

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] ディビゲル 1 mg
[一 般 名] エストラジオール
[申 請 者] サンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年9月7日
[剤形・含量] 1包 (1.0 g) 中にエストラジオール 1 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、成人に対しディビゲル 1mg（エストラジオールとして 1mg 含有）1 包（1.0 g）を 1 日 1 回左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、約 400 cm² の範囲に塗布する。

＜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、ディビゲル 1mg（エストラジオールとして 1mg 含有）1 包（1.0 g）を 1 日 1 回、21～28 日間、左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、約 400 cm² の範囲に塗布し、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、ディビゲル 1mg（エストラジオールとして 1mg 含有）2～4 包（2.0～4.0 g）を 1 日 2 回左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、1 包あたり約 400 cm² の範囲に塗布し、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] ディビゲル 1 mg
[一 般 名] エストラジオール
[申 請 者] サンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 9 月 7 日
[剤形・含量] 1 包 (1.0 g) 中にエストラジオール 1 mg 含有するゲル剤

[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)
- ・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、成人に対しディビゲル 1 mg (エストラジオールとして 1 mg 含有) 1 包 (1.0 g) を 1 日 1 回左右いずれか的大腿部もしくは下腹部に、約 400 cm² の範囲に塗布する。

- ・凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期

通常、成人に対しディビゲル 1 mg (エストラジオールとして 1 mg 含有) 2～3 包 (2.0 g～3.0 g) を月経周期 1～5 日目から 1 日 1～2 回左右いずれか的大腿部もしくは下腹部に、約 400 cm² の範囲に塗布する。

(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	29
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	29

[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、フィンランド Orion Corporation ORION PHARMA 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、2007 年 7 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・効果で株式会社ポーラファルマが承認を受け、2020 年 1 月に株式会社ポーラファルマは申請者と合併した。2022 年 2 月現在、海外において、本剤は「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、39 の国又は地域で承認されているが、申請効能・効果のいずれについても承認されていない。

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るとして、新たな試験成績は提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の 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おいて 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により分泌期へと変化することで着床が可能な状態となる（生化学実験講座 16 ホルモン（下）．東京化学同人; 1977. p497-502、臨床婦人科産科 2008; 62: 520）。着床が起らなかった場合、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）。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 の月経周期が調整できる効力を示すと考ええる。また、本薬の投与により子宮内膜の肥厚が得られた段階で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、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が可能な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毒性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DES投与により児において、雌性の生殖能の低下、膈上皮の持続的角化や子宮頸部の間質過形成等が生じるとの報告（IARC Monographs 1979; 21: 173-231）、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（Lancet 1973; 1: 611、N Engl J med 1974; 291: 697-700）、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 Nat 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。新生児マウスへの投与で認められた所見は、ヒトではマウスに比べて胎児中E₂濃度が50～100倍高く（Food Chem Toxicol 2002; 40: 905-12）、胎児毒性を含めて本薬に対する感受性に種差が存在すると思われることから、FETにおけるホルモン補充における本剤の妊娠成立後の投与で問題となることはないと考えられる。

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、ラットの妊娠初期又は胎児の器官形成期に本薬を投与した生殖発生毒性試験において、妊娠7～17日目の雌ラットに媒体（0.5% CMC-Na+0.04% Tween80）、本薬0.0125、0.1又は0.8 mg/kgを反復経口投与したとき、0.8 mg/kg群で親動物の体重増加抑制、接餌量減少が認められ、F1胎児で胚・胎児死亡数（後期吸収胚数）の増加、着床後死亡率の増加及び平均胎児体重の減少等が認められ、親動物及び児動物の無毒性量はいずれも0.1 mg/kgであった（「ウェールナラ配合錠」初回承認申請時添付資料）。この生殖発生毒性試験における本薬の無毒性量0.1 mg/kg投与時の曝露量（C_{max}：38.9 pg/mL）に対する媒体投与群の内因性E₂濃度（C_{max}：25.0 pg/mL¹⁾）の比は約1.6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1.5（妊娠時／非妊娠時：28.0 pg/mL／19.0 pg/mL）、ヒトで約8.1（妊娠時／非妊娠時：2249 pg/mL（208.5～4289 pg/mL²⁾の中間値）／277.4 pg/mL（28.8～525.9 pg/mL²⁾の中間値）であり、ヒトは、ラットと比較して、妊娠時

1) 測定値は定量下限未満であったが、以降の計算には定量下限値である25 pg/mLを用いることで本薬投与による毒性を保守的に評価した。

2) 株式会社エスアールエル：SRL 総合検査案内ホームページ（<https://test-guide.srl.info/hachioji/>）（最終確認日：2022年2月22日）

と非妊娠時の内因性 E₂ 濃度の変動が少なくとも約 5.4 倍 (8.1/1.5 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 (2249 pg/mL) の 8.6 倍 (ラットにおける本薬の無毒性量投与時の曝露量に対する対照群の内因性 E₂ 濃度の比である 1.6 に上述の非妊娠時に対する妊娠時の濃度の比のラットとヒトの比の最小値である 5.4 を乗じた値) を上回らなければ、胎児毒性のリスクは低いと考えた。その上で、FET におけるホルモン補充周期の目的で本剤をエストラジオールとして 2 mg を 1 日 2 回反復経皮投与したときの移植時の血中 E₂ 濃度は 325±200 pg/mL、妊娠 4 週時の血中 E₂ 濃度は 316±242 pg/mL との報告があり (表 6、1)、1 日最大用量投与時の血中濃度はこの値より大きくなる可能性があるが、FET におけるホルモン補充周期では、本剤は、卵胞ホルモンの分泌が抑制されているために投与されることから、本剤を FET におけるホルモン補充周期において臨床用量投与した場合の血中 E₂ 濃度は、この報告 (表 6、1) で示された本剤投与時の血中 E₂ 濃度のシミュレーションも踏まえると 1000 pg/mL は超えないと推定され、上述の 8.6 倍は超えず、ヒト妊娠第 1 三半期の血中 E₂ 濃度 (208.5~4289 pg/mL) の範囲内で推移すると考えられることから、胎児毒性のリスクは低いと考えた。

以上より、本剤を FET におけるホルモン補充周期で用いる場合に、生殖発生毒性が発生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、既承認の効能・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する根拠のうち、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。
- ・ 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

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 mg (体重を 60 kg として約 133 µg/kg) の約 12.5 倍

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生殖発生毒性試験（「ウェルナラ配合錠」初回承認申請時添付資料）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。本薬を用いたラットでの生殖発生毒性試験（「ウェルナラ配合錠」初回承認申請時添付資料）では、胚・胎児死亡数（後期吸収胚数）の増加、着床後死亡率の増加及び平均胎児体重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：28.0 pg/mL、非妊娠時：19.0 pg/mL）とヒト（妊娠時：208.5～4289 pg/mL、非妊娠時：28.8～525.9 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、FET におけるホルモン補充周期の目的で本剤 2 mg を 1 日 2 回反復経皮投与した時の妊娠 4 週時における血中 E₂ 濃度の報告値（316±242 pg/mL）及びこの報告（表 6、1）に基づく 1 日最大用量（本薬 8 mg/日）投与時の血中 E₂ 濃度の推定値は 1000 pg/mL は超えないとする申請者の説明、並びに FET におけるホルモン補充周期では黄体が形成されず、本剤の投与は卵胞ホルモンの分泌が抑制されている状況下で行うものであることを考慮すれば、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 8 mg）を投与した場合の血中 E₂ 濃度がヒト妊娠第 1 三半期の血中 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 項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。

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 ART における周期調整の目的で使用していると回答した。主な使用法は、「ディビゲル 1 mg (エストラジオールとして 1 mg 含有) 1 包 (1.0 g) を 1 日 1 回左右いずれか的大腿部もしくは下腹部に、約 400 cm² の範囲に塗布する」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	- 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。	- 経皮吸収ゲル剤：本薬 1.08 mg/日を 1 日 1 回塗布、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)	- 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。

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
主な海外の臨床試験成績等の概要

	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	<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。 <無処置群> 前処置を行わず、月経周期 2～3 日目から r-hFSH を用いて COS を開始した。	【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） 【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 【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） 【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> <table><tr><th></th><th>EP 配合剤群 （31 例）</th><th>無処置群 （32 例）</th></tr><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></table> %（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。		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	<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。 <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。 <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。 <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。	【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） 【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） 【安全性】 記載なし。
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 配合剤の前処置の有効性を検討した、無作為化群間比較試験	<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。 <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。	【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） 【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。） 【有効性】 ＜継続妊娠率＞ EP 配合剤群：22.9%（49/209 例） 無処置群：27.5%（58/203 例） 【安全性】 記載なし。

	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	<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。 <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。	【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） 【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。） 【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） 【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）。

	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	<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。 <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。 <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。	【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） 【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。） 【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） 【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） 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。

	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	<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。 <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。 <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。	【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 【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 【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） 【安全性】 記載なし。
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、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） 【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.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、増殖期に卵胞ホルモンの投与を開

始することにより子宮内膜を肥厚させ、分泌期に黄体ホルモンを併用し、両剤を中止することで消退出血を発現させることによって、月経開始日を起点に薬剤の投与時期が定められている ART における COS の開始時期の調整を行うものと考えることができる。生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において、性ホルモン剤の使用実態について、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。また、EP 配合剤は、本薬と卵胞ホルモンの種類（有効成分）に違いはあり、国内の診療ガイドラインで記載された上述の卵胞ホルモンと黄体ホルモンの投与方法とは異なるものの、消退出血を起こす機序は同一であることから、EP 配合剤を COS 開始の前周期に投与した文献報告から本剤の有効性を検討することとした。検討においては、欧州の診療ガイドライン及び国内の診療ガイドライン等を踏まえると、ART の COS に用いられる薬剤の種類及びその投与方法は概ね共通していることから、海外の臨床試験の成績を参考に 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を説明することは可能と考えた。COS の前周期に EP 配合剤を投与した場合、COS の前周期に EP 配合剤を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メタアナリシスの報告（表 2、7）がある。このメタアナリシスの対象とされた臨床試験（表 2、1～6）において、妊娠率、継続妊娠率、生産率は、EP 配合剤を投与した場合と比べて、EP 配合剤を投与しなかった場合の方が高い傾向がみられたが、多くの臨床試験で採卵数は同程度であった。以上から、本剤を国内の診療ガイドラインと同様の方法で黄体ホルモンと併用する場合においても、妊娠率、継続妊娠率、生産率への影響について留意する必要があると考える。しかしながら、本剤を用いた COS の開始時期の調整は、月経周期が不整で ART が適切に開始できない不妊患者や、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 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を考慮すると、前周期に投与しなかった周期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、COS 開始前に EP 配合剤を用いた公表文献も参考にしている。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では、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において、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（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）。

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 11 月 11 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」に使用したと明確に判断できる症例はなく、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、「通常、成人に対しディビゲル 1 mg (エストラジオールとして 1 mg 含有) 1 包 (1.0 g) を 1 日 1 回左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、約 400 cm² の範囲に塗布する」が挙げられている。また、この用量は、国内の診療ガイドラインで推奨されている用量と一致する。以上より、本剤の ART における COS の開始時期の調整に関する申請用法・用量について、既承認の効能・効果の用法・用量と同じ、「通常、成人に対しディビゲル 1 mg (エストラジオールとして 1 mg 含有) 1 包 (1.0 g) を 1 日 1 回左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、約 400 cm² の範囲に塗布する。」とした。

機構は、本剤の用法・用量に、適切な投与期間、及び黄体ホルモンとの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。国内の診療ガイドラインに記載されているような卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤の併用投与による周期調整では、一般的な月経周期である 28 日前後が 1 周期になるよう使用されていると考えることから、国内の診療ガイドラインに記載があるように投与期間は 21～28 日間とし、本剤投与の後半 12～14 日間黄体ホルモン剤を併用する規定とすることが妥当と考えた。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。

通常、成人に対しディビゲル 1 mg (エストラジオールとして 1 mg 含有) 1 包 (1.0 g) を 21～28 日間、1 日 1 回左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、約 400 cm² の範囲に塗布する。本剤投与の後半 12～14 日間黄体ホルモン剤を併用すること。

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用量として、本剤 (エストラジオールとして 1 mg 含有) 1 包 (1.0 g) の 1 日 1 回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診療ガイドラインに記載のある 1.08 mg の 1 日 1 回投与と同様、本剤 (エストラジオールとして 1 mg 含有) 1 包 (1.0 g) を 1 日 1 回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本剤の投与期間の後半に卵胞ホルモンと併用する旨規定することについても、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、本剤 (エストラジオールとして 1 mg 含有) 1 包 (1.0 g) を 1 日 1 回投与で周期的投与法 (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、以下のようにすることが妥当と判断する。

[用法・用量]

通常、ディビゲル 1 mg（エストラジオールとして 1 mg 含有）1 包（1.0 g）を 1 日 1 回、21～28 日間、左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、約 400 cm² の範囲に塗布し、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本薬の使用の有無及び用法・用量については、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 17 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 1 回 2～4 包を 1 日 2 回毎日塗布する。プロゲステロン腔剤開始後も同量で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。」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	● 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。 ● ホルモン補充周期には、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ことがある。	● 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ロ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（1 mg/包の製剤）：本薬 1 回 2～3 mg を 1 日 1～2 回投与する。

	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
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	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。	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	<ゲル剤群> 月経初日から本薬 6 mg/日を経皮投与し、月経周期の 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。 <E2V 群> 月経周期の 1 日目から E2V 8 mg/日を経口投与し、月経周期の 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。	【無作為化例数】 ゲル剤群：50 例 E2V 群：50 例 【有効性】 <臨床妊娠率> ゲル剤群：16.0% (8/50 例) E2V 群：24.0% (12/50 例) <継続妊娠率> ゲル剤群：50.0% (4/8 例) E2V 群：91.7% (11/12 例) <生産率> ゲル剤群：50.0% (4/8 例) E2V 群：91.7% (11/12 例) <流産率> ゲル剤群：50.0% (4/8 例) E2V 群：8.3% (1/12 例) 【安全性】 記載なし。
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を検討した無作為化並行群間比較試験	<貼付剤群> 月経 2 日目から本薬 100 µg/隔日を経皮投与し、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。 <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。	【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） 【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 <臨床妊娠率> 貼付剤群：36.4% (16/44 例) E2V 群：28.6% (12/42 例) 【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。

	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
3	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 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）。 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	【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。
4	Cochrane Database Syst Rev 2020; 10: CD006359	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臨床試験 6 試験のうち、1 試験でホルモン補充周期に本薬の経口剤が用いられており、用量は 6 mg/日であった。残りの 5 試験では E2V の経口剤が用いられており、用量は 2～8 mg/日であった。	【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。 ＜生産率＞ 0.97 [0.74, 1.28] （4 試験、解析例数：1285 例） ＜臨床妊娠率＞ 0.79 [0.62, 1.01] （5 試験、解析例数：1249 例） ＜流産率＞ 0.64 [0.25, 1.63] （3 試験、解析例数：485 例） 【安全性】 いずれの試験においても有害事象についての記載はない。

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	産婦人科の実 際 2010; 59: 1419-26	FET を実施予定 の女性を対象と した、本薬の有効 性に関する前方 視的な検討	<本剤群> 月経周期の4～5日目から本薬4 mg/日 を経皮投与し、子宮内膜厚が8 mm を 超えた時点から黄体ホルモン 400 mg/ 日の経腔投与を開始した。 <貼付剤群> 月経周期の4～5日目から本薬1.44 mg/ 日を経皮投与し、子宮内膜厚が8 mm を超えた時点から黄体ホルモン 400 mg/日の経腔投与を開始した。	【解析例数】 本剤群：45 例（65 周期）（解析対象例数：61 周期） 貼付剤群：80 例（133 周期）（解析対象例数： 130 周期） 【有効性】 <子宮内膜厚> 本剤群：9.7±2.15 mm. 貼付剤群：10.2±2.0 mm <妊娠率> 本剤群：26.2%（16/61 周期） 貼付剤群：25.4%（33/130 周期） <流産率> 本剤群：12.5%（2/16 周期） 貼付剤群：6.1%（2/33 周期） 【安全性】 記載なし。
2	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> 月経周期の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 製剤の投与は妊娠判定日まで継続し た。 <貼付剤投与例> 経周期の2日目から本薬1.44 mg/日を 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。両製 剤の投与は妊娠判定日まで継続した。 <経口剤投与例> 月経周期の2日目から本薬2.0 mg/日 の投与を開始し、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。両製剤の投与は妊娠判 定日まで継続した。	【解析例数】 結合型エストロゲン投与例：85 周期 貼付剤投与例：27 周期 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投与例：29.4%（25/85 周 期） 貼付剤投与例：37.0%（10/27 周期） 経口剤投与例：32.4%（11/34 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
3	Reprod Med Biol 2021; 20: 208-14	FET を実施した女性を対象とした、本薬の投与方法と臨床成績の関連に関する後方視的な検討	<固定法実施例> 月経周期の2～3日目から本薬2.16 mg/隔日の経皮投与し、投与開始後 14 日目に子宮内膜厚が 7 mm 以上であれば、15 日目から黄体ホルモン 300 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 9 週 6 日まで両製剤の投与を継続した。 <漸増法実施例> 月経周期の2～3日目から本薬1.44 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 3.6 mg/隔日、13 日目に 4.32 mg/隔日に増量した。14 日目に子宮内膜厚が 7 mm 以上であれば、15 日目から 2.16 mg/隔日に減量し、黄体ホルモン 300 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 9 週 6 日まで両製剤の投与を継続した。	【解析例数】 固定法実施例：309 周期 漸増法実施例：301 周期 【有効性】 <子宮内膜厚> 固定法実施例：10.3±2.1 mm 漸増法実施例：10.3±2.3 mm <生化学的妊娠率> 固定法実施例：34.3% (106/309 周期) 漸増法実施例：32.9% (99/301 周期) <臨床妊娠率> 固定法実施例：28.2% (87/309 周期) 漸増法実施例：28.9% (87/301 周期) <継続妊娠率> 固定法実施例：21.7% (67/309 周期) 漸増法実施例：17.3% (52/301 周期) <生産率> 固定法実施例：21.4% (66/309 周期) 漸増法実施例：17.3% (52/301 周期) 【安全性】 記載なし。
4	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。	【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 【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) 【安全性】 記載なし。
5	Reprod Med Biol 2007; 6: 53-7	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	<ホルモン補充周期例> 月経開始 1～3 日後から本薬 0.72 mg/隔日の経皮投与を開始し、2 日毎に 2.88 mg/隔日まで増量した。子宮内膜厚が 8 mm 以上であることを確認後は 2.16 mg/隔日、胚移植後は 1.44 mg/隔日に減量した。黄体ホルモンは 444 mg/日の経腔投与を妊娠 8 週後まで、125 mg/週の筋肉内投与を妊娠 10 週目まで継続した。	【解析例数】 自然排卵周期例：720 周期 ホルモン補充周期例：136 周期 【有効性】 <子宮内膜厚> 自然排卵周期例：11.5±3.7 mm ホルモン補充周期例：10.9±2.0 mm <臨床妊娠率> 自然排卵周期例：43.1% (310/720 周期) ホルモン補充周期例：40.4% (55/136 周期) <継続妊娠/生産率> 自然排卵周期例：36.5% (263/720 周期) ホルモン補充周期例：30.9% (42/136 周期) <流産率> 自然排卵周期例：14.5% (45/310 周期) ホルモン補充周期例：23.6% (13/55 周期) 【安全性】 記載なし。

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。メタアナリシスから、FET におけるホルモン補充周期に黄体ホルモンとの併用で本薬が投与されている実態が確認できる（Cochrane Database Syst Rev 2017; 7: CD003414、表 4、3）。また、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周期の方法は、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、加えて、国内の公表文献からも、海外と同様に FET でのホルモン補充周期に本薬が用いられ、ホルモン補充周期に用いられる薬剤に国内外差がないことが確認できる（表 5、4 及び 5）。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及び安全性の説明に用いることは可能と考える。

FET におけるホルモン補充周期の目的で本薬を用いた海外臨床試験において、一定の臨床妊娠率及び生産率が得られており（表 4、1）、国内の公表文献から、本薬投与時に子宮内膜の肥厚が得られ、妊娠及び出産に至ることが確認できる（表 5、1 及び 3 等）。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、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 5、4）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であるのか、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、排卵障害等により生理学的なホルモン分泌下と同様の子宮内膜の調整が困難な患者や、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。国内外の公表文献及び国内の診療ガイドラインから、FET におけるホルモン補充周期の方法に国内外差はないとする申請者の説明に加え、海外の診療ガイドラインにおいても、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンが、FET でのホルモ

ン補充周期に用いる旨記載があること（Reprod Biomed Online 2019; 39: 49-62）から、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、3）。

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（表 5、4）。

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、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要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。2021 年 11 月 2 日までに収集した副作用報告の中に、本剤を FET におけるホルモン補充周期に使用した症例はないこと、及び国内外の公表文献において、本剤を FET でのホルモン補充周期に用いた際の安全性の懸念は示唆されていないことから、新たな注意喚起が必要となる情報は得られていない。

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陰腺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 1974; 291: 697-700）があるが（5.R 参照）、FET におけるホルモン補充周期に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。したがって、これら、既承認の効能・効果において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に基づいて FET におけるホルモン補充における本剤の妊娠成立後の投与を禁忌とすることは要しないと考える。

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 E_2 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 1974; 291: 697-700）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、海外の公表文献において認められた消化器症状（表 5、2）は、既承認の効能・効果でも副作用として注意喚起している事象であること及び申請者の説明を踏まえると、副作用報告及び提出された公表文献からは、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。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確保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（7.1.R.1 及び 7.1.R.2 参照）を踏まえ、本剤の申請効能・効果を「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) 1 日用量、及び 1 日投与回数について

国内の公表文献から、患者の状態に応じて用量調節する漸増法（表 6、3）とホルモン補充周期を通じて用量を固定する固定法（表 6、1～3）が確認できたが、漸増法と固定法の有効性を比較した国内の公表文献では、投与法の違いによる有効性の差は認められていないことから（表 6、3）、服薬の利便性の観点から固定法とすることが望ましいと考える。また、本剤と E₂ 貼付剤の有効性を比較した国内の公表文献において、本剤 2 g（エストラジールとして 2 mg）を 1 日 2 回投与したときの有効性は E₂ 貼付剤 2 枚/隔日（1.44 mg/隔日）と同程度であることが報告されていること（表 6、1）から、有効性が示唆された E₂ 貼付剤の固定法での投与量（E₂ 貼付剤 2～3 枚/隔日（1.44～2.16 mg/隔日））に相当する曝露量が得られると推定できる本剤 4～6 g/日（エストラジオールとして 4～6 mg/日）を設定することが妥当と考える。また、本剤の 1 日投与回数については、国内の公表文献で確認できた 1 日 2 回とすることが適切と考える。

2) 黄体ホルモン剤の併用、及び妊娠成立後の投与期間について

FET におけるホルモン補充周期では、排卵が起こらないことにより黄体が形成されないため、胎盤からの卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの分泌が安定する妊娠 7～8 週までは、卵胞ホルモンを黄体ホルモンとともに継続投与する必要がある（臨床婦人科産科 2008; 62: 520-3）。一方、実臨床においては、患者の状態に応じて妊娠 8 週以降も投与が必要となる場合も想定されることから、本剤の投与期間としては最長妊娠 12 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、成人に対しディビゲル 1mg（エストラジオールとして 1mg 含有）2～3 包（2.0～3.0 g）を月経周期 1～5 日目から 1 日 1～2 回左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、約 400 cm² の範囲に塗布する。

[用法・用量に関連する注意]

プロゲステロン腔剤開始後も同量で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、本剤又は本剤と生物学的同等性が示された製剤の情報に基づき、本剤の用法・用量の妥当性を改めて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があるか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤を FET でのホルモン補充周期に用いた国内の公表文献において確認できた 1 日用量は本剤 4 g（エストラジオールとして 4 mg）であった。また、国内の診療ガイドラインには、FET におけるホルモン補充周期での本剤の用法・用量として 1 回 2～3 包（エストラジオールとして 2～3mg）を 1 日 1～2 回と記載があるものの、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査では、本剤が主に 1 回 2～4 包（エストラジオールとして 2～4mg）を 1 日 2 回で使用されている実態が確認できたことから、当該用法・用量は、本剤の有効かつ安全な用法・用量として国内で既に確立したものであると考えた。以上の内容と、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での使用を要望されていることから、本剤の用量は、申請時（案）から変更して、1 回 2～4 包（エストラジオールとして 2～4 mg）を 1 日 2 回とすることが妥当と考える。

黄体ホルモンとの併用について、FET におけるホルモン補充周期では、排卵がなく黄体も形成されないことから、妊娠成立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投与が必要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使用する場合には黄体ホルモンの併用が必須であり、本剤の用法に黄体ホルモンとの併用を規定することが適切と考える。また、通常、胎盤からの卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの分泌が安定するのは妊娠 7～8 週とされているものの（臨床婦人科産科 2008; 62: 520-3）、国内の診療ガイドラインにおいて、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、胎盤からのホルモン分泌が安定する時期には個人差があることや、妊娠判定及び通院のタイミング等を踏まえると妊娠 8 週以降も投与される可能性があることが想定されることから、本剤の投与期間は、妊娠 8～12 週とすることが妥当と考える。

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、排卵障害や子宮内膜の発育不良等を有し、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 日目に本剤の投与が可能とは限らないことから、本剤の投与開始時期は規定していないことが適切と考える。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量（案）を「通常、成人に対しディビゲル 1mg（エストラジオールとして 1 mg 含有）1 回 2～4 包（2.0～4.0 g）を 1 日 2 回左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、1 包あたり約 400 cm² の範囲に塗布する。なお、子宮内膜が肥厚した時点で、必ず黄体ホルモン剤を併用すること。」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。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。国内の公表文献で有用性が確認された本剤の 1 日用量は 4 g（エストラジオールとして 4 mg）までであり、国内の診療ガイドラインにおける本剤の用量の記載は、1 回 2～3 包（エストラジオールとして 2～3 mg）を 1 日 1～2 回であるものの、国内の診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は、本剤の主な用法・用量は、1 回 2～4 包（エストラジオールとして 2～4 mg）を 1 日 2 回とされていることから、本邦の実臨床では、本剤は 1 日用量として最大 8 包（エストラジオールとして 8 mg）までは問題なく使用できている実態があるものと判断でき、FET におけるホルモン補充周期に用いる場合の本剤の用量を 1 回 2～4 包（エストラジオールとして 2～4 mg）を 1 日 2 回とすることは可能と判断する。

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。一方で、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、ディビゲル 1 mg（エストラジオールとして 1 mg 含有）2～4 包（2.0～4.0 g）を 1 日 2 回左右いずれか的大腿部もしくは下腹部に、1 包あたり約 400 cm² の範囲に塗布し、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〕	ディビゲル 1 mg
〔一 般 名〕	エストラジオール
〔申 請 者〕	サンファーマ株式会社
〔申請年月日〕	令和 3 年 9 月 7 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 E_2 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、本剤を含むゲル剤では、安定した血中 E_2 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で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、ディビゲル 1 mg (エストラジオールとして 1 mg 含有) 1 包 (1.0 g) を 1 日 1 回、21～28 日間、左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、約 400 cm² の範囲に塗布し、投与期間の後半に黄体ホルモン剤を併用する。」及び「通常、ディビゲル 1 mg (エストラジオールとして 1 mg 含有) 2～4 包 (2.0～4.0 g) を 1 日 2 回左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、1 包あたり約 400 cm² の範囲に塗布し、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
6	29	約 <u>11</u> ～ <u>50</u> 倍	約 <u>12</u> ～ <u>60</u> 倍

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、成人に対しディビゲル 1mg（エストラジオールとして 1mg 含有）1 包（1.0 g）を 1 日 1 回左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、約 400 cm² の範囲に塗布する。

＜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、ディビゲル 1mg（エストラジオールとして 1mg 含有）1 包（1.0 g）を 1 日 1 回、21～28 日間、左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、約 400 cm² の範囲に塗布し、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、ディビゲル 1mg（エストラジオールとして 1mg 含有）2～4 包（2.0～4.0 g）を 1 日 2 回左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、1 包あたり約 400 cm² の範囲に塗布し、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
C _{max}	Maximum concentration of analyte in serum	最高血清中濃度
CMC-Na	Sodium carboxymethyl cellulose	カルボキシメチルセルロースナトリウム
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
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
LNG	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
NET	Norethisterone	ノルエチステロン
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	英国国立医療技術評価機構
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
RCT	Randomized controlled trial	無作為化比較試験
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	—	ディビゲル 1 mg
本薬	—	(外因性) エストラジオール

審査報告書の修正表

[販 売 名] デイビゲル 1 mg
[一 般 名] エストラジオール
[申 請 者] サンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 9 月 7 日

令和 4 年 3 月 2 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
3	6	<u>33</u> の国又は地域	<u>39</u> の国又は地域
6	7、10	表 <u>5</u> 、1	表 <u>6</u> 、1
7	10	表 <u>5</u> 、1	表 <u>6</u> 、1
26	20、22	表 <u>5</u> 、3	表 <u>6</u> 、3
26	21	表 <u>5</u> 、1～3	表 <u>6</u> 、1～3
26	25	表 <u>5</u> 、1	表 <u>6</u> 、1

(下線部変更)

以上