 22 例、併用群 20 例、プラセボ群 30 例）。

本薬の用法・用量は本薬 1700 mg/日を 1 日 2 回に分けて 6 カ月間経口投与することとされた。Rosiglitazone の用法・用量は、Rosiglitazone 8 mg/日を 1 日 2 回に分けて 6 カ月間経口投与することとされた。

有効性について、排卵率は、本薬群、Rosiglitazone 群、併用群及びプラセボ群で 100%、91%、100%及び 37%であった。

安全性に係る記載はなし。

3） The effect of administration of metformin on lipid profile changes and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome.（Middle East Fertil Soc J 2007; 12: 174-8）[46)]

PCOS 患者（20～35 歳）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が実施された（本薬群 100 例、プラセボ群 100 例）。

本薬の用法・用量は、本薬 500 mg を 1 日 1 回経口投与し、患者の忍容性に応じて 1500 mg/日まで増量し、最大 3 カ月投与することとされた。

有効性について、本薬群及びプラセボ群（以下、同順）で、妊娠率は 40%及び 11%、排卵率は 86%及び 20%であった。

安全性について、本薬群において悪心（30%）、嘔吐（15%）及び下痢（10%）が副作用として報告されたが、重度の事象はなく、いずれも治療の継続により消失した。

4） Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome.（N Engl J Med 2007; 356: 551-66）[16)]

PCOS 患者（18～39 歳）を対象に、本薬[注 2)]、CC、又は本薬と CC の併用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 208 例、CC 群 209 例、本薬/CC 群 209 例）。

本薬の用法・用量は、本薬 500 mg を 1 日 1 回投与から開始し、本薬 1000 mg を 1 日 2 回投与まで増量することとされた。CC の用法・用量は、CC 50 mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間投与し、十分な排卵が認められた場合は次周期も 50 mg/日を、排卵が認められない又は不十分な場合は次周期以降 150 mg/日まで増量可能な規定とされた。

有効性について、本薬群、CC 群及び本薬/CC 群（以下、同順）で、排卵率は 29.0%（296/1019 周期）、49.0%（462/942 周期）及び 60.4%（582/964 例）であった。また、生化学的妊娠率、臨床妊娠率及び生産率は表 2 のとおりであった。妊娠した症例のうち、多胎妊娠が認められた症例はそれぞれ 0 例、3 例及び 2 例であった。

表 2　各群における妊娠率及び生産率

	本薬群 （208 例）	CC 群 （209 例）	本薬/CC 群 （209 例）
生化学的妊娠率	12.0（25）	29.7（62）	38.3（80）
臨床妊娠率	8.7（18）	23.9（50）	31.1（65）
生産率	7.2（15）	22.5（47）	26.8（56）

%（例）

安全性について、重篤な有害事象は 2 例（くも膜下出血による死亡、過敏症各 1 例）、7 例（妊娠 12 週以降の流産及び異所性妊娠各 2 例、出血性黄体嚢胞、気管支炎、及び頚管無力症/早産各 1 例）及び 12 例（妊娠 12 週以降の流産 4 例、異所性妊娠、重度の妊娠高血圧腎症、及び先天性異常各 2 例、背部痛及び早産各 1 例）で認められた。

その他の副作用について、生化学的妊娠前に認められた有害事象は表 3 のとおりであった。

表 3　生化学的妊娠前に認められたその他の有害事象

	本薬群 （208 例）	CC 群 （209 例）	本薬/CC 群 （209 例）
下痢	64.9（135）	23.0（48）	60.3（126）
吐き気	61.5（128）	39.2（82）	66.0（138）
腹部痛/腹部不快感	59.1（123）	52.6（110）	65.6（137）
頭痛	42.3（88）	44.0（92）	41.6（87）
嘔吐	29.8（62）	13.4（28）	34.4（72）
腹部膨満感	26.9（56）	21.5（45）	18.7（39）
疲労	20.2（42）	18.2（38）	21.5（45）
鼓腸	17.8（37）	18.2（38）	18.7（39）
気分変化/変動	17.3（36）	15.3（32）	12.9（27）
乳房圧迫感/乳房痛	17.3（36）	19.6（41）	22.5（47）
めまい	16.8（35）	12.4（26）	16.3（34）
ほてり	15.4（32）	27.8（58）	28.2（59）
食欲減退	13.0（27）	8.1（17）	15.8（33）
月経困難症/月経痛	12.5（26）	20.1（42）	20.6（43）
消化不良	11.5（24）	4.3（9）	6.7（14）
呼吸器系感染症	11.5（24）	12.9（27）	7.7（16）
背部痛	10.6（22）	12.0（25）	10.5（22）
便秘	10.1（21）	15.3（32）	10.5（22）
無排卵出血	8.7（18）	2.9（6）	3.3（7）
胃不快感	7.2（15）	3.8（8）	7.7（16）
喉の痛み	6.7（14）	6.2（13）	3.8（8）
味覚低下	5.3（11）	4.8（10）	4.8（10）
付属器官痛	1.9（4）	4.8（10）	5.7（12）

%（例）

注 2）本薬徐放錠が用いられた。なお、要望製剤であるメトグルコ錠は速放錠であるが、本薬徐放錠の単回投与時の C_{max} 及び AUC は同用量の本薬速放錠と大きな違いはないことから、本薬徐放錠を用いた報告も本要望内容における本薬の有効性及び安全性の検討に含めた。

5） Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial.（Fertil Steril 2009; 91: 514-21）[17)]

PCOS 患者（40 歳未満）を対象に、本薬等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（本薬群 42 例、CC 群 41 例、本薬/CC 群 41 例）。追跡不能例を除く 115 例（本薬群 38 例、CC 群 39 例、本薬/CC 群 38 例）が解析対象集団とされた。

本薬の用法・用量は、本薬 500 mg/日から開始し、最初の 3 週間で 1500 mg/日まで増量することとされた。CC の用法・用量は、CC 50 mg/日を月経周期 2 日目から 5 日間投与し、排卵がない場合は段階的に最大 200 mg/日まで増量できる規定とされた。妊娠又は 6 周期まで継続することとされた。

有効性について、本薬群、CC 群及び本薬/CC 群（以下、同順）で、排卵率は 23.7%（9/38 例）、59%（23/39 例）及び 68.4%（26/38 例）、妊娠率は 7.9%（3/38 例）、15.4%（6/39 例）及び 21.1%（8/38 例）、生産率は 7.9%（3/38 例）、15.4%（6/39 例）及び 18.4%（7/38 例）であった。

安全性について、本薬の用量を漸増したことにより、本薬の副作用による中止例は認めなか

った。本薬群 3 例について悪心、めまい及び頭痛を認めたものの、本薬の投与は継続された。また、いずれの群でも多胎妊娠は認めなかった。

6） Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial.（BMJ 2006; 332: 1485）[18)]

PCOS 患者（40 歳以下）を対象に、本薬と CC の併用の有効性を検討する目的で無作為化二重盲検比較試験が実施された（本薬/CC 群 111 例、CC 群 114 例）。

本薬の用法・用量は、本薬 500 mg/日から開始し、7 日以上かけて本薬 2000 mg/日まで増量することとされた。CC の用法・用量は、CC 50mg/日を月経周期 3 又は 5 日目から 5 日間投与し、排卵が起こらなかった場合には次の周期から最大 150 mg/日まで増量することとされた。治療は、妊娠検査陽性、CC 抵抗性の発現、又は 6 周期のいずれかまで継続することとされた。

有効性について、本薬/CC 群及び CC 群（以下、同順）で、排卵率は 64%（71/111 例）及び 72%（82/114 例）、継続妊娠率は 40%（44/111 例）及び 46%（52/114 例）であった。

安全性について、副作用により投与中止に至った例数は 18 例及び 6 例であった。また、試験終了時点で生産した児 21 例及び 30 例に合併症は認められなかった。

7） Does adding metformin to clomifene citrate lead to higher pregnancy rates in a subset of women with polycystic ovary syndrome?（Hum Reprod 2008: 23; 1830-4）[19)]

6）に示した無作為化二重盲検比較試験に組み入れられた症例のうち、WHR が得られた症例について、部分集団解析をした結果、年齢別及び WHR 別の妊娠率は、表 4 のとおりであり、高年齢かつ WHR 比が高い患者集団において CC 単独に比べ本薬/CC 併用で妊娠率が高かった。

表 4　年齢、WHR 別の各群における妊娠率

	本薬/CC 併用群 （102 例）	CC 単独群 （103 例）
28 歳未満、WHR0.85 未満	31（10/32）	59（13/22）
28 歳以上、WHR0.85 未満	61（23/38）	57（24/42）
28 歳未満、WHR0.85 以上	21（3/14）	33（5/15）
28 歳以上、WHR0.85 以上	39（7/18）	25（6/24）

%（例）

8） Metformin Improves Pregnancy and Live-Birth Rates in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial.（J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1492-500）[20)]

BMI が 19 kg/m^2 を超える PCOS 患者（18～39 歳）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が実施された（本薬群 160 例、プラセボ群 160 例）。

本薬の用法・用量は、本薬 500 mg を 1 日 1 回経口投与し、非肥満（BMI＜27kg/m^2）では 1500 mg/日、肥満（BMI≧27kg/m^2）では 2000 mg/日となるまで 1 週間に 500 mg ずつ増量し、最大 9 カ月間投与することとされた。投与開始から 3 カ月経過しても妊娠しなかった場合は、CC 等の治療も施行することとされた。妊娠した場合は、本薬の投与を妊娠 12 週まで継続することとされた。

治療の実施状況（%（例数））は、本薬群及びプラセボ群で 45.6%（73 例）及び 42.5%（68 例）、CC 併用は 33.1%（53 例）及び 30.6%（49 例）、アロマターゼ阻害薬併用は 1.3%（2 例）及び 1.3%（2 例）、ゴナドトロピン併用は 0.6%（1 例）及び 1.9%（3 例）、IUI 併用は 4.4%（7 例）及び 3.8%（6 例）、CC4 サイクル後と IUI 併用 5.6%（9 例）及び 6.3%（10 例）、IVF/ICSI 併用は 9.4%（15 例）及び 13.8%（22 例）であった。

有効性について、本薬群及びプラセボ群（以下、同順）で、妊娠率は 53.6%及び 40.4%、生産率は 41.9%及び 28.8%であった。

安全性について、副作用の発現割合は 34.6%及び 7.1%であった。

9） Enhanced ovarian folliclular development by metformin does not correlate with pregnancy rate: a randomized trial.（Int J Fertil Steril 2012: 6; 31-6）[47)]

不妊期間が 5 年未満の PCOS 患者（18～35 歳）を対象に、本薬と CC の併用の有効性を検討する目的で無作為化単盲検比較試験が実施された（本薬/CC 群：167 例、CC 群：167 例）。

CC 群では、月経周期 3 日目から CC 50 mg を 1 日 2 回 5 日間投与し、本薬/CC 群では、CC に本薬 500 mg の 1 日 3 回投与を併用することとされた。投与期間は 3 周期とされた。

有効性について、1 周期目、2 周期目及び 3 周期目の 1 個以上の 16～22 mm の卵胞が認められた症例の割合は、本薬/CC 群で 68.3%（114/167 例）、31.7%（53/167 例）及び 0%（0/167 例）、また CC 群で 54.5%（91/167 例）、31.7%（53/167 例）及び 13.8%（23/167 例）であった。また、本薬/CC 群及び CC 群（以下、同順）における妊娠率は及び 28.7%（48/167 例）及び 24.6%（41/167 例）であった。

安全性に係る記載はなし。

10） Ultra-short metformin pretreatment for clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome.（Int J Gynaecol Obstet 2005; 90: 39-43）[21)]

CC 抵抗性の PCOS 患者を対象に、本薬と CC 併用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/CC 群 40 例、CC 群 40 例）

本薬の用法・用量は、本薬 500 mg を 1 日 3 回投与投与することとされた。CC の用法・用量は、CC 150mg/日を、本薬の投与開始 13 日目から 5 日間投与することとされた。CC の

最終投与 3 日後に卵胞径 12 mm 以上の卵胞がある場合、主席卵胞が 20 mm に達するまで本薬の投与を継続し、その後 hCG 5000 単位を筋肉内投与した。

有効性について、本薬/CC 群及び CC 群（以下、同順）で、卵胞径 15～20 mm の主席卵胞が認められた症例の割合は 47.5%（19/40 例）及び 12.5%（5/40 例）、排卵率は 42.5%（17/40 例）及び 12.5%（5/40 例）、妊娠率は 15%（6/40 例）及び 0%（0/40）であった。

安全性に係る記載はなし。

11） Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate–resistant women with polycystic ovary syndrome.（Fertil Steril 2002; 77: 101-6）[22)]

CC抵抗性のPCOS患者を対象に、本薬の有効性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が実施された（本薬/CC群28例、CC群28例）。

本薬の用法・用量は、本薬 850 mg の 1 日 2 回投与を 2 周期投与することとされた。CC の用法・用量は、CC 100mg/日を 2 周期目の 3 日目から 5 日間投与し、主席卵胞が 18 mm 又は血清 E2 濃度が 150～200 pg/mL であり卵胞径 16 mm の卵胞が 3 個以上確認できた時点で、hCG 10000 単位を筋肉内投与することとされた。

有効性について、本薬/CC 群及び CC 群（以下、同順）で、排卵率は 77.7%（21/27 例[注 3)]）及び 14.2%（4/28 例）、妊娠率は 11%（3/27 例）及び 0%（0/28 例）であった。

安全性に係る記載はなし。

注 3）2 周期目開始前に妊娠が確認された 1 例が除外された。

12） Clinical outcomes of ovulation induction with metformin, clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin in polycystic ovary syndrome.（J Int Med Res 2010; 38: 1250-8）[48)]

耐糖能異常のない CC 抵抗性の PCOS 女性（40 歳未満）を対象に、本薬、CC 及び FSH の併用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/CC/ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（以下、「hMG」）群 30 例、CC/hMG 群 30 例）。

本薬/CC/hMG 群では、月経周期 1 日目から本薬 1500 mg/日を 3 カ月間連日投与し、その後の月経周期 3 日目及び 5 日目から、CC 50 mg/日の 5 日間投与及び hMG 75 単位/日投与を併用することとされた。1 個の卵胞が 20mm に達したとき、2 個の卵胞が 18 mm に達したとき又は 3 個の卵胞が 17 mm に達したとき、hCG 5000 単位を投与することとされ、それまで本薬及び hMG は投与を継続することとされた。主席卵胞が 4 個以上あった場合には、hCG は投与しないこととされた。CC/hMG 群では、本薬の代わりにプラセボを投与し、それ以外の薬剤については本薬/CC/hMG 群と同様に投与することとされた。

有効性について、本薬/CC/hMG 群及び CC/hMG 群（以下、同順）で、累積妊娠率は 43.3%（13/30 例）及び 20.0%（6/30 例）、排卵率は 94.7%（71/75 周期）及び 87.32%（62/71 周期）、単一排卵率は 66.2%（47/71 周期）及び 48.4%（30/62 周期）であった。

安全性について、治療中止率は 10.0%（3/30 例）及び 16.7%（5/30 例）、OHSS の発現割合は 6.6%（5/76 周期）、及び 11.8%（9/76 周期）であった。

13） Pretreatment and co-administration of oral anti-diabetic agent with clomiphene citrate or rFSH for ovulation induction in clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome.(J Obstet Gynaecol Res 2013; 39: 966-73)[49)]

CC 抵抗性の PCOS 患者を対象に本薬と CC の併用及び本薬と遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（以下、「r-hFSH」）の併用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/CC 群 55 例、本薬/r-hFSH 群 55 例、r-hFSH 群 55 例）。

本薬/CC 群及び本薬/r-hFSH 群では、本薬 1500 mg/日を 4 週間投与し、4 週間経過後の月経周期 3 日目から、CC 150 mg/日を 3 日間連日投与、若しくは r-hFSH 75 単位を卵胞成熟まで隔日投与（最大 15 回投与）を併用することとされた。r-hFSH 群では、本薬を投与せず、r-hFSH を本薬/r-hFSH 群と同様に投与された。1 個以上の卵胞径が 17 mm 以上になった時点で hCG 10000 単位を筋肉内投与することとされた。

有効性について、本薬/CC 群、本薬/r-hFSH 群及び r-hFSH 群（以下、同順）で、臨床妊娠率は 12.73%（7/55 例）、54.55%（30/55 例）及び 29.09%（16/55 例）、生産率は 9.09%（5/55 例）、43.63%（24/55 例）及び 21.82%（12/55 例）、排卵率は 27.27%（15/55 例）、89.09%（49/55 例）及び 74.55%（41/55 例）であった。また、妊娠例あたりの多胎妊娠率はそれぞれ 0%（0/7 例）、3.33%（1/30 例）及び 0%（0/16 例）であった。

安全性について、母体及び胎児に対する本薬の有害事象は認められなかった。

14） Efficacy of combined metformin–letrozole in comparison with metformin–clomiphene citrate in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian disease.（Hum Reprod 2006; 21: 1432-5）[31)]

CC 抵抗性の PCOS 患者を対象に、本薬と CC の併用、及び本薬とレトロゾールの併用の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化単盲検比較試験が実施された（本薬/CC 群 30 例、本薬/レトロゾール群 30 例）。CC 又はレトロゾール併用前に妊娠が確認された症例を除く 59 例（本薬/CC 群 30 例及び本薬/レトロゾール群 29 例）が有効性の解析対象集団とされた。

本薬/CC 群では、本薬 500 mg を 1 日 3 回、6～8 週間投与し、その後の月経周期 3 日目から CC 100 mg を 5 日間投与することとされた。本薬/レトロゾール群では、本薬 500 mg を 1 日 3 回、6～8 週間投与し、その後の月経周期 3 日目からレトロゾール 2.5 mg を 5 日間投与することとされた。少なくとも 1 つ以上の卵胞径が 18 mm 以上になった時点で、hCG 10000 単位を投与することとされた。

有効性について、本薬/CC 群及び本薬/レトロゾール群（以下、同順）で、排卵率は 80.60%（54/67 周期）及び 90.57%（48/53 周期）、妊娠率は 16.67%（5/30 例）及び 34.50%（10/29 例）であった。また、満期産率は 10.00%（3/30 例）及び 34.50%（10/29 例）であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 13.33%（4/30 例）及び 6.90%（2/29 例）であった。

15）Comparison of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial.（Glynecol Endocrinol 2017; 33: 872-6）[50)]

PCOS 患者（20～35 歳）を対象に、CC、レトロゾール、本薬と CC 併用、及び本薬とレトロゾール併用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（CC 群、本薬/CC 群、レトロゾール群及び本薬/レトロゾール群各 67 例）。治療の中止、脱落及び追跡不能例を除く 240 例（CC 群 63 例（157 周期）、本薬/CC 群 58 例（143 周期）、レトロゾール群 62 例（130 周期）、本薬/レトロゾール併用群 57 例（118 周期））が解析対象集団とされた。

本薬群、本薬/CC 群及び本薬/レトロゾール群において、本薬 1000～1500 mg/日を連日経口投与された。CC 群及び本薬/CC 群において、CC は月経周期 3～5 日目から 50 mg/日を 5 日間経口投与し、卵胞発育に応じて、次周期の投与量を 100～150 mg/日まで増量することとされた。レトロゾール群及び本薬/レトロゾール群において、レトロゾールは月経周期 3～5 日目から 50 mg/日を 5 日間投与された。

有効性について、本薬/CC 群、CC 群、本薬/レトロゾール群及びレトロゾール群（以下、同順）で、排卵率は 55.9%（80/143 周期）、49.7%（78/157 周期）、75.4%（89/118 周期）及び 71.5%（93/130 周期）、妊娠率は 44.8%（26/58 例）、34.9%（22/63 例）、57.9%（33/57 例）及び 46.8%（29/62 例）、生産率は 31.0%（18/58 例）、22.2%（14/63 例）、36.8%（21/57 例）及び 33.9%（21/62 例）であった。

安全性について、33 例で本薬に関連する吐き気、嘔吐及び下痢が発現し、そのうち 12 例は激しい腹痛又は下痢のために試験を中止された。

＜日本における臨床試験等＞
なし

＜催奇形性に関する海外報告＞

16）Use of metformin during pregnancy and risk of major congenital malformations: Preliminary findings of a systematic review and meta-analysis.（Reprod Toxicol 2019; 88: 149）[51)]

PCOS 患者又は 2 型糖尿病患者を対象に、妊娠初期の本薬の投与による児の先天異常の発現割合を報告した比較対照試験のメタ・アナリシスであり、以下のように記載されている。

- PCOS 患者を対象とした臨床試験における対照に対する本薬の大奇形の割合の点推定値のオッズ比（以下、「OR」）は 1.34［0.78, 2.33］であり、2 型糖尿病患者を対象

とした臨床試験における大奇形の割合の点推定値の OR は 1.78［0.63, 5.01］であった。

17）In-utero exposure to metformin for type 2 diabetes or polycystic ovary syndrome: A prospective comparative observational study.（Reprod Toxicol 2018; 80: 85-91）[52)]

妊娠初期に本薬の曝露を受けた妊婦を対象に、本薬の投与目的が糖尿病であった集団（119 例）は妊娠初期にインスリンが投与された集団（93 例）と、本薬の投与目的が PCOS だった集団（51 例）は催奇形性のある薬剤に曝露されていない妊婦（530 例）とそれぞれ比較して、本薬による児の大奇形のリスクを評価する前向き観察研究が実施された。

大奇形[注 4)]の発現割合は、本薬の曝露を受けた糖尿病集団及びインスリン投与集団でそれぞれ 1.1%（1/90 例）及び 2.5%（2/80 例）、本薬の曝露を受けた PCOS 集団及び催奇形性を有する薬剤の曝露を受けていない集団でそれぞれ 4.4%（2/45 例）及び 1.7%（9/519 例）であった。

注 4）遺伝学的異常又は自然消失した心血管系異常は除外された。

18）Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: A prospective cohort study.（Reprod Toxicol 2018; 81: 79-83）[53)]

妊娠初期に本薬の曝露を受けた妊婦を対象に、本薬による児の大奇形及び自然流産のリスクを評価することを目的に前向き観察研究が実施された。

大奇形の発現割合は本薬曝露集団及び本薬非曝露集団[注 5)]（以下、同順）でそれぞれ 3.5%（11/315 例）及び 4.2%（38/913 例）であり、遺伝学的異常の発現割合は 0.6%（2/314 例）及び 0.7%（6/914 例）であった。

注 5）BMI 及びデータベース登録時の年齢が一致している本薬非曝露例のデータ。

19）Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis.（Fertil Steril 2006; 86: 658-63）[54)]

PCOS 患者又は糖尿病患者を対象に、妊娠初期に本薬の曝露を受けた場合の児の先天異常の発現割合を報告したメタ・アナリシスであり、以下のように記載されている。

- PCOS 患者及び糖尿病患者を対象とした臨床試験に基づくメタ・アナリシスの結果、対照に対する本薬の大奇形の割合の OR［95%CI］は 0.50［0.15, 1.60］であった。
- PCOS 患者のみを対象とした観察研究における奇形の割合は対照及び本薬でそれぞれ約 7.2%及び 1.7%だった。

＜生殖発生毒性試験＞

20）生殖発生毒性試験（「メトグルコ錠 250 mg」初回承認申請時添付資料）[55)]

受胎能及び一般生殖能試験として、雌ラットに本薬 0、120、300 及び 600 mg/kg/日を交配 2 週間前から剖検まで反復経口投与した結果、黄体数及び着床数に影響はなく、自然分娩した雌ラットにおいては、妊娠期間、出産率及び着床痕数にも影響は認められなかった。

胚・胎児発生に関する試験として、雌ラットに本薬 0、120、300 及び 600 mg/kg/日を妊娠 6 日目から 15 日目まで反復経口投与した結果、黄体数、着床数、生存胎児数、吸収胚数、死亡胎児数、体重、頭殿長及び性比のいずれにも影響は認められなかった。また、雌ウサギに本薬 0、50、100 及び 140 mg/kg/日を妊娠 6 日目から 18 日目まで反復経口投与した結果、胚・胎児への影響は認められなかった。

21） Repercussions of a hypoglycemic drug, N-N-dimethylbiguanide HCl, on gestation and fetal development in rats.（Compt Rend 1961; 253: 321-3）[56)]

雌ラットに本薬 500 及び 1000 mg/kg を妊娠 1 日目から 12 日目まで反復経口投与した結果、胎仔の死亡及び奇形の発生割合は対照群と比較して高値であった。

（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） Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome.（Cochrane Database Syst Rev 2019; 12: CD013505）[57)]

PCOS 患者を対象とした無作為化比較試験に基づくメタ・アナリシスの結果について、以下のように記載されている。

- 本薬の投与量は中央値で 1500 mg/日であった。
- CC に対する CC/本薬の排卵率、妊娠率及び生産率の OR［95%CI］は、それぞれ 1.65［1.35, 2.03］、1.62［1.32, 1.99］及び 1.27［0.98, 1.65］であった。
- CC に対する CC/本薬の消化器系副作用の発現割合の OR［95%CI］は、4.26［2.83, 6.40］であった。

2） Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome.（Cochrane Database Syst Rev 2017; 1: CD009090）[58)]

無排卵の PCOS 患者を対象とした臨床試験等に基づくメタ・アナリシスの結果について、以下のように記載されている。

- 本薬の投与量は 1700～2550 mg/日であった。
- ゴナドトロピンに対する本薬/ゴナドトロピンの生産率、継続妊娠率及び妊娠率の OR［95%CI］は、2.31［1.23, 4.34］、2.46［1.36, 4.46］及び 2.51［1.46, 4.31］であった。
- ゴナドトロピンに対する本薬/ゴナドトロピンの多胎妊娠率、有害事象発現割合及び OHSS 発現割合の OR［95%CI］は、0.55［0.15, 1.95］、1.78［0.39, 8.09］及び 0.32［0.01,

8.23］であった。

3） Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility.（Cochrane Database Syst Rev 2017; 11: CD003053）[44)]

PCOS 患者を対象とした無作為化比較試験に基づくメタ・アナリシスの結果について、以下のように記載されている。

- プラセボ又は無治療に対する本薬の排卵率、臨床妊娠率及び生産率の OR［95%CI］は、2.55［1.81, 3.59］、1.93［1.42, 2.64］及び 1.59［1.00, 2.51］であった。また、消化器系有害事象の発現割合の OR［95%CI］は 4.76［3.06, 7.41］であった。
- CC に対する本薬/CC の排卵率、臨床妊娠率及び生産率の OR［95%CI］は、1.57［1.28, 1.92］、1.59［1.27, 1.99］及び 1.21［0.92, 1.59］であった。また、消化器系有害事象の発現割合の OR［95%CI］は 3.97［2.59, 6.08］であった。
- CC に対する本薬の排卵率、臨床妊娠率及び生産率の OR［95%CI］は、表 5 のとおりであった。

表 5　CC に対する本薬の OR

	BMI 30 kg/m^2 未満又は以下	BMI 30 kg/m^2 以上又は超
排卵率	0.81［0.51, 1.28］	0.29［0.20, 0.43］
臨床妊娠率	1.56［1.05, 2.33］	0.34［0.21, 0.55］
生産率	1.71［1.00, 2.94］	0.30［0.17, 0.52］

OR［95%CI］

4） Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis.（BMJ 2017; 356: j138）[40)]

WHO group Ⅱ 無排卵性不妊症に該当する女性を対象とした臨床試験に基づくメタ・アナリシスの結果について、以下のように記載されている。

- CC に対する本薬/CC の排卵率、妊娠率及び生産率の OR［95%CI］は、1.46［1.01, 2.12］、1.56［1.24, 1.97］及び 1.14［0.81, 1.61］であった。
- CC に対する本薬/CC の多胎妊娠率の OR［95%CI］は、0.57［0.19, 1.74］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） Endocrinology and Diabetes: Case Studies, Questions and Commentaries. Springer-Verlag London Ltd. 2015.[9)]

以下のように記載されている。

- PCOS 患者は、BMI が正常値でも肥満や中心性脂肪の発生割合が高いと知られている。
- 本薬は、肝臓でのグルコース産生の低下、グルコース吸収の減少、及び骨格筋へのグルコース取込みの増加により、全体的なインスリン必要量を低下させることで PCOS に

おける代償性の高インスリン血症と高アンドロゲン血症の悪循環を断ち切ることにより、代謝及び生殖に関する結果を改善する可能性がある。

- 無排卵性不妊症で他の不妊因子を持たない PCOS 患者の不妊治療の第一選択として、CC（初回 50 mg/日、月経周期 3 日目から 5 日間経口投与）が推奨されている。また、第一選択としてレトロゾールを支持するデータも増えている。本薬は、肥満の PCOS 患者の排卵誘発において、CC やレトロゾールに対する補助的な役割を持ち、IVF のためにゴナドトロピン治療を受けている患者の OHSS の予防に役立つと考えられる。

2） Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts. Springer New York. 2014.[60)]
以下のように記載されている。

- 卵胞発育において、卵胞内の顆粒膜細胞と卵母細胞にエネルギー供給をすることは重要である。分裂中の顆粒膜細胞は主に解糖系経路を介してグルコースを利用しており、これによって生成した ATP 及び代謝物（ピルビン酸及び乳酸）が卵胞液及び卵母細胞に供給される。
- PCOS 患者の顆粒膜細胞においては、インスリン刺激によるグルコースの取込み障害と解糖系活性の低下が指摘されている。本薬は、インスリン刺激による顆粒膜細胞の細胞膜へのグルコーストランスポーター（GLUT-4）の移動を増加させることが示されており、インスリン抵抗性の PCO における顆粒膜細胞のグルコースの取込みと代謝を増加させ、卵胞発育を促進する可能性がある。
- 最近のコクランレビューでは、本薬が投与された女性では排卵率と妊娠率が高いと結論づけられている。
- PCOS 患者における不妊治療の第一選択は CC であるが、妊娠を希望する肥満の PCOS の女性においては本薬と CC の併用は有効である可能性がある。
- 本薬単独投与は妊娠を希望する非肥満の PCOS 患者に有効である可能性がある。

＜国内における教科書等＞

1）生殖医療の必修知識[61)]
以下のように記載されている。

- CC で排卵がみられず、肥満、耐糖能異常又はインスリン抵抗性を認める症例では、CC に本薬を併用する。
- CC 抵抗症例を対象としたメタ・アナリシスでは、CC と本薬の併用及び CC で、排卵率は 76.4%及び 26.4%、妊娠率 27.4%及び 3.8%であり、本薬の併用が極めて効果的であることが示されている。
- 本薬は我が国では排卵誘発薬としての保険適応がなく、糖尿病治療薬として認可されているが、一般的に 500～750 mg/日の用量が用いられ、妊娠までの連日投与がなされる。

・ 本薬はFDAカテゴリーBの薬剤であり、妊娠した際には投与は中止することが原則である。

（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） Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline.（Fertil Steril 2017; 108: 426-41）[9)]

以下のように記載されている。

・ PCOS に対する本薬単独投与はプラセボと比較して排卵率が高い良好なエビデンスはあるが、妊娠率又は生産率が高いことを示すエビデンスは不十分である。
・ PCOSに対する本薬単独投与はCC単独投与よりも排卵率、臨床妊娠率、生産率は低いことを示すエビデンスがある。
・ PCOSに対する本薬とCCの併用投与はCC単独投与と比べて排卵率及び臨床妊娠率は高いが、生産率は改善しないエビデンスがある。
・ PCOS に対する本薬単独投与はレトロゾール単独投与と比較して妊娠率又は生産率を上げることを示すエビデンスは不十分である。
・ CC抵抗性のあるPCOSでは、CC単独投与に比べ、CCと本薬の併用で排卵率及び妊娠率を改善することを示す適正なエビデンスがある。
・ 妊娠前に本薬を使用し、妊娠判明時に中止しても流産率に影響しないというエビデンスがある。
・ PCOS の非肥満患者と肥満患者のどちらに本薬が効果的であるかを判断するための十分なエビデンスはない。
・ PCOSにおける排卵誘発の第一選択として本薬を単独で使用すべきではない。CC抵抗性のあるPCOSではCCと本薬の併用投与が有効かもしれない。

2） Polycystic Ovary Syndrome（ACOG Practice Bulletin Number 194）.（Obstet Gynecol. 2018; 131: e157-71）[10)]

以下のように記載されている。

・ PCOSに対して最も良く使用される本薬の用量は1500～2000 mg/日である。
・ PCOS の第一選択としての本薬単独投与は支持されていない。肥満の PCOS 患者において、CC と本薬を併用することで、CC 単独投与時と比較して、妊娠率が上昇する可能性が示唆されている。
・ 本薬はヒトにおける催奇形性のリスクや胚の致死性は知られていない。

3） Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. National Institute for Health and Care Excellence clininal guideline. 2013.（2017年9月6日最終更新）[24)]

以下のように記載されている。

- WHO グループⅡの無排卵性不妊症の女性に対し、起こり得る副作用、使いやすさ、使用方法、BMI、必要なモニタリングを考慮して、CC、本薬又は CC と本薬の併用のいずれかの治療を選択する。
- WHO グループⅡの排卵障害を有する女性で CC に対して抵抗性がある場合、医療環境や患者の嗜好に応じて、腹腔鏡下卵巣多孔術、CC と本薬の併用（一次治療として使用していない場合）又はゴナドトロピンのいずれかの治療法を選択する。
- 患者に対し、本薬の使用に伴う副作用（吐き気、嘔吐、その他の胃腸障害等）について説明する必要がある。

4） zum Einsatz von Metformin vor und während der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch 2015.[34)]

以下のように記載されている。

- インスリン抵抗性で肥満を伴う場合、1 次治療として体重減少が推奨されるが、顕著なインスリン抵抗性を呈する場合は本薬を併用することがある。
- インスリン抵抗性で肥満を伴わない場合、1 次治療として本薬を開始する。
- 本薬はすべての PCOS 患者において使用できるが、インスリン抵抗性を有する PCOS 患者に対する本薬の使用がより妥当である。
- 1 日投与量 1500～2000 mg が推奨される。消化器系の副作用を抑えるために、徐々に増量することを推奨する。BMI を考慮した場合の本薬の用量は、表 6 のとおりである。

表 6　BMI 別の本薬の用法・用量

BMI	用量	投与回数
BMI<25 kg/m^2	500 mg	1 日 2 回
25 kg/m^2≦BMI＜30 kg/m^2	850 mg	1 日 2 回
30 kg/m^2≦BMI	1000 mg	1 日 2 回

- 妊娠を確認した場合、本薬は流産率、妊娠後期の妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群を減少するエビデンスがないため、本薬投与を中止すべきである。
- 副作用として、下痢、吐き気、嘔吐、一過性の消化器症状が知られている。また、ビタミン B_{12} の吸収低下により稀に悪性貧血を起こす。金属味が生じることもある。

5） Recommandations pour la pratique clinique La prise en charge du couple infertile 2010.[38)]

以下のように記載されている。

- 本薬の有効性は不十分であるため、単独投与は推奨されない。また、現時点では、他の排卵誘発剤との併用も推奨されない。

6） No. 362-Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome.[39)]

以下のように記載されている。

- PCOS に対する本薬と CC の併用投与は、CC 単独投与と比べて排卵率及び妊娠率が上昇する可能性があるが、生産率は大きく改善しない。
- CC 抵抗性、28 歳超、かつ WHR＞0.85 の内臓型肥満の患者に対して、CC に本薬を併用できる。
- メトホルミンの副作用には、悪心、腹部膨満感、痙攣、下痢を含む。
- 本薬を 250～500 mg/日の経口投与で開始し、忍容可能な場合は最適な 1 日投与量である 500～750 mg の 1 日 3 回経口投与まで増量する。コンプライアンスの改善のため、本薬 850 mg を 1 日 2 回経口投与とすることもできる。

7） International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018.[43)]

以下のように記載されている。

- 無排卵性不妊、かつ他の不妊因子がない PCOS 患者において、本薬は、排卵率、妊娠率及び生産率を改善するために、単独投与できるが、患者にはより効果的な排卵誘発剤があることを情報提供すべきである。
- 無排卵性不妊、かつ他の不妊因子がない、肥満型（BMI≥30 kg/m^2）の PCOS 患者に対して、排卵誘発を目的として本薬に CC を併用することで、排卵率、妊娠率及び生産率を改善する。
- 無排卵性不妊、かつ他の不妊因子のない、CC 抵抗性の PCOS 患者に対して、CC 単独投与を継続するよりも CC と本薬の併用投与の方が排卵率及び妊娠率が改善する。
- 無排卵性不妊、かつ他の不妊因子のない、CC 抵抗性の PCOS 患者に対して、ゴナドトロピン単独投与よりもゴナドトロピンを本薬と併用した方が排卵率、妊娠率及び生産率を改善する可能性がある。

＜日本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 2020[62)]

以下のように記載されている。

- 挙児を希望している PCOS 女性に対して、肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性のいずれかを認め、かつ CC 単独で卵胞発育を認めなければ、本薬を併用する。
- CC 単独投与で卵胞発育が認められなければ、インスリン増感薬である本薬（保険適用外）を併用する。日産婦生殖・内分泌委員会の治療指針では肥満例、または耐糖能異常かインスリン抵抗性を有する症例を適応としている。妊娠中の本薬投与では、初期流産と早産を減少させ、催奇形性や子宮内胎児発育遅延・子宮内胎児死亡は増加させないとの報告がある一方、妊娠判明時に中止しても流産率に影響しないとの報告もある。わが国では妊婦への投与は禁忌となっている。
- CC 抵抗性例に対しては、ゴナドトロピン投与又は腹腔鏡下卵巣開孔術（以下、「LOD」）を行う。ゴナドトロピン投与時に CC や本薬を併用するとゴナドトロピンの投与量が

減少しOHSSの発現割合が低下するほか、本薬併用で妊娠率と出生率が向上する。

2） 生殖医療ガイドライン[63)]

以下のように記載されている。

- 本薬は一部のPCOSに対する一般不妊治療や生殖補助医療の排卵誘発法及び卵巣刺激法として有効である。
- 最初の2週間は本薬500 mg/日から開始し、消化器系の副作用の有無を見ながら750～1500 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、妊娠判明時には早期に中止すること。
- 一般的に血糖降下薬では胎児に低血糖が起こることによる胎児異常のリスクが懸念されていること、日本糖尿病学会によるガイドラインでは糖尿病患者の妊娠前管理として「妊娠中の血糖降下薬は推奨できないため、食事療法及び運動療法で十分な血糖コントロールが得られない場合はインスリン治療を行う」とあることから、妊娠判明時には早期に中止することが求められる。妊娠判明後も継続して使用する場合には、十分なインフォームドコンセントを得ることが必要である。

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） 多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発における塩酸メトホルミン 1500 mg/day 増量投与の有効性の検討（日本受精着床学会雑誌 2012; 29: 296-300）[64)]

インスリン抵抗性のPCOS患者を対象とした前方視的検討が行われた。

インスリン抵抗性（HOMA-IR＞1.6）のPCOS患者113例（CC単独投与で2周期以上排卵がないCC抵抗性症例56例、及びCC単独投与で排卵が認められたCC感受性症例57例）のうち、インフォームドコンセントが得られた68例に本薬とCCを併用した。

本薬は、250 mgを1日3回（750 mg/日）投与した。また、4周期後もHOMA-IR＞1.6で排卵を認めない症例は500mgを1日3回（1500 mg/日）に増量した。CCは、100mg/日を月経周期5日目から5日間投与した。

有効性について、CC抵抗例のうち、本薬750mg/日とCC併用例の51.1%（23/45例）、本薬1500mg/日とCC併用例の81.3%（13/16例）、CC単独投与例の10%（1/10例）で排卵が認められた。

安全性について、本薬750 mg/日とCC併用例のうち、2例が下痢により本薬投与を中止

した。また、本薬 1500 mg/日と CC 併用例で、本薬増量に伴う新たな有害事象は認められなかった。

2） Clinical outcome of various metformin treatments for women with polycystic ovary syndrome.（Reprod Med Biol 2017; 16: 179-87）[65)]

本薬が投与された PCOS 患者 162 例（480 周期）を対象とした後方視的検討が実施された。

本薬の投与量について、本薬及び CC 併用（CC 抵抗性）集団では 250～1500mg/日の範囲であったが、750 mg/日で投与された症例数が最も多かった。本薬及び CC 併用（CC 感受性）集団では 500～750 mg/日の範囲、本薬及び CC 併用（CC 治療歴なし）集団、並びに本薬単独投与集団では 250～750 mg/日の範囲であったが、500 mg/日及び 750 mg/日で投与された症例数が多かった。

有効性について、本薬及び CC 併用（CC 抵抗性）集団、本薬及び CC 併用（CC 感受性）集団、本薬及び CC 併用（CC 治療歴なし）集団、並びに本薬単独投与集団（以下、同順）の排卵率は、69.9%（51/73 例）、94.3%（50/53 例）、87.5%（6/7 例）並びに 60.0%（9/15 例）、臨床的妊娠率は、21.9%（16/73 例）、50.9%（27/53 例）、83.3%（5/6 例）、33.3%（5/15 例）であった。

安全性について、副作用の発現割合は、5.5%（12/217 周期、下痢 5 例、嘔吐 2 例、悪心 1 例、気分不良 1 例、肝機能障害 1 例、胸焼け 1 例、眼精疲労 1 例、不明 3 例）、2%（4/202 周期、下痢 2 例、悪心 1 例、腹痛 1 例）、0%（0/12 周期）並びに 2.4%（1//41 周期、眠気・全身疲労 1 例）であった。

そのほか、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、本薬の用法・用量に関する情報が記載された報告は表 7 のとおりであった。

表 7　本邦での本薬の臨床使用実態に関する文献報告

文献 No.	症例数（周期数）	本薬の用法・用量	CC 併用の有無
66	15 例	本薬 250 mg を 1 日 2 回 14 日間投与。	有 本薬投与で無排卵の場合、次周期から投与
67	23 例	本薬 500 mg/日を 2 週間投与後、副作用がないことを確認して 750 mg/日まで増量。胎嚢を確認した時点で本薬投与を中止。	有
68	26 例 （106 周期）	本薬 750mg/日を投与。	有
69	16 例	本薬 500 mg/日を 2 週間投与後、750 mg/日に増量し、3～4 周期投与。排卵を認めなかった場合は 3 週間毎に 250 mg/日ずつ増量し、最大 1500 mg/日まで増量。	有

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 の一般不妊治療における排卵誘発に係る効能・効果での承認を有していないが、PCOS 患者を対象とした海外の無作為化比較試験、及びそれらに基づくメタ・アナリシスにおいて、本薬単独投与で、プラセボ投与と比較して排卵率及び妊娠率が高かったこと、及び本薬と他の排卵誘発薬との併用投与で、他の排卵誘発薬単独投与と比較して排卵率及び妊娠率が高かったことが示されている（5.（1）、（2）参照）。これらの海外臨床試験成績等に基づき、国内外のガイドライン及び教科書では、PCOS における排卵誘発を目的とした本薬の投与が推奨されている（5.（3）、（4）参照）。また、国内の使用実態に係る公表文献でも、日本人 PCOS 患者で本薬の投与により排卵や妊娠が可能であったことが報告されており、国内の医療現場における PCOS における排卵誘発での本薬の使用実態が確認できる（6.（2）参照）。

以上より、検討会議は、日本人の PCOS 患者の一般不妊治療における排卵誘発を目的とした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

海外臨床試験における本薬と他の排卵誘発薬併用群での有害事象、及び多胎妊娠の発現割合は、他の排卵誘発薬単独投与群と比較して大きな差異はなかった。本薬投与群に認められた主な有害事象は本薬の副作用としてよく知られている消化器症状であった（5.（1）参照）。

国内における使用実態に係る公表文献においては、本薬投与時の副作用として、消化器症状（下痢、嘔吐、悪心、腹痛、胸やけ）や不機嫌、肝機能障害、眼精疲労が報告されており、海外臨床試験と同様、主な副作用は消化器症状であった（6.（2）参照）。

開発要請を受けた企業が収集した重篤な国内副作用報告のうち、本薬の使用目的が不妊治療であった報告は 1 例（乳酸アシドーシス、腎機能障害、意識レベルの低下及び自殺企図）であった（2021 年 9 月 9 日時点）が、当該症例は自殺を企図して本薬を過量服用した症例であり、当該報告に基づく新たな注意喚起は要しないと企業は判断している。

さらに、本薬の 2 型糖尿病に係る国内での適応取得に際して提出された生殖発生毒性試験では、本薬の雌生殖機能への影響及び胚・胎児発生への影響は認められていないものの、ラット及びウサギで胎児への移行が認められており、ラットへの本薬投与により胎児死亡及び奇形が認められたとの報告があることから、本薬は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とされている。しかしながら、本薬の先天異常への影響を検討し

た海外の観察研究において本薬の投与により先天異常の発現割合が増加していない（5.（1）参照）。

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の使用実態に係る公表文献おいて報告された主な有害事象又は副作用である消化器症状は、既承認効能・効果での本薬の投与に際しても発現が知られ注意喚起されている事象であり、既承認効能・効果での使用時と同様に管理可能と考える。また、海外臨床試験において本薬と他の排卵誘発薬との併用で多胎妊娠が認められているが、他の排卵誘発薬単独投与と比べてその発現割合に大きな差異はないこと、本邦の医療現場において一般不妊治療では多胎妊娠は注意すべき事象として広く認知されており、国内ガイドライン等に記載されている多胎妊娠の管理方法も定着していることから、不妊治療に十分な知識と経験を有する医師のもとで本薬が使用されるのであれば、臨床的に大きな問題となるものではないと判断する。

さらに、国内副作用報告において認められた重篤な事象については、本薬の過量投与によって発生した事象であり、PCOS 患者での使用に際して新たな注意喚起は不要とする企業の対応は妥当と判断できる。

非臨床試験において本薬の胎盤通過性及び催奇形性が示唆されていること等から、本薬は既承認の 2 型糖尿病では、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とされている。しかしながら、海外の臨床試験や観察研究等では本薬を使用した場合（妊娠初期の本薬の曝露も含む）に児の先天異常の発現割合が高くなることを示唆する報告はないこと、及び要望用法は排卵までであり、本薬の投与期間は妊娠成立前までであることを踏まえると、本薬が潜在的な催奇形性を有することが、PCOS 患者における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、PCOS における排卵誘発での本薬の使用に際しては、本薬の催奇形性に関する情報を患者に適切に提供した上で、妊娠初期の意図しない本薬の投与を避けるために、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投与開始前や次周期の投与前に妊娠していないことを確認すること等の注意喚起をする必要はあると判断する。

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む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 患者における排卵誘発を目的とした本薬投与時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効能・効果での承認を有していないが、海外臨床試験の成績及びそれらに基づくメタ・アナリシスから PCOS 患者における本薬の排卵誘発に関する有効性及び安全性が示されており（5.（1）、（2）参照）、これらの情報に基づき作成された国内外の教科書及びガイドラインでは、本薬は PCOS

における排卵誘発での本薬投与が推奨されている（5.（3）、5.（4）参照）。さらに、国内において PCOS 患者の排卵誘発に対して本薬が使用されている実態が公表文献から確認でき、副作用等も既承認効能・効果での対処や不妊治療上の通常の対応で概ね管理可能と判断できる（7.（2）参照）。

また、非臨床試験で本薬の催奇形性が示唆されたが、本薬の投与期間は妊娠成立前であり、海外の臨床試験や観察研究において排卵誘発での本薬投与又は妊娠初期の本薬曝露に伴い児の先天異常が増加することは報告されていない（5.（1）参照）。したがって、本薬が不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもと適正に使用され、妊娠初期の意図しない本薬曝露を避ける対策も講じられるのであれば、本邦の 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。

以上より、検討会議は、日本人 PCOS 患者の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・効果及び効能・効果に関連する注意については、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）
多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発
ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。

【効能又は効果に関連する注意】
- ゴナドトロピン製剤を除く排卵誘発剤で十分な効果が得られない場合に併用を考慮すること。
- 糖尿病を合併する多嚢胞性卵巣症候群の患者では糖尿病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、及びそれらに基づくメタ・アナリシスの結果、並びに国内外の教科書及びガイドラインの記載内容等を踏まえて、本薬の PCOS における排卵誘発に関する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断できる（7.（3）参照）。

海外臨床試験の大半は、肥満、耐糖能異常又はインスリン抵抗性の有無によらず PCOS 患者が組み入れられていたが、本薬はインスリン抵抗性を改善する作用を有しており、独国ガイドラインでは PCOS 患者全般に投与可能であるがインスリン抵抗性を有する PCOS 患者に対する使用がより妥当とされ、加国ガイドラインでは、肥満の PCOS 患者への本薬の使用が推奨され、国内ガイドラインでは、肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性のいずれかを認め、かつ CC 単独で卵胞発育を認められない場合に本薬を併用することが推奨さ

れている（5.（4）参照）。

以上を踏まえると、PCOS 患者のうち、インスリン抵抗性、又は肥満及び耐糖能異常といったインスリン抵抗性と同様の代謝異常を示す患者集団に対し、本薬を投与することは合理的であることから、本薬の効能・効果を上述のようにすることが適切と判断する。

加えて、海外臨床試験では、CC 単独投与と比較して本薬単独投与の排卵率、臨床妊娠率、生産率は低い結果が示されており（5.（1）参照）、豪州のガイドラインでは、本薬単独投与は、他の排卵誘発薬より効果がない旨記載されていること、及び国内外のガイドラインでは PCOS の排卵誘発の第一選択である CC で十分な効果が得られない場合に本薬を他の排卵誘発薬と併用することが推奨されていることを踏まえ、ゴナドトロピン製剤を除く排卵誘発剤で十分な効果が得られない場合に併用を考慮する旨、注意喚起することが妥当と判断する。

また、要望学会が述べるように、糖尿病を合併した PCOS 患者では、糖尿病の診療ガイドラインに基づき糖尿病の治療を優先することが適切であり、当該内容を注意喚起することが妥当と判断する。

（２）用法・用量について

用法・用量については、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）
他の排卵誘発薬との併用で、通常、メトホルミン塩酸塩として 500 mg の 1 日 1 回経口投与より開始する。患者の忍容性を確認しながら、500 mg の 1 日 3 回経口投与を超えない範囲で増量し、排卵までに中止する。

【設定の妥当性について】
1）他の排卵誘発薬との併用について

海外臨床試験の成績、及びそれらに基づくメタ・アナリシスから、本薬単独投与時の排卵率及び臨床妊娠率は、プラセボと比較して高かったものの、CC単独投与と比較して低く、他の排卵誘発薬に本薬を併用投与した時の排卵率や臨床妊娠率は他の排卵誘発薬単独投与と比較して高かった（5.（1）、（2）参照）。また、海外のガイドラインでは、本薬の単独投与を許容しているガイドラインもあるが、基本的には本薬は他の排卵誘発薬との併用での使用が推奨されている。国内ガイドラインでも他の排卵誘発薬との併用での本薬の使用が推奨されている。加えて、国内の使用実態においても、他の排卵誘発薬との併用で本薬が使用されている実態があることを踏まえて、他の排卵誘発薬と併用することが必須と判断した。

2）用量について

本薬の有用性が示された海外臨床試験における投与方法について、本薬を1000、1500、又は1700 mg/日の固定用量で投与する方法があった一方で、要望内容と同様、本薬を500 mg/日（500 mg1日1回）で投与を開始し、1500（500 mg1日3回）、1700（850 mg1日2回）又は2000 mg/日（500 mg1日4回）まで漸増する投与方法もあった。国内の使用実態に係る公表文献で要望内容と同様、漸増する方法での使用実態が確認できる。また、国内の使用実態では、維持用量として最大1500 mg/日で安全性等に問題なく投与できていることが確認できる。なお、開始用量の投与期間は、国内外の公表文献によって多様であり、開始用量を2週間投与する規定とすることの妥当性はないと考えられることから、特定の期間を規定するのではなく、患者の忍容性を確認しながら維持用量まで増量することが妥当と考える。

以上より、通常、500 mgの1日1回経口投与から開始し、患者の忍容性を確認しながら、500 mgの1日3回経口投与を超えない範囲で増量する、とすることが妥当と判断した。

3）投与終了時期について

本薬の投与終了時期について、日本生殖医学会からは「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。」が要望されている。海外ガイドライン及び教科書には本薬の投与終了時期に関する記載はなく、海外臨床試験においても本薬の投与終了時期は確認できないが、国内ガイドラインでは妊娠が確認された段階で本薬の投与を終了する旨記載されている。一方で、海外臨床研究では妊娠初期の本薬曝露による先天異常の発現割合の増加は示唆されていないものの、本薬は、非臨床試験成績に基づき妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与が禁忌とされており、現時点において、妊娠中の本薬曝露による児への影響は否定できていない（5.（1）参照）ことから、本薬の投与終了時期を要望どおり、「排卵まで」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、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に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 guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018.
3） 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. p153-4.
4） 英国添付文書：Glucophage（Sanofi）
5） 独国添付文書：Glucophage（Merck Serono Gmbh）
6） 仏国添付文書：Glucophage（Merck Santé S.A.S.）
7） 加国添付文書：Glucophage（Sanofi in Canada）
8） 豪州添付文書：Glucophage（Alphapharm Pty Ltd）
9） Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. Fertil Steril 2017; 108: 426-41.
10） Polycystic Ovary Syndrome. Obstet Gynecol 2018; 131: e157-71.
11） Baillargeon JP, et al. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. Fertil Steril. 2004; 82: 893-902.
12） Tang T, et al. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. Hum Reprod. 2006; 21: 80-9.

13） Johnson NP, et al. PCOSMIC: a multi-centre randomized trial in women with PolyCystic Ovary Syndrome evaluating Metformin for Infertility with Clomiphene. Hum Reprod. 2010; 25: 1675-83.

14） Karimzadeh MA, et al. An assessment of lifestyle modification versus medical treatment with clomiphene citrate, metformin, and clomiphene citrate-metformin in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2010; 94: 216-20.

15） Tang T, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 5: Cd003053.

16） Legro RS, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2007; 356: 551-66.

17） Zain MM, et al. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 2009; 91: 514-21.

18） Moll E, et al. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. BMJ. 2006; 332: 1485.

19） Moll E, et al. Does adding metformin to clomifene citrate lead to higher pregnancy rates in a subset of women with polycystic ovary syndrome? Hum Reprod. 2008; 23: 1830-4.

20） Morin-Papunen L, et al. Metformin Improves Pregnancy and Live-Birth Rates in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 1492-500.

21） Hwu YM, et al. Ultra-short metformin pretreatment for clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. Int J Gynaecol Obstet. 2005; 90: 39-43.

22） Kocak M, et al. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2002; 77: 101-6.

23） Creanga AA, et al. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2008; 111: 959-68.

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：2022 年 1 月 18 日）

25） Palomba S, et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome, J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90; 4068-74.

26） Zain MM, et al. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for

first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 2009; 91: 514-21.

27） Sahin Y, et al. The effects of metformin on insulin resistance, clomiphene-induced ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004; 113: 214-20.

28） Dasari P, et al. The efficacy of metformin and clomiphene citrate combination compared with clomiphene citrate alone for ovulation induction in infertile patients with PCOS. J Hum Reprod Sci. 2009; 2: 18-22.

29） Vandermolen DT, et al. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. Fertil Steril. 2001; 75: 310-5.

30） George SS, et al. Sequential treatment of metformin and clomiphene citrate in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled trial. Hum Reprod 2003; 18: 299-304.

31） Sohrabvand F, et al. Efficacy of combined metformin–letrozole in comparison with metformin–clomiphene citrate in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian disease. Hum Reprod 2006; 21: 1432-5.

32） Malkawi HY, et al. The effect of metformin plus clomiphene citrate on ovulation and pregnancy rates in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome. Saudi Med J. 2002; 23: 663-6.

33） Cheng J, et al. Clinical outcomes of ovulation induction with metformin, clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin in polycystic ovary syndrome. J Int Med Resear 2010; 38: 1250-8.

34） zum Einsatz von Metformin vor und während der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch 2015

35） Lord JM, et al. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 327: 951-3.

36） Harborne L, et al. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. Lancet 2003; 361: 1894-901.

37） Palomba S, et al. Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis. Clin Endocrinol. 2009;70: 311-21

38） Recommandations pour la pratique Clinique La prise en charge du couple infertile 2010.

39） No. 362-Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome. J Obstet Gynaecol Can 2018; 40: 978-87.

40） Wang R, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic

review and network meta-analysis. BMJ. 2017;356:j138.

41） Ng EH, et al. Effects of metformin on ovulation rate, hormonal and metabolic profiles in women with clomiphene-resistant polycystic ovaries: a randomized, double-blinded placebo-controlled trial. Hum Reprod. 2001; 16: 1625-31.

42） Siebert TI, et al. Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. Fertil Steril. 2006; 86: 1432-7.

43） International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018.

44） Morley LC, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 11: CD003053.

45） Onalan G, et al. Predictive value of glucose-insulin ratio in PCOS and profile of women who will benefit from metformin therapy: obese, lean, hyper or ormoinsulinemic? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 123: 204-11.

46） Karimzadeh MA, et al. The effect of administration of metformin on lipid profile changes and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. Middle East Fertil Soc J. 2007; 12: 174-8.

47） Basirat Z, et al. Enhanced ovarian folliclular development by metformin does not correlate with pregnancy rate: a randomized trial. Int J Fertil Steril 2012: 6; 31-6.

48） Cheng J, et al. Clinical outcomes of ovulation induction with metformin, clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin in polycystic ovary syndrome. J Int Med Res. 2010; 38: 1250-8.

49） Begum MR, et al. Pretreatment and co-administration of oral anti-diabetic agent with clomiphene citrate or rFSH for ovulation induction in clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. J Obstet Gynaecol Res 2013; 39: 966-73.

50） Liu C, et al. Comparison of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. Glynecol Endocrinol. 2017; 33: 872-6.

51） Panchaud A, et al. Use of metformin during pregnancy and risk of major congenital malformations: Preliminary findings of a systematic review and meta-analysis. Reprod Toxicol 2019; 88; 149.

52） Diav-Citrin O, et al. In-utero exposure to metformin for type 2 diabetes or polycystic ovary syndrome: A prospective comparative observational study. Reprod Toxicol 2018; 80: 85-91.

53） Scherneck S, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: A prospective cohort study. Reprod Toxicol 2018; 81; 79-83.

54） Gilbert C, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis.

Fertil Steril 2006; 86; 658-63
55） メトグルコ錠 250 mg 申請資料概要
56） Tuchmann-Duplessis H, et al. Repercussions of a hypoglycemic drug, N-N-dimethylbiguanide HCl, on gestation and fetal development in rats. Compt Rend 1961; 253: 321-3
57） Sharpe A, et al. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2019; 12: CD013505.
58） Bordewijk EM, et al. Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2017; 1: CD009090.
59） Endocrinology and Diabetes: Case Studies, Questions and Commentaries. Springer-Verlag London Ltd. 2015.
60） Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts. Springer New York. 2014
61） 生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p199-203.
62） 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. p153-5.
63） 生殖医療ガイドライン. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2021. p44-49.
64） 石川聖子､他. 多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発における塩酸メトホルミン 1500 mg/day 増量投与の有効性の検討. 日本受精着床学会雑誌 2012; 29: 296-300.
65） Matsuzaki T, et al. Clinical outcome of various metformin treatments for women with polycystic ovary syndrome. Reprod Med Biol 2017; 16: 179-87.
66） Kurabayashi T, et al. Effects of low-dose metformin in Japanese women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. Reprod Med Biol 2004; 3: 19-26.
67） 中村康彦、他. 診療 当院における多嚢胞性卵巣症候群に対するメトフォルミン療法の検討. 産婦人科の実際 2009; 58: 2043-8.
68） 橘直之、他. インスリン抵抗性を合併する PCOS 不妊女性に対するメトホルミン療法の有用性ー排卵誘発作用, 流産および GDM 予防効果の検討ー. 栃木県産婦人科医報 2007; 34: 8-12.
69） 加藤智子、他. 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)における Clomiphene Citerate (CC) + Metformin (Met)療法について. 八千代病院紀要. 2008; 28: 17-8.

資料4－6

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）
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

１．要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：メトホルミン塩酸塩	
	販売名：メトグルコ錠 250 mg、同錠 500 mg	
	会社名：大日本住友製薬株式会社	
要望者名	日本生殖医学会	
要望内容	効能・効果	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
	用法・用量	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。
	効能･効果及び用法･用量以外の要望内容（剤形追加等）	糖尿病患者は糖尿病診療ガイドラインに従って糖尿病の治療を優先する。 クロミフェンやレトロゾール等による調節卵巣刺激と組み合わせて用いられる。
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

多嚢胞性卵巣症候群（以下、「PCOS」）は、WHO グループⅡに分類される排卵障害であり、不妊症の原因の一つとなり得る。不妊症は、生殖年齢の男女が妊娠を希望し、ある一定期間[注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 [1)]。

（２）医療上の有用性についての該当性

メトホルミン塩酸塩（以下、「本薬」）は、欧米等 6 カ国において要望内容について承認

されていないが、国際的なガイドラインにおいて、PCOS 患者での生殖補助医療（以下、「ART」）における調節卵巣刺激（以下、「COS」）への本薬の併用投与が推奨されている[2)]。 また、生殖医療の必修知識 2020[3)] では、ART における COS 法の一つとして本薬を用いる方法が記載されている。加えて、産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020 CQ327[4)] において、ART を施行する場合に卵巣過剰刺激症候群（以下、「OHSS」）のリスクが高いと判断した場合の解説中に、本薬の併用が OHSS の発症率を有意に下げた報告が紹介されている。 以上を踏まえ、「ウ　欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における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	
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 12 月現在）。
２）英国：Glucophage（Merck Serono Ltd）[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 12 月現在）。
３）独国：Glucophage（Merck Serono 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 12 月現在）。
４）仏国：Glucophage（Merck Santé S.A.S.）[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 12 月現在）。
５）加国：Glucophage（Sanofi in Canada））[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 12 月現在）。
６）豪州：Glucophage（Alphapharm Pty Ltd）[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 12 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.（Fertil Steril 2016; 106: 1634-47）[10]
効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	・ 本薬は PCOS における OHSS リスクを減少させる。
用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）	・ 体外受精（以下、「IVF」）を行う PCOS 患者において、卵巣刺激時に本薬 500 mg を 1 日 3 回又は 850 mg を 1 日 2 回を投与した結果、OHSS の発現割合が低下することが示された。
ガイドラインの根拠論文	・ Hum Reprod 2006; 21: 1416-25[11] ・ Fertil Steril 2011; 96: 1384-90[12] ・ J Obstet Gynaecol 2009; 29: 651-5[13] ・ BJOG 2013; 120: 267-76[14]

<table>
<tr><td></td><td>・ Int J Gynaecol Obstet 2015; 131: 111-6[15)]</td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">２）英国</td></tr>
<tr><td>ガイドライン名</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果
（または効能・効果に関連のある記載箇所）</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量
（または用法・用量に関連のある記載箇所）</td><td></td></tr>
<tr><td>ガイドラインの根拠論文</td><td></td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">３）独国</td></tr>
<tr><td>ガイドライン名</td><td>zum Einsatz von Metformin vor und während der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch 2015.[16)]</td></tr>
<tr><td>効能・効果
（または効能・効果に関連のある記載箇所）</td><td>・ OHSS のリスクを軽減するために生殖補助医療の際には本薬の追加投与を検討する。</td></tr>
<tr><td>用法・用量
（または用法・用量に関連のある記載箇所）</td><td>1 日投与量 1500～2000 mg が推奨される。消化器系の副作用を抑えるために、徐々に増量することを推奨する。BMI を考慮した場合の本薬の用量は、表 1 のとおりである。

表　BMI 別の本薬の用法・用量
<table><tr><th>BMI</th><th>用量</th><th>投与回数</th></tr><tr><td>BMI<25 kg/m^2</td><td>500 mg</td><td>1 日 2 回</td></tr><tr><td>25 kg/m^2≦BMI＜30 kg/m^2</td><td>850 mg</td><td>1 日 2 回</td></tr><tr><td>30 kg/m^2≦BMI</td><td>1000 mg</td><td>1 日 2 回</td></tr></table>
妊娠を確認した場合、本薬は流産率、妊娠後期の妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群の有意な減少を示すエビデンスがないため、投薬を中止すべきである。</td></tr>
<tr><td>ガイドラインの根拠論文</td><td>・ BJOG 2013; 120: 267-76[14)]
・ Cochrane Database Syst Rev 2014; 11: CD006105.[17)]</td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">４）仏国</td></tr>
<tr><td>ガイドライン名</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td></td></tr>
</table>

（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	The Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome[18]
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	OHSS の発現割合を低下させる可能性があるため、IVF を行う PCOS 患者では、本薬の追加を検討すべきである。
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	本薬は OHSS 予防に効果があるため、理想的には予定されたゴナドトロピン刺激の 8 週間前に開始すべきである。胃腸障害の副作用を最小限にするため、本薬 500 mg 就寝前の低用量で開始し、1 日あたり 500 mg×3（1500 mg）の有効用量まで徐々に増量することを推奨する。本薬は採卵まで継続する必要がある。
ガイドラインの根拠論文	・ Hum Reprod 2006; 21: 1387-99[19] ・ Cochrane Database Syst Rev 2009; 2: CD006105[20]
備考	
６）豪州	
ガイドライン名	International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018.[21]
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	GnRH アゴニスト法での IVF 又は卵細胞質内精子注入法（以下、「ICSI」）を施行予定の PCOS 患者では、臨床妊娠率を改善し、OHSS 発症リスクを低下させるために、卵胞刺激ホルモン（以下、FSH）による卵巣刺激前又は卵巣刺激中に本薬を併用できる。
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	IVF 又は ICSI を施行予定の PCOS 患者に、本薬併用下で GnRH アゴニストプロトコールを実施する場合、以下を考慮する。 ・ 本薬は GnRH アゴニスト治療開始時に開始する。 ・ 本薬は 1000～2550 mg/day で使用する。 ・ 本薬は妊娠検査又は月経時には中止する（本薬投与が必要な場合を除く）。 ・ 本薬の副作用
ガイドラインの根拠論文	・ Hum Reprod 2006; 21: 1387-99[19] ・ Int J Gynaecol Obstet 2015; 131: 111-6[22]

	・ Cochrane Database Syst Rev 2014; 11: CD006105[17)] ・ Hum Reprod 2011; 26:2045-53[23)] ・ Hum Reprod 2004; 19: 1315-22[24)] ・ Fertil Steril 2011; 96: 1384-90[12)] ・ Hum Reprod 2006; 21: 1416-25[11)] ・ Gynecol Endocrinol 2003; 17: 207-14[25)] ・ Fertil Steril 2005; 84: 798-801[26)]
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） The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment.（Hum Reprod 2006; 21: 1416-25）[11)]

IVF/ICSI を実施予定の 20～39 歳の PCOS 患者を対象に、GnRH アゴニストロング法に本薬を併用したとき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 52 周期、プラセボ群 49 周期）。

GnRH アゴニスト投与による下垂体脱感作の初日から採卵日まで、本薬 1 回 850 mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与することとされた。子宮内膜厚が 3 mm 未満であることを確認した後に r-hFSH 100 単位/日で投与開始し、r-hFSH 投与開始 7 日目に 13 mm 超の卵胞が確認されなかった場合、BMI 30 kg/m^2 未満[注 2)] の患者では r-hFSH を 150 単位/日に増量し、30 kg/m^2 超[注 2)] の患者では 200 単位/日に増量することとされた。r-hFSH 投与開始 11 日目で主席卵胞が 15 mm を超えていない場合は r-hFSH を 100 単位/日を追加し、r-hFSH 投与開始 14 日目までに 17 mm 以上の卵胞が 3 つ以上になった場合はヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）10000 単位を投与し、17 mm の卵胞が 2 個未満の場合は、r-hFSH 投与開始 14 日目までに治療を中止することとされた。

有効性について、主要評価項目である受精改善率（1 周期あたりに採取した卵母細胞数に占める 2 つの前核期の胚を持つ正常な受精卵の数の割合）（平均値±標準偏差）は、本薬群及びプラセボ群（以下、同順）で、52.9±21.8%及び 54.9±19.1%であった。臨床妊娠率は 38.5%及び 16.3%、生産率は 32.7%及び 12.2%であった。

安全性について、副作用の発現割合は 45.1%及び 8.2%であり、OHSS の発現割合は、それぞれ 3.8%及び 20.4%であった。

注 2）文献の記載どおり。

2） Metformin reduces risk of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovary syndrome during gonadotropin-stimulated in vitro fertilization cycles: a randomized, controlled trial. （Fertil Steril 2011; 96; 1384-90）[12)]

OHSS のリスクが高い、又は過去の IVF において中等度から重度の OHSS のために治療を中止したことのある 35 歳以下の IVF 実施予定の PCOS 患者を対象に、COS 時の OHSS に対する本薬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 60 例、プラセボ群 60 例）。

本薬 1 回 500 mg 又はプラセボの 1 日 3 回投与を GnRH アゴニストと同日に開始し、最終的な卵胞成熟まで継続することとされた。GnRH アゴニストによる下垂体脱感作を確認した後、ゴナドトロピン（過去用いたものと同じもの）を 150 単位/日で投与開始し、5 日間投与後にステップダウンプロトコルに従い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 OHSS の発現割合は、本薬群及びプラセボ群（以下、同順）で、それぞれ 8.3%（5/60 例）及び 30.0%（18/60 例）であった。OHSS の重症度別の発現割合は表 2 のとおりであった。

表 2　重症度別の OHSS の発現割合

	本薬群 （60 例）	プラセボ群 （60 例）
軽度	5.0（3）	18.3（11）
中等度	3.3（2）	10.0（6）
重度	0（0）	1.7（1）

%（例数）

また、採卵数（平均値）は 9.5 個及び 10.0 個、臨床妊娠率は 43.3%（26/60 例）及び 40.0%（24/60 例）、妊娠継続率は 35.0%（21/60 例）及び 31.7%（19/60 例）、生産率は 48.3%（29/60 例）及び 45.0%（27/60 例）であった。

安全性について、中止例での有害事象の発現は認められなかった。消化器症状の有害事象の発現割合は 25.0%（15/60 例）及び 5.0%（3/60 例）であった。

3） Metformin in the treatment of clomiphene citrateresistant women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilisation treatment: A randomised controlled trial.（J Obstet Gynaecol 2009; 29: 651-5）[13)]（企業 4）

IVF 実施予定の CC 抵抗性の PCOS 患者を対象に、GnRH アゴニストロング法と本薬の併用の有効性及び安全性を検討する目的で、単盲検無作為化比較試験が実施された（本薬群 34 例、プラセボ群 32 例）。

本薬 1 回 850 mg 又はプラセボの 1 日 2 回投与を IVF 開始 1 カ月前に開始し、妊娠検査日まで投与することとされた。

GnRH アゴニストによる下垂体脱感作の確認後、ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（以下、「hMG」）を 150 単位/日より投与を開始し、卵巣反応に応じて投与量を増減することとされた。少なくても 3 個の卵胞径が平均 17 mm に達した時点で、hCG 10000 単位を投与し、36 時間後に採卵することとされた。

有効性について、本薬群及びプラセボ群（以下、同順）で、採卵数は 14.2±3.1 個及び 17.1±4.1 個、妊娠率は 44.1%（15/34 例）及び 28.1%（9/32 例）であった。

安全性について、OHSS の発現割合は 0%（0/34 例）及び 9.3%（3/32 例）であった。また、本薬群の生児に致死的な異常は認められなかった。

4） Use of metformin before and during assisted reproductive technology in non-obese young infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double-blind, multi-centre study. （Hum Reprod 2011; 26: 2045-53）[23)]

IVF/ICSI を実施予定の 38 歳未満、BMI 28 kg/m^2 未満の PCOS 患者を対象に、COS に本薬を併用したとき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 74 例、プラセボ群 76 例）。無作為化後に同意を撤回した 1 例を除く 149 例（本薬群 74 例、プラセボ群 75 例）が解析対象とされた。

COS の 12 週間以上前から、本薬 500 mg/日又はプラセボの投与を開始し、2 週間で本薬 2000 mg/日に増量し、妊娠検査日まで投与を継続することとされた。消化器症状の発生を抑制するため、食事と一緒に服用し、消化器症状が発生した場合は減量できる規定とされ、妊娠検査まで継続することとされた。

GnRH アゴニストによる下垂体脱感作を確認した後、r-hFSH を 112.5 単位/日で投与開始することとされた。r-hFSH の投与量は超音波検査の結果に基づき調整することとされた。少なくとも 1 つの卵胞径が 17 mm 超になった時点で最終的な卵胞成熟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臨床妊娠率は、本薬群及びプラセボ群（以下、同順）で 50.0%（37/74 例）及び 33.3%（25/75 例）であった。生産率は 48.6%（36/74 例）及び 32.0%（24/75 例）であった。また、IVF/ICSI が施行された患者[注 3)] における臨床妊娠率は 39.3%（22/56 例）及び 30.4%（17/56 例）、生産率は 37.5%（21/56 例）及び 28.6%（16/56 例）であった。

安全性について、有害事象の発現件数は 135 件及び 61 件であった。そのうち、中等度又は重症の有害事象の発現件数は 49 件及び 13 件であり、重篤な有害事象の発現例数は 2 例（腎結石 1 例、妊娠検査偽陰性 1 例）及び 0 例であった。

副作用の発現件数は 76 件及び 16 件で、主な副作用として悪心（21 例及び 4 例）及び軽度の頭痛（15 例及び 9 例）が報告された。また、消化器症状の発現割合は 41%（30/74 例）及び 12%（9/75 例）であり、その内訳は、本薬群において悪心 21 例、嘔吐 4 例、下痢/軟便 9 例及び腹痛/腹部不快感 10 例、プラセボ群において悪心 4 例、嘔吐 1 例、下痢/軟便 2 例及び腹痛/腹部不快感 6 例であった。副作用による試験中止例数は 2 例及び 3 例であった。

OHSS の発現例数（うち入院を要した症例数）は 5 例（2 例）及び 5 例（3 例）であった。また、OHSS の恐れのための hCG 投与中止例数は 0 例及び 1 例、OHSS の恐れのための胚移植中止例数は 1 例及び 2 例であった。

注 3）r-hFSH 投与前に自然妊娠した 23 例（15 例及び 8 例）を除き、r-hFSH が投与され、IVF/ICSI が施行された。

5） Metformin treatment before IVF/ICSI in women with polycystic ovary syndrome; a prospective, randomized, double blind study.（Hum Reprod 2004; 19: 1315-22）[24)]

IVF/ICSI を予定している PCOS 患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験を実施した（本薬群 37 例、プラセボ群 36 例）。なお、無作為化された症例のうち、本薬群及びプラセボ群（以下、同順）で脱落した 6 例及び 4 例（本薬又はプラセボ投与前の脱落 : 2 例及び 2 例、r-hFSH 投与前の自然妊娠 : 4 例及び 2 例）を除く 31 例及び 32 例が解析対象とされた。

本薬 1 回 1000 mg 又はプラセボの 1 日 2 回投与し（最初の 2 週間で徐々に 2000 mg/日まで増量し）、hCG 投与まで少なくとも 16 週間投与することとされた。

GnRH アゴニストによる下垂体脱感作を確認した後、非肥満女性（BMI＜28 kg/m^2）では r-hFSH 100 単位/日、肥満女性（BMI≧28 kg/m^2）では r-hFSH 150 単位/日で投与を開始し、10 日目以降は卵巣反応に応じて r-hFSH の投与量を調整することとされした。hCG 5000 単位投与の 34～36 時間後に採卵し、最大 2 個の胚を移植することとされた。

有効性について、本薬群及びプラセボ群（以下、同順）で、生化学的妊娠率は 58%及び 47%、臨床妊娠率は 48%及び 44%、生産率は 39%及び 34%であった。

安全性について、軽度の胃腸障害が 20 例及び 5 例で認められ、そのうち本薬群の 5 例において本薬の用量を 2000 mg/日から 1500 mg/日に減量した。なお、副作用により試験を中止した症例はいなかった。OHSS は 1 例及び 4 例で認められた。

＜国内における臨床試験等＞
なし

＜催奇形性に関する海外報告＞

1） Use of metformin during pregnancy and risk of major congenital malformations: Preliminary findings of a systematic review and meta-analysis.（Reprod Toxicol 2019; 88; 149）[27)]

PCOS 患者又は 2 型糖尿病患者を対象に、妊娠初期の本薬の投与による児の先天異常の発現割合を報告した比較対照試験のメタ・アナリシスであり、以下のように記載されている。

- PCOS 患者を対象とした臨床試験における対照に対する本薬の大奇形の割合の点推定値のオッズ比（以下、「OR」）は 1.34［0.78, 2.33］であり、2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験における大奇形の割合の点推定値の OR は 1.78［0.63, 5.01］であった。

2） In-utero exposure to metformin for type 2 diabetes or polycystic ovary syndrome: A prospective comparative observational study.（Reprod Toxicol 2018; 80; 85-91）[28)]

妊娠初期に本薬の曝露を受けた妊婦を対象に、本薬の投与目的が糖尿病であった集団（119 例）は妊娠初期にインスリンが投与された集団（93 例）と、本薬の投与目的が PCOS だった集団（51 例）は催奇形性のある薬剤に曝露されていない妊婦（530 例）とそれぞれ比較して、本薬による児の大奇形のリスクを評価する前向き観察研究が実施された。

大奇形[注 4)]の発現割合は、本薬の曝露を受けた糖尿病集団及びインスリン投与集団でそれぞれ 1.1%（1/90 例）及び 2.5%（2/80 例）、本薬の曝露を受けた PCOS 集団及び催奇形性を有する薬剤の曝露を受けていない集団でそれぞれ 4.4%（2/45 例）及び 1.7%（9/519 例）であった。

注 4）遺伝学的異常又は自然消失した心血管系異常は除外された。

3） Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: A prospective cohort study.（Reprod Toxicol 2018; 81: 79-83）[29)]

妊娠初期に本薬の曝露を受けた妊婦を対象に、本薬による児の大奇形及び自然流産のリスクを評価することを目的に前向き観察研究が実施された。

大奇形の発現割合は本薬曝露集団及び本薬非曝露集団[注 5)]（以下、同順）でそれぞれ 3.5%（11/315 例）及び 4.2%（38/913 例）であり、遺伝学的異常の発現割合は 0.6%（2/314 例）及び 0.7%（6/914 例）であった。

注 5）BMI 及びデータベース登録時の年齢が一致している本薬非曝露例のデータ。

4） Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis.（Fertil Steril 2006; 86; 658-63）[30)]

PCOS 患者又は糖尿病患者を対象に、妊娠初期に本薬の曝露を受けた場合の児の先天異常の発現割合を報告したメタ・アナリシスであり、以下のように記載されている。

- PCOS 患者及び糖尿病患者を対象とした臨床試験に基づくメタ・アナリシスの結果、対照に対する本薬の大奇形の割合の OR［95%CI］は 0.50［0.15, 1.60］であった。
- PCOS 患者のみを対象とした観察研究における奇形の割合は対照及び本薬でそれぞれ約 7.2%及び 1.7%だった。

＜生殖発生毒性試験＞

1） 生殖発生毒性試験（「メトグルコ錠 250 mg」初回承認申請時添付資料）[31)]

受胎能及び一般生殖能試験として、雌ラットに本薬 0、120、300 及び 600 mg/kg/日を交配 2 週間前から剖検まで反復経口投与した結果、黄体数及び着床数に影響はなく、自然分娩した雌ラットにおいては、妊娠期間、出産率及び着床痕数にも影響は認められなかった。

胚・胎児発生に関する試験として、雌ラットに本薬 0、120、300 及び 600 mg/kg/日を妊娠 6 日目から 15 日目まで反復経口投与した結果、黄体数、着床数、生存胎児数、吸収胚数、死亡胎児数、体重、頭殿長及び性比のいずれにも影響は認められなかった。また、雌ウサギに本薬 0、50、100 及び 140 mg/kg/日を妊娠 6 日目から 18 日目まで反復経口投与した結果、胚・胎児への影響は認められなかった。

2） Repercussions of a hypoglycemic drug, N-N-dimethylbiguanide HCl, on gestation and fetal development in rats（Compt Rend 1961; 253, 321-3）[32)]

雌ラットに本薬 500 及び 1000 mg/kg を妊娠 1 日目から 12 日目まで反復経口投与した結果、胎仔の死亡及び奇形の発生割合は対照群と比較して高値であった。

（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） Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome.（Cochrane Database Syst Rev 2020; 12: CD006105）[33)]

IVF/ICSI を施行予定の PCOS 患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討した無作為化比較試験に基づくメタ・アナリシスの結果について、以下のように記載されている。

- 本薬の投与量は 1000～2550 mg/日であった。
- プラセボ又は無治療に対する本薬の OHSS 発現割合、生産率（ロング法による）、生産率（ショート法による）、妊娠率（ロング法による）、妊娠率（ショート法による）、流産率及び副作用の発現割合のリスク比［95% CI］は、0.46［0.29, 0.72］、1.30［0.94, 1.79］、0.48［0.29, 0.79］、1.32［1.08, 1.63］、1.38［0.21, 9.14］、0.86［0.56, 1.32］及び 3.35［2.34, 4.79］であり、採卵数の平均値差［95%CI］は 0.03［－1.42, 1.48］であった。

2） A systematic review and meta-analysis of metformin among patients with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology procedures.（Int J Gynaecol Obstet 2015;

131; 111–6）[15)]

IVF/ICSI を施行予定の PCOS 患者を対象に本薬を投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験に基づくメタ・アナリシスの結果について、以下のように記載されている。

- 本薬の投与量は 500～2550 mg/日であった。
- プラセボと比較した本薬の OHSS 発現割合、妊娠率、生産率及び流産率の OR［95%CI］は、0.44［0.26, 0.77］、1.11［0.92, 1.33］、1.12［0.92, 1.36］及び 1.00［0.60, 1.67］であった。

3） Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.（BJOG 2013; 120: 267-76）[14)]

IVF/ICSI を施行予定の PCOS 患者を対象に本薬を投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験に基づくメタ・アナリシスの結果について、以下のように記載されている。

- 本薬の投与量は 1000～2550 mg/日であった。
- プラセボ又は無治療と比較した本薬の OHSS 発現割合、妊娠率、生産率、流産率及び着床率の OR［95%CI］は、0.27［0.16, 0.46］、1.20［0.90, 1.61］、1.69［0.85, 3.34］、0.50［0.30, 0.83］及び 1.42［1.24, 2.75］であった。
- プラセボ又は無治療と比較した本薬の採卵数の加重平均値の差［95%CI］は－1.11［－1.86, －0.36］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）Endocrinology and Diabetes: Case Studies, Questions and Commentaries. Springer-Verlag London Ltd. 2015.[33)]

- 本薬は、肝臓でのグルコース産生の低下、グルコース吸収の減少、及び骨格筋へのグルコース取込みの増加により、全体的なインスリン必要量を低下させることで PCOS における代償性の高インスリン血症と高アンドロゲン血症の悪循環を断ち切ることにより、代謝及び生殖に関する結果を改善する可能性がある。
- 無排卵性不妊症で他の不妊因子を持たない PCOS 患者の不妊治療の第一選択として、クロミフェンクエン酸塩（以下、「CC」）（初回 50 mg/日、月経周期 3 日目から 5 日間経口投与）が推奨されている。また、第一選択としてアロマターゼ阻害薬（レトロゾール）を支持するデータも増えている。本薬は、肥満の PCOS 患者の排卵誘発において、これらの第一選択の医薬品に対する補助的な役割を持ち、IVF のためにゴナドトロピン治療を受けている患者の OHSS の予防に役立つと考えられる。

2）Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts. Springer New York. 2014.[34)]

- 卵胞発育において、卵胞内の顆粒膜細胞と卵母細胞にエネルギー供給をすることは重要である。分裂中の顆粒膜細胞は主に解糖系経路を介してグルコースを利用しており、これによって生成した ATP 及び代謝物（ピルビン酸及び乳酸）が卵胞液及び卵母細胞に供給される。
- PCOS 患者の顆粒膜細胞においては、インスリン刺激によるグルコースの取込み障害と解糖系活性の低下が指摘されている。本薬は、インスリン刺激による顆粒膜細胞の細胞膜へのグルコーストランスポーター（GLUT-4）の移動を増加させることが示されており、インスリン抵抗性の PCO における顆粒膜細胞のグルコースの取込みと代謝を増加させ、卵胞発育を促進する可能性がある。
- 最近のコクランレビューでは、本薬を服用している女性では排卵率と妊娠率が高いと結論づけられているが、本薬が PCOS 患者における卵母細胞の発育能力を改善できるかどうかは確立していない。
- PCOS 患者における不妊治療の第一選択は CC であるが、妊娠を希望する肥満の PCOS 女性においては本薬と CC の併用は有効である可能性がある。
- 本薬単独療法は妊娠を希望する非肥満の PCOS 患者に有効である可能性がある。
- PCOS 患者における IVF/ISCI 周期での本薬併用は、妊娠率等の生殖に関するエンドポイントに影響しないが、OHSS 発現割合を有意な減少させる。

＜国内における教科書等＞

1）生殖医療の必修知識[35)]

- PCOS ではインスリン増感薬であるメトホルミンを COS に併用することにより、成熟卵数が増加し、受精率や妊娠率が向上する可能性がある。
- しかし、メタ・アナリシスで明らかにされているのは OHSS 発生率の低下のみであり、厳格な RCT が必要と述べられている。
- なお、海外の報告における本薬の常用量は 1000～2500 mg/日と多量で、COS を開始する前から長期投与している点に注意を要する。

（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） Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline.（Fertil Steril 2016; 106: 1634-47）[10)]

以下のように記載されている。

- 本薬は PCOS における OHSS リスクを減少させる。
- IVF を行う PCOS 患者において、卵巣刺激時に本薬 500 mg を 1 日 3 回又は 850 mg を 1 日 2 回投与した結果、OHSS の発現割合が低下することが示された。

2） zum Einsatz von Metformin vor und während der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch 2015.[16)]

以下のように記載されている。

- OHSS のリスクを軽減するために IVF/ICSI の際には本薬の追加投与を検討する。
- 1 日投与量 1500～2000 mg が推奨される。消化器系の副作用を抑えるために、徐々に増量することを推奨する。BMI を考慮した場合の本薬の用量は、表 3 のとおりである。

表 3　BMI 別の本薬の用法・用量

BMI	用量	投与回数
BMI<25 kg/m^2	500 mg	1 日 2 回
25 kg/m^2≦BMI＜30 kg/m^2	850 mg	1 日 2 回
30 kg/m^2≦BMI	1000 mg	1 日 2 回

- 妊娠を確認した場合、本薬は流産率、妊娠後期の妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群の有意な減少を示すエビデンスがないため、投薬を中止すべきである。
- 副作用として、下痢、吐き気、嘔吐、一過性の消化器症状が知られている。また、ビタミン B_{12} の吸収低下により稀に悪性貧血を起こす。金属味が生じることもある。

3） The Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome[18)]

以下のように記載されている。

- OHSS の発現割合を低下させる可能性があるため、IVF を行う PCOS 患者では、本薬の追加を検討すべきである。
- 本薬は OHSS 予防に効果があるため、理想的には予定された本薬 500 mg 就寝前の低用量で開始し、1 日あたり 500 mg×3（1500 mg）の有効用量まで徐々に増量することを推奨する。本薬は採卵まで継続する必要がある。

4） International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018.[21)]

- GnRH アゴニスト法と共に及び IVF/ ICSI 治療を行う PCOS 女性患者では、本薬を FSH による排卵卵巣刺激の前/間に使用でき、臨床妊娠率を改善し OHSS の発症リスクを低下させる。
- IVF/ICSFI 治療を行う PCOS 患者女性に、本薬併用下で GnRH アゴニストプロトコールを実施する場合、以下を考慮する。
  - ✓ 本薬は GnRH アゴニスト治療開始時に開始する。
  - ✓ 本薬は 1000～2550 mg/day で使用する。
  - ✓ 本薬は妊娠検査又は月経時には中止する（本薬投与治療が必要な場合を除く）。
  - ✓ 本薬の副作用
- 本薬を処方する場合には以下の点を考慮すること。

- ✓ 消化器系の副作用を含む有害事象が用量依存的で自然治癒的であることを個別に検討する必要がある。
- ✓ 低用量から投与を開始し、週に 1～2 回 500 mg ずつ増量する。
- ✓ 本薬の長期的な使用について安全と思われるが、継続的に使用した場合、ビタミン B_{12} の低下に関与する可能性がある。

＜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 2020[36)]

以下のように記載されている。

- ART を施行する場合、卵巣刺激前に OHSS のリスクが高いと判断したら、GnRH アゴニストを用いた調節性卵巣刺激では OHSS が起こりやすいため、GnRH アンタゴニストを用いたプロトコルや CC を用いた低卵巣刺激法が推奨される。また、本薬の併用が OHSS 発症率を有意に下げるとする報告がある。

2） 生殖医療ガイドライン[37)]

以下のように記載されている。

- 本薬は一部の PCOS に対する一般不妊治療や生殖補助医療の排卵誘発法および卵巣刺激法として有効である。
- 最初の 2 週間は本薬 500 mg/日から開始し、消化器系の副作用の有無をみながら 750～1500 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、妊娠判明時には早期に中止すること。
- 一般的に血糖降下薬では胎児に低血糖が起こることによる胎児異常のリスクが懸念されていること、日本糖尿病学会によるガイドラインでは糖尿病患者の妊娠前管理として「妊娠中の血糖降下薬は推奨できないため、食事療法及び運動療法で十分な血糖コントロールが得られない場合はインスリン治療を行う」とあることから、妊娠判明時には早期に中止することが求められる。妊娠判明後も継続して使用する場合には、十分なインフォームドコンセントを得ることが必要である。

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、本薬の用法・用量が明示されている文献報告における本薬の用法・用量は表 4 のとおりであった。これらの文献において、本薬併用例で採卵、妊娠及び出産が可能であったことが確認できる。なお、本薬併用時の有害事象の発現に関する記載はなかった。

表 4　本邦での本薬の臨床使用実態に関する文献報告

文献 No	症例数 又は周期数	本薬の用法・用量等
38	32 周期	COS 周期の 4 週間前から 1000 mg/日を投与。
39	8 例 （8 周期）	250 mg/日を投与開始し、1 週間に 250 mg/日ずつ増量し、500～1000 mg/日で投与。 本薬投与開始 8～12 週後に GnRH アゴニストロング法を開始し、妊娠例は出産後、非妊娠例は妊娠検査時に本薬を終了。
40	PCOS 患者 113 例 （159 周期）のうち、 インスリン抵抗性の 高い患者	750～1500 mg/日を投与。 下痢や嘔気等を訴えた場合には減量。
41	6 例	GnRH アゴニストロング法開始前周期から 500 mg/日を投与。hCG 投与直前に終了。
42	6 例	750 mg/日を投与。

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 患者の ART における COS に係る効能・効果での承認を有していないが、海外で実施された無作為化比較試験の成績、及びそれらに基づくメタ・アナリシスにおいて、PCOS 患者に、従来の COS 法と本薬の併用は、従来の COS 法と比較して、OHSS の発現割合の低下、臨床妊娠率の増加等が報告されており（5.（1）、（2）参照）、これらの海外臨床試験成績やメタ・アナリシスに基づき、米国、独国、加国のガイドラインでは OHSS の発現割合が低下するため、豪州のガイドラインでは、OHSS の発現割合の低下に加え、臨床妊娠率の増加の可能性のため、PCOS 患者における ART での COS に本薬を併用することが、選択肢の一つとして推奨されている（5.（4）参照）。国内臨床試験は確認できなかったものの、国内のガイドラインにも PCOS 患者における ART での COS に本薬を併用することに係る記載があり、公表文献から、本邦の医療実態においても PCOS 患者に COS を行う際に本薬が併用され、採卵、妊娠及び出産が可能であったことが確認できる（6.（2）参照）。以上を踏まえると、日本人の PCOS 患者における ART での COS に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。

以上より、検討会議は、日本人 PCOS 患者における ART での COS に用い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

海外臨床試験で認められた有害事象についてプラセボ群と比較して本薬群で発現割合は高かったものの、認められた主な事象は、既承認の効能・効果でも発現が知られている消

化器症状であり、いずれの臨床試験においても有害事象による投与中止の割合に大きな差異はなかった。(5.(1)項参照)

国内における使用実態係る公表文献では、本薬併用時の有害事象の発現について記載はなかった(6.(2)項参照)。

また、開発要請を受けた企業が収集した重篤な国内副作用報告のうち、本薬の使用目的が不妊治療であった報告は1例(乳酸アシドーシス、腎機能障害、意識レベルの低下及び自殺企図)であった(2021年9月9日時点)が、当該症例は自殺を企図して本薬を過量服用した症例であり、当該報告に基づく新たな注意喚起は要しないと企業は判断している。

さらに、本薬の2型糖尿病に係る国内での適応取得に際して提出された生殖発生毒性試験では、本薬の雌生殖機能への影響及び胚・胎児発生への影響は認められていないものの、ラット及びウサギで胎児への移行が認められており、ラットへの本薬投与により胎児死亡及び奇形が認められたとの報告があることから、本薬は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とされている。しかしながら、本薬の先天異常への影響を検討した海外の観察研究において本薬の投与により先天異常の発現割合が増加していない(5.(1)参照)。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外臨床試験で主に認められた消化器症状は、既承認効能・効果での本薬の使用に際しても発現が知られ、注意喚起されている事象であり、既承認効能・効果での使用時と同様に管理可能と考える。

また、国内副作用報告において認められた重篤な事象については、本薬の過量投与によって発生した事象であり、PCOS 患者での使用に際して新たな注意喚起は不要とする企業の対応は妥当と判断できる。

非臨床試験において本薬の胎盤通過性及び催奇形性が示唆されていること等から、本薬は既承認の2型糖尿病では、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とされている。しかしながら、海外の臨床試験や観察研究等では本薬を使用した場合(妊娠初期の本薬の曝露も含む)に児の先天異常の発現割合が高くなることを示唆する報告はないこと、及びPCOS患者におけるARTでのCOSでは本薬は妊娠成立前である採卵までに投与が中止されることを踏まえると、本薬が潜在的な催奇形性を有することが、PCOS患者におけるARTでのCOSについて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、PCOS患者におけるARTでのCOSに本薬を使用する際には、本薬の催奇形性に関する情報を患者に適切に提供した上で、妊娠初期の意図しない本薬の投与を避けるために、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投与開始前や次周期の投与前に妊娠していないことを確認すること等を注意喚起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む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 患者における ART での COS を目的とした本薬投与時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 ART での COS に係る効能・効果での承認を有していないが、海外臨床試験の成績、及びそれらに基づくメタ・アナリシスの結果から、PCOS 患者における ART での COS に本薬を併用したときの有効性と、併用しない場合と比べて OHSS の発現割合が低下することを始めとする安全性が示されており（5.（1）、（2）参照）、これらの報告をもとに作成された海外の教科書及び国内外のガイドラインでは、本薬は PCOS 患者の ART での COS において、併用が考慮される薬物の一つであると位置付けられている（5.（3）、（4）参照）。さらに、本邦において PCOS 患者の ART における COS に対して本薬が使用されている実態が確認でき（6.（2）参照）、副作用等も既承認効能･効果での対応で概ね管理可能と判断できる（7.（2）参照）。

非臨床試験で本薬の催奇形性が示唆されたが、本薬の投与期間は妊娠成立前であり、海外臨床試験や観察研究において ART における COS での本薬投与又は妊娠初期の本薬曝露に伴い児の先天異常が増加することは報告されていない（5.（1）参照）。したがって、本薬が不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもと適正に使用され、妊娠初期の意図しない本薬曝露を避ける対策も講じられるのであれば、本邦の PCOS 患者における ART での COS を目的とした本薬の投与のリスクはベネフィット上回らないと判断する。

以上より、検討会議は、日本人 PCOS 患者における ART での COS 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・効果及び効能・効果に関連する注意については、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）
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
ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。

【効能又は効果に関連する注意】
・糖尿病を合併する多嚢胞性卵巣症候群の患者では糖尿病の治療を優先すること。

【設定の妥当性について】
海外臨床試験成績、及びそれらに基づくメタ・アナリシスの結果、並びに国内外の教科

書及びガイドラインの記載内容等を踏まえて、PCOS 患者における ART での COS に本薬を併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できる（7.（3）参照）。海外臨床試験には、肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性の有無によらず PCOS 患者が組み入れられており、PCOS 患者における ART での COS に本剤を用いる際の投与対象を記載した国内外のガイドラインはないが、基本的には、一般不妊治療で出産に至らない場合に ART に移行することから、本剤の投与対象は一般不妊治療と生殖補助医療で同様と考えられる。加えて、本薬はインスリン抵抗性を改善する作用を有する薬剤であることを踏まえると、PCOS 患者における ART での COS でも、PCOS 患者の一般不妊治療における本薬の対象として国内ガイドラインで示されたインスリン抵抗性、又は肥満及び耐糖能異常といったインスリン抵抗性と同様の代謝異常を示す患者集団に対し、本薬を投与することは合理的である。以上から、効能・効果を上記のようにすることが適切と判断する。

また、要望者が記載したように、糖尿病を合併した PCOS 患者では、糖尿病の診療ガイドラインに基づき糖尿病の治療を優先することが適切であり、当該内容を注意喚起することが妥当と判断する。

（２）用法・用量について

用法・用量については、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）
他の排卵誘発薬との併用で、通常、メトホルミン塩酸塩として 500 mg の 1 日 1 回経口投与より開始する。患者の忍容性を確認しながら、500mg の 1 日 3 回経口投与を超えない範囲で増量し、採卵までに中止する。

【設定の妥当性について】
1）他の卵巣刺激薬との併用について

本薬の有用性が示された海外臨床試験において本薬は他の卵巣刺激薬によるCOSとの併用で用いられていること等を踏まえると、他の卵巣刺激薬との併用であることを用法に設定することが必須と判断した。

2）用量について

本薬の有用性が示された海外臨床試験における投与方法について、本薬を1500mg/日（500mg1日3回）又は1700 mg/日（850mg1日2回）の固定用量で投与する方法であった一方で、要望内容と同様、本薬を500 mg/日で投与を開始し、2000 mg/日（1000mg1日2回）まで漸増投与する方法もあった。国内の使用実態に係る公表文献で要望内容と同様、漸増投与の方法での使用実態が確認できる。また、国内の使用実態では、維持用量として1500 mg/日までの用量で安全性等に問題なく投与できていることが確認できる。

なお、開始用量の投与期間は、国内外の公表文献では特段規定がなく、海外臨床試験では固定用量でも投与されており、開始用量を2週間投与する規定とすることの妥当性はないと考えられることから、特定の期間を規定するのではなく、患者の忍容性を確認しながら維持用量まで増量することが妥当と考える。

以上より、通常、500 mgの1日1回経口投与より開始し、患者の忍容性を確認しながら、500 mgの1日3回経口投与まで増量する、とすることが妥当と判断した。

3）投与終了時期について

本薬の投与終了時期について、日本生殖医学会からは「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。」が要望されているが、海外臨床試験における本薬の投与終了は、最終卵胞成熟のためのhCG投与日、採卵日、妊娠検査日等とされていた（5.（1）参照）。加国ガイドラインでは、採卵まで継続する旨、豪州ガイドラインでは妊娠検査又は月経時には中止する旨の記載がある。また、国内ガイドラインに妊娠判明時には早期に中止することとされている（5.（4）参照）。一方で、海外臨床研究では妊娠初期の本薬曝露による先天異常の発現割合の増加は示唆されていないものの、本薬は、非臨床試験成績に基づき妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与が禁忌とされており、現時点において、妊娠中の本薬曝露による児への影響は否定できていない（5.（1）参照）ことから、本薬の投与終了時期を「採卵まで」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 ART における COS 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（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。
　・本薬投与開始前及び次周期の投与前に妊娠していないことを確認すること。

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 guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018.
3）生殖医療の必修知識 2020 一般社団法人日本生殖医学会; 2020: p323.
4）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. p153-4.
5）英国添付文書：Glucophage（Sanofi）
6）独国添付文書：Glucophage（Merck Serono Gmbh）
7）仏国添付文書：Glucophage（Merck Santé S.A.S.）
8）加国添付文書：Glucophage（Sanofi）
9）豪州添付文書：Glucophage（Alphapharm Pty Ltd）
10）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.
11）Tang T, et al. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. Hum Reprod 2006; 21: 1416-25.
12）Palomba S, et al. Metformin reduces risk of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovary syndrome during gonadotropin-stimulated in vitro fertilization cycles: a randomized, controlled trial. Fertil Steril 2011; 96: 1384-90.
13）Qublan HS, et al. Metformin in the treatment of clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization treatment: a randomised controlled trial. J Obstet Gynaecol 2009; 29: 651-5.
14）Palomba S, et al. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BJOG 2013; 120: 267-76.
15）Huang X, et al. A systematic review and meta-analysis of metformin among patients with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology procedures. Int J

Gynaecol Obstet 2015; 131: 111-6.
16） zum Einsatz von Metformin vor und während der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch 2015
17） Tso LO, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2014; 11: CD006105.
18） Corbett S, et al. The Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. J Obstet Gynaecol Can 2014; 36: 1024-33.
19） Costello MF, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2006; 21: 1387-99.
20） Tso LO, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2009; 2: CD006105.
21） International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018
22） Huang X, et al. A systematic review and meta-analysis of metformin among patients with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology procedures. Int J Gynaecol Obstet 2015; 131: 111-6.
23） Kjotrod SB, et al. Use of metformin before and during assisted reproductive technology in non-obese young infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double-blind, multi-centre study. Hum Reprod 2011; 26: 2045-53.
24） Kjotrod SB, et al. Metformin treatment before IVF/ICSI in women with polycystic ovary syndrome; a prospective, randomized, double blind study. Hum Reprod 2004; 19: 1315-22.
25） Fedorcsak P, et al. The effect of metformin on ovarian stimulation and in vitro fertilization in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: an open-label randomized cross-over trial. Gynecol Endocrinol 2003; 17: 207-14.
26） Onalan G, et al. Metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization: a prospective randomized trial. Fertil Steril 2005; 84: 798-801.
27） Panchaud A, et al. Use of metformin during pregnancy and risk of major congenital malformations: Preliminary findings of a systematic review and meta-analysis. Reprod Toxicol 2019; 88: 149.
28） Diav-Citrin O, et al. In-utero exposure to metformin for type 2 diabetes or polycystic ovary syndrome: A prospective comparative observational study. Reprod Toxicol 2018; 80: 85-91.
29） Scherneck S, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: A prospective cohort study. Reprod Toxicol 2018; 81: 79-83.
30） Gilbert C, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. Fertil Steril 2006; 86: 658-63
31） メトグルコ錠 250 mg 申請資料概要

32） Tuchmann-Duplessis H, et al. Repercussions of a hypoglycemic drug, N-N-dimethylbiguanide HCl, on gestation and fetal development in rats. Compt Rend 1961; 253: 321-3
33） Tso LO, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2020; 12: CD006105.
34） Endocrinology and Diabetes: Case Studies, Questions and Commentaries. Springer-Verlag London Ltd. 2015
35） Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts. Springer New York. 2014
36） 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.
37） 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: p153-5.
38） 生殖医療ガイドライン. 一般社団法人 日本生殖医学医会; 2021. p44-9.
39） 福田博恵、他. 塩酸メトホルミン製剤（グリコラン）を使用した未熟卵体外成熟体外受精胚移植法（IVM‐IVF）の試み. 日本受精着床学会雑誌 2004; 21: 108-11.
40） 近藤憲一. 体外受精反復不成功例に対するメトホルミン療法の有効性とその適応に関する研究.杏林医会誌 2004; 35: 183-92.
41） 吉田仁秋、他. 当院における約 12 年間の IVM 治療の進歩. 産婦人科の実態 2019; 68 1055-61
42） 鈴木美奈、他. 体外受精・胚移植反復不成功 PCOS 症例への metformin 併用誘発療法の有用性の検討
43） 末永昭彦、他. IVF 施行 PCO 不妊症例に対する metformin の効果. 日生殖医会誌. 52: 150

資料4－7

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
原因不明不妊における排卵誘発

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	原因不明不妊における排卵誘発
	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

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、原因不明不妊に関する米国及び加国ガイドラインにおいて、原因不明不妊に対する

人工授精（以下、「IUI」）時のクロミフェンクエン酸塩（以下、「CC」）投与の代替として本薬投与が推奨されている[2) 3)]。

また、産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020 CQ319[4)] では、原因不明不妊の場合、女性の年齢と不妊期間を考慮して選択する対応の一つとして本薬投与を含む排卵誘発治療を考慮することが推奨されている。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）[5)]	
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）	1997 年 7 月
備考	要望内容に関する承認はない（2021 年 12 月現在）
２）英国：Femara 2.5 mg Tablets（Novartis Ireland Limited）[6)]	
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）	1996 年 11 月
備考	要望内容に関する承認はない（2021 年 12 月現在）
３）独国：Femara 2.5 mg film-coated tablets（Novartis Pharma GmbH）[7)]	
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）	1997 年 1 月
備考	要望内容に関する承認はない（2021 年 12 月現在）
４）仏国：Femara 2.5 mg film-coated tablets（To be completed nationally）[8)]	
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）	1996 年 7 月
備考	要望内容に関する承認はない（2021 年 12 月現在）
５）加国：FEMARA 2.5 mg（Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.）[9]	
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）	1997 年 5 月
備考	要望内容に関する承認はない（2021 年 12 月現在）
６）豪州：FEMARA（Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited）[10]	
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）	1997 年 10 月
備考	要望内容に関する承認はない（2021 年 12 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	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）	原因不明不妊の患者に対して、IUI における本薬の使用は、CC の使用と同程度の有効性を示すことから、代替として推奨される。
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論文	・ Fertil Steril 2006; 85: 1045-8[11] ・ N Engl J Med 2015; 373: 1230-40[12] ・ Obstet Gynecol 2019; 133: 437-44[13] ・ J Obstet Gynaecol Res 2014; 40: 1205-16[14]
備考	
２）英国	
ガイドライン名	Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems.[15]

効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	原因不明不妊の患者に経口の卵巣刺激剤（CC、アナストロゾール、本薬等）を投与しないこと。
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	・ Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 187-91[16)] ・ Fertil Steril 2006; 85: 1761-5[17)] ・ J Obstet Gynaecol Can 2007; 29: 668-71[18)]
備考	
３）独国	
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	
４）仏国	
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	
５）加国	
ガイドライン名	The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society.[3)]
効能・効果	原因不明不妊の患者に対する IUI において本薬又は CC の経口剤を

（または効能・効果に関連のある記載箇所）	用いることができる。
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論文	・ Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 187-91[16)] ・ N Engl J Med 2015; 373: 1230-40[12)] ・ J Obstet Gynaecol Res 2014; 40: 1205-16[14)]
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) Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility.（N Engl J Med 2015; 373: 1230-40）[12)]

原因不明不妊の患者（18 歳～40 歳以下）を対象に、本薬、CC 又は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/日の用量幅で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ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「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。

有効性について、本薬群、CC 群及びゴナドトロピン群（以下、同順）における臨床妊娠率は 22.4%（67/299 例）、28.3%（85/300 例）及び 35.5%（107/301 例）、生産率は 18.7%（56/299 例）、23.3%（70/300 例）及び 32.2%（97/301 例）であった。なお、多胎妊娠率は 13.4%（9/67 例）、9.4%（8/85 例）及び 31.8%（34/107 例）であった。

児の安全性について、先天異常の発現割合は 3.6%（2/56 例）、4.3%（3/70 例）及び 3.1%（3/96 例）であった。

母体の安全性について、有害事象の発現割合は 73.5%（214/291 例）、71.1%（212/298 例）及び 70.0%（208/297 例）、重篤な有害事象の発現割合は 2.7%（8/291 例）、2.7%（8/298 例）及び 7.1%（21/297 例）であった。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は表 1 のとおりであった。OHSS はゴナドトロピン群の 1 例のみに認められた。

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 （291 例）	CC 群 （298 例）	ゴナドトロピン群 （297 例）
頭痛	41.9（122）	34.9（104）	30.0（89）
腹部痛又は骨盤痛	36.1（105）	30.5（91）	38.4（114）
腹部膨満	18.6（54）	16.8（50）	27.3（81）
ほてり	16.8（49）	30.9（92）	8.4（25）
悪心	16.8（49）	14.1（42）	16.8（50）
月経困難症	16.5（48）	10.4（31）	13.1（39）
疲労	15.8（46）	14.1（42）	18.9（56）
消化不良	11.0（32）	8.4（25）	9.8（29）
背部痛	10.0（29）	10.7（32）	9.4（28）

%（例数）

2)　Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility.（Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 187-91）[16)]

原因不明不妊の患者を対象に、本薬、アナストロゾール又は CC 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 269 例、アナストロゾール群 107 例、CC 群 420 例）。なお、本試験の組入れ患者と年齢が類似し、かつ本試験の実施期間中に自然妊娠した女性 200 例の結果との比較も行った。

本薬群では、月経周期 3 日目から本薬 5.0 mg/日を 5 日間反復経口投与することとされた。アナストロゾール群では、月経周期 3 日目からアナストロゾール 1.0 mg/日を 5 日間反復経口投与することとされた。CC 群では、月経周期 3 日目から CC 100 mg/日を 5 日間反

復経口投与することとされた。いずれの群においても 18 mm 以上の卵胞が 1 個以上認められた場合に hCG（5000～10000 単位）を投与し、タイミング療法を実施することとされた。

本薬群、アナストロゾール群、CC 群及び自然妊娠群（以下、同順）でそれぞれ、総周期数は 323、143、634 及び 298 周期であった。

有効性について、臨床妊娠率は 11.1%（36 例/323 周期）、10.5%（15 例/143 周期）、12.1%（77 例/634 周期）及び 7.0%（21 例/298 周期）、多胎妊娠率は 8.3%（3/36 例）、6.6%（1/15 例）、9.1%（7/77 例）及び 4.7%（1/21 例）であった。

児の安全性について、本薬群で 2 例の先天異常（完全口蓋裂 1 例、先天性心疾患 1 例）が認められ、先天性心疾患の児が死亡に至った。CC 群及び自然妊娠群で先天異常（内反足）がそれぞれ 2 例に認められた。

母体の安全性について、いずれの群においても OHSS は認められなかった。

3) Randomized controlled trial of three doses of letrozole for ovulation induction in patients with unexplained infertility.（Reprod Biomed Online 2007; 14: 559-62）[19)]

40 歳以下の原因不明不妊の患者を対象に、本薬 2.5、5.0 又は 7.5 mg/日の有効性及び安全性を比較する無作為化非盲検比較試験が実施された（2.5 mg/日群 58 例、5.0 mg/日群 61 例、7.5 mg/日群 60 例）。

月経周期 3 日目から本薬 2.5、5.0 又は 7.5 mg/日を 5 日間反復経口投与し、18 mm 以上の卵胞が 1 個以上認められた場合に hCG（5000～10000 単位）を投与し、タイミング療法を実施することとされた。

2.5 mg/日群、5.0 mg/日群及び 7.5 mg/日群（以下、同順）でそれぞれ、総周期数は 166、162 及び 153 周期であった。

有効性について、14mm 超の卵胞数（平均値±標準偏差、以下同様）は 4.2±0.4、5.8±0.3 及び 6.9±0.3 個、18mm 以上の卵胞数は 1.0±0.0、1.4±0.1 及び 3.4±0.3 個、臨床妊娠率は 4.8%（8 例/166 周期）、4.3%（7 例/162 周期）及び 6.5%（10 例/153 周期）であった。

安全性に係る記載はなし。

4) A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole.（Fertil Steril 2006; 85: 161-4）[20)]

原因不明不妊の患者を対象に、本薬 2.5 mg/日と本薬 5.0 mg/日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（2.5 mg/日群 34 例、5.0 mg/日群 38 例）。

月経周期 3 日目から本薬 2.5 又は 5.0 mg/日を 5 日間反復経口投与し、18 mm 以上の卵胞が 1 個以上認められた場合に hCG（10000 単位）を投与し、IUI を実施することとされた。

有効性について、2.5 mg/日群及び 5.0 mg/日群（以下、同順）でそれぞれ、14 mm 超の卵胞数は 1.3±0.1 及び 2.0±0.1 個、18mm 以上の卵胞数は 1.1±0.0 及び 1.3±0.1 個、臨床妊娠率は 5.9%及び 26.3%であった。いずれの群においても多胎妊娠は認められなかった。

安全性について、2.5 mg/日群の 1 例に重篤な副作用（重度の頭痛、ほてり及び悪心）が認められ、投与中止に至った。いずれの群においても OHSS は認められなかった。

5) Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility.（Fertil Steril 2006; 85: 1045-8）[11)]

原因不明不妊の患者、早期子宮内膜症患者又は男性不妊症（境界型）患者を対象に、本薬と CC 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 25 例、CC 群 25 例）。

本薬群では、月経周期 3 日目から本薬 2.5 mg/日を 5 日間反復経口投与することとされた。CC 群では、月経周期 3 日目から CC 100 mg/日を 5 日間反復経口投与することとされた。いずれの群においても 18 mm 以上の卵胞が 1 個以上認められた場合に hCG（10000 単位）を投与し、タイミング療法又は IUI を実施することとされた。

本薬群及び CC 群（以下、同順）でそれぞれ、原因不明不妊の患者は 6 及び 8 例、早期子宮内膜症患者は 3 及び 3 例、男性不妊症（境界型）患者は 12 及び 14 例であり、本薬群の 4 例が追跡調査不能となった。また、総周期数は 52 及び 67 周期であった。

有効性について、15 mm 超の卵胞数（中央値）は 1 及び 1 個、排卵率は 81%（42/52 周期）及び 85%（57/67 周期）、臨床妊娠率は 9%（5 例/52 周期）及び 12%（8 例/67 周期）であった。いずれの群においても多胎妊娠は認められなかった。

安全性について、いずれの群においても副作用は認められなかった。

＜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）[21)]

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（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2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）[22)]

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（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/日又はCC 100～150 mg/日の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性腺刺激ホルモン（以下、「hMG」）製剤又は遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（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）[23)]

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（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3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）[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（33 歳（中央値、以下同様））、CC の投与例数は 242 例（33 歳）、自然妊娠例数は 94 例（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）[17)]

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（33.1±5.3 歳（平均値±標準偏差、以下同様））、本薬と卵胞刺激ホルモン（以下、「FSH」）併用例は 262 例（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（32.9±4.5 歳）、CC と FSH 併用例は 104 例（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（以下、同順）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）[24)]

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（36.2 歳（平均値、以下同様））、自然周期の例数は 3136 例（36.3 歳）であった。本薬の用法・用量は記載なし。

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 4 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) The Outcome of 150 Babies Following the Treatment With Letrozole or Letrozole and Gonadotropins（Fertil Steril 2005, 84: S95）[25)]

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。

＜非臨床試験＞

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）[26)]

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) Letrozole Compared With Clomiphene Citrate for Unexplained Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis.（Obstet Gynecol 2019; 133: 437-44）[13)]

原因不明不妊の患者に本薬又は 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。

- 本薬の投与量は 2.5～7.5 mg/日であった。
- 本薬の投与期間は、月経周期 3 日目から 5 日間又は月経周期 1 日目から 9 日間であった。
- CC に対する本薬の臨床妊娠率、生産率、及び双胎妊娠率のリスク比（以下、「RR」）［95%CI］は、1.15［0.75, 1.85］、0.94［0.83, 1.08］、及び 0.81［0.39, 1.68］であった。また、CC に対する本薬の 18 mm 以上の卵胞数の加重平均値の差［95%CI］は－0.12［－0.52, 0.27］個であった。
- 異所性妊娠及び先天異常の発現割合について、本薬群と CC 群の間に差は認められなかった。
- ほてり及び便秘の発現割合は CC 群で高かった一方、関節痛及び四肢痛の発現割合は本薬群で高かった。

2) Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis.（J Obstet Gynaecol Res 2014; 40: 1205-16）[14)]

原因不明不妊の患者に本薬又は 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。

- 本薬の投与量は 2.5～7.5 mg/日であった。
- 本薬の投与期間は、月経周期 3 日目から 5 日間又は月経周期 1 日目から 9 日間であった。
- CC に対する本薬の臨床妊娠率、生産率及び多胎妊娠率の RR［95%CI］は、1.26［0.89, 1.80］、0.94［0.83, 1.08］、及び 0.57［0.25, 1.27］であった。また、CC に対する本薬の 18 mm 以上の卵胞数の平均値の差［95%CI］は－0.40［－1.68, 0.89］個であった。

・ 部分集団解析において、本薬 2.5 mg/日を投与した群では、CC 100 mg/日を投与した群と比較して有意に高い臨床妊娠率を示した一方、本薬 5.0 又は 7.5 mg/日群と CC 100 mg/日群の間で、臨床妊娠率に差は認められなかった。
・ 本薬群で胞状奇胎が 1 例、先天異常が 2 例認められ、CC 群で異所性妊娠が 1 例、先天異常が 1 例認められたとの報告や、本薬群で異所性妊娠が 2 例認められたとの報告があった。

3) Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and meta-analysis.（Hum Reprod Update 2020; dmaa055: 1-12）[27)]

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評価について、以下のように記載されている。

・ 無作為化比較試験における児の先天異常（大奇形）の発現割合について、CC 投与例に対する本薬投与例の差［95%CI］は－0.01［－0.06, 0.04］、ゴナドトロピン投与例に対する本薬投与例の差［95%CI］は－0.01［－0.05, 0.03］、自然妊娠例に対する本薬投与例の差［95%CI］は 0.07［－0.05, 0.18］であった。
・ コホート研究における児の先天異常（大奇形）の発現割合について、CC 投与例に対する本薬投与例の差［95%CI］は－0.16［－0.23, －0.10］、自然妊娠例に対する本薬投与例の差［95%CI］は－0.01［－0.03, 0.02］であった。
・ 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＞

本要望に関する記載なし。

＜日本における教科書等＞

本要望に関する記載なし。

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

原因不明不妊の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。

・ 本薬を排卵誘発や卵巣刺激を目的に使用した場合の先天異常に係る安全性を支持するエビデンスはある。
・ 原因不明不妊の治療として、タイミング療法における本薬の使用は、待機的管理と比較して有効性が示されていないため推奨されない。

・ 原因不明不妊の患者に対して、IUI における本薬の使用は、CC の使用と同程度の有効性を示すことから、代替として推奨される。

2) Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems[15)]
原因不明不妊の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、一般的な妊娠アドバイスに比べて効果がないと推測する。
・ 原因不明不妊の患者に対し、本薬、アナストロゾール又は CC を使用すべきではない。

3) The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society.（Reprod Biomed Online 2019; 39: 633-40）[3)]
原因不明不妊の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。
・ 加国において、アロマターゼ阻害薬は原因不明不妊の患者に対して広く使用されている。
・ 原因不明不妊の患者に対して、アロマターゼ阻害薬の単独使用は、CC の単独使用と比較して有用性が示されていないため推奨されない。
・ 原因不明不妊の患者に対して、IUI と本薬又は CC は併用可能である。

＜日本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 2020[4)]
原因不明不妊の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。
・ 女性の年齢と不妊期間を考慮して選択する対応の一つとして本薬投与を含む排卵誘発治療を考慮すること。
・ 原因不明不妊に対して、アロマターゼ阻害薬の本薬を使用した場合、生産率はゴナドトロピンより低く、クロミフェン単独療法と同等であり、多胎妊娠の頻度はいずれよりも低いと報告されている。

2) 生殖医療ガイドライン [28)]
原因不明不妊の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。
・ 本薬は原因不明不妊に対する一般不妊治療の排卵誘発法として有効である。
・ 原因不明不妊に対する本薬の使用方法は、「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。」である。

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

＜国内における臨床使用実態＞

1）生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査[29)]

本要望内容に関して、国内での本薬の使用実態調査が一般社団法人日本生殖医学会学術委員会により実施された。

2021 年 12 月 8 日～2021 年 12 月 18 日において、2021 年 12 月 8 日時点で日本生殖医学会の生殖医療専門医認定研修施設に指定され ART を実施している 31 施設を対象に、原因不明不妊における排卵誘発を目的とした本薬の使用実態調査が行われた。

31 施設中 11 施設から回答が得られ、うち 10 施設において、2020 年 1 年間で延べ 1615 周期（1 周期のみ投与 1593 例、2 周期投与 11 例）で、原因不明不妊における排卵誘発に本薬が使用されていた。本薬の開始時期について、月経周期 3～5 日目から投与を開始するとの回答が最も多く（9 施設）、投与期間は 5 日間との回答が最も多かった（8 施設）。また、使用実態のある本薬の 1 日投与量について、2.5 mg との回答が 8 施設、2.5 又は 5 mg との回答が 2 施設であった。

1615 周期の内訳について、本薬の投与開始日は、月経 2 日目（46 周期）、3 日目（976 周期）、4 日目（106 周期）、5 日目（244 周期）、6 日目（25 周期）、7 日目（28 周期）であった。本薬の 1 日投与量は、2.5 mg（1568 周期）、5 mg（47 周期）であり、投与日数は 5 日間が 1369 周期と最も多かった。

1651 周期のうち IUI 及びタイミング法が実施されたのはそれぞれ 979 周期及び 620 周期で、108 例で妊娠に至り、内訳は生産 59 例、流産 28 例、妊娠中 10 例、追跡不能 11 例であった。

本薬との因果関係が否定できない有害事象として、下痢及び体調不良が各 1 件認められたが、いずれも重症度は軽度であり軽快に至った。また、重篤な有害事象は認められなかった。

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、本薬は原因不明不妊における排卵誘発に係る効能・効果の承認を有していないが、原因不明不妊を対象とした海外の無作為化比較試験において、本薬は、本邦において原因不明不妊に対して広く使用されている CC と同程度の排卵率、妊娠率及び生産率を示しており（5.（1）参照）、これらの海外臨床試験成績に基づき、米国及び加国のガイドラインでは、原因不明不妊において IUI との併用で CC と同様に本薬を用いることが推奨されている（5.（4）参照）。国内の臨床試験成績は確認できなかったものの、国内のガイドラインにおいても、原因不明不妊に対して、IUI、本薬を含む排卵誘発剤の使用を考慮することが推奨されており、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査からも、原因

不明不妊患者における排卵誘発に本薬が投与され、妊娠及び出産が可能であったことが確認できる（6.（2）参照）。

以上より、検討会議は、日本人の原因不明不妊の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

原因不明不妊の患者を対象とした海外臨床試験において、本薬（2.5～7.5 mg/日）の投与により、既承認効能・効果で副作用として注意喚起されている、ほてり、頭痛、疲労等が認められたが、その発現割合はいずれも CC やゴナドトロピンと同程度であった[12)]。また、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において、本薬との因果関係が否定できない有害事象として認められた有害事象は下痢及び体調不良のみであり、いずれも重症度は軽度であり、軽快している。

本薬の既承認効能・効果では、国内承認申請時に提出された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、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[25)]等を踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本薬の投与は禁忌とされている。

原因不明不妊の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、本邦において原因不明不妊に対して使用実態のある[4)] CC やゴナドトロピンと同程度であった[12)]。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 12 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 件の副作用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、開発要請を受けた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、弯足、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。

本薬を原因不明不妊の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おり、注意喚起されている、ほてり、頭痛、疲労等であり、その発現割合や重症度からも本薬の原因不明不妊の患者への使用にあたって臨床上大きな問題となるものではないと判断する。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 [12)]、本薬による排卵誘発において、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ではあるが、国内ガイドラインを踏まえると、排卵誘発剤を用いた一般不妊治療で注意すべき事象として、本邦の医療現場でもその管理方法について定着していると判断できることから、臨床的に大きな問題となるものではないと判断する。

また、非臨床試験において催奇形性が示唆されたこと [26)]、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 [25)] 等から、本薬は既承認の効能・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、原因不明不妊の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、原因不明不妊の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。一方で、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原因不明不妊の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、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投与開始前や次周期の投与前に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む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、原因不明不妊の患者の排卵誘発を目的とした本薬の投与による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、本薬は原因不明不妊における排卵誘発に係る効能・効果の承認を有していないが、海外臨床試験の成績から原因不明不妊の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ることが示唆されており（5.（1）参照）、米国及び加国のガイドラインでは、原因不明不妊においてIUIとの併用でCCと同様に本薬を用いることが推奨されている（5.（4）参照）。国内のガイドラインの記載内容（5.（4）参照）と、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査から、原因不明不妊患者における排卵誘発に本薬が投与され、妊娠及び出産が可能であることが確認できること（6.（2）参照）を踏まえると、日本人の原因不明不妊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、頭痛、疲労等）であり、その発現割合はいずれもCCやゴナドトロピンと同程度であった（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、本邦においても原因不明不妊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、日本人の原因不明不妊の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、以下のように設定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】（関連部分抜粋）

原因不明不妊における排卵誘発

【設定の妥当性について】

検討会議は、以下のように考える。

海外の臨床試験成績、国内外のガイドラインの記載内容、国内における使用実態を踏まえて、本薬は、原因不明不妊の患者において意義のある排卵誘発作用を示し、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、投与に際して臨床上大きな問題とはならないと判断する。また、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は臨床的に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も以下に記す。

【用法・用量】（関連部分抜粋）
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】（関連部分抜粋）
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】
以下の 1）及び 2）の検討より、検討会議は、上述のような用法・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。

1）開始用量及び最大用量、並びに最大周期数について
米国及び加国のガイドラインの根拠となった海外臨床試験において、本薬 2.5 mg/日群の排卵率及び臨床妊娠率が CC 100 mg/日群と同程度であったことが報告されている[11)]。生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査においても、原因不明不妊患者の大部分に本薬 2.5 mg/日が 5 日間投与されていることが確認されていることからも、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、本薬 5 mg/日又は本薬 7.5 mg/日の並行群間比較試験[19)]では、臨床妊娠率は群間で大きな差は認められなかったものの、18 mm 以上の卵胞数は投与量の増量に伴い多くなる結果が示されており、本薬 2.5 mg/日と本薬 5 mg/日の並行群間比較試験[20)]では、本薬 5 mg/日群の 18 mm 以上の卵胞数や臨床妊娠率は本薬 2.5 mg/日群を上回った。
以上に加えて、国内のガイドラインの記載、及び生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査では本薬の 1 日投与量として 2.5 又は 5 mg との回答が得られていることも踏まえると、本薬の開始用量を 2.5 mg/日とし、十分な効果が得られない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、原因不明不妊の患者に排卵誘発の目的で本薬を最大 4 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ていたが[12)]、この報告を含め、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ような報告はないこと等から、本薬による治療の周期数を一律に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[30]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

原因不明不妊の患者に本薬を投与した際の排卵率や妊娠率を検討した大部分の海外臨床試験、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において、本薬は、月経開始 3 日目から 5 日間投与されていること、及び国内のガイドラインでも本薬は月経開始 3 日目から 5 日間と記載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

原因不明不妊の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) 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) Buckett W, et al. The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. Reprod Biomed Online 2019; 39: 633-40.
4) 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. p135-6
5) 米国添付文書：FEMARA（Novartis Pharmaceuticals Corporation）
6) 英国添付文書：Femara 2.5 mg Tablets（Novartis Ireland Limited）
7) 独国添付文書：Femara 2.5 mg film-coated tablets（Novartis Pharma GmbH）
8) 仏国添付文書：Femara 2.5 mg film-coated tablets（To be completed nationally）
9) 加国添付文書：FEMARA 2.5 mg（Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.）
10) 豪州添付文書：FEMARA（Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited）
11) Bayar U, et al. Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. Fertil Steril 2006; 85: 1045-8.
12) Diamond MP, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. N Engl J Med 2015; 373: 1230-40.
13) Eskew AM, et al. Letrozole Compared With Clomiphene Citrate for Unexplained Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol 2019; 133: 437-44.
14) Liu A, et al. Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40: 1205-16.
15) Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2013.
16) Badawy A, et al. Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility. Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 187-91.
17) Tulandi T, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. Fertil Steril 2006; 85: 1761-5.

18) Forman R, et al. Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. J Obstet Gynaecol Can 2007; 29: 668-71.
19) Badawy A, et al. Randomized controlled trial of three doses of letrozole for ovulation induction in patients with unexplained infertility. Reprod Biomed Online 2007; 14: 559-62.
20) Al-Fadhli R, et al. A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole. Fertil Steril 2006; 85: 161-4.
21) 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.
22) 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.
23) Sharma S, et al. Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment. PLoS One 2014; 9: e108219.
24) 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.
25) Biljan MM, et al. The Outcome of 150 Babies Following the Treatment With Letrozole or Letrozole and Gonadotropins. Fertil Steril 2005, 84: S95.
26) 「フェマーラ錠 2.5 mg」初回承認申請時添付資料
27) Pundir J, et al. Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2020; dmaa055: 1-12.
28) 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
29) 一般社団法人 日本生殖医学会. 生殖医療に係る医薬品の使用実態調査報告書（2021 年 12 月 22 日）
30) ART データブック 2019 年. https://www.jsog.or.jp/activity/art/2019data_202107.pdf（最終確認日：2022 年 1 月 18 日）

資料4－8

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）
カベルゴリン
卵巣過剰刺激症候群の発症抑制

1．要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：カベルゴリン	
	販売名：カバサール錠 0.25 mg	
	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	卵巣過剰刺激症候群の発症抑制
	用法・用量	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。
	効能･効果及び用法･用量以外の要望内容（剤形追加等）	就寝前投与とする。
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

卵巣過剰刺激症候群（以下、「OHSS」）は、不妊治療で卵巣が過剰に刺激されることにより、卵巣の嚢胞性腫大を来し、全身の毛細血管透過性亢進により血漿成分が血管外へ漏出し、循環血液量減少、血液濃縮、胸・腹水貯留が生じた状態であり、重症例では、卵巣捻転、卵巣破裂、腎不全、血栓塞栓症（肺塞栓症、虚血性脳卒中、心筋梗塞）、肺水腫等に至ることもある。OHSS の重症度によっては高次医療機関での入院管理等が必要となり[1)2)]、日常生活に著しい影響を及ぼす。

以上を踏まえ、「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。

（2）医療上の有用性についての該当性

カベルゴリン（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、OHSS に関する米国及び加国ガイドラインにおいて、OHSS の発症抑制に本薬の使用

が推奨されている[3) 4)]。一方、本邦においては、OHSS の発症抑制に係る効能・効果で承認されている医薬品はない。 以上を踏まえ、検討会議は、「ア　既存の療法が国内にない」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：DOSTINEX Tablets（Pharmacia & Upjohn Company LLC）[5)]	
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）	1996 年 12 月
備考	要望内容に関する承認はない（2021 年 12 月現在）
２）英国：Dostinex 0.5 mg Tablets（Pfizer Limited）[6)]	
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）	2002 年 6 月
備考	要望内容に関する承認はない（2021 年 12 月現在）
３）独国：Dostinex 0.5 mg tablets（PFIZER PHARMA PFE GmbH）[7)]	
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）	1995 年 2 月
備考	要望内容に関する承認はない（2021 年 12 月現在）
４）仏国：DOSTINEX 0.5 mg, tablet（PFIZER HOLDING FRANCE）[8)]	
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）	1996 年 3 月
備考	要望内容に関する承認はない（2021 年 12 月現在）
５）加国：DOSTINEX Tablets 0.5 mg（Pfizer Canada Inc.）[9)]	

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）	2012 年 1 月
備考	要望内容に関する承認はない（2021 年 12 月現在）
６）豪州：Dostinex 0.5 mg tablet（Pfizer Australia Pty Ltd）[10]	
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）	1995 年 4 月
備考	要望内容に関する承認はない（2021 年 12 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.[3]
効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）による最終的な卵胞成熟の誘発時からドパミンアゴニストを数日間投与することにより、OHSS の発症を抑制する。
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論文	・ J Assist Reprod Genet 2012; 29: 259-64.[11] ・ Iran J Reprod Med 2013; 11: 837-42.[12] ・ J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2931-7.[13] ・ J Reprod Med 2015; 60: 48-54.[14] ・ Reprod Biomed Online 2008; 17: 751-5.[15] ・ Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 170: 439-43.[16] ・ Reprod Biomed Online 2013; 26: 562-8.[17] ・ Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012; 165: 254-8.[18] ・ Fertil Steril 2014; 101: 664-75.[19]
備考	
２）英国	
ガイドライン名	ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI.[20]

効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	ゴナドトロピン放出ホルモン（以下、「GnRH」）アゴニストを最終的な卵胞成熟に用いる場合には、OHSS に対する追加の予防策としての本薬又はアルブミンの投与を推奨しない。
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	記載なし
備考	
３）独国	
ガイドライン名	英国の項に記載した欧州ガイドライン
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	英国の項に記載した欧州ガイドライン
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	The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome.[4)]
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	hCG 投与日から本薬の投与を開始することで、体外受精（以下、「IVF」）における妊娠率の低下を来すことなく、OHSS ハイリスク患者の OHSS 発症割合を低下させる。

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論文	・ J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2931-7.[13)] ・ Reprod Biomed Online 2008; 17: 751-5.[15)]
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） Dopamine Agonist Cabergoline Reduces Hemoconcentration and Ascites in Hyperstimulated Women Undergoing Assisted Reproduction.（J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2931-7）[13)]

OHSS 発症のリスクを有する[注 1)]女性を対象に、OHSS の発症抑制における本薬の有効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（本薬群 35 例、プラセボ群 32 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、主席卵胞径が 18 mm 以上であることが確認された場合に、hCG を投与し、投与 36 時間後に採卵することとされた。本薬（0.5 mg/日）又はプラセボは、hCG 投与日から 1 日 1 回 8 日間経口投与することとされた。

有効性について、中等度の OHSS を発症した被験者の割合は、本薬群及びプラセボ群（以下、同順）でそれぞれ 20.0%（7/35 例）及び 43.8%（14/32 例）であった。重度の OHSS を発症した被験者の割合は 11.4%（4/35 例）及び 18.8%（6/32 例）、腹水を発現した被験者の割合は 25.7%（9/35 例）及び 59.4%（19/32 例）であった。血液濃縮[注 2)]を発現した被験者数は 2 例及び 5 例、肝機能障害を発現した被験者数は各群 2 例であった。hCG 投与日から 5 日目の血管透過性は本薬群でプラセボ群と比較して有意に低かった。胚移植を実施された女性はそれぞれ 63 例及び 50 例であり、胚移植あたりの臨床妊娠率は 46.0%及び 50.0%、胚移植あたりの継続妊娠率は 34.9%及び 42.0%であった。

安全性について、有害事象の発現は本薬群で 8 例、プラセボ群で 4 例に認められた。

注 1）12 mm 超の卵胞が 20～30 個で採卵数が 20 個超と定義された。
注 2）ヘマトクリット値が 45%超と定義された。

2） Cabergoline for Reducing Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Assisted Reproductive Technology Treatment Cycles. A Prospective Randomized Controlled Trial.（J Reprod Med 2015; 60: 48-54）[14)]

IVF を実施予定で OHSS 発症のリスクが高い[注 3)] 18 歳以上 40 歳以下の女性を対象に、OHSS の発症抑制における本薬の有効性等を検討する目的で、無作為化単盲検[注 4)] 並行群間比較試験が実施された（本薬群 20 例、プラセボ群 20 例）。

GnRH アゴニストショート法又はロング法による COS を行い、18 mm 以上の卵胞が 3 個以上あることが確認された場合に、遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「r-hCG」）250 μg を投与し、投与 36 時間後に採卵することとされた。本薬（0.5 mg/日）又はプラセボは、r-hCG 投与日から 8 日間経口投与することとされた。

有効性について、中等度の OHSS を発症した被験者の割合は本薬群及びプラセボ群（以下、同順）でそれぞれ 15%（3/20 例）及び 50%（10/20 例）であった。重度の OHSS を発症した被験者の割合は 0%（0/20 例）及び 10%（2/20 例）、腹水を発現した被験者の割合は 15%（3/20 例）及び 60%（12/20 例）であった。臨床妊娠率は 10%（2/20 例）及び 25%（5/20 例）であった。

安全性に係る記載はなし。

注 3）hCG の投与日に血清エストラジオール値が 4000 pg/mL 超、又は 12 mm を超える卵胞が 20 個超と定義された。
注 4）超音波検査の実施者は盲検化された。

3） Comparison of cabergoline and intravenous albumin in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a randomized clinical trial.（J Assist Reprod Genet 2012; 29: 259-64）[11)]

IVF 又は卵細胞質内精子注入法（以下、「ICSI」）を実施予定で OHSS 発症のリスクが高い[注5)] 37 歳未満の女性を対象に、採卵後の OHSS 発症抑制における本薬とアルブミンの有効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 69 例、アルブミン群 69 例）。

GnRH アゴニストロング法による COS を行い、18 mm 以上の卵胞が 2 個以上あることが確認された場合に、hCG 10000 単位を筋肉内単回投与し、投与 34～36 時間後に採卵することとされた。本薬群では、採卵日から本薬 0.5 mg を 1 日 1 回 7 日間就寝前に経口投与し、アルブミン群では、採卵日に 20 g のヒトアルブミンを 1 時間かけて静脈内投与することとされた。

有効性について、OHSS が発症しなかった又は軽度の OHSS を発症した被験者の割合は、本薬群及びアルブミン群（以下、同順）でそれぞれ 78.3%（54/69 例）及び 28.9%（20/69 例）であった。中等度の OHSS を発症した被験者の割合は 20.3%（14/69 例）及び 47.9%（33/69 例）、重度の OHSS を発症した被験者の割合は 1.4%（1/69 例）、23.2%（16/69 例）であった。

安全性について、カベルゴリン群において有害事象の発現は認められなかった。

注 5）hCG 投与日に 12 mm 超の卵胞が 20～30 個で採卵数が 20 個超と定義された。

4） Comparison of albumin and cabergoline in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: A clinical trial study.（Iran J Reprod Med 2013; 11: 837-42）[12)]

IVF 又は ICSI を実施予定で OHSS 発症のリスクが高い[注6)] 女性を対象に、OHSS 発症抑制における本薬とアルブミンの有効性を比較する目的で、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 47 例、アルブミン群 48 例）。

GnRH アゴニストロング法による COS を行い、その後、hCG を投与して採卵することとされた。本薬群では、hCG 投与日から本薬 0.5 mg/日を 8 日間経口投与し、アルブミン群では、採卵開始時に 10 単位のアルブミンを静脈内投与することとされた。

有効性について、中等度又は重度の OHSS を発症した被験者数は、本薬群及びアルブミン群（以下、同順）でそれぞれ 3 例及び 10 例であった。

安全性に係る記載はなし。

注 6）hCG 投与日に卵胞数が 20 個超と定義された。

＜国内における臨床試験等＞

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） Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome.（Cochrane Database Syst Rev 2016; 11: CD008605）[21)]

生殖補助医療（以下、「ART」）を実施予定で OHSS 発症のリスクが高い女性におけるドパミンアゴニストの有効性及び安全性を評価したメタ・アナリシスであり、以下の内容が報告されている。

- ドパミンアゴニストはプラセボ又は非介入と比較して中等度又は重度の OHSS の発症抑制に有効である（プラセボ又は非介入に対するドパミンアゴニストのオッズ比（以下、「OR」）［95%信頼区間（以下、「CI」）］は、0.27［0.19, 0.39］）。
- 生産率、臨床妊娠率、多胎妊娠率及び流産率について、ドパミンアゴニストとプラセボ又は非介入の間に差は認められなかった（プラセボ又は非介入に対するドパミンアゴニストの OR［95%CI］は、それぞれ 1.01［0.53, 1.91］、0.81［0.54, 1.22］、0.32［0.01, 8.26］及び 0.66［0.19, 2.28］）。
- ドパミンアゴニストはプラセボ又は非介入と比較して胃腸障害等の有害事象の発現割合を増加させる（プラセボ又は非介入に対するドパミンアゴニストの OR［95%CI］は、4.54［1.49, 13.84］）。
- 本薬はヒトアルブミンと比較して中等度又は重度の OHSS の発症割合を低下させる（ヒトアルブミンに対する本薬の OR［95%CI］は、0.21［0.12, 0.38］）。

2） Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.（Fertil Steril 2014; 101: 664-75）[19)]

ART のために COS を施行した女性における本薬の有効性及び安全性を評価したメタ・アナリシスであり、以下の内容が報告されている。

- 本薬は本薬非投与の場合と比較して中等度又は重度の OHSS 発症を低下させる（本薬非投与に対する本薬投与のリスク比（以下、「RR」）［95%CI］は、0.38［0.29, 0.51］）。
- 本薬は本薬非投与の場合と比較して臨床的妊娠及び採卵数に臨床的に問題となる影響を及ぼさない（本薬非投与に対する本薬投与の臨床妊娠率の RR［95%CI］及び採卵数の平均差［95%CI］は、それぞれ 1.02［0.78, 1.34］及び 1.15［－0.76, 3.07］）。

（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.[22)]

以下のように記載されている。

臨床試験では、本薬投与により卵巣機能、着床及び妊娠率に悪影響を及ぼすことなく中等度及び重度の OHSS 発症率が有意に低下した。本薬は OHSS の発症抑制において使用しやすく、良好な有効性及び安全性が期待される。推奨用量は 0.5 mg/日で、排卵誘発日又は採卵日から経口投与を開始する。

2） How to Prepare the Egg and Embryo to Maximize IVF Success.[23)]

以下のように記載されている。

8 つの無作為化比較試験を対象としたシステマティックレビューにおいて、本薬 500 μg を週 1 回投与することで、早期の OHSS [注 7)] 発症割合が低下することが報告されている。本薬の忍容性は良好であるものの、主な副作用である起立性低血圧については、服用する女性への注意喚起が必要である。

注 7）hCG 投与日から 8 日以内に発症する OHSS。

3） Principles and Practice of Assisted Reproductive Technology.[24)]

以下のように記載されている。

OHSS 発症のリスクが高い女性を対象とした無作為化比較試験において、本薬 0.5 mg/日を hCG 投与日から 8 日間投与することにより、プラセボと比較して、血管透過性、血液濃縮及び腹水の減少が認められた [13)]。Youssef らによるメタ・アナリシス [25)] では、本薬投与例の OHSS 発症割合は統計学的に有意に減少するエビデンスが示されている（絶対リスク：12%減少）。

＜国内における教科書等＞

1） 生殖医療の必修知識 2020[26)]

以下のように記載されている。

本薬の OHSS 予防効果が立証され、アルブミン製剤より有効で経済的負担が少ないとの報告もある。

（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） [3)]

以下のように記載されている。

hCG による最終的な卵胞成熟の誘発時からドパミンアゴニストを数日間投与することにより、OHSS の発症割合が低下するという質の高いエビデンスが存在する。

2） ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI.（Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009） [20)]

以下のように記載されている。

GnRH アゴニストを最終的な卵胞成熟の誘発時に使用した場合[注 8)] には、OHSS に対する追加の予防策としての本薬又はアルブミン投与は推奨されない。

注 8）当該ガイドラインでは、GnRH アゴニストを最終的な卵胞成熟として使用した場合、新鮮胚移植を行うことは推奨されていない。

3） The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome.（J Obstet Gynaecol Can. 2014; 36: 1024-33）[4)]

以下のように記載されている。

hCG 投与日から本薬の投与を開始することで、IVF における妊娠率の低下を来すことなく、OHSS ハイリスク患者の OHSS 発症割合を低下させる。

＜国内におけるガイドライン等＞

1） 生殖医療ガイドライン[27)]

OHSSハイリスク患者において、ARTにおけるOHSSの発症や重症化を抑制するために使用する薬剤として本薬が記載されている。また、本薬の用法・用量について、以下のように記載されている。

本薬0.25 mg（1錠）を1日2錠、hCG投与開始日又は採卵後から7～8日間経口投与する。

2） 産婦人科診療ガイドライン－婦人科外来編2020[1)]

ART施行時において、OHSS発症抑制のための方策の一つとして採卵後に本薬の投与を考慮する旨記載されている。

3） 重篤副作用疾患別対策マニュアル卵巣過剰刺激症候群（OHSS）[2)]

ARTにおけるOHSSの発症抑制の方策の一つとして採卵後に本薬を投与する旨記載されている。

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

＜国内における臨床使用実態について＞

1） 生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査[28)]

本要望内容に関して、国内での本薬の使用実態調査が一般社団法人日本生殖医学会学術委員会により実施された。

2021 年 12 月 8 日～2021 年 12 月 18 日において、2021 年 12 月 8 日時点で日本生殖医学会の生殖医療専門医認定研修施設に指定され ART を実施している 31 施設を対象に、ART

における OHSS の発症抑制を目的とした本薬の使用実態調査が行われた。

31 施設中回答が得られた 12 施設において、2020 年 1 年間に ART における 2252 例（そのうち本薬単独投与は 494 例）で、OHSS の発症抑制を目的とした本薬の使用が確認された。

本薬を単独投与されていた 494 例における本薬の投与開始時期に関して、232 例が採卵日から開始、246 例が最終的な卵胞成熟の誘発日から開始していた。本薬の投与量及び投与日数について、症例数が多い順に 0.5 mg/日の 5 日間が 162 例、0.25 mg/日の 7 日間が 107 例、0.5 mg/日の 8 日間が 81 例、0.5mg/日の 7 日間が 61 例等であった。なお、0.5mg/日の 5 日間投与は症例登録数の上位 2 施設に限られていたことから、0.5mg/日の 5 日投与が最多症例数になった。

OHSS の発症抑制のために本薬を単独投与した 494 例中、43 例（8.7%）が中等度以上の OHSS を発現し、7 例（1.4%）が入院加療を要したが、いずれも軽快した。その他に特記すべき有害事象は認められなかった。本薬を単独投与した 494 例全例で採卵が行われ、14.8±7.8 個（平均値±標準偏差）の卵子が採取され、5.6±5.4 個（平均値±標準偏差）の胚が凍結された。この凍結胚を用いた凍結融解胚移植により 228 例（46%）が臨床的妊娠に至った。

なお、2252 例における本薬の投与方法、OHSS 発現割合や採卵数等は、本薬単独投与例 494 例と同様の結果であった。

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

OHSSは不妊治療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いる[2) 26)]。

欧米等6カ国において、本薬はOHSSの発症抑制に係る効能・効果の承認を有していないが、OHSSの発症リスクの高い女性を対象とした海外臨床試験において、プラセボ群と比較して本薬群でOHSSの発症割合が低い結果が得られており、本薬のOHSSの発症抑制に関する有効性が示されている（5.（1）参照）。また、上記の海外臨床試験成績やメタ・アナリシスの結果（5.（2）参照）等に基づき、海外のガイドラインや教科書では、OHSSの発症抑制策の一つとして本薬の投与が推奨されている（5.（3）及び（4）参照）。さらに、国内の臨床試験成績は得られていないものの、国内のガイドラインや教科書においても、海外臨床試験やメタ・アナリシスの結果等に基づき、本薬の投与は、OHSSの発症抑制策の一つと位置付けられており（5.（3）及び（4）参照）、使用実態調査から、国内においてもOHSSの発症抑制を目的とした本薬の使用実態が確認できる（6.（2）参照）。

以上より、検討会議は、日本人において、OHSSの発症抑制におけ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

海外臨床試験における本薬投与時の有害事象の発現状況に関して記載があった報告[13)]では、本薬群とプラセボ群の有害事象の発現割合は同程度であった（5.（1）参照）。OHSSの発症抑制に関してヒドロキシエチルデンプン含有製剤への本薬の上乗せ効果を評価した海外臨床試験では、本薬群100例のうち1例に重度の悪心及び嘔吐が発現しており[18)]、メタ・アナリシスでは、ドパミンアゴニストはプラセボ又は非介入と比較して胃腸障害等の有害事象の発現割合が増加していたが、当該事象は既承認の効能・効果で本薬を使用した際にも発現することが知られており、添付文書において既に注意喚起がなされている。また、海外の成書で本薬投与時の副作用として記載されている起立性低血圧についても、添付文書において既に注意喚起がなされている。

本邦では、不妊治療において本薬が投与された女性でスティーヴンス・ジョンソン症候群が認められた症例が報告[29)]されたものの、当該文献では他の薬剤が原因として疑われ、本薬が原因となった可能性は非常に低いとされている。また、使用実態調査では、OHSSの発症抑制を目的として本薬を使用した際に特記すべき有害事象は認められていない（6.（2）参照）。

加えて、企業が収集した国内副作用報告では、OHSSの発症抑制を目的として本薬を投与した際の重篤な副作用発現に関する報告はない（2021年9月30日時点）。

以上より、検討会議は、本薬をOHSSの発症抑制を目的として日本人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

本薬のOHSSの発症抑制については、欧米等6カ国で承認されていないものの、複数の海外臨床試験において本薬によるOHSSの発症抑制に関する有効性が示されており（5.（1）参照）、当該臨床試験の結果等から、国内外のガイドラインや教科書では、本薬の投与がOHSS発症抑制の方策の一つと位置付けられている（5.（3）及び（4）参照）。また、使用実態調査から、OHSSの発症抑制を目的とした国内における本薬の使用実態が確認できる（6.（2）参照）。

海外臨床試験及び成書の記載内容から、OHSSの発症抑制を目的として本薬を投与した際に、消化器症状や起立性低血圧が発現する可能性はあるが、これらの事象は既承認の効能・効果での使用においても発現が知られている事象であり、添付文書において既に注意喚起がなされている。また、海外の臨床試験で認められた消化器症状については重篤な事象ではなかったこと、及び国内の使用実態調査等においてOHSS以外の有害事象は認められていないことも踏まえると、これらの事象はOHSSの発症抑制を目的とした本薬の使用に際して臨床的に大きな問題には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OHSSの発症抑制を目的として日本人に本薬を投与した際の有効

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）

生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制

【効能・効果に関連する注意】

多嚢胞性卵巣症候群の有無、血清抗ミュラー管ホルモン濃度、血清エストラジオール濃度、卵胞数等に基づき、生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症リスクが高いと判断される患者に対してのみ、本薬を投与すること。

【設定の妥当性について】

本薬のOHSSの発症抑制について、欧米等6カ国で承認されていないものの、海外臨床試験成績、国内外の成書及びガイドラインの記載内容、並びに国内での使用実績等を踏まえると、ARTに伴うOHSSの発症抑制における本薬の有用性は医学薬学上公知であると判断できることから（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、ARTに伴うOHSSの発症抑制における本薬の有効性が示された臨床試験では、いずれもhCG投与日の卵胞数が20個以上等のOHSS発症のリスクが高い患者を対象としており、OHSS発症リスクが高くない患者に本薬が投与されることの妥当性は示されていないことから、効能・効果に関連する注意にARTに伴うOHSS発症のリスクが高い場合のみ使用を考慮する旨の注意喚起を行うことが妥当と判断する。

（2）用法・用量について

用法・用量は、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、成人にはカベルゴリンとして 1 日 1 回 0.5 mg を最終的な卵胞成熟の誘発日又は採卵日から 7～8 日間、就寝前に経口投与する。

【設定の妥当性について】

国内外のガイドラインでは、ARTに伴うOHSSの発症抑制における本薬の推奨用法・用

量は記載されていないものの、これらのガイドラインでの推奨の根拠となった海外臨床試験成績から、本薬0.5 mgを最終的な卵胞成熟の誘発日又は採卵日から7～8日間投与した際の有用性が示されている（7.（1）参照）。また、使用実態調査から、国内においても当該用法・用量が標準的な用法・用量として設定されている実態が確認できる（6.（2）参照）。

本薬の既承認の効能・効果のうち、本薬を反復投与するものについては、本薬の投与は少量から開始し、慎重に維持量まで増量する旨の注意喚起がなされており、本薬の開始用量として0.25 mgが設定されている。しかしながら、企業が実施した既承認効能・効果に対する使用成績調査では、初回投与量が0.25mgであった場合と比べ、0.25 mgを超えた場合でも、副作用発現割合が高くなることはなく、また現時点で注意喚起されていない副作用の発現は認められていない[30)]。加えて、海外の臨床試験成績や国内の使用実績から本薬0.5 mgを7～8日間投与した際の安全性が確認されている（7.（2）参照）。

投与タイミングについて、上述のとおり、本薬0.5 mgは既承認の効能・効果における反復投与時の開始用量よりも高用量であるものの、就寝前投与とすることで、血圧低下等の副作用が発現した場合であっても安静状態が保たれることにより症状の管理が可能となると考える。

以上を踏まえ、上述の用法・用量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

なし。

１０．備考

なし。

１１．参考文献一覧

1)　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

次事務局; 2020. p156-8.
2） 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：2022 年 1 月 18 日）
3） Practice Committees 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.
4） Corbett S, et al. The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. J Obstet Gynaecol Can. 2014; 36: 1024-33.
5） 米国添付文書：DOSTINEX Tablets（Pharmacia & Upjohn Company LLC）
6） 英国添付文書：Dostinex 0.5 mg Tablets（Pfizer Limited）
7） 独国添付文書：Dostinex 0.5 mg tablets（PFIZER PHARMA PFE GmbH）
8） 仏国添付文書：DOSTINEX 0.5 mg, tablet（PFIZER HOLDING FRANCE）
9） 加国添付文書：DOSTINEX Tablets 0.5 mg（Pfizer Canada Inc.）
10）豪州添付文書：Dostinex 0.5 mg tablet（Pfizer Australia Pty Ltd）
11）Tehraninejad ES, et al. Comparison of cabergoline and intravenous albumin in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a randomized clinical trial. J Assist Reprod Genet 2012; 29: 259-64.
12）Torabizadeh A, et al. Comparison of albumin and cabergoline in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: A clinical trial study. Iran J Reprod Med 2013; 11: 837-42.
13）Alvarez C, et al. Dopamine Agonist Cabergoline Reduces Hemoconcentration and Ascites in Hyperstimulated Women Undergoing Assisted Reproduction. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2931-7.
14）Amir H, et al. Cabergoline for Reducing Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Assisted Reproductive Technology Treatment Cycles. A Prospective Randomized Controlled Trial. J Reprod Med 2015; 60: 48-54.
15）Carizza C, et al. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. Reprod Biomed Online 2008; 17: 751-5.
16）Matorras R, et al. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH agonist IVF cycles in moderate risk patients: randomized study comparing hydroxyethyl starch versus cabergoline and hydroxyethyl starch. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 170: 439-43.
17）Seow KM, et al. Clinical outcome according to timing of cabergoline initiation for prevention of OHSS: a randomized controlled trial. Reprod Biomed Online 2013; 26: 562-8.
18）Shaltout A, et al. Can dopamine agonist at a low dose reduce ovarian hyperstimulation syndrome in women at risk undergoing ICSI treatment cycles? A randomized controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012; 165: 254-8.
19）Leitao VM, et al. Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome:

systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril 2014; 101: 664-75.
20）The ESHRE Guideline Group On Ovarian Stimulation, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009.
21）Tang H, et al. Dopamine agonists for prevention ovarian hyperstimulation syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2016; 11: CD008605.
22）Textbook of assisted reproduction. Springer; 2020. p338.
23）How to prepare the egg and embryo to maximize IVF success. Cambridge University Press; 2019. p125.
24）Principles and practice of assisted reproductive technology. 2nd ed. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2019. p627-8.
25）Youssef MA, et al. Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2010; 16: 459-66.
26）生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p437-9.
27）生殖医療ガイドライン. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2021. p57-61.
28）一般社団法人 日本生殖医学会. 生殖医療に係る医薬品の使用実態調査報告書（2021 年 12 月 22 日）
29）Hashimoto H, et al. Case of fertility treatment-induced Stevens-Johnson syndrome with a severe ocular complication. J Dermatol 2019; 46: 1042-5.
30）「カバサール錠 0.25 mg/カバサール錠 1.0 mg」再審査申請資料.

資料５－１

企業から提出された開発工程表について

開発工程表の提出状況について

○　現在開発を実施しているすべての開発要請先の企業より、2022 年 1 月 5 日時点の状況を踏まえた開発工程表が提出された（第Ⅰ回要望分開発要請 183 件※1、第Ⅱ回要望分開発要請 93 件、第Ⅲ回要望分開発要請 44 件及び第Ⅳ回要望分開発要請 70 件）。

※1　本検討会議以前のスキームにおいて開発が必要と判断され、第 34 回検討会議において、本検討会議のスキームに則って開発要請を行うこととしたペグアスパラガーゼを含む。

○　提出された開発工程表の現状については、資料５－３「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅰ回要望)」、資料５－４「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅱ回要望)」、資料５－５「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅲ回要望)」及び資料５－６「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅳ回要望)」を参照のこと。

開発工程表の評価基準について

○　開発要請を受けた企業が適切な開発計画を立てているか又は開発計画に従って適切に開発を行っているか評価を行う。

○　承認済みの医薬品については、その旨報告を行い、以降の評価を行わない。

○　「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」の条件として、開発要請を受けた品目について「半年以内の公知申請」または「一年以内の治験の着手」を求めていることから、以下の基準に基づいて、各開発計画又は実際の開発の状況について評価を行う。

開発工程表の評価基準等

（１）第Ⅰ回要望分開発要請品目（開発要請時：2010 年 5 月、2010 年 12 月、2011 年 5 月、2018 年 3 月）

①.　開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。

②.　開発要請から半年以内に WG の結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。

③.　公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性について WG の結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。

④.　開発要請から１年以内に治験計画届を提出したものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。

⑤.　公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から１年以内に承認申請したものについて、開発を適切に行ったものと評価する。

⑥.　その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別

に評価を行う。

（２）第Ⅱ回要望分開発要請品目（開発要請時：2012 年 4 月、2013 年 1 月、2013 年 7 月、2014 年 11 月、2017 年 3 月）

①.　開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。

②.　開発要請から半年以内に WG の結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。

③.　公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性について WG の結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。

④.　開発要請から 1 年以内に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。

⑤.　公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から 1 年以内に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。

⑥.　その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

（３）第Ⅲ回要望分開発要請品目（開発要請時：2014 年 8 月、2014 年 11 月、2015 年 5 月、2015 年 8 月、2015 年 11 月、2016 年 2 月、2016 年 6 月、2016 年 8 月、2016 年 11 月、2017 年 3 月、2017 年 8 月、2018 年 3 月、2018 年 8 月）

①.　開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。

②.　開発要請から半年以内に WG の結論により公知申請が可能とされたもの及び公知申請予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。

③.　公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性について WG の結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。

④.　開発要請から 1 年以内に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。

⑤.　公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から 1 年以内に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。

⑥.　その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

（4）第Ⅳ回要望分開発要請品目（開発要請時：2016 年 8 月、2017 年 6 月、2017 年 8 月、2018 年 1 月、2018 年 3 月、2018 年 8 月、2018 年 11 月、2019 年 2 月、2019 年 6 月、2019 年 9 月、2020 年 3 月、2020 年 6 月、2020 年 10 月、2021 年 1 月、2021 年 4 月、2021 年 7 月、2021 年 8 月、2021 年 9 月、2021 年 10 月）

①.　開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。

②.　開発要請から半年以内に WG の結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。

③.　公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性について WG の結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。

④.　開発要請から 1 年以内に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。

⑤.　公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から 1 年以内に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。

⑥.　その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

資料５－２

企業から提出された開発工程表における進捗について

資料５－３から５－６について、前回からの進捗は以下のとおり。

１．開発要請の件数

前回会議からの進捗は以下のとおり。

要望回数	件数の変化（件）	備考
第Ⅳ回	４９→７０	2021 年９月　Ⅳ-123　ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン Ⅳ-124　ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン Ⅳ-125　ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン Ⅳ-126　精製下垂体性性腺刺激ホルモン Ⅳ-128　ナファレリン酢酸塩水和物 Ⅳ-129　ブセレリン酢酸塩 Ⅳ-134　レトロゾール １０月　Ⅳ-127　セトロレリクス酢酸塩 Ⅳ-130　クロミフェンクエン酸塩 Ⅳ-131　ジドロゲステロン Ⅳ-132　メトホルミン塩酸塩 Ⅳ-133　メトホルミン塩酸塩 Ⅳ-135　レトロゾール Ⅳ-136　カベルゴリン に係る開発要請を行った。

２．開発工程表における進捗

前回会議からの進捗は以下のとおり。

⑴　第Ⅰ回開発要請

治験計画届提出済み品目が、１件増え、３件

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	進捗内容
1	ダイドーファーマ	Amifampridine (INN)	未定	Lambert-Eaton 筋無力症候群による筋力低下の改善	その他 →治験計画届提出済み

⑵　第Ⅱ回開発要請

承認済み品目が、２件増え、85 件

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	進捗内容
Ⅱ-215	ファイザー	ベンジルペニシリンベンザチン水和物	ステルイズ水性懸濁筋注 60 万単位シリンジ、同 240 万単位シリンジ	注射剤の剤形追加 神経梅毒を除いた、第 1 期、第 2 期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の治療(成人)	承認申請済み →承認済み（2021 年９月）
Ⅱ-216	同上	同上	同上	注射剤の剤形追加 神経梅毒を除いた、第 1 期、第 2 期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の治療(小児)	同上

⑶　第Ⅲ回開発要請

公知申請予定品目が、２件増え、４件

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	進捗内容
Ⅲ-③-23	日本歯科薬品	メピバカイン塩酸塩	スキャンドネストカートリッジ３％	歯科領域における伝達麻酔	その他 →公知申請予定

Ⅲ-③-19	サノフィ	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ静注用50 mg	再発・難治性急性骨髄性白血病（小児）	同上

⑷　第Ⅳ回開発要請

承認申請済み品目が、２件増え、５件

公知申請予定品目が、21 件増え、46 件

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	進捗内容
Ⅳ-59a	日本血液製剤機構	乾燥人フィブリノゲン	フィブリノゲンＨＴ静注用１ｇ「ＪＢ」	産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充	公知申請予定 →承認申請済み
Ⅳ-57	太陽ファルマ	グラニセトロン塩酸塩	カイトリル注 1mg カイトリル注 3mg カイトリル点滴静注バッグ 3mg/50mL カイトリル点滴静注バッグ 3mg/100mL	術後の消化器症状（悪心、嘔吐）	同上
Ⅳ-123	あすか製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	ゴナトロピン注用 5000 単位	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	開発要請発出に伴い、公知申請予定として、追加
同上	富士製薬工業	同上	注射用 HCG5,000 単位「F」 注射用 HCG10,000 単位「F」	同上	同上
同上	持田製薬	同上	HCG モチダ筋注用 5 千単位、同 1 万単位	同上	同上
Ⅳ-124	あすか製薬	同上	ゴナトロピン注用 5000 単位	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	同上

同上	富士製薬工業	同上	注射用 HCG5,000 単位「F」 注射用 HCG10,000 単位「F」	同上	同上
同上	持田製薬	同上	HCG モチダ筋注用 5 千単位、同 1 万単位	同上	同上
Ⅳ-125	あすか製薬	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	HMG 筋注用 75 単位「あすか」 HMG 筋注用 150 単位「あすか」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	同上
同上	フェリング・ファーマ	同上	HMG 注射用 75IU「フェリング」、 HMG 注射用 150IU「フェリング」	同上	同上
同上	富士製薬工業	同上	HMG 筋注用 75 単位「F」 HMG 筋注用 150 単位「F」	同上	同上
Ⅳ-126	あすか製薬	精製下垂体性性腺刺激ホルモン	uFSH 注用 75 単位「あすか」 uFSH 注用 150 単位「あすか」	同上	同上
同上	富士製薬工業	同上	フォリルモン P 注 75 フォリルモン P 注 150	同上	同上

Ⅳ-127	日本化薬	セトロレリクス酢酸塩	セトロタイド注射用 0.25mg	調節卵巣刺激下における早発排卵の防止	同上
Ⅳ-128	ファイザー	ナファレリン酢酸塩水和物	ナサニール点鼻液 0.2%	生殖補助医療における早発排卵の防止	同上
Ⅳ-129	サノフィ	ブセレリン酢酸塩	スプレキュア点鼻液 0.15%	同上	同上
Ⅳ-130	富士製薬工業	クロミフェンクエン酸塩	クロミッド錠 50mg	生殖補助医療における調節卵巣刺激	同上
Ⅳ-131	マイラン EPD 合同会社	ジドロゲステロン	デュファストン錠 5mg	生殖補助医療における黄体補充	同上
Ⅳ-132	大日本住友製薬	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ錠 250mg ／メトグルコ錠 500mg	多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発 ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。	同上
Ⅳ-133	同上	同上	同上	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 ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。	同上
Ⅳ-134	ノバルティスファーマ	レトロゾール	フェマーラ錠 2.5mg	多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発	同上
Ⅳ-135	同上	同上	同上	原因不明不妊における排卵誘発	同上
Ⅳ-136	ファイザー	カベルゴリン	カバサール錠 0.25mg	卵巣過剰刺激症候群の発症抑制	同上

資料　５－３

企業から提出された開発工程表の概要等(第Ｉ回要望)(令和4年1月5日時点)

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

（単位:件）

	第1回開発要請分※1 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分※2 (2018年3月)	計
承認済み	103	72	5	0	180
承認申請済み	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	1	0	0	2	3
公知申請予定	0	0	0	0	0
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0
合計	104	72	5	2	183

※1要望番号176(デキサメタゾン)については2010年10月に開発要請

※2本検討会議以前のスキームにおいて開発が必要と判断され、第34回検討会議において、本検討会議のスキームに則って開発要請を行うこととされたペグアスパラガーゼを含む。

開発要請取り下げ	3	3	0	0	6

2. 開発工程表の詳細な分類

（単位：件）

a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

	第1回開発要請分 （2010年5月）	第2回開発要請分 （2010年12月）	第3回開発要請分 （2011年5月）	第4回開発要請分 （2018年3月）	計
承認済み	103	72	5	0	180
承認申請済み	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	1	0	0	2	3

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

第1回開発要請分 （2010年5月）	第2回開発要請分 （2010年12月）	第3回開発要請分 （2011年5月）	第4回開発要請分 （2018年3月）	計
0	0	0	0	0

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

第１回開発要請分 （2010年5月）	第2回開発要請分 （2010年12月）	第3回開発要請分 （2011年5月）	第４回開発要請分 （2018年3月）	計
0	0	0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

第１回開発要請分 （2010年5月）	第2回開発要請分 （2010年12月）	第3回開発要請分 （2011年5月）	第４回開発要請分 （2018年3月）	計
0	0	0	0	0

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの

第１回開発要請分 （2010年5月）	第2回開発要請分 （2010年12月）	第3回開発要請分 （2011年5月）	第４回開発要請分 （2018年3月）	計
0	0	0	0	0

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第１回開発要請分（2010年5月）	第2回開発要請分（2010年12月）	第3回開発要請分（2011年5月）	第４回開発要請分（2018年3月）	計
0	0	0	0	0

g. その他

第１回開発要請分（2010年5月）	第2回開発要請分（2010年12月）	第3回開発要請分（2011年5月）	第４回開発要請分（2018年3月）	計
0	0	0	0	0

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの

第１回開発要請分（2010年5月）	第2回開発要請分（2010年12月）	第3回開発要請分（2011年5月）	第４回開発要請分（2018年3月）	計
3	3	0	0	6

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの（180件）

＜第1回開発要請分（103件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
350	セルジーン	レナリドミド	レブラミドカプセル	5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群	2010年8月	
27	サノフィ	アミオダロン塩酸塩	アンカロン錠	生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合 心不全（低心機能）又は肥大型心筋症に伴う心房細動	2010年9月	
202	大塚製薬	トルバプタン	サムスカ錠	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留	2010年10月	
269	ファイザー	プレガバリン	リリカカプセル	末梢性神経障害性疼痛	2010年10月	
190	サノフィ	ドセタキセル	タキソテール点滴静注用	頭頸部癌、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌の用法用量の1回最高用量を75mg/m^{2}へ増大	2010年11月	
15	日本新薬	アザシチジン	ビダーザ注射用	骨髄異形成症候群	2011年1月	
96	ヤンセンファーマ	ガランタミン臭化水素酸塩	レミニール錠	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年1月	
319	第一三共	メマンチン塩酸塩	メマリー錠	中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年1月	
95	中外製薬	カペシタビン	ゼローダ錠	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2011年2月	○
122	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2011年2月	○
137	塩野義製薬	シクロホスファミド経口剤・静注剤	エンドキサン錠、注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，結節性多発動脈炎，Churg-Strauss症候群，大動脈炎症候群等）	2011年2月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
138	塩野義製薬	シクロホスファミド経口剤・静注剤	エンドキサン錠、注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年2月	○
140	塩野義製薬	シクロホスファミド静注剤	注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，結節性多発動脈炎，Churg-Strauss症候群，大動脈炎症候群等）	2011年2月	○
212	日本化薬	ノギテカン塩酸塩	ハイカムチン注射用	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2011年2月	○
357	エーザイ	ワルファリンカリウム	ワーファリン錠	小児における維持投与量（mg／kg／日）の目安を以下に示す。 12カ月未満：0.16mg／kg／日 1歳以上15歳未満：0.04～0.10mg／kg／日 （下線部追加）	2011年2月	○
77　a	大塚製薬	レボカルニチン塩化物	エルカルチン錠	カルニチン欠乏症	2011年3月	○
255	日本化薬	ビンブラスチン硫酸塩	エクザール注射用	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 ランゲルハンス細胞組織球症	2011年3月	○
238	アボットジャパン	パンクレリパーゼ	リパクレオン顆粒、リパクレオンカプセル	膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充	2011年4月	
341	ノバルティス　ファーマ	リバスチグミン	イクセロンパッチ	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年4月	
2	富士フイルムRIファーマ	3-ヨードベンジルグアニジン（123I）注射液	ミオMIBG-I　123注射液	腫瘍シンチグラフィによる下記疾患の診断 褐色細胞腫	2011年5月	○
16	グラクソ・スミスクライン	アザチオプリン	イムラン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年5月	○
16	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年5月	○
17	グラクソ・スミスクライン	アザチオプリン	イムラン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等）	2011年5月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
17	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等）	2011年5月	○
60	科研製薬	エタンブトール塩酸塩	エブトール錠	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
60	サンド	エタンブトール塩酸塩	エサンブトール錠	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
244	田辺三菱製薬	ビソプロロールフマル酸塩	メインテート錠	次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	2011年5月	○
282	エーザイ	ベラパミル塩酸塩	ワソラン静注、ワソラン錠	頻脈性不整脈（発作性上室性頻拍、心房細動・粗動）の小児用法・用量の追加	2011年5月	○
304	ファイザー	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用	ネフローゼ症候群	2011年5月	○
342	サンド	リファンピシン	リファンピシンカプセル「サンド」	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
342	第一三共	リファンピシン	リファジンカプセル	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
343	武田薬品工業	リュープロレリン酢酸塩	リュープリン注射用	通常、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30μg/kgを皮下に投与する。なお、症状に応じて180μg/kgまで増量できる。 （下線部追加）	2011年5月	○
363	日本血液製剤機構	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗D人免疫グロブリン筋注用1000倍「日本血液製剤機構」	D（Rho）陰性で以前にD（Rho）因子で感作を受けていない女性に対し，以下の場合に投与することにより，D（Rho）因子による感作を抑制する. ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後（羊水穿刺，胎位外回転術等）又は腹部打撲後等のD（Rho）感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後	2011年5月	○
363	日本製薬	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗Dグロブリン筋注用1000倍「ニチヤク」	D（Rho）陰性で以前にD（Rho）因子で感作を受けていない女性に対し，以下の場合に投与することにより，D（Rho）因子による感作を抑制する. ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後（羊水穿刺，胎位外回転術等）又は腹部打撲後等のD（Rho）感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後	2011年5月	○
69	ノボ ノルディスク ファーマ	エプタコグ　アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	注射用ノボセブン ノボセブンHI静注用	血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制	2011年6月	○
231	協和発酵キリン	バルプロ酸ナトリウム	デパケン錠、デパケンR錠、デパケン細粒、デパケンシロップ	片頭痛発作の発症抑制	2011年6月	○
76	中外製薬	エルロチニブ塩酸塩	タルセバ錠	治癒切除不能な膵癌	2011年7月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
89	ファイザー	ガバペンチン	ガバペン錠	通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日１日量600 mg、２日目１日量1200 mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。３日目以降は、維持量として１日量1200 mg～1800 mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、１日最高投与量は2400 mgまでとする。通常、３～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日１日量10 mg/kg、２日目１日量20 mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。３日目以降は維持量として、３～４歳の幼児には１日量40 mg/kg、５～12歳の幼児及び小児には１日量25～35 mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、１日最高投与量は50 mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量について、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。 （下線部追加）	2011年7月	
286	ノーベルファーマ	ホスフェニトインナトリウム水和物	ホストイン静注	・てんかん重積状態 ・脳外科手術又は意識障害(頭部外傷後等)のてんかん発作の発現抑制 ・フェニトインの経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法	2011年7月	
291	MSD	ボリノスタット	ゾリンザカプセル	皮膚T細胞リンパ腫	2011年7月	
11	日本メジフィジックス	ペンテト酸カルシウム三ナトリウム	ジトリペンタートカル静注	超ウラン元素（プルトニウム、アメリシウム、キュリウム）による体内汚染の軽減	2011年7月	
13	日本メジフィジックス	ペンテト酸亜鉛三ナトリウム	アエントリペンタート静注	超ウラン元素（プルトニウム、アメリシウム、キュリウム）による体内汚染の軽減	2011年7月	
266	アストラゼネカ	フルベストラント	フェソロデックス筋注用	閉経後乳癌	2011年9月	
278	中外製薬	ベバシズマブ	アバスチン点滴静注用	手術不能又は再発乳癌	2011年9月	
87	ノバルティス　ファーマ	カナキヌマブ	イラリス皮下注用	以下のクリオピリン関連周期性症候群 ・家族性寒冷自己炎症症候群 ・マックル・ウェルズ症候群 ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患	2011年9月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
264.2	ファイザー	フルコナゾール	ジフルカンカプセル、ジフルカン静注液	小児の用法・用量の追加 小児用懸濁剤の剤形追加	2011年11月	○
20	グラクソ・スミスクライン	アトバコン	サムチレール内用懸濁液	ニューモシスチス肺炎,ニューモシスチス肺炎の発生抑制	2012年1月	
55	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用	脳神経外科手術時における脳血管の造影（赤外線照射時の蛍光測定による）	2012年2月	○
201	中外製薬	ドルナーゼ　アルファ	プルモザイル	嚢胞性線維症における肺機能の改善	2012年3月	
293　a	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン	ミグルスタット	ブレーザカプセル	ニーマン・ピック病C型	2012年3月	
315	塩野義製薬	メトロニダゾール内服剤、経腟剤	フラジール内服錠 フラジール膣錠	〈適応菌種〉本剤に感性のガードネラ・バジナリス、バクテロイデス・フラジリス、 プレボテラ・ビビア、ペプトストレプトコッカス属、モビルンカス属 〈適応症〉 細菌性腟症	2012年3月	○
132	藤本製薬	サリドマイド	サレドカプセル	らい性結節性紅斑	2012年5月	
246	ジェンザイム・ジャパン	ヒトチロトロピンアルファ（遺伝子組換え）	タイロゲン筋注用	分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助	2012年5月	
318	サンノーバ	メナテトレノン	ケイツー・シロップ	新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防	2012年5月	○
33	ファイザー	アムロジピン ベシル酸塩	ノルバスク錠 ノルバスクOD錠	小児への投与 ・高血圧症 通常、6 歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5 mgを1日1 回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	2012年6月	○
33	大日本住友製薬	アムロジピン ベシル酸塩	アムロジン錠、アムロジンOD錠	小児の場合 ・高血圧症 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	2012年6月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
64	MSD	マレイン酸エナラプリル	レニベース錠	高血圧症： 通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。通常、生後1ヵ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸塩として0.08mg／kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 （下線部追加）	2012年6月	○
331	アストラゼネカ	リシノプリル	ゼストリル錠	高血圧症 通常、成人にはリシノプリル（無水物）として10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。通常、6歳以上の小児には、リシノプリル（無水物）として、0.07mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 （下線部追加）	2012年6月	○
331	塩野義製薬	リシノプリル	ロンゲス錠	高血圧症 通常，成人にはリシノプリル（無水物）として10～20mgを1日1回経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。ただし，重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。通常，6歳以上の小児には，リシノプリル（無水物）として，0.07mg/kgを1日1回経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。 （下線部追加）	2012年6月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
23	日本イーライリリー	アトモキセチン	ストラテラカプセル	注意欠陥／多動性障害（AD/HD） 18歳以上の患者 通常、18歳以上の患者には、アトモキセチンとして1日40mgより開始し、その後1日80mgまで増量した後、1日80～120mgで維持する。 ただし、1日80mgまでの増量は1週間以上、その後の増量は2週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日1回又は1日2回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1日量は120mgを超えないこと。 （下線部追加）	2012年8月	
230	ノバルティス　ファーマ	バルサルタン	ディオバン錠	高血圧症 通常、6 歳以上の小児には、バルサルタンとして、重35kg未満の場合、20mgを、体重35kg以上の場合、40mgを1 日1 回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。ただし、1 日最高用量は、体重35kg未満の場合、40mgとする。 （下線部追加）	2012年8月	○
313	塩野義製薬	メトロニダゾール内服剤	フラジール内服錠	2. 嫌気性菌感染症 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属，バクテロイデス属，プレボテラ属，ポルフィロモナス属，フソバクテリウム属，クロストリジウム属，ユーバクテリウム属 ＜適応症＞ 深在性皮膚感染症 、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 、骨髄炎 、肺炎，肺膿瘍、骨盤内炎症性疾患 、腹膜炎，腹腔内膿瘍、肝膿瘍、脳膿瘍 3. 感染性腸炎 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル ＜適応症＞ 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む） 6. アメーバ赤痢 7. ランブル鞭毛虫感染症 （下線部追加）	2012年8月	○
104	ノーベルファーマ	カルムスチン脳内留置用製剤	ギリアデル	悪性神経膠腫	2012年9月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
156	Meiji Seikaファルマ	スチリペントール	ディアコミット	クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められないDravet症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法	2012年9月	
195	ノバルティス　ファーマ	トブラマイシン	トービイ吸入液	嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状改善 吸入用製剤の剤形追加	2012年9月	
9	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症 （下線部追加）	2012年11月	
77　b	大塚製薬	レボカルニチン	エルカルチン内用液	液剤の剤形追加	2012年12月	
77　c	大塚製薬	レボカルニチン	エルカルチン静注	静注用製剤の剤形追加	2012年12月	
180	フェリング・ファーマ	デスモプレシン酢酸塩経口剤	ミニリンメルトOD錠	経口剤の剤形追加	2012年12月	
348　a	ゼリア新薬工業	経口リン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	原発性低リン血症性くる病	2012年12月	
159　a	メルクセローノ	セツキシマブ	アービタックス注射液	頭頸部癌 (局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する放射線療法との併用)	2012年12月	
159　b	メルクセローノ	セツキシマブ	アービタックス注射液	頭頸部癌 (再発・転移性頭頸部扁平上皮癌に対する白金製剤を含む化学療法との併用)	2012年12月	
348　b	ゼリア新薬工業	経口リン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	ファンコニ症候群	2012年12月	
348　c	ゼリア新薬工業	経口リン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	低リン血症	2012年12月	
273	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠	片頭痛における頭痛発作の予防	2013年2月	○
5	ノーベルファーマ	アミノレブリン酸塩酸塩	アラベル内用剤	悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化	2013年3月	
6	日本新薬	アカンプロサートカルシウム	レグテクト錠	アルコール依存症患者における断酒維持の補助	2013年3月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
349	エーザイ	ルフィナミド	イノベロン錠	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないレノックス・ガストー症候群（4歳以上）における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法	2013年3月	
199	日本新薬	トラマドール塩酸塩	トラマールカプセル	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛 疼痛を伴う各種癌 慢性疼痛 （下線部追加）	2013年6月	
352 a	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケプラ錠 イーケプラドライシロップ	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法（4歳児以上の小児への適応追加））	錠　2013年5月 DS　2013年6月	
12	日本メジフィジックス	イオフルパン（123I）	ダットスキャン静注	以下の疾患の診断におけるドパミントランスポーターシンチグラフィー ・パーキンソン症候群	2013年9月	
171	ノーベルファーマ	タルク	ユニタルク	悪性胸水の再貯留抑制	2013年9月	
372	CSLベーリング	人免疫グロブリンG	ハイゼントラ皮下注	無ガンマグロブリン血症又は低ガンマグロブリン血症	2013年9月	
193	協和発酵キリン	トピラマート	トピナ錠	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法（2-16歳の小児における部分発作に対する用法・用量の追加）	2013年11月	
176	日医工	デキサメタゾン	デカドロン錠	抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐） （4mg剤の剤形追加）	2014年2月	
94	日本ベーリンガー・インゲルハイム	カフェインクエン酸塩	レスピア静注・経口液	早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）	2014年3月	
203	持田製薬	トレプロスチニル	トレプロスト注射液	肺動脈性肺高血圧（WHO機能分類クラスII、III及びIV）	2014年3月	
205	バイオジェン・アイデック・ジャパン	ナタリズマブ	タイサブリ点滴静注	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	2014年3月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
374	サノフィ	4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）	メナクトラ筋注	髄膜炎菌（血清型A、C、Y及びW－135）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防	2014年7月	
142	マイラン製薬	システアミン酒石酸塩	ニシスタゴンカプセル	腎性シスチン症	2014年7月	
289	ファイザー	ボリコナゾール	ブイフェンド静注用、ブイフェンド錠	＜小児用法・用量の追加＞ **小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満） ボリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ボリコナゾールとして1回9mg/kgを1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する（最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ減量する）。 ただし、1回350mg1日2回を上限とする。 **小児（12歳以上で体重50kg以上） ボリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ボリコナゾールとして1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1回300mg1日2回まで増量できる。 ＜剤形の追加＞ ブイフェンドライシロップ2800mg	2014年9月	
26	シャイアー	アナグレリド塩酸塩	アグリリンカプセル	本態性血小板血症	2014年9月	
157	ノーベルファーマ	ストレプトゾシン	ザノサー点滴静注用	膵・消化管神経内分泌腫瘍	2014年9月	
53	MSD	ペグインターフェロンα-2b	ペグイントロン	悪性黒色腫における術後補助療法	2015年5月	
292	ヤンセンファーマ	ボルテゾミブ	ベルケイド	マントル細胞リンパ腫	2015年6月	
50	バイエル薬品	イロプロスト	ベンテイビス吸入液	成人における肺動脈性肺高血圧症（NYHA機能分類Ⅲ又はⅣ）	2015年9月	
105	テバ・ファーマスーティカル（武田薬品工業が承認取得）	グラチラマー酢酸塩	コパキソン皮下注	多発性硬化症の再発予防	2015年9月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
51	マリンクロットジャパン（富士フィルムRIファーマが承認取得）	インジウム（111In）ペンテトレオチド	オクトレオスキャン	シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する原発性及び転移性の神経内分泌腫瘍の診断	2015年9月	
352　b	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケプラ錠	6歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する併用療法	2016年2月	
81	ノバルティス　ファーマ（ノーベルファーマが承認取得）	オクスカルバゼピン	オクノベル錠 オクノベル懸濁液	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小児の部分発作の併用療法	2016年7月	
70	ファイザー	エプレレノン	セララ錠	慢性心不全	2016年12月	
200	日本臓器製薬	トラマドール塩酸塩	ツートラム錠50mg、 ツートラム錠100mg、 ツートラム錠150mg	経口徐放剤の剤形追加 慢性疼痛の効能追加	2020年9月	
182	エーザイ	デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）（JAN） denileukin diftitox (INN)	レミトロ点滴静注用300μg	再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫 再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫	2021年3月	

＜第2回開発要請分（72件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
126	ジェンザイム・ジャパン	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	腎移植後の急性拒絶反応の治療	2011年4月	
285	アストラゼネカ	ホスカルネットナトリウム	点滴静注用ホスカビル注	造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症	2011年5月	
139	塩野義製薬	シクロホスファミド	エンドキサン錠	ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）	2011年9月	○
250	日本血液製剤機構	ヒト免疫グロブリン	献血ヴェノグロブリンIH5%静注	全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）	2011年9月	
295	中外製薬	ミコフェノール酸モフェチル	セルセプトカプセル	腎移植における拒絶反応の抑制に対する小児用法・用量の追加	2011年9月	○
196	中外製薬	トラスツズマブ（遺伝子組換え）	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法	2011年11月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
197	中外製薬	トラスツズマブ（遺伝子組換え）	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された転移性乳癌について、3週間1回投与の用法・用量の追加	2011年11月	○
82	ノバルティス ファーマ	オクトレオチド酢酸塩	サンドスタチンLAR筋注用	消化管神経内分泌腫瘍	2011年11月	○
301	ノバルティス ファーマ	メチラポン	メトピロンカプセル	クッシング症候群	2011年11月	○
264.1	ファイザー	フルコナゾール	ジフルカン静注液、ジフルカンカプセル	造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防	2011年11月	○
100	ブリストル・マイヤーズ	カルボプラチン	パラプラチン注射液	乳癌	2011年11月	○
107	中外製薬	グラニセトロン塩酸塩	カイトリル錠 カイトリル細粒 カイトリル注 カイトリル点滴静注バッグ	放射線照射に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）	2011年12月	○
161	サノフィ	セフォタキシムナトリウム	クラフォラン注射用	通常小児には、セフォタキシムとして1日50～100mg（力価）／kg を3～4回に分けて静脈内に注射する。 なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1日量を成人では4g（力価）まで増量し、2～4回に分割投与する。また小児では150mg（力価）／kg まで増量し、3～4回に分割投与する。なお、小児の化膿性髄膜炎では300mg（力価）／kg まで増量できる。 （下線部追加）	2011年12月	○
34	アステラス製薬	アモキシシリン	サワシリン細粒	小児：アモキシシリン水和物として、通常1日20～40mg（力価）／kgを3～4回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量として最大90mg（力価）／kgを超えないこと。 （下線部追加）	2012年2月	○
34	協和発酵キリン	アモキシシリン	パセトシン細粒	小児：アモキシシリン水和物として、通常1日20～40mg（力価）/kgを3～4回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量として最大90mg（力価）/kgを超えないこと。 （下線部追加）	2012年2月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
47	ノバルティス ファーマ	イマチニブメシル酸	グリベック錠	FIP1L1-PDGFRα陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	2012年2月	○
62	日本化薬	エトポシド	ラステットSカプセル	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2012年2月	○
62	ブリストル・マイヤーズ	エトポシド	ベプシドカプセル	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2012年2月	○
143	ブリストル・マイヤーズ	シスプラチン	ブリプラチン注	胆道癌	2012年2月	○
143	日本化薬	シスプラチン	ランダ注	胆道癌	2012年2月	○
276	Meiji Seikaファルマ	ベンジルペニシリンカリウム	注射用ペニシリンGカリウム	＜適応菌種＞梅毒トレポネーマ ＜適応症＞梅毒	2012年2月	○
46	塩野義製薬	イホスファミド	注射用イホマイド	悪性リンパ腫	2012年3月	○
218	ブリストル・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	血管肉腫	2012年3月	○
219	ブリストル・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は遠隔転移を有する食道癌	2012年3月	○
220	ブリストル・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌	2012年3月	○
221	ブリストル・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	進行又は再発の子宮頚癌	2012年3月	○
222	ブリストル・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	卵巣癌の週1回投与の用法・用量の追加	2012年3月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
43	Meiji Seikaファルマ	アンピシリンナトリウム	ビクシリン注射用	小児 アンピシリンとして、通常、小児には1 日１００～200mg(力価)/kgを3 ～ 4 回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。なお、症状・病態に応じて適宜増量とするが、投与量の上限は1 日400mg(力価)/kgまでとする。 新生児 アンピシリンとして、通常、新生児には1 日５０～200mg(力価)/kgを2 ～ 4 回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。	2012年5月	○
112　b	サノフィ	クロピドグレル	プラビックス錠	経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性 心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞） （下線部追加）	2012年8月	
125	中外製薬	スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤	バクトラミン錠、バクトラミン配合顆粒	ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制	2012年8月	○
125	塩野義製薬	スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤	バクタ配合錠、バクタ配合顆粒	ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制	2012年8月	○
112　a	サノフィ	クロピドグレル	プラビックス錠	末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制	2012年9月	
340	ファイザー	リネゾリド	ザイボックス錠、ザイボックス注射液	通常、成人及び12歳以上の小児にはリネゾリドとして1日1200 mgを2回に分け、1回600 mgを12時間ごとに経口投与する。通常、12歳未満の小児にはリネゾリドとして1回10 mg/kgを8時間ごとに経口投与する。なお、1回投与量として600 mgを超えないこと。 （下線部追加）	2012年11月	○
22	グラクソ・スミスクライン	アトバコン・塩酸プログアニル配合剤	マラロン配合錠	マラリアの治療及び予防	2012年12月	
237	ファイザー	パロモマイシン	アメパロモカプセル	腸管アメーバ症	2012年12月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
265	日本メジフィジックス	ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物	ラディオガルダーゼカプセル	タリウム及びタリウム化合物による中毒の治療	2012年12月	
305	ファイザー	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用	眩急性循環不全（出血性ショック、感染性ショック） 眩腎臓移植に伴う免疫反応の抑制 眩受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者（運動機能障害及び感覚機能 障害を有する場合）における神経機能障害の改善 眩ネフローゼ症候群 眩多発性硬化症の急性増悪 （下線部追加）	2013年3月	○
376	化学及血清療法研究所	乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン	エイムゲン	A型肝炎の予防 （16歳未満への適応拡大）	2013年3月	
19.1	テルモ	アセトアミノフェン	アセリオ静注	1. 軽度から中等度の疼痛、2. 中等度から重度の疼痛（オピオイドと併用）、3. 解熱。 ただし、疼痛または高熱に迅速に対応する必要がある場合、および／または他の投与経路が適切でない場合等、静脈内投与経路による投与が臨床的に適切な場合に限る。	2013年6月 （新生児の用法用量の追加については検討中）	
229	アッヴィ	パリビズマブ（遺伝子組換え）	シナジス筋注用	下記の新生児，乳児および幼児におけるRSウイルス（Respiratory Syncytial Virus）感染による重篤な下気道疾患の発症抑制 RSウイルス感染流行初期において ・在胎期間28週以下の早産で，12ヵ月齢以下の新生児および乳児 ・在胎期間29週～35週の早産で，6ヵ月齢以下の新生児および乳児 ・過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症（BPD）の治療を受けた24ヵ月齢以下の新生児，乳児および幼児 ・24ヵ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患（CHD）の新生児，乳児および幼児 ・24ヵ月齢以下の免疫不全を伴う新生児，乳児および幼児 ・24ヵ月齢以下のダウン症候群の新生児，乳児および幼児 （下線部追加）	2013年8月	
124	MSD	ゲンタマイシン硫酸塩	ゲンタシン注	最大投与量の変更	2013年9月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
12.2	日本メジフィジックス	イオフルパン（123I）	ダットスキャン静注	以下の疾患の診断におけるドパミントランスポーターシンチグラフィー ・レビー小体型認知症	2010年9月	
277	中外製薬	ベバシズマブ	アバスチン点滴静注用	卵巣癌	2013年11月	
114	アルフレッサ ファーマ	クロミプラミン	アナフラニール錠	ナルコレプシーに伴う情動脱力発作	2013年11月	○
148	協和発酵キリン	シナカルセト塩酸塩	レグパラ錠	下記疾患における高カルシウム血症 ・副甲状腺癌 ・副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症	2014年2月	
239	塩野義製薬	バンコマイシン	塩酸バンコマイシン点滴静注用	＜適応菌種＞メチシリン耐性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌、ペニシリン耐性腸球菌 ＜適応症＞グラム陽性球菌による血流感染（中心静脈カテーテル感染を含む）、好中球減少時の発熱、ペニシリンアレルギーの代替薬	2014年5月	○
329	グラクソ・スミスクライン	ラモトリギン	ラミクタール錠	成人における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法、成人における強直間代発作に対する単剤療法 小児における定型欠伸に対する単剤療法	成人：2014年8月 小児：2015年9月	
308	大日本住友製薬	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ錠	＜効能・効果＞2型糖尿病の小児適応の追加 ＜用法・用量＞10歳以上の小児には1日500mgより開始し、維持量は通常1日500m～1500mg、1日最高投与量は2,000mgまでとする	2014年8月	
228	グラクソ・スミスクライン	バラシクロビル	バルトレックス錠、バルトレックス顆粒	単純疱疹、造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制の小児適応	2014年11月	
314.2	ガルデルマ	メトロニダゾール	ロゼックスゲル	がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減	2014年12月	
251	富山化学工業	ピペラシリンナトリウム	ペントシリン注射用、ペントシリン静注用	最大4gを6時間ごとに1日4回投与の用法・用量変更	2015年3月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
78	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2015年3月	○
186	塩野義製薬	デュロキセチン	サインバルタカプセル	線維筋痛症に伴う疼痛	2015年5月	
8	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注	斜視	2015年6月	
168	大鵬薬品工業	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム配合剤	ゾシン静注用	発熱性好中球減少症	2015年6月	
250.2	サノフィ	ヒドロキシクロロキン	プラケニル錠	皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス	2015年7月	
353	第一三共	レボフロキサシン	クラビット錠、クラビット細粒	多剤耐性結核	2015年8月	
57	田辺三菱製薬	インフリキシマブ	レミケード	ベーチェット病の特殊型（腸管型、神経型、血管型）	2015年8月	
151	バイエル薬品	シプロフロキサシン	シプロキサン注	小児に対するβラクタム系薬無効の尿路感染症（複雑性膀胱炎、腎盂腎炎）及び嚢胞性線維症	2015年9月	
152	バイエル薬品	シプロフロキサシン	シプロキサン注	最大投与量の変更	2015年9月	
328 a	ノバルティス ファーマ	ラパチニブ	タイケルブ錠	乳癌に対するホルモン剤併用療法（トラスツズマブ併用療法は開発方針について検討中）	2015年11月	
213	日本化薬	ノギテカン	ハイカムチン	進行・再発子宮頸癌	2015年11月	
56	田辺三菱製薬	インフリキシマブ	レミケード	大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病	2015年12月	
336	全薬工業	リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキサン注	下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植	2016年2月	
332	ヤンセン　ファーマ	リスペリドン	リスパダール錠、OD錠、細粒、内用液	自閉症障害における易刺激性	2016年2月	
243	サノフィ	ビガバトリン	サブリル散分包	点頭てんかん	2016年3月	
260	アストラゼネカ（ゼリア新薬工業が承認取得）	ブデソニド	ゼンタコートカプセル	経口剤の剤形追加、回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病	2016年9月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
283　b	シンバイオ製薬	ベンダムスチン	トレアキシン静注用	慢性リンパ性白血病	2016年8月	
75	大原薬品工業	クリサンタスパーゼ	アーウィナーゼ筋注用	急性白血病（慢性白血病の急性転化例を含む）、悪性リンパ腫 ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。	2016年12月	
262	アステラス製薬	クエチアピンフマル酸塩	ビプレッソ徐放錠	双極性障害におけるうつ症状の改善	2017年7月	
355	ファイザー	ロラゼパム	ロラピタ静注 2mg	静注剤の剤形追加、てんかん重積状態	2018年9月	
80	塩野義製薬	オキシコドン塩酸塩	オキシコンチンTR錠、オキノーム散	中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛	2020年10月	

＜第3回開発要請分（5件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
274.1	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠	期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防に使用する場合 成人 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 小児 通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2mg/kgを、低用量から開始し、1日3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90mgを超えないこと。 （下線部追加）	2012年5月	○
362	協和発酵キリン	アルテプラーゼ（遺伝子組換え）	アクチバシン注	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後4.5時間以内） （下線部変更）	2012年12月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
362	田辺三菱製薬	アルテプラーゼ（遺伝子組換え）	グルトパ注	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後4.5時間以内） （下線部変更）	2012年12月	○
268	アッヴィ	フルボキサミンマレイン酸塩	ルボックス錠	小児における強迫性障害	2017年7月	
268	Meiji Seikaファルマ	フルボキサミンマレイン酸塩	デプロメール錠	小児における強迫性障害	2017年7月	

＜第4回開発要請分（0件）＞

a-1. 承認申請済みのもの （0件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

a-2. 治験計画届提出済みのもの（3件）

＜第1回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
173	サノフィ	チフス菌Vi多糖体抗原ワクチン	Typhim Vi	腸チフスの感染予防	承認申請準備中

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（2件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	特記事項
1	ダイドーファーマ	Amifampridine (INN)	販売名未定	Lambert-Eaton筋無力症候群による筋力低下の改善	
※	協和キリン 日本セルヴィエ	ペグアスパラガーゼ	販売名未定	急性リンパ性白血病	

※本品目は、未承認薬検討会議以前のスキームにおいて医療上の必要性が高いとされた品目であるが、第34回検討会議の議論を踏まえ開発要請をおこなったもの。

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの（0件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの（0件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの（0件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの（0件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの（0件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

g. その他（0件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの（6件）

＜第1回開発要請分（3件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
189	ヤンセンファーマ	ドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤	ドキシル	多発性骨髄腫	第19回（平成26年4月22日）	開発企業は国内第I相治験を実施したが、その結果及び他の薬剤の開発状況等を踏まえ、要望の取り下げが了承された。
293 b	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン	ミグルスタット	Zavesca	ゴーシェ病Ⅰ型	第23回（平成27年4月22日）	要望者から、当該疾患領域の治療薬について、昨今の開発状況等を踏まえ、要望を取り下げる申出があり、要望の取り下げが了承された。
176	セルジーン	デキサメタゾン	レナデックス錠4mg	抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）	第29回（平成28年11月16日）	要望者から、他企業より同一有効成分含有医薬品が開発されたことを踏まえ、要望を取り下げる申出があり、要望の取り下げが了承された。

＜第2回開発要請分（3件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
178	ヤンセンファーマ	デシタビン	DACOGEN	骨髄異形成症候群	第12回（平成24年7月30日）	開発企業は国内第I/II相治験を実施したが、その結果及び他の薬剤の開発状況等を踏まえ、要望の取り下げが了承された。
283 c	シンバイオ製薬	ベンダムスチン	トレアキシン静注用	多発性骨髄腫	第19回（平成26年4月22日）	開発企業は国内第II相治験を実施したが、その結果及び他の薬剤の開発状況等を踏まえ、要望の取り下げが了承された。
35	大鵬薬品工業	パクリタキセル注射剤（アルブミン懸濁型）	アブラキサン点滴静注用	乳癌に対する4週間1サイクル投与（3週間隔週投与、1週間休薬）の用法・用量の追加	第32回（平成29年８月23日）	開発企業は国内第II相治験を実施したが、その結果を踏まえ、要望者から要望の取り下げる届出があり、要望の取り下げが了承された。

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

資料　５－４

企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅱ回要望)（令和4年1月5日時点）

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

（単位:件）

	第1回開発要請分（2012年4月）	第2回開発要請分（2013年1月）	第3回開発要請分（2013年7月）	第4回開発要請分（2014年11月）	第5回開発要請分（2017年3月）	計
承認済み	64	11	5	3	2	85
承認申請済み	0	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0	0
公知申請予定	5	2	0	0	0	7
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0	0
その他	0	1	0	0	0	1
合計	69	14	5	3	2	93

開発要請取り下げ	5	0	0	0	0	5

2. 開発工程表の詳細な分類

（単位：件）

a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

	第1回開発要請分（2012年4月）	第2回開発要請分（2013年1月）	第3回開発要請分（2013年7月）	第4回開発要請分（2014年11月）	第5回開発要請分（2017年3月）	計
承認済み	64	11	5	3	2	85
承認申請済み	0	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0	0

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

第1回開発要請分（2012年4月）	第2回開発要請分（2013年1月）	第3回開発要請分（2013年7月）	第4回開発要請分（2014年11月）	第5回開発要請分（2017年3月）	計
0	0	0	0	0	0

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

第1回開発要請分（2012年4月）	第2回開発要請分（2013年1月）	第3回開発要請分（2013年7月）	第4回開発要請分（2014年11月）	第5回開発要請分（2017年3月）	計
0	0	0	0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

第1回開発要請分（2012年4月）	第2回開発要請分（2013年1月）	第3回開発要請分（2013年7月）	第4回開発要請分（2014年11月）	第5回開発要請分（2017年3月）	計
0	0	0	0	0	0

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの

第1回開発要請分（2012年4月）	第2回開発要請分（2013年1月）	第3回開発要請分（2013年7月）	第4回開発要請分（2014年11月）	第5回開発要請分（2017年3月）	計
5	2	0	0	0	7

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第1回開発要請分（2012年4月）	第2回開発要請分（2013年1月）	第3回開発要請分（2013年7月）	第4回開発要請分（2014年11月）	第5回開発要請分（2017年3月）	計
0	0	0	0	0	0

g. その他

第1回開発要請分（2012年4月）	第2回開発要請分（2013年1月）	第3回開発要請分（2013年7月）	第4回開発要請分（2014年11月）	第5回開発要請分（2017年3月）	計
0	1	0	0	0	1

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの

第1回開発要請分（2012年4月）	第2回開発要請分（2013年1月）	第3回開発要請分（2013年7月）	第4回開発要請分（2014年11月）	第5回開発要請分（2017年3月）	計
5	0	0	0	0	5

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの（85件）

＜第1回開発要請分（64件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
II-109	ファイザー	スニチニブリンゴ酸塩	スーテントカプセル	膵神経内分泌腫瘍	2012年8月	
II-10	協和発酵キリン	L-アスパラギナーゼ	ロイナーゼ注用	急性白血病（慢性白血病の急性転化例を含む） 悪性リンパ腫 （筋肉内投与）通常、1日1回体表面積1m2あたり10000K.U.を週3回、または1日1回体表面積1m2あたり25000K.U.を週1回、筋肉内に注入する。なお、患者の状態により適宜減する。 （下線部追加）	2013年2月	○
II-77	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用	再発・難治性悪性リンパ腫	2013年2月	○
II-150	ブリストル・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍，卵巣腫瘍，性腺外腫瘍)	2013年2月	○
II-37	ヤクルト本社	イリノテカン塩酸塩水和物	カンプト点滴静注	小児悪性固形腫瘍	2013年3月	○
II-37	第一三共	イリノテカン塩酸塩水和物	トポテシン点滴静注	小児悪性固形腫瘍	2013年3月	○
II-58	ノバルティスファーマ（グラクソ・スミスクラインより承継）	オファツムマブ（遺伝子組換え）	アーゼラ点滴静注液	再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病	2013年3月	
II-96	ノバルティスファーマ	シクロスポリン	ネオーラルカプセル、ネオーラル内用液	ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る） （下線部追加）	2013年3月	○
II-98	塩野義製薬	シクロホスファミド水和物	注射用エンドキサン	褐色細胞腫	2013年3月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
II-116	協和発酵キリン	ダカルバジン	ダカルバジン注用	褐色細胞腫	2013年3月	○
II-176	ブリストル・マイヤーズ	ヒドロキシカルバミド	ハイドレアカプセル	本態性血小板血症	2013年3月	○
II-177	ブリストル・マイヤーズ	ヒドロキシカルバミド	ハイドレアカプセル	真性多血症	2013年3月	○
II-186	日本化薬	ビンクリスチン硫酸塩	オンコビン注射用	褐色細胞腫	2013年3月	○
II-273	東亜薬品工業	硫酸マグネシウム	静注用マグネゾール、マグセント注	重症妊娠高血圧症候群における子癇の予防及び治療	2013年3月	○
II-51	ノボ ノルディスク ファーマ	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	ノボセブンHI静注用	＜効能・効果＞ 血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血 友病患者の出血抑制 ＜用法・用量＞ 軽度から中等度の出血に対して、270 μg/kgを単回投与する。	2013年5月	○
II-21	サノフィ	アミオダロン塩酸塩	アンカロン注	電気的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止	2013年5月	
II-210	中外製薬	ベバシズマブ	アバスチン	悪性神経膠腫	2013年6月	
II-262	全薬工業	リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキサン注	ウェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	2013年6月	○
II-263	全薬工業	リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキサン注	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人）	2013年6月	○
II-264	全薬工業	リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキサン注	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（小児）	2013年6月	○
II-141	中外製薬	トラズツマブ(遺伝子組み換え)	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてA法(1週間間隔投与)の用法・用量の追加	2013年6月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
II-148	日本化薬	ノギテカン塩酸塩	ハイカムチン注射用	小児悪性固形腫瘍	2013年6月	○
II-195	塩野義製薬	プレドニゾロン	プレドニン錠	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	2013年9月	○
II-172	CSL ベーリング	人血液凝固第XIII因子	フィブロガミンP静注用	後天性血液凝固第XIII因子欠乏症による出血傾向	2013年9月	○
II-253	ゲルベ・ジャパン	ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル	リピオドール	シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の治療	2013年9月	○
II-242	ヤンセンファーマ	メチルフェニデート塩酸塩	コンサータ錠	成人期における注意欠陥/多動性障害（AD/HD）	2013年12月	
II-36	ヤクルト本社	イリノテカン塩酸塩水和物	カンプト点滴静注	膵癌	2013年12月	
II-36	第一三共	イリノテカン塩酸塩水和物	トポテシン点滴静注	膵癌	2013年12月	
II-55	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注	膵癌	2013年12月	
II-194	協和発酵キリン	フルオロウラシル	5-FU注	膵癌	2013年12月	
II-281	ファイザー	レボホリナートカルシウム	アイソボリン	膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強	2013年12月	
II-196	武田薬品工業	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性のホジキンリンパ腫	2014年1月	
II-196	武田バイオ開発センター（武田薬品工業が承認取得）	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性のホジキンリンパ腫	2014年1月	
II-197	武田薬品工業	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性の未分化大細胞リンパ腫	2014年1月	
II-197	武田バイオ開発センター（武田薬品工業が承認取得）	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性の未分化大細胞リンパ腫	2014年1月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
II-44	久光製薬	エストラジオール	エストラーナテープ	性腺機能低下症、性腺摘出、または原発性卵巣不全による低エストロゲン症の治療 （低用量製剤の追加についても承認済）	2014年2月	○
II-279	バイエル薬品	レボノルゲストレル	ミレーナ	過多月経	2014年6月	○
II-277	ノバルティスファーマ	レボドパ/カルビドパ/エンタカポン（配合剤）	スタレボ配合錠L	パーキンソン病（レボドパ・カルビドパ投与において症状の日内変動（wearing-off）が認められる場合）	2014年7月	
II-62	サノフィ	カバジタキセル	ジェブタナ点滴静注	前立腺癌	2014年7月	
II-78	サノフィ （ジェンザイム・ジャパンより承継）	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	心移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療（小児）	2014年9月	
II-79	サノフィ （ジェンザイム・ジャパンより承継）	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肺移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療（小児）	2014年9月	
II-80	サノフィ （ジェンザイム・ジャパンより承継）	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療（小児）	2014年9月	
II-81	サノフィ （ジェンザイム・ジャパンより承継）	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	小腸移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療（小児）	2014年9月	
II-82	サノフィ （ジェンザイム・ジャパンより承継）	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	心移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療（成人）	2014年9月	
II-83	サノフィ （ジェンザイム・ジャパンより承継）	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肺移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療（成人）	2014年9月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
II-84	サノフィ(ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療（成人）	2014年9月	
II-85	サノフィ(ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	膵臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療（成人）	2014年9月	
II-86	サノフィ(ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	小腸移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療（成人）	2014年9月	
II-124	協和発酵キリン	ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）	ネスプ注射液	骨髄異形成症候群に伴う貧血	2014年12月	
II-276	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケプラ錠	成人における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単独療法	2015年2月	
II-268	全薬工業	リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキサン注	CD20陽性の低悪性度又は濾胞性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に関する維持療法の用法・用量の追加（下記） 維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m2を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。	2015年5月	
II-32	ブリストル・マイヤーズ	イピリムマブ	ヤーボイ点滴静注液	悪性黒色腫	2015年7月	
II-220	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン	ボセンタン水和物	トラクリア錠	強皮症に伴う皮膚潰瘍の予防	2015年8月	
II-30	エア・ウォーター	一酸化窒素	アイノフロー吸入用	肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善（小児）	2015年8月	
II-31	エア・ウォーター	一酸化窒素	アイノフロー吸入用	肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善（成人）	2015年8月	
II-219	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン	ボセンタン水和物	トラクリア錠	小児の肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラス3及び4に限る）	2015年9月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
II-189	サノフィ	プリマキンリン酸塩	プリマキン錠「サノフィ」	三日熱マラリア及び卵形マラリア（成人）	2016年3月	
II-190	サノフィ	プリマキンリン酸塩	プリマキン錠「サノフィ」	三日熱マラリア及び卵形マラリア（小児）	2016年3月	
II-254	ユーシービージャパン	ラコサミド	ビムパット	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法	2016年7月	
II-283	ヤンセンファーマ	レミフェンタニル塩酸塩	アルチバ静注用	全身麻酔の維持における鎮痛（小児）	2016年8月	
II-25	大塚製薬	アリピプラゾール	エビリファイ錠	小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性	2016年9月	
II-200	CSL ベーリング	乾燥濃縮人プロトロンビン複合体	ケイセントラ静注用	ビタミンK拮抗薬投与中の患者における，急性重篤出血時，又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制	2017年3月	
II-20	ブリストル・マイヤーズ　スクイブ	アバタセプト	オレンシア点滴静注用	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）	2018年2月	
II-266	全薬工業	リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	CD20陽性のB細胞性慢性リンパ性白血病	2019年3月	

＜第2回開発要請分（11件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
II-107	MeijiSeikaファルマ	ストレプトマイシン	ストレプトマイシン	＜適応菌種＞　本剤に感性のマイコバクテリウム属 ＜適応症＞　マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症を含む非結核性抗酸菌症	2014年2月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
II-73	ファイザー	クリンダマイシン	ダラシンS注射液	顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎	2014年2月	○
II-163	ノバルティスファーマ	パミドロン酸二ナトリウム	アレディア点滴静注	1．悪性腫瘍による高カルシウム血症 2．乳癌の溶骨性骨転移（化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること） 3．骨形成不全症 （下線部の追加）	2014年5月	○
II-88	ファイザー	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患	2014年8月	○
II-203	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル	＜効能・効果＞ 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制 ＜当該効能・効果に関連する使用上の注意＞ ファロー四徴症等を原疾患とする右心室流出路狭窄による低酸素発作を起こす患者に投与すること。	2014年11月	○
II-278	バイエル薬品	レボノルゲストレル	ミレーナ	月経困難症	2014年11月	○
II-178	ファイザー	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	①ソル・コーテフ注射用 ②ソル・コーテフ静注用	高用量の新用量 ②に気管支喘息の新効能 ②のパラベンフリーの製剤	2015年5月	○
II-179	ファイザー	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	①ソル・コーテフ注射用 ②ソル・コーテフ静注用	小児の新用量 ②に気管支喘息の新効能 ②のパラベンフリーの製剤	2015年5月	○
II-231	中外製薬	ミコフェノール酸　モフェチル	セルセプトカプセル	ループス腎炎	2016年5月	○
II-168	田辺三菱	バルガンシクロビル塩酸塩	バリキサ錠	サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児(固形臓器)移植後のサイトメガロウイルス感染予防	2018年8月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
II-69	武田テバ薬品株式会社	カンデサルタン　シレキセチル	ブロプレス錠	小児高血圧症	2019年5月	○

＜第3回開発要請分（5件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
II-290	MSD	組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）	ヘプタバックス-Ⅱ	【効能・効果】 B型肝炎ウイルス母子感染の予防（抗HBs人免疫グロブリンとの併用）（既承認効能・効果） 【用法・用量】 通常、0.25mLを1回、生後12時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1か月後及び6か月後の2回、同様の用法で注射する。 （※新生児への投与に関する用法・用量の追加）	2014年3月	○
II-290	化学及血清療法研究所	組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）	ビームゲン	【効能・効果】 B型肝炎ウイルス母子感染の予防（抗HBs人免疫グロブリンとの併用）（既承認効能・効果） 【用法・用量】 通常、0.25mLを1回、生後12時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1か月後及び6か月後の2回、同様の用法で注射する。 （※新生児への投与に関する用法・用量の追加）	2014年3月	○
II-87	日本製薬	抗HBs人免疫グロブリン	乾燥HBグロブリン筋注用「ニチヤク」	用法・用量の変更 初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。なお、生後12時間以内が望ましい。また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。 （下線部追加）	2014年3月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
II-87	日本血液製剤機構	抗HBs人免疫グロブリン	ヘブスブリン筋注用 抗HBs人免疫グロブリン筋注「日赤」	用法・用量の変更 初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。なお、生後12時間以内が望ましい。また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。 （下線部追加）	2014年3月	○
II-87	化学及血清療法研究所	抗HBs人免疫グロブリン	ヘパトセーラ	用法・用量の変更 初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。なお、生後12時間以内が望ましい。また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。 （下線部追加）	2014年3月	○

＜第4回開発要請分（3件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
II-270	アストラゼネカ	リドカイン塩酸塩	キシロカイン注ポリアンプ	上肢手術における局所（区域）静脈内麻酔	2015年12月	○
II-22	日医工	アミトリプチリン塩酸塩	トリプタノール錠	末梢神経障害性疼痛	2016年2月	○
II-110	サノフィ	スピラマイシン	スピラマイシン錠150万単位「サノフィ」	先天性トキソプラズマ症の発症抑制	2018年7月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請

＜第5回開発要請分（2件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
II-215	ファイザー	ベンジルペニシリンベンザチン水和物	ステルイズ水性懸濁筋注 60 万単位シリンジ、同 240 万単位シリンジ	注射剤の剤形追加 神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の治療(成人)	2021年9月	
II-216	ファイザー	ベンジルペニシリンベンザチン水和物	ステルイズ水性懸濁筋注 60 万単位シリンジ、同 240 万単位シリンジ	注射剤の剤形追加 神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の治療(小児)	2021年9月	

a-1. 承認申請済みのもの（0件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

a-2. 治験計画届提出済みのもの（0件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの（0件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの（0件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの（0件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの（7件）

＜第1回開発要請分（5件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定（予定月）	個別事情	WGの検討状況
II-17	第一三共	アドレナリン	ボスミン注	・0.01%注射液の剤型追加 ・心停止の補助治療、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-45	サンド	エタンブトール塩酸塩	エサンブトール錠	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2022年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-45	科研製薬	エタンブトール塩酸塩	エブトール錠	肺結核及びその他の結核症(小児に関する要望)	2022年4月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-272	第一三共	リファンピシン	リファジンカプセル	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2022年4月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-272	サンド	リファンピシン	リファンピシンカプセル「サンド」	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2022年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第2回開発要請分（2件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定（予定月）	個別事情	WGの検討状況
II-72	ファイザー	クリンダマイシン	ダラシン	トキソプラズマ脳症を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発防止	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-223	ファイザー	ホリナートカルシウム	ロイコボリン	トキソプラズマ脳症を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発防止	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの（0件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

g. その他（1件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定（予定月）	個別事情
II-183	グラクソ・スミスクライン	ピリメタミン	Daraprim	トキソプラズマ脳症を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	ー	平成29年8月、海外で治験届を提出

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの（5件）

＜第1回開発要請分（5件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
II-274	グラクソ・スミスクライン	レチガビン	未定	成人における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法	第21回 （平成26年10月10日）	開発企業が第Ⅰ相治験に着手したが、海外の副作用の発生状況等により試験が中止されたこと、海外で厳しい使用制限がかけられたこと等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた
II-91	フレゼニウスカービジャパン	魚油由来ω3系静注用脂肪製剤	オメガベン	腸管不全(静脈栄養)関連肝障害と栄養状態の改善	第26回 （平成28年2月3日）	海外において腸管不全の適応に対する承認はなく、ガイドラインの記載もないため、第Ⅱ回要望における検討会議の検討対象外であったことから、要望者より、開発要望が取り下げられた
II-67	KMバイオロジクス	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	アンスロビンP	後天性アンチトロンビン欠乏症における血栓塞栓性合併症（Gestosis Index 6以上の妊娠高血圧症候群に限る）の治療	第36回 （平成30年10月17日）	新たな科学的知見が蓄積されたことや、当該疾患に対する考え方や治療戦略の変化を踏まえ、要望者より開発要望が取り下げられた
II-67	CSL ベーリング	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	アンスロビンP	後天性アンチトロンビン欠乏症における血栓塞栓性合併症（Gestosis Index 6以上の妊娠高血圧症候群に限る）の治療	第36回 （平成30年10月17日）	新たな科学的知見が蓄積されたことや、当該疾患に対する考え方や治療戦略の変化を踏まえ、要望者より開発要望が取り下げられた
II-127	ニプロESファーマ	チオペンタールナトリウム	ラボナール注射用	頭蓋内圧亢進症	第37回 （平成31年2月7日）	要望者において、当該疾患に対する考え方や治療戦略の変化を踏まえた検討が行われた結果、要望者より開発要望が取り下げられた

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

資料　５－５

企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅲ回要望)(令和4年1月5日時点)

（単位:件）

	第1～10回開発要請分 （2014～2016年度）	第11回開発要請分 （2017年8月）	第12回開発要請分 （2018年3月）	第13回開発要請分 （2018年8月）	計
承認済み	32	3	1	0	36
承認申請済み	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	1	0	2	0	3
公知申請予定	3	0	0	1	4
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0
その他	1	0	0	0	1
合計	37	3	3	1	44
開発要請取り下げ	7	0	0	0	7

開発要請時期:2014年8月（第1回）、2014年11月（第2回）、2015年5月（第3回）、2015年8月（第4回）、2015年11月（第5回）、2016年2月（第6回）、2016年6月（第7回）、2016年8月（第8回）、2016年11月（第9回）、2017年3月（第10回）、2017年8月（第11回）、2018年3月（第12回）、2018年8月（第13回）

（単位：件）

a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

	第1～10回開発要請分（2014～2016年度）	第11回開発要請分（2017年8月）	第12回開発要請分（2018年3月）	第13回開発要請分（2018年8月）	計
承認済み	32	3	1	0	36
承認申請済み	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	1	0	2	0	3

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

第1～10回開発要請分（2014～2016年度）	第11回開発要請分（2017年8月）	第12回開発要請分（2018年3月）	第13回開発要請分（2018年8月）	計
0	0	0	0	0

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

第1～10回開発要請分（2014～2016年度）	第11回開発要請分（2017年8月）	第12回開発要請分（2018年3月）	第13回開発要請分（2018年8月）	計
0	0	0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

第1～10回開発要請分（2014～2016年度）	第11回開発要請分（2017年8月）	第12回開発要請分（2018年3月）	第13回開発要請分（2018年8月）	計
0	0	0	0	0

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの

第1～10回開発要請分（2014～2016年度）	第11回開発要請分（2017年8月）	第12回開発要請分（2018年3月）	第13回開発要請分（2018年8月）	計
3	0	0	1	4

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第1～10回開発要請分（2014～2016年度）	第11回開発要請分（2017年8月）	第12回開発要請分（2018年3月）	第13回開発要請分（2018年8月）	計
0	0	0	0	0

g. その他

第1～10回開発要請分（2014～2016年度）	第11回開発要請分（2017年8月）	第12回開発要請分（2018年3月）	第13回開発要請分（2018年8月）	計
1	0	0	0	1

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの

第1～10回開発要請分（2014～2016年度）	第11回開発要請分（2017年8月）	第12回開発要請分（2018年3月）	第13回開発要請分（2018年8月）	計
7	0	0	0	7

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの（36件）

＜第1回開発要請分（3件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-13	ノバルティス　ファーマ	アルテメテル/ルメファントリン	リアメット配合錠	マラリア（成人）	2016年12月	
Ⅲ-①-14	ノバルティス　ファーマ	アルテメテル/ルメファントリン	リアメット配合錠	マラリア（小児）	2016年12月	
Ⅲ-①-11	武田薬品工業	テデュグルチド(遺伝子組換え)	レベスティブ皮下注用3.8mg	短腸症候群	2021年6月	

＜第2回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-44	ブリストル・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	胃癌に対する1週間間隔投与の用法・用量の追加	2015年9月	○

＜第3回開発要請分（7件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-34	高田製薬	コルヒチン	コルヒチン錠「タカタ」	家族性地中海熱	2016年9月	○
Ⅲ-①-54	田辺三菱製薬	バルガンシクロビル塩酸塩	バリキサ錠	サイトメガロウイルス感染症のリスクのある臓器移植後のサイトメガロウイルス感染予防・発症抑制（成人）	2016年8月	○
Ⅲ-①-21	中外製薬	オセルタミビルリン酸塩	タミフルドライシロップ	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症（新生児 、乳児）	2017年3月	○
Ⅲ-①-69	EAファーマ	ポリエチレングリコール	モビコール配合内用剤	慢性便秘症	2018年9月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-18	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注用	既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁	2019年12月	
Ⅲ-①-19	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注用	既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	2019年12月	
Ⅲ-①-41	大塚製薬	トルバプタン	サムスカ錠	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低ナトリウム血症の改善	2020年6月	

＜第4回開発要請分（6件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-26	中外製薬	カペシタビン	ゼローダ錠	直腸癌における補助化学療法	2016年8月	○
Ⅲ-①-61	大塚製薬	ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用	【用法・用量】他の抗悪性腫瘍薬との併用において，成人にはA法又はB法，小児には C法を使用する。なお，患者の状態により適宜減量する。 成人 A法：ブスルファンとして1回 0.8mg/kgを2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回，4日間投与する。 B法：ブスルファンとして1回 3.2 mg/kgを3時間かけて点滴静注する。本剤は1日1回，4日間投与する。 C法：ブスルファンとして以下の体重別の投与量を2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回，4日間投与する。 実体重　本剤投与量 [mg/kg] 9kg未満　1.0 9kg以上16kg未満　1.2 16kg以上23kg以下　1.1 23kg超34kg以下　0.95 34kg超　0.8	2018年9月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-76.1 Ⅲ-①-76.2	全薬工業	リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキサン注	未治療のCD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫治療に用いる場合の希釈調製濃度を海外の希釈調製濃度と統一し（用法・用量の変更）、90分間点滴静注に関する用法・用量に関連する使用上の注意を追加。	2020年12月	
Ⅲ-①-42	丸石製薬	ニトロプルシドナトリウム水和物	ニトプロ持続静注液6mg ニトプロ持続静注液30mg	急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）	2021年8月	○
Ⅲ-①-43	丸石製薬	ニトロプルシドナトリウム水和物	ニトプロ持続静注液6mg ニトプロ持続静注液30mg	高血圧性緊急症	2021年8月	○
Ⅲ-①-60	大塚製薬	ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用	小児の用法用量に関して1日1回投与の追加	2021年8月	○

＜第6回開発要請分（8件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-13	CSL ベーリング	乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター	ベリナートP静注用500	侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	2017年3月	○
Ⅲ-①-74	全薬工業	リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキサン注	慢性特発性血小板減少性紫斑病	2017年6月	○
Ⅲ-③-24	第一三共	アセチルコリン塩化物	オビソート注射用	冠攣縮性狭心症が疑われる患者に対し、診断を確定するために施行する冠攣縮薬物誘発負荷試験時の冠動脈内投与	2017年8月	○
Ⅲ-①-22.1 Ⅲ-①-22.2	日本イーライリリー	オランザピン	ジプレキサ錠、ジプレキサ細粒、ジプレキササザイディス錠	抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）	2017年12月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-25	共和薬品工業株式会社	ドブタミン塩酸塩	ドブトレックス注射液 ドブトレックスキット点滴静注用	当該薬剤を投与することにより、心臓の交感神経を刺激し、心筋収縮力を高め、潜在的な循環動態異常を顕在化させる	2018年9月	○
Ⅲ-③-10	アスペンジャパン	アザチオプリン	イムラン錠	自己免疫性肝炎	2019年2月	○
Ⅲ-③-10	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	自己免疫性肝炎	2019年2月	○
Ⅲ-④-3	武田薬品工業	ミダゾラム	ブコラム口腔用液 2.5mg/5mg/7.5mg/10mg	（効能・効果） てんかん重積状態 （用法・用量） ミダゾラムとして、生後3 ヵ月以上1 歳未満には2.5 mg（生後6 ヵ月以下は医療機関内での投与に限定）、1 歳以上5 歳未満には5 mg、5 歳以上10 歳未満には7.5 mg、10 歳以上18 歳未満には10 mg を口腔内（歯茎と頬の間）に緩徐に注入する。なお、必要に応じて、1 回投与量を半量に分割して口腔内の左右に注入することもできる。	2020年9月	－

＜第7回開発要請分（3件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-1.1 Ⅲ-③-1.2	ヤンセンファーマ	ボルテゾミブ	ベルケイド注射用	原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫	2018年3月	○
Ⅲ-③-11 Ⅲ-③-26	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用	血管及び組織の血流評価	2018年7月	○
Ⅲ-①-80	あすか製薬	レボチロキシンナトリウム	チラーヂンS静注液200μg	粘液水腫性昏睡、重症甲状腺機能低下症	2020年1月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請

＜第8回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-④-4	ギリアド・サイエンシズ	ソホスブビル	ソバルディ錠	次のいずれかのC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 1.セログループ2（ジェノタイプ2）の患者 2. セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のいずれにも該当しない患者 （下線部が今回追加部分）	2017年3月	

＜第9回開発要請分（2件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-④-19	日本メジフィジックス	フルデオキシグルコース(18F)	FDGスキャン注	大型血管炎の診断における炎症部位の可視化	2018年2月	○
Ⅲ-①-72 Ⅲ-①-72.2 Ⅲ-①-72.3	帝人ファーマ	ランレオチド酢酸塩	ソマチュリン皮下注	甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍	2020年12月	－

＜第10回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-54 Ⅲ-④-22	MSD	テモゾロミド	テモダールカプセル テモダール点滴静注用	再発・難治性ユーイング肉腫	2019年2月	○

＜第11回開発要請分（3件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-7	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液50mg・同100mg・同200mgエルプラット点滴静注液50mg・同100mg・同200mg	小腸癌	2018年9月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-8	協和発酵キリン	フルオロウラシル	5-FU注250mg、5-FU注1000mg	小腸癌	2018年9月	○
Ⅲ－④－1	ファイザー	レボホリナートカルシウム	アイソボリン点滴静注用25 mg アイソボリン点滴静注用100 mg	小腸癌	2018年9月	○

＜第12回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-12	ファイザー	メトトレキサート	リウマトレックスカプセル2mg	局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	2019年3月	○

＜第13回開発要請分（0件）＞

a-1. 承認申請済みのもの（0件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

＜第6回開発要請分（0件）＞

＜第7回開発要請分（0件）＞

＜第8回開発要請分（0件）＞

＜第9回開発要請分（0件）＞

＜第10回開発要請分（0件）＞

＜第11回開発要請分（0件）＞

＜第12回開発要請分（0件）＞

＜第13回開発要請分（0件）＞

a-2. 治験計画届提出済みのもの（3件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

＜第6回開発要請分（0件）＞

＜第7回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅲ-④-21	武田薬品工業	recombinant human parathyroid hormone	未定	副甲状腺機能低下症	

＜第8回開発要請分（0件）＞

＜第9回開発要請分（0件）＞

＜第10回開発要請分（0件）＞

＜第11回開発要請分（0件）＞

＜第12回開発要請分（2件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅲ-②-6,7	全薬工業	リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	腎移植における抗体関連型拒絶反応の治療	承認申請準備中
Ⅲ-②-8,9	全薬工業	リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作	

＜第13回開発要請分（0件）＞

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの（0件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

＜第6回開発要請分（0件）＞

＜第7回開発要請分（0件）＞

＜第8回開発要請分（0件）＞

＜第9回開発要請分（0件）＞

＜第10回開発要請分（0件）＞

＜第11回開発要請分（0件）＞

＜第12回開発要請分（0件）＞

＜第13回開発要請分（0件）＞

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの（0件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

＜第6回開発要請分（0件）＞

＜第7回開発要請分（0件）＞

＜第8回開発要請分（0件）＞

＜第9回開発要請分（0件）＞

＜第10回開発要請分（0件）＞

＜第11回開発要請分（0件）＞

＜第12回開発要請分（0件）＞

＜第13回開発要請分（0件）＞

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの（0件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

＜第6回開発要請分（0件）＞

＜第7回開発要請分（0件）＞

＜第8回開発要請分（0件）＞

＜第9回開発要請分（0件）＞

＜第10回開発要請分（0件）＞

＜第11回開発要請分（0件）＞

＜第12回開発要請分（0件）＞

＜第13回開発要請分（0件）＞

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの（4件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

＜第6回開発要請分（2件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定（予定月）	個別事情	WGの検討状況
Ⅲ-②-2	日本新薬	三酸化二ヒ素	トリセノックス注	未治療の急性前骨髄球性白血病	2022年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅲ-③-23	日本歯科薬品	メピバカイン塩酸塩	スキャンドネストカートリッジ3%	歯科領域における伝達麻酔	2022年4月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第7回開発要請分（0件）＞

＜第8回開発要請分（0件）＞

＜第9回開発要請分（0件）＞

＜第10回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定（予定月）	個別事情	WGの検討状況
Ⅲ-④-20	中外製薬	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	アバスチン点滴静注用	卵巣癌（1回10mg/kg（体重）を2週間間隔で投与する用法用量の追加）	2022年2月	－	－

＜第11回開発要請分（0件）＞

＜第12回開発要請分（0件）＞

＜第13回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定（予定月）	個別事情	WGの検討状況
Ⅲ-③-19	サノフィ	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ静注用50mg	再発・難治性急性骨髄性白血病（小児）	2022年2月	―	―

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの（0件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

＜第6回開発要請分（0件）＞

＜第7回開発要請分（0件）＞

＜第8回開発要請分（0件）＞

＜第9回開発要請分（0件）＞

＜第10回開発要請分（0件）＞

＜第11回開発要請分（0件）＞

＜第12回開発要請分（0件）＞

＜第13回開発要請分（0件）＞

g. その他（1件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

＜第6回開発要請分（0件）＞

＜第7回開発要請分（0件）＞

＜第8回開発要請分（0件）＞

＜第9回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅲ-①-78	全薬工業	リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキサン注	既存治療で効果不十分なループス腎炎	追加使用実態調査終了

＜第10回開発要請分（0件）＞

＜第11回開発要請分（0件）＞

＜第12回開発要請分（0件）＞

＜第13回開発要請分（0件）＞

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの（7件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（5件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
Ⅲ-①-3	アッヴィ	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。（成人）	第25回（平成27年10月14日）	開発要請先企業の開発権利等の状況に鑑み、要請の取り下げが了承された。
Ⅲ-①-4	アッヴィ	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。（小児）	第25回（平成27年10月14日）	開発要請先企業の開発権利等の状況に鑑み、要請の取り下げが了承された。
Ⅲ-①-3	グラクソ・スミスクライン	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。（成人）	第27回（平成28年5月18日）	国内の医療現場における類似薬の使用状況等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた。
Ⅲ-①-4	グラクソ・スミスクライン	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。（小児）	第27回（平成28年5月18日）	国内の医療現場における類似薬の使用状況等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた。
Ⅲ-①-12	デンツプライシロナ	アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩	未定	歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔	第32回（平成29年8月23日）	本邦における当該製品の他社における開発状況等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた。

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
Ⅲ−②−10	セルジーン	レナリドミド水和物	レブラミドカプセル	再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫	第39回 （令和元年8月26日）	当該疾患に関する現在の治療環境 等を考慮して改めて検討を行った結果、要望者より、開発要望が取り下げられた。

＜第6回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
Ⅲ−②−3.1 Ⅲ−②−3.2	ムンディファーマ	Cytarabine liposomal	DepoCyt	悪性リンパ腫に伴う髄膜播種	第29回 （平成28年11月16日）	開発要請先企業の開発権利等の状況に鑑み、要請の取り下げが了承された。

＜第7回開発要請分（0件）＞

＜第8回開発要請分（0件）＞

＜第9回開発要請分（0件）＞

＜第10回開発要請分（0件）＞

＜第11回開発要請分（0件）＞

＜第12回開発要請分（0件）＞

＜第13回開発要請分（0件）＞

資料　５－６

企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅳ回要望)（令和４年１月５日時点）

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

（単位：件）

	第1～5回開発要請分 （2016～2017年度分）	第6～8回開発要請分 （2018年度分）	第9～11回開発要請分 （2019年度分）	第12～14回開発要請分 （2020年度分）	第15～18回開発要請分 （2021年4～8月分）	第19回開発要請分 （2021年9月）	第20回開発要請分 （2021年10月）	計
承認済み	5	3	1	0	0	0	0	9
承認申請済み	1	0	1	3	0	0	0	5
治験計画届提出済み	1	1	4	0	0	0	0	6
公知申請予定	3	5	3	8	6	14	7	46
その他	0	0	2	1	1	0	0	4
合計	10	9	11	12	7	14	7	70
開発要請取り下げ	0	0	0	0	0	0	0	0

a-0. 承認済みのもの（9件）

＜第1回開発要請分（2件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅳ-18	MSD	リバビリン	レベトールカプセル	ソホスブビルとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (1)セログループ2（ジェノタイプ2）の患者 (2)セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のいずれにも該当しない患者 （下線部が今回追加部分）	2017年3月	
Ⅳ-18	中外製薬	リバビリン	コペガス錠	ソホスブビルとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (1)セログループ2（ジェノタイプ2）の患者 (2)セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のいずれにも該当しない患者 （下線部が今回追加部分）	2017年3月	

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（2件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
ⅣS-2 ⅣS-7	大正製薬	タウリン	タウリン散98%「大正」	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作（MELAS）症候群における脳卒中様発作の抑制 ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作（MELAS）症候群における脳卒中様発作の抑制	2019年2月	
Ⅳ-19	日本新薬	Defibrotide	デファイテリオ	肝類洞閉塞症候群 （肝中心静脈閉塞症）	2019年6月	

＜第4回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅳ-1	クリニジェン	ホスカルネットナトリウム水和物	点滴静注用ホスカビル注 24 mg/mL	造血幹細胞移植後ヒトヘルペスウイルス 6 脳炎	2019年3月	○

＜第5回開発要請分（0件）＞

＜第6回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅳ-46	全薬工業	リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキサン点滴静注100mg、同500mg	後天性血栓性血小板減少性紫斑病	2020年2月	○

＜第7回開発要請分（0件）＞

＜第8回開発要請分（2件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅳ-66	大塚製薬	ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用60mg	悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療	2020年3月	○
ⅣS-15	ノバルティスファーマ	オクトレオチド酢酸塩	サンドスタチン皮下注用50μg，同100μg	ジアゾキシド不応性先天性高インスリン血症に伴う低血糖症状の改善	2020年8月	○

＜第9回開発要請分（0件）＞

＜第10回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅳ-51 Ⅳ-52	中外製薬	ミコフェノール酸　モフェチル	セルセプトカプセル250 セルセプト懸濁用散31.8%	造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制	2021年6月	○

＜第11回開発要請分（0件）＞

＜第12回開発要請分（0件）＞

＜第13回開発要請分（0件）＞

＜第14回開発要請分（0件）＞

＜第15回開発要請分（0件）＞

＜第16回開発要請分（0件）＞

＜第17回開発要請分（0件）＞

＜第18回開発要請分（0件）＞

＜第19回開発要請分（0件）＞

＜第20回開発要請分（0件）＞

a-1. 承認申請済みのもの（5件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
Ⅳ-12	マルホ	メトロニダゾール	ロゼックスゲル0.75%	酒さの炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑	

＜第5回開発要請分（0件）＞

＜第6回開発要請分（0件）＞

＜第7回開発要請分（0件）＞

＜第8回開発要請分（0件）＞

＜第9回開発要請分（0件）＞

＜第10回開発要請分（0件）＞

＜第11回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
Ⅳ-59a	日本血液製剤機構	乾燥人フィブリノゲン	フィブリノゲンHT静注用1g「JB」	産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充	○

＜第12回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
Ⅳ-57	太陽ファルマ	グラニセトロン塩酸塩	カイトリル注1mg カイトリル注3mg カイトリル点滴静注バッグ3mg/50mL カイトリル点滴静注バッグ3mg/100mL	術後の消化器症状（悪心、嘔吐）	○

＜第13回開発要請分（2件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
Ⅳ-73	丸石製薬	オンダンセトロン塩酸塩	オンダンセトロン注4mgシリンジ「マルイシ」	術後の消化器症状（悪心、嘔吐）（小児）	○
Ⅳ-89	丸石製薬	オンダンセトロン塩酸塩	オンダンセトロン注4mgシリンジ「マルイシ」	術後の消化器症状（悪心、嘔吐）（成人）	○

＜第14回開発要請分（0件）＞

＜第15回開発要請分（0件）＞

＜第16回開発要請分（0件）＞

＜第17回開発要請分（0件）＞

＜第18回開発要請分（0件）＞

＜第19回開発要請分（0件）＞

＜第20回開発要請分（0件）＞

a-2. 治験計画届提出済みのもの（6件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅳ-27	藤本製薬	ケノデオキシコール酸	未定	脳腱黄色腫症	

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

＜第6回開発要請分（0件）＞

＜第7回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅳ-29	ファイザー	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン	未定	効能・効果：中等症以上の再生不良性貧血 用法・用量：通常、1日1回体重1 kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン抗体として40 mgを緩徐に点滴静注する。投与期間は4日間とする。	

＜第8回開発要請分（0件）＞

＜第9回開発要請分（0件）＞

＜第10回開発要請分（4件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅳ-44	ファイザー	ソマトロピン（遺伝子組換え）	ジェノトロピンゴークイック注用12mg，同5.3mg，ジェノトロピンTC注用12mg，同5.3mg	プラダーウィリー症候群における体組成改善（成人）	
Ⅳ-45	ファイザー	ソマトロピン（遺伝子組換え）	ジェノトロピンゴークイック注用12mg，同5.3mg，ジェノトロピンTC注用12mg，同5.3mg	プラダーウィリー症候群における体組成改善（小児）	
Ⅳ-60	ファイザー	ダニ媒介脳炎ウイルスワクチン（一般名未定）	未定	ダニ媒介脳炎の予防（成人）	
Ⅳ-61	ファイザー	ダニ媒介脳炎ウイルスワクチン（一般名未定）	未定	ダニ媒介脳炎の予防（小児）	

＜第11回開発要請分（0件）＞

＜第12回開発要請分（0件）＞

＜第13回開発要請分（0件）＞

＜第14回開発要請分（0件）＞

＜第15回開発要請分（0件）＞

＜第16回開発要請分（0件）＞

＜第17回開発要請分（0件）＞

＜第18回開発要請分（0件）＞

＜第19回開発要請分（0件）＞

＜第20回開発要請分（0件）＞

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの（21件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

＜第6回開発要請分（0件）＞

＜第7回開発要請分（0件）＞

＜第8回開発要請分（0件）＞

＜第9回開発要請分（0件）＞

＜第10回開発要請分（0件）＞

＜第11回開発要請分（0件）＞

＜第12回開発要請分（0件）＞

＜第13回開発要請分（0件）＞

＜第14回開発要請分（0件）＞

＜第15回開発要請分（0件）＞

＜第16回開発要請分（0件）＞

＜第17回開発要請分（0件）＞

＜第18回開発要請分（0件）＞

＜第19回開発要請分（14件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定（予定月）	個別事情	WGの検討状況
Ⅳ-123	あすか製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	ゴナトロピン注用5000単位	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	2022年2月	－	－

Ⅳ-123	富士製薬工業	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	注射用HCG5,000単位「F」 注射用HCG10,000単位「F」	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	2022年2月	ー	ー
Ⅳ-123	持田製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	HCGモチダ筋注用5千単位、同1万単位	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	2022年2月	ー	ー
Ⅳ-124	あすか製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	ゴナトロピン注用5000単位	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	2022年2月	ー	ー
Ⅳ-124	富士製薬工業	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	注射用HCG5,000単位「F」 注射用HCG10,000単位「F」	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	2022年2月	ー	ー
Ⅳ-124	持田製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	HCGモチダ筋注用5千単位、同1万単位	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	2022年2月	ー	ー
Ⅳ-125	あすか製薬	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	HMG筋注用75単位「あすか」 HMG筋注用150単位「あすか」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年2月	ー	ー
Ⅳ-125	フェリング・ファーマ	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	HMG注射用75IU「フェリング」、 HMG注射用150IU「フェリング」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年2月	ー	ー
Ⅳ-125	富士製薬工業	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	HMG筋注用75単位「F」 HMG筋注用150単位「F」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年2月	ー	ー
Ⅳ-126	あすか製薬	精製下垂体性性腺刺激ホルモン	uFSH注用75単位「あすか」 uFSH注用150単位「あすか」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅳ-126	富士製薬工業	精製下垂体性性腺刺激ホルモン	フォリルモンP注75 フォリルモンP注150	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅳ-128	ファイザー	ナファレリン酢酸塩水和物	ナサニール点鼻液0.2%	生殖補助医療における早発排卵の防止	2022年3月	ー	ー
Ⅳ-129	サノフィ	ブセレリン酢酸塩	スプレキュア点鼻液0.15%	生殖補助医療における早発排卵の防止	2022年4月	ー	ー
Ⅳ-134	ノバルティスファーマ	レトロゾール	フェマーラ錠2.5mg	多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発	未定	ー	ー

＜第20回開発要請分（7件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定（予定月）	個別事情	WGの検討状況
Ⅳ-127	日本化薬	セトロレリクス酢酸塩	セトロタイド注射用0.25mg	調節卵巣刺激下における早発排卵の防止	2022年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅳ-130	富士製薬工業	クロミフェンクエン酸塩	クロミッド錠50mg	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅳ-131	マイランEPD合同会社	ジドロゲステロン	デュファストン錠5mg	生殖補助医療における黄体補充	2022年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅳ-132	大日本住友製薬	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ錠250mg／メトグルコ錠500mg	多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発 ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。	2022年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅳ-133	大日本住友製薬	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ錠250mg／メトグルコ錠500mg	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 ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。	2022年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅳ-135	ノバルティスファーマ	レトロゾール	フェマーラ錠2.5mg	原因不明不妊における排卵誘発	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅳ-136	ファイザー	カベルゴリン	カバサール錠0.25mg	卵巣過剰刺激症候群の発症抑制	2022年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの（25件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（2件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定（予定月）	個別事情	WGの検討状況
Ⅳ-25	中外製薬	カペシタビン	ゼローダ錠	膵神経内分泌腫瘍	2022年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅳ-26	MSD	テモゾロミド	テモダールカプセル	膵神経内分泌腫瘍	2022年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定（予定月）	個別事情	WGの検討状況
Ⅳ-S-8	中外製薬	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	アバスチン点滴静注用　100mg/4mL アバスチン点滴静注用 400mg/16mL	脳放射線壊死に起因する脳浮腫	2022年10月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第6回開発要請分（5件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定（予定月）	個別事情	WGの検討状況
Ⅳ-48	サノフィ	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ静注用50 m	再発・難治性急性骨髄性白血病（成人）	2022年2月	―	―
Ⅳ-50	中外製薬	レノグラスチム（遺伝子組換え）	ノイトロジン注50μg，同注100μg，同注250μg	再発・難治性急性骨髄性白血病（小児）	2022年2月	―	―
Ⅳ-50	協和キリン	フィルグラスチム（遺伝子組換え）	グラン注射液75、同150、同M300 グランシリンジ75、同150、同M300	再発・難治性急性骨髄性白血病（小児）	2022年2月	―	―
Ⅳ-53	中外製薬	レノグラスチム（遺伝子組換え）	ノイトロジン注50μg，同注100μg，同注250μg	再発・難治性急性骨髄性白血病（成人）	2022年2月	―	―
Ⅳ-53	協和キリン	フィルグラスチム（遺伝子組換え）	グラン注射液75、同150、同M300 グランシリンジ75、同150、同M300	再発・難治性急性骨髄性白血病（成人）	2022年2月	―	―

＜第7回開発要請分（0件）＞

＜第8回開発要請分（0件）＞

＜第9回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定（予定月）	個別事情	WGの検討状況
Ⅳ-30	協和キリン	マイトマイシンC	マイトマイシン注用2 mg マイトマイシン注用10 mg	【効能・効果 】緑内障、高眼圧症に対する緑内障手術時に使用し、術後合併症である線維芽細胞の増殖を抑制することで、眼圧下降効果を高めて眼圧再上昇による手術不成功を予防し、手術の成功率を改善する。 【用法・用量 】線維柱帯切除術（濾過手術）、緑内障治療用インプラントを用いたチューブシャント手術施行時に、各患者に注射用粉末2 mg 1本を蒸留水で上限を0.5 mg/mL（0.05%）とする濃度に希釈し、手術用マイクロスポンジに浸潤させて術野の強膜・結膜などの組織上に数分間接触させ用いる。	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第10回開発要請分（0件）＞

＜第11回開発要請分（2件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定（予定月）	個別事情	WGの検討状況
Ⅳ-59b	日本血液製剤機構	乾燥人フィブリノゲン	フィブリノゲンHT静注用1g「JB」	心臓血管外科手術における出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充	2023年7月	学会で本剤の適正使用に関する調査を準備中	―
Ⅳ-71	富士製薬工業	トレチノイン	ベサノイドカプセル10mg	急性前骨髄球性白血病	2022年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第12回開発要請分（0件）＞

＜第13回開発要請分（7件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定（予定月）	個別事情	WGの検討状況
Ⅳ-63	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液50mg・同100mg・同200mg	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2022年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅳ-64	協和キリン	フルオロウラシル	5-FU注250mg、5-FU注1000mg	【効能・効果】治癒切除不能な進行・再発の胃癌 【用法・用量】レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 レボホリナートとして1回200 mg/m2（体表面積）を2時間かけて点滴静注する。レボホリナートの点滴静注終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m2（体表面積）を静注、さらにフルオロウラシルとして2400～3000 mg/m2（体表面積）を46時間持続静注する。これを2	2022年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅳ-65	ファイザー	レボホリナートカルシウム水和物	アイソボリン点滴静注用25mg、アイソボリン点滴静注用100mg	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2022年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅳ-77	ファイザー	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用40mg、同125mg、同500mg、	川崎病の急性期（静注用免疫グロブリンに不応または不応予測例）	2022年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅳ-84	ノバルティスファーマ	エルトロンボパグオラミン	レボレード錠12.5 mg、 レボレード錠25 mg	慢性特発性血小板減少性紫斑病（小児）	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅳ-85	協和キリン	ロミプロスチム（遺伝子組換え）	ロミプレート皮下注250μg調製用	【効能・効果】慢性特発性血小板減少性紫斑病（小児に関する要望） 【用法・用量】ロミプロスチム（遺伝子組換え）として、初回投与量1 μg/kgを皮下投与する。投与開始後は血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回10 μg/kgとする。	2022年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅳ-87	全薬工業	リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	小児の慢性特発性血小板減少性紫斑病	2022年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第14回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定（予定月）	個別事情	WGの検討状況
Ⅳ-82	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用25mg	肝外胆管（肝門部領域胆管と遠位胆管）の描出	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第15回開発要請分（3件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定（予定月）	個別事情	WGの検討状況
Ⅳ-43	あゆみ製薬	アセトアミノフェン	カロナール原末 カロナール細粒20%・同50% カロナール錠200・同300・同500	下記の疾患並びに症状の鎮痛 関節リウマチ	2022年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅳ-55	あゆみ製薬	アセトアミノフェン	カロナール原末 カロナール細粒20%・同50% カロナール錠200・同300・同500	下記の疾患並びに症状の鎮痛 術後疼痛	2022年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅳ-62	日本メダック	ロムスチン（CCNU）	未定	脳腫瘍	2023年6月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第16回開発要請分（2件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定（予定月）	個別事情	WGの検討状況
Ⅳ-39	大日本住友製薬	チオテパ	リサイオ点滴静注液100 mg	中枢神経系原発リンパ腫	2023年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅳ-69	藤本製薬	サリドマイド	サレドカプセル25、サレドカプセル50、サレドカプセル100	未治療多発性骨髄腫	2022年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第17回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定（予定月）	個別事情	WGの検討状況
Ⅳ-74	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケプラ点滴静注500 mg	てんかん重積状態	2022年9月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第18回開発要請分（0件）＞

＜第19回開発要請分（0件）＞

＜第20回開発要請分（0件）＞

g. その他（4件）

＜第1回開発要請分（0件）＞

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

＜第6回開発要請分（0件）＞

＜第7回開発要請分（0件）＞

＜第8回開発要請分（0件）＞

＜第9回開発要請分（2件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅳ-67	サノフィ	ドセタキセル水和物	タキソテール点滴静注用80mg タキソテール点滴静注用20mg ワンタキソテール点滴静注20mg/1mL ワンタキソテール点滴静注80mg/4mL	悪性軟部腫瘍	開発計画検討中
Ⅳ-68	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用200mg、同注射用1g	悪性軟部腫瘍	開発計画検討中

＜第10回開発要請分（0件）＞

＜第11回開発要請分（0件）＞

＜第12回開発要請分（0件）＞

＜第13回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅳ-2	全薬工業	リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	既存治療で効果不十分な関節リウマチ	治験準備中

＜第14回開発要請分（0件）＞

＜第15回開発要請分（0件）＞

＜第16回開発要請分（0件）＞

＜第17回開発要請分（0件）＞

＜第18回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅳ-5	丸石製薬	ミダゾラム	未定	麻酔前投薬	治験準備中

＜第19回開発要請分（0件）＞

＜第20回開発要請分（0件）＞

資料　６

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて開発企業の募集を行った医薬品のリスト（令和４年１月５日時点）

○ 下表の医薬品については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性が高いという評価を得て、開発企業の募集を行った医薬品のリストです。

○ 開発企業の募集又は開発要請の取扱いについては、「開発要請先企業の指定の考え方について」（参考資料4-2）に基づいて決定しています。

＜第Ｉ回要望募集＞

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	フェニル酪酸ナトリウム	尿素サイクル異常症	シミックホールディングス（株）（承認後、オーファンパシフィック(株)へ承継）	承認済
2	デクスラゾキサン	アントラサイクリン系薬剤静脈内投与による血管外漏出	キッセイ薬品工業(株)	承認済
3	ベタイン	ホモシスチン尿症	（株）レクメド	承認済
4	メトロニダゾール	静注剤の剤形追加、嫌気性菌感染症、アメーバ赤痢	ファイザー（株）	承認済
5	ホメピゾール	エチレングリコール中毒、及びメタノール中毒の治療	武田薬品工業（株）	承認済
6	ニチシノン	チロシン血症Ⅰ型	アステラス製薬(株)	承認済
7	メチレンブルー	薬剤性のメトヘモグロビン血症	第一三共(株)	承認済
8	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム塩	注射剤の剤形追加 ＜適応菌種＞ 多剤耐性緑膿菌（MDRP）、多剤耐性アシネトバクター属、その他の多剤耐性グラム陰性菌 ＜適応症＞ 多剤耐性グラム陰性菌による各種感染症	グラクソ・スミスクライン（株）	承認済
9	プロゲステロン	経腟剤の剤形追加、体外受精-胚移植（IVF-ET）の際の黄体補充	富士製薬工業（株）	承認済
10	亜セレン酸ナトリウム	セレン欠乏症により生じる重篤な視力障害、神経障害、心筋障害、毛髪変化の改善	藤本製薬（株）	承認済
11	ハイドロモルフォン塩酸塩	癌性疼痛の軽減	第一三共(株) （承認は第一三共プロファーマ(株)）	承認済
12	カルグルミック酸	N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症	(株)ポーラファルマ	承認済
13	プロゲステロン	経口剤の剤形追加、子宮非摘出閉経女性におけるホルモン補充療法（HRT）の補助	富士製薬工業（株）	承認済
14	モルヒネ塩酸塩水和物	中等度から高度の疼痛をともなう各種癌における鎮痛及び難治性慢性疼痛に対する鎮痛における体内植え込み型薬剤投与ポンプを用いた脊髄くも膜下腔内持続投与	武田薬品工業（株） 日本メドトロニック（株） ※	承認済
15	アルデスロイキン	悪性黒色腫	あり（企業名未公表）	未公表
16	安息香酸ナトリウム・フェニル酢酸ナトリウム配合剤	尿素サイクル異常症患者における急性発作時の血中アンモニア濃度の低下	武田薬品工業（株）	未公表
17	リロナセプト	12歳以上のクリオピリン関連周期熱症候群（cryopyrin-associated periodic syndrome、CAPS）の中の、家族性寒冷蕁麻疹症（familial cold autoinflammatory syndrome、FCAS）およびMuckle-Wells 症候群（MWS）における炎症症状の軽減	あり（企業名未公表）	未公表
18	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム塩	吸入用製剤の剤形追加、膵嚢胞線維症の気道感染症	あり（企業名未公表）	未公表
19	ナフシリン	ペニシリナーゼ産生ブドウ球菌による感染症	あり（企業名未公表）	未公表

※令和2年2月12日開催の第40回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて、日本メドトロニック社にて医療機器開発として進めることについて了承が得られ、日本メドトロニック社により申請され、承認済み。

＜第Ⅱ回要望募集＞

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	ヒスタミン二塩酸塩	アレルギー皮膚テスト実施時の陽性コントロールとして使用する（成人）	日本たばこ産業(株) 鳥居薬品(株)	承認済
2	ヒスタミン二塩酸塩	アレルギー皮膚テスト実施時の陽性コントロールとして使用する（小児）	日本たばこ産業(株) 鳥居薬品(株)	承認済
3	メサコリン塩化物	気管支喘息の診断（成人）	(株)三和化学研究所	承認済
4	メサコリン塩化物	気管支喘息の診断（小児）	参天製薬(株)	承認済
5	メチロシン	褐色細胞腫	小野薬品工業（株）	承認済
6	カルグルミック酸	イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症における高アンモニア血症の改善	(株)ポーラファルマ	承認済
7	スルファジアジン	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	ノバルティスファーマ（株）	開発計画検討中
8	ジメチルスルホキシド	間質性膀胱炎	杏林製薬（株）	承認済
9	ペガデマーゼ	アデノシン・デアミナーゼ（ADA）欠損症に対する酵素補充療法	帝人ファーマ(株)	承認済
10	イブプロフェン　リジン塩	早産児動脈管開存症	千寿製薬(株)	承認済
11	3-ヨードベンジルグアニジン(^{131}I)	神経芽腫	富士フイルム富山化学（株）	開発計画検討中
12	3-ヨードベンジルグアニジン(^{131}I)	褐色細胞腫	富士フイルム富山化学（株）	承認済
13	3-ヨードベンジルグアニジン(^{131}I)	甲状腺髄様癌	富士フイルム富山化学（株）	開発計画検討中
14	チオテパ	下記疾患の自家造血幹細胞移植における前治療 悪性リンパ腫（ブスルファンとの併用）	大日本住友製薬（株）	承認済
15		下記疾患の自家造血幹細胞移植における前治療 小児固形癌（メルファランとの併用）		承認済

＜第Ⅲ回要望募集＞

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	ヒト合成セクレチン	ガストリノーマ診断のためのガストリン分泌刺激	あり（企業名未公表） あり（企業名未公表）	未公表 未公表
2	ヒト合成セクレチン	膵外分泌機能検査における膵液分泌刺激	あり（企業名未公表） あり（企業名未公表）	未公表 未公表
3	アナキンラ	クリオピリン関連周期性症候群	Swedish Orphan Biovitrum Japan（株）	開発計画検討中
4	イベルメクチン	アタマジラミ症（小児）	科研製薬（株）	治験準備中

＜第Ⅳ回要望募集＞

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	Carbidopa/levodopa, 1:4（徐放性製剤）	パーキンソン病の治療	大原薬品工業（株）	開発計画検討中
2	ヘリウム酸素混合ガス	気道狭窄に伴う呼吸不全の改善	エア・ウォーター（株）	治験実施中
3	ミダゾラム	麻酔前投薬	丸石製薬（株）	治験準備中
4	β-グルクロニダーゼ	ムコ多糖症Ⅶ型に見られる諸症状の改善	アミカス・セラピューティクス（株）	承認申請済
5	コール酸	先天性胆汁酸代謝異常症	（株）レクメド	治験実施中
6	アナキンラ	成人スチル病（成人スティル病）	Swedish Orphan Biovitrum Japan（株）	治験準備中
7	アナキンラ	全身型若年性特発性関節炎	Swedish Orphan Biovitrum Japan（株）	治験準備中
8	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	丸石製薬（株）	承認申請済
9	Angiotensin Ⅱ	敗血症性ショックや他の血管拡張性ショック患者に対する、血管収縮作用を介した血圧上昇効果	なし	
10	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	なし	
11	Doxylamine succinate／Pyridoxine hydrochloride	妊娠時の悪心・嘔吐	なし	
12	リドカイン	帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和	東洋製薬化成（株）	開発計画検討中

※開発に向けた検討依頼品目について

○ 下表の医薬品については、開発企業の募集と併せて、開発に向けた検討依頼先となる企業に対して、その検討を依頼した医薬品のリストです。

＜第Ⅳ回要望募集＞

No.	医薬品名	対象疾病	検討依頼先企業	開発状況
1	Carbidopa/levodopa, 1:4（徐放性製剤）	パーキンソン病の治療	大原薬品工業（株）（第一三共(株)より承継）	検討中
2	Carbidopa/levodopa, 1:4（徐放性製剤）	パーキンソン病の治療	MSD(株)	検討中
3	ミダゾラム	麻酔前投薬	丸石製薬（株）	治験準備中
4	ミダゾラム	麻酔前投薬	アルフレッサファーマ（株）	検討中
5	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	丸石製薬（株）	承認申請済
6	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	富士製薬工業（株）	検討中
7	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	サンド（株）	検討中
8	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	サンファーマ（株）	検討中
9	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	マイラン製薬（株）	検討中
10	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	武田テバファーマ（株）	検討中
11	リドカイン	帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和	サンドファーマ（株）（アスペンジャパン(株)からの社名変更）	検討中
12	リドカイン	帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和	帝國製薬（株）	検討中

資料７－１

３－ヨードベンジルグアニジン（^{131}I）にかかる開発要請について

３－ヨードベンジルグアニジン（^{131}I）については、第 14 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性が高いと判断され、当時の段階において開発要請を行う適切な企業が存在しなかったことから、開発公募が行われた品目である。

今般、富士フイルム富山化学株式会社が要望番号Ⅱ-6 にかかる開発を行い、「ＭＩＢＧ集積陽性の治癒切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマ」を適応症として、３－ヨードベンジルグアニジン（^{131}I）の製造販売承認を取得したことが確認された。これを受け、参考資料４－２「開発要請先企業の指定の考え方について」のルールに照らして、富士フイルム富山化学株式会社が開発要請先に該当することとなったことから、下記のとおり、対象企業に開発要請を行うこととしたい。

要望番号	医薬品名	対象疾病	開発要請先
Ⅱ-5	3-ヨードベンジルグアニジン（^{131}I）	神経芽腫	富士フイルム富山化学株式会社
Ⅱ-7	同上	甲状腺髄様癌	同上

資料７－２

アナキンラにかかる開発要請について

アナキンラについては、第 23 回及び第 40 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性が高いと判断され、当時の段階において開発要請を行う適切な企業が存在しなかったことから、開発公募が行われた品目である。

アナキンラは国内未承認薬であるが、海外では Swedish Orphan Biovitrum AB (publ.)が製造販売承認を取得しており、開発公募に対しては、本企業が国内代理人を立てて、開発の意思を申し出ていたところである。

今般、本企業の国内法人である Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社が設立されていることが確認されたため、参考資料４－２「開発要請先企業の指定の考え方について」のルールに照らして、当該国内法人が開発要請先に該当することとなったことから、下記のとおり、対象企業に開発要請を行うこととしたい。

要望番号	医薬品名	対象疾病	開発要請先
Ⅲ-②-1	アナキンラ	クリオピン関連周期性症候群	Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
Ⅳ-80	同上	成人スチル病（成人スティル病）	同上
Ⅳ-81	同上	全身型若年特発性関節炎	同上