

## 未承認薬の要望

要 望 者	NPO 法人 Fine ( ファイン )	
優 先 順 位	1 位 ( 全 1 要望中 )	
医 薬 品 名	成 分 名	プロゲステロン ( ソフトカプセル剤 ) Pregn-4-ene-3,20-dione
	販 売 名	Utrogestan ( 仏 )
会 社 名	Besins Healthcare ( ベルギー )	
承 認 国	要望する「効能・効果」は仏国で承認。	
効能・効果	<p>仏国で承認されている「効能・効果」は以下の通りです。</p> <p><b>【経口投与】</b>          プロゲステロン欠損による疾患 ( 障害 )</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 月経前症候群</li> <li>・ 排卵障害または無排卵による月経不順</li> <li>・ 良性乳房疾患</li> <li>・ 閉経前障害</li> <li>・ 閉経後治療 ( エストロゲン補充療法 )</li> </ul> <p><b>【経腔投与】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 卵巣機能不全または卵巣欠損に対するプロゲステロン補充</li> <li>・ 体外受精 ( IVF ) の際の黄体期補充</li> <li>・ 受胎能の低下又は原発性/続発性不妊症 ( 特に排卵障害による ) に対する自然発生又は誘発性の黄体期補充</li> <li>・ 黄体機能不全による妊娠 12 週までの切迫流産または習慣性流産の予防</li> </ul> <p>プロゲステロンの持つ他の全ての適応症で、経腔投与は経口投与の副作用 ( 眠気、けだるさ ) を避けるための代替となる。</p>	
用法・用量	<p>仏国で承認されている「用法・用量」を以下の通りです。</p> <p>適応症や投与経路に関わらず、1 回の投与量は 200mg を超えてはならない。</p> <p><b>【経口投与】</b>          プロゲステロン不全の場合の投与量は通常、1 日当たり 200mg から 300mg である。</p> <p>推奨される投与方法は食事から時間をおいて、就寝前に投与するのが望ましい。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 黄体機能不全 ( 月経前症候群、良性乳腺疾患、月経不順、閉経</li> </ul>	

	<p>前障害)の治療には1日200-300mgを投与。200mgの場合は就寝前に1回、300mgの場合は2回に分けて投与するが、通常は月経周期当たり10日間、17日目から26日まで投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後のホルモン補充療法としてエストロゲンの単独療法は推奨できないため(子宮内膜過形成のリスクから)、プロゲステロンを補助薬として1日200mg投与する。投与方法としては100mgを1日2回投与または就寝前に200mgを1回投与する。投与期間は1周期(1ヶ月)のうち12-14日間または治療周期の後半2週間とする。消退出血が見られた時は、その後約1週間全治療を中止すること。</li> </ul> <p>【経膣投与】</p> <p>カプセルは膣の奥深く挿入すること。</p> <p><u>IVFの際の黄体補充に対してはヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)投与後から妊娠週数12週まで1日400-600mgを2、3回に分けて投与する。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>移植周期の13日目と14日目に100mgのプロゲステロンを各1回投与、その後、15日目から25日まで1日200mgを1回又は2回に分けて投与する。受胎が起こる26日目以降の用量は、最大で1日600mgのプロゲステロンを3回に分けて投与する。この用量は60日目まで(最長12週まで)維持する。</li> <li>受胎能の低下または原発性/続発性不妊症(特に排卵障害による)に対する自然発生又は誘発性の黄体期補充に対しては治療周期の17日目から10日間、1日200-300mgを2回に分けて投与することが望ましい。月経が来ずに妊娠と診断された場合はすぐに投与を再開し、妊娠週数12週まで継続する。</li> <li>黄体機能不全による切迫流産または習慣性流産の予防に対して妊娠週数12週まで1日200-400mgを2回に分けて投与することが望ましい。</li> </ul>
<p>文献・学会発表等のエビデンスに基づく安全性・有効性の評価</p>	<p>(1) 無作為化比較試験等の公表論文(論文ごと)</p> <p>Smitz J, Devroey P, Faguer B, Bourgain C, Camus M, Van Steirteghem AC. A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. Hum Reprod. 1992;7(2):168-75.</p> <p>2つの異なるプロゲステロンの投与方法(筋注と膣座薬)で着床率、妊娠率、流産率を比較した結果、着床率、妊娠率ともに</p>

	<p>膣座薬の方が筋注より高く、流産率は低い結果を示したと記載されています。</p> <p>(2) 教科書等（標準的治療としての記載のあるものごと）  Berck &amp; Novak 's Gynecology 14th Edition.( CHAPTER30、 p1243 )  産婦人科の有名な教科書である Berck &amp; Novak ' s Gynecology に、プロゲステロンの膣座薬の投与方法が取り上げられており、「200mg を 1 日 2 回または 3 回、経膣投与する。」と記載されています。</p> <p>(3) peer-review journal の総説、メタアナリシス（総説等ごと）  Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. Hum Reprod. 2002 Sep; 17(9): 2287-99.  hCG とプロゲステロンの比較を行っており、hCG とプロゲステロン（筋注と経膣投与）の有効性は同程度だが、hCG の投与では OHSS の発症リスクが増加することから、プロゲステロンが黄体補充の第一選択になると結論付け、投与方法は、経膣投与の安全性が最も高いとされていました。</p> <p>(4) 学会又は組織・機構の診療ガイドライン（ガイドラインごと）  1) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. Fertil Steril. 2008 Apr; 89(4): 789-92.  アメリカのガイドラインで、黄体補充として天然型プロゲステロン投与の記載があります。  プロゲステロン補充（筋注と膣座薬投与）を行うことにより、プラセボ群または無治療群と比較して妊娠率が増加する。一方、hCG での黄体賦活ではプロゲステロン補充と比較して OHSS の発症リスクが大幅に増加する。</p> <p>2) 生殖医療ガイドライン 2007 日本生殖医学会編 金原出版株式会社 p237-9.  日本のガイドラインに、黄体補充として天然型プロゲステロン投与の記載があります。  プロゲステロンは、経口投与、筋肉注射、膣座薬投与が可能である。その中でも特に膣座薬投与では、筋肉注射と同等の妊娠</p>
--	---

	<p>率、着床率を得ることができ、更に自己挿入できるので通院の必要がない等、多くの利点がある。しかし、日本ではプロゲステロンの膣座薬が市販されていないため、各施設において独自に作製しているのが現状である。</p> <p>(5) (1)から(4)を踏まえたエビデンスレベルの総合的な評価 生殖補助医療（ART）における黄体補充の天然型プロゲステロンの有効性は、無作為化比較試験で証明されているため、エビデンスレベルは高いと考えられます。また、peer-review journalの総説においてもプロゲステロンの有効性、安全性は高いことが示されており、海外の教科書やガイドラインの記載によると欧米で標準的に使用されていることから、エビデンスレベルは高いと考えられます。</p> <p>(6) 追加すべき試験の種類とその実施方法案 天然型プロゲステロン製剤のART時の黄体補充への使用に際して、医療者サイドから見て必要な試験の実施を希望します。</p>
<p>医療上の必要性に係る基準への該当性</p>	<p>1．適応疾病の重篤性</p> <p>不妊治療はいまや決して特殊なものではなく、不妊当事者のみならず、その周囲のかたがたにとっても、ごく身近な医療となっております。しかしながら現在の日本において、不妊治療の医療環境向上に伴っていないのが、患者にとっての受療環境です。不妊治療患者は、大きく分けて4つの負担を抱えております。それは、経済的負担、身体的負担、精神的負担、時間的負担です。今回はそのうちの「時間的負担」と「身体的負担」を軽減するべく、この要望書を提出するものです。</p> <p>不妊治療では多くの場合、黄体ホルモン補充製剤を使用します。特に体外受精や顕微授精の治療では、胚移植後の黄体ホルモン補充は欠かせません。そのため個人差はありますが、一日おきや毎日のように黄体ホルモン補充の注射のためだけに通院する必要があります。その通院に要する時間、さらには医療施設で受診のために要する時間などの負担が患者へ大きくのしかかっています。通院のために仕事との両立が難しくなり、仕事を辞めざるを得なくなった、あるいは仕事を辞めようか治療を止めようかという悩</p>

みを抱えている患者が多く存在します。仕事に限らずとも、毎日の通院と受診という拘束時間が長いことは、患者にとっては精神的にも時間的にも大きな負担であることには変わりありません。場合によっては、注射のみの通院で、ほぼ一日つぶれてしまうということも少なくありません。このようなことから、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考えます。

## 2. 医療上の有用性

体外受精や顕微授精の際には移植後より着床促進のために黄体補充を行う必要があります。現在日本では hCG の注射あるいはプロゲステロンの注射が利用できますが、hCG では OHSS のリスクが高くなる可能性があり、またプロゲステロンの注射は筋肉注射であるため、痛みが伴うというデメリットがあります。海外の患者団体からの情報によると、彼女たちの多くは膣座薬を使用しているようですが、日本ではまだそのような薬剤が発売されておられません。しかし、連日の筋肉注射では部位が固くなってしまい、それを苦痛に感じる患者も多くいます。そのような場合、院内製剤やクリニックを通じた個人輸入の膣座薬を使用することが少なくありません。しかしながら院内製剤ではその質の安定性に欠け、またごく一部の、特定のクリニックでしか使用できないというデメリットもあります。もちろん公立病院では使用できず、患者にとっては公平性に欠けます。また個人輸入の場合は、万が一健康被害が起こった際にはすべて自己責任となってしまう、なんの補償も受けることができません。私たち患者はそのリスクをすべて個人で負わなくてはならないのです。

膣座薬はすでに海外で広く利用されており、教科書等にも記載があることから、「ウ 欧米において標準的治療に位置づけられている」に該当すると考えられます。私たちは日本国内においても、海外と同様にこの天然型プロゲステロンの膣座薬が、日本全国すべての病院で、自由に、かつ製薬会社によるしっかりとした補償と安全管理のもとで、安心して使用できるようになることを心から願っております。

何とぞ私たち不妊患者の状況を鑑み、一日も早く天然型プロゲステロンの膣座薬を安全に使用できるよう、早期承認していただけますようお願い申し上げます。