

審査報告 (1)

令和4年2月15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] ジェミーナ配合錠
[一 般 名] エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル
[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年8月31日
[剤形・含量] 1錠中にエチニルエストラジオール 0.02 mg 及びレボノルゲストレル 0.09 mg を含有する配合製剤

[申請時の効能・効果]

○月経困難症

○生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

〈月経困難症〉

下記のいずれかを選択する。

- ・1日1錠を毎日一定の時刻に21日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。

以上28日間を1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。

- ・1日1錠を毎日一定の時刻に77日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。

以上84日間を1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、85日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

1日1錠を毎日一定の時刻に7～28日間経口投与する。

なお、投与開始は生殖補助医療の前周期の月経第1～5日とする。

(下線部追加・変更)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	15
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	15

[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、合成卵胞ホルモンである EE と合成黄体ホルモンである LNG を有効成分とする EP 配合剤であり、本邦において、2018 年 7 月に「月経困難症」の効能・効果で承認されている。また、海外において、米国で本剤と有効成分及びその含量が同一の製剤が、2007 年に「避妊」の効能・効果で承認されているが、ART における COS の開始時期の調整に係る効能・効果について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。

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」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」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、EE と LNG の併用投与の ART における COS の開始時期の調整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、排卵後に着床しなかった場合、黄体の退行に伴い黄体ホルモンと卵胞ホルモンの分泌が低下することにより、子宮内膜が脱落し月経が発現する（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p36-42）。したがって、EE 及び LNG の一定期間の併用投与

とその後の投与中止により消退出血の誘導が可能であり、それにより、EE 及び LNG を含有する本剤は ART における COS の開始時期の調整に寄与することが期待できる。

機構は、以下のように考える。本剤は、FSH や LH の分泌を抑制し、卵胞発育や排卵を抑制することで内因性の卵胞ホルモン及び黄体ホルモン濃度を低下させる（「ジェミーナ配合錠」初回承認時申請資料）。本剤は、内因性の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの分泌抑制により、本剤の投与後一定期間は投与前の子宮内膜や卵胞の状態を概ね維持した後、本剤の含有成分である EE により子宮内膜の形成を促進すると推察できる。上記に加え、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、本剤の投与とその後の投与中止により消退出血が生じる状態とすることが可能であると判断できる。さらに、COS は、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に月経開始日を起点として薬剤の開始時期が規定されていることを踏まえると、本剤は、COS の開始時期の調整が可能な作用を有すると判断する。

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。

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 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 3%（6/172 名）が EE/LNG 配合剤を使用していると回答した。主な使用法は、「1 日 1 錠を服用、月経第 1～5 日目に服用を開始、生殖補助医療の前周期に 7～28 日間連日服用する」であった。

7.2 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	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 薬剤の用法・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。	1 錠/日を 21 日間連続投与。
2	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 OC による前処置 (12~28 日間) 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	- 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 15 日)

7.3 海外の臨床試験成績に係る公表文献

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	Int J Reprod BioMed. 2018; 16: 535-40	IVF 又は ICSI を 実施予定の 18～ 35 才の女性を対 象に、COSにおけ る EP 配合剤群又 は E2V の前処置 の有効性を検討し た、無作為化評価 者盲検並行群間 比較試験	<EP 配合剤群> 前周期の月経 20 日目から EE 0.03mg/LNG 0.15 mg を 1 日 1 回 10 日間投与した。EP 配合剤の投与 終了 6 日後から r-hFSH を用いて COS を開始した。 <E2V 群> 前周期の月経 20 日目から E2V 2 mg を 1 日 2 回(4 mg/日)10 日間投与し た。E2V の投与終了 6 日後から r- hFSH を用いて COS を開始した。 <無処置群> 前処置を行わずに COS を開始した。	【無作為化例数】 EP 配合剤群:70 例(解析対象例数:53 例) E2V 群:70 例(解析対象例数:63 例) 無処置群:70 例(解析対象例数:70 例) 【有効性】 <採卵数(平均値±標準偏差)> EP 配合剤群:10.55±3.38 個 E2V 群:10.71±3.73 個 無処置群:10.40±4.38 個 <臨床妊娠率> EP 配合剤群:39.6%(21/53 例) E2V 群:42.9%(27/63 例) 無処置群:34.3%(24/76^{注)}例) 注) 文献の記載のとおり。 【安全性】 記載なし。

2	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/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 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)																													

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 行群間比較試験	<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。 <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。	【無作為化例数】 EP 配合剤群:91 例 無処置群:91 例 【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) 【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%(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) 【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) <有害事象^{注)}の内訳毎の発現割合> <table><tr><td></td><td>EP 配合剤群 (91 例)</td><td>無処置群 (91 例)</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>19.8(18)</td><td>23.1(21)</td></tr><tr><td>神経障害</td><td>14.3(13)</td><td>27.5(25)</td></tr><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>生殖系及び乳 房障害</td><td>7.7(7)</td><td>19.8(18)</td></tr><tr><td>骨格筋障害</td><td>3.3(3)</td><td>8.8(8)</td></tr><tr><td>精神障害</td><td>3.3(3)</td><td>9.9(9)</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 (91 例)	無処置群 (91 例)	胃腸障害	19.8(18)	23.1(21)	神経障害	14.3(13)	27.5(25)	一般・全身障害 及び投与部位 の状態	13.2(12)	24.2(22)	生殖系及び乳 房障害	7.7(7)	19.8(18)	骨格筋障害	3.3(3)	8.8(8)	精神障害	3.3(3)	9.9(9)
	EP 配合剤群 (91 例)	無処置群 (91 例)																							
胃腸障害	19.8(18)	23.1(21)																							
神経障害	14.3(13)	27.5(25)																							
一般・全身障害 及び投与部位 の状態	13.2(12)	24.2(22)																							
生殖系及び乳 房障害	7.7(7)	19.8(18)																							
骨格筋障害	3.3(3)	8.8(8)																							
精神障害	3.3(3)	9.9(9)																							

4	Reprod Biol Endocrinol 2013; 11: 96	IVF 又は ICSI を 実施予定の 18～ 38 才の女性を対 象に、COSにおけ る E2V 又は EP 配 合剤の前処置の 有効性を検討し た、無作為化評価 者盲検並行群間 比較試験	<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 を 12～16 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。 <E2V 群> 前周期の月経 20 日目から E2V 2 mg を 1 日 2 回 5～12 日間投与した。E2V の投与終了翌日から r-hFSH を用い て COS を開始した。	【無作為化例数】 EP 配合剤群:50 例 E2V 群:50 例 【有効性】 <採卵数(平均値±標準偏差)> EP 配合剤群:9.6±4.9 個 E2V 群:10.2±6.0 個 <臨床妊娠率> EP 配合剤群:50.0%(25/50 例) E2V 群:48.0%(24/50 例) <継続妊娠率> EP 配合剤群:46.0%(23/50 例) E2V 群:44.0%(22/50 例) <生産率> EP 配合剤群:42.0%(21/50 例) E2V 群:40.0%(20/50 例) 【安全性】 記載なし。
5	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) 【安全性】 記載なし。

6	Hum Reprod 1997; 12; 2359-65	COS 開始前に EP 配合剤投与を受け、GnRH アゴニスト法による COS を実施、IVF-ET を受けた高卵巣反応患者を対象とした後方視的検討	<PCOS 例^a、PCOS 様例^b及び原因不明の高反応例^c> 前周期に NET 1 mg/EE 0.035 mg を、自然月経期又はプロゲステロン投与による消退出血の発生した時点から 1 日 1 回 25 日間投与した。EP 配合剤投与 21 日目からリユープロレリン酢酸エステル 1 mg 1 日 1 回 5 日間投与し、消退出血の 3 日目から u-hFSH 又は hMG を用いて COS を開始した。 a: 卵巣の超音波所見に係る特定の基準を満たし、かつ臨床症状及び内分泌検査所見に係る 3 つの特定の基準（希発月経、LH/FSH 比の高値並びにテストステロン又はアンドロステロンの高値）のうち 2 個以上を満たした高卵巣反応患者の集団 b: a に示した基準のうち 1 個以上を満たした高卵巣反応患者の集団 c: a に示した基準をいずれも満たさない高卵巣反応患者の集団	【解析例数】 PCOS 群: 22 例 (37 周期) PCOS 様例: 30 例 (35 周期) 原因不明の高反応例: 21 例 (27 周期) 【有効性】 <採卵数(平均値±標準偏差)> PCOS 例: 15.9±6.5 個 PCOS 様例: 15.9±7.7 個 原因不明の高反応例: 15.3±4.8 個 <臨床妊娠率> PCOS 例: 40.5% (15/37 周期) PCOS 様例: 42.9% (15/35 周期) 原因不明の高反応例: 59.3% (16/27 周期) <継続妊娠率> PCOS 例: 35.1% (13/37 周期) PCOS 様例: 37.1% (13/35 周期) 原因不明の高反応例: 51.9% (14/27 周期) 【安全性】 <OHSS^dの発現割合> PCOS 例: 8.1% (3/37 周期) PCOS 様例: 8.6% (3/35 周期) 原因不明の高反応例: 7.4% (2/27 周期) d: いずれも軽度又は中等度であった。
---	------------------------------------	--	---	---

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。欧州の診療ガイドラインにおいて COS の前周期での卵胞ホルモン、黄体ホルモン、EP 配合剤の投与に係る記載があり、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において、COS の前周期に卵胞ホルモン、黄体ホルモン及び EP 配合剤が投与されている実態が確認できることから、国内外で COS の前周期に投与する薬剤は共通している。以上のことから、本剤の有効性の説明にあたって、本剤以外の EP 配合剤での公表文献も含め海外の公表文献を参考とすることは可能と考える。表 2 に示す海外の公表文献において、EP 配合剤を COS の前周期に投与することにより、前周期に処置がない場合と比べて明らかに妊娠等の成績が向上する結果とはいえないものの、一定の妊娠率が得られることが確認できた。また、本剤の既承認の効能・効果での開発時に実施した、国内第Ⅲ相長期投与試験において、本剤 28 日周期（21 日投与 7 日休薬）群における初回周期投与後の消退出血の発現割合は 91.4%（74/81 例）であり、その発現日の分布は、国内の産婦人科診療ガイドラインにおける EP 配合剤の投与中止 2～5 日後に消退出血が起こる旨の記載（産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p104-5）と概ね一致するものであった。加えて、ルナベル配合錠 LD（EE 0.035 mg 及び NET 1 mg を含有する配合剤）の開発時に実施した国内第Ⅲ相長期投与試験において、被験者（122 例）の登録時月経周期日数は、29.6±3.1 日（平均値±標準偏差）であり、最小値 23 日、最大値 47 日と一定の幅があったものの、21 日投与終了後（121 例）の消退出血発現までの日数は 2.4±1.1 日（平均値±標準偏差）で、各症例の消退出血の発現日数の分布は、上記の国内の産婦人科診療ガイドラインにおける消退出血の発現時期（産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p104-5）と概ね一致するものであり、月経周期に一定の幅があっても、投与終了後の一定期間内に消退出血が発現することが確認された。

以上を踏まえると、本剤を ART における COS の開始時期の調整の目的で投与した場合、消退出血を発現させ、COS の開始時期を調整することが可能と考えられ、COS 開始時期の調整に係る本剤の有効性は医学薬学上公知と考える。

機構は、COS の前周期に EP 配合剤を投与しなかった場合に比べ、投与した場合では妊娠率や生産率が低いとの報告（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。上述のとおり、海外の公表文献の結果から、COS 前周期の EP 配合剤の投与により、投与を行わない場合と比較して妊娠率や生産率の向上は期待できないと考える。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した上での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場合に比べ妊娠率や出生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）。申請者が提示した既承認の効能・効果の開発時に実施した国内第Ⅲ相試験での消退出血の発現状況から、本剤を一定期間投与した後、投与を中止することにより消退出血を発現させることが可能であることが示されており、国内の産婦人科診療ガイドラインには、EP 配合剤による月経周期の調節が可能である旨記載があること（産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p104-5）を踏まえると、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。

また、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、本剤以外の EP 配合剤の公表文献も含め、海外の公表文献を参考にしている。本剤以外の EP 配合剤の情報も参考とすることは、COS 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、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、海外の情報を参考とすることは、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. p303-7）、並びに欧州及び国内の診療ガイドラインの記載から、国内外で、卵胞ホルモンや黄体ホルモンを COS 開始時期の調整のために広く使用されている実態があり、COS 前に投与する薬剤も共通していること（表 1）を踏まえると妥当と判断する。

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 2～6 日後（表 2、1～5）又は、EP 配合剤投与中止後の消退出血の確認後（表 2、6）から COS を開始する規定でそれぞれ実施され、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に加え、国内の産婦人科診療ガイドラインや本剤の国内臨床試験における

消退出血の発現時期を踏まえると、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 が開始できていると判断する。

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 EP 配合剤を投与しなかった場合に比べ、投与した場合に妊娠率や生産率が低いと報告されている（Cochrane Database Syst Rev 2017; 5: CD006109）。また、欧州の診療ガイドラインには、COS 前の EP 配合剤の投与は有効性（妊娠率や生産率）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 周期の調整を目的とした卵胞ホルモンや黄体ホルモンの前処置が広く行われている旨、記載されている（表 1）。

国内の後方視的研究では、EP 配合剤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（千葉産婦誌 2013; 7: 1-4）。また、国内の診療ガイドラインでは、EP 配合剤は周期調整等を目的に用いられること、及び EP 配合剤の投与は妊娠率を向上させないことが記載されており、国内の成書でも、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、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの前処置は、治療スケジュールの調整等が必要な場合は行ってもよい旨記載されている（表 1）。

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、妊娠率や生産率は向上せず、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 前の EP 配合剤投与時の妊娠率は大半は、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 15 日））を著しく下回るものもなかったことから、COS の開始時期の調整に EP 配合剤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。これらの患者に対して、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妊娠率や生産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.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 10 月 25 日までに収集した副作用報告のうち、本剤を「ART における COS の開始時期の調整」に使用したことが明確な副作用報告はなかった。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、申請した用量は既

承認の効能・効果の用量と同一であること（7.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るものの、既承認の効能・効果での本剤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本剤中の卵胞ホルモンや黄体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.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.R.1 及び 7.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.R.1 及び 7.R.2 参照）から、本剤を 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では、ART における COS の開始時期の調整には、本剤のほか、本剤以外の EP 配合剤や有効成分として卵胞ホルモン又は黄体ホルモンのみを含有する製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でも、本剤を含む EP 配合剤や卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤の併用が列挙されている。以上を踏まえると、本剤は、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.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。本剤の用量は、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査では本剤は 1 日 1 錠で用いられていたこと、既承認の効能・効果の開発時に実施された健康成人女性を対象とした臨床薬理試験において本剤の 1 日 1 錠の反復投与により内因性の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの分泌抑制効果が確認され、内因性のホルモン分泌を抑制して子宮内膜の状態を一定期間維持する作用を示すと考えたこと、及び本剤により消退出血が発現することが確認できた国内第Ⅲ相試験（7.R.1 参照）も 1 日 1 錠で実施したことから、既承認用量と同一の 1 日 1 錠とした。投与期間については、上述の健康成人女性を対象とした臨床薬理試験では、本剤投与 7 日目以降に血清 E₂ の増加を抑制したこと、本剤の月経困難症の開発時における連日投与期間は最大 77 日間であるが、日本人の平均的な月経周期は 28 日であること、及び生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査における本剤の投与期間は 7～28 日間であったことを踏まえ、7～28 日とした。また、投与開始時期は、本剤の既承認の効能・効果の開発時の臨床試験において、「月経の 3 日目±2 日」としていたことから「月経第 1～5 日」とした。

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・用量を「1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 7～28 日間経口投与する。なお、投与開始は生殖補助医療の前周期の月経第 1～5 日とする。」とした。

機構は、国内の産婦人科診療ガイドラインに、月経周期を短縮する場合、EP 配合剤（低用量も含む）を月経周期の 3～5 日目から 10 日間以上投与する旨記載され、併せて低用量 EP 配合剤では投与期間が 2 週間より短いと消退出血が起こらないことがある旨記載されていること（産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p104-5）を踏まえ、投与期間の下限を 7 日とすることの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の既承認の効能・効果での開発時に実施した、国内第Ⅲ相長期投与試験において、本剤 28 日周期（21 日投与 7 日休薬）群における初回周期投与後の消退出血の発現割合は 91.4%（74/81 例）であった。既承認のルナベル配合錠 LD（EE 0.035 mg 及び NET 1 mg を含有する配合剤）では、開発時に実施した臨床試験成績から、ルナベル配合錠 LD の 21 日間投与で、殆どの症例において投与終了 2.4±1.1 日後に消退出血の発現が確認されている（7.R.1 参照）。以上に加え、国内の産婦人科診療ガイドラインの記載を踏まえると 2 週間未満の投与では月経開始日の調整ができない恐れがあることから、国内の診療ガイドラインで規定されている 21 日間（表 1）に投与期間を変更する。なお、本剤の投与対象には月経周期異常の患者も含まれることから、投与開始時期である「生殖補助医療の前周期の月経第 1～5 日」を用法・用量から削除する。以上を踏まえ、本剤の用法・用量（案）を「1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与する」に変更する。

機構は、以下のように考える。国内外の知見に基づく検討（7.R.1 及び 7.R.2 参照）から、本剤を 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。既承認の効能・効果での開発時の臨床試験において本剤を 21 日間又は 77 日間 1 日 1 錠投与した後、投与を中止することで消退出血が概ね全例で発現することが示されており（7.R.1 参照）、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果でも本剤の用量は 1 日 1 錠であったことを踏まえると、本剤の用量について、既承認用量と同一の 1 日 1 錠としたことは妥当と判断する。

本剤の投与期間について、申請者は、国内の診療ガイドラインで規定されている 21 日間とする旨説明しているが、本剤の投与目的は治療スケジュールの調整であることから、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果では本剤の投与期間は 7～28 日間であることも踏まえると、より柔軟な調整が可能となるよう、投与期間に一定の範囲を設けることの方が妥当と判断する。投与期間の上限については、上述のとおり、概ね全例で消退出血の発現が確認できた臨床試験における本剤の投与期間は 21 日間又は 77 日間であったこと、及び日本人の平均的な月経周期を考慮した旨の申請者の説明を踏まえると、28 日間とすることは妥当と判断する。投与期間の下限については、以下のように考える。国内の産婦人科診療ガイドラインでは、月経周期を短縮する場合に関して、低用量 EP 配合剤では月経周期の 3～5 日目（卵胞期）からの投与期間が 2 週間より短いと消退出血が起こらないことがある旨、記載されている。また、国内の産婦人科診療ガイドラインで月経周期を延長する方法として挙げられている卵胞期から投与する方法と黄体期から投与する方法のうち、黄体期から投与する方法を用いた際は、投与期間が 14 日より短いことも想定されるが、黄体期から投与する方法よりも卵胞期から投与する方法の方が確実に調整できる旨の記載があることに加え、黄体期から投与する方法に用いる薬剤として本剤のような低用量 EP 配合剤は挙げられていない（産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020. 公益社団法人 日本

産科婦人科学会事務局; 2020. p104-5)。以上の国内の産婦人科診療ガイドラインを踏まえると、低用量 EP 配合剤により確実に月経（消退出血）を発現させるためには、14 日間以上の投与が必要と判断できることから、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果では本剤は 7～28 日間投与されている実態は確認できているものの、本剤の投与期間の下限は 14 日間とすることの方が妥当と判断する。

以上を踏まえると、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]

1 日 1 錠を毎日一定の時刻に、通常、14～28 日間連続経口投与する。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、提出された資料等から、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。

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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ART	Assisted reproductive technology	生殖補助医療
COS	Controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
E ₂	Estradiol	エストラジオール
E2V	Estradiol valerate	エストラジオール吉草酸エステル
EE	Ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
EP	Estrogen-Progesterone	エストロゲンープロゲステロン
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology	欧州生殖医学会
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	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン
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
OC	Oral contraceptives	経口避妊薬 (卵胞ホルモンと黄体ホルモンの配合剤)
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
PCOS	Polycystic ovarian syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
r-hCG	Recombinant hCG	遺伝子組換えヒト絨毛性ゴナドトロピン
r-hFSH (r-FSH, rFSH)	Recombinant hFSH	遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン
u-hFSH	urine derived hFSH	尿由来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
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
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
本剤	—	ジェミーナ配合錠