

審査報告書

平成 27 年 10 月 13 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〕	ウトロゲスタン腔用カプセル 200 mg
〔一 般 名〕	プロゲステロン
〔申 請 者 名〕	富士製薬工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 2 月 10 日
〔剤形・含量〕	1 カプセル中にプロゲステロン 200 mg を含有する腔用カプセル剤
〔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 27 年 10 月 13 日

[販 売 名] ウトロゲスタン腔用カプセル 200 mg
[一 般 名] プロゲステロン
[申 請 者 名] 富士製薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 2 月 10 日
[審 査 結 果]

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、下記の承認条件を付した上で、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 200 mg を 1 日 3 回、胚移植 2～7 日前より経腔投与する。妊娠が確認できた場合は、胚移植後 9 週（妊娠 11 週）まで投与を継続する。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 8 月 20 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ウトロゲスタン腔用カプセル 200 mg
〔一 般 名〕	プロゲステロン
〔申 請 者 名〕	富士製薬工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 2 月 10 日
〔剤形・含量〕	1 カプセル中にプロゲステロン 200 mg を含有する腔用カプセル剤
〔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 200 mg を 1 日 3 回、胚移植 2～7 日前より経腔投与する。妊娠が確認できた場合は、胚移植後 9 週（妊娠 11 週）まで投与を継続する。

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

ウトロゲスタン腔用カプセル 200 mg（以下、「本剤」）は、ベルギーBesins 社（現タイ国 Besins 社）により開発されたプロゲステロンを有効成分とする経腔投与黄体ホルモン剤である。

不妊治療において、生殖補助医療（assisted reproductive technology：以下、「ART」）は重要な治療法の一つと位置付けられている。ART に含まれる体外授精・胚移植（*in vitro fertilization embryo transfer*：以下、「IVF-ET」）では、胚移植後の着床、妊娠の維持のために、外部からプロゲステロンが補充されている。海外では、本剤は黄体ホルモン補充の必要な諸疾患（体外受精の際の黄体補充を含む）の治療薬として 1980 年代より承認・販売されてきた。ART における黄体補充に関する効能・効果では、本剤及び本剤の含量違い製剤（100 mg 製剤）が 1980 年にフランスにて承認されて以来、2014 年 10 月現在、欧米を含む 88 カ国で承認されている。

プロゲステロン投与方法の選択肢としては、筋肉内投与、経口投与又は経腔投与が挙げられ、海外では忍容性が良好で自己投与が可能である経腔投与が高頻度に利用されている。一方、本邦においてプロゲステロン製剤は最近までは筋肉内注射剤が上市されていたのみであり、本邦の体外受精を実施している多くの医療機関では、上市されている注射剤だけでなく経腔製剤を個人輸入したり、院内製剤として調製したりして、体外受精の際の黄体補充の目的で使用していた。2009 年に日本受精着床学会及び NPO 法人 Fine より本剤の開発要望が「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出され、医療上の必要性が高い薬剤として、厚生労働省から開発要請がなされた（平成 22 年 5 月 21 日付 医政研発 0521 第 1 号及び薬食審査発 0521 第 1 号）。申請者は 20 年より本剤の開発に着手し、20 年から日本人成人女性を対象とした、本剤の国内第Ⅲ相臨床試験を開始した。今般、当該試験の成績を含む国内外の臨床試験成績等に基づき、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」）プロゲステロンの規格及び試験方法のほかに、[REDACTED]が設定されている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 カプセル中に原薬を 200 mg 含有する、腔に適用する軟カプセル剤である。製剤は、添加剤としてラッカセイ油、大豆レシチン、ゼラチン、濃グリセリン、酸化チタン及び中鎖脂肪酸トリグリセリドを含有する。

2) 製造方法

製剤は、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程及び[REDACTED]工程からなる工程により製造される。なお、[REDACTED]工程及び[REDACTED]工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

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〔薄層クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」）〕、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、[REDACTED]、[REDACTED]、溶出性（HPLC）、[REDACTED]及び定量法（HPLC）が設定されている。

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、製剤は光に不安定であった。

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	パイロットスケール 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装 ^a +紙箱	36 ヶ月
加速試験		40℃	75%RH		6 ヶ月

PTP：Press Through Package、a：ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔）に包装し、紙箱で遮光して室温保存するとき 36 ヶ月と設定された。なお、紙箱から出した PTP 包装製剤は光に不安定であることから、製造販売承認申請後、申請者により PTP 包装に使用する「ポリ塩化ビニルフィルム」は「[REDACTED]」に変更された。

<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。主な審査上の論点は以下のとおりである。

製剤の貯蔵方法及び有効期間について

機構は、PTP 包装に [REDACTED] を使用した場合であっても、「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成9年5月28日付薬審第422号）に規定されている総照射量120万 lx・hr 以上、200 W・h/m²以上の条件では、溶出性の低下が認められたことから、紙箱開封後に、適切な品質を維持するための方策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。紙箱内に、遮光保存が必要である旨明記した資材及び紙箱開封後の PTP シート保管用のアルミパウチ袋を同梱する。また、医療機関を通じて患者へ配布する情報提供資材に、PTP シートの保管方法に関する説明を明記する。

機構は、PTP 包装の材質変更に関して、提出された安定性試験（長期保存試験及び加速試験）の成績は、[REDACTED] を使用した PTP 包装品について得られたものではないことから、PTP 包装材料を [REDACTED] に変更した製剤の有効期間及びその設定根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PTP 包装の変更は一次包装の変更ではあるが、[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] 以上より、一次包装材料変更前の製剤の長期保存試験成績も踏まえると、一次包装材料変更後の製剤の有効期間を 36 ヶ月と設定することは可能と考える。

機構は、申請者が示した方策及び安定性試験の成績を踏まえると、製剤の貯蔵方法及び有効期間を、PTP（[REDACTED] /アルミニウム箔）に包装し、遮光して室温保存するとき 36 ヶ月と設定することは可能と判断した。

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

プロゲステロン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、既存の情報から説明した。

1) 胚の着床に対する作用（4.3-8 : Dai B et al., *Endocrine* 21: 123-32, 2003、参考資料）

マウス胚盤胞と単層子宮上皮細胞との共培養システムにおいて、プロゲステロン（ $3.18 \times 10^{-8} \sim 3.18 \times 10^{-5}$ mol/L）及びプロゲステロン受容体アンタゴニストである RU486（ $1.0 \times 10^{-8} \sim 1.0 \times 10^{-5}$ mol/L）をインキュベートした。プロゲステロン群では、36時間の共培養後にすべての濃度で胚盤胞と子宮上皮細胞との接着率が増加し、さらに、72時間の共培養後には 3.18×10^{-7} mol/L 以上の濃度で胚盤胞の発育

率が増加した。プロゲステロン (3.18×10^{-6} mol/L) による胚盤胞の接着及び発育は、すべての濃度のRU486により阻害された。

2) 子宮筋収縮に対する作用 (4.3-20 : 高山辰男, *日本平滑筋誌* 22: 43-51, 1986、参考資料)

ヒトの子宮筋腫における子宮全摘手術標本58例より得られた健常子宮筋小切片、及び成熟未妊娠Wistar系ラット110匹より摘出した子宮縦走筋切片を用い、プロゲステロン (ヒト子宮筋: $1 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-5}$ mol/L、ラット子宮筋: $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-4}$ mol/L) が等尺性収縮に及ぼす影響を検討した。ヒトの子宮筋の自発及び電気刺激誘発収縮に対して、プロゲステロンの 1×10^{-5} 及び 3×10^{-5} mol/L の濃度を作用させると子宮筋収縮は速やかに抑制された。ラットの子宮筋の自発及び電気刺激誘発収縮に対して、プロゲステロンの $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-4}$ mol/L の濃度を作用させると子宮筋収縮は速やかに抑制された。

3) ウサギでの子宮内膜細胞増殖作用 (4.2.1.1-1、参考資料)

未成熟雌ウサギ (610~1100 g) にエストラジオール安息香酸エステル 0.25 µg/日を6日間反復皮下投与した後、微粉化プロゲステロン又は結晶プロゲステロン 0.03~100 mg/日を5日間皮下又は経口にて反復投与し (n=4~7)、子宮内膜細胞の増殖の程度を組織学的検査にて評価した。微粉化プロゲステロンは 0.1 mg/日以上 of 皮下投与及び 25 mg/日以上 of 経口投与で、結晶プロゲステロンは 50 mg/日以上 of 経口投与で、いずれも子宮重量を増加させ、子宮内膜細胞を増殖させた。

4) ラットでの脱落膜腫形成作用 (4.2.1.1-1、参考資料)

卵巣を摘出した雌Sprague Dawley (以下、「SD」) ラットに、エストラジオール安息香酸エステル 1 µg/日を4日間皮下投与した後、微粉化プロゲステロン又は結晶プロゲステロン 0.25~500 mg/日を8日間皮下又は経口にて反復投与した (n=4~6)。プロゲステロン投与5日目に片側の子宮角の内膜を木綿糸で傷害し、最終投与日翌日に子宮を摘出して両子宮角の重量を測定した。また、子宮内膜の脱落膜腫の形成を評価した。ゴマ油に溶解した微粉化プロゲステロンは、0.5 mg/日以上 of 皮下投与で創傷刺激子宮角の重量を増加させ、2 mg/日以上 of 経口投与で脱落膜腫を形成した。1%CMC水溶液に懸濁した微粉化プロゲステロンは、100 mg/日以上 of 経口投与で創傷刺激子宮角の重量を増加させた。

5) ラットでの妊娠継続に対する作用 (4.3-2 : Arkaravichien W and Kendle KE, *J Reprod Fert* 90: 63-70, 1990、参考資料)

妊娠ラット (9~13週齢) の卵巣を摘出した後、妊娠18日目まで、エストロゲン 200 ng/日及びプロゲステロン 2又は3 mg/日を皮下投与した。プロゲステロン 2 mg/日、3 mg/日投与群及び対照群 (偽手術非卵巣摘出群) の妊娠19日目の血清中プロゲステロン濃度 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 17.7 ± 3.5 、 26.8 ± 5.6 及び 60.8 ± 12.8 ng/mL (n=8、9及び5) であり、胎児生存率は、それぞれ 14.2、93.9 及び 93.6% (n=19、9及び7) であった。

(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>

機構は、申請者が提示した公表論文において報告されているプロゲステロンの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>

ウサギ血漿中のプロゲステロン濃度は液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法により測定され、定量下限は 0.1 ng/mL であった。プロゲステロンの ^3H -標識体を動物に投与後の血漿及び組織中放射能は、液体シンチレーション計測法 (LSC 法) により測定された。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差を記す。

(1) 吸収

単回投与 (添付資料 4.2.2.2-3、評価資料)

卵巣を摘出したウサギに、微粉化プロゲステロンのカプセル剤 (臨床用カプセルより動物の体重に合わせて内容物を適宜除去した製剤) 50 mg/kg を単回経腔投与した (n=4)。プロゲステロンの最高血漿中濃度 (以下、「 $C_{\max}$ 」) は 16.1 ± 2.9 ng/mL、最高血漿中濃度到達時間 (以下、「 $t_{\max}$ 」) (中央値) は 0.5 時間、投与 0 時間後から 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-24} 」) は 40.9 ± 18.0 ng·h/mL であった。

(2) 分布

組織内分布 (添付資料 4.2.2.2-1、参考資料)

卵巣を摘出したラットにプロゲステロンの ^3H -標識体 125、250 及び 500 mg/kg を単回経口投与したとき、用量の増加に伴う組織内放射能濃度の増加が認められた (n=4~7)。投与 24 時間後の、250 及び 500 mg/kg 群では、肝臓において放射能濃度が最も高く (250 mg/kg 群 122 $\mu\text{g/g}$ 及び 500 mg/kg 群 190 $\mu\text{g/g}$ 、以下同順)、次いで腎臓 (37 及び 88 $\mu\text{g/g}$)、子宮 (32.5 及び 65 $\mu\text{g/g}$)、血漿 (17.2 及び 32 $\mu\text{g/g}$)、骨格筋 (8 及び 15 $\mu\text{g/g}$) の順に高かった。同 125 mg/kg 投与群では、肝臓 (63.6 $\mu\text{g/g}$)、腎臓 (26.1 $\mu\text{g/g}$)、血漿 (15.2 $\mu\text{g/g}$)、子宮 (13.5 $\mu\text{g/g}$)、骨格筋 (7 $\mu\text{g/g}$) の順に高かった。

卵巣を摘出したラットにプロゲステロンの ^3H -標識体 1.25、2.5 及び 5 mg/kg を単回皮下投与したとき、用量の増加に伴う組織内放射能濃度の増加が認められ、経口投与時と同様に、肝臓において放射能濃度が最も高く、次いで腎臓、子宮、血漿、骨格筋の順に高かった。しかし、皮下投与 1.25 mg/kg 群においては、子宮よりも血漿中の方が放射能濃度は高かった (n=7)。

(3) 代謝

in vivo 代謝 (添付資料 4.2.2.2-1、参考資料)

卵巣を摘出したラットにプロゲステロンの ^3H -標識体 125、250 及び 500 mg/kg を単回経口投与したときの投与 0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後の血漿中代謝物を検討した (n=4~7)。血漿中総放射能に対するプロゲステロン及び 5 α -dihydroprogesterone (以下、「DHP」) の割合は、投与 0.5~1 時間後に

10.3～13.75%及び1.4～2.6%（プロゲステロン及びDHPの順、以下同順）と最も高く、投与24時間後には2.35～2.4%及び0.2～0.36%まで減少した。血漿中総放射能に対する20 α -hydroxypregn-4-ene-3-one（以下、「 Δ -4」）の割合は、投与1～2時間に2.1～4.45%と最も高く、投与24時間後には0.35～1.3%まで減少した。

卵巢を摘出したラットにプロゲステロンの³H-標識体1.25、2.5及び5 mg/kgを単回皮下投与したときの投与0.25、0.5、1、2、4、8及び24時間後の血漿中代謝物を検討した（n=3～7）。血漿中総放射能に対するプロゲステロン及びDHPの割合は、投与0.25～0.5時間後に18.7～31.0%及び0.86～1.20%（プロゲステロン及びDHPの順、以下同順）と最も高く、投与24時間後には1.25～1.9%及び0.07～0.10%まで減少した。血漿中総放射能に対する Δ -4の割合は、投与0.5～4時間後に10.5～12.9%と最も高く、投与24時間後には1.0～1.7%まで減少した。

(4) 排泄

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

<審査の概略>

プロゲステロンの分布、代謝及び排泄について

機構は、プロゲステロンを経腔投与したときの分布、代謝及び排泄に関する非臨床試験を実施しな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。プロゲステロンについては、経口投与した場合、腸管及び肝臓で初回通過効果を受けること（Tavaniotou A et al. *Hum Reprod Update*. 6: 139-48, 2000）、並びに代謝にはシトクロムP450（以下、「CYP」）が関与しており、特にCYP3A4及び2C19の関与が大きいこと（Yamazaki H et al., *Arch Biochem Biophys* 346: 161-69, 1997、Niwa T et al., *Xenobiotica* 28: 539-47, 1998）が報告されている。しかし、ヒト子宮頸腔部では、CYP1A1及び1B1を除き、CYP分子種はほとんど発現しておらず（Zhou T et al., *AIDS Res Hum Retroviruses* 29: 1496-503, 2013）、経腔投与した場合にはプロゲステロンは初回通過効果をほとんど受けないと考える。また、全身循環血中に移行後の消失に関して、ウサギにプロゲステロンを投与したとき、血漿中プロゲステロンの消失速度定数は、静脈内、経腔、経鼻及び直腸投与でそれぞれ6.4、5.0、5.4及び5.3 hr⁻¹であり、投与経路によらず同様であった（Corbo DC et al., *Pharm Res* 6: 848-52, 1989）。一方、閉経後女性にプロゲステロンを朝、夕方及び次の日の朝に3回筋肉内投与（50 mg）又は経腔投与（90 mg）した場合、血清中プロゲステロン濃度は筋肉内投与時の方が経腔投与時より高いにも関わらず、子宮内膜組織内のプロゲステロン濃度は経腔投与時の方が筋肉内投与時より高く、プロゲステロンの経腔投与時には薬剤の一部が子宮組織へ直接分布することが示唆される（Cicinelli et al., *Hum Reprod* 15 (Suppl 1): 159-65, 2000）。

以上より、プロゲステロンを経腔投与した場合、子宮内膜組織内のプロゲステロン濃度は他の投与経路に比較し、高値を示すと考えられるが、全身循環血中に移行した後のプロゲステロンの分布、代謝及び排泄については、初回通過効果をほとんど受けないと考えられる非経口投与時と類似することが推察される。したがって、提出した試験成績に加えて、以下の公表論文に基づき説明可能と判断し、プロゲステロンを経腔投与したときの分布、代謝及び排泄に関する試験は実施しなかった。

- ・ 妊娠ラットにプロゲステロンの³H-標識体を静脈内投与したとき、組織内放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、子宮、胎盤、動脈血、胎児で高い値を示し、また、動脈血中には、プロゲステロン及び Δ -4が認められた（Benbow AL et al., *Biol Reprod* 52: 1327-33, 1995）。

- ・ ウサギ及びネコにプロゲステロンの ^{14}C -標識体を静脈内投与したとき、ウサギでは、投与後 5～6 時間までの尿中及び胆汁中に投与放射能の 11.2～23.9%及び 22.5～40.2%が排泄され (Taylor et al., *Biochem J* 97: 89-94, 1965)、ネコでは、投与後 4～6 時間までの尿中及び胆汁中に投与放射能の 0.28～0.8%及び 26.2～67.1%が排泄された (Taylor et al., *Biochem J* 81: 398-405, 1961)

機構は、以下のように考える。提出された試験成績や公表文献に基づき、経腔投与時のプロゲステロンの分布、代謝及び排泄は説明可能である。ただし、申請者も説明しているように、ヒトにプロゲステロンを経腔投与した場合、筋肉内投与した場合と比較して、全身曝露量は低くなると考えられるが、プロゲステロンの一部が子宮組織へ直接分布することが示唆されていることを考慮すると、経腔投与時には子宮内膜等の局所におけるプロゲステロンの曝露量が高くなるものと推察される。以上を踏まえ、局所における作用も含め本剤を経腔投与したときの安全性については、「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」の項において引き続き議論する。

(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、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1、参考資料)

雌雄 SD ラットにプロゲステロン 1000 及び 2000 mg/kg (雄) あるいは 250、320 及び 400 mg/kg (雌) が単回経口投与され、概略の致死量は、雄で 1000 mg/kg、雌で 250 mg/kg と申請者は判断した。投与後の所見として、1000 mg/kg 以上の群の雄及び 250 mg/kg 以上の群の雌で運動抑制、虚脱、昏睡等が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラット (28 日間及び 3 ヶ月間) 及びイヌ (3 ヶ月間) を用いた経口投与毒性試験並びにラット (28 日間) を用いた皮下投与毒性試験が実施された。主な所見として、虚脱、昏睡、鎮静等の一般状態の変化 (ラット及びイヌ) 並びに卵胞性嚢胞、子宮内膜異形成及び乳腺の腺増生 (イヌ) が認められ、プロゲステロンの中枢神経系への作用及びホルモン作用によるものと申請者は判断した。ラットに 125 mg/kg を単回経口投与したときの $C_{\max}$ 及び投与後最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0 \rightarrow t}$) は、共に臨床最大用量である 600 mg/日をヒトに投与したときの約 47 倍であり、ラット及びイヌ 3 ヶ月間反復経口投与時の無毒性量における曝露量は本剤の臨床最大用量をヒトに投与したときの曝露量を十分上回ると申請者は判断した。

1) ラット 28 日間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2、評価資料)

雌 SD ラットにプロゲステロン 0 (溶媒: ラッカセイ油)、100 及び 250 mg/kg/日を 28 日間反復経口投与した ($n=10$)。250 mg/kg 群で頻脈、虚脱、昏睡等の一般状態の変化を呈し、3 例に死亡が認められ、プロゲステロンの中枢神経系への作用によるものと申請者は判断した。生存例では、100 mg/kg 以上の群で流涎、頻脈、虚脱及び昏睡が認められた。以上より、無毒性量は 100 mg/kg/日未満と申請者は判断した。

2) ラット 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-3、参考資料)

雌 SD ラットにプロゲステロン 0 (溶媒：ラッカセイ油)、5、15、45 及び 135 mg/kg/日を 3 ヶ月間反復経口投与した (n=18)。15 mg/kg 以上の群でヘマトクリット値の低下が認められたが、用量依存性のない変化であり、また赤血球数には変化が認められないことから、申請者は毒性学的に意義のある変化とは判断しなかった。135 mg/kg 群で鎮静、弛緩、総蛋白、アルブミン及び総コレステロールの低下、乳酸脱水素酵素、クロール及びカルシウムの上昇が認められた。以上より、無毒性量は 45 mg/kg/日と申請者は判断した。

3) ラット 28 日間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-2、評価資料)

雌 SD ラットにプロゲステロン 0 (溶媒：ラッカセイ油)、2.5 及び 5 mg/kg/日を 28 日間反復皮下投与した (n=10)。5 mg/kg 群で体重増加量の上昇、卵巣の体重補正重量の減少が認められたが、その他の血液生化学的検査 (アルカリフォスファターゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ)、剖検及び肝臓の病理組織学的検査において所見は認められなかった。以上より、無毒性量は 5 mg/kg/日と申請者は判断した。

4) イヌ 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-4、参考資料)

雌ビーグルイヌにプロゲステロン 0 (溶媒：ラッカセイ油)、50、125 及び 325 mg/kg/日を 3 ヶ月間反復経口投与した (n=4)。50 mg/kg 以上の群で総コレステロール、総脂質及びプレ β リポタンパクの上昇、 α リポタンパクの低下が認められたが、プロゲステロンによる代謝の変化に起因するものであり、毒性学的に意義の低い変化と申請者は判断した。50 mg/kg 群で卵胞性嚢胞、50 mg/kg 以上の群で子宮角肥厚、125 mg/kg 以上の群で卵巣嚢胞、子宮内膜異形成、325 mg/kg 群で鎮静、過敏状態、乳腺の腺増生が認められた。申請者は、病理組織学的検査で認められた所見は、プロゲステロンのホルモン作用によるものであると考え、無毒性量は 125 mg/kg/日と判断した。

(3) 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。経腔投与された本剤は腔粘膜から吸収され、子宮組織や全身に分布する。臨床最大用量 (600 mg/日) の本剤を経腔投与したときのプロゲステロンの全身曝露量は、既承認の筋肉内投与製剤の最大投与量を投与したときの曝露量を上回ることとはなく、経腔投与により母体に新たな生殖発生毒性は生じないと考える。経腔投与による胚・胎児への影響に関しては、ラット妊娠 10 日齢胚の全胚培養系を用いた報告 (Bowden HC et al., *Toxicol in vitro* 7: 799-802, 1993) において、プロゲステロンの 100 μ g/mL の投与で形態異常の出現率の上昇が認められているが、ヒトへの 100 mg 製剤の 1 日 2 回経腔投与時の子宮内膜のプロゲステロン濃度は平均 371.4 ng/g であり (CTD M5.3.5.2-1)、全胚培養系の濃度とは乖離していることから初期胚・胎児への直接の影響は少ないと考える。さらに、胎盤が機能している胎児期のプロゲステロンの曝露については、子宮内膜の局所組織濃度ではなく、全身曝露である臍動脈中のプロゲステロンが関与すると考える。また、先天性、家族性及び遺伝障害に係る重篤な副作用について、本剤の国内臨床試験で当該副作用が発現した症例はみられず、また、海外の市販後安全性情報でも、国内における体外受精・胚移植時における先天性奇形の頻度や通常の妊娠による奇形児出現頻度と比べ、当該副作用等の症例の発現頻度は低いこ

とから、本剤を経膣投与したときの生殖発生毒性に係るリスクが既承認の筋肉内投与製剤を上回ることはないとする。

(4) 局所刺激性試験

1) ウサギ 29 日間局所刺激性試験 (4.2.3.6-1、参考資料)

雌 NZW ウサギに本剤 0 (無処置群及びプラセボカプセル) 及び 33 mg/日を 29 日間反復膣内投与した (n=6)。投与 5 日目に 33 mg/日群の 1 例の一般状態が悪化し、また、投与 12 日目に別の 1 例が出産したため、これらの個体を安楽死処分した。1 例に認められた一般状態悪化の原因は不明であった。1 例を追加して評価を行った 5 例の個体において、本剤の投与に関連した変化は認められず、本剤に局所刺激性は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された毒性試験の成績において、既承認の筋肉内投与製剤と比べ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に加え、本剤を用いた国内臨床試験及び海外の市販後安全性情報において重篤な副作用は報告されていないことを踏まえると、毒性学的観点からは本剤の安全性に既承認の筋肉内投与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) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

体外受精・胚移植 (以下、「IVF-ET」) を受ける被験者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (FSN-011-02P-02 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (Kleinstein 試験) では、申請製剤と同一処方のプロゲステロン 200 mg 膣用カプセル (以下、「本剤」) が用いられた。

血清中のプロゲステロン濃度は化学発光免疫測定法 (CLIA 法) を用いて測定され、定量下限は 0.1 ~ 0.3 ng/mL であった。血漿中のプロゲステロン濃度は放射免疫測定法 (RIA 法) を用いて測定され、定量下限は 0.04 ng/mL であった。

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

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) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、日本人閉経前健康成人女性に本剤を反復経膣投与したときの薬物動態、外国人原発性卵巣機能不全者にプロゲステロンを反復経膣投与したとき及びプロゲステロン注射剤を反復筋肉内投与したときの薬物動態、IVF-ET を受ける日本人女性に本剤を反復経膣投与したときの薬物動態、並びに IVF-ET を受ける外国人女性に本剤及びプロゲステロンゲル剤を反復経膣投与したときの薬物動態を検討した試験成績が新たに提出された。

(1) 健康成人における薬物動態

1) 国内第 I 相試験 (添付資料 5.3.3.1-5 : FSN-011-02P-03 試験、評価資料)

月経開始から 4~8 日目に月経が終了した閉経前健康成人女性 (20 歳以上 40 歳未満) 10 例を対象に、本剤 200 mg を 1 日 3 回 5 日間反復経腔投与したときの血清中プロゲステロンの薬物動態が検討された。

血清中プロゲステロン濃度は、本剤投与開始前は 0.71 ± 2.00 ng/mL、2 日目投与前 (本剤投与開始から 24 時間後) は 8.65 ± 3.68 ng/mL であった。その後、3、4 及び 5 日目投与前 (それぞれ本剤投与開始から 48、72 及び 96 時間後) における血清中プロゲステロン濃度はそれぞれ 11.05 ± 3.19 、 10.36 ± 4.17 及び 10.11 ± 4.02 ng/mL であった。

本剤の最終投与後のプロゲステロンの消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は、 54.06 ± 52.45 時間、最高濃度到達時間 (以下、「 t_{max} 」) は 3.00 時間 (中央値)、最高血清中濃度は 12.56 ± 5.63 ng/mL、最終投与後から 48 時間後の血清中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-48}) は 399.0 ± 134.6 ng·h/mL であった。本剤投与開始 144 時間後までの平均血清中プロゲステロン濃度の推移は、図 1 のとおりであった。

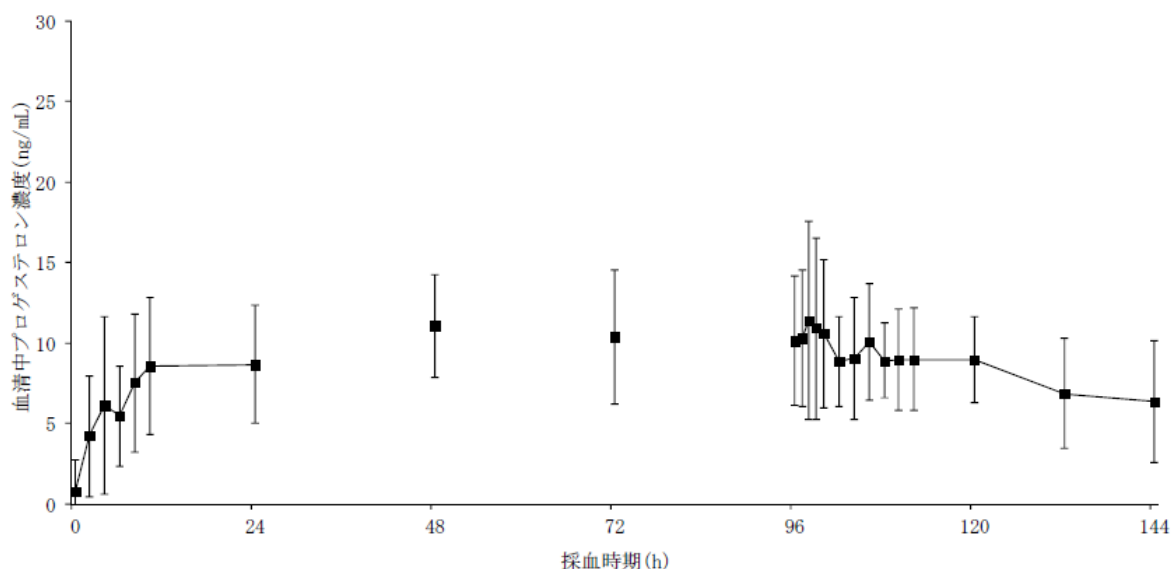


図 1 : 反復投与したときの血清中プロゲステロン濃度の推移 (平均値 ± 標準偏差)

(2) 患者における薬物動態

1) 海外第 I/II 相試験 (添付資料 5.3.4.2-1 : Devroey 試験、参考資料)

原発性卵巣機能不全患者 46 例を対象に、人工周期 14 日目からプロゲステロンカプセル 100 mg を 1 日 3 回 12 日間経口投与、プロゲステロン 100 mg 腔用カプセル又は本剤 200 mg を 1 日 3 回 12 日間経腔投与、あるいはプロゲステロン注射剤 50 mg を 1 日 2 回 12 日間筋肉内投与したときの血漿中プロゲステロンの薬物動態が検討された。各投与経路による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：投与 8 日目における血漿中プロゲステロンの薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/日)	症例数	C _{ss} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₂ (ng・ h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (h)
経口投与	300	15	5.39±2.44	118.51±53.69	9.64±6.68	2
経膣投与	300	12	8.03±4.03	176.77±88.62	10.34±5.67	6
	600	10	11.63±3.55	255.76±78.06	15.43±4.27	4
筋肉内投与	100	24	55.76±11.69	1226.79±257.25	76.38±28.76	2

C_{ss}：投与 8 日目の定常状態における平均血漿中プロゲステロン濃度

AUC₀₋₂₂：投与後 22 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

C_{max}：最高血漿中濃度、a：中央値

2) 国内第Ⅲ相試験（添付資料 5.3.5.1-2、評価資料）

IVF-ET を受ける日本人女性 160 例（20 歳以上 40 歳未満）を対象に、本剤 200 mg を 1 日 3 回反復経膣投与したときの血清中プロゲステロン濃度の推移が検討された。本剤は、胚移植 2～7 日前から投与を開始し、妊娠が確認された場合は最大 77 日間投与することとされ、胚移植後 4 週目に妊娠が確認されなかった場合はその時点で本剤の投与が終了された。

胚移植後 2 週目（妊娠 4 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の血清中プロゲステロン濃度の推移は、表 3 のとおりであった。

表 3：反復投与したときの血清中プロゲステロン濃度の推移

	症例数	血清中プロゲステロン濃度 (ng/mL)
臨床的妊娠有		
スクリーニング時	59	1.82±4.464
胚移植後 2 週目（妊娠 4 週目）	59	17.06±15.470
胚移植後 4 週目（妊娠 6 週目）	56	20.51±15.986
胚移植後 6 週目（妊娠 8 週目）	45	29.20±13.207
胚移植後 10 週目（妊娠 12 週目）	43	38.44±11.731
中止時	16	10.56±10.274
臨床的妊娠無		
スクリーニング時	85	2.38±5.507
胚移植後 2 週目（妊娠 4 週目）	60	8.97±3.565
胚移植後 4 週目（妊娠 6 週目）	—	—
胚移植後 6 週目（妊娠 8 週目）	—	—
胚移植後 10 週目（妊娠 12 週目）	—	—
中止時	85	4.55±5.320

—：値なし

3) 海外第Ⅲ相試験（添付資料 5.3.5.1-1：Kleinstein 試験、参考資料）

IVF-ET を受ける外国人女性 430 例（18 歳以上 35 歳以下）を対象に、本剤 200 mg を 1 日 3 回反復経膣投与、又はプロゲステロンゲル剤 90 mg を 1 日 2 回反復経膣投与したとき、胚移植後 12～14 日目及び胚移植後 27～29 日目における血清中プロゲステロン濃度は表 4 のとおりであった。

表 4：反復投与したときの血清中プロゲステロン濃度

		症例数	血清中プロゲステロン濃度 (ng/mL)
臨床的妊娠有			
胚移植後 12～14 日目	本剤	76	57.54±71.32
	プロゲステロンゲル剤	72	44.54±36.79
胚移植後 27～29 日目	本剤	51	71.28±79.62
	プロゲステロンゲル剤	43	66.90±67.16
臨床的妊娠無			
胚移植後 12～14 日目	本剤	102	9.14±8.77
	プロゲステロンゲル剤	96	7.20±9.25
胚移植後 27～29 日目	本剤	9	21.62±22.89
	プロゲステロンゲル剤	10	59.14±70.61

<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、本剤投与後の血清中プロゲステロン濃度について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（FSN-011-02P-02 試験）において、IVF-ET を受ける日本人女性に本剤 200 mg を 1 日 3 回反復経腔投与したとき、胚移植後 2 週目（妊娠 4 週目）の血清中プロゲステロン濃度の平均値は、胚移植後 4 週目（妊娠 6 週目）に継続妊娠が確認された被験者（17.06 ng/mL）及び継続妊娠が確認されなかった被験者（8.97 ng/mL）ともに、生殖補助医療（以下、「ART」）における目標値とされていたプロゲステロン濃度である 10 ng/mL 付近又はそれ以上の濃度を示した。

また、海外第Ⅲ相試験（Kleinstein 試験）において、IVF-ET を受ける外国人女性に本剤 200 mg を 1 日 3 回反復経腔投与したときも同様に、胚移植後 12～14 日目の血清中プロゲステロン濃度の平均値は、妊娠が継続した被験者（57.54 ng/mL）及び継続しなかった被験者（9.14 ng/mL）ともに 10 ng/mL 付近又はそれ以上の濃度を示した。

以上の国内外の臨床試験成績では、本剤の反復経腔投与により、血清中プロゲステロン濃度は黄体期の基準とされている 10 ng/mL 付近又はそれ以上の濃度を示したことから、本剤の投与は ART において血清中プロゲステロン濃度を適切に維持するための黄体補充療法として有効であることが示唆された。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績において、本剤反復経腔投与時の血清中プロゲステロン濃度の推移から、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、本剤の標的臓器である子宮でのプロゲステロン濃度は不明であり、妊娠の成立及び維持に必要と考えられる血漿中プロゲステロン濃度について確固たるエビデンスはないこと、本剤の最終的な投与目的は妊娠成立及びその維持であることを踏まえ、本剤投与によるプロゲステロン補充の十分性については、臨床的妊娠率の上昇への寄与の十分性（「（iii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（2）有効性について」の項参照）も考慮して議論する。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

本申請にあたり、評価資料として国内臨床試験 2 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 1 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) 第Ⅰ相臨床試験

1) 国内第Ⅰ相試験 (5.3.3.1-5: 治験実施計画書 FSN-011-02P-03<20 年 月～20 年 月>、評価資料)

閉経前の日本人健康成人女性を対象に、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試験（目標例数：10 例）が国内 1 施設で実施された。

月経開始から 4～8 日目に月経が終了した被験者に対し、本剤 200 mg を 1 日 3 回 5 日間（5 日目の朝まで）経膣反復投与した。

主な選択基準は、規則的な月経周期（25～38 日）を有しかつ月経持続日数が 3～7 日の 20 歳以上 40 歳未満の子宮を有する女性とされた。

24 例がスクリーニングされ、治験薬が投与された 10 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象の発現割合は 60%（6/10 例）であり、発現した事象はいずれも性器出血であった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 第Ⅲ相臨床試験

1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: 治験実施計画書 FSN-011-02P-02<20 年 月～20 年 月>、評価資料)

IVF-ET を施行予定の日本人女性を対象に、本剤 200 mg を 1 日 3 回経膣投与した際の有効性及び安全性を検討する目的で、非対照試験が国内 12 施設で実施された（目標症例数：胚移植例数として 140 例）。

本剤の投与は胚移植 2～7 日前から開始し、妊娠が確認できた場合は、胚移植後 9 週（妊娠 11 週）まで投与を継続することとされた。また、IVF-ET 施行前にゴナドトロピン放出ホルモン（以下、「GnRH」）アナログ（GnRH アゴニスト又はアンタゴニスト）を使用することとされた。

主な選択基準は、調節卵巣刺激法として GnRH アナログを使用し、顕微授精（卵細胞質内精子注入法、以下、「ICSI」）を行わない IVF-ET を施行予定の 20 歳以上 40 歳未満の日本人不妊女性のうち、新鮮胚または凍結胚による胚移植を計画している患者とされた。

170 例がスクリーニング検査され、本剤が投与された 160 例全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち 153 例で胚移植が実施され、国内未承認薬が使用されていた 9 例を除く 144 例が最大の解析対象集団（以下、「FAS」）とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、胚移植後 4 週目（妊娠 6 週目）における胚移植あたりの臨床的妊娠率（胚移植周期数に占める臨床的妊娠数の割合、経膣超音波検査にて胎嚢を確認した場合を臨床的妊娠とする）とされた。FAS における本剤群の臨床的妊娠率〔両側 95%信頼区間、以下同様〕は 40.97 [32.86, 49.47] % (59/144 例) であり、両側 95%信頼区間の下限値は、事前に設定された評価の基準値である 18.7%を上回った。

副次評価項目とされた胚移植後 10 週目（妊娠 12 週目）時点における胚移植あたりの妊娠継続率（経膣超音波検査にて胎児心拍、胎児発育を確認）は、FAS では 29.86 [22.53, 38.04] % (43/144 例)、流産率は 11.11 [6.49, 17.42] % (16/144 例) であった。

有害事象の発現割合は 50.0% (80/160 例) であった。2%以上に認められた有害事象は、表 5 のとおりであった。

表 5 : 2%以上発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群 n=160
性器出血	11.9% (19)
稽留流産	6.3% (10)
妊娠悪阻	5.0% (8)
卵巣過剰刺激症候群	5.0% (8)
生化学的妊娠	4.4% (7)
不正子宮出血	3.8% (6)
嘔吐	3.1% (5)

% (例数)

重篤な有害事象は 17 例 (10.6%) に発現し、内訳は稽留流産 10 例、胎児死亡、完全流産各 2 例、腹腔内出血、流産、起始流産各 1 例であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。被験者の死亡は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は 25 例 (15.6%) であり、内訳は稽留流産 10 例、生化学的妊娠 (化学的流産) 6 例、卵巣過剰刺激症候群、完全流産、不正子宮出血各 2 例、流産、胎児死亡、性器出血、発疹各 1 例 (重複あり) であり、卵巣過剰刺激症候群 (1 例)、生化学的妊娠 (3 例)、不正子宮出血 (1 例) 及び発疹 (1 例) は治験薬との因果関係が否定できない又は不明とされた。

2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-2 : Kleinstein 試験<1999 年 7 月～2001 年 9 月>、参考資料)

IVF-ET (ICSI を含む) を受ける外国人女性を対象に、本剤を経膣投与した際の有効性及び安全性を検討する目的で、本剤 200 mg を 1 日 3 回膣内投与、あるいはプロゲステロンゲル (ゲル 1 回量にプロゲステロン 90 mg を含有) を 1 日 2 回経膣投与する無作為化非盲検並行群間比較試験 (割付け症例数 : 本剤群 218 例、プロゲステロンゲル群 212 例、計 430 例) がドイツ 17 施設で実施された。

被験者に対して、GnRH アゴニスト並びにヒト下垂体性性腺刺激ホルモン (以下、「hMG」) 又は組換えヒト卵胞刺激ホルモン (以下、「FSH」) 製剤を用いた卵巣刺激を行い、その後の排卵誘発にはヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (以下、「hCG」) を用いた。本剤群、プロゲステロンゲル群のいずれも、胚移植日の夕方から投与を開始した。投与期間は最大 10 週間 (妊娠 12 週まで) とし、妊娠検査が陰性の場合はその時点で投与を終了した。

主な選択基準は、IVF 又は ICSI の適応を有する 18 歳以上 35 歳以下の女性で、2 又は 3 個の胚移植が成功し、初回の ART 周期であることとされた。

583 例がスクリーニングされ、胚移植後に無作為化されて治験薬が投与された 430 例 (本剤群 218 例、プロゲステロンゲル群 212 例) 全例が安全性解析対象集団及び Intention-to-treat (以下、「ITT」) 解析対象集団とされた。ITT 解析対象集団が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目とされた試験終了時 (妊娠 12 週以上) の妊娠継続率の結果は、表 6 のとおりであった。本剤群とプロゲステロンゲル群の妊娠継続率の差の両側 90%信頼区間の下限値は-6.13%であり、事前に設定した非劣性マージンである-10%を上回っており、本剤群のプロゲステロンゲル群に対する非劣性が示された。なお、事後的な解析ではあるが、本剤群とプロゲステロンゲル群の妊娠継続率の差の両側 95%信頼区間は [-8.4, 10.6] %であり、下限値は同様に-10%を上回った。

表 6 : 妊娠 12 週時以降の妊娠継続率 (ITT 解析対象集団)

	本剤群	プロゲステロンゲル群
妊娠継続率 (% (例数)) [両側 95%信頼区間]	28.0% (61/218 例) [22.1, 34.4]	26.9% (57/212 例) [21.0, 33.4]
本剤群及びプロゲステロンゲル群の差 (%) [両側 90%信頼区間]	1.09% [-6.13, 8.27]	

副次評価項目とされた流産又は稽留流産率は、本剤群で 4.6% (10/218 例)、プロゲステロンゲル群で 4.2% (9/212 例) であった。

有害事象の発現割合は、本剤群で 9.6% (21/218 例) 及びプロゲステロンゲル群で 9.9% (21/212 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、表 7 のとおりであった。

表 7 : いずれかの群に 2 例以上発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (n=218)	プロゲステロンゲル群 (n=212)
紅斑	6.4% (14)	7.5% (16)
卵巣過剰刺激症候群	3.2% (7)	4.2% (9)
稽留流産	3.2% (7)	1.4% (3)
灼熱感	2.8% (6)	2.8% (6)
膣分泌物	2.8% (6)	0.9% (2)
そう痒症	1.8% (4)	5.2% (11)
流産	1.4% (3)	2.8% (6)
膣出血	1.4% (3)	1.4% (3)
悪心	0.9% (2)	0.0% (0)
体内異物	0.0% (0)	2.8% (6)

% (例数)

重篤な有害事象の発現割合は本剤群 1.4% (3/218 例)、プロゲステロンゲル群 1.4% (3/212 例) であり、発現した重篤な有害事象は卵巣過剰刺激症候群 (本剤群 1 例、プロゲステロンゲル群 3 例、以下同順)、子宮頸部上皮異形成 (1 例、0 例) 及び頸静脈の血栓症 (1 例、0 例) であり、頸静脈の血栓症は治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡は認められなかった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 0.9% (2/218 例) 及びプロゲステロンゲル群 2.4% (5/212 例) であり、本剤群及びプロゲステロンゲル群で認められたそう痒症 (1 例及び 2 例)、プロゲステロンゲル群で認められた体内異物 (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、ART における黄体補充の必要性及び国内における黄体補充の現状について、以下のよう
に説明した。ART は不妊治療法の一つであり、そのなかに含まれる IVF-ET は、卵子及び精子を体外
で受精させ、受精卵を子宮内に戻し妊娠を期待する治療法であり、人工授精等の一般不妊治療後に妊
娠に至らない患者に対して行われる。IVF-ET には、新鮮胚を移植する方法 (新鮮胚移植) と凍結胚を
移植する方法 (凍結胚移植) がある。

現在、新鮮胚移植では、多くの例で排卵のための調節卵巣刺激に伴い GnRH アゴニスト又はアンタ
ゴニストが併用されているため、胚移植時には内因性の黄体化ホルモン (以下、「LH」) は抑制され

ている。一方、凍結胚移植は、患者の性周期に合わせて胚移植を行う自然周期法と、薬剤を使って性周期を人工的に作り出し、胚移植を行うホルモン補充周期法の二つに大別される。自然周期法では GnRH アナログ等の投薬を行わないが、ホルモン補充周期法では排卵の自然発生を抑制するため、GnRH アゴニストが使用される (Glujovsky D et al., *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD006359,2010)。そのため、新鮮胚移植及び凍結胚移植のホルモン補充周期法においては卵巣からのプロゲステロンの産生は期待できない。プロゲステロンは妊娠の成立維持に特に重要なホルモンであることから、IVF-ET においては、胚移植後の着床、妊娠の維持のために外部から補充することが必要であるとされている (日本生殖医学会編、生殖医療ガイドブック 2010. 金原出版; 2010. p246-8)。

IVF-ET 施行時に黄体ホルモンを補充する方法は、プロゲステロン投与による黄体補充法及び hCG 投与による黄体賦活法がある。新鮮胚移植時においてプロゲステロン投与による黄体補充は、無治療と比較した場合、妊娠率と出生率が有意に上昇すると報告されている (van der Linden M et al., *Cochrane Database Syst Rev* (10):CD009154, 2011)。また、同文献では、プロゲステロン経腔投与と hCG 筋肉内投与の間で妊娠率に有意差はないが、hCG 投与において卵巣過剰刺激症候群のリスクがプロゲステロン経腔投与時の約 2 倍に増加することも報告されており、新鮮胚移植における黄体補充には、プロゲステロン投与が推奨されている。凍結胚移植では、自然周期と同様の内分泌系を人工的に作るという観点から、プロゲステロンとエストロゲンの投与が行われている (Glujovsky D et al., *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD006359, 2010)。

プロゲステロンの投与方法としては、新鮮胚移植では、筋肉内投与、経口投与又は経腔投与が挙げられる (Fatemi HM et al., *Hum Reprod Update* 13: 581-90, 2007)。IVF 周期における黄体補充を目的としたプロゲステロンの経口投与は、経腔投与及び hCG 筋肉内投与のいずれと比較しても妊娠成績が劣ることが報告されている (Buvat J et al., *Fertil Steril* 53: 490-4, 1990)。プロゲステロンの筋肉内投与や経腔投与による黄体補充はともに有効であるが、どちらがより有効であるかについて明確な結論は得られていない (van der Linden M et al., *Cochrane Database Syst Rev* (10):CD009154, 2011、Fatemi HM et al., *Hum Reprod Update* 13: 581-90, 2007、Pritts EA et al., *Hum Reprod* 17: 2287-99, 2002)。凍結胚移植においても筋肉内投与と経腔投与が主な投与経路であるが、新鮮胚移植と同様に二つの投与経路の妊娠成績において有効性の差は認められていない (Glujovsky D et al., *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD006359, 2010)。ただし、忍容性が良好で自己投与が可能である経腔投与が多く利用されている実態がある (原田省, *臨床婦人科産科* 63: 582-3, 2009)。

本剤と同様の効能・効果のプロゲステロン製剤として、国内では「ルティナス腔錠 100 mg」(以下、「ルティナス腔錠」)のみが 2014 年 9 月に「生殖補助医療における黄体補充」の効能・効果を取得しているが、ルティナス腔錠の上市以前は、プロゲステロンの筋肉内注射剤が適応外使用として同効能・効果に用いられている実態があった。一方、本邦で体外受精を実施している多くの医療機関では、上市されている注射剤だけでなく、本剤等の経腔投与製剤を個人輸入するか、あるいは院内にて経腔投与製剤を調製し、体外受精の際の黄体補充の目的で使用していた。これらの状況を踏まえ、日本受精着床学会および NPO 法人 Fine より、本剤開発の要望が「第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (平成 22 年 4 月 27 日開催)」に提出された結果、本剤は医療上の必要性が高いと判定され、本邦において開発企業の募集が行われた。以上のとおり、プロゲステロン経腔製剤の開発は、本邦において医療従事者及び患者双方から強く開発の要望がありながら実現せず、未承認のまま個人輸入されてきた使用実態があること、及び本剤は 30 年以上にわたり海外で広く利用され有効性及び安全性が確認されていることから、本邦でも有用性及び安全性が期待できる製剤である。

なお、本剤と同種同効のルティナス腔錠との比較に関して、両剤の国内第Ⅲ相試験では、本剤の国内第Ⅲ相試験では凍結胚移植を含む一方、受精方法として ICSI を行った患者を組み入れなかったこと等、対象患者や評価項目が異なるため、直接比較は困難と考えるが、本剤の国内第Ⅲ相試験での新鮮胚移植における妊娠率（34.88%、15/43 例）とルティナス腔錠の国内第Ⅲ相試験での臨床的妊娠率（22.2%、20/90 例）は、医療実態の妊娠率のばらつきから外れるものではなく、顕著な差はないと考える。安全性に関しては、ルティナス腔錠の国内第Ⅲ相試験でみられた有害事象（発現率：35.2%、38/108 例）は、多くが軽度で、いずれも一過性であり、本剤でみられた有害事象（発現率：50.0%、80/160 例）も、大部分が軽度で処置を講じることなく治験期間中に回復していた。また、ルティナス腔錠及び本剤の国内第Ⅲ相試験において発現した有害事象は、妊娠や IVF-ET による事象であった。以上のことから、臨床上的有効性に大きな違いはなく、また、有害事象の程度及び内容を考慮すると安全性で問題となる違いはなかった。以上より、本剤はルティナス腔錠と同様に使用できると考える。製剤の使用方法について、ルティナス腔錠は投与のために専用のアプリケーターが必要である一方、本剤は投与のためのアプリケーターは必要としない。また剤形では、本剤は楕円球状の軟カプセル剤（長径：14.5 mm、短径：8.6 mm、質量：720 mg）であり、ルティナス腔錠は長円形の錠剤（長径：約 22 mm、短径：約 13 mm、厚さ：約 5 mm、質量：約 1.25 g）であることから大きさも異なる。同種同効の薬剤が複数あることにより、臨床試験成績、器具の使用の有無、侵襲性、使用実績等を踏まえ、より患者に適した薬剤を選択し使い分けることが可能である。

機構は、以下のように考える。ART における黄体補充について、国内外の臨床試験で本剤の有効性を示唆する結果が得られ（「(2) 有効性について」の項参照）、安全性も許容できる（「(3) 安全性について」の項参照）と判断した。ART における黄体補充の目的では、海外では長年プロゲステロン腔剤及びゲル製剤が使用されているのに対し、本邦では、2014 年 9 月に本剤と同様の効能・効果を目的とする経腔投与製剤であるルティナス腔錠が承認されるまで既存のプロゲステロン注射剤（筋肉内投与）の適応外使用や、院内製剤の使用がなされてきた。ルティナス腔錠と本剤の有効性及び安全性を同一試験内で直接比較した臨床試験が実施されていないことから、厳密な比較は困難であるものの、国内外の臨床試験成績等の既存情報からは、有効性及び安全性のプロファイルは大きく異なるものではないと推定され、剤形や使用方法の異なる本剤を本邦の医療現場にルティナス腔錠と同様の臨床的位置付けにて提供することは可能である。

(2) 有効性について

1) 国内第Ⅲ相試験デザインについて

機構は、国内第Ⅲ相試験（FSN-011-02P-02 試験）で対照群を設定しなかった理由、及び対照群を設定していない国内第Ⅲ相試験の成績に基づいて本剤の有効性及び安全性を評価する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（FSN-011-02P-02 試験）の計画時には、本剤と同様の「生殖補助医療における黄体補充療法」の効能・効果を有する薬剤が本邦に存在しなかったため、対照群として設定可能な薬剤はないと考えた。また、プラセボ対照群を設定することについては、本剤の投与対象は挙児を切望している不妊患者であり、プラセボ対照群の設定は倫理的な観点から許容されないと考えた。

有効性の評価に関しては、本剤の投与目的は妊娠の成立であり、他要因を可能な限り排除した上で評価することが適切と考えたため、胚移植後 4 週目（妊娠 6 週目）に経膈超音波による胎嚢の有無の確認を行って判定した臨床的妊娠の有無を主要評価項目とした。経膈超音波による胎嚢の確認は客観的な指標であり、また、国内第Ⅲ相試験で得られた結果と日本産科婦人科学会から公表されているデータとの比較による有効性の評価も可能と考えた。本剤の安全性の評価に関しては、海外では 1980 年代以降、現在までに世界 80 数カ国以上で承認・市販されており、年間約 130 万人（2014 年）が本剤を使用していると推定され、本剤の海外における用法・用量の安全性プロファイルは確立されていると考えたこと、海外第Ⅲ相試験（Kleinstein 試験）と国内第Ⅲ相試験で得られた本剤の曝露量はほぼ等しいことから、海外第Ⅲ相試験と国内第Ⅲ相試験で得られた安全性に関するデータを比較することで、本邦における本剤の安全性の評価が可能と考えた。以上のことから、対照群を設定しなくとも国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の成績に基づいて本邦での本剤の有効性及び安全性について評価が可能と考えた。

機構は、以下のように考える。国内において本剤の有効性を検証するための比較試験は実施されていないが、不妊治療におけるプロゲステロンの臨床的有用性について国内外における一定程度のエビデンスが存在することを考慮すると、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くないと判断できる。国内第Ⅲ相試験を計画した時点において国内では 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いなかったことも踏まえると、申請者が非対照の国内第Ⅲ相試験を実施し、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する方針としたことはやむを得なかった。

2) 国内第Ⅲ相試験成績について

申請者は、国内第Ⅲ相試験成績について、以下のように説明した。日本産科婦人科学会の 2010 年のデータによると、新鮮胚における胚移植あたりの妊娠率は 23.7%（6484/27378 例）、凍結胚における胚移植あたりの妊娠率は 33.7%（26905/79944 例）であった。一方、凍結胚における胚移植法としては自然周期法とホルモン補充周期法があるが、公表されている凍結胚における胚移植あたりの妊娠率は、黄体補充が行われない自然周期法における妊娠も含まれているものと考えられる。しかし、Ghobara らのコクランデータベース（Ghobara T and Vandekerckhove P, *Cochrane Database Syst Rev* 2008, 1:CD003414）では、ホルモン補充周期法と自然周期法のどちらの妊娠率が高いかは結論が出ていないことから、自然周期法とホルモン補充周期法では同じ妊娠率と想定した。また、本試験では実臨床に即し、新鮮胚移植と凍結胚移植ともに対象としたことから、本試験における妊娠率を、新鮮胚移植時と凍結胚移植時における中央値である 28.7%と見積もった。また、van der Linden らのコクランデータベース（van der Linden M et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Oct 5;(10):CD009154）によると、新鮮胚移植時におけるプラセボ又は無処置時の臨床的妊娠率が報告されている 10 試験での妊娠率の中央値は 12.9%であり、日本産科婦人科学会の 2010 年の新鮮胚移植時のデータとの差は 10.8%であった。以上の検討から、新鮮胚移植時のデータとの差をもとに、マージンを-10%と設定し、本剤投与時の臨床的妊娠率の両側 95%信頼区間の下限値による評価の基準を 18.7%と設定した。

その結果、主要評価項目である胚移植後 4 週目における胚移植あたりの臨床的妊娠率〔両側 95%信頼区間〕は 40.97%〔32.86, 49.47%〕であり、両側 95%信頼区間の下限値が事前に設定した評価の基準を上回っていたことから、日本人女性患者における本剤の有効性が確認されたものとする。

機構は、国内第Ⅲ相試験と海外第Ⅲ相試験の血清中プロゲステロン濃度が大きく異なる理由を説明した上で、この差は本剤の有効性に影響する差ではないのか（海外に比較し、本邦での本剤の有効性が小さい可能性はないのか）説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験と海外第Ⅲ相試験の血清中プロゲステロン濃度に差が認められた理由のひとつとして、移植胚の種類の違いが考えられる。海外第Ⅲ相試験では新鮮胚移植のみを対象としているが、国内第Ⅲ相試験では新鮮胚及び凍結胚移植を対象としていた。国内第Ⅲ相試験の胚移植 4 週目で臨床的妊娠「有」であった症例における、胚移植後 2 週目時点の移植胚の種類別の血清中プロゲステロン濃度の要約統計量を表 8 に示す。

表 8：胚移植 4 週目の臨床的妊娠「有」の症例における移植胚の種類別の胚移植後 2 週目の血清中プロゲステロン濃度 (ng/mL) (FAS：国内第Ⅲ相試験)

移植胚の種類	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
新鮮胚	15	36.19	20.850	11.6	31.40	85.8
凍結胚	44	10.54	3.171	5.5	9.40	20.3

胚移植 4 週目の臨床的妊娠「有」の症例における胚移植 2 週目の血清中プロゲステロン濃度（平均値±標準偏差）は、新鮮胚移植で 36.19±20.850 ng/mL、凍結胚移植で 10.54±3.171 ng/mL であり、血清中プロゲステロン濃度の差は対象とした移植胚の種類により異なる。新鮮胚移植に限定した場合、国内第Ⅲ相試験（平均値±標準偏差、中央値、最小値、最大値）では 36.19±20.850、31.40、11.6、85.8 ng/mL（15 例）、海外第Ⅲ相試験は胚移植後 12～14 日目では 57.54±71.32、40.00、5.20、478.90 ng/mL（76 例）であり、平均値に差異があるものの最大値が大きく異なっていることが影響していると考えられ、中央値では大きな差異はないことから、血清中プロゲステロン濃度に試験間で顕著な差はないと考える。また、海外第Ⅲ相試験の胚移植後 12～14 日目を超えて継続した例における血清中プロゲステロン濃度についても同様と考える。

国内第Ⅲ相試験の新鮮胚移植と凍結胚移植における血清中プロゲステロン濃度に差が認められた原因としては、以下の点が考えられる。新鮮胚移植の場合、胚移植直前に調節卵巣刺激を行っているため、胚移植時の卵巣における黄体機能は低下しているものの、黄体からプロゲステロンが分泌されていると考えられる（日本生殖医学会、生殖医療の必修知識、日本生殖医学会; 2014. p311-6）。一方、凍結胚移植の場合、必ずしも胚移植直前に調節卵巣刺激を行っていないため、卵胞が成熟しておらず黄体からのプロゲステロン分泌は非常に乏しいと考えられる。したがって、新鮮胚移植と凍結胚移植では、胚移植以降の内因性の血清中プロゲステロン濃度に違いがあることから、新鮮胚移植のみを対象としている海外第Ⅲ相試験における血清中プロゲステロン濃度のほうが高かったと推察される。

以上より、国内第Ⅲ相試験と海外第Ⅲ相試験の血清中プロゲステロン濃度は大きく異なっていたが、凍結胚移植を含めた国内第Ⅲ相試験の妊娠継続率（29.86%）と海外第Ⅲ相試験の妊娠継続率（28.0%）に差は認められないことから、血清中プロゲステロン濃度の差は有効性に影響する差ではなかったと考える。

機構は、以下のように考える。海外第Ⅲ相試験と比較すると、国内第Ⅲ相試験では本剤投与後の血清中プロゲステロン濃度が低かったが、国内第Ⅲ相試験では内因性の血清中プロゲステロン濃度が低いと考えられる凍結胚も対象としていたことが原因であったとする申請者の説明は妥当と考えられ、

臨床的妊娠率については、海外第Ⅲ相試験結果と同程度であることが示されていることも踏まえると、本邦での本剤の有効性が海外に比較して劣るものではないと判断できる。なお、現在の医療現場では凍結胚移植の方が新鮮胚移植よりも多く実施されており、本剤を使用した際の妊娠率が国内の医療現場で認められている妊娠率と大きく異ならないことを示すという国内第Ⅲ相試験の目的も踏まえると、国内第Ⅲ相試験においては凍結胚も対象としていたことは適切と判断できる。また、複数の海外文献で報告された新鮮胚移植時におけるプラセボ又は無処置時の臨床的妊娠率の中央値は 12.9%であり、日本産科婦人科学会の 2010 年のデータでの新鮮胚における胚移植あたりの妊娠率は 23.7%であったとの説明を踏まえると、国内第Ⅲ相試験において臨床的妊娠率の評価の基準を 18.7%として本剤の有効性を評価することは可能である。以上に加え、国内第Ⅲ相試験では臨床的妊娠率は 40.97%であり、その両側 95%信頼区間の下限値が事前に設定した評価の基準を上回っていたこと、海外では同種同効の類薬に対する本剤の非劣性が示され、既に承認されていることを踏まえると、本剤は臨床的に十分な有効性を有することが期待できるものと判断する。

(3) 安全性について

機構は、国内第Ⅲ相試験と海外第Ⅲ相試験の有害事象の発現状況から国内外で本剤の安全性プロファイルが異なる傾向がみられないか説明した上で、日本人での本剤の安全性に問題がないといえるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験で 2%以上に認められた有害事象は、性器出血 19/160 例 (11.9%) 22 件、稽留流産 10 例 (6.3%) 10 件、妊娠悪阻及び卵巢過剰刺激症候群各 8 例 (5.0%) 8 件、生化学的妊娠 7 例 (4.4%) 7 件、不正子宮出血 6 例 (3.8%) 6 件、嘔吐 5 例 (3.1%) 5 件であった。また、海外第Ⅲ相試験の本剤群で 2%以上に認められた有害事象は、紅斑 14/218 例 (6.4%)、稽留流産及び卵巢過剰刺激症候群各 7 例 (3.2%)、灼熱感及び膣分泌物各 6 例 (2.8%) であった。以上を概括すると、両臨床試験ともよく認められた有害事象としては、妊娠や IVF-ET 施行時に既知の有害事象が多くを占めていた。

以上のよく認められた有害事象のうち、国内第Ⅲ相試験で発現が認められ、海外第Ⅲ相試験では 1 例も認められなかった有害事象は、性器出血、妊娠悪阻、生化学的妊娠（いわゆる化学的流産）、不正子宮出血、嘔吐であった。副作用と判断された性器出血及び不正子宮出血は各 3 件で、これらの重症度は軽度又は中等度であった。それ以外の性器出血及び不正子宮出血の発現理由は、切迫性流産 11 件、低エストロゲン値 5 件、妊娠初期にみられるもの 3 件、胚移植の手技によるもの 2 件、生化学的妊娠等の妊娠に伴うもの 1 件であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。妊娠悪阻及び嘔吐は全て妊娠によるもので、重症度は軽度～中等度であり、本剤との因果関係は認められなかった。副作用と判断された生化学的妊娠は 3 件であったが、これらの重症度は軽度であった。それ以外の生化学的妊娠 4 件は妊卵の異常（染色体や遺伝子の異常）によるものと判断され、本剤との因果関係は否定された。

海外第Ⅲ相試験で発現が認められ、国内第Ⅲ相試験では発現が認められなかった有害事象は、局所の灼熱感であり、6 例中 4 例 (1.8%) が軽度、2 例 (0.9%) が中等度であった。

国内第Ⅲ相試験で中止に至った有害事象の発現割合は 15.6% (25/160 例、26 件) であり、中止に至った有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できない又は不明とされた事象は、卵巢過剰刺激症候群 1 例 1 件、生化学的妊娠 3 例 3 件、不正子宮出血 1 例 1 件、発疹 1 例 1 件であった。海外第Ⅲ相試

験（本剤群において投与中止に至った有害事象の発現割合 0.9%（2/218 例））と比較して中止例が多くみられたものの、中止理由の大部分は流産によるものであった。

以上より、国内第Ⅲ相試験と海外第Ⅲ相試験より得られた安全性情報からは、本剤の安全性プロファイルが国内外で異なる傾向はなく、忍容性についても両臨床試験間で特記すべき相違は認められなかったことから、日本人での本剤の安全性についても問題ないとする。

機構は、国内第Ⅲ相試験における稽留流産の発現状況を海外第Ⅲ相試験や他剤での発現状況と比較した上で、日本人での本剤の安全性に問題がないといえるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の海外第Ⅲ相試験における稽留流産の発現割合は 3.2%（7/218 例）、国内第Ⅲ相試験における稽留流産の発現割合は 6.3%（10/160 例）であり、両試験での発現割合に大きな差はなかった。国内既承認薬であるルティナス腔錠の国内第Ⅲ相試験（FE99913 000072 試験）では 108 例にルティナス腔錠が投与され、投与 5 週目から 8 週目までの妊娠損失が 3 例報告されている。また、同剤の海外第Ⅲ相試験では、妊娠損失（流産及び子宮外妊娠）の発現割合が、100 mg BID 群で 2.5%（8/404 例）、100 mg TID 群で 4.2%（17/404 例）であったが（「ルティナス腔錠 100 mg」新薬承認申請資料）、安全性情報の集計方法が不明であり稽留流産の発現の有無は確認できず、本剤とルティナス腔錠の稽留流産の発現率に差があるかは不明である。

稽留流産は流産を臨床的形式によって分類した場合の一名称であり、流産は妊娠期間による分類や子宮内容の状態によっても分類される（日本産科婦人科学会、産婦人科研修の必修知識 2011. 日本産科婦人科学会; 2011. p200-2）。日本産科婦人科学会は流産について特定の分類を用いておらず、22 週未満の妊娠の終了はすべて「流産」として集計しているため（齊藤英和他, 日本産科婦人科学会雑誌 66: 2445-81, 2014）、流産率について、本邦における実臨床での状況と国内第Ⅲ相試験を比較した。日本産科婦人科学会の ART 治療成績における移植あたりの流産率は 8.1%で（齊藤英和他, 日本産科婦人科学会雑誌 66: 2445-81, 2014）、国内第Ⅲ相試験における流産の発現率は 10.0%（16/160 例）であり、両者の間に大きな差はなかった。なお、国内第Ⅲ相試験で認められた稽留流産のいずれについても、治験責任医師は本剤との因果関係はなしと判断している。さらに、2014 年 1 月～2015 年 1 月の本剤に関する海外の市販後報告（100 mg 製剤含む）では、推定使用患者数 130 万人に対して本剤が使用されたが、重篤な副作用として報告されている稽留流産は 1 例のみであり、各国添付文書をはじめ企業中核データシート（CCDS）にも稽留流産に関する記載はない。以上より、稽留流産の発現割合は本剤に特異的なものではなく、日本人での本剤の安全性にも問題はないとする。

機構は、以下のように考える。申請者が説明するように、国内第Ⅲ相試験で発現した有害事象の多くは治療そのものに伴うもの、あるいは治療の結果妊娠したために起きたものと考えることが妥当であり、海外第Ⅲ相試験に比較して国内第Ⅲ相試験で有害事象の発現率が高かったことは、本剤の日本人における安全性プロファイルが、海外におけるプロファイルと異なることを示す結果ではない。また、国内第Ⅲ相試験において認められた流産に関しては、その発現率は本邦における ART 実施例での一般的な流産の発現率と大きく異なるものではなく、稽留流産についてはいずれも本剤との因果関係はないと判断された等の申請者の説明を踏まえると、日本人に本剤を投与した際に流産に関する特段の問題があるとまでは判断できない。以上を踏まえると、日本人での本剤の安全性について特段の懸念は示されておらず、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既存製剤と大きく変わらないと考えられることから、本剤の安全性は許容可能である。

(4) 本剤の投与対象について

機構は、調節卵巣刺激の方法について、国内第Ⅲ相試験には組み入れられていない、GnRH アゴニスト又はアンタゴニストの投与以外の方法が用いられた場合でも本剤の投与は必要と考えられるのか、また、調節卵巣刺激の方法によらず本剤は有効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。GnRH アゴニスト又はアンタゴニストが用いられない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（以下、「CC 法」）、ゴナドトロピンを単独で用いる方法（以下、「Gn 法」）、クロミフェンとゴナドトロピンの併用療法（以下、「CC-Gn 法」）がある。CC 法はクロミフェンの抗エストロゲン作用により LH サージ発来を阻害することで、Gn 法は hMG や FSH で直接卵巣に働きかけることで、それぞれ卵胞発育を促進させる。一方、CC-Gn 法はこれらを併用して卵胞発育を促す手法である（山崎幹雄他、*医学のあゆみ* 249: 71-75, 2014）。しかし、GnRH アゴニスト又はアンタゴニストを用いないこれらの調節卵巣刺激の方法であっても、自然排卵周期とは異なるゴナドトロピン環境により採卵後の内分泌環境は生理的状态から乖離し、黄体機能は障害されることから（日本生殖医学会、生殖医療の必修知識. 日本生殖医学会; 2014. p311-6）、黄体ホルモン補充が必要となる。実際、国内外の報告からも、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、黄体ホルモン補充が行われていることが確認できる（福井淳史他、*日本受精着床学会雑誌* 30: 223-9, 2013; Williams SC et al., *Fertil Steril* 76: 1140-3, 2001）。また、海外メタアナリシスの報告では、Gn 法において黄体ホルモン補充を行うことで黄体ホルモン補充を行わない場合と比べ妊娠率が上昇し、CC 法における黄体ホルモン補充でも高い妊娠率が得られていることから（Miralpeix E et al., *J Assist Reprod Genet* 31 :89-100, 2014）、GnRH アゴニスト又はアンタゴニストを用いない場合でも黄体ホルモン補充が有効であることが期待できる。以上のことから、GnRH アゴニスト又はアンタゴニストを用いない場合を含め、調節卵巣刺激を行う際は黄体機能が障害されていることから、本剤の投与による黄体補充の必要性があり、調節卵巣刺激の方法によらず本剤の投与による有効性が期待できると考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験には調節卵巣刺激の直後に胚移植が行われる新鮮胚移植に加え、ホルモン補充周期による凍結胚移植がなされる被験者も組み入れられている一方、海外第Ⅲ相試験には新鮮胚移植がなされる被験者のみが組み入れら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。また、国内第Ⅲ相試験の結果や国内外での ART における黄体補充の実績等を踏まえ、それぞれの胚移植の方法で有効性が期待でき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。IVF-ETのうち凍結胚移植は、患者の性周期に合わせて胚移植を行う自然周期法と、薬剤を使って性周期を人工的に作り出し、胚移植を行うホルモン補充周期法の二つに大別される。凍結胚移植のホルモン補充周期法では排卵の自然発生を抑制するため、GnRHアゴニスト又はアンタゴニストが使用されている（Glujovsky D et al., *Cochrane Database Syst Rev* 20;(1):CD006359, 2010）。そのため、凍結胚移植のホルモン補充周期法では卵巣からのプロゲステロンやエストラジオールの産生は期待できないことから、新鮮胚移植時と同様に、外部から卵胞ホルモンや黄体ホルモンを補充することが必要である（日本生殖医学会編、*生殖医療ガイドブック* 2010. 金原出版; 2010. p246-8）。国内第Ⅲ相試験の結果、新鮮胚及びホルモン補充周期法での凍結胚移植時の臨床的妊娠率はそれぞれ34.88%及び43.56%であり、日本産科婦人科学会のIVF-ET施行の治療成績（齊藤英和他、*日本産科婦人科学会雑誌* 66: 2445-81, 2014）ではそれぞれ22.6%及び33.7%であったことから、新鮮胚移植時と凍結胚移植時の双方において本剤の有効性が示唆された。一方、凍結胚移植の自然周

期法では、薬剤によらない通常の月経周期における排卵を確認した後、凍結胚の移植を行う。凍結胚移植の自然周期法の場合は、GnRHアゴニスト又はアンタゴニストが使用されないものの、移植前後の患者の子宮内膜及び内分泌状態によっては、子宮内膜を着床により適した環境に整えるために外部からの黄体ホルモンの補充が必要と考えられる（Stavreus-Evers A et al., *Fertil Steril* 76: 782-91, 2001）。実際、国内外で自然周期法においてもプロゲステロンが投与されており、有効であったとの報告がある（田中里美他, *J Mamm Ova Res* 25: 111-6, 2008、Tiitinen A et al., *Hum Reprod* 16: 1140-4, 2001、Bjuresten K et al., *Fertil Steril* 95: 534-7, 2011）。以上より、新鮮胚移植時と凍結胚移植時の双方において本剤の有効性が期待できると考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験には、ARTのうちICSIを行わないIVF-ETが適用された被験者のみが組み入れられたことを踏まえ、IVF-ET以外の胚移植法が実施された場合、あるいは、授精方法がICSIであった場合にも本剤の投与は必要であり、かつ本剤は有効と考えられるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ARTによる胚移植法は、IVF-ET、配偶子卵管内移植（gamete intra-fallopian transfer：以下、「GIFT」）、接合子卵管内移植（zygote intra-fallopian transfer：以下、「ZIFT」）に大別される（日本生殖医学会編、生殖医療ガイドブック 2010. 金原出版; 2010. p259-61、久保春海他, *日本産科婦人科学会雑誌* 55: 67-73, 2003）。IVF-ET以外の、GIFT、ZIFTは、受精の手技や胚移植時期の違いはあるものの、いずれも前述した調節卵巣刺激の手技により黄体機能が低下しているため、黄体ホルモン補充が必要と考えられる。実際、国内外の報告から、GIFTやZIFT等他の様式の胚移植を施行する女性に対し、IVF-ET同様に黄体補充が行われていることが確認でき（田中温, *日本産科婦人科学会雑誌* 53: 254-257, 2001; Daya G et al., *Cochrane Database Syst Rev* 16;(3):CD004830, 2008）、GIFTやZIFTに対する本剤の有効性も確認されている（Smiz J et al., *Hum Reprod* 7: 168-75, 1992）。また、ICSIを施行するIVF-ETについても、授精の手技に関わらず、調節卵巣刺激を行う場合であればICSIを行わないIVF-ETと同様に黄体機能が低下するため、胚移植時の黄体ホルモン補充が必要と考えられる（日本生殖医学会 編. 生殖医療の必修知識: 311-6, 2014）。実際、国内の複数報告（若原靖典, 安藤寿夫, *日本受精着床学会雑誌* 26; 106-10, 2009等）及び海外メタアナリシスの報告（van der Linden M et al., *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;5(10):CD009154）からは、ICSIを施行するIVF-ETを予定している女性に対し、ICSIを行わないIVF-ET同様に黄体補充が行われていることが確認できる。また、海外ではICSIを施行する患者のみを対象とした臨床試験においても本剤の有効性が確認されている（Baruffi R et al., *J Assist Reprod Genet* 20: 517-20, 2003、Friedler S et al., *Hum Reprod* 14: 1944-8, 1999）。

以上のことから、IVF-ET以外の胚移植法を施行した場合、及び授精方法としてICSIを施行した場合においても、本剤の投与による有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験ではIVF-ETを行った症例のうちICSIを実施していない患者を、海外第Ⅲ相試験ではICSIを実施した患者を含むIVF-ETを行った患者を対象としており、これ以外のARTの手技については、本申請で提出された国内外の臨床試験において有効性及び安全性は確認されていない。しかしながら、基本的には不妊治療の過程で調節卵巣刺激により人工的に黄体機能を低下させていると考えられることを踏まえると、プロゲステロン投与の必要性はARTの手技によらず同様にあり、ホルモン補充という本剤の投与目的（機序）を考慮するとARTの手技によらず有効性が期待できることから、ARTの手技により本剤の適応を限定する必要はないものと判断できる。

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患者については、機序から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適切である。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についても、機序が完全に解明されているとまではいえないものの、実際に黄体機能が低下しており、当該患者でのプロゲステロン投与の有効性が報告されていること、及び治療にすでに広く用いられている現状を踏まえると、本剤の投与が必要であり、これらの患者での本剤の有効性は期待できるものと判断できる。

また、胚移植直前に調節卵巣刺激が実施されない凍結胚移植のうち、ホルモン補充周期下での凍結胚移植については、国内第Ⅲ相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適切である。一方、自然周期での凍結胚移植については、月経周期が正常であれば本剤の投与は不要である場合も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 ART において自然周期での凍結胚移植でも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ついても本剤の投与を可能とすることが妥当である。

(5) 効能・効果について

機構は、GnRH アゴニスト又はアンタゴニストの投与を受けた後に IVF-ET が実施された患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、本剤の ART 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（「(2) 有効性について」、「(3) 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、ART において有用と考えられること（「(4) 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) 用法・用量について

機構は、海外第Ⅲ相試験において、本剤の用法・用量を 200 mg 1 日 3 回経腔投与とした根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験の本剤の用法・用量は、原発性卵巣機能不全患者を対象とした本剤の薬物動態試験の結果（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 (2) 患者における薬物動態 1) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験」の項参照）に基づいて設定した。当該試験において、投与開始 21 日目における本剤投与後から 22 時間までの定常状態濃度は、本剤 300 mg/日投与時には 8.03 ng/mL であり、ART における目標値とされていた血漿中プロゲステロン濃度である 10 ng/mL 以上に達しなかったが、本剤 600 mg/日投与時は 11.63ng/mL であった。この結果を踏まえ、海外第Ⅲ相試験では本剤の用法・用量を 200 mg 1 日 3 回経腔投与とした。

機構は、国内第Ⅲ相試験における投与開始時期別の臨床的妊娠率について、「胚移植 4 日前」以上のカテゴリで「胚移植 4 日前」未満のカテゴリより高値とな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。移植胚の発育段階について、投与開始時期が「胚移植 4 日前」以上であった症例の移植胚の発育段階は 1 例を除きすべて「胚盤胞」であり、「胚移植 4 日前」未満であった症例の移植胚の発育段階はすべて「初期胚」であった。初期胚移植は、4～8 細胞期の初期胚を移植する方法であり、胚盤胞移植は、胚を胚盤胞まで培養して移植する方法であるが、「初期胚」移植よりも「胚盤胞」移植の方が、妊娠率が高いことが報告されており（齊藤英和、*日本産科婦人科学会雑誌* 62: 739-45, 2010、日本産科婦人科学会, 2011 年生殖補助医療データブック）、国内第Ⅲ相試験における投与開始時期別の臨床的妊娠率の違いは移植胚の発育段階の違いによるものと考ええる。なお、移植胚の種類で治験薬の投与開始時期が異なったのは、初期胚は採卵後 2～3 日、胚盤胞は採卵後 5～6 日程度が胚の培養に必要とされているが（日本生殖医学会編、*生殖医療ガイドブック 2010*. 金原出版; 2010. p242-5）、本剤投与開始日は自然排卵時の排卵前後に相当する時期であることから、胚の培養に要する期間が胚移植日からの治験薬投与開始時期の違いにつながったためと考える。

機構は、前述の回答を踏まえて、本剤の投与開始時期を新鮮胚、凍結胚ともに「胚移植 2～7 日前」とすることの妥当性を国内第Ⅲ相試験の成績等に基づいてあらためて説明した上で、添付文書や情報提供資料において、投与期間に関してさらなる情報提供を行う必要がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。胚移植の時期としては、初期胚移植と胚盤胞移植がある。前述のとおり、胚盤胞が初期胚よりも高い妊娠率が得られるとの報告があるが、いずれの胚も胚盤胞にならず移植できない可能性もある。このような例の中には初期胚の段階で移植していれば妊娠できた例が含まれていた可能性がある。したがって、本剤の投与開始時期は、初期胚及び胚盤胞の胚のステージに合わせて設定する必要があると考える。国内第Ⅲ相試験においては、投与開始時期を新鮮胚、凍結胚ともに「胚移植 2～7 日前」として試験を実施した。その結果、胚移植後 4 週目（妊娠 6 週目）の臨床的妊娠率はそれぞれ 34.8%及び 43.56%であり、2014 年の日本産科婦人科学会の報告（それぞれ 22.6%及び 33.7%）と比較して大きな差はないと考える。国内第Ⅲ相試験では、治験薬の投与開始時期は胚移植 2～7 日前と幅を設けており、詳細は各医療機関の診療実態に則した選択とした。その結果、投与の開始は胚移植前 2～6 日の間で行われ、7 日前の投与は行われなかった。しかし、海外での IVF-ET の際の黄体補充における投与期間は hCG 注射日からとされており、一般的には hCG 投与から採卵までに 35～36 時間を要すること（日本生殖医学会編、*生殖医療ガイドブック 2010*. 金原出版; 2010. p230-5）、胚盤胞移植は採卵から 5～6 日後に行われることから（日本生殖医学会編、*生殖医療ガイドブック 2010*. 金原出版; 2010. p242-5）、hCG 投与から胚移植まで 7 日間必要となることも十分想定される。したがって、投与開始時期としては、国内第Ⅲ相試験における設定と同様に胚移植 7 日前を含めることは妥当であり、本剤の投与開始時期を胚移植 2～7 日前とすることは妥当であると考ええる。なお、国内既承認薬であるルティナス腔錠の用法・用量は「プロゲステロンとして 1 回 100 mg を 1 日 2～3 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 10 週間（又は妊娠 12 週まで）腔内に投与する」であり、本剤とは投与期間に相違があるため、本剤が適切に使用できるように添付文書を作成すると共に、情報提供資料等を用意し情報提供を徹底する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤の国内外の臨床試験で設定された用法・用量及び試験成績、並びに申請者の説明を踏まえると、申請者より提示された以下の用法・用量（案）は妥当であるが、専

門協議において、本剤を「胚移植 2～7 日前より経腔投与」することの妥当性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 200 mg を 1 日 3 回、胚移植 2～7 日前より経腔投与する。妊娠が確認できた場合は、胚移植後 9 週（妊娠 11 週）まで投与を継続する。」

(7) 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、本剤の適応患者を対象に、本剤の使用実態の把握、並び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。本調査での調査項目を、未知の副作用及び副作用の発現状況、使用実態下における有害事象の発現状況（血栓症関連事象、肝機能障害関連事象を含む）、安全性及び有効性に影響を与えと考えられる要因、妊娠に関する情報、出生児への影響の有無とする。観察期間は胚移植後 10 週、調査期間は 3 年とし、継続妊娠症例については妊娠の転帰と出生児の観察も行う。目標症例数に関して、国内第Ⅲ相試験において、1.0%以上でみられた副作用は、卵巢過剰刺激症候群 4/160 例（2.5%）、生化学的妊娠、不正子宮出血、外陰膺そう痒症、性器出血各 3/160 例（1.9%）、浮動性めまい 2/160 例（1.3%）であった。本剤の使用実態下では、本剤の副作用の種類及び発現頻度を臨床試験と比較するため、1%以上の頻度で発現する可能性のある卵巢過剰刺激症候群や性器出血などの副作用を 95%の確率で複数例検出するために必要な解析対象症例数として 500 例を収集する。また、国内第Ⅲ相試験における継続妊娠率〔両側 95%信頼区間〕は 29.86〔22.53, 38.04〕%であり、使用成績調査において 500 例収集した場合の継続妊娠率の両側 95%信頼区間は〔25.79, 33.81〕%になると想定されることから、有効性についても 500 例で検討可能と推定した。GnRH アゴニスト又はアンタゴニストの投与により調節卵巢刺激を施行した治療周期は全周期の約 50%であり、自然周期やそれ以外の刺激法を用いた治療も 50%であることが報告されている（日本産科婦人科学会, 2011 年生殖補助医療データブック）。本剤の国内第Ⅲ相試験において有効性及び安全性の評価の対象となった患者集団と、それ以外の患者集団の比率はほぼ同数であると考えられ、収集症例数を 500 例とすることで、国内第Ⅲ相試験において有効性及び安全性の評価がなされなかった患者においても、安全性及び有効性についてある程度の比較検討が可能と考える。

機構は、申請者が計画する製造販売後の調査計画は、妥当と考えるが、製造販売後調査等の詳細については、専門協議での議論も踏まえ、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

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考える。本剤は既承認製剤とは使用法が異なる製剤であり、

生殖補助医療における黄体補充に新たな選択肢を提供するものと考えられ、臨床に提供する意義がある
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 27 年 10 月 7 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ウトロゲスタン腔用カプセル 200 mg
〔一 般 名〕	プロゲステロン
〔申 請 者 名〕	富士製薬工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 2 月 10 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. 臨床的位置付けについて

生殖補助医療（以下、「ART」）における黄体補充の目的で、海外ではプロゲステロンの経腔投与製剤が承認されて長年使用されているのに対し、本邦では、2014 年 9 月に本剤の類薬であるルティナス腔錠が承認されるまで、プロゲステロン注射剤（筋肉内投与）の適応外使用や、経腔剤の個人輸入又は院内製剤等による投与がなされている現状がある。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考えられたこと、ルティナス腔錠と本剤の有効性及び安全性を直接比較した臨床試験は実施されていないものの、国内外の臨床試験成績等の既存情報からは、有効性及び安全性のプロファイルは大きく異ならないと推定されることを踏まえると、ルティナス腔錠と同じ臨床的位置付けにて、剤形や使用方法の異なる本剤を本邦の医療現場に提供することは可能とした機構の判断は、専門委員より支持された。

2. 有効性について

国内において本剤の有効性を検証する比較試験は実施されていないが、国内第Ⅲ相試験実施時には、不妊治療におけるプロゲステロンの臨床的有用性について国内外で一定のエビデンスが存在した一方で、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いなかったことを踏まえると、非対照の国内第Ⅲ相試験を実施し、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する開発方針をとったことはやむを得ないとした機構の判断は、専門委員により支持された。

また、国内第Ⅲ相試験において、複数の海外文献に基づく新鮮胚移植時のプラセボ又は無処置時の臨床的妊娠率、日本産科婦人科学会の 2010 年のデータに基づく新鮮胚移植時の胚移植あたりの妊娠率から設定された基準に基づく評価基準を用いて臨床的妊娠率を評価することは可能であり、国内第Ⅲ相試験での臨床的妊娠率の両側 95%信頼区間の下限值が事前に設定した当該評価基準を上回っていたこと、海外では同種同効の類薬に対する本剤の非劣性が示され、既に承認されていることを踏まえると、本剤は本邦で臨床的に十分な有効性を有することが期待できるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 安全性について

国内第Ⅲ相試験では海外第Ⅲ相試験に比較して有害事象の発現率が高かったものの、国内第Ⅲ相試験で発現した有害事象の多くは、不妊治療に伴うもの又は不妊治療の結果妊娠したために起きたものと考えられ、また、国内第Ⅲ相試験で認められた流産についても、その発現率は本邦における ART 実施例での一般的な流産の発現率と大きく異なるものではないことから、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既存製剤と大きく変わらず、本剤の安全性は許容可能であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

4. 本剤の投与対象について

国内第Ⅲ相試験では、新鮮胚移植例のうち、ゴナドトロピン放出ホルモン（以下、「GnRH」）アナログにより調節卵巣刺激を施行し、体外受精・胚移植（以下、「IVF-ET」）が実施された患者、及び凍結胚移植例のうち、ホルモン補充周期で IVF-ET が実施された患者が対象とされたが、本剤の使用目的や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に拘わらず、本剤の投与対象となつた機構の判断は、専門委員より支持された。

5. 効能・効果について

新鮮胚移植例のうち、GnRH アナログにより調節卵巣刺激を施行し、IVF-ET が実施された患者、及び凍結胚移植例のうち、ホルモン補充周期で IVF-ET が実施された患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験の成績から、日本人での ART における黄体補充に関する本剤の有効性が示唆されており、安全性は許容可能であること、並びに本剤は、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拘わらず有用と考えられることから、本剤の効能・効果は、以下のとおりとすることが妥当である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. 用法・用量について

国内外の第Ⅲ相試験の成績等を踏まえると、国内第Ⅲ相試験で設定された用法・用量と同一の申請時用法・用量（案）は妥当であるとした機構の判断について、専門委員より、既承認製剤と比較すると解釈によっては1週長い投与期間が許容される可能性がある表現となっているものの、実臨床上ではこの差は問題にはならないとの意見、投与開始の時期の「胚移植2～7日前より」との規定は少し曖昧と思われるものの、凍結胚を移植するケースも含まれることを考慮すると「胚移植2～7日前より」とすることでやむを得ないとの意見が出され、最終的に本剤の用法・用量を以下のとおりとすることが妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

〔用法・用量〕

「プロゲステロンとして1回 200 mg を1日3回、胚移植2～7日前より経膈投与する。妊娠が確認できた場合は、胚移植後9週（妊娠11週）まで投与を継続する。」

6. 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「Ⅱ．4．（iii）＜審査の概略＞（6）製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断は専門委員より支持され、申請者より適切な製造販売後調査の計画（案）（表9）が提出された。

表9 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下での有害事象の発現状況並びに患者背景による安全性及び有効性への影響を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	生殖補助医療における黄体補充を目的に本剤を投与する患者
観察期間	胚移植後10週間（継続妊娠症例については、妊娠の転帰と出生児の観察を行う。）
予定症例数	500例
主な調査項目	・患者背景 ・過去のIVF-ET治療歴 ・治療内容 ・本剤の投与状況 ・妊娠の経過、転帰 ・出生児の観察 ・有害事象 ・有効性（妊娠継続率（血中プロゲステロン濃度も含む）、出生率） ・血中プロゲステロン濃度（本剤投与前、投与後）

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表10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11に示す追加の医薬品安全性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10及び11を踏まえた医薬品リスク管理計画（案）が提出された。

表10 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項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11 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
・市販直後調査 ・使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・患者向けの資材の作成と提供

Ⅲ. 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
13	12	胚移植後4週目に妊娠が確認されなかった場合	胚移植後2週目に妊娠が確認されなかった場合

IV. 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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-2）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、治験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。

＜改善すべき事項＞

治験依頼者

- ・ 治験責任医師及び実施医療機関の長に対する安全性情報に係る定期報告の遅延
- ・ 一部の実施医療機関において、モニターは、治験が適正に実施されるために必要な対応を講じていなかった

V**. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。本剤は新投与経路医薬品に該当し、再審査期間は、本剤と同一の有効成分、投与経路及び効能・効果を有する「ルティナス腔錠 100 mg」の再審査期間の残余期間（平成 32 年 9 月 25 日まで）と設定することが適切と判断する。また、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、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 200 mg を 1 日 3 回、胚移植 2～7 日前より経腔投与する。妊娠が確認できた場合は、胚移植後 9 週（妊娠 11 週）まで投与を継続する。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。