

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

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
- 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。〕
- 2.3 稽留流産又は子宮外妊娠の患者〔妊娠維持作用により死亡している胎児の排出が困難になるおそれがある。〕
- 2.4 重度の肝機能障害のある患者〔9.3.1参照〕
- 2.5 乳癌又は生殖器癌の既往歴又は疑いがある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 2.6 動脈又は静脈の血栓塞栓症あるいは重度の血栓性静脈炎の患者又は既往歴のある患者〔11.1.1参照〕
- 2.7 ポルフィリン症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

3. 組成・性状

3.1 組成

成分・含量	日局 プロゲステロン 100mg
添加剤	軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、部分アルファ化デンプン、ポビドン、アジピン酸、炭酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

性状・剤形	白色の錠錠
外形	
大きさ	長径：約22mm、短径：約13mm、厚さ：約5mm、質量：約1.25g
識別コード	FPI、100
アプリケータ	1錠につきポリエチレン製アプリケータ1本を添付

4. 効能又は効果

生殖補助医療における黄体補充

6. 用法及び用量

プロゲステロンとして1回100mgを1日2回又は3回、採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）から最長10週間（又は妊娠12週まで）腔内に投与する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 投与の中止により、不安、気分変化、発作感受性の増大を引き起こす可能性があるため、投与中止の際には注意するよう患者に十分説明すること。
- 8.2 傾眠状態や浮動性めまいを引き起こすことがあるので、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

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。

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。

9.1.5 糖尿病の患者

糖尿病が悪化するおそれがある。

9.1.6 35歳以上の喫煙者で、アテローム性動脈硬化症の危険因子を有する患者

網膜血管障害の危険性が増加するおそれがある。〔11.1.1参照〕

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。

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。〔2.4参照〕

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。

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。ヒト母乳中へ移行することがある。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の錠剤（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。

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。

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、9.1.6参照〕

11.2 その他の副作用

器官別大分類	1～5%未満	1%未満	頻度不明
神経系障害	頭痛、傾眠		浮動性めまい、不眠、疲労
胃腸障害		腹部膨満、下痢、便秘	腹痛、悪心、嘔吐
皮膚および皮下組織障害			蕁麻疹、発疹、過敏症反応
生殖系および乳房障害	性器出血		子宮痙攣、外陰陰障害、陰真菌症、乳房障害、陰部痒痒症
その他		肝機能検査異常	末梢性浮腫

13. 過量投与

傾眠状態があらわれることがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は陰に適用する製剤のため、内服させないこと。

14.1.2 本剤を投与するときは、以下の手順にて、添付されている専用のアプリケータを用いて陰内に直接挿入するよう指導すること。

- (1) アプリケータを包装から取り出す。
- (2) アプリケータの先端の装着部に錠剤を確実にはめ込み、落下しないように注意する。
- (3) 立位、座位又は仰向けになり、膝を曲げた状態で錠剤とともに、アプリケータをゆっくりと陰内に挿入する。
- (4) アプリケータの押し出し棒を押し、錠剤を放出する。

14.1.3 添付されている専用のアプリケータは、本剤の挿入以外には使用させないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

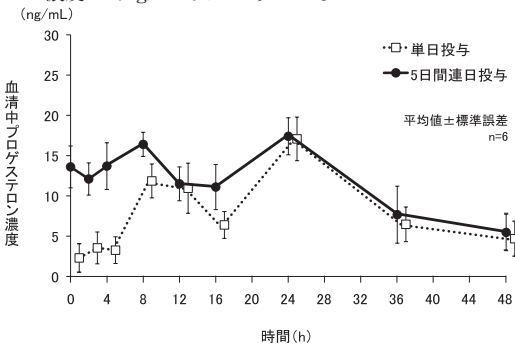
15.1.1 海外の臨床試験において、本剤の曝露を受けた新生児426例中14例に胎児性形成異常が報告されている。(1日2回投与群：新生児203例中7例(3.4%)に口蓋裂、二分脊椎/脊髄膜瘤、大動脈弁狭窄、膈ヘルニア、胃腸形成異常、心臓弁膜疾患、先天性心臓欠陥症がみられた。1日3回投与群：新生児223例中7例(3.1%)に食道瘻、発育不全耳/尿道下裂、大動脈弁逆流症/鼻中隔彎曲、手指奇形、口唇裂、水頭症、全前脳症/象鼻奇形/多指症がみられた。)

15.1.2 海外の臨床試験において、自然流産が4.3%、子宮外妊娠が0.6%の患者で報告されている。

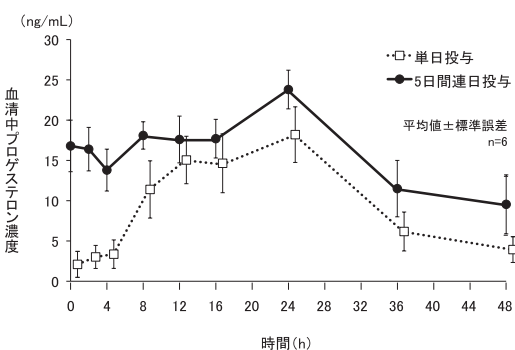
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

閉経前の健康な外国人女性(白人、ヒスパニック)12例に本剤1錠を1日2回又は1日3回単日投与及び5日間連日投与した。単日投与では、1日2回及び1日3回投与時のC_{max}はそれぞれ17.0ng/mL並びに19.8ng/mLであった。連日投与では、本剤投与開始後約1日で定常状態に達し、いずれの投与方法でも投与5日目の血清中プロゲステロン濃度は10ng/mL以上であった¹⁾。



外国人女性における1日2回単日及び5日間連日投与後の血清中プロゲステロン濃度推移



外国人女性における1日3回単日及び5日間連日投与後の血清中プロゲステロン濃度推移

体外受精・胚移植又は卵細胞質内精子注入法を受ける日本人女性108例に、採卵日翌日から本剤1錠を1日2回又は1日3回陰内に最大10週間投与した。その結果、評価可能な94例における本剤投与5

日目の血清中プロゲステロン濃度(平均値±標準偏差)は74.1±48.9ng/mLであった²⁾。

16.3 分布

プロゲステロンは血中で主にアルブミン又はコルチコステロイド結合グロブリン(CBG)に結合しており、ヒト血清タンパク結合率は95~98%である(*in vitro*)³⁾。

16.4 代謝

プロゲステロンは50%が肝臓でプレグナンジオールあるいはプレグナノロンに代謝され、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として血液中に存在する。胆汁中へ排泄されたプロゲステロン代謝物の一部は胆汁中で脱抱合を、消化管では還元、脱水酸化、エピマー化を受ける³⁾。

16.5 排泄

プロゲステロン代謝物の約50~60%は腎を經由して排泄され、10%は胆汁を經由して排泄される。胆汁中に排泄されたプロゲステロン代謝物の一部は腸肝循環し、一部はそのまま糞中に排泄される^{4),5)}。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

体外受精・胚移植又は卵細胞質内精子注入法を受ける日本人女性108例を対象に、採卵日翌日から本剤1錠を1日2回又は1日3回陰内に最大10週間投与した。本剤投与により黄体ホルモンは適切に補充され、胚移植例あたりの継続妊娠率は22.2%(20/90例、1日2回投与时:14.0%(6/43例)、1日3回投与时:29.8%(14/47例))であることが確認された²⁾。

本剤を投与された108例において、副作用(臨床検査値異常を含む)が9例(8.3%)に12件認められた。主な副作用は頭痛、傾眠、性器出血各2例(1.9%)であった²⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エストロゲンが十分にある状態で、子宮内膜を増殖期から分泌期へと移行させる。子宮内膜の胚受容能を高め、胚移植の後は妊娠を維持するよう作用する。

18.2 子宮腺発達作用

ウサギに、エストラジオール5μg/日を7日間皮下投与後、5日間プロゲステロン50~1000μg/動物/日を投与したところ、プロゲステロンは子宮腺を発達させ、子宮内膜に授精卵が着床しやすい状態にした⁶⁾。

18.3 妊娠継続作用

妊娠8日目のラットの卵巣を切除し、妊娠21日目まで、卵胞ホルモン補充を目的としたエストロン1.0μg/日とともにプロゲステロン0、0.3、1.0、3.0及び5.0mg/日を連日投与した結果、妊娠継続率はそれぞれ0、0、40、60及び100%であったことから、プロゲステロンの妊娠継続作用が示された⁶⁾。

18.4 子宮収縮抑制作用

妊娠37~41週で帝王切開したヒトの子宮を用い、*in vitro*でプロゲステロンの子宮筋の自動収縮に対する作用を検討したところ、プロゲステロンは濃度依存的に自動収縮力を抑制し、100μMでは82%抑制した⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

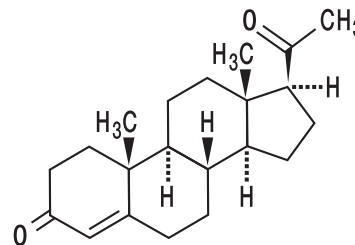
一般名：プロゲステロン (Progesterone)

化学名：Pregn-4-ene-3,20-dione

分子式：C₂₁H₃₀O₂

分子量：314.46

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にはほとんど溶けない。

22. 包装

21錠 [3錠×7：プリスター、ポリエチレン製専用アプリケータ21本(1錠につき1本)添付]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：外国人女性を対象とした薬物動態試験（2014年9月26日承認、CTD 2.7.6.2）
- 2) 社内資料：日本人女性を対象とした第Ⅲ相試験（2014年9月26日承認、CTD 2.7.6.4）
- 3) Pfeifer SM, Strauss JF III. Progestins. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z (eds). Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996:493-504.
- 4) Progesterone. Drug information provided by Gold Standard, Inc. 2006. <http://cp.gsm.com>
- 5) Goodman and Gilman's Pharmacology, Chapter 57, Estrogens and Progestins. Progestins. McGraw-Hill's Access Medicine. <http://www.accessmedicine.com>
- 6) Kumar, N., Koide, S.S., Tsong, Y., Sundaram, K. Nestorone[®]: a progestin with a unique pharmacological profile. Steroids. 2000;65:629-636.
- 7) Anderson, L., Martin, W., Higgins, C., Nelson, S.M., Norman, J.E. The effect of progesterone on myometrial contractility, potassium channels, and tokolytic efficacy. Reprod Sci. 2009;16:1052-1061.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

フェリング・ファーマ株式会社 くすり相談室
〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目3番17号 虎ノ門2丁目タワー
フリーダイヤル：0120-093-168
FAX：03-3596-1107

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）



フェリング・ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目3番17号