

## 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 2013 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：薬価基準未収載 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 学術情報課 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 1 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

### 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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者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インタビューフォームが誕生した。

昭和 63 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「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ

(<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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か審査・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にす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 の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② 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。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>21</b>
1. 開発の経緯 .....	1	1. 警告内容とその理由 .....	21
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	2	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	21
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 .....	22
1. 販売名 .....	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 .....	22
2. 一般名 .....	3	5. 慎重投与内容とその理由 .....	22
3. 構造式又は示性式 .....	3	6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法 .....	23
4. 分子式及び分子量 .....	3	7. 相互作用 .....	24
5. 化学名（命名法） .....	3	8. 副作用 .....	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	3	9. 高齢者への投与 .....	26
7. CAS登録番号 .....	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	26
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	11. 小児等への投与 .....	27
1. 物理化学的性質 .....	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	4	13. 過量投与 .....	27
3. 有効成分の確認試験法 .....	4	14. 適用上の注意 .....	27
4. 有効成分の定量法 .....	4	15. その他の注意 .....	27
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>	16. その他 .....	27
1. 剤形 .....	5	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>28</b>
2. 製剤の組成 .....	5	1. 薬理試験 .....	28
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 .....	5	2. 毒性試験 .....	28
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	5	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>29</b>
5. 製剤の各種条件下における安定性 .....	6	1. 規制区分 .....	29
6. 溶解後の安定性 .....	6	2. 有効期間又は使用期限 .....	29
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	6	3. 貯法・保存条件 .....	29
8. 溶出性 .....	6	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	29
9. 生物学的試験法 .....	6	5. 承認条件等 .....	29
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	6	6. 包装 .....	29
11. 製剤中の有効成分の定量法 .....	6	7. 容器の材質 .....	29
12. 力価 .....	7	8. 同一成分・同効薬 .....	29
13. 混入する可能性のある夾雑物 .....	7	9. 国際誕生年月日 .....	29
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報 .....	7	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	30
15. 刺激性 .....	7	11. 薬価基準収載年月日 .....	30
16. その他 .....	7	12. 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 .....	30
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>8</b>	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	30
1. 効能又は効果 .....	8	14. 再審査期間 .....	30
2. 用法及び用量 .....	8	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	30
3. 臨床成績 .....	8	16. 各種コード .....	30
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>15</b>	17. 保険給付上の注意 .....	30
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	15	<b>XI. 文献</b> .....	<b>31</b>
2. 薬理作用 .....	15	1. 引用文献 .....	31
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>16</b>	2. その他の参考文献 .....	31
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	16	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>32</b>
2. 薬物速度論的パラメータ .....	17	1. 主な外国での発売状況 .....	32
3. 吸収 .....	18	2. 海外における臨床支援情報 .....	37
4. 分布 .....	18	<b>XIII. 備考</b> .....	<b>37</b>
5. 代謝 .....	19	その他の関連資料 .....	37
6. 排泄 .....	20		
7. トランスポーターに関する情報 .....	20		
8. 透析等による除去率 .....	20		

## 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の有効性、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。

## 2. 製品の治療学的・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。
- ・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。

※1980 年にフランスで承認され、現在では 80 以上の国又は地域で承認・販売されている。  
（2016 年 1 月現在）

- ・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%）
- ・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。
- ・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。

## Ⅱ. 名称に関する項目

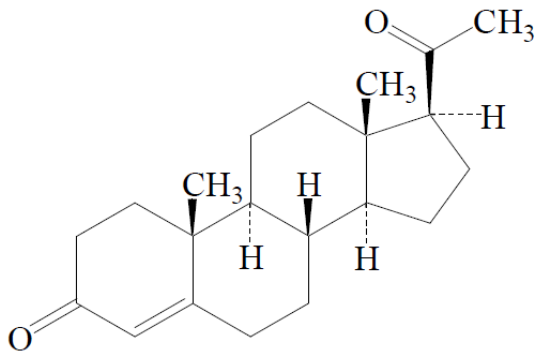
### 1. 販売名

- (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) 名 (命名法) : プロゲステロン (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) : Progesterone (JAN、INN)
- (3) システム : ステロイド、プロゲストーゲン : -gest

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{21}H_{30}O_2$   
分子量 : 314.46

### 5. 化学名 (命名法)

Pregn-4-ene-3,20-dione

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

コード番号 : FSN-011-02

### 7. CAS 登録番号

57-83-0

### 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

日局 プロゲステロンの確認試験法による。

- (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）

#### 4. 有効成分の定量法

日局 プロゲステロンの定量法による。

紫外可視吸光度測定法



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 投与経路

膣

(2) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	ウトロゲスタン膣用カプセル 200mg	
有効成分	日局 プロゲステロン	
含量(1カプセル中)	200mg	
添加物	ラッカセイ油、大豆レシチン	
添加物 (カプセル本体)	ゼラチン、濃グリセリン、酸化チタン	
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
識別コード (PTPシート)	FJ69	

(3) 製剤の物性：該当資料なし

(4) 識別コード：上記表参照

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等：該当しない

(6) 無菌の有無：無菌製剤ではない

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：上記表参照

(2) 添加物：上記表参照

(3) 添付溶解液の組成及び容量：該当しない

### 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 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	PTP/紙箱	36 ヶ月	規格に適合	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	PTP/紙箱	6 ヶ月	規格に適合	
苛酷試験	温度	50℃	—	暗所	PTP/紙箱	3 ヶ月	性状で明確な変化を認めた <sup>注1)</sup>
		60℃	—	暗所	PTP/紙箱	3 ヶ月	性状で明確な変化を認めた <sup>注2)</sup>
	湿度	25℃	75%RH	暗所	トレイ (開放)	1 ヶ月	規格に適合
		25℃	40%RH	暗所	シャーレ (開放)	3 ヶ月	規格に適合
	光	25℃	60%RH	D65 蛍光ラ ンプ、 2,000 lux	シャーレ (開放)	25 日	性状、崩壊性及び 放出性で明確な 変化を認めた <sup>注3)</sup>
					PTP	25 日	性状、崩壊性及び 放出性で明確な 変化を認めた <sup>注3)</sup>
PTP/紙箱					25 日	規格に適合	

注1) 1 ヶ月時点で内容物が白色から微黄色へ変色した。

注2) 1 ヶ月時点で内容物が白色から微黄色へ変色し、カプセル皮膜の溶融を認めた。

注3) 総照度 60 万 lux・h 時点で放出性の低下（規格外）が認められた。

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 8. 溶出性

該当資料なし

## 9. 生物学的試験法

該当資料なし

## 10. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 薄層クロマトグラフィー
- (2) 液体クロマトグラフィー

## 11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

**12. 力価**

該当しない

**13. 混入する可能性のある夾雑物**

該当資料なし

**14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

該当しない

**15. 刺激性**

該当資料なし

**16. その他**

なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

生殖補助医療における黄体補充

### 2. 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日前より経膈投与する。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。

### 3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（国内申請時に評価資料及び参考資料として用いた試験）

Phase	対象（試験番号）	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内臨床試験（評価資料） <sup>2, 3)</sup>					
第I相	日本人健康成人女性 10例 (FSN-011-02P-03)	—	◎	◎	単一施設、非対照、オープン試験
第III相	IVF-ET 施行予定の 日本人不妊女性患者 160例 (FSN-011-02P-02)	◎	◎	—	多施設共同、非対照、オープン試験
海外臨床試験（参考資料） <sup>4), 5) 6)</sup>					
第I相	白人健康成人女性 24例 (MKL2790)	—	○	○	単一施設、クロスオーバー、ランダム化、オープン試験
第I/II相	外国人原発性卵巣機能不全患者 43例	○	○	○	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
第III相	IVF-ET又はICSIの適応を有する外国人女性 430例 (KAD93)	○	○	—	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

◎：評価資料 ○：参考資料 —：非検討又は評価対象としない

(2) 臨床効果<sup>3)</sup>

新鮮胚移植もしくは凍結胚移植を行う日本人不妊患者160例を対象に、本剤を1日3回、胚移植2～7日前より膈内投与し、妊娠が確認できた場合は胚移植後9週（妊娠11週）6日夜まで投与を継続した。主要評価項目は、胚移植後4週目における臨床的妊娠率とされた。最大解析対象集団144例における臨床的妊娠率は40.97%（59/144例、95%信頼区間：32.86～49.47%）であり、95%信頼区間の下限値は事前に設定された非劣性許容域の18.7%を上回った。詳細は「V-3. 臨床成績（5）検証的試験」の項参照。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回経腔投与試験<sup>4)</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。

注) 本剤の承認用法・用量は「V-2. 用法及び用量」の項を参照。

2) 反復経腔投与試験<sup>2)</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「V-2. 用法及び用量」の項を参照。

(4) 探索的試験：

海外第 I / II 相試験<sup>5)</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。

試験デザイン	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																														
対象	<ul style="list-style-type: none"> <li>・外国人原発性卵巣機能不全患者 43 例（一部の被験者は複数種類の投与を受けた。）</li> <li>・血漿中ゴナドトロピンの高濃度（FSH：平均78mIU/mL 以上、LH：平均53mIU/mL 以上）かつ血漿中エストラジオールの極低濃度（30pg/mL以下）に起因する無月経を基準とした。</li> </ul>																														
試験方法	<p>治験薬として、4種のプロゲステロン投与群を設定した。</p> <p>①：本剤100mg 1カプセルを人工月経周期14日目の夕方に経口投与し、その後15～26 日目までは本剤100mg 1カプセルを1日3回経口投与した。</p> <p>②：本剤100mg 1カプセルを人工月経周期14日目の夕方に経腔投与し、その後15～26日目までは本剤100mg 1カプセルを1日3回経腔投与した。</p> <p>③：本剤200mg 1カプセルを人工月経周期14日目の夕方に経腔投与し、その後15～26日目までは本剤200mg 1カプセルを1日3回経腔投与した。</p> <p>④：プロゲステロン50mgを人工月経周期14日目に筋肉内投与し、その後15～26日目までは50mg製剤を1日2回筋肉内投与した。</p> <p>なお、被験者には人工月経周期を作出するため、各種プロゲステロンの投与に合わせてエストラジオールを経口投与した。併用薬として全ての被験者に、エストラジオール吉草酸エステル1mg（人工月経周期1～5日目）、2mg（6～8日目）、6mg（9～13日目）、2mg（14～17日目）、4mg（18～26日目）、1mg（27～28日目）を投与した。被験者は他のホルモン剤は使用しなかった。</p>																														
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・プロゲステロン投与8日目（人工月経周期21日目）における薬物動態パラメータ（血漿中平均定常状態濃度（<math>C_{ss}</math>）、AUC、<math>T_{max}</math>）</li> </ul>																														
結果	<p>表 プロゲステロン投与8日目における薬物動態パラメータ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/日)</th> <th>症例数</th> <th><math>C_{ss}</math> (ng/mL)</th> <th>AUC (ng・h/mL)</th> <th><math>T_{max}</math> (h)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>①経口投与</td> <td>300</td> <td>15</td> <td>5.39 ±2.44</td> <td>118.51 ±53.69</td> <td>2.80 ±2.04</td> </tr> <tr> <td>②経腔投与</td> <td>300</td> <td>12</td> <td>8.03 ±4.03</td> <td>176.77 ±88.62</td> <td>5.50 ±3.38</td> </tr> <tr> <td>③経腔投与</td> <td>600</td> <td>10</td> <td>11.63 ±3.55</td> <td>255.76 ±78.06</td> <td>5.0 ±3.26</td> </tr> <tr> <td>④筋肉内投与</td> <td>100</td> <td>24</td> <td>55.76 ±11.69</td> <td>1,226.79 ±257.25</td> <td>3.0 ±2.08</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">平均値±標準偏差</p>	投与経路	投与量 (mg/日)	症例数	$C_{ss}$ (ng/mL)	AUC (ng・h/mL)	$T_{max}$ (h)	①経口投与	300	15	5.39 ±2.44	118.51 ±53.69	2.80 ±2.04	②経腔投与	300	12	8.03 ±4.03	176.77 ±88.62	5.50 ±3.38	③経腔投与	600	10	11.63 ±3.55	255.76 ±78.06	5.0 ±3.26	④筋肉内投与	100	24	55.76 ±11.69	1,226.79 ±257.25	3.0 ±2.08
投与経路	投与量 (mg/日)	症例数	$C_{ss}$ (ng/mL)	AUC (ng・h/mL)	$T_{max}$ (h)																										
①経口投与	300	15	5.39 ±2.44	118.51 ±53.69	2.80 ±2.04																										
②経腔投与	300	12	8.03 ±4.03	176.77 ±88.62	5.50 ±3.38																										
③経腔投与	600	10	11.63 ±3.55	255.76 ±78.06	5.0 ±3.26																										
④筋肉内投与	100	24	55.76 ±11.69	1,226.79 ±257.25	3.0 ±2.08																										

注) 本剤の承認用法・用量は「V-2. 用法及び用量」の項を参照。

(5) 検証的試験

- 1) 無作為並行用量反応試験  
該当資料なし

2) 比較試験

①国内第Ⅲ相試験<sup>3)</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。

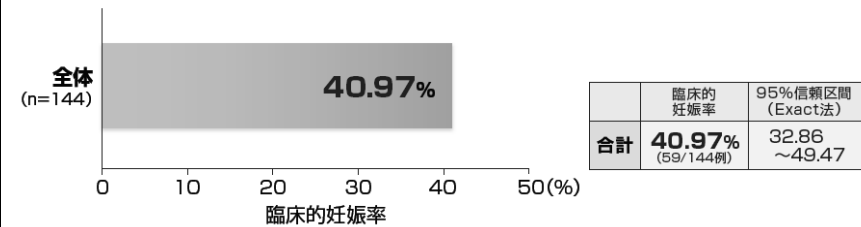
試験デザイン	多施設共同、非ランダム化、オープン、非対照試験																																																																																																																																								
対象	<ul style="list-style-type: none"> <li>・20歳以上、40歳未満の顕微授精（ICSI）によらないIVF-ETを施行予定の日本人不妊女性患者。</li> <li>・IVF-ET 施行前にGnRHアナログ（GnRHアゴニストあ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は、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><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><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><input type="checkbox"/></td><td></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>7)</sup> の新鮮胚移植時臨床的妊娠率23.7%とコ克蘭データベース <sup>8)</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>7)</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

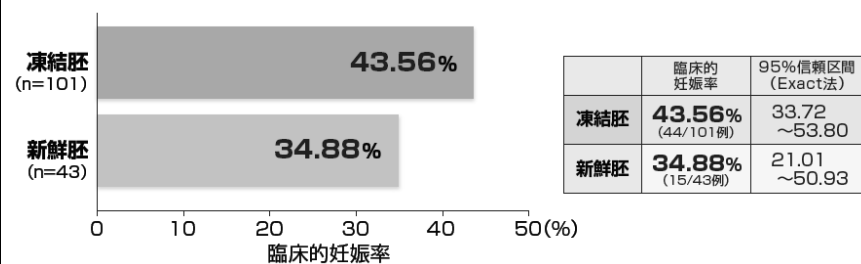
〈有効性〉

主要評価項目：

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。

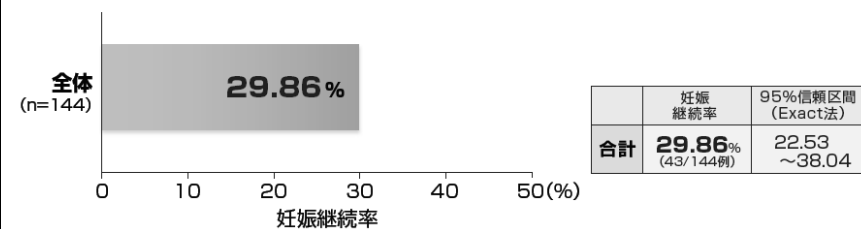


サブグループ解析

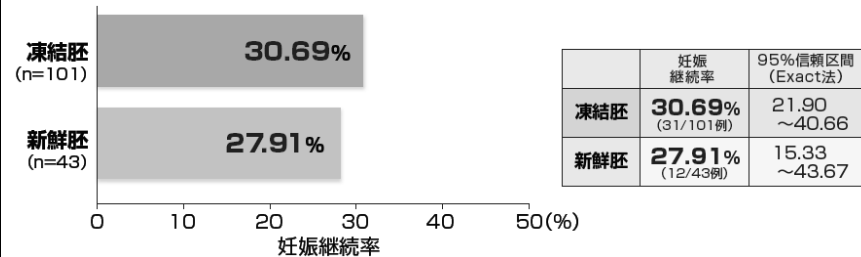


副次評価項目：

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。



サブグループ解析



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。

〈安全性〉<sup>a</sup>

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）、外陰膣そう痒症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。

a: MedDRA/J Ver. 17.1

注）本剤の承認用法・用量は「V-2. 用法及び用量」の項を参照。



②海外第Ⅲ相試験<sup>6)</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 回経腔投与し、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; text-align: center;"> <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">本剤200mgを1日3回経腔投与</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td colspan="12">プロゲステロンゲル90mgを1日2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></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回経腔投与														プロゲステロンゲル90mgを1日2回経腔投与												経腔超音波検査								<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回経腔投与																																																																																																																																
			プロゲステロンゲル90mgを1日2回経腔投与																																																																																																																																
経腔超音波検査								<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。</p> <p>〈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>9)</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〉</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <p>・妊娠継続率</p> <p>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> <p>・流産/稽留流産率</p> <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。(p=0.990、Fisherの正確検定)</p> <p>〈安全性〉</p> <p>・有害事象<sup>a</sup></p> <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)、膣出血1.4% (3例)、悪心/嘔吐0.9% (2例) であった。</p>
----	---

a: MedDRA/J Ver. 17.1

注) 本剤の承認用法・用量は「V-2. 用法及び用量」の項を参照。

- 3) 安全性試験
  - 該当資料なし
- 4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)
    - 使用成績調査、特定使用成績調査を実施予定である。
  - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
    - 該当しない

## 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>10)</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>11)</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>12)</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>16)</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・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度：該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間：下記参照
- (3) 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>4)</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。

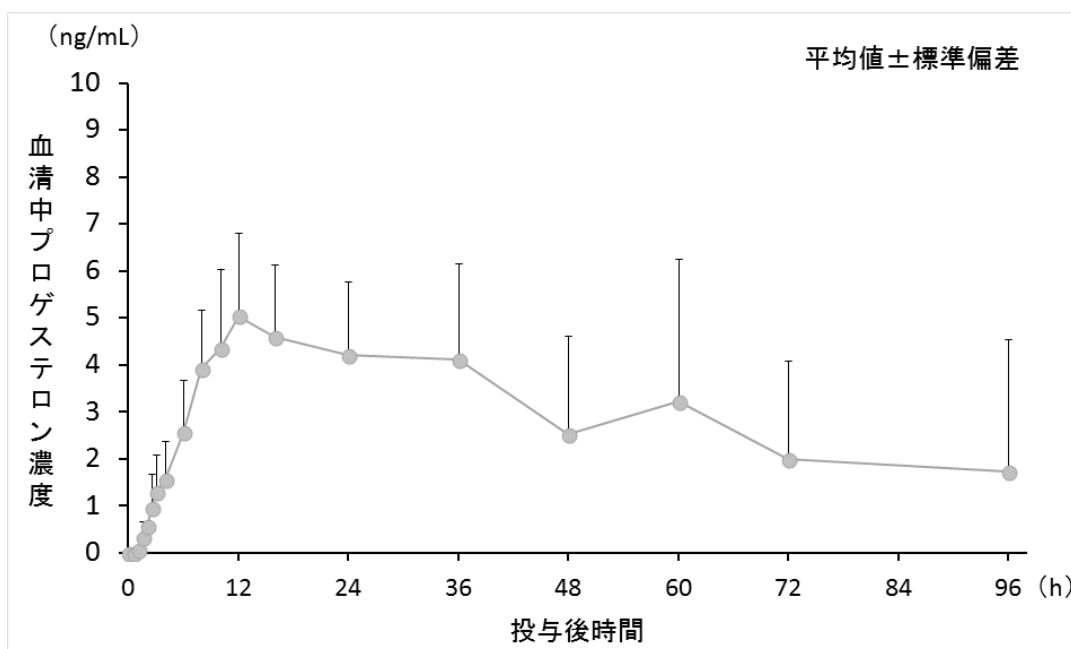


表 本剤単回経腔投与後の血清中プロゲステロン薬物動態パラメータ

$AUC_{\delta 0-96}$ (ng·h/mL)	$C_{\delta max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (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>2)</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 $8.43 \pm 3.70$  ng/mLであった。

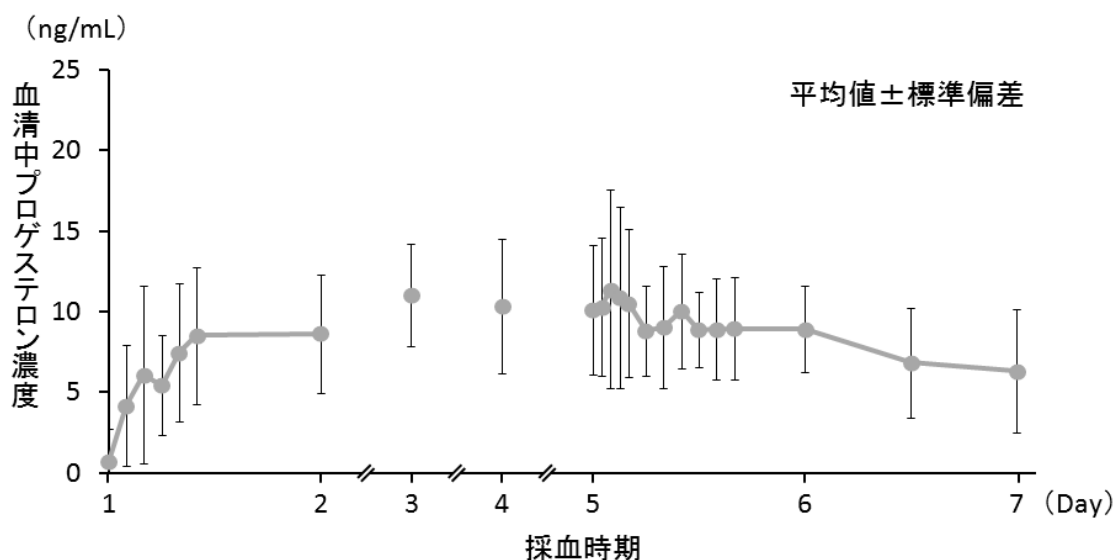


表 投与5日目の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

AUC (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> * (h)
399.00 ± 134.64	12.56 ± 5.62	107.6 ± 16.7

n=10、\*初回投与からの時間

- (4) 中毒域：該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響：該当資料なし
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内変動要因：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) バイオアベイラビリティ：該当資料なし
- (4) 消失速度定数：該当資料なし
- (5) クリアランス：該当資料なし
- (6) 分布容積：該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率：

*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>13)</sup>

### 3. 吸収

腔粘膜より吸収

「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

〈参考〉

卵巣を摘出したウサギに微粉化プロゲステロンのカプセル剤を経腔投与（投与量：50mg/kg）したときの血漿中プロゲステロン濃度は、投与後 0.5 時間で  $T_{max}$  に達し、 $C_{max}$  16.1 ± 2.9ng/mL に達した後、投与後 8 時間に 2.56 ± 0.53ng/mL まで漸減し、投与後 48 時間に 4 例中 3 例で (0.1ng/mL) 未満となった。AUC<sub>0-72</sub> は 47.5 ± 17.0ng・h/mL であった。一方、対照群における内因性プロゲステロン濃度は、ほとんどの時点で定量下限未満であった。

<sup>14)</sup>

### 4. 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 : 該当資料なし

〈参考〉

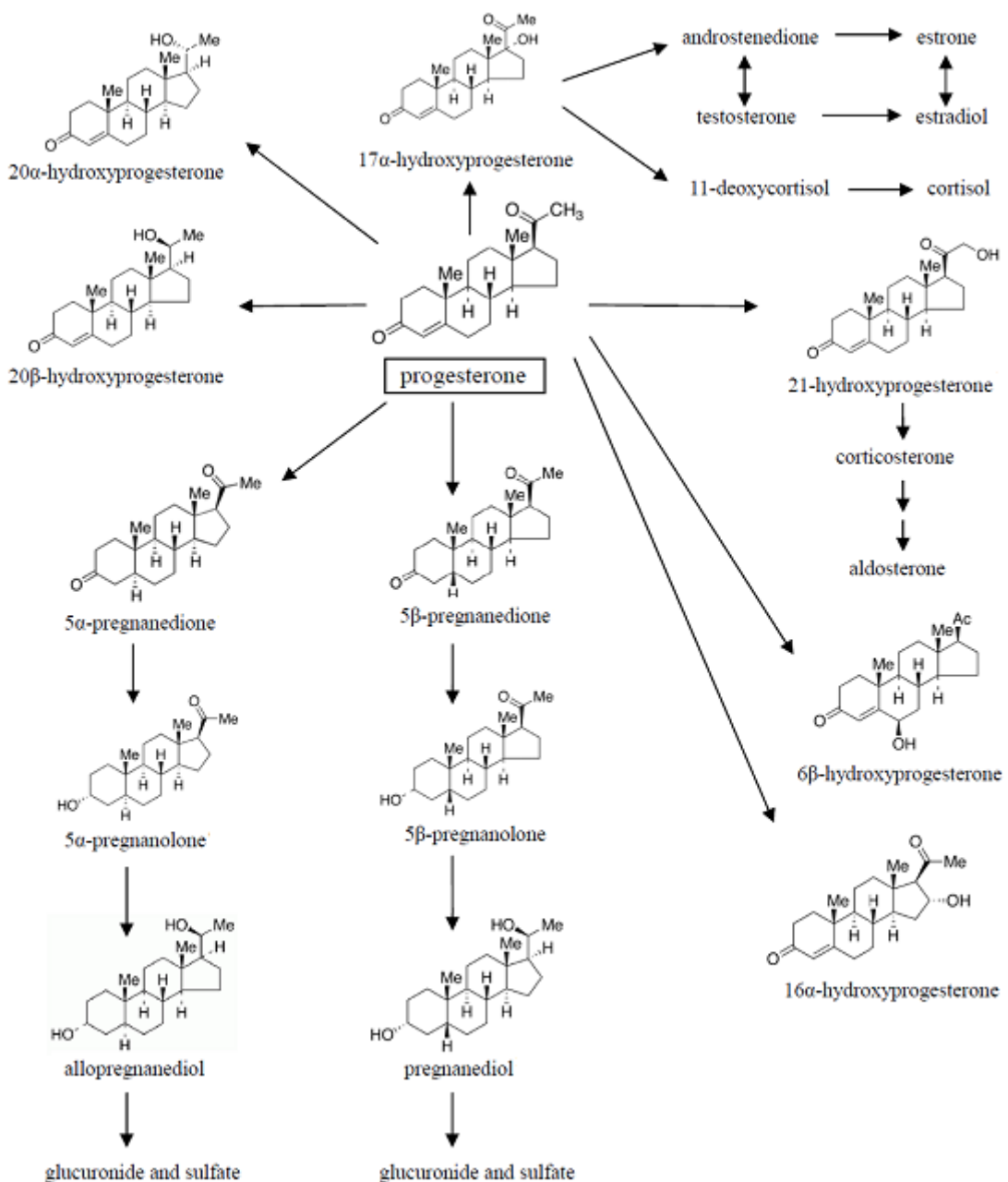
卵巣を摘出したラットに <sup>3</sup>H-プロゲステロンを皮下投与（投与量：1.25、2.5、5mg/kg）したときの投与後 24 時間における組織内放射能濃度は、投与量の増加に伴い増加した。放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、子宮、血漿、骨格筋の順に高かった。<sup>15)</sup>

## 5. 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>16)</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>16, 17)</sup>



- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 : 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比率 : 該当資料なし
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ : 該当資料なし

## 6. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路 :  
 $^{14}\text{C}$ -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>18)</sup>
- (2) 排泄率 : 該当資料なし
- (3) 排泄速度 : 該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

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（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

##### 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、又は添加物であるラッカセイ（ピーナッツ）油等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物）

有効成分	日局 プロゲステロン
添加物	ラッカセイ油*、大豆レシチン
添加物（カプセル本体）	ゼラチン、濃グリセリン、酸化チタン

※ピーナッツアレルギーのある患者では、本剤使用時に過敏症を起こす可能性があり、禁忌となる。

##### 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。

##### 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。

##### 4. 重度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。]

（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>16)</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。

##### 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>19)</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>20)、21)</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

**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[血栓症を起こすおそれがある。]**

(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>22)</sup>

**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>23)</sup>

**3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由**

該当しない

**4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由**

該当しない

**5. 慎重投与内容とその理由**

**(1) 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。]**

(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>16)</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、中等度以下の肝機能障害のある患者においても、過剰なプロゲステロンの暴露をきたすおそれがある。よって、慎重投与に設定して注意喚起することとした。

**(2) てんかん、うつ病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。]**

(解説)

プロゲステロンの副腎皮質ホルモン様作用<sup>24)</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>25)</sup>

(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。]

(解説)

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>26)</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>27)</sup>

(4) 心機能障害又は腎機能障害のある患者[体液の貯留を引き起こすおそれがある。]

(解説)

プロゲステロンの体液貯留作用<sup>26)</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。

(5) 糖尿病の患者[糖尿病が悪化するおそれがある。]

(解説)

プロゲステロンはインスリン抵抗性を上げる。<sup>28)</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。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) うつ病又はその既往歴のある患者は注意深く観察し、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。

(解説)

プロゲステロンの副腎皮質ホルモン様作用<sup>24)</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、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よう注意喚起した。

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を示唆する報告がある。<sup>25)</sup>

(2) 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に説明すること。

(解説)

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ので、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。

(3) 傾眠状態や浮動性めまいを引き起こすことがあるので、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)

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。

## 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

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
他の腔剤（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

### (1) 副作用の概要

承認時までの試験における安全性評価対象例 160 例中、臨床検査値異常変動を含む副作用は、27 例（16.9%）に認められ、主なものは卵巣過剰刺激症候群 4 例（2.5%）、外陰陰そう痒症 3 例（1.9%）、不正子宮出血 3 例（1.9%）、性器出血 3 例（1.9%）であった（承認時）。

### (2) 重大な副作用と初期症状（頻度不明）

**血栓症**（頻度不明）：本剤成分の投与で、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ので、観察を十分に行い、このような症状又は初期症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

（解説）

本剤と同一成分の製剤の「重大な副作用」を基に記載した。本剤の国内臨床試験において血栓症の報告はない。本剤との関連性は明らかではないが、性ホルモン製剤の血液凝固・線溶系に対する影響から種々の血栓症等が報告されている。このため本剤においても注意喚起のために重大な副作用に血栓症を記載した。

(3) その他の副作用

以下のような症状があらわれた場合には、症状に応じて減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	1～5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
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 (GPT) 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、外陰膺そう痒症、性器出血、生化学的妊娠	子宮頸管ポリープ、膺感染、多胎妊娠	紅斑、灼熱感、膺分泌物、外陰部炎、膺びらん

注1) 自発報告又は海外でのみ認められている副作用を頻度不明とした。

(解説)

国内臨床試験で発現した副作用と自発報告及び海外第Ⅲ相試験<sup>6)</sup>で発現した副作用を記載した。国内臨床試験の副作用発現頻度一覧は「Ⅷ-8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：(承認時)

	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・パークinson・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	
アミノアシドトランスフェラーゼ増加			1 (2%)	1	1 (0.6%)	1	
血中トリグリセリド減少	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	
外陰腫そう痒症	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

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

## 9. 高齢者への投与

該当しない

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

母乳中に移行することがあるので、授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[授乳期にある新生児及び乳児に対する安全性は確立していない。]

(解説)

プロゲステロンは母乳中に検出可能な量が移行することが知られている。<sup>29)</sup> しかしながら、授乳期にある新生児及び乳児に対する安全性は確立していないことから、授乳を避けさせるために注意喚起することとした。

## 11. 小児等への投与

該当しない

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

過量投与の場合は、本剤を中止し、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。

(解説)

過量投与時の対応について、投与中止と対症療法を行うよう注意喚起した。

## 14. 適用上の注意

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。

(解説)

本剤がPTP包装でかつ経腔投与の薬剤であることから、誤用を避けるため設定した。

## 15. その他の注意

- (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>30)</sup>
- (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)

- (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>30)</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。
- (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>31)</sup>

<sup>32)</sup>

## 16. その他

なし

## 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) 副次的薬理試験 : 該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験 : 該当資料なし
- (4) 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>33)</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ヵ月間反復投与試験)及び125mg/kg/日(3ヵ月間反復投与試験)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>34)</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250mg/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>34)</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5mg/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ヵ月間反復経口投与毒性試験<sup>35)</sup>(n=18)

雌SDラットに3ヵ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ヵ月間反復経口投与毒性試験<sup>36)</sup>(n=4)

雌ビーグル犬に3ヵ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) 生殖発生毒性試験 : 該当資料なし

- (4) その他の特殊毒性 :

局所刺激性試験<sup>37)</sup>

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。



## **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. 有効期間又は使用期限**

使用期限：外箱に表示（3年）

### **3. 貯法・保存条件**

遮光・室温保存

### **4. 薬剤取扱い上の注意点**

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

特になし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

### **5. 承認条件等**

該当しない

### **6. 包装**

ウトロゲスタン<sup>®</sup>腔用カプセル 200mg：24カプセル（6カプセル×4：PTP）

### **7. 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

### **8. 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

### **9. 国際誕生年月日**

1980年1月

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ウトロゲスタン腔用カプセル 200mg	2016年1月22日	22800AMX00019

**11. 薬価基準収載年月日**

薬価基準未収載

**12. 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

**13. 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。

**14. 再審査期間**

2016年1月22日～2020年9月25日（終了）

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品に該当しない。

**16. 各種コード**

販売名	HOT 番号 (9桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ウトロゲスタン 腔用カプセル 200mg	187743401	薬価基準未収載	薬価基準未収載

**17. 保険給付上の注意**

該当しない

## **X I . 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) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (日本人女性を対象とした第Ⅰ相試験)
- 3) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (日本人女性を対象とした第Ⅲ相試験)
- 4) Kleinstein J. et al., *Arzneimittelforschung* 2002; 52(8):615-21
- 5) Devroey P. et al., *Int J Fertil.* 1989; 34(3):188-93
- 6) Kleinstein J. *Fertil Steril.* 2005; 83(6):1641-9
- 7) 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
- 8) van der Linden M. et al., *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (10):CD009154
- 9) ART Success Rates Reports. <http://www.cdc.gov/art/reports/archive.html>
- 10) 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
- 11) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (ウサギを用いた子宮内膜細胞増殖作用の検討)
- 12) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (ラットを用いた脱落膜腫形成作用の検討)
- 13) Hammond GL. et al., *J Biol Chem.* 1980; 255(11): 5023-6
- 14) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (卵巣摘出ウサギを用いた微粉化プロゲステロンカプセル剤の経腔投与したときの薬物動態試験)
- 15) 富士製薬工業株式会社 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)
- 16) 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; p576-88
- 17) Simon JA. *Clin Obstet Gynecol.* 1995; 38(4):902-14
- 18) Sandberg AA. and Slaunwhite WR. Jr. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958; 18(3):253-65
- 19) Chlebowski RT. and Anderson GL. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(7):517-27
- 20) Fournier A. et al., *Am J Epidemiol.* 2014; 180(5):508-17
- 21) Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V. et al., *Lancet* 2015; 385(9980):1835-42
- 22) World Health Organization (WHO) *Lancet* 1995; 346(8990):1582-8
- 23) Andersson C. et al., *J Intern Med.* 2003; 254(2):176-83
- 24) Schindler AE. et al., *Maturitas* 2003; 46 Suppl 1:S7-S16
- 25) Andréen L. et al., *Psychopharmacology (Berl).* 2006; 187(2):209-21
- 26) 金子周司, 薬理学:12 章ホルモン 化学同人 2009; p390
- 27) Ripa P. et al., *Int J Womens Health.* 2015; 7:773-82
- 28) Davies DM. *Textbook of Adverse Drug Reactions, Fourth Edition,* 1991; p376
- 29) Carr SL. et al., *Contraception* 2015; S0010-7824(15)00136-5
- 30) Janerich DT. et al., *N Engl J Med.* 1974; 291(14):697-700
- 31) Geenes V. and Williamson C. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(17):2049-66
- 32) Bacq Y. et al., *Hepatology* 1997; 26(2):358-64
- 33) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (ラットを用いた単回経口投与毒性試験)
- 34) 富士製薬工業株式会社 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)
- 35) 富士製薬工業株式会社 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)
- 36) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (イヌを用いた 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験)
- 37) 富士製薬工業株式会社 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**

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、80 以上の国又は地域で承認・販売されている。

(2014 年 10 月現在)

国名	100mg 製剤		本剤	
	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		本剤	
	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		本剤	
	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		本剤	
	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 (FDA 分類)

FDA 分類 : pregnancy category B

分類の概要 : Reproductive studies have been performed in mice at doses up to 9 times the human oral dose, in rats at doses up to 44 times the human oral dose, in rabbits at a dose of 10 mcg/day delivered locally within the uterus by an implanted device, in guinea pigs at doses of approximately one-half the human oral dose and in rhesus monkeys at doses approximately the human dose, all based on body surface area, and have revealed little or no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to progesterone.


### (2) 小児への投与に関する情報

該当しない

## **XIII. 備考**

### その他の関連資料

® : 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