

エフメノカプセル 100mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は富士製薬工業株式会社に
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはで
きません。

富士製薬工業株式会社

FSN-011-01

1.5 起原又は発見の経緯及び
開発の経緯

富士製薬工業株式会社

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC ₀₋₂₄	AUC from time zero to 24 h	24 時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
Besins 社	Besins Healthcare	-
C _{max}	Maximum drug concentration	最高血中濃度
CoA	Certificate of Analysis	分析証明書
EP	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
HRT	Hormone Replacement Therapy	ホルモン補充療法
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry	高周波誘導結合プラズマ質量分析法
■■■■■社	■■■■■	-
MF	Master file	原薬等登録原簿
MPA	Medroxyprogesterone Acetate	メドロキシプロゲステロン酢酸エステル
NF	National Formulary	国民医薬品集
■■■■■社	■■■■■	-
PTP	Press Through Pack	-
RH	Relative Humidity	相対湿度
WHI	Women's Health Initiative	-
日局	-	日本薬局方
薬添規	-	医薬品添加物規格

1.12 及び 1.13 においても同様の略語・略号を用いる。

用語の定義

用語	定義
ICH Q3C	「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」（平成 10 年 3 月 30 日 医薬審第 307 号）及び 「医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正について（平成 14 年 12 月 25 日 医薬審発第 1225006 号）」及び 「医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正について」（平成 23 年 2 月 21 日 薬食審査発 0221 第 1 号）及び 「医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正について」（平成 30 年 7 月 19 日 薬生薬審発 0719 第 3 号）
ICH Q3D	「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」（平成 27 年 9 月 30 日 薬食審査発 0930 第 4 号）及び 「医薬品の元素不純物ガイドラインの改正について」（令和 2 年 6 月 26 日薬生審査発 0626 第 1 号）
本剤	プロゲステロン 100 mg 含有製剤（FSN-011-01）

1.12 及び 1.13 においても同様の用語の定義を用いる。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

FSN-011-01（以下、本剤）はプロゲステロン 100 mg を含む球形のカプセル剤である。プロゲステロンはステロイドホルモンの一種で、1929 年に発見された。プロゲステロンの化学構造式を図 1.5.1-1 に示す。

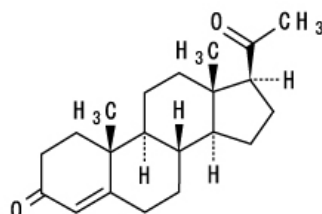


図 1.5.1-1 プロゲステロンの化学構造式

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 月フランスにおいて初めて承認された。その後、100 mg 製剤及び 200 mg 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広く承認されており、Utrogestan[®]、Progestan[®]、Prometrium[®]あるいは、Utrogest[®]といった商品名（これらは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、現在では世界 100 箇国以上で承認・販売されている。これらのことから、本剤は 30 年以上にわたる市場における使用実績があり、安全性の確認がなされている医薬品であると考えられる。

1.5.2 開発の経緯

女性の内分泌環境は、幼児期から思春期、性成熟期、更年期、老年期と加齢に伴い大きく変化していく。特に閉経前後10年間の更年期は、女性の加齢過程における生殖期から生殖不能期への移行期であり、卵巢機能の低下から停止へと至る女性ホルモン（エストロゲン）の急激な減少は身体機能全般に様々な変化をもたらす。

ホルモン補充療法（HRT）は、この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^{1）、2）}。一方で、2002年に公表された米国の大規模臨床試験（WHI：Women's Health Initiative）において、本療法実施による乳がんや子宮内膜がん、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^{3）、4）、5）、6）}。

HRTのリスクに関しては、当初普及した卵胞ホルモン剤単独投与において、卵胞ホルモン剤の子宮内膜増殖作用により子宮内膜がんを発症する危険性の上昇が指摘された^{7）}。これに対しては、卵胞ホルモン剤に黄体ホルモン剤を併用することにより子宮内膜がんの発現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剤を併用することが一般的となった^{8）、9）}。また、黄体ホルモン剤のうちメドロキシプロゲステロン酢酸エステル

(MPA)などに代表される合成黄体ホルモンに関しては、乳がん等のリスク増加が報告されている^{10)、11)、12)、13)}。

以上のエビデンスを基に、本邦でも2009年に日本産婦人科学会及び日本更年期医学会（現：日本女性医学学会）の共同により「ホルモン補充療法ガイドライン」が作成された。これにより、HRTに関する認識の整理及び安全な療法の施行にあたっての基盤整備は、十分になされてきていると考える。

本邦のガイドラインでも示されているとおり、HRTにおける黄体ホルモン剤投与の目的は、全身的な卵胞ホルモン剤投与による子宮内膜がん、子宮内膜過形成のリスクを増やさないことにある¹⁴⁾。しかし、ガイドラインに記載されている黄体ホルモン剤のMPA及びジドロゲステロンの経口剤は、卵胞ホルモン剤による子宮内膜増殖の抑制の適応を有していない。そのため、これら黄体ホルモン剤が適応外使用として同効能・効果に用いられている実態がある。またMPA等の合成黄体ホルモン剤を併用したHRTによる乳がん等のリスク上昇が知られているのに対し、本剤の併用はむしろこれらのリスクを軽減することが報告又は示唆されている^{10)、11)、12)、13)}。このことから、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（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、本邦で合成黄体ホルモン剤が適応外で使用されており、プロゲステロンの筋肉注射や経腔投与は認められているが、内服薬は認められていない現状、本剤の開発が強く要望されている現状、及び既に海外で広く利用されていることを踏まえて、本邦におけるHRTの補助薬としてプロゲステロンの内服薬開発に着手した。

1.5.3 品質に関する試験の経緯

1.5.3.1 原薬及び製剤の製造方法に関する検討

原薬は [] 社が MF 登録（MF 登録番号： []）した日局プロゲステロンを用いている。

製剤は Besins 社が海外で承認取得している [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 富士製薬工業株式会社は、本剤を [REDACTED] [REDACTED] し、治験薬及び安定性試験製剤とした。なお、添加剤のうち、ヒマワリ油は新規添加剤であり、概要を 1.13.4.1.2.4 に示す。

1.5.3.2 原薬の特性解析

原薬は日局プロゲステロンである。

1.5.3.3 原薬及び製剤の規格及び試験方法の検討

原薬の規格及び試験方法は、日局プロゲステロンの規格及び試験方法によるほか、[]を追加した。製剤の規格及び試験方法は、性状、確認試験（薄層クロマトグラフィー及び液体クロマトグラフィー）、純度試験、製剤均一性（含量均一性試験）、微生物限度、[]、[]及び定量法を設定した。

1.5.3.4 原薬及び製剤の安定性試験

原薬の安定性試験は、原薬製造業者（[]社）によって実施され、その安定性試験結果を準用した。有効期間を 36 箇月とした。

製剤の安定性試験は、20[]年[]月から長期保存試験（温度 25℃、湿度 60%RH）、加速試験（温度 40℃、湿度 75%RH）、苛酷試験（温度：温度 50℃、成り行き湿度、温度 60℃、成り行き湿度及び温度-9℃、成り行き湿度）、苛酷試験（湿度：温度 25℃、40%RH 及び温度 40℃、75%RH）、苛酷試験（光：D65 ランプ 2000 lx、温度 25℃、湿度 60%RH）を実施した。長期保存試験及び加速試験において、全ての試験項目について規格に適合した。苛酷試験（温度）においては、性状、[]及び溶出性の明確な変化が認められた。苛酷試験（湿度）においては、全ての試験項目について規格に適合した。苛酷試験（光）においては、無包装形態では性状、[]及び溶出性について、PTP 包装形態では性状及び溶出性について明確な変化が認められた。[]及び溶出性の低下は光照射によりゼラチンカプセルが不溶化したためと推測されたが、無包装形態と比較し、PTP 包装形態における変化の程度が小さいことから、このような光による影響は PTP 包装により軽減できることが示された。また、PTP 及び紙箱で包装した最終包装形態では、全ての試験項目について規格に適合しており、品質の変化も認められないことから、光による影響は紙箱で遮光することにより完全に抑えられることが示された。

以上のことから、本剤の最終包装品（PTP 及び紙箱包装）は、室温において 36 箇月間は安定であると推定され、有効期間は 36 箇月、貯法は遮光保存とした。

1.5.4 非臨床試験の経緯

本剤は、既承認のウトロゲスタン腔用カプセル 200 mg と同一の有効成分を含む。本剤の申請区分は新投与経路医薬品に該当するが、ウトロゲスタン腔用カプセル 200 mg の 2015 年 2 月 10 日医薬品製造販売承認申請（以下、初回申請）にて非臨床試験の成績は評価済みであり、また、有効成分であるプロゲステロンについては多数の成書及び公表論文が報告されている。このことを踏まえ、本剤の非臨床試験を下記のごとく計画した。

プロゲステロンの薬理試験については、多数の成書及び公表論文が報告されていることから、公表論文の成績に基づいて効力を裏付ける試験を構成した。薬物動態試験については、ウトロゲスタン腔用カプセル 200 mg の初回申請において、臨床適用経路である経口投与による成績が既に評価されていることから、新たな薬物動態試験は実施しなかった。毒性試験については、プロゲステロンの毒性は公知であり、また、ウトロゲスタン腔用カプセル 200 mg の初回申請において、臨床適用経路である経口投与による単回及び反復投与毒性の成績が既に評価されていることから、新たな毒性試験は実施しなかった。

1.5.5 臨床試験の経緯

1.5.5.1 海外臨床試験

第 I 相臨床試験として 4 試験（Ottonson 1984、Morville 1982、Gerhard 1983-1 及び Gerhard 1983-2 試験）が実施され、薬物動態、バイオアベイラビリティ、組織中濃度が確認された。

第 III 相試験として 2 試験（Foidart 1994 及び Lane 1983 試験）が実施され、子宮内膜組織が評価された。

第 IV 相試験として 4 試験（Simon 1993、Moyer 1993、PEPI 1996、Lorrain 1989 試験）が実施され、薬物動態、バイオアベイラビリティ、有効性が評価された。

1.5.5.2 国内臨床試験

第 I 相臨床試験として 2 つ試験（FSN-011-01P-03 及び FSN-011-01P-04 試験）が実施され、薬物動態が評価された。その結果、日本人での薬物動態は、単回投与時の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} が海外薬物動態試験における外国人データよりやや高い値を示すものの、個体間のばらつきが大きいことを考慮すると、反復投与時の $C_{\max}$ も含め、両者はおおむね類似していると考えられた。

第 III 相試験として 1 試験（FSN-011-01P-02 試験）が実施され、有効性、安全性が評価された。その結果、投与 12 週から 52 週において子宮内膜増殖症は認められず [発現率 0.0% (0/318 例)]、本剤の子宮内膜増殖の抑制効果は本邦で HRT の補助として広く用いられている MPA にも劣らないことが検証できた。

なお、本剤の開発に対し、行った治験相談の詳細は [2.5](#) に記載した。

1.5.6 医薬品の製造販売承認申請

以上の成績から、本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.7 開発の経緯図

第3部（品質）及び第5部（臨床）に関する開発の経緯を図 1.5.7-1 及び図 1.5.7-2 に示した。なお、第4部（非臨床）に係る薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験について、新たな試験は実施しなかった。

資料区分	試験区分及び試験	
第3部	原薬：製造方法	
	原薬：特性解析	
	原薬：規格及び試験方法 （富士製薬工業の開発期間）	
	原薬安定性（長期保存、加速）	
	製剤：製造方法	
	製剤：規格及び試験方法	
	製剤安定性 （長期保存、加速、苛酷）	

図 1.5.7-1 FSN-011-01 の第3部（品質）に関する開発の経緯

資料区分	試験区分及び試験						
第 5 部	国内第 I 相試験	単回投与試験 (FSN-011-01P-03)					
	国内第 I 相試験	反復投与試験 (FSN-011-01P-04)					
	国内第 III 相試験	更年期障害女性対象試験 (FSN-011-01P-02)					
	海外第 I 相試験	単回投与試験 (Ottoson 1984)					
	海外第 I 相試験	単回又は反復投与試験 (Morville 1982)					
	海外第 I 相試験	反復投与試験 (Gerhard 1983-1)					
	海外第 I 相試験	反復投与試験 (Gerhard 1983-2)					
	海外第 IV 相試験	反復投与試験 (Simon 1993)					
	海外第 IV 相試験	更年期障害女性対象長期投与試験 (Moyer 1993)					
	海外第 III 相試験	更年期障害女性対象試験 (Foidart 1994)					
	海外第 III 相試験	更年期障害女性対象試験 (Lane 1983) *					
	海外第 IV 相試験	更年期障害女性対象試験 (PEPI 1996)					
	海外第 IV 相試験	更年期障害女性対象試験 (Lorrain 1989)					

*実施時期不明

図 1.5.7-2 FSN-011-01 の第 5 部（臨床）に関する開発の経緯

- 9) Persson I, Adami HO, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, Schairer C. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ*. 1989 Jan 21; 298(6667): p147-51. (5.4-09 参照)
- 10) Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapon F : Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer*, 2005;114: p448–54. (5.4-10 参照)
- 11) Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F : Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*, 2008; 107: p103–11. (5.4-11 参照)
- 12) The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*, 1995; 273: p199–208. (5.4-12 参照)
- 13) Moorjanis S, Dupont A, Labrie F, Lignieres B. de Cusan L, Dupont P, et al: Changes in plasma lipoprotein and apolipoprotein composition in relation to oral versus percutaneous administration of estrogen alone or in cyclic association with Utrogestan in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991; 73: p373-9. (5.4-13 参照)
- 14) 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, 2017. (5.4-14 参照)

FSN-011-01

1.6 外国における使用状況等に
関する資料

富士製薬工業株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤及び本剤の含量違い製剤（以下、200 mg 製剤）は、世界 100 箇国以上で承認されている。本剤及び 200 mg 製剤の外国における承認状況を表 1.6-1 に示す。また、欧州製品特性概要（SmPC）及びその日本語訳を添付する。

表 1.6-1 本剤及び 200 mg 製剤の承認状況

国名	本剤	200 mg 製剤
	承認日	承認日
アルバニア共和国	2012/10/9	—
アルジェリア民主人民共和国	1999/1/1	2007/4/1
アルゼンチン共和国	1992/7/1	1992/7
アルメニア共和国	2014/3/17	2014/3/17
オーストラリア連邦	2016/6/20	2016/6/20
オーストリア共和国	1997/10/21	2013/6/11
バングラデシュ人民共和国	2018/8/5	2018/8/5
ベラルーシ共和国	2014/9/30	2014/8/28
ベルギー王国	1981/9/1	2006/1/9
ベナン共和国	1994/5/5	2007/10/5
ボスニア・ヘルツェゴビナ	2014/1/10	—
ブラジル連邦共和国	2012/11	2012/11
ブルガリア共和国	2011/7/5	—
ブルキナファソ	1997/6/1	2008/3/1
カンボジア王国	2017/8/15	—
カメルーン共和国	1996/9/1	2008/6/20
カナダ	1995/5	2017/4/5
中央アフリカ共和国	1997/7/21	2004/1/1
チャド共和国	2001/11/1	2006/11/1
チリ共和国	2016/8/19	—
中華人民共和国	2016/5/5	2016/5/5
コロンビア共和国	2010/6/4	2010/8/3
コンゴ共和国	1990/10/1	2006/3/23
コスタリカ共和国	2013/7/4	2014/9/3
クロアチア共和国	2001/1/22	—
キプロス共和国	1992/2/25	—
チェコ共和国	1997/1/29	—
コンゴ民主共和国	2018/10/18	2018/10/18

表 1.6-1 本剤及び 200 mg 製剤の承認状況（続き）

国名	本剤	200 mg 製剤
	承認日	承認日
デンマーク王国	1996/4	—
ドミニカ共和国	2015/3/21	2015/3/21
エクアドル共和国	2011/2/14	2010/12/9
エルサルバドル共和国	2015/3/5	2015/3/5
エジプト・アラブ共和国	1992/7	—
エストニア共和国	—	2019/4/30
フィンランド共和国	1991/2/6	2003/3/12
フランス共和国	1980/1/15	1999/4/16
ガボン共和国	1991/12	2005/11
ジョージア	2014/11/3	2014/11/3
ドイツ連邦共和国	1998/4	2016/9/21
ギリシャ共和国	1994/9	2006/9
グアテマラ共和国	2011/2	2008/6
ギニア共和国	2001/5	2001/5
ホンジュラス共和国	2014/11/24	2015/1/2
香港	2015/9/3	—
ハンガリー	1998/11	—
インド	2012/1/19	2012/1/19
インドネシア共和国	2011/10	2011/10
イラン・イスラム共和国	2013/6/1	2013/6/1
イラク共和国	2016/9/26	2016/9/26
アイルランド	1988/2/9	—
イスラエル国	1993/9	2003/7
イタリア共和国	2000/6	2004/1
ヨルダン	2002/2/6	2014/8/5
カザフスタン共和国	2014/12/29	2014/12/29
大韓民国	2015/7/15	2015/7/15
コソボ共和国	2011/4	2011/3
ラオス人民民主共和国	2011/10	2011/10
ラトビア共和国	—	2019/3/25
レバノン共和国	1983/3/1	2009/9/15
リトアニア共和国	—	2019/7/2
ルクセンブルク大公国	1985/12	2006/1
マカオ	2017/4/11	—
マケドニア旧ユーゴスラビア共和国	2016/4/18	2016/4/18

表 1.6-1 本剤及び 200 mg 製剤の承認状況（続き）

国名	本剤	200 mg 製剤
	承認日	承認日
マダガスカル共和国	2000/1	2004/8/1
マレーシア	2012/2/24	—
マリ共和国	1992/7	2006/12
マルタ共和国	2013/2/4	2013/2/4
モーリタニア・イスラム共和国	1989/1	—
メキシコ合衆国	1993/7/13	1993/7/13
モルドバ共和国	2004/5/28	2004/5/28
モンゴル国	2016/10/18	2016/10/18
モンテネグロ	2014/10/28	2014/10/28
モロッコ王国	1997/6	2003/6
ミャンマー連邦共和国	2014/10	2014/10
ナミビア共和国	2006/2/8	—
オランダ王国	1989/5/8	2016/6/21
ニュージーランド	2017/3/23	2018/4/13
ニカラグア共和国	2015/2/11	2015/2/11
ニジェール共和国	1993/11	2006/5
ノルウェー王国	—	2019/8/21
パキスタン・イスラム共和国	2010/9	2009/10
パナマ共和国	—	2013/9/26
パレスチナ	—	2011/12/27
ペルー共和国	2013/8/29	2016/8/22
フィリピン共和国	2009/12	2009/12
ポーランド共和国	2016/8/21	2016/8/1
ポルトガル共和国	1985/7	—
コートジボワール共和国	1990/6	2006/11
ルーマニア	1996/12	2005/8/18
ロシア連邦	1999/5/13	2005/4/22
セネガル共和国	1996/5	2014/5/3
セルビア共和国	2009/7/21	2009/7/21
シンガポール共和国	2000/12	—
スロバキア共和国	1999/10/27	—
スロベニア共和国	—	2019/3/18
南アフリカ共和国	1999/2/17	2011/9/30
スペイン王国	1995/9/16	2002/7/8

表 1.6-1 本剤及び 200 mg 製剤の承認状況（続き）

国名	本剤	200 mg 製剤
	承認日	承認日
スーダン共和国	2018/12/31	2019/1/29
スウェーデン王国	—	2019/3/25
スイス連邦	1988/10/28	2003/7/15
シリア・アラブ共和国	2003/11/1	2003/11/1
台湾	2013/2/1	2013/6/7
タイ王国	2013/4	2002/2
トーゴ共和国	1997/6	2006/8
チュニジア共和国	1995/1	2002/6
トルクメニスタン	2017/11/27	2017/11/27
ウクライナ	2015/9/23	2015/9/23
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	2012/12/21
ウルグアイ東方共和国	1996/9	2003/11
ウズベキスタン共和国	2014/4/11	2014/4/11
ベネズエラ・ボリバル共和国	2006/6/15	2003/12/17
ベトナム社会主義共和国	1999/10/19	1999/10/19
ジンバブエ共和国	1995/6/12	—

Utrogestan 100mg Capsules

Summary of Product Characteristics Updated 17-May-2019 | Besins Healthcare (UK) Ltd

1. Name of the medicinal product

UTROGESTAN 100MG CAPSULES

2. Qualitative and quantitative composition

Each capsule contains 100 mg micronised progesterone.

Excipients with known effect: Soya lecithin

For a full list of excipients, see Section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Capsules, soft

White

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

Utrogestan is indicated for adjunctive use with estrogen in post-menopausal women with an intact uterus, as hormone replacement therapy (HRT).

4.2 Posology and method of administration

Posology

In women receiving estrogen replacement therapy there is an increased risk of endometrial cancer which can be countered by progesterone administration.

The recommended dose is 200 mg daily at bedtime, for twelve days in the last half of each therapeutic cycle (beginning on Day 15 of the cycle and ending on Day 26). Withdrawal bleeding may occur in the following week.

Alternatively 100 mg can be given at bedtime from Day 1 to Day 25 of each therapeutic cycle, withdrawal bleeding being less with this treatment schedule.

Paediatric population

There is no relevant use of Utrogestan in the paediatric population.

Older people

As for adults

Method of Administration:

Oral

Utrogestan 100mg Capsules should not be taken with food and should be taken at bedtime.

Concomitant food ingestion increases the bioavailability of micronized progesterone.

4.3 Contraindications

When used in conjunction with estrogens, Utrogestan should not be used in patients with any of the following conditions:

- Known hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1
- Known, past or suspected breast cancer
- Known or suspected estrogen-dependent malignant tumours (e.g. genital tract carcinoma)
- Undiagnosed genital bleeding
- Previous or current thromboembolism disorders (e.g. deep venous thrombosis, pulmonary embolism) or thrombophlebitis
- Known thrombophilic disorders
- Acute liver disease, or a history of liver disease as long as liver function tests have failed to return to normal
- Porphyria
- Cerebral haemorrhage
- Breast-feeding (see section 4.6)

4.4 Special warnings and precautions for use

Warnings:

- For the treatment of postmenopausal symptoms, HRT should only be initiated for symptoms that adversely affect quality of life. In all cases, a careful appraisal of the risks and benefits should be undertaken at least annually, and HRT should only be continued as long as the benefit outweighs the risk.
- Evidence regarding the risks associated with HRT in the treatment of premature menopause is limited. Due to the low level of absolute risk in younger women, however, the balance of benefits and risks for these women may be more favourable than in older women.

Utrogestan 100 mg Capsules are not suitable:

- in confirmed pregnancy (see section 4.6)
- in the treatment of premature labour, or
- as a contraceptive.

Precautions

Medical examination/follow-up

Before initiating or reinstituting HRT, a complete personal and family medical history should be taken. Physical (including pelvic and breast) examination should be guided by this and by the contraindications and warnings for use. During treatment, periodic check-ups are recommended of a frequency and nature adapted to the individual woman. Women should be advised what changes in their breasts should be reported to their doctor or nurse (see 'Breast cancer' below). Investigations, including appropriate imaging tools, e.g. mammography, should be carried out in accordance with currently accepted screening practices, modified to the clinical needs of the individual.

Conditions which need supervision

If any of the following conditions are present, have occurred previously, and/or have been aggravated during pregnancy or previous hormone treatment, the patient should be closely supervised. It should be taken into account that these conditions may recur or be aggravated during treatment with Utrogestan 100 mg Capsules, in particular:

- Leiomyoma (uterine fibroids) or endometriosis
- Risk factors for thromboembolic disorders (see below)
- Risk factors for estrogen dependent tumours, e.g. 1st degree heredity for breast cancer
- Hypertension
- Liver disorders (e.g. liver adenoma)
- Diabetes mellitus with or without vascular involvement
- Cholelithiasis
- Migraine or (severe) headache
- Systemic lupus erythematosus.
- A history of endometrial hyperplasia (see below)
- Epilepsy
- Asthma
- Otosclerosis
- Depression
- Photosensitivity

Reasons for immediate withdrawal of therapy

Therapy should be discontinued in case a contra-indication is discovered and in the following situations:

- Jaundice or deterioration in liver function
- Significant increase in blood pressure
- New onset of migraine-type headache
- Pregnancy
- Sudden or gradual, partial or complete loss of vision
- Proptosis or diplopia
- Papilloedema
- Retinal vascular lesions

Endometrial hyperplasia and carcinoma

In women with an intact uterus the risk of endometrial hyperplasia and carcinoma is increased when estrogens are administered alone for prolonged periods. The reported increase in endometrial cancer risk among estrogen-only users varies from 2-to 12-fold greater compared with non-users, depending on the duration of treatment and estrogen dose (see section 4.8). After stopping treatment risk may remain elevated for at least 10 years.

The addition of progesterone for at least 12 days per month/28 day cycle or continuous combined estrogen-progestogen therapy in non-hysterectomised women prevents the excess risk associated with estrogen-only HRT.

Breakthrough bleeding and spotting may occur during the first months of treatment. If breakthrough bleeding persists, a lower dose of Utrogestan for 25 days per cycle could be considered (see section 4.2).

If breakthrough bleeding or spotting appears after some time on therapy, or continues after treatment has been discontinued, the reason should be investigated, which may include endometrial biopsy to exclude endometrial malignancy.

Breast cancer

The overall evidence suggests an increased risk of breast cancer in women taking combined estrogen-progestogen and possibly also estrogen-only HRT, that is dependent on the duration of taking HRT.

Combined estrogen-progestogen therapy

- The randomised placebo-controlled trial the (Women's Health Initiative study (WHI), and epidemiological studies are consistent in finding an increased risk of breast cancer in women taking combined estrogen-progestogen for HRT that becomes apparent after about 3 years (see Section 4.8).

The excess risk becomes apparent within a few years of use but returns to baseline within a few (at most five) years after stopping treatment.

HRT, especially estrogen-progestogen combined treatment, increases the density of mammographic images which may adversely affect the radiological detection of breast cancer.

Ovarian cancer

Ovarian cancer is much rarer than breast cancer. Epidemiological evidence from a large meta-analysis suggests a slightly increased risk in women taking estrogen-only or combined estrogen-progestogen HRT, which becomes apparent within 5 years of use and diminishes over time after stopping. Some other studies, including the WHI trial, suggest that use of combined HRTs may be associated with a similar or slightly smaller risk (see Section 4.8).

Venous thromboembolism

HRT is associated with a 1.3-3 fold risk of developing venous thromboembolism (VTE), *i.e.* deep vein thrombosis or pulmonary embolism. The occurrence of such an event is more likely in the first year of HRT than later (see Section 4.8).

Patients with known thrombophilic states have an increased risk of VTE and HRT may add to this risk. HRT is therefore contraindicated in these patients (see section 4.3).

Generally recognised risk factors for VTE include, use of estrogens, older age, major surgery, prolonged immobilisation, obesity (BMI > 30 kg/m²), pregnancy/postpartum period, systemic lupus erythematosus (SLE), and cancer. There is no consensus about the possible role of varicose veins in VTE.

As in all postoperative patients, prophylactic measures need be considered to prevent VTE following surgery. If prolonged immobilisation is to follow elective surgery temporarily stopping HRT 4 to 6 weeks earlier is recommended. Treatment should not be restarted until the woman is completely mobilised.

In women with no personal history of VTE but with a first degree relative with a history of thrombosis at young age, screening may be offered after careful counselling regarding its limitations (only a proportion of thrombophilic defects are identified by screening).

If a thrombophilic defect is identified which segregates with thrombosis in family members or if the defect is 'severe' (*e.g.* antithrombin, protein S, or protein C deficiencies or a combination of defects) HRT is contraindicated.

Women already on chronic anticoagulant treatment require careful consideration of the benefit-risk of use of HRT.

If VTE develops after initiating therapy, the drug should be discontinued. Patients should be told to contact their doctors immediately when they are aware of a potential thromboembolic symptom (*e.g.* painful swelling of a leg, sudden pain in the chest, dyspnoea).

Coronary artery disease (CAD)

There is no evidence from randomised controlled trials of protection against myocardial infarction in women with or without existing CAD who received combined estrogen-progestogen or estrogen-only HRT.

Combined estrogen-progestogen therapy

- The relative risk of CAD during use of combined estrogen+progestogen HRT is slightly increased. As the baseline absolute risk of CAD is strongly dependent on age, the number of extra cases of CAD due to estrogen+progestogen use is very low in healthy women close to menopause, but will rise with more advanced age.

Ischaemic stroke

Combined estrogen-progestogen and estrogen-only therapy are associated with an up to 1.5-fold increase in risk of ischaemic stroke. The relative risk does not change with age or time since menopause. However, as the baseline risk of stroke is strongly age-dependent, the overall risk of stroke in women who use HRT will increase with age (see section 4.8).

Other conditions

HRT use does not improve cognitive function. There is some evidence of increased risk of probable dementia in women who start using continuous combined or estrogen-only HRT after the age of 65.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Enzyme inducers

Drugs known to induce the hepatic CYP450-3A4 such as barbiturates, anti-epileptic agents (phenytoin, carbamazepine), rifampicin, phenylbutazone, bromocriptine, spironolactone, griseofulvin, some antibiotics (ampicillins, tetracyclines) and also herbal products containing St. John's wort, (*Hypericum perforatum*) may increase metabolism and the elimination of progesterone.

Enzyme inhibitors

Ketokonazole and other inhibitors of CYP450-3A4 such as ritonavir and nelfinavir may increase bioavailability of progesterone. The metabolism of progesterone by human liver microsomes was inhibited by ketoconazole (IC₅₀ <0.1 µM).

Immunosuppressants

Progesterone may raise the plasma concentration of ciclosporin.

Antisteroidal drugs

Aminoglutethimide markedly reduces the plasma concentrations of medroxyprogesterone acetate and megestrol, possibly through a hepatic enzyme-inducing effect.

Anticoagulants

Progesterone may enhance or reduce the anticoagulant effect of coumarins.

Progesterone antagonises the anticoagulant effect of phenindione.

Diabetic medications

An adjustment in anti-diabetic dosage may be required for women being treated concomitantly with progesterone.

Emergency contraceptives

The concomitant use of ulipristal acetate with progesterone may result in reduced efficacy of progesterone.

Diazepam

Progesterone may increase the plasma concentration of diazepam.

Tizanidine

Progesterone may increase the plasma concentration of tizanidine.

Terbinafine

There have been occasional reports of breakthrough bleeding when terbinafine is used concomitantly with progesterone.

Laboratory tests

Progesterone may affect the results of laboratory tests of hepatic and/or endocrine functions.

4.6. Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

If pregnancy occurs during medication, Utrogestan 100mg Capsules should be withdrawn immediately.

Clinically, data on a large number of exposed pregnancies indicate no adverse effects of progesterone on the foetus. The results of most epidemiological studies to date relevant to inadvertent foetal exposure to combinations of estrogens + progesterone indicate no teratogenic or foetotoxic effect.

Prescription of progesterone beyond the first trimester of pregnancy may reveal gravidic cholestasis.

Breast-feeding

Utrogestan 100 mg Capsules is not indicated during breast-feeding (see section 4.3).

Progesterone is distributed into breast milk.

Fertility

Not relevant

4.7 Effects on ability to drive and use machines

This medicine may cause drowsiness or dizziness; therefore care should be taken when driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

a. Summary of the safety profile

The reporting rate of adverse drug reactions with Utrogestan Oral and Vaginal formulations was calculated as 1.43/1,000 patient year's corresponding to approximately 1.5 spontaneously reported cases in every 1000 patients exposed to Utrogestan (Periodic Benefit Risk Evaluation Report 01 January 2012 – 31 December 2017).

b. Tabulated list of adverse reactions

Clinical trial data

The table below lists adverse experiences which were reported in > 10% of patients (regardless of relationship to treatment) who received cyclic micronized Progesterone capsules, 200 mg daily (12 days per calendar month cycle) with daily 0.625 mg conjugated estrogen, in a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial (Postmenopausal Estrogen and Progestin Interventions (PEPI) Trial) in 875 postmenopausal women.

Adverse experiences (>10%) reported in an 875 patient placebo-controlled trial in postmenopausal women over a 3-year period				
System Organ Class	Preferred Term	Micronized progesterone capsules 200 mg with conjugated estrogens 0.625 mg (N=178)	Conjugated estrogens 0.625 mg (only) (N=175)	Placebo (N=174)
Gastrointestinal disorders	Abdominal bloating	12	10	5
	Abdominal pain	10	13	10
Nervous system disorders	Headache	31	30	27
	Dizziness	15	5	9
Psychiatric disorders	Depression	19	18	12
Reproductive system and breast disorders	Breast tenderness	27	16	6
	Hot flushes	11	14	35
	Vaginal discharge	10	10	3
Miscellaneous	Joint pain	20	22	29
	Urinary problems	11	10	9

Post-Marketing experience

The information given below is based on extensive post marketing experience, primarily from oral administration of progesterone.

Adverse effects have been ranked under headings of frequency using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$; $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$; $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$; $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); frequency not known (cannot be estimated from the available data).

System organ class	Frequency Not known (cannot be estimated from the available data)
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain Nausea
General disorders and administration site conditions	Fatigue

Nervous system disorders	Headache Somnolence Dizziness
Reproductive system and breast disorders	Vaginal haemorrhage
Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus

c. Description of selected adverse reactions

Somnolence or transient dizziness may occur 1 to 3 hours after intake of the drug. Bedtime dosing and reduction of the dose may reduce these effects.

The following risks apply in relation to systemic estrogen/progestogen treatment:

Breast cancer risk

- An up to 2-fold increased risk of having breast cancer diagnosed is reported in women taking combined estrogen-progestogen therapy for more than 5 years.
- Any increased risk in users of estrogen-only therapy is substantially lower than that seen in users of estrogen-progestogen combinations.
- The level of risk is dependent on the duration of use (see section 4.4).
- Results of the largest randomised placebo-controlled trial (WHI-study) and largest epidemiological study (MWS) are presented.

Million Women study– Estimated additional risk of breast cancer after 5 years' use

Age range (years)	Additional cases per 1000 never-users of HRT over a 5 year period*2	Risk ratio & 95%CI#	Additional cases per 1000 HRT users over 5 years (95%CI)
Estrogen only HRT			
50-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
Combined estrogen-progestogen			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)
#Overall risk ratio. The risk ratio is not constant but will increase with increasing duration on use			
Note: Since the background incidence of breast cancer differs by EU country, the number of additional cases of breast cancer will also change proportionately.			
2 *Taken from baseline incidence rates in developed countries			

US WHI studies - additional risk of breast cancer after 5 years' use

Age range (years)	Incidence per 1000 women in placebo arm over 5 years	Risk ratio & 95%CI	Additional cases per 1000 HRT users over 5 years (95%CI)
CEE estrogen-only			
50-79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0)*3
CEE+MPA estrogen & progestogen‡			
50-79	17	1.2 (1.0 – 1.5)	+4 (0 – 9)
‡When the analysis was restricted to women who had not used HRT prior to the study there was no increased risk apparent during the first 5 years of treatment: after 5 years the risk was higher than in non-users.			
3 *WHI study in women with no uterus, which did not show an increase in risk of breast cancer			

Endometrial cancer risk

Postmenopausal women with a uterus.

The endometrial cancer risk is about 5 in every 1000 women with a uterus not using HRT.

In women with a uterus, use of estrogen-only HRT is not recommended because it increases the risk of endometrial cancer (see section 4.4).

Depending on the duration of estrogen-only use and estrogen dose, the increase in risk of endometrial cancer in epidemiology studies varied from between 5 and 55 extra cases diagnosed in every 1000 women between the ages of 50 and 65.

Adding progesterone to estrogen-only therapy for at least 12 days per cycle can prevent this increased risk. In the Million Women Study (MWS) the use of five years of combined (sequential or continuous) HRT did not increase risk of endometrial cancer (RR of 1.0 (0.8-1.2)).

Ovarian cancer

Use of estrogen-only and combined estrogen-progestogen HRT has been associated with a slightly increased risk of having ovarian cancer diagnosed (see section 4.4).

A meta-analysis from 52 epidemiological studies reported an increased risk of ovarian cancer in women currently using HRT compared to women who have never used HRT (HRT (RR 1.43, 95% CI 1.31-1.56). For women aged 50 to 54 years taking 5 years of HRT, this results in about 1 extra case per 2000 users. In women aged 50 to 54 who are not taking HRT, about 2 women in 2000 will be diagnosed with ovarian cancer over a 5-year period.

Risk of venous thromboembolism

HRT is associated with a 1.3-3-fold increased relative risk of developing venous thromboembolism (VTE), i.e. deep vein thrombosis or pulmonary embolism. The occurrence of such an event is more likely in the first year of using HT (see section 4.4). Results of the WHI studies are presented:

WHI Studies - Additional risk of VTE over 5 years' use

Age range (years)	Incidence per 1000 women in placebo arm over 5 years	Risk ratio & 95%CI	Additional cases per 1000 HRT users
Oral estrogen-only*4			
50-59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 – 10)
Oral combined estrogen-progestogen			
50-59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1 – 13)
4 *Study in women with no uterus			

Risk of coronary artery disease

- The risk of coronary artery disease is slightly increased in users of combined estrogen-progestogen HRT over the age of 60 (see section 4.4).

Risk of ischaemic stroke

- The use of estrogen-only and estrogen + progestogen therapy is associated with an up to 1.5 fold increased relative risk of ischaemic stroke. The risk of haemorrhagic stroke is not increased during use of HRT.
- This relative risk is not dependent on age or on duration of use, but as the baseline risk is strongly age-dependent, the overall risk of stroke in women who use HRT will increase with age, see section 4.4.

•

WHI studies combined - Additional risk of ischaemic stroke*5 over 5 years' use

Age range (years)	Incidence per 1000 women in placebo arm over 5 years	Risk ratio & 95%CI	Additional cases per 1000 HRT users
50-59	8	1.3 (1.1 – 1.6)	3 (1 – 5)
5*no differentiation was made between ischaemic and haemorrhagic stroke.			

The following adverse reactions have also been reported in association with systemic estrogen/progestogen treatment:

- Rash
- Urticaria
- Chloasma/melasma
- Pyrexia
- Insomnia
- Alopecia
- Irregular menstruation

- Amenorrhoea
- Breast pain/mastodynia
- Fluid retention/oedema
- Weight changes
- Changes in libido
- Depression
- Gall bladder disease
- Probable dementia over the age of 65 (see section 4.4)
- Skin and subcutaneous disorders: erythema multiforme, erythema nodosum, vascular purpura.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the website www.mhra.gov.uk/yellowcard or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

4.9 Overdose

Symptoms

High doses of progesterone may cause drowsiness, dizziness, somnolence, or fatigue.

Treatment

Treatment of overdosage consists of discontinuation of Utrogestan together with institution of appropriate symptomatic and supportive care.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Sex hormones and modulators of the genital system;

Progestogens; Pregnen-(4) derivatives

ATC code: G03DA04

Mechanism of action

Progesterone is a natural progestogen, the main hormone of the corpus luteum and the placenta. It acts on the endometrium by converting the proliferating phase to the secretory phase. Utrogestan 100mg Capsules have all the properties of endogenous progesterone, in particular gestagenic, antiestrogenic, slightly anti-androgenic and antialdosterone effects.

Clinical efficacy and safety

As estrogens promote the growth of the endometrium, unopposed estrogens increase the risk of endometrial hyperplasia and cancer. The addition of progesterone greatly reduces the estrogen-induced risk of endometrial hyperplasia in non-hysterectomised women.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Micronised progesterone is absorbed by the digestive tract. Pharmacokinetic studies conducted in healthy volunteers have shown that after oral administration of 2 capsules (200mg), plasma progesterone levels increased to reach the C_{max} of 13.8ng/ml +/- 2.9ng/ml in 2.2 +/- 1.4 hours. The elimination half-life observed was 16.8 +/- 2.3 hours.

Distribution

Progesterone is approximately 96%-99% bound to serum proteins, primarily to serum albumin (50%-54%) and transcortin (43%-48%).

Elimination

Urinary elimination is observed for 95% in the form of glycoconjugated metabolites, mainly 3 α , 5 β -pregnandiol (pregnandiol).

Biotransformation

Progesterone is metabolised primarily by the liver. The main plasma metabolites are 20 α hydroxy- Δ 4 α -pregnolone and 5 α -dihydroprogesterone. Some progesterone metabolites are excreted in the bile and these may be deconjugated and

further metabolised in the gut via reduction, dehydroxylation and epimerisation. The main plasma and urinary metabolites are similar to those found during the physiological secretion of the corpus luteum.

Linearity/non-linearity

The pharmacokinetics of micronized progesterone is independent of the dose administered. Although there were some inter-individuals variations, the same individual pharmacokinetic characteristics were maintained over several months permitting appropriate individual adaptation of the posology and indicating predictable responses to the drug.

Older people

As per adults above

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Sunflower oil, refined

Soya lecithin

Gelatin

Glycerol

Titanium dioxide

Purified water

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

No special precautions for storage.

6.5 Nature and contents of container

The product is supplied in PVC/Aluminium blisters contained in cartons.

Pack size: 30 capsules

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. Marketing authorisation holder

Besins Healthcare

Avenue Louise, 287

B-1050 Brussels

Belgium

8. Marketing authorisation number(s)

PL 28397/0003

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

Date of first authorisation: 10/01/2003

Date of renewal: 27/03/2009

10. Date of revision of the text

4 April 2019

Company Contact Details

Besins Healthcare (UK) Ltd

Address

Lion Court, 25 Procter Street, Holborn, London,
WC1V 6NY, UK

Telephone

+44 (0) 203 862 0920

Medical Information e-mail

besins@eu.propharmagroup.com

WWW

<http://www.besinshealthcare.co.uk>

Medical Information Direct Line

+44 (0)1748 828 789

1. 医薬品名

ウトロゲスタン 100 mg カプセル

2. 定性的及び定量的組成

各カプセルは、100 mg の微粉化プロゲステロンを含有する。

影響が知られている添加剤：大豆レシチン

添加剤の一覧については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

軟カプセル

白色

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

ウトロゲスタンは、子宮に損傷のない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。

4.2 用法・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 200 mg/日であり、各治療サイクルの後半 12 日間（サイクルの Day 15 に開始し、Day 26 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 Day 1 から Day 25 まで 100 mg 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。

小児集団

小児集団では、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

用法：

経口

ウトロゲスタン 100 mg 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。

4.3 禁忌

エストロゲンと併用する場合、以下のいずれかの状態の患者にはウトロゲスタンを使用しないこと：

- 有効成分又は 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対する既知の過敏症
- 乳癌の既往歴又はその疑い
- エストロゲン依存性悪性腫瘍の既往歴又はその疑い（例：性器管癌）
- 未診断の性器出血
- 血栓塞栓性障害（例：深部静脈血栓症、肺塞栓症）又は血栓性静脈炎の既往歴又は合併症
- 血栓性障害の既往歴
- 急性肝疾患、又は肝機能検査値が正常域にまで回復していない肝疾患の既往歴

- ポルフィリン症
- 脳出血
- 授乳（4.6 項参照）

4.4 使用上の特別な警告及び注意

警告：

- 閉経後症状の治療では、QOL に悪影響を及ぼす症状に対してのみ HRT を開始すべきである。いずれの場合も、少なくとも年に 1 回はリスクとベネフィットを慎重に評価し、ベネフィットがリスクを上回る限りにおいてのみ HRT を継続すべきである。
- 早期閉経の治療における HRT 関連リスクに関するエビデンスは限られている。しかし、若年女性では絶対リスクが低いため、ベネフィットとリスクのバランスは高齢女性よりも好ましい可能性がある。

ウトロゲスタン 100 mg カプセルは以下の場合には適さない：

- 妊娠が確定した場合（4.6 項参照）
- 早産の治療中、又は
- 避妊薬としての使用

注意事項

診察／経過観察

HRT を開始又は再開する前に、個人歴や家族歴を完全に把握すること。このデータを参考にし、また、禁忌や使用上の警告に従って身体的検査（骨盤及び乳房を含む）を実施すること。治療中は、個人に適した頻度と内容の定期検査が推奨される。乳房のどのような変化について医師や看護師に報告すべきかを指導すること（下記「乳癌」の項を参照）。マンモグラフィーなどの適切な画像検査手法を含む検査は、現在受け入れられているスクリーニング方法に従い、個人の臨床的ニーズに合わせて修正して実施する必要がある。

要監視状態

以下のいずれかの状態が、認められる場合、過去に発現したことがある場合、及び／又は妊娠中又は過去のホルモン療法中に悪化したことがある場合、患者を綿密に監視すること。ウトロゲスタン 100 mg カプセルを投与中に、特に以下の症状が再発又は悪化するおそれがあることを考慮すること：

- 平滑筋腫（子宮線維症）又は子宮内膜症
- 血栓塞栓性傷害の危険因子（下記参照）
- エストロゲン依存性腫瘍の危険因子（例：一親等の乳癌）
- 高血圧
- 肝障害（例：肝腺腫）
- 血管病変の有無を問わない糖尿病
- 胆石症
- 片頭痛又は（重度の）頭痛
- 全身性エリテマトーデス
- 子宮内膜増殖症の既往歴（下記参照）
- てんかん
- 喘息
- 耳硬化症
- うつ病

- 光線過敏症

治療の即時中止の理由となるもの

禁忌が認められ、以下の状況に該当する場合は、投与を中止すること：

- 黄疸又は肝機能低下
- 血圧の顕著な上昇
- 片頭痛型頭痛の新規発症
- 妊娠
- 突然の又は緩徐な、部分的又は完全な視力喪失
- 眼球突出又は複視
- 乳頭浮腫
- 網膜血管病変

子宮内膜増殖症及び子宮内膜癌

子宮が正常な女性は、エストロゲンを長期間単独投与すると、子宮内膜増殖症及び子宮内膜癌のリスクが増加する。エストロゲン単独使用者で報告されている子宮内膜癌リスクの増加は、非使用者と比較して、治療期間及びエストロゲンの用量に応じて 2 倍から 12 倍の範囲である（4.8 項参照）。投与中止後、リスクは少なくとも 10 年間増加し続ける可能性がある。

子宮摘出術を受けていない女性は、1 カ月／28 日サイクルに 12 日以上のプロゲステロンの追加、又は継続的なエストロゲン・プロゲストゲン配合剤療法により、エストロゲン単独 HRT に伴う過剰なリスクが防がれる。

投与開始後 1 カ月以内に破綻出血及び不正出血が起こる可能性がある。破綻出血が持続する場合、サイクル当たり 25 日間の低用量ウトロゲスタンを検討することができる（4.2 項参照）。

破綻出血又は不正出血が治療後しばらくしてから出現した場合、あるいは治療中止後も持続した場合、その理由を調査する必要がある。その調査には子宮内膜悪性腫瘍を除外するための子宮内膜生検が含まれる場合がある。

乳癌

全体的なエビデンスから、エストロゲン・プロゲストゲンの配合剤及び場合によってはエストロゲン単独 HRT を使用している女性で乳癌のリスクが増加することが示唆されており、これは HRT の使用期間に依存する。

エストロゲン・プロゲストゲン配合剤療法

• ランダム化プラセボ対照試験である Women's Health Initiative (WHI) 試験及び疫学的試験では、HRT としてのエストロゲン・プロゲストゲン配合剤療法で、乳癌のリスク増加が約 3 年後に明らかになるという知見が一致している（4.8 項参照）。

過剰なリスクは数年の使用の内に明らかになるが、治療を中止して数年以内（最大 5 年以内）にベースラインに戻る。

HRT、特にエストロゲン・プロゲストゲン配合剤療法により、マンモグラフィー画像の濃度が上昇し、乳癌の放射線学的検出に悪影響を及ぼす可能性がある。

卵巣癌

卵巣癌は乳癌よりもはるかにまれである。大規模なメタアナリシスの疫学的エビデンスから、エストロゲン単独又はエストロゲン・プロゲストゲン配合剤療法による HRT でわずかにリスクが増加することが示唆されているが、これは使用後 5 年以内に明らかとなり、中止後経時的に低下する。WHI 試験を含む他のいくつかの試験では、配合剤による HRT に伴うリスクは同程度かそれよりもわずかに低いことが示唆されている（4.8 項参照）。

静脈血栓塞栓症

HRT は静脈血栓塞栓症 (VTE)、すなわち深部静脈血栓症又は肺塞栓症の 1.3～3 倍の発症リスクを伴う。このような事象は HRT 開始 1 年目の方がそれ以降より起こりやすい (4.8 項参照)。

血栓性素因があることがわかっている患者は VTE のリスクが高く、HRT によりこのリスクがさらに高まる可能性がある。したがって、HRT はこれらの患者には禁忌である (4.3 項参照)。

VTE に関して一般的に認識されているリスク因子には、エストロゲンの使用、高齢、大手術、長期固定、肥満 (BMI>30 kg/m²)、妊娠／分娩後期間、全身性エリテマトーデス (SLE) 及び癌などがある。VTE における静脈瘤の関与についてコンセンサスは得られていない。

すべての術後患者と同様に、術後の VTE 予防策を検討する必要がある。待機的手術後に長期固定を行う場合は、手術の 4～6 週間前に一時的に HRT を中止することが推奨される。患者が完全に動けるようになるまで、治療を再開してはならない。

VTE の病歴はないが、一親等に若年時の血栓症の病歴のある患者に、その制限について慎重なカウンセリング後にスクリーニングを実施することができる (スクリーニングでは一部の血栓性素因の異常しか特定されない)。

血栓性素因の異常が確認され、家族性の血栓症、又はその異常が「重度」(例：アンチトロンビン、プロテイン S、プロテイン C の欠乏症、又はこれらの組み合わせ)である場合 HRT は禁忌である。

既に長期抗凝固療法を受けている女性は、HRT 使用のベネフィットとリスクを慎重に検討する必要がある。

治療開始後に VTE が発現した場合は、本剤の投与を中止すること。血栓塞栓症性の症状 (例：痛みを伴う脚の腫れ、突然の胸の痛み、呼吸困難など) に気づいたらすぐに担当医師に連絡するよう患者に指導すること。

冠動脈疾患 (CAD)

既存の CAD の有無を問わず、エストロゲン・プロゲステゲンの配合剤又はエストロゲン単独の HRT を受けた女性における心筋梗塞予防に関するランダム化比較試験からのエビデンスはない。

エストロゲン・プロゲステゲン配合剤療法

- エストロゲン+プロゲステゲン配合剤による HRT 治療中に CAD の相対リスクはわずかに増加する。ベースライン時の CAD の絶対リスクは年齢に強く依存しているため、エストロゲン+プロゲステゲンの使用による CAD の追加症例数は、閉経に近い健康女性では極めて少ないが、高齢になるほど増す。

虚血性脳卒中

エストロゲン・プロゲステゲン配合剤及びエストロゲン単独療法により、虚血性脳卒中のリスクは最大で 1.5 倍に増加する。相対リスクは、年齢や閉経後の期間によって変化しない。しかし、ベースライン時の脳卒中リスクは年齢に強く依存するため、HRT を使用する女性における脳卒中の全体的リスクは年齢とともに増加する (4.8 項参照)。

その他の条件

HRT の使用により認知機能は改善しない。65 歳以降に持続的な併用又はエストロゲン単独の HRT を開始した女性は、推定認知症のリスクが増加するというエビデンスがある。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

酵素誘導剤

バルビツール酸誘導体、抗てんかん薬 (フェニトイン、カルバマゼピン)、リファンピシン、フェニルブタゾン、プロモクリプチン、スピロノラクトン、グリセオフルビン、一部の抗生物質 (アンピシリン、テトラサイクリン) 並びにセイヨウオトギリソウ (*Hypericum perforatum*) 含有ハーブ製品など、肝臓の CYP450-3A4 を誘導することが知られている薬剤は、プロゲステロンの代謝及び消失を促進する可能性がある。

酵素阻害剤

ケトコナゾール並びにリトナビル及びネルフィナビルなどのその他の CYP450-3A4 阻害剤は、プロゲステロンのバイオアベイラビリティを増加させる可能性がある。ヒト肝ミクロソームによるプロゲステロンの代謝はケトコナゾールによって阻害された ($IC_{50} < 0.1 \mu M$)。

免疫抑制剤

プロゲステロンはシクロスポリンの血漿中濃度を上昇させる可能性がある。

抗ステロイド薬

アミノグルテチミドは、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル及びメゲストロールの血漿中濃度を著しく低下させるが、これは肝臓での酵素誘導作用によるものと考えられる。

抗凝固薬

プロゲステロンはクマリンの抗凝固作用を増強又は低下させる可能性がある。

プロゲステロンはフェニンジオンの抗凝固作用に拮抗する。

糖尿病治療薬

プロゲステロンと併用する女性には、抗糖尿病薬の用量調節が必要となることがある。

緊急避妊

ウリプリスタル酢酸エステルとプロゲステロンの併用により、プロゲステロンの有効性が低下する可能性がある。

ジアゼパム

プロゲステロンはジアゼパムの血漿中濃度を上昇させる可能性がある。

チザニジン

プロゲステロンはチザニジンの血漿中濃度を上昇させる可能性がある。

テルビナフィン

テルビナフィンとプロゲステロンとの併用投与時の破綻出血が時折報告されている。

臨床検査

プロゲステロンは、肝及び／又は内分泌機能の臨床検査結果に影響を及ぼす可能性がある。

4.6. 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

投薬中に妊娠した場合は、直ちにウトロゲスタン 100 mg カプセルの投与を中止すること。

臨床的には、プロゲステロンに曝露された妊娠に関する多数のデータから、プロゲステロンが胎児に有害作用を及ぼさないことが示されている。不注意によるエストロゲン+プロゲステロン併用療法への胎児曝露に関する今日までのほとんどの疫学的試験の結果において、催奇形性又は胎児毒性は示されていない。

妊娠第 1 三半期以降のプロゲステロンの処方により、胆汁うっ滞が判明することがある。

授乳

ウトロゲスタン 100 mg カプセルは、授乳中は適応外である (4.3 項参照)。

プロゲステロンは母乳中に移行する。

受胎能

関連なし。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

本剤により眠気やめまいが起こることがあるため、自動車の運転や機械の操作を行う際には注意を要する。

4.8 好ましくない作用

a. 安全性プロファイルの要約

ウトロゲスタン経口剤及び膣剤の副作用の報告率は、1.43/1,000 患者年であり、これは、ウトロゲスタンに曝露された患者 1000 例ごとに自発的に報告された例の約 1.5 倍に相当する（定期的ベネフィット・リスク評価報告 2012 年 1 月 1 日～2017 年 12 月 31 日）。

b. 副作用一覧表

臨床試験データ

以下の表は、閉経後女性 875 例を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照臨床試験「閉経後エストロゲン及びプロゲステロン介入（PEPI）試験」において、微粒子化プロゲステロンカプセル 200 mg/日（暦月サイクル当たり 12 日間）と結合型エストロゲン 0.625 mg/日の周期的併用投与を受けた患者の 10%超（治療との関連性を問わない）で報告された有害事象の一覧である。

閉経後女性 875 例を対象とした 3 年間のプラセボ対照試験において報告された有害事象(>10%)				
器官別大分類	基本語	微粉化プロゲステロンカプセル 200 mg+ 結合型エストロゲン 0.625 mg (N=178)	結合型エストロゲン 0.625 mg（単独投与） (N=175)	プラセボ (N=174)
胃腸障害	腹部膨満	12	10	5
	腹痛	10	13	10
神経系障害	頭痛	31	30	27
	浮動性めまい	15	5	9
精神障害	うつ病	19	18	12
生殖系および 乳房障害	乳房圧痛	27	16	6
	ほてり	11	14	35
	膣分泌物	10	10	3
その他	関節痛	20	22	29
	排尿障害	11	10	9

製造販売後調査

以下に示す情報は、主にプロゲステロンの経口投与による広範な製造販売後調査に基づいている。

有害事象は、以下の慣例を用いて頻度の見出しの下にランク付けした：極めて高頻度（ $\geq 1/10$ ）、高頻度（ $\geq 1/100$ 、 $< 1/10$ ）、低頻度（ $\geq 1/1,000$ 、 $< 1/100$ ）、まれ（ $\geq 1/10,000$ 、 $< 1/1,000$ ）、極めてまれ（ $< 1/10,000$ ）、頻度不明（入手可能なデータからは推定できない）。

器官別大分類	頻度不明 (入手可能なデータからは推定できない)
胃腸障害	腹痛 悪心
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労
神経系障害	頭痛 傾眠 浮動性めまい
生殖系および乳房障害	膣出血
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症

c. 特定の副作用の説明

傾眠や一過性の浮動性めまいが服用後 1～3 時間で起こることがある。就寝前投与及び投与量の減量により、これらの作用が軽減する可能性がある。

エストロゲン／プロゲステゲンの全身投与に関して以下のリスクが考えられる：

乳癌リスク

- ・5 年を越えるエストロゲン・プロゲステゲン配合剤療法を受けている女性では、乳癌と診断されるリスクが最大で 2 倍に増加することが報告されている。
- ・エストロゲン単独療法の使用者におけるリスク増加は、エストロゲン・プロゲステゲン配合剤の使用者に比べてかなり低い。
- ・リスクのレベルは使用期間に依存する（4.4 項参照）。
- ・最大規模の無作為化プラセボ対照試験（WHI 試験）及び最大規模の疫学的試験（MWS）の結果を示す。

Million Women study-5 年間の使用後の乳癌の推定追加リスク

年齢範囲 (歳)	5 年間 HRT を使用していない 1000 例あたりの追加症例*2	リスク比及び 95% CI#	5 年間 HRT を使用した 1000 例あ たりの追加症例（95% CI）
エストロゲン単独 HRT			
50-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
エストロゲン・プロゲステゲン配合剤			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)
#全体的なリスク比。リスク比は一定ではないが、使用期間が長くなるにつれて増加する 注意：乳癌の背景発生率は EU 諸国により異なるため、乳癌の追加症例数も比例して変化する。 *2 先進国におけるベースライン時の発現頻度から算出			

米国 WHI 試験-5 年間使用後の乳癌の追加リスク

年 齢 範 囲 (歳)	プラセボ群における 5 年間の 女性 1000 例あたりの発現率	リスク 比 及 び 95% CI	5 年間 HRT を使用した 1000 例あ たりの追加症例 (95% CI)
CEE エストロゲン単独			
50-79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0)*3
CEE+MPA エストロゲン及びプロゲストゲン‡			
50-79	17	1.2 (1.0 – 1.5)	+4 (0 – 9)
‡試験前に HRT を使用していなかった女性に解析を限定した場合、最初の 5 年間の治療中にリスクの増加は認められず、5 年後のリスクは非使用者より高かった。			
*3 子宮がない女性を対象とした WHI 試験では、乳癌リスクの増加は示されなかった			

子宮内膜癌リスク

子宮を有する閉経後女性。

子宮内膜癌のリスクは、HRT を使用していない子宮を有する女性 1000 人に約 5 人である。

子宮を有する女性では、エストロゲン単独 HRT の使用は子宮内膜癌のリスクを増加させるため推奨されない (4.4 項参照)。

エストロゲン単独使用期間及びエストロゲン用量に応じて、疫学的試験における子宮内膜癌リスクの増加は、50 歳から 65 歳までの女性 1000 人当たり 5 例から 55 例の増加であった。

エストロゲン単独療法にプロゲステロンをサイクル当たり 12 日間以上追加することで、このリスク増加を予防できる。Million Women Study (MWS) において、5 年間の併用 (逐次又は連続) HRT の使用で、子宮内膜癌のリスクは増加しなかった [RR 1.0 (0.8-1.2)]。

卵巣癌

エストロゲン単独及びエストロゲン・プロゲストゲン配合剤による HRT の使用により、卵巣癌と診断されるリスクがわずかに増加することが知られている (4.4 項参照)。

52 件の疫学的試験のメタアナリシスでは、HRT 未使用の女性と比較して、HRT を使用している女性において卵巣癌のリスクが増加することが報告された (RR 1.43、95% CI 1.31-1.56)。HRT を 5 年間使用している 50 歳から 54 歳の女性では、この結果は使用者 2000 例あたり約 1 例増加する。HRT を受けていない 50 歳から 54 歳の女性では、5 年間で 2000 例に約 2 例が卵巣癌と診断される。

静脈血栓塞栓症のリスク

HRT により、静脈血栓塞栓症 (VTE)、すなわち深部静脈血栓症又は肺塞栓症を発症する相対リスクが 1.3～3 倍増加する。

このような事象は、HT 開始 1 年目に発現する可能性が高い (4.4 項参照)。WHI 試験の結果を以下に示す：

WHI 試験-5 年間の使用における VTE の追加リスク

年 齢 範 囲 (歳)	プラセボ群における 5 年間の 女性 1000 例あたりの発現率	リ ス ク 比 及 び 95% CI	HRT 使用者 1000 例あたりの追加 症例
経口エストロゲン単独*4			
50-59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 – 10)
経口エストロゲン・プロゲステゲン配合剤			
50-59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1 – 13)
*4 子宮のない女性を対象とした試験			

冠動脈疾患のリスク

・冠動脈疾患のリスクは、60 歳以上のエストロゲン・プロゲステゲン配合剤による HRT 使用者でわずかに増加する（4.4 項参照）。

虚血性脳卒中のリスク

・エストロゲン単独療法及びエストロゲン+プロゲステゲン併用療法により、虚血性脳卒中の相対リスクは最大で 1.5 倍に増加する。HRT の使用中に出血性脳卒中のリスクが増加することはない。

・この相対リスクは年齢や使用期間に依存しないが、ベースラインリスクは年齢に強く依存しているため、HRT を使用する女性における脳卒中の総合的なリスクは年齢とともに増加すると考えられる（4.4 項参照）。

WHI 試験の併合-5 年間の使用における虚血性脳卒中*5 の追加リスク

年 齢 範 囲 (歳)	プラセボ群における 5 年間の 女性 1000 例あたりの発現率	リ ス ク 比 及 び 95% CI	HRT 使用者 1000 例あたりの追加 症例
50-59	8	1.3 (1.1 – 1.6)	3 (1 – 5)
*5 虚血性脳卒中と出血性脳卒中は区別しなかった。			

エストロゲン／プロゲステゲンの全身投与に関連して以下の副作用も報告されている：

- ・発疹
- ・蕁麻疹
- ・肝斑
- ・発熱
- ・不眠症
- ・脱毛症
- ・不規則月経
- ・無月経
- ・乳房痛
- ・体液貯留／浮腫
- ・体重変化
- ・リビドーの変化

- うつ病
- 胆嚢疾患
- 65 歳以上の推定認知症（4.4 項参照）
- 皮膚及び皮下組織障害：多形紅斑、結節性紅斑、血管性紫斑病

副作用の疑いの報告

医薬品承認後の副作用の疑いの報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、疑わしい副作用をウェブサイト www.mhra.gov.uk/yellowcard で報告するか、Google Play 又は Apple App Store で MHRA Yellow Card を検索することが求められる。

4.9 過量投与

症状

高用量のプロゲステロンは、傾眠状態、浮動性めまい、傾眠又は疲労を引き起こす可能性がある。

治療

過量投与の治療は、適切な対症療法及び支持療法の実施とともに、ウトロゲスタンの投与を中止することである。

5.薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法群：性ホルモン及び生殖器系の調節因子

プロゲストゲン、プレグネン（4）誘導体

ATC コード：G03DA04

作用機序

プロゲステロンは、黄体及び胎盤の主要ホルモンである天然のプロゲストゲンである。増殖期を分泌期に変換して子宮内膜に作用する。ウトロゲスタン 100 mg カプセルは、内因性プロゲステロンのすべての特性、特にゲスタゲン作用、抗エストロゲン作用、軽度の抗アンドロゲン作用及び抗アルドステロン作用を有する。

臨床的有效性及び安全性

エストロゲンは子宮内膜の増殖を促進するため、拮抗されないエストロゲンは子宮内膜増殖症及び子宮内膜癌のリスクを増加させる。プロゲステロンの追加は、子宮摘出術を受けていない女性におけるエストロゲンによる子宮内膜増殖症のリスクを大きく減少させる。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

微粒子化プロゲステロンは消化管から吸収される。健康被験者で実施した薬物動態試験では、2 カプセル (200 mg) の経口投与後に血漿中プロゲステロン濃度が上昇し、2.2±1.4 時間で C_{max} (13.8 ng/ml±2.9 ng/ml) に達した。観察された消失半減期は 16.8±2.3 時間であった。

分布

プロゲステロンは約 96%-99%が血清蛋白に結合し、主に血清アルブミン (50%-54%) 及びトランスコルチン (43%-48%) に結合する。

排泄

尿中排泄は、主に 3α,5β-プレグナンジオール (pregnanediol、pregnandiol) などの糖抱合代謝物の形で 95%認められる。

生体内変化

プロゲステロンは主に肝臓で代謝される。主な血漿中代謝物は 20 α -ヒドロキシ- Δ 4 α -プレノロン及び 5 α -ジヒドロプロゲステロンである。プロゲステロン代謝物の一部は胆汁中に排泄され、これらは脱抱合され、還元、脱水酸化及びエピメリ化を介して腸内でさらに代謝されることが考えられる。血漿中及び尿中の主要代謝物は、黄体の生理的分泌時に認められるものと類似している。

直線性／非直線性

微粒子化プロゲステロンの薬物動態は投与量に依存しない。個体間変動がみられたものの、数ヵ月間にわたって個体内の薬物動態特性が同じであったことから、個体内での適切な用量調節が可能であり、薬物に対する反応が予測可能であることが示された。

高齢者

上記成人と同様

5.3 非臨床安全性データ

通常の安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験に基づく非臨床データでは、ヒトに対する特別な危険性は認められなかった。

6. 製剤学的特徴

6.1 添加剤の一覧

ヒマワリ油（精製品）

大豆レシチン

ゼラチン

グリセロール

二酸化チタン

精製水

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 有効期間

3 年

6.4 保管上の特別な注意

保管上の特別な注意はない。

6.5 容器の性質及び内容物

製品は、カートンに入った PVC／アルミニウム製ブリスターで供給される。

包装サイズ：30 カプセル

6.6 廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意

未使用の製品又は廃棄物は、地域の要件に従って廃棄すること。

7. 製造販売業者

Besins Healthcare

Avenue Louise, 287

B-1050 Brussels

Belgium

8. 製造販売承認番号

PL 28397/0003

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2003 年 1 月 10 日

更新日：2009 年 3 月 27 日

10. 本文改訂日

2019 年 4 月 4 日

会社連絡先の詳細

Besins Healthcare (UK) Ltd

住所

Lion Court, 25 Procter Street, Holborn, London,
WC1V 6NY, UK

電話番号

+44 (0) 203 862 0920

医療情報電子メール

besins@eu.propharmagroup.com

WWW

<http://www.besinshealthcare.co.uk>

医療情報直通電話

+44 (0)1748 828 789

Micronized Progesterone soft capsules

[illegible]

FSN-011-01

1.7 同種同効品一覧表

富士製薬工業株式会社

1.7 同種同効品一覧表

該当なし

FSN-011-01

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

富士製薬工業株式会社

1.8 添付文書（案）

目次

1.8 添付文書（案）	2
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.2 効能又は効果、用法及び用量及び使用上の注意とその設定理由	10
1.8.2.1 効能又は効果.....	10
1.8.2.1.1 効能又は効果案.....	10
1.8.2.1.2 設定理由	10
1.8.2.1.2.1 国内第Ⅲ相試験.....	10
1.8.2.1.2.2 海外臨床試験結果及び承認状況.....	10
1.8.2.1.2.3 結論	11
1.8.2.2 用法及び用量.....	11
1.8.2.2.1 用法及び用量（案）	11
1.8.2.2.2 設定理由	11
1.8.2.3 使用上の注意（案） と設定理由	11

1.8.1 添付文書（案）

申請時の添付文書案を添付する。

天然型黄体ホルモン製剤
プロゲステロンカプセル

日本標準商品分類番号

872477

承認番号

販売開始

貯法: 室温保存

有効期間: 36 箇月

エフメノ[®]カプセル 100mgF-meno[®] capsules 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

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。][8.1 参照]
- 2.3 重度の肝機能障害のある患者[9.3.1 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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。]

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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	
識別コード (PTP シート)		FJ70	

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

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。

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。

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]

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]

- 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]
- 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
体を動かさない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等
- 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。
- 8.5 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。

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 乳癌家族歴が強い患者、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]

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可能性がある。[8.3、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。[2.3 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。母乳中に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
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。

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、2.7、8.3、9.1.7 参照]

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		外陰部腔カンジダ症、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、腔分泌物、乳房痛、外陰腔そう痒症	子宮頸管ポリープ、乳房圧痛、線維嚢胞性乳腺疾患、子宮ポリープ、子宮頸管分泌、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	

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。

15. その他の注意

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¹⁾。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^{2),3)}。[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⁴⁾。[2.4、8.1、8.2 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⁵⁾。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²⁾。[2.6 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⁶⁾。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^{2),7)}。[2.6 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⁸⁾。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⁹⁾。

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¹⁰⁾。[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¹¹⁾⁻¹³⁾。[2.5 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¹⁴⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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り、血清中プロゲステロン濃度[平均値±標準偏差]は、2.29±0.96 時間で最高血清中薬物濃度に達し、消失半減期は、13.23±2.68 時間であった¹⁵⁾。

単回投与時の薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (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

16.1.2 反復投与

健康閉経後女性 10 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¹⁶⁾。

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

16.2 吸収

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¹⁶⁾。[7.参照]

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-∞} (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

16.3 分布

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¹⁷⁾。

16.4 代謝

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¹⁸⁾。

16.5 排泄

¹⁴C-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¹⁹⁾。

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

子宮を有する更年期障害女性 349 例に、エストラジオール 0.5mg 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 52 週間経口投与(周期的投与法)した。

その結果、投与 12 週から 52 週において子宮内膜増殖症は認められなかった。

副作用発現頻度は 54.2%(189/349 例)であった。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 2.9%(10/349 例)、腹部膨満、便秘が 2.3%(8/349 例)、陰分泌物が 2.0%(7/349 例)であった。なお、不正子宮出血の投与法別の副作用発現頻度は持続的投与法で 18.2%(31/170 例)、周期的投与法で 48.0%(86/179 例)であった。また、重篤な副作用として乳管内増殖性病変 0.3%(1/349 例)、乳腺浸潤性小葉癌 0.3%(1/349 例)の発現が認められた²⁰⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

プロゲステロンは、子宮内膜上皮細胞に発現するプロゲステロン受容体に結合してエストロゲン受容体の遺伝子発現を抑制すること、及び子宮内膜間質細胞に発現するプロゲステロン受容体に結合して線維芽細胞増殖関連因子の産生を抑制することにより、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。

18.2 子宮内膜増殖抑制作用

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²¹⁾。ウサギにおいても、単回又は 2 日間反復筋肉内投与によって、エストロゲンによる子宮腺上皮細胞の増殖を抑制した²²⁾。

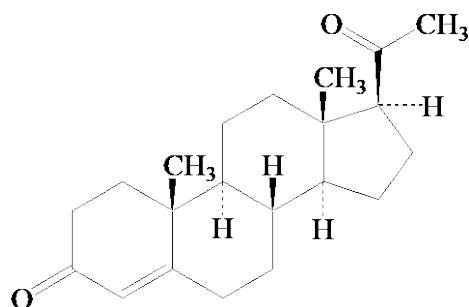
卵巣摘出マウスにおいて、プロゲステロンは、3 週間持続皮下投与することでエストロゲンによる子宮重量増加及び子宮内膜上皮細胞の増殖を抑制した²³⁾。ウサギにおいて、40 日間反復筋肉内投与することでエストロゲンによる子宮内膜増殖症の発症を抑制した²⁴⁾。

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

構造式：



分子式：C₂₁H₃₀O₂

分子量：314.46

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。

結晶多形が認められる。

融点：128～133℃

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

30 カプセル[10 カプセル(PTP)×3]

23. 主要文献

- 1) Chlebowsky RT, et al.:JAMA. 2003;289:3243-3253
- 2) Anderson GL, et al.:JAMA. 2004;291:1701-1712
- 3) Stefanick ML, et al.:JAMA. 2006;295:1647-1657
- 4) Beral V, et al.:Lancet. 2003;362:419-427
- 5) Manson JE, et al.:New Engl J Med. 2003;349:523-534
- 6) Wassertheil-Smoller S, et al.:JAMA. 2003;289:2673-2684
- 7) Hendrix SL, et al.:Circulation. 2006;113:2425-2434
- 8) Shumaker SA, et al.:JAMA. 2003;289:2651-2662
- 9) Shumaker SA, et al.:JAMA. 2004;291:2947-2958
- 10) Anderson GL, et al.:JAMA. 2003;290:1739-1748
- 11) Rodriguez C, et al.:JAMA. 2001;285:1460-1465
- 12) Lacey JV Jr, et al.:JAMA. 2002;288:334-341
- 13) Beral V, et al.:Lancet. 2007;369:1703-1710
- 14) Cirillo DJ, et al.:JAMA. 2005;293:330-339
- 15) 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)(20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.1)
- 16) 健康閉経後女性における薬物動態試験(反復投与)(20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.2)
- 17) Hammond GL, et al.:J Biol Chem. 1980;255(11):5023-5026
- 18) 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
- 19) Sandberg AA, et al.:J Clin Endocr. 1958;18(3):253-265
- 20) 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(20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.3)
- 21) Martin L, et al.:J Endocrinol. 1968;41:363-371
- 22) Conti CJ, et al.:Biol Reprod. 1981;24:643-648
- 23) Valera MC, et al.:PLoS One. 2017;12:e0177043
- 24) Alvizouri M.:Am J Obstet Gynecol. 1961;82:1224-1227

24. 文献請求先及び問い合わせ先

富士製薬工業株式会社 富山工場 学術情報課
〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂 1515 番地
(TEL)0120-956-792
(FAX)076-478-0336

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

富士製菓工業株式会社
富山県富山市水橋辻々堂 1515 番地

1.8.2 効能又は効果、用法及び用量及び使用上の注意とその設定理由

1.8.2.1 効能又は効果

1.8.2.1.1 効能又は効果（案）

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

1.8.2.1.2 設定理由

本邦におけるホルモン補充療法ガイドライン 2017 年度版にも明記されているように、HRT における黄体ホルモン剤の併用の目的は、卵胞ホルモン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やさ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. ホルモン補充療法ガイドライン. 2017）。

本剤の HRT 施行中における子宮内膜増殖症の抑制効果は、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。

1.8.2.1.2.1 国内第 III 相試験

国内第 III 相試験では、対照群を設けずに本剤群を単群で設定し、日本人への本剤投与時の子宮内膜増殖症発現率について適切な許容限界値を設定して、本剤投与時の子宮内膜増殖症発現率の信頼区間の上限がその許容限界値を超えないことを評価することにより本剤の有効性を検証するデザインとした。

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患者を対象に実施されたメノエイド®コンビパッチ国内第 III 相臨床試験（真田光博ほか. 日本更年期医学会雑誌. 2008, 16: 220-231.）並びに海外の主要ガイドラインである欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会ガイドラインを参考に 2.0%と設定した。欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会ガイドラインでは、投与後 1 年間で子宮内膜増殖症発現率の両側 95%信頼区間の上限が 2.0%以下であることを確認できれば、子宮内膜増殖作用の抑制効果は十分であると記載されている。国内第 III 相試験では、子宮内膜増殖症発現の評価期間である本剤投与 12 週から 52 週において子宮内膜増殖症は認められず [発現率 0.0% (0/318 例)]、その割合の両側 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%を下回ったことから、本剤の子宮内膜増殖作用の抑制効果は本邦で HRT の補助として広く用いられている酢酸メドロキシプロゲステロンにも劣らないことが検証された。

安全性に関しては、最も多く発現した副作用は不正子宮出血（発現率 33.5%）であったが、全て軽度で中止に至るものはなかった。中止に至った有害事象は全体で 12 例に 16 件発現したが、2 例以上に発現した事象は頭痛のみであり、特に集中して発現した事象はなかった。大多数の被験者が治験を完了し、忍容性に大きな問題はなかった。

1.8.2.1.2.2 海外臨床試験結果及び承認状況

海外臨床試験においても子宮内膜増殖症の発現率には若干の差異があるものの、概ね本剤による子宮内膜増殖症抑制効果が示された。（Moyer 1993 [発現率 0.0% (0/157 例)]、(Foidart 1994 [発現率 0.0% (0/26 例)]、(Lane 1983 [発現率 8/3% (3/36 例)]、(PEPI 1996 [発現率 5.0% (6/120 例)]、(Lorrain 1989 [発現率 0.0% (0/17 例)]、(Dupont 1991 [発現率 0.0% (0/32 例)]）。

また、本剤は世界 100 箇国以上で承認・販売されており、公表文献等の報告からも本剤の有効性が期待できると考えられる。

1.8.2.1.2.3 結論

以上より、本剤の HRT 施行時における子宮内膜増殖症の抑制効果が示唆され、効能・効果を上記とすることが適当であると判断した。

1.8.2.2 用法及び用量

1.8.2.2.1 用法及び用量（案）

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。

1.8.2.2.2 設定理由

海外における本剤の「子宮非摘出女性の更年期障害及び卵巣欠落症状におけるホルモン補充療法（HRT）の補助（子宮内膜増殖症の抑制）」においては、卵胞ホルモン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 100 mg 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 200 mg を就寝前にて投与する方法は確立されている。

海外における薬物動態試験（Simon study）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ことから、その海外における用法・用量をもって実施した患者を対象とした国内第 III 相試験において、子宮内膜増殖の抑制効果は本邦で HRT の補助として広く用いられている酢酸メドロキシプロゲステロンにも劣らないことが検証できた。

以上から、本剤の推奨用法・用量は、「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」において、「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 100 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。又は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 200 mg 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。」と設定することが適切と判断した。

1.8.2.3 使用上の注意（案）と設定理由

使用上の注意（案）	設定理由
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 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〕 2.3 重度の肝機能障害のある患者〔9.3.1 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〕 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。〕〔8.1、9.1.6、15.1.1 参照〕	2.1 本剤の有効成分であるプロゲステロン又は添加物に対して過敏症の既往歴のある患者においては、本剤の再投与により過敏症を起こす可能性があるため設定した。 2.2 病因を見のがすおそれがあるため設定した。

るおそれがある。〕〔15.1.5 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〕 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〕 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。〕	2.3 作用が増強されるおそれがあるため設定した。 2.4 症状が悪化するおそれがあるため設定した。 2.5 症状が悪化するおそれがあるため設定した。 2.6 本剤使用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ため設定した。 2.7 症状が悪化するおそれがあるため設定した。 2.8 症状が悪化するおそれがあるため設定した。
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。	子宮のない女性には本剤の投与対象とならないことを、効能又は効果とは別に注意喚起すべきと考え設定した。
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〕	本剤は絶食投与時に比べ食後投与時に $C_{\max}$ 及び AUC が上昇する傾向があることから設定した。
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〕 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〕 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 体を動かさない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等 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。 8.5 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。	8.1 ホルモン補充療法ガイドライン 2017 年度版に基づき設定した。 8.2 外国において HRT による乳癌の発現リスク上昇が報告されており、ホルモン補充療法ガイドライン 2017 年度版に基づき設定した。 8.3 類薬の記載に合わせて一般的注意として記載した。 8.4 本剤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ため、設定した。 8.5 傾眠や浮動性めまいを起こすことがあるため危険を伴う機械操作に関する注意を設定した。

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 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] 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もある。[8.3、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。[2.3 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。母乳中に移行することがある。	9.1.1 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ため設定した。 9.1.2 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ため設定した。 9.1.3 病態に影響を及ぼすおそれがあるため設定した。 9.1.4 体液貯留を引き起こすおそれがあるため設定した。 9.1.5 糖尿病が悪化するおそれがあるため設定した。 9.1.6 症状を悪化させるおそれがあるため設定した。 9.1.7 血栓症発症リスクが高い状態であることを踏まえ設定した。 9.2 体液貯留を引き起こすおそれがあるため設定した。 9.3.1 作用が増強されるおそれがあるため設定した。 9.3.2 作用が増強されるおそれがあるため設定した。 9.6 新生児及び乳児に影響を及ぼす恐れがあるため設定した。						
10. 相互作用 10.2 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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</td><td>本剤の作用を減弱させることがある。</td><td>これらの薬物の肝薬物代謝酵素誘導作用による。</td></tr></table>	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。	併用により本剤からのプロゲステロンの吸収が変化する可能性があるため、CCDS 及び相手薬剤を参考に設定した。
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。					
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、2.7、8.3、9.1.7 参照]	国内臨床試験において血栓症の報告はない。本剤使用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ため設定した。						

11.2 その他の副作用				国内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。
	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		外陰部腔カンジダ症、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、膣分泌物、乳房痛、外陰腔そう痒症	子宮頸管ポリープ、乳房圧痛、線維嚢胞性乳腺疾患、子宮ポリープ、子宮頸管分泌、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		
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				本剤が PTP 包装の薬剤であることから、誤用を避けるため設定した。

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。	
15. その他の注意 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¹⁾。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^{2) 3)}。[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⁴⁾。[2.4、8.1、8.2 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⁵⁾。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²⁾。[2.6 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⁶⁾。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^{2) 7)}。[2.6 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⁸⁾。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⁹⁾。 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	卵胞ホルモン剤のその他の注意にも HRT 全体のリスクとして記載があるため、同様の注意喚起として設定した。

¹⁰⁾。[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^{11) -13)}。[2.5 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¹⁴⁾。	
---	--

FSN-011-01

1.9 一般的名称に係る文書

富士製薬工業株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

プロゲステロンの一般的名称を以下に示す。なお、プロゲステロンは、日本薬局方医薬品各条に収載されている。

プロゲステロン

(1) INN

Progesterone

(2) JAN

プロゲステロン（和名）

Progesterone（英語名）

(3) 化学名

Pregn-4-ene-3,20-dione

(4) CAS 番号

[57-83-0]

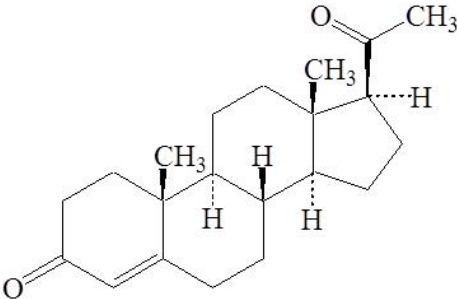
FSN-011-01

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料
のまとめ

富士製薬工業株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	Pregn-4-ene-3,20-dione (別名：プロゲステロン) 及びその製剤
構造式	
効能・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
用法・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 100 mg 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 200 mg 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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：プロゲステロン 製剤：エフメノカプセル 100 mg (1 カプセル中プロゲステロンを 100 mg 含有)

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（つづき）

毒性	急性毒性（単回投与）					
	動物種	投与経路	性別	概略の致死量（mg/kg）		
	ラット	経口	雄	1000		
			雌	250		
	亜急性毒性（反復投与）					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
	ラット（雌雄）	4 週間	経口	0、40、100、250	雄：250 雌：100	運動抑制、虚脱、昏睡、肝臓重量の増加（雌）
	ラット（雌）	28 日間	経口	0、100、250	<100	死亡（250 mg/kg）、流涎、頻脈、虚脱、昏睡
			皮下	0、2.5、5	5	なし
	ラット（雌）	3 箇月間	経口	0、5、15、45、135	45	鎮静、弛緩
イヌ（雌）	3 箇月間	経口	0、50、125、325	125	鎮静、過敏状態	
副作用	国内第Ⅲ相試験における副作用 副作用発現率：54.2%（189/349 例）					
	副作用の種類 例数（%）					
	不正子宮出血 117（33.5%）					
	乳房不快感 16（4.6%）					
	頭痛 11（3.2%）					
	下腹部痛 10（2.9%）					
	浮動性めまい 10（2.9%）					
	腹部膨満 8（2.3%）					
	便秘 8（2.3%）					
	膣分泌物 7（2.0%） 等					
会社	富士製薬工業株式会社 製剤：輸入					

第3部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別
3.2 データ又は報告書								
3.2.S 原薬（プロゲステロン、 社）								
3.2.S.1 一般情報（プロゲステロン、 社）								
3.2.S.1.1	—	名称（プロゲステロン、 社）	—	—	—	—	—	評価
3.2.S.1.2	—	構造（プロゲステロン、 社）	—	—	—	—	—	評価
3.2.S.1.3	—	一般特性（プロゲステロン、 社）	—	—	—	—	—	評価
3.2.S.2 製造（プロゲステロン、 社）								
3.2.S.2.1	—	製造業者（プロゲステロン、 社）	—	—	—	—	—	評価
3.2.S.2.2	—	製造方法及びプロセス・コントロール（プロゲステロン、 社）	—	—	—	—	—	評価
3.2.S.2.3	—	原材料の管理（プロゲステロン、 社）	—	—	—	—	—	評価
3.2.S.2.4	—	重要工程及び重要中間体の管理（プロゲステロン、 社）	—	—	—	—	—	評価
3.2.S.2.5	—	プロセス・バリデーション/プロセス評価（プロゲステロン、 社）	—	—	—	—	—	評価
3.2.S.2.6	—	製造工程の開発の経緯（プロゲステロン、 社）	—	—	—	—	—	評価
3.2.S.3 特性（プロゲステロン、 社）								
3.2.S.3.1	—	構造その他の特性の解明（プロゲステロン、 社）	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.3.1-01	PROGESTERONE Module 3.2.S.3.1	 社	—	—	外国	社内資料	評価
3.2.S.3.2	—	不純物（プロゲステロン、 社）	—	—	—	—	—	評価
	3.2.S.3.2-01	PROGESTERONE Module 3.2.S.3.2	 社	—	—	外国	社内資料	評価
	3.2.S.3.2-02	元素不純物のスクリーニング結果（プロゲステロン、 社）	 社	—	—	外国	社内資料	評価
	3.2.S.3.2-03	プロゲステロンに残留するシクロヘキサノンの限度値に関する説明資料	 社	—	—	外国	社内資料	評価
	3.2.S.3.2-04	報告書（医薬品中不純物の変異原性及びがん原性評価）	 	20 年 月 日～ 20 年 月 日	 	国内	社内資料	評価
	3.2.S.3.2-05	報告書（医薬品中不純物の変異原性及びがん原性評価）	 	20 年 月 日～ 20 年 月 日	 	国内	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理（プロゲステロン、 社）								
3.2.S.4.1	—	規格及び試験方法（プロゲステロン、 社）	—	—	—	—	—	評価
3.2.S.4.2	—	試験方法（分析方法）（プロゲステロン、 社）	—	—	—	—	—	評価
	3.2.S.4.2-01	PROGESTERONE Module 3.2.S.4.2	 社	—	—	外国	社内資料	評価
3.2.S.4.3	—	試験方法（分析方法）のバリデーション（プロゲステロン、 社）	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.3-01	試験報告書（ 分析法バリデーション）	富士製薬工業	20 年 月 日～ 20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-02	PROGESTERONE Module 3.2.S.4.3	 社	—	—	外国	社内資料	評価

第3部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別
3.2.S.4.4	—	ロット分析(プロゲステロン、 ■■■■ 社)	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.4.4-01	試験報告書 (プロゲステロンの実測値)	富士製薬工業	20 ■■ 年 ■ 月 ■ 日～ 20 ■■ 年 ■ 月 ■ 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.4-02	CoA (PROGESTERONE)	■■■■ 社	—	■■■■ 社	外国	社内資料	評価
3.2.S.4.5	—	規格及び試験方法の妥当性 (プロゲステロン、 ■■■■ 社)	—	—	—	—	—	評価
	3.2.S.4.5-01	UTROGESTAN 100 mg Module 3.2.S.4.3	Besins社	—	Besins社	外国	社内資料	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質 (プロゲステロン、 ■■■■ 社)							
	—	標準品又は標準物質 (プロゲステロン、 ■■■■ 社)	—	—	—	—	—	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系 (プロゲステロン、 ■■■■ 社)							
	3.2.S.6-01	PROGESTERONE Module 3.2.S.6	■■■■ 社	—	—	外国	社内資料	評価
3.2.S.7	安定性 (プロゲステロン、 ■■■■ 社)							
3.2.S.7.1	—	安定性のまとめ及び結論 (プロゲステロン、 ■■■■ 社)	—	—	—	—	—	評価
3.2.S.7.2	—	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (プロゲステロン、 ■■■■ 社)	—	—	—	—	—	評価
3.2.S.7.3	—	安定性データ(プロゲステロン、 ■■■■ 社)	—	—	—	—	—	—
	3.2.S.7.3-01	PROGESTERONE Module 3.2.S.7.3	■■■■ 社	—	—	外国	社内資料	評価
3.2.P	製剤 (FSN-011-01、カプセル)							
3.2.P.1	製剤及び処方 (FSN-011-01、カプセル)							
	—	製剤及び処方 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯 (FSN-011-01、カプセル)							
3.2.P.2.1	製剤成分 (FSN-011-01、カプセル)							
	—	製剤成分 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.2.1.1	—	原薬 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.2.1.2	—	添加剤 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
	3.2.P.2-01	検討報告書 (プロゲステロンの溶解性及び ■■■■ 社)	Besins社	—	Besins社	外国	社内資料	評価
3.2.P.2.2	製剤 (FSN-011-01、カプセル)							
3.2.P.2.2.1	—	製剤設計 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.2.2.2	—	過量仕込み (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.2.2.3	—	物理的・化学的及び生物学的性質 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
	3.2.P.2-02	検討報告書 (溶出性)	富士製薬工業	—	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.P.2-03	検討報告書 (■■■■)	富士製薬工業	20 ■■ 年 ■ 月 ■ 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価

第3部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯 (FSN-011-01、カプセル)								
	—	製造工程の開発の経緯 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
	3.2.P.2-04	TECHNICAL TRANSFER REPORT OF UTROGESTAN 100, 200MG	社	—	—	外国	社内資料	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系 (FSN-011-01、カプセル)								
	—	容器及び施栓系 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴 (FSN-011-01、カプセル)								
	—	微生物学的観点からみた特徴 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性 (FSN-011-01、カプセル)								
	—	溶解液や使用時の容器／用具との適合性 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.3 製造 (FSN-011-01、カプセル)								
3.2.P.3.1	—	製造者 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.3.2	—	製造処方 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.3.3	—	製造工程及びプロセス・コントロール (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.3.4	—	重要工程及び重要中間体の管理 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.3.5	—	プロセス・バリデーション／プロセス評価 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
	3.2.P.3.5-01	バリデーション実施報告書 (要旨)	社	—	—	外国	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-02	バリデーション実施計画書 Lot No.	社	—	—	外国	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-03	バリデーション実施報告書 Lot No.	社	—	—	外国	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-04	バリデーション実施計画書 Lot No.	社	—	—	外国	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-05	バリデーション実施報告書 Lot No.	社	—	—	外国	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-06	バリデーション実施計画書 Lot No.	社	—	—	外国	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-07	バリデーション実施報告書 Lot No.	社	—	—	外国	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理 (FSN-011-01、カプセル)								
3.2.P.4.1	—	規格及び試験方法 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.4.2	—	試験方法 (分析方法) (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.4.3	—	試験方法 (分析方法) のバリデーション (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.4.4	—	規格及び試験方法の妥当性 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.4.5	—	ヒト又は動物起源の添加剤 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.4.6	—	新規添加剤 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.5 製剤の管理 (FSN-011-01、カプセル)								
3.2.P.5.1	—	規格及び試験方法 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.5.2	—	試験方法 (分析方法) (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価

第3部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別
3.2.P.5.3	—	試験方法(分析方法)のバリデーション(FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.5.3-01	試験報告書(分析法バリデーション・確認試験(1))	富士製薬工業	20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-02	試験報告書(分析法バリデーション・確認試験(2)、 製剤均一性及び定量法)	富士製薬工業	20 年 月 日～ 20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-03	試験報告書(分析法バリデーション・製剤均一性)	富士製薬工業	20 年 月 日～ 20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-04	試験報告書(分析法バリデーション・純度試験)	富士製薬工業	20 年 月 日～ 20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-05	試験報告書(分析法バリデーション・微生物限度試験 生菌数試験及び特定微生物 大腸菌)	富士製薬工業	20 年 月 日～ 20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-06	試験報告書(分析法バリデーション・溶出性)	富士製薬工業	20 年 月 日～ 20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-07	試験報告書(分析法バリデーション・)	富士製薬工業	20 年 月 日～ 20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-08	試験報告書(分析法バリデーション・元素不純物)		20 年 月 日～ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	—	ロット分析(FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
	3.2.P.5.4-01	試験報告書(実測値)	富士製薬工業	20 年 月 日～ 20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.4-02	試験報告書(実測値・溶出性)	富士製薬工業	20 年 月 日～ 20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.4-03	CoA (Lot No.)	富士製薬工業	20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.4-04	元素不純物(ロット分析)		20 年 月 日～ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	—	不純物の特性(FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
	3.2.P.5.5-01	元素不純物リスクアセスメント報告書	富士製薬工業	20 年 月 日～ 20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.5-02	残留溶媒リスクアセスメント報告書	富士製薬工業	20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	—	規格及び試験方法の妥当性(FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質(FSN-011-01、カプセル)	標準品又は標準物質(FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系(FSN-011-01、カプセル)							
	3.2.P.7-01	規格書(ポリ塩化ビニルフィルム)	社	—	—	外国	社内資料	評価
	3.2.P.7-02	試験検査手順書(ポリ塩化ビニルフィルム)	社	—	—	外国	社内資料	評価
	3.2.P.7-03	規格書(アルミニウム箔)	社	—	—	外国	社内資料	評価
	3.2.P.7-04	試験検査手順書(アルミニウム箔)	社	—	—	外国	社内資料	評価
	3.2.P.7-05	規格書(紙箱)	社	—	—	外国	社内資料	評価
	3.2.P.7-06	規格書(紙箱・商用)	社	—	—	外国	社内資料	評価
	3.2.P.7-07	試験検査手順書(紙箱)	社	—	—	外国	社内資料	評価

第3部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別
3.2.P.8 安定性 (FSN-011-01、カプセル)								
3.2.P.8.1	—	安定性のまとめ及び結論 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.8.2	—	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	評価
3.2.P.8.3	—	安定性データ (FSN-011-01、カプセル)	—	—	—	—	—	—
	3.2.P.8.3-01	試験報告書 (長期保存試験)	富士製薬工業	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-02	試験報告書 (長期保存試験・ 社)	社	—	社	外国	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-03	試験報告書 (なりゆき)	富士製薬工業	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-04	試験報告書 (加速試験)	富士製薬工業	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-05	試験報告書 (苛酷試験)	富士製薬工業	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
3.2.A その他								
3.2.A.1 製造施設及び設備 (FSN-011-01、 社／富士製薬工業)								
	—	製造施設及び設備 (FSN-011-01、 社／富士製薬工業)	—	—	—	—	—	評価
3.2.A.2 外來性感染性物質の安全性評価 (FSN-011-01、カプセル、 社／富士製薬工業)								
	—	外來性感染性物質の安全性評価 (FSN-011-01、カプセル、 社／富士製薬工業)	—	—	—	—	—	評価
	3.2.A.2-01	BSE証明書	—	—	—	外国	—	評価
3.2.A.3 添加剤								
	—	添加剤	—	—	—	—	—	評価
	3.2.A.3-01	試験報告書 (分析法バリデーション・確認試験)	富士製薬工業	20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.A.3-02	試験報告書 (分析法バリデーション・脂肪酸含量比 特異性)	富士製薬工業	20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.A.3-03	試験報告書 (分析法バリデーション・脂肪酸含量比 直線性、真度、併行精度、室内再現精度及び範囲)	富士製薬工業	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.A.3-04	試験報告書 (分析法バリデーション・脂肪酸含量比 新旧試験法比較)	富士製薬工業	20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.A.3-05	試験報告書 (分析法バリデーション・残留溶媒)	富士製薬工業	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.A.3-06	試験報告書 (長期保存試験)	富士製薬工業	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.A.3-07	試験報告書 (長期保存試験)	富士製薬工業	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.A.3-08	試験報告書 (実測値・残留溶媒)	富士製薬工業	20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.A.3-09	試験報告書 (実測値・薬添規)	富士製薬工業	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	富士製薬工業	国内	社内資料	評価
	3.2.A.3-10	元素不純物 (ロット分析)	社	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	社	国内	社内資料	評価
3.2.R 各極の要求資料								
	該当なし							

第3部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別
3.3 参考文献								
	3.3-01	PROGESTERONE	Council of Europe	—	—	—	European Pharmacopoeia 10.0. European Pharmacopoeia Commission. 2019; 3644-46.	—
	3.3-02	Progestogen Metabolism	Rogério A. Lobo	—	—	—	J Reprod Med. 1999;44:148-52.	—
	3.3-03	Delta 4-3-Ketopregnene-20 alpha-ol and delta 4-3-ketopregnene-20 beta-ol, two naturally occurring metabolites of progesterone; isolation, identification, biologic activity and concentration in human tissues.	Zender J, Forbes TR, Musterman AM, Neher R.	—	—	—	Clin. Endocri. 1958;18(4):337-53.	—
	3.3-04	IV黄体ホルモン	梅原千治, 佐藤武雄	—	—	—	ステロイドホルモン製剤・生理・臨床. 東京: 南江堂; 1967. p.533-99.	—
	3.3-05	既存化学物質安全性（ハザード）評価シート. シクロヘキサノン	一般財団法人 化学物質評価研究機構	—	—	—	https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_011/99-22.pdf	—
	3.3-06	IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide.	International Agency for Research on Cancer	—	—	—	IARC Monograph Vol. 71; 1999. p.829-64,1359-62	—

第3部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別
	3.3-07	既存添加物名簿収載品目リスト	厚生労働省	—	—	—	http://www.ffcr.or.jp/tenka/list/post-12.html?OpenDocument	—
	3.3-08	化学物質の初期リスク評価書Ver.1.0 No.69 ニッケル	独立行政法人製品評価技術基盤機構及び一般財団法人化学物質評価研究機構	—	—	—	https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyokasyo/232_riskdoc.pdf	—
	3.3-09	許容濃度等の勧告（2019年度）	日本産業衛生学会	—	—	—	産衛誌. 2019;61(5):170-202	—
	3.3-10	IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Chromium, Nickel and Welding.	International Agency for Research on Cancer	—	—	—	IARC Monograph Vol. 49; 1990. p.257-411	—
	3.3-11	CERI有害性評価書 ニッケル	一般財団法人化学物質評価研究機構	—	—	—	https://www.cerij.or.jp/evaluation_document/yugai/7440_02_0.pdf	—
	3.3-12	Distribution of various nickel compounds in rat organs after oral administration.	Ishimatsu S, Kawamoto T, Matsuno K, Kodama Y	—	—	—	Biol Trace Elem Res. 1995;49(1):43-52.	—
	3.3-13	食品添加物の安全性に関するリスクプロファイルシート（アルミニウム）	厚生労働省	—	—	—	薬事・食品審議会食品衛生分科会添加物部会資料. 2013; p.4	—

第3部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別
	3.3-14	指定添加物リスト	厚生労働省	—	—	—	指定添加物リスト. 公益財団法人日本食品化学研究振興財団編. 2020; p.7	—
	3.3-15	SPECIFICATIONS FOR THE IDENTITY AND PURITY OF FOOD ADDITIVES AND THEIR TOXICOLOGICAL EVALUATION: SOME ANTIMICROBIALS, ANTIOXIDANTS, EMULSIFIERS, STABILIZERS, FLOUR-TREATMENT AGENTS, ACIDS, AND BASES.	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.	—	—	—	Ninth report of Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 1965; p.15-20.	—
	3.3-16	Patty's Toxicology 5th ed.	Bingham E, Cohns B, Powell CH	—	—	—	Patty's Toxicology 5th ed. John Wiley & Sons. New York, N.Y. 2001; p.V6.379.	—
	3.3-17	メタノール	日本医薬品添加剤協会	—	—	—	医薬品添加物辞典2016. 東京:薬事日報社;2016. p.561-62	—
	3.3-18	Aluminum Isopropoxide	O'Neil M J, Smith A, Heckman PE, Obenchain JR, Gallipeau JAR, D'Arecca MA, Budavari S editors.	—	—	—	The merck index, thirteenth edition, Merck & co., inc.; 2001. 355.	—

第3部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別
	3.3-19	化審法データベース. 2-2224アルミニウムプロポキサイド	独立行政法人製品評価 技術基盤機構	—	—	—	https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/searchresult.action?mitino=2-2224&request_locale=ja	—
	3.3-20	一般化学物質の製造・輸入数量実績. 2-2224アルミニウムプロポキサイド	経済産業省	—	—	—	https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/infomation/volume/general/volume_general_2018FY.pdf	—
	3.3-21	Substance Description. Aluminium triisopropanolate	European Chemical Agency	—	—	—	https://echa.europa.eu/brief-profile/-/briefprofile/100.008.265	—
	3.3-22	REACH registered substance factsheets. Scientific properties. Aluminium triisopropanolate. Genetic toxicity. REACH registration dossier. Endpoint summary.	European Chemical Agency	—	—	—	https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/12170/7/7/1/?documentUID=0d725c66-6606-4924-b7db-ac9f2eb62de0	—

第3部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別
	3.3-23	REACH registered substance factsheets. Scientific properties. Aluminium triisopropanolate. Carcinogenicity. REACH registration dossier. Carcinogenicity	European Chemical Agency	—	—	—	https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/12170/7/8	—
	3.3-24	Toxicological profile for Sulfur trioxide and sulfuric acid.	Agency for Toxic Substances and Disease Registry.	—	—	—	https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=256&tid=47	—
	3.3-25	Sublethal pH decrease may cause genetic damage to eukaryotic cell: A study on sea urchins and Salmonella typhimurium	Cipollaro M, Corsale G, Esposito A, Ragucci E, Staiano N, Giordano GG, et al	—	—	—	Teratog Carcinog Mutagen. 1986;6(4):275-87	—
	3.3-26	CERI有害性評価書. トルエン	一般財団法人 化学物質評価研究機構	—	—	—	https://www.cerij.or.jp/evaluation_document/yugai/108_88_3.pdf	—
	3.3-27	薬用炭「日医工」 医薬品インタビューフォーム 2019年1月改訂	日医工株式会社	—	—	—	https://www.nichiiko.co.jp/mmedicine/file/59680/interview/59680_interview.pdf	—
	3.3-28	エタノール	日本医薬品添加物協会	—	—	—	医薬品添加物辞典2016. 東京:薬事日報社;2016. p.55-6.	—
	3.3-29	Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size	Joel T. Hargrove, MD, Wayne S. Maxson, MD, and Anne Colston Wentz, MD	—	—	—	Am J Obstet Gynecol. 1989 Oct;161(4):948-51	—

第3部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別
	3.3-30	Orally administrable form of progesterone.	Jean-Louis A. Besins.	—	—	—	U. S. Patent 4,196,188. 1980-04-01.	—
	3.3-31	Contribution of human hepatic cytochrome P450 isoforms to regioselective hydroxylation of steroid hormones.	Niwa T, Yabusaki Y, Honma K, Matsuo N, Tatsuta K, Ishibashi F, et al	—	—	—	Xenobiotica. 1998;28:539- 47.	—
	3.3-32	6-KETOPROGESTERONE AND ITS BIOLOGICAL ACTION.	Nakao T, Matsuba M, Hiraga K, Inaba M, Hirai M, Kanemoto S, et al	—	—	—	Endocrinol Japon. 1958;5(3):149 -62.	—
	3.3-33	SUNFLOWER OIL, REFINED	Council of Europe	—	—	—	European Pharmacopoeia 10.0. European Pharmacopoeia Commission. 2019;3948.	—

第4部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別
4.2 試験報告書								
	該当なし							
4.3 参考文献								
	4.3-01	Management of endometrial precancers.	Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, et al.	—	—	—	Obstet Gynecol. 2012;120:160-75.	—
	4.3-02	ホルモン補充療法ガイドライン2017年版	日本産科婦人科学会／日本女性医学学会	—	—	—	日本産科婦人科学会;2017. p. 76-81.	—
	4.3-03	子宮体癌取り扱い規約 病理編 第4版	日本産科婦人科学会／日本病理学会	—	—	—	東京:金原出版株式会社;2017. p. 25-6.	—
	4.3-04	Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: What goes wrong in endometriosis?	Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW.	—	—	—	Int J Mol Sci. 2019;20:3822.	—
	4.3-05	Hormonal regulation of cell division in epithelial and connective tissues of the mouse uterus.	Martin L, Finn CA.	—	—	—	J Endocrinol. 1968;41:363-71.	—
	4.3-06	Endocrine control of gland proliferation in the mouse uterus.	Finn CA, Martin L.	—	—	—	Biol Reprod. 1973;8:585-8.	—

第4部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別
	4.3-07	Differential effects of estradiol-17 beta and progesterone on the proliferation of glandular and luminal cells of rabbit uterine epithelium.	Conti CJ, Gimenez-Conti IB, Zerbe GO, Gerschenson LE.	—	—	—	Biol Reprod. 1981;24:643-8.	—
	4.3-08	Effect of chronic estradiol plus progesterone treatment on experimental arterial and venous thrombosis in mouse.	Valéra MC, Noirrit-Esclassan E, Dupuis M, Buscato M, Vinel A, Guillaume M, et al.	—	—	—	PLoS One. 2017;12:e0177043.	—
	4.3-09	Effect of progesterone on experimental endometrial hyperplasia.	Alvizouri M.	—	—	—	Am J Obstet Gynecol. 1961;82:1224-7.	—
	4.3-10	ホルモン変調下の実験的子宮体癌発生に関する形態学的研究	土居剛	—	—	—	産婦進歩. 1967;19:227-46.	—
	4.3-11	9090. Sunflower seed oil.	O'Neil M J, Smith A, Heckelman PE, Obenchain JR Jr, Gallipeau JAR, D'Arecca MA, Budavari S editors.	—	—	—	The merck index, thirteenth edition 2001;1605	—

第4部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別
	4.3-12	医薬部外品の添加物リストについて	厚生労働省	—	—	—	薬食審査発 第0327004 号. 平成20 年3月27日.	—
	4.3-13	「医薬部外品の添加物リストについて」の一部 改正について	厚生労働省	—	—	—	薬生審査発 1206第1号. 平成29年12 月6日.	—
	4.3-14	エネーボ [®] 配合経腸用液医薬品インタビュー フォーム. 2017年8月改訂	アボットジャパン株 式会社	—	—	—	https://www. .info.pmda. go.jp/go/pac k/3259119S 1029_1_06/	—
	4.3-15	CORRIGENDA, Corrigendum to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC, 2007;136/19,95.	European Union.	—	—	—	https://eur- lex.europa.e u/legal- content/EN/ TXT/PDF/? uri=CELEX :32006R190 7R(01)&fro m=EN	—

第4部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別
	4.3-16	Appendix 2, review of annex IV of the regulation No. 1907/2006(REACH), Evaluation of existing entries. 2006;42.	European Union.	—	—	—	https://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/pdf/6b_appendix_2.pdf	—
	4.3-17	COMMISSION REGULATION (EC) No 987/2008 of 8 October 2008 amending Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) as regards Annexes IV and V. 2008:268/14	European Union.	—	—	—	https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:268:0014:0019:EN:PDF	—
	4.3-18	Commission staff working document, accompanying document to the communication from the commission on the reviews of annexes i, iv and v to regulation (EC) No 1907/2006 of the European parliament and of the council concerning the registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals(REACH), 2009;32.	European Union.	—	—	—	https://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/pdf/5_staff_work_doc_1_4_5.pdf	—
	4.3-19	Chronical ingestion of oxidized oil in the rat: Effect on lipid composition and on cytidyl transferase activity in various tissues.	Blanc P, Revol A, Pacheco H.	—	—	—	Nutrition research. 1992;12:83-44.	—

第4部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別
	4.3-20	Developmental and neurobehavioral effects of perinatal exposure to diets with different omega-6:omega-3 ratios in mice.	Santillán ME, Vincenti LM, Martini AC, de Cuneo MF, Ruiz RD, Mangeaud A, Stutz G.	—	—	—	Nutrition. 2010;26:423-31.	—
	4.3-21	In vitro mutagenicity assay (Ames test) and phytochemical characterization of seeds oil of Helianthus annuus Linné (sunflower).	Oliveira NMS, Resende MR, Morales DA, Umbuzeiro GR, Boriollo MFG.	—	—	—	Toxicol Rep. 2016;3:733-9.	—
	4.3-22	Nongenotoxic effects and a reduction of the DXR-induced genotoxic effects of Helianthus annuus Linné (sunflower) seeds revealed by micronucleus assays in mouse bone marrow.	Boriollo MF, Souza LS, Resende MR, Silva TA, Oliveira Nde M, Resck MC, et al.	—	—	—	BMC Complement Altern Med. 2014;14:121.	—

第5部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別	申請電子データ の提出有無
5.2 全臨床試験一覧表									
	5.2	全臨床試験一覧	—	—	—	—	—	評価	—
5.3 臨床試験報告書									
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書									
	5.3.1.1-01	健康閉経後女性におけるFSN-011-01の薬物動態試験 (単回経口投与及び食事の影響の検討)	富士製薬工業株式会社	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	株式会社	国内	社内資料	評価	有
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書									
	該当なし								
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書									
	該当なし								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
	5.3.1.4-01	ヒト血清中プロゲステロンの濃度測定法バリデーション	株式会社	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	株式会社	国内	社内資料	参考	無
	5.3.1.4-02	ヒト血清中プロゲステロンの長期保存安定性試験	株式会社	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	株式会社	国内	社内資料	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
	該当なし								
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
	該当なし								
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
	該当なし								
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
	5.3.3.1-01	健康閉経後女性におけるFSN-011-01の薬物動態試験 (反復経口投与)	富士製薬工業株式会社	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	株式会社	国内	社内資料	評価	有
	5.3.3.1-02	Bioavailability of orally administered natural progesterone: Measurement of steroid concentrations in the plasma, endometrium and breast tissue.	Morville	19 年		外国	社内資料	参考	無
	5.3.3.1-03	The absorption of oral micronized progesterone: the effect of food, dose proportionality, and comparison with intramuscular progesterone.	Simon	19 年		外国	社内資料	参考	無
	5.3.3.1-04	Serum levels of progesterone and some of its metabolites including deoxy-corticosterone after oral and parenteral administration.	Ottoson	19 年		外国	社内資料	参考	無

第5部添付資料一覽

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別	申請電子データの 提出有無
	5.3.3.1-05	Pharmacokinetic study No.1. 100 mg twice a day (at 8 a.m. and 8 p.m.) for 5 consecutive days.	Gerhard	19■■～19■■年		外国	社内資料	参考	無
	5.3.3.1-06	Pharmacokinetic study No.2. 100 mg at 8 a.m. and 200 mg at 8 p.m. for 5 consecutive days.	Gerhard	19■■～19■■年		外国	社内資料	参考	無
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
	該当なし								
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書								
	該当なし								
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書								
	該当なし								
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書								
	該当なし								
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
	該当なし								
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
	該当なし								
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
	5.3.5.1-01	The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial.	The Writing Group for the PEPI Trial	1989～1991年		外国	JAMA	参考	無
	5.3.5.1-02	Efficacy, safety and tolerance of Utrogestan compare to Medroxyprogesterone acetate in menopausal women receiving Estraderm	Lorrain	19■■～19■■年		外国	社内資料	参考	無
5.3.5.2	非対照試験報告書								
	5.3.5.2-01	子宮を有する日本人更年期障害女性を対象としたFSN-011-01のオープン試験	富士製薬工業株式会社	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価	有
	5.3.5.2-01-misc	子宮を有する日本人更年期障害女性を対象としたFSN-011-01のオープン試験における追加調査	富士製薬工業株式会社	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	富士製薬工業株式会社	国内	社内資料	評価	有
	5.3.5.2-02	Prevention of endopmetrial hyperplasia by oral progesterone during long-term estradiol replacement. Influence of secretory changes and bleeding pattern.	Moyer	19■■～19■■年		外国	社内資料	参考	無
	5.3.5.2-03	Endometrial tolerance of combined hormone replacement therapy with percutaneous estradiol and oral micronized progesterone in menopausal women: analysis of the cell cycle.	Foidart	19■■～19■■年		外国	社内資料	参考	無

第5部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別	申請電子データ の提出有無
	5.3.5.2-04	Dose dependent effects of oral progesterone on the oestrogenised postmenopausal endometrium.	Lane	不明		外国	BMJ	参考	無
	5.3.5.2-05	Comparative effects of percutaneous estradiol and conjugated estrogens as replacement therapy in postmenopausal women.	Dupont	19■■～19■■年		外国	社内資料	参考	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
	該当なし								
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書									
	該当なし								
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
	5.3.6-01	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT (PBRER) PROGESTERONE/UTROGESTAN	Besins社	—	—	外国	社内資料	参考	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
	5.3.7.1-01	FSN-011-01P-03 症例一覧	富士製薬工業株式会社	—	—	国内	社内資料	評価	—
	5.3.7.1-02	FSN-011-01P-04 症例一覧	富士製薬工業株式会社	—	—	国内	社内資料	評価	—
	5.3.7.1-03	FSN-011-01P-02 症例一覧	富士製薬工業株式会社	—	—	国内	社内資料	評価	—
	5.3.7.2-01	FSN-011-01P-03 副作用一覧	富士製薬工業株式会社	—	—	国内	社内資料	評価	—
	5.3.7.2-02	FSN-011-01P-04 副作用一覧	富士製薬工業株式会社	—	—	国内	社内資料	評価	—
	5.3.7.2-03	FSN-011-01P-02 副作用一覧	富士製薬工業株式会社	—	—	国内	社内資料	評価	—
	5.3.7.3-01	FSN-011-01P-03 重篤な有害事象一覧	富士製薬工業株式会社	—	—	国内	社内資料	評価	—
	5.3.7.3-02	FSN-011-01P-04 重篤な有害事象一覧	富士製薬工業株式会社	—	—	国内	社内資料	評価	—
	5.3.7.3-03	FSN-011-01P-02 重篤な有害事象一覧	富士製薬工業株式会社	—	—	国内	社内資料	評価	—

第5部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別	申請電子データの 提出有無
	5.3.7.4-01	FSN-011-01P-03 臨床検査値の異常変動判定参考基準に抵触した検査項目の一覧	富士製薬工業株式会社	—	—	国内	社内資料	評価	—
	5.3.7.4-02	FSN-011-01P-04 臨床検査値の異常変動判定参考基準に抵触した検査項目の一覧	富士製薬工業株式会社	—	—	国内	社内資料	評価	—
	5.3.7.4-03	FSN-011-01P-02 臨床検査値の異常変動が認められた検査項目の一覧表	富士製薬工業株式会社	—	—	国内	社内資料	評価	—
	5.3.7.5-01	FSN-011-01P-03 臨床検査値推移図	富士製薬工業株式会社	—	—	国内	社内資料	評価	—
	5.3.7.5-02	FSN-011-01P-04 臨床検査値推移図	富士製薬工業株式会社	—	—	国内	社内資料	評価	—
	5.3.7.5-03	FSN-011-01P-02 臨床検査値の解析	富士製薬工業株式会社	—	—	国内	社内資料	評価	—
5.4 参考文献									
	5.4-1	Comparative endometrial histology in postmenopausal women with sequential hormone replacement therapy of estradiol and, either chlormadinone acetate or micronized progesterone.	M. Jondet, M. Maroni, H. Yaneva, S. Brin, F. Peltier-Pujol, C. Pé lissier	—	—	—	Maturitas.	—	—
	5.4-2	Chlormadinone acetate versus micronized progesterone in the sequential combined hormone replacement therapy of the menopause.	C. Pé lissier, M. Maroni, H. Yaneva, S. Brin, F. Peltier-Pujol, M. Jondet	—	—	—	Maturitas.	—	—
	5.4-3	Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial.	Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J	—	—	—	JAMA	—	—

第5部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別	申請電子データの 提出有無
	5.4-4	Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society.	The North American Menopause Society.	—	—	—	Menopause	—	—
	5.4-5	Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond Position Statement by the Executive Committee of the International Menopause Society	Naftolin F, Schneider HP, Sturdee DW	—	—	—	Climacteric.	—	—
	5.4-6	「WHIにおけるエストロゲン単独投与群試験の早期終了の報告」に対する見解と現時点での本邦におけるHRTのあり方.	日本更年期医学会.	—	—	—	日本更年期医学会雑誌	—	—
	5.4-7	Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens.	Ziel HK, Finkle WD	—	—	—	N Engl J Med	—	—
	5.4-8	Ugenas AJ, Ricci CA, Wright JM. Use of the progestogen challenge test to reduce the risk of endometrial cancer.	Gambrell RD Jr, Massey FM, Castaneda TA	—	—	—	Obstet Gynecol	—	—
	5.4-9	Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study.	Persson I, Adami HO, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, Schairer C	—	—	—	BMJ	—	—
	5.4-10	Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort.	Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapon F	—	—	—	Int J Cancer	—	—
	5.4-11	Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study.	Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F	—	—	—	Breast Cancer Res Treat	—	—
	5.4-12	Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI) Trial.	The Writing Group for the PEPI Trial	—	—	—	JAMA	—	—

第5部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別	申請電子データの 提出有無
	5.4-13	Changes in plasma lipoprotein and apolipoprotein composition in relation to oral versus percutaneous administration of estrogen alone or in cyclic association with Utrogestan in menopausal women.	Moorjanis S, Dupont A, Labrie F, Lignieres B. de Cusan L, Dupont P	—	—	—	J Clin Endocrinol Metab	—	—
	5.4-14	ホルモン補充療法ガイドライン2017年版.	日本産科婦人科学会 ／日本女性医学学会	—	—	—	p. 76-81.	—	—
	5.4-15	産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2020	日本産科婦人科学会 ／日本産婦人科医会	—	—	—	p. 56-57.	—	—
	5.4-16	Effect of lower dose of oral conjugated equine estrogen on size and oxidative susceptibility of low density lipoprotein particles in postmenopausal women.	Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al.	—	—	—	Circulation	—	—
	5.4-17	Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study.	Million Women Study Collaborators	—	—	—	Lancet.	—	—
	5.4-18	Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer.	Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer	—	—	—	Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast	—	—
	5.4-19	2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy.	R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group.	—	—	—	CLIMACTERIC	—	—
	5.4-20	American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on menopause-2017 update.	Rhoda H, Neil F, on behalf of the AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee.	—	—	—	ENDOCRINE PRACTICE	—	—
	5.4-21	Goldman-Cecil Medicine 26 th edition.	Goldman, L.	—	—	—	p. 1588-93.	—	—
	5.4-22	Estimation of the percentage of free steroid in undiluted serum by centrifugal ultrafiltration dialysis.	Hammond GL, Nisker JA, Jones LA, Siiteri PK	—	—	—	J.Biol.Chem.	—	—

第5部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別	申請電子データの 提出有無
	5.4-23	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.	梅原千治, 佐藤武雄	—	—	—	ステロイドホルモン 製剤・生理・臨床. 東京: 南江堂; 1967. p.576-88.	—	—
	5.4-24	Micronized progesterone: vaginal and oral uses.	Simon JA	—	—	—	Clinical Obstetrics and Gynecology	—	—
	5.4-25	Progesterone and testosterone hydroxylation by cytochromes P450 2C19, 2C9, and 3A4 in human liver microsomes.	Yamazaki H, Shimada T	—	—	—	Arch Biochem Biophys.	—	—
	5.4-26	The role of cytochrome P450 3A (CYP3A) isoform(s) in oxidative metabolism of testosterone and benzphetamine in human adult and fetal liver.	Mäenpää J, Pelkonen O, Cresteil T, Rane A.	—	—	—	J.Steroid Biochem.Molec.Biol.	—	—
	5.4-27	「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について.	薬生薬審	—	—	—	発0723第6号. 平成30年7月23日.	—	—
	5.4-28	プロゲステロン筋注25mg「F」、プロゲステロン筋注50mg「F」添付文書.	富士製薬工業株式会社	—	—	—	2012年8月改定.	—	—
	5.4-29	Active transport of fluorescent P-glycoprotein substrates: evaluation as markers and interaction with inhibitors.	Wang E-j, Casciano CN, Clement RP, Johnson WW	—	—	—	Biochem Biophys Res Commun.	—	—
	5.4-30	C-7 analogues of progesterone as potent inhibitors of the P-glycoprotein efflux pump.	Leonessa F, Kim J-H, Chiorghis A, Kulawiec RJ, Hammer C, Talebian A, Clarke R	—	—	—	J Med Chem.	—	—

第5部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別	申請電子データ の提出有無
	5.4-31	Localization of breast cancer resistance protein (Bcrp) in endocrine organs and inhibition of its transport activity by steroid hormones.	Dankers ACA, Sweep FCGJ, Pertijs JCLM, Verweij V, van den Heuvel JJMW, Koenderink JB, Russel FGM, Masereeuw R.	—	—	—	Cell Tissue Res.	—	—
	5.4-32	Expression and pharmacological profile of the human organic cation transporters hOCT1, hOCT2 and hOCT3.	Hayer-Zillgen M, Brüss M, Bönisch H.	—	—	—	Br J Pharmacol.	—	—
	5.4-33	Contribution of human cytochrome P450 isoforms to regioselective hydroxylation of steroid hormones.	Niwa T, Yabusaki Y, Honma K, Matsuo N, Tatsuka K, Ishibashi F, Katagiri M.	—	—	—	Xenobiotica.	—	—
	5.4-34	Stereospecific reduction of 5 β -reduced steroids by human ketosteroid reductases of the AKR (aldo-keto reductase) subfamily: role of AKR1C1-AKR1C4 in the metabolism of testosterone and progesterone via the 5 β -reductase pathway.	Jin Y, Mesaros C, Blair IA, Penning TM.	—	—	—	Biochem J.	—	—
	5.4-35	In vitro substrate identification studies for P-glycoprotein-mediated transport: species difference and predictability of in vivo results.	Yamazaki M, Neway WE, Ohe T, Chen I-W, Rowe JF, Hochman JH, Chiba M, Lin JH.	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther.	—	—
	5.4-36	Human P-glycoprotein transports cortisol, aldosterone, and dexamethasone, but not progesterone.	Ueda K, Okamura N, Hirai M, Tanigawara Y, Sacki T, Kioka N, Komano T, Hori R	—	—	—	J Biol. Chem.	—	—
	5.4-37	無月経症におけるProgesterone 負荷試験の診断的意義.	小田高久	—	—	—	日本産婦人科学会雑誌.	—	—
	5.4-38	Plasma levels of progesterone after vaginal, rectal, or intramuscular administration of progesterone.	Nillius SJ, Johansson ED	—	—	—	Am J Obstet Gynecol.	—	—

第5部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別	申請電子データの 提出有無
	5.4-39	GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HORMONE REPLACEMENT THERAPY OF OESTROGEN DEFICIENCY SYMPTOMS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN.	COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP)	—	—	—	European Medicines Agency.	—	—
	5.4-40	Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial.	The Writing Group for the PEPI Trial.	—	—	—	JAMA	—	—
	5.4-41	Micronized progesterone regulation of the endometrial glandular cycling pool.	Dean L, Juan C, Robert J, et al.	—	—	—	International Journal of Gynecological Pathology	—	—
	5.4-42	Efficacy and safety evaluation of Cimicifuga foetida extract in menopausal women.	L. Gao, T Zheng, W. Xue, et al.	—	—	—	Climacteric.	—	—
	5.4-43	Clinical and endometrial effects of oestradiol and progesterone in post-menopausal women.	E. Darl, S Nilsson, O. Axelsson, et al.	—	—	—	Maturitas.	—	—
	5.4-44	Bone protection for early menopausal women in China: standard or half-dose estrogen with progestin? A one-year prospective randomized trail.	Zhu S, Deng Y, Wang Y, et al.	—	—	—	Gynecological Endocrinology.	—	—
	5.4-45	Comparative endocrinological and clinical effects of percutaneous estradiol and oral conjugated estrogens as replacement therapy in menopausal women.	A. Dupont, P. Dupont, L. Cusan, et al.	—	—	—	Maturitas.	—	—
	5.4-46	Maternal use of fertility drugs and risk of cancer in children-a nationwide population-based cohort study in Denmark.	Hargreave, M, et al.	—	—	—	Int J. Cancer	—	—
	5.4-47	Risk for borderline ovarian tumours after exposure to fertility drugs: results of a population-based cohort study.	Bjornholt SM et al.	—	—	—	Human reproduction	—	—
	5.4-48	Progesterone for Acute Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials.	Zeng Y et al.	—	—	—	PLoS One.	—	—

第5部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別	申請電子データ の提出有無
	5.4-49	The unique transcriptional response produced by concurrent estrogen and progesterone treatment in breast cancer cells results in upregulation of growth factor pathways and switching from a Luminal A to a Basal-like subtype.	Eleanor F. Need et al.	—	—	—	BMC Cancer.	—	—
	5.4-50	Progesterone promotes cell migration, invasion and cofilin activation in human astrocytoma cells.	Pina-Medina, Ana Gabriela et al.	—	—	—	Steroids	—	—
	5.4-51	Risk factors for incident venous thromboembolism in active cancer patients: A population based case-control study.	Ashrani, Aneel A et al.	—	—	—	Thrombosis research	—	—
	5.4-52	Concentration of glycosaminoglycan in ovariectomized mice uterus after treatment with ovarian steroids.	Maioral GC et al.	—	—	—	Gynecol Endocrinol.	—	—
	5.4-53	Self-administration of progesterone and synthetic neuroactive steroids by male rhesus monkeys.	Zhiqiang Meng et al.	—	—	—	Drug and alcohol dependence	—	—
	5.4-54	All-cause mortality in young women with endometrial cancer receiving progesterone therapy.	Ruiz, Maria P. et al.	—	—	—	American journal of obstetrics and gynecology	—	—
	5.4-55	Inhibitory effect of progesterone during early embryonic development: Suppression of myocardial differentiation and calcium-related transcriptome by progesterone in mESCs: Progesterone disturb cardiac differentiation of mESCs through lower cytosolic Ca ²⁺ .	Kang, Hee Young et al	—	—	—	Reproductive toxicology	—	—
	5.4-56	Estradiol and progesterone influence on influenza infection and immune response in a mouse model.	Davis, Sarah M et al.	—	—	—	American journal of reproductive immunology	—	—
	5.4-57	Effect of Progesterone and Synthetic Progestins on Whole Blood Clot Formation and Erythrocyte Structure.	Swanepoel, Albe C et al.	—	—	—	Microanal	—	—

第5部添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内・外国)	掲載誌	評価/ 参考の別	申請電子データの 提出有無
	5.4-58	Progesterone-only contraception is associated with a shorter progression-free survival in premenopausal women with WHO Grade I meningioma.	Harland, Tessa A et al	—	—	—	Journal of neuro-oncology.	—	—
	5.4-59	Infertility treatments during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring.	Davidovitch, Michael et al.	—	—	—	Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry.	—	—
	5.4-60	Rescue of the fetal damage associated with high intrauterine pressure by 17 β -estradiol injection in ovariectomized progesterone-treated pregnant mice.	Tadotsu, Daisuke et al.	—	—	—	Endocrine journal.	—	—
	5.4-61	The metabolic fate of C14-progesterone in human subjects	Sandberg AA, Slaunwhite WR.	—	—	—	jcem	—	—
	5.4-62	Berek Novak's Gynecology_2020	Jonathan S.	—	—	—	p. 539-45.	—	—