

## 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

天然型黄体ホルモン製剤

**ウトロゲスタン<sup>®</sup> 腔用カプセル200mg**

UTROGESTAN<sup>®</sup> vaginal capsules **200mg**

プロゲステロン腔用カプセル

剤形	外用剤（腔用カプセル）
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	ウトロゲスタン <sup>®</sup> 腔用カプセル 200mg： 1カプセル中、日局プロゲステロン 200mg 含有
一般名	和名：プロゲステロン（JAN） 洋名：Progesterone（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2016年1月22日 薬価基準収載年月日：2022年4月1日 販売年月日：2016年2月18日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	担当者氏名： 所属： 連絡先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 くすり相談室 TEL：0120-956-792、FAX：076-478-0336（電話受付時間 9：00～17：00、 土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.fujipharma.jp/">https://www.fujipharma.jp/</a>

本 IF は、2022 年 4 月改訂の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ご確認ください。

# 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、添付文書と略す）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と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報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、日病薬と略す）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に審査・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、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薬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に記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の提供は電子媒体を基本とし、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「XII. 参考資料」、「XIII. 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

略語表	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26
<b>I. 概要に関する項目</b>	<b>2</b>	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26
1. 開発の経緯	2	5. 重要な基本的注意とその理由	26
2. 製品の治療学的特性	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27
3. 製品の製剤学的特性	3	7. 相互作用	28
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	8. 副作用	28
5. 承認条件および流通・使用上の制限事項	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
6. RMP の概要	3	10. 過量投与	30
<b>II. 名称に関する項目</b>	<b>4</b>	11. 適用上の注意	30
1. 販売名	4	12. その他の注意	30
2. 一般名	4	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>31</b>
3. 構造式又は示性式	4	1. 薬理試験	31
4. 分子式及び分子量	4	2. 毒性試験	31
5. 化学名（命名法）又は本質	4	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>32</b>
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1. 規制区分	32
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	<b>5</b>	2. 有効期間	32
1. 物理化学的性質	5	3. 包装状態での貯法	32
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	4. 取扱い上の注意	32
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	5. 患者向け資材	32
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	<b>6</b>	6. 同一成分・同効薬	32
1. 剤形	6	7. 国際誕生年月日	32
2. 製剤の組成	6	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	33
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	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	33
4. 力価	6	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	11. 再審査期間	33
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	12. 投薬期間制限に関する情報	33
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	13. 各種コード	33
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7	14. 保険給付上の注意	33
9. 溶出性	7	<b>X I. 文献</b>	<b>34</b>
10. 容器・包装	7	1. 引用文献	34
11. 別途提供される資材類	8	2. その他の参考文献	35
12. その他	8	<b>X II. 参考資料</b>	<b>36</b>
<b>V. 治療に関する項目</b>	<b>9</b>	1. 主な外国での発売状況	36
1. 効能又は効果	9	2. 海外における臨床支援情報	41
2. 効能又は効果に関連する注意	9	<b>X III. 備考</b>	<b>42</b>
3. 用法及び用量	9		
4. 用法及び用量に関連する注意	9		
5. 臨床成績	10		
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	<b>19</b>		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	19		
2. 薬理作用	19		
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	<b>20</b>		
1. 血中濃度の推移	20		
2. 薬物速度論的パラメータ	21		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	21		
4. 吸収	22		
5. 分布	22		
6. 代謝	22		
7. 排泄	24		
8. トランスポーターに関する情報	24		
9. 透析等による除去率	24		
10. 特定の背景を有する患者	24		
11. その他	24		
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>25</b>		
1. 警告内容とその理由	25		
2. 禁忌内容とその理由	25		

**略語表**

略語	英語（省略なし）	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ART	assisted reproductive technology	生殖補助医療
AUC	area under the concentration-time curve	血中濃度-時間曲線下面積
$C_{max}$	maximum serum concentration	最高血清中濃度
$C_{ss}$	steady state plasma concentration	定常状態の平均血漿中濃度
FAS	full analysis set	最大解析対象集団
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GnRH	gonadotropin-releasing hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
ICSI	intracytoplasmic sperm injection	顕微授精
IVF-ET	in vitro fertilization-embryo transfer	体外受精-胚移植
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
$T_{max}$	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$T_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
WPW 症候群	Wolff-Parkinson-White syndrome	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ウトロゲスタン<sup>®</sup>腔用カプセル 200mg は、天然型マイクロナイズドプロゲステロン（天然型微粉化黄体ホルモン）を含有する生殖補助医療における黄体補充を目的とした製剤である。日本国内の体外受精を実施している多くの医療機関では、上市されている注射剤だけでなく経腔カプセル剤である本剤を海外からの個人輸入や、院内にて経腔投与製剤を調製することで、体外受精の際の黄体補充に使用されてきた。このような国内状況から、本剤について以前より国内における開発の要望があった。

加えて、「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について（2009年6月18日付）」において、日本受精着床学会及びNPO法人Fineより、本剤開発の要望書が提出された。その後、「第3回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2010年4月27日開催）」において、本剤は医療上の必要性が高いと判定され<sup>1)</sup>、日本での開発企業の募集が行われた。

以上のとおり、本剤の開発が治療者及び患者双方から強く要望されている日本の現状、及び未承認製剤のまま個人輸入されている使用実態があること、さらには既に30年以上にわたり海外で広く利用され有効性及び安全性が確認されていることに鑑み、富士製薬工業株式会社が国内における本剤の開発に着手した。

その結果、国内第Ⅲ相試験において、体外受精-胚移植〔IVF-ET（新鮮胚及び凍結胚を含む）〕施行時の本剤による黄体補充の臨床的有効性、臨床的安全性を確認した。

その後、2015年2月に本剤の医薬品製造販売承認を申請し、2016年1月に「生殖補助医療における黄体補充」を効能・効果として承認を取得した。2020年10月からの不妊治療の保険適用に係る政府方針により、不妊治療に用いられる標準的治療薬について保険適用化が検討されることとなり、2022年4月に薬価収載された。

### 2. 製品の治療学的特性

- 海外において黄体ホルモン補充が必要な諸疾患の治療薬として30年以上使用経験<sup>※</sup>がある。  
（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）

※1980年にフランスで承認され、現在では100以上の国又は地域で承認・販売されている。  
（2017年8月時点）

（「X II. 参考資料 1. 主な外国での発売状況」の項参照）

- 国内で実施された臨床試験において、「生殖補助医療における黄体補充」の有効性が確認されている。（臨床的妊娠率40.97%）

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

- 本剤は1回1カプセル（200mg）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。

（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

- 国内で実施された臨床試験において160例中27例（16.9%）に副作用が認められ、主なものは卵巣過剰刺激症候群4例（2.5%）、外陰腫そう痒症3例（1.9%）、不正子宮出血3例（1.9%）及び性器出血3例（1.9%）であった。また、海外において、重大な副作用として血栓症（頻度不明）が報告されている。

（「V. 5. (4) 検証的試験、V III. 8. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

- 本剤は天然型マイクロナイズドプロゲステロン（天然型微粉化黄体ホルモン）を有効成分として含有する腔用カプセルである。

### 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材、 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材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適応上の留意事項通知	無

(2024年4月現在)

### 5. 承認条件および流通・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

〈参考〉

製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、2021年12月に再審査結果の通知が発出され、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、ならびに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたと医薬品医療機器総合機構に判断され、承認条件を継続すべきとの判断はなされなかったため2022年1月に添付文書の承認条件が削除された。

「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」

## Ⅱ. 名称に関する項目

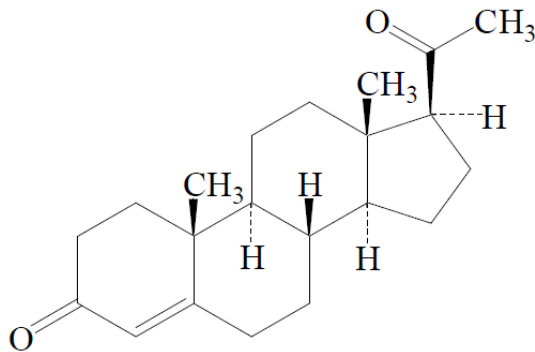
### 1. 販売名

- (1) 和名：ウトロゲスタン®膈用カプセル 200mg
- (2) 洋名：UTROGESTAN® vaginal capsules 200mg
- (3) 名称の由来：不明

### 2. 一般名

- (1) 和名（命名法）：プロゲステロン（JAN）
- (2) 洋名（命名法）：Progesterone（JAN、INN）
- (3) ステム：黄体ホルモン類：-gest

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>  
分子量：314.46

### 5. 化学名（命名法）又は本質

Pregn-4-ene-3,20-dione (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：FSN-011-02

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
- (2) 溶解性：メタノール又はエタノール（99.5）にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。結晶多形が認められる。
- (3) 吸湿性：該当資料なし
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：融点 128～133℃
- (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  $[\alpha]_D^{20}$ ：+184 ～ +194°（乾燥後、0.2g、エタノール(99.5)、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

日局 プロゲステロンの確認試験法、定量法による。

確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）


定量法

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：軟カプセル剤  
(2) 製剤の外観及び性状：下記表参照

色・剤形	淡黄色の楕円球状の軟カプセル剤で、内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液又は半固形物である。	
外形		
大きさ	長径	14.5mm
	短径	8.6mm
	質量	720mg

- (3) 識別コード：表示部位：PTP シート／表示内容：FJ69  
(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：

有効成分	日局 プロゲステロン
含量 (1 カプセル中)	200 mg
添加剤	ヒマワリ油、大豆レシチン
添加剤 (カプセル本体)	ゼラチン、濃グリセリン、酸化チタン

- (2) 電解質の濃度 : 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

各種条件下で保存し、性状、確認試験、含量均一性試験、溶出試験について検討した。

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	最終包装形態	36 ヶ月	規格に適合	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	最終包装形態	6 ヶ月	規格に適合	
苛酷試験	温度	50℃	なりゆき	暗所	無包装 (PTP 包装のアルミ箔を除去した状態)	3 ヶ月	性状、崩壊性及び溶出性で明確な変化を認めた。
		60℃	なりゆき	暗所	無包装 (PTP 包装のアルミ箔を除去した状態)	3 ヶ月	性状、崩壊性及び溶出性で明確な変化を認めた。
	湿度	25℃	40%RH	暗所	無包装 (シャーレ開放)	3 ヶ月	規格に適合
		25℃	75%RH	暗所	無包装 (PTP 包装のアルミ箔を除去した状態)	1 ヶ月	規格に適合
	光	25℃	60%RH	D65 蛍光ランプ、2,000 lx	無包装 (シャーレ開放)	60 万 lx・hr、 120 万 lx・hr	性状、崩壊性及び溶出性で明確な変化を認めた。
					PTP	60 万 lx・hr、 120 万 lx・hr	性状及び溶出性で明確な変化を認めた。
					最終包装形態	60 万 lx・hr、 120 万 lx・hr	規格に適合

## 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）

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当資料なし

## 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

24 カプセル [6 カプセル (PTP) ×4]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

外箱：紙

PTP：UV カット透明ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

**11. 別途提供される資材類**

「X-5. 患者向け資材」の項参照

**12. その他**

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

4. 効能又は効果  
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

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量  
プロゲステロンとして1回200mgを1日3回、胚移植2～7日前より経膣投与する。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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内第Ⅲ相試験（FSN-011-02P-02）における投与量については、海外承認用量の最大投与量を参考に1日当たり600mgに、投与期間については、本剤のCCDSに基づき妊娠11週までと設定した。投与開始日については文献報告<sup>2)</sup>及び各医療機関の診療実態に則し2～7日前と設定した。<sup>3)</sup>

この用法・用量のもとに実施した試験により日本人患者における有効性を検討し、本剤の用法・用量の妥当性が確認された。

さらにこの結果を海外第Ⅲ相試験（KAD93）と比較したところ、共通した有効性の評価項目に関して相似しており、有効性が再現性をもって確認された。

以上の知見を概括し、国内第Ⅲ相試験で設定した用法・用量はIVF-ETを施行予定の日本人不妊女性患者を対象とする黄体補充療法として適切なものと考えられた。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

開発相	対象(試験番号)	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内臨床試験					
第Ⅰ相	日本人健康成人女性：10例 (FSN-011-02P-03) <sup>4)</sup>	—	◎	◎	単一施設、非対照、オープン試験 本剤 200mg を 1 日 3 回 5 日間反復 経腔投与した時の薬物動態及び 安全性の検討
第Ⅲ相	IVF-ET施行予定の日本 人不孕女性患者： 160例 (FSN-011-02P-02) <sup>5)</sup>	◎	◎	—	多施設共同、非対照、オープン試験 本剤 200 mg で黄体補充を行った際 の黄体期補助療法の効果と安全 性の確認
海外臨床試験					
第Ⅰ相	健康女性：6 例 <sup>6)</sup>	—	◎	◎	単一施設、オープン試験 本剤 100 mg 1 カプセルを経腔投 与後 4 時間までの薬物動態及び安 全性の検討
第Ⅰ相	健康女性：5 例 <sup>7)</sup>	—	◎	◎	単一施設、オープン試験 本剤 100mg 2 カプセル（朝夕各 1 カプセル）及び翌朝 1 カプセル経 腔投与後、12 時間までの薬物動態 及び安全性の検討
第Ⅰ相	健康女性：6 例 <sup>8)</sup>	—	◎	◎	単一施設、オープン試験 本剤 100mg 2 カプセルを朝及び翌 朝 2 カプセル経腔投与後、28 時間 までの薬物動態及び安全性の検討
第Ⅰ相	健康女性：5 例 <sup>9)</sup>	—	◎	◎	単一施設、オープン試験 本剤 100mg 1 カプセルを 1 日 1 回、 5 日間、経腔投与後、24 時間まで の薬物動態及び安全性の検討
第Ⅰ相	健康女性：5 例 <sup>10)</sup>	—	◎	◎	単一施設、オープン試験 本剤 100mg 2 カプセルを 1 日 2 回、 5 日間、経腔投与後、24 時間まで の薬物動態及び安全性の検討
第Ⅰ相	健康女性：12 例 (DDS 832305) <sup>11)</sup>	—	◎	◎	単一施設、オープン試験 本剤 200mg 1 カプセルの単回経腔 投与後のプロゲステロンの薬物 動態及び安全性の検討
第Ⅰ相	健康女性：14 例 (DDS 832306) <sup>12)</sup>	—	◎	◎	単一施設、オープン試験 本剤 200mg 1 カプセルを 1 日 1 回 5 日間反復経腔投与時のプロゲス テロンの薬物動態及び安全性の 検討
第Ⅰ相	健康女性：18 例 (98 U200 01/C98-374) <sup>13)</sup>	—	◎	◎	単一施設、クロスオーバー、ラン ダム化、オープン試験 本剤 200mg 1 カプセル単回経口投 与又は単回経腔投与 (200 mg/日)、 又は 2 カプセル単回経腔投与 (400mg/日) したときの薬物動態 及び安全性を検討

開発相	対象(試験番号)	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅰ相	白人健康女性：24例 (MKL2790) <sup>14)</sup>	—	◎	◎	単一施設、クロスオーバー、ランダム化、オープン試験 本剤 200mg 1 カプセル及びプロゲステロンゲル剤の単回経腔投与後のプロゲステロンの薬物動態及び安全性の検討
第Ⅰ/ Ⅱ相	外国人原発性卵巣機能不全患者：43例 <sup>15)</sup>	○	○	○	単一施設、並行群間及びクロスオーバー、オープン比較試験 本剤 100mg もしくは 200mg の経口投与又は経腔投与又はプロゲステロンの筋肉内投与時、人工月経周期作出後の薬物動態及び子宮内膜の成熟の程度及び安全性の検討
第Ⅰ/ Ⅱ相	原発性又は続発性卵巣機能不全患者：22例 <sup>16)</sup>	○	○	○	単一施設、オープン試験 卵子提供プログラムに参加している卵巣機能不全患者に対し、本剤 100mg 1 カプセルの経腔投与及びエストラジオール併用後の子宮内膜の形態及び妊娠成績の検討
第Ⅲ相	IVF-ET 又は ICSI の適応を有する外国人女性：430例 (KAD93) <sup>17)</sup>	○	○	—	多施設共同、ランダム化、実薬対照、オープン試験、並行群間比較試験 生殖補助医療における黄体補充のための本剤 200mg 1 カプセルの経腔投与の有効性及び安全性の検討

◎：評価資料 ○：参考資料 —：非検討又は評価対象としない

## (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

### 1) 単回経腔投与試験 (MKL2790)<sup>14)</sup>

白人健康女性 24 例を対象に、本剤 1 カプセルを単回経腔投与した。その結果、最も頻度の高かった有害事象は、疲労 13 件で、次いで頭痛 5 件、悪心 3 件、回転性めまい 2 件であった。本臨床試験の結果、臨床検査値、バイタルサイン、心電図のパラメータについて臨床的に重要と考えられる変化は認めなかった。

### 2) 反復経腔投与試験 (FSN-011-02P-03)<sup>4)</sup>

日本人健康女性 10 例を対象に、本剤を 1 日 3 回 (600mg/日、朝昼夜 各 200mg) 5 日目の朝まで経腔投与した。その結果、副作用は本剤投与 10 例中 6 例に認められ、全て性器出血であった。その程度はいずれも軽度であり、全ての副作用で処置を要することなく、発現後 5 日以内に回復した。

注) 本剤の承認用法・用量は「プロゲステロンとして 1 回 200mg 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。」である。

(3) 用量反応探索試験

1) 海外第 I / II 相試験<sup>15)</sup>

外国人原発性卵巣機能不全患者43例を対象に、人工月経周期14日目から本剤100mgを1日3回12日間経口投与、本剤100又は200mgを1日3回12日間経腔投与、あるいはプロゲステロン注射剤50mgを1日2回12日間筋肉内投与したときの血漿中プロゲステロンの薬物動態が検討された。プロゲステロン投与後24時間の血漿中プロゲステロン濃度は、本剤100mg又は200mgを1日3回経腔投与(300mg/日又は600mg/日)した全ての卵巣機能不全患者において、生理学的範囲内の濃度に達し、分泌期の適切な子宮内膜の形態を反映する最適な黄体期を作成することができた。経腔投与群では、忍容性に問題のある局所又は全身の徴候を発現した被験者は認めなかった。

2) 海外第 I / II 相試験<sup>16)</sup>

卵子提供プログラムに参加している卵巣機能不全患者22例を対象に、人工月経周期13日目から本剤100mg/日を経腔投与し、14日目に凍結融解胚の移植を行った。15～25日目は200mg/日、26～28日目には300mg/日、29～35日目には400mg/日、36～43日目には500mg/日、最終的に44～60日目には600mg/日に増量した。血漿中プロゲステロン濃度の平均値±標準偏差は、13日目の1.9ng/mL (n=15) から15日目に5.4±2.3ng/mL (n=16)、21日目には8.8±3.1ng/mL (n=21) まで増加した。22例中18例において、子宮内膜を分泌期へ誘導した。胚移植後の妊娠成功例率は34%であった。腔そう痒症、油性の腔分泌物、骨盤不快感などの局所不耐性や悪心、傾眠、浮動性めまいの報告はなかった。

注) 本剤の承認用法・用量は「プロゲステロンとして1回200mg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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

- i) 無作為化並行用量反応試験  
該当資料なし

2) 比較試験

①国内第Ⅲ相試験 (FSN-011-02P-02)<sup>5)</sup>

IVF-ET を施行予定の日本人不妊女性患者を対象とし、本剤による黄体補充を行った際の黄体期補助療法の効果と安全性について確認した。

試験デザイン	多施設共同、非ランダム化、オープン、非対照試験																																																																																																																																							
対象	<ul style="list-style-type: none"> <li>20歳以上、40歳未満の顕微授精 (ICSI) によらない IVF-ET を施行予定の日本人不妊女性患者。</li> <li>IVF-ET 施行前に GnRH アナログ (GnRH アゴニストあるいはアンタゴニスト) を使用する患者 (新鮮胚移植前の採卵にて Long 法、Short 法、antagonist 法等を施行する患者、又は凍結胚移植前に GnRH アナログを用いたホルモン補充周期法を施行する患者)。</li> </ul>																																																																																																																																							
評価症例数	<ul style="list-style-type: none"> <li>Full Analysis Set (最大解析対象集団: FAS) : 144 例</li> <li>安全性解析対象集団: 160 例</li> </ul>																																																																																																																																							
試験方法	<p>・投与方法 胚移植2~7日前より本剤600mg/日 (朝、昼、夜各200mg) の経腔投与を開始する。なお、投与開始日に限り、朝投与ができなかった場合は昼から、昼投与ができなかった場合は夜からの投与を許容する。妊娠が確認できた場合は、胚移植後9週 (妊娠11週) 6日夜まで継続投与した。妊娠検査陰性の場合、投与を終了した。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">投与前期</th> <th rowspan="2">胚移植 2~7日前</th> <th rowspan="2">胚移植 当日</th> <th colspan="10">胚移植後</th> </tr> <tr> <th>1週</th><th>2週</th><th>3週</th><th>4週</th><th>5週</th><th>6週</th><th>7週</th><th>8週</th><th>9週</th><th>10週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>スクリーニング</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>調節卵巣刺激</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>投薬期間</td> <td></td><td colspan="10">本剤200mgを1日3回経腔投与</td> </tr> <tr> <td>経腔超音波検査</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td><input type="checkbox"/></td><td></td><td><input type="checkbox"/></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>主要評価項目</td> <td>臨床的妊娠率</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td><input type="checkbox"/></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">副次評価項目</td> <td>妊娠継続率</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>流産率</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>												投与前期	胚移植 2~7日前	胚移植 当日	胚移植後										1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	スクリーニング	<input type="checkbox"/>														調節卵巣刺激	<input type="checkbox"/>														投薬期間		本剤200mgを1日3回経腔投与										経腔超音波検査						<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>						<input type="checkbox"/>	主要評価項目	臨床的妊娠率					<input type="checkbox"/>									副次評価項目	妊娠継続率													<input type="checkbox"/>	流産率							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	投与前期	胚移植 2~7日前	胚移植 当日	胚移植後																																																																																																																																				
				1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週																																																																																																																											
スクリーニング	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																							
調節卵巣刺激	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																							
投薬期間		本剤200mgを1日3回経腔投与																																																																																																																																						
経腔超音波検査						<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>						<input type="checkbox"/>																																																																																																																										
主要評価項目	臨床的妊娠率					<input type="checkbox"/>																																																																																																																																		
副次評価項目	妊娠継続率													<input type="checkbox"/>																																																																																																																										
	流産率							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																										
評価項目	<p>〈有効性〉  <u>主要評価項目</u> :            ・臨床的妊娠率: 胚移植後 4 週目 (妊娠 6 週目) の超音波診断で胎嚢が「有」と確認された症例の割合。  <u>副次評価項目</u> :            ・妊娠継続率: 胚移植後10週目 (妊娠12週目) 終了時点の超音波診断で胎児心拍が「有」と確認された症例の割合。            ・流産率: 胚移植後10週目 (妊娠12週目) までに胎児心拍が「無」と確認された症例の割合。            〈安全性〉            ・副作用</p>																																																																																																																																							
解析計画	本試験全体での臨床的妊娠率、妊娠継続率及び流産率と、それぞれの 95%信頼区間 (Exact 法) を算出する。臨床的妊娠率と妊娠継続率については、サブグループ解析として、新鮮胚移植・凍結胚移植別の割合と 95%信頼区間 (Exact 法) を算出する。																																																																																																																																							
判定基準	臨床的妊娠率: 日本産科婦人科学会 2010 年 <sup>18)</sup> の新鮮胚移植時臨床的妊娠率 23.7% とコクランデータベース <sup>19)</sup> におけるプラセボ又は無処置時の臨床的妊娠率 (中央値: 12.9%) の差より、非劣性許容域を-10%と設定した。日本産科婦人科学会 2010 年 <sup>18)</sup> の新鮮胚移植時臨床的妊娠率 (23.7%) と凍結胚移植時臨床的妊娠率 (33.7%) の中央値 (28.7%) を基準とし、本試験全体における臨床的妊娠率の 95%信頼区間の下限が 18.7%を上回る場合、非劣性であると判定する。																																																																																																																																							

結果	<p>〈有効性〉</p> <p><u>主要評価項目</u>：</p> <p>胚移植後4週目（妊娠6週目）の臨床的妊娠率は、40.97%（59/144例、95%信頼区間：32.86～49.47）であった。95%信頼区間の下限が閾値として設定した18.7%を上回ったことから、本剤のIVF-ET施行不妊患者に対する黄体補充療法としての有効性が確認された。</p> <p><u>副次評価項目</u>：</p> <p>胚移植後10週目（妊娠12週目）終了時点の妊娠継続率は、29.86%（43/144例、95%信頼区間：22.53～38.04）であった。</p> <p>胚移植後10週目（妊娠12週目）までの流産率は11.11%（16/144例、95%信頼区間：6.49～17.42）であった。</p> <p>〈安全性〉<sup>a</sup></p> <p>副作用は16.9%（27/160例）に認められた。主なものは、卵巣過剰刺激症候群2.5%（4例）、外陰腫そう痒症1.9%（3例）、不正子宮出血1.9%（3例）、性器出血1.9%（3例）であった。</p>
----	---

a: MedDRA/J Ver. 17.1

②海外第Ⅲ相試験（KAD93）<sup>17)</sup>

IVF-ET 又は ICSI を施行予定の外国人女性を対象とし、本剤による黄体補充を行った際の黄体補助療法の有効性及び安全性についてプロゲステロンゲルを対照に検討した。

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、オープン、実薬対照、並行群間比較試験																																																																																																																																		
対象	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上、35歳以下のIVF-ET又はICSIの適応を有する初回のART周期外国人女性患者。</li> <li>・2又は3個の新鮮胚移植が成功した患者。</li> </ul>																																																																																																																																		
評価症例数	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性：Per Protocol Set（治験実施計画書に適合した解析対象集団）430例（本剤投与群：218例、プロゲステロンゲル群：212例）</li> <li>・安全性：430例</li> </ul>																																																																																																																																		
試験方法	<p><u>投与前期</u> スクリーニング後、GnRHアゴニスト並びにヒト下垂体性ゴナドトロピン（hMG）又は卵胞刺激ホルモン（FSH）を用いた卵巣刺激を行い、その後ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）を用いて排卵誘発を行った。</p> <p><u>投与方法</u> 胚移植実施日の夕方より本剤200mgを1日3回もしくはプロゲステロンゲル90mgを1日2回経陰投与し、最大10週間（妊娠12週まで）継続投与した。妊娠検査が陰性の場合には投与を終了した。 注）プロゲステロンゲルは国内未発売のため試験結果の記載は除外した。</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">投与前期</th> <th rowspan="2">胚移植当日</th> <th colspan="12">妊娠週数</th> </tr> <tr> <th>3週</th><th>4週</th><th>5週</th><th>6週</th><th>7週</th><th>8週</th><th>9週</th><th>10週</th><th>11週</th><th>12週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>スクリーニング</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>調節卵巣刺激</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">投薬期間</td> <td></td> <td></td> <td colspan="12" style="text-align:center;">本剤200mgを1日3回経陰投与</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td colspan="12" style="text-align:center;">プロゲステロンゲル90mgを1日2回経陰投与</td> </tr> <tr> <td>経陰超音波検査</td> <td></td> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td><input type="checkbox"/></td><td></td><td></td><td></td><td><input type="checkbox"/></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>主要評価項目</td> <td>妊娠継続率</td> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>副次評価項目</td> <td>流産率</td> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>			投与前期	胚移植当日	妊娠週数												3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週	スクリーニング	<input type="checkbox"/>														調節卵巣刺激	<input type="checkbox"/>														投薬期間			本剤200mgを1日3回経陰投与														プロゲステロンゲル90mgを1日2回経陰投与												経陰超音波検査								<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>			主要評価項目	妊娠継続率													<input type="checkbox"/>	副次評価項目	流産率							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	投与前期	胚移植当日				妊娠週数																																																																																																																													
			3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週																																																																																																																							
スクリーニング	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																		
調節卵巣刺激	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																		
投薬期間			本剤200mgを1日3回経陰投与																																																																																																																																
			プロゲステロンゲル90mgを1日2回経陰投与																																																																																																																																
経陰超音波検査								<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>																																																																																																																							
主要評価項目	妊娠継続率													<input type="checkbox"/>																																																																																																																					
副次評価項目	流産率							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																					
評価項目	<p>〈有効性〉 <u>主要評価項目</u> ・妊娠継続率：妊娠12週目の超音波診断で胎児心拍が「有」と確認された症例の割合。 <u>副次評価項目</u> ・流産/稽留流産率：妊娠12週目までに胎児心拍が「無」と確認された症例の割合。 〈安全性〉 ・有害事象</p>																																																																																																																																		
解析計画	<p><u>主要評価項目</u> 各群における妊娠継続率を算出し、両群間の差を検定する（Röhmel-Mansmannによる90%信頼区間）ことで比較する。 <u>副次評価項目</u> 流産/稽留流産率についてはFisherの正確検定を用いて両群間を比較する。</p>																																																																																																																																		
評価基準	<p>妊娠継続率：ART Success Rates Reports（アメリカ、1998年）<sup>20)</sup>におけるIVF実施医療機関（360施設）の間での妊娠率のばらつきを基に、非劣性許容域を-10%と設定した。各群における妊娠継続率の差の信頼区間の下限が-10%を上回る場合、非劣性であると判定する。 流産/稽留流産率：有意水準は5%未満とした。</p>																																																																																																																																		
結果	<p>〈有効性〉 <u>主要評価項目</u> ・妊娠継続率 妊娠12週目の妊娠継続率は25.2%（55/218例）であった。 両群間の妊娠継続率の差（Röhmel-Mansmannによる90%信頼区間）は3.06（-3.85～9.98）%であり、信頼区間の下限が-10%を上回ったことから、本剤投与群のプロゲステロンゲル群に対する非劣性が検証された。</p>																																																																																																																																		

	<p><u>副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・流産/稽留流産率</li> </ul> <p>妊娠12週目までの流産/稽留流産率は4.6% (10/218例) であった。  本剤投与群とプロゲステロンゲル群の間には統計学的な有意差は認められなかった。  (<math>p=0.990</math>、Fisherの正確検定)</p> <p>〈安全性〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象<sup>a</sup></li> </ul> <p>有害事象は9.6% (21/218例) に認められた。2例以上に発現した有害事象は、卵巣過剰刺激症候群3.2% (7例)、腔出血1.4% (3例)、悪心/嘔吐0.9% (2例) であった。</p>
--	---

a: MedDRA/J Ver. 17.1

3) 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

使用成績調査（終了）

目的	ウトロゲスタン腔用カプセル 200 mgの使用実態下における安全性および有効性の把握
安全性検討事項	(1) 血栓症関連事象 (2) 出生児への影響 (3) 肝機能障害に関する安全性
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	調査期間：2016年9月1日～2019年8月31日 登録期間：2016年9月1日～2018年8月31日
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、妊娠継続症例については、妊娠の転帰と出生児の観察を行う。
収集症例数	667例
安全解析対象症例数	660例
有効性解析対象症例数	644例
主な結果	<p>安全性</p> <p>副作用発現症例数は89/660例（13.48%）であった。これらのうち、母体に発生した副作用の発現割合は86/660例（13.03%）であった。主な副作用は稽留流産19例（2.88%）、生化学的妊娠17例（2.58%）、流産14例（2.12%）、不正子宮出血8例（1.21%）であった。</p> <p>(1) 血栓症関連事象 本調査を含め、再審査期間中に国内で血栓症関連事象の報告はなかった。</p> <p>(2) 出生児への影響 本調査で確認した出生児及び胎児の副作用発現症例数は3/150例（2.00%）であり、一般的な先天異常の発現頻度と同程度であった。頸部腫瘍、口唇裂、口唇口蓋裂、先天性斜頸、顎裂、各1例の副作用情報を入手した。なお、頸部腫瘍と先天性斜頸、口唇裂と顎裂はいずれも同一症例に発生した事象である。</p> <p>(3) 肝機能障害に関する安全性 本調査にて、合併症に肝機能障害（軽度の脂肪肝）をもつ患者1例に本剤が投与され、「外陰腔紅斑」の副作用が報告された。肝機能障害の増悪を含む肝機能障害に関する事象は報告されなかった。</p>
	<p>有効性</p> <p>妊娠継続率 添付文書どおりの用法及び用量症例555例中、妊娠継続（投与終了時点で胎児心拍が「有」）が確認された症例は136例で、妊娠継続率は24.50%であった。</p> <p>承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）での妊娠継続率は、29.86%（43/144例）であったが、年齢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、本調査の結果より、「生殖補助医療における黄体補充」における本剤の安全性及び有効性に特段の対応が必要となる新たな問題点は認められなかった。</p>

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  
該当資料なし

## 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

ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル、ジドロゲステロン、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

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

プロゲステロンは発情行動、子宮内膜分泌期変化、着床準備、妊娠維持、体温上昇、排卵抑制、性周期調節及び乳腺発達作用等に重要な役割を果たす。<sup>21)</sup>

プロゲステロンは生体内では排卵後の卵巣黄体や妊娠中には胎盤からも分泌される。プロゲステロンは卵胞ホルモンにより増殖した子宮内膜を分泌型に変えて、胚が着床しやすい状態にし、更に、胚が子宮内膜に着床すると内膜に脱落膜を形成させ、出産まで妊娠を維持させる生体内ホルモンである。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 子宮内膜細胞増殖作用<sup>22)</sup>

未成熟雌ウサギにエストラジオール安息香酸エステル0.25 $\mu$ g/動物/日を6日間皮下投与した後、プロゲステロン（投与量：0.03、0.1、0.3mg/動物/日）を5日間皮下投与した。プロゲステロンは0.1mg/動物/日以上で子宮内膜細胞を増殖させた。

##### 2) 脱落膜腫形成作用<sup>23)</sup>

卵巣摘出ラットにエストラジオール安息香酸エステル1 $\mu$ g/動物/日を4日間皮下投与した後、プロゲステロン（投与量：0.25、0.5、1.0、2.0mg/動物/日）を8日間皮下投与した。プロゲステロンは2.0mg/動物/日で子宮内膜の障害後の脱落膜腫を形成させた。

##### 3) 妊娠維持作用<sup>24)</sup>

ウサギの受胎直後に、その卵巣を摘出すると、その受精卵は胚盤胞以後の発育はできなく、着床も妨げられ変性する。しかし、受胎後に卵巣を摘出してもプロゲステロンを投与しておけば妊娠は維持される。ヒトの場合にも妊娠2～3ヵ月以内に卵巣を摘出すると、プロゲステロンの分泌が中断されて流産を起こす。プロゲステロンは妊娠全経過を通じて妊娠の維持に大きな役割を果たしている。

#### (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：

1) 単回投与での血清中濃度<sup>14)</sup>

〈参考：外国人データ〉

白人健康女性 23 例に、本剤 200mg を単回経腔投与したところ、投与後 96 時間までの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

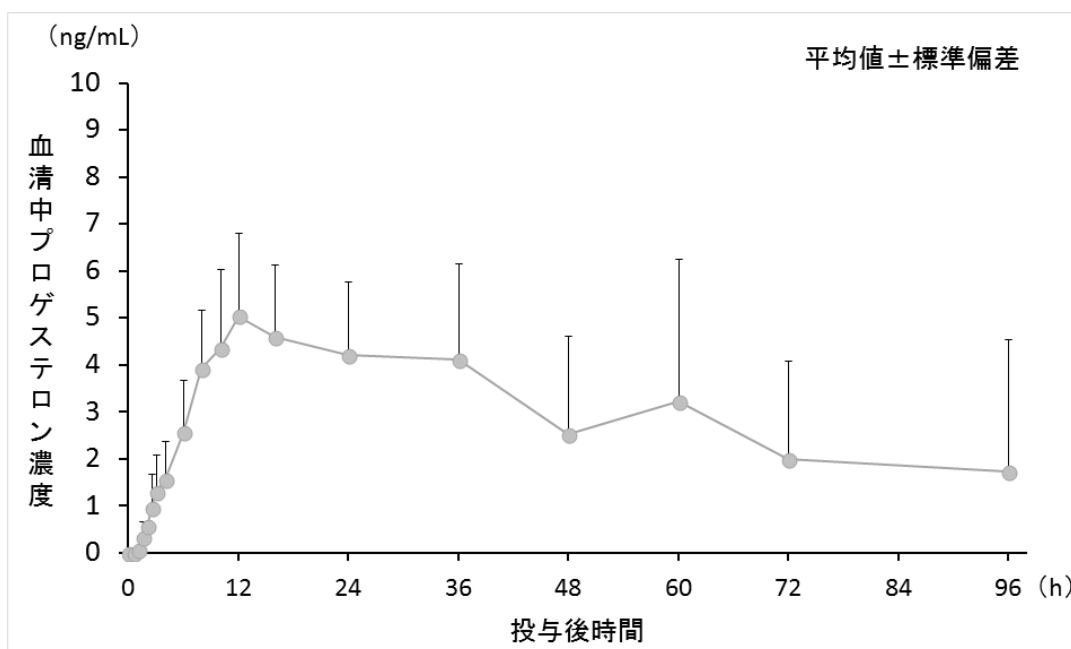


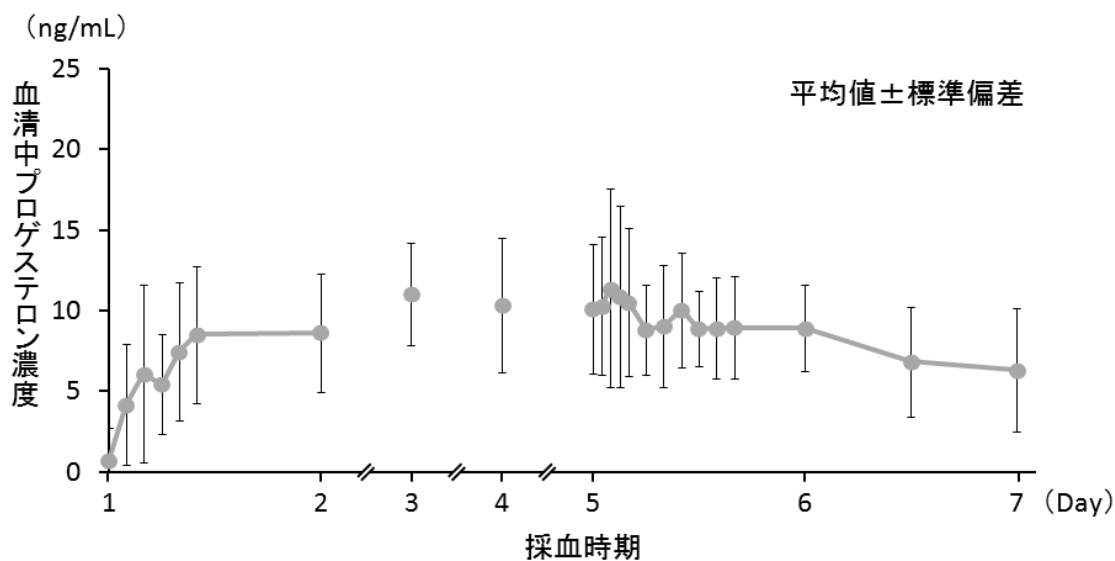
表 本剤単回経腔投与後の血清中プロゲステロン薬物動態パラメータ

AUC <sub>δ 0-96</sub> (ng·h/mL)	C <sub>δ max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)
281.9 ± 120.8	6.87 ± 1.80	40.55 ± 29.10

n=23、平均値±標準偏差

2) 反復投与での血清中濃度：<sup>4)</sup>

月経開始から 4~8 日目に月経が終了した日本人健康成人女性 10 例に、本剤 1 カプセル (プロゲステロンとして 200mg) を 1 日 3 回、投与開始から 5 日目の朝まで反復経腔投与したときの血清中濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、投与 2~5 日目の投与前最低血中濃度は 8.43 ± 3.70ng/mL であった。



- (3) 中毒域：該当資料なし  
 (4) 食事・併用薬の影響：「VIII-7. 相互作用」の項参照

## 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

## 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

(1) 吸収部位：腔粘膜

「VII. 薬物動態に関する項目、1. 血中濃度の推移・測定法、(3) 臨床試験で確認された血中濃度、1) 単回投与での血中濃度及び 2) 反復投与での血中濃度」の項参照

(2) バイオアベイラビリティ：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：「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目、6(6) 授乳婦等」の項参照

(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：  
〈参考〉

卵巣を摘出したラットに  $^3\text{H}$ -プロゲステロンを皮下投与（投与量：1.25、2.5、5mg/kg）したときの投与後 24 時間における組織内放射能濃度は、投与量の増加に伴い増加した。放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、子宮、血漿、骨格筋の順に高かった。<sup>25)</sup>

(6) 血漿蛋白結合率：該当資料なし

*in vitro* 試験において、ヒト血清蛋白への結合率は約 97%と報告されている。<sup>26)</sup>

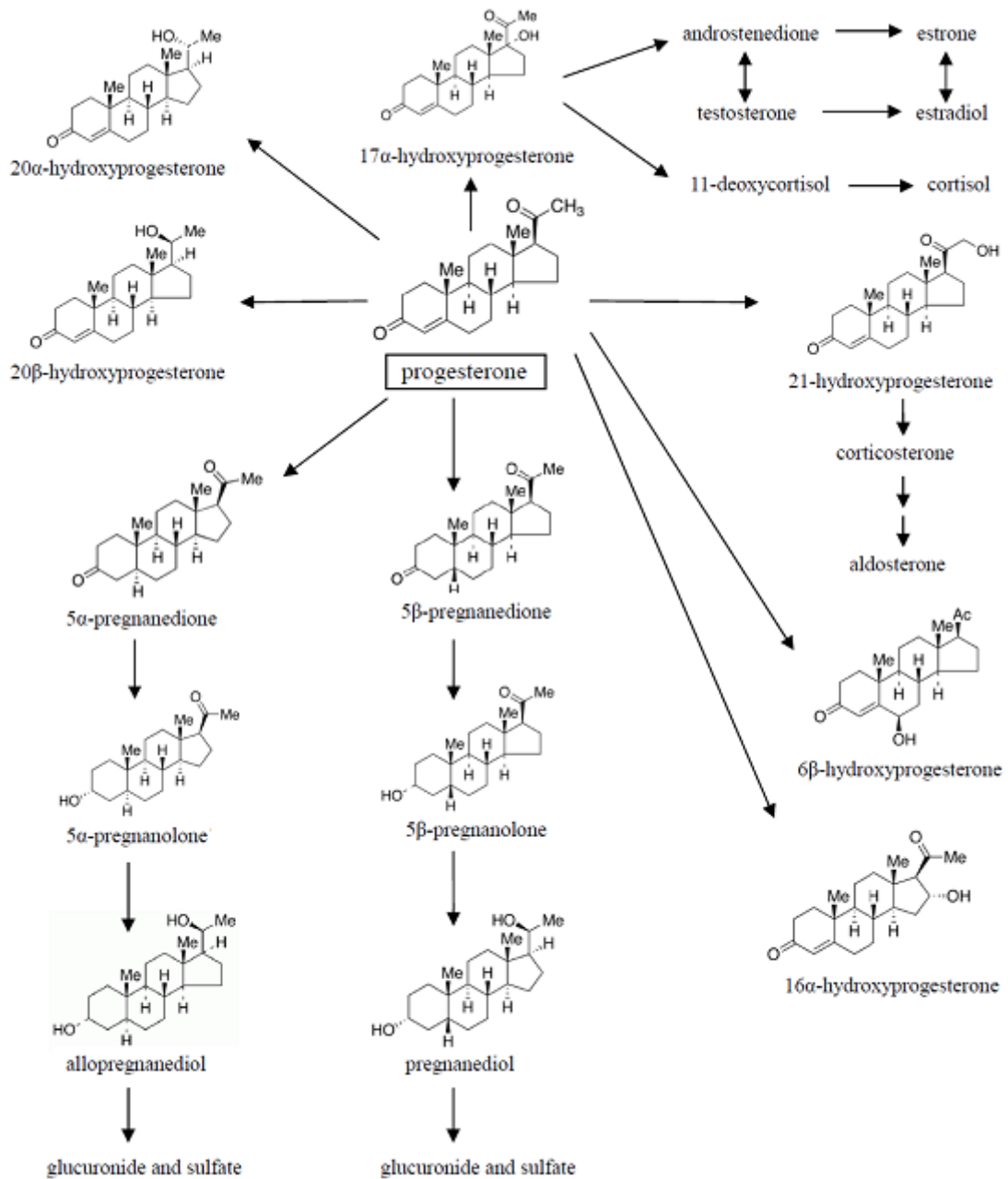
#### 6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：主に肝臓において代謝される。<sup>24)</sup>

##### 代謝経路

プロゲステロンは 4-5 位の二重結合が飽和されて  $5\alpha$ -又は  $5\beta$ -プレグナンジオンとなり、次いで 3-ケト基の還元で  $5\alpha$ -又は  $5\beta$ -プレグナノロンとなる。その後、20-ケト基の還元によりアロプレグナンジオール又はプレグナンジオールとなり、これらは更にグルクロン酸抱合あるいは硫酸抱合を受けて尿・胆汁中に排泄される。また、20-ケト基の還元により  $20\alpha$ -又は  $20\beta$ -ヒドロキシプロゲステロンが、6、16、17 及び 21 位の水酸化によりそれぞれ  $6\beta$ -、 $16\alpha$ -、 $17\alpha$ -及び 21-ヒドロキシプロゲステロンが生成する経路が知られている。このうち  $17\alpha$ -ヒドロキシプロゲステロンは逐次代謝によりテストステロンやエストラジオール、コルチゾールなどに、21-ヒドロキシプロゲステロンはアルドステロンなどに変換されることが知られている。<sup>24), 27)</sup>

図：プロゲステロンのヒト体内における代謝経路



- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種、寄与率：該当資料なし
- (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：該当資料なし

## 7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：尿中

<sup>14</sup>C-標識プロゲステロンをヒトに静脈内投与した際、尿中に投与した放射能の約 50%、胆汁中に約 30%、糞中に約 13%が排泄された。<sup>28)</sup>

(2) 排泄率 : 該当資料なし

(3) 排泄速度 : 該当資料なし

## 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

該当しない

### 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）

##### 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

過敏症に関する一般的な使用上の注意事項を記載した。本剤の有効成分であるプロゲステロン、又は添加剤に対して過敏症の既往歴のある患者においては、本剤の使用により過敏症を起こす可能性があるため禁忌に設定した。

（本剤の有効成分及び添加剤）

有効成分	日局 プロゲステロン
添加剤	ヒマワリ油、大豆レシチン
添加剤（カプセル本体）	ゼラチン、濃グリセリン、酸化チタン

##### 2.2 診断未確定の性器出血のある患者[病因を見のがすおそれがある。]

（解説）

異常性器出血は子宮体癌等の生殖器癌に起因する場合がある。これらの患者に対して、適切な診断が行われないうまま本剤が投与された場合、生殖器癌の発見が遅れるおそれがあるため禁忌に設定した。

##### 2.3 稽留流産又は子宮外妊娠の患者[妊娠維持作用により死亡している胎児の排出が困難になるおそれがある。]

（解説）

本剤の黄体機能維持・妊娠維持作用により、死亡している胎児の排出が困難になるおそれがあるため禁忌に設定した。

##### 2.4 重度の肝機能障害のある患者[9.3.1 参照]

（解説）

本剤は、黄体ホルモンのプロゲステロンを含有している。プロゲステロンは、主に肝臓で代謝される。<sup>24)</sup>このため、肝機能が低下している場合、過剰なプロゲステロンの暴露をきたすおそれがあることから、重度の肝障害のある患者を禁忌に設定した。なお、中等度以下の肝機能障害のある患者については慎重投与に設定した。

##### 2.5 乳癌又は生殖器癌の既往歴又は疑いがある患者[症状が悪化するおそれがある。]

（解説）

プロゲステロンにより、乳癌又は生殖器癌の既往歴又は疑いのある患者は症状が悪化するおそれがあるため禁忌に設定した。

Women's Health Initiative (WHI) 研究\*にて、閉経女性に対するエストロゲン単独投与では、プラセボに対して浸潤性乳癌のリスクが有意に低下したが、エストロゲンおよび黄体ホルモンの併用療法群では、プラセボと比較して浸潤性乳癌のリスクが有意に上昇した。<sup>29)</sup>

また、閉経後女性に対するホルモン療法にて、エストロゲンと黄体ホルモンの併用にて子宮内膜癌あるいは卵巣癌のリスク上昇の報告がある。<sup>30)、31)</sup>

\*閉経後女性における生活保健習慣と、癌・心血管系疾患・骨粗鬆症の発生との関連を検討した米国の大規模疫学研究

**2.6 動脈又は静脈の血栓塞栓症あるいは重度の血栓性静脈炎の患者又は既往歴のある患者[11.1.1参照]**

(解説)

プロゲステロンにより、血栓症が発現する可能性があるため、血栓症の患者もしくは血栓症の既往歴のある患者への投与は禁忌に設定した。

経口避妊薬の使用や経口ホルモン補充療法に関連して、静脈血栓塞栓症のリスク上昇が報告されており、プロゲステロンと静脈血栓塞栓症のリスクについて関連を示唆する報告がある。<sup>32)</sup>

**2.7 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)

プロゲステロンにより、ポルフィリン症の患者は症状が増悪するおそれがあるため禁忌に設定した。

急性間欠性ポルフィリン症と診断された患者において、経口避妊薬の投与と発作発現との関連性を示唆する報告がある。<sup>33)</sup>

**3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由**

設定されていない

**4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由**

設定されていない

**5. 重要な基本的注意とその理由**

**8. 重要な基本的注意**

8.1 投与の中止により、不安、気分変化、発作感受性の増大を引き起こす可能性があるため、投与中止の際には注意するよう患者に十分説明すること。

8.2 傾眠状態や浮動性めまいを引き起こすことがあるため、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分説明すること。

(解説)

8.1 本剤と同一成分の製剤の「重要な基本的注意」を基に記載した。プロゲステロンの慢性投与後の中止により、不安症状が惹起される可能性がある。本剤においても惹起される可能性が否定できないため、投与中止の際には注意する旨、患者に十分説明するよう注意喚起した。

8.2 国内で実施した臨床試験において有害事象として浮動性めまいが1.3% (2例/160例)報告されている。本剤投与の際に浮動性めまいや傾眠状態を引き起こす可能性が否定できないため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する際は注意するよう患者に十分説明するよう注意喚起した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 てんかん又はその既往歴のある患者 副腎皮質ホルモン様作用により病態に影響を及ぼすおそれがある。</p> <p>9.1.2 うつ病又はその既往歴のある患者 注意深く観察し、症状の悪化を認めた場合は投与を中止するなど注意すること。副腎皮質ホルモン様作用により病態に影響を及ぼすおそれがある。</p> <p>9.1.3 片頭痛、喘息又はその既往歴のある患者 病態に影響を及ぼすおそれがある。</p> <p>9.1.4 心機能障害のある患者 体液貯留を引き起こすおそれがある。</p> <p>9.1.5 糖尿病の患者 糖尿病が悪化するおそれがある。</p>
--

(解説)

- 9.1.1、9.1.2 プロゲステロンの副腎皮質ホルモン様作用<sup>34)</sup>により、うつ病やてんかんなどの精神神経系の疾患に影響を及ぼすおそれがあるため、慎重投与に設定して注意喚起することとした。  
閉経後女性を対象とした試験において、プロゲステロン投与と抑うつ気分の発現に関連性があることを示唆する報告がある。<sup>35)</sup>
- 9.1.3 本剤と同一成分の製剤の「慎重投与」を基に記載した。プロゲステロンの体液貯留作用<sup>36)</sup>により、片頭痛又は喘息のある患者では、病態を悪化させるおそれがあるため、慎重投与に設定して注意喚起することとした。閉経後のホルモン療法と片頭痛悪化との関連性を示唆する報告がある。<sup>37)</sup>
- 9.1.4 プロゲステロンの体液貯留作用<sup>36)</sup>により、心機能障害又は腎機能障害のある患者では、過剰な体液貯留を引き起こすおそれがあるため、慎重投与に設定して注意喚起することとした。
- 9.1.5 プロゲステロンはインスリン抵抗性を上げる。<sup>38)</sup>投与により糖尿病が悪化するおそれがあるため、慎重投与に設定して注意喚起することとした。

### (2) 腎機能障害患者

<p>9.2 腎機能障害患者 体液貯留を引き起こすおそれがある。</p>
--

### (3) 肝機能障害患者

<p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 重度の肝機能障害のある患者 投与しないこと。作用が増強されるおそれがある。[2.4 参照]</p> <p>9.3.2 中等度以下の肝機能障害のある患者 作用が増強されるおそれがある。</p>
---

### (4) 生殖能を有する患者 設定されていない

### (5) 妊婦 設定されていない

(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。母乳中に移行することがある。

(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

該当しない

(2) 併用注意とその理由

**10. 相互作用**

**10.2 併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の膈剤（抗真菌剤など）	本剤の作用が増強又は減弱する可能性がある。	本剤からのプロゲステロン放出及び吸収を変化させる可能性がある。

（解説）

併用により本剤からのプロゲステロンの放出や吸収が変化する可能性があるため併用注意に設定して注意喚起することとした。

**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

**11.1 重大な副作用**

**11.1.1 血栓症（頻度不明）**

心筋梗塞、脳血管障害、動脈又は静脈の血栓塞栓症（静脈血栓塞栓症又は肺塞栓症）、血栓性静脈炎、網膜血栓症があらわれたとの報告がある。[2.6 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚		発疹	
循環器		心電図異常、WPW 症候群	
消化器		腹痛	下痢、腹部膨満感、悪心・嘔吐
肝臓		ALT 増加	
代謝異常		血中トリグリセリド減少	
血液		白血球数増加	
精神神経系	浮動性めまい		頭痛、感覚鈍麻
生殖系	不正子宮出血、卵巣過剰刺激症候群、外陰膣そう痒症、性器出血、生化学的妊娠	子宮頸管ポリープ、膣感染、多胎妊娠	紅斑、灼熱感、膣分泌物、外陰部炎、膣びらん

〈参考〉

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	例数	発現率 (%)
調査例数	160	
副作用発現例数 (%)	27	16.9%

	凍結胚移植群 (n=110)		新鮮胚移植群 (n=50)		合計 (n=160)		
	発現例数 (%)	件数	発現例数 (%)	件数	発現例数 (%)	件数	
副作用の種類 <sup>a</sup>	合計	17 (15.5%)	20	10 (20%)	10	27 (16.9%)	30
心臓障害	1 (0.9%)	1			1 (0.6%)	1	
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (0.9%)	1			1 (0.6%)	1	
胃腸障害	1 (0.9%)	2			1 (0.6%)	2	
腹痛	1 (0.9%)	2			1 (0.6%)	2	
感染症及び寄生虫症	1 (0.9%)	1			1 (0.6%)	1	
膣感染	1 (0.9%)	1			1 (0.6%)	1	
臨床検査	3 (2.7%)	4	1 (2%)	1	4 (2.5%)	5	
アミノアシトランスフェラーゼ <sup>b</sup> 増加			1 (2%)	1	1 (0.6%)	1	
血中トリグリセリド <sup>c</sup> 減少	1 (0.9%)	1			1 (0.6%)	1	
心電図異常	1 (0.9%)	2			1 (0.6%)	2	
白血球数増加	1 (0.9%)	1			1 (0.6%)	1	
神経系障害	2 (1.8%)	2			2 (1.3%)	2	
浮動性めまい	2 (1.8%)	2			2 (1.3%)	2	
妊娠、産褥及び周産期の状態	3 (2.7%)	3	1 (2%)	1	4 (2.5%)	4	
多胎妊娠			1 (2%)	1	1 (0.6%)	1	
生化学的妊娠	3 (2.7%)	3			3 (1.9%)	3	
生殖系及び乳房障害	6 (5.5%)	6	8 (16%)	8	14 (8.8%)	14	
子宮頸管ポリープ			1 (2%)	1	1 (0.6%)	1	
不正子宮出血	3 (2.7%)	3			3 (1.9%)	3	
卵巣過剰刺激症候群			4 (8%)	4	4 (2.5%)	4	
外陰膣そう痒症	2 (1.8%)	2	1 (2%)	1	3 (1.9%)	3	
性器出血	1 (0.9%)	1	2 (4%)	2	3 (1.9%)	3	
皮膚及び皮下組織障害	1 (0.9%)	1			1 (0.6%)	1	
発疹	1 (0.9%)	1			1 (0.6%)	1	

a: MedDRA/J Ver. 17. 1

## 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

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤投与時の注意

本剤はPTPシートから取り出して腔内にもみ投与するよう指導すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

### 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 黄体ホルモン剤の投与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ホルモン剤又は黄体・卵胞ホルモン剤を投与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。<sup>39)</sup>

15.1.2 外国において妊娠初期を超えて本剤が処方された事例で、重篤でない可逆的な肝異常（妊娠性胆汁うっ滞様）がごくまれに報告されている。

（解説）

15.1.1 因果関係は確立されていないが、黄体ホルモン剤又は黄体・卵胞ホルモン剤の疫学調査の結果<sup>39)</sup>から心臓・四肢等の先天異常児の出生における有意差について注意喚起することとした。

15.1.2 外国で発現した妊娠性胆汁うっ滞様の報告について注意喚起することとした。

<sup>40), 41)</sup>

### (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」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<sup>42)</sup> :  
雌雄SDラットにプロゲステロン 1,000 及び 2,000mg/kg (雄)あるいは 250、320 及び 400mg (雌)が単回経口投与され、概略の致死量は、雄で 1,000mg/kg、雌で 250mg/kg であった。雄では 1,000mg/kg 以上、雌では 250mg/kg 以上で運動抑制、虚脱、昏睡等が認められた。
- (2) 反復投与毒性試験 :  
反復経口投与試験における無毒性量はラット及びイヌでそれぞれ 45mg/kg/日 (3 ヶ月間反復投与試験) 及び 125mg/kg/日 (3 ヶ月間反復投与試験) と判断された。また、ラット反復皮下投与試験における無毒性量は 5mg/kg/日 (28 日間反復投与試験) と判断された。
  - 1) 雌ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験<sup>43)</sup> (n=10)  
雌SDラットに 28 日間経口投与した試験 (投与量 : 0、100 及び 250 mg/kg/日) では、100mg/kg/日以上で流涎、頻脈、虚脱及び昏睡が認められ、250mg/kg/日群で頻脈、虚脱、昏睡等の一般状態での変化を呈し、3 例が死亡した。
  - 2) 雌ラットを用いた 28 日間反復皮下投与毒性試験<sup>43)</sup> (n=10)  
雌SDラットに 28 日間皮下投与した試験 (投与量 : 0、2.5 及び 5 mg/kg/日) では、特に異常所見は認められなかった。以上により無毒性量は 5mg/kg/日と判断した。
  - 3) 雌ラットを用いた 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験<sup>44)</sup> (n=18)  
雌SDラットに 3 ヶ月間反復経口投与した試験 (投与量 : 0、5、15、45 及び 135mg/kg/日) では、135mg/kg/日群で一過性 (投与初期) の鎮静及び弛緩などの一般状態の異常所見が認められた。以上より無毒性量を 45mg/kg/日と判断した。
  - 4) イヌを用いた 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験<sup>45)</sup> (n=4)  
雌ビーグル犬に 3 ヶ月間反復経口投与した試験 (投与量 : 0、50、125 及び 325mg/kg/日) では、325mg/kg/日群の一般状態の観察で鎮静及び過敏状態が認められた。以上により無毒性量は 125mg/kg/日と判断した。
- (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 : 該当資料なし
- (6) 局所刺激性試験  
ウサギを用いた 29 日間局所刺激性試験 (n=6)  
雌NZWウサギに 29 日間反復経腔投与した試験 (投与量 : 0 及び 33mg/動物/日) では、本剤投与に関連した変化は認められず、本剤に局所刺激性は認められなかった。<sup>46)</sup>
- (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（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：規制区分なし

### **2. 有効期間**

使用期限：外箱に表示（3年）

### **3. 包装状態での貯法**

室温保存

### **4. 取扱い上の注意**

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

#### **20. 取扱い上の注意**

外箱開封後は遮光して保存すること。

「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII-11. 適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

特になし

### **5. 患者向け資材**

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他患者向け資材：患者向け説明用資材（富士製薬工業株式会社ホームページ

<https://www.utrogestan.info/>参照）

### **6. 同一成分・同効薬**

<同一成分薬>

ルティナス腔錠 100mg（フェリング）、ルテウム腔坐剤 400 mg（あすか＝武田）、ワンクリ

ノン腔用ゲル 90 mg（メルクバイオフーマ）、プロゲステロン注射剤

<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、ジドロゲステロ

ン、ヒドロキシプロゲステロンカブロン酸エステル

### **7. 国際誕生年月日**

1980年1月

**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**

製造販売承認年月日：2016年1月22日

承認番号：22800AMX00019

薬価基準収載年月日：2022年4月1日

販売開始年月日：2016年2月18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**

該当しない

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

再審査結果公表年月日：2021年12月24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）イからハまでのいずれにも該当しない。

**11. 再審査期間**

2016年1月22日～2020年9月25日（終了）

**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**

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	レセプト電算コード
2477700H1020	2477700H1020	187743401	628774301

**14. 保険給付上の注意**

該当しない

## **XI. 文献**

### **1. 引用文献**

- 1) 第3回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議. 資料 4-2b 循環器 WG(2)
- 2) Nawroth F. et al., Hum Reprod. 2005;20(5):1127-34(PMID: 15695314)
- 3) 日本生殖医学会編、生殖医療ガイドブック 2010. 金原出版;2010 p246-8
- 4) 社内資料 (日本人女性を対象とした第I相試験)
- 5) 社内資料 (日本人女性を対象とした第III相試験)
- 6) 社内資料 (海外第I相試験-100mg 単回経腔投与-)
- 7) 社内資料 (海外第I相試験-100mg/12h 2日間経腔投与-)
- 8) 社内資料 (海外第I相試験-100mg×2/日 2日間経腔投与-)
- 9) 社内資料 (海外第I相試験-100mg/日 5日間反復経腔投与-)
- 10) 社内資料 (海外第I相試験-100mg×2/日 5日間反復経腔投与-)
- 11) 社内資料 (海外第I相試験-200mg 単回経腔投与-)
- 12) 社内資料 (海外第I相試験-200mg/日 反復経腔投与-)
- 13) 社内資料 (海外第I相試験-200mg/日 単回経腔及び経口投与、200 mg×2/日単回経腔投与-)
- 14) Kleinstein J. et al., Arzneimittelforschung 2002;52(8):615-21(PMID: 12236050)
- 15) Devroey P. et al., Int J Fertil. 1989;34(3):188-93(PMID: 2567713)
- 16) 社内資料 (海外第I/II相試験-100~600mg/日経腔投与-)
- 17) Kleinstein J. Fertil Steril. 2005;83(6):1641-9(PMID: 15950631)
- 18) 齊藤英和ら、平成23年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告：日産婦誌 2012; 64(9):2110-40
- 19) van der Linden M. et al., Cochrane Database Syst Rev. 2011;(10):CD009154(PMID: 21975790)
- 20) ART Success Rates Reports. <http://www.cdc.gov/art/reports/archive.html>
- 21) 日本トキシコロジー学会編. トキシコロジー用語事典：じほう 2003;p306
- 22) 社内資料 (ウサギを用いた子宮内膜細胞増殖作用の検討)
- 23) 社内資料 (ラットを用いた脱落膜腫形成作用の検討)
- 24) 梅原千治, 佐藤武雄. IV 黄体ホルモン. ステロイドホルモン製剤・生理・臨床 南江堂 1967;576-88, 603-13
- 25) 社内資料 (卵巣摘出ラットを用いたプロゲステロンの体内分布)
- 26) Hammond GL. et al., J Biol Chem. 1980;255(11):5023-6(PMID: 7372622)
- 27) Simon JA. Clin Obstet Gynecol. 1995;38(4):902-14(PMID: 8616985)
- 28) Sandberg AA. and Slaunwhite WR. Jr. J Clin Endocrinol Metab. 1958;18(3):253-65(PMID: 13513724)
- 29) Chlebowski RT. and Anderson GL. J Natl Cancer Inst. 2012;104(7):517-27(PMID: 22427684)
- 30) Fournier A. et al., Am J Epidemiol. 2014;180(5):508-17(PMID: 25008104)
- 31) Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V. et al., Lancet 2015; 385(9980):1835-42(PMID: 25684585)
- 32) World Health Organization (WHO) Lancet 1995;346(8990):1582-8(PMID: 7500749)
- 33) Andersson C. et al., J Intern Med. 2003; 254(2):176-83(PMID: 12859699)
- 34) Schindler AE. et al., Maturitas 2003; 46 Suppl 1:S7-S16(PMID: 14670641)
- 35) Andréen L. et al., Psychopharmacology (Berl). 2006;187(2):209-21(PMID: 16724185)
- 36) 金子周司, 薬理学:12章ホルモン 化学同人 2009;p390
- 37) Ripa P. et al., Int J Womens Health. 2015;7:773-82(PMID: 26316824)
- 38) Davies DM. Textbook of Adverse Drug Reactions, Fourth Edition, 1991;p376
- 39) Janerich DT. et al., N Engl J Med. 1974;291(14):697-700(PMID: 4853481)
- 40) Geenes V. et al., World J Gastroenterol. 2009;15(17):2049-66(PMID: 19418576)
- 41) Bacq Y. et al., Hepatology 1997;26(2):358-64(PMID: 9252146)
- 42) 社内資料 (ラットを用いた単回経口投与毒性試験)

- 43) 社内資料（ラットを用いた 28 日間反復経口投与及び皮下投与毒性試験）
- 44) 社内資料（ラットを用いた 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験）
- 45) 社内資料（イヌを用いた 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験）
- 46) 社内資料（ウサギを用いた局所刺激性試験）

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤はプロゲステロン欠乏に関連する諸々の疾患に対する治療薬として、国外では Utrogestan の他に、Progestan、Prometrium 又は Utrogest などの商品名（代表的な商品名の例でありこれ以外の商品名も使用されている）で、100以上の国又は地域で承認・販売されている。

(2017年8月時点)

国名	100mg 製剤		200mg 製剤	
	投与経路	承認日	投与経路	承認日
アルバニア	経口	1997/9/1		
アルジェリア	経口	1999/4	経口	2007/4/17
	経膣	1999/4	経膣	2007/4/17
アルゼンチン	経口	1992/7/27	経口	1992/7
	経膣	1992/7/27	経膣	1992/7
アルメニア	経口	2000/9/8	経口	2005/5
	経膣	2000/9/8	経膣	2005/5
オーストリア	経口	1997/10/21	経口	2013/6/14
	経膣	1997/10/21	経膣	2013/6/14
アゼルバイジャン	経口	2008/5/26	経口	2008/5/26
	経膣	2008/5/26	経膣	2008/5/26
ベラルーシ	経口	2006/11/27	経口	2006/11/27
	経膣	2006/11/27	経膣	2006/11/27
ベルギー	経口	1981/9/1	経口	2006/1/9
	経膣	1996/10/22	経膣	2006/1/9
ベナン	経口	1994/5/5	経口	2007/10/10
	経膣	1994/5/5	経膣	2007/10/10
ブラジル	経口	2005/8/22	経口	2004/12/31
	経膣	2005/8/22	経膣	2004/12/31
ブルガリア	経口	2000/11/17		
	経膣	2000/11/17		
ブルキナファソ	経口	1997/6/4	経口	2006/9
	経膣	1997/6/4	経膣	2006/9
カメルーン	経口	1990/1	経口	1990/1
	経膣	1990/1	経膣	1990/1
カナダ	経口	1995/5/15		
中央アフリカ共和国	経口	1997/7/21	経口	2004
	経膣	1997/7/21	経膣	2004
チャド	経口	2001/11/15	経口	2006/11/15
	経膣	2001/11/15	経膣	2006/11/15
中国	経口	1992/10/6		
	経膣	1992/10/6		
コロンビア	経口	2000/2/28	経口	2000/2
	経膣	2004/10/27	経膣	2004/10/27
コンゴ	経口	1990/10/16	経口	2006/3/23
	経膣	1990/10/16	経膣	2006/3/23
コスタリカ	経口	1997/8/12		
	経膣	1997/8/12		
クロアチア	経口	2001/10/22		
	経膣	2001/10/22		
キューバ	経口	2012/12	経口	2012/12
キプロス	経口	1992/2/25		
	経膣	1992/2/25		

国名	100mg 製剤		200mg 製剤	
	投与経路	承認日	投与経路	承認日
チェコ共和国	経口	1997/1/29		
	経膣	1997/1/29		
デンマーク	経口	1996/4/19		
ドミニカ共和国	経口	2012/10	経口	2012/10
エクアドル	経口	2000/4/10	経口	2002/4/26
			経膣	2002/4/26
エジプト	経口	1992/7/28		
	経膣	1992/7/28		
フィンランド	経口	1991/2/6	経口	2003/3/12
	経膣	1991/2/6	経膣	2003/3/12
フランス	経口	1980/1/15	経口	1999/4/16
	経膣	1980/1/15	経膣	1999/4/16
ガボン	経口	1991/12/10	経口	2005/11/30
	経膣	1991/12/10	経膣	2005/11/30
グルジア共和国	経口	2001/9/24	経口	2007/10/10
	経膣	2001/9/24	経膣	2007/10/10
ドイツ	経口	1997/7/2		
ギリシャ	経口	1994/9/12	経口	2006/9/26
	経膣	2000/9/28	経膣	2006/9/26
グアテマラ	経口	2000/8/29	経口	2002/7/17
	経膣	2000/8/29	経膣	2002/7/17
ギニア	-	1999/11/23		
香港	-	1990/9/3		
ハンガリー	経口	1998/11/12		
	経膣	1998/11/16		
インド	経口	1993/12/31	経口	2003/3/1
	経膣	1993/12/31	経膣	2003/3/1
アイルランド	経口	1988/2/9		
イスラエル	経口	1993/9	経口	2003/7/1
	経膣	1993/9	経膣	2003/7/1
イタリア	経口	2000/6/15	経口	2000/6/16
	経膣	2000/6/15	経膣	2000/6/16
コートジボワール	経口	1990/6/20	経口	2006/11/8
	経膣	1990/6/20	経膣	2006/11/8
ヨルダン	経口	2002/1/7		
	経膣	2002/1/7		
カザフスタン	経口	2000/11/22	経口	2007/6/7
	経膣	2000/11/22	経膣	2007/6/7
韓国	経口	1993/7/1	経口	2009/10/7
	経膣	2009/10/7	経膣	2009/10/7
コソボ	経口	2004/9/25	経口	2011/3
	経膣	2004/9/25		
ラオス	経口	2011/10	経口	2011/10
レバノン	経口	1983/4/28	経口	2009/9
ルクセンブルク	経口	1985/12/17	経口	2007/8
	経膣	2007/1/12		
マケドニア	経口	2005/9/28	経口	2006/2/24
	経膣	2005/9/28		
マダガスカル	経口	2000/1/27	経口	2004/8/27
	経膣	2000/1/27	経膣	2004/8/27

国名	100mg 製剤		200mg 製剤	
	投与経路	承認日	投与経路	承認日
マレーシア (西)	経口	1991/12/15		
	経膣	1991/12/15		
マリ	経口	1992/7/21	経口	2006/11/1
	経膣	1992/7/21	経膣	2006/11/1
モーリタニア	経口	1989/1/11		
	経膣	1989/1/11		
メキシコ	経口	1993/7/13	経口	2001/11/9
	経膣	1993/7/13	経膣	2001/11/9
モルドバ	経口	2004/5/28	経口	2010/2/3
	経膣	2004/5/28	経膣	2010/2/3
モロッコ	経口	1997/6/25	経口	2003/6/10
	経膣	1997/6/25	経膣	2003/6/10
ミャンマー	経口	2012/3	経口	2012/3
オランダ	経口	1989/5/11		
ニュージーランド	経口	2009/3/30		
	経膣	2009/3/30		
ニジェール	経口	1993/11/11	経口	2006/5/16
	経膣	1993/11/11	経膣	2006/5/16
パキスタン	経口	2009/3/30	経口	2009/3/30
	経膣	2009/3/30	経膣	2009/3/30
フィリピン	-	2009/12/21	-	2009/12/21
ポルトガル	経口	1985/7/23		
	経膣	1985/7/23		
ルーマニア	経口	1996/12/10	経口	2005/4/18
	経膣	1996/12/10	経膣	2005/4/18
ロシア連邦	経口	1999/6/3	経口	2005/4/22
	経膣	1999/6/3	経膣	2005/4/22
エルサルバドル	-	2001/5/30		
セネガル	経口	1996/3/25		
	経膣	1996/3/25		
セルビア	-	2009/7/21	-	2009/7/21
シンガポール	経口	1994/1/31		
	経膣	1994/1/31		
スロバキア	経口	1999/11/9		
南アフリカ共和国	-	1999/2/17	-	2011/9
スペイン	経口	1995/9/7	経口	2002/7
	経膣	1995/9/7	経膣	2002/7
スイス	経口	1988/10/28	経口	2003/7/15
	経膣	1997/7/22	経膣	2003/7/15
シリア	経口	2003/11/13	経口	2003/11/13
	経膣	2003/11/13	経膣	2003/11/13
台湾	経口	1985/5/10	-	2008/10
	経膣	1985/5/10		
タイ	経口	2002/2/8	-	2010/5/8
	経膣	2004/5/14		
トーゴ	経口	1997/6/17	経口	2006/8/28
	経膣	1997/6/17	経膣	2006/8/28
チュニジア	経口	1995/1/6	経口	2002/6/8
	経膣	1995/1/6	経膣	2002/6/8
ウクライナ	経口	1998/4/29	経口	2005/2/24
			経膣	2005/2/24

国名	100mg 製剤		200mg 製剤	
	投与経路	承認日	投与経路	承認日
UK	経口	2003/1/10	経口	2005/1/6
			経膣	2012/12/21
ウルグアイ	経口	1996/10/6	-	2003/11/28
	経膣	1996/10/6		
アメリカ合衆国	経口	1998/5/14	経口	1999/10/15
			経膣	1999/10/15
ウズベキスタン	経口	2006/11/3	経口	2006/11/3
	経膣	2006/11/3	経膣	2006/11/3
ベネズエラ	経口	1994/11/21	経口	2003/2/14
	経膣	1994/11/21	経膣	2003/2/14
ベトナム	経口	1999/10/19	経口	2009/2/5
	経膣	1999/10/19		
ジンバブエ	経口	1995/6/12		

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

効能又は効果

生殖補助医療における黄体補充

用法及び用量

プロゲステロンとして1回200mgを1日3回、胚移植2～7日前より経膣投与する。

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。

国名	UK
会社名	Besins Healthcare (UK) Ltd
販売名	UTROGESTAN VAGINAL 200MG CAPSULES
剤形・規格	膣ソフトカプセル 200mg
承認日	2012年12月21日
効能・効果	生殖補助医療（ART）治療中の黄体期ホルモン補充
用法・用量	推奨用量は1日600mgを分3投与。胚移植日から少なくとも妊娠第7週まで投与し、妊娠第12週を超えて投与しないこととする。 小児：該当せず。 高齢者：該当せず。 用法：膣内投与。Utrogestan 膣カプセル剤 200mg 1個を膣の深部へ挿入すること。

国名	フランス
会社名	LABORATOIRES BESINS INTERNATIONAL
販売名	UTROGESTAN 200mg、経口又は経膣軟カプセル
剤形・規格	経口、又は経膣軟カプセル
承認日	100mg：1980年1月15日 200mg：1999年4月16日
効能・効果	【経口投与】 プロゲステロン不足による疾患（障害） ・月経前症候群 ・排卵障害、又は無排卵による月経不順 ・良性乳腺症 ・閉経前症候群 ・閉経期のホルモン補充療法（エストロゲンの補助）

<p>効能・効果</p>	<p><b>【経腔投与】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 卵巣機能不全、又は卵巣不全（卵子提供を受ける）に対するプロゲステロン補充</li> <li>・ 体外受精（IVF）における黄体補充</li> <li>・ 原発性/続発性不妊（特に排卵障害）における自然周期、又は誘発周期の黄体補充</li> <li>・ 妊娠 12 週までの黄体機能不全による流産リスク、又は反復流産の予防。 プロゲステロンのもつ他のすべての適応で、経腔投与は経口投与の副作用（眠気）を避けるための代替となる。</li> </ul>
<p>用法・用量</p>	<p>すべての適応症で推奨用量を厳守することが重要である。 適応症や投与経路（経口、又は経腔）にかかわらず、用量は1回あたり200mg を超えてはならない。</p> <p><b>【経口投与】</b></p> <p>プロゲステロン不足の場合、微粉化プロゲステロンの平均1日量は200～300mgである。本薬は食事から十分な時間をあけて、特に就寝前に投与することが望ましい。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 黄体機能不全（月経前症候群、良性乳腺症、月経不順、閉経前症候群）の場合は1 日 200～300mgである。 ○ 200mgを就寝時に1 回、又は300mgを2回に分け、月経周期あたり10日間、通常、17日目から26日目まで投与する。</li> <li>● 閉経期のホルモン補充療法では、エストロゲン単独療法は勧められない（子宮内膜過形成のリスク）。プロゲステロンは1日200mgの割合で併用する。 ○ 100mgを1日2回、又は200mgを就寝前に1回 1周期（1ヵ月）のうち12～14日間、又は治療周期の後半2週間とする。 この治療で消退出血が見られた時は、その後約1週間すべての補充療法を中断すること。また、これらの適応でプロゲステロンの副作用（経口摂取後の眠気）が現れた場合には、経口投与と同量の経腔投与に切り替えること。</li> </ul> <p><b>【経腔投与】</b></p> <p>各カプセルを腔に深く挿入しなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 卵巣機能不全、又は卵巣不全（卵子提供を受ける）に対するプロゲステロン補充：治療（適切なエストロゲン療法の補助）は以下のとおりである。 ○ 1日100mgの微粉化プロゲステロンを移植周期の13日目と14日目に、次に、 ○ 同周期の15日目から25日目まで、1日200mgの微粉化プロゲステロンを1回又は2回に分けて投与する。次に、 ○ 同周期の26日目以降は、妊娠している場合に最大で1日600mgを3回に分けて投与する。 この用量は 60 日目まで続け、最大で妊娠 12 週まで続ける。</li> <li>● 体外受精における黄体補充：推奨用量は1日400～600mgである。2～3回に分けて投与し、HCG 注射日から妊娠12 週まで続ける。</li> <li>● 原発性/続発性不妊（特に、排卵障害）における自然周期、又は誘発周期の黄体補充：治療周期の17日目から10日間、1日200～300mg/日を2回に分けて投与することが望ましい。月経が来ない場合、又は妊娠と診断された場合には、すぐに投与を再開し、妊娠12週まで続ける。</li> <li>● 黄体機能不全による流産リスク、又は反復流産の予防： 妊娠 12 週目まで 1 日 200～400mg を 2 回に分けて投与することが望ましい。</li> </ul>

## 2. 海外における臨床支援情報


(1) 妊婦への投与に関する情報  
該当資料なし

(2) 小児への投与に関する情報  
該当しない

**XIII. 備考**

® : 登録商標 (BESINS HEALTHCARE LUXEMBOURG S. A. R. L. 所有)

製造販売元 (輸入)

 **富士製薬工業株式会社**  
富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地

Imported and distributed by FUJI PHARMA CO., LTD.,  
Licensed by BESINS HEALTHCARE LUXEMBOURG S. A. R. L., Manufactured in Thailand