

審査報告書

平成 28 年 4 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ワンクリノン腔用ゲル 90 mg
[一 般 名] プロゲステロン
[申 請 者] メルクセローノ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 7 月 22 日
[剤形・含量] アプリケータ 1 個中にプロゲステロン 90 mg を含有する腔用ゲル剤
[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]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の生殖補助医療における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。

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

[効能又は効果]

生殖補助医療における黄体補充

[用法及び用量]

プロゲステロンとして 1 回 90 mg を 1 日 1 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 28 年 2 月 18 日

I. 申請品目

- [販売名] ジェルクリノン腔用 8%
(ワンクリノン腔用ゲル 90 mg に変更予定)
- [一般名] プロゲステロン
- [申請者] メルクセローノ株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 7 月 22 日
- [剤形・含量] アプリケーター 1 個中にプロゲステロン 90 mg を含有する腔用ゲル剤
- [申請時の効能又は効果] 生殖補助医療における黄体補充
- [申請時の用法及び用量] プロゲステロンとして 1 回 90 mg を 1 日 1 回、胎盤からのホルモン分泌が安定するまで (最長 12 週間) 腔内に投与する。

[目次]

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.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	11
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	22
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	22

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ART	Assisted Reproductive Technology	生殖補助医療
AUC _{0-∞}	Area Under the Concentration-time curve	投与後時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
β-hCG	Beta-human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
CI	Confidence Interval	信頼区間
C _{max}	Maximum drug concentration	最高血中濃度
COS	Controlled Ovarian Stimulation	調節卵巣刺激
CPR	Clinical Pregnancy Rate	臨床的妊娠率
FSH	Follicle Stimulating Hormone	卵巣刺激ホルモン
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
GIFT	Gamete Intra-Fallopian Transfer	配偶子卵管内移植
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン

HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICSI	Intracytoplasmic Sperm Injection	卵細胞質内精子注入法
ITT	Intention-To-Treat	治療意図に基づく解析
IVF	<i>In vitro</i> Fertilization	体外受精
IVF-ET	<i>In vitro</i> Fertilization and Embryo Transfer	体外受精-胚移植
MF	Master File	原薬等登録原簿
OHSS	Ovarian Hyperstimulation Syndrome	卵巣過剰刺激症候群
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
$t_{1/2}$	Half-life period	血中濃度半減期
TEAE	Treatment Engagement Adverse Events	治験下で発現した有害事象
t_{max}	Time to reach maximum drug concentration	最高血中濃度到達時間
ZIFT	Zygote Intra-Fallopian Transfer	接合子卵管内移植
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
日局		日本薬局方
本剤		ジェルクリノン腔用 8%
ルティナス腔錠		ルティナス腔錠 100 mg

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

本剤は、米国 Columbia Research Laboratories 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膣投与黄体ホルモン剤である。

プロゲステロンは、胚の着床及び早期の胚発育に不可欠とされるホルモンであり、ART 時には、黄体機能不全を防止するため、プロゲステロン補充療法が行われている。海外では、外因性プロゲステロン補充を目的として、プロゲステロン経口製剤、筋肉内注射製剤及び経膣製剤が使用されているのに対し、本邦では、2014 年 9 月にルティナス錠（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製剤が上市されていたのみであり、プロゲステロンの経膣投与を行う場合は医療機関が経膣製剤を個人輸入する、独自に院内調製する等の状況にあった。

海外では、本剤（販売名：Crinone）は ART における黄体補充に関する効能・効果等で 1995 年に英国において承認されて以来、2014 年 12 月現在で世界 85 カ国で承認され、77 カ国で販売されている。

国内での臨床開発は、19 年に により国内第 I 相試験が実施されたものの、それ以降は進められておらず、日本での開発権が申請者に移転された。申請者は、20 年から日本人成人女性を対象とした本剤の国内第 III 相試験を開始し、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. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬として以下の 2 つの MF 登録されたプロゲステロンを用いる。

により MF に登録されている（MF 登録番号 ）原薬の規格及び試験方法として、日局プロゲステロンの規格及び試験方法のほかに、 が設定されている。

により MF に登録されている（MF 登録番号 ）原薬の規格及び試験方法として、日局プロゲステロンの規格及び試験方法のほかに、 が設定されている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 アプリケータ中に原薬を 90 mg 含有する、膣に適用するゲル剤である。製剤は、添加剤として濃グリセリン、軽質流動パラフィン、モノステアリン酸グリセリン、カルボキシビニルポリマー、ソルビン酸、ポリカルボフィル、水酸化ナトリウム及び精製水を含有する。

2.2.2 製造方法

製剤は、 工程、 工程、 工程、 工程、 工程及び包装・表示工程からなる工程により製造される。なお、 工程が重要工程とされ、重要工程並びに 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 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・官能試験）、確認試験〔プロゲステロン（赤外吸収スペクトル）、XXXXXXXXXX（HPLC）〕、粘度、pH、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、充填量、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

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

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	実生産スケール 6 ロット	25℃	60%RH	アプリケータ+内袋 ^a	36 ヶ月
加速試験		40℃	75%RH		6 ヶ月

a: 紙、アルミニウム及びアイオノマー樹脂

以上より、製剤の有効期間は、アプリケータに充填し内袋に入れて室温保存するとき 36 ヶ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、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。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、医薬品において使用前例のない新添加剤であるポリカルボフィルが含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

提出された資料から、機構は、ポリカルボフィルの規格及び試験方法並びに安定性について、特段の問題はないものと判断した。

2.R.1.2 安全性について

提出された資料から、機構は、ポリカルボフィルの今回の使用量及び使用方法では安全性に特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

プロゲステロンの薬理作用についてはすでに多くの成書や公表論文等で報告されているとして、申請者は新たに試験を実施せず、既存の情報をを用いて説明した。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、プロゲステロンの薬理作用について以下のとおり説明した。黄体期の子宮内膜において、プロゲステロンはエストロゲンにより活性化された細胞増殖を抑制し、子宮内膜を増殖期から分泌期へ

と移行させる。また、子宮腺上皮及び間質の分化を促進し、脱落膜の形成及び発育に作用する (Hum Reprod Update 2009; 15: 119-38、Postgraduate Med J 1978; 54: 11-24)。着床に関しては、プロゲステロンは子宮上皮細胞に作用して細胞接着分子等の発現を誘導し、受精卵の子宮内膜への接着を促進する (J Reprod Immunol 2013; 97: 43-50)。さらに、プロゲステロンは、プロスタグランジンの産生抑制、子宮の成長促進等の作用により、妊娠の維持に働く (Progesterone and Progestins. Raven Press; 1983. p219-29)。以上のように、プロゲステロンの ART に寄与する薬理作用はすでに明らかになっているものとする。

機構は、申請者が提示した公表論文等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 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。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

プロゲステロンの非臨床薬物動態試験については、すでに多くの成書や公表論文等で報告されており、経腔用プロゲステロン製剤もすでに多くの臨床使用経験を有することから、申請者は新たに試験を実施せず、既存の情報を用いて説明した。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、プロゲステロンの経腔投与時の薬物動態について、以下のとおり説明した。

黄体期及び卵胞期の雌ブタ各 3 匹にトリチウム標識したプロゲステロンを単回経腔投与したとき、血漿中放射能濃度は投与 10 分後には既に上昇しており、投与 120 分後まで認められた。黄体期の雌ブタにおける子宮動脈血漿中放射能濃度は頸動脈血漿中濃度に比べて有意に高く、子宮卵巣静脈の血漿中放射能濃度は子宮動脈血漿中濃度に比べて有意に高かった。放射能は投与 2 時間後には子宮間膜及び卵巣間膜にも分布しており、腔における放射能濃度は子宮間膜及び卵巣間膜等の組織の濃度に類似していた。また、黄体期及び卵胞期の組織内分布に差は認められなかった (Acta. Vet. Scand 1993; 34: 1-7)。

雌ラットにトリチウム標識したプロゲステロンを単回子宮内投与したとき、投与 5 分以内に投与量の 95% の放射能が子宮組織に分布した。組織重量あたりの放射能濃度が最も高い組織は子宮であり、次いで多く分布した肝臓における放射能濃度は投与 50 分後に最高値を示した (J Pharm Sci 1977; 66: 1744-1748)。

卵巣を切除したウサギにプロゲステロンを経鼻、直腸内、腔内及び経口投与したときの生物学的利用率はそれぞれ $88.4 \pm 10.1\%$ 、 $58.8 \pm 6.7\%$ 、 $46.6 \pm 5.4\%$ 及び $9.5 \pm 6.2\%$ であり、経口投与時の生物学的利用率は他の投与経路と比べて著しく低値であったことから、プロゲステロンの経口投与では初回通過効果を受けることが示唆された。また、血漿中プロゲステロンの消失速度定数 (投与経路) はそれぞれ $6.4 \pm 1.7 \text{ h}^{-1}$ (静脈内)、 $5.4 \pm 1.3 \text{ h}^{-1}$ (経鼻)、 $5.3 \pm 1.0 \text{ h}^{-1}$ (直腸内) 及び $5.0 \pm 0.9 \text{ h}^{-1}$ (腔内) であり、投与経路に依存することなくプロゲステロンは速やかに消失した (Pharm Res 1989; 6: 848-52)。

プロゲステロンは CYP2C9、2C19 及び 3A4 の基質であることが示唆されているが (Arch Biochem Biophys 1997; 346: 161-9)、ヒト子宮頸部における CYP2C9、2C19 及び 3A4 の発現は検出限界以下であった (AIDS Res Hum Retroviruses 2013; 29: 1496-503)。

黄体期の雌カニクイザル 2 匹に ^{14}C 標識のプロゲステロンを単回静脈内投与したとき、血漿中において、未変化体及び非抱合主代謝物である $20\alpha\text{-hydroxy-4-pregnen-3-one}$ が同定され、未同定の非抱合代謝物も認められた。尿中においては、未変化体は 2.3% のみ検出され、主代謝物は、硫酸抱合体 (24%)、グルクロン酸抱合体 (19%) 及び他の極性抱合体 (52%) であった (Steroids 1988; 52: 279-94)。

以上の公表文献を踏まえると、プロゲステロンは投与経路に関係なく速やかに吸収された後、全身に広く分布すると考える。また、プロゲステロンは経口投与時に初回通過効果を受けることが示されているが、ヒト子宮頸部では CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19 が発現しておらず、子宮頸部で同様の代謝は受けないと考える。さらに、全身循環血から投与経路間で差のない消失速度で消失したことから、全身循環血に移行した後のプロゲステロンの代謝及び排泄に投与経路による違いはないと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえ、本申請にあたり、経腔投与時のプロゲステロンの吸収、分布、代謝及び排泄について新たな非臨床薬物動態試験は実施されていないが、申請者が提示した公表文献からは、ART における黄体補充の目的で本剤をヒトに経腔投与することに、薬物動態の観点から特段の懸念はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請にあたり、単回投与毒性試験、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。

5.1 単回投与毒性試験 (CTD4.2.3.1.1、CTD4.2.3.1.2、参考資料)

雌雄 CD-1 マウスに本剤 2500、4000 及び 5000 mg/kg が単回経口投与され、概略の致死量は、雌雄ともに 5000 mg/kg 超と申請者は判断した（雌雄各 5 例）。投与後の所見として、自発運動低下、歩行異常、異常姿勢、呼吸困難及び虚脱が認められた。また、雌雄 SD ラットに本剤 5000 mg/kg が単回投与され、概略の致死量は、雌で 5000 mg/kg 未満と申請者は判断した（雌雄各 5 例）。投与後の所見として、死亡例において振戦、虚脱、胃及び小腸における水溶性内容物の充満が認められた。

5.2 反復投与毒性試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。申請者は、プロゲステロンの反復投与毒性について、公表文献を用いて以下のように説明した。

雌雄ラットにプロゲステロン 16、40 及び 160 mg/kg を 26 週間反復経口投与したときに変化は認められず、また、4 及び 16 mg/kg を 26 週間反復皮下投与したとき、16 mg/kg 群の雌雄で生殖腺、子宮及び前立腺の萎縮、雄で下垂体重量の増加が認められた（The toxicity of progesterone. Pergamon Press, 1971. p405-9）。雌性サルにプロゲステロン 235 及び 1770 µg/日を 1~1.5 年間陰リングにより経腔投与したとき、235 µg/日以上群で黄体及びグラフ卵胞の欠如、1770 µg/日群で膣及び子宮粘膜の萎縮等が認められた（Contraception 1979; 20: 339-51）。ラットに 160 mg/kg を経口投与したときに算出されるプロゲステロンの曝露量は、閉経後健康女性に本剤を投与したときの曝露量より高値であった。以上より、本剤を経腔投与したときの毒性評価は十分であると申請者は判断した。

5.3 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いない。申請者は、経腔投与時のプロゲステロンの生殖発生毒性について、以下のように説明した。母体に投与された外因性プロゲステロンの胎児への曝露については、胎盤・臍帯を介して胎児に達する経路と、子宮内腔液から漿膜・羊膜・羊水を経て胎児に達する経路が想定される。母体血中プロゲステロン濃度は、経腔投与時は筋肉内投与時に比べて低値であることから、経腔投与されたプロゲステロンの母体血を介した曝露量の増加により、筋肉内投与には認められない胎児発生への影響が生じる可能性は低いと考える。一方、経腔投与されたプロゲステロンは、

局所で子宮内腔液に直接移行しうると想定されるが、妊娠初期のプロゲステロンは、子宮内腔液で非常に高い濃度を示すのに対し、羊水中濃度及び母体血中濃度は低値に保たれ、それぞれ子宮内腔液中濃度の1/8及び1/20であると報告されており（Clin Endocrinol 1996; 44: 435-40）、また、羊水中プロゲステロン濃度は、妊娠期間を通じて母体血中濃度とは異なる変動を示し、妊娠の進行に伴って急激な増加を示す母体血中プロゲステロンの影響を受けない（Acta Obstet Gynecol Scand 1971; 50: 339-43）。したがって、黄体機能の補充を目的とした投与量であれば、元来高濃度のプロゲステロンを含んでいる子宮内腔液のプロゲステロン濃度が生理的な変動範囲を超え、さらに羊水中濃度に影響を及ぼすことは考えにくいことから、経膣投与されたプロゲステロンの羊水を介した曝露量の増加により、胎児発生が影響を受ける可能性は低いと考える。さらに、本剤の臨床試験において、先天異常の報告は1例もなく、また、本剤の製造販売後の安全性情報において、特定の先天異常が増加するような傾向は見いだされなかった。以上より、本剤の使用と結びつく生殖発生毒性が生じる可能性は低いと考える。

5.4 局所刺激性試験

5.4.1 ウサギ眼粘膜一次刺激性試験（CTD4.2.3.6.1、参考資料）

雌雄 NZW ウサギの右眼の結膜嚢に本剤 0.1 mL を単回投与し、投与後 1、24、48、72 時間後に観察した。雌雄各 1 例において、投与 1 時間後に結膜の発赤が認められたが、いずれも 24 時間後に回復した。以上のように、本剤に軽度の眼粘膜刺激性が認められた（雌雄各 3 例）。

5.4.2 ウサギ皮膚一次刺激性試験（CTD4.2.3.6.2、参考資料）

雌雄 NZW ウサギの皮膚に本剤 0.5 mL を 4 時間、半閉鎖塗布し、投与 30～60 分、24、48 及び 72 時間後に観察したとき、本剤に皮膚刺激性は認められなかった（雌雄各 3 例）。

5.4.3 ウサギ膣粘膜刺激性試験（CTD4.2.3.6.3、参考資料）

雌性 NZW ウサギに本剤 0（生理食塩液投与群及び投与手技のみを行う群）並びに 2.0 mL/回を 1 日 2 回、5 日間経膣投与し、最終投与 24 時間後に膣近位、中位及び遠位の刺激性をスコアにより評価したとき、生理食塩液投与群、並びに投与手技のみを行う群においてはいずれも軽微（平均スコアは、膣近位 2.5、中位 2.0 及び遠位 3.0、並びに 1.0、1.0 及び 1.0）、本剤群においては軽度（平均スコアは、6.4、6.6 及び 7.6）と判定された（生理食塩液投与群 2 例、投与手技のみを行う群 2 例、本剤群 5 例）。

5.4.4 ウサギ 14 日間反復膣内投与膣粘膜刺激性試験（CTD4.2.3.6.4、参考資料）

雌性 NZW ウサギに本剤 0（生理食塩液投与群及び投与手技のみを行う群）並びに 2.0 mL/回を 1 日 2 回、14 日間経膣投与し、最終投与 48 時間後に膣近位、中位及び遠位の刺激性をスコアにより評価したとき、生理食塩液投与群、投与手技のみを行う群、並びに本剤群においていずれも軽微（群平均スコアは、膣近位 3.3、中位 2.8 及び遠位 3.5、1.2、1.3 及び 1.8、並びに 3.8、4.0 及び 3.8）と判定された（各 6 例）。

5.5 その他の毒性試験

5.5.1 モルモット皮膚感作性試験（CTD4.2.3.7.1、参考資料）

雌雄 Hartley モルモットを用いた Maximization test の結果から、本剤を 0.5% に希釈した液の皮内感作、本剤の貼付感作、惹起並びに本剤又は本剤を 80% に希釈した液の再惹起において、本剤に皮膚感作性は認められなかった（雌雄各 10 例）。

5.5.2 不純物の毒性評価

ICH Q3A ガイドライン（「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」、医薬審発第 1216001 号、平成 14 年 12 月 16 日）に示されている安全性確認の必要な閾値を超えて原薬に含まれる不純物（不純物A*）の安全性について、申請者は、本剤を用いた毒性試験成績、不純物A*の一般毒性及び遺伝毒性評価から安全性は確認されていると説明した。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された毒性試験の成績及び公表情報において新たに毒性学的な懸念となる事象は認められないことを踏まえ、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。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第Ⅲ相試験におけるプロゲステロンの血清中濃度は、化学発光酵素免疫測定法（CLEIA）を用いて測定され、定量下限は 0.05 ng/mL であった。

参考資料として提出された海外第Ⅰ相臨床試験（321-01 試験）、その他の海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験におけるプロゲステロンの血漿中濃度は、ポリクローナル抗体を用いた放射免疫測定法（RIA）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。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 海外第Ⅰ相試験（CTD5.3.3.1.2：321-01 試験、参考資料）

エストロゲン補充療法中の閉経後女性に本剤 45 mg、90 mg 及び 180 mg を各 10 例に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 2 のとおりであった。

表 2 単回経腔投与時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)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)
45	10	8.6±3.2	198.4±81.2	6.0	44.8±23.2
90	10	11.2±4.1	340.5±138.5	6.0	34.6±8.7
180	10	13.4±6.1	354.6±176.7	7.1	29.0±15.1

平均値±標準偏差、a：中央値

エストロゲン補充療法中の閉経後女性に本剤 45 mg、90 mg 及び 180 mg を 1 日 1 回連日（計 12 回）又は隔日（計 6 回）で経腔投与（各 10 例）したとき、最終投与後の血漿中プロゲステロン濃度データから算出した薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表3 反復経腔投与時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)	用法	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)
45	1日1回投与	10	7.7±3.6	241.1±108.9	6.0	46.0±19.2
	隔日投与	10	17.0±15.0	405.7±433.1	6.0	45.9±16.7
90	1日1回投与	10	16.0±5.0	472.4±194.9	6.0	44.4±29.2
	隔日投与	10	13.7±3.6	522.9±372.6	6.0	33.8±11.2
180	1日1回投与	10	22.7±11.9	561.7±342.9	6.0	35.6±14.6
	隔日投与	10	24.7±17.4	689.2±436.0	6.0	41.7±41.9

平均値±標準偏差、a：中央値

本剤 45 mg、90 mg 及び 180 mg を反復経腔投与したときの血漿中プロゲステロンの平均トラフ濃度は、1日1回投与時でそれぞれ 3.11、5.23 及び 4.97 ng/mL、隔日投与時でそれぞれ 1.90、2.46 及び 2.66 ng/mL であった。

6.2.2 海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.4.2.1：1620 F04 試験、参考資料）

エストラジオール経皮製剤によるエストロゲン補充療法中の早期卵巣不全患者を対象として、本剤を経腔投与した。エストラジオール経皮製剤はホルモン補充療法周期の第1～28日の28日間貼付し、本剤は第15、17、19、21、23、25及び27日に45 mg（7例）、90 mg（7例）及び180 mg（6例）を隔日経腔投与した。本剤投与開始前の血漿中プロゲステロン濃度は、概して0.5 ng/mL未満であったが、第16、20、23及び27日における血漿中プロゲステロンのトラフ濃度（平均値）は、45 mg投与群でそれぞれ2.27、2.03、2.19及び1.54 ng/mL、90 mg投与群でそれぞれ5.63、4.65、3.90及び3.51 ng/mL、180 mg投与群でそれぞれ5.42、3.92、3.63及び2.97 ng/mLであった。ホルモン補充療法周期第20及び24日に子宮内膜生検試料の組織学的検査が行われ、いずれの投与群の患者においても分泌期性変化が認められた。

6.2.3 海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.4.2.2：1620 B01 試験、参考資料）

経口エストロゲン製剤によるエストロゲン補充療法中の閉経女性を対象として、本剤を経腔投与した。経口エストロゲン製剤はホルモン補充療法周期の第1～28日の28日間、毎日2 mg経口投与し、本剤は第12、14、16、18、20及び22日に45 mg（6例）、90 mg（6例）及び180 mg（6例）を隔日経腔投与した。本剤投与開始前の血漿中プロゲステロン濃度（平均値±標準偏差、以下同様）及び本剤投与後のトラフ値（6回目投与後1～4日）は、45 mg投与群（5例）で0.60±0.40及び2.20±2.70 ng/mL、90 mg投与群（6例）で0.50±0.24及び2.50±3.61 ng/mL、180 mg投与群（6例）で0.42±0.04及び0.98±0.65 ng/mLであった。本剤投与開始前（エストロゲン投与開始から少なくとも12日後）の子宮内膜生検試料の組織学的検査ではほぼ全例で増殖期の所見が認められたが、本剤投与後（6回目投与後1～4日）では16例（組織採取ができなかった180 mg投与群の1例を除く）のうち14例で分泌期性変化が認められ、群間差はなかった。

6.2.4 海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.4.2.3：QCL/102 試験、参考資料）

経口エストロゲン製剤によるホルモン補充療法中の閉経女性を対象として、本剤を経腔投与した。経口エストロゲン製剤はホルモン補充療法周期の第1～28日の28日間、毎日経口投与し、本剤は第17、19、21、23、25及び27日に45 mg又は90 mgを隔日経腔投与することを1サイクル（28日間）とする

投与を3サイクル実施した。本剤投与開始前の血漿中プロゲステロン濃度（平均値±標準偏差、以下同様）及び本剤投与後のトラフ値（ホルモン補充療法第1周期の本剤投与第10日）は、45 mg 投与群（11例）で0.22±0.10及び4.53±3.46 ng/mL、90 mg 投与群（11例）で0.19±0.13及び6.82±2.96 ng/mLであり、いずれの群でも本剤投与前と比べて有意に上昇したが、群間差は認められなかった。子宮内膜生検試料の組織学的検査では、第1周期の本剤投与第10日に子宮内膜が分泌期後期であった症例が45 mg 投与群で11例中5例、90 mg 投与群で11例中6例であり、ホルモン補充療法第3周期の本剤投与第6日に子宮内膜の形態が増殖期又は過形成でなかった症例が45 mg 及び90 mg 投与群のいずれでも11例中9例であった。

6.2.5 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2.1：EMR200113_001試験、評価資料）

IVF-ETを施行予定の日本人女性123例に本剤90 mgを1日1回、採卵後12週まで、又は妊娠損失が確認できるまで連日経腔投与した。120例で測定した本剤投与開始後2週間（Visit 5）の投与後7時間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 血清中プロゲステロン濃度（提出資料一部改変）

集団	例数	本剤投与前の濃度 (ng/mL)	Visit 5での濃度 (ng/mL)	投与前値からの変化量 (ng/mL)
非妊娠例	76	1.00±0.47	7.74±3.21	6.74±3.26
妊娠例	44	1.02±0.41	61.51±76.21	60.49±76.20

平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤90 mgを1日1回経腔投与したときのプロゲステロン補充の十分性について、以下のように説明した。海外第Ⅰ相試験（321-01試験）において、本剤90 mgを単回及び反復経腔投与したときのC_{max}はそれぞれ11.2 ng/mL及び16.0 ng/mLであり、黄体中期における血清中プロゲステロン濃度の正常範囲は約10 ng/mL以上であるとの報告（Reprod Med Biol 2015; 14: 185-93）を踏まえると、90 mgは適切な投与量であると考えられる。国内第Ⅲ相試験において本剤90 mgを反復経腔投与したときの血清中プロゲステロン濃度は7.74 ng/mL（投与後7時間）であり、この結果から、黄体補充が十分であったかどうかを結論づけることは困難であるものの、血清中プロゲステロン濃度は投与前に比べて上昇しており、臨床データからも本剤の有効性が示されている。以上に加えて、海外第Ⅱ相試験（1620-F04試験）では子宮内膜の分泌変化が認められていること、並びに経腔投与時の血清中プロゲステロン濃度は筋肉内投与時と比較して3～7倍低値であったにもかかわらず、子宮内膜におけるプロゲステロン濃度は約10倍高値であるとの報告（Fertil Steril 1994; 62: 485-90）を考慮すると、本剤90 mgを1日1回経腔投与することにより十分な黄体補充がなされていると考える。

機構は、以下のように考える。プロゲステロン経腔投与時に、妊娠に至るに十分と考えられる血中プロゲステロン濃度は不明であるため、プロゲステロン補充の十分性は完全には評価できないものの、国内外の臨床試験において本剤90 mgを1日1回経腔投与したときに血漿又は血清中プロゲステロン濃度の明らかな上昇が認められていることに加え、海外第Ⅱ相試験で検討されたいずれの用量群においても血漿中プロゲステロン濃度の上昇と子宮内膜に対する効果が確認されている。以上を踏まえると、本剤90 mgの1日1回投与によってプロゲステロン補充がなされていると判断できる。しかしながら、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・用量によって、期待する CPR が得られるのかについては、「7.R.2 有効性について」の項において議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請にあたり、評価資料として国内臨床試験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として国内臨床試験 1 試験及び海外臨床試験 5 試験の成績が提出された。主な試験成績を以下に示す。

7.1 第 I 相試験

7.1.1 国内第 I 相試験 (CTD5.3.3.1.1 : 3059A1-100-JA 試験<19■■年■月~19■■年■月>、参考資料)

閉経後の日本人健康成人女性を対象に、本剤 45 mg、90 mg 及び 180 mg を単回経膈投与した場合の安全性・忍容性及び薬物動態を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照試験が国内 1 施設で実施された (目標症例数 : プラセボ投与群 6 例、45 mg 投与群、90 mg 投与群及び 180 mg 投与群各 8 例、合計 30 例)。

主な選択基準は、自然閉経後 1 年以上経過、あるいは両側卵巣摘出術後 3 カ月以上経過しており、子宮摘出術を受けていない 65 歳未満の女性とされた。

30 例がスクリーニングされ、本剤又はプラセボが投与された 30 例が安全性解析対象症例とされた。

計 19 例 (プラセボ投与群 4 例、45 mg 投与群 6 例、90 mg 投与群 3 例、180 mg 投与群 6 例、以下同順) で 44 件の有害事象が報告された。いずれかの群で 3 件以上に認められた有害事象は、帯下 (0 件、5 件、0 件、0 件)、疲労 (2 件、3 件、0 件、0 件)、緊張亢進 (4 件、0 件、0 件、1 件)、頭痛 (1 件、3 件、2 件、1 件)、便秘 (0 件、0 件、0 件、3 件) であった。また、中等度 8 件を除き、いずれも軽度であった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.2.1 : EMR200113_001 試験<20■■年■月~20■■年■月>、評価資料)

新鮮胚を用いた IVF-ET (ICSI を実施しない) を施行予定の日本人女性を対象に、本剤 90 mg を 1 日 1 回連日経膈投与した際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 10 施設で実施された (目標症例数 : 130 例)。

本剤投与は経膈採卵日の採卵後に開始し、胚移植日を本試験の第 1 日とした。第 5 週に臨床的妊娠が確認できた場合には、第 12 週まで又は流産や子宮外妊娠が確認されるまでのいずれか早い時点まで、本剤を継続した。

主な選択基準は、20 歳以上 45 歳未満日本人不妊女性で、COS 法として GnRH アナログ製剤及び組換えヒト FSH 製剤を併用していることとされた。

195 例がスクリーニングされ、本剤が投与された 149 例全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち胚移植が実施された 123 例が ITT とされ、ITT のうち治験薬投与の不遵守 8 例を除く 115 例が PPS とされた。ITT 及び PPS 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は、第 5 週時点における胚移植あたりの CPR (経膈超音波検査にて胎嚢が確認された、又は子宮外妊娠 [手術により確認、又は第 5 週以降に β -hCG 検査が 2 回陽性であった場合] が確認された症例の割合) とされた。ITT 及び PPS における CPR [両側 95%信頼区間] (以下同様) はそ

れぞれ 28.5 [20.7, 37.3] % (35/123 例) 及び 27.8 [19.9, 37.0] % (32/115 例) であり、両側 95%信頼区間の下限値は、いずれも事前に設定された有効と評価する基準値である 14.3%を上回った。

副次評価項目は、第 14±3 日における胚移植あたりの生化学的妊娠率（第 14±3 日の β -hCG 検査では陽性であったが、第 5 週の経膈超音波検査では胎嚢が確認されなかった患者の割合）とされた。ITT 及び PPS における本剤群の生化学的妊娠率は、それぞれ 7.3 [3.4, 13.4] % (9/123 例) 及び 7.8 [3.6, 14.3] % (9/115 例) であった。

有害事象の発現割合は 61.7% (92/149 例) であり、5%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 5%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤群 (149 例)
OHSS	21.5% (32)
便秘	8.1% (12)
腹痛	7.4% (11)
下痢	6.7% (10)
妊娠悪阻	6.0% (9)
鼻咽頭炎	5.4% (8)

% (例数)

重篤な有害事象は 5 例 (3.4%) に発現し、内訳は OHSS4 例、切迫流産 1 例であった。切迫流産 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡例は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は 11 例 (7.4%) であり、内訳は OHSS9 例、卵巣腫大 1 例、不正子宮出血 1 例であり、不正子宮出血 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.1 : COL-1620 F 01 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>、参考資料)

新鮮胚を用いた IVF-ET (ICSI を実施しない) を施行予定の外国人女性を対象に、本剤 90 mg を 1 日 1 回連日経膈投与した際の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験 (割付け症例数 : 本剤群 139 例、経口プロゲステロン製剤群 144 例、計 283 例) が海外 2 ヶ国 6 施設で実施された。

本剤投与は胚移植後 24 時間以内に投与開始し、胚移植日を本試験の第 1 日とした。第 14 日に血漿中 β -hCG 陽性 (>10 IU/L) が確認できた場合には、第 30 日まで又は流産や子宮外妊娠が確認されるまでのいずれか早い時点まで、本剤を継続投与した。

主な選択基準は、38 歳未満の外国人不妊女性で、卵管性又は特発性不妊症、あるいは子宮内膜症に関連する不妊症であるが排卵周期が正常である患者とされた。

対照とした経口プロゲステロン製剤は 1 日 2 回 (朝 100 mg、夕 200 mg) 経口投与した。

284 例がスクリーニングされ、治験責任医師が症例報告書を紛失した 1 例を除き、治験薬を投与された 283 例 (本剤群 139 例、経口プロゲステロン製剤群 144 例) が有効性の解析対象とされ、そのうち安全性の質問票が回収できた症例 (第 0 日 : 281 例 (本剤群 137 例、経口プロゲステロン製剤群 144 例)、第 14 日 : 250 例 (本剤群 125 例、経口プロゲステロン製剤群 125 例) が安全性の解析対象とされた。

有効性の主要評価項目は、以下の N1~4 の妊娠継続例数又は分娩例数とされた。

N1 : 第 12 日の妊娠例数 (血中 β -hCG 値の上昇により確認)

N2：第30日の妊娠継続例数（経膈超音波検査により確認）

N3：第90日の妊娠継続例数（経膈超音波検査により確認）

N4：最終評価時点における分娩例数

N1～N4の結果は表6のとおりであった。

表6 各評価時点における妊娠例数又は分娩例数

評価時点	本剤群 (139例)	経口プロゲステロン製剤群 (144例)
第12日における妊娠例数 (N1)	49例 (35%) *	43例 (30%) *
第30日における妊娠継続例数 (N2)	40例 (29%)	36例 (25%)
第90日における妊娠継続例数 (N3)	36例 (26%)	33例 (23%)
最終評価時点の分娩例数 (N4)	32例 (23%)	32例 (22%)

* 第12日にβ-hCG値が低値であったが、後に妊娠が明らかになった本剤群2例及び経口プロゲステロン製剤群1例を含む。

安全性について、有害事象は、予め設定したプロゲステロン又はプロゲスチンとの関連が報告されている15種類の症状（悪心、嘔吐、便秘、下痢、胃痛、頭痛、乳房膨満感、関節痛、易刺激性、傾眠状態、うつ病、リビドー減退、性交困難、膈刺激感、夜間頻尿）が特定の時点（第0、14及び30日）で認められたかどうかのみが質問票にて患者から収集された。第14日における15種類の症状の発現状況は、表7のとおりであった。死亡例、及び15種類の症状について重篤な有害事象は認められなかった。

表7 15種類の症状の発現状況

	本剤群		経口プロゲステロン製剤群	
	第0日 (137例)	第14日 (125例)	第0日 (144例)	第14日 (125例)
悪心	3% (4)	16% (20)	7% (10)	9% (11)
嘔吐	0% (0)	1% (1)	0% (0)	0% (0)
便秘	16% (22)	21% (26)	19% (27)	17% (21)
下痢	7% (10)	5% (6)	6% (8)	6% (7)
胃痛	15% (20)	11% (14)	9% (13)	11% (14)
頭痛	10% (14)	11% (14)	13% (19)	13% (16)
乳房膨満感*	26% (36)	35% (44)	27% (39)	36% (45)
関節痛	4% (6)	7% (9)	7% (10)	8% (10)
易刺激性	12% (16)	14% (17)	17% (24)	17% (21)
傾眠状態	15% (21)	26% (32)	17% (25)	44% (55)
うつ病	6% (8)	10% (12)	7% (10)	13% (16)
リビドー減退	12% (16)	10% (13)	10% (15)	13% (16)
性交困難*	9% (13)	4% (5)	10% (15)	5% (6)
膈刺激感	4% (6)	11% (14)	6% (8)	8% (10)
夜間頻尿	12% (16)	12% (15)	13% (18)	10% (12)

% (例数)

* 第14日における評価例数は、両群ともに124例であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 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。現在国内で最もよく実施されるARTはIVF (ICSIを含む) であり、IVF成功の重要な要因としては、良質な卵子が多数採卵できること、及び着床時の子宮内膜と胚の発達段階が同期されることがある。自然周期を利用しない場合は、胚移植

に用いる卵子を採卵するために、多発卵胞発育を促す COS 法が用いられる。COS 法では、GnRH アナログ製剤等を使用することによって下垂体からのゴナドトロピン分泌を抑制し、早発排卵を引き起こすおそれがある黄体化ホルモンサージを防止するため、IVF 治療周期では黄体機能不全が引き起こされ、無治療のままでは妊娠率が下がる（生殖医療の必修知識、杏林社; 2014. p311-6）。プロゲステロンは黄体機能不全を改善する目的で投与され、複数のメタアナリシスにおいて ART 治療周期における有用性が示されている（Fertil Steril 1994; 61: 1068-76、Hum Reprod 2002; 17: 2287-99 等）。

黄体補充には、hCG 投与によって内因性プロゲステロンの分泌を賦活する方法と、外部からプロゲステロンを投与する方法があるが、hCG では、外因性プロゲステロン補充に比べて OHSS の発生率が高い（Cochrane Database Syst Rev 2004; 3: Art.No.CD004830）。海外では、外因性プロゲステロン補充を目的とするプロゲステロン経口製剤、筋肉内注射製剤及び経膣製剤が利用できるが、日本では経膣製剤はルティナス膣錠が上市されるまで「ART における黄体補充」を目的とするプロゲステロン製剤は承認されていない。

海外では本剤の発売以降も多数の試験が実施され、本剤の有効性は他のプロゲステロン製剤と同程度であり、患者の満足度がプロゲステロン筋肉内注射製剤又は他のプロゲステロン経膣製剤より高いことが示唆されていること（Eur J Obstet Gynecol 2002; 103: 48-52、Fertil Steril 2007; 87: 83-7 等）を考慮すると、本剤は黄体補充を目的としたプロゲステロン投与において有用であると考えられる。

機構は、本剤と同種同効の既承認薬との差異（有効性及び安全性のプロファイルや製剤の特徴等）を説明した上で、本剤を含めた同種同効薬が複数あることのメリット及びこれら同種同効薬の使い分け方法を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。2015 年 11 月時点において、国内で唯一「ART における黄体補充」を効能・効果として承認されているルティナス膣錠と国内第Ⅲ相試験等における有効性及び安全性のプロファイルと比較した。安全性について、日本人患者を対象とする臨床試験におけるルティナス膣錠と本剤の副作用発現割合は、ルティナス膣錠では 8.3%（9/108 例）、本剤では 10.1%（15/149 例）とほぼ同程度であった。有効性について、それぞれの国内第Ⅲ相試験における CPR は、ルティナス膣錠で 22.2%（20/90 例、継続妊娠率）、本剤で 28.5%（35/123 例）であり、同程度であった。本剤とルティナス膣錠を直接比較した海外臨床試験においても、有効性と安全性は同様と確認されている（Fertil Steril 2009; 91: 1012-7）。

2015 年 11 月時点において、本邦で既承認のプロゲステロン経膣製剤は錠剤 1 品目であるが、本剤は膣内に持続的にプロゲステロンを放出するゲル剤であり、本剤を提供することで、製剤的な違いから、患者の嗜好等に応じた選択が可能になると考える。また、国内外で市販されているプロゲステロン経膣製剤は 1 日 2~3 回の投与が必要であるが、本剤は 1 日 1 回の投与で有効性及び安全性が示されており、投与回数を踏まえると、本剤は利便性が高い製剤であり、ART における黄体補充を必要とする患者において、ルティナス膣錠と同様の臨床的位置付けで提供される製剤として国内の不妊治療に貢献するものと考えられる。

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、国内外の臨床試験成績を踏まえると、本剤の有効性を示唆する結果が得られており、安全性も臨床的に許容可能と推定される（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。また、本剤及び同種同効の既承認薬であるルティナス膣錠について、国内におけるそれぞれの臨床試験成績や海外における比較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、剤形や使用方法が異なることから、既承認薬であるルティナス膣錠と同じく

ARTにおける黄体補充の選択肢の一つとして、本剤を本邦の医療現場に提供する意義があると判断できる。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 国内第Ⅲ相試験のデザインについて

機構は、国内第Ⅲ相試験で対照群を設定しなかったこと理由及び妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験開始時においては、本邦ではARTにおける黄体補充を効能・効果とする既承認薬はなく、承認申請を目的とした臨床試験において対照群を設定するにあたってはプラセボ群を設定する必要がある。しかしながら、ARTでは妊娠の成立及び維持のためには黄体補充が不可欠と認識される状況であった（Hum Reprod 2002; 17: 2287-99、Cochrane Database Sys Rev 2004; 3: Art.No.CD004830等）ことから、プラセボの投与は実際の医療現場の状況と乖離しており、臨床試験の実施が困難となる可能性がある上、倫理的にも適切ではないと考え、対照群を設定しなかった。また、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目としたCPRは客観的な指標であることを踏まえると、日本産婦人科学会が公表している2009年のART治療実績における新鮮胚を用いたIVF-ETのCPR（24.3%）を参考に事前に規定した基準値を用いた有効性の評価を行うことにより、日本人における本剤の有効性を評価できると考えた。

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、ARTにおけるプロゲステロンの臨床的有用性について、国内外において既に一定のコンセンサスが形成されており、国内でプラセボ群を設ける臨床試験への参加について患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・効果とした既承認薬が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（7.R.2.2参照）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。

機構は、国内第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量を90 mg 1日1回連日投与と設定したことについて、海外臨床試験（1620 F04試験、1620 B01試験、QCL/102試験）における90 mgの隔日投与で十分な有効性が示され、180 mgの隔日投与では90 mgの隔日投与と比較して効果は高くなかったと申請者が説明していることも踏まえて、国内第Ⅲ相試験における用法・用量の設定の妥当性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Ⅰ相試験（321-01試験）において、本剤の連日投与と隔日投与の違いはプロゲステロンの血中濃度にほとんど影響を及ぼさず、単回及び反復投与のいずれも45～90 mgの範囲では、プロゲステロン濃度が用量の増加に伴って増加した（6.2参照）。また、閉経後女性又は早発閉経の患者を対象とし、子宮内膜変化を評価した海外臨床試験（1620 F04試験、1620 B01試験及びQCL/102試験）の結果、正常周期と同様の子宮内膜変化の誘導について本剤90 mg隔日投与で十分な効果が示され、180 mg隔日投与で更なる効果は認められなかった。海外第Ⅲ相試験（1620 F01試験）では、体外受精を行う患者の黄体期の管理では確実な効果を得る必要があることを踏まえ、本剤90 mgを1日1回連日投与する用法・用量を選択した結果、対照薬である経口プロゲステロン製剤と同程度の有効性及び安全性が示され、1995年に英国において、本剤は90 mg連日投与にて承認されている。

90 mg の連日投与の選択について、90 mg 又は 180 mg の隔日投与に比較し、90 mg の連日投与でより確実な有効性が期待できることを示す具体的なデータはないものの、英国での承認以降、本剤を用いた多くの臨床試験の結果が報告されており（Fertil Steril 2010; 94: 2596-9、Fertil Steril 2009; 91: 1012-7 等）、本剤 90 mg 連日投与とプロゲステロン筋肉内投与又は本邦で既承認であるルティナス腔錠を含む他のプロゲステロン経腔製剤と有効性を比較する複数の臨床試験において、有効性及び安全性が対照薬と同様であることが報告されている。以上に加え、本剤の製造販売後のデータにおいても新たなリスクを示唆するシグナルは観察されていないことも踏まえ、国内第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量として 90 mg 1 日 1 回連日投与を選択したことは妥当である。

機構は、本剤 90 mg 又は 180 mg の隔日投与に比較して 90 mg の連日投与において、より確実な有効性が期待できることを示す具体的なデータはないが、海外第Ⅲ相試験、海外における本剤を用いた臨床試験の報告において、本剤 90 mg 連日投与の有効性及び安全性が確認されており、製造販売後の使用実績も当該用法・用量にて積まれ、問題等が指摘されていないことを踏まえて、堅牢な用量設定のためのデータがない中で国内第Ⅲ相試験において当該用法・用量を設定したことはやむを得なかったと判断した。

7.R.2.2 有効性の評価について

申請者は、本剤の有効性の評価について、以下のように説明した。日本産科婦人科学会の 2009 年の ART 治療実績における新鮮胚移植の妊娠率を参考に、国内第Ⅲ相試験における本剤の CPR の目標値を 24.3%とし、本剤群とプロゲステロン筋注製剤群との CPR の差について 14%の差を検出するよう設計された比較試験において CPR に有意な差が認められなかったこと（Fertil Steril 2010; 94: 2596-9）、及び本剤の他の経腔製剤に対する非劣性を評価する臨床試験において非劣性マージンは 10%とされていたこと（Fertil Steril 2009; 91: 1012-7）を踏まえ、より保守的な-10%を非劣性マージンとし、国内第Ⅲ相試験における CPR についての評価の基準値を 14.3%（24.3-10%）と設定した。国内第Ⅲ相試験の結果、主要評価項目である CPR は、ITT では 28.5%（35/123 例）、両側 95%信頼区間の下限値は 20.7%、PPS では 27.8%（32/115 例）、両側 95%信頼区間の下限値は 19.9%であり、いずれも事前に設定した許容限界値 14.3%を上回ったことから、本剤は、本邦における現在の治療成績に劣らず有効であることが示されたと考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験の CPR の評価の基準値を 14.3%と設定したことについて、当該閾値を上回れば、本剤には臨床的に意味がある有効性が示されたと判断できるのかを説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。公表されている臨床試験における IVF-ET 後にプラセボ投与又は無処置であった患者の妊娠率は 8.3~18.6%の範囲であり（Gynecol Obstet Invest 2005; 60: 67-74）、それらの臨床試験結果を併合した場合の妊娠率は 14.4%であった。これらの妊娠率は、閾値として設定した 14.3%と同程度であったことから、CPR の両側 95%信頼区間の下限値が 14.3%を上回れば、本剤には臨床的に意味がある有効性が示されたと判断できると考える。

なお、海外第Ⅲ相試験は、国内第Ⅲ相試験の約 20 年前にフランス及びベルギーで実施されたが、20 年前と比較しても、国内外で不妊治療の対象となる患者、治療手技や使用薬剤に大きな差はない（Human Reproducton 1990; 5: 565-9、Human Reproduction Update 2005; 11: 439-59）と考え、国内第Ⅲ相試験と海外第Ⅲ相試験の CPR を比較したところ、各試験での投与期間は、国内第Ⅲ相試験では採卵から 12 週間+

2～6 日間、海外第Ⅲ相試験では胚移植後 30 日間と異なり、組み入れられた患者の年齢にも若干の違いがある（国内第Ⅲ相試験：34.51±3.76 歳、海外第Ⅲ相試験：31.8±3.3 歳）ものの、国内第Ⅲ相試験の CPR（第 5 週）28.5%は、海外第Ⅲ相試験の CPR（第 30 日）29%（40/139 例）と同程度であった。

機構は、以下のように考える。非対照試験として実施した国内第Ⅲ相試験において本剤が有効であると評価する基準を設定するにあたり、本剤の CPR の目標値を国内の治療実績から 24.3%と設定したことは妥当であるが、単に他の比較臨床試験の非劣性マージンが 10%であることを理由に CPR の目標値から 10%を減じて評価の基準値を 14.3%と設定したことについては適切とは言い難い。しかしながら、CPR の両側 95%信頼区間の下限値が 14.3%を上回ることの意義を考えたとき、複数の海外臨床試験の報告におけるプラセボ投与時又は無処置時の結果を併合した場合の CPR は 14.4%であったとの申請者の説明を踏まえると、国内第Ⅲ相試験において CPR の両側 95%信頼区間の下限値が当該評価の基準を上回ることをもって、概ね本剤が臨床にて有効であると評価することは可能であると判断した。国内第Ⅲ相試験で CPR の両側 95%信頼区間の下限値が 14.3%を上回っていることから、本剤の有効性は示されたと判断できる。また、国内第Ⅲ相試験における CPR は海外第Ⅲ相試験結果と同程度であったことを踏まえると、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考える。さらに、本邦における医療実態での報告や、既承認のルティナス錠の臨床試験で認められている妊娠率と比較して大きく異なる成績ではないこと（7.R.1 参照）、及び海外において ART における黄体補充の適応にて本剤が承認されていることも踏まえると、本邦においても、本剤には臨床的に十分な有効性が期待されるものと判断する。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験での有害事象の発現割合は 61.7%（92/149 例）であった。最も多く報告された有害事象は OHSS（21.5%（32/149 例））であり、その重症度の内訳は軽度 16.1%（24 例）、中等度 2.7%（4 例）、重度 2.7%（4 例）であった。OHSS は、いずれも COS によるものと判断され、本剤との因果関係が否定されていること、既承認薬であるルティナス錠の国内第Ⅲ相臨床試験における OHSS の発現割合は 20.4%（22/108 例）であり、国内第Ⅲ相試験と同程度であったことを踏まえると、本剤特有のリスクではないと考える。また、便秘 8.1%（12 例）、腹痛 7.4%（11 例）及び下痢 6.7%（10 例）が比較的高頻度で認められたが、これらの事象は他のプロゲステロン製剤の副作用としても知られている事象であることを踏まえると、本剤の使用にあたって、問題となる事象ではないと考える。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象とその発現割合は、腔出血 2.7%（4 例）、腹痛及び体内異物 1.3%（2 例）、便秘、下痢、軟便、膀胱炎、外陰部炎、尿中ケトン体陽性、切迫流産、妊娠時出血、不正子宮出血及びばら色糞糠疹 0.7%（1 例）であり、このうち、切迫流産は重篤であった。切迫流産は本剤との関連ありと判断されたものの、本剤投与終了後に発現していたことから、既に胎盤形成が完了していたと推定される症例であり、経過観察にて回復している。切迫流産は不妊治療に伴って一般的に認められる事象であり、本剤投与によって特段問題となるものではないと考える。また、海外第Ⅰ相及びⅡ相試験（321-01 試験、1620 F04 試験、1620 B01 試験、QCL/012 試験）では、頭痛、腔の出血、乳房症状及び腹痛が副作用として報告されているが、これらの事象はいずれもプロゲステロン製剤で既に知られている事象であった。以上より、国内外の臨床試験で認められた有害事象は他のプロゲステロン製剤で既知の事象や不妊治療に伴い発現する事象であり、日本人患者での本剤の安全性に特段の問題は認められないと考える。

機構は、安全性の理由により本剤の投与を中止した症例について、本剤の安全性上の問題が示唆されていないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。有害事象により投与を中止した患者は OHSS が 9 例（重度 2 例、中等度 2 例、軽度 5 例）、卵巣腫大（軽度）が 1 例及び不正子宮出血（中等度）が 1 例であり、不正子宮出血 1 例を除き、治験薬との因果関係はないと判定された。転帰は、最終観察日の時点で未回復であった OHSS の 1 例を除き、いずれも回復しており、OHSS 9 例及び卵巣腫大 1 例は胚移植は行わず経過観察により改善し、不正子宮出血 1 例は試験中止に加え薬物療法により回復した。いずれも適切な管理によりさらなる重症化や後遺症の回避が可能な事象であり、また本剤に限らず不妊治療に伴い発現する事象であることから、本剤による特別な安全性の問題を示唆するものではないと考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験で最も報告された OHSS に関する申請者の説明は理解可能であり、OHSS 発症は本剤特有のリスクではないと判断できる。また、本剤を用いた臨床試験において死亡例は認められておらず、投与中止に至った有害事象はいずれも適切な対処により管理可能な事象であったこと、本剤を用いた国内外の臨床試験において他のプロゲステロン製剤で知られていない有害事象は認められておらず、副作用の発現状況は既承認薬であるルティナス錠と同程度である（7.R.1 参照）と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既承認薬であるルティナス錠と大きく変わるものではなく、日本人における本剤の安全性に特別な懸念は示されていないと判断できることから、本剤を ART における黄体補充に用いる際の安全性は許容可能である。

7.R.4 本剤の投与対象について

機構は、国内第Ⅲ相試験には GnRH アナログ製剤と FSH 製剤が併用された患者のみが組み入れられていたことを踏まえ、それ以外の方法により COS が行われた場合でも本剤の投与は必要と考えられるのか、また、COS 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、以下のように説明した。本邦においては、COS として、ゴナドトロピン製剤（FSH 製剤、又は hMG 製剤）単独、ゴナドトロピン製剤と GnRH アナログ製剤の併用、クロミフェン単独、ゴナドトロピン製剤とクロミフェンの併用が一般的に用いられている。

ゴナドトロピン製剤と GnRH アナログの併用では、黄体機能不全が起こるため、妊娠の成立のためには黄体補充が必要となる（Cochrane Database Sys Rev 2015; 7: Art.No.CD009154）。正常月経周期を有する女性に対して、クロミフェン単独、hMG 単独、クロミフェンと hMG 併用のいずれの COS を用いた場合にも、黄体機能は障害される頻度が高い（Fertil Steril 1996; 66: 587-92, Obstet Gynecol 1992; 79: 983-87）。したがって、COS の方法にかかわらず黄体補充を行う必要があると考える。また、COS の方法別に本剤を含むプロゲステロンによる黄体補充の有効性を検討した結果、クロミフェン単独、ゴナドトロピン製剤とクロミフェンの併用、ゴナドトロピン製剤（単独又は GnRH アゴニスト併用）のいずれの場合においても、黄体補充がない場合に比べ、高い CPR が示されている（Cochrane Database Sys Rev 2011; 10: Art.No.CD009154）。

以上を踏まえると、ART では、COS の方法によらず本剤の投与は必要であり、かつ有効性は期待できると考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験には、新鮮胚移植がなされる患者のみが組み入れられていたことを踏まえ、凍結胚移植時における本剤の投与は必要かつ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。凍結胚移植では、移植時に胚のステージと子宮内膜を同期させる必要があるため、移植にはホルモン補充周期又は自然排卵周期を利用する。ホルモン補充周期では黄体が形成されないため、黄体補充が不可欠である（生殖医療の必修知識. 杏林社; 2014, p314）。ホルモン補充周期下で凍結胚移植を受けるアジア人女性を対象とした臨床試験（Reprod Biomed Online 2008; 17: 318-323）において、本剤と他のプロゲステロン錠で同程度の有効性が認められている。自然排卵周期では、黄体補充は必須ではないものの、医療現場においては妊娠の不成立を阻止するとの観点からプロゲステロンが投与されており、自然排卵周期でのプロゲステロン投与が有効であったとの報告（Fertil Steril 2011; 95: 534-7）がある。

以上を踏まえると、国内第Ⅲ相試験の対象患者であった新鮮胚移植に加え、ホルモン補充周期又は自然排卵周期のいずれの周期を用いた凍結胚移植が施行された場合も、本剤の投与は必要であり、かつ有効性が示唆される。

機構は、国内第Ⅲ相試験には、ARTのうちICSIを含まないIVF-ETが施行された患者のみが組み入れられていたことを踏まえ、IVF-ET以外の胚移植法が実施された場合、あるいは受精方法がICSIであった場合にも、本剤の投与は必要かつ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では、COSや排卵操作に伴う顆粒膜細胞の除去等によって生じる黄体機能不全に対して、黄体補充が必要であると考えられており、プロゲステロンによる黄体補充は受精方法（ICSI実施の有無）によらず必要とされている（Reprod Biol Endocrinol 2012; 10: 107-114、Enhancing Success of Assisted Reproduction, InTech; 2012, p155-72）。また、ICSIを含むIVF-ET患者に本剤及び他のプロゲステロン経腔製剤を投与した海外臨床試験におけるICSI実施の有無別のCPRは同程度であった（「ルティナス錠 100mg」新薬承認申請資料）。さらに、海外における本剤の使用経験からは、GIFTやZIFT等の特定のARTの手技に関連した有効性及び安全性の懸念は示されていない。以上を踏まえると、受精方法（ICSI実施の有無）によらず、本剤の有効性は期待できると考える。

以上を踏まえると、受精方法（ICSI実施の有無）を含むARTの手技によらず本剤の投与は必要であり、かつ有効性は期待できる。

機構は、以下のように考える。COSの方法のうち、GnRHアナログとFSH製剤の併用については、国内第Ⅲ相試験で用いられ、本剤の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。また、それ以外の方法によりCOSが実施された患者においても黄体機能が低下しており、プロゲステロン投与の有用性が報告されていることから、COSの方法によらず、本剤の投与は必要であり、かつ本剤の有効性は期待できる。

新鮮胚移植に関しては、国内第Ⅲ相試験で本剤の有効性及び安全性が確認されており、本剤の投与対象として適切である。凍結胚移植において、ホルモン補充周期を用いる場合、黄体形成がされないことから、黄体補充が不可欠であり、海外で実施された臨床試験において本剤の有効性が示唆されていることを踏まえると、本剤の有効性は期待できる。一方、凍結胚移植において、自然排卵周期を用いる場合、月経周期が正常であり黄体機能が保たれていれば本剤の投与は不要な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において自然排卵周期を用いた凍結胚

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と判断できる。

国内第Ⅲ相試験では、ICSI を含まない IVF-ET が施行された患者のみを対象としており、これ以外の ART の手技（受精方法を含む）につ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、不妊治療の過程では、基本的に COS 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、受精方法を含む ART の手技によらず同様であると考えられる。本邦における ART 施行例においては、胚移植方法としては新鮮胚・凍結胚を用いた治療周期のうち約 98.7%（321980/326297 周期）で IVF-ET が、受精方法としては新鮮胚を用いた治療周期のうち 52.4%（108715/207337 周期）で ICSI が実施されているが（日産婦誌. 2014; 66: 2445-81）、これら本邦の医療実態で汎用されている ART の手技のうち、国内第Ⅲ相試験の対象とされなかった ICSI 施行例に対しても、海外臨床試験の報告から、本剤投与により ICSI 未施行例と同程度の有効性が認められていると考えられる。これに加え、黄体ホルモン補充という本剤の投与目的を考慮すると、受精方法を含む 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。

7.R.5 効能・効果について

機構は、GnRH アナログ製剤と FSH 製剤が併用された後に 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（7.R.2 及び 7.R.3 参照）並びに本剤の投与は、ART 及び COS の方法、新鮮胚移植と凍結胚移植の別、並びに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、ART において有用と考えられること（7.R.4 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」

7.R.6 用法・用量について

申請者は、国内第Ⅲ相試験において、本剤 90 mg を 1 日 1 回投与した際の日本人患者における有効性及び安全性が確認されたと判断し、本剤の用法・用量を「プロゲステロンとして 1 回 90 mg を 1 日 1 回、腔内に投与する」と設定することは適切であると説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験において、本剤 90 mg 1 日 1 回連日投与で既承認類薬と同様の臨床的意義のある有効性及び安全性が示されていると判断し（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、本剤の用量を 1 回 90 mg 1 日 1 回経腔投与とすることが妥当と判断した。

機構は、新鮮胚移植時及び凍結胚移植時の投与開始時期を用法・用量に設定する必要性について、検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。新鮮胚移植時の本剤の投与開始時期について、国内第Ⅲ相試験では本剤の投与開始時期を採卵日からと設定し、有効性及び安全性が示されたことに加え、プロゲステロン開始時期と妊娠率については、採卵 3 日後あたりまでは大きな差異はないが（Hum Reprod 2006;

21: 905-8)、それ以降になると低下する報告があること (Fertil Steril 2001; 76: 1140-3)、既承認の同種同効薬であるルティナス膣錠でも採卵日からの投与開始が規定されていることも踏まえ、採卵日から投与を開始することを本剤の用法・用量に規定することが妥当である。また、凍結胚移植時の本剤の投与開始時期について、凍結胚移植時には子宮内膜厚が 7 mm 以上となった後にプロゲステロンが投与されるとの記載が成書 (生殖医療の必修知識. 杏林社; 2014: p314) にあることを踏まえると、子宮内膜を分泌相に転換させるためには、プロゲステロン投与前にエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さに到達している必要があると考えることから、「ホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点から」と用法・用量で規定することが適切と考える。

機構は、投与開始時期について、新鮮胚移植を行う患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では、採卵日から設定され、本剤の有効性及び安全性が確認されていること、凍結胚移植時に、子宮内膜が一定の厚さに到達する前にプロゲステロンを投与すると、一定の厚さに達した後に投与した場合と比較して CPR が低下するとの報告 (Hum Reprod Update 2014; 20: 530-41、Cochrane Database Sys Rev 2015; 7: Art.No.CD009154) があることを踏まえると、申請者が提示した「採卵日 (また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」を追加することは妥当と考える。

機構は、申請者が、本剤の投与終了時期を「胎盤からのホルモン分泌が安定するまで」と設定したことについて、胎盤からのホルモン分泌が安定したかを評価できる客観的な臨床的検査法はないこと、及び本剤によりプロゲステロンを外部から投与している状態で胎盤からのホルモン分泌の充足性を判断することは不可能と考えることから、本剤の投与終了時期を用法・用量に設定する必要性について再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験においては、投与期間を「排卵後 12 週間+2~6 日間」と設定した。しかしながら、妊娠初期はプロゲステロンが黄体で産生されるが、徐々に黄体が崩壊し、それに引き続き胎盤でプロゲステロンが産生され、妊娠 6~10 週にプロゲステロン産生の主体が黄体から胎盤に移行すると推定されている (J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 97: 386-8)。胎盤が主たるプロゲステロン供給器官となっているかを確認する臨床検査法は存在しないが、最長 10 週間の投与を規定すれば、胎盤にプロゲステロン産生の主体が移行した期間を適切に反映していると考えられる。なお、最長 10 週間 (または妊娠 12 週まで) の投与は、類薬のルティナス膣錠の用法・用量とも合致する。以上を踏まえ、本剤の用法・用量においては、投与終了時期を最長 10 週間 (又は妊娠 12 週まで) と設定することが妥当と考える。

機構は、投与終了時期について、国内第Ⅲ相試験では排卵後 12 週間+2~6 日間まで本剤が投与されたものの、本剤を用いた複数の海外臨床試験の報告はおおむね妊娠 12 週までの投与期間で一定の有用性が確認されており、本邦で承認されているルティナス膣錠と比較した海外臨床試験の報告においても、最長 10 週間 (妊娠 12 週まで) の本剤投与によってルティナス膣錠と同程度の有効性及び安全性が確認されていること (Fertil Steril 2009; 91: 1012-7) を踏まえると、本剤においても、最長 10 週間 (又は妊娠 12 週まで) とすることは妥当と考える。

機構は、以上の議論を踏まえ、申請者が修正して提示した以下の用法・用量（案）は妥当と考える。

[用法・用量]

「プロゲステロンとして1回90mgを1日1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.R.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。本剤の使用実態下における安全性及び有効性の検討を目的として、本剤の適応患者を対象とした使用成績調査を実施する。調査項目は、有害事象の発現状況、血清中プロゲステロン濃度、妊娠の経過観察（生化学的妊娠、臨床的妊娠、継続妊娠、転帰）、児の所見等とする。観察期間は本剤投与開始後12週間、調査期間は1.5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2.0%以上でみられた有害事象のうち、副作用と判定された症例の発現割合は腔出血2.7%、腹痛1.3%、便秘、下痢及び妊娠時出血各0.7%であったことから、本調査におけるこれらの副作用発現割合を0.7%以上と推定し、少なくとも1例を95%以上の確率で検出するために必要な最小症例数として430例を収集することで、本剤に特徴的なこれらの副作用について、製造販売後の副作用発現状況が臨床試験成績と大きく異ならないか十分に検討可能と考えた。また、調査予定症例数を430例とした場合、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、GnRHアナログ製剤とFSH製剤の併用以外の方法でCOSがなされた患者や凍結胚移植がなされた患者についても、それぞれ120例、262例程度の収集が見込まれることから、有効性及び安全性の評価は可能と考えた。

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。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の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剤形と使用法が異なる製剤であり、ART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 4 月 8 日

申請品目

[販 売 名]	ワンクリノン腔用ゲル 90 mg
[一 般 名]	プロゲステロン
[申 請 者]	メルクセローノ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 7 月 22 日

1. 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、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 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、ワンクリノン腔用ゲル 90 mg（以下、「本剤」）の有効性を示す国内外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できること、既承認類薬と本剤を比較した海外臨床試験の報告、並びに本剤及び既承認類薬の国内第Ⅲ相臨床試験成績を踏まえると、両剤の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、本剤の剤形及び使用方法は既承認類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意義があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

1.2 有効性について

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、国内でのプラセボ対照臨床試験への参加について患者の理解が得られにくいこと、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ない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相試験における本剤の用法・用量を 90 mg 1 日 1 回連日投与と設定したことについて、海外の用量設定試験で用いた 90 mg 又は 180 mg 隔日投与と 90 mg 連日投与の有効性を直接比較したデータはないものの、海外において、90 mg 連日投与で実施された第Ⅲ相試験成績に基づき当該用法・用量が承認されていること、その後に実施された海外臨床試験の報告でも当該用法・用量の有用性が確認されており、これまでに海外で当該用法・用量の使用実績が蓄積された中でも特に問題点等が指摘されていないことを踏まえると、国内第Ⅲ相試験において当該用法・用量のみを設定し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。

国内第Ⅲ相試験において事前に設定した臨床的妊娠率（以下、「CPR」）の評価基準の設定根拠は十分ではなかったものの、本邦での ART 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 CPR を踏まえると、結果的には、当該評価基準を上回ることを以て本剤が有効であると評価することは可能

であった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相試験の結果、本剤の CPR の両側 95%信頼区間の下限値が事前に設定した評価基準を上回っていたこと、国内外の第Ⅲ相試験における本剤使用時の CPR は同程度であったこと、国内第Ⅲ相試験における CPR は本邦の医療実態や既承認類薬の臨床試験における CPR と比較して大きく異なる成績でないこと、及び海外では「ART における黄体補充」の適応にて本剤が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。

1.3 安全性について

本剤を用いた国内外の臨床試験において他のプロゲステロン製剤で知られていない有害事象は認められず、副作用の発現状況は既承認類薬と同程度であったことに加え、国内第Ⅲ相試験において最も多く報告された卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) は本剤特有のリスクではなく、投与中止に至った有害事象はいずれも適切な対処により管理可能であったと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。

1.4 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) アナログ及び卵胞刺激ホルモン (FSH) 製剤による調節卵巣刺激施行後に、卵細胞質内精子注入法 (ICSI) を除く体外受精-胚移植 (IVF-ET) が実施された患者のみが対象とされたが、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、ART を受ける対象の全体が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。

1.5 効能・効果について

国内第Ⅲ相試験から本剤の ART における黄体補充に関する有効性が示唆されており、既承認類薬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判断できることから、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」

1.6 用法・用量について

国内第Ⅲ相試験において、本剤 90 mg 1 日 1 回連日投与で既承認類薬と同様に臨床的意義のある有効性及び安全性が示されたことから、本剤の用法・用量を 1 回 90 mg 1 日 1 回経膈投与とすることが妥当であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

また、用法・用量において、国内第Ⅲ相試験の結果及び文献に基づき、投与開始時期を「採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）」と設定するとともに、既承認類薬との比較試験を含む本剤を用いた複数の海外臨床試験の報告を

踏まえ、投与終了時期を「最長 10 週間（又は妊娠 12 週まで）」と設定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 90 mg を 1 日 1 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。」

1.7 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.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 8）が提出された。

表 8 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握する
調査方法	中央登録方式
対象患者	ART 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 12 週間（継続妊娠症例については、妊娠の転帰と児の所見も調査する）
予定症例数	430 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 症例背景 ・ 胚移植の状況（調節卵巣刺激方法、採卵状況、受精方法、胚移植方法、胚移植の種類等） ・ 本剤の投与状況 ・ 有害事象の発現状況 ・ 有効性（臨床妊娠率（胚移植後 5 週時の経腹又は経膈超音波検査による確認）、生化学的妊娠率（胚移植後 14 日の尿中又は血清中 β-hCG）、継続妊娠率） ・ 妊娠の転帰、児の所見 ・ 血中プロゲステロン濃度

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 9 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、並びに表 10 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た。

表 9 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
<ul style="list-style-type: none"> ・ 全身性過敏症反応 ・ 血栓性障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 先天異常 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠に関する有効性 		

表 10 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

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

2. 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

2.1 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。

2.2 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（CTD5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

3. 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、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新投与経路医薬品であることから、再審査期間は本品目と同一の有効成分、投与経路及び効能又は効果を有する既承認の「ルティナス錠 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。

[効能又は効果]

生殖補助医療における黄体補充

[用法及び用量]

プロゲステロンとして 1 回 90 mg を 1 日 1 回、胎盤からのホルモン分泌が安定するまで（最長 12 週間）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。

（取消し線：申請時用法及び用量からの削除、下線：申請時用法及び用量への追記）

[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。

以上