

再審査報告書

令和 3 年 10 月 28 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ルティナス膣錠 100 mg
有 効 成 分 名	プロゲステロン
申 請 者 名	フェリング・ファーマ株式会社
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 100 mg を 1 日 2 又は 3 回、採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）から最長 10 週間（又は妊娠 12 週まで）膣内に投与する。
承 認 年 月 日	平成 26 年 9 月 26 日
再 審 査 期 間	6 年
承 認 条 件	なし

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

ルティナス腔錠 100 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
血栓症関連事象	出生児への影響	肝機能障害に関する安全性
有効性に関する検討事項		
妊娠に関する有効性		

表 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（ルティナス腔錠 100 mg 専用アプリケータ使用説明書）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公表

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	使用実態下における安全性及び有効性を把握するため、本剤の投与を受けた患者を対象に、以下の事項を確認する。 - 主に有害事象の発現状況（種類、頻度、時期）及びそのリスク因子の探索 - 安全性、有効性等に影響を与えと考えられる要因 - 未知の副作用及び使用実態下における副作用発生状況 - 妊娠の有無等の有効性に関する情報の収集 - 出生児への影響の有無
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 血栓症関連事象^{※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> 肝機能障害に関する安全性
有効性に関する検討事項	妊娠に関する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果である「生殖補助医療における黄体補充」を必要とする患者
実施期間	平成 27 年 6 月～令和元年 12 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	標準観察期間は黄体補充が必要とされる妊娠初期の 10 週間（妊娠 12 週）とする。本剤投与期間後に妊娠を継続されている場合、妊娠の転帰及び娩出後の児における退院までの状況についても確認する。
実施施設数	82 施設
収集症例数	1,131 例

安全性解析対象症例数	1,124 例
有効性解析対象症例数	1,070 例
備考	※ ¹ MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「塞栓および血栓」及び「血栓性静脈炎」に該当する事象 ※ ² 娩出後の児に起きている副作用を集計した。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 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（ルティナス腔錠 100 mg 専用アプリケーター使用説明書）の作成及び提供の概要

患者向け資材（ルティナス腔錠 100 mg 専用アプリケーター使用説明書）の作成及び提供	
目的	本剤の適切な投与方法につき解説し、確実な効果を得るための本剤の腔内への挿入方法につき患者の確実な理解を促す。
安全性検討事項	該当なし
具体的な方法	• 本剤納入時に医薬情報担当者が医療機関へ提供、説明し、資材の活用を依頼する。 • 本剤個装箱等に封入し、医療機関へ資材の患者への提供を依頼する。 • 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

表 5 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表の概要

企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表	
目的	製造販売後における副作用発現状況の最新情報を提供する。
安全性検討事項	血栓症関連事象、出生児への影響、肝機能障害に関する安全性
具体的な方法	実施期間：販売開始時から継続中 更新頻度：再審査期間中は安全性定期報告提出毎に、それ以降は 1 年毎に更新する。
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 1,124 例の症例（母体）のうち 47 例に副作用が認められ、発現した副作用は、性器出血 27 件、切迫流産及び膣びらん 各 3 件等であった。本調査における副作用発現割合は 4.2% (47/1,124 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 8.3% (9/108 例) に比べて高くなかった。

安全性検討事項のうち、血栓症関連事象の副作用は、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、使用成績調査の安全性解析対象のうち、胚移植が行われた 1,106 例の症例の児において認められた副作用は 4 例 5 件で、発現した事象は新生児黄疸 2 件、胎動異常、脳性麻痺及び心室中隔欠損症 各 1 件であった。児における副作用発現割合は 0.4% (4/1,106 例) であり、承認時までの臨床試験（海外臨床試験）における副作用発現割合 (3.2% (14/426 例)) と比べて高くなく、新たな問題点は認められなかった。

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症例は 7 例で、このうち 2 例に副作用が認められた。発現した副作用は性器出血 2 件で、いずれも非重篤であり、肝胆道系障害や肝機能障害の増悪の副作用は認められなかったこと等から、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 8 例 8 件、予測できない重篤な副作用は 26 例 38 件、予測できない非重篤な副作用は 121 例 151 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 3 件以上収集された副作用は表 6 のとおりであった。性器分泌物及び膣分泌物については、本剤の作用によるものか、投与手技の問題で本剤の基剤成分が膣から漏れたものかを区別しにくい事例であった。その他の副作用に関しても、本剤との関連性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 6 「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	144	189	26	38	121	151
感染症および寄生虫症	22	27	7	10	16	17
腹膜炎	7	7	2	2	5	5
子宮内膜炎	9	9	1	1	8	8
皮膚および皮下組織障害	9	9	3	3	6	6
そう痒症	3	3	0	0	3	3
妊娠、産褥および周産期の状態	17	22	11	15	6	7
切迫流産	5	5	2	2	3	3
生殖系および乳房障害	68	73	1	1	67	72
性器分泌物	34	34	0	0	34	34
膣びらん	4	4	0	0	4	4
膣分泌物	22	26	0	0	22	26
一般・全身障害および投与部位の状態	11	11	0	0	11	11
倦怠感	4	4	0	0	4	4

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 1,070 例のうち血清プロゲステロンが測定された症例では、本剤の投与開始時の血清プロゲステロン濃度(平均値±標準偏差(測定症例数))は 1.605 ± 4.228 ng/mL (520 例)であり、胚移植時の血清プロゲステロン濃度は 17.430 ± 20.596 ng/mL (371 例)であった。本剤投与により、多くの症例において血清プロゲステロン濃度が黄体期基準 (10 ng/mL) を満たす濃度に達した。

また、有効性解析対象症例 1,070 例の臨床妊娠率¹⁾は 41.4% (443/1,070 例)であった。新鮮胚移植症例に限ると、本調査での臨床妊娠率は 28.8% (44/153 例)で、新鮮胚移植がなされる被験者を対象とした承認時までの臨床試験(国内第Ⅲ相試験)での臨床妊娠率 22.2% (20/90 例)と比べて低くなく、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。

¹⁾ 有効性解析対象症例のうち、胎嚢の確認「あり」の症例の割合 (%)。

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3件、研究報告は5件であった（表7）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否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7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency（以下、「MHRA」）により、本剤の海外の製造委託会社における GMP 不遵守について文書が発行され、ドイツ、スロベニア等でリコールが行われた（平成 28 年 8 月） ② 米国食品医薬品局（FDA）の Drug Safety Labeling Changes（SLC）ホームページに、プロゲステロン注射剤の labeling 改訂（セサミオイル/種に対する過敏症の既往歴がある患者への投与は禁忌であることの追記等）情報が掲載された（平成 30 年 9 月） ③ MHRA のホームページに、ホルモン補充療法（HRT）における乳癌のリスク増加及び治療中止後のリスクの持続性に関する詳細情報が報告された（令和元年 9 月）
研究報告	① 排卵誘発剤の投与を受けた妊婦より出生した児の発がんリスクを検討した、デンマークにおけるコホート研究に関する報告（平成 27 年 4 月） ② 欧米人と同様に、日本人においても妊娠初期のプロゲステロンの使用が Nuchal Translucency（NT）の肥厚に影響するかを検討した研究に関する報告（平成 30 年 2 月） ③ 日本産婦人科学会へ登録された体外受精・胚移植等の臨床実施成績調査票に基づいて、流産リスク上昇因子・低下因子を解析した研究に関する報告（平成 30 年 4 月） ④ 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 11 月） ⑤ 閉経後のホルモン補充療法と乳癌の発症リスクとの関連性を検討した、イギリスにおける研究に関する報告（令和元年 9 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。

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