審査報告書

令和4年3月2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] ル・エストロジェル 0.06%
[一般名] エストラジオール
[申請者] 富士製薬工業株式会社
[申請年月日] 令和3年8月31日
[剤形・含量] 1プッシュ中にエストラジオールを 0.54 mg 含有するゲル剤
[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、本品目の生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整及び凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期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]

更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状 (Hot flush 及び発汗)

生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期

(下線部追加)

[用法及び用量]

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）〉

通常、成人に対しル・エストロジェル2プッシュ（1.8 g、エストラジオールとして1.08 mg 含有）を1日1回、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する。なお、症状に応じて、適宜減量する。減量する場合は、ル・エストロジェル1プッシュ（0.9 g、エストラジオールとして0.54 mg 含有）を1日1回、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

通常、ル・エストロジェル1又は2プッシュ（0.9又は1.8 g、エストラジオールとして0.54又は1.08 mg 含有）を1日1回、21～28日間、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦し、投与期間の後半に黄体ホルモン剤を併用する。

〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉

通常、ル・エストロジェル2～10プッシュ（1.8～9.0 g、エストラジオールとして1.08～5.40 mg 含有）を1日1回、両腕の手首から肩、腹部、大腿部及び腰部の広い範囲に塗擦し、子宮内膜の十分な肥厚が得られた時点で、黄体ホルモン剤の併用を開始して、妊娠8週まで本剤の投与を継続する。

（下線部追加）

審査報告(1)

令和4年2月22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] ル・エストロジェル 0.06%
[一般名] エストラジオール
[申請者] 富士製薬工業株式会社
[申請年月日] 令和3年8月31日
[剤形・含量] 1プッシュ中にエストラジオール 0.54 mg

[申請時の効能・効果]

更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状 (Hot flush 及び発汗)

生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状 (Hot flush 及び発汗)〉

通常、成人に対しル・エストロジェル2プッシュ (1.8 g、エストラジオールとして 1.08 mg 含有) を1日1回、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する。なお、症状に応じて、適宜減量する。減量する場合は、ル・エストロジェル1プッシュ (0.9 g、エストラジオールとして 0.54 mg 含有) を1日1回、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

ル・エストロジェル2プッシュ (1.8 g、エストラジオールとして 1.08 mg 含有) を1日1回、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する。

〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉

ル・エストロジェル3プッシュ (2.7 g、エストラジオールとして 1.62 mg 含有) を1日1回、月経1-5日目から開始する。子宮内膜の肥厚が得られない場合は、ル・エストロジェル6-10プッシュ (5.4-9.0 g、エストラジオールとして 3.24-5.40 mg 含有) に増量し、継続する。プロゲステロン腔剤開始後もル・エストロジェル3-6プッシュ (2.7-5.4 g、エストラジオールとして 1.62-3.24 mg 含有) を妊娠判定まで継続する。妊娠判定陽性の場合には、プロゲステロン腔剤との併用のうえで妊娠8-12週まで継続する。

(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	4
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	4
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	5
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	7
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	7
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	31
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	31

[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

本剤は、E₂を有効成分とし、フランス BESINS HEALTHCARE 社により開発された外用ゲル剤である。本剤は、本邦において、2006年10月に「更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）」の効能・効果で株式会社資生堂が承認を受け、2020年1月に申請者へ承認が承継された。2022年2月現在、本剤は、海外において、60の国又は地域で承認されているが、本申請の効能・効果について承認されている国又は地域はない。

ARTにおけるCOSは、月経開始日を起点として、COSに使用する薬剤の開始時期が規定されている。しかしながら、COSが実施される不妊患者には、排卵障害により規則的な月経がない患者が一定数存在する。加えて、ARTを受けるには、処置や検査を適時実施するために、一定期間内に頻回な通院が必要となるが、患者が置かれる状況によっては、そのようなスケジュールに合わせた通院が困難なこともある。そのため、卵胞ホルモンと黄体ホルモンを一定期間投与した後に両薬剤を中止することで生じる消退出血を利用してCOSの開始時期を調整することが、国内外で実施されている実態があり、本邦では、ARTにおけるCOSの開始時期の調整の目的で本剤も使用されている。

また、胚移植には、採卵後に体外で受精させた胚を同一周期内で移植する新鮮胚移植と以前凍結していた胚を融解して移植するFETがあり、本邦では、2019年の全移植周期数約25万周期のうち、FETは約8割（21万周期）で実施されている（ARTデータブック2019 公益社団法人 日本産科婦人科学会 https://www.jsog.or.jp/activity/art/2019data_202107.pdf（最終確認日：2022年2月22日））。子宮内膜は月経周期を通じて卵胞ホルモンと黄体ホルモンにより様々な状態を呈するが、胚移植は、胚の分割段階に応じて排卵2～5日後の状態を呈する子宮内膜に行う必要がある。FETは、国内外ともに自然排卵周期又はホルモン補充周期のいずれかで実施され、その手技は国内外で共通している。自然排卵周期は、基本的には自発的な排卵後に胚移植を行う方法であり、排卵を確認するために通院回数が増えるとともに排卵日の数日前にならないと移植日が決定できない。これに対し、ホルモン補充周期は、卵胞ホルモンと黄体ホルモンを補充することで子宮内膜を排卵後の状態にした後に胚移植を行う方法であり、内因性の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの分泌が抑制されるため胚移植後も一定期間のホルモン補充が必要となるものの、周期開始時点で胚移植日が決定でき、通院回数も少ない。本邦では、FETに際してホルモン補充周期がFETの少なくとも半分程度で選択されており（Human Reprod 2019; 34: 1567-75）、FETにおけるホルモン補充周期を目的として、黄体ホルモン剤と併用して本剤も使用されている。本邦では、黄体ホルモンの経腔投与剤が、FETにおけるホルモン補充周期も含め、生殖補助医療における黄体補充の効能・効果で承認されているが、現時点でFETにおけるホルモン補充周期に係る承認を有する卵胞ホルモン剤はない。

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より、本剤の「生殖補助医療における周期調整」及び「凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期」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、国内外の診療ガイドライン及び成書、並びに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、ART における COS の開始時期の調整及び FET におけるホルモン補充周期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、「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」及び「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」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り、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 ART における COS の開始時期の調整及び FET におけるホルモン補充周期に関する薬理作用について、以下のように説明した。生理学的には、子宮内膜は、月経周期の増殖期に E₂ により肥厚し、排卵後の卵胞の黄体化に伴い増加する黄体ホルモンの作用により分泌期へと移行することで着床が可能な状態となる。着床が起こらなかった場合、黄体が退行し卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの分泌が低下することにより月経が発現する（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p30-5）。着床した場合、黄体及び胎盤より、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンが分泌され、妊娠が維持される（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p356-63）。したがって、本薬は、黄体ホルモンとの併用投与とその後の投与中止により消退出血を誘導することで、ART における COS を実施するための月経周期が調整できる効力を示すと考える。また、FET におけるホルモン補充周期において、本薬の投与により子宮内膜を肥厚させ、その後黄体ホルモンを投与することにより、生理学的なホルモン分泌下と同様の子宮内膜の形成や妊娠の維持が期待できることから、本薬は FET におけるホルモン補充周期の効力を有すると考える。

機構は、以下のように考える。申請者の卵胞ホルモンと黄体ホルモンの生理学的な作用に係る説明を踏まえると、本薬は、黄体ホルモンとの併用で、消退出血が生じる状態とすること、並びに胚移植及びその後の妊娠成立や維持が可能な子宮内膜を形成することが可能であると判断できる。したがって、生理学的に卵胞の選択的発育が始まる時期から薬剤による卵巣刺激を行うため月経開始日を起点として薬剤の投与開始時期が規定されている COS について、その開始時期の調整が可能な作用、及び黄体ホルモンとの併用投与により妊娠が可能な子宮内膜の状態を形成する FET におけるホルモン補充周期を可能とする作用を本剤は有すると判断する。

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り、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。なお、FETにおけるホルモン補充周期では、妊娠初期の本薬の投与が想定されることから、生殖発生毒性の追加検討に関する資料が提出された。

5.R 機構における審査の概略

本剤は、既承認効能・効果では妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与が禁忌とされている。一方、本剤を「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」の効能・効果で用いる場合は、妊娠初期の投与が想定されることから、妊娠初期の本剤投与による児への影響について、申請者は、本薬の非臨床での生殖発生に関する知見に基づき、以下のように説明した。

既承認効能・効果に対する本薬の使用に際しては、①妊娠マウスへのDES投与により雌の児に膈癌、頸管癌及び子宮癌が、雄の児に精巣上体嚢胞、生殖器系の炎症、停留精巣、精嚢腺及び前立腺の結節性腫瘍が生じるとの報告（J Toxicol Environ Health 1977; 2: 527-37）、並びにヒトにおいて、妊娠中のDES投与により児に膈癌、生殖能力の低下が生じるとの報告（N Engl J Med 1971; 284: 878-81）、②妊娠ラットへの本薬投与により雌の児に生殖管の異常及び卵巣黄体の欠如、雄の児に停留精巣が生じるとの報告（Am J Anat 1940; 67: 305-45）、③ヒトにおいて、妊娠中の卵胞ホルモン及び黄体ホルモン（OC等）投与によって児の先天性異常（先天性心臓奇形及び四肢欠損症）の発現割合が増加するとの報告（Lancet 1973; 1: 941-2、N Engl J Med 1974; 291: 697-700等）、④妊娠マウスへのEE投与により児の成長後の膈上皮及び子宮内膜の癌性変化を示唆するとの報告（医学のあゆみ 1976; 98: 537-8、医学のあゆみ 1976; 99: 611-2）、⑤雌新生児マウスへの本薬等の投与により児の成長後の膈上皮の癌性変化を認めたとの報告（J Natl Cancer Inst 1964; 33: 855-65）を踏まえ、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した。

また、上記の他、妊娠初期又は器官形成期のラットへの本薬投与により児の精巣及び精巣上体の萎縮、卵巣の萎縮、黄体の減少、子宮上皮の肥大及び扁平上皮化生等が認められたとの報告（Toxicol Sci 1998; 44: 116-42）、妊娠ラットへの本薬投与により児に陰茎裂、卵管構造異常及び尿道下裂等の発現が認められたとの報告（Teratology 1984; 29: 297-304）、妊娠ラットへの本薬投与により出生児数減少や児の成長後の異常（尿道下裂、交尾率及び受胎率の低下、前立腺及び精嚢形成不全、停留精巣、性器形成不全、黄体消失等）が認められたとの報告（J Reprod Fert 1980; 59: 43-9）、雌新生児ラットへの本薬投与により成長後の黄体消失が認められたとの報告（Arch Toxicol 1982; 50: 279-86）がある。

以上のうち、非臨床での知見について、以下のように考える。妊娠マウスで認められた癌性変化（医学のあゆみ 1976; 98: 537-8、J Toxicol Environ Health 1977; 2: 527-37）は、本薬より作用が強いEE又はDES投与時の所見であり、本剤投与時のリスクを明確に示唆するものではないと考える。また、雌新生児マウス又はラットへの本薬投与時の成長後の膈上皮の癌性変化等（J Natl Cancer Inst 1964; 33: 855-65、医学のあゆみ 1975; 95: 599-602、Arch Toxicol 1982; 50: 279-86、Arch Toxicol 1982; 50: 279-86）は、FETにおけるホルモン補充周期では本薬は新生児に投与されないことを踏まえると、このような癌性変化等が発現するリスクは低いと判断する。

また、妊娠ラットに本薬を投与したときに認められた所見について、以下の検討を踏まえると、本剤をFETにおけるホルモン補充周期で用いた際に、当該所見が問題となる可能性は低いと考える。上記の妊娠ラットへの本薬投与の検討のうち、ラット一代生殖発生毒性試験の報告（Toxicol Sci 1998; 44: 116-42）で用いた本薬の用量が他の検討と比較して、最も低用量であった。当該ラット一代生殖発生毒性

試験において、雌ラットに本薬 0（本薬無添加飼料）、0.003、0.173、0.691 又は 4.12 mg/kg/日が混餌投与され、親動物では、0.173 mg/kg/日以上投与群で、一般毒性学的変化（摂餌量低下、体重増加抑制、貧血等）及び生殖毒性（黄体ホルモン及び LH の低下、卵巣萎縮、発情周期延長、精巣の萎縮、精子細胞数の減少、交尾率及び妊娠率の低下等）が認められ、その児動物でも親動物と同様に精巣及び精巣上体の萎縮、卵巣の萎縮、黄体の減少、子宮上皮の肥大及び扁平上皮化生等が認められた。親動物及び児動物の無毒性量は、いずれも 0.003 mg/kg/日であった（Toxicol Sci. 1998;44:116-42）。本薬の無毒性量 0.003 mg/kg/日投与時の曝露量（33.8 pg/mL）に対する本薬無添加飼料群の内因性 E₂ 濃度（28.0 pg/mL）の比は約 1.2 倍であった。非妊娠時と妊娠第 1 三半期（ラットでは器官形成期初期）の内因性 E₂ 濃度比は、ラットで約 1.2（妊娠時／非妊娠時：22 pg/mL／19 pg/mL）、ヒトで約 7.1（妊娠時／非妊娠時：1259.57 pg/mL（基準値：208.5～4289 pg/mL の平均値）／177.46 pg/mL）であり、ヒトは、ラットと比較して、妊娠時と非妊娠時の内因性 E₂ 濃度の変動が約 5.9 倍（7.1／1.2 倍）大きかった。以上の知見を踏まえ、ヒトでの本薬投与時の E₂ 濃度が、ヒト自然妊娠第 1 三半期における血中 E₂ 濃度の 5.9 倍を上回らなければ、胎児毒性のリスクは低いと考えた。閉経後の女性に本剤をエストラジオールとして 5.40 mg 1 日 1 回反復経皮投与したときの C_{max} は約 326 pg/mL と推定され、この値をヒト自然妊娠第 1 三半期における血中 E₂ 濃度の生理的範囲に加えた場合の E₂ 濃度は最大でも 2.6 倍であり、上述の 5.9 倍を下回ることから、本剤を FET におけるホルモン補充周期での臨床最大用量（本剤をエストラジールとして 5.40 mg）投与時の胎児毒性のリスクは低いと考える。

以上のことから、本剤を FET におけるホルモン補充周期で用いる場合に生殖発生毒性が発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。申請者が、既承認効能・効果で、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与を禁忌とした根拠のうち、新生児マウスへの本薬投与で認められた生殖器の癌性変化の知見を含む非臨床の知見から、本薬は、器官形成期以降も含め妊娠期間中の投与により児の生殖器の癌性変化等を生じさせる潜在的なリスクを有すると判断する。一方、マウスの検討で認められた所見について、以下の点、及び FET におけるホルモン補充周期では、内因性の E₂ 分泌が抑制されるために妊娠成立後も卵胞ホルモン投与の継続が必要とされており（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p356-63）、血中 E₂ 濃度が補充を要する程度の低値であることを踏まえると、本剤を FET におけるホルモン補充周期で用いた際に、マウスで認められた所見がヒトで認められる可能性は高くないと判断できる。

- ・ 妊娠マウスへの DES 投与で認められた児の生殖器の癌性変化等（J Toxicol Environ Health 1977; 2: 527-37）は、本薬と比較して卵胞ホルモン作用が強い DES を投与したときに認められた所見であること。
- ・ 妊娠マウスへの EE 投与で認められた児の生殖器の癌性変化（医学のあゆみ. 1976; 98: 537-8、医学のあゆみ 1976; 99: 611-2）は、本薬と比較して卵胞ホルモン作用が強い EE を既承認の用量¹⁾（0.02～0.05 mg）の約 11～50 倍（ヒト体重を 60 kg として換算）に相当する 0.01 又は 0.02 mg/kg/日投与した際の所見であること。
- ・ 新生児マウスへの本薬投与で認められた生殖器の癌性変化（J Natl Cancer Inst 1964; 33: 855-65、医学

1) 閉経前女性に対する適応を有する効能・効果での用量

のあゆみ 1975; 95: 599-602) は臨床用量を超える投与量²⁾を投与したときに認められた所見であること。

- ・ 妊娠時における内因性の卵胞ホルモン濃度と黄体ホルモン濃度の絶対値、及び各ホルモンの濃度の関係は、マウスとヒトでは大きく異なること (Contraception 1994; 49: 303-33)。

また、妊娠ラットを用いた検討については、以下のように考える。既承認効能・効果で、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与を禁忌とした根拠の一つとされた妊娠ラットへの本薬投与で認められた児の生殖器の異常 (Am J Anat 1940; 67: 305-45) は本薬 0.8~35 mg/body で認められた所見であり、当該報告以外の妊娠ラットへの本薬投与による児の生殖器の異常は、本薬 25 mg/body 又は 50 µg/body を投与した際に認められた所見である (Teratology 1984; 29: 297-304、Reprod Fert 1980; 59: 43-9)。したがって、より低用量で本薬の生殖発生毒性等の無毒性量が検討された報告 (Toxicol Sci. 1998; 44: 116-42) に基づき詳細に検討した申請者の検討方針は妥当である。当該報告 (Toxicol Sci. 1998; 44: 116-42) で、児には、精巣及び精巣上体の萎縮、卵巣の萎縮、黄体の減少、子宮上皮の肥大及び扁平上皮化生等が認められているが、ラットとヒトの内因性 E₂濃度の絶対値及び妊娠又は非妊娠時の変動は大きく異なっている (ラット (妊娠時: 22 pg/mL、非妊娠時: 19 pg/mL) とヒト (妊娠時: 1259.57 pg/mL (基準値: 208.5~4289 pg/mL の平均値)、非妊娠時: 177.46 pg/mL)) ことを踏まえると、E₂濃度に起因する生殖発生毒性における種差は大きく、当該報告で認められた所見が、本剤の臨床使用時に発現する可能性は低いとの申請者の考察には一定の妥当性がある。さらに、ホルモン補充周期では内因性の E₂分泌が抑制され、そのために妊娠成立後も卵胞ホルモン投与の継続が必要とされていること (生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p356-63)、及び本剤をエストラジオールとして 5.4 mg 1 日 1 回反復投与した場合の C_{max} の推定値 (約 326 pg/mL) を考慮すれば、FET におけるホルモン補充周期における本剤の 1 日最大用量 (エストラジオールとして 5.4 mg) を投与した場合の血中 E₂濃度がヒト妊娠時の生理的 E₂濃度範囲 (208.5~4289 pg/mL) を超えて高濃度で推移する可能性は低いと判断できる。したがって、ラットでの生殖発生毒性試験で認められた所見が、FET におけるホルモン補充周期に本剤を投与した場合に認められる可能性は強く示唆されてはいないと判断できる。

以上より、FET におけるホルモン補充周期で本剤を妊娠初期に投与した際に、児の生殖器の癌性変化等の非臨床試験で認められた生殖発生毒性所見が認められる可能性は強く示唆されてはいないと判断するが、FET におけるホルモン補充周期で本剤をヒトに投与した際の生殖発生毒性に関するリスクについては、申請者が提示したヒトでの妊娠中の卵胞ホルモン投与に関する公表文献も含めた国内外の公表文献等も踏まえ、7.2.R で引き続き検討する。

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」は初回承認時に評価済みであり、新たな試験成績は提出されていない。

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、ART における COS の開始時期の調整及び FET におけるホルモン補充周期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、国内外の診療ガイドライン及び成書、並びに公表文献が提出された。

2) 雌新生児マウスの体重を 3 g とすると本薬 5 µg/body は約 1670 µg/kg であり、本剤の臨床用法・用量における本薬の最大 1 日用量 5.4 mg (体重を 60 kg として約 90 µg/kg) の約 18.5 倍

7.1 ARTにおけるCOSの開始時期の調整

7.1.1 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の概要

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。

同調査では、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。

ARTにおけるCOSの開始時期の調整での使用薬剤及び用法・用量に関して、172名の産婦人科医が回答し、そのうち6%（10/172名）が本剤を含むE₂ゲル剤を使用していると回答した。主な使用法は、「ル・エストロジェル1または2プッシュ（1.8g³）、エストラジオールとして0.54mgまたは1.08mg含有）を1日1回、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する」であった。

7.1.2 診療ガイドライン及び成書

ARTにおけるCOSの開始時期の調整に関する国内外の診療ガイドライン及び成書等の概要は表1のとおりである。

表1 ARTにおけるCOSの開始時期の調整に関する
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ARTにおけるCOSの開始時期の調整に関する記載	ARTにおけるCOSの開始時期の調整での本薬の用法・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. p26-8	<ul style="list-style-type: none"> 治療前周期の卵胞ホルモン製剤、黄体ホルモン製剤、EP配合剤は、治療周期調整などを目的に用いられるが、その際には患者の利益と不利益をよく勘案して使用する。 治療前周期に卵胞ホルモン製剤や黄体ホルモン製剤、EP配合剤を投与してもARTの治療成績は向上しない。 	<ul style="list-style-type: none"> 経皮吸収ゲル剤: 本薬1.08mg/日を21～28日間投与。 投与の後半は、黄体ホルモン製剤と組み合わせて投与。
2	欧州生殖医学会 (Ovarian Stimulation for IVF/ICSI. ^a ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group; 2019. p37-41)	<ul style="list-style-type: none"> 患者や臨床医、医療施設の人々に有益であるため、COS周期の調整を目的とした前処置が行われる。前処置により、COSを数週間から数カ月の範囲内で計画でき、また、医療従事者の週末や休日の勤務を避けることができる。 GnRHアンタゴニスト法を用いたCOS前の卵胞ホルモン製剤による前治療は、有効性及び安全性の向上の目的ではおそらく推奨されない。 ガイドライン作成グループは、卵胞ホルモン剤又は黄体ホルモン剤がスケジューリングの目的で広く使用されていることを認識しており、有効性及び安全性に関するデータを考慮すれば、おそらく許容可能である。 GnRHアンタゴニスト法を用いたCOS前のOCによる前処置は、有効性が減弱するため推奨されない。 	記載なし。

3) 調査結果の報告では「ル・エストロジェル1または2プッシュ（1.8g、エストラジオールとして0.54mgまたは1.08mg含有）」と記載されているが、本剤1プッシュは0.9g（エストラジオールとして0.54mg）である。

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. p320-5	<ul style="list-style-type: none"> • GnRH アンタゴニスト法の前処置に OC を用いた影響に関するメタアナリシスでは、OC 投与群では FSH 投与量の増加と投与期間の延長がみられたが、採卵数や妊娠率は改善しなかった。 • OC や黄体ホルモン製剤による前処置は、治療スケジュールの調整など必要があれば行ってもよいが、積極的に勧める根拠はない。 	記載なし。
---	---	--	-------

a : <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI> (最終確認日 : 2022 年 2 月 22 日)

7.1.3 海外の臨床試験成績等に係る公表文献

ART における COS 前の卵胞ホルモン及び黄体ホルモン投与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 ART における COS 前の卵胞ホルモン及び黄体ホルモン投与に関する
海外の臨床試験成績等に係る主な公表文献の概要

出典	試験デザイン	使用薬剤、用法・用量等	COS の有効性及び安全性に関する記載の概要																											
1 Reprod BioMed Online 2006; 13: 235-45	IVF 又は ICSI を 実施予定の 18～ 38 歳の女性を対 象に、COS におけ る EP 配合剤の前 処置の有効性及 び安全性を検討 した、無作為化非 盲検並行群間試 験	<p><EP 配合剤群> 前周期の月経 2～3 日目から EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を 1 日 1 回 14～ 28 日間投与した。EP 配合剤の最終投与 日は COS のスケジュールに応じて決定 した。EP 配合剤の投与終了 2～3 日後 から r-hFSH を用いて COS を開始した。</p> <p><無処置群> 前処置を行わず、月経 2～3 日目から r- hFSH を用いて COS を開始した。</p>	<p>【無作為化例数】 EP 配合剤群：32 例（解析対象例数：31 例） 無処置群：32 例（解析対象例数：32 例）</p> <p>【COS 開始例数】 EP 配合剤群：31 例 （無作為化された 32 例のうち 1 例は EP 配合 剤を投与されなかったため COS を開始しな かった。） 無処置群：32 例</p> <p>【有効性】 <採卵数（平均値±標準偏差）> EP 配合剤群：13.5±6.7 個 無処置群：10.2±6.0 個 <臨床妊娠率> EP 配合剤群：13.0%（4/31 例） 無処置群：38.0%（12/32 例） <継続妊娠率> EP 配合剤群：13.0%（4/31 例） 無処置群：25.0%（8/32 例）</p> <p>【安全性】 <有害事象^{注)} 全体の発現割合> EP 配合剤群：80.6%（25/31 例） 無処置群：81.2%（26/32 例）</p> <p><有害事象^{注)} の内訳毎の発現割合></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>EP 配合剤群 (31 例)</th> <th>無処置群 (32 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与部位の状態</td> <td>45.2 (14)</td> <td>31.3 (10)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>45.2 (14)</td> <td>37.5 (12)</td> </tr> <tr> <td>腹部不快感</td> <td>22.6 (7)</td> <td>25.0 (8)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>22.6 (7)</td> <td>21.9 (7)</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害 (疲労)</td> <td>19.4 (6)</td> <td>15.6 (5)</td> </tr> <tr> <td>卵巣嚢胞</td> <td>6.5 (2)</td> <td>12.5 (4)</td> </tr> <tr> <td>気分変調</td> <td>6.5 (2)</td> <td>6.3 (2)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>32.3 (10)</td> <td>21.9 (7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>% (例数) 注) 前処置期間及び COS 期間を含む試験期間 全体で評価された。</p>		EP 配合剤群 (31 例)	無処置群 (32 例)	投与部位の状態	45.2 (14)	31.3 (10)	頭痛	45.2 (14)	37.5 (12)	腹部不快感	22.6 (7)	25.0 (8)	胃腸障害	22.6 (7)	21.9 (7)	一般・全身障害 (疲労)	19.4 (6)	15.6 (5)	卵巣嚢胞	6.5 (2)	12.5 (4)	気分変調	6.5 (2)	6.3 (2)	その他	32.3 (10)	21.9 (7)
	EP 配合剤群 (31 例)	無処置群 (32 例)																												
投与部位の状態	45.2 (14)	31.3 (10)																												
頭痛	45.2 (14)	37.5 (12)																												
腹部不快感	22.6 (7)	25.0 (8)																												
胃腸障害	22.6 (7)	21.9 (7)																												
一般・全身障害 (疲労)	19.4 (6)	15.6 (5)																												
卵巣嚢胞	6.5 (2)	12.5 (4)																												
気分変調	6.5 (2)	6.3 (2)																												
その他	32.3 (10)	21.9 (7)																												

	出典	試験デザイン	使用薬剤、用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
2	Hum Reprod 2007; 22: 109-16	IVF 又は ICSI を実施予定の 38 歳以下の女性を対象に、COS における EP 配合剤群の前処置の有効性を検討した、無作為化非盲検群間比較試験	<p><EP 配合剤群> 前周期の月経 2～3 日目から EE 0.03 mg/DSG 0.15 mg を 15～21 日間投与し、EP 配合剤群の投与終了 5 日後から r-hFSH を用いて COS を開始した。</p> <p><NET 群> 前周期の月経 15 日目から NET 10 mg を 10～15 日間投与し、投与終了 5 日後から r-hFSH を用いて COS を開始した。</p> <p><本薬群> 推定月経日の 10 日前から本薬 4 mg を 10～15 日間経口投与し、投与終了 5 日後から r-hFSH を用いて COS を開始した。</p> <p><無処置群> 前処置を行わず、月経 3 日目から r-hFSH を用いて COS を開始した。</p>	<p>【無作為化例数】 EP 配合剤群：21 例（採卵実施例：20 例） NET 群：23 例（採卵実施例：20 例） 本薬群：25 例（採卵実施例：19 例） 無処置群：24 例（採卵実施例：24 例）</p> <p>【有効性】 <採卵数（平均値±標準偏差）> EP 配合剤群：14±8.3 個 NET 群：12.6±7.3 個 本薬群：13.1±7.0 個 無処置群：9.9±5.4 個 <採卵実施例数あたりの臨床妊娠率> EP 配合剤群：25.0%（5/20 例） NET 群：35.0%（7/20 例） 本薬群：21.0%（4/19 例） 無処置群：50.0%（12/24 例） <採卵実施例数あたりの生産率> EP 配合剤群：15.0%（3/20 例） NET 群：25.0%（5/20 例） 本薬群：15.8%（3/19 例） 無処置群：29.2%（6/24 例）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
3	Hum Reprod 2006; 21: 352-7	IVF 又は ICSI を実施予定の 39 歳未満の女性を対象に、COS における EP 配合剤群の前処置の有効性を検討した、無作為化群間比較試験	<p><EP 配合剤群> 前周期の月経 1 日目から EE 0.03 mg/DSG 0.15 mg を 2 週間投与し、EP 配合剤の投与終了 5 日後から r-hFSH を用いて COS を開始した。</p> <p><無処置群> 前処置を行わず、月経 2 日目から、r-hFSH を用いて COS を開始した。</p>	<p>【無作為化例数】 EP 配合剤群：250 例（解析対象例数：214 例） 無処置群：254 例（解析対象例数：211 例）</p> <p>【COS 開始例数】 EP 配合剤群：214 例 （無作為化された 250 例のうち、28 例が個人的理由、6 例がホルモン値の異常、2 例が COS 開始前の自然妊娠により、COS を開始しなかった。） 無処置群：211 例 （無作為化された 250 例のうち、31 例が個人的理由、10 例がホルモン値の異常、2 例が COS 開始前の自然妊娠により、COS を開始しなかった。）</p> <p>【有効性】 <継続妊娠率> EP 配合剤群：22.9%（49/214 例） 無処置群：27.5%（58/211 例）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>

	出典	試験デザイン	使用薬剤、用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
4	Hum Reprod 2011; 26: 3413-23	IVF 又は ICSI を実施予定の 18～39 歳の女性を対象に、COS における EP 配合剤の前処置の有効性を検討した、無作為化非盲検群間比較試験	<p><EP 配合剤群> EE 0.03 mg/DSG 0.15 mg を 14～21 日投与し、EP 配合剤の投与終了 5 日後から、消退出血が生じた場合において、r-hFSH を用いて COS を開始した。</p> <p><無処置群> 前処置を行わず、月経 2～3 日目から、r-hFSH を用いて COS を開始した。</p>	<p>【無作為化例数】 EP 配合剤群：223 例（解析対象例数：209 例） 無処置群：219 例（解析対象例数：199 例）</p> <p>【COS 開始例数】 EP 配合剤群：209 例 （無作為化され前処置を受けた 223 例のうち、4 例有害事象、2 例が同意撤回、8 例がその他の理由により、COS を開始しなかった。） 無処置群：199 例 （無作為化された 199 例のうち、2 例有害事象、2 例が同意撤回、2 例が自然妊娠、11 例がその他の理由により、COS を開始しなかった。）</p> <p>【有効性】 <採卵数（平均値±標準偏差）> EP 配合剤群：12.4±6.7 個 無処置群：12.1±7.7 個 <臨床妊娠率> EP 配合剤群：29.7%（62/209 例） 無処置群：43.2%（86/199 例） <継続妊娠率> EP 配合剤群：26.3%（55/209 例） 無処置群：35.7%（71/199 例）</p> <p>【安全性】 EP 配合剤群の 4 例、無処置群の 2 例が有害事象のために COS を開始しなかった（事象名の記載なし）。</p>

	出典	試験デザイン	使用薬剤、用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
5	Hum Reprod 2006; 21: 95-103	IVF 又は ICSI を実施予定の 18～39 歳の女性を対象に、COS における EP 配合剤の前処置の有効性を検討した、無作為化非盲検群間比較試験	<p><EP 配合剤群> 前周期の月経 1 日目から EE 0.03 mg/DSG 0.15 mg を 14～28 日投与した。EP 配合剤の投与期間は、COS の開始予定に合わせて調整した。EP 配合剤の投与終了 2 日後から r-hFSH を用いて COS を開始した。COS の開始 5～6 日目から GnRH アンタゴニストを投与した。</p> <p><無処置①群> 前処置を行わず、月経 2～3 日目から r-hFSH を用いて COS を開始した。COS の開始 5～6 日目から GnRH アンタゴニストを投与した。</p> <p><無処置②群> 前処置を行わず、GnRH アゴニストによる下垂体脱感作の確認後、r-hFSH を用いて COS を開始した。</p>	<p>【無作為化例数】 EP 配合剤群：117 例（解析対象例数：111 例） 無処置①群：117 例（解析対象例数：110 例） 無処置②群：117 例（解析対象例数：111 例）</p> <p>【COS 開始例数】 EP 配合剤群：110 例 無処置①群：110 例 無処置②群：105 例 （いずれの群についても脱落理由の記載なし。）</p> <p>【有効性】 <採卵数（平均値±標準偏差）> EP 配合剤群：13.1±7.8 個 無処置①群：11.5±7.6 個 無処置②群：12.9±8.7 個 <継続妊娠率> EP 配合剤群：16.2%（18/111 例） 無処置①群：20.9%（23/110 例） 無処置②群：23.9%（26/111 例）</p> <p>【安全性^{注)}】 <有害事象全体の発現割合> EP 配合剤群：40.7%（44/108 例） 無処置①群：44.0%（48/109 例） 無処置②群：67.6%（75/111 例） <重篤な有害事象の発現割合> EP 配合剤群：7.4%（8/108 例） 無処置①群：2.8%（3/109 例） 無処置②群：3.6%（4/111 例） <副作用の発現割合> EP 配合剤群：21.3%（23/108 例） 無処置①群：17.4%（19/109 例） 無処置②群：41.4%（46/111 例） <OHSS の発現割合> EP 配合剤群：軽度 0.9%（1/110 例）、中等度 1.8%（2/110 例）、重度 0%（0/110 例） 無処置①群：軽度 0.9%（1/111 例）、中等度 0.9%（1/111 例）、重度 0%（0/110 例） 無処置②群：軽度 0.9%（1/111 例）、中等度 3.6%（4/111 例）、重度 0.9%（1/111 例）</p> <p>注) ・GnRH アゴニスト又はアンタゴニストの投与以降から評価期間とされ、前処置期間は含まれていない。 ・解析対象は、EP 配合剤、r-hFSH、GnRH アゴニスト又はアンタゴニストのが投与された被験者とされ、割付群によらず、実際に受けた治療に応じて評価された。</p>

	出典	試験デザイン	使用薬剤、用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
6	Clin Exp Reprod Med 2011; 38: 228-33	IVF 又は ICSI を実施予定の 28～41 歳の低卵巣反応性患者を対象に、COS における EP 配合剤の前処置の有効性を検討した、無作為化比較試験	<p><EP 配合剤群> 前周期に EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を 21 日間投与した。EP 配合剤の投与終了 5 日後から、r-hFSH を用いて COS を開始した。卵胞が規定の大きさに達した時点で GnRH アンタゴニストを投与した。</p> <p><無処置①群> 前処置を行わず、月経 3 日目から、r-hFSH を用いて COS を開始した。卵胞が規定の大きさに達した時点で GnRH アンタゴニストを投与した。</p> <p><無処置②群> 前処置を行わず、GnRH アゴニストによる下垂体脱感作の後、月経 3 日目から、r-hFSH を用いて COS を開始した。</p>	<p>【無作為化例数】 EP 配合剤群：40 例 無処置①群：40 例 無処置②群：40 例</p> <p>【COS 開始例数】 EP 配合剤群：40 例 無処置①群：40 例 無処置②群：40 例</p> <p>【有効性】 <採卵数（平均値±標準偏差）> EP 配合剤群：4.9±2.0 個 無処置①群：4.2±1.7 個 無処置②群：4.8±1.9 個 <臨床妊娠率> EP 配合剤群：37.5%（14/40 例） 無処置①群：22.5%（9/40 例） 無処置②群：32.5%（13/40 例） <生産率> EP 配合剤群：30.0%（12/40 例） 無処置①群：20.0%（8/40 例） 無処置②群：27.5%（11/40 例） <流産率> EP 配合剤群：14.3%（2/14 例） 無処置①群：11.1%（1/9 例） 無処置②群：15.4%（2/13 例）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
7	Cochran Database Syst Rev 2017;5:CD006109	COS における EP 配合剤、黄体ホルモン又は卵胞ホルモンの前処置の有効性を比較するメタアナリシス	アンタゴニスト法による COS における EP 配合剤の前処置を行った無作為化比較試験 6 試験（上記文献 1～6）が解析に用いられた。	<p>各項目について無処置例に対する EP 配合剤の前処置例のオッズ比 [95%CI] は以下のとおりであった。</p> <p>【有効性】 <臨床妊娠率> 0.85 [0.63, 1.15]（上記文献 1、2、4、6 及び Hum Reprod 2010; 25 Suppl 1: i102 Abstract No. O-259、解析例数：740 例） <生産率又は継続妊娠率> 0.74 [0.58, 0.95]（上記文献 1～6、解析例数：1335 例）</p> <p>【安全性】 <OHSS 発現割合> 0.98 [0.28, 3.40]（上記文献 4 及び 5、解析例数：642 例）</p>

7.1.R 機構における審査の概略

7.1.R.1 有効性について

申請者は、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果、ART における周期調整に本剤を用いている実態が確認できたことから、本剤は、ART における COS の開始時期の調整に係る有効性があると考えられる旨、説明した。

機構は、上記の情報に加え、国内外のガイドライン、成書及び公表文献に基づき、本剤の ART における COS の開始時期の調整に係る有効性は、医学薬学上公知といえるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。欧州の診療ガイドラインには、COS の周期調整を目的とした COS 前の卵胞ホルモンや黄体ホルモンの投与は有用であり、広く使用されている旨記載がある。また、国内の診療ガイドラインには、本薬を含む卵胞ホルモンについて、投与期間の後半に黄体ホルモンを併用することで ART における COS の開始時期の調整を行う旨の記載がある。国内の成書では、海外臨床試験に基づくメタアナリシスで採卵数や妊娠率は改善しなかったことを紹介し、積極的に勧める根拠はない旨記載している一方、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの前処置は、治療スケジュールの調整等が必要な場合は行ってもよいとしている（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）。また、COS 前に卵胞ホルモン及び黄体ホルモンを投与した国内外の公表文献について、本剤を用いたものはなかったが、EP 配合剤を用いた海外公表文献があった（表 2）。国内の診療ガイドラインにおいて、卵胞ホルモン、黄体ホルモン、EP 配合剤は治療周期調整等を目的に用いられる旨記載されており、用法・用量には、卵胞ホルモンのゲル剤（黄体ホルモンとの併用）と EP 配合剤が併記されている。そのため、EP 配合剤に関する報告から本剤の有効性を考察することは妥当と考えた。海外の公表文献では、COS 前に EP 配合剤を投与した症例で一定の採卵数、妊娠率が得られていることから、本剤を黄体ホルモンと併用した後両剤の投与を中止することで COS の開始が可能であると考え。以上から、本剤の ART における COS の開始時期の調整に関する有効性は医学薬学上公知と考える。

機構は、COS の前周期に卵胞ホルモン及び黄体ホルモンを投与しなかった場合に比べ、投与した場合は生産率及び継続妊娠率が低いとの報告（Cochrane Database Syst Rev 2017; 5: CD006109）があることを踏まえても、本剤を ART における COS の開始時期の調整に用いることが妥当といえるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。COS の前周期に卵胞ホルモン及び黄体ホルモンを投与した場合は、投与しなかった場合に比べて生産率及び継続妊娠率が低いとの報告（Cochrane Database Syst Rev 2017; 5: CD006109）があるが、この報告で検討された海外臨床試験（表 2）には、無処置群に比べて OC 投与群の採卵数が有意に多い報告（表 2、1）もあった。また、COS の開始時期の調整が可能となることで、休暇取得や予定変更が困難な状況にあり頻回の通院が困難で ART を受けることができない不妊患者に対して、治療機会を提供できる可能性があることから、当該報告における生産率や継続妊娠率は、臨床的に許容可能な範囲と考える。したがって、前周期に投与しなかった場合に比べ妊娠率や生産率が低かったとの報告がある旨の注意喚起を行った上で本剤を ART における COS の開始時期の調整に用いることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。ART における COS の開始時期は、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの生理学的な作用により生じる消退出血の時期を起点として定まる（3.R 参照）。既承認の効能・効果で周期的投与方法（本剤を連日投与し、28 日を 1 周期とした場合の後半に黄体ホルモン剤を併用する方法）を用いた場合、消退出血がほぼ必発する（ホルモン補充療法ガイドライン 2017 年度版. 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会編; 2017. p40）ことから、本剤により ART における COS の開始時期の調整が可能と判断できる。

実際に ART における COS の前に卵胞ホルモンを黄体ホルモンと併用したときの情報に基づく、本剤の ART における COS の開始時期の調整に関する有効性について、以下のように考える。申請者は、本

剤の ART における COS の開始時期の調整に関する有効性の説明にあたって、EP 配合剤の公表文献を参考している。EP 配合剤の情報も参考とすることは、COS の開始時期の調整は卵胞ホルモンと黄体ホルモンの生理学的な作用により生じる消退出血の時期を起点として行うものであることを考慮すると可能と判断する。また、申請者の説明を踏まえると、ART における COS に際して用いる薬剤の種類は国内外で同様であると判断できること、並びに国内外の ART の定義及び IVF/ICSI の適応となる患者は概ね同様である旨の成書の記載（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p303-7）を踏まえると、国内の公的な研究事業で得られた使用実態調査の結果からの ART における COS の開始時期の調整に関する本剤の有効性の公知該当性を検討する上で、海外の情報も考慮することは妥当と判断する。

EP 配合剤を ART における COS の開始前に投与した海外臨床試験は、EP 配合剤投与中止 2～5 日後（表 2、1～3、5 及び 6）又は、EP 配合剤投与中止後の消退出血の確認後（表 2、4）から COS を開始する規定で実施され、概ね全例で COS が実施できていること、及びこれらの公表文献から COS 開始前の脱落理由が特定できた症例における脱落理由として、EP 配合剤により COS が開始できなかったことを示唆する情報はなかったことを踏まえると、EP 配合剤の一定期間の投与と中止により消退出血を生じさせることで COS が開始できていたと判断する。

一方、上述の公表文献に基づくメタアナリシスの結果、COS の前周期に卵胞ホルモン及び黄体ホルモンを投与した場合は、投与しなかった場合に比べ生産率や継続妊娠率が低いと報告されている（表 2、8）。また、欧州の診療ガイドラインでは、COS 前の卵胞ホルモンや黄体ホルモンの投与は有効性（生産率や妊娠率）が減少するため推奨しないが、患者や臨床医、医療施設の人々に有益であることから COS の周期調整を目的とした卵胞ホルモン又は黄体ホルモンの前処置が広く行われている実態があり、公表文献の有効性及び安全性を考慮すれば、周期調整での使用は許容される旨、記載されている（表 1、2）。

国内の後方視的研究では、国内の診療ガイドラインに記載されたように、COS 前に卵胞ホルモンの 21 日間投与の後半に黄体ホルモンを 12 日間投与した場合及び COS 前は無処置の場合では、平均採卵数は 7.33 個及び 8.29 個（以下、同順）、新鮮胚移植あたりの臨床妊娠率は 33.7%及び 39.8%と、大きな違いは認められておらず（日本受精着床学会雑誌 2011; 28: 46-53）、国内の診療ガイドラインに記載された用法で卵胞ホルモン及び黄体ホルモンを投与して生じた消退出血を起点として COS が開始されている実態が確認できることに加え、それらの患者では採卵が実施でき、妊娠に至る患者がいることが確認できる。また、国内の診療ガイドラインでは、卵胞ホルモン、黄体ホルモン、EP 配合剤は周期調整等を目的に用いられること、及び卵胞ホルモン、黄体ホルモン、EP 配合剤のいずれも妊娠率を向上させないことが記載されており、国内の成書においても、上述のメタアナリシスで採卵数や妊娠率は改善しなかったことを紹介した上で、卵胞ホルモンや黄体ホルモンの前処置は、治療スケジュールの調整等が必要な場合は行ってもよい旨記載されている（表 1、1 及び 3）。

以上のとおり、COS 前の卵胞ホルモンや黄体ホルモンの投与により COS の実施は可能であるが、生産率や継続妊娠率は向上せず、むしろ低下することが示唆されている。しかしながら、公表文献（表 2、1～7）で報告された COS 前に EP 配合剤を投与した場合の妊娠率の大半は、各文献内の COS 前無処置時と大きく異なる結果ではなく、本邦における 2019 年の新鮮胚移植における妊娠率（21.0%）（ART データブック 2019 公益社団法人 日本産科婦人科学会 https://www.jsog.or.jp/activity/art/2019data_202107.pdf（最終確認日：2022 年 2 月 22 日））を著しく下回るものでもなかったことから、COS の開始時期の調整に卵胞ホルモン及び黄体ホルモンを使用した場合でも、臨床的に許容可能な程度の妊娠率が得られると判断できる。加えて、排卵障害により規則的な月経がない患者等、COS の開始時期を調整せ

ずに COS を含む ART の治療計画を立てることが現実的ではない患者が存在する。また、ART を受ける際、COS 実施中の検査に加え、採卵や移植等を適時実施するために、一定期間内に頻回な通院が必要となるが、患者が置かれる状況によっては、そのようなスケジュールに合わせた通院のための時間を確保しづらいこともある。これらの患者では、卵胞ホルモンや黄体ホルモンによる COS の開始時期の調整を行うことで、ART の機会の逸失を回避できる場合がある。以上を考慮すると、COS 前に卵胞ホルモンや黄体ホルモンを投与すると、投与しない場合と比較して生産率や妊娠率が低下する報告があることを十分に理解した上で、不妊治療に十分な知識と経験を有する医師のもとで、患者背景（月経異常の有無、生活環境等）に応じて治療法を慎重に判断する必要はあるが、本剤及び黄体ホルモンによる ART における COS の開始時期の調整に係る有効性はこれらの患者にとっては臨床的に意義のあるものと判断できる。

以上に加え、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において、本剤が ART における COS の開始時期の調整に使用されている実態が確認できることを踏まえると、日本人に対する本剤の ART における COS の開始時期の調整に係る有効性は、医学薬学上公知と判断する。

7.1.R.2 安全性について

申請者は、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において本剤が ART における COS の開始時期の調整に用いられていることが確認されているが、2021 年 10 月 22 日までに収集した副作用報告には、本剤を「ART における COS の開始時期の調整」に使用した副作用は収集していないことから、副作用報告の状況からは、本剤を ART における COS の開始時期の調整に使用した場合の懸念は示唆されていない。また、公表文献からは、既承認の効能・効果を上回る安全性の懸念は示唆されていない。以上に加えて、本剤の用量は既承認の効能・効果の用量を超えないこと（7.1.R.4 参照）を踏まえると、ART における COS の開始時期の調整での本剤の使用において、新たな安全性の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明に加え、提出された公表文献に記載された有害事象は、発現時期が特定できないため EP 配合剤により発現した事象であるかは不明であり、卵胞ホルモンによる副作用であるかの判断は困難であるものの、既承認の効能・効果での使用において副作用として注意喚起されている事象であることを踏まえると、副作用報告や提出された公表文献からは、本剤を COS の開始時期の調整に使用した場合に、既承認の効能・効果で本剤を用いた場合を超える懸念は示唆されていないと判断する。既承認の効能・効果に対する使用時と同様、血栓症等の重大な転帰に至る副作用も含めて卵胞ホルモンに関連した副作用が発現する可能性を考慮した安全確保に係る方策を実施すれば、本剤を ART における COS の開始時期の調整に用いた場合の安全性は、臨床的に大きな問題とならないと判断する。

7.1.R.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の有効性及び安全性に関する検討（7.1.R.1 及び 7.1.R.2 参照）を踏まえ、本剤の申請効能・効果を「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」としたと説明した。

機構は、本剤の効能・効果について、国内外の知見に基づく検討（7.1.R.1 及び 7.1.R.2 参照）から、本剤を黄体ホルモンと併用で ART における COS の開始時期の調整に用いる際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を踏まえ、本剤の申請効能・効果は妥当と判断する。

また、機構は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように考える。生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において、ARTにおけるCOSの開始時期の調整には、本剤のほか、本薬を含有する経口剤、本剤以外の経皮投与剤、EP配合剤も使用されている実態が確認でき、国内の診療ガイドラインにおいても、本剤を含む卵胞ホルモン剤を黄体ホルモン剤と併用で用いることやEP配合剤が列挙されている。以上を踏まえると、本剤は、黄体ホルモンとの併用で、ARTにおけるCOSの開始時期の調整に用いる薬剤の選択肢の一つであり、各製剤の特徴等を考慮して使い分けられるものと判断する。

7.1.R.4 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量について、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では、6% (10/172名) の産婦人科医が本剤を含むE₂ゲル剤をARTにおける周期調整の目的で使用していた。主な使用法として、「ル・エストロジェル1または2プッシュ (1.8 g³)、エストラジオールとして0.54 mgまたは1.08 mg含有) を1日1回、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する」が挙げられていた。以上より、本剤の「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」での申請用法・用量は、既承認の用法・用量に合わせて、「ル・エストロジェル2プッシュ (1.8 g、エストラジオールとして1.08 mg含有) を1日1回、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する。」とした。

機構は、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査を根拠としているにもかかわらず、当該調査で確認された本剤の1プッシュ (エストラジオールとして0.54 mg) 1日1回投与を設定しなかった理由及び妥当性を説明するよう求めた。また、ARTにおけるCOSの開始時期の調整に係る本剤の用法・用量に、適切な投与期間、及び黄体ホルモンと併用に関する規定を設けることを検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。既承認の用法・用量を重視して、用量は「2プッシュ」で申請したが、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査結果を重視することが適切と考えたことから、当該調査結果に基づき、用量は「1又は2プッシュ」に変更する。また、生理的な月経周期を考慮して本剤の投与期間は21～28日とし、黄体ホルモン剤は本剤の投与期間の後半に併用すべきであるとする。以上を踏まえ、本剤の用法・用量 (案) を以下のように変更する。

ル・エストロジェル1又は2プッシュ (0.9又は1.8 g、エストラジオールとして0.54又は1.08 mg含有) を1日1回、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する。本剤は21～28日間投与する。なお、本剤の投与期間の後半に黄体ホルモン剤を併用する。

機構は、以下のように考える。国内外の知見に基づく検討 (7.1.R.1及び7.1.R.2参照) から、本剤を黄体ホルモンと併用でARTにおけるCOSの開始時期の調整に用いる際の有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断できる。欧州の診療ガイドラインには、COS周期の調整を行う際の卵胞ホルモンや黄体ホルモンの用法・用量に関する記載はない。一方で、国内の診療ガイドラインには、本剤の用量として2プッシュ (1.8 g、エストラジオールとして1.08 mg) の記載があるものの、生殖医療ガイドラインの作成に係る公的な研究事業である生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査で、本剤の主な用量として、「ル・エストロジェル1または2プッシュ (1.8 g³)、エストラジオールとして0.54 mgまたは1.08 mg含有) を1日1回」が挙げられていたことを踏まえると、本剤の用法・用量を、1又は2プッシュ (0.9又は1.8 g、エストラジオールとして0.54又は1.08 mg) を1日1回とすることは可能と判断する。また、投与期間

を21～28日間とすること、及び黄体ホルモン剤との併用について、一般的な月経周期は約28日であり、国内の診療ガイドラインでは、本薬の投与期間は21～28日間、投与の後半に黄体ホルモン製剤と組み合わせ投与する旨記載があることを踏まえると、本剤の投与期間を21～28日とし、その後半に黄体ホルモン剤を投与することを用法・用量に規定することが妥当と判断する。

なお、既承認の効能・効果において、本剤1又は2プッシュ（0.9g又は1.8g、エストラジオールとして0.54mg又は1.08mg）を1日1回投与で周期的投与方法（本剤を連日投与し、28日を1周期とした場合の後半に黄体ホルモン剤を併用する方法）を用いた場合、消退出血がほぼ必発する（ホルモン補充療法ガイドライン2017年度版、日本産科婦人科学会・日本女性医学学会編；2017. p40）ことから、本剤の用量及び黄体ホルモン併用に関する規定をすることは適切と判断する。

以上より、本剤の用法・用量は、以下のようにするのが妥当と判断する。

[用法・用量]

通常、ル・エストロジェルを1又は2プッシュ（0.9g又は1.8g、エストラジオールとして0.54mg又は1.08mg含有）を1日1回、21～28日間、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦し、投与期間の後半に黄体ホルモン剤を併用する。

7.1.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、提出された資料等から、ARTにおけるCOSの開始時期の調整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。

7.2 FETにおけるホルモン補充周期

7.2.1 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の概要

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。

同調査では、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。

FETにおけるホルモン補充周期での使用薬剤及び用法・用量に関して、173名（産婦人科医172名、泌尿器科医1名）の医師が回答し、そのうち46名が本剤を使用していると回答した。主な使用法は、「月経1～5日目からエストラジオールゲル剤（ル・エストロジェル）を連日で用いる。3プッシュ（2.7g、エストラジオールとして1.62mg含有）から開始し、6～10プッシュと増量し、継続する。プロゲステロン膣剤開始後も6プッシュを妊娠判定まで継続する。妊娠判定陽性の場合には、プロゲステロン膣剤と併用のうえで妊娠8～10週まで継続する。」であった。

7.2.2 診療ガイドライン及び成書

FETにおけるホルモン補充周期に関する国内外の診療ガイドライン及び成書等の概要は表3のとおりである。

表3 FETにおけるホルモン補充周期に関する
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 FET におけるホルモン補充周期全般に関する記載	FET におけるホルモン補充周期での本薬の用法・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. p101-4	<ul style="list-style-type: none"> ● ホルモン補充周期の有効性は、妊娠率、生産率において自然排卵周期と同等である。 ● ホルモン補充周期の方法の一つとして、卵胞ホルモン製剤と黄体ホルモン製剤によるホルモン補充周期に GnRH アゴニストを併用する方法がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 月経開始後から卵胞ホルモン製剤を投与し、子宮内膜の肥厚が得られた時点で黄体ホルモン製剤の併用を開始する。妊娠が成立した後は、最長で妊娠 12 週まで黄体ホルモン製剤の投与を継続する。エストロゲン製剤はプロゲステン製剤と併用する場合には妊娠判定以降の使用が許容され、その場合はエストラジオール製剤を使用する。 ● ゲル剤 (0.54 mg/プッシュの製剤) : 本薬 1 回 1.08~2.16 mg を 1 日 2 回投与する。
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. p370-3	<ul style="list-style-type: none"> ● FET のスケジュールとしては、排卵確認周期で行う方法と、外因性に卵胞ホルモン製剤と黄体ホルモン製剤を投与し子宮内膜を調整し移植するホルモン補充方法がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 月経周期 3 日目から卵胞ホルモン製剤を開始し、11~13 日目から血中 E₂ 値と子宮内膜厚を確認後、黄体ホルモン製剤の投与を開始する。ホルモン補充は初期の胎盤形成が完成し、内因性女性ホルモン分泌が十分認められる 8 週末まで少なくとも続ける必要がある。

7.2.3 海外の臨床試験成績等に係る公表文献

本薬の FET におけるホルモン補充周期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 4 のとおりである。

表 4 本薬の FET におけるホルモン補充周期に関する
海外の臨床試験成績等に係る主な公表文献の概要

出典	試験デザイン	本薬の用法・用量等	FET におけるホルモン補充周期の有効性及び安全性に関する記載の概要
1 Int J Reprod Biomed 2018; 16: 51-6	FET を実施予定の女性を対象に、本薬を投与したときの有効性を検討した無作為化単盲検並行群間比較試験	<p><本剤群> 月経初日から本薬 6 mg/日を経皮投与し、月経 13 日目に子宮内膜厚が 8 mm 以上であった場合には、胚移植の 4~6 日前から黄体ホルモン 400 mg/日を投与した。</p> <p><E2V 群> 月経初日から E2V 8 mg/日を経口投与し、月経 13 日目に子宮内膜厚が 8 mm 以上であった場合には、胚移植の 4~6 日前から黄体ホルモン 400 mg/日を投与した。</p>	<p>【無作為化例数】 本剤群：50 例 E2V 群：50 例</p> <p>【有効性】 <生化学的妊娠率> 本剤群：16.0% (8/50 例) E2V 群：24.0% (12/50 例) <臨床妊娠率> 本剤群：16.0% (8/50 例) E2V 群：24.0% (12/50 例) <継続妊娠率> 本剤群：50.0% (4/8 例) E2V 群：91.7% (11/12 例) <生産率> 本剤群：50.0% (4/8 例) E2V 群：91.7% (11/12 例) <流産率> 本剤群：50.0% (4/8 例) E2V 群：8.3% (1/12 例)</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>

	出典	試験デザイン	本薬の用法・用量等	FETにおけるホルモン補充周期の有効性及び安全性に関する記載の概要																								
2	Gynecol Endocrinol 2021; 37: 515-8	FET を実施予定の23歳以上35歳以下の女性を対象としたエストロゲン製剤の有効性に関する前方視的な検討	<p><本剤群> 月経2日目から本薬2.25mg/日を経皮投与し、月経8日目の子宮内膜厚に応じて6.75mg/日を上限として用量調節を行った。子宮内膜厚が7mm以上、血管の状態がグレード3~4、血中P₄値1ng/mL以下となった場合、翌日から黄体ホルモン100mg/日の筋肉内投与を開始した。本薬を28日間投与しても子宮内膜厚が7mm未満で血中P₄値が1ng/mL超であった場合は胚移植を中止した。妊娠が確認された場合には、妊娠10週まで両薬剤の投与を継続した。</p> <p><E2V群> 月経2日目からE2V6mg/日を経口投与し、月経8日目の子宮内膜厚に応じて18mg/日を上限として用量調節を行った。子宮内膜厚が7mm以上、血管の状態がグレード3~4、血中P₄値1ng/mL以下となった場合、翌日から黄体ホルモン100mg/日の筋肉内投与を開始した。E2Vを28日間投与しても子宮内膜厚が7mm未満で血中P₄値が1ng/mL超であった場合は胚移植を中止した。妊娠が確認された場合には、妊娠10週まで両薬剤の投与を継続した。</p>	<p>【解析例数】 本剤群：138周期 E2V群：156周期</p> <p>【有効性】 <子宮内膜厚（平均値±標準偏差）> 本剤群：9.465±1.06mm E2V群：9.379±0.96mm <臨床妊娠率> 本剤群：52.1% E2V群：51.9% <流産率> 本剤群：13.4% E2V群：14.9%</p> <p>【安全性】 <副作用の発現割合の内訳></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 (138周期)</th> <th>E2V群 (91周期)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器系の副作用</td> <td>1.4(2)</td> <td>30(47)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>3.6(5)</td> <td>17.3(27)</td> </tr> <tr> <td>不眠</td> <td>3.6(5)</td> <td>8.3(13)</td> </tr> <tr> <td>乳房痛</td> <td>5.7(8)</td> <td>16.6(26)</td> </tr> <tr> <td>そう痒</td> <td>7.2(10)</td> <td>0(0)</td> </tr> <tr> <td>紅斑</td> <td>8.6(12)</td> <td>0(0)</td> </tr> <tr> <td>その他の副作用</td> <td>1.4(2)</td> <td>3.8(6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>% (例数)</p>		本剤群 (138周期)	E2V群 (91周期)	消化器系の副作用	1.4(2)	30(47)	頭痛	3.6(5)	17.3(27)	不眠	3.6(5)	8.3(13)	乳房痛	5.7(8)	16.6(26)	そう痒	7.2(10)	0(0)	紅斑	8.6(12)	0(0)	その他の副作用	1.4(2)	3.8(6)
	本剤群 (138周期)	E2V群 (91周期)																										
消化器系の副作用	1.4(2)	30(47)																										
頭痛	3.6(5)	17.3(27)																										
不眠	3.6(5)	8.3(13)																										
乳房痛	5.7(8)	16.6(26)																										
そう痒	7.2(10)	0(0)																										
紅斑	8.6(12)	0(0)																										
その他の副作用	1.4(2)	3.8(6)																										
3	JBRA Assist Reprod 2021; 25: 104-8	FET を実施した女性を対象とした、本薬の剤形と妊娠成績の関連に関する後方視的な検討	各群において、本薬としての投与量が6mg/日となるよう投与を行い、胚移植の日程が決まり次第黄体ホルモン600mg/日の経腔投与を開始した。妊娠が確認された場合には、妊娠12週まで両薬剤の投与を継続した。	<p>【解析例数】 本剤投与例：30例 経口剤投与例：30例 貼付剤投与例：30例</p> <p>【有効性】 <臨床妊娠率> 本剤投与例：46.6% (14/30周期) 経口剤投与例：46.6% (14/30周期) 貼付剤投与例：50.0% (15/30周期) <流産率> 本剤投与例：14.2% (2/14例) 経口剤投与例：14.2% (2/14例) 貼付剤投与例：13.3% (2/15例)</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>																								

	出典	試験デザイン	本薬の用法・用量等	FETにおけるホルモン補充周期の有効性及び安全性に関する記載の概要
4	Reprod BioMed Online 2006; 13: 321-5	FET を実施予定の女性を対象に、ホルモン補充周期と排卵周期の有効性を検討した無作為化並行群間比較試験	<p><ホルモン補充周期群> 月経初日から、本薬 4 mg/日を経口投与し、月経 9 又は 10 日目に子宮内膜厚が 7 mm 以上であった場合には黄体ホルモン 300 mg/日の経腔投与を開始した。子宮内膜厚が 7 mm 未満であった場合には、本薬 2 mg/日の経腔投与に切り替えることとし、子宮内膜厚が 7 mm 以上になった時点から黄体ホルモンの投与を開始した。妊娠が確認された場合には、妊娠 8 週まで両薬剤の投与を継続した。</p> <p><自然排卵周期群> 月経 6、8 及び 10 日目に FSH 150 IU を投与し、月経 9 又は 10 日目に子宮内膜が 7 mm 未満で、卵胞径が 15 mm 未満かつ LH サージ又は黄体ホルモンの早期上昇が認められなかった場合には FSH の投与を継続し、子宮内膜厚が 7 mm 以上かつ卵胞径が 16~20 mm になった時点で hCG を投与した。hCG 投与の翌日から黄体ホルモン 300 mg/日の経腔投与を開始し、妊娠が確認された場合には、妊娠 8 週まで投与を継続した。</p>	<p>【無作為化例数】 ホルモン補充周期群：99 周期（解析対象例数：77 周期） 自然排卵周期群：100 周期（解析対象例数：86 周期）</p> <p>【有効性】 <胚移植あたりの生化学的妊娠率> ホルモン補充周期群：16.0%（12/77 例） 自然排卵周期群：13.0%（11/86 例）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
5	Hum Reprod Update 2013; 19: 458-70	FET を実施する女性を対象に、最も効果的な子宮内膜の調整法を検討したメタアナリシス	<p>ホルモン補充周期と自然排卵周期の比較に用いられた 1 つの臨床試験及び 7 つの後方視的な検討のうち、2 つの後方視的な検討で本薬の貼付剤が用いられており、用量は以下のとおりであった（1 つの臨床試験での使用薬剤、用法・用量は不明）。</p> <p>①0.72~2.88 mg/日 ②24 時間あたり本薬 100 µg を放出する製剤を 1~4 枚/隔日</p>	<p>【有効性】 各項目について、ホルモン補充周期に対する自然排卵周期のオッズ比 [95%CI] は以下のとおりであった。 <臨床妊娠率> 1.17 [0.86, 1.58]（9 試験、解析例数：8263 周期） <継続妊娠率> 1.19 [0.95, 1.47]（3 試験、解析例数：5512 周期） <生産率> 1.23 [0.93, 1.62]（5 試験、解析例数：6233 周期）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>

7.2.4 国内の臨床研究等に係る公表文献

本薬の FET におけるホルモン補充周期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 5 のとおりである。

表5 本薬のFETにおけるホルモン補充周期に関する
国内の臨床試験成績に係る主な公表文献の概要

出典	試験デザイン	本薬の用法・用量等	FETにおけるホルモン補充周期の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 2016; 33: 27-30	ホルモン補充周期によりFETを実施した女性を対象とした、血中E ₂ 値と子宮内膜厚に卵胞の発育が及ぼす影響に関する後方視的な検討	月経初日から本薬 3.24 mg/日を経皮投与し、10 日目に子宮内膜厚 8 mm 以上かつ血中 E ₂ 値 150 pg/mL 以上の場合、GnRH アゴニスト 300 µg を点鼻投与し、本薬を 2.16 mg/日に減量した。その後、11 日目から黄体ホルモンの投与を開始し、14 日目に本薬を 1.08 mg/日に減量し、18 日目に胚移植を実施した(集団 A)。10 日目の子宮内膜厚及び血中 E ₂ 値が基準に達していない場合には、本薬 1.5 mg/日の経口投与を追加し、さらに 4 日間投与し、14 日目に GnRH アゴニスト 300 µg を点鼻投与し、本薬 2.16 mg/日に減量した。その後、15 日目から黄体ホルモンの投与を開始し、18 日目に本薬 1.08 mg/日に減量し、22 日目に胚移植を実施した(集団 B)。	<p>【解析例数】 集団 A の非卵胞発育例：177 例 集団 A の卵胞発育例：83 例 集団 B の非卵胞発育例：238 例 集団 B の卵胞発育例：76 例</p> <p>【有効性】 <血中 E₂ 値 (平均値±標準偏差) > 集団 A の非卵胞発育例：312.15±15.90 pg/mL 集団 A の卵胞発育例：414.13±31.46 pg/mL 集団 B の非卵胞発育例：283.90±11.33 pg/mL 集団 B の卵胞発育例：335.03±21.86 pg/mL <子宮内膜厚 (平均値±標準偏差) > 集団 A の非卵胞発育例：9.04±0.11 mm 集団 A の卵胞発育例：8.88±0.15 mm 集団 B の非卵胞発育例：8.01±0.12 mm 集団 B の卵胞発育例：8.40±0.21 mm</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
2 日生殖医学会誌 2014; 59: 246	FET を実施予定の女性を対象とした、エストロゲンの有効性に関する前方視的な検討	<p><本剤投与例> 月経 2 日目から本薬 2.16 mg/日を経皮投与した。</p> <p><結合型エストロゲン投与例> 月経 2 日目から結合型エストロゲン 2.492 mg/日を経口投与し、6 日目から 4.984 mg/日に増量した。</p>	<p>【解析例数】 本剤投与例：35 例 結合型エストロゲン投与例：65 例</p> <p>【有効性】 <子宮内膜厚> 本剤投与例：7.39±2.24 mm 結合型エストロゲン投与例：8.97±1.97 mm <E₂ 値> 本剤投与例：864.60±745.74 pg/mL 結合型エストロゲン投与例：272.30 ± 100.10 pg/mL</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
3 日産婦誌 2010; 62: 732	FET を実施した女性を対象とした、本薬の剤形と臨床成績の関連に関する後方視的な検討	<本剤投与例> 月経初日から本薬 1.08 mg/日の経皮投与を開始し、その後漸増した。	<p>【解析例数】 本剤投与例：17 例 (19 周期) 貼付剤投与例：41 例 (48 周期)</p> <p>【有効性】 <子宮内膜厚> 本剤投与例：9.85±1.47 mm 貼付剤投与例：9.41±1.12 mm <妊娠率> 本剤投与例：21.1% 貼付剤投与例：20.8%</p> <p>【安全性】 本剤群で皮膚症状の発現は認められなかった。</p>

	出典	試験デザイン	本薬の用法・用量等	FETにおけるホルモン補充周期の有効性及び安全性に関する記載の概要
4	日生殖医学会誌 2013; 58: 256	FET を実施した女性を対象とした、本薬の剤形と臨床成績の関連に関する後方視的な検討	<p><本剤投与例> 月経 2 日目から本薬 1.08 mg/日の経皮投与を開始し、その後 3.24 mg/日まで漸増した。月経 13~15 日目の血中 E₂ 値が 200 pg/mL 以上かつ子宮内膜厚が 8 mm 以上であった場合には胚移植可能とし、基準に達していない場合には本剤の投与を延長又は本薬の経口剤を併用投与した。</p> <p><貼付剤投与例> 月経 2 日目から本薬 1.44 mg/隔日の経皮投与を開始し、その後 4.32 mg/隔日まで漸増した。月経 13~15 日目の血中 E₂ 値が 200 pg/mL 以上かつ子宮内膜厚が 8 mm 以上であった場合には胚移植可能とし、基準に達していない場合には貼付剤の投与を延長又は本薬の経口剤を併用投与した。</p>	<p>【解析例数】 本剤投与例：14 周期 貼付剤投与例：31 周期</p> <p>【有効性】 <臨床妊娠率> 本剤投与例：57.1% (8/14 周期) 貼付剤投与例：41.9% (13/31 周期) <流産率> 本剤投与例：12.5% (1/8 周期) 貼付剤投与例：7.7% (1/13 周期)</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
5	日本受精着床学会 2017; o-121	FET を実施した女性を対象とした、本剤の投与量に関する後方視的な検討	<p>月経 1~3 日目から本薬 2.16 mg/日又は 3.24 mg/日で経皮投与し、投与開始後 10~17 日目に血中 E₂ 値が 100 pg/mL 以上かつ子宮内膜厚 7 mm 以上であった場合には胚移植を決定した。基準に達していない場合には、4~5 日後に 2 回目の判定、さらに 4~5 日目に 3 回目の判定を行った。</p>	<p>【解析例数】 2.16 mg/日投与例：86 例 3.24 mg/日投与例：223 例</p> <p>【有効性】 <子宮内膜厚> 2.16 mg/日投与例：8.5±1.6 mm 3.24 mg/日投与例：9.1±2.0 mm <臨床妊娠率> 2.16 mg/日投与例：33.8% 3.24 mg/日投与例：30.3% <胚移植率> 2.16 mg/日投与例：75.6% 3.24 mg/日投与例：93.2% <1 回目の判定での胚移植決定率> 2.16 mg/日投与例：40.7% 3.24 mg/日投与例：87.5%</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>

7.2.R 機構における審査の概略

7.2.R.1 有効性について

申請者は、本剤の FET におけるホルモン補充周期（1 参照）に関する有効性について、以下のように説明した。海外の関連学会のガイドラインにおいて、FET が適用される対象及び FET におけるホルモン補充の方法に関する記載はないものの、海外の公表文献から FET でのホルモン補充周期に本剤が投与されていることは確認でき、国内の公表文献において FET でのホルモン補充周期に用いられた薬剤は、海外の公表文献と大きく異なることから、国内外で FET におけるホルモン補充の方法に大きな差異はないと考える。そのため、海外の情報も含めて、日本人での FET におけるホルモン補充周期に関する本剤の有効性を検討することは可能と考える。

海外臨床試験において本薬を用いたホルモン補充周期での FET の妊娠率は自然排卵周期と同程度であったこと（表 4、4）、海外臨床試験に基づくメタアナリシスにおいてホルモン補充周期での FET は自然排卵周期での FET と臨床妊娠率及び生産率に差を認めなかったことが報告されている（表 4、5）。また、国内の公表文献から、ホルモン補充周期に本剤を用いた実態が確認でき、本剤を用いたホルモン補

充周期で、子宮内膜の肥厚と FET 後の妊娠が可能であったことが確認できる（表 5、4 及び 5）。以上を踏まえると、本剤の FET におけるホルモン補充周期での有効性は医学薬学上公知と考える。

機構は、日本産科婦人科学会の ART 登録情報に基づき ART による妊娠等の成績について検討した後方視的研究において、自然排卵周期での FET の方がホルモン補充周期での FET と比較して、妊娠率及び生産率が高く、流産率が低かった旨が報告されていること（Hum Reprod 2019; 34: 1567-75）を踏まえても、本剤を FET におけるホルモン補充周期に用いることが妥当といえるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内の公表文献において、ホルモン補充周期での FET と比較して自然排卵周期での FET の方が、妊娠率及び生産率がわずかに良好であったものの、妊娠率はいずれも 30% 以上であり（Hum Reprod 2019; 34: 1567-75）、ホルモン補充周期でも臨床的に許容可能な程度の妊娠率は得られていると考える。卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの投与によるホルモン補充周期では、自然排卵周期と比べ妊娠等の成績は向上しない可能性はあるが、本剤を用いた FET におけるホルモン補充周期は、排卵障害等により通常の生理的な性ホルモン分泌下でない患者や、休暇取得や予定変更が困難な状況にあり頻回の通院が困難であるために自然排卵があっても FET を受けることができない不妊患者に対して、治療機会を提供できる可能性があることを考慮すると、自然排卵周期での FET に比べてホルモン補充周期での FET では妊娠率及び生産率が低く、流産率が高いという報告がある旨の注意喚起を行った上で本剤を FET におけるホルモン補充周期に用いることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。FET におけるホルモン補充周期は、生理学的には、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの分泌により着床や妊娠維持が可能な子宮内膜の状態が形成されることに基づき、卵胞ホルモンと黄体ホルモンを投与して生理学的な卵胞ホルモン及び黄体ホルモン分泌下と同様、妊娠の成立及び維持が可能な子宮内膜を形成するものであり、適切な用法・用量で投与すれば、黄体ホルモンとの併用で、本剤が FET におけるホルモン補充周期で求められる子宮内膜の状態とするための作用を有するものと推定できる（3.R 参照）。

また、FET に際してホルモン補充周期として卵胞ホルモンを黄体ホルモンと併用したときの情報に基づく、本剤のホルモン補充周期に関する有効性について、以下のように考える。国内外の公表文献から、FET におけるホルモン補充の方法に国内外差はないとする申請者の説明に加え、国内外の診療ガイドラインにおいて卵胞ホルモン及び黄体ホルモンが FET でのホルモン補充周期に用いられる旨記載があること（Reprod Biomed Online 2019; 39: 49-62、生殖医療ガイドライン、一般社団法人 日本生殖医学会; 2021. p101-4）を踏まえると、国内外で FET のホルモン補充周期の方法に大きな差はないと判断できる。したがって、国内の公的な研究事業で得られた使用実態調査の結果からの FET でのホルモン補充周期に関する本剤の有効性の公知該当性を検討する上で、海外の情報も考慮することは妥当と判断する。

海外臨床試験において、新鮮胚移植と比較して、本薬を用いたホルモン補充周期での FET では、子宮内膜厚は同程度であった（Fertil Steril 2011; 96: 344-8）。また、メタアナリシスでは、臨床妊娠率及び生産率は、本薬を含む卵胞ホルモンを用いたホルモン補充周期での FET と自然排卵周期での FET で同程度であった（Cochrane Database Syst Rev 2020; 10: CD006359 及び表 4、5）。

国内の後方視的研究では、子宮内膜厚はホルモン補充周期と自然排卵周期で同程度であったが（日本受精着床学会雑誌 2015; 32: 246-52）、日本産科婦人科学会の ART 登録情報に基づき ART による妊娠等の成績について検討した後方視的研究からは、自然排卵周期と比較してホルモン補充周期で妊娠率が低かった（Hum Reprod 2019; 34: 1567-75）。

以上のとおり、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの投与によるホルモン補充周期で、子宮内膜の肥厚等が生じ、その結果として、FET が実施でき、妊娠に至る患者もいると判断できるが、ホルモン補充周期での FET は、自然排卵周期での FET と比較して、海外臨床試験のメタアナリシスでは妊娠率が向上しないことが示され、国内の後方視的研究からはむしろ妊娠率が低下することが示唆されている。しかしながら、国内の後方視的研究におけるホルモン補充周期での FET の妊娠率は、自然排卵周期での FET よりも低いとはいえ、32.1%であり、臨床的に許容可能な程度の妊娠率は得られていると判断できる。また、排卵障害等の理由で、通常の月経周期と同様の間隔で生理的な卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの分泌が生じておらず、自然排卵に基づく移植計画が立てられない女性ではホルモン補充を行う必要がある。加えて、自然排卵周期は、自発的な排卵を確認するために通院回数が多くなるとともに排卵日の数日前にならないと移植日が決定できず、患者が置かれている生活環境（仕事・家事や医療機関へのアクセス等）によっては、治療上必要なタイミングでの通院が困難であることから、周期開始時点で胚移植日が決定でき、かつ自然排卵周期と比べて通院回数が少ないホルモン補充周期を選択することで機会を逸失することなく ART を実施できる可能性がある。本邦では、全移植周期数のうち、FET が約 8 割を占め（ART データブック 2019 公益社団法人 日本産科婦人科学会 https://www.jsog.or.jp/activity/art/2019data_202107.pdf（最終確認日：2022 年 2 月 22 日）、そのうちの少なくとも半分程度がホルモン補充周期での FET であること（Human Reprod 2019; 34: 1567-75）を考慮すると、本邦において ART の適応となる患者が、ART を受ける機会を逸失することがないように、本邦の医療現場にホルモン補充周期のための薬剤を提供することには意義があるものと判断する。

以上を考慮すると、自然排卵周期と比較して妊娠率が低下する等の報告があることを踏まえ、不妊治療に十分な知識と経験を有する医師のもとで、患者背景（月経異常の有無、生活環境等）に応じて本剤投与を含むホルモン補充周期の可否を慎重に判断する必要はあるが、本剤を用いたホルモン補充周期は臨床的に意義のある有効性を有すると判断できる。

以上に加え、国内の診療ガイドラインにおいて、FET でのホルモン補充周期に使用する薬剤の一つとして本剤が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において、本剤が FET におけるホルモン補充周期に使用されている実態が確認できることを踏まえると、日本人に対する本剤の FET におけるホルモン補充周期に係る有効性は、医学薬学上公知と判断する。

7.2.R.2 安全性について

申請者は、本剤の臨床予定用量が既承認の効能・効果である更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状に対する用量よりも高用量となることを踏まえ、本剤の FET におけるホルモン補充周期に関する安全性について、以下のように説明した。2021 年 10 月 22 日までに収集された副作用報告のうち、FET での使用が確認できた報告は 12 件であり、当該報告における副作用の内訳は、E₂ 増加 4 件、不正子宮出血 3 件、頭痛 2 件、動悸、乾燥症、性器出血各 1 件であった。いずれも非重篤であり、詳細情報がなく評価が困難であった乾燥症を除き、本剤の添付文書で副作用として注意喚起している事象であることから、FET におけるホルモン補充周期での本剤の使用にあたって、既承認効能・効果での使用時と比較して新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。また、海外の公表文献で認められた主な副作用は、乳房痛や消化器症状等であったが（表 4、2）、これらはいずれも本剤の添付文書で既に副作用として注意喚起している事象であることから、公表文献からも、本剤を FET におけるホルモン補充周期に使用した場合の新たな懸念は示唆されていないと考える。既承認効能・効果では妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与が禁忌とされている一方、FET におけるホルモン補充周期では、本薬は妊娠成立後

も投与が継続されることが想定される。妊婦又は妊娠している可能性のある女性を禁忌とした根拠のなかに、ヒトにおいて、妊娠中の DES 投与により児に陰嚢、生殖能力の低下が生じるとの報告 (N Engl J Med 1971; 284: 878-81)、妊娠中の卵胞ホルモン及び黄体ホルモン (OC 等) の投与により児の先天性異常 (先天性心臓奇形及び四肢欠損症) の発現割合が増加する旨の報告 (Lancet 1973; 1: 941-2、N Engl J Med 1974; 291: 697-700 等) があるが、DES は本薬と比較して卵胞ホルモン作用が強いこと、及び本薬を FET におけるホルモン補充周期で使用した場合にヒトでの先天性異常の発現割合が増加することを示唆する報告はなかったことから、本剤を FET におけるホルモン補充周期に使用した場合に児の異常が生じる可能性は低いと考える。

以上より、FET におけるホルモン補充周期での本剤投与により臨床上問題となるような懸念は示されていないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の生殖発生毒性のリスクについて、FET におけるホルモン補充周期での妊娠成立後の本剤の投与は、内因性の卵胞ホルモン分泌が抑制されている状況下で行うものであることから、本剤を FET におけるホルモン補充周期で臨床用量投与した場合に血中 E₂ 濃度がヒト自然妊娠時の生理学的な範囲よりも高濃度で推移する可能性は低いと推察でき、臨床使用において非臨床試験で認められた生殖発生毒性所見が認められる可能性は強く示唆されてはいないと判断できる (5.R 参照)。また、妊婦への DES 投与により児に陰嚢、生殖能力の低下が生じるとの報告 (N Engl J Med 1971; 284: 878-81) は、本薬を含む卵胞ホルモン作用を有する薬剤を妊娠期間中に投与した際の潜在的なリスクではあるが、DES は本薬と比較して卵胞ホルモン作用が強い。妊娠中の OC 投与による児の先天性異常の発現に関する報告 (Lancet 1973; 1: 941-2、N Engl J Med 1974; 291: 697-700 等) がある一方、メタアナリシスや 80 万超の児を対象としたコホート研究において、OC の投与は児の先天性異常の発現に影響しないとする報告 (Obstet Gynecol 1990; 76: 552-7、BMJ 2016; 352: h6712) もある。さらに、本薬を FET におけるホルモン補充周期で使用した場合にヒトでの先天性異常の発現割合が増加することを示唆する報告はなかった旨の申請者の説明に加え、ホルモン補充周期での FET における先天性異常の発現割合は、自然排卵周期での FET と比較して差は認められていない旨の報告 (Front Med 2020; 7: 338) がある。以上を踏まえると、現時点までに得られた知見からは、FET におけるホルモン補充周期での本剤の使用に際して本薬の生殖発生毒性が臨床的に許容できない程度の問題を示唆している可能性は低いと判断する。

本薬の生殖発生毒性以外のリスクについて、申請者の説明を踏まえると、提出された公表文献及び副作用報告から、本剤を FET におけるホルモン補充周期に使用した場合に、既承認の効能・効果で本剤を用いた場合を超える懸念は示唆されていないと判断する。既承認の効能・効果に対する使用時と同様、血栓症等の重大な転帰に至る副作用も含めて卵胞ホルモン作用に関連した副作用が発現する可能性を考慮した安全性に係る方策を実施すれば、本剤を FET におけるホルモン補充周期に用いた場合の安全性は、臨床的に大きな問題とならないと判断する。

7.2.R.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の有効性及び安全性に関する検討 (7.2.R.1 及び 7.2.R.2 参照) を踏まえ、本剤の申請効能・効果を「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」としたと説明した。

機構は、本剤の効能・効果について、国内外の知見に基づく検討（7.2.R.1 及び 7.2.R.2 参照）から、本剤を FET におけるホルモン補充周期に用いること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ことを踏まえ、本剤の申請効能・効果は妥当と判断する。

また、機構は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように考える。生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において、FET におけるホルモン補充周期には、本剤のほか、本薬を含有する経口剤、本剤以外の経皮投与剤も使用されている実態が確認でき、国内の診療ガイドラインにおいても、本剤を含む卵胞ホルモン剤が列挙されている。以上を踏まえると、本剤は、黄体ホルモンとの併用で、FET におけるホルモン補充周期で用いる薬剤の選択肢の一つであり、各製剤の特徴等を考慮して使い分けられるものと判断する。

7.2.R.4 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量について、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では、26.7%（46/172 名）の産婦人科医が本剤を FET におけるホルモン補充周期の目的で使用していた。主な使用方法として、「月経 1～5 日目からエストラジオールゲル剤（ル・エストロジェル）を連日で用いる。3 プッシュ（2.7 g、エストラジオールとして 1.62 mg 含有）から開始し、6～10 プッシュと増量し、継続する。」が挙げられていた。一方、本剤を用いた国内外の公表文献において、患者の状態に応じて用量調節する方法とホルモン補充周期を通じて用量を固定する方法が行われており、これらの報告において、エストラジオールとして 1.08～6.75 mg/日で FET におけるホルモン補充に対する有効性が示唆されているものの、公表文献間で用法・用量にばらつきが認められた。そのため、本剤の用法・用量は、学会から要望された用法・用量と合わせ、月経 1～5 日目から本剤を 1 日 1 回 3 プッシュ（エストラジオールとして 1.62 mg）投与し、子宮内膜の肥厚が得られない場合は本剤 6～10 プッシュ（エストラジオールとして 3.24～5.40 mg）に増量し、プロゲステロン腔剤開始後は本剤 3～6 プッシュ（エストラジオールとして 1.62～3.24 mg）を投与すると設定することが妥当と考える。また、FET におけるホルモン補充周期では、排卵が起これないため黄体が形成されず、内因性の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンが分泌されないことから、妊娠後も卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの継続的な投与が必要とされている（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p360）。そのため、胎盤から内因性の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンが産生される妊娠 8～12 週まで、本剤の投与が必要になると考える。以上より、本剤の申請用法・用量は、以下のとおりとした。

[申請用法・用量]

ル・エストロジェル 3 プッシュ（2.7 g、エストラジオールとして 1.62 mg 含有）を 1 日 1 回、月経 1～5 日目から開始する。子宮内膜の肥厚が得られない場合は、ル・エストロジェル 6～10 プッシュ（5.4～9 g、エストラジオールとして 3.24～5.40 mg 含有）に増量し、継続する。プロゲステロン腔剤開始後もル・エストロジェル 3～6 プッシュ（2.7～5.4 g、エストラジオールとして 1.62～3.24 mg 含有）を妊娠判定まで継続する。妊娠判定陽性の場合には、プロゲステロン腔剤と併用のうえで妊娠 8～12 週まで継続する。

機構は、胚移植前後で異なる用量範囲を設定することの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。固定法と漸増法の有効性を比較した国内の公表文献において、投与方法の違いによって有効性に差は認められていないこと（Reprod Med Biol 2021; 20: 208-14）を踏まえ

て再検討した結果、本剤の用法は、胚移植前後で時期別に異なる用量に限定する必要はないと考える。また、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査で確認された本剤の1日用量はエストラジオールとして1.62～5.40 mgであったものの、本剤を用いた国内の公表文献における本剤の1日用量はエストラジオールとして1.08～3.24 mgであることから、本剤の1日用量としては、2～6プッシュ（エストラジオールとして1.08～3.24 mg）とすることが適切と考える。また、本剤の t_{max} は約20時間であり、患者の入浴等の生活サイクルを考慮すると、本剤の1日投与回数は1回とすることが適切と考える。本剤は既承認の効能・効果では、1プッシュを片方の手首から肩に塗擦する用法で用いられているが、FETにおけるホルモン補充周期では本剤の1回投与量が既承認の効能・効果よりも多いことから、塗擦範囲について検討した。その結果、海外の本剤の添付文書では「両腕の手首から肩」以外の塗擦部位として、腹部、大腿部及び腰部が用法に規定されており、加えて、海外の公表文献から、本薬3.0 mg/日を腹部又は両腕の手首から肩に投与した場合の血中 E_2 濃度はそれぞれ120.9～125.3 pg/mL（British Journal of Obstetrics and Gynecology 1981; 88: 181-7、British Journal of Obstetrics and Gynecology 1984; 91: 181-7）及び102.9 pg/mL（Obstetrics & Gynecology 1991; 77: 758-64）と同程度であった。以上より、本剤の海外の添付文書に記載された塗擦範囲である腹部、大腿部及び腰部に塗擦した場合でも、両腕の手首から肩に投与した場合と同程度の曝露量が得られていると推察できることから、本剤の塗擦部位を「両腕の手首から肩まで、腹部、大腿部及び腰部」とすることが適切と考える。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量（案）を「月経1～5日目より、ル・エストロジェル2～6プッシュ（1.8～5.4 g、エストラジオールとして1.08～3.24 mg含有）を1日1回、患者の状態に応じて、両腕の手首から肩まで、腹部、大腿部及び腰部に塗擦する。妊娠判定陽性の場合には、プロゲステロン腔剤と併用のうえで妊娠8～12週まで継続する。」に変更する。

機構は、以下のように考える。国内外の知見に基づく検討（7.2.R.1及び7.2.R.2参照）から、本剤を黄体ホルモンと併用でFETにおけるホルモン補充周期に用いた際の有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断できる。本剤の用量について、固定法と漸増法で有効性及び安全性に差異は認められていない旨の申請者の説明を踏まえると、本剤の投与時期によって異なる用量を設定せず、本剤の有効性が確認できた用量幅を設定することは妥当と判断する。

また、海外の診療ガイドラインには、FETにおけるホルモン補充周期を行う際の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの用法・用量に関する記載はないが、本剤を用いた海外の公表文献では、FETにおけるホルモン補充周期に係る有用性がエストラジオールとして2.25～6.75 mg/日の投与で確認されている。一方で、国内の公表文献で有用性が確認された本剤の用量は、エストラジオールとして1.08～3.24 mg/日であり、国内の診療ガイドラインにおける本剤の用量の記載は、エストラジオールとして1回1.08～2.16 mgを1日2回投与であるものの、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査では、本剤の主な使用法として、エストラジオールとして1.62～5.40 mg/日の使用が確認されている。以上の国内外の情報を踏まえれば、本剤の用量範囲を、1日2～10プッシュ（エストラジオールとして1.08～5.40 mg/日）とすることが妥当と判断する。

本剤の1日投与回数については、以下のように考える。製剤特性から、本剤は投与部位の角質層に速やかに浸透した後、受動拡散により持続的に角質層から放出され、体循環に移行するといった薬物動態特性を有する旨説明されており、既承認の効能・効果の開発時に実施した国内臨床試験の結果から、本剤の t_{max} は約20時間である一方、本剤投与後3時間以降であれば、投与部位の洗浄は血清中 E_2 濃度に影響を及ぼさないことが示されている（「ル・エストロジェル 0.06%」初回承認申請時添付資料）。そ

のため、申請者の説明のように、本剤の t_{max} と患者の入浴等の生活サイクルのみから 1 日 1 回投与とする必要まではないが、本剤を 1 日の間に同一部位に複数回投与したときの吸収及び分布等に関する情報は得られていないことを考慮すると、本剤の 1 日投与回数を 1 回とすることは妥当と判断する。

加えて、塗擦部位に関する申請者の説明を踏まえると、両腕の手首から肩に投与した場合と同程度の血中 E_2 濃度が得られることがデータに基づき確認できたのは腹部のみではあるものの、海外の添付文書では腹部以外に太腿部及び腰部への塗擦する用法が記載されており、いずれの部位に塗擦した場合でも同様に吸収され、同程度の曝露量が得られていると推察できることから、本剤の塗擦部位を両腕の手首から肩まで、腹部、太腿部及び腰部とすることは妥当と判断する。

本剤の投与期間については、以下のように考える。国内の診療ガイドラインには、本剤の投与終了時期については明記されていない。生理的には、妊娠の維持に必要な卵胞ホルモン及び黄体ホルモンは、妊娠成立直後は黄体から産生され、妊娠 8 週以降は、胎盤からの産生に移行する（ウィリアムス産科学原著 24 版. 南山堂; 2015. p123-4）が、ホルモン補充周期では排卵が生じないことから、黄体が形成されない。加えて、国内の成書でも、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの投与は妊娠 8 週又はその少し後まで行えば十分とされていること（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p356-63）を踏まえると、妊娠成立後 8 週までは本剤の投与を継続することが必要であると判断する。一方で、ホルモン補充周期での FET において、内因性卵胞ホルモン濃度が上昇している妊娠 8 週以降の投与の可否については、本薬は、高曝露条件では、児の生殖器の癌性変化を含む生殖発生毒性を有することも考慮すると、漫然と投与した場合の児への影響の顕在化が完全には否定できないことから、慎重に判断する必要がある。妊娠 8 週以降の投与期間として、海外の公表文献において、妊娠 12 週まで投与を継続している実態は確認できたものの、いずれも少数例の報告であった（JBRA Assist Reprod 2021; 25: 104-8、J Assist Reprod Genet 2016; 33: 873-84 等）。また、国内においても、妊娠 12 週まで投与を継続している実態は確認できたもののその施設数はわずかであり、大半は妊娠 10 週までの投与であった（日本 IVF 学会誌 2014; 17: 25-33）。加えて、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果からは、本剤及び本剤以外の卵胞ホルモン剤について投与実績が確認できたのは妊娠 10 週までであり、妊娠 12 週まで投与を継続している実態は確認できなかった（7.2.1、7.2.3 及び 7.2.4 参照）。以上のことから、本邦の医療実態下においては、妊娠 12 週までの投与が必要となる症例はほとんどおらず、妊娠 10 週までは投与が必要となる症例が一定数存在すると判断できる。

以上を踏まえると、妊娠成立後の投与期間は、必要最低限の範囲内に留めるべきであり、通常妊娠 8 週までとした上で、本剤の添付文書において、漫然と投与せず、患者の状態に応じて投与が必要と判断される場合であっても最長妊娠 10 週を超えないことを注意喚起することが適切と判断する。

なお、本剤の開始時期の規定について、FET におけるホルモン補充周期の対象患者には、排卵障害等により、自然排卵周期での FET の実施が困難な患者が含まれることを踏まえると、必ずしも月経周期 1～5 日目に本剤の投与する必要があるとは限らないことから、本剤の投与開始時期は規定しないことが適切と考える。

以上より、本剤の用法・用量は、以下のようにすることが妥当と判断する。

[用法・用量]

通常、ル・エストロジェル 2～10 プッシュ（1.8～9.0 g、エストラジオールとして 1.08～5.40 mg 含有）を 1 日 1 回、両腕の手首から肩、腹部、太腿部及び腰部の広い範囲に塗擦し、子宮内膜の十分な肥厚が得られた時点で、黄体ホルモン剤の併用を開始して、妊娠 8 週まで本剤の投与を継続する。

7.2.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、提出された資料等から、FETにおけるホルモン補充周期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ARTにおけるCOSの開始時期の調整及びFETにおけるホルモン補充周期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3月2日

申請品目

[販売名] ル・エストロジェル 0.06%
[一般名] エストラジオール
[申請者] 富士製薬工業株式会社
[申請年月日] 令和3年8月31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。

1.1 有効性について

専門委員より、治療前周期に本剤を含む卵胞ホルモンと黄体ホルモンの併用で COS の開始時期の調整を行った場合は、開始時期の調整を行わない場合と比べて妊娠率や生産率が低下する可能性があること、及びホルモン補充周期で FET を行った場合は、自然排卵周期で FET を行った場合と比べて妊娠率や生産率が低下する可能性があることを患者に説明の上で本剤投与の要否を慎重に判断する必要がある旨注意喚起することについて、治療に関連する好ましくない情報を患者が知らずに治療を受けることは望ましくないという観点から妥当と考える旨の意見が示された。

以上の注意喚起が必要な状況も含めて、「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）に基づく申請であることを踏まえ、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査結果、国内外の診療ガイドライン及び成書、並びに公表文献等の検討から、黄体ホルモンとの併用での本剤投与は、消退出血を発現させることにより COS の開始時期を調整する効果を有するとともに、子宮内膜の肥厚等を生じさせることにより FET の実施や妊娠の成立及び維持を可能とする効果を有すると判断でき、日本人において本剤の ART における COS の開始時期の調整及び FET におけるホルモン補充周期に係る有効性は医学薬学上公知とした審査報告 (1) の機構の判断は、専門委員より支持された。

1.2 安全性について

非臨床試験において本薬の生殖発生毒性が示されていること等から、既承認効能・効果では妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は禁忌とされているが、現時点で得られている知見に加え、FET におけるホルモン補充周期での妊娠成立後の本剤の投与は、内因性の卵胞ホルモン分泌の抑制下で、補充を要する程度に血中 E₂ 濃度が低値であるために行うものであり、FET におけるホルモン補充

周期の臨床用量で本剤を投与した場合の血中 E₂ 濃度はヒト自然妊娠時の生理学的な範囲を超えて推移する可能性は低いと推定できること等を踏まえ、FET におけるホルモン補充周期での本剤の使用に際して本薬の生殖発生毒性が臨床的に許容できない程度の問題を示唆している可能性は低いとした審査報告 (1) の機構の判断は、専門委員から支持された。

生殖発生毒性以外の事象について、公表文献及び副作用報告の検討に基づき、既承認の効能・効果での使用時と同様、血栓症等の重大な転帰に至る副作用も含めて卵胞ホルモンに関連した副作用が発現する可能性を考慮した安全確保に係る方策を実施すれば、日本人において ART における COS の開始時期の調整及び FET におけるホルモン補充周期に本剤を用いた場合の安全性は、臨床的に大きな問題とならないとした審査報告 (1) の機構の判断は、専門委員より支持された。

1.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて

国内外の知見に基づき、本剤を ART における COS の開始時期の調整及び FET におけるホルモン補充周期に用いる際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、本剤の申請効能・効果である「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」及び「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」は妥当とした機構の判断は、専門委員より支持された。

専門委員より、ART における COS の開始時期の調整及び FET におけるホルモン補充周期での本薬を含有する製剤の投与の実態について、本剤を含むゲル剤では安定した血中 E₂ 濃度が得られないことがあり、本薬の貼付剤の方が汎用されていると考えるが、貼付剤で強い皮膚刺激症状が認められる場合には本薬の経口剤を含む他の製剤を選択する等、患者の状態に応じて本薬を含有する製剤が使い分けられている旨の意見が示された。以上の意見や、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査結果及び国内の診療ガイドラインの記載を踏まえ、本剤の臨床的位置付けについて、本剤は、ART における COS の開始時期の調整及び FET におけるホルモン補充周期に用いる薬剤の選択肢の一つであり、同様の目的で使用する他の製剤も含め、それぞれの特徴等を考慮して使い分けられるものとした審査報告 (1) の機構の判断は、専門委員より支持された。

1.4 用法・用量について

専門委員より、FET におけるホルモン補充周期に用いる場合の妊娠成立後の本剤の投与期間について、妊娠成立後の投与期間を設定するためのデータは限られるものの、提出された生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査、国内外の公表文献及び国内の成書の記載内容から、通常用法は、妊娠 8 週までとした上で、最長妊娠 10 週を超えない旨を注意喚起することが妥当であるとの意見が示された。

以上の内容を含め、ART における COS の開始時期の調整及び FET におけるホルモン補充周期に係る本剤の用法・用量を、それぞれ「通常、ル・エストロジェル 1 又は 2 プッシュ (0.9 g 又は 1.8 g、エストラジオールとして 0.54 mg 又は 1.08 mg 含有) を 1 日 1 回、21~28 日間、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦し、投与期間の後半に黄体ホルモン剤を併用する。」及び「通常、ル・エストロジェル 2~10 プッシュ (1.8~9.0 g、エストラジオールとして 1.08~5.40 mg 含有) を 1 日 1 回、両腕の手首から肩、腹部、大腿部及び腰部の広い範囲に塗擦し、子宮内膜の十分な肥厚が得られた時点で、黄体ホルモン剤の併用を開始して、妊娠 8 週まで本剤の投与を継続する。」とすることが妥当とした審査報告 (1) の機構の判断は、専門委員より支持された。

2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
1	14	エストラジオール 0.54 mg	エストラジオール 0.54 mg を含有するゲル剤
6	34	約 <u>11</u> ～ <u>50</u> 倍	約 <u>12</u> ～ <u>60</u> 倍
6	脚注 1)	閉経前女性に対する <u>適応を有する</u> 効能・効果での用量	閉経前女性に対する効能・効果での用量
19	15	通常、ル・エストロジェルを <u>1</u> 又は <u>2</u> プッシュ	通常、ル・エストロジェル 1 又は 2 プッシュ

3. 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]

更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状 (Hot flush 及び発汗)

生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期

(下線部追加)

[用法・用量]

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状 (Hot flush 及び発汗) 〉

通常、成人に対しル・エストロジェル 2 プッシュ (1.8 g、エストラジオールとして 1.08 mg 含有) を 1 日 1 回、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する。なお、症状に応じて、適宜減量する。減量する場合は、ル・エストロジェル 1 プッシュ (0.9 g、エストラジオールとして 0.54 mg 含有) を 1 日 1 回、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

通常、ル・エストロジェル 1 又は 2 プッシュ (0.9 又は 1.8 g、エストラジオールとして 0.54 又は 1.08 mg 含有) を 1 日 1 回、21～28 日間、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦し、投与期間の後半に黄体ホルモン剤を併用する。

〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉

通常、ル・エストロジェル 2～10 プッシュ (1.8～9.0 g、エストラジオールとして 1.08～5.40 mg 含有) を 1 日 1 回、両腕の手首から肩、腹部、大腿部及び腰部の広い範囲に塗擦し、子宮内膜の十分な肥厚が得られた時点で、黄体ホルモン剤の併用を開始して、妊娠 8 週まで本剤の投与を継続する。

(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
DES	Diethylstilbestrol	ジエチルスチルベストロール
DSG	Desogestrel	デソゲストレル
E ₂	Estradiol	エストラジオール
E2V	Estradiol valerate	吉草酸エストラジオール
EE	Ethinylestradiol	エチニルエストラジール
EP	Estrogen-Progestin	エストロゲン-プロゲスチン
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology	欧州生殖医学会
FET	Frozen/thawed embryo transfer	凍結融解胚移植
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GH	Growth hormone	成長ホルモン
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
hFSH	Human follicle stimulating hormone	ヒト卵胞刺激ホルモン
hLH	Human luteinizing hormone	ヒト黄体化ホルモン
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
LNG	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
OC	Oral contraceptives	経口避妊薬
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
P ₄	Progesterone	プロゲステロン
r-hFSH (r-FSH、rFSH)	Recombinant hFSH	遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン
t _{max}	Time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
欧州の診療ガイドライン	—	Ovarian Stimulation for IVF/ICSI. ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group; 2019
国内の診療ガイドライン	—	生殖医療ガイドライン. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2021
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ル・エストロジェル
本薬	—	(外因性) エストラジオール