

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] ①エストラーナテープ 0.72 mg、②同テープ 0.36 mg
[一般名] エストラジオール
[申請者] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 令和3年9月10日
[剤形・含量] ①1枚中にエストラジオール 0.72 mg 含有するテープ剤、②1枚中にエストラジオール 0.36 mg 含有するテープ剤
[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下記症状
血管運動神経症状 (Hot flush 及び発汗)、泌尿生殖器の萎縮症状
- 閉経後骨粗鬆症
- 性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症
- 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

(①下線部及び二重下線部追加、②二重下線部追加)

[用法及び用量]

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状（血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）、泌尿生殖器の萎縮症状）、閉経後骨粗鬆症〉

通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72 mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。

〈性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症〉

通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72 mg から開始する。下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替え、症状に応じ増減する。小児では、エストラジオールとして 0.09 mg から開始する。下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。その後、エストラジオールとして 0.18 mg、エストラジオールとして 0.36 mg、エストラジオールとして 0.72 mg へ段階的に増量する。

〈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、エストラジオールとして 0.72 mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、21～28 日間、2 日毎に貼り替え、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、エストラジオールとして 0.72～5.76 mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替え、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。

(①下線部及び二重下線部追加、②二重下線部追加)

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] ①エストラーナテープ 0.36 mg、②同テープ 0.72 mg
[一般名] エストラジオール
[申請者] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 令和3年9月10日
[剤形・含量] ①1枚中にエストラジオール 0.36 mg 含有するテープ剤、②1枚中にエストラジオール 0.72 mg 含有するテープ剤

[申請時の効能・効果]

- 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状
血管運動神経症状 (Hot flush 及び発汗)、泌尿生殖器の萎縮症状
○閉経後骨粗鬆症
○性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症
○凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期
○生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

(下線部追加①②、二重下線部追加②)

[申請時の用法・用量]

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状 (血管運動神経症状 (Hot flush 及び発汗)、泌尿生殖器の萎縮症状)、閉経後骨粗鬆症〉
通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72 mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2日毎に貼り替える。

〈性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症〉
通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72 mg から開始する。下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2日毎に貼り替え、症状に応じ増減する。小児では、エストラジオールとして 0.09 mg から開始する。下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2日毎に貼り替える。その後、エストラジオールとして 0.18 mg、エストラジオールとして 0.36 mg、エストラジオールとして 0.72 mg へ段階的に増量する。

〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉

通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72~2.88 mg から投与を開始する。下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2日毎に貼り替える。患者の状態に応じて適宜増減するが、エストラジオールとして

5.76 mg を上限とする。胚移植後はエストラジオールとして 0.72～2.88 mg を投与する。なお、投与期間は妊娠 10 週までとする。

〈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、成人に対しエストラジオールとして 0.72～1.44 mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。必要に応じて調節卵巣刺激中も投与を継続すること。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

(下線部追加・変更①②、二重下線部追加・変更②)

[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	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	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	32
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	33

[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、久光製薬株式会社により開発された経皮吸収型製剤である。本邦において、本剤は1999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）、泌尿生殖器の萎縮症状」の効能・効果で承認され、2002年4月に「閉経後骨粗鬆症」、2014年2月に「性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症」の効能・効果が追加されているが、2022年2月現在、海外において、本剤は承認されていない。

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（約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、卵胞の発育に伴い分泌が増加する E₂ により子宮内膜が肥厚し、排卵後の卵胞の黄体化に伴い分泌が増加する黄体ホルモンにより子宮内膜が分泌期に変化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、黄体は白体となり卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの分泌が低下し、月経が発現する（グッドマン・ギルマン薬理書 第 10 版. 廣川書店; 2003. p2036-84）。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. p360-3）。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 の開始時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・効果に対する本剤の使用に際しては、①妊娠マウスへの本薬投与により児の膈上皮の持続的角化及び層形成、黄体の欠落が生じるとの報告（IARC Monographs 1979; 21: 279-326）及びヒトにおいて、妊娠中のDES投与と児の成長後の膈腺癌との関連性を示唆する報告（医学のあゆみ 1975; 95 599-602）、②妊娠ラットへの本薬投与により雌の児において生殖器の異常及び黄体の欠如、雄の児において停留精巣が生じるとの報告（IARC Monographs 1979; 21: 279-326）、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（N Engl J med 1977; 296: 67-70、Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 1072-8）、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所見が認められるとの報告（医学のあゆみ. 1976; 98: 537-8）、⑤雌新生児マウスへの本薬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。このうち、非臨床の知見について、以下のように考える。妊娠マウスへの本薬投与により児に認められた所見（IARC Monographs 1979; 21: 279-326）は、妊娠マウスに本薬 16.7 mg/kg（マウスの体重を 30 g と仮定）を投与したときの所見であり、臨床投与量（0.17 mg/kg（1日最大量 8.64 mg、体重 50 kg と仮定）の経皮投与）と比較して 98 倍高い用量を投与したときに認められたものである。その他の妊娠マウスの検討（医学のあゆみ. 1976; 98: 537-8）は、本薬と比較して卵胞ホルモン作用の強いEEを用いたものであること、新生児マウスへの本薬投与で認められた所見（J Natl Cancer Inst 1964; 33: 855-65）は、FETにおけるホルモン補充周期では本剤は新生児に投与されないことを踏まえると、本剤のFETにおけるホルモン補充周期での使用において、以上のマウスを用いた検討で認められた所見が発現するリスクは低いと考える。

妊娠ラットに対しては、本薬 0.8～35 mg/body を投与したときに児で生殖器の異常が認められた（IARC Monographs 1979; 21: 279-326）。また、ラット一世代生殖発生毒性試験（Toxicol Sci 1998; 44: 116-42）では、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摂餌量低下、体重増加抑制、黄体ホルモン及びLHの低下、卵巣萎縮、発情周期延長、精子数の減少等が認められた。当該試験における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。本薬無添加飼料群の内因性E₂濃度 14.4

～23.7 pg/mL¹⁾に対する本薬の無毒性量 0.003 mg/kg/日投与時の曝露量 (33.6～64.2 pg/mL²⁾) の比は約 2～3 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 濃度の比は、ラットで約 0.3～0.9 (妊娠時/非妊娠時: 13.5 pg/mL/45.7 pg/mL～13.5 pg/mL/14.4 pg/mL) (Toxicol Sci 1998; 44: 143-54、Endocr Regul 2019; 53: 139-45)、ヒトで約 6.3～19 (妊娠時/非妊娠時: 1259.57 pg/mL (生理的範囲 208.5～4289 pg/mL の平均値)/201.44 pg/mL～1259.57 pg/mL/66.29 pg/mL) (医学と薬学 2015; 72: 931-41) 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 濃度の変動が少なくとも約 7 倍 (6.3/0.9 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、ヒト自然妊娠時第 1 三半期における血中 E₂ 濃度の 14 倍 (ラットにおける対照群の内因性 E₂ 濃度に対する本薬の無毒性量投与時の曝露量の比である 2 に、上述の非妊娠時と妊娠時の内因性 E₂ 濃度の比のラットとヒトの比の最小値である 7 を乗じた値) を上回る値とならなければ、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 8.64 mg 隔日で反復経皮投与した時の C_{max} は約 1006 pg/mL と推定されたため、ヒト自然妊娠第 1 三半期の女性に本剤を FET におけるホルモン補充周期の臨床最大用量 (エストラジオールとして 8.64 mg) 投与した際の血中 E₂ 濃度は、生理的範囲の下限值 (208.5 pg/mL) の 5.8 倍 (1214.5 pg/mL) となると推定され、上述の 14 倍を下回ることから、本剤をエストラジオールとして 8.64 mg 隔日投与時の胎児毒性のリスクは低いと考える。

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。

- ・ 妊娠マウスに本薬を投与したときに児で認められた生殖器の異常 (IARC Monographs 1979; 21: 279-326) は、本剤を臨床用量で投与したときよりも高用量の投与で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) は、本薬と比較して卵胞ホルモン作用が強い EE を、EP 配合剤としての既承認の用量³⁾ (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) は臨床用量を超える投与量⁴⁾ を投与したときに認められた所見であること。

1) 発情間期における本薬反復投与の 1 週後、28 日後、90 日後の各時点における平均血中濃度 (1 週後: 14.4 pg/mL、28 日後: 12.7 pg/mL、90 日後: 23.7 pg/mL)

2) 発情前期における本薬反復投与の 1 週後、28 日後、90 日後の各時点における平均血中濃度 (1 週後: 33.6 pg/mL、28 日後: 39.8 pg/mL、90 日後: 64.2 pg/mL)

3) 閉経前女性に対する効能・効果での用量

4) 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 8.64 mg (体重を 60 kg として約 144 µg/kg) の約 10 倍

- ・ 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卵胞ホルモン投与で認められた児の生殖器の異常 (IARC Monographs 1979; 21: 279-326) は、本薬 0.8~35 mg/body の投与で認められた所見であることから、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、摂餌量低下、体重増加抑制、黄体ホルモン及び LH の低下、卵巣萎縮、発情周期延長、精子数の減少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: 13.5 pg/mL、非妊娠時: 14.4~45.7 pg/mL) とヒト (妊娠時: 208.5~4289 pg/mL、非妊娠時: 66.29~201.44 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 1 回エストラジオールとして 8.64 mg 隔日で反復投与した場合の C_{max} の推定値 (約 1006 pg/mL) を考慮すれば、FET におけるホルモン補充周期で臨床最大用量 (7.2.R.4 参照) 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、公的研究事業で得られた調査結果、国内外のガイドライン及び成書、並びに公表文献が提出された。

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12%（20/172名）が本剤を使用していると回答した。主な使用法は、「エストラジオールとして0.72mgを下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2日毎に貼り替える」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"> 経皮吸収貼付剤：本薬1回0.72mgを21～28日間隔日投与。 投与の後半は、黄体ホルモン製剤と組み合わせて投与。
2 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 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	Fertil Steril 2011; 96: 590-3	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> 前周期の月経 1~2 日目から EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg^{注)} を 12~16 日間投与し、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、r-hFSH を用いて COS を開始した。</p> <p>注) 文献中には EE 0.03 mg/DSG 0.15 mg とも記載されている。</p>	<p>【無作為化例数】 EP 配合剤群：115 例 無処置群：113 例</p> <p>【有効性】 <採卵数（平均値±標準誤差）> EP 配合剤群：10.2±0.8 個 無処置群：11.7±0.9 個 <臨床妊娠率> EP 配合剤群：48.7%（56/115 例） 無処置群：56.6%（64/113 例） <継続妊娠率> EP 配合剤群：47.8%（55/115 例） 対照群：53.9%（61/113 例） <生産率> EP 配合剤群：44.3%（51/115 例） 無処置群：47.0%（53/113 例）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
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>

	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																					
3	Hum Reprod 2006; 21: 1408-15	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及び安全性を検討した、無作為化並行群間試験	<p><EP配合剤群> 前周期の月経1～5日目からEE 0.03 mg/LNG 0.15 mgを1日1回21～28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。</p> <p><無処置群> 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：91例 無処置群：91例</p> <p>【COS開始例数】 EP配合剤群：89例 無処置群：85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：11.4±7.3個 無処置群：10.9±10.9個 <臨床妊娠率> EP配合剤群：20.9% (19/91例) 無処置群：24.2% (22/91例) <継続妊娠率> EP配合剤群：18.7% (17/91例) 無処置群：22.0% (20/91例) <生産率> EP配合剤群：18.7% (17/91例) 無処置群：18.7% (17/91例)</p> <p>【安全性】 <有害事象全体の発現割合> EP配合剤群：41.8% (38/91例) 無処置群：54.9% (50/91例)</p> <p><有害事象^{注)}の内訳毎の発現割合></p> <table border="1" data-bbox="960 1144 1442 1429"> <thead> <tr> <th></th> <th>EP配合剤群 (91例)</th> <th>無処置群 (91例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td> <td>13.2 (12)</td> <td>24.2 (22)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>19.8 (18)</td> <td>23.1 (21)</td> </tr> <tr> <td>骨格筋障害</td> <td>3.3 (3)</td> <td>8.8 (8)</td> </tr> <tr> <td>神経障害</td> <td>14.3 (13)</td> <td>27.5 (25)</td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td>3.3 (3)</td> <td>9.9 (9)</td> </tr> <tr> <td>生殖系及び乳房障害</td> <td>7.7 (7)</td> <td>19.8 (18)</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 (91例)	無処置群 (91例)	一般・全身障害及び投与部位の状態	13.2 (12)	24.2 (22)	胃腸障害	19.8 (18)	23.1 (21)	骨格筋障害	3.3 (3)	8.8 (8)	神経障害	14.3 (13)	27.5 (25)	精神障害	3.3 (3)	9.9 (9)	生殖系及び乳房障害	7.7 (7)	19.8 (18)
	EP配合剤群 (91例)	無処置群 (91例)																							
一般・全身障害及び投与部位の状態	13.2 (12)	24.2 (22)																							
胃腸障害	19.8 (18)	23.1 (21)																							
骨格筋障害	3.3 (3)	8.8 (8)																							
神経障害	14.3 (13)	27.5 (25)																							
精神障害	3.3 (3)	9.9 (9)																							
生殖系及び乳房障害	7.7 (7)	19.8 (18)																							

	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	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） <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
5	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
6	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[※]】 <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
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。	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。 【有効性】 <臨床妊娠率> 0.85 [0.63, 1.15]（上記文献1、2、3、5及び6、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） 【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）

7.1.4 国内の臨床研究に係る公表文献

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国内の臨床研究に係る主な公表文献の概要は表3のとおりである。

表3 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国内の臨床研究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	日本受精着床学会雑誌 2011; 28: 46-53	ART施行データ(2002～2008年)を用いた、COSにおけるKaufmann療法による前処置の有効性に関する後方視的な検討	<p><Kaufmann療法例> 前周期の月経3～4日目から結合型エストロゲン(21日間)とDYG(12日間)を組み合わせ投与した。消退出血開始2～3日目からFSH、hMG等を用いてCOSを開始した。</p> <p><EE 0.03 mg/DSG 0.15 mg 投与例> 前周期の月経2～4日目からEE 0.03 mg/DSG 0.15 mgを15～21日間投与した。消退出血開始2～3日目からFSH、hMG等を用いてCOSを開始した。</p> <p><EE 0.05 mg/NGL 0.5 mg 投与例> 前周期の月経2～5日目からEE 0.05 mg/NGL 0.5 mgを15～21日間投与した。消退出血開始2～3日目からFSH、hMG等を用いてCOSを開始した。</p> <p><無処置例> 前処置を行わず、月経2～3日目から、FSH、hMG等を用いてCOSを開始した。</p>	<p>【解析周期数】 Kaufmann療法例：147周期 EE 0.03 mg/DSG 0.15 mg 投与例：80周期 EE 0.05 mg/NGL 0.5 mg 投与例：33周期 無処置例：194周期</p> <p>【有効性】 <採卵数(平均値)> Kaufmann療法例：7.33個 EE 0.03 mg/DSG 0.15 mg 投与例：9.63個 EE 0.05 mg/NGL 0.5 mg 投与例：8.59個 無処置例：8.29個 <新鮮胚移植あたりの臨床妊娠率> Kaufmann療法例：33.7% EE 0.03 mg/DSG 0.15 mg 投与例：49.2% EE 0.05 mg/NGL 0.5 mg 投与例：53.6% 無処置例：39.8%</p> <p>【安全性】 記載なし。</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、ART における COS の開始時期の調整に係る本剤の有効性について、以下のように説明した。国内の診療ガイドラインにおいて、本薬を含む卵胞ホルモンを用いた ART における COS の開始時期の調整は、黄体ホルモンと併用で実施すること、その使用方法として黄体ホルモンは卵胞ホルモンの投与期間の後半に併用することが記載されている（表 1）。これは、外因性の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンにより生理的な月経周期を模して、卵胞ホルモンにより子宮内膜が肥厚する増殖期を形成し、引き続き黄体ホルモンの併用により分泌期を形成したのち、両剤を中止することで消退出血を発現させることにより、月経開始日を起点に薬剤の投与時期が定められる ART における COS の開始時期の調整を行うものとする。生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において、アンケートに回答した産婦人科医の 77%（132/172 名）が ART における周期調整に性ホルモン剤を使用しており、使用薬剤として本剤を含めた卵胞ホルモン剤が挙げられていることから、国内では、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実態がある。また、国内の後方視的研究（表 3、1）では、国内の診療ガイドラインに記載されたように、COS 開始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 日間投与した場合と COS 前は無処置の場合を比較して、平均採卵数及び臨床妊娠率は同程度であった。

また、国内の成書（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）では、COS において月経周期が不整の場合は、EP 配合剤等を投与して黄体期と同様の状態にする旨記載されていること、及び欧州の診療ガイドラインにおいても周期調整を目的とした卵胞ホルモンや黄体ホルモンの投与が行われていることや COS 前の EP 配合剤の投与に関する記載があることから、国内外で卵胞ホルモンと黄体ホルモンを用いて ART における COS の開始時期の調整を行っていると考えられる。そのため、COS の開始前に EP 配合剤を投与した海外の公表文献から日本人における ART における COS の開始時期の調整を行った場合の有効性を考察することは可能と考えた。表 2 に示した海外公表文献について、COS の開始時期は、消退出血の有無に言及はなく、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの投与終了 2～5 日目と規定されていた。このうち、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの投与終了 2～3 日目に出血を認めた症例の割合は約 20%との報告（表 2、4）もあったが、EP 配合剤を最低 2 週間程度連続して投与した後、投与終了 3～5 日後に消退出血が起きるとの報告（小児内科 2005; 37: 1091-3）を踏まえると、表 2 に示した海外公表文献で COS の開始時期と規定された卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの投与終了 2～5 日目では概ね消退出血が発現している可能性があると考えられ、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの投与で消退出血を利用した COS の開始時期の調整ができていると考えられる。

以上を踏まえると、本剤を国内の診療ガイドラインに記載された投与方法で黄体ホルモン剤と併用した場合に、ART における COS の開始時期の調整が可能であると考えられる。

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、投与した場合に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。表 2 で示した海外公表文献 6 報における胚移植あたりの妊娠率は、文献ごとに定義は異なるものの 14.3%～27.7%であり、2018 年の国内の IVF における胚移植あたりの妊娠率 22.8%、

ICSIにおける胚移植あたりの妊娠率 19.9%、IVF/ICSIにおける胚移植あたりの妊娠率 21.1%（ART データブック 2018 年; https://www.jsog.or.jp/activity/art/2018data_20201001.pdf（最終確認日：2022 年 2 月 22 日））と比較して同程度の数値であると考え。以上を踏まえると、当該報告における COS の前周期の卵胞ホルモン及び黄体ホルモン投与時の妊娠率は、臨床的に許容可能な範囲と考えられ、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（28 日を 1 周期として、周期の後半に黄体ホルモン剤を併用して本剤を投与する方法）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、本薬とは異なる卵胞ホルモンや EP 配合剤の公表文献も参考にしている。本薬とは異なる卵胞ホルモンや 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 日後から COS を開始する規定で実施されたもの（表 2、1～6）に加え、EP 配合剤投与中止後の消退出血の確認後（Hum Reprod 2011; 26: 3413-23）から COS を開始する規定で実施されたものもあり、これらの海外臨床試験では、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、7）。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（表 3、1）。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、1～6）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 6 月 30 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ことによる副作用は報告されていないことから、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、本剤の ART における COS の開始時期の調整での使用において、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。国内の診療ガイドラインに記載されている本剤の用法・用量は、COS の治療前周期では本剤 1 回 0.72 mg を 21～28 日間、黄体ホルモン剤併用下での隔日投与とされている。そのほか、国内の公表文献において、早発卵巣不全患者に COS 前に本剤を 1 回 1.44 mg 最大 50 日間投与している症例報告があることを確認した（日本受精着床学会雑誌 2009; 26: 244-7）。また、国内外の公表文献（Fertil Steril 1990; 53: 811-6、Fertil Steril 2012; 97: 1359-64 等）より、早発卵巣不全患者では、血中 E₂ 濃度は、少なくとも 35 pg/mL 以上が COS の開始に必要であり、140 pg/mL 程度（ベースラインを考慮する場合は 180 pg/mL 程度）であれば COS の開始に問題ないと考えた。本剤 0.72 mg を隔日投与した時の血中 E₂ 値は約 60 pg/mL と想定されることから、本剤をエストラジオールとして 0.72～1.44 mg を隔日投与することで上記の血中 E₂ 濃度が得られると考えた。以上を踏まえ、本剤の申請用法・用量は、「通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72～1.44 mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。必要に応じて調節卵巣刺激中も投与を継続すること、なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」とした。

機構は、申請者が申請用法・用量の設定根拠として挙げた公表文献は、早発卵巣不全又は卵巣機能が低下した患者に対する卵胞ホルモンの補充に係る報告であることから、申請効能・効果に係る適切な根拠に基づき改めて用法・用量について検討するよう求めた。

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で挙げられた主な使用方法（7.1.1.1 参照）を踏まえると、本剤の ART における COS の開始時期の調整に係る用法・用量は、エ

ストラジオールとして 0.72 mg の隔日投与が妥当と考える。投与期間については、一般的な月経周期は約 28 日間であり、国内の診療ガイドラインでは本剤の用法・用量において投与期間は 21～28 日間とされていることから、COS 開始前の 21～28 日間とすることが妥当と考える。また、国内の診療ガイドラインでも黄体ホルモン剤は卵胞ホルモン剤の投与期間の後半から投与を開始し 12～14 日間投与することが推奨されていることを踏まえ、本剤は黄体ホルモン剤と併用すること及び黄体ホルモン剤の投与開始時期は本剤投与期間の後半からとし、併用は 12～14 日間とすることを規定する。以上より、本剤の用法・用量（案）を以下のように変更する。

通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72 mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。本剤の投与期間は 21～28 日間とする。

なお、本剤はプロゲステロン製剤と併用することとし、プロゲステロン製剤の投与開始時期は本剤投与期間の後半からとする。ただし、プロゲステロン製剤の併用は 12～14 日間とする。

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、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の本剤の主な使用法として、エストラジオールとして 0.72 mg の隔日投与が挙げられており、COS の開始時期の調整に用いる場合の本剤の用量を国内の生殖医療ガイドラインに記載のある用量と同一のエストラジオールとして 0.72 mg の隔日投与とすることは妥当と判断する。また、本剤の投与期間を 21～28 日間とすること、及び黄体ホルモンとの併用について、申請者の説明を踏まえると妥当と判断する。

なお、既承認の効能・効果において、エストラジオールとして 0.72 mg の隔日投与で周期的投与法（28 日を 1 周期として、周期の後半に黄体ホルモン剤を併用して本剤を投与する方法）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、以下のようにすることが妥当と判断する。

[用法・用量]

通常、エストラジオールとして 0.72 mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、21～28 日間、2 日毎に貼り替え、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 167 名が本剤を使用していると回答した。本剤の主な使用法は、「月経 1～5 日目からエストラジオール貼付剤（エストラーナテープ）を隔日で用いる。0.72 mg/枚を 2～3 枚から開始し、4～8 枚と増量し、以後 2～4 枚を継続する。day8 から 10 で血中エストラジオール値を測定し、その値と子宮内膜の状況でエストラーナ増量もしくは他薬剤を追加する。プロゲステロン腔剤開始後も 2～4 枚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 8～10 週まで継続する。子宮内膜の十分な肥厚が得られない場合には他薬剤の併用を行うことがある。」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 4 のとおりである。

表 4 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リ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。 ● 貼付剤: 本薬 1 回 1.44～5.76 mg を 2 日に 1 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。

	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
3	Canadian Fertility & Andriology Society ガイドライン (Management of thin endometrium in assisted reproduction. Reprod Biomed Online 2019; 39: 49-62)	<ul style="list-style-type: none"> 医療現場では、FET で子宮内膜が薄い場合にホルモン補充周期と自然排卵周期を切り替えることはよくあるが、子宮内膜が薄い患者におけるこれらの方法の有効性を比較した研究はない。 ホルモン補充周期に使用される様々な卵胞ホルモン及び黄体ホルモンを比較したデータも限定的である。 	記載なし。

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 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	J Assist Reprod Genet 2019; 36: 453-9	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並行群間比較試験	<p><貼付剤群> 月経 2 日目から本薬 3.9 mg/隔日^aを経皮投与し、月経 15 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、月経 21 日目まで本薬の投与を継続した。黄体ホルモンの経腔投与の開始 5 日後に胚移植を行い、胚移植後も本薬 3.9 mg/隔日^aの投与を妊娠 10 週まで継続した。</p> <p><経口剤群> 月経 2 日目から本薬 6 mg/日を経口投与し、月経 15 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、月経 21 日目まで本薬の投与を継続した。黄体ホルモンの経腔投与の開始 5 日後に胚移植を行い、胚移植後も本薬 6 mg/日の投与を妊娠 10 週まで継続した。</p>	<p>【無作為化例数】 貼付剤群：154 例（解析対象例数：146 例） 経口剤群：160 例（解析対象例数：156 例）</p> <p>【有効性】 <子宮内膜厚（平均値±標準誤差）> 貼付剤群：9.93±1.40 mm 経口剤群：10.12±1.72 mm <生化学的妊娠率> 貼付剤群：67.1%（98/146 例） 経口剤群：75.6%（118/156 例） <臨床妊娠率> 貼付剤群：61.0%（89/146 例） 経口剤群：69.9%（109/156 例） <継続妊娠率> 貼付剤群：52.1%（76/146 例） 経口剤群：56.4%（88/156 例） <臨床流産率> 貼付剤群：14.6%（13/146 例） 経口剤群：19.3%（21/156 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 J Reprod Infertil 2016; 17: 97-103	FET を実施予定の20歳超40歳未満の女性を対象に、本薬を投与したとき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><貼付剤群> 月経2日目から本薬 100 µg/隔日^bを経皮投与し、月経11日目に子宮内膜厚が7.5 mm 以上であった場合には黄体ホルモン 100 mg/日の筋肉内投与を開始した。子宮内膜厚が7.5 mm 未満であった場合には、本薬を200 µg/隔日^bに増量した。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 E2V 6 mg/日を経口投与し、月経11日目に子宮内膜厚が7.5 mm 以上であった場合には黄体ホルモン 100 mg/日の筋肉内投与を開始した。子宮内膜厚が7.5 mm 未満であった場合には、E2V を8 mg/隔日に増量した。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>【無作為化例数】 貼付剤群：45例（解析対象例数：44例） E2V 群：45例（解析対象例数：42例）</p> <p>【有効性】 <子宮内膜厚（平均値±標準偏差）> 貼付剤群：8.48±0.9 mm E2V 群：8.75±1.28 mm <生化学的妊娠率> 貼付剤群：36.4%（16/44例） E2V 群：31.0%（13/42例） <臨床妊娠率> 貼付剤群：36.4%（16/44例） E2V 群：28.6%（12/42例） <着床率> 貼付剤群：20.45% E2V 群：11.7%</p> <p>【安全性】 副作用の発現割合は、貼付剤群及びE2V 群でそれぞれ64.4%及び40.0%であった。貼付剤群では、軽度の痒みが20.0%、中等度の痒みが15.6%、重度の痒みが28.9%に認められた。経口剤群では、消化器症状が40.0%に認められた。</p>																																							
3 Sci Rep 2020; 10: 1-9	FET を実施予定の女性を対象とした、本薬の有効性及び安全性に関する前方視的な検討	<p><貼付剤群> 月経2日目から本薬 100 µg/4日^cを経皮投与を開始した。月経9～11日目に子宮内膜厚が8 mm 以上であった場合には黄体ホルモン 600 mg/日の経腔投与を開始した。子宮内膜厚が8 mm 未満であった場合には、本薬を300 µg/4日^cに増量した。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><経腔剤群> 月経2日目から本薬 4 mg/日を経腔投与し、月経9～11日目に子宮内膜厚が8 mm 以上であった場合には黄体ホルモン 600 mg/日の経腔投与を開始した。子宮内膜厚が8 mm 未満であった場合には、本薬を6 mg/日に増量した。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>【解析例数】 貼付剤群：119周期（胚移植中止例：15周期） 経腔剤群：199周期（胚移植中止例：17周期）</p> <p>【有効性】 <子宮内膜厚（平均値±標準偏差）> 貼付剤群：9.9±2.1 mm 経腔剤群：9.3±2.3 mm <臨床妊娠率> 貼付剤群：26.9%（32/119周期） 経腔剤群：24.6%（49/199周期） <生産率> 貼付剤群：16.0%（19/119周期） 経腔剤群：17.6%（35/199周期）</p> <p>【安全性】 <各副作用の発現割合></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>貼付剤群 (66例^{注)})</th> <th>経腔剤群 (92例^{注)})</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>いらいら感</td> <td>15.2 (10)</td> <td>26.1 (24)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>13.6 (9)</td> <td>13.0 (12)</td> </tr> <tr> <td>不眠</td> <td>9.1 (6)</td> <td>8.7 (8)</td> </tr> <tr> <td>吐き気</td> <td>9.1 (6)</td> <td>14.1 (13)</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>3.0 (2)</td> <td>4.3 (4)</td> </tr> <tr> <td>投与部位の紅斑、そう痒</td> <td>16.7 (11)</td> <td>1.1 (1)</td> </tr> <tr> <td>ざ瘡</td> <td>6.1 (4)</td> <td>8.7 (8)</td> </tr> <tr> <td>皮膚の乾燥</td> <td>7.6 (5)</td> <td>12.0 (11)</td> </tr> <tr> <td>背部痛</td> <td>6.1 (4)</td> <td>8.7 (8)</td> </tr> <tr> <td>乳房痛</td> <td>9.1 (6)</td> <td>45.7 (42)</td> </tr> <tr> <td>倦怠感</td> <td>27.3 (18)</td> <td>43.5 (40)</td> </tr> <tr> <td>その他の副作用</td> <td>12.1 (8)</td> <td>10.9 (10)</td> </tr> </tbody> </table> <p>% (例数) 注) 回答が得られた被験者数</p>		貼付剤群 (66例 ^{注)})	経腔剤群 (92例 ^{注)})	いらいら感	15.2 (10)	26.1 (24)	頭痛	13.6 (9)	13.0 (12)	不眠	9.1 (6)	8.7 (8)	吐き気	9.1 (6)	14.1 (13)	下痢	3.0 (2)	4.3 (4)	投与部位の紅斑、そう痒	16.7 (11)	1.1 (1)	ざ瘡	6.1 (4)	8.7 (8)	皮膚の乾燥	7.6 (5)	12.0 (11)	背部痛	6.1 (4)	8.7 (8)	乳房痛	9.1 (6)	45.7 (42)	倦怠感	27.3 (18)	43.5 (40)	その他の副作用	12.1 (8)	10.9 (10)
	貼付剤群 (66例 ^{注)})	経腔剤群 (92例 ^{注)})																																								
いらいら感	15.2 (10)	26.1 (24)																																								
頭痛	13.6 (9)	13.0 (12)																																								
不眠	9.1 (6)	8.7 (8)																																								
吐き気	9.1 (6)	14.1 (13)																																								
下痢	3.0 (2)	4.3 (4)																																								
投与部位の紅斑、そう痒	16.7 (11)	1.1 (1)																																								
ざ瘡	6.1 (4)	8.7 (8)																																								
皮膚の乾燥	7.6 (5)	12.0 (11)																																								
背部痛	6.1 (4)	8.7 (8)																																								
乳房痛	9.1 (6)	45.7 (42)																																								
倦怠感	27.3 (18)	43.5 (40)																																								
その他の副作用	12.1 (8)	10.9 (10)																																								

	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	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	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 8 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）。 ①本剤 0.72～2.88 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	【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) 【安全性】 記載なし。

a : Climara 3.9 mg は本剤 0.72 mg の用量に相当する。

b : ESTRADERM 100 µg 1 枚が本剤 1.44 mg の用量に、2 枚が本剤 2.88 mg の用量にそれぞれ相当する。

c : Vivelledot 1 枚が本剤 1.44 mg の用量に、3 枚が本剤 4.32 mg の用量にそれぞれ相当する。

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研究等に係る主な公表文献の概要は表 6 のとおりである。

表 6 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研究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	日本受精着床学会雑誌 2005; 22: 118-22	FET を実施予定の女性を対象とした、本剤の投与方法と妊娠成績に関する前方視的な検討	<漸増・漸減法群> 月経開始後任意の日から本薬 1.08 mg/隔日の経皮投与を開始し、投与開始後 9 日目に 2.16 mg/隔日、11 日目に関する前方視的な検討 3.24 mg/隔日、13 日目に 4.32 mg/隔日に増量した。15 日目からは 2.16 mg/隔日に減量し、黄体ホルモン 400 mg/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 8 週まで両薬剤の投与を継続した。 <固定法群> 月経 2～3 日目から本薬 2.16 mg/隔日を 12～16 日間経皮投与し、その後黄体ホルモン 400 mg/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 8 週まで両薬剤の投与を継続した。	【解析例数】 漸増・漸減法群：33 周期 固定法群：44 周期 【有効性】 <胚移植あたりの妊娠率> 漸増・漸減法群：24.2% 固定法群：27.3% 【安全性】 記載なし。

	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	日本受精着床学会雑誌 2002; 19: 120-2	FET を実施予定の女性を対象とした、本剤の至適用量に関する前方視的な検討	月経開始後任意の日から、開始用量を0.72 mg/隔日、1.08 mg/隔日、1.44 mg/隔日又は 2.16 mg/隔日のいずれかとして本薬の経皮投与を開始し、投与開始後9 日目に開始用量の2 倍量、11 日目に3 倍量、13 日目に4 倍量に増量した。15 日目からは2 倍量に減量し、黄体ホルモン 400 mg/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7 ~8 週まで両薬剤の投与を継続した。本薬の経皮投与開始後 18 日目に胚を移植した。	【解析例数】 0.72~2.88 mg 群：17 例 1.08~4.32 mg 群：20 例 1.44~5.76 mg 群：20 例 2.16~8.64 mg 群：13 例 【有効性】 <胚移植あたりの妊娠率> 0.72~2.88 mg 群：17.6% 1.08~4.32 mg 群：33.3% 1.44~5.76 mg 群：10.0% 2.16~8.64 mg 群：15.4% 【安全性】 記載なし。
3	日本受精着床学会雑誌 2010; 27: 196-9	ホルモン補充周期により FET を実施した 27 歳以上 48 歳以下の女性を対象とした、エストロゲン製剤の種類と臨床成績の関連に関する後方視的な検討	<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 2.5 mg/日の経口投与を開始し、6 日目から 3.75 mg/日に増量した。13 日目に 1.875 mg/日に減量し、黄体ホルモン 3.0 mg/日の経口投与を開始した。両薬剤の投与は妊娠判定日まで継続した。 <本剤投与例> 月経 2 日目から本薬 1.44 mg/日を経皮投与し、13 日目から黄体ホルモン 3.0 mg/日の経口投与を開始した。両薬剤の投与は妊娠判定日まで継続した。 <経口剤投与例> 月経 2 日目から本薬 2.0 mg/日の経口投与を開始し、6 日目から 3.0 mg/日に増量した。13 日目に 1.5 mg/日に減量し、黄体ホルモン 3.0 mg/日の経口投与を開始した。両薬剤の投与は妊娠判定日まで継続した。	【解析例数】 結合型エストロゲン経口剤投与例：85 周期 本剤投与例：27 周期 本薬経口剤投与例：34 周期 【有効性】 <臨床妊娠率> 結合型エストロゲン経口剤投与例：29.4% (25/85 周期) 本剤投与例：37.0% (10/27 周期) 本薬経口剤投与例：32.4% (11/34 周期) 【安全性】 記載なし。
4	日本受精着床学会雑誌 2017; 34: 1-5	自然排卵周期又はホルモン補充周期により FET を実施した 28 歳以上 48 歳以下の女性を対象とした、移植日のホルモン値と胚移植の成績の関連に関する後方視的な検討	<ホルモン補充周期例> 月経 3 日目から本剤 2.88 mg/隔日を経皮投与し、子宮内膜厚が 8 mm 以上かつ血中 E ₂ 値が 200 pg/mL を超えた段階で黄体ホルモンの投与を開始した。	【解析例数】 自然排卵周期例：377 周期 ホルモン補充周期例：326 周期 【有効性】 <生化学的妊娠率> 自然排卵周期例：59.7% (225/377 周期) ホルモン補充周期例：39.0% (127/326 周期) <臨床妊娠率> 自然排卵周期例：45.6% (172/377 周期) ホルモン補充周期例：29.8% (97/326 周期) <生産率> 自然排卵周期例：31.6% (119/377 周期) ホルモン補充周期例：16.6% (54/326 周期) 【安全性】 記載なし。

	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
5	日本受精着床学会雑誌 2007; 24: 48-53	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、エストロゲン製剤の種類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 1.44 mg/隔日の経皮投与を開始し、10 日目に 2.16 mg/隔日、12 日目に 2.88 mg/隔日、14 日目に 4.32 mg/隔日に増量し、16 日目からは 2.16 mg/隔日に減量した。また、15 日目から黄体ホルモン 400 mg/日の経腔投与、16 日目から黄体ホルモン製剤 12 mg/日の経口投与を開始した。</p> <p><結合型エストロゲン投与例> 月経 1 日目から結合型エストロゲン 3.75 mg/日を経口投与し、15 日目から黄体ホルモン 400 mg/日の経腔投与、16 日目から黄体ホルモン 12 mg/日の経口投与を開始した。</p>	<p>【解析例数】 本剤投与例：85 周期 結合型エストロゲン投与例：31 周期</p> <p>【有効性】 <子宮内膜厚> 本剤投与例：10.7±2.1 mm 結合型エストロゲン投与例：10.9±2.3 mm <妊娠率> 本剤投与例：50.6% (43/85 周期) 結合型エストロゲン投与例：51.6% (16/31 周期) <流産率> 本剤投与例：20.0% (9/45 周期) 結合型エストロゲン投与例：6.3% (1/16 周期)</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
6	日本受精着床学会雑誌 2015; 32: 246-52	自然排卵周期、CC 排卵周期又は本剤を用いた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、妊娠成績に関する後方視的な検討	<p><ホルモン補充周期例> 月経周期の 2~5 日目から本薬 1.44 mg/日の経皮投与を開始し、最大 4.32 mg/日まで増量した。子宮内膜厚が 8 mm 以上かつ血清 E₂ 値が 200 pg/mL 以上となった時点で黄体ホルモン 400 mg/日の経腔投与を開始した。</p>	<p>【解析例数】 排卵周期例：201 周期（自然排卵周期例：176 周期、CC 排卵周期例：25 周期） ホルモン補充周期例：103 周期</p> <p>【有効性】 <子宮内膜厚> 自然排卵周期例：10.0±2.6 mm CC 排卵周期例：10.4±2.4 mm ホルモン補充周期例：9.1±1.9 mm <生化学的妊娠率> 排卵周期例：52.2% 自然排卵周期例：52.8% ホルモン補充周期例：37.9%</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
7	Hum Reprod 2019; 34: 1567-75	自然排卵周期又は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、妊娠成績に関する後方視的な検討	使用薬剤や用法・用量に関する記載はなし。	<p>【解析例数】 自然排卵周期例：29760 周期 ホルモン補充周期例：75474 周期</p> <p>【有効性】 <妊娠率> 自然排卵周期例：36.1% (10755/29760 周期) ホルモン補充周期例：32.1% (24225/75474 周期) <生産率> 自然排卵周期例：71.9% (7737/10755 例) ホルモン補充周期例：67.1% (16248/24225 例) <流産率> 自然排卵周期例：25.0% (2686/10755 例) ホルモン補充周期例：28.7% (6952/24225 例)</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。海外では、不妊症患者の半数以上に ART が施行されており、そのうち 15%~20%の患者で FET が実施されている (Cochrane Database Syst Rev 2020; 10: CD006359)。海外の関連学会 (Canadian Fertility & Andrology Society) におけるガイドラインでは、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 (表 4、3)。一方、本邦では、近年、OHSS の回避を目的に FET を選択するのが主流となっていることから (日産婦誌 2018; 70: 1817-76)、ART に占める FET の割合は海外よりも大きいと考えられる。このように国内外で ART に占める FET の割合に多少の違いはあるものの、国内の診療ガイドラインに記載のある FET におけるホルモン補充の方法は、海外と同様に、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンを使用するものであること、また国内の診療ガイドラインは、海外のシステマティックレビュー等に基づき作成されていることから、FET におけるホルモン補充の方法等に国内外で大きな差異はないと考える。以上より、海外の情報を、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の説明に用いることは可能と考える。

自然排卵周期及びホルモン補充周期での FET の妊娠成績を検討したメタアナリシスにおいて、ホルモン補充周期と自然排卵周期で、臨床妊娠率、継続妊娠率及び生産率は同程度であった (表 5、4)。加えて、本薬を FET におけるホルモン補充周期の目的で使用した無作為化比較試験に関する海外の公表文献においても、一定以上の子宮内膜の肥厚が認められ、一定の妊娠率が得られている (表 5、1 及び 2)。

また、本薬によるホルモン補充周期での FET を受けた不妊患者を対象とした後方視的研究に関する国内の公表文献 (表 6、5 及び 6 等) においても、子宮内膜厚、妊娠率及び生産率のいずれも海外の公表文献と遜色ない程度の成績が示されており、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果から、本剤が FET におけるホルモン補充周期の目的で広く使用されている実態が確認されている。

以上を踏まえると、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 (表 6、7) 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。FET において卵胞ホルモン及び黄体ホルモンを投与した場合は、自然排卵周期と比べ治療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は、排卵障害等により通常の生理的なホルモン分泌下にはない患者や、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。申請者が説明するように、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（表 4、1 及び 3）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 5、4）。

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（表 6、6）、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（表 6、7）。

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、以下のように説明した。本薬の経皮投与剤を FET におけるホルモン補充周期の目的で使用した海外の公表文献で認められた主な副作用は、乳房痛、皮膚症状、投与部位反応及び胃腸障害であったが（表 5、2 及び 3）、いずれも既承認効能・効果で副作用として注意喚起している事象であることから、安全性上問題となる新たな副作用は認められていないと考える。また、国内の公表文献において、本薬の経皮投与剤を用いたホルモン補充周期で妊娠高血圧及び癒着胎盤の発現が認められているが（表 6、7）、自然排卵周期及びホルモン補充周期で、妊娠高血圧の発現割合は 3.0%（237/10755 例）及び 4.0%（656/24225 例）、癒着胎盤の発現割合は 0.1%（11/10755 例）及び 0.9%（142/24225 例）と自然排卵周期と比較してそれほど高いものではなく、国内の診療ガイドラインでは妊娠高血圧及び癒着胎盤に関する注意喚起がされていないことを踏まえると、現時点で FET におけるホルモン補充周期の使用に際したリスクとは捉えられていないと考えられることから、当該事象に関する新たな注意喚起は不要と考える。また、2021 年 6 月 30 日までに、本剤を「FET におけるホルモン補充周期」の目的で使用した症例での副作用は、味覚不全、下腹部痛、接触皮膚炎、エストラジオール減少、体温低下の各 1 件であった。味覚不全及び体温低下を除く事象については既に添付文書で注意喚起されており、味覚不全及び体温低下のいずれも非重篤であり、発現件数も少数であることから、本剤を FET におけるホルモン補充周期に使用した場合の新たな懸念は認めら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 投与と児の成長後の腫瘍癌との関連性を示唆する報告（医学のあゆみ 1975; 95 599-602）、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（N Engl J Med 1977; 296: 67-70、Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 1072-8）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临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、DES 投与により認められた児の生殖器の癌性変化（医学のあゆみ 1975; 95 599-602）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（N Engl J Med 1977; 296: 67-70、Am J Obstet Gynecol 1986; 155:1072-8）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。

1) 用量について

海外臨床試験で用いられた本薬の経皮投与剤である Climara、Estraderm 及び Vivelle-Dot は、本剤と 1 日あたりの放出量が同程度であるが、1 日あたりの放出量が同程度であれば、日本人と欧米人の平均血中 E₂ 濃度は同程度と考えられていること (エストラーナテープ 0.72 mg 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 <https://www.pmda.go.jp/files/000148442.pdf> (最終確認日: 2022 年 2 月 22 日)) から、Climara、Estraderm 及び Vivelle-Dot の用量の情報も踏まえて本剤の申請用量を設定することとした。

生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査では、97.1% (167/172 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貼付剤 (エストラーナテープ) を隔日で用いる。0.72 mg/枚を 2~3 枚から開始し、4~8 枚と増量し、以後 2~4 枚を継続する。day8 から 10 で血中エストラジオール値を測定し、その値と子宮内膜の状況でエストラーナ増量もしくは他薬剤を追加する」が挙げられている。本剤の用量について、胚移植前と胚

移植後に分けて、国内外の公表文献を調査した結果、胚移植前については、国内外の公表文献において、エストラジオールとして 0.72~2.16 mg/隔日で開始し (J Turk Ger Gynecol Assoc 2016; 17: 168-72 及び表 6、2 等)、最大で、本剤をエストラジオールとして 8.64 mg/隔日まで増量したときの有効性及び安全性が確認されている (表 6、2)。しかしながら、本剤をエストラジオールとして 8.64 mg/隔日投与した症例数は少なく、より症例数の多い海外の公表文献で確認できた最大用量は、エストラジオールとして 5.76 mg/隔日投与するものであったこと (J Turk Ger Gynecol Assoc 2016; 17: 168-72)、及び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確認できた本剤の最大用量はエストラジオールとして 5.76 mg/隔日であることを踏まえると、胚移植前の本剤の最大用量はエストラジオールとして 5.76 mg/隔日とすることが妥当と考える。また、胚移植後については、国内外の公表文献において、エストラジオールとして 0.72~4.32 mg/隔日で投与した実態が確認されているものの (表 5、1 及び表 6、2 等)、本剤をエストラジオールとして 2.88 mg/隔日投与例と 4.32 mg/隔日投与例の妊娠率に差は認められてないことを踏まえると (表 6、2)、胚移植後の用量範囲はエストラジオールとして 0.72~2.88 mg/隔日とすることが妥当と考える。

2) 妊娠成立後の投与期間について

国内の診療ガイドラインには「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テロン製剤の併用を開始する。プロゲステロン製剤投与は妊娠成立～最長妊娠 12 週まで継続する。」と記載されている一方、国内外の公表文献のうち妊娠後の投与期間について記載されていた公表文献における本薬の投与期間は、最長妊娠 10 週までであり、また生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査でも、妊娠 10 週以降の投与は確認されていないことから、本薬の投与期間は妊娠 10 週までとすることが適切と考える。

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]

通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72~2.88 mg から投与を開始する。下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。患者の状態に応じて適宜増減するが、エストラジオールとして 5.76 mg を上限とする。胚移植後はエストラジオールとして 0.72~2.88 mg を投与する。なお、投与期間は妊娠 10 週までとする。

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。また、FET におけるホルモン補充周期の目的及び卵胞ホルモンと黄体ホルモンの生理作用等を踏まえ、黄体ホルモンを併用すること及び併用のタイミング、並びに妊娠成立後の投与期間を用法・用量に規定する必要はないか、検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。FET におけるホルモン補充周期の方法として、投与開始から用量調節を行わない固定法と生理的な血中 E₂ 濃度の推移に合わせて用量を変更する漸増法があるが、固定法と漸増法の妊娠成績を比較した国内の公表文献は、固定法と比べ漸増法で有効性が高くなることは示唆しておらず (表 6、1)、国内外の公表文献からは、胚移植の前後で用量調節しないことによる安全性の懸念は示唆されていないことから、本剤の用法は、時期別の用量調節を規定しないこととする。本剤をエストラジオールとして 8.64 mg で隔日投与した使用実態は国内の公表文献から確認されたのみであり (表 6、2)、本邦において、本剤をエストラジオールとして 8.64 mg 隔日投与した使用実績が多いとは

判断できないが、国内の公表文献において、本剤をエストラジオールとして 8.64 mg 隔日投与したときの有効性及び安全性が確認されていること（表 6、2）から、本剤の用量は、エストラジオールとして 0.72～8.64 mg/隔日とすることが適切と考える。

黄体ホルモンとの併用について、ホルモン補充周期での FET では、卵胞ホルモンの持続投与で生じる視床下部及び脳下垂体へのネガティブフィードバックにより FSH 及び LH 分泌が抑制され、卵胞発育、排卵が生じず黄体も形成されない。したがって、黄体ホルモンの併用が必要であることから、本剤の用法に黄体ホルモン剤との併用を規定する。また、妊娠成立後の投与期間について、上述のとおり排卵が生じず黄体が形成されないことから、胚移植後も妊娠の維持を目的に卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの継続的な補充が必要となる。通常、妊娠 8 週以降は、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの産生が主として黄体から胎盤に移行することから、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である（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）。申請時に提出した国内外の公表文献のうち妊娠後の投与期間について記載されていた公表文献における本剤の投与期間は、最長妊娠 10 週までであったが、新たに確認できた海外の公表文献において、黄体ホルモンと併用して本剤が妊娠 12 週まで投与されていた（J Assist Reprod Genet 2016; 33: 873-84、Int J Reprod Biomed 2018; 16: 587-94 等）。また、国内の診療ガイドラインにおいて、卵胞ホルモンの投与期間について明記はされていないものの、黄体ホルモンの投与期間は最長妊娠 12 週までとされていることから、併用する卵胞ホルモンも同様に最長妊娠 12 週まで投与されることが想定される。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量（案）は、「通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72～8.64 mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。凍結融解胚移植に十分な子宮内膜の肥厚を確認した後、黄体ホルモン製剤の併用を開始する。妊娠成立後も原則、プロゲステロン製剤との併用を継続するが、投与期間は最長妊娠 12 週までとする。」とすることが適切と考える。

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、本剤と 1 日当たりの放出量が等しい Estraderm 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本剤 0.72～5.76 mg の隔日投与が用いられ、有効性及び安全性が確認されている。国内の診療ガイドライン及びそ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は、本剤の主な用量として、エストラジオールとして 1.44～5.76 mg/隔日が挙げられている。さらに、国内の公表文献からは、本剤をエストラジオールとして 0.72～8.64 mg/隔日の範囲で投与したことが確認できる。以上の国内外の情報を踏まえると、本剤の投与量の下限は、エストラジオールとして 0.72 mg の隔日投与とすることが妥当と判断する。また、本剤の投与量の上限は、エストラジオールとして 8.64 mg の隔日投与の情報は、申請者も説明するように、国内の公表文献で少数例での使用が確認できるのみであることから、海外の公表文献や生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査で主な使用法の最大用量であったエストラジオールとして 5.76 mg の隔日投与とする方が妥当と判断する。

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、ホルモン補充周期での FET において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。ホルモン補充周期での FET において、内因性の E₂ 濃度が上昇してきている妊娠 8 週以降の投与の要否については、本薬は、高曝露条件下で児の生殖器の癌性変化を含む生殖発生毒性の潜在的なリスク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は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、公表文献から、海外では妊娠 12 週まで投与を継続している実態も確認でき（J Assist Reprod Genet 2016; 33: 873-84、Int J Reprod Biomed 2018; 16: 587-94 等）、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）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。

黄体ホルモンとの併用について、併用タイミングも含め用法・用量に規定することについて、申請者の説明は妥当と判断する。

以上より、本剤の用法・用量は、以下のようにすることが妥当と判断する。

[用法・用量]

通常、エストラジオールとして 0.72~5.76 mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替え、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] ①エストラーナテープ 0.72 mg、②同テープ 0.36 mg
[一般名] エストラジオール
[申請者] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 令和3年9月10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

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、本薬の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、本剤の方が汎用されていると考えるが、本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

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、通常の用法は、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、エストラジオールとして 0.72 mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、21～28 日間、2 日毎に貼り替え、投与期間の後半に黄体ホルモン剤を併用する。」及び「通常、エストラジオールとして 0.72～5.76 mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替え、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
6	29	EE を、EP 配合剤としての既承認の用量	EE を既承認の用量
6	30	約 11～50 倍	約 12～60 倍
21	表 5、1	<臨床流産率> 貼付剤群: 14.6% (13/146 例) 経口剤群: 19.3% (21/156 例)	<流産率> 貼付剤群: 14.6% (13/89 例) 経口剤群: 19.3% (21/109 例)

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下記症状
血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）、泌尿生殖器の萎縮症状
- 閉経後骨粗鬆症
- 性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症
- 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

(①下線部及び二重下線部追加、②二重下線部追加)

[用法・用量]

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状（血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）、泌尿生殖器の萎縮症状）、閉経後骨粗鬆症〉

通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72 mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。

〈性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症〉

通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72 mg から開始する。下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替え、症状に応じ増減する。小児では、エストラジオールとして 0.09 mg から開始する。下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。その後、エストラジオールとして 0.18 mg、エストラジオールとして 0.36 mg、エストラジオールとして 0.72 mg へ段階的に増量する。

〈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、エストラジオールとして 0.72 mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、21～28 日間、2 日毎に貼り替え、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、エストラジオールとして 0.72～5.76 mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替え、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。

(①下線部及び二重下線部追加、②二重下線部追加)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ART	Assisted reproductive technology	生殖補助医療
C _{max}	Maximum concentration of analyte in serum	最高血清中濃度
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
DYG	Dydrogesterone	ジドロゲステロン
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
GnRH	Gonadotropin releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
hFSH	Human follicle stimulating hormone	ヒト卵胞刺激ホルモン
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
NET	Norethisterone	ノルエチステロン
NGL	Norgestrel	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
r-hFSH (r-FSH、rFSH)	Recombinant hFSH	遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン
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	—	エストラーナテープ
本薬	—	(外因性) エストラジオール