

審査報告書

令和4年8月12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] デュファストン錠 5 mg
[一般名] ジドロゲステロン
[申請者] マイラン EPD 合同会社
[申請年月日] 令和4年3月25日
[剤形・含量] 1錠中にジドロゲステロン 5 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(令和4年2月25日付け薬生薬審発 0225 第1号) に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成22年9月15日付け薬食審査発 0915 第3号) に基づく迅速審査

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、令和4年2月25日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ジドロゲステロン 生殖補助医療における黄体補充」に関する事前評価及び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及び安全性は確認されているものと判断する。

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

[効能又は効果]

無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）又は生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、月経困難症、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、子宮内膜症、切迫流早産、習慣性流早産、調節卵巣刺激下における早発排卵の防止、生殖補助医療における黄体補充

(下線部追加)

[用法及び用量]

〈無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）又は生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期

の調整、月経困難症、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、子宮内膜症、切迫流産、習慣性流産)

ジドロゲステロンとして、通常成人 1 日 5～15 mg を 1～3 回に分割経口投与する。子宮内膜症には 1 日 5～20 mg を経口投与する。

〈調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉

ジドロゲステロンとして、通常、月経周期 2～5 日目より 1 日 20 mg を 1 又は 2 回に分割経口投与する。

〈生殖補助医療における黄体補充〉

ジドロゲステロンとして、通常、1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

(下線部追加)

審査報告

令和4年8月12日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] デュファストン錠 5 mg
[一般名] ジドロゲステロン
[申請者] マイラン EPD 合同会社
[申請年月日] 令和4年3月25日
[剤形・含量] 1錠中にジドロゲステロン 5 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）又は生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、月経困難症、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、子宮内膜症、切迫流早産、習慣性流早産、調節卵巣刺激下における早発排卵の防止、生殖補助医療における黄体補充

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

〈無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）又は生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、月経困難症、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、子宮内膜症、切迫流早産、習慣性流早産〉

ジドロゲステロンとして、通常成人 1 日 5～15 mg を 1～3 回に分割経口投与する。子宮内膜症には 1 日 5～20 mg を経口投与する。

〈調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉

ジドロゲステロンとして、通常、月経周期 2～5 日目より 1 日 20 mg を 1 又は 2 回に分割経口投与する。

〈生殖補助医療における黄体補充〉

ジドロゲステロンとして、通常、1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....3
2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略.....4
3. 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.....5
4. 総合評価.....5

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、オランダ Philips Duphar 社（現 Solvay 社）により合成及び開発されたプロゲステロン誘導体であり、プロゲステロン様の作用を有する。本邦では、1964 年 10 月に「無月経、月経不順、月経困難症、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、子宮内膜症、切迫流早産、習慣性流早産、月経前緊張症」の効能・効果で承認されて以降、1975 年 6 月の再評価の結果、効能・効果は「無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）、月経困難症、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、子宮内膜症、切迫流早産、習慣性流早産」とされ、2022 年 3 月に「調節卵巣刺激下における早発排卵の防止」及び「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の効能・効果が追加で承認されている。海外では、2022 年 8 月現在、本薬は 30 以上の国又は地域で承認されている。

通常、プロゲステロンは排卵後に形成される黄体から分泌され、子宮内膜に作用することで、妊娠の成立及び維持のために必要な分泌期子宮内膜への構造変化等を促す。新鮮胚移植においては、移植前の COS でエストロゲンが生理的な範囲を超えて高値になるため、脳下垂体からの LH 分泌が低下すること、COS に GnRH アゴニスト等を使用した場合にはこれらの薬剤による LH 分泌抑制の影響が採卵後も一定期間残ること、及び採卵時に卵胞膜細胞の多くが取り除かれることにより、黄体形成が不十分になるため、妊娠の成立に黄体補充が必要となる。自然周期の凍結融解胚移植においては、自発的な排卵後に胚移植を行うため、理論上、黄体補充は必要ないと考えられるが、海外臨床試験において自然周期の凍結融解胚移植の場合でも排卵後から黄体補充を行った場合の方がより高い妊娠率であったとの報告がある（Fertil Steril. 2011; 95: 534-7、Obstet Gynecol Sci. 2014; 57: 291-6）。ホルモン補充周期の凍結融解胚移植においては、胚移植が可能な子宮内膜を形成するために、エストロゲンの投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点から黄体補充が必要となり、さらに排卵が起こらず黄体が形成されないことから、妊娠の成立及び維持のために黄体補充を継続する必要がある。

本薬は、欧米等 6 カ国¹⁾において、ART における黄体補充の効能・効果で承認されておらず、国内外の成書にも ART における黄体補充を目的とした本薬の使用に関する記載はない。しかしながら、欧州生殖医学会 (ESHRE) の診療ガイドラインでは、黄体補充を目的とした本薬の使用が推奨されている（Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009）。新鮮胚移植施行患者を対象とした海外臨床試験において、本邦で ART における黄体補充の効能・効果で承認されているプロゲステロン腔用ゲル（Hum Reprod 2018; 33: 2212-21）及びプロゲステロン腔用カプセル（Gynecol Endocrinol 2007; 23: 68-72）それぞれに対して、黄体補充に関する有効性について本薬の非劣性が示されている。また、自然周期における凍結融解胚移植施行患者を対象とした海外臨床試験において、本薬を用いた黄体補充とプロゲステロン腔用ゲルを用いた黄体補充で妊娠率が同程度であることが示されており（J Gynecol Obstet Hum Reprod 2021; 50: 102030）、ホルモン補充周期における凍結融解胚移植施行患者を対象とした海外臨床試験において、本薬を用いた黄体補充とプロゲステロン筋注剤及びプロゲステロン腔用坐剤を用いた黄体補充で妊娠率が同程度であることが示されている（Asian Pac J Reprod 2016; 5: 490-4）。

本邦では、申請効能・効果に係る臨床試験は実施されていないものの、自然周期における凍結融解胚移植施行患者を対象とした後方視的検討では、本薬投与例とプロゲステロン腔錠投与例で妊娠率及び生産率が同程度であったことが確認でき（日受精着床会誌 2019; 36: 92-7）、また、国内公表文献から、新鮮胚移植又は凍結融解胚移植によらず本薬が ART における黄体補充を目的として投与されている実態が確認できる（日産婦会誌 2011; 63: 697、日受精着床会誌 2019; 36: 46-52 等）。さらに、本邦の医療現

1) 米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州

場の実態を踏まえて作成された国内の診療ガイドライン（生殖医療ガイドライン、一般社団法人日本生殖医学会;2021.p88-93、101-4）において、新鮮胚移植及び凍結融解胚移植における黄体補充で使用される薬剤として本薬が挙げられている。

国内外での本薬の使用状況を踏まえ、一般社団法人日本生殖医学会より、本薬の ART における黄体補充に関する要望が提出された。令和 3 年 10 月 13 日開催の第 48 回検討会議において、本要望内容は医療上の必要性が高いと判断され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（令和 3 年 10 月 15 日付け医政研発 1015 第 3 号・薬生薬審発 1015 第 7 号）により申請者に対して開発要請がなされた。その後、令和 4 年 1 月 26 日開催の第 50 回検討会議において公知申請の該当性報告書が取り纏められた。当該報告書に基づき、令和 4 年 2 月 25 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において事前評価が行われ、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和 4 年 2 月 25 日付け薬生薬審発 0225 第 1 号）及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け厚生労働省医薬品局総務課・厚生労働省医薬食品局審査管理課・厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）等について、更に追加・修正すべき点はないか検討した。

2.R.1 添付文書（案）について

機構は、本薬を ART における黄体補充に使用した際の安全性情報を踏まえ、本申請効能・効果及び申請用法・用量での使用にあたり、添付文書（案）における注意喚起が十分であるのか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の販売開始（1965 年 10 月）以降 2022 年 5 月 31 日までに収集した国内副作用報告（重篤例）のうち、不妊治療に関連した目的で本剤を使用した症例は 5 例 8 件（紅斑・上腹部痛、眼出血、大脳動脈閉塞・片麻痺、OHSS・腹水、OHSS）であった。OHSS が発現した 2 例は、いずれもゴナドトロピン製剤が併用されていたが、本剤は COS 下で内因性ゴナドトロピンを抑制し、早発排卵を防止するために投与されること等から、当該 2 例の OHSS が本剤に起因して発現した可能性は低いと考える。OHSS は、不妊治療に十分な知識と経験を有する医師であれば重症度に応じた治療が適切に行われると考えられ、上記の医師のもとで本剤を使用するよう注意喚起していることから、本剤投与時の OHSS の発現が臨床上の大きな問題にはならないと考える。一方、OHSS 以外の事象については、詳細な情報が乏しく本剤との関連性を評価することが困難であり、これらの事象の注意喚起は現時点では不要と考える。

また、本薬の安全性を検討したメタアナリシス（Gynecol Endocrinol 2022; 38: 279-87）において、ARTにおける黄体補充の目的で本薬（20～40 mg/日）を使用した症例で、プロゲステロン経腔投与製剤投与例と同様に、乳房痛、乳房膨満感、腔関連事象（腔出血、腔分泌物、性交困難）、頭痛、浮動性めまい、腹痛、腹部膨満感、鼓腸、便秘、悪心、嘔吐が有害事象として認められている旨記載がある。それらの有害事象のうち、腔分泌物、性交困難は、当該メタアナリシス中で発現頻度が稀である旨の記載があること等から現時点で添付文書での注意喚起は不要と考えるが、その他の事象については、本薬はプロゲステロン様作用を示すこと、及び本邦においてARTにおける黄体補充に係る効能・効果で承認されているプロゲステロン経腔投与製剤の副作用として注意喚起されている事象であること等から、本剤の副作用として添付文書に、乳房痛、腔出血、腹痛、腹部膨満感、鼓腸、便秘を追記して注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。OHSSに係る国内副作用報告（重篤例）は、いずれもゴナドトロピン製剤によるCOS下で本剤が併用された事例であり、COS下での本剤の投与は、申請者が説明するように、内因性のゴナドトロピンの放出抑制による早発排卵の防止が目的であること等を踏まえると、当該報告のOHSSは本剤に起因した可能性は低く、今回申請された効能・効果及び用法・用量での使用に際して、本剤によりOHSSが発現する可能性は低いものと判断する。ただし、OHSSは不妊治療で注意を要すべき事象であること、及びその管理方法は不妊治療に携わる医師においては周知であることを考慮し、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで本剤を使用する旨の注意喚起を行うことが妥当と判断する。

本邦でARTにおける黄体補充の効能・効果で承認されているプロゲステロン経腔投与製剤と本薬の安全性プロファイルは同様である旨を報告したメタアナリシス（Gynecol Endocrinol 2022; 38: 279-87）に記載された本薬投与例での有害事象のうち、乳房痛、腔出血、便秘、鼓腸、腹部膨満感及び腹痛については、本薬はプロゲステロン様作用を示すこと、並びに既承認のプロゲステロンの経腔投与製剤で副作用として添付文書において注意喚起されていることを踏まえ、本剤の添付文書でも副作用として注意喚起することが妥当と判断する。

以上の検討を踏まえ、本剤のARTにおける黄体補充の目的での使用に関する添付文書（案）の注意喚起は妥当と判断する。

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

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和4年2月25日付け薬生薬審発0225第1号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

令和4年2月25日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）又は生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の

調整、月経困難症、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、子宮内膜症、切迫流早産、習慣性流早産、調節卵巣刺激下における早発排卵の防止、生殖補助医療における黄体補充

(下線部追加)

[用法・用量]

〈無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）又は生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、月経困難症、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、子宮内膜症、切迫流早産、習慣性流早産〉

ジドロゲステロンとして、通常成人 1 日 5～15 mg を 1～3 回に分割経口投与する。子宮内膜症には 1 日 5～20 mg を経口投与する。

〈調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉

ジドロゲステロンとして、通常、月経周期 2～5 日目より 1 日 20 mg を 1 又は 2 回に分割経口投与する。

〈生殖補助医療における黄体補充〉

ジドロゲステロンとして、通常、1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

(下線部追加)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ART	Assisted reproductive technology	生殖補助医療
COS	Controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
GnRH	Gonadotropin releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
LH	Luteinizing hormone	黄体化ホルモン
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	デュファストン錠
本薬	—	ジドロゲステロン