

審議結果報告書

平成 26 年 9 月 11 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ルティナス腔錠100mg
[一 般 名] プロゲステロン
[申 請 者 名] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 9 月 4 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 6 年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

平成 26 年 8 月 8 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]	ルティナス錠 100 mg
[一 般 名]	プロゲステロン
[申 請 者 名]	フェリング・ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 25 年 12 月 26 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中にプロゲステロン 100 mg を含有する錠
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 26 年 8 月 8 日

[販 売 名] ルティナス錠 100 mg
[一 般 名] プロゲステロン
[申 請 者 名] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 26 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、ルティナス錠 100 mg（以下、「本剤」）の生殖補助医療における黄体補充に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、製造販売後調査において、国内第Ⅲ相試験で対象とされなかった生殖補助医療の手技等を用いた場合の情報等を収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤については、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した。

[効能・効果] 生殖補助医療における黄体補充
[用法・用量] プロゲステロンとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回又は 3 回、採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）から最長 10 週間（又は妊娠 12 週まで）腔内に投与する。

審査報告 (1)

平成 26 年 6 月 23 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ルティナス腔錠 100 mg
[一 般 名]	プロゲステロン
[申 請 者 名]	フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 月 26 日
[剤形・含量]	1 錠中にプロゲステロン 100 mg を含有する腔錠
[申請時効能・効果]	生殖補助医療における黄体補充
[申請時用法・用量]	プロゲステロンとして 1 回 100 mg を 1 日 2～3 回、採卵日から 10 週間（又は妊娠 12 週まで）腔内に投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ルティナス腔錠 100 mg（以下、「本剤」）は、米国フェリング・ファーマシューティカルズ社により開発されたプロゲステロンを有効成分とする外用黄体ホルモン剤である。

近年、国内の不妊治療患者数は 46.7 万人と推定され、生殖補助医療は、難治性不妊症に対する重要な治療法と位置付けられている。生殖補助医療における調節卵巣刺激では、ゴナドトロピン放出ホルモン（以下、「GnRH」）アゴニスト又は GnRH アンタゴニスト製剤を用いたホルモン管理による卵巣刺激法が最も一般的であるが、これらの投与時に生じる黄体機能不全に対し、プロゲステロンを投与して黄体補充を行うことで妊娠率が向上することが期待されている。プロゲステロン経腔投与剤には、注射剤に比べて、標的臓器である子宮にプロゲステロンを効果的に投与できる、患者自身により投与できる、痛みを伴わない等のメリットがあり、患者の負担が軽減できる治療方法となる可能性がある。本剤は、生殖補助医療における黄体補充に関する効能・効果で、2014 年 6 月現在、米国、英国を含む 36 カ国で承認されている。

本邦では、生殖補助医療における黄体補充を効能・効果とする黄体ホルモン剤は承認されておらず、プロゲステロン注射剤が適応外で使用される等の状況があったが、本剤の開発がフェリング・ファーマ株式会社により開始され、2014 年から開始された日本人成人女性を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験を含む国内外の本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績等に基づき、今般、本剤の製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるプロゲステロンは、[redacted]により原薬等登録原簿（以下、「MF」）に登録されている（MF 登録番号 [redacted]）。原薬の規格及び試験方法として、日本薬局方（以下、「日局」）プロゲステロンによるほか、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）を設定し、[redacted]の [redacted] 工程において規格に適合することを確認する。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬を 100 mg 含有する白色の楕円形の錠剤である。製剤は、添加剤として軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、部分アルファ化デンプン、ポビドン、アジピン酸、炭酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

2) 製造方法

製剤は、[redacted] 工程、[redacted] 及び [redacted] 工程、[redacted] 工程、[redacted] 工程、[redacted] 工程並びに [redacted] 工程からなる工程により製造される。[redacted] 工程及び [redacted] 工程を重要工程とし、工程管理項目及び工程管理値を設定する。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、純度試験（類縁物質（HPLC））、水分（容量滴定法）、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（パドル法、HPLC）、崩壊性（[redacted] 試験）、微生物限度（微生物限度試験法）及び定量法（HPLC）を設定する。

4) 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、製剤は光に安定である。

表 1：製剤の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3ロット	25℃	60%RH	両面アルミニウム ブリスターシート	36 ヶ月
加速試験		40℃	75%RH		6 ヶ月

製剤の有効期間を、ブリスターシートに包装し室温保存するとき 36 ヶ月と設定する。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び照会事項に対する回答を検討した結果、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

新添加剤について

製剤は、添加剤として経腔投与での使用前例のない又は使用前例量を超える乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ポビドン、アジピン酸、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

乳糖水和物、ポビドン及びステアリン酸マグネシウムは日局適合品、部分アルファー化デンプン及びアジピン酸は医薬品添加物規格適合品であるため、機構は、上記の添加剤の規格及び試験方法並びに安定性について、特段の問題はないものと判断した。

2) 安全性について

機構は、上記の添加剤の今回の使用量及び使用方法における安全性について、提出された資料から特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

本剤の作用機序については、すでに多くの成書及び公表論文等で報告されているため、申請者は効力を裏付ける試験は新たに実施せず、既存の情報から検討した。

1) ウサギでの子宮腺発達作用 (4.2.1.1-2 : Kumar N et al., *Steroids* 65: 629-636, 2000、参考資料)

未成熟雌ウサギ (700~800 g) にエストラジオール5 µg/日を6日間反復皮下投与した後、プロゲステロンを50~1000 µg/日で5日間反復皮下投与し、子宮腺の発達をMcPhailインデックス (子宮内膜の増殖を0~4の5段階で評価するスコア、McPhail, M.K. *J Physiol* 83: 145-156, 1934) を用いて評価した (n=5~6)。その結果、McPhailインデックスは用量依存的に増加した。

2) 卵巣切除ラットでの妊娠継続作用 (4.2.1.1-2 : Kumar N et al., *Steroids* 65: 629-636, 2000、参考資料)

雌ラットにおいて、妊娠8日目に卵巣を切除し、卵巣切除後から妊娠21日目までエストロン1 µg/日及びプロゲステロン0、0.3、1.0、3.0及び5.0 mg/日を皮下投与し、妊娠22日目に子宮を摘出し生存胎児数を評価した (n=5~6)。その結果、プロゲステロン0、0.3、1.0、3.0及び5.0 mg/日群での妊娠継続率は、それぞれ、0、0、40、60及び100%であった。

3) ヒトの子宮運動に対する作用 (4.2.1.1-3 : Anderson L et al., *Reprod Sci* 16: 1052-1061, 2009、参考資料)

妊娠後37~41週目のヒトから帝王切開時に摘出した子宮切片を用い、子宮筋の自動収縮に対するプロゲステロン (10 nmol/L~100 µmol/L) の作用を検討した (n≥5)。プロゲステロンは濃度依存的に自動収縮を抑制し、100 µmol/Lで82±10%抑制したが、収縮頻度には影響しなかった。

4) ウサギの妊娠初期における作用 (4.2.1.1-4 : French LR, *Biol Reprod* 16: 363-369, 1977、参考資料)

雌ウサギにウシ血清アルブミン (以下、「BSA」) 結合させたプロゲステロン-11αへミコハク酸塩 (以下、「P-BSA」) を500 µg皮内投与し、その20~30日後に50 µgを再度皮内投与して、抗プロゲス

テロン抗体を産生させた。対照群として非免疫又はBSAのみで免疫した群を設定した。P-BSA 50 µgを皮内投与した10～20日後に妊娠させてから、妊娠30時間目並びに3、5、6、7及び12日目に卵巣重量、黄体嚢胞数、黄体嚢胞重量、胚数、胚径及び子宮重量、子宮全粘膜面積及び子宮腺部面積、及び子宮腺部面積/子宮全粘膜面積比を測定した (n=5～10)。

P-BSAで免疫したウサギでは対照群に比べ、子宮重量が妊娠30時間目並びに3、5及び6日目で低値を示し、子宮腺部面積/子宮全粘膜面積比が妊娠3、5、6及び7日目で小さかった。妊娠30時間目及び12日目の子宮腺部面積/子宮全粘膜面積比には対照群との間に差がなかった。P-BSAで免疫したウサギでは対照群に比べ、妊娠5、6、7及び12日目で胚の生存率が低下し、胚径も小さかった。子宮重量、子宮腺部面積/子宮全粘膜面積比、胚の生存率及び胚径に対する抗プロゲステロン抗体の影響は、プロゲステロンである酢酸メドロキシプロゲステロンを妊娠1～3日目に1 mg/日、妊娠後に5 mg/日を筋肉内投与することにより、完全又は部分的に抑制された。

(2) 副次的薬理試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(3) 安全性薬理試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

<審査の概略>

申請者は、プロゲステロンの薬理作用及び新たに効力を裏付ける試験を実施しなかった理由について、以下のように説明した。

プロゲステロンは、生体内では卵胞から卵が排出された後に形成される卵巣黄体から分泌される。プロゲステロンは卵胞ホルモンの作用により増殖した子宮内膜に作用し、内膜間質細胞を、グリコーゲン、タンパク質、脂質やその他胚の発育に必要な物質を含んだ細胞に転換させる。胚が子宮内膜に着床すると、プロゲステロンは内膜細胞をさらに膨大させ、栄養豊富な脱落膜を形成させ、その後、出産まで妊娠を継続させる。公表論文においては、プロゲステロンの皮下投与により子宮腺が発達すること (Kumar N et al., *Steroids* 65: 629-636, 2000)、抗プロゲステロン抗体を産生させたウサギでは、交配後の子宮重量及び妊娠初期の子宮腺部面積/子宮全粘膜面積比が対照群に比べ小さく、胚生存率及び胚径が低下すること (French LR, *Biol Reprod* 16: 363-369, 1977)、妊娠ラットの卵巣を切除後、プロゲステロンを皮下投与することにより、妊娠が継続されること (Kumar N et al., *Steroids* 65: 629-636, 2000)、及びプロゲステロンが子宮筋の自動収縮力を抑制すること (Anderson L et al., *Reprod Sci* 16: 1052-1061, 2009) が報告されている。また、プロゲステロンは、本邦では「黄体機能不全による不妊症、無月経、月経困難症、機能性子宮出血、切迫流産、習慣性流産」を効能・効果として筋肉内投与製剤が承認されており、本剤と同様の機序により妊娠の維持に寄与すると考えられていることから、新たに効力を裏付ける試験は実施せず、公表論文に基づき評価した。これらの資料から、プロゲステロンの生殖補助医療における有用性は示されているものとする。

機構は、申請者が提示した公表論文により報告されているプロゲステロンの本申請に係る薬理作用を踏まえると、プロゲステロンの生殖補助医療における妊娠の維持に関する有効性は期待できるものと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、評価資料として反復投与毒性試験で実施されたトキシコキネティクスの成績が提出された。当該試験において、ウサギ血漿中のプロゲステロン濃度は二抗体ラジオイムノアッセイ法により測定され、定量下限は 0.2 ng/mL であった。また、参考資料として、プロゲステロンの薬物動態に関する公表論文が提出された。

以下、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値を記す。

(1) 吸収

1) トキシコキネティクス (4.2.3.2-1)

雌ウサギにプロゲステロン 1.6、4.8、9.6 及び 14.4 mg/kg/回をそれぞれ 1 日 2 回 14 日間反復腔内投与したときの初回投与後及び投与 13 日目の血漿中プロゲステロンの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2：14 日間反復腔内投与毒性試験におけるプロゲステロンの薬物動態パラメータ

	用量 (mg/kg/回)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
初回投与後 (n=5)	1.6	21.7	57.7	1	1.6 ^a
	4.8	41.2	156	1	6.6 ^b
	9.6	43.2	206	1	3.3 ^b
	14.4	49.4	243	2	1.1 ^d
投与 13 日目 (n=5)	1.6	11.9	28.6	1	1.5 ^b
	4.8	14.5	61.3	1	4.4 ^c
	9.6	16.0	58.9	1	3.3 ^a
	14.4	34.1	174	2	3.7 ^d

平均値、a：n=4、b：n=3、c：n=2、d：n=1

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{last}：最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：半減期

2) ウサギ単回腔内、経口及び静脈内投与 (4.2.2.2-1：Corbo DC et al., *Pharm Res.* 6:848-52, 1989、参考資料)

卵巣切除ウサギにプロゲステロン 60 µg/kg を単回静脈内投与及び経口投与、並びに 6 µg/kg を単回腔内投与したとき、経口投与及び腔内投与時の C_{max} は 0.3 及び 1.0 ng/mL であり、60 µg/kg の単回静脈内投与に対する相対的バイオアベイラビリティは 9.5 及び 46.6% であった (n=4)。

(2) 分布

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(3) 代謝

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(4) 排泄

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

<審査の概要>

本申請にあたり、代謝及び排泄に関する新たな非臨床試験は実施されなかったことから、機構は、プロゲステロンの経腔投与後の代謝、排泄に関するプロファイルが他の経路で投与した場合と異なる可能性はない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。プロゲステロンは、吸収後の全身循環血中に移行した後の代謝と排泄について、投与経路により異ならないとされている (*Pharmacokinetic 2nd Edition*, p355-384, 1982) が、プロゲステロンは経口投与すると全身循環血中に到達する前に初回通過効果を受ける (*Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics 11th Edition* p1561, 2007)。プロゲステロンは肝臓で CYP により代謝される (Yamazaki H and Shimada T., *Arch Biochem Biophys* 346:161-9, 1997) が、ほとんどの CYP 分子種は、腔では発現していない (Zhou T et al., *AIDS Res Hum Retroviruses* 29:1496-503, 2013)。腔における代謝は、肝臓及び腸管における代謝と比較してはるかに代謝活性が低く、経腔投与後の薬剤は、初回通過効果を受けない。また、ウサギにおいて種々の投与経路で薬物動態を検討した報告において、異なる投与経路で推定消失速度定数が非常に類似していたことも報告されている (Corbo DC et al., *Pharm Res* 6:848-52, 1989)。以上より、経腔投与後、全身循環血中に移行したプロゲステロンの代謝及び排泄は、静脈内、筋肉内及び皮下投与等の非経口投与後の代謝及び排泄と類似していると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承し、プロゲステロンを経腔投与したときの非臨床薬物動態の成績からは、プロゲステロンを経腔投与でヒトに投与することに関する特段の懸念は示唆されていないと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、評価資料として反復投与毒性試験、局所刺激性試験、皮膚感作性試験の成績が提出された。

(1) 単回投与毒性試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

本剤は新投与経路医薬品であり、プロゲステロンの筋肉内投与製剤が既に承認されていることを踏まえ、反復腔内投与における局所刺激性を評価するウサギ 90 日間反復腔内投与毒性試験が実施された。雌 NZW ウサギに本剤の生理食塩水懸濁液 0 (プラセボ)、4.8、9.6 及び 14.4 mg/kg/回、又は生理食塩水を 1 日 2 回 90 日間反復腔内投与したとき、本剤に起因する毒性兆候は認められず、本剤の無毒性量は 28.8 mg/kg/日と申請者は判断した (n=10)。なお、無毒性量 (28.8 mg/kg/日) 投与時の推定曝露量 ($AUC_{0\rightarrow 24h}=529 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$) は、臨床最大用量である 300 mg/日をヒトに投与したときの曝露量 ($AUC_{0\rightarrow 24h}=436 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$) と比較して、AUC は約 1.2 倍であった。

(3) がん原性試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されておらず、経腔投与時のプロゲステロンのがん原性について、申請者は以下のように説明している。本剤の全身におけるがん原性に関して、経腔投与によって得られる全身曝露は、同量のプロゲステロン筋肉内投与後の全身曝露より低いことから、安全性上問題ないとする。また、局所でのがん原性については、プロゲステロンのがん原性に関する国際がん研究機関（IARC）の評価によると、プロゲステロンを使用した女性における子宮内膜がんのリスクはプロゲステロンを使用しなかった女性に比べて低いことが示唆されていることから、本剤の経腔投与は子宮内膜におけるがん原性のリスクを増加させないと考えられ、また、現時点までに海外のプロゲステロン経腔投与時の製造販売後安全性情報においてヒトに腫瘍を誘発するという報告は認められていない。臨床における本剤の投与期間は最長 12 週間であり、本剤の経腔投与によって得られるプロゲステロンの局所及び全身曝露によるがん原性のリスクが本邦での既承認製剤を上回ることはないとする。

(4) 生殖発生毒性試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されておらず、経腔投与時のプロゲステロンの生殖発生毒性について、申請者は以下のように説明している。本剤の経腔投与後の全身曝露は、同量のプロゲステロンを筋肉内投与したときの全身曝露より低かった。また、胎児へのプロゲステロンの曝露については、子宮の局所組織濃度には依存せず、臍動脈を経由するプロゲステロンに依存すると考えられる。さらに、本剤の海外第Ⅲ相臨床試験における先天異常の発現割合は、一般的な妊娠や生殖補助医療に関する文献報告における発現割合と同程度であり、異常の種類に異なる特徴も認められていない。以上より、母体及び胎児において、本剤を経腔投与したときに経口又は筋肉内投与時に認められていない新たな生殖発生毒性が生じる可能性は低いとする。

(5) 局所刺激性試験

1) ウサギ皮膚一次刺激性試験 (4.2.3.6-1)

雄 NZW ウサギの皮膚の正常及び損傷部位に、本剤の生理食塩水懸濁液 0 (プラセボ) 及び 40 mg/部位を 24 時間閉鎖塗布したとき、投与 24、48、72 時間目に本剤に皮膚一次刺激性は認められなかった (n=6)。

(6) その他の毒性試験

1) モルモット皮膚感作性試験 (4.2.3.7.7-1)

雌雄 Hartley モルモットに本剤の生理食塩水懸濁液 0 (プラセボ) 及び 24 mg/部位を 1 回 6 時間、週 3 回、計 9 回投与して感作させ、最終投与 2 週間後に 0 (プラセボ) 及び 24 mg/部位を 6 時間投与し、Buehler 法により皮膚感作性を評価したとき、本剤に皮膚感作性は認められなかった (n=5~10)。

2) 不純物の毒性評価 (4.2.3.7.6)

ICH Q3A ガイドライン（「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」、医薬審発第 1216001 号、平成 14 年 12 月 16 日）に示されている安全性確認の必要な閾値を超えて原薬に含まれる不純物（プロゲステロンの合成中間体である *不純物A）の安全性について

て、申請者は、本剤を用いたウサギ 90 日間反復腔内投与毒性試験結果及び *不純物A についての遺伝毒性評価から安全性は確認されていると説明した。

<審査の概略>

機構は、提出された毒性試験の成績及び不純物の毒性評価において新たに毒性学的な懸念となる事象は認められないこと、及び本剤を用いた国内臨床試験において重篤な副作用は認められていないことに加え、本剤を含む海外既承認プロゲステロン経腔投与剤及び国内外の既承認プロゲステロン製剤の製造販売後安全性情報を踏まえると、毒性学的観点からは本剤の安全性に既承認製剤を上回る特段の懸念はないものと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

プロゲステロンの血清中濃度は、化学発光免疫測定法 (CLIA) 又はラジオイムノアッセイ (RIA) を用いて測定され、いずれも定量下限は 0.1 ng/mL であった。

なお、新たな生物薬剤学試験の成績は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験の概要

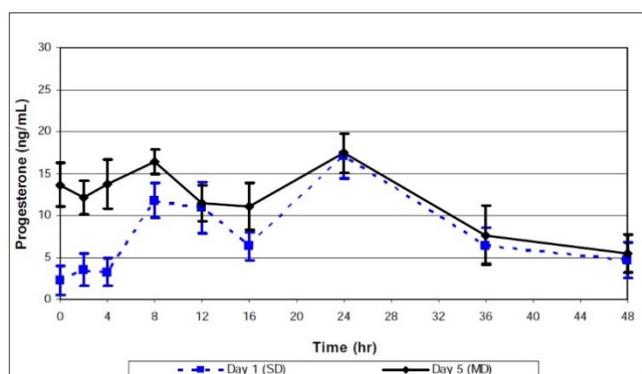
<提出された資料の概略>

(1) 健康成人における薬物動態

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1-2 : FE 99913 20-08 試験、参考資料)

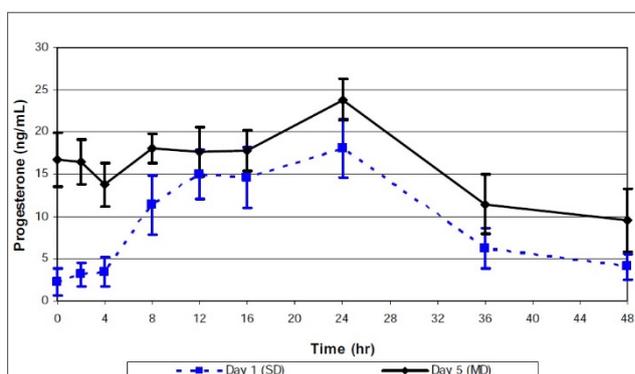
閉経前健康成人女性に、本剤 100 mg を 1 日 2 回 (以下、「**BID**」) 又は 1 日 3 回 (以下、「**TID**」)、1 日間腔内投与し、7 日間休薬した後に、5 日間腔内投与したときの薬物動態が検討された。本剤 100 mg の **BID** 投与において、1 日間投与後及び連日投与期 5 日目の血清中プロゲステロン濃度の最高濃度 (以下、「**C_{max}**」) は 17.0 ± 2.7 (平均値 \pm 標準誤差、以下同様) 及び 18.5 ± 2.3 ng/mL、最高濃度到達時間 (以下、「**t_{max}**」) は 24.0 ± 0.0 及び 18.0 ± 3.8 時間、投与 0 から 24 時間後の血清中濃度-時間曲線下面積 (以下、「**AUC₀₋₂₄**」) は 217 ± 46 及び 327 ± 52 ng \cdot h/mL であった。本剤 100 mg の **TID** 投与において、1 日間投与後及び連日投与期 5 日目の **C_{max}** は 19.8 ± 2.9 及び 24.1 ± 2.3 ng/mL、**t_{max}** は 17.3 ± 3.0 及び 18.0 ± 3.8 時間、**AUC₀₋₂₄** は 284 ± 58 及び 436 ± 43 ng \cdot h/mL であった。1 日間投与時及び反復投与期 5 日目の平均血清中プロゲステロン濃度の推移は図 1 及び 2 のとおりであった。

図 1 : 100 mg BID 投与時の
血清中プロゲステロン濃度



平均値±標準誤差

図 2 : 100 mg TID 投与時の
血清中プロゲステロン濃度



平均値±標準誤差

2) 海外第 I/II 相試験 (5.3.3.1-1 : FE 99913 20-01 試験、参考資料)

閉経前健康成人女性に本剤を 50 mg 1 日 1 回 (以下、「QD」)、100 mg QD、200 mg QD、100 mg BID、200 mg BID、10 日間反復経膣投与、又はプロゲステロン注射剤を 50 mg QD、10 日間反復筋肉内投与したとき、投与 1 日目及び 10 日目における血清中プロゲステロン濃度の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。

表 3 : 投与 1 日目及び 10 日目における薬物動態パラメータ

	パラメータ	膣内投与					筋肉内投与
		50 mg QD (n=9)	100 mg QD (n=11)	200 mg QD (n=9)	100 mg BID (n=9)	200 mg BID (n=10)	50 mg QD (n=10)
投与 1 日目	C _{base} (ng/mL)	0.278±0.126	0.286±0.172	0.296±0.125	0.283±0.180	0.878±1.779	0.262±0.117
	C _{max} (ng/mL)	8.06±2.43	8.29±2.87	11.5±3.9	8.06±3.57	11.3±4.0	20.0±5.3
	t _{max} (h)	7.56±2.96	10.7±4.9	12.0±4.9	7.33±3.16	10.2±2.4	8.20±2.74
	AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	92.3±20.7	98.8±33.8	138±35	50.5±20.7	64.1±27.9	320±67
投与 10 日目	C _{base} (ng/mL)	0.271±0.116	0.279±0.168	0.293±0.123	0.283±0.180	0.289±0.108	0.262±0.117
	C _{max} (ng/mL)	6.59±2.39	7.70±1.92	12.5±2.8	13.2±8.3 ^a	13.0±4.5	30.3±7.6
	t _{max} (h)	5.44±2.07	5.45±2.21	4.73±3.08	3.31±3.43 ^a	5.88±4.13	7.15±2.23
	AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	45.7±11.8	58.8±19.3	102±25	89.7±45.7 ^a	99.6±44.8	485±72

a : n=8、C_{base} : ベースラインのプロゲステロン濃度、AUC_{0-τ} : 投与間隔における血清中濃度-時間曲線下面積
平均値±標準偏差

子宮内膜組織中のプロゲステロン濃度の平均値は、本剤 50 mg QD、100 mg QD、200 mg QD、100 mg BID 及び 200 mg BID 投与並びにプロゲステロン注射剤 50 mg QD の投与で、48.9±65.6 (平均値±標準偏差、以下同様)、40.4±66.6、143.5±205.6、7.1±12.4 及び 91.1±164.0 並びに 0.71±0.26 ng/g protein であった。

(2) 患者における薬物動態

1) 国内第 III 相試験 (5.3.5.2-1 : FE 99913 000072 試験、評価資料)

体外受精・胚移植 (以下、「IVF-ET」) 又は卵細胞質内精子注入法 (以下、「ICSI」) を受ける日本人女性に、採卵日翌日から本剤 100 mg を BID 又は TID で反復膣内投与したときの薬物動態が検討

された。本剤の投与期間は最長 10 週間とされ、投与 2、4 又は 5 週目の各妊娠検査において妊娠が確認できない場合には、その時点で本剤の投与が終了された。

投与 5 週目に継続妊娠が確認された被験者及び確認されなかった被験者における血清中プロゲステロン濃度推移は表 4 のとおりであった。

表 4：血清中プロゲステロン濃度推移

	投与 5 週目に継続妊娠が 確認された被験者		投与 5 週目までに継続妊娠が 確認されなかった被験者	
	100 mg BID 群	100 mg TID 群	100 mg BID 群	100 mg TID 群
ベースライン	0.55±0.226 (6)	0.664±0.29 (14)	0.63±0.401 (37)	0.724±0.398 (33)
投与 5 日目	51.5±22.1 (6)	89.6±26.6 (14)	72.6±64.5 (37)	75.2±40.6 (33)
投与 2 週目	19.6±12.3 (6)	71.5±42.5 (14)	9.46±11.3 (26)	10.3±4.58 (28)
投与 4 週目	32.5±23.1 (6)	77.9±41.3 (14)	—	—
投与 5 週目	32.3±17 (6)	67.7±35.7 (14)	—	—
投与 8 週目	41.4±15.7 (5)	53.3±23.5 (12)	—	—
試験終了時	32.2±18.6 (6)	55.3±24.6 (14)	6.8±12.5 (32)	7.36±5.92 (32)

() は被験者数、—：値なし、平均値±標準偏差

2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : FE 999913 20-02 試験、参考資料)

IVF-ET 又は ICSI を受ける外国人女性に本剤 100 mg を BID 又は TID、若しくはプロゲステロンゲル 90 mg を QD、反復膈内投与したときの薬物動態が検討された。

妊娠に至らなかった被験者において、血清中プロゲステロン濃度のベースラインの値は 100 mg BID 群 (2 例) で 0.900±0.100 ng/mL (平均値±標準偏差、以下同様)、100 mg TID 群 (2 例) で 0.450±0.050 ng/mL、及びプロゲステロンゲル QD 群 (3 例) で 0.293±0.058 ng/mL、投与 5 日目の C_{max} は、100 mg BID 群 (3 例) で 150±68 ng/mL、100 mg TID 群 (4 例) で 113±35 ng/mL、及びプロゲステロンゲル QD 群 (5 例) で 82.7±11.3 ng/mL であった。投与終了時 (投与 14 日目) の血清中プロゲステロン濃度 (平均値 [最小値～最大値]、以下同様) は、100 mg BID 群 (2 例) で 7.95 [5.30～10.60] ng/mL、100 mg TID 群 (3 例) で 11.2 [9.35～13.5] ng/mL、プロゲステロンゲル QD 群 (3 例) で 5.76 [2.77～9.40] ng/mL であった。

妊娠した被験者において、血清中プロゲステロン濃度のベースラインの値は 100 mg BID 群 (2 例) で 0.650±0.05 ng/mL、100 mg TID 群 (3 例) で 0.667±0.186 ng/mL、及びプロゲステロンゲル QD 群 (4 例) で 0.975±0.144 ng/mL、投与 5 日目の C_{max} は 100 mg BID 群 (3 例) で 112±39 ng/mL、100 mg TID 群 (3 例) で 122±36 ng/mL 及びプロゲステロンゲル群 (5 例) で 131±17 ng/mL であった。妊娠した被験者においては最長 70 日目まで投与が行われ、投与終了時 (投与 63 又は 70 日目) の血清中プロゲステロン濃度は、100 mg BID 群 (3 例) で 30.0 [22.6～43.6] ng/mL、100 mg TID 群 (3 例) で 57.3 [35.7～91.0] ng/mL、プロゲステロンゲル QD 群 (4 例) で 59.4 [22.3～149] ng/mL であった。

<審査の概略>

血清中プロゲステロン濃度について

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験 (FE 999913 000072 試験) において、投与 5 日目の血清中プロゲステロン濃度が 10 ng/mL 以上であった被験者の割合は 98.9% (93/94 例) であった。また、妊娠した被験者の投与 2、4、5、8 週目及び投与終了時の血清中プロゲステロン濃度は、100 mg

BID 群、100 mg TID 群のいずれにおいても本剤の投与期間である 10 週間を通じて黄体期中期の基準 (10 ng/mL) を満たす濃度を維持しており、著しい変動は認められなかった。

先行して実施した海外第Ⅲ相試験 (FE 999913 20■■-02 試験) の薬物動態サブ試験において、IVF-ET 又は ICSI を受ける外国人女性 27 例に、本剤 100 mg を BID、TID 又はプロゲステロンゲル 90 mg を QD で腔内投与した結果、投与 3 日目及び 5 日目の血清中プロゲステロン濃度は 58.6~139 ng/mL であった。妊娠に至らなかった被験者では、血清中プロゲステロン濃度は、投与 14 日目 (月経開始日) までにベースライン値に近い値まで低下したが、妊娠した被験者の血清中プロゲステロン濃度は本剤の投与期間である 10 週間を通して高く維持されており、黄体ホルモンの維持が確認できた。

国内第Ⅲ相試験において、IVF-ET 又は ICSI を受ける日本人女性に対して本剤 100 mg を BID 又は TID で投与した際の投与 5 日目の血清中プロゲステロン濃度は、1 例 (8.8 ng/mL) を除き全例で黄体期中期の基準である 10 ng/mL 以上を満たしたことから、本剤は妊娠初期の黄体ホルモン補充に有効であり、国内第Ⅲ相試験の結果は海外第Ⅲ相試験で得られた結果を裏付けるものであったと考える。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績から、本剤の投与 5 日目には血清中プロゲステロン濃度の上昇が認められることから、本剤投与によりプロゲステロンが補充されていることは確認できる。一方で、妊娠に至らなかった被験者における投与 5 日目の血清中プロゲステロン濃度も妊娠に至った被験者と同程度維持されていること、及び黄体補充の目標は標的臓器である子宮でのプロゲステロン濃度を上昇させることであると考えられることを踏まえると、申請者も説明するように、本剤の有効性について、投与 5 日目における血清中プロゲステロン濃度が 10 ng/mL 以上であることのみから結論づけることは適切とは判断できないため、本剤の投与目的が妊娠成立及びその維持であることも踏まえて、本剤の有効性及び臨床的意義は、引き続き臨床の項で議論する必要がある (「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、< 審査の概略 > (3) 有効性及び用法・用量について」の項参照)。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本申請にあたり、評価資料として国内臨床試験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として海外臨床試験 4 試験の成績が提出された。臨床試験成績は以下のとおりである。

(1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1-2 : FE999913 20■■-08 試験< 20■■年■■月~20■■年■■月>、参考資料)

閉経前の外国人健康成人女性を対象に、プロゲステロンゲルを対照として、本剤の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした無作為化非盲検試験 (目標例数 : 本剤 100 mg BID 群、100 mg TID 群、プロゲステロンゲル 90 mg QD 群、各 6 例、計 18 例) が海外 1 施設で実施された。

月経終了後 (月経開始 5~8 日目)、スクリーニング期を終了した被験者を各投与群に無作為化割り付けし、100 mg BID 群では本剤 100 mg 1 回 1 錠を朝及び夕、100 mg TID 群では本剤 100 mg 1 回 1 錠を朝、昼、晩、プロゲステロンゲル 90 mg QD 群では、プロゲステロンゲル 1.25 g を朝に経腔単回投与した。7 日間の休薬期間ののち、同用法・用量にて 5 日間反復投与された。

主な選択基準は、18 歳以上 40 歳以下の規則的な月経周期 (24~35 日) を有する閉経前の健康な女性で、スクリーニング時の経腔超音波検査で臨床的に関連のある異常所見のない女性とされた。

登録された 18 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の発現割合は 33.3% (6/18 例) であり、100 mg BID 群では有害事象は認められず、100 mg TID 群での有害事象の発現割合は 83.3% (5/6 例) で、膣出血が 50.0% (3/6 例)、腹痛、背部痛及び発疹が各 16.7% (1/6 例) であった。プロゲステロンゲル 90 mg QD 群で発現した有害事象は頭痛 16.7% (1/6 例) であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 海外第 I/II 相試験 (5.3.3.1-1: FE999913 20■■-01 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>、参考資料)

閉経前の外国人健康成人女性を対象に、プロゲステロン注射剤を対照とし、本剤投与時の薬物動態、薬力学的検討及び安全性の検討を目的とした無作為化非盲検試験 (目標症例数: 本剤 50 mg QD 群、100 mg QD 群、200 mg QD 群、100 mg BID 群、200 mg BID 群、プロゲステロン注射剤 50 mg QD 群、各群 10 例、計 60 例) が海外 2 施設で実施された。

エストラジオール経皮貼付剤 (17β-エストラジオール 0.1 mg) を計 14 日間投与した後、各投与群に無作為化割り付けし、50 mg QD 群では本剤 50 mg 1 回 1 錠を毎朝、100 mg QD 群では本剤 100 mg 1 回 1 錠を毎朝、200 mg QD 群では本剤 100 mg 1 回 2 錠を毎朝、100 mg BID 群では本剤 100 mg 1 回 1 錠を毎朝及び毎夕、200 mg BID 群では本剤 100 mg 1 回 2 錠を毎朝及び毎夕経腔投与し、プロゲステロン注射剤 50 mg QD 群ではプロゲステロン注射剤 50 mg を 1 日 1 回臀部に筋肉内投与した。本剤又はプロゲステロン注射剤の投与期間は 14 日間とされ、エストラジオール経皮貼付剤の投与も継続された。

主な選択基準は、18 歳以上 40 歳以下の規則的な月経周期 (24~35 日) を有する閉経前の健康な女性で、スクリーニング時の経腔超音波検査で臨床的に関連のある異常所見のない女性とされた。

登録された 58 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の発現割合は 43.1% (25/58 例) であり、本剤 50 mg QD 群で 11.1% (1/9 例)、100 mg QD 群で 45.5% (5/11 例)、200 mg QD 群で 44.4% (4/9 例)、100 mg BID 群で 55.6% (5/9 例)、200 mg BID 群で 40.0% (4/10 例)、プロゲステロン注射剤 50 mg QD 群で 60.0% (6/10 例) であった。本剤投与群で 3 例以上発現した有害事象は、頭痛 8.3% (4/48 例、内訳: 100 mg QD 群 1/11 例、200 mg QD 群 1/9 例、200 mg BID 群 2/10 例)、月経困難症 8.3% (4/48 例、内訳: 100 mg QD 群 1/11 例、200 mg QD 群 1/9 例、100 mg BID 群 2/9 例)、悪心 6.3% (3/48 例、内訳: 100 mg QD 群 1/11 例、100 mg BID 群 1/9 例、200 mg BID 群 1/10 例)、プロゲステロン注射剤 50 mg QD 投与群で 3 例以上発現した有害事象は頭痛 30.0% (3/10 例) であった。投与中止に至った有害事象は、四肢痛 1 例 (100 mg QD 群) で、本剤投与 3 日前に発現し、本剤の初回投与後に中止され、本剤との因果関係は否定された。

(3) 第 III 相臨床試験

1) 国内第 III 相試験 (5.3.5.2-1: FE999913 000072 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>、評価資料)

IVF-ET 又は ICSI を受ける日本人女性を対象に、本剤 100 mg BID 又は TID の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 6 施設で実施された (目標症例数: 本剤 100 mg BID 群 40 例、100 mg TID 群 40 例、計 80 例)。

IVF に際して、治験実施医療機関の基準に従い、ダウンレギュレーション又は早発 LH サージの防止のために GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニストの投与、卵巣刺激のためにゴナドトロピン (FSH 製剤及び/又はヒト下垂体性性腺刺激ホルモン (hMG) 製剤) の投与、卵子の成熟誘発のために

hCG の投与を行った。本剤は、採卵日の翌日から投与を開始した。100 mg BID 群では本剤 100 mg 1 回 1 錠を朝及び夕、100 mg TID 群では本剤 100 mg 1 回 1 錠を朝、昼、晩に経腔投与し、妊娠が確認されている場合は最長 10 週間連日投与した。投与 3 日目又は 5 日目に治験実施医療機関の基準に従い胚移植を実施した。投与 2 週目に β -hCG 妊娠検査により、投与 4 週目に経腔超音波検査による胎嚢の確認により、投与 5 週目に経腔超音波検査で胎児及び胎児心拍の確認により継続妊娠が確認できた被験者は投与を継続し、各妊娠検査において妊娠が確認できない場合、投与を中止した。

主な選択基準は、20 歳以上 42 歳以下の閉経前かつ不妊歴が確認できた女性で、卵胞期初期（第 2～4 日目）に卵胞刺激ホルモン（以下、「FSH」）が 15 IU/L 以下で、エストラジオールが 100 pg/mL (367.1 pmol/L) 未満であり、かつスクリーニング前 6 ヶ月間における黄体ホルモン（以下、「LH」）、プロラクチン（以下、「PRL」）、甲状腺刺激ホルモン（以下、「TSH」）の検査結果が異常値を示していないこととされた。

無作為化された 108 例（100 mg BID 群 54 例、100 mg TID 群 54 例、以下同順）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、試験を中止した 14 例を除く 94 例（46 例、48 例）が最大の解析対象集団（以下、「FAS」）とされ、FAS のうち 90 例で胚移植が実施された。主な試験の中止理由は、有害事象 13 例（6 例、7 例）、同意撤回 1 例（1 例、0 例）であった。

有効性の主要評価項目は、投与 5 日後の血清中プロゲステロン濃度が 10 ng/mL 以上である被験者の割合とされた。当該主要評価項目の設定に当たっては、平成 22 年 8 月 3 日開催の「第 4 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、ART における黄体補充の効能・効果に係るプロゲステロン経腔投与剤は、新投与経路医薬品に該当することから、日本人における薬物動態が重要とされたことが参考にされた。その結果、表 5 のとおり、本剤投与 5 日後の血清中プロゲステロン濃度が 10 ng/mL 以上である被験者の割合は 98.9% (93/94 例) であり、海外臨床試験 (CS08 試験)¹における当該被験者の割合 99.8% (631/632 例) との差 (平均値 [95%信頼区間]) は -0.9% [-3.6, 1.8] で、95%信頼区間の下限値は、事前に規定した基準の -10% を上回った。また、主要評価項目とされた継続妊娠率の結果は表 6 のとおりであった。

表 5：投与 5 日目の血清中プロゲステロン濃度が 10 ng/mL 以上である被験者の割合 (FAS)

投与群	全被験者数	投与 5 日後の血清中プロゲステロン濃度が 10 ng/mL 以上である被験者数	推定値	95%信頼区間
100 mg BID 群	46	45	97.8%	[88.5, 99.9]
100 mg TID 群	48	48	100.0%	[92.6, 100.0]
計	94	93	98.9%	[94.2, 100.0]

表 6：投与 5 週目の継続妊娠率 (FAS のうち胚移植を実施した被験者)

投与群	全被験者数	継続妊娠が確認された被験者数	推定値	95%信頼区間
100 mg BID 群	43	6	14.0%	[5.3, 27.9]
100 mg TID 群	47	14	29.8%	[17.3, 44.9]
計	90	20	22.2%	[14.1, 32.2]

¹ GnRH アンタゴニスト法を用いた調節卵巣刺激時における、ヒト閉経ゴナドトロピン (hMG) 製剤と遺伝子組み換え FSH 製剤の調節卵巣刺激に対する有効性及び安全性を比較した多施設共同無作為化評価者盲検並行群間試験であり、採卵日翌日から胚移植後 13～15 日まで、本剤ではない、海外で承認されているプロゲステロン経腔カプセルが投与された。血中プロゲステロンは採卵日の 5 日後に測定された。

副次評価項目とされた FAS のうち胚移植を実施した被験者における β -hCG 検査の陽性率は 22.2% (20/90 例)、臨床妊娠率は 22.2% (20/90 例) であった。投与群別では、100 mg BID 群では β -hCG 検査陽性は 7/43 例であったが、そのうち投与 4 週目に臨床妊娠が確認された被験者は 6/7 例であり、1/7 例に早期妊娠損失が見られた。100 mg TID 群では β -hCG 検査陽性は 13/47 例であったが、臨床妊娠が確認された被験者は 14 例であり、 β -hCG 検査陰性にもかかわらず妊娠に至った被験者が 1 例見られた。

安全性について、有害事象の発現割合は、100 mg BID 群で 27.8% (15/54 例)、100 mg TID 群で 42.6% (23/54 例) であった。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象を表 7 に示す。

表 7：いずれかの群で 3%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	100 mg BID 群 n=54	100 mg TID 群 n=54
卵巣過剰刺激症候群	18.5% (10)	22.2% (12)
腹部膨満	1.9% (1)	5.6% (3)
性器出血	1.9% (1)	5.6% (3)
便秘	0.0% (0)	5.6% (3)
鼻咽頭炎	1.9% (1)	3.7% (2)
上腹部痛	3.7% (2)	0.0% (0)
頭痛	0.0% (0)	3.7% (2)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 100 mg TID 群で 1 例に認められた絨毛膜下出血であり、治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、絨毛膜下出血 1 例 (100 mg TID 群)、卵巣過剰刺激症候群 (以下、「OHSS」) 8 例 (100 mg BID 群 5 例、100 mg TID 群 3 例) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : FE999913 20■■-02 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>、参考資料)

IVF-ET 又は ICSI を受ける外国人女性を対象に、プロゲステロンゲルを対照として、本剤 100 mg を BID 又は TID、腔内投与した際の有効性及び安全性の検討を目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験 (目標症例数 : 本剤 100 mg BID 群、100 mg TID 群、プロゲステロンゲル 90 mg QD 群、各 330 例、計 990 例) が米国 25 施設で実施された。

前投与期において、ダウンレギュレーション、卵巣刺激、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (hCG) 投与及び採卵を行い、採卵日又はその翌日に被験者を各投与群に無作為化割り付けした。治験薬は、採卵日の翌日から投与した。100 mg BID 群では本剤 100 mg 1 回 1 錠を朝及び夕、100 mg TID 群では本剤 100 mg 1 回 1 錠を朝、昼、晩、プロゲステロンゲル 90 mg QD 群ではプロゲステロンゲル 1.25 g を毎朝経腔投与し、妊娠が確認されている場合は最長 10 週間連日投与した。投与 3 日目又は 5 日目に治験実施医療機関の基準に従い胚移植を実施した。胚移植の約 14 日後に血清妊娠検査を行い、陽性であった場合又は陰性であっても治験責任医師の判断により、2 日後に再検査を行った。2 回目の妊娠検査で陽性であった場合、その約 14 日後に経腔超音波検査を実施し、胎囊の確認により臨床妊娠を確認した。臨床妊娠確認時に胎児心拍が認められない場合は、治験薬投与を継続し妊娠約 6 週時に 2 回目

の経膈超音波検査を実施して胎児心拍を確認した。各妊娠検査において妊娠が確認できない場合、投与を中止した。

主な選択基準は、18歳以上42歳以下の閉経前かつ不妊歴が確認できた女性で、卵胞期初期（第2～4日目）にFSHが12 IU/L以下で、エストラジオールが正常範囲内であり、かつスクリーニング前6ヶ月間におけるLH、PRL、TSHの検査結果が異常値を示していないこととされた。

無作為化された1211例（100 mg BID群：404例、100 mg TID群：404例、プロゲステロンゲル90 mg QD群：403例、以下同順）全例に治験薬が投与され、Intention-to-treat（以下、「ITT」）解析対象集団とされ、安全性解析対象集団とされた。そのうち1175例（392例、390例、393例）で胚移植が実施され、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目とされた継続妊娠率の結果は表8のとおりであった。

表8：継続妊娠率（有効性解析対象集団）

	100 mg BID 群	100 mg TID 群	プロゲステロンゲル 90 mg QD 群
継続妊娠率（%（例数）） [両側 95%信頼区間]	39.8%（156/392 例） [34.9, 44.8]	43.8%（171/390 例） [38.9, 48.9]	43.3%（170/393 例） [38.3, 48.3]
本剤群及びプロゲステロンゲル群の差（%） [両側 95%信頼区間]	-3.5% [-10.4, 3.4]	0.6% [-6.4, 7.5]	—

有効性の評価は、初めに、100 mg TID群とプロゲステロンゲル90 mg QD群の継続妊娠率の差について評価を行い、両群の継続妊娠率の差の両側95%信頼区間の下限値が事前に設定した非劣性限界値である-10%を上回っていた場合には、100 mg TID群のプロゲステロンゲル90 mg QD群に対する非劣性が検証されたと判断し、次に100 mg BID群とプロゲステロンゲル90 mg QD群の継続妊娠率の差について同様の評価を行うこととされた。

100 mg TID群とプロゲステロンゲル90 mg QD群の継続妊娠率の差の両側95%信頼区間の下限値は-6.4%であり、100 mg TID群のプロゲステロンゲル90 mg QD群に対する非劣性が示された。100 mg BID群とプロゲステロンゲル90 mg QD群の差の両側95%信頼区間の下限値は-10.4%であり、100 mg BID群のプロゲステロンゲル90 mg QD群に対する非劣性は示されなかった。

副次評価項目とされたβ-hCG検査の陽性率及び臨床妊娠率の結果は表9のとおりであった。

表9：β-hCG検査の陽性率及び臨床妊娠率（有効性解析対象集団）

	100 mg BID 群	100 mg TID 群	プロゲステロンゲル 90 mg QD 群
β-hCG検査の陽性率（%（例数）） [両側 95%信頼区間]	50.5%（198/392 例） [45.4, 55.6]	57.7%（225/390 例） [52.6, 62.6]	53.9%（212/393 例） [48.9, 59.0]
本剤投与群及びプロゲステロンゲル群の差（%） [両側 95%信頼区間]	-3.4% [-10.4, 3.6]	3.7% [-3.2, 10.7]	—
臨床妊娠率（%（例数）） [両側 95%信頼区間]	41.6%（163/392 例） [36.7, 46.6]	46.9%（183/390 例） [41.9, 52.0]	44.3%（174/393 例） [39.3, 49.3]
本剤投与群及びプロゲステロンゲル群の差（%） [両側 95%信頼区間]	-2.7% [-9.6, 4.2]	2.6% [-4.3, 9.6]	—

安全性について、有害事象の発現割合は、100 mg BID 群で 53.2% (215/404 例)、100 mg TID 群で 53.7% (217/404 例) 及びプロゲステロンゲル 90 mg QD 群で 52.1% (210/403 例) であった。いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象を表 10 に示す。

表 10：いずれかの群に 3%以上発現した有害事象 (ITT 解析対象集団)

	100 mg BID 群 (n=404)	100 mg TID 群 (n=404)	プロゲステロンゲル 90 mg QD 群 (n=403)
処置後痛	28.5% (115)	25.2% (102)	25.3% (102)
腹痛	10.6% (43)	11.1% (45)	15.4% (62)
悪心	7.9% (32)	7.2% (29)	7.7% (31)
卵巣過剰刺激症候群	7.4% (30)	6.7% (27)	6.5% (26)
腹部膨満	4.5% (18)	4.2% (17)	4.5% (18)
頭痛	3.7% (15)	3.2% (13)	4.5% (18)
便秘	2.2% (9)	3.5% (14)	4.0% (16)
膣出血	1.7% (7)	2.2% (9)	4.0% (16)
疲労	1.7% (7)	3.0% (12)	3.7% (15)
子宮痙攣	3.7% (15)	2.7% (11)	2.7% (11)
嘔吐	3.2% (13)	2.2% (9)	1.2% (5)

% (例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は 100 mg BID 群 3.5% (14/404 例)、100 mg TID 群 2.0% (8/404 例)、プロゲステロンゲル 90 mg QD 群 2.2% (9/404 例) であり、うち 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、OHSS 20 例 (100 mg BID 群 8 例、100 mg TID 群 6 例、プロゲステロンゲル 90 mg 群 6 例)、子宮外妊娠 2 例 (100 mg BID 群 1 例、プロゲステロンゲル 90 mg 群 1 例)、卵巣捻転 2 例 (100 mg BID 群 2 例) であった。重篤な有害事象はどれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象の発現率は、100 mg BID 群 0.2% (1/404 例)、100 mg TID 群 1.7% (7/404 例)、プロゲステロンゲル 90 mg QD 群 0.2% (1/404 例) であり、100 mg TID 群で認められた発疹 (2 例)、末梢性浮腫と蕁麻疹 (1 例)、尿道障害と排尿困難 (1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、生殖補助医療 (以下、「ART」) における黄体補充の必要性及び国内における ART の黄体補充の現状について、以下のように説明した。不妊治療には、排卵誘発、卵管手術、人工授精に加えて、体外受精等の ART がある (鈴木秋悦ら、*不妊症治療ガイド*: 1-12, 1999)。ART は難治性不妊症に対する治療法と位置付けられ、不妊治療の重要な選択肢のひとつであり、2010 年度には ART による出生児数 (28945 人) が総出生児数の 2.7% を占めるに至った (齋藤英和ら、*日本産科婦人科学会雑誌* 64:2110-40, 2012)。ART における調節卵巣刺激では、GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニスト製剤を用いたホルモン管理による卵巣刺激法が最も一般的であるが、GnRH アゴニストにより内因性黄体ホルモン (プロゲステロン) の放出刺激が抑制されるため、卵巣からのプロゲステロンの放出は期待できず、また、GnRH アンタゴニストを使用した場合でも、アゴニストを投与した場合ほど長期間黄体ホルモンは抑制されないが、妊娠維持に必要なプロゲステロンを産生するほどの急速な黄体ホルモンの回復は期待できない。このように ART においては、治療上妊娠に関与するホルモン分泌の抑制

管理を薬剤により行っていることから、胚移植後の着床、妊娠の維持のためには、外因性のプロゲステロンによるホルモン補充やヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）投与による黄体の賦活化が必要である。hCG 投与による黄体賦活では OHSS の発現が懸念されることから、外因性プロゲステロンの投与は、ART における黄体補充療法として国内外で有用な治療法の一つとされている。

国内で承認されているプロゲステロン製剤は、無月経、月経困難症、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、切迫流産、習慣性流産を効能・効果とした注射剤のみであり、ART における黄体補充を効能・効果とする薬剤は承認されていない。そのため、主にプロゲステロン注射剤（筋肉内投与）が適応外使用されている。プロゲステロン注射剤による治療では、治療を受けている女性が連日通院する必要があることによる時間的負担、さらに連日投与による注射部位疼痛や神経損傷・筋短縮症の危険性等の身体的負担を強いることになる（中山アヤコら、*医療薬学* 31:802-7, 2005、中山アヤコら、*医療薬学* 32:375-82, 2006）。なお、海外ではプロゲステロン経口剤も市販されているが、経口剤では有効血中濃度を得ることが難しく、注射剤や経腔投与剤と比べて着床率及び妊娠率が低いとの報告もある（Smitz J et al., *Hum Reprod* 7:168-75, 1992）。一部の国内医療機関においては、海外のプロゲステロン経腔投与剤の個人輸入や院内処方経腔投与剤の製造が行われており、これらの使用時にプロゲステロンの血中濃度がおおむね正常範囲内に保たれるとの報告や、これらの腔内投与ではプロゲステロンが全身循環に到達する前に、子宮内膜に到達するため比較的 blood 濃度が低くても子宮内膜の分泌期への変換を起こすとの報告がある（中山アヤコら、*医療薬学* 32:375-82, 2006）。

本剤は、1錠中に有効成分としてプロゲステロン 100 mg を含有する発泡性の腔錠で、専用のアプリケータを用いて腔内に挿入することにより確実に投与できる。プロゲステロンの腔内投与では、子宮内膜組織中プロゲステロン濃度が、血清中プロゲステロン濃度より高値を示す（Bulletti C et al., *Hum Reprod* 12:1073-9, 1997）ため、経口投与や筋肉内投与と比べて、妊娠をより維持し、黄体機能をより促進し、かつ有害事象等のリスクの発現が減少すると考える。また、腔内投与では、筋肉内投与と比べて頻回の通院が不要であり、簡便で痛みを伴わないことから、患者の時間的及び身体的負担が軽減される。したがって、プロゲステロン経腔投与剤は不妊治療において高い有用性が期待できる製剤である。

機構は、以下のように考える。ART における黄体補充において、本剤の有効性を示唆する結果が得られ（「(3) 有効性及び用法・用量について」の項参照）、安全性も許容できるもの（「(4) 安全性について」の項参照）と判断した。海外ではプロゲステロン経腔投与剤が使用されているが、本邦では、既存のプロゲステロン注射剤（筋肉内投与）が適応外使用されるか、あるいは、経腔投与剤が個人輸入や院内製剤等により投与されている現在の状況も踏まえると、本剤を本邦の臨床現場に ART において黄体補充に用いる製剤として提供する意義はあると考える。

(2) 本剤の投与対象について

機構は、国内第Ⅲ相試験においては、調節卵巣刺激として GnRH アゴニスト又はアンタゴニストが投与された患者のみが組み入れられたことを踏まえ、GnRH アゴニスト又はアンタゴニストによる調節卵巣刺激における本剤の必要性、及びこれら以外の調節卵巣刺激の方法における本剤の必要性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験においては、調節卵巣刺激の方法として GnRH アゴニスト又はアンタゴニストを用いたが、これらの投与により黄体機能は抑制されるため、本剤の

投与は必要と考える（井上善仁、*生殖医療ガイドライン*2007:237-9, 2007）。その他の調節卵巣刺激の方法としては、クロミフェンを単独で用いる方法、ゴナドトロピンを単独で用いる方法、クロミフェンとゴナドトロピンの併用療法があげられる（齋藤英和、*生殖医療ガイドライン*2007:220-1, 2007）。正常排卵周期を有する女性に調節卵巣刺激を行った場合には、複数個の卵胞発育及び排卵がおこるにもかかわらず黄体機能は低下する頻度が高いことが知られており（藤原敏博、*日本哺乳動物卵子学会編 生命の誕生に向けて（第二版）*, 207-12）、黄体機能の低下は、卵巣刺激の方法によらず、クロミフェン単独、hMG 単独、クロミフェンと hMG の併用のいずれの場合においても認められている（Hurd WW et al., *Fertil Steril* 66:587-92, 1996、Keenan JA et al., *Obstet Gynecol* 79:534-7, 2011）。以上より、GnRH アゴニスト又はアンタゴニストの投与の有無に関わらず、調節卵巣刺激が行われる際には本剤の投与が必要と考える。なお、国内の文献報告（福井淳史ら、*日本受精着床学会雑誌* 30:223-229, 2013）や、医療機関のウェブサイト、申請者が実施した黄体補充に関する医師へのアンケート調査から、本邦の医療現場において、GnRH アゴニスト又はアンタゴニスト以外の方法の調節卵巣刺激を行った患者に対しても、プロゲステロンあるいは黄体ホルモンの補充が行われていることを確認している。なお、本剤の製造販売後の使用成績調査において、調節卵巣刺激の方法ごとの本剤の使用実態についても確認する予定である。

機構は、国内第Ⅲ相試験においては、新鮮胚移植がなされる被験者のみが組み入れられており、申請用法・用量についても採卵日からの投与が規定されていることを踏まえ、凍結胚移植時における本剤投与の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。現在、凍結胚移植は自然周期又はホルモン補充周期で行われている。自然周期での凍結胚移植は、通常、月経周期における排卵確認後に凍結胚の移植を行うものであり、月経周期が順調で子宮内膜が着床に適した状態となる必要があるが、一般にホルモンの補充は不要である。なお、自然周期においても黄体補充が有効であったとの報告もある（Bjurstén K et al., *Fertil Steril* 95:534-7, 2011）。一方、ホルモン補充周期での凍結胚移植は、月経周期が不順な場合や、子宮内膜が着床に適した状態になりにくい場合等に、人工的に着床に適した子宮内膜を作り、凍結胚の移植を行うものであるが、移植前周期の高温期から GnRH アゴニストで自然排卵を抑えた上で、移植周期に卵胞ホルモン（エストロゲン）及び黄体ホルモン（プロゲステロン）の投与が行われている。ホルモン補充周期下での凍結胚移植時におけるエストロゲン及びプロゲステロンの投与は手技の一部であり、本剤の投与は必要であると考え。また、国内での文献報告（田中里美ら、*J. Mamm. Ova Res* 25:111-116, 2008、竹原祐志、*日本 IVF 学会雑誌* 15:77-78, 2012、岩崎遥ら、*日本 IVF 学会雑誌* 15:89, 2012）や、医療施設のウェブサイト等から、本邦の医療現場において、自然周期下での凍結胚移植を行っている患者に対しても、プロゲステロンあるいは黄体ホルモンの補充が行われていることも確認している。なお、本剤の製造販売後の使用成績調査において、凍結胚移植の自然周期及びホルモン補充周期ごとの本剤の使用実態についても確認する予定である。

機構は、国内第Ⅲ相試験には、ART のうち、IVF-ET 及び ICSI が施行される被験者のみ組み入れられていることを踏まえ、IVF-ET 及び ICSI 以外の方法においても本剤は投与されるべきと考えているのか、具体的な ART の方法を挙げた上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ART は IVF-ET、ICSI、配偶子卵管内移植（以下、「GIFT」）、接合子卵管内移植（以下、「ZIFT」）及び融解胚子宮内移植等に大別される（荒木重雄ら、*体外受精ガイドダンス第2版* :2, 2006、久保春海、*日本産科婦人科学会雑誌* 55:67-73, 2003）。2011年の新鮮胚を用いた ART による治療周期総数のうち、98%以上が IVF-ET 又は ICSI であった（齋藤英和ら、*日本産科婦*

人科学会雑誌 65:2083-115, 2013)。実施される頻度は少ないが、卵と精子を直接卵管に注入する GIFT、及び媒精後の前核期胚を卵管に移植する ZIFT は、IVF-ET と比べて受精方法や移植時期が異なるが、調節卵巣刺激によって黄体機能が低下しており、黄体補充の方法及び実施時期にも違いはない。国内第Ⅲ相試験では IVF-ET 又は ICSI を行う患者を対象としたが、IVF-ET 及び ICSI 以外の方法 (GIFT 又は ZIFT) を実施する患者での黄体補充の方法及び実施時期は、IVF-ET 又は ICSI を実施する患者での黄体補充の方法及び実施時期と同じであると考えられることから、IVF-ET 及び ICSI 以外の方法 (GIFT 又は ZIFT) においても本剤は投与されるべきと考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験に組み入れられた被験者以外で本剤の投与が必要と申請者が考える対象について、当該対象における本剤の有効性及び安全性とそれらを踏まえた本剤投与の妥当性を説明した上で、本剤の効能・効果 (案) を「生殖補助医療における黄体補充」とし、用法・用量 (案) において採卵日からの投与を規定したことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験に組み入れられた被験者以外で本剤の投与が必要と考える患者と当該患者における本剤の有効性及び安全性について以下のとおりである。

GnRH アゴニスト又はアンタゴニストを使用しない調節卵巣刺激を受ける患者に本剤を投与した経験はなく、他のプロゲステロン剤を投与した際の有効性及び安全性に関する報告もない。しかし、どのような方法であっても調節卵巣刺激を受ける場合には少なからず黄体機能が低下することから、実地医療においては hCG のほかプロゲステロン等にて黄体補充がなされているが、プロゲステロン投与に関して特に安全性上の懸念は示されていない。以上より、GnRH アゴニストあるいはアンタゴニストを使用しない調節卵巣刺激を受ける患者においても、本剤は有効かつ安全に使用できると考える。

凍結胚移植を受ける患者では、実地医療においては多くがホルモン補充 (エストロゲン及びプロゲステロン) 周期にて胚移植が行われており、新鮮胚移植に比べると良好な有効性を示し、安全性上の懸念も示されていない。海外の臨床研究 (Orviet R et al., *Clin Exp Obst&Gyn* 34:25-6, 2007) によると、凍結胚移植を受ける患者 31 例 (平均年齢 30.9 歳) にプロゲステロンを筋注又は本剤を投与した結果、特に安全性上の懸念は示されておらず、良好な臨床妊娠率 (41.4%) が得られたと報告されている。また、本邦においても、プロゲステロン膣坐薬等にて凍結胚移植を受ける 243 周期 (平均年齢 35.0 歳) について検討した結果、安全性上の懸念はなく、良好な臨床妊娠率 (43.0%) が得られた報告がある (泉陽子ら, *日本受精着床学会雑誌* 24:150-4, 2007)。以上より、凍結胚移植を受ける患者においても、本剤は有効かつ安全に使用できると考える。

IVF-ET 又は ICSI 以外の ART を受ける患者に本剤を投与した経験はなく、他のプロゲステロン剤を投与した際の有効性及び安全性に関する報告もない。しかし、IVF-ET 及び ICSI 以外の方法 (GIFT 又は ZIFT) を実施した患者での黄体補充の方法及び実施時期は、IVF-ET 又は ICSI を実施した患者での黄体補充の方法及び実施時期と同じであると考えられることから、本剤は有効かつ安全に使用できると考えられる。

以上より、調節卵巣刺激の方法に関わらず調節卵巣刺激が行われる際、及びホルモン補充周期下での凍結胚移植が行われる際には本剤の投与が必要なこと、ART のほとんどが IVF-ET 又は ICSI であり、ART の方法・手技によって黄体補充の方法が変わらないことから、本剤の効能・効果を「生殖補助医療における黄体補充」とすることは妥当と考える。

用法・用量 (案) については、国内及び海外第Ⅲ相試験に基づいて、「プロゲステロンとして 1 回 100 mg を 1 日 2~3 回、採卵日から 10 週間 (又は妊娠 12 週まで) 膣内に投与する。」と設定したが、凍結

胚移植においてもプロゲステロンの投与が必須であり、公表論文等の報告により本剤は有効かつ安全に使用できると考えられることから、「採卵日から」を「採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）から」に変更したい。

また、国内第Ⅲ相試験での規定と同様、妊娠が確認されなかった時点で本剤の投与が中止されるべきであり、海外の承認用法・用量でも本剤の投与期間は、妊娠が確認された場合の期間や最長の期間として明記されていることを踏まえ、本剤を一律に「採卵日から 10 週間経膈投与する」旨規定することは適切ではないと考え、本剤の投与期間を「採卵日から最長 10 週間（又は妊娠 12 週まで）膈内に投与する」とすることが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。本剤の投与対象に関して、ART の手技については、国内第Ⅲ相試験では IVF-ET 及び ICSI 患者を対象としており、継続妊娠率も大きく異なる結果が得られていることから、いずれの患者も、本薬の対象とすることは妥当と考える。IVF-ET 又は ICSI 以外の ART の手技については、国内外の臨床試験においては有効性及び安全性は確認されていないものの、基本的には調節卵巣刺激により黄体機能が低下すると考えられることを踏まえると、ART の手技を限定することは適切ではないと考える。調節卵巣刺激の方法に関して、GnRH アゴニスト又はアンタゴニストの投与については、いずれの作用機序からも黄体機能が低下することが想定され、かつ国内外の臨床試験においていずれの使用後にも有効性及び安全性が確認されていることから、本剤の投与対象としては適切と考える。GnRH アゴニスト又はアンタゴニストの投与以外の方法による調節卵巣刺激後についても、機序は不明ではあるものの、実際に黄体機能が低下していることが報告されていることを踏まえると、本剤の投与が必要とされる患者も存在するものと想定される。胚移植直前に調節卵巣刺激が実施されない凍結胚移植に関して、ホルモン補充周期下での凍結胚移植についてはプロゲステロンの投与が手技の一部であるとの説明を踏まえると、本剤の投与対象として適切であると考え。一方、自然周期での凍結胚移植については、月経周期が順調であれば本剤の投与は不要である場合はあると考えられるが、自然周期であってもプロゲステロンの投与が有用であるとの報告があることや ART においてはより妊娠の確実性が高い方法をとることが求められること、及び本邦の医療現場における生殖補助医療において、広く黄体補充が実施されている現状を踏まえると、自然周期での凍結胚移植においても本剤の投与を可能とすべきと考える。国内第Ⅲ相試験では有効性及び安全性の評価がなされなかった GnRH アゴニスト又はアンタゴニストが投与されていない患者、凍結胚移植を受ける患者、IVF-ET 及び ICSI 以外の ART を受ける患者を本剤の投与対象として含めることの妥当性や対象を限定することの必要性については、専門協議も踏まえて最終的に判断したい。

(3) 有効性及び用法・用量について

1) 国内第Ⅲ相試験における対照群の必要性と有効性の検討方針の妥当性について

機構は、国内第Ⅲ相試験で対照群を設定しなかったことの適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験の試験デザインは、本剤 BID 群、TID 群の他にプロゲステロンゲル群を設定した海外第Ⅲ相試験の試験デザインを参考に立案した。しかし、海外第Ⅲ相試験で対照薬としたプロゲステロンゲル剤は本邦では承認されていないこと、本邦で承認されているプロゲステロン製剤は「生殖補助医療における黄体補充」の効能・効果を有していないこと、及び ART では調節卵巣刺激により黄体機能が低下し、妊娠の成立及び維持のために黄体補充が必要となるため、プラセボを対照薬とすることは倫理的に許容されないと考えられたことから対照群を設定

しなかった。国内第Ⅲ相試験では、事前に目標とする妊娠率を国内の医療実態における妊娠率から 25%程度と想定し、海外第Ⅲ相試験のアジア人被験者の妊娠率及び国内の医療実態における妊娠率を考慮して本剤の有効性を評価した。

機構は、以下のように考える。海外においては、本剤の既承認薬に対する有効性の非劣性が検証され、承認されており、本来であれば、日本人において国内の医療実態下で本剤の有効性が得られることを示す検証的な比較試験を実施することが望ましいと考える。一方で、本邦の医療現場で、本剤とは投与経路が異なるプロゲステロン筋注製剤が ART における有用な黄体補充療法として適応外で利用されており、プロゲステロンが日本人においても薬効を示すこと自体は想定されること、及び国内では ART における黄体補充を効能・効果とした薬剤は承認されておらず、国内臨床試験において対照群を設定する場合、プラセボ群を設定することが適切だが、申請者が説明したように国内でプラセボ群を設けることに被験者の理解が得られる可能性は高いことを踏まえると、国内第Ⅲ相試験では、対照群を設定せずに、血清中プロゲステロン濃度で評価するプロゲステロン補充効果と臨床的に意義があると判断できる国内治療実態における妊娠率との比較から、本剤の有効性を説明したことは妥当と考える。

2) 国内第Ⅲ相試験における有効性評価項目について

機構は、国内第Ⅲ相試験において、「血清中プロゲステロン濃度 10 ng/mL 以上」を本剤の有効性の指標としたことの根拠について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験では、本剤投与によりプロゲステロンが補充されることを確認するために、本剤投与後の「血清中プロゲステロン濃度が 10 ng/mL 以上」を本剤の有効性の判断基準とした。ART において望ましいと考えられる黄体期の血清中プロゲステロン濃度に関して十分なコンセンサスが得られているとは言えないが、適切な黄体機能を発揮し、妊娠の成立及び維持に必要と考えられる黄体期中期の血清中プロゲステロン濃度は 10 ng/mL 以上と報告されている (Blake EJ et al., *Fertil Steril* 94:1296-301, 2010)。また、黄体期中期の血清中プロゲステロン濃度が 10 ng/mL 未満の場合には黄体機能不全と診断され、黄体機能不全は不妊、不育症、月経異常の原因となっている (桑原惣隆, *産婦人科治療* 69:162-7, 1994)。以上より、血清中プロゲステロン濃度を 10 ng/mL 以上に維持することによって、適切な黄体機能が発揮され、妊娠の成立及び維持に寄与すると考え、「血清中プロゲステロン濃度 10 ng/mL 以上」を本剤の有効性評価の判断基準とした。

機構は、以下のように考える。本剤投与により血清中プロゲステロン濃度が 10 ng/mL 以上となることは本剤が十分に有効であることを直接示すものではないが、本剤の目的が欠乏するホルモンの補充であることを踏まえると、その投与により正常範囲と考えられる血中濃度が得られることは有効性を支持する指標の一つとなり得ることから、国内第Ⅲ相試験での有効性の主要評価項目とすることは妥当であり、当該試験では、本剤によりプロゲステロンが適切に補充できることが検証されていると考える。ただし、本剤の投与目的は妊娠成立及びその維持であることから、この血中濃度に関する基準を達成したことのみでは本剤の有効性が認められたとまでは判断できないと考えられるため、もう一つの有効性の主要評価項目とされている、投与 5 週目の継続妊娠率の結果も含めて有効性を評価することが妥当と考える。

3) 国内第Ⅲ相試験における継続妊娠率について

機構は、国内第Ⅲ相試験における継続妊娠率が、100 mg BID 群（以下、「BID 群」）、100 mg TID 群（以下、「TID 群」）共に海外第Ⅲ相試験に比較して低かった理由について、患者背景の異同も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験における継続妊娠率と両試験における主な患者背景を表 11 に示した。

表 11：国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の継続妊娠率及び背景因子

		国内第Ⅲ相試験 (000072 試験：FAS)		海外第Ⅲ相試験 (2011-02 試験：有効性解析対象集団)		
		100 mg BID	100 mg TID	100 mg BID	100 mg TID	Gel 90 mg QD
症例数		43 例	47 例	392 例	390 例	393 例
継続妊娠率 (%)		14.0% (6/43 例)	29.8% (14/47 例)	39.8% (156/392 例)	43.8% (171/390 例)	43.3% (170/393 例)
年齢 (平均値±SD)		35.0±3.49	34.5±4.27	33.1±4.28	33.1±4.39	33.0±4.34
BMI (平均値±SD)		21.2±2.84	21.3±2.89	25.0±4.13 ^a	25.1±4.25	24.9±4.17 ^b
採卵数 (平均値±SD)		10.7±5.92	11.1±5.93	13.9±7.38	13.8±8.03	13.9±8.04
胚移植日の 割合 (%)	3 日目胚	88.4% (38/43 例)	95.7% (45/47 例)	61.5% (241/392 例)	60.5% (236/390 例)	57.3% (225/393 例)
	5 日目胚	11.6% (5/43 例)	4.3% (2/47 例)	32.4% (127/392 例)	32.3% (126/390 例)	33.8% (133/393 例)
移植胚数 (平均値±SD)		1.09±0.294	1.11±0.312	2.4±0.62	2.4±0.64	2.3±0.64

Gel：プロゲステロンゲル、SD：標準偏差、a：390 例での値、b：392 例での値

国内第Ⅲ相試験では、海外第Ⅲ相試験に比し、被験者が高齢であったこと、5 日目胚移植日の割合が少ないこと、移植胚数が少ないこと等の背景因子に差異が認められた。これらの背景因子と継続妊娠率への影響については、以下のような情報がある。

年齢について、年齢が 30 歳を越えると妊娠率が若干低下し、35 歳を越えると明らかに低下すること (Schwartz D et al., *N Engl J Med* 306:404-6, 1982, *Infertility: An Overview, A Guide for Patients, Revised*, American Society for Reproductive Medicine. 2012, *ART データブック 2011 年*, 日本産科婦人科学会登録・調査小委員会 <http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/2011data.pdf>)、調節卵巣刺激に対する卵巣の反応性は年齢とともに低下すること (Ferraretti AP et al., *Hum Reprod* 26:1616-24, 2011) 等、年齢と妊娠率には関連があることが報告されている。

胚移植日について、媒精後 2~3 日培養を行った胚を移植する 3 日目胚 (分割期胚又は初期胚) 移植、又は胚を着床前段階である胚盤胞まで培養した胚を移植する 5 日目胚 (胚盤胞) 移植が国内外で行われているが、日本産科婦人科学会登録・調査小委員会によると、2011 年の新鮮胚移植において初期胚を 1 個又は 2 個、胚盤胞を 1 個又は 2 個移植した場合の妊娠率はそれぞれ 19、19、29、26%と報告されており (*ART データブック 2011 年*, 日本産科婦人科学会 登録・調査小委員会 <http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/2011data.pdf>)、3 日目胚移植に比べると 5 日目胚移植の妊娠率が高い等、胚盤胞移植では着床率が高いことが報告されている。

移植胚数について、現在本邦では日本産科婦人科学会の会告 (日本産科婦人科学会会告「生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解」平成 20 年 4 月 http://www.jsog.or.jp/ethic/H20_4_tatainshin.html) に基づき、原則 1 個 (35 歳以上の女性又は 2 回以上続けて妊娠不成立

であった女性等については2胚移植を許容する)とされており、国内第Ⅲ相試験においては日本産科婦人科学会の会告に従った。一方、2004年の米国における移植胚数は1個が8.3%、2個が39.5%、3個が31.7%、4個以上が20.5%、平均移植胚数は2.71個と報告されており(Sullivan EA et al., *Hum Reprod* 28:1375-90, 2013)、海外第Ⅲ相試験は当時の米国の医療実態を反映した試験であった。このように、国内第Ⅲ相試験では移植胚数が少なかったため、継続妊娠率が若干下がったものとする。

以上より、背景因子等の違いが、国内第Ⅲ相臨床試験における継続妊娠率が海外第Ⅲ相臨床試験と比して低かったことの一因となったものとする。

機構は、国内第Ⅲ相試験において、BID群の継続妊娠率が、TID群の継続妊娠率や本邦での医療実態(日本産科婦人科学会の「平成23年度倫理委員会登録・調査小委員会報告」(齋藤英和ら、*日本産科婦人科学会雑誌* 64:2110-40, 2012))における臨床妊娠率に比べて低かった理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験における継続妊娠率は22.2%であり、BID群及びTID群の継続妊娠率はそれぞれ14.0及び29.8%であった。年齢、BMI、不妊原因、胚移植日、受精方法等の背景因子からはBID群及びTID群の継続妊娠率に違いが見られた理由は明らかではなかった。また、年齢、BMI、不妊期間、不妊原因、投与前FSH値、投与前エストラジオール値、調節卵巣刺激プロトコル、採卵数、受精方法、5日目胚移植の割合、移植胚数について、治験実施施設内での偏りの有無及び治験実施施設間での偏りの有無を検討したが、これらの因子に意味のある施設内・施設間の違いを見出すことはできなかった。患者背景からは、国内第Ⅲ相試験におけるBID群の継続妊娠率がTID群に比べて数値的に低かった理由は明らかではなかったが、表12に示したとおり、治験実施施設6施設中3施設でBID群の継続妊娠率がTID群よりも高く、BID群とTID群の継続妊娠率に施設間で一貫性はみられなかった。

表12：国内第Ⅲ相試験における治験実施医療機関別継続妊娠率
(FASのうち胚移植を実施した被験者)

施設番号	胚移植例数	継続妊娠例数	継続妊娠率 %	BID群妊娠率 % (例数)	TID群妊娠率 % (例数)
8101	8	1	12.5%	0% (0/4例)	25.0% (1/4例)
8102	22	3	13.6%	25.0% (3/12例)	0% (0/10例)
8103	29	9	31.0%	0% (0/14例)	60.0% (9/15例)
8104	10	1	10.0%	0% (0/4例)	16.7% (1/6例)
8105	14	2	14.3%	16.7% (1/6例)	12.5% (1/8例)
8106	7	4	57.1%	66.7% (2/3例)	50.0% (2/4例)
計	90	20	22.2%	14.0% (6/43例)	29.8% (14/47例)

一方で、国内第Ⅲ相試験におけるBID群の継続妊娠率は14.0%、TID群の継続妊娠率は29.8%であり、日本産科婦人科学会の「平成23年度倫理委員会登録・調査小委員会報告」における臨床妊娠率はIVF-ETで23.7%、ICSIで20.1~20.3%であったが、公表論文や医療機関のホームページで報告されている妊娠率には幅があり、14%前後の妊娠率も報告されている。さらに、本試験でも治験実施医療機関の間で継続妊娠率に違いがみられていることから、本試験におけるBID群の継続妊娠率は本邦での医療実態における妊娠率の幅から外れたものではないと考える。なお、国内第Ⅲ相試験における継続妊娠率22.2%は、本邦においてARTに関連した効能・効果をもつ「フォリスチム注」及び「ガニレス

ト皮下注」の国内臨床試験における妊娠率（それぞれ 22.9 及び 25.6%）、並びに日本産科婦人科学会の「平成 24 年度倫理委員会登録・調査小委員会報告」（齋藤英和ら、*日本産科婦人科学会雑誌* 65:2083-115, 2013）における 2011 年分の新鮮胚移植の臨床成績（IVF-ET：23.3%、ICSI：17.9～19.5%）と同程度であった。

機構は、妊娠を切実に希望して本剤の投与を受ける対象の中に、TID ではなく、BID を選択すべき集団が存在するのか、有効性及び安全性の観点から説明し、当該対象が存在する場合は、投与前に BID とすべき、あるいは TID とすべきとの判断が可能であるのか説明した上で、用法・用量に BID を含めることの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。BID 群の妊娠率が TID 群よりも低かった理由について、原因を特定することはできず、患者背景及び生殖補助医療の手法等からは本剤の BID 投与を選択すべき患者集団を見出せなかった。しかし、年齢別の継続妊娠例数は表 13 のとおりであり、35 歳未満の患者においては BID 群と TID 群で妊娠率に差はみられず、BID でも TID と同程度の妊娠率が得られている。

表 13：年齢別の継続妊娠例数（国内第Ⅲ相試験：FAS のうち胚移植を実施した被験者）

	BID 群	TID 群
35 歳未満の例数	16	21
継続妊娠例数 (%)	3 (18.8%)	3 (14.3%)
35 歳以上の例数	27	26
継続妊娠例数 (%)	3 (11.1%)	11 (42.3%)

また、有害事象は BID 群に 27.8%（15/54 例）、TID 群に 42.6%（23/54 例）発現した。このうち高度と判断された有害事象が TID 群の 1 例（絨毛膜下出血）、中等度と判断された有害事象が BID 群の 5 例（いずれも OHSS）、TID 群の 3 例（OHSS 2 例及び性器出血 1 例）に認められ、軽度の有害事象で最も多かった事象として OHSS（BID 群 5 例、TID 群 10 例）が認められたが、いずれの事象も不妊治療において通常認められる事象であり、全例で本剤との因果関係は否定されている。以上のような有害事象の程度、内容、本剤との関連性を考慮すると、BID と TID に安全性上問題となる違いはなく、本剤の投与対象において BID も TID も忍容可能と考える。

以上のとおり、BID と TID の有効性及び安全性の観点から本剤の用法・用量を再検討した結果、35 歳未満の患者では BID と TID で継続妊娠率に差はみられなかったが、全体では BID より TID の継続妊娠率の方が高く、また、安全性では BID と TID で問題となる違いはみられなかったことから、本剤の用法・用量は、以下のとおりとすることが適切と考えた。

[用法・用量]

「プロゲステロンとして 1 回 100 mg を 1 日 3 回、採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）から最長 10 週間（又は妊娠 12 週まで）腔内に投与する。なお、35 歳未満の患者では 1 回 100 mg の 1 日 2 回投与も可とする。」

なお、国内第Ⅲ相試験における投与5日目での各被験者の血清中プロゲステロン濃度の分布については、35歳未満と35歳以上の年齢別でも、投与5週目の妊娠の有無別でも、血清中プロゲステロン濃度の分布はおおよそ同程度であった。

機構は、以下のように考える。申請者は、国内第Ⅲ相試験における継続妊娠率が海外第Ⅲ相試験より低かった理由について、国内第Ⅲ相試験では海外第Ⅲ相試験に比較し、被験者が高齢であること、5日目胚移植日の割合が少ないこと、及び移植胚数が少ないこと等の背景因子の差が影響していると考察しているが、いずれも影響した可能性があるとの検討結果のみで、原因は不明と言わざるを得ない。国内第Ⅲ相試験と海外第Ⅲ相試験の継続妊娠率の比較から、本剤の有効性をさらに評価することは困難と考えられることから、国内第Ⅲ相試験の継続妊娠率をARTの手技が同様と考えられる国内の実態とも比較検討した。

申請者が説明するように、本邦における医療実態での報告や、本邦においてARTに関連した効能・効果を有する他剤の臨床試験で認められている妊娠率と比較し、国内第Ⅲ相試験における全体集団の継続妊娠率は遜色はなく、本剤の有効性が示唆される結果が得られたと考える。国内第Ⅲ相試験においてBID群とTID群での継続妊娠率に差が認められたことについては、申請者は35歳未満であれば継続妊娠率に差はないとし、当該集団においてBIDを許容する用法・用量を提示しているが、35歳未満の患者でのBID群とTID群での継続妊娠率の比較は限られた症例数での比較であること、及び35歳をカットオフ値としてBIDを許容することの必然性は説明できないことから、単に35歳未満である患者集団をBIDも許容すべき集団と判断すべきではないと考える。一方で、公表論文や医療機関のホームページで報告されている妊娠率には幅があり、国内第Ⅲ相試験でのBID群での継続妊娠率と同程度の14%前後の妊娠率も報告されているとの説明、国内第Ⅲ相試験でのBID群とTID群の継続妊娠率の比較は、比較的小規模の集団での比較であったこと、海外第Ⅲ相試験においてはBID群とTID群で継続妊娠率に大きな差は認められていないこと、国内第Ⅲ相試験においては、全集団での血清中プロゲステロン濃度が10ng/mL以上となった被験者の割合が主要評価項目と設定され、事前に規定した基準を満たしていること、BID群とTID群で、血清中プロゲステロン濃度の分布には重なりが認められており、本剤の投与により正常範囲と考えられる血清中プロゲステロン濃度が得られたことを踏まえると、今回実施された国内第Ⅲ相試験の結果のみからBIDの有効性を否定することは適切ではないと考える。以上の検討に加え、国内第Ⅲ相試験においては、TID群において、BID群よりも有害事象の発現割合は高かったものの、BID、TIDともに安全性は忍容と考えられる（「(4)安全性について」の項参照）ことも踏まえ、添付文書等で、国内第Ⅲ相試験におけるBID群とTID群での継続妊娠率の結果を情報提供した上で、用法・用量において本剤1日2回投与と1日3回投与を規定することは可能と考える。

また、「(2)本剤の投与対象について」の項でも議論したとおり、本剤の投与は、ホルモン補充周期下での凍結胚移植においてもプロゲステロンの投与が必要であると考えられることから、投与開始日は申請時の「採卵日から」との規定から「採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）から」と変更する申請者の主張は妥当と考える。投与期間については、国内第Ⅲ相試験は妊娠が確認されなかった時点で本剤の投与を中止する規定であり、妊娠に至らなかった場合には、その時点で本剤の投与が中止されるべきであることか

ら、申請時の「採卵日から10週間経腔投与する」との規定から、「採卵日から最長10週間（又は妊娠12週まで）腔内に投与する」との規定に変更するとの申請者の主張は適切と考える。

以上を踏まえると、本剤の用法・用量は以下のように設定することが妥当と考えるが、専門協議において、100 mg 1日2回投与の必要性等についてさらに検討した上で、用法・用量を最終的に判断したい。

[用法・用量]

「プロゲステロンとして1回100 mgを1日2回又は3回、採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）から最長10週間（又は妊娠12週まで）腔内に投与する。」

(4) 安全性について

機構は、国内第Ⅲ相試験において認められた有害事象の発現状況を踏まえ、本剤の安全性は本剤の投与対象において忍容可能と考えられるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内には既承認の同効薬がないことから、海外における臨床試験成績（Miller CE et al., *J Reprod Med* 58:153-60, 2013）を参考に考察した。本報告は、プロゲステロンの注射剤又は経腔投与剤における黄体補充の安全性について比較検討した、米国で実施された製造販売後の第Ⅳ相非盲検比較試験の成績である。プロゲステロンの注射剤又は経腔投与剤における黄体補充の安全性について比較検討した当該試験においては、重篤な有害事象として、OHSSが注射剤、経腔投与剤で各1例報告されているが、そのほかは、いずれも軽度又は中等度であった。注射剤では、悪心とOHSSの発現割合が高くなっていたが、いずれも因果関係が調節卵巣刺激治療に関連するものと評価されており、また、経腔投与剤、注射剤ともに投与部位に関連する有害事象の報告はなかった。なお、重篤なOHSS2例は、黄体補充期の10週間にわたりプロゲステロン製剤を投与継続のまま回復したと報告されている。以上より、プロゲステロンの経腔剤と注射剤では、注射剤のほうが有害事象発現例数は多いが、それぞれの投与経路において投与部位反応等の有害事象はみられなかった。

国内で適応外使用されている注射剤の添付文書における副作用の記載（ルテウム注10、同25の添付文書、第5版、2010年1月改訂、オオホルミンルテウムデポー筋注125 mgの添付文書、第5版、2009年9月改訂）、及び機構による医薬品副作用データベースに掲載されている重篤な副作用の発現状況からの副作用の種類と、国内第Ⅲ相試験において認められた因果関係が否定できない有害事象の発現状況を比較したところ、筋注剤と経腔投与剤の副作用の発現状況に大きな違いは認められなかった。ただし、注射剤では投与部位反応の疼痛・硬結が認められ、経腔投与剤では国内第Ⅲ相臨床試験や米国で実施された市販後第Ⅳ相非盲検比較試験では報告されていないが、その他の海外の臨床試験や使用経験から経腔投与に起因する外陰部障害（外陰部不快感、腔分泌物、外陰部乾燥等）や陰部掻痒症等が報告されている。これらの経腔投与による投与部位反応については、注射剤での投与部位反応として認められている疼痛・硬結とは副作用の種類が異なることから留意する必要があると考える。なお、注射剤で報告されている重篤なアレルギー反応は、その投与経路によるものとも推測される。

国内第Ⅲ相試験において認められた有害事象は、OHSS 20.4%（22/108例）、腹部膨満 3.7%（4/108例）、性器出血 3.7%（4/108例）等であり、OHSS以外で5%以上の被験者に発現した有害事象はなかった。また各投与群で2例以上に発現した有害事象はBID群でOHSS 18.5%（10/54例）及び上腹部痛

3.7% (2/54 例)、TID 群で OHSS 22.2% (12/54 例)、腹部膨満、便秘及び性器出血が各 5.6% (各 3/54 例)、鼻咽頭炎及び頭痛が各 3.7% (各 2/54 例) であった。主に認められた有害事象は、両群ともに OHSS、腹部膨満・上腹部痛であり、全体の発現状況も両群で大きく異なることはなく、TID 群及び BID 群で類似していた。また、有害事象の発現割合は BID 群 27.8% (15/54 例)、TID 群 42.6% (23/54 例) で、有害事象の程度はほとんどが軽度であり、いずれも一過性であり、特に問題となるものは認められなかった。また、当該試験においては、不妊治療における処置である本剤投与前の調節卵巣刺激、採卵、受精卵移植等、治験薬投与前の試験期間中に種々な侵襲があり、これらに起因するとみられる OHSS や他の要因により、本剤との因果関係の多くは否定された。因果関係を否定できないとして評価された有害事象は、いずれの有害事象も軽度で一過性で、投与継続中に回復しており、投与中止に至るものではなく、BID 群、TID 群ともに安全性において特に問題となるものはなかった。不妊治療における黄体補充期の安全性については、調節卵巣刺激による安全性を注意深く確認し、黄体補充期の初期段階まで注意を払う必要はあると考えられたが、本剤の副作用の発現により投与中止に至る症例はなく、妊娠症例においては BID 群、TID 群のいずれの症例も妊娠継続期間又は 10 週間の試験終了まで投与継続が可能であったこと、血清中プロゲステロン濃度を適正に維持していることから、本剤投与は BID、TID ともに忍容可能と判断した。

機構は、国内第Ⅲ相試験における OHSS の発現割合が、海外第Ⅲ相試験と比較して高かった理由について、各試験の患者背景及び安全性成績の収集方法並びに国内外の医療実態の差異等も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験の有害事象発現割合は、BID 群 27.8% (15/54 例) 及び TID 群 42.6% (23/54 例) であり、海外第Ⅲ相試験では、それぞれ 53.2% (215/404 例) 及び 52.1% (210/404 例) であった。国内外での第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況では、胃腸障害の腹痛、悪心、嘔吐、生殖系及び乳房障害の OHSS に特に相違が認められた。国内第Ⅲ相試験における OHSS の発現割合は、BID 群が 18.5% (10/54 例)、TID 群が 22.2% (12/54 例) であり、海外第Ⅲ相試験での BID 群 7.4% (30/404 例)、TID 群 6.7% (27/404 例) と比較して高かった。一方、OHSS の主たる症状・症候である腹痛、悪心等に注目すると、海外第Ⅲ相試験での腹痛の発現割合は BID 群 10.6% (43/404 例)、TID 群 11.1% (45/404 例) で、悪心は BID 群 7.9% (32/404 例)、TID 群 7.2% (29/404 例) であったが、国内第Ⅲ相試験では報告されていなかった。

国内外での OHSS 及び関連する症状・症候の発現状況の相違を検討するため、両試験の患者背景について確認したが、年齢、BMI、不妊原因に大きな差異はなかった。卵巣刺激法は、国内では GnRH アンタゴニスト法が BID 群約 60%、TID 群 70% で、米国では全てが GnRH アゴニストロング法と差が認められたが、これまでに、両療法の違いにより OHSS の発現割合に差が認められたとの報告はなく、この差により国内外の試験で相違が認められたものとは考えにくかった。また、国内では日常診療において、経膈超音波検査等による診察が行われていることから、国内第Ⅲ相試験でも経膈超音波検査による経過観察が実施されている。腹痛、悪心又は腹部腫脹等の症状が認められたとき、経膈超音波検査による検査により卵巣肥大が確認されたため、OHSS を有害事象として報告し、腹痛、悪心又は腹部腫脹等の症状としては報告しなかったと考える。そのため、国内第Ⅲ相試験での OHSS の発現割合が、海外第Ⅲ相試験よりも高かったものとも考えた。

以上より、国内第Ⅲ相試験と海外第Ⅲ相試験で OHSS の発現割合としては差が見られたが、国内では OHSS の症状と思われる腹痛、悪心等の発現が見られた場合には経膈超音波検査を実施し、OHSS

の判断がされたと考える。安全性情報の収集方法や医療実態の差異により、個々の有害事象の発現割合の相違としてあらわれたもので、国内外で、OHSS の発現に差はないと考えた。

機構は、以下のように考える。海外においてプロゲステロンの注射剤と経腔投与剤の安全性の差異は大きくないとする報告があり、海外と国内の副作用報告にも大きな差がないことから、国内においても、プロゲステロンの注射剤と経腔投与剤の安全性は同様であることが想定される。国内第Ⅲ相試験における OHSS の発現割合が、海外第Ⅲ相試験と比較して高かったが、安全性情報の収集方法や医療実態の差異によるとする申請者の考察は妥当と考えられる。以上より、国内第Ⅲ相試験の結果から、本剤の安全性に関する大きな懸念は認められなかったこと、及び投与経路に関連する有害事象以外に関しては、本剤の安全性プロファイルは国内で現在使用されている注射剤と大きく変わらないと考えられることから、本剤の安全性は、**BID**、**TID** ともに忍容可能と考える。

なお、国内第Ⅲ相試験では認められていないものの、海外の安全性情報から、経腔投与に起因する可能性があると考えられる陰部掻痒症等の副作用については、添付文書（案）の副作用の項に記載しており、適切に注意喚起されていると考える。

(5) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。**GnRH** アゴニスト又はアンタゴニストで調節卵巣刺激を行い、**IVF-ET** 又は **ICSI** が実施された患者を対象とした国内第Ⅲ相試験においては、本剤の生殖補助医療における黄体補充に関する有効性が示唆されており、安全性は許容可能であること（「(3) 有効性及び用法・用量について」、「(4) 安全性について」の項参照）、並びに本剤の投与は、**ART** 及び調節卵巣刺激の方法や、新鮮胚移植と凍結胚移植の別に関わらず、生殖補助医療において必要と考えられること（「(2) 本剤の投与対象について」の項参照）から、本剤の効能・効果は、申請時効能・効果と同様に、以下のとおりとすることが妥当と考える。

[効能・効果]

「生殖補助医療における黄体補充」

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査の計画について、以下のように説明した。日常診療下において、本剤適応患者を対象に、本剤の使用実態を把握するとともに、安全性及び有効性の検討を目的として、使用成績調査を実施する。本調査においては、有害事象発現状況（種類、発現割合、程度、因果関係等）、本剤投与状況、患者要因別副作用発現状況（年齢、不妊原因、調節卵巣刺激方法、併用薬・併用療法等）の情報を収集するとともに、血清中プロゲステロン濃度の経過観察（投与開始時、2週目、4週目、10週目（投与終了時）等）、妊娠の経過観察（生化学的妊娠（2週目）、臨床妊娠（4週目）、投与終了・中止時の妊娠状況等）に関する評価も実施する。調査期間は3年とし、目標症例数として1000例、解析対象症例数として700例を収集する。症例数の設定根拠については以下のとおりである。本剤投与経路に由来すると考えられる副作用の外陰部障害、陰部掻痒症、腔真菌症等が海外の臨床試験及び製造販売後の使用状況から0.1%以上1%未満の発現割合で報告されている。これらの国内で報告されていない投与経路に由来すると考えられる副作用も含め、日常診療における副作用の発現状況を把握し、患者背景等の要因毎に検討できるよう700症例以上は必要と考える。したがって、目標症

例数を 1,000 症例とすることにより、登録後の調査票回収不能等による脱落を最大 30%としても、700 症例は収集可能と判断した。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験においては有効性及び安全性の評価がなされなかった、GnRH アゴニスト又はアンタゴニストの投与以外の方法で調節卵巣刺激がなされた患者、凍結胚移植を受ける患者、IVF-ET 及び ICSI 以外の ART を受ける患者での安全性及び有効性についても、製造販売後調査において一定程度の情報が収集できる症例数を設定する必要があるものと考え。また、1 回 100 mg、1 日 2 回投与と 3 回投与での継続妊娠率及び本剤の出生児への影響についても、情報収集する必要があると考える。製造販売後調査の詳細、並びにリスク管理計画の安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議の議論を踏まえた上で最終的に判断したい。

Ⅲ. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の生殖補助医療における黄体補充における有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。ART における黄体補充を効能・効果としたプロゲステロン製剤が承認されていない本邦の医療現場に、本剤を提供する意義はあると考える。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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 8 月 8 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ルティナス腔錠 100 mg
[一 般 名]	プロゲステロン
[申 請 者 名]	フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 月 26 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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 20 達第 8 号）の規定により指名した。

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

生殖補助医療（以下、「ART」）における黄体補充効果を検討した国内外の臨床試験結果から、本剤の有効性を示唆する結果が得られ、安全性も許容できるとした機構の判断、海外では ART における黄体補充には、プロゲステロン腔剤及びゲル製剤が使用されているが、本邦では、プロゲステロン注射剤（筋肉内投与）が適応外使用されるか、経腔剤が個人輸入や院内製剤等により投与されている現状も踏まえると、本剤を本邦の医療現場に ART における黄体補充に用いる製剤として提供する意義はあるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 本剤の投与対象について

国内第Ⅲ相試験では、ゴナドトロピン放出ホルモン（以下、「GnRH」）アゴニスト又はアンタゴニストにより調節卵巣刺激がなされ、体外受精・胚移植（以下、「IVF-ET」）及び卵細胞質内精子注入法（以下、「ICSI」）が実施された患者が対象とされたが、本剤の使用目的と本邦における医療実態等を踏まえると、ART の手技、調節卵巣刺激の方法、新鮮胚と凍結胚の別を問わず、本剤の投与対象とするべきとした機構の判断は、専門委員より支持された。

(3) 有効性及び用法・用量について

1) 有効性の検討方針について

本来であれば、日本人において国内の医療実態下で本剤の有効性を検証する比較試験を実施することが望ましいが、本邦の医療現場で、プロゲステロン筋注製剤等が ART に適応外使用されており、プロゲステロンが日本人においても薬効を示すこと自体は想定されること、及び国内では ART における黄体補充を効能・効果とした薬剤は承認されておらず、国内で対照群を設定する場合、プラセボ群を設定することになり、試験の実施可能性がほとんどなくなることを踏まえると、国内第Ⅲ相試験を非対照試験とし、血清中プロゲステロン濃度で評価するプロゲステロン補充効果とプロゲステロン製

剤を用いた国内治療実態における妊娠率との比較結果から、本剤の有効性を説明したことはやむを得ないとした機構の判断は、専門委員より支持された。

2) 国内第Ⅲ相試験における有効性評価項目について

国内第Ⅲ相試験での有効性の基準とされた、本剤投与により血清中プロゲステロン濃度が 10 ng/mL 以上となることは本剤が十分に有効であることを直接示すものではないが、本剤投与の目的が欠乏するホルモンの補充であることを踏まえると、有効性を支持する指標の一つとして、国内第Ⅲ相試験での有効性の主要評価項目とすることは妥当であり、当該試験では、本剤によりプロゲステロンが適切に補充できることが検証されているとした機構の判断は、専門委員より支持された。

3) 国内第Ⅲ相試験における継続妊娠率について

国内第Ⅲ相試験における継続妊娠率は海外第Ⅲ相試験より低かったものの、国内第Ⅲ相試験の継続妊娠率は、ART の手技や患者背景が同様と考えられる、本邦における ART に係る医療実態の報告や臨床試験での妊娠率と比較して遜色はないことから、本剤の有効性が示唆されているとした機構の判断について、専門委員より、国内の IVF の施行女性の年齢構成及び実施実態、並びに国内第Ⅲ相試験の症例数が小規模であったことを踏まえると、国内第Ⅲ相試験における妊娠継続率は妥当なものであるとの意見等が出され、機構の判断は支持された。

また、国内第Ⅲ相試験において、100 mg 1 日 2 回投与（以下、「**BID**」）では 100 mg 1 日 3 回投与（以下、「**TID**」）より継続妊娠率が低かったことに関して、公表論文や医療機関により報告されている妊娠率には幅があり、国内第Ⅲ相試験での **BID** での継続妊娠率と同程度の妊娠率も報告されていること、海外第Ⅲ相試験においては **BID** と **TID** で継続妊娠率に大きな差は認められていないこと、及び **BID** と **TID** での血清中プロゲステロン濃度の分布は重なっており、本剤の投与により正常範囲と考えられる血清中プロゲステロン濃度が得られたこと等から、今回実施された国内第Ⅲ相試験の継続妊娠率のみから **BID** の有効性を否定することはできないとした機構の意見について議論された。専門委員より、海外の規模が大きい試験では **BID** と **TID** での妊娠継続率に大きな差はなく、軽微とはいえ副作用は無視できないことから投与回数の少ない方が望ましいことから、一概にどちらの用法・用量が適切かは判断できないとの意見、継続妊娠率のデータからすると **TID** を標準的な用法とすべきとの意見、プロゲステロンを院内製剤等により経腔投与する場合は 1 日 2 回投与が多いが特段の問題は起きていないとの意見が出され、最終的には、用法・用量としては 1 日 2 回又は 3 回の投与を規定し、患者の背景や希望に応じて投与回数を 2 回とするか 3 回とするか決定することが望ましいとの意見で一致した。

本剤の投与期間について、妊娠に至らなかった場合には、その時点で本剤の投与が中止されるべきであることから、「採卵日から最長 10 週間（又は妊娠 12 週まで）腔内に投与する」と規定することが適切とした機構の判断については、専門委員より、ART においては稀に遅延着床が認められる場合があるが、投与後半においては胎盤からのプロゲステロンの産生も期待できることから、推奨する用法・用量として採卵日から 10 週間を超える時期までの投与期間を設定する必要まではないとの意見が出され、最終的に機構の判断は支持された。

以上の議論を踏まえ、本剤の用法・用量は以下のように規定することが妥当との意見で、専門委員の意見は一致した。

[用法・用量]

「プロゲステロンとして1回100 mgを1日2回又は3回、採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）から最長10週間（又は妊娠12週まで）腔内に投与する。」

(4) 安全性について

海外のプロゲステロンの注射剤と経腔剤の安全性の差異は大きくないとする報告、及び海外のプロゲステロン製剤の副作用報告と国内の注射剤の副作用報告から、国内においても、プロゲステロンの注射剤と経腔剤の安全性は同様であることが想定されること、及び国内第Ⅲ相試験の結果から、本剤の安全性に関する大きな懸念は認められなかったことを踏まえると、本剤の安全性は、現在プロゲステロン注射剤の投与対象となっている不妊治療対象患者において、許容されたとした機構の判断は、専門委員より支持された。

(5) 効能・効果について

GnRH アゴニスト又はアンタゴニストで調節卵巣刺激を行い、IVF-ET 又は ICSI が実施された患者を対象とした国内第Ⅲ相試験においては、本剤の生殖補助医療における黄体補充に関する有効性が示唆されており、安全性は許容可能であること、及びART 及び調節卵巣刺激の方法や、新鮮胚移植と凍結胚移植の別に関わらず生殖補助医療において黄体機能が低下した際には黄体ホルモンの補充が有用であることが想定され、本剤の作用機序を考慮すると、それらのいずれの患者でも、本剤の有効性も期待されるとともに安全性も同様であると推定できることから、本剤の効能・効果は以下のとおりとすることが妥当とした機構の判断は、専門委員より支持された。

[効能・効果]

「生殖補助医療における黄体補充」

(6) 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告(1)の「Ⅱ. 提出された資料の概略及び審査の概略、4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討に関して、専門委員より、ARTにおける胚に対するプロセスの方が母体への本剤の投与に比して大きく影響することから、児への本剤の影響を評価できる可能性は低いとの意見が出されたが、最終的には、本剤の影響を長期間調査することに意義はないが、出生直後から退院までに把握できる児の異常について製造販売後調査において情報収集することを追加する必要があるとの意見で一致した。その他の申請者より提示された使用成績調査計画案は適切との意見で一致した。

機構は、児の異常についても製造販売後調査で検討するよう申請者に求め、申請者より適切な製造販売後調査の計画（案）（表3）が提出された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表1に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、及び表2に示す追加の医薬品安全監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、申請者より表1及び2を踏まえた医薬品リスク管理計画（案）が提出された。

表1 医薬品リスク管理計画（案）における安全性及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・血栓症関連事象	・出生児への影響	・肝機能障害に関する安全性
有効性に関する検討事項		
・妊娠に関する有効性		

表2 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・患者向けの資料の作成と提供 ・企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の報告

表3 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	生殖補助医療において本剤が投与された患者
観察期間	10週間（継続妊娠症例については妊娠の転帰と児の所見についても観察する）
予定症例数	1000例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景 ・治療歴（卵巣刺激方法、採卵状況、受精方法、胚移植方法、胚移植日、移植に用いた胚の種類（新鮮卵、新鮮胚、凍結卵、凍結胚）） ・本剤による治療内容、投与状況 ・血清中プロゲステロン濃度（胚移植時、妊娠継続時） ・妊娠の経過観察（生化学的妊娠、臨床妊娠、継続妊娠） ・妊娠の転帰（出産、死産、流産、その他）と児の所見（在胎週数、出生時体重、退院までの児の状況） ・有害事象の発現状況

III. 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

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・治験実施計画書からの逸脱（一部の検査未実施）

IV. 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
10	25	BID 投与において	BID 投与 <u>(6例)</u> において
10	28	TID 投与において	TID 投与 <u>(6例)</u> において
11	図 1, 2	平均値±標準誤差	平均値±標準誤差 <u>(n=6)</u>
12	13	(平均値±標準偏差、以下同様)、	(平均値±標準誤差、以下同様)、
14	17	投与期間は <u>14</u> 日間とされ	投与期間は <u>10</u> 日間とされ
14	30	四肢痛 1 例 (100 mg <u>QD</u> 群) で	四肢痛 1 例 (100 mg <u>BID</u> 群) で
15	8	<u>15</u> IU/L 以下で	<u>12</u> IU/L 以下で
17	4	<u>12</u> IU/L 以下で	<u>15</u> IU/L 以下で
18	9	2.2% (9/ <u>404</u> 例)	2.2% (9/ <u>403</u> 例)
18	14	0.2% (1/ <u>404</u> 例)	0.2% (1/ <u>403</u> 例)
29	21	<u>52.1%</u> (<u>210</u> / <u>404</u> 例)	<u>53.7%</u> (<u>217</u> / <u>404</u> 例)

V. 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・用量のもとで、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は、新投与経路医薬品としての申請であることから、本剤の再審査期間は 6 年と設定することが妥当であり、製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 生殖補助医療における黄体補充

[用法・用量] プロゲステロンとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回又は 3 回、採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）から最長 10 週間（又は妊娠 12 週まで）腔内に投与する。