2022年12月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号　872477

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
プロゲステロンカプセル

エフメノ®カプセル100mg

F-meno® capsules 100mg

剤　　形	軟カプセル剤
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	エフメノ®カプセル100mg： 1カプセル中、日局プロゲステロン 100mg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・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年9月27日 薬価基準収載年月日：2021年11月25日 販売開始年月日：2021年11月29日
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 富山工場 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　https://www.fuji-pharma.jp/

本IFは、2022年12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確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://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か審査・検討している。

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

２．IF とは

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

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

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IF の利用にあたって

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容が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 を利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・略号表 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
Ⅰ．概要に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2
1. 開発の経緯・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2
2. 製品の治療学的特性・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3
3. 製品の製剤学的特性・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性・・・・・・ 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項・・ 4
6. RMP の概要 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
Ⅱ．名称に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
1. 販売名・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
2. 一般名・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
3. 構造式又は示性式・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
4. 分子式及び分子量・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
5. 化学名（命名法）又は本質・・・・・・・・・・・・ 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号・・・・・・・・ 5
Ⅲ．有効成分に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6
1. 物理化学的性質・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性・・ 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法・・・・・・・・ 6
Ⅳ．製剤に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7
1. 剤形・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7
2. 製剤の組成・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7
3. 添付溶解液の組成及び容量・・・・・・・・・・・・ 7
4. 力価・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7
5. 混入する可能性のある夾雑物・・・・・・・・・・ 8
6. 製剤の各種条件下における安定性・・・・・・ 8
7. 調製法及び溶解後の安定性・・・・・・・・・・・・ 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）・・ 8
9. 溶出性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8
10. 容器・包装・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8
11. 別途提供される資材類・・・・・・・・・・・・・・・ 9
12. その他・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
Ⅴ．治療に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
1. 効能又は効果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
2. 効能又は効果に関連する注意・・・・・・・・・ 10
3. 用法及び用量・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
4. 用法及び用量に関連する注意・・・・・・・・・ 11
5. 臨床成績・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 11
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群23
2. 薬理作用・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
Ⅶ．薬物動態に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 25
1. 血中濃度の推移・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 25
2. 薬物速度論的パラメータ・・・・・・・・・・・・・ 27
3. 母集団（ポピュレーション）解析・・・・・ 28
4. 吸収・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28
5. 分布・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28
6. 代謝・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28
7. 排泄・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30
8. トランスポーターに関する情報・・・・・・・ 30
9. 透析等による除去率・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30
10. 特定の背景を有する患者・・・・・・・・・・・・ 30
11. その他・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30
Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目・・ 31
1. 警告内容とその理由・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31
2. 禁忌内容とその理由・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由32
5. 重要な基本的注意とその理由 ・・・・・・・・・ 32
6. 特定の背景を有する患者に関する注意・ 34
7. 相互作用・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 36
8. 副作用・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37
9. 臨床検査結果に及ぼす影響・・・・・・・・・・・ 39
10. 過量投与・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 39
11. 適用上の注意・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 39
12. その他の注意・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 40
Ⅸ．非臨床試験に関する項目・・・・・・・・・・・・・・・・ 42
1. 薬理試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 42
2. 毒性試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 42
Ⅹ．管理的事項に関する項目・・・・・・・・・・・・・・・・ 44
1. 規制区分・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 44
2. 有効期間・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 44
3. 包装状態での貯法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 44
4. 取扱い上の注意・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 44
5. 患者向け資材・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 44
6. 同一成分・同効薬・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 44
7. 国際誕生年月日・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 44
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・・・・・・・ 44
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・・・・・・・・・・・・・ 44
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 45
11. 再審査期間・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 45
12. 投薬期間制限に関する情報・・・・・・・・・・ 45
13. 各種コード・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 45
14. 保険給付上の注意・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 45
ⅩⅠ．文献 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 46
1. 引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 46
2. その他の参考文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 47
ⅩⅡ．参考資料 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 48
1. 主な外国での発売状況・・・・・・・・・・・・・・・ 48
2. 海外における臨床支援情報・・・・・・・・・・・ 49
ⅩⅢ．備考 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 50
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報・・・・・・・・・・・・・・・・・ 50
2. その他の関連資料・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 50

略語・略号表

略語・略号	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AUC	Area under the Serum (Plasma) Concentration-time Curve	血清（血漿）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	AUC from time zero to 24h	24時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-72}	AUC from time zero to 72h	72時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	AUC from time zero to infinity	無限時間まで外挿した血清中薬物濃度-時間曲線下面積
BrdU	Bromodeoxyuridine	ブロモデオキシウリジン
CEE	Conjugated equine estrogen	結合型エストロゲン
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品評価委員会
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C_{max}	Maximum Serum (Plasma) Concentration	最高血清（血漿）中薬物濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロームP450
ER	Estrogen Receptor	エストロゲン受容体
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinase	細胞外シグナル制御キナーゼ
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FGF	Fibroblast Growth Factor	線維芽細胞増殖因子
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
FSH	Follicle Stimulating Hormone	卵胞刺激ホルモン
γ-GTP	gamma-Glutamyl transpeptidase	ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HRT	Hormone replacement therapy	ホルモン補充療法
LH	Luteinizing Hormone	黄体化ホルモン
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase	分裂促進因子活性化蛋白質キナーゼ
MPA	Medroxyprogesterone acetate	メドロキシプロゲステロン酢酸エステル
P	Progesterone	プロゲステロン
PCNA	Proliferating Cell Nuclear Antigen	増殖細胞核抗原
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PR	Progesterone Receptor	プロゲステロン受容体
RH	Relative Humidity	相対湿度
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
t_{max}	Time to reach maximum serum (plasma) concentration	最高血清（血漿）中薬物濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
WHI	Women's Health Initiative	ホルモン補充療法の大規模前向き臨床試験

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

エフメノ®カプセル 100mg は、更年期障害及び卵巣欠落症状に対する卵胞ホルモン剤投与時の子宮内膜増殖症の発症抑制を目的とした天然型黄体ホルモン製剤である。

HRT は、エストロゲン欠乏に伴う更年期障害等の諸症状及び疾患の予防あるいは治療を目的として開発された療法で、欧米では 1970 年代、本邦では 1990 年代から行われ始め、以後その効果を実証した臨床データの蓄積により有用性は高まっていった。一方で、2002 年に公表された米国の大規模臨床試験（WHI）において、本療法実施による乳癌や子宮内膜癌、血栓症等のリスクを上昇させる可能性が明らかにされて以降、本療法に関するより一層の安全性検討が進められた[1-4]。

HRT のリスクに関しては、当初普及したエストロゲン製剤単独投与において、エストロゲン製剤の子宮内膜増殖作用により子宮内膜癌を発症する危険性の上昇が指摘された。これに対しては、エストロゲン製剤に黄体ホルモン製剤を併用することにより子宮内膜癌の発症が抑制されるとの報告を踏まえ、以降は子宮を有する患者に HRT を行う際には黄体ホルモン製剤を併用することが一般的となった。

本邦の「ホルモン補充療法ガイドライン」[5]（日本産科婦人科学会・日本女性医学学会編）でも示されているとおり、HRT における黄体ホルモン製剤投与の目的は、全身的なエストロゲン製剤投与による子宮内膜癌、子宮内膜過形成のリスクを増加させないことにあるが、HRT において子宮内膜増殖抑制に関する適応を有した製剤はなかった。また、HRT において合成黄体ホルモン製剤を併用した際の副作用発現リスクが、本剤を用いることにより低減しうる可能性が示唆され[6-9]、本剤は以前から本邦において開発の要望があった。

「医療上の必要性の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（平成 21 年 6 月 18 日付）」において、日本産科婦人科学会及び日本更年期医学会（現：日本女性医学学会）から、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（平成 22 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、本邦において開発企業の募集が行われた。富士製薬工業株式会社は、本邦で開発の強い要望があること、及び既に本剤が海外で 30 年以上にわたり使用されていることを踏まえて、本剤の開発に着手した。

その後、国内第Ⅲ相臨床試験において、子宮非摘出の更年期障害女性におけるエストラジオールと本剤の併用について有効性及び安全性が確認されたことから、「更年期障害及び卵巣欠落症状に対する卵胞ホルモン剤投与時の子宮内膜増殖症の発症抑制」を効能又は効果として 2021 年 9 月に、製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

・ 本邦初の「更年期障害及び卵巣欠落症状に対する卵胞ホルモン剤投与時の子宮内膜増殖症の発症抑制」を効能又は効果とする、経口天然型黄体ホルモン製剤である。

（「Ⅰ．1．開発の経緯」、「Ⅴ．1．効能又は効果」の項参照）

・ 1980 年にフランス共和国で承認され、現在では世界 100 ヵ国以上で承認・販売されている。(2023 年 4 月現在)

（「Ⅻ．1．主な外国での発売状況」の項参照）

・ 本剤の用法及び用量は卵胞ホルモン剤との併用において、以下のいずれかを選択する。
  - 卵胞ホルモン剤の投与開始日からプロゲステロンとして100mgを1日1回就寝前に経口投与する。
  - 卵胞ホルモン剤の投与開始日を1日目として、卵胞ホルモン剤の投与15日目から28日目までプロゲステロンとして200mgを1日1回就寝前に経口投与する。これを1周期とし、以後この周期を繰り返す。

（「Ⅴ．3．用法及び用量」の項参照）

・ 本剤を 52 週間投与した国内第Ⅲ相臨床試験において、子宮内膜増殖症の発現は認められず、発現率の 95%信頼区間の上限が事前に定めた水準である 2.0%を下回ったことが確認された。

（「Ⅴ．5.(4) 検証的試験」の項参照）

・ 重大な副作用として、血栓症（頻度不明）が報告されており、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ることがある。また、主な副作用（1%以上）として、不正子宮出血（33.5%)、乳房不快感、頭痛、下腹部痛、浮動性めまい、腹部膨満、便秘、腟分泌物等が報告されている。

（「Ⅴ．5.(4) 検証的試験」、「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

・ 本剤は淡黄色の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。

（「Ⅳ．1．剤形」の項参照）

・ 本剤は、マイクロナイズド化し油に懸濁させることで吸収率を高めた。

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	有（「Ⅰ-6．RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	有（患者向け資材：エフメノ®カプセル 100mg 服用時に注意いただきたいこと） （「ⅩⅢ．備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	―
保険適用上の留意事項通知	―

（2021 年 11 月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
血栓症関連事象	乳癌、卵巣癌	該当なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全性等の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
患者向け資材の作成、提供

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

Ⅱ．名称に関する項目

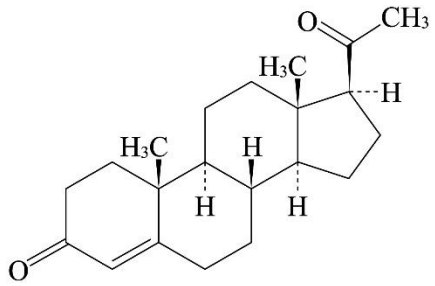
1. 販売名

（1）和　　名　：エフメノ®カプセル 100mg
（2）洋　　名　：F-meno® capsules 100mg
（3）名称の由来：エフメノ(F-meno)は、英語の「女性」を意味する female ならびに「閉経」を意味する menopause を組み合わせて命名した。

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（stem）　：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）又は本質

Pregn-4-ene-3,20-dione（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：FSN-011-01

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〔α〕$^{20}_{D}$：+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＞
紫外可視吸光度測定法:参照スペクトル又は標準品と同一波長に同様の強度の吸収を認める。
赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）：参照スペクトル又は標準品と同一波長に同様の強度の吸収を認める。
＜定量法＞
紫外可視吸光度測定法（吸収極大波長：241nm）：97.0～103.0%

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

色・剤形		淡黄色の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	直径	9.0mm
	質量	360mg

(3) 識別コード

表示部位：PTP シート

表示内容：FJ70

(4) 製剤の物性

崩壊時間：20 分以内

(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)	100mg
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) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の合成由来の類縁物質及びその分解物が混入する可能性がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th colspan="2">試験</th><th>温度</th><th>湿度</th><th>光</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>25℃</td><td>60%RH</td><td>暗所</td><td>最終包装形態
(PTP／紙箱)</td><td>36 ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="7">苛酷
試験</td><td rowspan="2">温度</td><td>50℃</td><td>－</td><td>暗所</td><td>PTP</td><td>3 ヵ月</td><td>規定時間内に内容物漏出又はカプセル崩壊を認めなかった.</td></tr>
<tr><td>60℃</td><td>－</td><td>暗所</td><td>PTP</td><td>3 ヵ月</td><td>規定時間内に内容物漏出又はカプセル崩壊を認めなかった.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">湿度</td><td>25℃</td><td>40%RH</td><td>暗所</td><td>無包装</td><td>3 ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>40℃</td><td>75%RH</td><td>暗所</td><td>無包装</td><td>3 ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="3">光</td><td rowspan="3">25℃</td><td rowspan="3">60%RH</td><td rowspan="3">D65 蛍光ランプ、2,000 lux</td><td>無包装</td><td></td><td>10 万 lux・hr の時点で規格外</td></tr>
<tr><td>PTP</td><td></td><td>60 万 lux・hr の時点で規格外</td></tr>
<tr><td>最終包装形態
(PTP／紙箱)</td><td></td><td>規格内</td></tr>
</table>

測定項目：性状（外観）、確認試験、純度試験、製剤均一性、微生物限度、溶出性、定量法
-：保存条件として設定していない

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局 一般試験法 溶出試験法の項に準ずる。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装
30 カプセル［10 カプセル（PTP）×3］
遮光袋 2 枚同梱

(3) 予備容量
該当しない

(4) 容器の材質
PTP シート：UV カットポリ塩化ビニル・アルミニウム箔
外箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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
更年期障害及び卵巣欠落症状に対する卵胞ホルモン剤投与時の子宮内膜増殖症の発症抑制

（解説）
HRT における黄体ホルモン製剤の併用の目的は、エストロゲン製剤投与による子宮内膜の過形成や子宮内膜癌等のリスクを増加させないこととされている（日本産科婦人科学会・日本女性医学学会編：ホルモン補充療法ガイドライン 2017 年度版）[5)]。
本剤の卵胞ホルモン剤投与時における子宮内膜増殖症の発症抑制効果は、国内で子宮を有する日本人更年期障害女性を対象に実施した第Ⅲ相臨床試験を中心に評価し、海外臨床試験による結果を参考として評価した。
以上より、本剤の卵胞ホルモン剤投与時における子宮内膜増殖症の発症抑制効果が示唆され、効能又は効果を上記とすることが適当であると判断した。
（「Ⅴ．5.（4）検証的試験」の項参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤は、子宮のない患者には投与しないこと。

（解説）
子宮摘出者は、黄体ホルモン剤による子宮内膜保護を必要としないため設定した。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
卵胞ホルモン剤との併用において、以下のいずれかを選択する。
- 卵胞ホルモン剤の投与開始日からプロゲステロンとして 100mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。
- 卵胞ホルモン剤の投与開始日を 1 日目として、卵胞ホルモン剤の投与 15 日目から 28 日目までプロゲステロンとして 200mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。これを 1 周期とし、以後この周期を繰り返す。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠
海外における本剤の「更年期障害及び卵巣欠落症状に対する卵胞ホルモン剤投与時の子宮内膜増殖症の発症抑制」においては、エストロゲン製剤経口投与の併用下で、持続的投与法では本剤を 1 周期（28 日）の 1～28 日目まで 1 日 1 回 100mg を就寝前に経口投与し、周期的投与法では 1 周期（28 日）の 15～28 日目まで 1 日 1 回 200mg を就寝前に経口投与する方法が確立されている。
海外における薬物動態試験（Simon 1993 試験）[10)] と国内第Ⅰ相臨床試験で薬物動態が類似していることが確認された。また、その海外における用法及び用量で実施した国内第Ⅲ相臨床試験において、子宮内膜増殖の発症抑制効果が認められた。
以上より、本剤の用法及び用量を上記とすることが適当であると判断した。
（「Ⅴ．5.（4）検証的試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
食後に本剤を投与した場合、C_{max}及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食後の服用は避けること。[16.2 参照]

(解説)
健康閉経後成人女性12例に、本剤200mgを絶食時及び食後に単回経口投与したとき、AUC及びC_{max}は絶食時投与に比べ食後投与で上昇する傾向が示されたことから記載した。なお、t_{max}及び$t_{1/2}$は食事の影響を受けないことが示されている。
(「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

相	試験名（試験番号） ・試験国	対象・例数	試験目的	試験デザイン
Ⅰ	・FSN-011-01P-03 ・日本	日本人健康閉経後女性 12例	本剤200mg単回経口投与時の薬物動態及び安全性の評価 食事の影響の検討	単一施設、単回投与、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験法
	・FSN-011-01P-04 ・日本	日本人健康閉経後女性 20例	本剤100又は200mg/日、7日間反復経口投与時の薬物動態及び安全性の評価	単一施設、反復投与、無作為化、非盲検試験
Ⅲ	・FSN-011-01P-02 ・日本	子宮を有し、更年期障害又は卵巣欠落症状を有する日本人成人女性 349例	HRTの施行対象である、子宮を有し、更年期障害又は卵巣欠落症状を有する日本人女性を対象とし、エストラジオール経口製剤に本剤を併用した際の子宮内膜増殖症の発症抑制効果と安全性の検討	多施設共同、非無作為化、オープン試験

参考資料

相	試験名（試験番号） ・試験国	対象・例数	試験目的	試験デザイン
Ⅰ	・Ottoson 1984 ・スウェーデン	健康成人女性 4例	プロゲステロン100mg単回経口投与時及び筋肉内投与時の薬物動態比較	単一施設、単回投与、非盲検、比較試験
	・Morville 1982 ・フランス	血漿中プロゲステロン濃度を測定：健康成人女性 14例 子宮内膜プロゲステロン濃度を測定：子宮筋腫により子宮を摘出した女性 19例	プロゲステロン経口投与（200又は300mg/日）後の血漿中、子宮内膜中及び乳房組織中のプロゲステロン濃度の確認	単回投与又は反復投与、非盲検試験

		乳房組織プロゲステロン濃度を測定：外科的切除の正当な理由となる良性の乳腺症の女性 45 例		
	・Gerhard 1983-1 ・ドイツ	健康成人女性 5 例	プロゲステロン 200 mg/日、5 日間反復経口投与時の薬物動態の評価	単一施設、反復投与、非盲検試験
	・Gerhard 1983-2 ・ドイツ	健康成人女性 5 例	プロゲステロン 300 mg/日、5 日間反復経口投与時の薬物動態の評価及び用量比例性の確認	単一施設、反復投与、非盲検試験
Ⅳ	・Simon 1993 ・アメリカ	健康で、6 ヵ月間以上月経がない、閉経後女性 21 例	プロゲステロン 200 mg/日、5 日間反復経口投与時の食事の影響（絶食、食後の比較）の検討 プロゲステロン 100、200 及び 300mg/日、5 日間反復経口投与時の用量比例性の確認 プロゲステロン 200 mg/日（経口）又は 50mg/日（筋肉内）、2 日間反復投与時のバイオアベイラビリティ比較	単一施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験
Ⅳ	・Moyer 1993 ・アメリカ、 フランス	子宮を有する閉経期女性 236 例	プロゲステロン経口製剤（200 又は 300mg/日）とエストラジオール経皮製剤を併用した際の子宮内膜組織の評価	単一施設、無対照、非盲検試験
Ⅲ	・Foidart 1994 ・ベルギー	12 ヵ月以上無月経の閉経期女性 30 例	プロゲステロン経口製剤（100mg/日）とエストラジオール経皮製剤を併用した際の子宮内膜組織の評価	単一施設、無対照、非盲検試験
Ⅳ	・Lane 1983 ・イギリス	閉経後女性 50 例	プロゲステロン 100、200 及び 300mg/日、10 日/暦月周期経口投与と CEE 経口投与を 3～4 ヵ月併用した際の子宮内膜組織の比較	非盲検、比較試験
Ⅳ	・PEPI 1995、1996 ・アメリカ	閉経後女性 875 例	プロゲステロン 200 mg/日、12 日/28 日周期経口投与又は MPA 連続又は周期経口投与と CEE 連続経口投	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験

			与を3年間併用した群、CEE単独投与群、プラセボ群の子宮内膜組織学的所見の検討	
Ⅳ	・Lorrain 1989 ・カナダ	子宮を有する健康閉経後女性 40例	プロゲステロン200 mg/日又はMPA 10 mg/日の12日/28日周期経口投与とエストラジオール25日/28日周期経皮投与を13 周期以上併用した際の有効性、安全性及び忍容性の比較	単一施設、無作為化、非盲検、比較試験
Ⅳ	・Dupont 1991 ・カナダ	健康閉経後女性 63例	エストラジオール経皮製剤又はCEE経口製剤を投与している女性にプロゲステロンを併用した際の血清中エストラジオール濃度、更年期症状及び子宮内膜への影響の評価	単一施設、無作為化、非盲検、並行群間比較試験

注意:本邦で承認されている本剤の効能又は効果、用法及び用量については「V.1. 効能又は効果」、「V.3. 用法及び用量」の項を参照。

(2) 臨床薬理試験
該当資料なし

(3) 用量反応探索試験
該当資料なし

(4) 検証的試験
1)有効性検証試験
①FSN-011-01P-02試験：国内第Ⅲ相臨床試験[11)]

目的	HRTの施行対象である、子宮を有し、更年期障害又は卵巣欠落症状を有する日本人女性を対象とし、エストロゲン製剤に本剤を併用した際の子宮内膜増殖症の発症抑制効果と安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非無作為化、オープン試験
対象	子宮を有し、更年期障害又は卵巣欠落症状を有する日本人女性349例
主な登録基準	1. 子宮を有する患者 2. 同意取得時の年齢が40歳以上65歳未満の患者 3. 以下の両方に該当するHRTを施行中又は施行対象の患者 ・同意取得時に、最終月経後12ヵ月以上経過している患者、若しくは、両側卵巣摘出後8週間以上経過している患者 ・Hot Flush及び発汗、腟萎縮症候群、骨粗鬆症のいずれかの症状を伴う更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者
主な除外基準	子宮内膜組織診の結果が陽性※の患者、組織診を実施したが判定不能※であり子宮内膜厚が5mm以上の患者（※中央判定委員会の判定基準に基づく。）、観察期時点で子宮頸管の狭窄等により手技的に子宮内膜組織診が実施できない患者 等

試験方法	エストラジオール1日1回0.5又は1.0mg経口投与の併用下で、本剤を1周期（28日）の1～28日目まで1日1回100mgを就寝前に経口投与（持続的投与法）、又は1周期（28日）の15～28日目まで1日1回200mgを就寝前に経口投与（周期的投与法）した。投与期間はいずれも52週間とし、後観察期間を4週間とした。
評価項目	（1）有効性： 主要評価項目：子宮内膜増殖症の発現率 副次評価項目：投薬期間中の子宮内膜の厚さ （2）安全性：有害事象、副作用
解析計画	解析対象集団 最大の解析対象集団（FAS）：345 例 安全性解析対象集団（SAS）：349 例 有効性の解析 主要評価項目：子宮内膜増殖症の発現率とClopper-Pearson型信頼区間を算出した。本剤投与時の子宮内膜増殖症発現率の許容限界値は日本人更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者を対象に実施されたエストラジオール・酢酸ノルエチステロン経皮吸収型製剤の国内第Ⅲ相臨床試験、並びに海外の主要ガイドラインであるCHMPガイドラインを参考にし、投与後1年間での子宮内膜増殖症発現率の両側95%信頼区間の上限が2.0%を下回ることを確認する計画とした。主要評価項目（子宮内膜増殖症の発現率）に関しては、子宮内膜の病理判定に係る中央判定委員会の最終判定結果において「陽性：子宮内膜増殖症（単純型、複雑型）、細胞異型を伴う子宮内膜増殖症、異型ポリープ状腺筋腫、がん」と判定されたものとした。主要評価項目の副次解析として投与方法別（持続的投与法、周期的投与法）の事前に規定されたサブグループ解析を行った。 副次評価項目：経腟超音波検査による子宮内膜の厚さを評価時点ごとに、測定値と、その測定値のベースラインからの変化量について、投与方法別と全体で算出した。 安全性の解析 本剤又は併用薬（エストラジオール）の投与開始日から最終観察終了日までの間に発現したものを有害事象として取り扱った。

【結果】

持続的投与法及び周期的投与法で年齢（平均値±標準偏差）はそれぞれ 54.7±3.80 歳、53.1±3.28 歳で、最終月経からの経過月数はそれぞれ 54.5±34.13 ヵ月、34.8±26.39 ヵ月で投与法間に有意差が認められた（各 p＜0.0001、投与方法間のｔ検定（Student のｔ検定））。

＜有効性＞

子宮内膜増殖症の発現率（主要評価項目）

・主解析

FAS345例中、17例は主要評価項目のデータが得られず、7例は主要評価項目の評価データ検査を基準期間内に実施しなかったため、主要評価項目の対象症例は321例であった。

判定結果除外となった3例を除いた318例を解析したところ、主要評価項目である子宮内膜増殖症の発現率は0.0%（0/318例）であった。また、両側95%信頼区間は0.00-1.15%であり、95%信頼区間の上限が事前に定めた水準である2.0%を下回ったことが確認された。

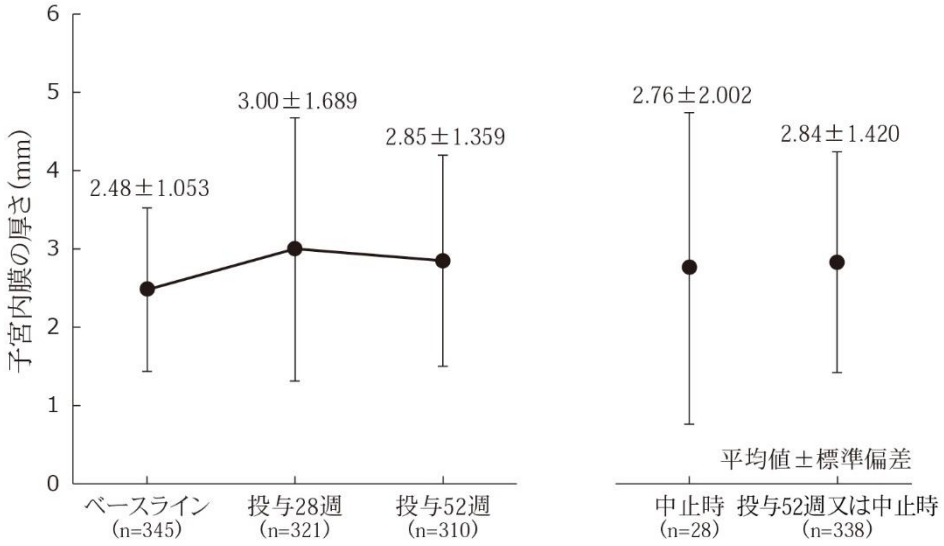
・サブグループ解析

投与方法別の子宮内膜増殖症の発現率は持続的投与法で0.0%（0/156例）、周期的投与法で0.0%（0/162例）であった。

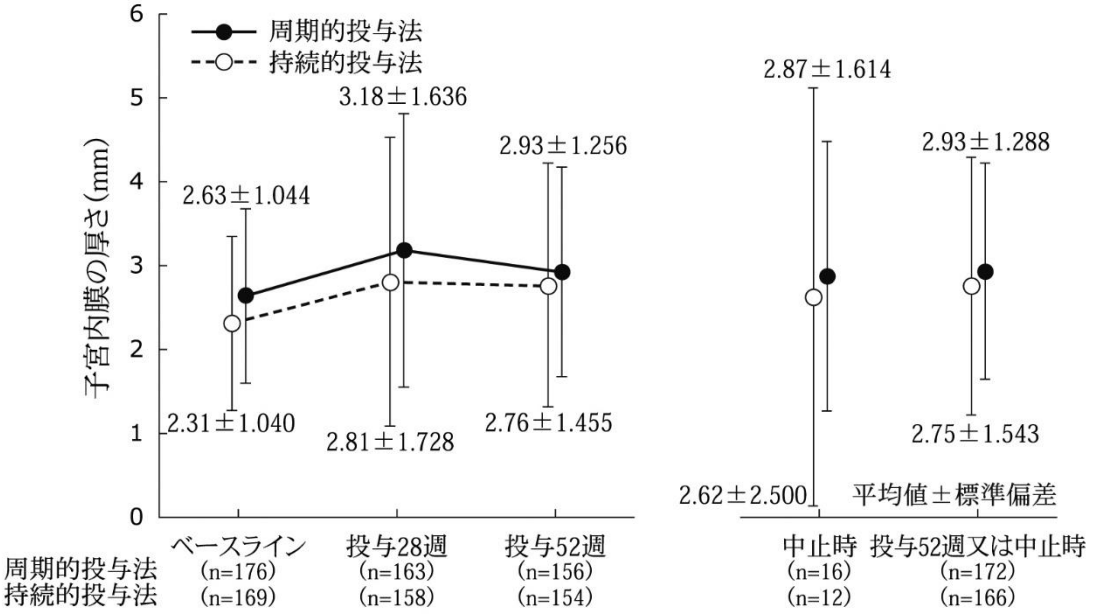
投薬期間中の子宮内膜の厚さ（副次評価項目）

副次評価項目である評価時点ごとの子宮内膜の厚さの推移は以下のとおりであった。52週又は中止時の子宮内膜の厚さのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は持続的投与法で0.43±1.363mm、周期的投与法で0.32±1.248mm であった。

子宮内膜の厚さの推移（FAS）



子宮内膜の厚さの推移（投与方法別、サブグループ解析）（FAS）



＜安全性＞
副作用は持続的投与法で49.4%（84/170例）、周期的投与法で58.7%（105/179例）、全体で54.2%（189/349例）に発現した。主な副作用は、不正子宮出血が33.5%（117/349例）、乳房不快感が4.6%（16/349例）、頭痛が3.2%（11/349例）、下腹部痛、浮動性めまいが各2.9%（10/349例）、腹部膨満、便秘が各2.3%（8/349例）、腟分泌物が2.0%（7/349例）等であった。
本試験において、死亡に至った副作用の発現は認められなかった。
重篤な副作用は2例2件であった。内訳は、乳腺浸潤性小葉癌及び乳管内増殖性病変（非浸潤性乳管癌）でいずれも持続的投与法であった。
投与中止に至った副作用は全体で7例11件（持続的投与法で5例7件、周期的投与法で2例4件）発現した。中止に至った副作用で2例以上に発現した事象は頭痛（2例）で、いずれも持続的投与法であった。
（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

②Foidart 1994試験：海外第Ⅲ相臨床試験[12]（外国人のデータ）

目的	12ヵ月以上無月経の外国人閉経期女性を対象とし、エストラジオール経皮製剤に本剤を併用した際の子宮内膜の形態学的変化を検討する。
試験デザイン	単一施設、無対照、非盲検試験
対象	12ヵ月以上無月経の閉経期女性30例
登録基準	・閉経期の女性で、12ヵ月以上無月経であること ・血漿中エストラジオール濃度＜30pg/mL
試験方法	以下の投与方法で行った。治療期間は1年間であった。 （1） エストラジオール エストラジオール1.5mg/日、1～25日目/月、経皮投与 （2） プロゲステロン 本剤100mg/日、1～25日目/月、就寝前、経口投与
評価項目	（1） 有効性：治療前後の子宮内膜生検 1） 組織学検査 2） BrdU法及びPCNAの免疫染色を用いた細胞増殖の評価 3） フローサイトメトリー法による細胞周期の解析 （2） 安全性：臨床安全性
解析計画	治療前後の体重及び血圧の比較のため、Wilcoxon 検定を用いた。

注意:本邦で承認されている本剤の効能又は効果、用法及び用量については「V.1. 効能又は効果」、「V.3. 用法及び用量」の項を参照。

【結果】
＜有効性＞
子宮内膜生検
治療前は、30例のうち22例で解析に十分な子宮内膜組織を採取できたが、8例は不十分であった。治療後は、30例のうち26例で解析に十分な子宮内膜組織を採取できたが、4例は不十分であった。形態学的解析、BrdU法、PCNA標識及びフローサイトメトリー法を用いて子宮内膜を評価したところ、子宮内膜増殖症及び子宮内膜の分泌性の変化は認められず、本剤100mg/日、1～25日目/月での経口投与で子宮内膜の抗増殖能を有することが確認された。

＜安全性＞
治療前後で体重、収縮期血圧及び拡張期血圧に有意な変動はなかった（Wilcoxon検定）。
治療期間の99.75%で無月経であった。2例に副作用（片頭痛）が報告された。6例に点状出血が認められるのを除いて、他に副作用は報告されなかった。

③PEPI 1995, 1996試験：海外第Ⅳ相臨床試験[8,13,14]（外国人のデータ）

<table>
<tr><td>目的</td><td>外国人閉経後女性を対象とし、プラセボ、CEE 単独、CEE＋プロゲストーゲンの投与を行った際の、子宮内膜の組織学的所見を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>閉経後女性875例
（子宮を有する女性：596例、子宮を摘出した女性：279例）</td></tr>
<tr><td>登録基準</td><td>・ホルモン治療を禁忌とされていない、年齢45～64歳の女性
・割り付け時点の閉経後経過年数が1～10年、FSHレベルは40IU/L以上で、ベースライン時の子宮内膜生検の結果が正常又は萎縮であること</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>乳癌、子宮内膜癌、ベースライン時の5年以内に診断された非メラノーマ皮膚癌を除くその他の癌、重度の医学的疾患、又は重度の更年期症状がある女性</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>以下の投与方法で行った。治療期間は3年間であった。
<table>
<tr><td>第1群
プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>第2群
CEE単独</td><td>CEE 0.625mg/日、連日、経口投与</td></tr>
<tr><td>第3群
CEE＋MPA周期投与</td><td>・CEE 0.625mg/日、連日、経口投与
・MPA 10mg/日、1～12日目/28日周期、経口投与</td></tr>
<tr><td>第4群
CEE＋MPA持続投与</td><td>・CEE 0.625mg/日、連日、経口投与
・MPA 2.5mg/日、連日、経口投与</td></tr>
<tr><td>第5群
CEE＋本剤周期投与</td><td>・CEE 0.625mg/日、連日、経口投与
・本剤 200mg/日、1～12日目/28日周期、経口投与</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>（1） 有効性
生検、掻爬、子宮摘出による子宮内膜の組織学的評価
（2） 安全性
主要評価項目（検証的結果）：HDL-C、収縮期血圧、血清インスリン、フィブリノゲン
有害事象</td></tr>
<tr><td>解析計画</td><td>・有効性の解析：ベースライン特性についての治療レジメン間の差は分散分析及び Fisher の正確確率検定で評価した。イベントの発現率は頻度及びパーセンテージで表示し、治療レジメン間の発現率の差は Fisher の正確確率検定で評価した。
・安全性の解析：主要評価項目については F 検定による nominal p 値を Bonferroni 法により上方調整し、p＜0.05 の時に t 検定を行った。推定効果の 95%信頼区間はこの調整なしで算出した。</td></tr>
</table>

※本試験は承認申請時に参考資料として提出したが、国内での承認審査過程で評価された試験成績である。
注意:本邦で承認されている本剤の効能又は効果、用法及び用量については「V.1. 効能又は効果」、「V.3. 用法及び用量」の項を参照。

【結果】
＜有効性＞
子宮内膜評価
CEE+プロゲストーゲンの投与を行った3群では単純型（嚢胞性）増殖症が10例、複雑型（腺腫性）増殖症が2例、異型増殖症が1例発現した。異常の発現率にプラセボ群との有意な差は認められなかった（p＝0.16、Fisherの正確確率検定）。

子宮内膜組織学結果

	プラセボ	CEE 単独	CEE+MPA 周期投与	CEE+MPA 持続投与	CEE+本剤 周期投与
正常*1	116 (97.5)	45 (37.8)	112 (94.9)	119 (99.2)	114 (95.0)
単純型（嚢胞性）増殖症*2	1 (0.8)	33 (27.7)	4 (3.4)	1 (0.8)	5 (4.2)
複雑型（腺腫性）増殖症*2	1 (0.8)	27 (22.7)	2 (1.7)	0	0
異型増殖症*2	0	14 (11.8)	0	0	1 (0.8)
腺癌	1 (0.8)	0	0	0	0
合計	119	119	118	120	120

例数（%）

病理学者3名の判定が異なり、婦人科医が採用した判定を用いた30件を含む。
＊1：p＝0.16（正常 vs 異常） プラセボ vs CEE＋MPA（周期）、CEE＋MPA（持続）、CEE＋本剤（Fisherの正確確率検定）
＊2：p＜0.001 プラセボ vs CEE単独（Fisherの正確確率検定）

＜安全性＞
安全性評価対象例は875例であった。

フォローアップ時の主要評価項目のベースラインからの平均変化量及び共分散分析結果（検証的結果）
HDL-C及びフィブリノゲンで有意な群間差が認められた（いずれもBonferroni p＜0.001、F検定）。CEE単独群とCEE＋本剤周期投与群のHDL-Cの平均増加量はそれぞれ5.6、4.1mg/dLであり、CEE＋MPA周期投与群とCEE＋MPA持続投与群に比べ、有意に大きかった（Bonferroni p＜0.004、t検定）。フィブリノゲンの変化は実薬群に比べプラセボ群で有意な増加が認められた（全てのBonferroni p≦0.02、t検定）。実薬群間には有意差は認められなかった（t検定）。収縮期血圧及び平均インスリンレベル（食後2時間値）には群間に有意差は認められなかった（F検定）。

フォローアップ時の主要評価項目のベースラインからの
平均変化量及び共分散分析結果（検証的結果）

	プラセボ	CEE単独	CEE+MPA 周期投与	CEE+MPA 持続投与	CEE+本剤 周期投与	p値 *2 Bonferroni法 (nominal)
HDL-C, mmol/L (mg/dL)	-0.03 [-0.06, -0.01] (-1.2 [-2.2, -0.2])	0.14 *3,4 [0.12, 0.17] (5.6 [4.5, 6.7])	0.04 *3 [0.01, 0.07] (1.6 [0.5, 2.7])	0.03 *3 [0.00, 0.06] (1.2 [0.1, 2.2])	0.11 *3,4 [0.08,0.13] (4.1 [3.1, 5.1])	<0.001 (<0.001)
収縮期血圧, mmHg	1.2 [-0.1, 2.6]	0.5 [-0.7, 1.8]	0.7 [-0.6, 2.1]	1.8 [0.6, 3.0]	0.1 [-1.0, 1.1]	>0.99 (0.83)
空腹時 インスリン, pmol/L *1	3.8 [-0.8, 8.3]	-1.7 [-5.6, 2.2]	1.3 [-2.8, 5.5]	-3.8 [-8.0, 0.3]	-3.5 [-7.4, 0.4]	(0.07)
食後2時間 インスリン, pmol/L *1	-13.7 [-45.6, 18.2]	-8.0 [-37.4, 21.4]	13.4 [-17.8, 44.6]	1.2 [-28.2, 30.6]	-25.1 [-54.9, 4.7]	0.74 (0.29)
合計	174	175	174	174	178	—

ベースラインからの平均変化量［95%信頼区間］
共変量：施設、子宮摘出の有無、ベースライン値（コホート間でベースライン値に差が見られた場合）
*1: 対数変換データから逆変換
*2: F検定
*3: p＜0.001（vs プラセボ）（Bonferroni, t検定）
*4: p＜0.004（vs CEE＋MPA）（Bonferroni, t検定）

※フィブリノゲン変化量について、CEE単独群のベースラインからの平均変化量と95%信頼区間の値の文献中の数値に矛盾があり、正しい数値の確認ができなかったことからデータは掲載できなかった。

有害事象

試験期間中、97 例 110 件の有害事象が発現し、プラセボ群で 8 例 10 件、CEE 単独群で 47 例 57 件、CEE＋MPA 周期投与群で 18 例 18 件、CEE＋MPA 持続投与群で 8 例 8 件、CEE＋本剤周期投与群で 16 例 17 件であった。
その内訳は、プラセボ群でその他の癌*、子宮内膜増殖症、胆嚢疾患、子宮摘出術が各 2 件、子宮内膜癌、乳癌が各 1 件、CEE 単独群で子宮内膜増殖症が 41 件、子宮摘出術が 7 件、血栓塞栓症が 4 件、胆嚢疾患が 2 件、子宮内膜癌、乳癌、心血管疾患が各 1 件、CEE＋MPA 周期投与群でその他の癌* 、胆嚢疾患が各 4 件、子宮摘出術が 3 件、乳癌、血栓塞栓症、子宮内膜増殖症が各 2 件、心血管疾患が 1 件、CEE＋MPA 持続投与群で胆嚢疾患が 5 件、血栓塞栓症が 2 件、その他の癌*が 1 件、CEE＋本剤周期投与群で乳癌、胆嚢疾患が各 4 件、心血管疾患が 3 件、血栓塞栓症、子宮摘出術が各 2 件、その他の癌*、子宮内膜増殖症が各 1 件であった。
乳癌が発現した 8 例のうち、2 例（CEE＋本剤周期投与群及び CEE＋MPA 周期投与群各 1 例）は無作為化から 6 ヵ月から 1 年の期間で診断された。別の 3 例（CEE＋本剤周期投与群が 2 例、CEE＋MPA 周期投与群が 1 例）は 1 年目の検査で乳癌が診断された。
本試験において死亡は3例であり、その内訳は乳癌（CEE＋本剤周期投与群）、肝癌（CEE＋本剤周期投与群）、肺癌（CEE＋MPA周期投与群）によるものが各1例であった。
ホルモン補充療法の中止が必要であったのは、エストロゲン依存性と考えられる癌、脳卒中、一過性脳虚血発作、肺塞栓症、深部静脈血栓症、腺腫性増殖症、異型増殖症、心停止、心筋梗塞及びその他の癌*であった。
＊ 子宮内膜癌、乳癌、非黒色腫皮膚癌以外

④Dupont 1991試験：海外第Ⅳ相臨床試験[15,16]（外国人のデータ）

<table>
<tr><td>目的</td><td>外国人閉経後女性を対象とし、エストラジオール経皮製剤又はCEEに本剤を併用した際の血清中エストラジオール濃度、更年期症状及び子宮内膜への影響について検討した。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>単一施設、無作為化、非盲検、並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>閉経後女性63例（子宮を摘出した女性：31例、子宮を有する女性：32例）
（1）グループⅠ　（16例）：エストラジオール経皮製剤
（子宮を摘出した女性）
（2）グループⅡ（15例）：CEE（子宮を摘出した女性）
（3）グループⅢ（16例）：エストラジオール経皮製剤＋本剤
（子宮を有する女性）
（4）グループⅣ（16例）：CEE＋本剤（子宮を有する女性）</td></tr>
<tr><td>登録基準</td><td>・健康閉経後女性（34～60歳）
・理想体重から15%以内の体重
・治験開始時の12ヵ月以上前までに自然閉経
・組入れまでの60日以内にステロイド薬を服薬していない
・血清中エストラジオール濃度＜75 pmol/mL
・全血球数、血液検査及び尿検査が正常
・スクリーニング時に肝臓、腎臓又は血液疾患又は高脂血症歴を有さない</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>理想体重の15%以内の体重を持つ健康な閉経後の女性63例を選択し、以下の治療グループに割り当てた。最初の3周期のエストラジオール及びCEEの投与量は症状（主にほてり、不眠症及び疲労又は無力症）に従い調節し、後の3周期は一定の投与量とした。治療期間は24週間であった。
<table>
<tr><td rowspan="2">子宮を摘出した女性</td><td>グループⅠ
（エストラジオール単独群）
（n=16）</td><td>エストラジオール1.5mg/日、1～25日目/28日周期、1日1回朝、経皮投与</td></tr>
<tr><td>グループⅡ
（CEE単独群）
（n=15）</td><td>CEE 0.625mg/日、1～25日目/28日周期、1日1回朝、経口投与</td></tr>
<tr><td rowspan="2">子宮を有する閉経後女性</td><td>グループⅢ
（エストラジオール＋本剤併用群）
（n=16）</td><td>・エストラジオール1.5mg/日、1～25日目/28日周期、1日1回朝、経皮投与
・本剤 200mg/日、12～25日目/28日周期、1日1回就寝時、経口投与</td></tr>
<tr><td>グループⅣ
（CEE＋本剤併用群）
（n=16）</td><td>・CEE 0.625mg/日、1～25日目/28日周期、1日1回朝、経口投与
・本剤 200mg/日、12～25日目/28日周期、1日1回就寝時、経口投与</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>(1)有効性
閉経後症状（ほてり、無力症、不眠症、腟萎縮の程度、血液検査）
(2)安全性</td></tr>
</table>

	子宮内膜生検、血清中アルドステロン及びアンジオテンシノーゲン濃度
解析計画	Fisher の正確確率検定、Kruskal-Wallis 検定、分散分析を適宜用いた。

※本試験は承認申請時に参考資料として提出したが、国内での承認審査過程で評価された試験成績である。
注意:本邦で承認されている本剤の効能又は効果、用法及び用量については「V.1. 効能又は効果」、「V.3. 用法及び用量」の項を参照。

【結果】
＜有効性＞
閉経後症状
更年期症状（ほてり及び不眠症）は3周期とも、どの治療群間でも有意差は認められなかった（Kruskal-Wallis検定）。
1） 腟萎縮の程度
治療開始時に、重度又は中等度の腟粘膜萎縮がエストラジオール単独群で10例、CEE単独群で5例、エストラジオール＋本剤併用群で14例、CEE＋本剤併用群で15例認められた。6周期目の終わりには、その女性のうち、エストラジオール単独群で8例（80%）、CEE単独群で5例（100%）、エストラジオール＋本剤併用群で13例（93%）、CEE＋本剤併用群で11例（73%）は腟粘膜が正常となった。本剤を投与された女性のうち、消退出血は34%、不正出血は19%の女性に生じた。出血がなかった女性は47%であった。
2） 血清中エストラジオール、エストロン、プロゲステロン、LH、FSH濃度
血清中エストラジオール濃度は、CEEを投与した群（グループⅡ+Ⅳ）では60～200pmol/Lであったが、エストラジオールを投与した群（グループⅠ+Ⅲ）ではHRTの最初の週から200～600pmol/L を維持した。一方、血清中エストロン濃度は、治療24週間でエストラジオールを投与した群では427～465pmol/L、CEEを投与した群では305～867pmol/Lであった。
エストラジオールを経皮投与した女性もCEEを経口投与した女性も血清中プロゲステロン濃度は各サイクルの12～25日目間で6～10nmol/L間を変動した。
血清中LH濃度は、治療前の値に対して、エストラジオール＋本剤併用群で67%、エストラジオール単独群で79%、CEE＋本剤併用群で62%、CEE単独群で67%まで減少した。一方、血清中FSH濃度は治療前の値に対して、エストラジオール＋本剤併用群で60%、エストラジオール単独群で80%、CEE＋本剤併用群で46%、CEE単独群で57%まで減少した。

＜安全性＞
子宮内膜生検
増殖期内膜は、治療24週間後の生検時に、エストラジオールを投与した群（グループⅠ＋Ⅲ）では6例、CEEを投与した群（グループⅡ＋Ⅳ）では3例に認められた。他の女性の子宮内膜は全て、萎縮状態であった。停止した増殖期のパターンが認められた9例では、本剤投与開始の3日後以降、どの症例においても有糸分裂活性は低いままであり、嚢胞性又は腺性の過形成は認められなかった。従って、全ての被験者に対して増殖期内膜にならないよう制御できたと考えられた。

2）安全性試験
該当資料なし

(5) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
該当資料なし

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

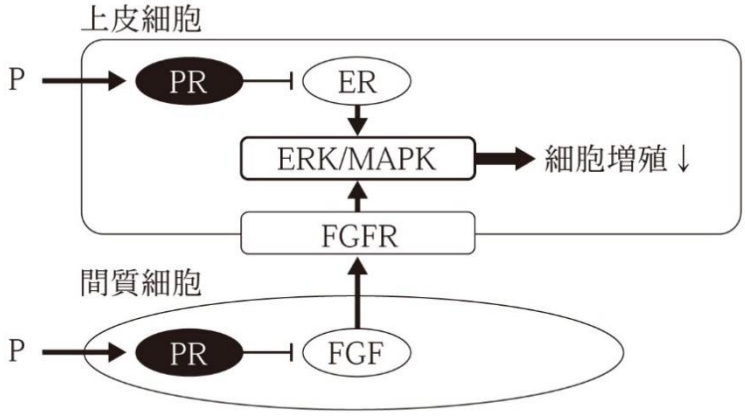
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[17)]

遺伝子組換えマウスを用いた研究等から、子宮内膜上皮細胞におけるエストロゲン作用に対するプロゲステロンの拮抗作用は、子宮内膜の二種類の細胞によって調節されていることが示されている（図）[18)]。一つは子宮腔及び子宮腺を形成する上皮細胞であり、もう一つは結合組織等からなる間質細胞である。これら双方の子宮内膜細胞にプロゲステロン受容体が発現しており、上皮細胞においてプロゲステロンは、エストロゲン受容体の遺伝子発現を抑制する等エストロゲンに対して直接的な拮抗作用を示す。一方、間質細胞においては線維芽細胞増殖因子の産生を抑制することで、傍分泌の経路を介して上皮細胞におけるエストロゲンの細胞内シグナルに対して拮抗作用を示す。

プロゲステロンは、上皮細胞と間質細胞に発現するプロゲステロン受容体に結合することで、これら二つの経路を介してエストロゲン受容体が制御する細胞増殖関連因子の産生を抑制し、卵胞ホルモンによる子宮内膜上皮細胞の増殖を抑制すると考えられる。

子宮内膜エストロゲン作用に対するプロゲステロンの拮抗作用（模式図）[18)]



(2) 薬効を裏付ける試験成績

子宮内膜細胞増殖に対する作用

①卵巣摘出マウスにおける子宮内膜増殖抑制作用（マウス）[19,20)]

雌性アルビノマウス（n=5又は10/群）に卵巣摘出術を施し、その2日後より全動物に17β-エストラジオールを0.1μg/マウス/日の投与量で3日間反復皮下投与した。1日の休薬の後、プロゲステロンを0～1,000μg/マウス/日の投与量で5日間反復皮下投与し、投与開始後4日目に17β-エストラジオールを0～2.5μg/マウス/日の投与量で単回皮下投与した。プロゲステロン投与開始後5日目に子宮腔上皮、子宮腺上皮及び間質それぞれの部位における有糸分裂細胞数を計測した。

結果：卵巣摘出マウスにおいて、プロゲステロンは5日間反復皮下投与することでエストロゲンによる子宮内膜上皮細胞の増殖を抑制した。以上のことより、プロゲステロンはマウス妊娠初期モデルにおいて、エストロゲンによって亢進した子宮内膜上皮細胞の増殖を抑制することが示された。

②正常ウサギにおける子宮内膜増殖抑制作用（ウサギ）[21,22]
雌性 NZW ウサギ（約 6 ヵ月齢、体重 3～4kg、n=3 又は 6/群）を使用した。実験群としてコントロール群、17β-エストラジオール群、プロゲステロン群、並びに 17β-エストラジオール及びプロゲステロン併用群の 4 群を構成した。プロゲステロンは 2.5mg/kg の投与量で、17β-エストラジオールは 1mg/kg の投与量で単回又は 2 日間反復筋肉内投与した。増殖中の細胞を標識するため、[^{3}H-メチル]-チミジンを含んだ培地中で培養した後、組織薄切切片を作製した。オートラジオグラフィー法を用いて[^{3}H-メチル]-チミジンを取り込んだ細胞を可視化し、組織中の陽性細胞数を計測した。
結果：17β-エストラジオールは、コントロール群と比較して子宮腺上皮における[^{3}H-メチル]-チミジン取り込み細胞数を増加させた（$p<0.05$ vs コントロール群、Scheffé の多重比較検定）。プロゲステロン単独では、コントロール群と比較して子宮腔上皮及び子宮腺上皮における[^{3}H-メチル]-チミジン取り込み細胞数を投与開始 48 時間後に増加させたが（$p<0.05$ vs コントロール群、Scheffé の多重比較検定）、子宮腺上皮においては 17β-エストラジオールと併用することで投与開始 24 時間又は 48 時間後いずれにおいても上皮組織中の[^{3}H-メチル]-チミジン取り込み細胞数を低下させた（$p<0.01$ vs コントロール群、Scheffé の多重比較検定）。このことから併用により、両ホルモンの作用が相互に拮抗することが確認された。以上のことより、プロゲステロンは正常ウサギにおいて、エストロゲンによって亢進した子宮腺上皮細胞の増殖を抑制することが示された。

③マウス子宮内膜増殖症モデルにおける子宮内膜増殖抑制作用（マウス）[23,24]
雌性 C57BL/6J マウス（約 4 週齢、n=9～16/群）に卵巣摘出術を施した。実験群として卵巣摘出対照群、17α-エストラジオール群、プロゲステロン群、並びに 17α-エストラジオール及びプロゲステロン併用群の 4 群を構成した。薬剤持続放出ペレットを用いて、プロゲステロンは 8,000μg/kg/日の投与量で、17α-エストラジオールは 80μg/kg/日の投与量で持続的に 3 週間皮下投与した。細胞増殖マーカーである Ki-67 を免疫組織学的に可視化し、子宮腔上皮における陽性細胞数を計測した。
結果：17α-エストラジオールは子宮重量を増加させた（$p<0.001$ vs 卵巣摘出対照群、Bonferroni の多重比較検定）。プロゲステロン併用は、17α-エストラジオールによる子宮重量の増加を抑制した($p<0.01$ vs 17α-エストラジオール群、Bonferroni の多重比較検定）。同様に、プロゲステロン併用は、17α-エストラジオールによる子宮腔上皮における Ki-67陽性細胞数の増加を抑制した($p<0.05$ vs 17α-エストラジオール群、Bonferroni の多重比較検定）。以上のことより、プロゲステロンはマウスにおいて、エストロゲンによる子宮内膜増殖症の発症を抑制することが示された。

④ウサギ子宮内膜増殖症モデルにおける子宮内膜増殖抑制作用（ウサギ）[25,26]
雌性ウサギ（体重 2.2～2.8kg、n=6～9/群）を使用し、全ウサギに 17β-エストラジオールを 1mg/ウサギ/日の投与量で 40 日間反復筋肉内投与した。実験群としてプロゲステロン 10～50mg/ウサギ/日群の 4 群を構成した。プロゲステロンは、17β-エストラジオールと同タイミングで 40 日間反復筋肉内投与した。プロゲステロン投与期間の前後に子宮を生検し、病理組織学的に子宮内膜増殖症を診断した。
結果：投与期間終了時点において子宮内膜増殖症は、プロゲステロン10mg/ウサギ/日群では全例（8例中8例）で発症したが、25mg/ウサギ/日群では 9例中2例であり、35mg/ウサギ/日群では発症を認めなかった。さらに、50mg/ウサギ/日群では、投与開始時点と比較して子宮組織の退縮を認めた。以上のことより、プロゲステロンはウサギにおいて、エストロゲンによる子宮内膜増殖症の発症を抑制することが示された。

(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

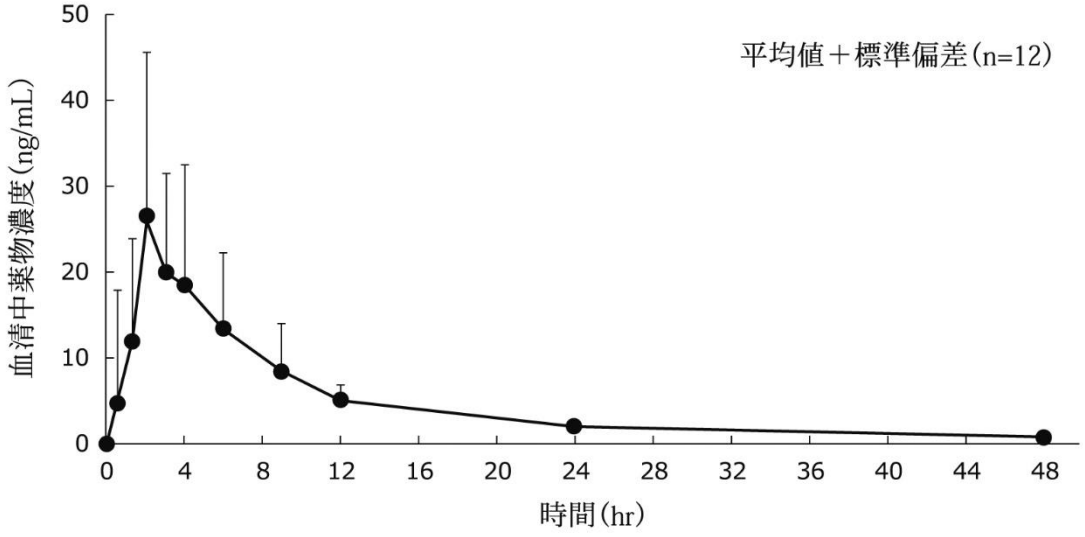
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与[27)]

健康閉経後成人女性 12 例に本剤 200mg を絶食時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりである。(化学発光免疫測定法)

血清中プロゲステロン濃度の推移



単回投与時の薬物動態パラメータ

C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
34.12±16.68	229.80±74.72	2.29±0.96	13.23±2.68

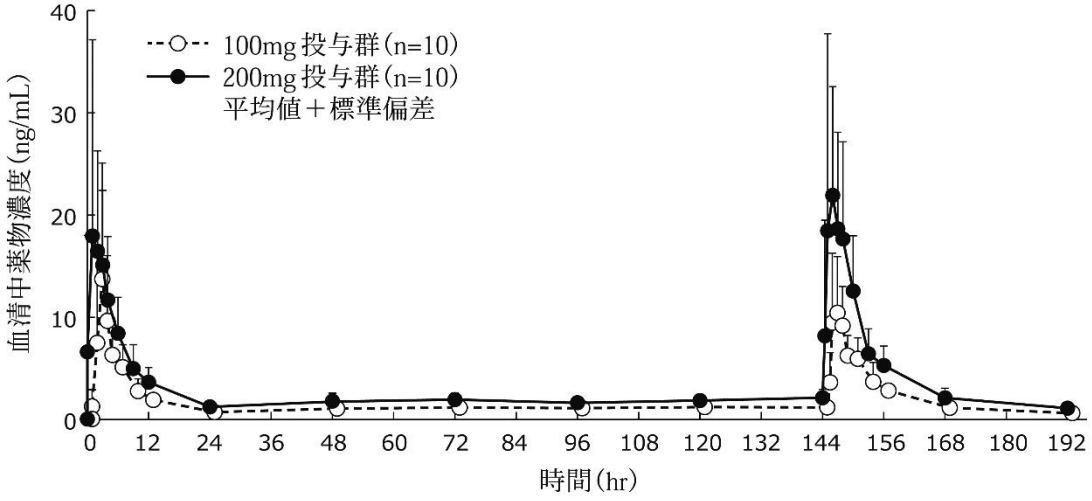
平均値±標準偏差

2）反復投与[28)]

健康閉経後成人女性計 20 例に本剤 100mg 又は 200mg を絶食時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。C_{max} 及び AUC はいずれも 100mg 投与群と 200mg 投与群で用量依存性を示した。

本剤 100mg 又は 200mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりである。（化学発光免疫測定法）

血清中プロゲステロン濃度の推移



反復投与時（1 回 100mg/日又は 200mg/日）の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	投与日数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng・hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
100	1 日目	17.21±8.50	79.04±27.08	2.80±1.81	8.67±2.42
	7 日目	13.60±4.60	92.30±17.71	2.70±1.89	16.56±6.34
200	1 日目	26.89±14.67	136.74±45.87	1.90±1.10	7.70±0.93
	7 日目	31.12±13.31	188.67±73.14	2.10±0.99	15.60±2.55

平均値±標準偏差

(3) 中毒域

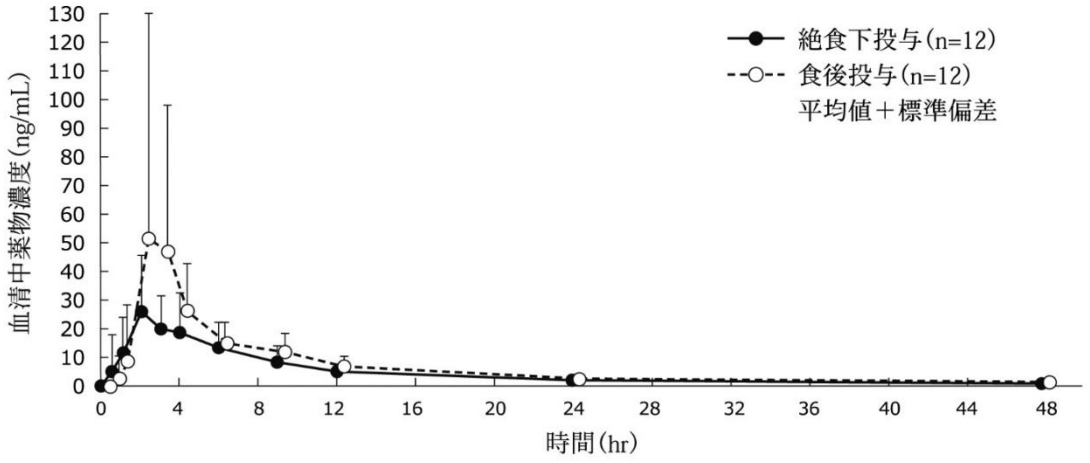
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響[27)]

健康閉経後成人女性 12 例に、本剤 200mg を絶食時及び食後に単回経口投与したとき、AUC 及び C_{max} は絶食時投与に比べ食後投与で上昇する傾向が示された。また、t_{max} 及び $t_{1/2}$ は食事の影響を受けないことが示された。(化学発光免疫測定法)

(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

血清中プロゲステロン濃度の推移



絶食下及び食後の薬物動態パラメータ

投与条件	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
絶食下	34.12±16.68	229.80±74.72	2.29±0.96	13.23±2.68
食後	81.91±78.00	329.72±175.23	3.08±2.02	12.59±2.21

平均値±標準偏差

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項を参照

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

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

相対的バイオアベイラビリティ[10]（外国人のデータ）

外国人健康閉経後成人女性（15例）を対象にクロスオーバー法でプロゲステロン200mgを1日1回2日間経口投与又はプロゲステロン50mgを1日1回2日間筋肉内投与した。投与1日目では、AUC_{0-24}は経口投与に比べ、筋肉内投与の方が有意に高かった（p＝0.0001、対応のあるt検定）。投与量補正を実施したところ、経口投与時のAUC_{0-24}は、筋肉内投与の0.09 倍であった（p＝0.0001、対応のあるt検定）。投与2日目では、投与量補正した経口投与時のAUC_{0-72}は、筋肉内投与時の0.06倍であった（p＝0.001、対応のあるt検定）。（放射免疫測定法）

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「Ⅴ．3. 用法及び用量」の項を参照

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率[29]（*In vitro*）

*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。(限外ろ過法)

6. 代謝

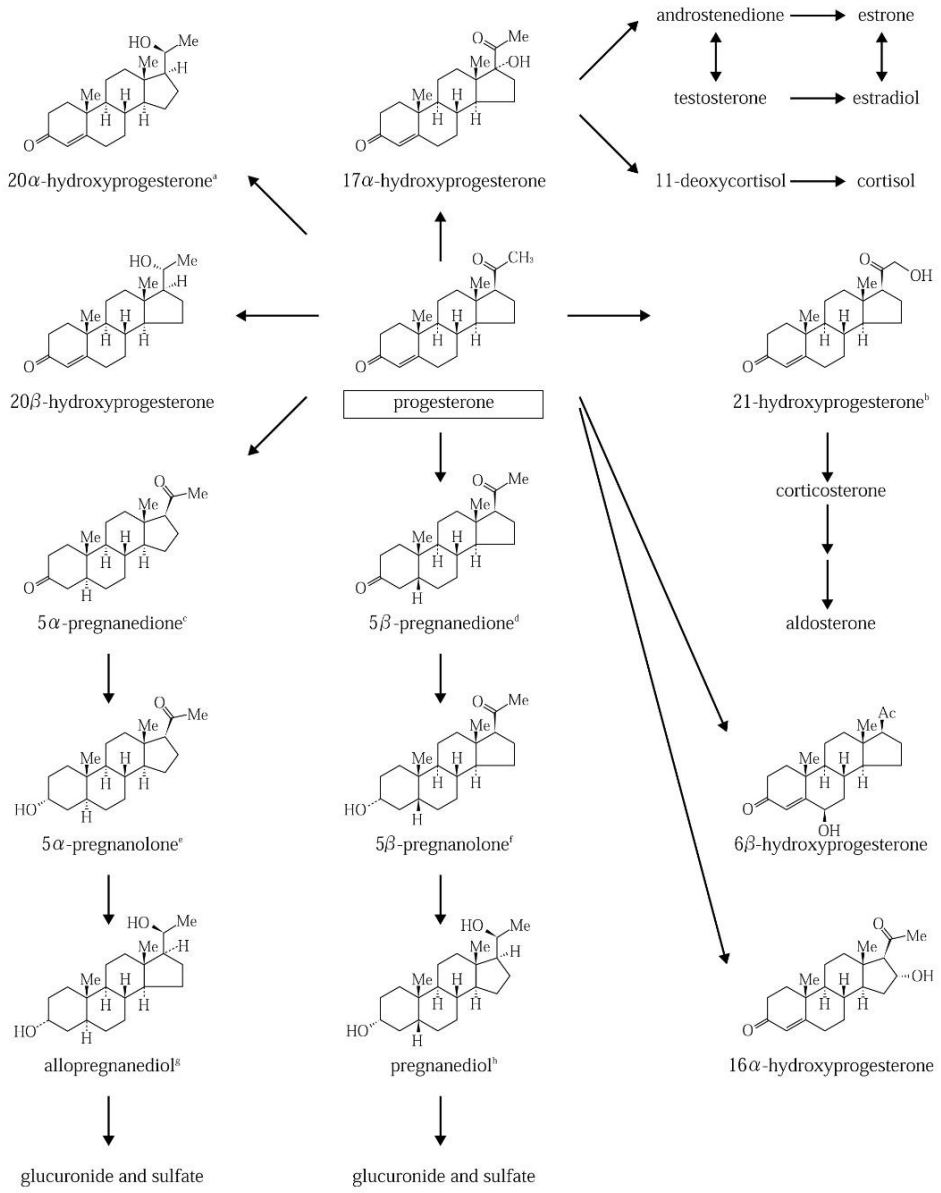
(1) 代謝部位及び代謝経路[30,31]

主に肝臓において代謝される。代表的な代謝産物はプレグナノロン及びプレグナンジオールであり、これらはさらにグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体に代謝される。

プロゲステロンは4-5位の二重結合が飽和されて5α-又は5β-プレグナンジオンとなり、次いで3-ケト基の還元で5α-又は5β-プレグナノロンとなった後、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、これらはさら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20α-又は20β-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6β-、16α-、17α-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17α-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、コルチゾール等に、21-ヒドロキシプロゲステロンはアルドステロン等に変換されることが知られている。

プロゲステロンの推定主代謝経路



a 別称 Δ4-pregnen-20α-ol-3-one、20α-hydroxypregn-4-en-3-one、20α-dihydroprogesterone
b 別称 11-deoxycorticosterone
c 別称 5α-pregnane-3,20-dione、5α-dihydroprogesterone、allopregnanedione
d 別称 5β-pregnane-3,20-dione、5β-dihydroprogesterone、pregnanedione
e 別称 3α,5α-pregnanolone、3α-hydroxy-5α-pregnane-20-one、allopregnanolone
f 別称 3α,5β-pregnanolone、3α-hydroxy-5β-pregnane-20-one、pregnanolone
g 別称 5α-pregnane-3α,20α-diol
h 別称 5β-pregnane-3α,20α-diol

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 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[32]（外国人のデータ）

^{14}C-標識プロゲステロンを外国人男女 9 例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。

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V．3. 用法及び用量」の項を参照

8. トランスポーターに関する情報[33]（*in vitro*）

プロゲステロンはP-gpの基質ではないと報告されている。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

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設定した。

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。］［8.1 参照］

（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設定した。

（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」の項参照）

2.3 重度の肝機能障害のある患者［9.3.1 参照］

（解説）

プロゲステロンは、主に肝臓で代謝される[30]。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曝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及び9.3.1項に設定した。なお、中等度以下の肝機能障害のある患者については9.3.2項にて注意喚起することとした。

（「Ⅶ. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」、「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）

2.4 乳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。］［8.1、9.1.6、15.1.1 参照］

（解説）

プロゲステロンにより、乳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設定した。

米国の大規模臨床試験（WHI試験）において、閉経後女性に対するエストロゲン及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高くなるとの報告がある[34]。英国における疫学調査（Million Women Study（MWS））の結果、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用している女性では、乳癌になる危険性がHRT未実施群と比較して有意に高くなり、この危険性は、併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告がある[35]。

（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.6」、「Ⅷ. 12. (1) 臨床使用に基づく情報 15.1.1」の項参照）

2.5 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。］［15.1.5 参照］

（解説）

生殖器癌のうち卵巣癌については、本剤の国内第Ⅲ相臨床試験において関連する有害事象の報告はないが、海外の製造販売後に卵巣癌に関連する副作用報告がある。また、米国におけるWHI試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において、卵巣癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意ではないが、高い傾向がみられたとの報告がある

[36]。卵胞ホルモン剤を長期間使用した閉経期以降の女性では、卵巣癌になる危険性がHRT未実施群の女性と比較して高くなるとの疫学調査の結果が報告されている[37-39]。卵巣癌以外の生殖器癌に対する安全性は確立していない。
以上のことから、生殖器癌の既往歴又は疑いがある患者におけるHRTの実施により、症状が悪化する可能性があることから設定した。
（「Ⅷ. 12. (1) 臨床使用に基づく情報 15.1.5」の項参照）

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［症状が悪化するおそれがある。］［11.1.1、15.1.2、15.1.3 参照］

（解説）
本剤と血栓症発現の因果関係は明確ではないが、国内及び海外の同一成分製剤の添付文書には血栓症に関する注意喚起が行われている。また、卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤の服用により、血液凝固能の亢進や血液線溶系が抑制されるとの報告[40]があることから設定した。
（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」、「Ⅷ. 12. (1) 臨床使用に基づく情報 15.1.2、15.1.3」の項参照）

2.7 脳出血のある患者［症状が悪化するおそれがある。］［11.1.1 参照］

（解説）
米国の WHI 試験の結果において、卵胞ホルモン剤及び黄体ホルモン剤の併用により脳卒中発現のリスクが高まるとされている[41]。脳卒中の主な原因は高血圧等による動脈硬化であるが、1 年間の HRT で、卵胞ホルモン剤及び黄体ホルモン剤の併用により、平均収縮期血圧がプラセボ群と比較して 1.35mmHg 高かったとの報告があり、HRT は血圧を上昇させることが示唆されている[42]。脳卒中のある患者における HRT の実施により、症状が悪化する可能性があることから、脳梗塞は 2.6 項にて、脳出血は本項にて注意喚起することとした。
（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照）

2.8 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、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を含む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[43]。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診（子宮内膜細胞診及び超音波検査による子宮内膜厚の測定を含む）を行い、 投与開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診を行うこと。［2.2、2.4、9.1.6、15.1.1 参照］

（解説）
HRTの共通の注意喚起として設定した。本剤の投与に際して、安全に服用するために病歴

調査及び定期検診が重要であることから設定した。
一般的に乳癌の発生要因として、未婚者、少産婦、高年初産、遺伝的要因としての家族歴等があり、家族歴では母親又は姉妹が閉経前両側乳癌であった場合、高率に乳癌が発症すると言われている。また、乳癌の初発症状は無痛性の乳房腫瘤が大部分を占めるため、腫瘤の初発時期、症状等を聴取することが重要であるとの報告もある[44]。
また、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。
（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.2、2.4」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.6」、「Ⅷ. 12. (1) 臨床使用に基づく情報 15.1.1」の項参照）

8.2 外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性がホルモン補充療法（HRT）未実施群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、本剤の使用にあたっては、患者に対し本剤のリスクとベネフィットについて十分な説明を行うとともに必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期使用を行わないこと。［15.1.1 参照］

（解説）
HRTの共通の注意喚起として設定した。英国の大規模疫学調査（Million Women Study（MWS））において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では乳癌の発生リスクが増加し（2.00倍）、かつその危険性は併用期間が長期になるに従って高くなる（1年未満：1.45倍、1～4年：1.74倍、5～9年：2.17倍、10年以上：2.31倍）と報告されている[35]。
また、乳癌におけるホルモンの要因に関する共同グループが行った 21 ヵ国 51 文献の再解析結果では、使用期間との相関について、HRT を 5 年以上行った場合、乳癌のリスクが 1.35 倍（95%信頼区間：1.21-1.49）となり、そのリスクは HRT を中止すると減少し、中止後 5 年にはリスクはなくなるという疫学調査が報告されている[45]。
（「Ⅷ. 12. (1) 臨床使用に基づく情報 15.1.1」の項参照）

8.3 本剤の服用により、血栓症があらわれることがあるので、次のような症状・状態があらわれた場合は投与を中止すること。また、患者に対しては、次のような症状・状態が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。［9.1.7、11.1.1 参照］
・血栓症の初期症状
下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢麻痺等）、急性視力障害等
・血栓症のリスクが高まる状態
体を動かせない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等

（解説）
本剤の国内第Ⅲ相臨床試験において血栓症に関連する有害事象の報告はないが、類薬の添付文書の記載に合わせ、一般的な注意事項として、血栓症の初期症状、リスクの高まる状態について注意喚起することとした。
（「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.7」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照）

8.4 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ので、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。

（解説）
プロゲステロンの慢性投与後の離脱により、不安症状が惹起されることが動物実験にて報告されている[46]。本剤においても惹起される可能性が否定できないことから、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することとした。

8.5 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）
国内第Ⅲ相臨床試験において、傾眠が 1.7%（6/349 例）、浮動性めまいが 2.9%（10/349 例）報告されている。本剤投与時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ことから、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旨、患者に十分説明するよう注意喚起することとした。
（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往症等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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。

（解説）
プロゲステロンの副腎皮質ホルモン様作用[47]により、てんかん等の精神神経系の疾患に影響を及ぼすおそれがあるため、注意喚起することとした。

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。

（解説）
プロゲステロンの副腎皮質ホルモン様作用[47]により、うつ病等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[48]。

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。

（解説）
プロゲステロンの体液貯留作用[49]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、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[50]。

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。

（解説）
プロゲステロンの体液貯留作用[49]により、心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、注意喚起することとした。

9.1.5 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[51]ことから、本剤の投与により糖尿病が悪化するおそれがあるため、注意喚起することとした。

9.1.6 乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者

症状を悪化させるおそれがある。[2.4、8.1 参照]

（解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意であるが、乳癌は禁忌等で注意喚起を行っていることから同様に記載することとした。一般的に乳癌の発生要因として、遺伝的要因としての家族歴等があり、家族歴では母親又は姉妹が閉経前両側乳癌であった場合、高率に乳癌が発症するといわれている。また、乳癌の初発症状は無痛性の乳房腫瘤が大部分を占めるため、腫瘤の初発時期、症状等を聴取することが重要であるとの報告もある[44]。

（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.4」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」、の項参照）

9.1.7 術前又は長期臥床状態の患者

血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。[8.3、11.1.1 参照]

（解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意であるが、血栓症は重大な副作用等で注意喚起を行っており、これらの患者では、一般的に体を動かせない状態において血栓症の発症リスクが高まることから、同様に注意喚起することとした。

（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.3」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

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。

（解説）

プロゲステロンの体液貯留作用[49]により、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、注意喚起することとした。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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。[2.3 参照]

（解説）

プロゲステロンは、主に肝臓で代謝される[30]。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曝露をきたすおそれがあることから、重度の肝機能障害のある患者を禁忌及び本項にて注意喚起することとした。

（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.3」の項参照）

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。

（解説）

プロゲステロンは、主に肝臓で代謝される[30]。このため、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曝露をきたすおそれがあることから、注意喚起することとした。

(4) 生殖能を有する者
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。

（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[52]ことから、注意喚起することとした。

(7) 小児等
設定されていない

(8) 高齢者
設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
肝酵素誘導剤 抗てんかん薬 　フェノバルビタール 　フェニトイン 　カルバマゼピン等 リファンピシン	本剤の作用を減弱させることがある。	これらの薬物の肝薬物代謝酵素誘導作用による。

（解説）
プロゲステロンは、主に肝臓で代謝される[30]。これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導することが知られており、本剤との併用により、作用が減弱するおそれがあることから設定した。

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、2.7、8.3、9.1.7 参照]

（解説）

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。

（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.6、2.7」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.3」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.7」の項参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	頻度不明
心臓障害		動悸、右脚ブロック、洞性不整脈	
耳及び迷路障害	回転性めまい		
眼障害		眼充血、眼瞼皮膚乾燥	視覚障害
胃腸障害	下腹部痛、腹部膨満、便秘、悪心、腹部不快感	上腹部痛、腹痛、軟便、下痢、口唇乾燥、口腔内不快感、痔核、舌痛	嘔吐
肝胆道系障害			胆汁うっ滞性黄疸
一般・全身障害及び投与部位の状態	末梢性浮腫	異常感、口渇、顔面浮腫、胸痛、胸部不快感、倦怠感、熱感、発熱、末梢腫脹	
感染症及び寄生虫症		外陰部腟カンジダ症、毛包炎	
臨床検査		ALP 上昇、CK 上昇、脂質増加、白血球数増加、γ-GTP 増加	
代謝及び栄養障害		食欲減退、食欲亢進	
筋骨格系及び結合組織障害	背部痛	関節腫脹、四肢不快感	
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		子宮平滑筋腫	
神経系障害	頭痛、浮動性めまい、傾眠	感覚鈍麻、神経痛、注意力障害、頭部不快感	
精神障害		抑うつ気分	うつ病
腎及び尿路障害		夜間頻尿	
生殖系及び乳房障害	不正子宮出血（33.5%）、乳房不快感、腟分泌物、乳房痛、外陰腟そう痒症	子宮頚管ポリープ、乳房圧痛、線維嚢胞性乳腺疾患、子宮ポリープ、子宮頚管分泌、性器分泌物、乳頭痛	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		口腔咽頭痛、鼻乾燥	
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、湿疹、アレルギー性皮膚炎、紅斑、ざ瘡、脂漏性皮膚炎、蕁麻疹、日光皮膚炎、発疹	肝斑
免疫系障害			アナフィラキシー反応
血管障害		高血圧	

（解説）

国内及び海外臨床試験で発現した副作用を記載した。頻度不明は、海外で因果関係の否定できない事象が集積されており、国内臨床試験では報告されていない副作用について記載した。

国内第Ⅲ相臨床試験における副作用発現状況（発現率 1%以上）

副作用	持続的投与法 (n=170)		周期的投与法 (n=179)		全体 (n=349)	
	発現例数(%)	件数	発現例数(%)	件数	発現例数(%)	件数
不正子宮出血	31(18.2)	107	86(48.0)	433	117(33.5)	540
乳房不快感	8(4.7)	8	8(4.5)	11	16(4.6)	19
頭痛	7(4.1)	7	4(2.2)	7	11(3.2)	14
下腹部痛	3(1.8)	6	7(3.9)	15	10(2.9)	21
浮動性めまい	5(2.9)	5	5(2.8)	7	10(2.9)	12
腹部膨満	6(3.5)	6	2(1.1)	2	8(2.3)	8
便秘	3(1.8)	3	5(2.8)	5	8(2.3)	8
腟分泌物	6(3.5)	6	1(0.6)	1	7(2.0)	7
腹部不快感	5(2.9)	5	1(0.6)	1	6(1.7)	6
悪心	4(2.4)	4	2(1.1)	2	6(1.7)	6
傾眠	3(1.8)	3	3(1.7)	3	6(1.7)	6
乳房痛	4(2.4)	5	2(1.1)	2	6(1.7)	7
背部痛	1(0.6)	1	4(2.2)	5	5(1.4)	6
回転性めまい	2(1.2)	2	2(1.1)	3	4(1.1)	5
末梢性浮腫	4(2.4)	4	0(0.0)	0	4(1.1)	4
外陰腟そう痒症	3(1.8)	3	1(0.6)	2	4(1.1)	5

（承認時までの臨床試験成績の集計）MedDRA/J Ver. 23.0

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 薬剤交付時の注意

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

（解説）

本剤は PTP 包装の薬剤であることから、誤飲を避けるため注意喚起することとした。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 HRT と乳癌の危険性

(1) 米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験（Women's Health Initiative（WHI）試験）の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.24）との報告がある[34]。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意差はない（ハザード比：0.80）との報告がある[53,54]。[2.4、8.1、8.2 参照]

(2) 英国における疫学調査（Million Women Study（MWS））の結果、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用している女性では、乳癌になる危険性が HRT 未実施群と比較して有意に高くなり（2.00 倍）、この危険性は、併用期間が長期になるに従って高くなる（1 年未満：1.45 倍、1～4 年：1.74 倍、5～9 年：2.17 倍、10 年以上：2.31 倍）との報告がある[35]。[2.4、8.1、8.2 参照]

（解説）

HRT の共通の注意喚起として設定した。米国で実施された結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロン配合剤及び結合型エストロゲンを用いた大規模無作為化臨床試験（WHI 試験）、並びに英国で実施された卵胞ホルモンと黄体ホルモンを用いた大規模疫学調査（MWS）の結果に基づき記載した。

（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.4」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1、8.2」の項参照）

15.1.2 HRT と冠動脈性心疾患の危険性

米国における WHI 試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して高い傾向にあり、特に服用開始 1 年後では有意に高くなる（ハザード比：1.81）との報告がある[55]。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して有意差はない（ハザード比：0.91）との報告がある[53]。[2.6 参照]

（解説）

HRT の共通の注意喚起として設定した。米国で実施された結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロン配合剤及び結合型エストロゲンを用いた大規模無作為化臨床試験（WHI 試験）の結果に基づき記載した。

（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.6」の項参照）

15.1.3 HRT と脳卒中の危険性

米国における WHI 試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、脳卒中（主として脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.31）との報告がある[41]。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、脳卒中（主として脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.37）との報告がある[53,56]。[2.6 参照]

（解説）

HRT の共通の注意喚起として設定した。米国で実施された結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロン配合剤及び結合型エストロゲンを用いた大規模無作為化臨床試験（WHI 試験）の結果に基づき記載した。

（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.6」の項参照）

15.1.4 HRT と認知症の危険性

米国における 65 歳以上の閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験（WHI Memory Study（WHIMS））の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：2.05）との報告がある[57]。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意ではないが、高い傾向がみられた（ハザード比：1.49）との報告がある[58]。

（解説）

HRT の共通の注意喚起として設定した。米国で実施された結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロン配合剤及び結合型エストロゲンを用いた大規模無作為化臨床試験（WHI 試験）の結果に基づき記載した。

15.1.5 HRT と卵巣癌の危険性

（1）米国における WHI 試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において、卵巣癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意ではないが、高い傾向がみられた（ハザード比：1.58）との報告がある[36]。［2.5 参照］

（2）卵胞ホルモン剤を長期間使用した閉経期以降の女性では、卵巣癌になる危険性が HRT 未実施群の女性と比較して高くなるとの疫学調査の結果が報告されている[37-39]。［2.5 参照］

（解説）

HRT の共通の注意喚起として設定した。米国で実施された結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロン配合剤及び結合型エストロゲンを用いた大規模無作為化臨床試験（WHI 試験）、並びに英国で実施された卵胞ホルモンと黄体ホルモンを用いた大規模疫学調査（MWS）の結果に基づき記載した。

（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.5」の項参照）

15.1.6 HRT と胆嚢疾患の危険性

米国における WHI 試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において、胆嚢疾患になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.59）との報告がある。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、胆嚢疾患になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.67）との報告がある[59]。

（解説）

HRT の共通の注意喚起として設定した。米国で実施された結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロン配合剤及び結合型エストロゲンを用いた大規模無作為化臨床試験（WHI 試験）の結果に基づき記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [60]

＜参考：ウトロゲスタン®腟用カプセル 200mg 承認申請時＞

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/kg（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

＜参考：ウトロゲスタン®腟用カプセル200mg承認申請時＞

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 [61]

雌SDラット（n=10）に28日間反復経口投与した試験（プロゲステロン投与量：0、100 及び 250mg/kg/日）では、100mg/kg/日以上の群で流涎、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 [61]

雌SDラット（n=10）に28日間反復皮下投与した試験（プロゲステロン投与量：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 [62]

雌SDラット（n=18）に3ヵ月間反復経口投与した試験（プロゲステロン投与量：0、5、15、45 及び135mg/kg/日）では、135mg/kg/日群で一過性（投与初期）の鎮静及び弛緩等の一般状態の異常所見が認められた。以上により無毒性量を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 [63]

雌ビーグル犬（n=4）に 3 ヵ月間反復経口投与した試験（プロゲステロン投与量：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[64)]
＜参考：ウトロゲスタン®腟用カプセル 200mg 承認申請時＞
ウサギを用いた 29 日間局所刺激性試験
雌 NZW ウサギ（n=6）に 29 日間反復経腟投与した試験（プロゲステロン投与量：0 及び 33mg/ウサギ/日）では、プロゲステロン投与に関連した変化は認められず、プロゲステロンに局所刺激性は認められなかった。

(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：エフメノ®カプセル 100mg　処方箋医薬品[注)]
　　注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：日局プロゲステロン　規制区分なし

2. 有効期間

36 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：作成中

6. 同一成分・同効薬

＜同一成分薬＞
ウトロゲスタン腟用カプセル 200 mg（富士製薬工業)、プロゲステロン筋注 25mg/50mg「F」（富士製薬工業)、プロゲホルモン筋注用 10mg/25mg(持田製薬)、ルティナス腟錠 100mg（フェリング・ファーマ)、ルテウム腟用坐剤 400 mg（あすか製薬)、ワンクリノン腟用ゲル 90 mg（メルクバイオファーマ)
＜同効薬＞
なし

7. 国際誕生年月日

1980 年 1 月 15 日（フランス共和国)

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エフメノ®カプセル 100mg	2021 年 9 月 27 日	30300AMX00450	2021 年 11 月 25 日	2021 年 11 月 29 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

該当しない

11. 再審査期間

2021 年 9 月 27 日～2027 年 9 月 26 日（6 年間）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード （YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト 電算処理 システム用 コード
エフメノ®カプセル 100mg	2477001M1026	2477001M1026	128775201	622877501

14. 保険給付上の注意

該当なし

ＸＩ.文献

1. 引用文献

1) Rossouw JE, et al.: JAMA. 2002; 288(3): 321-333. [PMID:12117397]
2) North American Menopause Society: Menopause. 2007; 14(2): 168-182. [PMID:17259911]
3) Naftolin F, et al.: Climacteric. 2004; 7(1): 8-11. [PMID:15259278]
4) 日本更年期医学会: 日更年医誌. 2004; 12(1): 120-123.
5) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会編：ホルモン補充療法ガイドライン 2017 年度版. 日本産科婦人科学会. 2017
6) Fournier A, et al.: Int J Cancer. 2005; 114(3): 448-454. [PMID:15551359]
7) Fournier A, et al.: Breast Cancer Res Treat. 2008; 107(1): 103-111. [PMID:17333341]
8) The Writing Group for the PEPI Trial: JAMA. 1995; 273(3): 199-208. [PMID:7807658]
9) Moorjani S, et al.: J Clin Endocrinol Metab. 1991; 73(2): 373-379. [PMID:1649840]
10) 富士製薬工業株式会社社内資料：海外臨床試験（Simon 1993）（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.6.8）
11) 富士製薬工業株式会社社内資料：子宮を有する日本人更年期障害女性におけるオープン試験（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.6.3）
12) 富士製薬工業株式会社社内資料：海外臨床試験（Foidart 1994）（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.6.10）
13) 富士製薬工業株式会社社内資料：海外臨床試験（PEPI 1995, 1996）（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.6.12）
14) The Writing Group for the PEPI Trial: JAMA. 1996; 275(5): 370-375. [PMID:8569016]
15) 富士製薬工業株式会社社内資料：海外臨床試験（Dupont 1991）（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.6.14）
16) Dupont A, et al.: Maturitas. 1991; 13(4): 297-311. [PMID:1663571]
17) 富士製薬工業株式会社社内資料：プロゲステロンの子宮内膜増殖抑制作用（2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.6.2.6）
18) Marquardt RM, et al.: Int J Mol Sci. 2019; 20(15): 3822. [PMID:31387263]
19) 富士製薬工業株式会社社内資料：マウスを用いた子宮内膜増殖抑制作用の検討（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
20) Martin L, et al.: J Endocrinol. 1968; 41(3): 363-371. [PMID:5711112]
21) 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増殖抑制作用の検討（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.2.2.1.3）
22) Conti CJ, et al.: Biol Reprod. 1981; 24(3): 643-648. [PMID:7236823]
23) 富士製薬工業株式会社社内資料：マウスを用いた子宮内膜増殖症発症抑制作用の検討（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.2.2.2.1）
24) Valéra MC, et al.: PLoS One. 2017; 12(5): e0177043. [PMID:28486478]
25) 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増殖症発症抑制作用の検討（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.2.2.2.2）
26) Alvizouri M: Am J Obstet Gynecol. 1961; 82: 1224-1227. [PMID:13860832]
27) 富士製薬工業株式会社社内資料：健康閉経後女性における薬物動態試験（単回投与及び食事の影響）（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.6.1）
28) 富士製薬工業株式会社社内資料：健康閉経後女性における薬物動態試験（反復投与）（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.6.2）
29) Hammond GL, et al.: J Biol Chem. 1980; 255(11) : 5023-5026. [PMID:7372622]
30) 梅原千治他:ステロイドホルモン 製剤・生理・臨床 第 4（黄体ホルモン） 南江堂. 1967:576.

31) 富士製薬工業株式会社社内資料：プロゲステロンの分布・代謝・排泄（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.2.3.2.1）
32) Sandberg AA, et al.:J Clin Endocrinol Metab. 1958; 18(3): 253-265. [PMID:13513724]
33) 富士製薬工業株式会社社内資料：プロゲステロンの薬物相互作用（2021年9月27日承認、CTD2.7.2.3.2.2）
34) Chlebowski RT, et al.: JAMA. 2003; 289(24): 3243-3253. [PMID:12824205]
35) Beral V, et al.: Lancet. 2003; 362(9382): 419-427. [PMID:12927427]
36) Anderson GL, et al.: JAMA. 2003; 290(13): 1739-1748. [PMID:14519708]
37) Rodriguez C, et al.: JAMA. 2001; 285(11): 1460-1465. [PMID:11255422]
38) Lacey JV Jr, et al.: JAMA. 2002; 288(3): 334-341. [PMID:12117398]
39) Beral V, et al.: Lancet. 2007; 369(9574): 1703-1710. [PMID:17512855]
40) WHO Special Programme of Research: Br J Obstet Gynaecol. 1991; 98 (11): 1117-1128. [PMID: 1760424]
41) Wassertheil-Smoller S, et al.: JAMA. 2003; 289(20): 2673-2684. [PMID:12771114]
42) Shimbo D, et al.: J Hypertens. 2014; 32(10): 2071-2081. [PMID:24991872]
43) Andersson C, et al.: J Intern Med. 2003; 254(2): 176-183. [PMID:12859699]
44) 武谷 雄二他: プリンシプル産科婦人科学 婦人科編. メジカルビュー社. 1987: 618-623.
45) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Lancet. 1997; 350(9084): 1047-1059. [PMID:10213546]
46) Gulinello M, et al.: Neuropharmacology. 2002; 43(4): 701-714 [PMID: 12367616]
47) Schindler AE, et al.: Maturitas. 2003; 46(Suppl 1): S7-S16. [PMID:14670641]
48) Andréen L, et al.: Psychopharmacology(Berl). 2006; 187(2): 209-221. [PMID:16724185]
49) 金子周司: 薬理学 12章ホルモン. 化学同人. 2009: 390.
50) Ripa P, et al.: Int J Womens Health. 2015; 7: 773-782. [PMID:26316824]
51) Davies DM: Textbook of Adverse Drug Reactions Fourth Edition. 1991: 376.
52) Carr SL, et al.: Contraception. 2016; 94(3): 253-261. [PMID:25869631]
53) Anderson GL, et al.: JAMA. 2004; 291(14): 1701-1712. [PMID:15082697]
54) Stefanick ML, et al.: JAMA. 2006; 295(14): 1647-1657. [PMID:16609086]
55) Manson JE, et al.: N Engl J Med. 2003; 349(6): 523-534. [PMID:12904517]
56) Hendrix SL, et al.: Circulation. 2006; 113(20): 2425-2434. [PMID:16702472]
57) Shumaker SA, et al.: JAMA. 2003; 289(20): 2651-2662. [PMID:12771112]
58) Shumaker SA, et al.: JAMA. 2004; 291(24): 2947-2958. [PMID:15213206]
59) Cirillo DJ, et al.: JAMA. 2005; 293(3): 330-339. [PMID:15657326]
60) 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
61) 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
62) 富士製薬工業株式会社社内資料：ラットを用いた3ヵ月間反復経口投与毒性試験
63) 富士製薬工業株式会社社内資料：イヌを用いた3ヵ月間反復経口投与毒性試験
64) 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

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、Besins社（本社モナコ公国）によって、閉経期症候群の適応について開発され、1980年1月フランス共和国において初めて承認された。その後、100mg製剤（本剤）及び200mg製剤はプロゲステロン欠乏に関連する疾患における治療薬として、経口剤及び経腟剤が承認されており、Utrogestan、Progestan、Prometrium あるいは、Utrogest といった販売名（これらは代表的な販売名の例でありこれ以外の販売名も使用されている）で、現在では世界100ヵ国以上で承認・販売されている（2021年6月時点）。

主な外国での承認年月日

主要国	100mg 製剤（本剤）	200mg 製剤
	承認年月日	承認年月日
フランス共和国	1980/1/15	1999/4/16
アメリカ合衆国	1998/5/14	1999/10/15
英国（グレートブリテン及び北アイルランド連合王国）	2003/1/10	2005/1/6

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り、外国での承認状況とは異なる。本邦の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

＜本邦で承認されている効能又は効果＞
更年期障害及び卵巣欠落症状に対する卵胞ホルモン剤投与時の子宮内膜増殖症の発症抑制
＜本邦で承認されている用法及び用量＞
卵胞ホルモン剤との併用において、以下のいずれかを選択する。

- 卵胞ホルモン剤の投与開始日からプロゲステロンとして 100mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。
- 卵胞ホルモン剤の投与開始日を 1 日目として、卵胞ホルモン剤の投与 15 日目から 28 日目までプロゲステロンとして 200mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。これを 1 周期とし、以後この周期を繰り返す。

（2019 年 5 月時点）

販売国・地域	欧州
会社名	Besins Healthcare (UK) Ltd
販売名	ウトロゲスタン 100 mg カプセル
剤形	軟カプセル
効能又は効果	ウトロゲスタンは、子宮非摘出閉経後女性におけるホルモン補充療法（HRT）としてエストロゲンとの併用に適応される。
用法及び用量	用量 エストロゲン補充療法を受けている女性では、子宮内膜癌のリスクが増加するが、プロゲステロン投与により相殺される可能性がある。 推奨用量は200mg/日であり、各治療サイクルの後半12日間（サイクルのDay15に開始し、Day26に終了する）、就寝時に投与する。翌週に消退出血が起こる可能性がある。 代わりに、各治療サイクルのDay1からDay25まで100mgを就寝時に投与することも可能で、この投与スケジュールでは消退出血が減少する。

	小児 小児では、関連するウトロゲスタンの使用はない。 高齢者 成人と同様 <u>用法</u> 経口 ウトロゲスタン100mgカプセルは食事と一緒に服用せず、就寝時に服用すること。 食物と同時に摂取すると、微粒子化プロゲステロンのバイオアベイラビリティが上昇する。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）
本邦の添付文書において「9.特定の背景を有する患者に関する注意　9.4 生殖能を有する者、9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
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。
(9.4、9.5は設定されていない)

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	A（2020 年9 月）

Therapeutic Goods Administration, Australian Government Department of Health, Prescribing medicines in pregnancy database
＜https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database＞（2021/07/16 アクセス）

＜参考：分類の概要＞
オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy
A：Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

患者向け資材は、製品情報サイト(https://www.fuji-pharma.jp/docs/410/remark_410.pdf)から入手可能である。

Ⓡ：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