

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

要 望 者 (該当するものにチェックする。)	☒ 学会 (学会名；日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本周産期・新生児医学会、日本早産学会) ☐ 患者団体 (患者団体名；) ☐ 個人 (氏名；)	
要望する 医薬品	成 分 名 (一 般 名)	プロゲステロン (JAN)
	販 売 名	ウトロゲスタン腔用カプセル 200mg
	会 社 名	富士製薬工業株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	☐ 未承認薬 ☒ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	自然早産の既往歴または子宮頸管長短縮を有する単胎妊婦における早産抑制
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	妊娠 16 週から 36 週まで、プロゲステロンとして 1 日 1 回 200mg を経腔投与する
	備 考	(特記事項等) ☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品	約 5.5 万人 <推定方法> 早産歴がありかつ子宮頸管長が短縮している被験者もいるため、計	

の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	算に重複あり ●子宮頸管短縮（妊娠中期に 25mm 以下）している単胎妊婦：妊婦全体の 2%、1.5 万人（令和 5 年度の妊娠届出数：約 75 万人） ●自然早産の既往歴のある単胎妊娠女性：早産率は約 6%、4 万人（出生数（2024 年度）：約 68 万人）
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) <効能・効果> 生殖補助医療における黄体補充 <用法・用量> プロゲステロンとして 1 回 200 mg を 1 日 3 回、胚移植 27 日前より経膈投与する。妊娠が確認できた場合は、胚移植後 9 週（妊娠 11 週）まで投与を継続する。
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)	1. 適応疾病の重篤性 ☒ ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） ☐ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 早産は、妊娠 22 週から 36 週までの出産であり、この時期に生まれた新生児は臓器や器官が未熟なため、合併症や発達障害のリスクがある。また、22 週未満は流産となること、22～23 週で産まれた胎児の死亡率は約 34%（2008～2012 年）であること、また新生児集中治療室（Neonatal Intensive Care Unit：NICU）での 24 時間体制の高度な医療提供が必要となることなど胎児にとっては致命的である。以上のことから、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると考えた。 2. 医療上の有用性 ☒ ア 既存の療法が国内にない ☐ イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている ☐ ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠) 早産に関連して使用される薬剤（例：リトドリン塩酸塩など）は、主に子宮収縮抑制を目的とした対症療法であり、早産の発症そのもの

	のを予防する適応を有しない。日本国内において早産リスクの低減を目的として承認されている医薬品は存在していないことから、「ア 既存の療法がない」に該当すると考えた。 加えて、後述するウトロゲスタンの欧米等における承認状況、ガイドライン記載状況や国内外文献の内容から、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違いなどを踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」にも該当すると考えた。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	☒ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。) 日本産科婦人科学会主導で全国の分娩取り扱い施設における早産に対するプロゲステロンの使用実績や使用希望についての実態調査を実施(「備考」項目に記載)。
備 考	日本産科婦人科学会主導で全国の分娩取り扱い施設における早産に対するプロゲステロンの使用実績や使用希望についての実態調査を実施(アンケート実施期間: 2025 年 12 月 1 日~31 日、対象施設 2112 施設のうち 647 施設から回答) 【結果】 ・既往早産に対するプロゲステロン膣剤 既往早産に対する使用経験のある施設は全体の 17%であった。使用経験がある施設は年間数例で使用している施設が約半数であった。使用時期としては 16~19 週が最も多かった。 ・頸管長短縮に対するプロゲステロン膣剤 頸管長短縮に対する使用経験のある施設は全体の 16%であった。使用経験がある施設は年間数例で使用している施設が約半数であり既往早産と同等だった。使用時期としては既往早産例よりも妊娠週数が経過して使用する頻度が増加した。 ・既往早産や頸管長短縮に対してプロゲステロン膣剤が保険適用となったら使用したいか(全施設) 約 80%の施設で使用希望を認めた 以上より、プロゲステロン膣剤は、実臨床での使用経験を認め、会員の中でも保険適用希望が高いことがわかった。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認	☐ 米国 ☒ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☒ 豪州
--------------	---

状況 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）	〔欧米等 6 か国での承認内容〕	
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）
	米国	販売名（企業名）
		Prometrium (Solvay Pharmaceuticals)
		効能・効果
		①子宮内膜増殖症の予防 ②続発性無月経
	英国	用法・用量
		①エストロゲンを服用している子宮のある女性は、28 日周期につき 12 日間連続して、就寝前に 200mg を 1 日 1 回経口投与する。 ②就寝前に 10 日間、1 日 1 回 400mg 経口投与する。
		備考
		要望効能・効果での承認なし
	独国	販売名（企業名）
		Utrogestan Vaginal 200mg Capsules (Besins Healthcare)
		効能・効果
		①生殖補助医療（ART）周期中の黄体補充 ② <u>単胎妊娠で子宮頸管が短い（中期超音波検査による子宮頸管長が 25mm 以下）および/または自然早産の既往歴がある女性の早産予防</u>
	仏国	用法・用量
		①受精卵移植日から少なくとも妊娠 7 週目まで、遅くとも妊娠 12 週目までに、600mg を 1 日 3 回に分けて経腔投与する。 ②妊娠 20 週から 34 週目頃まで、1 日 200mg を就寝前に経腔投与する。
		備考
	独国	販売名（企業名）
		Utrogest® Luteal 200 mg (Besins Healthcare)
		効能・効果
		生殖補助療法（ART）における黄体サポート
	独国	用法・用量
		推奨療法は、400～600mg hCG 注射の日から少なくとも妊娠 7 週目まで、ただし妊娠 12 週目を超えない期間、1 日 2～3 回に分けて経腔投与する。
		備考
		要望効能・効果での承認なし
	仏国	販売名（企業名）
		Utrogestan Vaginal 200mg Capsules (Besins Healthcare)
	仏国	効能・効果
		経腔投与の効能のみ記載 ①卵巣機能不全（卵子提供）の女性における卵巣不全または完全欠乏に対するプロゲステロン補充 ②体外受精（IVF）周期中の黄体補充 ③自然周期または誘発周期中（特に排卵不全

			による低受精症または原発性もしくは続発性不妊症の場合) ④妊娠 12 週目までの黄体機能不全による切迫流産または再発性流産の予防
		用法・用量	①治療レジメン ・移植周期の 13 日目と 14 日目に 100mg/日を経腔投与する。 ・周期の 15 日目から 25 日目までは 200mg を 1 日 1 回または 2 回に分けて経腔投与する。 ・周期の 26 日目から投与する。妊娠初期の場合は、最大 600mg/日を 3 回に分けて経腔投与する。この投与は 60 日目まで、遅くとも妊娠 12 週目まで継続する。 ②推奨用量は、hCG 注射日から妊娠 12 週目まで 1 日 400～600mg を 2～3 回に分けて経腔投与する、 ③推奨用量は、周期 17 日目から 10 日間、1 日 200～300ng を 2 回に分けて経腔投与する。月経が再開せず妊娠が診断された場合は、妊娠 12 週目までに速やかに治療を再開する。 ④推奨用量は、妊娠 12 週目まで、1 日 200～400mg を 2 回に分けて経腔投与する。
		備考	要望効能・効果での承認なし
	加国	販売名（企業名）	UTROGESTAN (Besins Healthcare)
		効能・効果	体外受精（IVF）周期中の黄体補充
		用法・用量	推奨用量は、受精卵移植日から少なくとも妊娠 7 週目まで、遅くとも妊娠 12 週目までに、1 日 600mg を分けて経腔投与する。
		備考	要望効能・効果での承認なし
	豪州	販売名（企業名）	UTROGESTAN (Besins Healthcare)
		効能・効果	①生殖補助医療（ART）周期における黄体サポート ②子宮頸管が短い（中期超音波検査による子宮頸管長が 25mm 以下）および/または自然早産の既往歴のある単胎妊娠女性の早産予防 ③現在の妊娠中に出血があり、過去に 3 回以上の流産歴がある女性における原因不明の

			切迫流産の治療。
	用法・用量	①推奨用量は、胚移植日から少なくとも妊娠 7 週まで、遅くとも妊娠 12 週まで、1 日 600mg を 3 回に分けて経膣投与する。 ②通常用量は 1 日 200mg で、就寝前に経膣投与することが推奨される。治療は第 2 トリメスター（妊娠 16～24 週）から開始でき、妊娠 36 週の終わりまで、または出産まで継続する必要がある。 ③通常用量は 1 日 2 回（朝晩）400mg。治療は妊娠第 1 トリメスター中に膣頸出血の最初の兆候が現れた時点で開始する必要がある。治療は少なくとも妊娠 16 週まで継続する必要がある。	
	備考		

欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてののみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドライン	

		の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ	

		る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等＞

1) 検索式：

下記検索式を設定し、Article type を Clinical Trial、Randomized Controlled Trial にしぼった。

(progesterone OR "micronized progesterone" OR "natural progesterone") AND

(vaginal OR intravaginal OR "vaginal administration" OR "vaginal gel" OR "vaginal insert") AND

(placebo OR "placebo-controlled trial" OR "randomised trial" OR "randomized trial") AND

(singleton pregnancy OR pregnancy) AND

(recurrent preterm birth OR history of preterm birth OR spontaneous preterm birth OR short cervix OR cervical shortening) AND

(preterm birth OR premature birth)

検索日時：2025/10/27

データベース：Pubmed

検索結果：42 件（うち 1 件は、2024 年に撤回されている論文である）

選定理由

子宮頸管が短いまたは早産歴のある単体妊婦における膣プロゲステロンの早産に対する効果をプラセボ群と比較した臨床試験がヒットするように検索式を設定し、Article type を Clinical Trial、Randomized Controlled Trial にしぼった。その結果、42 件がヒットし、内容を精査したところ、無作為化比較試験や薬物動態試験等に該当する論文は下記 9 件であった。一部は後述する「Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシスメタ解析」の報告にも用いられている。その他は、注射剤、 pessary、双胎妊娠や早産率以外の評価に関するものであった。

＜海外における臨床試験等＞

1) da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(2): 419-24, Prophylactic administration of progesterone by vaginal

suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study.

ハイリスク妊婦（早産の既往、子宮奇形、子宮頸管長無力症）における早産率の低下に対する予防的膣プロゲステロンの効果を検証。ハイリスク単胎妊婦 142 例に対し、妊娠 24 週～34 週の間プロゲステロン 100mg またはプラセボを膣坐剤で毎日投与した。早産率は 21.1%（142 例中 30 例）であり、34 週未満出産はプラセボ群（18.5%）の方がプロゲステロン群（2.7%）よりも多かった（ $P < .05$ ）

2) Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group., N Engl J Med. 2007;357(5):462-9, Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix.

子宮頸管が短い女性のプロゲステロンと早産リスクを検証。通常の産前検診で受診した妊婦 24,620 名を対象に、妊娠週数中央値 22 週（範囲 20～25 週）に経膣超音波検査により子宮頸管長を測定した。子宮頸管長が 15mm 以下の女性は 413 名（1.7%）であり、この 413 名のうち 250 名（60.5%）が妊娠 24～34 週にかけて膣内プロゲステロン（毎晩 200mg）投与群またはプラセボ投与群に無作為に割り付けられた。妊娠 34 週未満の自然分娩は、プロゲステロン群ではプラセボ群と比較して少なかった（19.2% vs. 34.4%、相対リスク 0.56、95%信頼区間[CI]0.36～0.86）。

3) DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, Soma-Pillay P, Porter K, How H, Schackis R, Eller D, Trivedi Y, Vanburen G, Khandelwal M, Trofatter K, Vidyadhari D, Vijayaraghavan J, Weeks J, Dattel B, Newton E, Chazotte C, Valenzuela G, Calda P, Bsharat M, Creasy GW, Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;30(5):697-705., Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.,

中期の超音波検査で頸管長が短いことが確認された女性の早産予防に対する膣プロゲステロンの有効性を検証。妊娠 18 週から 22 週までの間に女性を無作為に割り付け、90mg の膣プロゲステロンゲルまたはプラセボを毎日投与した。頸管長 < 28 mm の女性は、プロゲステロン群は 313 人中 19 人、プラセボ投与群は、307 人中 27 人であった。子宮頸管長 < 28 mm の女性での 32 週未満での早産率は、プロゲステロンを投与されたグループのほうがプラセボを投与されたグループよりも有意に低かった（0% vs. 29.6%、 $P = 0.014$ ）。

4) O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, DeFranco EA, Fusey S, Soma-Pillay P, Porter K, How H, Schackis R, Eller D, Trivedi Y, Vanburen G, Khandelwal M, Trofatter K, Vidyadhari D, Vijayaraghavan J, Weeks J, Dattel B, Newton E, Chazotte

C, Valenzuela G, Calda P, Bsharat M, Creasy GW, *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):687-96, Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

自然早産の既往歴のある女性において膣プロゲステロンの予防的投与が早産リスクを低減するかを検証。自然早産の既往歴を有する 659 名を登録し、妊娠 18 週 0 日から 22 週 6 日の間に被験者は、プロゲステロン膣ジェル 90mg または、プラセボを 1 日 1 回午前中に投与する群に無作為に割り付けられ、分娩、妊娠 37 週または早期破水の発生まで投与された。膣プロゲステロンによる予防的治療は、再発性早産（32 週未満）の頻度を減少させなかった。（プロゲステロン群では 10.0% (n = 31)、プラセボ群では 11.3% (n = 34)、0.9 (0.52 to 1.56)。

プラセボとの間に有意差が得られなかった原因について、サンプルサイズ、プロゲステロン投与量、既往歴を含む対象集団、プラセボ効果、薬剤投与のタイミング等が検討され、既往の早産歴の違いが影響している可能性を考察している。

5) Majhi P, Bagga R, Kalra J, Sharma M, *J Obstet Gynaecol.* 2009;29(6):493-8, Intravaginal use of natural micronised progesterone to prevent pre-term birth: a randomised trial in India.

自然早産の既往歴のある女性において膣プロゲステロンの予防的投与が早産リスクを低減するかを検証。前向き無作為比較試験において、過去に 1 回以上自然早産を経験している妊婦 100 名を 2 つのグループに無作為に分けられた。グループ 1 の女性は、妊娠 20～24 週から 36 週まで、1 日 1 回 100mg のプロゲステロンを膣内に投与し、グループ 2 はプロゲステロンを投与しなかった。37 週未満の早産はグループ 1 で有意に低かった（12% vs 38%、 $p = 0.002$ ）が、34 週未満の早産は同程度であった。

6) Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, Vijayaraghavan J, Trivedi Y, Soma-Pillay P, Sambarey P, Dayal A, Potapov V, O'Brien J, Astakhov V, Yuzko O, Kinzler W, Dattel B, Sehdev H, Mazheika L, Manchulenko D, Gervasi MT, Sullivan L, Conde-Agudelo A, Phillips JA, Creasy GW; PREGNANT Trial, *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):18-31, Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

子宮頸管短縮が認められた女性に対する微粉化膣プロゲステロンゲルの早産および新生児合併症に対する有効性・安全性を検証。妊娠 19 週 0 日～23 週 6 日時点で超音波検査で頸管長が短い（10～20mm）単胎妊娠の無症候性女性を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験。無作為に割り付けられた 465 名の女性のうち、7 名が追跡調査から脱落し、458 名（膣内

プロゲステロンゲル群、n=235；プラセボ群、n=223）が解析対象となった。腔内プロゲステロン群（90mg/日）では、プラセボ群と比較して、妊娠 33 週未満の早産率が低かった（8.9%（n=21）対 16.1%（n=36）；相対リスク（RR）0.55；95%信頼区間（CI）0.33-0.92；P=0.02）。

7) Norman JE et al, Lancet. 2016-21;387(10033):2106-2116, Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial.

早産に対する腔プロゲステロン予防（OPPTIMUM 研究）：多施設ランダム化二重盲検試験。早産リスクのある女性（妊娠 34 週 0 日以下の自然分娩歴、子宮頸管長 25mm 以下、または胎児フィブロネクチン検査陽性と早産の他の臨床リスク因子（以前の妊娠での早産歴、第 2 トリメスター流産、前期破水、異常スメアを治療するための子宮頸管処置歴のいずれか）が原因）1228 人（プラセボ群 610 人、プロゲステロン群 618 人）を対象に、妊娠 22～24 週から 34 週まで 1 日 200mg の腔プロゲステロンを投与する二重盲検ランダム化プラセボ対照試験を実施し、妊娠および児の転帰に及ぼす影響を検証。プロゲステロンは、産科的アウトカム（34 週未満の胎児死亡または出生）の有意な低下は認められなかった（OR 0.86、95% 信頼区間 0.61～1.22）。

腔内プロゲステロンが特に子宮頸管短縮女性に有効であるとの仮定を支持するデータは得られなかったが、子宮頸管短縮サブグループにおけるオッズ比の点推定値は、これまでに実施された当該女性におけるプロゲステロン投与試験のメタアナリシス解析での報告値と類似していた。また患者データを解析した結果、コンプライアンスの適切性が懸念されている。著者らは、コンプライアンスが最適でなかったことについて、全体的な結果に大きな影響を与えなかったと結論しているものの、本試験の弱点であることを考察している。

8) Ashoush S, El-Kady O, Al-Hawwary G, Othman A, Acta Obstet Gynecol Scand. 2017;96(12):1460-1466. The value of oral micronized progesterone in the prevention of recurrent spontaneous preterm birth: a randomized controlled trial.

自然早産の既往歴のある妊婦に対する経口微粉プロゲステロンの早産への効果を検証。妊娠 37 週未満で自然早産の既往歴のある単胎妊娠 212 例を、プロゲステロン群（14～18 週から 37 週または分娩まで、100mg の経口微粒化プロゲステロンを 6 時間ごとに投与）とプラセボ群に無作為に割り付けた。自然早産率を主要評価項目とした

プロゲステロン群は妊娠週数が遅く、子宮収縮抑制から出産までの期間が長かった（それぞれ 35.4 週 vs. 33.9 週、 $p = 0.01$ 、87 日 vs. 36 日、 $p < 0.001$ ）。自然早産の相対リスクは 0.7（95%信頼区間 0.54-0.92、 $p = 0.01$ ）であった。

＜日本における臨床試験等※＞

9) Hayashi M, Oi R, Otsuki K, Yoneda N, Nagamatsu T, Kumasaka R, Miyakoshi K, Aoki H, Tanaka K, Kumazawa K, Ohkuchi A, Matsuda Y, Nakai A, J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(25): 8012-8018., Effects of prophylactic vaginal progesterone administration on mild cervical shortening (TROPICAL study): a multicenter, double-blind, randomized trial.

軽度の子宮頸管短縮のある女性において、予防的な膣プロゲステロン投与によって子宮頸管長を維持し、早産率を低下させることができるかどうかを確認することを目的に、多施設共同並行群間二重盲検ランダム化プラセボ対照試験を実施。妊娠 16～23 週の超音波検査による子宮頸管長が 25～30 mm 未満の無症候性単胎妊娠の女性に膣プロゲステロン投与（妊娠 16～33 週まで 1 日 200 mg）を行った。主要評価項目は妊娠 34 週の子宮頸管短縮率、副次的評価項目はそれぞれ早産率。いずれの評価項目もプラセボ群に比較して有意な変化は認められなかった。しかしながら、早産はプラセボ群の 1 人の患者を除き、すべて妊娠 34 週以降に発生し、プロゲステロン群はプラセボ群よりも 37 週前の早産率が低かった（それぞれ 3.4% 対 15.0%、 $p < .05$ ）

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

（2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

以下の検索式でメタ分析に記事の種類を絞り検索

データベース：PubMed

検索式：(progesterone) AND (placebo OR "placebo-controlled trial") AND (singleton pregnancy OR pregnancy) AND (recurrent preterm birth OR history of preterm birth OR spontaneous preterm birth OR short cervix) AND (preterm birth OR premature birth)

検索日時：2025/9/30

検索結果：32 件

32 件のうち、子宮頸管が短いまたは早産歴のある単体妊婦におけるプラセボに対する膣プロゲステロンの早産抑制効果の研究を含むメタ分析は、8 件であった。残りの 23 件は、多胎妊娠や流産に対するプロゲステロンの効果や 17OHPC、頸管短縮術との比較に関するメタ分析であった。

以下に子宮頸管が短いまたは早産歴のある単体妊婦における膣プロゲステロンの効果を研究するメタ分析を記載する。

1) Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short

cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data, *Am J Obstet Gynecol.* 2012 ;206(2):124.e1-19.

5 つの高品質の二重盲検プラセボ対象試験のメタ分析。子宮頸管長 25mm 未満の女性 775 人を対象にプロゲステロンの早産率の予防効果を検証。膣プロゲステロン投与は、妊娠 33 週未満（相対リスク [RR] 0.58、95%信頼区間 [CI] 0.42-0.80）、妊娠 35 週未満（相対リスク [RR] 0.69、95%信頼区間 [CI] 0.55-0.88）、妊娠 28 週未満（相対リスク [RR] 0.50、95%信頼区間 [CI] 0.30-0.81）の早産率、呼吸窮迫症候群（相対リスク [RR] 0.48、95%信頼区間 [CI] 0.30-0.76）、新生児罹患率および死亡率（相対リスク [RR] 0.57、95%信頼区間 [CI] 0.40-0.81）の有意な低下と関連していた。

2) Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth, *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 31;2013(7):CD004947.

36 件のランダム化比較試験（女性 8,523 人、乳児 12,515 人）が対象。自然早産の既往歴のある女性に対するプロゲステロン投与は、プラセボ群と比較して、34 週未満の早産（研究 5 件、女性 602 人、平均 RR 0.31、95% CI 0.14 ~ 0.69）、37 週未満の早産（研究 10 件、女性 1,750 人、平均相対リスク 0.55、95% 信頼区間 0.42 ~ 0.74）であり、有意な早産率の低下が認められた。

また、超音波検査で子宮頸管短縮が確認された女性に対するプロゲステロンとプラセボの比較では、プロゲステロンはプラセボと比較した場合、妊娠 34 週未満の早産リスク（研究 2 件、女性 438 名、相対リスク 0.64、95%信頼区間 0.45 ~ 0.90）、妊娠 28 週未満の早産リスク（研究 2 件、女性 1115 名、相対リスク 0.59、95%信頼区間 0.37 ~ 0.93）は、統計的に有意に減少と関連していた。

3) Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Hassan SS. Vaginal progesterone decreases preterm birth $\leq$ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study, *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):308-17.

5 つの高品質の二重盲検プラセボ対象試験のメタ分析。子宮頸管長 25mm 未満の女性 974 人を対象にプロゲステロンの早産率の予防効果を検証。膣プロゲステロン投与は、妊娠 34 週未満の早産のリスクを有意に低下させた（RR:0.66、CI:0.52-0.83、P=0.0005）

4) Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcome in singleton gestations with a short cervix: A

meta-analysis of individual patient data, *Am J Obstet Gynecol*, 2018;218(2):161-180,
 (5つの高品質の二重盲検プラセボ対象試験のメタ分析。子宮頸管長 25mm 未満の女性 974 人を対象にプロゲステロンの早産率の予防効果を検証。膣プロゲステロン投与は、妊娠 33 週未満の早産のリスクを有意に低下させた (RR:0.62、CI:0.47-0.81、P=0.0006))

5) Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Erez O, Pacora P, Nicolaides KH. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis, *Am J Obstet Gynecol*, 2018;219(1):10-55.

膣プロゲステロンとプラセボを比較した試験 5 件 (女性 265 名) と、子宮頸管縫縮術と子宮頸管縫縮なしを比較した試験 5 件 (女性 504 名) が対象としたメタ分析。膣プロゲステロンとプラセボと比較して、妊娠 35 週未満および 32 週未満の早産、複合周産期罹患率/死亡率、新生児敗血症、複合新生児罹患率、および新生児集中治療室入院のリスクを有意に減少させた (RRs 0.29 to 0.68)。子宮頸管縫縮術は、子宮頸管縫縮なしと比較して、妊娠 37 週未満、35 週未満、32 週未満および 28 週未満の早産、複合周産期罹患率/死亡率、および出生体重 1500g 未満のリスクを有意に減少させた (RRs 0.64-0.70)。調整された間接比較メタアナリシスでは、早産または周産期の有害結果の軽減に関して、膣プロゲステロンと子宮頸管縫縮術の間に統計的に有意な差は見られなかった。

6) Boelig RC, Della Corte L, Ashoush S, McKenna D, Saccone G, Rajaram S, Berghella V. Oral progesterone for the prevention of recurrent preterm birth: systematic review and metaanalysis, *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2019 ;1(1):50-62.

選択基準を満たした経口プロゲステロンとプラセボを比較した 3 件の試験 (対象患者数 386 名: 経口プロゲステロン群 196 名、プラセボ群 190 名) が対象。メタ分析では、プラセボと比較した経口プロゲステロン投与により、妊娠 37 週未満での早産リスクの有意な減少 (42% vs. 63%、P=.0005、相対リスク 0.68、95%信頼区間 0.55~0.84)、妊娠 34 週未満での早産リスクの有意な減少 (29% vs. 53%、P <.00001、相対リスク 0.55、95%信頼区間 0.43~0.71)、および分娩時の妊娠週数の上昇 (平均差 1.71 週、95%信頼区間 1.11~2.30) が実証された。

7) Conde-Agudelo A, Romero R. Does vaginal progesterone prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation and a history of spontaneous preterm birth? Evidence from a systematic review and meta-analysis, *Am J Obstet Gynecol*. 2022 ; 227(3): 440-461.e2.

自然早産の履歴のある単胎妊娠における再発性早産および周産期の有害転帰を予防するための膣プロゲステロンの有効性と安全性を評価するためにメタ

分析を実施。10 件の研究（女性 2,958 名）が包含基準を満たし、うち 7 件はサンプルサイズが 150 名未満（小規模研究）、3 件はサンプルサイズが 600 名以上（大規模研究）であった。7 件の小規模研究のうち、4 件はバイアスリスクが高く、2 件はバイアスの懸念が多少あり、1 件のみバイアスリスクが低いと判断された。膣プロゲステロンは、妊娠 37 週未満の早産リスク（相対リスク 0.64、95%信頼区間 0.50-0.81、 $I^2=75\%$ 、95%予測区間 0.31-1.32、エビデンスの質は非常に低い）、および妊娠 34 週未満の早産リスク（相対リスク 0.62、95%信頼区間 0.42-0.92、 $I^2=66\%$ 、95%予測区間 0.23-1.68、エビデンスの質は非常に低い）を有意に減少させた。

サブグループ解析の結果、膣プロゲステロンは、小規模試験において妊娠 37 週未満の早産リスク（相対リスク 0.43、95%信頼区間 0.33-0.55、 $I^2=0\%$ ）および妊娠 34 週未満の早産リスク（相対リスク 0.27、95%信頼区間 0.15-0.49、 $I^2=0\%$ ）を低下させたが、大規模試験では低下させなかった（妊娠 37 週未満の早産では相対リスク 0.98、95%信頼区間 0.88-1.09、 $I^2=0\%$ 、妊娠 34 週未満の早産では相対リスク 0.94、95%信頼区間 0.78-1.13、 $I^2=0\%$ ）。バイアスリスクの低い研究に限定した感度分析の結果、膣内プロゲステロンは妊娠 37 週未満（相対リスク 0.96、95%信頼区間 0.84-1.09）および妊娠 34 週未満（相対リスク 0.90、95%信頼区間 0.71-1.15）の早産リスクを低下させないことが示された。

妊娠 37 週未満および妊娠 34 週未満の早産に関するメタアナリシスでは、ファンネルプロットの非対称性と、固定効果モデルとランダム効果モデルから得られたプールされた相対リスクの顕著な差異により、小規模研究による影響が顕著であることが明確に示された。小規模研究の影響を調整した結果、膣プロゲステロンの 37 週未満（相対リスク、0.86、95%信頼区間、0.68-1.10）および 34 週未満（相対リスク、0.92、95%信頼区間、0.60-1.42）の早産に対する影響は著しく減少し、有意ではなかった。

8) Care A, Nevitt SJ, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, Tudur Smith C, Alfirevic Z. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis, BMJ. 2022 ; 15: 376:e064547.

単胎妊娠で自然早産または頸管長が短い女性の自然早産を予防するために、安静、頸管縫縮術（マクドナルド法、シロッカ法、または種類を特定しない頸管縫縮術）、頸管ペッサリー、魚油またはオメガ脂肪酸、栄養補助食品（亜鉛）、プロゲステロン（筋肉内、経口、または膣）、予防的抗生物質、予防的子宮収縮抑制剤、介入の組み合わせ、プラセボ、または無治療（対照）の有効性を比較。膣プロゲステロン投与に関しては、34 週未満の早産（40 件の試験、妊婦 13,310 名）を解析した。膣プロゲステロン投与は、プラセボまたは無治療を対照群とした場合、34 週未満の早産女性の減少と関連していた（オッズ比 0.50、95%信頼区間 0.34~0.70、エビデンスの確実性は高い）。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

1) Williams OBSTETRICS 26th edition

ACOG や SMFM は、単胎妊娠で、過去に早産の既往があるか、または過去に早産歴はないものの超音波検査で子宮頸管短縮が確認された人にプロゲステロンの使用を推奨している。

プロゲステロンの早産予防に関して、依然矛盾したエビデンスも存在しており、さらなる研究が必要と考えている。

＜日本における教科書等＞

1) なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

1) 米国 米国産婦人科学会（ACOG）のガイドライン

効能・効果：早産、単胎妊娠、子宮頸管短縮の既往歴のある患者には、経プロゲステロンが治療選択肢として考慮される可能性がある。しかし、子宮頸管短縮がない場合の経プロゲステロンの有効性は証明されておらず、17-OHPC の代替として考慮すべきではない。

2) 英国 英国国立医療技術評価機構（NICE）ガイドライン

効能・効果：以前に早産または流産を経験し、妊娠 16 週+0 日から 24 週+0 日の間に測定された子宮頸管長が 25 mm 以下の女性には、予防的経プロゲステロンまたは予防的子宮頸管縫縮のいずれかの選択肢が提供される。

用法・用量：妊娠 16 週から 24 週の間治療を開始し、少なくとも 34 週まで継続

3) 独国 ドイツ産科婦人科学会（DGOG）ガイドライン

効能・効果：一次予防：早産歴のある単胎妊娠女性には、プロゲステロン投与を考慮する。

二次予防：妊娠 24 週+0 週以前に超音波検査で測定した子宮頸管長が 25mm 以下である単胎妊娠の女性は、腔内にプロゲステロン投与をする。

用法・用量：一次予防：妊娠 16 週からプロゲステロン投与を開始し、36 週+0 週を考慮する。

二次予防：妊娠 36+6 週まで毎日腔内にプロゲステロン投与をする必要がある（200mg カプセル/日または 90mg ゲル/日）

4) 仏国 フランス国立産婦人科医会（CNGOF）ガイドライン

効能・効果：プロゲステロン療法が推奨されるのは、妊娠 16 週から 24 週の間子宮頸管長が 20mm 未満であり、早産の既往がなく単胎妊娠の無症状の妊婦のみ。17-ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル（17OHPC）は、早産の既往のない単胎妊娠の女性集団における早産の一次予防には推奨されない（グレード C）。

用法・用量：最長 36 週まで毎日天然微粉化プロゲステロンを毎日経腔投与する。

5) 加国 カナダ産科婦人科学会 (SOGC) のガイドライン

効能・効果：過去の自然早産の履歴に基づいてリスクが高まっている女性、または子宮頸管長が短い(中程度:16～24 週の間に経腔超音波検査で 25mm 以下)女性における自然早産のリスクを軽減する。

用法・用量：単胎妊娠における自然早産の予防を目的とした場合は、1 日 200 mg の腔微粒化プロゲステロン投与が推奨される(強力/中程度)。

6) 豪州 Australian Preterm Birth Prevention Alliance

効能・効果：妊娠 16 週から 24 週の間に子宮頸管が短縮していることが判明した場合、妊娠 20 週から 34 週の間に自然早産(の既往歴があるすべての症例に天然腔プロゲステロンが処方される

用法・用量：子宮短縮例は妊娠 36 週まで毎晩 200 mg の天然腔プロゲステロンを投与する。早産歴のある妊婦は妊娠 16 週から 36 週まで毎晩天然腔プロゲステロン 200mg を投与する。

<日本におけるガイドライン等>

1) 産婦人科診療ガイドライン ―産科編 2023 CQ301 頸管無力症など、流早産ハイリスク妊婦の抽出とその対応は？

8.早産予防としての黄体ホルモン療法の有効性について尋ねられたら、有効性は示唆されるものの、適切な対象、投与方法についての高いレベルのエビデンスは十分ではないと答える (C)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) 症例報告

2025 年日本産婦人科学会及び日本周産期・新生児期医学会学術集会におけるポスターおよび口頭発表

●当院における子宮頸管長短縮妊婦に対するプロゲステロンと腔剤投与による早産予防効果の検討(日本産婦人科学会 ポスター 2025)

[演者] 今村 加代(島根大附属病院)

単胎妊娠で、頸管長短縮(25mm 未満)症例におけるプロゲステロン腔錠の有効性について検討することを目的とした検証。2021 年 1 月から 2024 年 6 月までに当院で管理しえた頸管長短縮(25mm 未満)かつ単胎妊娠(頸管縫縮術なし)61 例を対象とし、プロゲステロン腔錠を使用した 28 例(P 群)と使用していない 33 例(C 群)を後方視的に検討した。34 週未満と 37 週未満の早産率は C 群よりも P 群で低いものの両群間に有意差は認めなかった(7.1% vs 21.9% : $p=0.188$, 21.4% vs 34.4% : $p=0.228$)

●当院における早産既往のない頸管短縮症例に対するプロゲステロン膣坐剤の使用経験（日本産婦人科学会 ポスター 2025）

[演者] 細川 満由（亀田総合病院）

当院における早産既往のない頸管長短縮症例に対する膣坐剤の使用成績について報告。2022年6月から2024年6月までの間に、妊娠16週から妊娠24週に自覚症状なく頸管長25mm未満へ短縮を認めた早産既往のない単胎症例（頸管縫縮術実施症例は除く）に対し、膣坐剤200mgを1日1錠、妊娠36週まで投与した。14例中12例（85.7%）が満期に至り、2例が早産に至った。いずれも膣坐剤開始後も経時的に頸管長短縮を認め入院管理したが陣痛発来し、妊娠30週3日/妊娠32週4日で早産となった。副作用による中断や有害事象を疑う症例はなかった。

●流早産既往を有する早産ハイリスク妊娠におけるプロゲステロン膣坐剤の早産予防効果の検証（日本周産期・新生児期医学会学術集会、口頭発表 2025）

[演者] 佐藤 由佳（九州大学病院産婦人科）

流早産既往妊婦に対するプロゲステロン膣坐剤（VP）の早産予防効果について検証した前方視介入試験。VP群の対象は妊娠中期自然流産（sSTM）または自然早産（sPTB）既往のある無症状の単胎妊娠とし、妊娠16+0週～33+6週にVP投与を行った。ヒストリカルコホートを対照群とし、VP投与のないsSTM/sPTB既往のある無症状の単胎妊娠を対象とした。主要評価項目を妊娠36週未満の早産割合とし、両群を比較検討した。VP群は79名、対照群は76名が対象となり、sSTM既往および妊娠28週未満のsPTB既往の割合はVP群で有意に高く、複数回のsSTM/sPTB既往のうち最も早い分娩週数の中央値はVP群が対照群より早かった。妊娠36週未満の早産割合はVP群で8.9%、対照群で17.1%とVP群の方が低かった。

●切迫早産の治療戦略におけるプロゲステロン療法役割と課題（日本周産期・新生児期医学会学術集会、口頭発表 2025）

[演者] 小畑 聡一郎（横浜市立大学附属市民総合医療センター総合周産期母子医療センター）

プロゲステロン膣剤（ウトロゲスタン膣用カプセル200mg1日1回1錠）を導入した結果を報告。予防的投与（妊娠34週未満の自然早産既往のあるもの）としては、妊娠16週から開始し妊娠36週6日まで使用。治療的投与としては、妊娠16週0日から妊娠24週未満の切迫流早産で、頸管長が25mm以下を認めた症例に妊娠36週6日まで使用。結果としては、プロゲステロン膣剤を投与した43例のうち、10例が早産となった。早産例では、子宮筋腫、腺筋症合併妊娠、子宮の器質的異常（子宮奇形や円錐切除後）等の例が多く見られ、これら症例に対してのプロゲステロン膣剤の効果は乏しく従来の報告に一致した。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 各国のガイドラインにプロゲステロン投与について記載があり、国際的な教科書であるウィリアムズ産科学にも記載がある。また自然早産の既往歴のあるまたは子宮頸管長が25mm未満の単胎妊婦の早産防止に対するプロゲステロンの投与は、上記文献等で効果・安全性が示されている。さらに英国・豪州では承認を得ており、要望の効能・効果は妥当であると考えられる。

海外承認効能・効果においては、「中期超音波検査による子宮頸管長が25 mm以下」が記載されているが、以下の理由により、子宮頸管短縮は、臨床的には頸管長の絶対値のみにとらわれることなく患者ごとのリスク因子を踏まえて総合的に判断されるべきものであると考えられるため、本要望書では不要と考えた。

- ・子宮頸管長短縮の早産リスクは、その発生時期および評価時期によって解釈が異なり、同一の頸管長であっても妊娠週数により臨床的意義が異なること^{18)、19)}。

- ・頸管長測定は、測定条件や測定者間の差により数 mm 程度ばらつきが生じることから、25 mm 以下という一定の基準により適応を限定した場合、本来治療対象となり得る患者が除外され、適切な治療を受ける機会が損なわれる可能性があること。

<要望用法・用量について>

1) 下記承認状況やガイドラインを加味し、設定した用法・用量は妥当であると考えられる。

また、本要望書において開始時期を「妊娠 16 週から」と記載したのは、本剤の投与が開始可能な最も早い時期を明示したものであり、必ずしも当該週数に限定することを意図したものではない。

プロゲステロンは、投与時間の違いによる有効性の差を示した明確なエビデンスはない。就寝前投与は、投与後に安静を保ちやすく、薬剤の漏出軽減に有用と考えられるが、有効性を示した臨床試験の中には朝に投与しているものも存在しており、投与時間の違いが有効性に及ぼす影響は限定的であると考えられる。このことから、本剤の有効性は投与時間そのものよりも継続的な投与によって担保されると考えられる。さらに、投与タイミングを規定しないことにより、患者の生活様式に応じた柔軟な投与が可能となる点も考慮し、本要望書では投与タイミングを規定しないこととした。

【承認状況】

国名	用法・用量
イギリス	妊娠 20 週から 34 週目頃まで、1 日 200mg を就寝前に経膣投与する。

オーストラリア	通常用量は 1 日 200mg で、就寝前に経膣投与することが推奨される。治療は第 2 トリメスター（妊娠 16～24 週）から開始でき、妊娠 36 週の終わりまで、または出産まで継続する必要がある。	
---------	--	--

【ガイドラインについて】

ガイドライン名	国	用法・用量
NICE	イギリス	（膣プロゲステロンカプセル 200mg/日を）妊娠 16 週から 24 週の間に治療を開始し、少なくとも 34 週まで継続する。
DGGG	ドイツ	一次予防：妊娠 16 週からプロゲステロン投与を開始し、36 週+0 週を考慮する。 二次予防：妊娠 36+6 週まで毎日膣内にプロゲステロン投与をする必要がある（200mg カプセル/日または 90mg ゲル/日）
CNGOF	フランス	最長 36 週まで毎日天然微粉化プロゲステロンを毎日経膣投与する。
Australian Preterm Birth Prevention Alliance	オーストラリア	子宮短縮例は妊娠 36 週まで毎晩 200 mg の天然膣プロゲステロンを投与する。早産歴のある妊婦は妊娠 16 週から 36 週まで毎晩天然膣プロゲステロン 200mg を投与する。

<臨床的位置づけについて>

1）早産は、妊娠 37 週未満での分娩と定義され、出生児の罹患率・死亡率を高める重大な周産期課題である。特に、頸管長短縮（ $\leq 25\text{mm}$ ）や早産既往歴を有する妊婦は、早産のハイリスク群として国際的にも認識されており、これらの因子に基づくリスク層別化と早期介入が重要である。日本産科婦人科学会の調査においても、早産既往歴は再発リスクを高めることが示されており、既往回数が増えるほどリスクも累積的に上昇することが報告されている。また、妊娠中期に子宮頸管長が短縮している症例は、早産の重要な予測因子であり、頸管長が短いほど早産率が高くなることが複数の報告で示されている。これらの結果は、早産既往や頸管長短縮を有する妊婦をハイリスク群として位置づけ、予防的介入を行う臨床的意義を強く裏付けるものである。

現在、日本国内では早産予防を目的とした薬剤は承認されておらず、対症療法（例：子宮収縮抑制剤）に依存しているのが現状である。

一方、天然型プロゲステロン膣剤（ウトロゲスタン）は、海外において早産予防の第一選択薬として位置づけられており、特に単胎妊娠で頸管長短縮を認め

る症例において、早産率を有意に低下させることが複数の RCT およびガイドラインで示されている。

本剤は、妊娠中期における予防的介入として、早産の発症リスクを軽減する目的で使用されるものであり、早産ハイリスク妊婦に対する非侵襲的かつ安全性の高い治療選択肢として臨床的意義が高い。

日本では現在、保険適用外での使用に限られており、一部の医療機関において自費診療として導入され、臨床実績も蓄積されつつあるものの、標準治療としての位置づけは未確立である。

よって、本剤の適応取得は、早産ハイリスク妊婦に対する科学的根拠に基づいた治療選択肢を提供するものであり、臨床的にも明確な位置づけを持つ薬剤として期待される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本要望において新たな臨床試験の実施は必要ないと考える。本剤（プロゲステロン）の早産予防に関する有効性および安全性については、すでに複数の国際的なガイドライン（NICE、DGGG、CNGOF 等）において推奨されており、また、イギリス・オーストラリアにおいて承認済みの適応である。

さらに、国内外において実施された無作為化比較試験（RCT）やメタアナリシスにより、自然早産の既往歴がある妊婦や子宮頸管長が短縮した妊婦に対するプロゲステロンの有効性が示されている。一方で、O' BRIEN JM 2007 の試験や OPPTIMUM 試験（Norman JE 2016）についてはプラセボとの間で有効性に有意差が認められていないが、これは患者背景の違いの影響などが要因として推察されている。なお、いずれの試験でも、早産予防目的でのプロゲステロン使用は安全であることが確認されている。国内においても、TROPICAL study をはじめとする臨床試験や症例報告が蓄積されており、医療現場での使用実態も確認されている。

これらの公知性のある文献・成書・ガイドライン等のエビデンスをもって、医療上の必要性および有用性を十分に説明可能であると判断した。

5. 備考

6. 参考文献一覧

1) da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(2): 419-24, Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study.

2) Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group., N Engl J Med. 2007;357(5):462-9,

Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix.

3) DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, Soma-Pillay P, Porter K, How H, Schackis R, Eller D, Trivedi Y, Vanburen G, Khandelwal M, Trofatter K, Vidyadhari D, Vijayaraghavan J, Weeks J, Dattel B, Newton E, Chazotte C, Valenzuela G, Calda P, Bsharat M, Creasy GW, *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):697-705., Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

4) O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, DeFranco EA, Fusey S, Soma-Pillay P, Porter K, How H, Schackis R, Eller D, Trivedi Y, Vanburen G, Khandelwal M, Trofatter K, Vidyadhari D, Vijayaraghavan J, Weeks J, Dattel B, Newton E, Chazotte C, Valenzuela G, Calda P, Bsharat M, Creasy GW, *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):687-96, Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

5) Majhi P, Bagga R, Kalra J, Sharma M, *J Obstet Gynaecol.* 2009;29(6):493-8, Intravaginal use of natural micronised progesterone to prevent pre-term birth: a randomised trial in India.

6) Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, Vijayaraghavan J, Trivedi Y, Soma-Pillay P, Sambarey P, Dayal A, Potapov V, O'Brien J, Astakhov V, Yuzko O, Kinzler W, Dattel B, Sehdev H, Mazheika L, Manchulenko D, Gervasi MT, Sullivan L, Conde-Agudelo A, Phillips JA, Creasy GW; PREGNANT Trial, *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):18-31, Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

7) Norman JE et al, *Lancet.* 2016;387(10033):2106-2116, Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial.

8) Ashoush S, El-Kady O, Al-Hawwary G, Othman A, *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(12):1460-1466. The value of oral micronized progesterone in the prevention of recurrent spontaneous preterm birth: a randomized controlled trial.

9) Hayashi M, Oi R, Otsuki K, Yoneda N, Nagamatsu T, Kumasaka R, Miyakoshi K, Aoki H, Tanaka K, Kumazawa K, Ohkuchi A, Matsuda Y, Nakai A, *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25): 8012-8018., Effects of prophylactic vaginal progesterone administration on mild cervical shortening (TROPICAL study): a multicenter, double-blind, randomized trial.

10) Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal

morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data, *Am J Obstet Gynecol.* 2012 ;206(2):124.e1-19.

1 1) Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth, *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 31;2013(7):CD004947.

1 2) Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Hassan SS. Vaginal progesterone decreases preterm birth $\leq$ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study, *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):308-17.

1 3) Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcome in singleton gestations with a short cervix: A meta-analysis of individual patient data, *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):161-180.

1 4) Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Erez O, Pacora P, Nicolaides KH. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis, *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(1):10-55.

1 5) Boelig RC, Della Corte L, Ashoush S, McKenna D, Saccone G, Rajaram S, Berghella V. Oral progesterone for the prevention of recurrent preterm birth: systematic review and metaanalysis, *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2019 ;1(1):50-62.

1 6) Conde-Agudelo A, Romero R. Does vaginal progesterone prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation and a history of spontaneous preterm birth? Evidence from a systematic review and meta-analysis, *Am J Obstet Gynecol.* 2022 ; 227(3): 440–461.e2.

1 7) Care A, Nevitt SJ, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, Tudur Smith C, Alfirevic Z. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis, *BMJ.* 2022 ; 15: 376:e064547.

1 8) Sedigheh Hantoushzadeh , Nafiseh Saedi, Kyana Jafarabady, Mohadese Dashtkoohi, Mohammad Haddadi, Nasim Eshraghi, Nikan Zargarzadeh, Hiba Mustafa , Alireza Shamshirsaz. First-trimester cervical length screening and the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis, *BMC Pregnancy Childbirth* . 2025 6;25(1):1018.

1 9) Subeen Hong, Seon Ui Lee, Sangeun Won, Byung Soo Kang, Oyoung Kim, In Yang Park, Hyun Sun Ko. Predictive value of short cervix in early third trimester for preterm birth in women with normal mid-trimester cervical length, *Am J Obstet*

Gynecol MFM. 2024 ;6(10):101476.