

再審査報告書

令和 3 年 11 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ルテウム腔用坐剤 400 mg
有 効 成 分 名	プロゲステロン
申 請 者 名	あすか製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	生殖補助医療における黄体補充
承 認 の 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 年 月 日	平成 28 年 3 月 28 日
再 審 査 期 間	平成 28 年 3 月 28 日～令和 2 年 9 月 25 日
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。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ルテウム腔用坐剤 400 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の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 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
使用成績調査	使用成績調査	患者向け資材の作成と提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	生殖補助医療における黄体補充を目的に本剤の投与を受ける女性を対象に、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。併せて、安全性及び有効性に影響を与える背景等の要因について検討する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 血栓症 ^{※1} <重要な潜在的リスク> 出生児への影響 ^{※2} <重要な不足情報> 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
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行う女性
実施期間	平成 28 年 7 月～平成 30 年 6 月
目標症例数	700 例
観察期間	本剤投与開始から 3 カ月 妊娠が成立した女性については、可能な限り、妊娠転帰及び出生児の状況観察を行う。
実施施設数	88 施設
収集症例数	1,092 例
安全性解析対象症例数	1,090 例
有効性解析対象症例数	1,035 例
備考	^{※1} MedDRA 検索式 (SMQ) 「塞栓および血栓」に包含される基本語 (PT) ^{※2} 出生児において報告された副作用・感染症を集計した。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 患者向け資材の作成と提供の概要

患者向け資材の作成と提供	
目的	本剤を適正に使用するために、腔内への挿入方法、25℃以下での保存及び一度溶けた薬剤は使用しないことについて確実な理解を促す。
安全性検討事項	該当なし
具体的な方法	• 本剤の納入に際し、医薬情報担当者が本資材について説明し、活用を依頼する。 • 本剤の個装箱に封入し、使用者への本資材の提供を依頼する。 • 本資材を企業ホームページに掲載する。
実施期間	販売開始時から継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象 1,090 例のうち、22 例に 26 件の副作用が認められ、発現した副作用は、妊娠高血圧 3 件等であった。本調査における副作用発現割合は 2.0% (22/1,090 例) であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）における副作用発現割合 19.8% (16/81 例) に比べて高くなかった。

安全性検討事項のうち、血栓症に関する副作用は、使用成績調査では認められなかった。出生児への影響に関しては、使用成績調査において出生児に認められた副作用は 9 例 12 件で、発現した事象は低出生体重児 5 件、早産児 3 件、口唇裂、心室中隔欠損症、骨盤位及び胎児発育不全 各 1 件であったが、いずれも本剤との因果関係は明確ではないことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

重要な不足情報に関して、使用成績調査の安全性解析対象のうち、肝機能障害を有する患者は 4 例であったが、副作用が認められた症例はなく、現時点で新たな安全対策は必要ないと考えた。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間終了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用はなく、予測できない重篤な副作用は 12 例 14 件、予測できない非重篤な副作用は 12 例 13 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間終了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 2 件以上収集された副作用は表 5 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との因果関係が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	23	27	12	14	12	13
妊娠、産褥および周産期の状態	19	23	9	11	11	12
前置胎盤	2	2	2	2	0	0
早産	2	2	0	0	2	2
早産児	3	3	1	1	2	2
胎児死亡	2	2	2	2	0	0

低出生体重児	5	5	3	3	2	2
妊娠高血圧	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version 23.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例 1,035 例から尿定性又は血中のヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）による妊娠検査が未実施であった 20 例を除いた 1,015 例のうち、妊娠検査が陽性であった症例の割合（妊娠検査陽性率）は 39.0%（396/1,015 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）での本剤投与 2~3 週時における妊娠陽性率（41.9%（31/74 例））と同程度であった。

また、有効性解析対象症例 1,035 例から超音波検査が未実施であった 23 例を除いた 1,012 例での臨床妊娠率¹⁾は 35.3%（357/1,012 例）であり、妊娠継続率²⁾は 30.8%（312/1,012 例）であった。本調査での結果は、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）での臨床妊娠率（35.1%（26/74 例））、妊娠継続率（26.4%（19/72 例））と同程度であり、本剤の妊娠に関する有効性について新たな問題は認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した外国の措置報告はなく、研究報告は 4 件であった（表 6）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 6 研究報告の概要

研究報告	① 不妊治療薬の使用による境界悪性卵巣腫瘍発症リスクを検討したデンマークのコホート研究に関する報告（平成 28 年 5 月） ② プロゲステロンによる不妊治療と出生児の自閉症スペクトラム障害の発現との関連性を検討した、イスラエルにおける研究に関する報告（平成 30 年 7 月） ③ 胚盤胞移植に際し、筋注によるプロゲステロン補充と経腔剤による補充と筋注及び経腔の併用による補充での妊娠継続率を比較検討した研究に関する報告（平成 30 年 12 月） ④ 髄膜腫を切除した閉経前女性を対象として、プロゲステロン単独とエストロゲン及びプロゲステロン併用での避妊による髄膜腫再発リスク及び再発までの期間を比較した研究に関する報告（平成 31 年 3 月）
------	---

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

¹⁾ 本剤投与 3~4 週時において胎嚢が確認された症例の割合（%）

²⁾ 本剤投与 10 週時において胎児心拍が確認された症例の割合（%）

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上