

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

レトロ・プロゲステロン製剤
日本薬局方 ジドロゲステロン錠
デュファストン[®]錠 5mg
Duphaston Tablets 5mg

剤形	素錠（割線入）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中 日局 ジドロゲステロン 5mg
一般名	和名：ジドロゲステロン（JAN） 洋名：Dydrogesterone（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年10月7日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日（販売名変更による） 販売開始年月日：1965年10月
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス製薬合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatris-e-channel.com/

本IFは2024年7月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切が審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必

要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形.....	6
2. 製剤の組成.....	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価.....	6
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類.....	8
12. その他.....	8

V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果.....	9
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9
3. 用法及び用量.....	9
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10
5. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	13
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	13
VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 血中濃度の推移	15
2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 母集団（ポピュレーション）解析	15
4. 吸収.....	16
5. 分布.....	16
6. 代謝.....	16
7. 排泄.....	17
8. トランスポーターに関する情報	18
9. 透析等による除去率.....	18
10. 特定の背景を有する患者.....	18
11. その他.....	18
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
1. 警告内容とその理由	19
2. 禁忌内容とその理由	19
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19
5. 重要な基本的注意とその理由.....	19
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	19
7. 相互作用	21
8. 副作用	21
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	22
10. 過量投与	22
11. 適用上の注意.....	22
12. その他の注意.....	22
IX. 非臨床試験に関する項目	23
1. 薬理試験	23
2. 毒性試験	23

X. 管理的事項に関する項目	24
1. 規制区分	24
2. 有効期間	24
3. 包装状態での貯法	24
4. 取扱い上の注意	24
5. 患者向け資材	24
6. 同一成分・同効薬	24
7. 国際誕生年月日	24
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	24
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	25
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
11. 再審査期間	25
12. 投薬期間制限に関する情報	25
13. 各種コード	25
14. 保険給付上の注意	25
XI. 文献	26
1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	26
XII. 参考資料	27
1. 主な外国での発売状況	27
2. 海外における臨床支援情報	27
XIII. 備考	28
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	28
2. その他の関連資料	29

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1960年、オランダのフィリップス・デュファール社の研究所にて、強力かつ純粋な作用を有する合成ステロイドホルモンの研究中、一連のレトロステロイド化合物（立体異性体）が新しいタイプのホルモン作用をもつ特異な化合物として発見、合成された。この中で特にジドロゲステロン（デュファストン）は、エストロゲン、アンドロゲン等のホルモン作用が認められず、通常用法及び用量（「V. 治療に関する項目」参照）内であれば排卵抑制作用や基礎体温上昇作用もない、経口レトロ・プロゲステロン製剤であることが明らかとなった。

再評価の結果、1975年6月26日に「月経前緊張症」の効能又は効果を削除した。

医療事故防止対策として、「デュファストン」から「デュファストン錠5mg」に販売名の変更を申請し、2008年10月に承認された。

本剤は2014年4月1日に第一三共株式会社から承継され、その後2015年11月1日にアボットジャパン株式会社より承継された。

その後、2022年3月に「調節卵巣刺激下における早発排卵の防止」の効能又は効果、用法及び用量の追加、同じく2022年3月に「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の効能又は効果の追加について、一部変更承認を得た。

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剤の使用が推奨されており¹⁾、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）においても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剤が挙げられている。こうした国内外の使用状況を踏まえ、一般社団法人日本生殖医学会より、本剤の生殖補助医療における黄体補充に関する要望が提出された。2021年10月13日開催の第48回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本要望内容は医療上の必要性が高いと判断された。

第50回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議報告書に基づき、2022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「生殖補助医療における黄体補充」に対する本剤の有効性及び安全性に係る事前評価が行われた。その結果、公知申請への該当性報告書²⁾に示されている効能又は効果、用法及び用量で本剤の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、2022年9月16日に「生殖補助医療における黄体補充」の効能又は効果、用法及び用量で承認された。

2022年12月、マイランEPD合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）からヴィアトリス製薬株式会社（現、ヴィアトリス製薬合同会社）へ製造販売移管した。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）、黄体機能不全による不妊症：子宮内膜への作用により、正常な分泌期像の形成が認められる（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。
- 2) 月経困難症、子宮内膜症：痛みが消失し、周期の正常化が認められる（「V. 治療に関する項目」参照）。
- 3) 機能性子宮出血：高い止血効果を有し、子宮内膜分泌期像の正常化が認められる。（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）
- 4) 切迫流産、習慣性流産：子宮内膜への作用により、妊娠維持作用が認められる。新生児の男性化作用は認められていない（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。
- 5) 主な副作用は悪心、食欲不振、嘔吐等の消化器症状である（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目参照）。
- 6) 基礎体温に及ぼす影響がないため、治療中でも基礎体温の観察により排卵等の診断が可能である（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。
- 7) ジドロゲステロンは妊娠の可能性を保ちつつ、治療を行うことができる（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。

- 8) エストロゲン、アンドロゲン等のホルモン作用は認められず、通常用法及び用量（「V. 治療に関する項目」参照）内であれば排卵抑制作用や基礎体温上昇作用もなく、黄体ホルモン作用が認められる（「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」参照）。
- 9) 男性化作用は認められていない（*in vitro*）（「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」参照）。
- 10) ジドロゲステロンは子宮内膜に対して、天然プロゲステロンとほとんど同様の分泌期像をつくることが認められている（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。
- 11) 主に C₂₀ ケト基のみが還元された型で排泄され、生体内のプレグナンジオール排泄測定値に影響を与えないので、本剤の投与中でも生理的なプロゲステロンのみの測定が可能である（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

< 公知申請 >

「生殖補助医療における黄体補充」の効能又は効果、用法及び用量変更については、「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」（令和3年7月30日付け医政研発0730第1号及び薬生薬審発0730第4号）に基づき公知申請（承認事項一部変更承認申請）を行い、2022年9月16日に承認された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

デュファストン錠 5mg

(2) 洋名

Duphaston Tablets

(3) 名称の由来

薬剤を開発したフィリップス・デュファー社(Philips Dupha)のデュファー (Dupha) と化合物名であるジドロゲステロン(Dydrogesteron)のステロン (Steron) を組み合わせて、デュファストン (Duphaston) と命名された。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ジドロゲステロン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

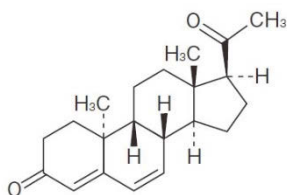
Dydrogesterone (JAN)

dydrogesterone (INN)

(3) ステム

ステロイド類、プロゲステロン類：-gest

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₁H₂₈O₂

分子量：312.45

5. 化学名 (命名法) 又は本質

化学名：9β,10α-Pregna-4,6-diene-3,20-dione (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：6-Dehydro-*retro*-progesterone

略号：D.H.R.P.

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

クロロホルムに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、メタノール又はエタノール（95）にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：167～171℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-470 ～ -500°（乾燥後、0.1g、クロロホルム、10mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日本薬局方「ジドロゲステロン」確認試験による

(1) ステロイドの硫酸塩による呈色反応

(2) 紫外可視吸光度測定法

(3) 赤外吸収スペクトル測定法

定量試験法

日本薬局方「ジドロゲステロン」定量試験による

紫外可視吸光度測定法




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形			色調等
	上面	下面	側面	
デュファストン錠 5mg				白色 素錠 割線入り
	直径 7.0mm	厚さ 2.6mm	重量 130mg	

(3) 識別コード

表示部位：錠剤、PTPシート

表示内容：M17

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	デュファストン錠5mg
有効成分	1錠中 日局 ジドロゲステロン 5mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP 包装 (アルミピロー・函)	48 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH	PTP 包装 カートン (最終包装)	3 ヶ月	規格内

測定項目：性状（外観）、溶出性、含量

(参考) 無包装状態での安定性³⁾

<試験項目及び試験方法>

・温度に対する安定性試験

保存条件：40°C

測定時期：3 ヶ月

保存形態：無包装、遮光、気密容器（瓶）

試験項目：外観、含量、硬度、崩壊性、溶出性

・湿度に対する安定性試験

保存条件：25°C、75%RH

測定時期：3 ヶ月

保存形態：無包装、遮光、開放

試験項目：外観、含量、硬度、崩壊性、溶出性

・光に対する安定性試験

保存条件：60 万 lux・hr*

保存形態：無包装、気密容器

試験項目：外観、含量、硬度、崩壊性、溶出性

*室内散光 500lux で 1 日 24 時間として 50 日

<試験結果>

本剤の無包装状態での各種条件下における安定性試験の結果

	温度に対する安定性	湿度に対する安定性	光に対する安定性
保存条件	40°C	25°C/75%RH	60万lux・hr
保存期間	3ヵ月	3ヵ月	
外観	変化なし	変化なし	変化なし
含量	変化なし	変化なし	変化なし
硬度	変化なし	4.5kg→2.6kgに低下	変化なし
崩壊性	変化なし	変化なし	変化なし
溶出性	変化なし	変化なし	変化なし
評価*	◎	○	◎

*：◎ 全ての試験項目でデータがあり、全ての試験項目で変化を認めない。

○ 全ての試験項目でデータがあり、いずれかの試験項目で「規格内」の変化を認める。

△ 全ての試験項目でデータがあり、いずれかの測定項目で「規格外」の変化を認める。

注) 本剤の無包装状態での保存は弊社としては推奨していない。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局「ジドロゲステロン錠」による

日局溶出試験法（パドル法）

試験液：水 900mL

回転数：50 回転/分

結果：30 分間の溶出率は 80%以上である。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

ピロー：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

5.1 妊娠率や生産率の報告を踏まえると、本剤を含む黄体ホルモン剤と卵胞ホルモン剤の併用で調節卵巣刺激の開始時期の調整を行った場合は、開始時期の調整を行わない場合と比べて、妊娠率や生産率が低下する可能性があるため、このことを患者に説明した上で、本剤の投与の要否は、患者ごとに治療上の必要性を考慮して慎重に判断すること。[15.1 参照]

〈調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉

5.2 新鮮胚移植を予定していない場合のみに用いること。

(解説)

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

調節卵巣刺激の前周期に卵胞ホルモン及び黄体ホルモンを投与した場合の妊娠率や生産率の低下に関する報告⁴⁾を踏まえ設定した。

〈調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉

Progestin-primed ovarian stimulation (PPOS) による誘発法は、子宮内膜の脱落膜化が誘発早期より起こるため、新鮮胚移植は不可能となり、凍結融解胚移植を前提とした調節卵巣刺激に用いられるとされている⁵⁾。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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 5～15mg を 1～3 回に分割経口投与する。子宮内膜症には 1 日 5～20mg 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 20mg 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 10mg を 1 日 3 回経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

本邦における調査では、ジドロゲステロン経口錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用する場合は1日量5～15mgであった。

国内では無月経、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、切迫流早産、習慣性流早産に対し、通常成人1日5～15mgを1～3回に分割経口投与として用法及び用量が承認されている。

本邦における調査結果と国内既承認用量から用法及び用量を設定した。

〈調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉

早発 LH サージを抑制するためには、卵胞発育の程度や血清エストラジオール値等、患者個々の状況に合わせて、卵胞期早期より投与開始時期を調整できることが望ましい。

投与開始時期は、ランダム化比較試験を含む国内外の臨床研究^{6~12)}では月経周期2又は3日目であり、本邦における調査では月経周期1～5日目が89.6%（43/48名）であった。以上より、月経周期2～5日目を投与開始時期として設定した。

ジドロゲステロンの1日用量は国内外の臨床研究では20mgで、他は30mgが1報あるのみであった。本邦における調査では20mgが66.0%（31/47名）を占めた。また、国内では子宮内膜症に対し1日5mg～20mgが承認用量とされていることから、本剤の用量を20mgに設定した。

〈生殖補助医療における黄体補充〉

本剤は、欧米等6ヵ国で、生殖補助医療における黄体補充に係る効能又は効果では承認されていないものの、国内外のガイドラインにおいて、生殖補助医療における黄体補充を目的とした本剤の用法及び用量は1日30mg（1回10mgを1日3回）とされている。また、海外で実施された無作為化比較試験において、移植する胚（新鮮胚、凍結融解胚）の別によらず、1回10mgの1日3回投与で臨床使用可能な有効性及び安全性が示されている。さらに、国内の公表文献から、本邦の医療現場でも生殖補助医療における黄体補充を目的として1回10mgの1日3回投与で投与されている実態が確認できる²⁾。

以上を踏まえ、上述の用法及び用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉

7.1 本剤の投与は卵胞成熟の誘発当日まで継続すること。

〈生殖補助医療における黄体補充〉

7.2 通常、本剤の投与期間は、以下のいずれかとする。

- ・新鮮胚移植の場合は、本剤を採卵日から妊娠成立（妊娠4～7週）まで投与する。
- ・自然周期での凍結融解胚移植の場合は、本剤を排卵日から妊娠成立（妊娠4～7週）まで投与する。
- ・ホルモン補充周期での凍結融解胚移植の場合は、本剤を、卵胞ホルモン剤の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妊娠12週まで投与する。

(解説)

〈調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉

ランダム化比較試験を含む国内外の臨床研究^{6~12)}において、ジドロゲステロンの投与終了日が明らかでない試験における投与終了時期は、いずれも卵胞成熟の誘発実施日であった。

本剤の投与目的を踏まえると、本剤は卵胞成熟の誘発当日まで投与を継続する旨を注意喚起することが必要であると考えられるため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈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〉

該当しない

〈生殖補助医療における黄体補充〉

該当しない（本剤は公知申請に基づき、「生殖補助医療における黄体補充」の効能又は効果を取得した医薬品である。）

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈外国人データ〉

月経困難症におけるジドロゲステロン 二重盲検比較試験の結果¹³⁾

対象疾患	薬剤1日用量	例数	試験法	結果
原発性 月経困難症	D (10~15mg) P /分2~3	25 (5)	二重盲検 (cross over) 1,3,5 周期-投薬 2,4 周期-休薬 各周期の5日目~25日目 まで服用	疼痛、悪心・嘔吐の改善効果 D>P (p<0.05)

一次月経不全の治療：二重盲検法¹⁴⁾

対象疾患	薬剤1日用量	例数	試験法	結果
原発性 月経困難症	D (20mg) P /分2	62 (12)	二重盲検 (群間比較) 6 周期間投薬 D 計 148 周期 P 計 150 周期	疼痛等の改善効果 D>P (p<0.01)

D : dydrogesterone、P : placebo、() 内は脱落例数

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

〈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、切迫流産、習慣性流産〉

国内・海外試験

無月経 77.8% (541/695 例)、月経周期異常 83.3% (30/36 例)、月経困難症 70.6% (557/789 例)、機能性子宮出血 77.5% (300/387 例)、黄体機能不全による不妊症 51.4% (93/181 例)、子宮内膜症 88.5% (92/104 例)、切迫流産 77.1% (827/1,072 例)、習慣性流産 88.1% (52/59 例) に有効性が認められている。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

天然黄体ホルモン：プロゲステロン

合成黄体ホルモン：ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、クロルマジノン酢酸エステル

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ジドロゲステロンは、黄体ホルモンとしての作用を現す。生物学的には、プロゲステロンに近いジェスタージェンであるが、エストロゲンやアンドロゲンのようなホルモン作用は認められず、排卵や基礎体温上昇を抑制しない合成黄体ホルモンである¹⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 子宮内膜に対する作用

ジドロゲステロンは子宮内膜に対して、天然プロゲステロンとほとんど同様の分泌期像をつくる^{16~18)}。このため着床障害を起こすことなく、実際に本剤投与中でも妊娠例が認められている^{17~19)}。

2) 排卵に対する作用

基礎体温の観察¹⁶⁾、投与中の妊娠成立¹⁷⁾、¹⁹⁾、開腹手術による新生黄体の確認¹⁹⁾等により、排卵の抑制は認められていない。また、無排卵性周期の患者に投与し、排卵の誘発を認め、本剤に排卵誘発作用のあることが認められている¹⁸⁾。

したがって、ジドロゲステロンは妊娠の可能性を保ちつつ、治療を行うことができる。

3) 基礎体温に及ぼす作用

ジドロゲステロン投与中の患者の基礎体温の観察により上昇作用のないことが認められている¹⁶⁾、¹⁷⁾。このため、一相性の患者で、投与中に基礎体温の上昇が起これば、排卵したものと推定でき、ジドロゲステロンによる治療中でも基礎体温の観察により診断が可能である。

4) 男性化作用

妊娠ラットにジドロゲステロンを投与し、雌胎児及び新生児の肛門性器間距離を調べた結果、男性化作用は認められていない²⁰⁾。また、胎児男性化指数²¹⁾、副性器重量¹⁶⁾の成績でもジドロゲステロン使用による男性化作用は認められていない。

5) 尿中プレグナンジオールの排泄

ジドロゲステロンは主にC₂₀ケト基のみが還元された型で排泄され、生体内のプレグナンジオール排泄測定値に影響を与えないので、投与中でも生理的なプロゲステロンのみの測定が可能で、このため、治療中プレグナンジオールの測定により黄体機能が観察できる¹⁷⁾。

6) 間脳・下垂体・性腺に対する作用

動物実験(ラット)において、ACTHや他のゴナドトロピンの分泌抑制作用は認められていない¹⁶⁾、¹⁷⁾。

7) その他のホルモン作用

エストロゲン作用¹⁶⁾、¹⁷⁾、²²⁾、²³⁾、²⁴⁾、²⁵⁾、²⁶⁾、²⁷⁾、²⁸⁾、²⁹⁾、³⁰⁾、³¹⁾、³²⁾、³³⁾、³⁴⁾、³⁵⁾、³⁶⁾、³⁷⁾、³⁸⁾、³⁹⁾、⁴⁰⁾、⁴¹⁾、⁴²⁾、⁴³⁾、⁴⁴⁾、⁴⁵⁾、⁴⁶⁾、⁴⁷⁾、⁴⁸⁾、⁴⁹⁾、⁵⁰⁾、⁵¹⁾、⁵²⁾、⁵³⁾、⁵⁴⁾、⁵⁵⁾、⁵⁶⁾、⁵⁷⁾、⁵⁸⁾、⁵⁹⁾、⁶⁰⁾、⁶¹⁾、⁶²⁾、⁶³⁾、⁶⁴⁾、⁶⁵⁾、⁶⁶⁾、⁶⁷⁾、⁶⁸⁾、⁶⁹⁾、⁷⁰⁾、⁷¹⁾、⁷²⁾、⁷³⁾、⁷⁴⁾、⁷⁵⁾、⁷⁶⁾、⁷⁷⁾、⁷⁸⁾、⁷⁹⁾、⁸⁰⁾、⁸¹⁾、⁸²⁾、⁸³⁾、⁸⁴⁾、⁸⁵⁾、⁸⁶⁾、⁸⁷⁾、⁸⁸⁾、⁸⁹⁾、⁹⁰⁾、⁹¹⁾、⁹²⁾、⁹³⁾、⁹⁴⁾、⁹⁵⁾、⁹⁶⁾、⁹⁷⁾、⁹⁸⁾、⁹⁹⁾、¹⁰⁰⁾、¹⁰¹⁾、¹⁰²⁾、¹⁰³⁾、¹⁰⁴⁾、¹⁰⁵⁾、¹⁰⁶⁾、¹⁰⁷⁾、¹⁰⁸⁾、¹⁰⁹⁾、¹¹⁰⁾、¹¹¹⁾、¹¹²⁾、¹¹³⁾、¹¹⁴⁾、¹¹⁵⁾、¹¹⁶⁾、¹¹⁷⁾、¹¹⁸⁾、¹¹⁹⁾、¹²⁰⁾、¹²¹⁾、¹²²⁾、¹²³⁾、¹²⁴⁾、¹²⁵⁾、¹²⁶⁾、¹²⁷⁾、¹²⁸⁾、¹²⁹⁾、¹³⁰⁾、¹³¹⁾、¹³²⁾、¹³³⁾、¹³⁴⁾、¹³⁵⁾、¹³⁶⁾、¹³⁷⁾、¹³⁸⁾、¹³⁹⁾、¹⁴⁰⁾、¹⁴¹⁾、¹⁴²⁾、¹⁴³⁾、¹⁴⁴⁾、¹⁴⁵⁾、¹⁴⁶⁾、¹⁴⁷⁾、¹⁴⁸⁾、¹⁴⁹⁾、¹⁵⁰⁾、¹⁵¹⁾、¹⁵²⁾、¹⁵³⁾、¹⁵⁴⁾、¹⁵⁵⁾、¹⁵⁶⁾、¹⁵⁷⁾、¹⁵⁸⁾、¹⁵⁹⁾、¹⁶⁰⁾、¹⁶¹⁾、¹⁶²⁾、¹⁶³⁾、¹⁶⁴⁾、¹⁶⁵⁾、¹⁶⁶⁾、¹⁶⁷⁾、¹⁶⁸⁾、¹⁶⁹⁾、¹⁷⁰⁾、¹⁷¹⁾、¹⁷²⁾、¹⁷³⁾、¹⁷⁴⁾、¹⁷⁵⁾、¹⁷⁶⁾、¹⁷⁷⁾、¹⁷⁸⁾、¹⁷⁹⁾、¹⁸⁰⁾、¹⁸¹⁾、¹⁸²⁾、¹⁸³⁾、¹⁸⁴⁾、¹⁸⁵⁾、¹⁸⁶⁾、¹⁸⁷⁾、¹⁸⁸⁾、¹⁸⁹⁾、¹⁹⁰⁾、¹⁹¹⁾、¹⁹²⁾、¹⁹³⁾、¹⁹⁴⁾、¹⁹⁵⁾、¹⁹⁶⁾、¹⁹⁷⁾、¹⁹⁸⁾、¹⁹⁹⁾、²⁰⁰⁾、²⁰¹⁾、²⁰²⁾、²⁰³⁾、²⁰⁴⁾、²⁰⁵⁾、²⁰⁶⁾、²⁰⁷⁾、²⁰⁸⁾、²⁰⁹⁾、²¹⁰⁾、²¹¹⁾、²¹²⁾、²¹³⁾、²¹⁴⁾、²¹⁵⁾、²¹⁶⁾、²¹⁷⁾、²¹⁸⁾、²¹⁹⁾、²²⁰⁾、²²¹⁾、²²²⁾、²²³⁾、²²⁴⁾、²²⁵⁾、²²⁶⁾、²²⁷⁾、²²⁸⁾、²²⁹⁾、²³⁰⁾、²³¹⁾、²³²⁾、²³³⁾、²³⁴⁾、²³⁵⁾、²³⁶⁾、²³⁷⁾、²³⁸⁾、²³⁹⁾、²⁴⁰⁾、²⁴¹⁾、²⁴²⁾、²⁴³⁾、²⁴⁴⁾、²⁴⁵⁾、²⁴⁶⁾、²⁴⁷⁾、²⁴⁸⁾、²⁴⁹⁾、²⁵⁰⁾、²⁵¹⁾、²⁵²⁾、²⁵³⁾、²⁵⁴⁾、²⁵⁵⁾、²⁵⁶⁾、²⁵⁷⁾、²⁵⁸⁾、²⁵⁹⁾、²⁶⁰⁾、²⁶¹⁾、²⁶²⁾、²⁶³⁾、²⁶⁴⁾、²⁶⁵⁾、²⁶⁶⁾、²⁶⁷⁾、²⁶⁸⁾、²⁶⁹⁾、²⁷⁰⁾、²⁷¹⁾、²⁷²⁾、²⁷³⁾、²⁷⁴⁾、²⁷⁵⁾、²⁷⁶⁾、²⁷⁷⁾、²⁷⁸⁾、²⁷⁹⁾、²⁸⁰⁾、²⁸¹⁾、²⁸²⁾、²⁸³⁾、²⁸⁴⁾、²⁸⁵⁾、²⁸⁶⁾、²⁸⁷⁾、²⁸⁸⁾、²⁸⁹⁾、²⁹⁰⁾、²⁹¹⁾、²⁹²⁾、²⁹³⁾、²⁹⁴⁾、²⁹⁵⁾、²⁹⁶⁾、²⁹⁷⁾、²⁹⁸⁾、²⁹⁹⁾、³⁰⁰⁾、³⁰¹⁾、³⁰²⁾、³⁰³⁾、³⁰⁴⁾、³⁰⁵⁾、³⁰⁶⁾、³⁰⁷⁾、³⁰⁸⁾、³⁰⁹⁾、³¹⁰⁾、³¹¹⁾、³¹²⁾、³¹³⁾、³¹⁴⁾、³¹⁵⁾、³¹⁶⁾、³¹⁷⁾、³¹⁸⁾、³¹⁹⁾、³²⁰⁾、³²¹⁾、³²²⁾、³²³⁾、³²⁴⁾、³²⁵⁾、³²⁶⁾、³²⁷⁾、³²⁸⁾、³²⁹⁾、³³⁰⁾、³³¹⁾、³³²⁾、³³³⁾、³³⁴⁾、³³⁵⁾、³³⁶⁾、³³⁷⁾、³³⁸⁾、³³⁹⁾、³⁴⁰⁾、³⁴¹⁾、³⁴²⁾、³⁴³⁾、³⁴⁴⁾、³⁴⁵⁾、³⁴⁶⁾、³⁴⁷⁾、³⁴⁸⁾、³⁴⁹⁾、³⁵⁰⁾、³⁵¹⁾、³⁵²⁾、³⁵³⁾、³⁵⁴⁾、³⁵⁵⁾、³⁵⁶⁾、³⁵⁷⁾、³⁵⁸⁾、³⁵⁹⁾、³⁶⁰⁾、³⁶¹⁾、³⁶²⁾、³⁶³⁾、³⁶⁴⁾、³⁶⁵⁾、³⁶⁶⁾、³⁶⁷⁾、³⁶⁸⁾、³⁶⁹⁾、³⁷⁰⁾、³⁷¹⁾、³⁷²⁾、³⁷³⁾、³⁷⁴⁾、³⁷⁵⁾、³⁷⁶⁾、³⁷⁷⁾、³⁷⁸⁾、³⁷⁹⁾、³⁸⁰⁾、³⁸¹⁾、³⁸²⁾、³⁸³⁾、³⁸⁴⁾、³⁸⁵⁾、³⁸⁶⁾、³⁸⁷⁾、³⁸⁸⁾、³⁸⁹⁾、³⁹⁰⁾、³⁹¹⁾、³⁹²⁾、³⁹³⁾、³⁹⁴⁾、³⁹⁵⁾、³⁹⁶⁾、³⁹⁷⁾、³⁹⁸⁾、³⁹⁹⁾、⁴⁰⁰⁾、⁴⁰¹⁾、⁴⁰²⁾、⁴⁰³⁾、⁴⁰⁴⁾、⁴⁰⁵⁾、⁴⁰⁶⁾、⁴⁰⁷⁾、⁴⁰⁸⁾、⁴⁰⁹⁾、⁴¹⁰⁾、⁴¹¹⁾、⁴¹²⁾、⁴¹³⁾、⁴¹⁴⁾、⁴¹⁵⁾、⁴¹⁶⁾、⁴¹⁷⁾、⁴¹⁸⁾、⁴¹⁹⁾、⁴²⁰⁾、⁴²¹⁾、⁴²²⁾、⁴²³⁾、⁴²⁴⁾、⁴²⁵⁾、⁴²⁶⁾、⁴²⁷⁾、⁴²⁸⁾、⁴²⁹⁾、⁴³⁰⁾、⁴³¹⁾、⁴³²⁾、⁴³³⁾、⁴³⁴⁾、⁴³⁵⁾、⁴³⁶⁾、⁴³⁷⁾、⁴³⁸⁾、⁴³⁹⁾、⁴⁴⁰⁾、⁴⁴¹⁾、⁴⁴²⁾、⁴⁴³⁾、⁴⁴⁴⁾、⁴⁴⁵⁾、⁴⁴⁶⁾、⁴⁴⁷⁾、⁴⁴⁸⁾、⁴⁴⁹⁾、⁴⁵⁰⁾、⁴⁵¹⁾、⁴⁵²⁾、⁴⁵³⁾、⁴⁵⁴⁾、⁴⁵⁵⁾、⁴⁵⁶⁾、⁴⁵⁷⁾、⁴⁵⁸⁾、⁴⁵⁹⁾、⁴⁶⁰⁾、⁴⁶¹⁾、⁴⁶²⁾、⁴⁶³⁾、⁴⁶⁴⁾、⁴⁶⁵⁾、⁴⁶⁶⁾、⁴⁶⁷⁾、⁴⁶⁸⁾、⁴⁶⁹⁾、⁴⁷⁰⁾、⁴⁷¹⁾、⁴⁷²⁾、⁴⁷³⁾、⁴⁷⁴⁾、⁴⁷⁵⁾、⁴⁷⁶⁾、⁴⁷⁷⁾、⁴⁷⁸⁾、⁴⁷⁹⁾、⁴⁸⁰⁾、⁴⁸¹⁾、⁴⁸²⁾、⁴⁸³⁾、⁴⁸⁴⁾、⁴⁸⁵⁾、⁴⁸⁶⁾、⁴⁸⁷⁾、⁴⁸⁸⁾、⁴⁸⁹⁾、⁴⁹⁰⁾、⁴⁹¹⁾、⁴⁹²⁾、⁴⁹³⁾、⁴⁹⁴⁾、⁴⁹⁵⁾、⁴⁹⁶⁾、⁴⁹⁷⁾、⁴⁹⁸⁾、⁴⁹⁹⁾、⁵⁰⁰⁾、⁵⁰¹⁾、⁵⁰²⁾、⁵⁰³⁾、⁵⁰⁴⁾、⁵⁰⁵⁾、⁵⁰⁶⁾、⁵⁰⁷⁾、⁵⁰⁸⁾、⁵⁰⁹⁾、⁵¹⁰⁾、⁵¹¹⁾、⁵¹²⁾、⁵¹³⁾、⁵¹⁴⁾、⁵¹⁵⁾、⁵¹⁶⁾、⁵¹⁷⁾、⁵¹⁸⁾、⁵¹⁹⁾、⁵²⁰⁾、⁵²¹⁾、⁵²²⁾、⁵²³⁾、⁵²⁴⁾、⁵²⁵⁾、⁵²⁶⁾、⁵²⁷⁾、⁵²⁸⁾、⁵²⁹⁾、⁵³⁰⁾、⁵³¹⁾、⁵³²⁾、⁵³³⁾、⁵³⁴⁾、⁵³⁵⁾、⁵³⁶⁾、⁵³⁷⁾、⁵³⁸⁾、⁵³⁹⁾、⁵⁴⁰⁾、⁵⁴¹⁾、⁵⁴²⁾、⁵⁴³⁾、⁵⁴⁴⁾、⁵⁴⁵⁾、⁵⁴⁶⁾、⁵⁴⁷⁾、⁵⁴⁸⁾、⁵⁴⁹⁾、⁵⁵⁰⁾、⁵⁵¹⁾、⁵⁵²⁾、⁵⁵³⁾、⁵⁵⁴⁾、⁵⁵⁵⁾、⁵⁵⁶⁾、⁵⁵⁷⁾、⁵⁵⁸⁾、⁵⁵⁹⁾、⁵⁶⁰⁾、⁵⁶¹⁾、⁵⁶²⁾、⁵⁶³⁾、⁵⁶⁴⁾、⁵⁶⁵⁾、⁵⁶⁶⁾、⁵⁶⁷⁾、⁵⁶⁸⁾、⁵⁶⁹⁾、⁵⁷⁰⁾、⁵⁷¹⁾、⁵⁷²⁾、⁵⁷³⁾、⁵⁷⁴⁾、⁵⁷⁵⁾、⁵⁷⁶⁾、⁵⁷⁷⁾、⁵⁷⁸⁾、⁵⁷⁹⁾、⁵⁸⁰⁾、⁵⁸¹⁾、⁵⁸²⁾、⁵⁸³⁾、⁵⁸⁴⁾、⁵⁸⁵⁾、⁵⁸⁶⁾、⁵⁸⁷⁾、⁵⁸⁸⁾、⁵⁸⁹⁾、⁵⁹⁰⁾、⁵⁹¹⁾、⁵⁹²⁾、⁵⁹³⁾、⁵⁹⁴⁾、⁵⁹⁵⁾、⁵⁹⁶⁾、⁵⁹⁷⁾、⁵⁹⁸⁾、⁵⁹⁹⁾、⁶⁰⁰⁾、⁶⁰¹⁾、⁶⁰²⁾、⁶⁰³⁾、⁶⁰⁴⁾、⁶⁰⁵⁾、⁶⁰⁶⁾、⁶⁰⁷⁾、⁶⁰⁸⁾、⁶⁰⁹⁾、⁶¹⁰⁾、⁶¹¹⁾、⁶¹²⁾、⁶¹³⁾、⁶¹⁴⁾、⁶¹⁵⁾、⁶¹⁶⁾、⁶¹⁷⁾、⁶¹⁸⁾、⁶¹⁹⁾、⁶²⁰⁾、⁶²¹⁾、⁶²²⁾、⁶²³⁾、⁶²⁴⁾、⁶²⁵⁾、⁶²⁶⁾、⁶²⁷⁾、⁶²⁸⁾、⁶²⁹⁾、⁶³⁰⁾、⁶³¹⁾、⁶³²⁾、⁶³³⁾、⁶³⁴⁾、⁶³⁵⁾、⁶³⁶⁾、⁶³⁷⁾、⁶³⁸⁾、⁶³⁹⁾、⁶⁴⁰⁾、⁶⁴¹⁾、⁶⁴²⁾、⁶⁴³⁾、⁶⁴⁴⁾、⁶⁴⁵⁾、⁶⁴⁶⁾、⁶⁴⁷⁾、⁶⁴⁸⁾、⁶⁴⁹⁾、⁶⁵⁰⁾、⁶⁵¹⁾、⁶⁵²⁾、⁶⁵³⁾、⁶⁵⁴⁾、⁶⁵⁵⁾、⁶⁵⁶⁾、⁶⁵⁷⁾、⁶⁵⁸⁾、⁶⁵⁹⁾、⁶⁶⁰⁾、⁶⁶¹⁾、⁶⁶²⁾、⁶⁶³⁾、⁶⁶⁴⁾、⁶⁶⁵⁾、⁶⁶⁶⁾、⁶⁶⁷⁾、⁶⁶⁸⁾、⁶⁶⁹⁾、⁶⁷⁰⁾、⁶⁷¹⁾、⁶⁷²⁾、⁶⁷³⁾、⁶⁷⁴⁾、⁶⁷⁵⁾、⁶⁷⁶⁾、⁶⁷⁷⁾、⁶⁷⁸⁾、⁶⁷⁹⁾、⁶⁸⁰⁾、⁶⁸¹⁾、⁶⁸²⁾、⁶⁸³⁾、⁶⁸⁴⁾、⁶⁸⁵⁾、⁶⁸⁶⁾、⁶⁸⁷⁾、⁶⁸⁸⁾、⁶⁸⁹⁾、⁶⁹⁰⁾、⁶⁹¹⁾、⁶⁹²⁾、⁶⁹³⁾、⁶⁹⁴⁾、⁶⁹⁵⁾、⁶⁹⁶⁾、⁶⁹⁷⁾、⁶⁹⁸⁾、⁶⁹⁹⁾、⁷⁰⁰⁾、⁷⁰¹⁾、⁷⁰²⁾、⁷⁰³⁾、⁷⁰⁴⁾、⁷⁰⁵⁾、⁷⁰⁶⁾、⁷⁰⁷⁾、⁷⁰⁸⁾、⁷⁰⁹⁾、⁷¹⁰⁾、⁷¹¹⁾、⁷¹²⁾、⁷¹³⁾、⁷¹⁴⁾、⁷¹⁵⁾、⁷¹⁶⁾、⁷¹⁷⁾、⁷¹⁸⁾、⁷¹⁹⁾、⁷²⁰⁾、⁷²¹⁾、⁷²²⁾、⁷²³⁾、⁷²⁴⁾、⁷²⁵⁾、⁷²⁶⁾、⁷²⁷⁾、⁷²⁸⁾、⁷²⁹⁾、⁷³⁰⁾、⁷³¹⁾、⁷³²⁾、⁷³³⁾、⁷³⁴⁾、⁷³⁵⁾、⁷³⁶⁾、⁷³⁷⁾、⁷³⁸⁾、⁷³⁹⁾、⁷⁴⁰⁾、⁷⁴¹⁾、⁷⁴²⁾、⁷⁴³⁾、⁷⁴⁴⁾、⁷⁴⁵⁾、⁷⁴⁶⁾、⁷⁴⁷⁾、⁷⁴⁸⁾、⁷⁴⁹⁾、⁷⁵⁰⁾、⁷⁵¹⁾、⁷⁵²⁾、⁷⁵³⁾、⁷⁵⁴⁾、⁷⁵⁵⁾、⁷⁵⁶⁾、⁷⁵⁷⁾、⁷⁵⁸⁾、⁷⁵⁹⁾、⁷⁶⁰⁾、⁷⁶¹⁾、⁷⁶²⁾、⁷⁶³⁾、⁷⁶⁴⁾、⁷⁶⁵⁾、⁷⁶⁶⁾、⁷⁶⁷⁾、⁷⁶⁸⁾、⁷⁶⁹⁾、⁷⁷⁰⁾、⁷⁷¹⁾、⁷⁷²⁾、⁷⁷³⁾、⁷⁷⁴⁾、⁷⁷⁵⁾、⁷⁷⁶⁾、⁷⁷⁷⁾、⁷⁷⁸⁾、⁷⁷⁹⁾、⁷⁸⁰⁾、⁷⁸¹⁾、⁷⁸²⁾、⁷⁸³⁾、⁷⁸⁴⁾、⁷⁸⁵⁾、⁷⁸⁶⁾、⁷⁸⁷⁾、⁷⁸⁸⁾、⁷⁸⁹⁾、⁷⁹⁰⁾、⁷⁹¹⁾、⁷⁹²⁾、⁷⁹³⁾、⁷⁹⁴⁾、⁷⁹⁵⁾、⁷⁹⁶⁾、⁷⁹⁷⁾、⁷⁹⁸⁾、⁷⁹⁹⁾、⁸⁰⁰⁾、⁸⁰¹⁾、⁸⁰²⁾、⁸⁰³⁾、⁸⁰⁴⁾、⁸⁰⁵⁾、⁸⁰⁶⁾、⁸⁰⁷⁾、⁸⁰⁸⁾、⁸⁰⁹⁾、⁸¹⁰⁾、⁸¹¹⁾、⁸¹²⁾、⁸¹³⁾、⁸¹⁴⁾、⁸¹⁵⁾、⁸¹⁶⁾、⁸¹⁷⁾、⁸¹⁸⁾、⁸¹⁹⁾、⁸²⁰⁾、⁸²¹⁾、⁸²²⁾、⁸²³⁾、⁸²⁴⁾、⁸²⁵⁾、⁸²⁶⁾、⁸²⁷⁾、⁸²⁸⁾、⁸²⁹⁾、⁸³⁰⁾、⁸³¹⁾、⁸³²⁾、⁸³³⁾、⁸³⁴⁾、⁸³⁵⁾、⁸³⁶⁾、⁸³⁷⁾、⁸³⁸⁾、⁸³⁹⁾、⁸⁴⁰⁾、⁸⁴¹⁾、⁸⁴²⁾、⁸⁴³⁾、⁸⁴⁴⁾、⁸⁴⁵⁾、⁸⁴⁶⁾、⁸⁴⁷⁾、⁸⁴⁸⁾、⁸⁴⁹⁾、⁸⁵⁰⁾、⁸⁵¹⁾、⁸⁵²⁾、⁸⁵³⁾、⁸⁵⁴⁾、⁸⁵⁵⁾、⁸⁵⁶⁾、⁸⁵⁷⁾、⁸⁵⁸⁾、⁸⁵⁹⁾、⁸⁶⁰⁾、⁸⁶¹⁾、⁸⁶²⁾、⁸⁶³⁾、⁸⁶⁴⁾、⁸⁶⁵⁾、⁸⁶⁶⁾、⁸⁶⁷⁾、⁸⁶⁸⁾、⁸⁶⁹⁾、⁸⁷⁰⁾、⁸⁷¹⁾、⁸⁷²⁾、⁸⁷³⁾、⁸⁷⁴⁾、⁸⁷⁵⁾、⁸⁷⁶⁾、⁸⁷⁷⁾、⁸⁷⁸⁾、⁸⁷⁹⁾、⁸⁸⁰⁾、⁸⁸¹⁾、⁸⁸²⁾、⁸⁸³⁾、⁸⁸⁴⁾、⁸⁸⁵⁾、⁸⁸⁶⁾、⁸⁸⁷⁾、⁸⁸⁸⁾、⁸⁸⁹⁾、⁸⁹⁰⁾、⁸⁹¹⁾、⁸⁹²⁾、⁸⁹³⁾、⁸⁹⁴⁾、⁸⁹⁵⁾、⁸⁹⁶⁾、⁸⁹⁷⁾、⁸⁹⁸⁾、⁸⁹⁹⁾、⁹⁰⁰⁾、⁹⁰¹⁾、⁹⁰²⁾、⁹⁰³⁾、⁹⁰⁴⁾、⁹⁰⁵⁾、⁹⁰⁶⁾、⁹⁰⁷⁾、⁹⁰⁸⁾、⁹⁰⁹⁾、⁹¹⁰⁾、⁹¹¹⁾、⁹¹²⁾、⁹¹³⁾、⁹¹⁴⁾、⁹¹⁵⁾、⁹¹⁶⁾、⁹¹⁷⁾、⁹¹⁸⁾、⁹¹⁹⁾、⁹²⁰⁾、⁹²¹⁾、⁹²²⁾、⁹²³⁾、⁹²⁴⁾、⁹²⁵⁾、⁹²⁶⁾、⁹²⁷⁾、⁹²⁸⁾、⁹²⁹⁾、⁹³⁰⁾、⁹³¹⁾、⁹³²⁾、⁹³³⁾、⁹³⁴⁾、⁹³⁵⁾、⁹³⁶⁾、⁹³⁷⁾、⁹³⁸⁾、⁹³⁹⁾、⁹⁴⁰⁾、⁹⁴¹⁾、⁹⁴²⁾、⁹⁴³⁾、⁹⁴⁴⁾、⁹⁴⁵⁾、⁹⁴⁶⁾、⁹⁴⁷⁾、⁹⁴⁸⁾、⁹⁴⁹⁾、⁹⁵⁰⁾、⁹⁵¹⁾、⁹⁵²⁾、⁹⁵³⁾、⁹⁵⁴⁾、⁹⁵⁵⁾、⁹⁵⁶⁾、⁹⁵⁷⁾、⁹⁵⁸⁾、⁹⁵⁹⁾、⁹⁶⁰⁾、⁹⁶¹⁾、⁹⁶²⁾、⁹⁶³⁾、⁹⁶⁴⁾、⁹⁶⁵⁾、⁹⁶⁶⁾、⁹⁶⁷⁾、⁹⁶⁸⁾、⁹⁶⁹⁾、⁹⁷⁰⁾、⁹⁷¹⁾、⁹⁷²⁾、⁹⁷³⁾、⁹⁷⁴⁾、⁹⁷⁵⁾、⁹⁷⁶⁾、⁹⁷⁷⁾、⁹⁷⁸⁾、⁹⁷⁹⁾、⁹⁸⁰⁾、⁹⁸¹⁾、⁹⁸²⁾、⁹⁸³⁾、⁹⁸⁴⁾、⁹⁸⁵⁾、⁹⁸⁶⁾、⁹⁸⁷⁾、⁹⁸⁸⁾、⁹⁸⁹⁾、⁹⁹⁰⁾、⁹⁹¹⁾、⁹⁹²⁾、⁹⁹³⁾、⁹⁹⁴⁾、⁹⁹⁵⁾、⁹⁹⁶⁾、⁹⁹⁷⁾、⁹⁹⁸⁾、⁹⁹⁹⁾、¹⁰⁰⁰⁾、¹⁰⁰¹⁾、¹⁰⁰²⁾、¹⁰⁰³⁾、¹⁰⁰⁴⁾、¹⁰⁰⁵⁾、¹⁰⁰⁶⁾、¹⁰⁰⁷⁾、¹⁰⁰⁸⁾、¹⁰⁰⁹⁾、¹⁰¹⁰⁾、¹⁰¹¹⁾、¹⁰¹²⁾、¹⁰¹³⁾、¹⁰¹⁴⁾、¹⁰¹⁵⁾、¹⁰¹⁶⁾、¹⁰¹⁷⁾、¹⁰¹⁸⁾、¹⁰¹⁹⁾、¹⁰²⁰⁾、¹⁰²¹⁾、¹⁰²²⁾、¹⁰²³⁾、¹⁰²⁴⁾、¹⁰²⁵⁾、¹⁰²⁶⁾、¹⁰²⁷⁾、¹⁰²⁸⁾、¹⁰²⁹⁾、¹⁰³⁰⁾、¹⁰³¹⁾、¹⁰³²⁾、¹⁰³³⁾、¹⁰³⁴⁾、¹⁰³⁵⁾、¹⁰³⁶⁾、¹⁰³⁷⁾、¹⁰³⁸⁾、¹⁰³⁹⁾、¹⁰⁴⁰⁾、¹⁰⁴¹⁾、¹⁰⁴²⁾、¹⁰⁴³⁾、¹⁰⁴⁴⁾、¹⁰⁴⁵⁾、¹⁰⁴⁶⁾、¹⁰⁴⁷⁾、¹⁰⁴⁸⁾、¹⁰⁴⁹⁾、¹⁰⁵⁰⁾、¹⁰⁵¹⁾、¹⁰⁵²⁾、¹⁰⁵³⁾、¹⁰⁵⁴⁾、¹⁰⁵⁵⁾、¹⁰⁵⁶⁾、¹⁰⁵⁷⁾、¹⁰⁵⁸⁾、¹⁰⁵⁹⁾、¹⁰⁶⁰⁾、¹⁰⁶¹⁾、¹⁰⁶²⁾、¹⁰⁶³⁾、¹⁰⁶⁴⁾、¹⁰⁶⁵⁾、¹⁰⁶⁶⁾、¹⁰⁶⁷⁾、¹⁰⁶⁸⁾、¹⁰⁶⁹⁾、¹⁰⁷⁰⁾、¹⁰⁷¹⁾、¹⁰⁷²⁾、¹⁰⁷³⁾、¹⁰⁷⁴⁾、¹⁰⁷⁵⁾、¹⁰⁷⁶⁾、¹⁰⁷⁷⁾、¹⁰⁷⁸⁾、¹⁰⁷⁹⁾、¹⁰⁸⁰⁾、¹⁰⁸¹⁾、¹⁰⁸²⁾、¹⁰⁸³⁾、¹⁰⁸⁴⁾、¹⁰⁸⁵⁾、¹⁰⁸⁶⁾、¹⁰⁸⁷⁾、¹⁰⁸⁸⁾、¹⁰⁸⁹⁾、¹⁰⁹⁰⁾、¹⁰⁹¹⁾、¹⁰⁹²⁾、¹⁰⁹³⁾、¹⁰⁹⁴⁾、¹⁰⁹⁵⁾、¹⁰⁹⁶⁾、¹⁰⁹⁷⁾、¹⁰⁹⁸⁾、¹⁰⁹⁹⁾、¹¹⁰

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人 5 例にジドロゲステロン 10mg を単回経口投与した場合、血漿中にジドロゲステロンはほとんど検出されず、 20α -hydroxy- 9β , 10α -pregna-4,6-dien-3-one (DHD) 及び DHD-glucuronide が主代謝物として存在した。これらの血漿中濃度推移は投与後 1 時間で最高濃度 DHD 約 85ng/mL、DHD-glucuronide 約 120ng/mL に達し、以後急速に減少し 8 時間後ではいずれも約 10ng/mL となった²⁶⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

去勢ラットに ^3H -ジドロゲステロンを経口投与した場合、24 時間後では肝、腎、胃、肺、副腎の順に濃度が高く、他の臓器では差は認められていない²⁷⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位

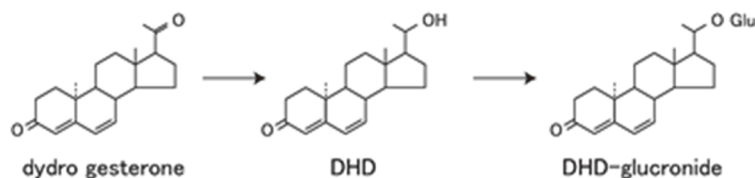
肝臓

2) 主代謝物²⁸⁾

① 20α -hydroxy- 9β , 10α -pregna-4,6-dien-3-one (DHD)

② DHD-glucuronide

3) 代謝経路²⁸⁾



ジドロゲステロンの代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

In vitro 試験において、主な薬理活性代謝物質である DHD を生成させる主要代謝経路は、アルド-ケト還元酵素 AKR1C によるものであることが示された²⁹⁾。また、ジドロゲステロンの代謝に関与するチトクローム P-450 分子種は主として CYP3A4 であり、DHD は CYP3A4 により複数の代謝物に代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ジドロゲステロンはアルド-ケト還元酵素 AKR1C により活性代謝物質 DHD に代謝される。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

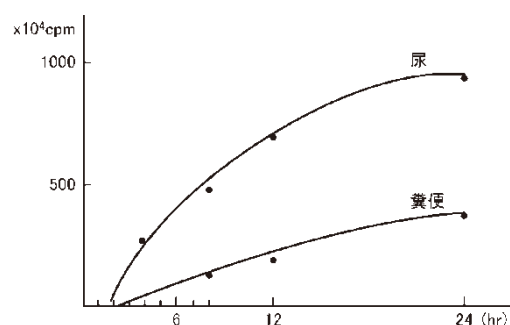
尿中、糞便中

<動物データ>

去勢ラット²⁷⁾に³H-ジドロゲステロン 3mg (放射活性: 3,926×10⁴cpm) を経口投与した場合、尿中には2時間後にすでに多量排泄され、1時間当りの排泄量は4時間前後がピークであり、以後急激に減少し、糞中には2時間後認められ、8時間前後がピークで、以後漸減した。なお投与量に対する1日の排泄率は尿中24%、糞便中9%、計33%であった。

³H-ジドロゲステロン経口投与後の尿中及び糞便中放射活性 (x10⁴cpm)

時間	尿			糞便		
	測定値	累積値	1時間当り	測定値	累積値	1時間当り
0~2	31	31	16	1	1	0.3
2~4	213	244	107	35	36	18
4~8	235	479	59	86	122	22
8~12	211	690	53	68	190	17
12~24	233	923	19	180	370	15



³H-ジドロゲステロン経口投与後の尿中及び糞便中放射活性

(2) 排泄率²⁸⁾

子宮癌術後患者に³H-ジドロゲステロン 10mg を経口投与した場合、尿中排泄率は1日後までに投与量の約20%であり、以後尿中排泄は急速に減少し、6日後までの累積排泄率は21~29%で7日後には排泄は認められなかった。

(1 μ Ci=37kBq)

³H-ジドロゲステロン10mg (30 μ Ci) 経口投与した場合の尿中排泄率

投与後経過日数 (日)	例1 (%)	例2 (%)	例3 (%)
1	17.1	19.2	20.4
2	5.7	3.1	4.3
3	3.2	3.1	2.5
4	1.2	0.4	1.0
5	0.8	0.2	0.2
6	0.4	0	0.1
7	0	0	0
計	28.4	26.0	28.5

なお、尿中排泄物の約80%はグルクロン酸抱合体で、その非抱合型を含めると約90%となり、硫酸抱合体は約4~9%であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

重篤な肝障害・肝疾患のある患者 [9.3.1 参照]

(解説)

黄体ホルモンの使用中に、軽度の肝機能異常（AST 上昇、ALT 上昇等）があらわれることが知られており、黄体ホルモン製剤共通の注意となっている。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、黄体機能不全による不妊症、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〉

本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。

(解説)

不妊治療において、本剤は十分な知識と経験のある医師のもとで使用する必要があると考えられることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等の患者

9.1 合併症・既往歴等の患者

9.1.1 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者

黄体ホルモンは電解質代謝に影響を及ぼし、ナトリウム又は体液の貯留があらわれることがある。

9.1.2 ポルフィリン症の患者

症状が悪化するおそれがある。

(解説)

- 9.1.1 黄体ホルモンは、抗アルドステロン作用を有するため、電解質代謝に影響を与えることがある。そのため、軽度の体液貯留（浮腫など）あるいは電解質異常を起こすことがあり、黄体ホルモン製剤共通の注意となっている。
- 9.1.2 プログステロン及び合成プロゲステロンはポルフィリン症の症状を悪化させることが知られており³⁰⁾、³¹⁾、医学書等では「ポルフィリン症の患者への投与は安全でない。」と記載されている。本剤がポルフィリン症の患者に投与され、症状が悪化したという症例は報告されていない。しかし、プロゲステロンはポルフィリン前駆物質であるデルタアミノレブリン酸の合成を促進し、ポルフィリン症を悪化させると考えられ、本剤が合成プロゲステロンであることから、旧 SOLVAY 社は企業中核安全性情報の Conditions which need supervision（管理を必要とする状態）に、「ポルフィリン症」を追記した。なお、日本における経口黄体・卵胞ホルモン配合剤では「ポルフィリン症患者」を「VIII.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」に記載しており、本剤においても同様にポルフィリン症の患者を「VIII.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」に記載し、注意喚起をすることにした。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎疾患のある患者又はその既往歴のある患者

黄体ホルモンは電解質代謝に影響を及ぼし、ナトリウム又は体液の貯留があらわれることがある。

(解説)

- 9.2.1 黄体ホルモンは、抗アルドステロン作用を有するため、電解質代謝に影響を与えることがある。そのため、軽度の体液貯留（浮腫など）あるいは電解質異常を起こすことがあり、黄体ホルモン製剤共通の注意となっている。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害・肝疾患のある患者

投与しないこと。本剤は肝臓にて代謝されるため、肝機能障害が悪化するおそれがある。[2.参照]

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害・肝疾患のある患者を除く）

症状が悪化するおそれがある。

(解説)

- 9.3.1 重篤な肝障害・肝疾患を有する患者は肝障害が悪化するおそれがあることから、投与禁忌に記載している。また、副作用の項に肝機能異常を記載し、併せて注意喚起を行ってきた。
- 9.3.2 海外においては、本剤が投与され肝障害関連の副作用が発現した患者 81 例中、15 例に肝障害の既往歴が認められている。旧 SOLVAY 社は、15 例中 3 例は本剤単独投与であるか、他に肝障害発現の原因が認められないこと、また、本剤は肝臓で代謝され、肝機能異常の副作用が知られていることから、企業中核安全性情報の Special warnings and precautions for use（特別な警告と使用上の注意）に、「急性肝疾患の合併症あるいは肝疾患の既往歴のある患者は、肝機能値が異常値を示している間、ジドロゲステロンを注意深く使用すべきであり、かつ重篤な肝障害の場合はジドロゲステロンの治療を中断すべきである。」と記載した。
- 以上のことから、国内症例報告はないが、重篤でない肝障害のある患者を「VIII.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」に記載し、注意喚起をすることにした。

- (4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係ははまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている。

(解説)

海外の疫学調査で、先天異常児（心奇形、四肢欠損、全身多系統奇形等）を出産した母親で、妊娠初期に女性ホルモン剤（黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤）を服用していた率が、対照群に比べて高いというデータが報告されたが、因果関係については明確にされていない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明である。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	頻度不明
皮膚	発疹、蕁麻疹
肝臓	肝機能異常
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、鼓腸、便秘
精神神経系	頭痛、眠気、浮動性めまい
生殖系及び乳房障害	膣出血、乳房痛
その他	浮腫、倦怠感、体重増加

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</p>
--

(解説)

PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号)に則り、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

<p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>調節卵巣刺激の前周期に低用量卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤を投与した場合の生産率及び継続妊娠率は、投与しなかった場合と比較して低かったとの報告がある⁴⁾。[5.1 参照]</p>

(解説)

調節卵巣刺激の前周期に卵胞ホルモン及び黄体ホルモンを投与した場合の妊娠率や生産率の低下に関する報告⁴⁾を踏まえ設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

経口投与時のLD₅₀はマウス 7.2g/kg、ラット 4.6g/kg 以上である。

(2) 反復投与毒性試験

ラットに3ヵ月間連続投与し、一般状態、体重、飼料摂取量、血液、剖検所見を調べたところ、7.5mg/kg 以上では一過性の体重抑制が、また 15mg/kg の用量では胸腺の肥大がみられたが、そのほかの異常は認められていない。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

3mg/kg (マウス) あるいは 30mg/kg (ラット) の経口投与により、平均産児数、胎児発育率、催奇形作用等の異常は認められていない。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：4年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：おくすり服用ガイド「デュファストン[®]錠 5mg を服用される患者さんに」

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：クロルマジノン酢酸エステル、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 デュファストン	1964年10月31日	13900AZZ05147	1965年10月	1965年10月
販売名変更 デュファストン 錠 5mg	2008年10月7日	22000AMX02234	2008年12月19日	2008年12月
製造販売承認 承継	〃	〃	〃	2014年4月1日
製造販売承認 承継	〃	〃	〃	2015年11月1日
製造販売承認 承継	〃	〃	〃	2022年12月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

「調節卵巣刺激下における早発排卵の防止」の効能又は効果、用法及び用量の追加：2022年3月11日

「生殖補助医療における黄体補充」の効能又は効果、用法及び用量の追加：2022年9月16日

「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の効能又は効果の追加：2022年3月18日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1975年6月26日

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（承認拒否事由）により「月経前緊張症」の効能又は効果を削除した。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
デュファストン錠 5mg	2478003F1031	2478003F1031	1053852050201	620008653

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Ernesto Bosch, et al. Hum Reprod Open. 2020 May 1 ; 2020(2) : hoaa009 (PMID : 32395637)
- 2) 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
<https://www.pmda.go.jp/files/000246215.pdf>
- 3) 社内資料：無包装状態での安定性（デュファストン錠 5mg）
- 4) Cochrane Database Syst Rev 2017 ; 5 (5) : CD006109 (PMID:28540977)
- 5) 日本生殖医学会編：生殖医療ガイドライン 2021 : 50-52
- 6) Hossein Rashidi B, et al. : J Family Reprod Health 2020 ; 14 (1) : 14-20 (PMID:32863834)
- 7) Eftekhar M, et al. : Int J Reprod Biomed 2019 ; 17 (9) : 671-676 (PMID:31646262)
- 8) Yu S, et al. : Hum Reprod 2018 ; 33 (2) : 229-237 (PMID:29300975)
- 9) Kuang Y, et al. : Fertil Steril 2015 ; 104 (1) : 62-70 e3 (PMID:25956370)
- 10) 瀬尾百合子ほか：日本受精着床学会雑誌 2020 ; 37 (2) : 177-182
- 11) Huang J, et al. : Drug Des Devel Ther 2019 ; 13 : 4461-4470 (PMID:32099323)
- 12) Iwami N, et al. : Arch Gynecol Obstet 2018 ; 298 (3) : 663-671 (PMID:30069600)
- 13) Fairweather DVI : J Obstet Gynaecol Br Commonwe 1965 ; 72 : 193-195 (PMID:14273095)
- 14) Aydar CK and Coleman BD : JAMA 1965 ; 192 (11) : 1003-1005 (PMID:14290426)
- 15) 第十七改正 日本薬局方解説書. 廣川書店. 2016 : C-2141-2144
- 16) 徳田源市ほか：産婦人科の実際 1965 ; 14 (4) : 270-287
- 17) 小林 隆ほか：産婦人科の世界 1963 ; 15 (9) : 1097-1103
- 18) 坂倉啓夫ほか：産婦人科の世界 1964 ; 16 (4) : 515-521
- 19) 街風喜雄ほか：日本内分泌学会雑誌 1963 ; 39 (3) : 213
- 20) Schöler HFL and de Wachter AM : Acta Endocrinologica 1961 ; 38 : 128-136 (PMID:13748448)
- 21) 玉田太朗、瀬山博義：日本不妊学会雑誌 1965 ; 10 (1) : 43-48
- 22) Schindler AE, et al. : Maturitas. 2003 ; 46 (Suppl 1) : S7-S16 (PMID:14670641)
- 23) 楠田雅彦ほか：日本不妊学会雑誌 1964 ; 9 (3) : 210-223
- 24) Dierschke DJ, et al. : Endocrinology. 1973 ; 92 (5) : 1496-1501 (PMID:4633016)
- 25) Harris TG, et al. : Endocrinology. 1999 ; 140 (2) : 827-834 (PMID:9927312)
- 26) Takasu A, et al. : J Chromatogr 1983 ; 272 (2) : 243-250 (PMID:6833422)
- 27) 大西武夫：日本不妊学会雑誌 1970 ; 15 (3) : 272-277
- 28) 徳田源市、岡田弘二：デュファストン研究会報告集 1966 : 27-31
- 29) Beranic N, et al. : Chemico-biological interactions. 2011;191 (1-3) : 227-233 (PMID:21182831)
- 30) Andersson C, et al. : J Intern Med 2003 ; 254 (2) : 176-183 (PMID:12859699)
- 31) Anderson KE, et al. : Ann Intern Med 2005 ; 142 (6) : 439-450 (PMID:15767622)

2. その他の参考文献

- 参考文献 1) 内服薬経管投与ハンドブック第3版—簡易懸濁法可能医薬品一覧—、監修藤島一郎、じほう社 2015 : 41-50
- 参考文献 2) 内服薬経管投与ハンドブック第3版—簡易懸濁法可能医薬品一覧—、監修藤島一郎、じほう社 2015 : 382-383

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

参考：エストラジオールとジドロゲステロンの合剤（2023年11月改訂版）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3	<Category B3> Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

なお、本邦における「VIII. 6. (5) 妊婦」「VIII. 6. (6) 授乳婦」として、以下の記載がある。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意: 本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠:「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について(その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉碎

【試験項目および方法】

- 湿度に対する安定性試験保存条件: 25°C/75%RH

保存形態: シャーレ開放

測定時期: 開始時、1週、2週、4週

試験項目: 外観、色差、含量、吸湿増量

- 光に対する安定性試験

保存条件: 2500lux (D65 灯)

保存形態: シャーレ開放

測定時期: 開始時、10 万 lux・hr

試験項目: 外観、色差、含量、吸湿増量

【試験結果】

試験結果を表 1、表 2 に示す。本剤の粉碎品の湿度条件 (シャーレ開放、25°C/75%RH、4 週間)、光条件 (シャーレ開放、10 万 lux・hr) に対する影響を検討した結果、外観、含量、吸湿増量において大きな変化を認めなかった。

- 湿度に対する安定性試験

本剤の粉碎品をシャーレ開放、25°C/75%RH の条件下で 4 週間保存した時、外観、含量に変化は認められなかった。重量は 4 週で 0.6%増加した。

- 光に対する安定性試験

本剤の粉碎品をシャーレ開放、10 万 lux・hr の条件下で保存した時、外観、含量に変化は認められなかった。重量は 0.3%減少した。

表 1. デュファストン錠 5mg の粉碎後の湿度に対する安定性試験結果

項目	開始時	1週	2週	4週
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
色差	—	0.7	1.9	0.4
含量(%)	98.9	100.5	100.5	101.0
吸湿増量(%)	—	0.4	0.5	0.6

表 2. デュファストン錠 5mg の粉碎後の光に対する安定性試験結果

項目	開始時	10万lux・hr
外観	白色の粉末	白色の粉末
色差	—	2.2
含量(%)	98.9	99.9
吸湿増量(%)	—	-0.3

(社内資料)

※本剤の粉碎での投与は弊社としては推奨していない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) 崩壊懸濁試験

【試験方法】 参考資料 1)

錠剤 1 錠を注入器にそのまま 1 個入れ、これに 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置する。5 分後に注入器を手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。5 分後に崩壊・懸濁しない場合、さらに 5 分間放置し同様の操作を行う。これでも崩壊・懸濁しない場合、この方法による試料調製を中止し、錠剤は粉碎して試験を行う。

【試験結果】 参考資料 2)

販売名	規格単位(剤皮)	簡易懸濁法			
		水(約55℃)		破壊→水	
		5分	10分	5分	10分
デュファストン錠5mg	5mg1錠(素錠)	○			

○：完全崩壊または注射器に吸い取り可能

2) 通過性試験

【試験方法】 参考資料 1)

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より約 2~3mL/秒の速度で注入する。

チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 2/3 を水平にし、他端(注入端)を 30cm の高さにセットする。サイズ 8Fr.、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr. のチューブに注入し、通過性を観察する。薬を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、注入器内・チューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

【試験結果】 参考資料 2)

販売名	規格単位(剤皮)	経管栄養チューブの 最小通過サイズ
デュファストン錠5mg	5mg 1錠(素錠)	8Fr.

※本剤の粉碎での投与は弊社としては推奨していない。

2. その他の関連資料

患者向け資料：おくすり服用ガイド「デュファストン®錠 5mg を服用される患者さんに」

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社　メディカルインフォメーション部
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル　0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号

