

## 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] ヤーズフレックス配合錠  
[一般名] エチニルエストラジオール ベータデクス/ドロスピレノン  
[申請者] バイエル薬品株式会社  
[申請年月日] 令和3年9月7日  
[剤形・含量] 1錠中にエチニルエストラジオール ベータデクスとしてエチニルエストラジオール 0.020 mg 及びドロスピレノン 3 mg を含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品  
[特記事項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号) 及び「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」(令和3年7月30日付け医政研発0730第1号及び薬生薬審発0730第4号) に基づく申請  
「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」(令和3年7月30日付け医政研発0730第1号及び薬生薬審発0730第4号) に基づく迅速審査  
[審査担当部] 新薬審査第二部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整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]

子宮内膜症に伴う疼痛の改善

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)

### [用法及び用量]

### 子宮内膜症に伴う疼痛の改善

1日1錠を経口投与する。24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25日目以降に3日間連続で出血（点状出血を含む）が認められた場合、又は、連続投与が120日に達した場合は、4日間休薬する。

休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。

### 月経困難症

下記のいずれかを選択する。

・1日1錠を経口投与する。24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25日目以降に3日間連続で出血（点状出血を含む）が認められた場合、又は、連続投与が120日に達した場合は、4日間休薬する。休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。

・1日1錠を24日間連続経口投与し、4日間休薬する。以上28日間を投与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日目から次の周期の錠剤を投与し、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、通常、14～28日間連続経口投与する。

（下線部追加）

## 審査報告 (1)

令和4年2月16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] ヤーズフレックス配合錠  
[一般名] エチニルエストラジオール ベータデクス/ドロスピレノン  
[申請者] バイエル薬品株式会社  
[申請年月日] 令和3年9月7日  
[剤形・含量] 1錠中にエチニルエストラジオール ベータデクスとしてエチニルエストラジオール 0.020 mg 及びドロスピレノン 3 mg を含有する錠剤

## [申請時の効能・効果]

子宮内膜症に伴う疼痛の改善

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]

子宮内膜症に伴う疼痛の改善

1日1錠を経口投与する。24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25日目以降に3日間連続で出血（点状出血を含む）が認められた場合、又は、連続投与が120日に達した場合は、4日間休薬する。

休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。

月経困難症

下記のいずれかを選択する。

・1日1錠を経口投与する。24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25日目以降に3日間連続で出血（点状出血を含む）が認められた場合、又は、連続投与が120日に達した場合は、4日間休薬する。休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。

・1日1錠を24日間連続経口投与し、4日間休薬する。以上28日間を投与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日目から次の周期の錠剤を投与し、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 錠を生殖補助医療の前周期に 14～28 日間連続経口投与する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	19
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	19

[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- $\beta$ -CD と合成黄体ホルモンである DRSP を有効成分とする EP 配合剤である。本邦において、2016 年 12 月に「子宮内膜症に伴う疼痛の改善」及び「月経困難症」の効能・効果で、最大 120 日周期での投与方法の用法・用量で承認され、2019 年 5 月には、「月経困難症」の効能・効果に 28 日周期での投与方法の用法・用量が承認されている。海外において、本剤は、2012 年に豪州で「避妊」及び「避妊を望む女性における中等度尋常性ざ瘡の治療」の効能・効果で承認され、2022 年 2 月現在、豪州を含む 5 カ国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・効果についてはいずれの国又は地域にお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。

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- $\beta$ -CD と DRSP 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、子宮内膜は、卵胞の発育に伴い分泌が増加する卵胞ホ

ルモンにより肥厚し、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腺組織に変化することで受精卵の着床が可能な状態となる。着床が起こらなかった場合、黄体の退行により、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 (Pediatr Rev 2013; 34: 6-18)。したがって、EE-β-CD 及び DRSP 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を誘導することは可能であり (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 日本産婦人科学会事務居局 2020. p104-5、Clin Drug Investig 2011; 31: 519-25 等)、それにより、EE-β-CD 及び DRSP を含有する本剤は ART における COS の開始時期を調整できる効力を示すと考える。

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 (「ヤーズ配合錠<sup>1)</sup>」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-β-CD 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。

<sup>1)</sup> 本邦において 2010 年 7 月に「月経困難症」の効能・効果で承認された、本剤と有効成分及びその分量が同一の錠剤 24 錠とプラセボ錠 4 錠からなる製剤

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）が本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	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1錠/日を21日間連続投与。</li> </ul>
2	Ovarian Stimulation for IVF/ICSI. <sup>a</sup> (ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group; 2019. p37-41)	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>	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"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>	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16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 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	<p>&lt;EP 配合剤群&gt; 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>&lt;無処置群&gt; 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】 &lt;採卵数(平均値±標準偏差)&gt; EP 配合剤群: 13.5±6.7 個 無処置群: 10.2±6.0 個 &lt;臨床妊娠率&gt; EP 配合剤群: 13.0% (4/31 例) 無処置群: 38.0% (12/32 例) &lt;継続妊娠率&gt; EP 配合剤群: 13.0% (4/31 例) 無処置群: 25.0% (8/32 例)</p> <p>【安全性】 &lt;有害事象<sup>注)</sup>全体の発現割合&gt; EP 配合剤群: 80.6% (25/31 例) 無処置群: 81.2% (26/32 例) &lt;有害事象<sup>注)</sup>の内訳毎の発現割合&gt;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>EP 配合剤群 (31 例)</th> <th>無処置群 (32 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与部位の状態</td> <td>45.2(14)</td> <td>31.3(10)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>45.2(14)</td> <td>37.5(12)</td> </tr> <tr> <td>腹部不快感</td> <td>22.6(7)</td> <td>25.0(8)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>22.6(7)</td> <td>21.9(7)</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害 (疲労)</td> <td>19.4(6)</td> <td>15.6(5)</td> </tr> <tr> <td>卵巣嚢胞</td> <td>6.5(2)</td> <td>12.5(4)</td> </tr> <tr> <td>気分変調</td> <td>6.5(2)</td> <td>6.3(2)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>32.3(10)</td> <td>21.9(7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>% (例数) 注) 前処置期間及び COS 期間を含む試験期間全体で評価された。</p>		EP 配合剤群 (31 例)	無処置群 (32 例)	投与部位の状態	45.2(14)	31.3(10)	頭痛	45.2(14)	37.5(12)	腹部不快感	22.6(7)	25.0(8)	胃腸障害	22.6(7)	21.9(7)	一般・全身障害 (疲労)	19.4(6)	15.6(5)	卵巣嚢胞	6.5(2)	12.5(4)	気分変調	6.5(2)	6.3(2)	その他	32.3(10)	21.9(7)
	EP 配合剤群 (31 例)	無処置群 (32 例)																												
投与部位の状態	45.2(14)	31.3(10)																												
頭痛	45.2(14)	37.5(12)																												
腹部不快感	22.6(7)	25.0(8)																												
胃腸障害	22.6(7)	21.9(7)																												
一般・全身障害 (疲労)	19.4(6)	15.6(5)																												
卵巣嚢胞	6.5(2)	12.5(4)																												
気分変調	6.5(2)	6.3(2)																												
その他	32.3(10)	21.9(7)																												



出典	試験デザイン	使用薬剤、用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要																					
2 Hum Reprod 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	<p>&lt;EP配合剤群&gt; 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>&lt;無処置群&gt; 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】 &lt;採卵数(平均値±標準偏差)&gt; EP配合剤群:11.4±7.3個 無処置群:10.9±10.9個 &lt;臨床妊娠率&gt; EP配合剤群:20.9% (19/91例) 無処置群:24.2% (22/91例) &lt;継続妊娠率&gt; EP配合剤群:18.7% (17/91例) 無処置群:22.0% (20/91例) &lt;生産率&gt; EP配合剤群:18.7% (17/91例) 無処置群:18.7% (17/91例)</p> <p>【安全性】 &lt;有害事象全体の発現割合&gt; EP配合剤群:41.8% (38/91例) 無処置群:54.9% (50/91例) &lt;有害事象<sup>注)</sup>の内訳毎の発現割合&gt;</p> <table border="1"> <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>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> </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)	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)																						

	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	Reprod Biol Endocrinol 2013; 11: 96	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	<p>&lt;EP配合剤群&gt; 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。</p> <p>&lt;E2V群&gt; 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。</p>	<p>【無作為化例数】 EP配合剤群:50例 E2V群:50例</p> <p>【有効性】 &lt;採卵数(平均値±標準偏差)&gt; EP配合剤群:9.6±4.9個 E2V群:10.2±6.0個 &lt;臨床妊娠率&gt; EP配合剤群:50.0% (25/50例) E2V群:48.0% (24/50例) &lt;継続妊娠率&gt; EP配合剤群:46.0% (23/50例) E2V群:44.0% (22/50例) &lt;生産率&gt; EP配合剤群:42.0% (21/50例) E2V群:40.0% (20/50例)</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
4	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配合剤等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>&lt;EP配合剤群&gt; 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配合剤の投与終了5日後からr-hFSHを用いてCOSを開始した。</p> <p>&lt;NET群&gt; 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>&lt;E<sub>2</sub>群&gt; 推定月経日の10日前からE<sub>2</sub> 4 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>&lt;無処置群&gt; 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) E<sub>2</sub>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】 &lt;採卵数(平均値±標準偏差)&gt; EP配合剤群:14±8.3個 NET群:12.6±7.3個 E<sub>2</sub>群:13.1±7.0個 無処置群:9.9±5.4個 &lt;採卵実施例数あたりの臨床妊娠率&gt; EP配合剤群:25.0% (5/20例) NET群:35.0% (7/20例) E<sub>2</sub>群:21.0% (4/19例) 無処置群:50.0% (12/24例) &lt;採卵実施例数あたりの生産率&gt; EP配合剤群:15.0% (3/20例) NET群:25.0% (5/20例) E<sub>2</sub>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
5	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>&lt;EP配合剤群&gt; 前周期の月経1～2日目からEE 0.03 mg/LNG 0.15 mg<sup>注)</sup>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>&lt;無処置群&gt; 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】 &lt;採卵数(平均値±標準偏差)&gt; EP配合剤群:10.2±0.8個 無処置群:11.7±0.9個 &lt;臨床妊娠率&gt; EP配合剤群:48.7% (56/115例) 無処置群:56.6% (64/113例) &lt;継続妊娠率&gt; EP配合剤群:47.8% (55/115例) 対照群:53.9% (61/113例) &lt;生産率&gt; 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>
6	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>&lt;EP配合剤群&gt; 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>&lt;無処置群&gt; 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】 &lt;継続妊娠率&gt; 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
7	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。	<b>【無作為化例数】</b> 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)  <b>【COS開始例数】</b> 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、5例が自然妊娠、11例がそ 他の理由により、COSを開始しなかった。)  <b>【有効性】</b> <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)  <b>【安全性】</b> 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
8	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>&lt;EP 配合剤群&gt; 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>&lt;無処置①群&gt; 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>&lt;無処置②群&gt; 前処置を行わず、GnRH アンタゴニス 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><b>【無作為化例数】</b> 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><b>【COS 開始例数】</b> 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><b>【有効性】</b> &lt;採卵数（平均値±標準偏差）&gt; 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 &lt;継続妊娠率&gt; 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><b>【安全性<sup>注)</sup>】</b> &lt;有害事象全体の発現割合&gt; 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） &lt;重篤な有害事象の発現割合&gt; 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） &lt;副作用の発現割合&gt; 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） &lt;OHSS の発現割合&gt; 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 又は GnRH アゴニスト又はアンタゴニストが投与され 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
9	Fertile Steril 1998; 70: 1063-9	IVFを実施予定の女性を対象に、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>&lt;EP配合剤群&gt; 前周期の月経 1 日目から EE 0.03 mg/DSG 0.15 mg を 2 週間投与した。EP 配合剤の投与最終日から GnRH アゴニストの投与を開始し、下垂体脱感作の確認後、u-hFSH 又は hMG を用いて COS を開始した。</p> <p>&lt;無処置群&gt; 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、u-hFSH 又は hMG を用いて COS を開始した。</p>	<p>【無作為化例数】 EP 配合剤群：51 周期 無処置群：51 周期</p> <p>【有効性】 &lt;採卵数（中央値（範囲））&gt; EP 配合剤群：11（7-19）個 無処置群：10（7-15）個 &lt;臨床妊娠率&gt; EP 配合剤群：37.2% 無処置群：33.3%</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
10	Clin Exp Reprod Med 2011; 38: 228-33	IVF 又は ICSI を実施予定の 28～41 歳の低卵巣反応性患者を対象に、COS における EP 配合剤の前処置の有効性を検討した、無作為化比較試験	<p>&lt;EP 配合剤群&gt; 前周期に EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を 21 日間投与した。EP 配合剤の投与終了 5 日後から、r-hFSH を用いて COS を開始した。卵胞が規定の大きさに達した時点で GnRH アンタゴニストを投与した。</p> <p>&lt;無処置①群&gt; 前処置を行わず、月経 3 日目から、r-hFSH を用いて COS を開始した。卵胞が規定の大きさに達した時点で GnRH アンタゴニストを投与した。</p> <p>&lt;無処置②群&gt; 前処置を行わず、GnRH アゴニストによる下垂体脱感作の後、月経 3 日目から、r-hFSH を用いて COS を開始した。</p>	<p>【無作為化例数】 EP 配合剤群：40 例 無処置①群：40 例 無処置②群：40 例</p> <p>【COS 開始例数】 EP 配合剤群：40 例 無処置①群：40 例 無処置②群：40 例</p> <p>【有効性】 &lt;採卵数（平均値±標準偏差）&gt; 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 &lt;臨床妊娠率&gt; 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） &lt;生産率&gt; 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）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
11	Human Reprod 2004; 19: 1993-2000	ICSI を実施予定の PCOS 患者を対象に、COS における EP 配合剤の前処置の有効性を検討した、無作為化比較試験	<p>&lt;EP 配合剤群&gt; 月経 5 日目から EE 0.035 mg/酢酸シプロテロン 2 mg を 21 日間投与した。これを 1 投与周期として合計 3 周期投与した後、月経 4 日目から hMG を用いて COS を開始した。</p> <p>&lt;無処置群&gt; 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、hMG を用いて COS を開始した。</p>	<p>【無作為化例数】 EP 配合剤群：27 例（解析対象例数：25 例） 無処置群：29 例（解析対象例数：24 例）</p> <p>【有効性】 &lt;採卵数（平均値±標準偏差）&gt; EP 配合剤群：16.3±6.4 個 無処置群：17.6±5.9 個 &lt;開始周期あたりの妊娠率&gt; EP 配合剤群：37.0% 無処置群：34.5%</p> <p>【安全性】 &lt;OHSS の発現割合<sup>注)</sup>&gt; EP 配合剤群：8.0% 無処置群：8.3% 注) COS を完了した被験者が解析対象とされた。</p>

表3 EP 配合剤投与による消退出血の発現状況に関する  
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 Clin Drug Investig 2011; 31: 519-25	避妊を希望する17～36歳の女性を対象とした4試験におけるEP配合剤投与時の消退出血の発現状況に関する後方視的な検討	いずれの群においても、以下の投与方法を1投与周期として、7～13投与周期投与した。  <EE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg 投与例> EE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg (ヤーズ配合錠)を1日1回24日間投与した後プラセボ錠を4日間投与した。  <EE 0.02 mg/DSG 0.15 mg 投与例> EE 0.02 mg/DSG 0.15 mgを1日1回21日間投与した後プラセボ錠を7日間投与した。	<b>【解析例数】</b> EE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg 投与例:1285例 EE 0.02 mg/DSG 0.15 mg 投与例:471例  <b>【有効性】</b> <第1投与周期において消退出血が認められた割合> EE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg 投与例:87.6% EE 0.02 mg/DSG 0.15 mg 投与例:86.4%  <b>【安全性】</b> 記載なし。															
2 Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012; 162: 91-5	避妊を希望する18～35歳の女性を対象とした2試験におけるEP配合剤投与時の消退出血の発現状況に関する後方視的な検討	いずれの群においても、以下の投与方法を1投与周期として、13投与周期投与した。  <EE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg 投与例> EE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg (ヤーズ配合錠)を1日1回24日間投与した後プラセボ錠を4日間投与した。  <EE 0.03 mg/DRSP 3 mg 投与例> EE 0.03 mg/DRSP 3 mgを1日1回21日間投与した後プラセボ錠を7日間投与した。	<b>【解析例数】</b> EE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg 投与例:1027例 EE 0.03 mg/DRSP 3 mg 投与例:326例  <b>【有効性】</b> <第1投与周期において消退出血が認められた割合> EE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg 投与例:82.0% EE 0.03 mg/DRSP 3 mg 投与例:94.8%  <b>【安全性】</b> <出血性事象による早期投薬中止の割合> EE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg 投与例:1.0% (10/1027例) EE 0.03 mg/DRSP 3 mg 投与例:3.4% (11/326例)  <出血性事象の内訳毎の発現割合> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>EE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg 投与例 (1027例)</th> <th>EE 0.03 mg/DRSP 3 mg 投与例 (326例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>無月経</td> <td>1(0.1)</td> <td>0(0)</td> </tr> <tr> <td>月経間出血</td> <td>6(0.6)</td> <td>5(1.5)</td> </tr> <tr> <td>月経過多</td> <td>2(0.2)</td> <td>0(0)</td> </tr> <tr> <td>月経不順</td> <td>1(0.1)</td> <td>6(1.8)</td> </tr> </tbody> </table> 例数(%)		EE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg 投与例 (1027例)	EE 0.03 mg/DRSP 3 mg 投与例 (326例)	無月経	1(0.1)	0(0)	月経間出血	6(0.6)	5(1.5)	月経過多	2(0.2)	0(0)	月経不順	1(0.1)	6(1.8)
	EE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg 投与例 (1027例)	EE 0.03 mg/DRSP 3 mg 投与例 (326例)																
無月経	1(0.1)	0(0)																
月経間出血	6(0.6)	5(1.5)																
月経過多	2(0.2)	0(0)																
月経不順	1(0.1)	6(1.8)																

	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	Treat Endocrinol 2006; 5: 115-21	避妊を希望する18～35歳の女性を対象に、EP配合剤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	いずれの群においても、以下の投与方法を1投与周期として、7投与周期投与した。 <EE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg 群> EE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg (Yasminelle)を1日1回21日間投与した後7日間休薬した。 <EE 0.02 mg/DSG 0.15 mg 群> EE 0.02 mg/DSG 0.15 mgを1日1回21日間投与した後7日間休薬した。	【無作為化例数】 EE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg 群:222例(解析対象例数:220例) EE 0.02 mg/DSG 0.15 mg 群:223例(解析対象例数:221例) 【有効性】 <消退出血が認められなかった割合> 第1投与周期 EE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg 群:8.02% (15/187例) EE 0.02 mg/DSG 0.15 mg 群:9.34% (17/182例) 【安全性】 EE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg 群及びEE 0.02 mg/DSG 0.15 mg 群合計で24.3% (107/441例)に、治療に関連すると評価された有害事象が認められた。 認められた事象(2%以上)の内訳は、臨床検査値異常(14.8%)、頭痛(4.8%)、不正出血(4.5%)であった。

#### 7.4 国内の臨床研究等に係る公表文献

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国内の臨床研究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 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	研究デザイン	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	千葉産婦誌. 2013; 7: 1-4	ART施行データ(2011～2012年)を用いた、COSにおけるEP配合剤の前処置の有効性に関する後方視的な検討	前周期の月経3日目からEE 0.035 mg/NET 1 mg又はEE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg(ヤーズ配合錠)を投与した。消退出血開始2～5日目からu-hFSH又はhMGを用いてCOSを開始した。	【解析例数】 EE 0.035 mg/NET 1 mg 投与例:50例 EE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg 投与例:58例 【有効性】 <採卵数> EE 0.035 mg/NET 1 mg 投与例:6.3±4.2個 EE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg 投与例:7.4±5.0個 【安全性】 記載なし。

#### 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。国内の成書の記載(生殖医療の必修知識2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p295-9及びp303-7)から国内外のARTの定義及びIVF/ICSIの適応となる患者は概ね同様と判断でき、国内外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、ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum reprod Open 2020; 2020: hoaa009、Fertility problems: assessment and treatment. National Institute for Health and Care Excellence



clinical guideline. 2013 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-pdf-35109634660549> (最終確認日: 2022年2月16日) ) 及び生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査から ART における COS に際して用いる薬剤の種類やその投与方法も同様であることから、海外の情報を日本人における本剤の有効性の説明に用いることは妥当と考える。したがって、本剤の有効性について、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に加え、国内外の公表文献等に基づき説明することとした。

国内の公表文献(表4)では、ヤーズ配合錠<sup>1)</sup>を含む EP 配合剤の投与後、消退出血開始2~5日目に COS を開始する旨記載があり、当該公表文献では、ヤーズ配合錠<sup>1)</sup>の投与により COS の開始時期の調整が行われたと解釈できる。

また、上記以外の EP 配合剤を COS 開始の前周期に投与した海外の公表文献では、EP 配合剤による前処置を経て COS が開始されていることから(表2、1~11)、EP 配合剤の投与により COS が予定どおり開始可能な状態に調整されたと解釈できる。

さらに、本剤やヤーズ配合錠<sup>1)</sup>の、既承認効能(子宮内膜症、月経困難症)の開発時の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験(「ヤーズフレックス配合錠」、「ヤーズ配合錠<sup>1)</sup>」初回承認申請時添付資料)並びに本剤と有効成分及びその含量が同一の EP 配合剤の海外公表文献(表3、1~3)において、第1投与周期の消退出血の発現割合は79.6%~92.0%であった。

以上の公表文献等の内容、並びに卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの生理学的な作用(3.R 参照)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においても、大多数の症例において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る。

加えて、欧州の診療ガイドラインには COS 周期の調整を目的に EP 配合剤が投与されている旨の記載があり、国内の診療ガイドラインには、EP 配合剤が ART の COS の開始時期の調整を目的に用いられている旨の記載、国内の成書には、COS において、EP 配合剤を治療スケジュール調整の目的で行うことを紹介する記載がある(表1)。また、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において、COS の前周期に本剤が投与されている実態が確認できる。

したがって、ART における COS の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、投与した場合に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。当該報告におけるメタアナリシスに用いられた公表文献の多くは、COS 前周期の EP 配合剤の投与の有無で採卵数に有意差はなかった。国内の後方視的研究では、COS 前周期の EE-β-CD 0.02 mg/DRSP 3 mg の投与例で採卵数は7.4±5.0個、受精卵数は3.1±2.3個、受精率は41.9%であり、採卵数と生産率の関係を検討した海外の公表文献(Human Reproduction 2011; 26: 1768-74)における採卵数(中央値9個)と比較して明らかに少ないものではなかった一方、受精卵数(中央値5個)と比較して少ない傾向であったが、国内の公表文献では実施施設で男性不妊を多く扱っており重度の乏精子症患者等が多く含まれていたことが受精卵数の少なさに影響した可能性を言及している。加えて、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、COS の前周期に EP 配合剤を投与しな

かった場合に比べ EP 配合剤を投与した場合、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)。申請者が提示した既承認の効能・効果の開発時に本剤やヤーズ配合錠<sup>1)</sup>を用いて実施した国内第Ⅲ相試験等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。

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 2~5 日後(表 2、1~6 及び 8~11)又は、EP 配合剤投与中止後の消退出血の確認後(表 2、7)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、ヤーズ配合錠<sup>1)</sup>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 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、1～11）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](https://www.jsog.or.jp/activity/art/2019data_202107.pdf)（最終確認日：2022 年 2 月 16 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 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 9 月 6 日までに収集した副作用報告のうち、不妊症治療に使用された症例では、重篤な副作用の報告はなく、報告された 4 例 6 件（月経中間期出血 2 例、頭痛、悪心及び下痢 1 例、感覚鈍麻 1 例）はすべて非重篤であり、いずれの事象も既に注意喚起されている副作用であった。なお、これらの症例の中で、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、不妊症治療に使用された症例についての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及び国内の診療ガイドラインを踏まえ、既承認用量と同一の 1 日 1 錠とすることが妥当と判断した。投与期間については、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法・用量における投与期間が 7～28 日であったこと、既承認の効能・効果での用法・用量から本剤の連続 120 日間までの投与の安全性は臨床的に問題ないと考えたこと、国内の産婦人科診療ガイドラインでは、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旨、記載されており（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; 2020. p104-5）、周期調整を行う観点から 14 日間以上の投与が必要と考えたことから、14～28 日間とすることが妥当と判断した。以上より、本剤の申請用法・用量は「1 日 1 錠を生殖補助医療の前周期に 14～28 日間連続経口投与する。」とした。

機構は、申請用法・用量に、本剤の開始時期として「生殖補助医療の前周期に」との規定を設けていることの必要性について、本剤の効能・効果から、本剤の投与開始時期は自明であることを踏まえて検討するよう求め、申請者は、「生殖補助医療の前周期に」は削除すると説明した。

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 24 日間又は最大 120 日間 1 日 1 錠投与して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、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 日間であったことも踏まえると、より

柔軟な調整が可能となるよう、申請用法・用量のように、投与期間に一定の範囲を設けることは妥当と判断する。生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果から、本剤を 28 日間まで投与した実態が確認できたことや、COS の開始時期の調整に必要な投与期間が 14 日間以上であるという申請者の説明に加え、上記の既承認の効能・効果での開発時の臨床試験から 120 日間連続経口投与後までは、本剤の投与中止により消退出血が生じると判断できること、及び一般的な月経周期は 28 日間であることを踏まえると、投与期間を 14～28 日間とすることは妥当と判断する。

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、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

## 審査報告 (2)

令和4年3月2日

### 申請品目

[販売名] ヤーズフレックス配合錠  
[一般名] エチニルエストラジオール ベータデクス/ドロスピレノン  
[申請者] バイエル薬品株式会社  
[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、治療前周期に低用量 EP 配合剤で 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を患者に説明の上で本剤投与の可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、本剤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

専門委員より、若年女性がヤーズ配合錠の使用開始 1 カ月以内に血栓症で死亡した症例報告もあり、血栓症は、本剤を ART における COS に使用する場合にも注意が必要である旨の意見が示された。機構は、血栓症については、既承認の効能・効果において添付文書の警告の項で注意喚起を行っているが、本剤を ART における COS の開始時期の調整に用いる場合も同様に注意が必要であると判断していると説明した。

以上の説明を含め、日本人において ART における COS の開始時期の調整に本剤を用いた場合の安全性は、既承認の効能・効果での使用時と同様に安全確保に係る方策を実施すれば、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」は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。

また、本剤の臨床的位置付けについて、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、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、本剤の投与期間について、国内の診療ガイドラインでは、低用量 EP 配合剤を ART における COS の開始時期の調整に用いる場合の投与期間は、本剤以外の製剤も含めていずれも 21 日間とされているが、本剤は、既承認の効能・効果で 28 日間を超える投与が可能な製剤として承認されており、当該用法・用量で消退出血が生じることが既承認の効能・効果の開発時の臨床試験成績から確認できることを踏まえると 28 日間を上限とすることは可能と考える旨の意見が示された。以上を含め、本剤の用法・用量を「1 日 1 錠を、通常、14～28 日間連続経口投与する。」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
9	表 2、5	<採卵数（平均値±標準偏差）>	<採卵数（平均値±標準誤差）>
9	表 2、9	Fertile Steril 1998; 70: 1063-9	Fertil Steril 1998; 70: 1063-9
13	表 3	COS の有効性及び安全性に関する記載の概要	EP 配合剤投与による消退出血の発現状況に関する記載の概要

## 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]

子宮内膜症に伴う疼痛の改善

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)

[用法・用量]

子宮内膜症に伴う疼痛の改善

1日1錠を経口投与する。24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25日目以降に3日間連続で出血（点状出血を含む）が認められた場合、又は、連続投与が120日に達した場合は、4日間休薬する。

休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。

#### 月経困難症

下記のいずれかを選択する。

・1日1錠を経口投与する。24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25日目以降に3日間連続で出血（点状出血を含む）が認められた場合、又は、連続投与が120日に達した場合は、4日間休薬する。休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。

・1日1錠を24日間連続経口投与し、4日間休薬する。以上28日間を投与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日目から次の周期の錠剤を投与し、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、通常、14～28日間連続経口投与する。

（下線部追加）

以上



## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ART	Assisted reproductive technology	生殖補助医療
COS	Controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
DSG	Desogestrel	デソゲストレル
DRSP	Drospirenone	ドロスピレノン
E <sub>2</sub>	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
EE-β-CD	Ethinylestradiol betadex	エチニルエストラジオール ベータデクス
EP	Estrogen-progestin	エストロゲン-プロゲスチン
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
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 contraceptive	経口避妊薬
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
PCOS	Polycystic ovary syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
r-hFSH (r-FSH, rFSH)	Recombinant hFSH	遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン
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	—	ヤーズフレックス配合錠