

## 審査報告書

平成 28 年 2 月 5 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]	ルテウム腔用坐剤 400 mg
[一 般 名]	プロゲステロン
[申 請 者 名]	あすか製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 12 月 26 日
[剤形・含量]	1 個中にプロゲステロン 400 mg を含有する腔用坐剤
[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 28 年 2 月 5 日

[販 売 名]            ルテウム腔用坐剤 400 mg  
[一 般 名]            プロゲステロン  
[申 請 者 名]        あすか製薬株式会社  
[申請年月日]        平成 26 年 12 月 26 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 400 mg を 1 日 2 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。  
  
[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 12 月 22 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ルテウム腔用坐剤 400 mg
[一 般 名]	プロゲステロン
[申 請 者 名]	あすか製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 12 月 26 日
[剤形・含量]	1 個中にプロゲステロン 400 mg を含有する腔用坐剤
[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]	通常、成人にはプロゲステロンとして 400 mg を 1 日 2 回経腔投与する。

### 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

ルテウム腔用坐剤 400 mg（以下、「本剤」）は、アイルランド Actavis 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。

プロゲステロンは、子宮内膜での胚の着床を可能にし、妊娠を成立させ、維持するために必須とされているホルモンであり、生殖補助医療（assisted reproductive technology：以下、「ART」）ではプロゲステロン補充療法が行われる。特に体外受精－胚移植（*in vitro* fertilization embryo transfer：以下、「IVF-ET」）では、多くの症例で性腺刺激ホルモン放出ホルモン（以下、「GnRH」）アゴニストが使用され、黄体に対する内因性の黄体形成ホルモン（以下、「LH」）の分泌が抑制されているため、卵巣におけるプロゲステロンの産生は期待できないこと、GnRH アンタゴニストを使用する場合も、LH は低値となる期間があるため、黄体機能低下が生じていると考えられることから、プロゲステロンの補充は重要とされている。ART におけるプロゲステロンの投与方法としては、筋肉内投与及び経腔投与が用いられることが多いが、プロゲステロン経腔投与剤には、注射剤と比較して、標的臓器である子宮にプロゲステロンを直接投与できる、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ると考えられる。本邦においては、2014 年 9 月にルティナス腔錠 100 mg（フェリング・ファーマ株式会社）が承認されるまでは、プロゲステロンの筋肉内注射剤が上市されていたのみであり、プロゲステロンの経腔投与を行う場合は医療機関が経腔製剤を個人輸入する、独自に院内製剤を作成する等の状況にあった。本剤は、英国において 1977 年に月経前症候群等の効能・効果で承認され、20■年■月に海外第Ⅲ相試験成績等に基づき ART における黄体補充の効能・効果を追加する申請がなされ、2015 年 11 月に承認されている。

本邦では、20■年からあすか製薬株式会社により本剤の開発が開始され、今般、国内第Ⅲ相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

原薬のプロゲステロンは日本薬局方収載品（融点：128～133℃）である。原薬は、3つの製造所で製造され、原薬製造所の1つである [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] ）。

#### (2) 製剤

##### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1個中に原薬を400mg含有する腔用坐剤であり、約 [redacted] °Cで融解するように設計されている。製剤には、ハードファットが添加剤として含まれる。

##### 2) 製造方法

製剤は [redacted]、 [redacted]、 [redacted] の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、 [redacted] 工程に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（目視）、確認試験（紫外可視吸光度測定法、薄層クロマトグラフィー）、純度試験〔類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、微生物限度、放出性、融解温度及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、審査の過程において、崩壊性が削除され、放出性が設定された。

##### 4) 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表1：製剤の安定性試験

試験名	基準バッチ	保存条件	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°C、60%RH	PVC/PE <sup>a</sup> フィルムプラスチック製 コンテナ	24ヵ月
中間的試験		30°C、65%RH		12ヵ月
加速試験		40°C、75%RH		6ヵ月

a：ポリ塩化ビニル/ポリエチレン

以上より、製剤の有効期間は、ポリ塩化ビニル/ポリエチレンフィルム製コンテナに入れて25°C以下で保存するとき24ヵ月と設定された。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料から、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。

### 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、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) 子宮内膜の分泌相への変化 (4.3-3 : DeManno D et al., *Steroids* 68: 1019-32, 2003、参考資料)

雌ウサギ (700~900 g) の卵巣を摘出し、安息香酸エストラジオール 5 µg/日を 6 日間反復皮下投与した後、プロゲステロン 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/日を 7 日間反復皮下投与した (各群 n=4)。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 MK. *J Physiol* 83: 145-56, 1934) を用いて評価したところ、プロゲステロンは 0.3 mg/日以上の用量で子宮内膜の子宮腺を発達させた。McPhail スコアは、プロゲステロン無処置群 (n=5) では 0.3、3 mg/日投与群で最大の 3.8 となった。

#### 2) 子宮内膜間質細胞の脱落膜化作用 (4.3-7 : Lydon JP et al., *Genes Dev* 9: 2266-78, 1995、参考資料)

雌の C57BL/6 マウス及びプロゲステロン受容体欠損 C57BL/6 マウス (6 週齢) の卵巣を摘出し、2 週間後に 17β-エストラジオール 100 µg/日を 3 日間 (Day1~Day3) 皮下投与した後、2 日間 (Day4 及び Day5) 休薬し、その後プロゲステロン 100 µg/日及び 17β-エストラジオール 6.7 ng/日を 9 日間 (Day6~Day14) 皮下投与した (n=6)。Day8 の投与 6 時間後、左側の子宮体部に子宮頸部側から針を挿入して子宮内膜を刺激した。野生型では、子宮内膜を刺激した子宮体部は脱落膜腫形成により肥大し、無刺激の子宮体部重量の約 20 倍まで増加した。一方、変異型の子宮体部では脱落膜腫の形成は認められず、その重量は無刺激側の子宮体部の重量と変わらなかった。

#### 3) 妊娠維持作用 (4.3-8 : 清水清美, *日本産科婦人科学会雑誌* 11: 871-80, 1959、参考資料)

妊娠雌ウサギ (2400~2800 g) の卵巣を摘出し、プロゲステロン 1、5 及び 10 mg/日を皮下投与した (1 mg/日 : n=1、5 mg/日 : n=4、10 mg/日 : n=2)。1 mg/日投与群では、妊娠第 14 日目に卵巣を摘出し、妊娠第 14 日~最大 23 日までプロゲステロンを投与し、5 mg/日群では、妊娠第 10 日~22 日に卵巣を摘出し、妊娠第 10 日~最大 31 日までプロゲステロンを投与し、10 mg/日群では、妊娠第 10 日又は 14 日に卵巣摘出し、妊娠第 9 日~最大 30 日までプロゲステロンを投与した。1、5 及び 10 mg/日群の妊娠第 30 日~33 日目の胎児生存率は、それぞれ 0% (0/2)、44.4% (12/27) 及び 42.8% (6/14) であった。

#### 4) 子宮筋に対する収縮抑制作用 (4.3-9 : 落合東朔, *日本産科婦人科学会雑誌* 22: 1-9, 1970、参考資料)

成熟雌ウサギ (2500~3000 g) の卵巣を摘出し、卵巣摘出から 4 週間後から安息香酸エストラジオール 20 µg/日を 5 日間筋肉内投与し、安息香酸エストラジオールと同時又は 5 日間の安息香酸エストラジオールの投与後にプロゲステロン 1 mg/日を 5 日間筋肉内投与した (各 n=5)。子宮収縮波の高さ、持続時間及び頻度 (いずれも 10~20 分間の平均値、以下同様) は、卵巣摘出のみ実施した群ではそれぞれ 1.0 mmHg、27.0 秒及び 7.2 回/時間であった。卵巣摘出し安息香酸エストラジオールのみを投与した群ではそれぞれ 5.6 mmHg、48.0 秒及び 8.4 回/時間、安息香酸エストラジオール/プロゲステ

ロン同時投与群では 3.9 mmHg、32.1 秒及び 15.5 回/時間、安息香酸エストラジオール処置後にプロゲステロンを投与した群では 3.1 mmHg、25.7 秒及び 16.2 回/時間であった。

## (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より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 ART 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、反復経腔投与毒性試験における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、ラット血漿中のプロゲステロン濃度は高速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 1 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。

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。

## (1) 吸収

### 1) ラット単回及び反復経腔投与 (4.2.3.2-1)

雌ラットにプロゲステロン 0、6、12 及び 24 mg をそれぞれ 1 日 1 回 4 週間反復経腔投与したとき、初回及び最終投与後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 2：4 週間反復経腔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)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
初回投与後 (n=4)	0	12.3±10.7 <sup>a</sup>	NA	NA	NA
	6	52.7±21.7	334±84	0.5±0.0	137.8±218.1
	12	69.5±36.7	441±90	0.6±0.3	21.4±12.4
	24	40.2±10.5	408±139	0.8±0.3	10.1±0.7 <sup>b</sup>
最終投与後 (n=4)	0	4.75±0.36 <sup>a</sup>	NA	NA	NA
	6	41.8±17.4	343±202	2.4±3.8	13.9 <sup>c</sup>
	12	50.9±23.4	343±115	0.5±0.0	12.1±4.6
	24	52.1±11.3	513±150	2.5±3.7	26.2±28.6 <sup>b</sup>

平均値±標準偏差、NA：該当せず

a：プラセボ投与 0.5 時間後の血漿中濃度、b：n=3、c：n=2

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>0-24hr</sub>：投与 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積

t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub>：半減期

## 2) ラット単回経腔投与及び筋肉内投与 (Sasaki M et al., *Drug Res (Stuttg)* 65: 484-9, 2015、参考資料)

卵巣切除ラットにプロゲステロン 0.3 mg/匹 (平均 1.21 mg/kg) を単回経腔投与 (n=4) 及び 1 mg/kg を単回筋肉内投与 (n=5) したとき、 $C_{max}$  は  $3.12 \pm 0.53$  及び  $10.9 \pm 1.6$  ng/mL、 $AUC_{0-24hr}$  は  $22.1 \pm 3.8$  及び  $91.2 \pm 21.5$  ng·hr/mL であった。

### (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>

申請者は、プロゲステロンを経腔投与したときの分布、代謝及び排泄に関して、以下のように説明した。ラットに本剤を反復経腔投与したときのトキシコキネティクスを検討した試験の結果から、プロゲステロンを経腔投与した場合の全身への曝露量は、筋肉内投与したときと比較して増大していないことが示唆された。公表論文では、ヒトにプロゲステロンを経腔投与した場合、血清中濃度は筋肉内投与した場合の方が高いが、子宮内膜中濃度は経腔投与した場合の方が高かったことが報告されており (Miles RA et al., *Fertil Steril* 62: 485-90, 1994)、腔粘膜から吸収されたプロゲステロンの一部は循環血に入らず、直接子宮粘膜に移行すると考えられている (Einer-Jensen N et al., *Hum Reprod* 17: 3060-4, 2002)。また、プロゲステロンは肝臓に発現するシトクロム P450 (CYP) により代謝されるが (Yamazaki H et al., *Arch Biochem Biophys* 346: 161-9, 1997)、腔ではほとんどの薬物代謝酵素は発現していないため (Zhou T et al., *AIDS Res Hum Retroviruses* 29: 1496-503, 2013)、腔における代謝能は肝臓及び小腸と比較してはるかに低いと考える。さらに、ウサギにプロゲステロンを経腔投与したときの推定消失速度定数は他の投与経路 (静脈内、経直腸及び経鼻) と類似していることが報告されている (Corbo DC et al., *Pharm Res* 6: 848-52, 1989)。以上より、プロゲステロンを経腔投与した場合、子宮内膜へのプロゲステロンの分布が筋肉内投与等の他の投与経路と比較して高いものの、全身循環血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投与経路によらず同様であると考える。

機構は、以下のように考える。本申請にあたり、経腔投与時のプロゲステロンの分布、代謝及び排泄について、新たな非臨床試験は実施されていないが、申請者が提示した既存の試験成績や公表文献から、本剤を投与した際に全身循環血に移行した後のプロゲステロンの薬物動態は評価できているものとする。ただし、申請者も説明しているように、経腔投与時には子宮内膜等の局所のプロゲステロンの曝露量が高くなると推察されることから、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 <審査の概略> (4) 安全性について」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、評価資料として反復投与毒性試験、参考資料として局所刺激性試験及び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 (4.2.3.2-1)

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たことを踏まえ、反復腔内投与における局所刺激性を含めて評価するラット4週間反復腔内投与毒性試験が実施された。

雌 SD ラットを用い、臨床試験で用いた製剤の成分と同一の成分を用いて製造された製剤 0 (プラセボ)、6、12 及び 24 mg/日投与群又は無処置群を設定し、1 日 1 回 4 週間反復腔内投与したとき、6 mg/日以上以上の群で体重及び摂餌量の増加傾向、血漿中総ビリルビンの低下、12 mg/日以上以上の群で肝重量の増加、副腎重量の減少、腔上皮の粘液化、子宮内膜間質の萎縮、子宮上皮のびまん性過形成、卵巣の嚢胞状大型閉鎖卵胞数の増加、新世代黄体の消失、24 mg/日群の下垂体重量の減少が認められた(各 n=10~15)。これらの所見については、器質的変化を伴わない軽度な変化又はプロゲステロンの薬理作用として一般的に知られている変化であること、及び卵巣の嚢胞状大型閉鎖卵胞数の増加及び新世代黄体の消失については無処置群でも同様の所見が認められたことから、申請者は毒性変化とは判断しなかった。投与部位である腔においては、いずれの群においても刺激性及び傷害性を示唆する変化は認められなかった。以上より、本剤の無毒性量は 24 mg/日と申請者は判断した。なお、無毒性量 (24 mg/日) 投与時の曝露量 ( $AUC_{0-24hr}=513 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ) は、臨床最大用量である 800 mg/日をヒトに投与したときの曝露量 ( $AUC_{0-24hr}=146.81 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ) の約 3.5 倍であった。

#### (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、プロゲステロン経腔投与時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。胎児への薬物曝露は、子宮の局所組織濃度ではなく、臍帯血を経由した血中薬物濃度に依存すると考えられる。本剤を経腔投与したヒトの全身曝露量は、既承認製剤を筋肉内投与したときを上回らなかった。また、本剤を用いたプロゲステロンの胎児移行性の予備検討において、妊娠 20 日目のラットに経腔投与したとき、胎児血漿中及び羊水中のプロゲステロン濃度は母体血漿中に比して著しく低値であり、経腔投与による胎児への移行性は認められなかった。さらに、本剤の国内及び海外第Ⅲ相試験 (AKP-008/3-A 試験及び ACT-CYC-300-20-01 試験) の成績並びに海外での製造販売後情報を踏まえると、プロゲステロンの経腔投与で報告された先天異常の発現頻度は、一般的な妊娠や ART での発現頻度よりも高いとは考えられず、また、特徴的に発現頻度が高くなったと考えられる先天異常の種類はなかった。以上より、本剤の経腔投与により、筋肉内投与時には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ものと判断できる。



#### (4) 局所刺激性試験

##### 1) ウサギ 7 日間経腔粘膜刺激性試験 (4.2.3.6-1)

雌 NZW ウサギに本剤 800 mg/日を 7 日間反復経腔投与したとき、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 (n=2)。

##### 2) ウサギ 28 日間経腔粘膜刺激性試験 (4.2.3.6-2)

雌 NZW ウサギに本剤 0、400 及び 800 mg/日を 28 日間反復経腔投与したとき、400 mg 群の 1 例に投与 1 日目から肛門の赤色化及び浮腫が認められ、状態が悪化したため投与 14 日目に安楽死処分した (各 n=5)。400 mg 群の他個体及び 800 mg 群では同様の変化は認められなかったことから、申請者は本剤に起因しない変化であると判断した。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。

##### 3) ウサギ皮膚一次刺激性試験 (4.2.3.6-3)

雌 NZW ウサギの皮膚に、本剤を微細化したもの 500 mg (プロゲステロン量として 108 mg) /部位を 4 時間塗布したとき、投与 1、24、48 及び 72 時間後に本剤に皮膚一次刺激性は認められなかった (n=3)。

#### (5) その他の毒性試験

##### 1) モルモット皮膚感作性試験 (4.2.3.7.1-1)

雌 Hartley モルモットに本剤を微細化したもの 150 mg (プロゲステロン量として 32 mg) /部位を 1 回 6 時間、週 1 回、計 3 回投与して感作させ、最終感作 2 週間後に 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=20)。

##### 2) 不純物の毒性評価 (4.2.3.7.6-1~5)

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」、平成 14 年 12 月 16 日付医薬審発第 1216001 号) 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 ( \*不純物A、\*不純物B 及び \*不純物C ) の安全性について、申請者は、原薬を用いたラット反復投与毒性試験の結果、及び不純物を用いた遺伝毒性試験において陰性結果が得られたこと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、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、本剤を用いたいずれの臨床試験においても死亡例はなく、かつ国内臨床試験では重篤な副作用が 2 例発現したものの、いずれも回復していること、及び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において本剤のみに認められた新たな有害事象は報告されていないことを踏まえ、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。

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

#### 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>

プロゲステロン濃度は、高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (LC-MS/MS) (ヒト血漿中における定量下限: 0.1 ng/mL) 又は電気化学発光免疫測定法 (ECLIA) (ヒト血清中における定量下限: 0.1 ng/mL) を用いて測定された。

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>

本申請にあたり、日本人閉経前健康成人女性における本剤単回及び反復経腔投与時の薬物動態、既承認のプロゲステロン注射剤を単回筋肉内投与したときの薬物動態、並びに外国人健康女性における薬物動態及び薬力学に関する試験成績が提出された。

#### (1) 健康成人における薬物動態

##### 1) 国内第 I 相 PK 試験 (5.3.3.1-1 : AKP-008/1-A 試験、評価資料)

閉経前健康成人女性に、本剤 100、200、400 及び 800 mg を単回経腔投与したとき、血漿中プロゲステロンの薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。なお、血漿中プロゲステロン濃度として、各採血ポイントの血漿中プロゲステロン濃度から投与前の生体内血漿中プロゲステロン濃度を差し引いた値を用いた。単回投与における最高血漿中プロゲステロン濃度 (以下、「 $C_{max}$ 」) の平均値は 9.82~10.69 ng/mL であり、投与量の増加に伴う上昇は見られなかった。投与 0 時間後から最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $AUC_{0-t}$ 」) は 108.60~305.39 ng·hr/mL であり、投与量の増加に伴い上昇したが、用量に対する線形性は認められなかった。

表 3 : 本剤を単回経腔投与したときの血漿中プロゲステロンの薬物動態パラメータ (提出資料一部改変)

用量 (mg)	n	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL)	$t_{max}$ <sup>a</sup> (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
100	6	10.65±3.30	108.60±40.16	4.0	18.06±10.66 <sup>b</sup>
200	6	9.82±2.31	208.96±104.88	4.0	11.44±2.13
400	6	10.69±3.23	267.41±152.44	8.0	11.22±4.01
800	6	10.17±1.66	305.39±69.64	5.0	10.07±4.03

平均値±標準偏差、a : 中央値、b : n=5

閉経前健康成人女性に、本剤 100 mg を 1 日 2 回 (以下、「 $BID$ 」)、200 mg を 1 日 1 回 (以下、「 $QD$ 」)、200 mg を  $BID$ 、400 mg を  $QD$  及び 400 mg を  $BID$ 、5 日間経腔投与したとき、血漿中プロゲステロンの薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。なお、血漿中プロゲステロン濃度として、各採血ポイントの血漿中プロゲステロン濃度から投与前の生体内血漿中プロゲステロン濃度を差し引いた値を用いた。

表 4：本剤を反復経腔投与したときの血漿中プロゲステロンの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

用量	Day	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-τ</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
100 mg BID	1	8	7.68±2.68	56.58±20.84	4.0	NC
	5	8	7.25±1.85	51.66±14.15	3.0	18.88±9.48
200 mg QD	1	8	8.55±1.42	111.86±38.23	3.5	8.57±6.14 <sup>b</sup>
	5	8	9.02±3.38	106.15±45.09	4.0	15.73±4.75 <sup>c</sup>
200 mg BID	1	8	8.05±2.33	68.66±17.33	6.0	NC
	5	8	11.44±3.86	101.10±36.49	4.0	15.85±10.35
400 mg QD	1	8	8.80±1.85	148.43±42.95	8.0	NC
	5	8	10.07±2.83	170.36±58.65	7.0	10.23±0.86
400 mg BID	1	8	11.12±3.57	92.07±23.77	10.0	NC
	5	8	15.64±4.36	146.81±43.91	1.0	14.24±10.72

平均値±標準偏差、a：中央値、b：n=6、c：n=7、NC：算出せず

AUC<sub>0-τ</sub>：投与間隔 τ における血漿中濃度-時間曲線下面積

本剤投与 1 日目 (Day1) の平均血漿中プロゲステロン濃度の推移及び血漿中プロゲステロン濃度のトラフ値 (以下、「C<sub>trough</sub>」) の推移は図 1 及び図 2 のとおりであった。本剤投与 5 日目の C<sub>trough</sub> は、QD 群及び BID 群ともに用量の増加に伴って上昇した。反復投与期間中の C<sub>trough</sub> は、400 mg QD 群で 4.254~6.56 ng/mL、200 mg BID 群で 8.40~9.89 ng/mL、400 mg BID 群で 13.25~15.01 ng/mL であり、200 mg BID 群と 400 mg BID 群の C<sub>trough</sub> はいずれも 400 mg QD 群より高値の 10 ng/mL 前後で推移していた。

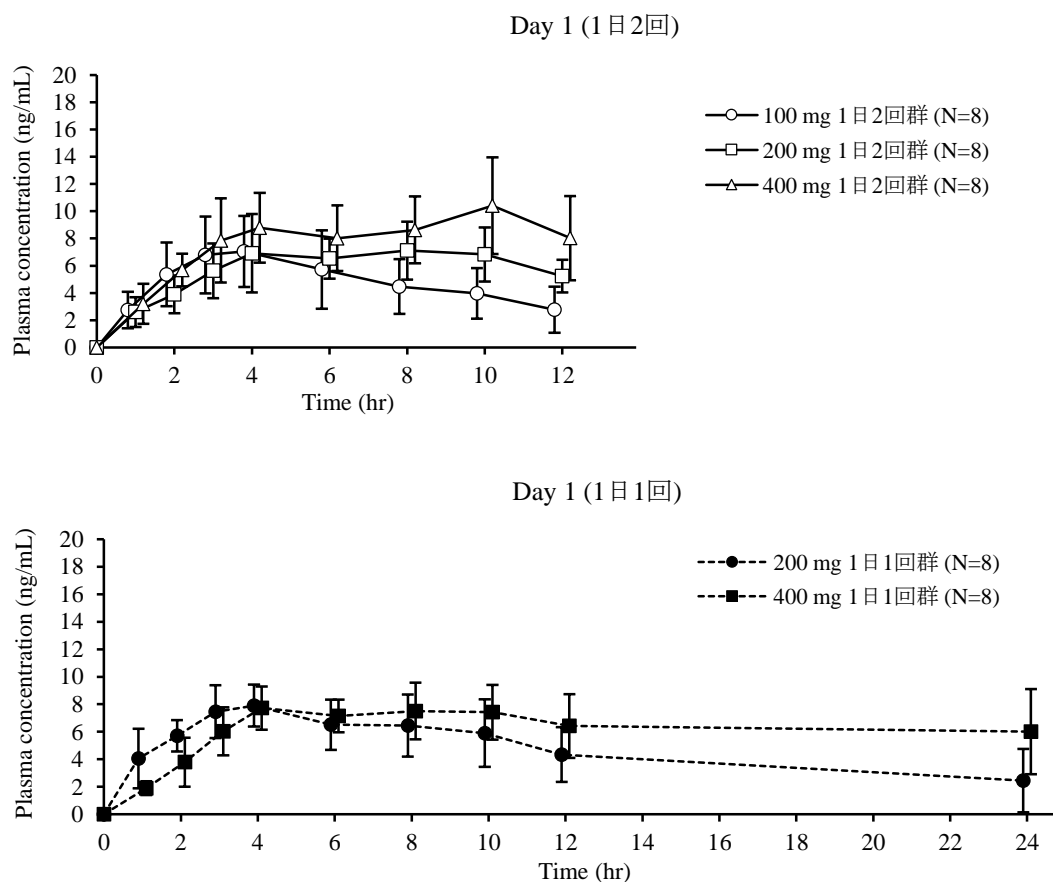


図 1：本剤投与 1 日目の平均血漿中プロゲステロン濃度の推移 (平均値±標準偏差) (提出資料一部改変)

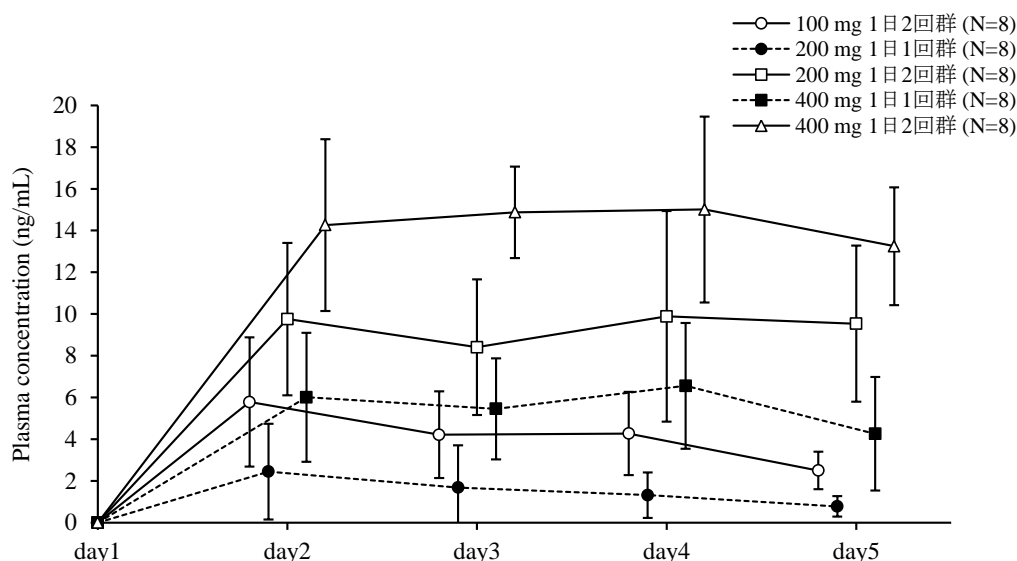


図 2 : 反復投与における血漿中プロゲステロン濃度 (C<sub>trough</sub>) の推移 (平均値±標準偏差) (提出資料一部改変)

## 2) 国内プロゲステロン注射剤 PK 試験 (5.3.3.1-3 : AKP-008/1-B 試験、評価資料)

閉経前健康成人女性 5 例に、既承認のプロゲステロン注射剤 50 mg を単回筋肉内投与したとき、血漿中プロゲステロン濃度 (変化量) の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差) は、C<sub>max</sub> が 38.78±10.63 ng/mL、AUC<sub>0-t</sub> が 797.16±72.76 ng·hr/mL、AUC<sub>0-∞</sub> が 818.68±75.82 ng·hr/mL であった。また、t<sub>max</sub> の中央値は 10.0 hr、t<sub>1/2</sub> の平均値±標準偏差は 13.06±1.13 hr であった。

## 3) 海外第 I 相 PK/PD 試験 (5.3.4.1-1 : ACT-CYC-100-20-01 試験、評価資料)

体外受精・胚移植 (以下、「IVF-ET」) 施行予定の女性への適応における本剤の至適用法・用量を検討するため、海外既承認のプロゲステロンの経腔製剤 (プロゲステロンゲル剤) 及びプラセボを対照として、本剤経腔投与時の薬物動態及び子宮内膜の分泌期への移行を指標とした薬力学が検討された。子宮及び腔に病変のない生殖可能年齢の健康女性を対象として、本剤 200 mg BID、400 mg BID 又はプロゲステロンゲル剤 90 mg QD を 10 日間経腔投与する 3 群 3 期クロスオーバー試験として実施した第一部と、本剤 400 mg QD 又は 100 mg BID の 10 日間経腔投与を 2 群 2 期クロスオーバーで実施した後、3 期目としてプラセボ投与期を設定した第二部において実施された。各投与群の投与 1 日目 (単回投与) 及び反復投与 10 日目の血漿中プロゲステロン濃度の推移は図 3 及び図 4 のとおりであった。単回投与では、本剤 200 mg BID 群と 400 mg BID 群の血漿中プロゲステロン濃度は同様の推移を示していたが、反復投与時では 400 mg BID 群の方が高い値で推移した。治験薬反復投与 10 日目では、本剤の 200 mg BID 群、400 mg QD 群及び 400 mg BID 群の血漿中プロゲステロン濃度の幾何平均値は投与後 24 時間を通して 5 ng/mL 以上で推移し、プロゲステロンゲル剤の血漿中濃度を一貫して上回っていた。血漿中プロゲステロン濃度が最も高値であった 400 mg BID 群では、血漿中プロゲステロン濃度の幾何平均値は投与後 24 時間を通して 10 ng/mL 以上を維持していた。

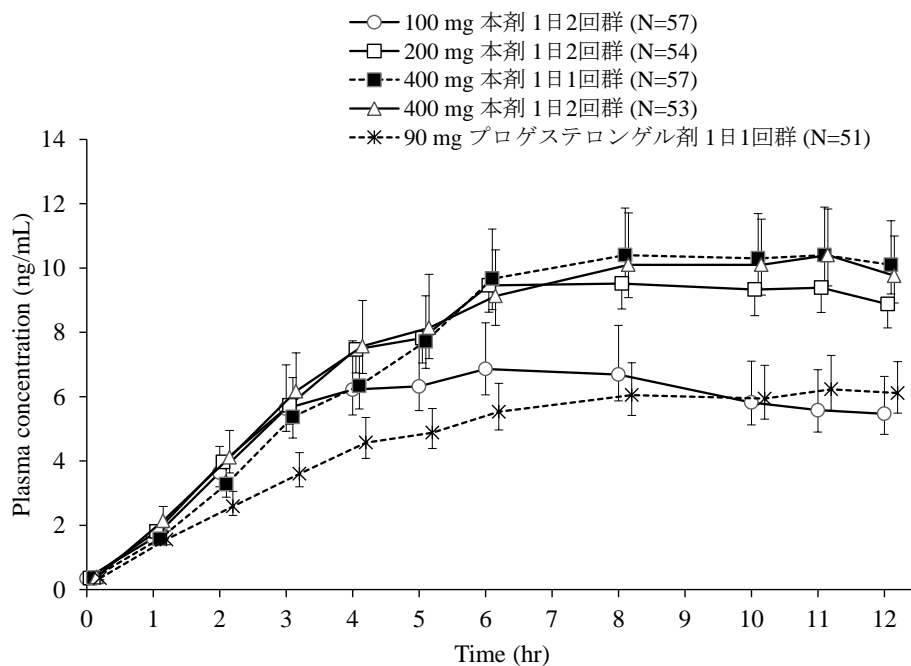


図 3 : 投与 1 日目 (単回) における血漿中プロゲステロン濃度の推移 (幾何平均値 [両側 95%信頼区間]) (提出資料一部改変)

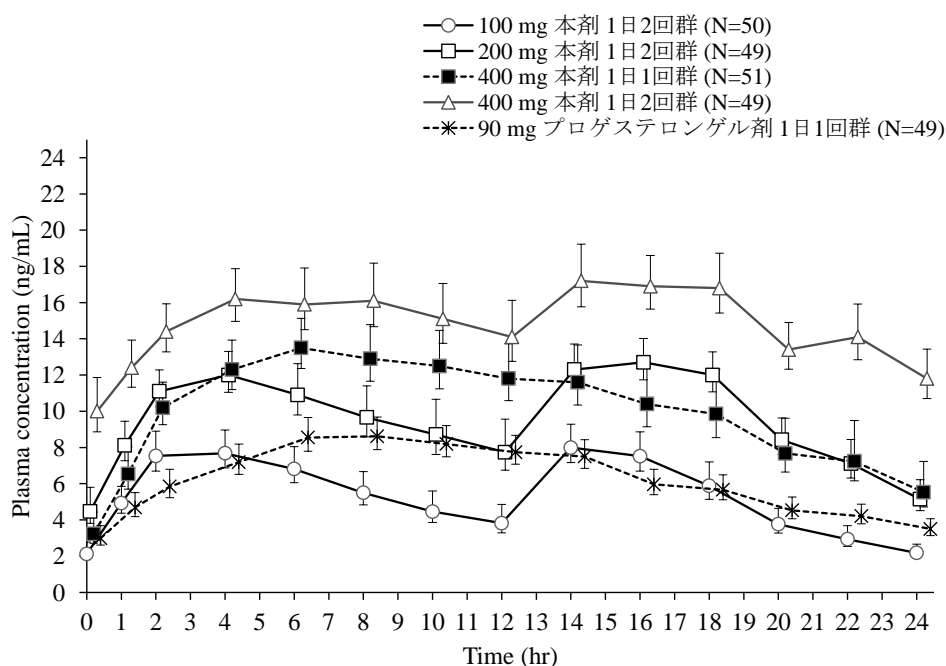


図 4 : 投与 10 日目における血漿中プロゲステロン濃度の推移 (幾何平均値 [両側 95%信頼区間]) (提出資料一部改変)

子宮内膜が分泌期 (初期又は後期) に移行した被験者の割合及び分泌期後期に移行した被験者の割合は、本剤 100 mg BID 群では 63% (33/52 例) 及び 63% (33/52 例)、200 mg BID 群では 92% (45/49 例) 及び 78% (38/49 例)、400 mg BID 群では 94% (47/50 例) 及び 90% (45/50 例)、400 mg QD 群では 75% (39/52 例) 及び 73% (38/52 例)、プロゲステロンゲル剤 90 mg QD 群では 90% (44/49 例) 及び 82% (40/49 例) であった。

## <審査の概略>

### 用法・用量と薬物動態の関係について

申請者は、以下のように説明した。プロゲステロンの血中濃度は、通常の月経周期において排卵後までの濃度は 0.5 ng/mL と低く、排卵後は黄体形成とともに黄体からのプロゲステロンの産生増加に伴って 5~20 ng/mL に上昇し、黄体退縮と共に低下するとされている。

海外第 I 相 PK/PD 試験 (ACT-CYC-100-20-01 試験) において、反復投与 10 日目に本剤 200 mg BID 群、400 mg BID 群及び 400 mg QD 群の血漿中プロゲステロン濃度の幾何平均値は投与後 24 時間を通して 5 ng/mL 以上で推移し、一貫して海外既承認薬 (プロゲステロンゲル剤 90 mg QD) を投与した対照薬群での濃度を上回っていた。また、最も血漿中プロゲステロン濃度が高値であった 400 mg BID 群では、血漿中プロゲステロン濃度の幾何平均値は投与後 24 時間を通して 10 ng/mL 以上を維持していた。

国内第 I 相 PK 試験 (AKP-008/1-A 試験) において、本剤投与 5 日目の  $C_{trough}$  は用量の増加に伴って上昇し、反復投与期間中の  $C_{trough}$  は、400 mg QD 群で 4.254~6.56 ng/mL、200 mg BID 群で 8.40~9.89 ng/mL、400 mg BID 群で 13.25~15.01 ng/mL であった。本剤反復経膈投与時の血漿中プロゲステロン濃度は、海外第 I 相 PK/PD 試験 (ACT-CYC-100-20-01 試験) における外国人女性と比較して日本人女性の方が低い値で推移する傾向はみられたが、本剤 200 mg BID 群と 400 mg BID 群の  $C_{trough}$  はいずれも 10 ng/mL 前後で推移していた。

以上のことから、本剤 200 mg BID 投与及び 400 mg BID 投与において得られた血漿中プロゲステロン濃度は生理的レベルであり、子宮内膜を分泌期へ移行させるために十分な濃度であると判断した。

機構は、以下のように考える。国内外の第 I 相試験の成績から、本剤 200 mg BID 投与及び 400 mg BID 投与時には血漿中プロゲステロン濃度に一定以上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関するエビデンスはなく、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、血漿中プロゲステロン濃度が黄体期におけるプロゲステロンの生理的濃度である 10 ng/mL 前後で推移することのみを以て本剤投与によるプロゲステロン補充の十分性を結論づけることは困難である。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、本剤の予定用法・用量における有効性については、臨床的妊娠率の上昇への寄与の十分性も考慮して、「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> (2) 有効性について」の項において、引き続き議論する。

### (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 3 試験及び海外臨床試験 2 試験の成績が提出され、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) 国内第 I 相 PK 試験 (5.3.3.1-1: AKP-008/1-A 試験試験<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非盲検試験 (目標症例数: 本剤 100 mg 群、200 mg 群、400 mg 群、800 mg 群、各 6 例、計 24 例 (単回

投与)、本剤 100 mg 1 日 2 回 (以下、「**BID**」) 群、200 mg 1 日 1 回 (以下、「**QD**」) 群、200 mg **BID** 群、400 mg **QD** 群、400 mg **BID** 群、各 8 例、計 40 例 (反復投与) ) が国内 1 施設で実施された。

単回投与では、月経終了後 (月経周期の卵胞期の期間内で投与 72 時間後の採血が可能な日) に、本剤 100 mg、200 mg、400 mg、800 mg が 10 時間以上の絶食後に単回経膣投与された。反復投与では、月経終了後 (月経周期の卵胞期の期間内に投与 8 日目の採血が可能な日) から本剤 100 mg **BID**、200 mg **QD**、200 mg **BID**、400 mg **QD**、400 mg **BID** が、5 日間反復投与された。**BID** 投与の場合、12 時間間隔で投与され、5 日目は朝のみ投与された。

主な選択基準は、20 歳以上 45 歳以下、月経周期が単回投与では 25~38 日、反復投与では 26~38 日の閉経前の健康な女性とされた。

登録された単回投与 24 例及び反復投与 40 例の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、単回投与、反復投与のいずれの群でも死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。単回投与では、治験期間中に有害事象は発現せず、追跡調査時に 200 mg 群で 3 例、400 mg 群で 1 例、800 mg 群で 2 例に不正子宮出血が認められた。反復投与では、治験期間中の有害事象の発現割合は、100 mg **BID** 群で 50.0% (4/8 例)、200 mg **QD** 群で 25.0% (2/8 例)、200 mg **BID** 群で 50.0% (4/8 例)、400 mg **QD** 群で 75.0% (6/8 例)、400 mg **BID** 群で 62.5% (5/8 例) であり、発現した事象はいずれも不正子宮出血であった。追跡調査時の有害事象の発現割合は、100 mg **BID** 群で 25.0% (2/8 例)、200 mg **QD** 群で 25.0% (2/8 例)、400 mg **QD** 群で 25.0% (2/8 例)、400 mg **BID** 群で 12.5% (1/8 例) であり、発現した事象はいずれも不正子宮出血であった。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 相 PK 試験 (5.3.3.1-2 : F36 試験<19■■年■月~19■■年■月>、参考資料)

閉経前の外国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非盲検用量漸増試験 (目標症例数 : 12 例) が海外 1 施設で実施された。

月経周期の卵胞期に、本剤 200 mg、400 mg、800 mg、1600 mg が同一被験者に単回経膣投与された。各用量の投与間隔は最低 1 月経周期とされた。

主な選択基準は、18 歳以上 45 歳以下の月経周期が正常な閉経前の健康な女性とされた。

登録された 12 例のうち、1 例が 200 mg 投与後に脱落し (理由不明)、1 例が追加されたため、計 13 例に治験薬が投与され、3 用量まで投与された 12 例が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。有害事象は、200 mg 投与時 3/12 例 (月経過多、膣出血、外陰膣不快感各 1 例)、400 mg 投与時 4/12 例 (感情不安定、腹痛、膣出血、外陰膣不快感各 1 例)、800 mg 投与時 3/12 例 (膣出血、外陰部膣カンジダ症、並びに悪心及び膣出血の各 1 例) に認められ、1600 mg 投与時には認められなかった。投与中止に至った有害事象は、800 mg 投与時 2 例 (膣出血及び外陰部膣カンジダ症各 1 例) に認められ、膣出血は治験薬との関連あり、外陰部膣カンジダは関連なしとされた。

## (3) プロゲステロン注射剤 PK 試験 (5.3.3.1-3 : AKP-008/1-B 試験<20■■年■月>、評価資料)

閉経前の日本人健康成人女性を対象に、プロゲステロン注射剤の薬物動態を検討することを目的とした非盲検試験 (目標症例数 : 5 例) が国内 1 施設で実施された。

月経開始後（月経周期の卵胞期の期間内で投与 72 時間後の採血が可能な日）に、プロゲステロン 50 mg が臀部に単回筋肉内投与された。

主な選択基準は、20 歳以上 45 歳以下で、月経周期が 25～38 日の閉経前の健康な女性とされた。

登録された 5 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、有害事象は認められなかった。

#### (4) 海外第 I 相 PK/PD 試験 (5.3.4.1-1 : ACT-CYC-100-20-01 試験<20 年 月～20 年 月>、評価資料)

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剤及びプラセボを対照とし、本剤投与が子宮内膜の分泌期への移行に及ぼす影響の検討を目的とした無作為化評価者盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験（以下、「第 I 部」、本剤 200 mg BID、400 mg BID、プロゲステロンゲル剤 90 mg QD 投与、目標症例数：48 例）、及び無作為化評価者盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験（以下、「第 II 部」、本剤 400 mg QD、100 mg BID をクロスオーバーで投与した後、第 3 期としてプラセボを投与、目標症例数：48 例）が海外 1 施設で実施された。

第 I 部、第 II 部共に、吉草酸エストラジオールが 14 日間経口投与された後、治験薬（第 I 部では本剤 200 mg BID、400 mg BID 又はプロゲステロンゲル剤 90 mg QD、第 II 部では本剤 400 mg QD 又は 100 mg BID、第 3 期としてプラセボ）が 10 日間、吉草酸エストラジオールと共に投与された。休薬期間は最低 21 日間とされた。

主な選択基準は、18 歳以上 45 歳以下で臨床的に重要な病変のない子宮、膣及び子宮頸部を有する閉経前の健康な女性とされた。

第 I 部では、登録された 86 例中 61 例が無作為化されて少なくとも 1 回治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち本剤 200 mg BID、本剤 400 mg BID 及びプロゲステロンゲル剤 90 mg QD が投与されたのは、それぞれ 54 例、53 例及び 51 例であった。試験中止例は 18 例であり、主な中止理由は、卵胞サイズ (>13 mm) 7 例、有害事象 1 例、同意撤回 1 例であった。第 II 部では、登録された 93 例中 64 例が無作為化されて少なくとも 1 回治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち本剤 400 mg QD、本剤 100 mg BID 及びプラセボが投与されたのは、それぞれ 57 例、58 例及び 24 例であった。試験中止例は 19 例であり、主な中止理由は、卵胞サイズ (>13 mm) 11 例、有害事象 2 例であった。

安全性について、第 I 部、第 II 部ともに死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。いずれかの治療薬投与時に 5%以上認められた有害事象は表 5 のとおりであった。



表 5：いずれかの群で 5%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象	100 mg BID N=58	200 mg BID N=54	400 mg BID N=53	400 mg QD N=57	ゲル剤 90 mg QD N=51	プラセボ N=24
全体	51 (87.9%)	47 (87.0%)	43 (81.1%)	45 (78.9%)	42 (82.4%)	15 (62.5%)
頭痛	23 (39.7%)	26 (48.1%)	16 (30.2%)	26 (45.6%)	17 (33.3%)	4 (16.7%)
月経困難症	9 (15.5%)	7 (13.0%)	7 (13.2%)	5 (8.8%)	10 (19.6%)	0 (0%)
鼻咽頭炎	9 (15.5%)	7 (13.0%)	9 (17.0%)	7 (12.3%)	5 (9.8%)	0 (0%)
下腹部痛	8 (13.8%)	4 (7.4%)	4 (7.5%)	7 (12.3%)	4 (7.8%)	1 (4.2%)
悪心	6 (10.3%)	5 (9.3%)	1 (1.9%)	3 (5.3%)	4 (7.8%)	0 (0%)
インフルエンザ	5 (8.6%)	1 (1.9%)	4 (7.5%)	5 (8.8%)	3 (5.9%)	3 (12.5%)
浮動性めまい	4 (6.9%)	2 (3.7%)	3 (5.7%)	2 (3.5%)	2 (3.9%)	0 (0%)
腹部膨満	3 (5.2%)	2 (3.7%)	2 (3.8%)	1 (1.8%)	2 (3.9%)	0 (0%)
疲労	3 (5.2%)	1 (1.9%)	5 (9.4%)	1 (1.8%)	8 (15.7%)	0 (0%)
背部痛	3 (5.2%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0 (0%)	2 (8.3%)
筋肉痛	3 (5.2%)	3 (5.6%)	3 (5.7%)	0 (0%)	2 (3.9%)	0 (0%)
骨盤痛	3 (5.2%)	2 (3.7%)	0 (0%)	1 (1.8%)	2 (3.9%)	0 (0%)
口腔咽頭痛	3 (5.2%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (5.3%)	0 (0%)	1 (4.2%)
ざ瘡	3 (5.2%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.2%)
下痢	1 (1.7%)	1 (1.9%)	5 (9.4%)	3 (5.3%)	1 (2.0%)	0 (0%)
放屁	1 (1.7%)	0 (0%)	3 (5.7%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
嘔吐	1 (1.7%)	3 (5.6%)	3 (5.7%)	1 (1.8%)	1 (2.0%)	1 (4.2%)
胃腸炎	1 (1.7%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (5.3%)	1 (2.0%)	0 (0%)
膣分泌物	1 (1.7%)	0 (0%)	3 (5.7%)	1 (1.8%)	1 (2.0%)	0 (0%)
外陰膣そう痒感	1 (1.7%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (5.3%)	1 (2.0%)	1 (4.2%)
腹痛	0 (0%)	2 (3.7%)	2 (3.8%)	3 (5.3%)	1 (2.0%)	0 (0%)
消化器痛	0 (0%)	1 (1.9%)	3 (5.7%)	2 (3.5%)	1 (2.0%)	0 (0%)
宿酔	0 (0%)	2 (3.7%)	1 (1.9%)	1 (1.8%)	3 (5.9%)	0 (0%)
感情不安定	0 (0%)	0 (0%)	2 (3.8%)	1 (1.8%)	3 (5.9%)	0 (0%)

例数 (%)

投与中止に至った有害事象は、消化器痛 1 例（400 mg BID 投与時）、外陰膣潰瘍及び心拍数不整各 1 例（400 mg QD 投与時）であり、消化器痛及び外陰膣潰瘍の各 1 例については本剤との因果関係は否定されたが、心拍数不整と本剤との因果関係は関連ありとされた。

#### (5) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1：AKP-008/3-A 試験<20 年 月～20 年 月>、評価資料）

IVF（顕微授精を含む）後に新鮮胚移植又はホルモン補充周期による凍結胚移植を受ける日本人女性を対象に、本剤 400 mg BID 経膣投与時の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 3 施設で実施された（目標症例数：75 例）。

IVF に際して、GnRH アンタゴニスト及びゴナドトロピン（卵胞刺激ホルモン（以下、「FSH」）製剤及び/又はヒト下垂体性腺刺激ホルモン（以下、「hMG」）製剤）の投与、GnRH アゴニスト及びゴナドトロピンの投与等が行なわれた。本剤は、新鮮胚移植例では採卵後 3 日以内に、凍結胚移植例では子宮内膜厚が 8 mm 以上に達したことを確認した日から投与が開始され、投与開始後 2～6 日目に胚移植された。本剤 400 mg BID が経膣投与され、妊娠が確認されている場合は 10 週間（70 日間）連日投与された。移植胚数は原則 1 個とし、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 胚移植が許容された。投与 14～21 日目の血清中ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）-β による妊娠検査、投与 21～28 日目の経膈超音波検査による胎嚢の確認、及び投与 28～35 日目の経膈超音波検査による胎児心拍の確認で妊娠が確認された被験者は投与が継続され、各妊娠検査において妊娠が確認できない場合、投与が早期終了された。投与 70 日目にも経膈超音波検査による胎児心拍の確認により妊娠の継続が確認された。

主な選択基準は、20 歳以上 40 歳以下の不妊症の女性で、BMI (kg/m<sup>2</sup>) が 30 未満であることとされた。

登録された 81 例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、胚移植中止の 6 例、出血が発現し、被験者の自己判断で妊娠検査実施前に試験を中止した 1 例を除く 74 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。妊娠検査実施以降に試験を中止した 3 例の中止理由は、有害事象 2 例、同意撤回 1 例であった。

有効性の主要評価項目は、投与 21～28 日目の臨床的妊娠率（経膈超音波検査で胎嚢が確認された症例の割合）とされた。FAS における臨床的妊娠率及びその片側 97.5%信頼区間の下限値は 35.1%（26/74 例）及び 24.4%であり、片側 97.5%信頼区間の下限値は事前に設定した許容限界値 18%を上回った。

副次評価項目とされた投与 14～21 日目の着床率（hCG-β 検査の陽性率）、投与 28～35 日目及び投与 70 日目の妊娠継続率（経膈超音波検査で胎児心拍が確認された症例の割合）は、表 6 のとおりであった。

表 6：着床率（投与 14～21 日目）及び妊娠継続率（投与 28～35 日目及び投与 70 日目）（FAS）

着床率（投与 14～21 日目） [両側 95%信頼区間]	41.9% (31/74 例) [30.5, 53.9%]
妊娠継続率（投与 28～35 日目） [両側 95%信頼区間]	27.4% (20/73 例) [17.6, 39.1%]
妊娠継続率（投与 70 日目） [両側 95%信頼区間]	26.4% (19/72 例) [16.7, 38.1%]

安全性について、有害事象の発現割合は 29.6%（24/81 例）であった。2%以上に認められた有害事象は、不正子宮出血 16.0%（13 例）、外陰膈そう痒症 8.6%（7 例）、絨毛膜下血腫 4.9%（4 例）、切迫流産 3.7%（3 例）、上気道の炎症及び下腹部痛 2.5%（2 例）であった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象は切迫流産の 2 例であった。1 例は投与 26 日目に発現し、投与を中止した。中止 36 日目に回復し、妊娠は維持され、治験薬との関連ありとされた。もう 1 例は投与 47 日目に発現したが、治験は継続された。発症から 8 日目には回復し、投与 70 日目の治験終了時まで妊娠は維持された。治験薬との因果関係は不明とされた。

#### (6) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：ACT-CYC-300-20■■-01 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>、評価資料）

IVF（卵細胞質内精子注入法（以下、「ICSI」）を含む）後に新鮮胚移植を受ける外国人女性を対象に、プロゲステロンゲル 90 mg QD 経膈投与を対照として、本剤 400 mg BID 経膈投与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：本剤群及びプロゲステロンゲル群、各 383 例、計 766 例）が海外 5 カ国 17 施設で実施された。

前投与期において、GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニストを用いたダウンレギュレーション、FSH 及び/又は hMG 投与による卵巣刺激、hCG 投与による排卵誘発及び採卵が行われ、採卵日に治験実施医療機関、年齢（35 歳以下、35 歳超）を因子とした層別割付けが行われた。治験薬は、採卵日から投与された。本剤群では本剤 400 mg BID、プロゲステロンゲル群ではプロゲステロンゲル 90 mg QD がそれぞれ経膣投与され、妊娠が確認されている場合は 10 週間連日投与された。投与開始 2～3 日後に胚移植が実施され、移植胚数は 35 歳以下では 2 個以内、36 歳以上では 3 個以内とされた。投与 18 日後及び 38 日後の血清中 hCG-β による妊娠検査、並びに投与 38 日後の経膣超音波検査による胎児心拍の確認で継続妊娠が確認できた被験者は投与が継続され、各妊娠検査において妊娠が確認できない場合、投与が早期終了された。投与 70 日後にも経膣超音波検査による胎児心拍の確認により継続妊娠の確認が行われた。

主な選択基準は、18 歳以上 40 歳以下の閉経前の女性で、卵管因子、軽度の子宮内膜症、男性因子、卵巣・排卵機能不全のいずれかによる不妊又は原因不明の不妊であること、BMI (kg/m<sup>2</sup>) が 18 以上 30 以下であること、無作為化割付け前 1 年以内のいずれかの月経周期の 1～5 日目に FSH 値が 12 IU/L 以下であること、実施中の一連の ART で 1 回目、2 回目又は 3 回目の新鮮周期であること、及び実施中の ART 周期での採卵個数が 4 個以上であることとされた。

治験薬が投与された 768 例（本剤群 385 例、プロゲステロンゲル群 383 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、有効性評価が未実施である 31 例（16 例、15 例）を除く 737 例（369 例、368 例）が FAS とされ、FAS のうち治験実施計画書に不適合であった 24 例（12 例、12 例）を除く 713 例（357 例、356 例）が PPS とされた。FAS 及び PPS が有効性の解析対象集団とされた。試験中止例は 44 例（25 例、19 例）であり、主な中止理由は有害事象 10 例（8 例、2 例）、追跡不能 7 例（5 例、2 例）、除外基準への抵触 2 例（2 例、0 例）、同意撤回 2 例（1 例、1 例）、治験実施計画書からの逸脱 2 例（1 例、1 例）であった。

有効性の主要評価項目は、投与 38 日後の臨床的妊娠率（経膣超音波検査で胎児心拍が確認された症例の割合）とされた。結果は表 7 のとおりであり、FAS 及び PPS における本剤群とプロゲステロンゲル群の臨床的妊娠率の差の片側 97.5%信頼区間の下限値はそれぞれ-8.6%及び-9.5%であり、FAS においては事前に設定した非劣性マージン (-9%) を上回ったものの、PPS においては事前に設定した非劣性マージン (-9%) を下回っていた。

表 7：臨床的妊娠率（投与 38 日後）

	FAS		PPS	
	本剤群	プロゲステロンゲル群	本剤群	プロゲステロンゲル群
臨床的妊娠率 (投与 38 日後)	38.3% (141/368 例)	39.9% (146/366 例)	38.1% (136/357 例)	40.4% (144/356 例)
本剤群とプロゲステロンゲル群の差 [片側 97.5%信頼区間の下限値]	-1.6% [-8.6%]		-2.4% [-9.5%]	

副次評価項目とされた投与 18 日後及び 38 日後の生化学的妊娠率（hCG-β 検査の陽性率）並びに投与 70 日後の臨床的妊娠率の結果は表 8 のとおりであった。

表 8：生化学的妊娠率（投与 18 日後及び 38 日後）及び臨床的妊娠率（投与 70 日後）

	FAS		PPS	
	本剤群	プロゲステロン ゲル群	本剤群	プロゲステロン ゲル群
生化学的妊娠率 （投与 18 日後）	46.3% (171/369 例)	47.6% (175/368 例)	46.2% (165/357 例)	47.5% (169/356 例)
本剤群とプロゲステロンゲル群の差 〔両側 95%信頼区間〕	-1.2% [-8.4, 6.0%]		-1.3% [-8.6, 6.1%]	
生化学的妊娠率 （投与 38 日後）	40.8% (150/368 例)	42.9% (157/366 例)	40.6% (145/357 例)	43.5% (155/356 例)
本剤群とプロゲステロンゲル群の差 〔両側 95%信頼区間〕	-2.1% [-9.3, 5.0%]		-2.9% [-10.2, 4.3%]	
臨床的妊娠率 （投与 70 日後）	34.5% (126/365 例)	37.6% (137/364 例)	34.9% (124/355 例)	38.3% (136/355 例)
本剤群とプロゲステロンゲル群の差 〔両側 95%信頼区間〕	-3.1% [-10.1, 3.9%]		-3.4% [-10.5, 3.7%]	

安全性について、有害事象の発現割合は、本剤群で 43.6%（168/385 例）、プロゲステロンゲル群で 44.6%（171/383 例）であった。いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象は表 9 のとおりであった。

表 9：いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤群 (N=385)	プロゲステロンゲル群 (N=383)
全体	168 (43.6%)	171 (44.6%)
傾眠	45 (11.7%)	27 (7.0%)
疲労	40 (10.4%)	39 (10.2%)
腹部膨満	39 (10.1%)	40 (10.4%)
腹痛	33 (8.6%)	37 (9.7%)
乳房不快感	29 (7.5%)	28 (7.3%)
頭痛	23 (6.0%)	24 (6.3%)
乳房圧痛	22 (5.7%)	23 (6.0%)
便秘	21 (5.5%)	22 (5.7%)
膣出血	16 (4.2%)	12 (3.1%)
骨盤痛	16 (4.2%)	5 (1.3%)
ほてり	16 (4.2%)	9 (2.3%)
悪心	14 (3.6%)	21 (5.5%)
浮動性めまい	14 (3.6%)	11 (2.9%)
気分動揺	13 (3.4%)	7 (1.8%)
不正子宮出血	12 (3.1%)	8 (2.1%)
上腹部痛	12 (3.1%)	6 (1.6%)
卵巣過剰刺激症候群	8 (2.1%)	14 (3.7%)

例数 (%)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 19 例（6 例、13 例）で認められ、重篤な有害事象による試験の中止は 5 例（2 例、3 例）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、卵巣過剰刺激症候群（以下、「OHSS」）6 例（1 例、5 例）及び異所性妊娠 5 例（3 例、2 例）であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との関連なしとされた。

## <審査の概略>

### (1) 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。海外で承認されている ART における黄体補充に用いられるプロゲステロン製剤の投与経路は、経口投与、筋肉内投与、経腔投与及び経直腸投与の 4 種類である。このうち経口投与は、腸管で吸収されたプロゲステロンが肝臓で代謝された後に血中に入るため、投与量の約 10% しか体内に吸収されない。筋肉内投与には、高い血中濃度が確実に得られるという利点があり、国内でこれまで最も一般的に行われてきた投与方法であるが、注射部位の疼痛や連日通院の必要がある等の欠点がある。一方、経腔投与は筋肉内投与と比較して、①投与が簡便でコンプライアンスが良い、②注射剤の刺入による疼痛を回避できる、③患者自身で投与可能なため通院の必要がない等の利点を有する（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）。筋肉内投与及び経腔投与方法については国内及び海外のガイドラインや教科書等に記載されており、国内外の医療現場で既に標準的な治療法として確立している（日本生殖医学会編、生殖医療ガイドブック 2010. 金原出版; 2010、原田省、臨床婦人科産科 63: 584, 2009、Berek JS ed. Berck & Novak's Gynecology 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p1240-9）。しかしながら、2014 年に本剤と同種同効のルティナス腔錠が承認されるまで、国内で承認されていたプロゲステロン製剤は筋肉内投与製剤のみであったため、本邦でプロゲステロンを経腔投与する場合には、医療機関が経腔製剤を個人輸入するか、独自に院内製剤を作成していた（日本生殖医学会編、生殖医療ガイドブック 2010. 金原出版; 2010）。院内製剤については、試薬を材料とする場合もあり、その品質が懸念されていた。海外で承認されているプロゲステロン経腔製剤には様々な剤形があり、米国ではゲル剤及び錠剤が、フランスではソフトカプセル剤が、黄体機能不全、ART における黄体補充等を適応として承認されている。本剤については、英国で月経前症候群等の適応で販売されており、20 年 月に海外第Ⅲ相試験（ACT-CYC-300-20-01 試験）成績を主な根拠として ART における黄体補充の適応を追加する申請が行われ、2015 年 11 月に同適応の追加が承認されている。

機構は、本剤と同種同効の既承認薬と比較した有効性及び安全性のプロファイルや製剤の特徴等、本剤を含む同種同効薬が複数あることのメリット、及びこれらの薬剤の使い分けを説明した上で、本邦における本剤の臨床的位置付けを説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤と同種同効の既承認薬であるルティナス腔錠について、国内及び海外第Ⅲ相試験における有効性及び安全性のプロファイルを比較した。本剤の国内第Ⅲ相試験では、新鮮胚移植及び凍結胚移植を実施した患者を対象とした一方で、ルティナス腔錠の国内第Ⅲ相試験では新鮮胚移植のみを対象とした点が異なっているが、本剤投与時の臨床的妊娠率（投与 21～28 日目の胎嚢確認）35.1%は、ルティナス腔錠の 1 日 3 回投与時の臨床的妊娠率（投与 4 週目の胎嚢確認）29.8%と同程度であり、ルティナス腔錠の BID 投与時の臨床的妊娠率 14.0%よりやや高かった。本剤の海外第Ⅲ相試験の対象患者は、ルティナス腔錠の海外第Ⅲ相試験の対象患者と同様に新鮮胚移植を実施した患者であり、本剤投与時の臨床的妊娠率（投与 38 日後の胎児心拍確認）は 38.3%、ルティナス腔錠の海外第Ⅲ相試験における継続妊娠率（妊娠約 6 週目の胎児心拍確認）は BID 投与時が 38.6%、1 日 3 回投与時が 42.3%であり、各試験で同程度であった。安全性に関しては、国内第Ⅲ相試験において、本剤群とルティナス腔錠群とで、2%以上の頻度で発現した有害事象に相違が認められたが、その有害事象のほとんどは治験薬との関連性が否定された事象、又は一般的に ART で認められ

る症状であったことから、既承認薬と比較した本剤の安全性について特に問題はないと考える。海外第Ⅲ相試験においても、本剤群とルティナス腔錠群で、2%以上の頻度で発現した有害事象の事象名に差異が認められたが、いずれの有害事象も両試験の対照群であるプロゲステロンゲル剤群でも認められている事象で、ほとんどは治験薬との関連性が否定され、副作用と判断された事象は疲労、傾眠、頭痛のみであったことから、安全性に特に問題となるものはないと考える。以上のように、本剤とルティナス腔錠の有効性及び安全性については大きな違いはないものとする。

海外では経腔投与の製剤として、腔用坐剤、ゲル剤、錠剤及びカプセル剤の4種類の剤形が承認・販売されているが、国内で承認されているのは錠剤のみである。本剤は、院内製剤としてこれまで使用されていた剤形と同様の腔用坐剤であり、投与に際してルティナス腔錠で用いられるアプリケーションのような補助器具は不要である。海外臨床研究において、本剤とルティナス腔錠で、投与部位の副作用及び投与の困難さについて比較した結果、胚移植後6日目にルティナス腔錠群でのみ有意に投与の困難さを訴える患者が多かったことが報告されている (Ng EH et al., *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 131: 182-8, 2007)。このように剤形及び使用方法の異なる薬剤があることにより、患者が自分に合った製剤を選択することができるようになるものとする。

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(「(2) 有効性について」の項参照)、安全性も臨床的に許容できる(「(3) 安全性について」の項参照)ものとして判断した。本剤と同種同効の既承認薬であるルティナス腔錠と本剤の臨床的位置付けに関して、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、それぞれの臨床試験成績を踏まえると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く、使用方法は若干異なることから、本剤を既承認薬と並ぶARTにおける黄体補充の一つの選択肢として医療現場に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相試験を計画した時点においては、日本の臨床現場では、ART時の黄体補充として、プロゲステロン筋肉内投与製剤(注射剤)や腔用坐剤(院内製剤)が広く使用されていたが、「ARTにおける黄体補充」の適応で承認されているプロゲステロン製剤はなかった。さらに、ARTでは妊娠及び妊娠維持のためにプロゲステロンの補充が必要であることから、プラセボを対照とする試験は倫理上実施不可能であったため、非対照試験を行うこととした。国内第Ⅲ相試験では、日本産科婦人科学会が公表しているARTの治療成績の臨床的妊娠率(28.4%)を参考に事前に設定した許容限界値(18%)を用いた評価により本剤の有効性を検討した。この臨床的妊娠率は多くの医療現場から収集されたデータであり、現行の治療効果を反映していると考えられる。したがって、国内第Ⅲ相試験において対照群を設定しなくとも、設定した許容限界値と比較することにより本剤の有効性を評価することは可能と考えた。

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、国内外におけるプロゲステロン製剤の承認状況や使用実態を踏まえると、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は国内外において一定のコンセンサスが形成されていると考えられ、国内でプラセボ群を設けることについて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、国内では本剤の対照薬となるような 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、本邦において、申請者が非対照の第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と判断する。

## 2) 有効性の評価について

申請者は、本剤の有効性について以下のように説明した。日本産科婦人科学会が公表している治療実績における ART の平均妊娠率は 28.4% であり、ART では多くの場合黄体補充が行われていることから、国内第Ⅲ相試験における本剤の臨床的妊娠率は 28.4% と想定した。プラセボ投与時又は無処置時に対するプロゲステロン製剤投与時の妊娠率の Relative Risk (RR) は、海外臨床試験のメタアナリシスによると、経膈投与で 2.11、筋肉内投与で 2.38 であり (Pritts EA et al., *Hum Reprod* 17: 2287-99, 2002)、本剤の臨床的妊娠率の想定値に当てはめるとプラセボ投与時又は無処置時の妊娠率は 11.9% ~ 13.5% と想定されたことから、国内第Ⅲ相試験の許容限界値を 18% と設定したことは妥当であると考ええる。

国内第Ⅲ相試験の結果、主要評価項目である臨床的妊娠率は 35.1% (26/74 例) で、片側 97.5% 信頼区間の下限は 24.4% であり、事前に設定した許容限界値 18% を上回ったことから、本剤は現行の治療成績に劣らず有効であることが示された。なお、英国では、10 年以上に渡り、ART における黄体補充に対して本剤が適応外使用され、英国 Human fertilisation embryology authority (HFEA) の調査によると、IVF-ET (ICSI を含む) を実施している施設の約 80% が本剤を用いており (Russell R et al., *Human Fertility* 18:43-7, 2014)、一定の治療実績が得られている状況であった。このような状況を踏まえ、英国において「ART における黄体補充」の適応追加を目指し、既存のプロゲステロン製剤に対する本剤の非劣性の検証を目的とした海外第Ⅲ相試験を実施した結果、臨床的妊娠率の群間差の 95% 信頼区間の下限值は、事前に設定した非劣性マージンを PPS では下回り、FAS では上回る結果が得られた。この海外第Ⅲ相試験結果を主要な根拠として、英国では ART における黄体補充の適応で本剤が承認されており、以上を踏まえると、本剤では「ART における黄体補充」に足る有効性が期待できる。

機構は、海外第Ⅲ相試験の臨床的妊娠率 (投与 38 日後) (38.3%) と比較して、国内第Ⅲ相試験の妊娠継続率 (投与 28~35 日目に経膈超音波検査で胎児心拍が確認された症例の割合) (27.4%) が低かった理由を説明した上で、当該結果を踏まえても日本人での本剤の有効性はあると考えられるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。年齢層別でみると、国内第Ⅲ相試験の妊娠継続率 (投与 28~35 日目) は 35 歳以下で 36.4% (12/33 例)、35 歳超で 20.0% (8/40 例) であり、海外第Ⅲ相試験の臨床的妊娠率 (投与 38 日後) は 35 歳以下で 40.2% (105/261 例)、35 歳超で 33.6% (36/107 例) と、国内外ともに、年齢が高いほど臨床的妊娠率が低い傾向であった。被験者背景を比較すると、海外第Ⅲ相試験では 35 歳以下が 71.0% (261/369 例)、35 歳超が 29.0% (107/369 例)、国内第Ⅲ相試験では 35 歳以下が 45.9% (34/74 例)、35 歳超が 54.1% (40/74 例) であり、国内第Ⅲ相試験の方が 35 歳超の被

験者の割合が多かった。年齢と妊娠率の関係については、加齢とともに妊娠率が低下することが報告されている（Lintsen AME et al., *Human Reprod* 22: 2455-62, 2007、Schwartz D et al., *N Eng J Med* 306: 404-6, 1982、日本産科婦人科学会. ART データブック 2012 年）。また、移植胚数については、海外では 1 個が 30.4%（112/369 例）、2 個が 53.9%（199/369 例）、3 個が 15.7%（58/369 例）と、2 個以上の割合が約 70%であったのに対し、国内では 1 個が 82.4%（61/74 例）、2 個が 17.6%（13/74 例）であり、3 個の被験者はいなかった。移植胚数と妊娠率の関係については、1 個よりも 2 個以上の方が高いとの報告（齊藤英和, *日本産科婦人科学会雑誌* 62: 205-10, 2010）がある。以上より、国内第Ⅲ相試験の妊娠継続率が海外第Ⅲ相試験に比べて低値であった理由は、国内第Ⅲ相試験の方が 35 歳超の被験者の割合が高かったこと、及び移植胚数が少なかったことであると考えた。移植胚数別の年齢層ごとの妊娠率（表 10）は、移植胚数が 1 個の場合は、35 歳以下の妊娠率及び 35 歳超ともに国内外でほぼ同じであった。2 個の場合では、35 歳超の層で国内の妊娠率が海外よりも低い値であったが、国内第Ⅲ相試験は原則として日本産科婦人科学会の会告（移植する胚は原則として単一とする。ただし、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などについては 2 胚移植を許容する）に従うこととしていたため、国内で 2 個以上移植された被験者数は少なく、また、妊娠しにくい背景因子を持つ被験者に限られていたことを考慮する必要がある。

以上より、背景が同じと考えられる移植胚数 1 個の被験者においては、年齢層を考慮しても海外と国内で妊娠率に大きな違いはみられなかったことから、国内と海外における本剤の有効性に大きな違いはないと考える。

表 10：海外第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験の移植胚数別年齢層別の有効性成績（FAS での本剤群）

移植胚数	年齢層	海外第Ⅲ相試験 <sup>a</sup> N=369	国内第Ⅲ相試験 <sup>b</sup> N=74
1 個	35 歳以下	37.8% (31/82 例)	37.5% (12/32 例)
	35 歳超	23.3% (7/30 例)	17.9% (5/28 例)
2 個	35 歳以下	39.2% (65/166 例)	100.0% (1/1 例)
	35 歳超	43.8% (14/32 例)	25.0% (3/12 例)
3 個	35 歳以下	69.2% (9/13 例)	—
	35 歳超	33.3% (15/45 例)	—

a：投与 38 日後に経膈超音波検査で胎児心拍が確認された症例の割合

b：投与 28～35 日目に経膈超音波検査で胎児心拍が確認された症例の割合

機構は、以下のように考える。申請者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%として本剤の有効性を評価することは可能である。また、国内第Ⅲ相試験では臨床的妊娠率の片側 97.5%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おり、国内第Ⅲ相試験において、本剤の有効性は示されたと判断できる。国内第Ⅲ相試験における本剤の妊娠継続率が海外第Ⅲ相試験より低かった理由に関する申請者の考察は、被験者の年齢及び移植胚数が妊娠率に影響を及ぼす因子として想定できることから妥当と判断できる。申請者が説明するとおり、移植胚数 1 個の被験者における妊娠率については、年齢を考慮すれば国内外で大きな差は認められなかったこ



とから、国内第Ⅲ相試験の全体集団での臨床的妊娠率が海外第Ⅲ相試験より低いことは本邦における本剤の有効性が海外より低いことを示すものではない。さらに、本邦における医療実態での報告や既承認のプロゲステロン腔剤の臨床試験で認められている妊娠率と比較して大きく劣る成績でないこと、及び海外においても臨床的妊娠率を主要な根拠として「ARTにおける黄体補充」の適応にて承認されていることも踏まえると、本邦において、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相試験において認められた有害事象と国内既承認の経腔投与によるプロゲステロン製剤で認められる有害事象の発現状況の異同、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験において発現した有害事象の種類や発現割合の異同、OHSSが海外第Ⅲ相試験で認められた一方で国内第Ⅲ相試験では認められていない理由を説明した上で、日本人女性に本剤を投与したときの安全性は臨床的に許容さ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。国内第Ⅲ相試験において本剤で認められた有害事象の発現割合は29.6% (24/81例)であり、2%以上認められた有害事象は、不正子宮出血 (16.0%)、外陰腫そう痒症 (8.6%)、絨毛膜下血腫 (4.9%)、切迫流産 (3.7%)、上気道の炎症 (2.5%) 及び下腹部痛 (2.5%)であった。既承認のルティナス腔錠の国内第Ⅲ相試験で認められた有害事象の発現割合は35.2% (38/108例)であり、2%以上認められた有害事象は、OHSS (20.4%)、性器出血 (3.7%)、腹部膨満 (3.7%)、便秘 (2.8%) 及び鼻咽頭炎 (2.8%)であった。両製剤の有害事象を比較すると、10%以上発現した有害事象は本剤では不正子宮出血、ルティナス腔錠ではOHSSであった。両製剤ともに、器官別大分類の有害事象では共に「生殖系および乳房障害」に該当する事象の発現割合が高く(本剤19.8%、ルティナス腔錠23.1%)、両製剤の主要な有害事象であると考えられる。また、「胃腸障害」に該当する事象の発現割合(本剤6.2%、ルティナス腔錠8.3%)もその他の器官別分類より高い傾向であった。しかし、有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であり、高度の有害事象は認められなかった。2%以上に認められた副作用も一般的にARTでみられる事象であり、重篤な副作用は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験の本剤群で認められた有害事象の発現割合は43.6% (168/385例)であり、2%以上認められた有害事象は、腹部膨満 (10.1%)、腹痛 (8.6%)、上腹部痛 (3.1%)、便秘 (5.5%)、下痢 (2.9%)、悪心 (3.6%)、疲労 (10.4%)、倦怠感 (2.1%)、処置による疼痛 (2.9%)、体重増加 (2.1%)、浮動性めまい (3.6%)、頭痛 (6.0%)、傾眠 (11.7%)、気分変化 (2.6%)、気分動揺 (3.4%)、乳房不快感 (7.5%)、乳房圧痛 (5.7%)、不正子宮出血 (3.1%)、卵巣過剰刺激症候群 (2.1%)、骨盤痛 (4.2%)、腔出血 (4.2%)、ほてり (4.2%)であった。10%以上発現した有害事象は、国内第Ⅲ相試験では不正子宮出血であったのに対して、海外第Ⅲ相試験では腹部膨満、疲労、傾眠であった。器官別大分類の有害事象では共に「生殖系および乳房障害」に該当する事象(国内19.8%、海外22.6%)及び「胃腸障害」に該当する事象の発現割合(国内6.2%、海外23.9%)が高い傾向であった。「神経系障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象は海外ではそれぞれ16.6%及び14.0%認められていたが、国内では認められなかった。ただし、本剤の海外第Ⅲ相試験でのみ発現した「神経系障害」における「傾眠」等及び「一般・全身障害および投与部位の状態」における「疲労」等の事象は国内既承認のプロゲステロン製剤(腔錠、注射剤)でも認められており、ARTを実施した女性や妊娠中の女性であれば認められる事象であると考えられる。

OHSS が本剤の海外第Ⅲ相試験では 8/385 例 (2.1%) に認められ、国内第Ⅲ相試験では認められなかった理由については、以下のように考える。OHSS は hMG、hCG 等のゴナドトロピン製剤を用いた排卵誘発治療や ART における調節卵巣刺激時にみられる有害事象であるため、新鮮胚移植例には発現しやすいが、凍結胚移植例では発現しない。海外第Ⅲ相試験は新鮮胚移植を受ける女性が対象とされており、ゴナドトロピン製剤を用いた調節卵巣刺激や排卵誘発治療を受けている。一方、国内第Ⅲ相試験は IVF (顕微授精を含む) 後に新鮮胚移植又はホルモン補充周期による凍結胚移植を受ける女性が対象とされており、治験薬を投与した 81 例中、新鮮胚移植例は 12 例のみであった。海外第Ⅲ相試験と国内第Ⅲ相試験の有害事象の収集方法、患者背景及び医療実態に大きな差異はなかった。したがって、対象とされた新鮮胚移植症例と凍結胚移植症例の比率が異なることが原因であったと考える。なお、新鮮胚移植を受ける女性のみを対象にしたルティナス錠の海外及び国内の臨床試験ではいずれの試験においても OHSS が発現しており、OHSS の発現状況に国内外差はないと考える。

以上より、本剤を日本人女性に投与したときの安全性は、既承認製剤と同様に臨床的に許容されると考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験において認められた有害事象の種類及び発現割合は、本剤の海外第Ⅲ相試験及び類薬の国内第Ⅲ相試験と同程度であること、本剤を用いたいずれの臨床試験でも死亡例はなく、かつ国内第Ⅲ相試験では重篤な副作用として切迫流産が 2 例発現したものの、いずれも回復していること、並びに国内外における OHSS の発現状況に関する申請者の説明は理解可能であることを踏まえると、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るものではなく、本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

#### (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 GnRH アゴニスト又はアンタゴニストが投与された患者が組み入れられているが、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、具体的な調節卵巣刺激の方法毎に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の投与以外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. p228-9)。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起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 (日本哺乳動物卵巣学会編、生命の誕生に向けて (第二版) ART 胚培養の理論と実際. 近代出版; 2011. p207-12)、このことは卵巣刺激の方法にかかわらず、クロミフェン (単独又はゴナドトロピンとの併用) やゴナドトロピン単独の投与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: 983-7, 1992)。さらに、ART では、採卵時に卵胞を構成する顆粒膜細胞を吸引してしまうことも黄体機能不全に陥りやすい原因の一つとされている (Garcia J et al., *Fertil Steril* 36: 565-72, 1981)。実際に、クロミフェンを用いた方法において、黄体補充を行った群では行わなかった群と比較して妊娠率が有意に高かったとの報告がある (Hurd WW et al., *Fertil Steril* 66:587-92, 1996)。本邦の医療現場でも、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ても黄体ホルモンが補充されている (福井淳史他, *日本受精着床学会雑誌* 30: 223-9, 2013)。以

上より、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、調節卵巣刺激が行われる際には本剤の投与が必要であり、有効であると考え。

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ことを踏まえ、凍結胚移植時における本剤の投与の必要性と、それぞれの胚移植の方法における有効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。凍結胚移植の方法には、ホルモン補充周期に実施する方法と自然周期に実施する方法がある。ホルモン補充周期における凍結胚移植は、排卵障害や子宮内膜の発育障害がある場合に用いられる方法で、移植前周期の高温期から GnRH 製剤により自然排卵を抑え、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンを補充することにより、子宮内膜を着床に適した状態にまで厚くした上で胚を移植する。ホルモン補充周期での凍結胚移植では、卵巣に黄体が存在しないため、本剤の投与は必要であると考え。一方、自然周期での凍結胚移植は、通常の月経周期における排卵確認後に胚を移植する方法で、月経周期が順調で、自然に子宮内膜が着床にふさわしい環境に育っていることが条件となる。このため、一般にホルモンの補充は不要であるが、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 (Kim CH et al., *Obstet Gynecol Sci* 57: 291-6, 2014、Bjurstén K et al., *Fertil Steril* 95: 534-7, 2011)。本邦の医療現場でも、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黄体ホルモンが補充されている (田中里美他, *J Mamm Ova Res* 25: 111-6, 2008、竹原祐志, *日本 IVF 学会雑誌* 15: 77-8, 2012、岩崎遙他, *日本 IVF 学会雑誌* 15: 89, 2012)。国内第Ⅲ相試験の臨床的妊娠率 (投与 21~28 日目の胎嚢確認) は、新鮮胚移植例で 22.2%、凍結胚移植例で 36.9%であり、本剤の有効性評価のため参照した日本産科婦人科学会が公表している ART 治療成績 (2010 年) (日本産科婦人科学会、ART データブック 2010 年) の臨床的妊娠率 (新鮮胚移植例 21.9%、凍結胚移植例 33.7%) に劣らない。以上より、本剤の投与は凍結胚移植及び新鮮胚移植のいずれにおいても有効性が期待できるものと考え。

機構は、国内第Ⅲ相試験には、ART のうち IVF-ET (ICSI を含む) が適用された被験者が組み入れられたことを踏まえ、IVF-ET 以外の ART の方法が実施された場合における本剤の必要性を説明し、ART の方法によらず本剤の有効性は期待できるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の国内外の臨床試験で対象とした IVF-ET 以外の ART として、配偶子卵管内移植 (以下、「GIFT」)、及び接合子卵管内移植 (以下、「ZIFT」) があるが、卵と精子を直接卵管に注入する GIFT、媒精後の前核期胚を卵管に移植する ZIFT を行う場合であっても、その前段階で採卵のために調節卵巣刺激を実施することによって黄体機能が低下することは、IVF-ET (ICSI を含む) を行う場合と同様である。日本産科婦人科学会の報告によれば、2012 年の ART による新鮮胚を用いた治療周期総数のうち 98.9%が IVF-ET (ICSI を含む) であり (齊藤英和, *日本産科婦人科学会雑誌* 66: 2445-80, 2014)、GIFT 又は ZIFT が実施される頻度は少ないが、GIFT の実施例にプロゲステロン製剤を経膣投与した群での臨床的妊娠率は 38%で、未投与群 (12%) よりも有意に高値であったとの報告がある (Polson DW et al., *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 46: 35-8, 1992)。ZIFT の実施例については、77 例に本剤を用いて黄体補充を行い 22.1%の臨床的妊娠率が得られたこと、85 例に他のプロゲステロン製剤を筋肉内投与し臨床的妊娠率が 27.1%であったことが報告されており (Berjis K et al., *J Family Reprod Health* 2: 99-102, 2008)、ZIFT 実施例に黄体補充を行うことの有効性が示されている。

以上のように、GIFT や ZIFT が実施された場合も調節卵巣刺激により黄体機能は低下することから、着床、妊娠の維持のために外因性の黄体補充を行うことは必要であり、上記の報告において有効性も示されている。本剤の作用機序も考慮すると、ART の方法によらず本剤は有効であると考ええる。

機構は、本剤の投与対象について以下のように考える。ART の手技に関して、国内第Ⅲ相試験は IVF-ET のうち、ICSI が実施された患者も対象としており、ICSI の実施の有無によらず妊娠継続率は大きく異ならなかったことから、いずれの患者も本剤の対象とすることは妥当と判断できる。IVF-ET 以外の ART の手技については、国内外の臨床試験で本剤の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していることは IVF-ET と同様と考えられ、本剤投与によるプロゲステロンの補充は同様に期待できることから、有効性の観点で ART の手技を限定することは適切ではないと判断する。

調節卵巣刺激の方法に関しては、GnRH アゴニスト又はアンタゴニストの投与では、いずれの作用機序からも黄体機能の低下が想定され、かつ国内外の臨床試験においていずれの場合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おり、プロゲステロン投与による有用性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し、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ことから、本剤の投与対象とすることは妥当である。

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。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べきである。

## (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で調節卵巣刺激を行った後に IVF-ET 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、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 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かかわらず、本剤の投与は 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、本剤の投与期間について、妊娠 8～12 週で胎盤からの内因性プロゲステロンの分泌が確立することが知られており、国内外の試験では最長 10 週間投与とされていることから、用法・用量にお

いても最長 10 週間と設定すること、新鮮胚移植時の投与開始時期について、採卵日や胚移植日等を基準とした規定を用法・用量において設定すること、及び凍結胚移植時にも本剤の投与が適切と考える場合には、凍結胚移植時の投与開始時期についても用法・用量において適切に設定することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の用法・用量を再度検討し、本剤の臨床試験の結果及び既承認薬の用法・用量も参考にして以下のように設定する。

#### [用法・用量]

「プロゲステロンとして 1 回 400 mg を 1 日 2 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。」

機構は、申請者より新たに提示された用法・用量（案）は妥当と考える。

### (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。日常診療の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討することを目的として、調査期間 2 年間（登録期間 1.5 年間）の使用成績調査を実施する。国内第Ⅲ相試験では発現せず、海外第Ⅲ相試験で比較的高い頻度で発現した副作用として傾眠（4.7%）や乳房症状（1.6%）があったことを踏まえ、発現率 0.5%以上の副作用を 95%の確率で少なくとも 1 例検出できる症例数として 700 例（評価対象症例）を収集する計画とする。なお、当該症例数にて、国内第Ⅲ相試験で発現した不正子宮出血等の副作用が把握可能であることに加え、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や IVF-ET（ICSI 含む）以外の ART を受ける患者における安全性及び有効性についても、一定程度の情報収集が可能である。出生児の状況に関しては、妊娠継続が確認された全ての症例について、追跡調査への協力を依頼し、可能な限り調査する。なお、国内第Ⅲ相臨床試験における妊娠継続率を踏まえると、700 例の症例数にて、臨床的妊娠率について国内第Ⅲ相臨床試験成績との比較検討が可能であると考えられる。

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

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（5.3.5.2-1）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、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

- ・実施医療機関に対する安全性情報に係る定期報告の遅延

## IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の ART での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。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、臨床の場に供する意義があると考えられる。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 28 年 2 月 5 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ルテウム腔用坐剤 400 mg
[一 般 名]	プロゲステロン
[申 請 者 名]	あすか製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 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. 臨床的位置付けについて

生殖補助医療（以下、「ART」）における黄体補充に関して、ルテウム腔用坐剤 400 mg（以下、「本剤」）の有効性を示唆する臨床試験成績が得られ、安全性も臨床的に許容できると判断されたこと、既承認薬と本剤の有効性及び安全性を直接比較した臨床試験成績はないものの、それぞれの臨床試験成績を踏まえると有効性及び安全性のプロファイルは大きく異ならず、また、本剤の使用方法が既承認薬と若干異なることから、本剤を既承認の製剤と並ぶ ART における黄体補充の一つの選択肢として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、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は国内外で一定のコンセンサスが形成されており、国内臨床試験においてプラセボ群を設けることは困難で、かつ国内第Ⅲ相試験の計画時点において本邦では 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、非対照の国内第Ⅲ相試験において国内治療実態下における妊娠率との比較から本剤の有効性を検討したことはやむを得ず、本邦の治療実績及び海外文献のプラセボ投与時又は無処置時の妊娠率に基づき設定した臨床的妊娠率の評価基準は妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

国内第Ⅲ相試験において、本剤の臨床的妊娠率の片側 97.5%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、国内第Ⅲ相試験での本剤の妊娠継続率は海外第Ⅲ相試験より低かったものの、被験者の背景と移植胚数の違い等を考慮すれば、当該試験で示された日本人における本剤の有効性が海外より低いことを示すものではなく、国内第Ⅲ相試験での妊娠率は本邦の医療実態や既承認薬の臨床試験における妊娠率と比較して大きく劣る成績でないこと、及び海外において本剤は「ARTにおける黄体補充」の適応にて承認されていること等を踏まえると、本邦においても本剤は臨床的に十分な有効性を示す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相試験で認められた有害事象の発現状況は、海外第Ⅲ相試験及び類薬の国内第Ⅲ相試験と同様であったことに加え、国内外臨床試験における卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の発現状況と調節卵巣刺激の関係についての申請者の説明も踏まえると、本剤の安全性プロファイルは国内の既承認類薬と大きく変わるものではなく、本剤の安全性は臨床的に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（GnRH）アゴニスト又はアンタゴニストによる調節卵巣刺激施行後に、卵細胞質内精子注入法（ICSI）を含む体外受精－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、ホルモン補充周期下で 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、及び凍結胚移植周期におけるホルモン補充の有無にかかわらず、本剤の投与対象となる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

国内第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、類薬の安全性との比較等から安全性は許容可能であると考えられること、並びに 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、及び凍結胚移植周期におけるホルモン補充の有無にかかわらず、本剤の投与は有用と考えられることから、本剤の効能・効果は、既承認類薬と同様に、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

国内第Ⅲ相試験において示された有効性及び安全性の成績から、以下のとおり、国内第Ⅲ相試験で設定された用法・用量と同一の用法・用量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 400 mg を1日2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。」

### 7. 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>（7）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11）が提出された。



表 11 使用成績調査計画の骨子 (案)

目的	使用実態下での本剤の安全性及び有効性、並びにそれらに影響を与える背景等の要因を検討する。
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女性
観察期間	本剤投与開始から3ヵ月間 (継続妊娠症例については、妊娠の転帰と出生児の状況調査を行う。)
予定症例数	700例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 症例背景</li> <li>・ 胚移植状況</li> <li>・ 本剤の投与状況</li> <li>・ 妊娠の経過、転帰</li> <li>・ 出生児の所見</li> <li>・ 有害事象</li> <li>・ 有効性 (妊娠検査陽性率 (投与 2~3 週時血中又は尿中 hCG 検査)、臨床妊娠率 (投与 3~4 週時胎嚢確認)、妊娠継続率 (投与 10 週時胎児心拍確認)、出生の状況)</li> <li>・ 血中プロゲステロン濃度</li> </ul>

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 12 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 13 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 12 及び 13 を踏まえた医薬品リスク管理計画 (案) が提出された。

表 12 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	・ 出生児への影響	・ 肝機能障害を有する患者における安全性
有効性に関する検討事項		
・ 妊娠に関する有効性		

表 13 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"> <li>・ 市販直後調査</li> <li>・ 使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査による情報提供</li> <li>・ 患者向け資料の作成と提供</li> </ul>

### 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	1	(幾何平均値±幾何標準偏差)	(幾何平均値 [両側 95%信頼区間])
13	3	(幾何平均値±幾何標準偏差)	(幾何平均値 [両側 95%信頼区間])
19	36	[片側 97.5%信頼区間]	[片側 97.5%信頼区間の下限値]

#### IV. 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・効果を有する既承認の「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 400 mg を 1 日 2 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。
[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。