

## 審査報告書

令和4年2月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] デュファストン錠 5 mg  
[一般名] ジドロゲステロン  
[申請者] マイラン EPD 合同会社  
[申請年月日] 令和3年9月13日  
[剤形・含量] 1錠中にジドロゲステロン 5 mg を含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品  
[特記事項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号)及び「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」(令和3年7月30日付け医政研発0730第1号及び薬生薬審発0730第4号)に基づく申請  
「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」(令和3年7月30日付け医政研発0730第1号及び薬生薬審発0730第4号)に基づく迅速審査  
[審査担当部] 新薬審査第二部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の「調節卵巣刺激下における早発排卵の防止」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する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

無月経、月経周期異常(稀発月経、多発月経)、月経困難症、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、子宮内膜症、切迫流早産、習慣性流早産、調節卵巣刺激下における早発排卵の防止

(下線部追加)

### [用法及び用量]

〈無月経、月経周期異常(稀発月経、多発月経)、月経困難症、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、子宮内膜症、切迫流早産、習慣性流早産〉

ジドロゲステロンとして、通常成人 1 日 5～15 mg を 1～3 回に分割経口投与する。子宮内膜症には 1 日 5～20 mg を経口投与する。

〈調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉

ジドロゲステロンとして、通常、月経周期 2～5 日目より 1 日 20 mg を 1 又は 2 回に分割経口投与する。

(下線部追加)

## 審査報告(1)

令和4年1月20日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] デュファストン錠 5 mg  
[一般名] ジドロゲステロン  
[申請者] マイラン EPD 合同会社  
[申請年月日] 令和3年9月13日  
[剤形・含量] 1錠中にジドロゲステロン 5 mg を含有する錠剤

## [申請時の効能・効果]

無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）、月経困難症、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、子宮内膜症、切迫流早産、習慣性流早産、調節卵巣刺激下における早発排卵の防止

(下線部追加)

## [申請時の用法・用量]

〈無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）、月経困難症、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、切迫流早産、習慣性流早産〉

ジドロゲステロンとして、通常成人 1日 5～15 mg を 1～3 回に分割経口投与する。

〈子宮内膜症〉

ジドロゲステロンとして、通常成人 1日 5～20 mg を経口投与する。

〈調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉

ジドロゲステロンとして、月経周期 2～5 日目より通常成人 1日 20 mg を 1～3 回に分割経口投与する。

(下線部追加)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 ..... 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... 4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... 4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 ..... 12

9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....12

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、オランダ Philips Duphar 社（現 Solvay 社）により合成及び開発されたプロゲステロン誘導体であり、本邦において、1964 年 10 月に「無月経、月経不順、月経困難症、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、子宮内膜症、切迫流早産、習慣性流早産、月経前緊張症」の効能・効果で承認された。なお、1975 年 6 月に「医薬品再評価結果及びそれに基づく措置について－その 5」（昭和 50 年 6 月 26 日付け薬発第 547 号）により、効能・効果のうち「月経前緊張症」が削除されるとともに、現在の効能・効果に変更された。海外において、本薬は、ルクセンブルクで 1960 年に承認され、2022 年 1 月現在、欧州を含む 31 カ国で本邦と同様の効能・効果で承認されている。

生理学的には、卵胞が発育して一定レベル以上の卵胞ホルモンの分泌が持続すると下垂体からの一過性の LH 分泌亢進（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、薬剤により同時に複数の卵胞の発育を促して排卵する前に採卵するが、卵胞発育の過程で LH サージが起きた場合には意図しない排卵が生じ、採卵ができなくなる可能性があることから、早発 LH サージを抑制し、早発排卵を防止する目的で GnRH アゴニスト製剤や GnRH アンタゴニスト製剤が使用されている。プロゲステロン誘導体である本薬は、プロゲステロン受容体に結合しプロゲステロン様作用を示すことで視床下部及び下垂体へのネガティブフィードバックを誘導し、LH サージを抑制すると考えられ、ART における COS 下の早発排卵の防止を目的として国内外で使用されている。

先般、本邦では、不妊治療の経済的負担の軽減を目的として、適応症と効果が明らかな治療には広く医療保険の適用を検討し、支援を拡充することが閣議決定（少子化社会対策大綱、令和 2 年 5 月 29 日付け）され、第 138 回社会保障審議会医療保険部会（令和 2 年 12 月 23 日実施）において、不妊治療に標準的に用いられる医薬品について令和 4 年度当初から保険適用すると結論付けられた。

このような状況から、一般社団法人日本生殖医学会により、本薬の「生殖補助医療における黄体ホルモン併用調節卵巣刺激法」について薬事承認に係る要望書が提出されている。

申請者は、以上の状況及び「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」（令和 3 年 7 月 30 日付け医政研発 0730 第 1 号、薬生薬審発 0730 第 4 号）を踏まえ、令和 3 年に取りまとめられた生殖医療ガイドライン（一般社団法人日本生殖医学会）の作成に係る公的な研究事業で得られた調査結果、並びに国内外の診療ガイドライン、成書及び公表文献等を検討し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号）に基づき、COS 下における早発排卵の防止に対する本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断し、今般、新たな臨床試験を実施することなく、「調節卵巣刺激下における早発排卵の防止」の効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は、初回承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

### 3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の COS 下における早発排卵の防止に関する薬理作用について、以下のように説明した。本薬は、プロゲステロン受容体に対してプロゲステロンと比較して高い親和性を有しており (Maturitas 2003; 46: S7-16)、プロゲステロンの 15 倍に相当するプロゲステロン様作用を発現する (産婦人科の世界. 1963; 15: 1097-103)。早発排卵の防止又は LH サージの抑制について本薬を用いた検討はなかったものの、プロゲステロンの投与により LH サージが抑制されることが示されている (Endocrinology 1982; 110: 1454-5、Steroids 2000; 65: 613-20 等)。以上より、本薬は、プロゲステロンと同様に、プロゲステロン受容体に結合して LH サージを抑制することで、COS 下における早発排卵を防止することが期待される。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬は、プロゲステロンと同様にプロゲステロン受容体に結合して LH サージを抑制することで COS 下における早発排卵を防止すると推定可能と判断する。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

### 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

### 6.R 機構における審査の概略

機構は、本薬 20 mg/日の投与により、早発 LH サージの発生割合が本邦で既承認の GnRH アンタゴニスト製剤と同程度であることを示した国内外の臨床試験結果が報告されている (J Family Reprod Health 2020; 14: 14-20、Arch Gynecol Obstet 2018; 298: 663-71) ことから、薬力学の観点からは、COS 下における早発排卵の防止の目的で投与する場合に 20 mg/日で本剤が有効であることは示されていると考えるが、本剤の用法・用量の妥当性については、臨床試験成績等も踏まえて引き続き検討する必要があると考える (7.R.4 参照)。

### 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、COS 下における早発排卵の防止に関する本剤の臨床的有効性及び臨床的安全性に係る資料として、公的な研究事業で得られた調査結果、並びに国内外の診療ガイドライン、成書及び公表文献が提出された。

#### 7.1. 令和 3 年に取りまとめられた生殖医療ガイドラインの作成に係る公的な研究事業で得られた調査結果

生殖医療に係る医薬品の国内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 2021 年

6月23日～2021年7月11日に実施された。

2021年6月23日時点の日本生殖医学会医師会員3538名（産婦人科医3187名、泌尿器科医316名、その他35名）が対象とされた。

### 7.1.1 調査の結果概要

COS下における早発排卵の防止での本薬の使用の有無及び用法・用量について、218名（産婦人科医172名、泌尿器科医46名）の医師が回答し、産婦人科医の66%（113/172名）がCOS下における早発排卵を防止するプロゲステロン製剤として、本薬、MPA又はクロルマジノン酢酸エステルをいずれか1つ以上使用していると回答した。そのうち65%（73/113名）の医師は、本薬を使用していると回答した。

本薬の用法について、月経周期1～5日目から投与を開始するとの回答が最も多く、投与終了時期は、卵胞成熟の実施日又は採卵1若しくは2日前との回答が大部分を占めた。また、本薬の1日投与量は、20mgとの回答が大部分を占めた。

### 7.2. 診療ガイドライン及び成書

COS下における早発排卵の防止に関する国内外の診療ガイドライン及び成書等の記載の概要は表1のとおりである。

表1 COS下における早発排卵の防止に関する国内外の診療ガイドライン及び成書等の記載の概要

	出典	本薬を用いたCOS下における早発排卵の防止に関する記載	主な本薬の用法・用量に関する記載
1	生殖医療ガイドライン. 一般社団法人日本生殖医学会; 2021. p50-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>早発排卵の防止を目的として用いられるプロゲステロン製剤には、本薬、MPA及びクロルマジノン酢酸エステル等がある。</li> <li>プロゲステロン製剤を用いたCOSは、凍結融解胚移植を前提にした卵巣刺激法として、GnRHアゴニスト法やGnRHアンタゴニスト法によるCOSと比較し、採卵数、臨床妊娠率及び生産率において同等に有効である。</li> <li>プロゲステロン製剤を用いたCOSでは、GnRHアゴニスト法やアンタゴニスト法によるCOSと比較して、有意にOHSSの発症リスクが低い。</li> <li>プロゲステロン製剤を用いたCOSを実施して生まれた児とGnRHアゴニスト法によるCOSを実施して生まれた児の間で、先天異常、低出生体重及び早産のリスクに有意差は認められなかった。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>月経周期2～5日目から本薬を5～20mgを1～3回に分割経口投与を行う。</li> </ul>
2	欧州生殖医学会ガイドライン（Ovarian stimulation for IVF/ICSI. ESHRE; 2019. p57）（ <a href="https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI">https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI</a> （最終確認日：2022年1月20日））	<ul style="list-style-type: none"> <li>LHサージの抑制を目的としたプロゲステロン製剤の使用はおそらく推奨されない。適用する場合、プロゲステロン製剤は胚移植を予定していない周期にのみ使用することができる。</li> </ul>	記載なし。

	出典	本薬を用いた COS 下における早発排卵の防止に関する記載	主な本薬の用法・用量に関する記載
3	Textbook of Assisted Reproduction. Springer; 2020. p636	<ul style="list-style-type: none"> <li>プロゲステロンは卵巣予備能が低下した患者において早発排卵を防止するために有用である。</li> </ul>	記載なし。

### 7.3 海外の臨床試験成績等に係る公表文献

本薬の COS 下における早発排卵の防止に関する海外の臨床試験成績等に係る主な公表文献の概要は表 2 のとおりである。

表 2 本薬の COS 下における早発排卵の防止に関する海外の臨床試験成績等に係る主な公表文献の概要

	出典	試験又は研究デザイン	本薬の用法・用量等	有効性及び安全性に関する記載の概要
1	J Family Reprod Health 2020; 14: 14-20	不妊症患者を対象に、本薬又は GnRH アンタゴニスト製剤を併用して COS を実施した際の有効性及び安全性を検討した、無作為化評価者盲検並行群間比較試験	<p>&lt;本薬群&gt; 月経周期 2~3 日目から本薬 20 mg/日と hMG 150~225 IU/日を併用して連日投与した。卵胞成熟を行うまで本薬を投与した。</p> <p>&lt;対照群&gt; 月経周期 2~3 日目から hMG 150~225 IU/日を連日投与した。直径 13 mm に達した卵胞が認められてから卵胞成熟を行うまで GnRH アンタゴニスト製剤を投与した。</p> <p>いずれの群においても、直径 18 mm に達した卵胞が 2 個以上認められた場合に、卵胞成熟のために GnRH アゴニスト製剤を投与し、34~36 時間後に採卵した。採卵後に凍結融解胚移植を行った。</p>	<p>【投与例数】 本薬群：97 例 対照群：95 例</p> <p>【有効性】 &lt;採卵数（平均値±標準偏差）&gt; 本薬群：9.45±4.12 個 対照群：7.26±4.02 個 &lt;移植あたりの臨床妊娠率&gt; 本薬群：43.95%（40/91 周期） 対照群：45.05%（41/91 周期） &lt;早発 LH サージ（基準について記載なし）の発生割合&gt; 本薬群：0%（0/97 例） 対照群：0%（0/95 例）</p> <p>【安全性】 いずれの群においても OHSS は認められなかった。</p>
2	Int J Reprod Biomed 2019; 17: 671-6	PCOS 患者を対象に、本薬又は GnRH アンタゴニスト製剤を併用して COS を実施した際の有効性及び安全性を検討した、無作為化並行群間比較試験	<p>&lt;本薬群&gt; 月経周期 2 日目から本薬 20 mg/日と r-hFSH 150 IU/日を併用して連日投与した。卵胞成熟を行うまで本薬を投与した。</p> <p>&lt;対照群&gt; 月経周期 2 日目から r-hFSH 150 IU/日を連日投与した。直径 12~13 mm に達した卵胞が認められてから卵胞成熟を行うまで GnRH アンタゴニスト製剤を投与した。</p> <p>いずれの群においても、直径 17 mm に達した卵胞が認められた場合、卵胞成熟のために GnRH アゴニスト製剤及び hCG を併用投与し、36 時間後に採卵した。採卵後に凍結融解胚移植を行った。</p>	<p>【投与例数】 本薬群：60 例 対照群：60 例</p> <p>【有効性】 &lt;採卵数（平均値±標準偏差）&gt; 本薬群：15.74±9.88 個 対照群：18.65±7.87 個 &lt;移植あたりの臨床妊娠率&gt; 本薬群：14.6% 対照群：29.4%</p> <p>【安全性】 重症度が軽度及び中等度の OHSS の発現割合は、本薬群及び対照群でそれぞれ 36.5%及び 68.3%であった。</p>

	出典	試験又は研究デザイン	本薬の用法・用量等	有効性及び安全性に関する記載の概要
3	Hum Reprod 2018; 33: 229-37	卵巣反応正常患者を対象に、本薬又は MPA を併用して COS を実施した際の有効性及び安全性を検討した、無作為化評価者盲検並行群間比較試験	月経周期 3 日目から本薬 20 mg/日又は MPA 10 mg/日と hMG 225 IU/日を併用して連日投与した。 いずれの群においても、直径 18 mm に達した卵胞が 3 個以上認められた場合、卵胞成熟のために hCG 及び GnRH アゴニスト製剤を併用投与し、34～36 時間後に採卵した。採卵後に凍結融解胚移植を行った	【投与例数】 本薬群：260 例 対照群：256 例  【有効性】 ＜採卵数（平均値±標準偏差）＞ 本薬群：10.8±6.3 個 対照群：11.1±5.8 個 ＜臨床妊娠率（1 回目の凍結融解胚移植周期）＞ 本薬群：57.6%（125/217 例） 対照群：62.3%（132/212 例）  【安全性】 いずれの群においても重症度が中等度及び重度の OHSS は認められなかった。
4	Arch Gynecol Obstet 2021; 303: 615-30	プロゲステロン製剤（本薬又は MPA）を用いた COS と GnRH アンタゴニスト製剤を用いた COS の有効性を比較するメタアナリシス	解析に用いられた臨床試験 11 試験のうち、本薬が用いられた臨床試験に関する文献は 3 報含まれており、いずれの試験においても本薬の用量は 20 mg/日であった。	【有効性】 各項目について GnRH アンタゴニスト製剤投与例に対するプロゲステロン製剤投与例のオッズ比 [95%CI] は以下のとおりであった。 ＜臨床妊娠率＞ 無作為化比較試験（解析例数：964 例） 0.96 [0.69, 1.33] 非無作為化比較試験（解析例数：2900 例） 0.99 [0.83, 1.17] ＜生産率＞ 無作為化比較試験（解析例数：805 例） 1.08 [0.74, 1.57] 非無作為化比較試験（解析例数：2010 例） 1.03 [0.84, 1.26]  【安全性】 ＜OHSS の発現割合＞ 無作為化比較試験（解析例数：240 例） 0.52 [0.36, 0.75]

#### 7.4 国内の臨床試験成績等に係る公表文献

本薬の COS 下における早発排卵の防止に関する国内の臨床試験成績等に係る主な公表文献の概要は表 3 のとおりである。

表3 本薬のCOS下における早発排卵の防止に関する  
国内の臨床試験成績等に係る主な公表文献の概要

出典	試験又は研究デザイン	本剤の用法・用量等	有効性及び安全性に関する記載の概要
1 日本受精着床学会雑誌 2020; 37: 177-82	IVF 又は ICSI において本薬を併用して COS を実施した女性を対象に、黄体ホルモン併用卵巣刺激における本薬の至適投与量を検討した後方視的検討	月経周期 3 日目から本薬 20 mg/日又は 30 mg/日を併用して COS (レトロゾール 5 mg 又はクロミフェン 100 mg/日とゴナドトロピン 150~300 IU/日の併用)を行った。本薬及びゴナドトロピンを卵巣成熟を行うまで、レトロゾール又はクロミフェンを 5 日間連日投与した。  いずれの投与例においても、卵巣成熟のために hCG 又は GnRH アゴニスト製剤をいずれか単独又は併用投与し、36 時間後に採卵した。	<b>【解析例数】</b> 20 mg/日投与例：59 例 30 mg/日投与例：52 例  <b>【有効性】</b> <採卵数> 20 mg/日投与例：9.2±4.8 個 30 mg/日投与例：9.5±5.5 個 <移植あたりの早発 LH サージ (血清 LH が 10 IU/L 以上かつ血清プロゲステロン値が 1.0 ng/mL 以上、又は血清 LH が 15 mIU/mL 以上) の発生割合> 20 mg/日投与例：11.7% (7/60 周期) 30 mg/日投与例：1.9% (1/53 周期)  <b>【安全性】</b> 記載なし。
2 Arch Gynecol Obstet 2018; 298: 663-71	IVFのためのCOSの実施を予定している不妊症患者を対象に、本薬又は GnRH アンタゴニスト製剤を併用して COS を実施した際の有効性及び安全性の検討した、非無作為化並行群間比較試験	<本薬群> 月経周期 2 又は 3 日目から本薬 20 mg/日と hMG 150 又は 225 IU/日を併用して連日投与した。  <対照群> 月経周期 2 又は 3 日目から hMG 150 又は 225 IU/日を連日投与した。直径 14 mm に達した卵胞が認められた時点又は血清 E <sub>2</sub> 値が 1000 pg/ml 超となった時点から GnRH アンタゴニスト製剤を投与した。  いずれの群においても、直径約 20 mm に達した卵胞が認められた場合、卵巣成熟のために GnRH アゴニストを単独投与又は hCG と併用投与し、35~37 時間後に採卵した。採卵後に凍結融解胚移植を行った。	<b>【投与例数】</b> 本薬群：125 例 対照群：126 例  <b>【有効性】</b> <直径 10 mm 超の卵胞数 (平均値±標準偏差)> > 本薬群：14.01±7.17 個 対照群：13.76±6.40 個 <移植あたりの臨床妊娠率> 本薬群：52.8% (103/195 周期) 対照群：49.5% (100/202 周期) <早発 LH サージ (基準について記載なし) の発生割合> 本薬群：0% (0/125 例) 対照群：0% (0/126 例)  <b>【安全性】</b> いずれの群においても重症度が中等度の OHSS が 1 例に認められた。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

申請者は、本剤のCOS下における早発排卵の防止に関する有効性について、以下のように説明した。本邦でのARTの対象は、卵管障害若しくは男性因子等による不妊の場合や原因不明不妊<sup>1)</sup>の場合とされている(日産婦誌 1984; 36: 1131-3、日産婦誌 1992; 44: 129-30)。欧州でのARTの対象は、卵管障害又はその疑い、子宮内膜症、中等度の精液検査異常等による不妊の場合、原因不明不妊<sup>1)</sup>、排卵誘発又は人工授精によっても妊娠に至らない場合、及び不妊原因にかかわらず高齢の患者とされており(<https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Guidelines/Position-Papers/GCT-in-ART.pdf> (最終確認日：2022年1月20日))、米国でのARTの対象は、卵管障害、子宮内膜症、男性因子等による不妊の場合や原因不明不妊<sup>1)</sup>の場合とされている(<https://www.reproductivefacts.org/globalassets/rf/news-and-publications/bookletsfact-sheets/english-fact-sheets-and-info-booklets/art-booklet2.pdf> (最終確認日：2022年1

1) 種々の診断・検査を行っても不妊の原因が不明の場合

月 20 日) )。したがって、ART が適用される対象は国内外で同様であると考え得る。また、欧州及び米国では、COS に使用する卵巣刺激薬として、ゴナドトロピンやクロミフェンが挙げられており、国内の診療ガイドライン等を踏まえると、ART における COS に用いられる薬剤は国内外で類似していると考えられる。さらに、国内の診療ガイドラインでは、COS 下における早発排卵の防止の治療方法について、GnRH アンタゴニスト製剤、GnRH アゴニスト製剤、プロゲステロン製剤等を用いた COS 法に係る海外で得られた知見や臨床試験成績を主な根拠として記載されていることを踏まえると、COS 下における早発排卵の防止の方法に大きな国内外差はないと考える。以上より、海外の情報も踏まえて、日本人での COS 下における早発排卵の防止に関する本剤の有効性及び安全性を説明することは可能と考える。

欧州の診療ガイドラインには、LH サージの抑制を目的としたプロゲステロン製剤の使用を積極的に推奨する記載はないが、当該ガイドライン作成後に報告された海外の無作為化比較試験に関する公表文献において、COS 下における早発排卵を防止する目的で本薬を使用した場合に、GnRH アンタゴニスト製剤を使用した場合と同程度の採卵数、臨床妊娠率及び生産率が得られることが示されている (J Family Reprod Health 2020; 14: 14-20)。国内公表文献においても、COS 下における早発排卵の防止の目的で本薬を使用した場合に GnRH アンタゴニスト製剤を使用した場合と同程度の卵胞数及び臨床妊娠率が得られることが示されており (Arch Gynecol Obstet 2018; 298: 663-71)、日本人において本薬が海外公表文献で示された結果と同様に有効であることが示されている。

また、国内の診療ガイドラインにおいて、本薬は COS 下における早発排卵の防止に使用する薬物療法の一つと位置付けられており (7.2 参照)、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果から、本邦において本薬が COS 下における早発排卵の防止の目的で広く使用されている実態が確認できる (7.1 参照)。

以上より、国内外の公表文献から本剤の COS 下における早発排卵の防止に関する有効性は示されていること、及び生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果から本邦において本剤が COS 下における早発排卵を防止する目的で広く使用されている実態が確認できることを踏まえると、日本人での COS 下における早発排卵の防止に関する本剤の有効性は医学薬学上公知と考える。

機構は、以下のように考える。国内外の主要な関連学会における診療ガイドラインや海外の成書を踏まえると、ART が適用される対象は国内外で同様であり、ART における COS や COS 下における早発排卵を防止する目的で使用する薬剤にも大きな国内外差はないと判断できる。

海外の診療ガイドラインには本薬を用いた COS を積極的に推奨する記載はないが、適用する場合には胚移植を予定していない周期にのみ使用する旨の記載があること、及び海外の成書にプロゲステロンを用いた COS が有用である旨記載されていることを踏まえると、海外でも本薬を用いた COS が実施されている実態はあると推察される。また、海外の診療ガイドライン作成後に報告された海外臨床試験の結果から COS 下における早発排卵の防止に関する本薬の有効性が示されており (J Family Reprod Health 2020; 14: 14-20)、これらの海外臨床試験の結果を支持する結果が国内臨床試験で得られていること (Arch Gynecol Obstet 2018; 298: 663-71) から、日本人において本薬を COS 下における早発排卵の防止の目的で使用した場合に海外臨床試験で示された結果と同様に有効であることが示されていると判断する。さらに、国内の診療ガイドラインでは、凍結融解胚移植を行う場合、本薬を用いた COS は GnRH アゴニスト法や GnRH アンタゴニスト法による COS と同等に有効なものと位置付けられており、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果から、本邦において本薬が COS 下における早発排卵を防止する目的で広く使用されている実態が確認できる (7.1 参照)。

以上より、本剤を COS 下における早発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。

### 7.R.2 安全性について

申請者は、本剤の COS 下における早発排卵の防止に関する安全性について、以下のように説明した。国内外の公表文献において、COS 下における早発排卵の防止の目的で本薬を使用したときの安全性について、OHSS の発現の有無を除き記載はなかった。国内外の製造販売後の安全性情報について、PSUR (調査期間: 2014 年 12 月 12 日~2019 年 3 月 11 日) 及び国内での製造販売後の副作用報告 (収集期間: 2019 年 3 月 12 日~2021 年 6 月 30 日) を確認したところ、本薬を COS 下における早発排卵の防止の目的で使用した際の副作用は国内での自発報告の 1 例 2 件 (OHSS、腹水) であり、いずれも重篤な事象として報告されたが、転帰は回復であった。

OHSS については、国内外の臨床試験に基づくメタアナリシスにおいて、GnRH アンタゴニスト法や GnRH アゴニスト法による COS を行った場合と比較してプロゲステロン製剤 (本薬又は MPA) を用いた COS を行った場合に OHSS の発現割合が有意に低いことが示されていること (Arch Gynecol Obstet 2021; 303: 615-30) 及び本薬を COS 下における早発排卵の予防の目的で投与した海外臨床試験において GnRH アンタゴニスト法による COS と比較して本薬を用いた COS を行った場合で OHSS の発現割合は低いことが報告されていること (Int J Reprod Biomed 2019; 17: 671-6) から、本剤を用いた COS による OHSS の発現が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

以上より、本剤を COS 下における早発排卵の防止の目的で使用するにあたって特段の安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬を含むプロゲステロン製剤を用いた COS において OHSS が認められているが、OHSS は、本剤と併用する hCG、hMG 等のゴナドトロピンによって卵巣が過剰に刺激されることで認められる所見であり、内因性のゴナドトロピンの抑制を目的として投与する本薬に起因して発現する可能性は低いと判断する。また、ART における OHSS の発現状況やその管理方法が医療現場で十分に理解され、注意されていることを踏まえると、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで適切に使用されれば、本剤投与時の OHSS の発現が臨床上の大きな問題にはならないと判断する。その他、本薬を COS 下における早発排卵の防止の目的で使用した際に、OHSS 以外の副作用は国内外の臨床試験に関する公表文献及び製造販売後の副作用報告からは認められていないことから、既承認効能・効果で使用する場合と比較して新たな安全性の懸念は認められていないと考える。

以上より、本剤を COS 下における早発排卵の防止の目的で使用した際の安全性は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで適切に管理されれば、臨床上の大きな問題とはならないものと判断する。

### 7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果の妥当性について、以下のように説明した。生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果、並びに国内外の公表文献及びガイドラインに基づく、本剤を COS 下における早発排卵の防止に用いた際の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると考え (7.R.1 及び 7.R.2 参照)。したがって、本剤の効能・効果は「調節卵巣刺激下における早発排卵の防止」とすることが妥当と考えた。ただし、本薬を COS 下における早発排卵の防止の目的で使用する場合、子宮内膜が厚くなっていない卵胞期早期から、本薬を投与することによる子宮内膜の脱落膜化が起こるために新鮮胚移植は

不可能となることから、添付文書において本剤は新鮮胚移植を予定していない場合のみに用いる旨を注意喚起することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。提出された資料を踏まえると、本剤の COS 下における早発排卵の防止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ことから（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、本剤の効能・効果を「調節卵巣刺激下における早発排卵の防止」とすることは妥当と判断する。また、プロゲステロン様作用を有する本薬を卵胞期早期から投与することによる子宮内膜への影響を踏まえると、添付文書において新鮮胚移植を予定していない場合のみに本剤を用いるよう注意喚起することは妥当と判断する。

本剤の臨床的位置付けについては、有効性及び安全性の検討（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、並びに国内の診療ガイドラインの記載内容や本薬の子宮内膜への影響を踏まえると、新鮮胚移植を予定していない場合の COS 下における早発排卵の防止の目的で使用する選択肢の一つと位置付けられ、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで、得られている臨床試験成績等を基に各薬剤の特徴（投与経路等）を踏まえて、GnRH アンタゴニスト製剤や GnRH アゴニスト製剤と使い分けられるものと判断する。

#### 7.R.4 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。本剤の投与開始時期について、COS 下における早発排卵を防止する目的で本薬を投与した国内外の臨床試験では、本薬の投与はいずれも月経周期 2 又は 3 日目に開始されていた（表 2 及び 3）。生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において月経周期 1～5 日目に本薬の投与を開始するとの回答が最も多かったこと、及び国内の診療ガイドラインにおいて早発排卵を防止する目的で本薬を使用する場合は月経周期 2～5 日目から投与を開始する旨記載されていることも踏まえると、本薬の投与開始時期は月経周期 2～5 日目とすることが妥当と考えた。本薬の投与終了時期については、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査においては、卵胞成熟を行う日まで又は採卵の 1～2 日前までとの回答が大部分を占めたことから、本剤の用法・用量に投与終了時期は規定せず、医師が本剤の投与終了時期を判断することが妥当と考えた。

本剤の 1 日用量について、COS 下における早発排卵の防止の目的で本薬を投与した臨床試験に関する公表文献のうち、本薬の用量の記載があった文献における本薬の 1 日用量はほとんどが 20 mg であり、本薬 20 mg/日の投与により本薬の COS 下における早発排卵の防止に係る有効性が示されている。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も 1 日あたりの用量は 20 mg との回答が最も多かったことも踏まえて、本薬の 1 日用量は 20 mg とすることが妥当と考えた。本剤の 1 日分割投与の回数について、国内外の公表文献に記載はないものの、本邦での製造販売後において本薬 20 mg/日を 1 日 1 回又は 2 回投与したときの安全性情報が得られており、当該情報に基づくと、いずれの投与方法でも本薬の安全性に特段の問題は認められていないと考えた。また、子宮内膜症患者に対して、本薬 1 回 10 mg を 1 日 2 回 21 日間投与することを 1 サイクルとして 4 サイクル投与した場合にも安全性上の問題は認められなかったことが報告されている（Reprod Med Biol 2021; 20: 345-51）。一方、本薬 20 mg/日を 3 分割して投与している実態は確認できなかったものの、この投与方法は国内の診療ガイドラインに記載されているものであり、1 日分割投与回数を 1～3 回とすることで患者の生活様式に応じた服薬が可能となると考えることから、1 日分割投与回数として 1～3 回を設定することは妥当と考えた。

以上より、COS 下における早発排卵の防止に使用する場合の本剤の用法・用量を「ジドロゲステロンとして、月経周期 2～5 日目より通常成人 1 日 20 mg を 1～3 回に分割経口投与する。」とすることが

妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。本剤の投与開始時期を月経周期 2～5 日目とすること、及び 1 日用量を 20 mg とすることについては、国内外の臨床試験においてその有用性が示されており、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果からも妥当と判断する。一方、本剤の 1 日用量を 20 mg とした場合の 1 日投与回数について、1 日 1 回又は 2 回に分割投与している実態は確認できるものの、申請用法・用量にある 1 日 3 回に分割投与している実態は確認できないとの申請者の説明等を踏まえると、1 日用量を 20 mg とする場合の 1 日投与回数は 1 又は 2 回とすることが妥当と判断する。

以上より、本剤の COS 下における早発排卵の防止に使用する場合の用法・用量は、以下のとおりとすることが妥当と判断する。

#### [用法・用量]

ジドロゲステロンとして、通常、月経周期 2～5 日目より 1 日 20 mg を 1 又は 2 回に分割経口投与する。

また、本剤の投与日数を具体的に規定することは困難であるが、本剤の有効性を担保する上では適切な期間まで本剤の投与を継続することは重要である。本薬を COS 下における早発排卵の防止の目的で使用した国内外の臨床試験に関する公表文献のうち、本薬の投与終了時期の記載があった文献ではいずれも本薬は卵胞成熟の実施日まで投与されていた。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、本薬を卵胞成熟の実施日まで又は採卵の 1 若しくは 2 日前まで投与しているとの回答が大部分を占めており、卵胞成熟の実施から採卵までの期間を踏まえると、本邦の医療現場においても本薬が早発排卵の防止の目的で卵胞成熟の実施日まで投与されている場合がほとんどであると判断できる。以上に加えて、本剤の投与目的を踏まえると、本剤は卵胞成熟の誘発当日まで投与を継続する旨を注意喚起することが妥当と判断する。

### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、提出された資料から、COS 下における早発排卵の防止に関する本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断可能であり、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動の実施は不要であると判断する。

### 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号）及び「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」（令和 3 年 7 月 30 日付け医政研発 0730 第 1 号、薬生薬審発 0730 第 4 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

### 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目を COS 下における早発排卵の防止に用い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。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和4年2月14日

### 申請品目

[販売名] デュファストン錠 5 mg  
[一般名] ジドロゲステロン  
[申請者] マイラン EPD 合同会社  
[申請年月日] 令和3年9月13日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した本剤の臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断は、専門委員より支持された。

#### 1.1 有効性及び安全性について

専門委員より、国内外の公表文献から COS 下における早発排卵の防止を目的とした使用において本薬は GnRH アンタゴニスト製剤と同様に有効であることが示されており、産科婦人科における本薬の長年の使用経験から安全性について特段の懸念は認められていないとの意見、及び GnRH アンタゴニスト製剤や GnRH アゴニスト製剤が皮下投与であるのに対し本剤は経口投与であることもあり、本邦では COS 下における早発排卵を防止する目的で広く使用されているとの意見が示され、審査報告(1)で示した本剤の有効性及び安全性に関する機構の判断は、専門委員より支持された。

#### 1.2 用法・用量について

専門委員より、実臨床には、本薬を1日用量として20 mg 未満の用量で投与した場合であっても COS 下における早発排卵を防止する効果が得られる症例は存在することに基づき、本薬の1日用量として20 mg 未満の用量も含めることが可能ではないかとの意見が示された。

機構は、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において20 mg/日未満の用量で使用されている実態が確認できるが、COS 下における早発排卵の防止に関する本薬の有効性を検討した国内外の臨床試験での本薬の1日用量はいずれも20 mg/日であり(表2及び表3)、本薬を20 mg/日未満の用量で投与した場合の有効性に関する臨床試験成績は確認できないことから、本薬の通常の1日用量は20 mg とすることが妥当と考える旨説明した。

以上の説明を含め、審査報告(1)で示した本剤の用法・用量に関する機構の判断は、専門委員より支持された。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

### [効能・効果]

無月経、月経周期異常(稀発月経、多発月経)、月経困難症、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、子宮内膜症、切迫流早産、習慣性流早産、調節卵巣刺激下における早発排卵の防止

(下線部追加)

### [用法・用量]

〈無月経、月経周期異常(稀発月経、多発月経)、月経困難症、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、子宮内膜症、切迫流早産、習慣性流早産〉

ジドロゲステロンとして、通常成人1日5~15mgを1~3回に分割経口投与する。子宮内膜症には1日5~20mgを経口投与する。

〈調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉

ジドロゲステロンとして、通常、月経周期2~5日目より1日20mgを1又は2回に分割経口投与する。

(下線部追加)

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ART	Assisted reproductive technology	生殖補助医療
COS	Controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
E <sub>2</sub>	Estradiol	エストラジオール
GnRH	Gonadotropin releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
hCG	Human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
hMG	Human menopausal gonadotropin	ヒト閉経期尿性ゴナドトロピン
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection	卵細胞質内精子注入法
IU	International unit	国際単位
IVF	<i>In vitro</i> fertilization	体外受精
LH	Luteinizing hormone	黄体化ホルモン
MPA	Medroxyprogesterone acetate	メドロキシプロゲステロン酢酸エステル
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
PCOS	Polycystic ovarian syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
r-hFSH	Recombinant hFSH	遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
クロミフェン	—	クロミフェンクエン酸塩
本剤	—	デュファストン錠 5 mg
本薬	—	ジドロゲステロン