

## 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] ジュリナ錠 0.5 mg  
[一般名] エストラジオール  
[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錠中にエストラジオールを 0.5 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及び凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期に関する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状

血管運動神経症状 (Hot flush 及び発汗)、膣萎縮症状

閉経後骨粗鬆症

生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期

(下線部追加)

[用法及び用量]

更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状

通常、成人に対しエストラジオールとして1日1回0.5 mgを経口投与する。

なお、増量する場合は、エストラジオールとして1日1回1.0 mgを経口投与することができる。

閉経後骨粗鬆症

通常、成人に対しエストラジオールとして1日1回1.0 mgを経口投与する。

生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

通常、エストラジオールとして1日1回0.5又は1.0 mgを21～28日間経口投与し、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、エストラジオールとして1日0.5～4.5 mgを経口投与し、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。なお、1回投与量は2.0 mgを超えないこと。

(下線部追加)

審査報告 (1)

令和4年2月10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] ジュリナ錠 0.5 mg  
[一般名] エストラジオール  
[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錠中にエストラジオールを 0.5 mg 含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状  
血管運動神経症状 (Hot flush 及び発汗)、膣萎縮症状  
閉経後骨粗鬆症  
生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整  
凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期

(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症状  
通常、成人に対しエストラジオールとして1日1回 0.5 mg を経口投与する。  
なお、増量する場合は、エストラジオールとして1日1回 1.0 mg を経口投与することができる。

閉経後骨粗鬆症

通常、成人に対しエストラジオールとして1日1回 1.0 mg を経口投与する。

生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

通常、成人に対しエストラジオールとして1日1回 0.5 mg 又は 1.0 mg を生殖補助医療の前周期に 21～28 日間経口投与する。

凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期

通常、成人に対しエストラジオールとして1回 1.0 mg～2.0 mg を1日 2～3 回凍結融解胚移植の周期に経口投与する。

(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 .....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	7
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	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、E<sub>2</sub>を有効成分とし、日本シエーリング株式会社（現バイエル薬品株式会社）により開発された経口剤である。本剤は、本邦において、2008年4月に「更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状 血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）、腔萎縮症状」の効能・効果で承認され、2008年10月に「閉経後骨粗鬆症」の効能・効果が追加されているが、2022年2月現在、海外において、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得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](https://www.jsog.or.jp/activity/art/2019data_202107.pdf)（最終確認日：2022年2月10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、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、この方法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るが、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製剤が、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、卵胞の発育に伴い分泌が増加するE<sub>2</sub>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、月経が発現し (Pediatr Rev 2013; 34: 6-18)、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の開始時期が調整できる効力を有すると考える。また、本薬は、黄体ホルモンとの併用投与により、生理学的なホルモン分泌と同様の子宮内膜の形成や妊娠の維持が期待できることから、本薬はFETにおけるホルモン補充周期の効力を有すると考える。

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

器官形成期後期（妊娠 11～17 日目）のマウスに媒体（オリーブ油）、EE 0.01 又は 0.02 mg/kg/日を反復経口投与し、3 週齢時に離乳させた雌の出生児を 10～14 週齢時に剖検し、膣及び子宮を病理組織学的に評価した試験において、出生児の膣上皮の角化亢進及び間質内増殖、並びに子宮内膜の上皮絨毛状増殖及び嚢胞状管腺増殖等が認められ、これらの膣及び子宮上皮の変化は癌性変化に移行する可能性が示唆されている（医学のあゆみ 1976; 98: 537-8、医学のあゆみ 1976; 99: 611-2）。また、雌新生児マウスに生後 1～5 日に本薬 5 µg/匹で反復投与したとき、7～15 カ月齢で、膣上皮の持続的角化及び膣上皮細胞の管腔又は間質への増殖が認められ、これらは前癌病変又は癌性変化であることが示唆されている（J Nat Cancer Inst 1964; 33: 855-65）。以上の報告で生殖器の癌性変化を誘発する可能性が示唆されたことから、既承認効能・効果での本剤の使用に際しては、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ている。しかしながら、以上の報告で認められたこれらの所見は、本薬と比較して卵胞ホルモン作用の強い EE を器官形成期後期に過剰量<sup>1)</sup> 投与したとき、又は出生児に本薬を臨床用量より過剰量<sup>2)</sup> 投与したときに認められたものであった。また、FET におけるホルモン補充周期で本剤を投与する際には妊娠前（子宮内膜肥厚確認後の胚移植前）から本剤の投与終了まで黄体ホルモンが併用投与されるが、新生児マウスへの本薬 5 又は 20 µg/day<sup>3)</sup> 投与により生じる持続発情及び膣上皮の角化は黄体ホルモン 100 µg/day の併用投与により発生率が低下することが報告されている（Cancer Res 1977; 37: 67-75）。以上の報告とマウスはヒトに比して卵胞ホルモンに対する感受性が高いことも考慮すると（Food Chem Toxicol 2002; 40: 905-12、Mol Endocrinol 1997; 11: 917-27）、FET におけるホルモン補充周期で本剤を投与した際に、次世代女兒の生殖器の癌性変化に繋がるような重篤な影響を及ぼす可能性は低いことが示唆される。

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及び摂餌量減少、F1 胎児の胚・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（「ジュリナ錠」初回承認申請時添付資料）。媒体投与時（内因性）の血中 E<sub>2</sub> 濃度（25.0 pg/mL<sup>4)</sup>）に対する本薬の無毒性量 0.1 mg/kg 投与時の曝露量（C<sub>max</sub> : 38.9 pg/mL）の

- 1) 低用量 OC としての EE の既承認用量 0.02～0.04 mg（体重を 60 kg として 0.0004～0.0007 mg/kg）の約 14～50 倍
- 2) 雌新生児マウスの体重を 3 g とすると本薬 5 µg/body は約 1670 µg/kg であり、申請時用法・用量における最大 1 日用量 6 mg（体重を 60 kg として 100 µg/kg）の約 17 倍
- 3) 雌新生児マウスの体重を 3 g とすると本薬 5 又は 20 µg/body は約 1670 又は 6670 µg/kg であり、申請時用法・用量における最大 1 日用量 6 mg（体重を 60 kg として 100 µg/kg）の約 17 倍又は 67 倍である。
- 4) 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。

比は約 1.6 であった。非妊娠時に対する妊娠第 1 三半期（ラットでは器官形成期初期）の内因性 E<sub>2</sub> 濃度の比（以下同様）は、ラットで約 0.8~1.2 (22.6 pg/mL/28.0 pg/mL~22.6 pg/mL/18.2 pg/mL) (Toxicol Sci 1998; 44: 143-54、Endocr Regul 2019; 53: 139-45)、ヒトで約 6.3~19.0 (1260 pg/mL (生理的範囲 : 208.5~4289 pg/mL の平均値) / 201.4 pg/mL~1260 pg/mL/66.3 pg/mL) (医学と薬学 2015; 72: 931-41) であり、ヒトは、ラットと比較して、妊娠時と非妊娠時の内因性 E<sub>2</sub> 濃度の変動が少なくとも約 5.3 倍 (6.3/1.2 倍) 大きかった。以上の知見を踏まえ、ヒトでの本薬投与時の血中 E<sub>2</sub> 濃度が、ヒト自然妊娠第 1 三半期における血中 E<sub>2</sub> 濃度の 8.5 倍（ラットにおける対照群の内因性 E<sub>2</sub> 濃度に対する本薬の無毒性量投与時の曝露量の比である 1.6 に、上述の非妊娠時に対する妊娠時の内因性 E<sub>2</sub> 濃度の比のラットとヒトの比の最小値である 5.3 を乗じた値）を上回る値とならなければ、胎児毒性のリスクは低いと考えた。閉経後の女性に対して、臨床予定最大用量である本剤 1 日 1 回 4.5 mg を反復経口投与時の C<sub>max</sub> は約 330 pg/mL と推定されたため、ヒト自然妊娠第 1 三半期の女性に対して、本薬を臨床用量投与した際の血中 E<sub>2</sub> 濃度は、生理的範囲 (208.5~4289 pg/mL) の 1.1~2.6 倍 (538.5~4619 pg/mL) となると推定され、上述の 8.5 倍を下回ることから、本剤 1 日 1 回 4.5 mg 投与時の胎児毒性のリスクは低いと考える。また、以上の知見を踏まえると、本剤 1 日 1 回 4.5 mg を投与した場合に、移植された胚が自然妊娠における妊娠初期と比較して過量の E<sub>2</sub> に曝露される可能性は低い。

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、本剤の投与により次世代の生殖器の癌性変化等の重篤な影響を及ぼす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した根拠について、新生児マウスへの本薬投与により生殖器の癌性変化が認められていることに加え、本薬と比較して卵胞ホルモン作用の強い EE を用いた検討ではあるが、器官形成期後期のマウスへの EE 投与で児の生殖器の癌性変化が認められていることから、器官形成期以降も含め妊娠期間中の本薬投与が、児の生殖器の癌性変化を生じさせる潜在的なリスクを有すると判断する。妊娠中の本薬投与による児の生殖器の癌性変化について、申請者は、新生児マウスへの本薬投与により生じた生殖器の過形成病変の発生率が黄体ホルモンの併用により低下するとの報告 (Cancer Res 1977; 37: 67-75) 及び卵胞ホルモンに対する感受性の種差から、黄体ホルモン併用下で本剤が投与されれば、生殖器の癌性変化等が生じる可能性は低い旨説明している。しかしながら、当該報告では、本薬単独投与と比べ、本薬に黄体ホルモンを併用した場合、発生した過形成病変が広範囲に及んでいた旨記載されており、卵胞ホルモんに黄体ホルモンを併用することにより生殖器の癌性変化のリスクが低下するとは一概に判断できないが、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) を踏まえると、当該所見が臨床使用において発現する可能性を強く示唆するものではないと判断する。また、当該報告を含め、本薬を用いたマウスでの検討は臨床用量よりも高い曝露量で行われたこと、及び本薬を用いたラットの生殖発生毒性試験においては、上記の児の生殖器の癌性変化は認められていないことを踏まえると、当該所見が発生するリスクは低いものと判断する。

また、本薬を用いたラットでの生殖発生毒性試験では、胚・胎児死亡数の増加や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 E<sub>2</sub> 濃度の絶対値及び妊娠又は非妊娠時の変動は大きく異なっている (ラット (妊娠時: 22.6 pg/mL、非妊娠時: 18.2~28.0 pg/mL)、ヒト (妊娠時: 208.5~4289 pg/mL、非妊娠時: 66.3~201.4 pg/mL) ) ことを踏まえると、生殖発生毒性の種差に関する申請者の考察には一定の妥当性がある。さらに、ホルモン補充周期では内因性の E<sub>2</sub> 分泌が抑制され、そのために妊娠成立後

も卵胞ホルモン投与の継続が必要とされていること（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p356-63）、及び本剤の1日最大用量4.5 mgを1日1回反復投与した場合のC<sub>max</sub>の推定値（約330 pg/mL）を考慮すれば、FETにおけるホルモン補充周期で臨床用量を投与した場合の血中E<sub>2</sub>濃度がヒト妊娠時の生理的E<sub>2</sub>濃度範囲（208.5～4289 pg/mL）を超えて高濃度で推移する可能性は低いと判断できる。したがって、ラットでの生殖発生毒性試験で認められた所見が、FETにおけるホルモン補充周期に本剤を投与した場合に認められる可能性は強く示唆されてはいないと判断できる。

以上より、FETにおけるホルモン補充周期で本剤を妊娠初期に投与した際に、児の生殖器の癌性変化等の非臨床試験で認められた生殖発生毒性所見が認められる可能性は低いものと判断するが、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、国内外の公表文献等も踏まえ、7.2.Rで引き続き検討する。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであり、新たな試験成績は提出されていない。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、ARTにおけるCOSの開始時期の調整及びFETにおけるホルモン補充周期に関する本剤の臨床的有効性及び臨床的安全性に係る資料として、公的な研究事業で得られた調査結果、国内外の診療ガイドライン及び成書、並びに公表文献が提出された。

### 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10%（17/172名）が本剤を使用していると回答した。主な使用法は、「エストラジオールとして1日1回0.5 mg又は1 mgを経口服用、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。

#### 7.1.2 診療ガイドライン及び成書

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

表 1 ART における COS の開始時期の調整に関する  
国内外の診療ガイドライン及び成書等の記載の概要

出典	本薬を用いた ART における COS の開始時期の調整に関する記載	ART における COS の開始時期の調整での 本薬の用法・用量に関する記載
1 生殖医療ガイドライン. 一般社団法人日本生殖医学会; 2021. p26-8	<ul style="list-style-type: none"> <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>経口錠: 本薬 0.5~1 mg/日を 1~2 回に分服し、21~28 日間投与する。</li> <li>投与の後半は、黄体ホルモン製剤と組み合わせて投与する。</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。</li> <li>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。</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 10 日)

### 7.1.3 海外の臨床試験成績等に係る公表文献

ART における COS 前の卵胞ホルモン及び黄体ホルモン投与に関する海外の臨床試験成績等に係る主な公表文献の概要は表 2 のとおりである。

表 2 ART における COS 前の卵胞ホルモン及び黄体ホルモン投与に関する  
海外の臨床試験成績等に係る主な公表文献の概要

出典	試験デザイン	使用薬剤、用法・用量等	COS の有効性及び安全性に関する記載の概要																											
1 Reprod BioMed Online 2006; 13: 235-45	IVF 又は ICSI を 実施予定の 18～ 38 歳の女性を対 象に、COS におけ る EP 配合剤の前 処置の有効性及 び安全性を検討 した、無作為化非 盲検並行群間試 験	<p>&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)</p> <p>注) 前処置期間及び COS 期間を含む試 験期間全体で評価された。</p>		EP 配合剤群 (31 例)	無処置群 (32 例)	投与部位の状態	45.2 (14)	31.3 (10)	頭痛	45.2 (14)	37.5 (12)	腹部不快感	22.6 (7)	25.0 (8)	胃腸障害	22.6 (7)	21.9 (7)	一般・全身障害 (疲労)	19.4 (6)	15.6 (5)	卵巣嚢胞	6.5 (2)	12.5 (4)	気分変調	6.5 (2)	6.3 (2)	その他	32.3 (10)	21.9 (7)
	EP 配合剤群 (31 例)	無処置群 (32 例)																												
投与部位の状態	45.2 (14)	31.3 (10)																												
頭痛	45.2 (14)	37.5 (12)																												
腹部不快感	22.6 (7)	25.0 (8)																												
胃腸障害	22.6 (7)	21.9 (7)																												
一般・全身障害 (疲労)	19.4 (6)	15.6 (5)																												
卵巣嚢胞	6.5 (2)	12.5 (4)																												
気分変調	6.5 (2)	6.3 (2)																												
その他	32.3 (10)	21.9 (7)																												

	出典	試験デザイン	使用薬剤、用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
2	Hum Reprod 2007; 22: 109-16	IVF 又は ICSI を実施予定の 38 歳以下の女性を対象に、COS における EP 配合剤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 配合剤群の投与終了 5 日後から r-hFSH を用いて COS を開始した。</p> <p>&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;本薬群&gt; 推定月経日の 10 日前から本薬 4 mg を 10～15 日間経口投与し、投与終了 5 日後から r-hFSH を用いて COS を開始した。</p> <p>&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） 本薬群：25 例（採卵実施例：19 例） 無処置群：24 例（採卵実施例：24 例）</p> <p>【有効性】 &lt;採卵数（平均値±標準偏差）&gt; EP 配合剤群：14.0±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 &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） 本薬群：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） 本薬群：15.8%（3/19 例） 無処置群：29.2%（6/24 例）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
3	Hum Reprod 2006; 21: 352-7	IVF 又は ICSI を実施予定の 39 歳未満の女性を対象に、COS における EP 配合剤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;採卵実施例数あたりの継続妊娠率&gt; EP 配合剤群：23.4%（49/209 例） 無処置群：28.6%（58/203 例）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>

	出典	試験デザイン	使用薬剤、用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
4	Hum Reprod 2011; 26: 3413-23	IVF 又は ICSI を実施予定の 18～39 歳の女性を対象に、COS における EP 配合剤の前処置の有効性を検討した、無作為化非盲検群間比較試験	<p>&lt;EP 配合剤群&gt; 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、消退出血が発現した場合において、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><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）</p> <p><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 例がその他の理由により、COS を開始しなかった。）</p> <p><b>【有効性】</b> &lt;採卵数（平均値±標準偏差）&gt; EP 配合剤群：12.4±6.7 個 無処置群：12.1±7.7 個 &lt;臨床妊娠率&gt; EP 配合剤群：29.7%（62/209 例） 無処置群：43.2%（86/199 例） &lt;継続妊娠率&gt; EP 配合剤群：26.3%（55/209 例） 無処置群：35.7%（71/199 例）</p> <p><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）。</p>

	出典	試験デザイン	使用薬剤、用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
5	Hum Reprod 2006; 21: 95-103	IVF 又は ICSI を実施予定の 18～39 歳の女性を対象に、COS における EP 配合剤の前処置の有効性を検討した、無作為化非盲検群間比較試験	<p>&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 アゴニストによる下垂体脱感作の確認後、r-hFSH を用いて COS を開始した。</p>	<p>【無作為化例数】 EP 配合剤群：117 例（解析対象例数：111 例） 無処置①群：117 例（解析対象例数：110 例） 無処置②群：117 例（解析対象例数：111 例）</p> <p>【COS 開始例数】 EP 配合剤群：110 例 無処置①群：110 例 無処置②群：105 例 （いずれの群についても脱落理由の記載なし。）</p> <p>【有効性】 &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>【安全性<sup>注)</sup>】 &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、GnRH アゴニスト又はアンタゴニストのが投与された被験者とされ、割付群によらず、実際に受けた治療に応じて評価された。</p>

	出典	試験デザイン	使用薬剤、用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
6	Clin Exp Reprod Med 2011; 38: 228-33	IVF 又は ICSI を実施予定の 28～41 歳の低卵巣反応性患者を対象に、COS における EP 配合剤の前処置の有効性を検討した、無作為化比較試験	<p>&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>
7	Cochrane Database Syst Rev 2017;5:CD006109	COS における EP 配合剤等の前処置の有効性を比較するメタアナリシス	アンタゴニスト法による COS における EP 配合剤の前処置を行った無作為化比較試験 6 試験（上記文献 1～6）が解析に用いられた。	<p>各項目について無処置例に対する EP 配合剤の前処置例のオッズ比 [95%CI] は以下のとおりであった。</p> <p>【有効性】 &lt;臨床妊娠率&gt; 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） &lt;生産率又は継続妊娠率&gt; 0.74 [0.58, 0.95]（上記文献 1～6、解析例数：1335 例）</p> <p>【安全性】 &lt;OHSS 発現割合&gt; 0.98 [0.28, 3.40]（上記文献 4 及び 5、解析例数：642 例）</p>

#### 7.1.4 国内の臨床研究に係る公表文献

ART における COS 前の卵胞ホルモン及び黄体ホルモン投与に関する国内の臨床研究に係る主な公表文献の概要は表 3 のとおりである。

表3 ARTにおけるCOS前の卵胞ホルモン及び黄体ホルモン投与に関する  
国内の臨床研究に係る主な公表文献の概要

	出典	試験デザイン	使用薬剤、用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
1	日本受精着床学会雑誌 2011; 28: 46-53	ART 施行データ (2002～2008 年) を用いた、COS における Kaufmann 療法による前処置の有効性に関する後方視的な検討	<p>&lt;Kaufmann 療法例&gt; 前周期の月経 3～4 日目から結合型エストロゲン(21 日間)と DYG(12 日間)を組み合わせて投与した。消退出血開始 2～3 日目から FSH、hMG 等を用いて COS を開始した。</p> <p>&lt;EE 0.03 mg/DSG 0.15 mg 投与例&gt; 前周期の月経 2～4 日目から EE 0.03 mg/DSG 0.15 mg を 15～21 日間投与した。消退出血開始 2～3 日目から FSH、hMG 等を用いて COS を開始した。</p> <p>&lt;EE 0.05 mg/NGL 0.5 mg 投与例&gt; 前周期の月経 2～5 日目から EE 0.05 mg/NGL 0.5 mg を 15～21 日間投与した。消退出血開始 2～3 日目から FSH、hMG 等を用いて COS を開始した。</p> <p>&lt;無処置例&gt; 前処置を行わず、月経 2～3 日目から、FSH、hMG 等を用いて COS を開始した。</p>	<p>【解析周期数】 Kaufmann 療法例:147 周期 EE 0.03 mg/DSG 0.15 mg 投与例:80 周期 EE 0.05 mg/NGL 0.5 mg 投与例:33 周期 無処置例:194 周期</p> <p>【有効性】 &lt;採卵数(平均値)&gt; Kaufmann 療法例:7.33 個 EE 0.03 mg/DSG 0.15 mg 投与例:9.63 個 EE 0.05 mg/NGL 0.5 mg 投与例:8.59 個 無処置例:8.29 個 &lt;新鮮胚移植あたりの臨床妊娠率&gt; Kaufmann 療法例:33.7% EE 0.03 mg/DSG 0.15 mg 投与例: 49.2% EE 0.05 mg/NGL 0.5 mg 投与例:53.6% 無処置例:39.8%</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>

## 7.1.R 機構における審査の概略

### 7.1.R.1 有効性について

申請者は、ART における COS の開始時期の調整に係る本剤の有効性について、以下のように説明した。国内の成書（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p303-7）の記載から国内外の 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、ART における COS に際して用いる薬剤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。

海外の状況として、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に関して、COS の周期調整を目的とすることは有用であり、広く使用されている旨記載がある（表 1、2）。一方、メタアナリシスでは、GnRH アンタゴニストを併用した COS において、COS の前周期に卵胞ホルモン及び黄体ホルモンを投与しなかった場合と比べて、投与した場合には生産率及び継続妊娠率が低かったことが報告されている（表 2、7）。この評価で使用された 6 件の無作為化試験（表 2、1～6）について、卵胞ホルモン及び黄体ホルモン前処置群及び非処置群の平均採卵数は、それぞれ 4.9～14.0 個及び 4.2～12.9 個と大きな違いはなかった。生産率は 2 件で報告があり、それぞれ 30.0%及び 20.0%、並びに 15.0%及び 29.2%と試験によって多寡は異なっていた。また、継続妊娠率は 4 件で報告があり、それぞれ 13.0%～26.3%及び 20.9%～35.7%、臨床妊娠率は 4 件で報告があり、それぞれ 13.0%～37.5%及び 22.5%～50.0%と前処置がある群で低い傾向が認められた。

国内の診療ガイドラインでは、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、卵胞ホルモンの投与期間の後半に黄体ホルモンを併用することが記載されている（表 1、1）。これは、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの投与により生理的な月経周期を模して、卵胞ホルモンにより子宮内膜が肥厚する増殖期を形成し、引き続き黄体ホルモンの併用により分泌期を形成したのち、両薬剤

を中断することで消退出血を発現させることより、月経開始日を起点に薬剤の投与時期が定められる ART における COS の開始時期を意図した時期へと調整するものと考え。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、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対して性ホルモン剤を使用しており、使用薬剤として本剤が挙げられていることから、国内では、本剤が ART における COS の開始時期の調整に用いられている実態がある。加えて、国内の公表文献では、国内の診療ガイドラインに記載されたように、COS 前に卵胞ホルモン 21 日間投与の後半に黄体ホルモンを 12 日間投与した場合と COS 前は無処置の場合を比較して、平均採卵数、新鮮胚移植あたりの臨床妊娠率に大きな違いは認められていない (表 3、1)。

国内外の公表文献を踏まえると、本剤を用いて COS の開始時期の調整を行った場合には、行わない場合と比べ妊娠等の成績は向上しないが、本剤を用いた COS の開始時期の調整を行うことで、月経周期が不整で COS 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、ART の機会を提供できる可能性があることを考慮すると、国内外の公表文献で示された妊娠率等が許容できないほどではないと考えられる。したがって、COS の開始時期の調整を行った場合には行わない場合と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ものとして医療現場に提供することは妥当と考える。

以上より、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、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ことは広く知られており (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)、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、本薬とは異なる卵胞ホルモンや EP 配合剤の公表文献も参考にしている。本薬とは異なる卵胞ホルモンや EP 配合剤の情報も参考とすることは、COS の開始時期の調整は卵胞ホルモンと黄体ホルモンの生理学的な作用により生じる消退出血の時期を起点として行うものであることを考慮すると可能と判断する。また、申請者の説明を踏まえると、国内外の IVF/ICSI の適応となる患者や ART における COS に際して用いる薬剤は同様であると判断でき、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 2~6 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には、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、これらの情報等に基づき、欧州の診療ガイドラインには、COS前の卵胞ホルモンや黄体ホルモンの投与は有効性(生産率や妊娠率)が減少するため推奨しないが、患者や臨床医、医療施設の人々に有益であることからCOSの周期調整を目的とした卵胞ホルモン又は黄体ホルモンの前処置が広く行われている実態があり、公表文献の有効性及び安全性を考慮すれば、周期調整での使用は許容される旨、記載されている(表1、2)。

国内の後方視的研究では、生殖医療ガイドラインに記載された用法で卵胞ホルモン及び黄体ホルモンを投与して生じた消退出血を起点としてCOSが開始されている実態が確認できることに加え、それらの患者では採卵が実施でき、妊娠に至る患者がいることが確認できる(表3、1)。また、国内の診療ガイドラインでは、卵胞ホルモン、黄体ホルモン、EP配合剤は周期調整等を目的に用いられること、及び卵胞ホルモン、黄体ホルモン、EP配合剤のいずれも妊娠率を向上させないことが記載されており、国内の成書においても、上述のメタアナリシスで採卵数や妊娠率は改善しなかったことを紹介した上で、卵胞ホルモンや黄体ホルモンの前処置は、治療スケジュールの調整等が必要な場合は行ってもよい旨記載されている(表1、1及び3)。

以上のとおり、COS前の卵胞ホルモンや黄体ホルモンの投与によりCOSの実施は可能であるが、生産率や継続妊娠率は向上せず、むしろ低下することが示唆されている。しかしながら、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。2021年6月30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、重篤な副作用としては、てんかん、大脳静脈洞血栓症、急性熱性好中球性皮膚症、蕁麻疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加各1例が報告されたが、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。大脳静脈洞血栓症については既に添付文書で注意喚起を行っていること、その他の事象は、合併症や前治療歴を踏まえると本剤との関連性は考えにくく、1例のみの集積であることから、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、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

(7.1.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、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づけについて

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、本剤の臨床的位置づけについて、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、本薬を含有する経皮投与製剤や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、10% (17/172名)の産婦人科医が本剤をARTにおける周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった80% (4/5名)が1日量0.5又は1mgを使用していた。投与期間について記載のあった100% (5/5名)が7~28日間の連日投与であった。主だった使用法として「エストラジオールとして1日1回0.5又は1mgを経口服用、生殖補助医療の前周期に7~28日間連日服用する」が挙げられている。また、国内の診療ガイドラインでは、本剤をARTにおけるCOSの開始時期の調整に用いる場合の用法・用量として「0.5~1mg/日を1~2回に分服、21~28日間投与」が推奨されている。

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・用量を「通常、成人に対しエストラジオールとして1日1回0.5mg又は1.0mgを生殖補助医療の前周期に21~28日間経口投与する。」とした。また、本剤の投与は、黄体ホルモンとの併用が前提であり、国内の診療ガイドラインでは、卵胞ホルモン投与後半の12~14日間に黄体ホルモンを投与することが推奨されていることに基づき、本剤の投与期間(21~28日間)の後半における黄体ホルモン併用の必要性を注意喚起する。

機構は、申請用法・用量における投与期間について、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査で確認された投与期間と国内の診療ガイドラインで推奨される投与期間が異なることから、国内の診療ガイドラインの記載以外の根拠も示して妥当性を説明するよう求めた。また、本剤を用いて ART における COS の開始時期の調整を行う際には黄体ホルモンと併用することについて用法・用量に規定す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。国内の産婦人科診療ガイドラインでは、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの投与により生理的な月経周期に伴うホルモン環境を模す方法として、月経周期の 5 日目より 21 日間卵胞ホルモンを投与し、その後半の 12 日間に黄体ホルモンを併用投与する方法があり、当該投与方法後に消退出血が生じる旨、記載されている（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. pXIV-XXIV）。また、仮に本剤を月経 1~7 日目から投与した場合、21~28 日間服用すれば、一般的な月経周期で消退出血を発現させられると考える。以上より、投与期間を 21~28 日間とすることは妥当と考える。

また、通常は ART における COS の開始時期を調整する目的で、卵胞ホルモンは黄体ホルモンと組み合わせ使用すると考えることから、黄体ホルモンの併用について、用法・用量に規定する。なお、本剤の効能・効果から、本剤の投与開始が ART の前周期であることは自明であることから、「生殖補助医療の前周期に」は削除する。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量（案）は、「通常、成人に対しエストラジオールとして 1 日 1 回 0.5 mg 又は 1.0 mg を 21~28 日間経口投与する。その投与期間の後半に黄体ホルモン剤を併用する。」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有効性及び安全性の検討（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ことは医学薬学上公知と判断できる。欧州の診療ガイドラインには、COS 周期の調整を行う際の卵胞ホルモンや黄体ホルモンの用法・用量に関する記載はない。一方で、国内の診療ガイドライン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「1 日 1 回 0.5 mg 又は 1.0 mg 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用量と同一の、「1 日 1 回 0.5 mg 又は 1.0 mg 投与」とすることは妥当と判断する。また、申請者の説明のとおり、黄体ホルモンとの併用については本剤の用法・用量に規定することが適切と判断する。

なお、既承認の効能・効果での使用においても、「1 日 1 回 0.5 mg 又は 1 mg 投与」で周期的投与方法（本剤を連日投与し、28 日を 1 周期とした場合の後半に黄体ホルモン剤を併用する方法）を用いた場合、消退出血がほぼ必発することは広く知られていること（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）からも、本剤の用量及び黄体ホルモン併用を規定することは適切と判断する。

また、本剤の投与期間を 21~28 日間とすること及び申請用法・用量から「生殖補助医療の前周期に」を削除することについて、申請者の説明を踏まえると、いずれも妥当と判断する。

以上より、本剤の用法・用量は、以下のようにすることが妥当と判断する。

[用法・用量]

通常、エストラジオールとして1日1回0.5又は1.0 mgを21～28日間経口投与し、投与期間の後半に黄体ホルモン剤を併用する。

### 7.1.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、提出された資料等から、ARTにおけるCOSの開始時期の調整に関する本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断可能であり、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動の実施は不要であると判断する。

## 7.2 FETにおけるホルモン補充周期

### 7.2.1 令和3年に取りまとめられた生殖医療ガイドラインの作成に係る公的な研究事業で得られた調査結果の概要

生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査が一般社団法人日本生殖医学会学術委員会により2021年6月23日～2021年7月11日に実施された。

同調査では、2021年6月23日時点の日本生殖医学会医師会員3538名（産婦人科医3187名、泌尿器科医316名、その他35名）が対象とされた。

FETにおけるホルモン補充周期での使用薬剤及び用法・用量に関して、173名（産婦人科医172名、泌尿器科医1名）の医師が回答し、そのうち89名が本剤を使用していると回答した。主な使用法は、「月経1～5日目からエストラジオール経口錠（ジュリナ錠）を連続投与する。1日0.5～4.5 mgで投与する。プロゲステロン錠剤開始後も1日0.5～4.0 mgを妊娠判定まで継続する。妊娠判定陽性の場合には、プロゲステロン錠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4のとおりである。

表4 FETにおけるホルモン補充周期に関する  
国内外の診療ガイドライン及び成書等の記載の概要

	出典	本薬を用いたFETにおけるホルモン補充周期全般に関する記載	FETにおけるホルモン補充周期での本薬の用法・用量に関する記載
1	生殖医療ガイドライン。一般社団法人日本生殖医学会; 2021. p101-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>ホルモン補充周期の方法の一つとして、卵胞ホルモン製剤と黄体ホルモン製剤によるホルモン補充周期にGnRHアゴニストを併用する方法がある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>錠剤（内服）：本薬1回1～2 mgを1日2～3回投与する。</li> </ul>
2	生殖医療の必修知識2020。一般社団法人日本生殖医学会; 2020. p370-3	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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E<sub>2</sub>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。</li> </ul>

### 7.2.3 海外の臨床試験成績等に係る公表文献

本薬の FET におけるホルモン補充周期に関する海外の臨床試験成績等に係る主な公表文献の概要は表 5 のとおりである。

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

	出典	試験デザイン	本薬の用法・用量等	FET におけるホルモン補充周期の有効性及び安全性に関する記載の概要
1	Fertil Steril 2011; 96: 344-8	IVF を実施予定の 41 歳未満の女性を対象に、新鮮胚移植又は FET の有効性を検討した、無作為化並行群間比較試験	<p>&lt;新鮮胚移植群&gt; 採卵 1～2 日後から黄体ホルモン 100 mg/日の投与を開始し、必要に応じて本薬を投与した。本薬及び黄体ホルモンは、血清 E<sub>2</sub>濃度及び黄体ホルモン濃度がそれぞれ 200 pg/mL 及び 15 ng/mL に維持されるように、妊娠 9～10 週まで投与した。</p> <p>&lt;FET 群&gt; 凍結胚の融解 10～14 日前から本薬 6 mg/日を経口投与、また必要に応じて本薬の貼付剤を経皮投与し、凍結胚の融解前日に黄体ホルモン 100 mg/日の注射を開始した。本薬及び黄体ホルモンは、血清 E<sub>2</sub>濃度及び黄体ホルモン濃度がそれぞれ 200 pg/mL 及び 15 ng/mL に維持されるように、妊娠 9～10 週まで投与した。</p>	<p>【無作為化例数】 新鮮胚移植群：67 例（胚移植中止例：14 例） FET 群：70 例（胚移植中止例：20 例）</p> <p>【有効性】 &lt;子宮内膜厚（平均値±標準偏差）&gt; 新鮮胚移植群：10.1±1.8 mm FET 群：10.0±2.7 mm &lt;胚移植あたりの臨床妊娠率&gt; 新鮮胚移植群：29/53 例（54.7%） FET 群：42/50 例（84.0%） &lt;胚移植あたりの継続妊娠率&gt; 新鮮胚移植群：27/53 例（50.9%） FET 群：39/50 例（78.0%） &lt;妊娠早期の流産率&gt; 新鮮胚移植群：7/36 例（19.4%） FET 群：6/45 例（13.3%）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
2	J Assist Reprod Genet 2019; 36: 453-9	FET を実施予定の女性を対象に、本薬を投与したときの有効性を検討した無作為化並行群間比較試験	<p>&lt;貼付剤群&gt; 月経 2 日目から、本薬 3.9 mg/日を月経 15 日目まで経皮投与し、子宮内膜厚が 7 mm 以上であった場合には黄体ホルモンの経腔投与を開始した。子宮内膜厚が 7 mm 未満であった場合には、月経 21 日目まで本薬の投与を継続した。</p> <p>&lt;経口剤群&gt; 月経 2 日目から、本薬 6 mg/日を月経 15 日目まで経口投与し、子宮内膜厚が 7 mm 以上であった場合には黄体ホルモンの経腔投与を開始した。子宮内膜厚が 7 mm 未満であった場合には、月経 21 日目まで本薬の投与を継続した。</p>	<p>【無作為化例数】 貼付剤群：154 例（解析対象例数：146 例） 経口剤群：160 例（解析対象例数：156 例）</p> <p>【有効性】 &lt;子宮内膜厚（平均値±標準偏差）&gt; 貼付剤群：9.93±1.40 mm 経口剤群：10.12±1.72 mm &lt;臨床妊娠率&gt; 貼付剤群：61.0%（89/146 例） 経口剤群：69.9%（109/156 例） &lt;継続妊娠率&gt; 貼付剤群：52.1%（76/146 例） 経口剤群：56.4%（88/156 例） &lt;流産率&gt; 貼付剤群：14.6%（13/146 例） 経口剤群：19.3%（21/156 例）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>

	出典	試験デザイン	本薬の用法・用量等	FETにおけるホルモン補充周期の有効性及び安全性に関する記載の概要
3	Reprod BioMed Online 2006; 13: 321-5	FET を実施予定の女性を対象に、ホルモン補充周期と排卵周期の有効性を検討した無作為化並行群間比較試験	<p>&lt;ホルモン補充周期群&gt;  月経初日から、本薬 4 mg/日を経口投与し、月経 9 又は 10 日目に子宮内膜厚が 7 mm 以上であった場合には黄体ホルモン 300 mg/日の経腔投与を開始した。子宮内膜厚が 7 mm 未満であった場合には、本薬 2 mg/日の経腔投与に切り替えることとし、子宮内膜厚が 7 mm 以上になった時点から黄体ホルモンの投与を開始した。妊娠が確認された場合には、妊娠 8 週まで両薬剤の投与を継続した。</p> <p>&lt;排卵周期群&gt;  月経 6、8 及び 10 日目に FSH 150 IU を投与し、月経 9 又は 10 日目に子宮内膜が 7 mm 未満で、卵胞径が 15 mm 未満かつ LH サージ又は黄体ホルモンの早期上昇が認めらなかった場合には FSH の投与を継続し、子宮内膜厚が 7 mm 以上かつ卵胞径が 16~20 mm になった時点で r-hCG を投与した。r-hCG 投与の翌日から黄体ホルモン 300 mg/日の経腔投与を開始し、妊娠が確認された場合には、妊娠 8 週まで投与を継続した。</p>	<p><b>【無作為化例数】</b>  ホルモン補充周期群：99 周期（解析対象例数：77 周期）  排卵周期群：100 周期（解析対象例数：86 周期）</p> <p><b>【有効性】</b>  &lt;子宮内膜厚（平均値±標準偏差）&gt;  ホルモン補充周期群：8.7±1.1 mm  排卵周期群：8.7±1.0 mm  &lt;胚移植あたりの生化学的妊娠率&gt;  ホルモン補充周期群：16.0%（12/77 例）  排卵周期群：13.0%（11/86 例）</p> <p><b>【安全性】</b>  記載なし。</p>
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	<p>ホルモン補充周期と自然排卵周期の比較に用いられた臨床試験 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。</p>	<p><b>【有効性】</b>  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。  &lt;生産率&gt;  0.97 [0.74, 1.28]（4 試験、解析例数：1285 例）  &lt;臨床妊娠率&gt;  0.79 [0.62, 1.01]（5 試験、解析例数：1249 例）  &lt;流産率&gt;  0.64 [0.25, 1.63]（3 試験、解析例数：485 例）</p> <p><b>【安全性】</b>  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。</p>

#### 7.2.4 国内の臨床研究等に係る公表文献

本薬の FET におけるホルモン補充周期に関する国内の臨床研究等に係る主な公表文献の概要は表 6 のとおりである。

表 6 本薬の FET におけるホルモン補充周期に関する  
国内の臨床研究等に係る主な公表文献の概要

出典	試験デザイン	本薬の用法・用量等	FET におけるホルモン補充周期の有効性及び安全性に関する記載の概要
1 Human 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。
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、卵胞ホルモン剤の種類と臨床成績の関連に関する後方視的な検討	<結合型エストロゲン投与例> 月経 2 日目から結合型エストロゲン 2.5 mg/日の経口投与を開始し、6 日目から 3.75 mg/日に増量した。13 日目に 1.875 mg/日に減量し、黄体ホルモン 3.0 mg/日の投与を開始した。両薬剤の投与は妊娠判定日まで継続した。  <貼付剤投与例> 月経 2 日目から本薬 1.44 mg/日を経皮投与し、13 日目から黄体ホルモン 3.0 mg/日の投与を開始した。両薬剤の投与は妊娠判定日まで継続した。  <本剤投与例> 月経 2 日目から本薬 2.0 mg/日の経口投与を開始し、6 日目から 3.0 mg/日に増量した。13 日目に 1.5 mg/日に減量し、黄体ホルモン 3.0 mg/日の投与を開始した。両薬剤の投与は妊娠判定日まで継続した。	【解析例数】 結合型エストロゲン投与例：85 周期 貼付剤投与例：27 周期 本剤投与例：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) 本剤投与例：32.4% (11/34 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、本薬の FET におけるホルモン補充周期（1 参照）に関する有効性について、以下のように説明した。海外の関連学会におけるガイドラインにおいて、FET が適用される対象及び FET におけるホルモン補充の方法に関する記載はないものの、近年、無作為化比較試験、メタアナリシス及び大規模な前向きコホート研究等に基づくシステマティックレビューが多く報告されており、海外ではこれらの報告に基づく方法で FET におけるホルモン補充が実施されている。FET におけるホルモン補充の方法について、海外の公表文献では、卵胞ホルモンとして本薬（経口剤及びゲル剤）及び E2V（経口剤及び経腔剤）を月経開始後から投与し、子宮内膜が一定程度肥厚した時点で黄体ホルモンを併用する方法が記載されている（Front Endocrinol 2021; 12: 688237）。国内の診療ガイドラインでは FET におけるホルモン補充の方法について、卵胞ホルモンとして本薬（経口剤、貼付剤及びゲル剤）、E2V（注射剤）及び結合型

エストロゲン（経口剤）を月経開始後から投与し、子宮内膜の肥厚が得られた時点で黄体ホルモンを併用する方法が記載されていることに加え、国内の診療ガイドラインは、海外のシステマティックレビュー等に基づき作成されていることから、国内外で FET におけるホルモン補充の方法に大きな差異はないと考える。以上より、海外の情報も含めて、日本人での FET におけるホルモン補充周期に関する本剤の有効性を検討することは可能と考える。

海外臨床試験において本薬を用いたホルモン補充周期での FET の妊娠率は自然排卵周期と同程度であったこと（表 5、3）、本薬を含有する経口剤及び貼付剤により FET でのホルモン補充周期を行った際の子宮内膜厚及び臨床妊娠率は同程度であったこと（表 5、2）、海外臨床試験に基づくメタアナリシスにおいてホルモン補充周期での FET の妊娠率及び生産率は自然排卵周期と差が認められないこと（表 5、4）から、FET におけるホルモン補充周期に関する本薬の有効性は示されていると考える。また、上述した海外の公表文献等から、海外において、ホルモン補充周期での FET は標準的治療に位置付けられており、当該目的で本薬が用いられている実態があると考えられる。

さらに、国内で実施された後方視的研究において、ホルモン補充周期での FET の妊娠率及び生産率は、自然排卵周期と同程度であり（表 6、1）、本剤の臨床妊娠率は本薬を含有する貼付剤と同程度であったこと（表 6、2）、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の目的で使用されていることが確認されている。

以上を踏まえると、日本人での FET におけるホルモン補充周期に関する本剤の有効性は医学薬学上公知と考える。

機構は、日本産科婦人科学会の ART 登録情報に基づき ART による妊娠等の成績について検討した後方視的研究において、自然排卵周期での FET の方がホルモン補充周期での FET と比較して、妊娠率及び生産率が高く、流産率が低かった旨が報告されていること（表 6、1）を踏まえても、本剤を FET におけるホルモン補充周期に用いることが妥当といえるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内で実施された後方視的研究における妊娠率、生産率及び流産率は、ホルモン補充周期での FET では 32.1%、67.1%及び 28.7%、自然排卵周期での FET では 36.1%、71.9%及び 25.0%であり、妊娠率及び生産率は自然排卵周期と比較してホルモン補充周期で低く、流産率は自然排卵周期と比較してホルモン補充周期で高い傾向であった（表 6、1）。FET において卵胞ホルモン及び黄体ホルモンを投与した場合は、自然排卵周期と比べ治療成績は向上しない可能性はあるが、本剤を用いた FET におけるホルモン補充は、排卵障害等により通常の生理的な性ホルモン分泌下にはない患者や、休暇取得や予定変更が困難な状況にあり頻回の通院が困難であるために自然排卵があっても FET を受けることができない不妊患者に対して、治療機会を提供できる可能性があることを考慮すると、自然排卵周期での FET に比べてホルモン補充周期での FET では妊娠率及び生産率が低く、流産率が高いという報告がある旨の注意喚起を行った上で本剤を FET におけるホルモン補充周期に用いることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。FET におけるホルモン補充周期は、生理学的には、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの分泌により着床や妊娠維持が可能な子宮内膜の状態が形成されることに基づき、卵胞ホルモンと黄体ホルモンを投与して生理学的な卵胞ホルモン及び黄体ホルモン分泌下と同様、妊娠の成立及び維持が可能な子宮内膜を形成するものであり、適切な用法・用量で投与すれば、黄体ホルモンとの併

用で、本剤が FET におけるホルモン補充周期で求められる子宮内膜の状態とするための作用を有するものと推定できる (3.R 参照)。

また、FET に際してホルモン補充周期として卵胞ホルモンを黄体ホルモンと併用したときの情報に基づく、本剤のホルモン補充周期に関する有効性について、以下のように考える。海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られる旨記載があること (Reprod Biomed Online 2019; 39: 49-62) から、FET のホルモン補充周期の方法に大きな国内外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り、妊娠率は高かった (表 5、1)。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 (表 5、4 及び Hum Reprod Update 2013; 19: 458-70)。

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 6、1)。

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。また、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増えるとともに排卵日の数日前にならないと移植日が決定できず、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](https://www.jsog.or.jp/activity/art/2019data_202107.pdf) (最終確認日: 2022 年 2 月 10 日))、そのうちの少なくとも半分程度がホルモン補充周期での FET であること (Human Reprod 2019; 34: 1567-75) を考慮すると、本邦において ART の適応となる患者が、ART を受ける機会を逸失することがないように、本邦の医療現場にホルモン補充周期のための薬剤を提供することには意義があるものと判断する。

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

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

### 7.2.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明した。2021年6月30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と明確に判断できる症例はなく、不妊症治療に使用された症例で認められた重篤な副作用からは、既承認効能・効果での使用と比較して、本剤をFETにおけるホルモン補充周期に使用した場合の新たな懸念は示唆されていない(7.1.R.2参照)。また、申請用法・用量は、既承認の効能・効果の用量よりも高いが、FETにおけるホルモン補充周期で本薬を用いた国内外の公表文献には、安全性に係る記載はないことから、安全性の懸念は示唆されていないと考える。投与期間は、既承認の効能・効果での使用期間より短くなることから、長期投与に伴うリスク増大の懸念は少ないと考える。したがって、本剤のFETにおけるホルモン補充周期での使用において、新たな注意喚起を追加する必要はないと考える。

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が、非臨床で認められた生殖発生毒性に関する所見は、卵胞ホルモン濃度の生理的な変動の範囲の種差等を考慮すると、次世代への重篤な影響を及ぼす可能性は低いと考える。加えて、FETにおけるホルモン補充周期に関する公表文献からは、胎児の先天性異常の発現が問題となるような知見は確認されていない。

以上より、本剤投与により临床上問題となるような懸念は示されていないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の生殖発生毒性のリスクについて、FETにおけるホルモン補充周期での妊娠成立後の本剤の投与は、内因性の卵胞ホルモン分泌が抑制されている状況下で行うものであることから、本薬を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<sub>2</sub>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に係る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、申請者の説明に加えて、ホルモン補充周期でのFETにおける先天異常の発現割合は、自然排卵周期でのFETと比較して差はない旨の報告(Front Med 2020; 7: 338)があることも踏まえると、現時点までに得られた知見からは、得られる有効性を考慮すれば、生殖発生毒性が臨床的に許容できない程度の問題とな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、国内外の公表文献や国内の副作用報告では、本剤をFETにおけるホルモン補充周期に使用した場合の副作用は確認されておらず、既承認の効能・効果で本剤を用いた場合を超える安全性の懸念は示唆されてない。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（7.2.R.1 及び 7.2.R.2 参照）を踏まえ、本剤の申請効能・効果を「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」としたと説明した。

機構は、国内外の知見に基づく有効性及び安全性の検討（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は、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、本薬を含有する経皮投与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 回用量について

生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査では、51.7%（89/172 名）の産婦人科医が本剤を FET におけるホルモン補充周期に使用していた。主な使用方法として、「月経 1～5 日目からエストラジオール経口錠（ジュリナ錠）を連続投与する。1 日 0.5～4.5 mg で投与する。プロゲステロン腔剤開始後も 1 日 0.5～4.0 mg を妊娠判定まで継続する。妊娠判定陽性の場合には、プロゲステロン腔剤と併用のうえで妊娠 8～10 週まで継続する。」が挙げられている。一方、国内の診療ガイドラインでは、本剤を FET におけるホルモン補充周期に用いる場合の用法・用量として「1 回 1～2 mg、1 日 2～3 回」が推奨されており、海外の公表文献では本剤と同一有効成分を含有する経口剤が 4 又は 6 mg/日で、代謝により E<sub>2</sub> に変換される E<sub>2</sub>V を含有する経口剤が、主に 4 mg/日で使用されていることから、本剤の用量は、「1 回 1.0～2.0 mg を 1 日 2～3 回」とすることが妥当と考える。

#### 2) 黄体ホルモンの併用、及び妊娠成立後の投与期間について

自然排卵周期での FET では、排卵後に黄体が形成されることにより、内因性の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンが分泌される一方、ホルモン補充周期での FET では、卵胞ホルモンと黄体ホルモンを持続投与することで、視床下部及び脳下垂体にネガティブフィードバックがかかり、内因性の FSH 及び LH 分泌が抑制されるため、卵胞成熟や排卵が惹起されず黄体も形成されない。そのため、胚移植後も妊娠の維持を目的に卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの継続的な補充が必要となる。通常、妊娠 8 週以降は、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンが主として胎盤から産生されることから、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの投与は妊娠 8 週又はその少し後まで行えば十分である（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p356-63）。一方、国内の診療ガイドラインにおいては、黄体ホルモン投与は妊娠成立後、最長妊娠 12 週まで継続すること、卵胞ホルモンは黄体ホルモンと併用する場合には妊娠判定以降の使用が許容され、その場合は本薬を使用することが記載されており、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査においては、妊娠 8～10 週までの継続投与が確認されている。

以上より、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの投与は、一般的には妊娠 8 週までの投与で十分と考えるが、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において、患者の状態に応じて卵胞ホルモン及び黄体ホ

ルモンが妊娠 8 週以降も継続して投与されている実態が確認されていること、国内の診療ガイドラインにおいて、卵胞ホルモンの妊娠判定以降の使用は黄体ホルモンを併用することとされ、黄体ホルモンの投与は最長妊娠 12 週まで継続する旨記載されていることを踏まえると、FET におけるホルモン補充周期においては、胚移植後の本剤の投与期間が妊娠 12 週を超えないよう注意喚起することが適切と考える。

以上より、本剤の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、以下のとおりとした。

#### [申請用法・用量]

通常、成人に対しエストラジオールとして 1 回 1.0 mg～2.0 mg を 1 日 2～3 回凍結融解胚移植の周期に経口投与する。

#### [用法・用量に関連する注意]

月経開始後から本剤の投与を開始する。子宮内膜の肥厚が得られた時点で黄体ホルモン剤の併用を開始する。妊娠成立後も投与する場合は、本剤の投与は妊娠 12 週を超えないこと。

機構は、申請用法・用量について、本剤以外の卵胞ホルモン剤の用量の情報に基づき本剤の申請用量を設定することの妥当性を説明するよう求めた。また、FET におけるホルモン補充周期の目的と卵胞ホルモンと黄体ホルモンの生理作用を踏まえ、黄体ホルモンを併用すること、及び併用のタイミング、並びに妊娠成立後の投与期間を用法・用量に規定する必要はないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤と本剤以外の卵胞ホルモン剤の製剤間の生物学的同等性を直接比較検討した報告はなく、FET におけるホルモン補充周期に本剤を使用した国内外の公表文献も限定的であることから、本剤の用法・用量は、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果に基づき設定することが適切と考える。生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果において、本剤の主な使用方法として「1 日 0.5～4.5 mg」が確認できるが、この場合、本剤の 1 回あたりの投与量は 4.5 mg となる可能性があり、本剤の既承認効能・効果の 1 回投与量（最大 1.0 mg）、及び本剤の既承認効能・効果の取得時に実施された国内臨床試験で投与した 1 回最高用量 2.0 mg を超えることになる。しかしながら、本剤を 1 日 1 回 4.5 mg を FET におけるホルモン補充周期を受ける女性に投与した場合でも生殖発生毒性が発現する可能性は低いと判断できること（5.R 参照）等を踏まえると、本剤の用量を「1 日 0.5～4.5 mg」とすることは妥当と考える。

また、ホルモン補充周期で FET を行った場合、非排卵状況下での妊娠維持のため卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの継続的な投与が必要となることを踏まえ、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。

本剤の投与期間について、FET におけるホルモン補充の実態を明らかにすることを目的に実施した国内の実態調査（日本 IVF 学会誌 2014; 17: 25-33）では、本薬を含む卵胞ホルモンの投与期間として、「妊娠 7～8 週まで」と回答した施設が全体の 45.0%（197/438 施設）を占め、「妊娠 9～10 週まで」と回答した施設は 26.9%（118/438 施設）であった。「妊娠 11～12 週まで」と回答した施設は 3.0%（13/438 施設）と少数ではあったが、一定数確認された。さらに、海外の公表文献（Front Endocrinol 2021; 12: 688237）から、卵胞ホルモンの投与期間は確認できないものの、黄体ホルモンの投与期間は、一般的に妊娠 10～12 週とされていること、及び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 12 週

までとされていることを踏まえると、卵胞ホルモンにおいても、同様に最長妊娠 12 週まで投与されることが想定される。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量（案）を「通常、成人に対しエストラジオールとして 1 日 0.5 mg～4.5 mg を凍結融解胚移植の周期に経口投与する。子宮内膜が十分な厚さになった時点で黄体ホルモン剤の併用を開始する。妊娠成立後も投与する場合は、本剤の投与は妊娠 12 週を超えないこと。」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有効性及び安全性の検討（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 FET におけるホルモン補充周期に用いること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。一方で、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、本剤の主な用量として「1 日 0.5～4.5 mg」が挙げられている。また、本剤の閉経後女性を対象に実施した国内臨床試験において、1 回用量として 2 mg までの安全性が確認されており、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果では、1 回用量に関する記載はなかったものの、当該使用実態調査の結果に基づき作成された医薬品に係る国内の診療ガイドラインにおいて、本剤の 1 回用量として「1 回 1～2 mg」と記載されている。以上の点を踏まえると、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として 1 日 0.5～4.5 mg とすること、及び「1 回投与量は 2 mg を超えないこと」とすることが妥当と判断する。

本剤の投与期間については、以下のように考える。国内の診療ガイドラインには、本剤の投与終了時期については明記されていない。生理的には、妊娠の維持に必要な卵胞ホルモン及び黄体ホルモンは、妊娠成立直後は黄体から産生され、妊娠 8 週以降は、胎盤からの産生に移行する（ウィリアムス産科学原著 24 版。南山堂; 2015. p123-4）が、ホルモン補充周期では排卵が生じないことから、黄体が形成されない。加えて、国内の成書でも、ホルモン補充周期での FET において卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの投与は妊娠 8 週又はその少し後まで行えば十分とされていること（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p356-63）を踏まえると、妊娠成立後 8 週までは本剤の投与を継続することが必要であると判断する。一方で、以上の内容から、ホルモン補充周期での FET において、内因性の卵胞ホルモン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、E<sub>2</sub> は、高曝露条件では、非臨床で児の生殖器の癌性変化を含む生殖発生毒性を有することも考慮すると、漫然と投与した場合の児への影響の顕在化が完全には否定できないことから、慎重に判断する必要がある。妊娠 8 週以降の投与期間として、国内の実態調査に係る公表文献では、妊娠 12 週まで投与を継続している施設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ことに加え（日本 IVF 学会誌 2014; 17: 25-33）、本剤の有効性及び安全性に関する検討に用いた国内外の公表文献、及び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妊娠 10 週までの投与実績が確認できたが、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、妊娠 12 週までの投与が必要となる症例はほとんどおらず、妊娠 10 週までは投与が必要となる症例が一定数存在すると判断できる。

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

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

以上より、本剤の用法・用量は、以下のようにすることが妥当と判断する。

#### [用法・用量]

通常、エストラジオールとして 1 日 0.5～4.5 mg を経口投与し、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。なお、1 回投与量は 2.0 mg を超えないこと。

#### 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] ジュリナ錠 0.5 mg  
[一般名] エストラジオール  
[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 E<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> 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」は妥当とした審査報告 (1) の機構の判断は、専門委員より支持された。

専門委員より、ART における COS の開始時期の調整及び FET におけるホルモン補充周期での本薬を含有する製剤の投与の実態について、本薬のゲル剤では安定した血中 E<sub>2</sub> 濃度が得られないことがあり、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剤を含む他の製剤を選択する等、患者の状態に応じて使い分けられている旨の意見が示された。以上の意見や、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査結果及び国内の診療ガイドラインの記載を踏まえ、本剤の臨床的位置付けについて、本剤は、ART における COS の開始時期の調整及び FET におけるホルモン補充周期に用いる薬剤の選択肢の一つであり、同様の目的で使用する他の製剤も含め、それぞれの特徴等を考慮して使い分けられるものとした審査報告 (1) の機構の判断は、専門委員より支持された。

### 1.4 用法・用量について

専門委員より、FET におけるホルモン補充周期に用いる場合の妊娠成立後の本剤の投与期間について、妊娠成立後の投与期間を設定するためのデータは限られるものの、提出された生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査、国内外の公表文献及び国内の成書の記載内容から、通常の用法は、妊娠 8 週までとした上で、最長妊娠 10 週を超えない旨を注意喚起することが妥当であるとの意見が示された。また、機構の用法・用量 (案) (審査報告 (1)、7.1.R.4 及び 7.2.R.4 参照) は概ね妥当である一方、実臨床では、稀ではあるものの、FET におけるホルモン補充周期で、子宮内膜の肥厚が十分でなく、本剤の 1 日用量をさらに増量することもあり得ると考えるが、そういった個別の判断には対応しないのかといった意見が示され、機構は、以下のように説明した。本邦の診療ガイドラインでは、本薬の経口剤の FET におけるホルモン補充周期の用法・用量について、エストラジオールとして 1 回 1~2 mg、1 日 2~3 回と記載されているが、当該診療ガイドラインで引用された文献は本剤を用いたものではなく、提出された生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査及び本剤の有効性が確認できる公表文献における本剤の最大投与量はエストラジオールとして 1 日 4.5 mg であったことから、本剤の 1 日用量は、通常、エストラジオールとして 1 日 0.5~4.5 mg と設定することが妥当と判断した。

以上の説明を含め、ART における COS の開始時期の調整及び FET におけるホルモン補充周期に係る本剤の用法・用量を、それぞれ「通常、エストラジオールとして 1 日 1 回 0.5 又は 1.0 mg を 21~28 日間

経口投与し、投与期間の後半に黄体ホルモン剤を併用する。」及び「通常、エストラジオールとして 1 日 0.5～4.5 mg を経口投与し、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。なお、1 回投与量は 2.0 mg を超えないこと。」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
5	脚注 1)	1) 低用量 OC としての EE の既承認用量 0.02～0.04 mg (体重を 60 kg として 0.0004～0.0007 mg/kg) の約 14～50 倍	1) 閉経前女性に対する効能・効果での EE の既承認用量 0.02～0.05 mg (体重を 60 kg として 0.0003～0.0008 mg/kg) の約 12～60 倍)
10	表 2、3	<採卵実施例数あたりの継続妊娠率> EP 配合剤群：23.4% (49/209 例) 無処置群：28.6% (58/203 例)	<継続妊娠率> EP 配合剤群：22.9% (49/214 例) 無処置群：27.5% (58/211 例)
20	表 5、2	<流産率> 貼付剤群：14.6% (13/146 例) 経口剤群：19.3% (21/156 例)	<流産率> 貼付剤群：14.6% (13/89 例) 経口剤群：19.3% (21/109 例)

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

### [効能・効果]

更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状

血管運動神経症状 (Hot flush 及び発汗)、膣萎縮症状

閉経後骨粗鬆症

生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期

(下線部追加)

### [用法・用量]

更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状

通常、成人に対しエストラジオールとして 1 日 1 回 0.5 mg を経口投与する。

なお、増量する場合は、エストラジオールとして 1 日 1 回 1.0 mg を経口投与することができる。

閉経後骨粗鬆症

通常、成人に対しエストラジオールとして 1 日 1 回 1.0 mg を経口投与する。

生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

通常、エストラジオールとして 1 日 1 回 0.5 又は 1.0 mg を 21～28 日間経口投与し、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、エストラジオールとして 1 日 0.5～4.5 mg を経口投与し、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。なお、1 回投与量は 2.0 mg を超えないこと。

(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 <sub>max</sub>	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
DSG	Desogestrel	デソゲストレル
DYG	Dydrogesterone	ジドロゲステロン
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	卵巣刺激ホルモン
GnRH	Gonadotropin releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
hFSH	Human follicle stimulating hormone	ヒト卵巣刺激ホルモン
hMG	Human menopausal gonadotropin	ヒト下垂体性腺刺激ホルモン
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
NGL	Norgestrel	ノルゲストレル
OC	Oral contraceptives	経口避妊薬 (卵巣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
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巣刺激ホルモン
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	—	ジュリナ錠 0.5 mg
本薬	—	(外因性) エストラジオール