再審査報告書

令和3年11月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ウトロゲスタン腔用カプセル 200 mg
有 効 成 分 名	プロゲステロン
申 請 者 名	富士製薬工業株式会社
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200 mgを1日3回、胚移植2～7日前より経腔投与する。妊娠が確認できた場合は、胚移植後9週（妊娠11週）まで投与を継続する。
承 認 年 月 日	平成28年1月22日
再 審 査 期 間	平成28年1月22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

ウトロゲスタン腔用カプセル 200 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"> 血栓症関連事象 	<ul style="list-style-type: none"> 出生児への影響 	<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害に関する安全性
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 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"> 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 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	使用実態下における安全性及び有効性を把握するため、以下の事項を確認する。 <ul style="list-style-type: none"> 未知の副作用及び副作用の発現状況 使用実態下における有害事象の発現状況 安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因 妊娠に関する情報 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	生殖補助医療における黄体補充を目的に本剤を投与する患者
実施期間	平成 28 年 9 月～令和元年 8 月
目標症例数	500 例
観察期間	本剤投与開始後から胚移植後 10 週（妊娠 12 週）までとし、継続妊娠症例については、妊娠の転帰と出生児の観察を行う。
実施施設数	93 施設
収集症例数	667 例
安全性解析対象症例数	660 例
有効性解析対象症例数	644 例
備考	^{*1} MedDRA 検索式 (SMQ) 「塞栓および血栓」、「血栓性静脈炎」に包含される基本語 (PT) ^{*2} 妊娠の転帰が確認できた症例のうち、出生児及び胎児の有害事象が報告され、医師あるいは申請者が本剤との因果関係を否定しなかった事象を集計した。

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	適切な投与方法につき解説し、本剤の膣内への挿入方法について患者の理解を促す。
安全性検討事項	該当なし
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none">• 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。• 本剤個装箱等に封入し、資材の患者への提供を依頼する。• 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 660 例（母体）のうち 86 例に副作用が認められ、発現した副作用は、稽留流産 19 例、生化学的妊娠 17 例、流産 14 例等であった。本調査における副作用発現割合は 13.0%（86/660 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 16.9%（27/160 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、使用成績調査にて妊娠の転帰が確認できた 149 例の出生児及び胎児 150 例の状態を確認した。出生児及び胎児に認められた有害事象のうち、先天異常の有害事象の発現割合は 3.3%（5/150 例）で、一般的な先天異常の発現頻度（3～5%）（日産婦誌 2007; 59: N-246-N-250）と同程度であった。このうち、副作用は 3 例 5 件（頸部腫瘍、口唇裂、口唇口蓋裂、先天性斜頸及び顎裂 各 1 件）で、いずれも本剤との因果関係が明確ではなく、本剤使用による新たなリスクは確認されなかった。

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、合併症に肝機能障害（軽度の脂肪肝）を有する症例は 1 例で、副作用として外陰腔紅斑が認められたが、肝機能障害の増悪等の肝胆道系障害に関する副作用は認められなかったことから、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 3 例 3 件、予測できない重篤な副作用は 59 例 63 件、予測できない非重篤な副作用は 30 例 39 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 5 のとおりであった。流産関連事象（流産及び稽留流産 各 19 件等）については、通常の妊娠においても一定の割合で発生し得る妊娠の転帰であること、本剤との因果関係が強く疑われた症例はなかったことから、対応は不要と考える。外陰部炎、頭痛、感覚鈍麻、悪心等については、投与部位での発現や本剤との関連性を考慮して、本剤の添付文書の「その他の副作用」項に追記して注意喚起することとした。その他の副作用に関しては報告件

数が少なく、現時点で新たな注意喚起は不要と判断した。

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	88	102	59	63	30	39
感染症および寄生虫症	4	4	0	0	4	4
外陰部炎	3	3	0	0	3	3
神経系障害	6	6	0	0	6	6
頭痛	3	3	0	0	3	3
感覚鈍麻	3	3	0	0	3	3
胃腸障害	6	6	0	0	6	6
悪心	3	3	0	0	3	3
妊娠、産褥および周産期の状態	53	54	52	53	1	1
流産	19	19	19	19	0	0
不全流産	3	3	3	3	0	0
稽留流産	19	19	19	19	0	0
異所性妊娠	3	3	3	3	0	0
完全流産	3	3	3	3	0	0

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 644 例における臨床的妊娠率¹⁾は 32.3% (208/644 例) [95%信頼区間 28.7～36.1]、妊娠継続率²⁾は 23.1% (149/644 例) [95%信頼区間 19.9～26.6] であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）における臨床的妊娠率（41.0% (59/144 例) [95%信頼区間 32.9～49.5]）、妊娠継続率（29.9% (43/144 例) [95%信頼区間 22.5～38.0]）と明確な差はなく、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。

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 4 件、研究報告は 14 件であった（表 6）。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。

¹⁾ 有効性解析対象症例のうち、本剤投与終了時点で、胎嚢が「有」と確認された症例（臨床的妊娠「有」の症例）の胚移植当たり割合（%）。

²⁾ 有効性解析対象症例のうち、本剤投与終了時点で、胎児心拍が「有」と確認された症例（妊娠継続「有」の症例）の胚移植当たりの割合（%）。

表6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① フランスの提携会社におけるプロゲステロン製剤に油の混入が認められたため、特定ロットを回収（平成28年5月） ② ゴマ油含有プロゲステロン製剤の米国添付文書の改訂（平成30年9月） ③ 欧州医薬品庁の Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) が、ホルモン性避妊薬の添付文書等において、うつ病並びにうつ病に伴う自殺行為の発現に関する注意喚起を行うよう勧告（平成30年11月） ④ 海外の提携会社においてプロゲステロンの企業中核データシートが改訂（平成31年3月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> 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 急性外傷性脳損傷患者におけるプロゲステロンの有効性及び安全性を検討した研究報告（平成28年8月） ③ 乳癌由来細胞、ヒト星状細胞腫細胞、マウス ES 細胞を用いて、プロゲステロンの作用について検討した研究に関する報告（3件） ④ 活動性癌患者における癌関連の静脈血栓塞栓症発症リスク因子を検討したケースコントロール研究に関する報告（平成29年2月） ⑤ 卵巣摘出マウス、雄のアカゲザルを用いて、プロゲステロン処置による影響を検討した非臨床研究に関する報告（4件） ⑥ 子宮内膜癌患者を対象に、プロゲステロン療法の有無による死亡率への影響を検討した研究報告（平成30年2月） ⑦ 健康成人男性から採取した全血を用いて、プロゲステロンの血栓形成への影響を <i>in-vitro</i> 試験で検討した研究報告（平成30年11月） ⑧ 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） ⑨ 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（令和元年6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。なお、本剤の添付文書の「その他の副作用」項に外陰部炎、頭痛等を追記することは差し支えないと判断した。

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