

## 再審査報告書

令和3年11月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ワンクリノン腔用ゲル 90 mg
有 効 成 分 名	プロゲステロン
申 請 者 名	メルクバイオフーマ株式会社
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 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 年 月 日	平成 28 年 7 月 4 日
再 審 査 期 間	平成 28 年 7 月 4 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

ワンクリノン腔用ゲル 90 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>全身性過敏症反応</li> <li>血栓性障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>先天異常</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝機能障害を有する患者に関する安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>妊娠に関する有効性</li> </ul>		

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者向け資料の作成と提供</li> <li>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</li> </ul>

## 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」に対して本剤を投与する患者における使用態下での本剤の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 全身性過敏症反応 <sup>*1</sup> 、血栓性障害 <sup>*2</sup> <重要な潜在的リスク> 先天異常 <sup>*3</sup> <重要な不足情報> 肝機能障害を有する患者に関する安全性
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	「生殖補助医療における黄体補充」に対して本剤を投与し、本調査の参加に同意した患者
実施期間	平成 29 年 9 月～令和元年 9 月
目標症例数	430 例 (安全性解析対象例数として)
観察期間	本剤の投与開始日である採卵日 (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) までとする。また、本剤投与を終了又は中止した場合、本剤投与終了後 4 週間までを観察期間とし、有害事象発現の確認を行う。 本剤の投与後に妊娠を継続されている場合、妊娠継続観察期間として、有害事象、妊娠の転帰及び児の所見についても可能な限り観察する。
実施施設数	40 施設
収集症例数	486 例
安全性解析対象症例数	468 例
有効性解析対象症例数	468 例
備考	<sup>*1</sup> MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「過敏症」を活用し、これに含まれる事象であるかを確認

	<p>した。</p> <p>※<sup>2</sup> MedDRA SMQ「塞栓および血栓」を活用し、これに含まれる事象であるかを確認した。</p> <p>※<sup>3</sup> MedDRA SMQ「先天性、家族性および遺伝性障害」(狭域)を活用し、これに含まれる事象であるかを確認した。</p>
--	--

### 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 患者向け資材の作成と提供の概要

患者向け資材の作成と提供	
目的	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>• 企業ホームページに掲載する。</li> </ul>
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	全身性過敏症反応、血栓性障害、先天異常、肝機能障害を有する患者に関する安全性
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況を掲載、公表する。</li> <li>• 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。</li> </ul>
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 468 例のうち、本剤の投与開始から投与終了後 4 週間までの観察期間中において 14 例に副作用が認められ、発現した副作用は、流産、稽留流産、早期流産、不正子宮出血及び腔分泌物 各 2 件等であった。また、本剤最終投与後の妊娠継続観察期間中に認められた副作用は、新生児仮死及び外陰腫そう痒症 各 1 例 1 件であった。本調査における副作用発現割合は 3.4% (16/468 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 10.1% (15/149 例) に比べて高くなかった。

安全性検討事項のうち、全身性過敏症反応及び血栓性障害に関する副作用は、使用成績調査では認められなかった。先天異常に関して、使用成績調査において、生存出生までの妊娠継続観察期間中に報告された有害事象は 2 例 2 件(クラインフェルター症候群及び 21 トリソミー 各 1 件) で、発現割合は 0.4% (2/468 例) であったが、いずれも本剤との因果関係は否定されており、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に肝機能障害を有する患者は収集されなかった。

#### 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 4 例 4 件、予測できない重篤な副作用は 1 例 1 件、予測できない非重

篤な副作用は 24 例 30 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 6 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、集積件数が少なく、情報が不足しているために本剤との因果関係が不明であることから、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後も同様の情報収集に努める。

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	25	31	1	1	24	30
一般・全身障害および投与部位の状態	9	9	0	0	9	9
異常感	3	3	0	0	3	3
投与部位漏出	2	2	0	0	2	2
傷害、中毒および処置合併症	3	3	0	0	3	3
薬剤圧出	3	3	0	0	3	3
妊娠、産褥および周産期の状態	8	8	0	0	8	8
稽留流産	2	2	0	0	2	2
早期流産	2	2	0	0	2	2
流産	2	2	0	0	2	2

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 468 例における臨床的妊娠率<sup>1)</sup>は 23.9% (112/468 例)であった。承認時までの臨床試験 (国内第Ⅲ相試験)での臨床的妊娠率は 28.5% (35/123 例)であったが、本調査の対象患者には新鮮胚移植例以外に凍結胚移植例が含まれている等、患者背景の違いが影響している可能性があると考えており、本剤の妊娠に関する有効性に問題はないと判断した。

## 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 2 件、研究報告はなかった (表 7)。いずれも情報入手時点で製品回収の要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 措置報告の概要

措置報告	① 欧州医薬品庁 (EMA) が、米国の製造会社が製造した、プロゲステロン含有製品を含むすべての医薬品について、製造上の不備の問題のため、欧州連合 (EU) への供給を可能な限り中止するよう勧告 (平成 28 年 10 月)
------	--

<sup>1)</sup> 有効性解析対象症例のうち、超音波画像診断にて 1 つ以上の胎嚢が確認されたことによって妊娠と診断された症例の割合 (%)

	② 米国の会社で特定の期間中に調査された、プロゲステロン含有製品を含むすべての無菌製品の無菌性が保証されないとの米国食品医薬品局（FDA）の懸念により、自主回収が行われた（平成 28 年 10 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