

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

黄体ホルモン製剤

プロゲステロン

処方箋医薬品^{注)}

ワンクリノン[®] 腔用ゲル 90mg

OneCrinone[®] vaginal gel 90mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	腔用ゲル剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ワンクリノン腔用ゲル 90mg : 1 アプリーケータ中 日本薬局方 プロゲステロン 90.0mg
一般名	和名：プロゲステロン（JAN） 洋名：Progesterone（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016 年 7 月 4 日 薬価基準収載年月日：2022 年 4 月 1 日 販売開始年月日：2016 年 9 月 7 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：メルクバイオフーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	メルクバイオフーマ株式会社 メディカル・インフォメーション Tel 0120-870-088 受付時間 9：00～17：30（土日・祝日・当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.hcpmrkjp.com/

本 IF は 2025 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

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

2. IF とは

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

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

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I : 概要に関する項目	1	(3) 識別コード.....	5
1. 開発の経緯.....	1	(4) 製剤の物性.....	5
2. 製品の治療学的特性.....	1	(5) その他.....	5
3. 製品の製剤学的特性.....	2	2. 製剤の組成.....	5
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	(1) 有効成分（活性成分）の含量及び	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	添加剤.....	5
(1) 承認条件.....	2	(2) 電解質等の濃度.....	5
(2) 流通・使用上の制限事項.....	2	(3) 熱量.....	5
6. RMP の概要.....	2	3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5
		4. 力価.....	5
II : 名称に関する項目	3	5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6
1. 販売名.....	3	6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6
(1) 和名.....	3	7. 調製法及び溶解後の安定性.....	6
(2) 洋名.....	3	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	6
(3) 名称の由来.....	3	9. 溶出性.....	6
2. 一般名.....	3	10. 容器・包装.....	6
(1) 和名（命名法）.....	3	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が	
(2) 洋名（命名法）.....	3	特殊な容器・包装に関する情報.....	6
(3) ステム（stem）.....	3	(2) 包装.....	6
3. 構造式又は示性式.....	3	(3) 予備容量.....	6
4. 分子式及び分子量.....	3	(4) 容器の材質.....	6
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	11. 別途提供される資材類.....	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	12. その他.....	6
		V : 治療に関する項目	7
III : 有効成分に関する項目	4	1. 効能又は効果.....	7
1. 物理化学的性質.....	4	2. 効能又は効果に関連する注意.....	7
(1) 外観・性状.....	4	3. 用法及び用量.....	7
(2) 溶解性.....	4	(1) 用法及び用量の解説.....	7
(3) 吸湿性.....	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	7
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意.....	8
(5) 酸塩基解離定数.....	4	5. 臨床成績.....	8
(6) 分配係数.....	4	(1) 臨床データパッケージ.....	8
(7) その他の主な示性値.....	4	(2) 臨床薬理試験.....	9
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	(3) 用量反応探索試験.....	9
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	(4) 検証的試験.....	9
		(5) 患者・病態別試験.....	14
IV : 製剤に関する項目	5	(6) 治療的使用.....	15
1. 剤形.....	5	(7) その他.....	16
(1) 剤形の区別.....	5		
(2) 製剤の外観及び性状.....	5		

VI：薬効薬理に関する項目 17

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 17
2. 薬理作用 17
 - (1) 作用部位・作用機序 17
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 18
 - (3) 作用発現時間・持続時間 18

VII：薬物動態に関する項目 19

1. 血中濃度の推移 19
 - (1) 治療上有効な血中濃度 19
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度 19
 - (3) 中毒域 21
 - (4) 食事・併用薬の影響 21
2. 薬物速度論的パラメータ 21
 - (1) 解析方法 21
 - (2) 吸収速度定数 21
 - (3) 消失速度定数 21
 - (4) クリアランス 21
 - (5) 分布容積 21
 - (6) その他 21
3. 母集団（ポピュレーション）解析 21
 - (1) 解析方法 21
 - (2) パラメータ変動要因 21
4. 吸収 21
5. 分布 22
 - (1) 血液－脳関門通過性 22
 - (2) 血液－胎盤関門通過性 22
 - (3) 乳汁への移行性 22
 - (4) 髄液への移行性 22
 - (5) その他の組織への移行性 22
 - (6) 血漿蛋白結合率 22
6. 代謝 22
 - (1) 代謝部位及び代謝経路 22
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率 23
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合 23
 - (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 23
7. 排泄 23
8. トランスポーターに関する情報 23
9. 透析等による除去率 23
10. 特定の背景を有する患者 23
11. その他 23

VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目 24

1. 警告内容とその理由 24
2. 禁忌内容とその理由 24
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 25
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 25
5. 重要な基本的注意とその理由 25
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 26
 - (1) 合併症・既往歴等のある患者 26
 - (2) 腎機能障害患者 26
 - (3) 肝機能障害患者 27
 - (4) 生殖能を有する者 27
 - (5) 妊婦 27
 - (6) 授乳婦 27
 - (7) 小児等 27
 - (8) 高齢者 27
7. 相互作用 27
 - (1) 併用禁忌とその理由 27
 - (2) 併用注意とその理由 27
8. 副作用 28
 - (1) 重大な副作用と初期症状 28
 - (2) その他の副作用 28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 29
10. 過量投与 29
11. 適用上の注意 30
12. その他の注意 30
 - (1) 臨床使用に基づく情報 30
 - (2) 非臨床試験に基づく情報 31

IX：非臨床試験に関する項目 32

1. 薬理試験 32
 - (1) 薬効薬理試験 32
 - (2) 安全性薬理試験 32
 - (3) その他の薬理試験 32
2. 毒性試験 32
 - (1) 単回投与毒性試験 32
 - (2) 反復投与毒性試験 32
 - (3) 遺伝毒性試験 33
 - (4) がん原性試験 33
 - (5) 生殖発生毒性試験 33
 - (6) 局所刺激性試験 34
 - (7) その他の特殊毒性 35

X : 管理的事項に関する項目	36
1. 規制区分	36
2. 有効期間	36
3. 包装状態での貯法	36
4. 取扱い上の注意	36
5. 患者向け資材	36
6. 同一成分・同効薬	36
7. 国際誕生年月日	36
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	36
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	37
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	37
11. 再審査期間	37
12. 投薬期間制限に関する情報	37
13. 各種コード	37
14. 保険給付上の注意	37

XI : 文献	38
1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	39

XII : 参考資料	40
1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外における臨床支援情報	41
XIII : 備考	43
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	43
(1) 粉碎	43
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 透過性	43
2. その他の関連資料	43

略語表

略語/用語	英語	日本語
ART	assisted reproductive technology	生殖補助医療
$AUC_{0-\infty}$	area under the curve from time zero to infinity	投与後 0 から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
COS	controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
CPR	clinical pregnancy rate	臨床的妊娠率
CSI	core safety information	中核安全情報
FSH	follicle-stimulating hormone	卵巣刺激ホルモン
GnRH	gonadotropin releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
hMG	human menopausal gonadotropin	ヒト閉経期尿性ゴナドトロピン
HRE	hormone response element	転写制御因子
HRT	hormone replacement therapy	ホルモン補充療法
ITT	intention to treat	治療を意図した
IVF	<i>in vitro</i> fertilization	体外受精
IVF-ET	<i>in vitro</i> fertilization and embryo transfer	体外受精-胚移植
JSOG	Japan Society of Obstetrics and Gynecology	日本産科婦人科学会
LD_{50}	50% lethal dose	50%致死量
OHSS	ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
P4	progesterone	プロゲステロン
PP	per protocol	治験実施解析書に適合した
PR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
SD	standard deviation	標準偏差
SPC	summary of product characteristics	製品特性概要
$t_{1/2}$	half-life period	血中濃度半減期
T_{max}	Time to reach maximum drug concentration	最高血中濃度到達時間
TVUS	transvaginal ultrasound	経膣超音波検査

I：概要に関する項目

1. 開発の経緯

ワンクリノン[®]腔用ゲル 90mg（一般名：プロゲステロン）（以下、本剤）は、日本薬局方 プロゲステロンを有効成分とする経腔投与用アプリケータ入りの徐放性ゲル剤である。

プロゲステロンは黄体機能不全による不妊症の治療やホルモン補充療法（hormone replacement therapy；HRT）等に広く使用されている。プロゲステロンは、黄体機能不全を原因とする黄体期中期のプロゲステロン低下を抑制する目的で投与され、複数のメタアナリシスで、生殖補助医療（assisted reproductive technology；ART）治療周期ではプロゲステロン投与による黄体補充が明らかに有用であると報告されている^{1)~4)}。

本邦では、プロゲステロン経腔製剤として 2014 年 9 月に腔錠、2016 年 1 月に腔用カプセル、2016 年 3 月に腔用坐剤が製造販売承認されたが、それまではプロゲステロン又はプロゲスチン製剤として、筋肉内投与用の注射剤又は経口剤のみが市販されていた。そのため、プロゲステロン経腔投与には医師による個人輸入や院内調製された製剤が利用されてきた。このような状況を鑑み、体外受精・胚移植（*In Vitro* Fertilization and Embryo Transfer；IVF-ET）等の ART における黄体補充のためのプロゲステロン経腔剤は、厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で検討された結果、「医療上の必要性に係る基準」に該当すると判断され、開発企業が公募されるに至った。本剤は、プロゲステロンの経腔投与徐放性製剤であり、学会等から開発要望があった「IVF-ET の際の黄体補充のためのプロゲステロン経腔剤」に該当する。

本剤は、米国 Columbia Research Laboratories 社によって開発され、1995 年に英国において世界で最初に販売承認を受けている。2017 年 2 月現在、世界 101 カ国で承認され、78 カ国で Crinone[®]の商品名で販売されている。

メルクセローノ株式会社（現メルクバイオフーマ株式会社）は、2015 年 7 月に製造販売承認を申請し、2016 年 7 月に「生殖補助医療における黄体補充」を効能又は効果として製造販売承認を受けた。

2021 年 12 月には、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

(1) 「生殖補助医療における黄体補充」を効能又は効果とするプロゲステロン徐放性ゲル製剤である。

（「V-1. 効能又は効果」、「IV. 製剤に関する項目」の項参照）

(2) 1 日 1 回投与における有効性が確認されている。

IVF-ET を受ける日本人不妊女性患者において、本邦におけるヒストリカルな基準値*と同程度の臨床的妊娠率が認められた。

*ヒストリカルな基準値：24.3%（日本産科婦人科学会、2009 年成績⁵⁾）

（「V-5-（4）-1）有効性検証試験」の項参照）

(3) 本剤は、英国で 1995 年 6 月に承認されて以来、世界 101 カ国で承認されており（2017 年 2 月現在）、国内では「生殖補助医療における黄体補充」を効能又は効果として製造販売承認を取得している。

（「V-1. 効能又は効果」の項参照）

(4) 副作用

国内で実施された臨床試験において、149 例中 15 例 (10.1%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が報告されている。主な副作用は、腔出血が 4 例 (2.7%)、腹痛、腔内異物が各 2 例 (1.3%) であった。

海外市販後調査において、重大な副作用として血栓性障害、アナフィラキシーショックが報告されている。

(「V-5- (4) -1) 有効性検証試験」、「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

経腔投与用アプリケータに充填された単回使用用の調製済み製剤である。

(「IV. 製剤に関する項目」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

2016 年 7 月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、使用成績調査の実施により 468 症例のデータを集積したことから、2021 年 12 月承認条件が解除となった。(「V-5- (6) 治療的使用」の項参照)

「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ：名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ワンクリノン[®]腔用ゲル 90mg

(2) 洋名

OneCrinone[®] vaginal gel 90mg

(3) 名称の由来

1995年に英国で最初に承認されて以来、世界中で使用されている販売名である「Crinone」に、「1日1回投与」という特徴から「One」という接頭語を付け、「ワンクリノン (OneCrinone)」とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

プロゲステロン (JAN)

(2) 洋名（命名法）

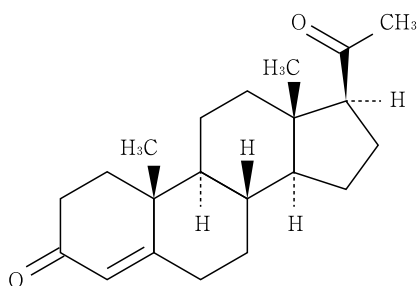
Progesterone (JAN)

progesterone (INN)

(3) ステム (stem)

黄体ホルモン（プロゲステン類）：-gest-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₁H₃₀O₂

分子量：314.46

5. 化学名（命名法）又は本質

化学名：Pregn-4-ene-3,20-dione (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：COL-1620

Ⅲ：有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：128～133℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+184～+194°（乾燥後、0.2g、エタノール（99.5）、10mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日本薬局方 プロゲステロンの確認試験法による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

定量法

日本薬局方 プロゲステロンの定量法による。

紫外可視吸光度測定法

IV：製剤に関する項目

1. 剤形

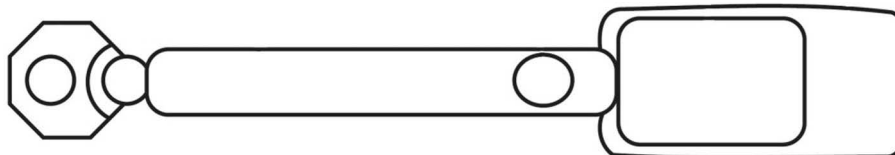
(1) 剤形の区別

ゲル剤（単回使用の経腔投与用アプリケーター入りの徐放性ゲル製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

性状：白色のなめらかなゲル剤で、脂肪様のおいがある。

外観：



(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

本剤は、無菌製剤ではない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販 売 名	ワンクリノン腔用ゲル 90mg
有効成分	日本薬局方 プロゲステロン 90.0mg（1 アプリケーター中）
添 加 剤	濃グリセリン、軽質流動パラフィン、ポリカルボフィル、カルボキシビニルポリマー、モノステアリン酸グリセリン、ソルビン酸、pH 調整剤

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	36 ヶ月	アプリータに充填し、 内袋で包装。	実施した試験項目において、すべて規格内であった。
加速試験	40℃、75%RH	6 ヶ月		

試験項目：性状、pH、粘度、プロゲステロン含量、類縁物質、微生物限度

本剤は、光に対して安定である。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ポリエチレン製アプリータ×7 本

(3) 予備容量

アプリータ 1 本中には 1.45g のゲル剤を含むが、実際に排出されるゲル剤は 1.125g となるよう管理されている。

(4) 容器の材質

アプリータ：ポリエチレン

内袋：紙/アルミニウム/アイオノマー樹脂ホイル

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

生物学的試験法：日本薬局方 微生物限度試験法による。

V：治療に関する項目

1. 効能又は効果

生殖補助医療における黄体補充

<解説>

国内における第Ⅲ相臨床試験では、体外受精及び胚移植（*In Vitro* Fertilization and Embryo Transfer；IVF-ET）による不妊治療を受ける日本人女性を対象とし、本剤 90mg を 1 日 1 回 12 週間腔内投与した。その結果、主要評価項目である移植あたりの臨床的妊娠率（CPR）は 28.5% で、日本産科婦人科学会（JSOG）の臨床実施成績の調査結果（新鮮胚を用いた IVF-ET での移植あたり妊娠率：24.3% [2009 年成績]）に対する非劣性が示されたことから、本剤は妊娠の成立及び維持に有効であることが示された。

国内では調節卵巣刺激（Controlled Ovarian Stimulation；COS）として、ゴナドトロピン製剤（FSH 製剤、又は hMG 製剤）単独、ゴナドトロピン製剤とゴナドトロピン放出ホルモン（Gonadotropin Releasing Hormone；GnRH）アナログ製剤の併用、クロミフェン単独、ゴナドトロピン製剤とクロミフェンの併用が一般的に用いられている。

ゴナドトロピン製剤と GnRH アナログの併用では、黄体機能不全が起こるため、妊娠の成立のためには黄体補充が必要となる⁶⁾。

正常月経周期を有する女性に対して、クロミフェン単独、hMG 単独、クロミフェンと hMG 併用のいずれの COS を用いた場合にも、黄体機能は障害される頻度は高いため^{7),8)}、COS の方法にかかわらず黄体補充を行う必要があると考える。

また、COS の方法別に本剤を含むプロゲステロンによる黄体補充の有効性を検討した結果、クロミフェン単独、ゴナドトロピン製剤とクロミフェンの併用、ゴナドトロピン製剤（単独又は GnRH アゴニスト併用）のいずれの場合においても、黄体補充がない場合に比べ、高い CPR が示されている⁸⁾。

以上を踏まえると、ART では、COS の方法によらず本剤の投与は必要であり、かつ有効性は期待できると考えられる。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

プロゲステロンとして 1 回 90mg を 1 日 1 回、採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）から最長 10 週間（又は妊娠 12 週まで）腔内に投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内における第Ⅲ相臨床試験では、海外の臨床試験の結果及び海外で承認された用法及び用量を踏まえ、海外第Ⅲ相試験で検討された用法及び用量と同様にプロゲステロンとして 1 回 90mg を 1 日 1 回、採卵日から第 12 週まで連日経腔投与したときの有効性及び安全性を評価した。その結果、胚移植あたりの臨床妊娠率についてヒストリカルな基準値との非劣性が証明され、本剤投与による有害事象はプロゲステロン製剤経過で一般的に認められるものであった。

<参考>

1995年に英国で承認されて以来、本剤の90mg連日投与法による多くの臨床試験が報告されているが、本剤とプロゲステロン筋肉内投与との比較試験において、同等の有効性が示されている。また、プロゲステロンの経腔と筋注の曝露に関する比較については、血中プロゲステロン値は筋注で高値（約6倍）であるのに対し、子宮内膜の局所では逆に経腔投与が高値をとる（約8倍）と報告⁹⁾されており、経腔の安全性が示唆されている。

本剤と他のプロゲステロン経腔製剤との比較試験も数多く実施され、同等の有効性が報告されている^{10)~12)}。さらに、市販後のデータにおいても新たなリスクを示唆するシグナルも観察されていない。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

国内					
Phase	試験番号	試験デザイン	用法及び用量	目的	対象
第Ⅲ相	EMR20113_001 ¹³⁾	単群、非盲検、多施設共同試験	90mg/日 経腔 12週間	胚移植あたりの臨床的妊娠率が、日本のIVF-ET周期でのヒストリカルな基準値(24.3%) ⁵⁾ に比べて非劣性であることを立証する。	IVF-ET施行 日本人不妊女性 149例

参考資料

国内					
Phase	試験番号	試験デザイン	用法及び用量	目的	対象
第Ⅰ相	3059A1-100-JA ¹⁴⁾	単回投与、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験	45mg/90mg/180mg 経腔 単回	安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。 ※薬物動態に関する成績は使用せず	閉経後健常日本人女性 30例
海外					
Phase	試験番号	試験デザイン	用法及び用量	目的	対象
第Ⅰ相	321-01 ¹⁵⁾	部分無作為化、非盲検試験	45mg/90mg/180mg 経腔 単回及び反復	薬物動態を評価する。	閉経後女性 62例
第Ⅱ相	1620 F04	二重盲検、無作為化試験	45mg/90mg/180mg 経腔 単回又は隔日反復	子宮内膜に対する有効性を評価する。	エストロゲン補充療法中の早期 卵巣不全患者 22例
第Ⅱ相	1620 B01	二重盲検、無作為化並行群間比較試験	45mg/90mg/180mg 経腔 隔日反復	子宮内膜に対する効果を評価する。	エストロゲン補充療法中の閉経後女性 18例
第Ⅱ相	QCL/102	二重盲検、無作為化並行群間比較試験	45mg/90mg 経腔 隔日反復	2用量(45及び90mg)で6回隔日投与を3サイクル実施し、子宮内膜の生化学的及び組織学的反応を評価する。	エストロゲン補充療法中の閉経後女性 41例

第Ⅲ相	COL-1620 F01 ¹⁶⁾	非盲検、プロゲステロン経口製剤対照、多施設共同比較試験	本剤： 90mg/日 30日間 経口製剤： 100mg 毎朝 200mg 毎晩 30日間	IVF 施行患者の黄体補充に対する有効性及び安全性を、プロゲステロン経口製剤*と比較評価する。	IVF-ET 施行不妊女性 283 例
-----	-----------------------------	-----------------------------	--	---	------------------------

IVF-ET; *in vitro* fertilization and embryo transfer (体外受精-胚移植)

IVF; *in vitro* fertilization (体外受精)

*プロゲステロン経口製剤は国内未承認

注) 本剤の承認された用法及び用量は「プロゲステロンとして1回90mgを1日1回、採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）から最長10週間（又は妊娠12週まで）腔内に投与する。」である。

(2) 臨床薬理試験

＜国内第Ⅰ相試験＞ [3059A1-100-JA]¹⁴⁾ (参考資料)

閉経後健常日本人女性30例を対象に、安全性、忍容性及び薬物動態をプラセボと比較することを目的として、45、90もしくは180mgの本剤又はプラセボを単回経腔投与した。

結果、30例中19例に有害事象が報告された。このうち14例（プラセボ、45、90及び180mg群で、それぞれ3、6、2及び3例）に本剤又はプラセボに関連する有害事象が発現した。

死亡、その他の重篤な有害事象又は他の臨床的に重要な有害事象は観察されなかった。発現した有害事象はすべて自覚症状・他覚所見で認められたものであり、各投与群の発現頻度は投与量に依存しなかった。また、同様の症状がプラセボ群においても発現していた。臨床検査において異常所見が散見されたが、軽微な変動であること及び群間に差がないことを考慮すると臨床上問題となる変動ではないと考えられた。観察された事象は組み入れた被験者の年齢を考慮すると一般的に更年期障害の症状で認められる不定愁訴と同様であり、更年期症状とも区別し難いものである。これらの症状はすべて臨床的に軽度であり一般的なものであることから、忍容性・安全性上問題ないと判断された。

本剤は、45～180mgの範囲で単回経腔投与したとき、良好な安全性及び忍容性を示した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「プロゲステロンとして1回90mgを1日1回、採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）から最長10週間（又は妊娠12週まで）腔内に投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①＜国内第Ⅲ相試験＞ [EMR200113_001]¹³⁾ (評価資料)

本試験は、胚移植あたりの臨床的妊娠率が、日本でのIVF-ET周期のヒストリカルな基準値 [24.3%、日本産科婦人科学会 (JSOG) 2009 年登録データ]⁵⁾ に対して非劣性であることを検証することを目的として実施した本剤の評価資料である。

試験デザイン	単群、非盲検、多施設共同試験
試験の相	第Ⅲ相
対象	IVF-ET 施行日本人女性 149 例
主な選択基準	・ 民族的に日本人である者 ・ 不妊歴があり、かつ IVF-ET の適応となる女性 ・ 調節卵巣刺激 (COS) が、GnRH アナログ製剤 (アゴニスト又はアンタゴニスト) と FSH 製剤との併用である者 ・ 年齢が 20～45 歳で、挙児を希望している健康な閉経前女性 ・ BMI が 17.0～25.0kg/m² の者 ・ COS 開始前の妊娠検査 (尿中 β-hCG) が陰性の者
主な除外基準	・ 不育症 (過去 3 回以上の自然流産と定義する) の既往がある者 ・ IVF-ET 周期を過去に 3 回以上連続して中止又は失敗 (臨床的妊娠なし) した者 ・ 診断の確定していない不正出血が認められる者 ・ 治療の必要な子宮筋腫を有する者 ・ 頭蓋内腫瘍を有する者、又は頭蓋内腫瘍の既往がある者 (例: 視床下部腫瘍、下垂体腫瘍) ・ ギナドトロピン又はエストロゲン依存性の悪性腫瘍を有する者、もしくはその疑いがある者 (例: 卵巣癌、子宮癌、乳癌) ・ 原因不明の卵巣の腫大又は嚢胞を有する者 ・ 重症の OHSS の既往がある者 (日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会の OHSS 重症度分類に基づく) ・ 臨床的に重要な全身疾患を有する者 (例: インスリン依存性糖尿病、てんかん、急性ポルフィリン症など) ・ 活動性の血栓静脈炎、血栓塞栓性疾患又は脳卒中、もしくはこれらの状態の既往がある者
試験方法	経膣採卵日の採卵後から第 12 週まで本剤 90mg を 1 日 1 回連日経膣投与した。
主要評価項目	胚移植あたりの臨床的妊娠率 臨床的妊娠とは、胚移植後第 5 週の経膣超音波検査 (TVUS) で胎嚢が確認された、又は子宮外妊娠 (手術により確認、又は第 5 週以降の血清中 β-hCG 検査で陽性を 2 回確認) が確認されたものと定義した。
副次評価項目	有効性 胚移植あたりの生化学的妊娠率 生化学的妊娠とは、胚移植後第 5 週の TVUS では胎嚢が認められなく流産が確認されたが、胚移植後 14±3 日の血清中 β-hCG 妊娠検査は陽性であったものと定義した。 安全性 ・ すべての有害事象の発現率及び重症度 ・ 血液学的検査、生化学的検査及び尿検査パラメータの臨床的に重要な変動

結果

有効性

主要評価項目：胚移植あたりの臨床的妊娠率

治療を意図した（ITT）集団及び治験実施解析書に適合した（PP）集団での本剤投与による胚移植あたりの臨床的妊娠率は、それぞれ 28.5%及び 27.8%であった。いずれの解析集団においても JSOG の 2009 年データ（24.3%）との差の両側 95% CI [正確法（Clopper-Pearson 法）] 下限値が-10%を上回ったことから（ITT 集団 -3.6%及び PP 集団 -4.4%）、本剤投与時の胚移植あたりの臨床的妊娠率は、JSOG の 2009 年データ（24.3%）に比べて非劣性であることが証明された。

	ITT 集団 (N=123)	PP 集団 (N=115)
胚移植例数		
例数（欠測数）	123（0）	115（0）
平均値±SD	1.1±0.4	1.2±0.4
中央値	1.0	1.0
最小値、最大値	1, 2	1, 2
総胚移植数	141	133
臨床的妊娠例数 ^a	35（28.5%）	32（27.8%）
少なくとも 1 個以上の胚を移植した患者	123	115
胚移植あたりの臨床的妊娠率 ^b	28.5%	27.8%
95%CI [正確法（Clopper-Pearson 法）] ^c	(-3.6%, 13.0%)	(-4.4%, 12.7%)
95%CI [Wilson 法（スコア法）] ^c	(-3.1%, 12.7%)	(-3.8%, 12.3%)

a 胚移植後第 5 週の TVUS 検査で胎嚢が確認された患者、又は第 5 週以降（規定外来院を含む）に血清 β-hCG 検査が 2 回陽性であった患者。胚移植後 14±3 日と胚移植後第 5 週間に流産した患者には、胚移植後 14±3 日の血清妊娠検査が陽性であったが、胚移植後第 5 週の TVUS 検査の記録がなく、規定外の TVUS 検査で子宮外妊娠が確認された患者も含む（第 15 週あるいは本剤最終投与から 3 週間のいずれか早い時期の TVUS 検査による胎児心臓の記録の有無は問わない）。

b 臨床的妊娠例数を、少なくとも 1 個以上の胚を移植した患者数によって除算することにより算出した。

c 胚移植あたりの臨床的妊娠率とヒストリカルな基準値 24.3%の差の 95%CI

副次評価項目：胚移植あたりの生化学的妊娠率 胚移植後 14±3 日の血清 β-hCG 妊娠検査が陽性であった患者は、ITT 集団で 44 例 (35.8%)、PP 集団で 41 例 (35.7%) であった。このうち生化学的妊娠であった患者は両集団とも 9 例であった。胚移植あたりの生化学的妊娠率は、ITT 集団で 7.3% (95%CI : 3.4%, 13.4%)、PP 集団で 7.8% (95%CI : 3.6%, 14.3%) であった。		
	ITT 集団 (N=123)	PP 集団 (N=115)
胚移植後 14±3 日の血清 β -hCG 妊娠検査の結果		
陽性	44 (35.8%)	41 (35.7%)
陰性	77 (62.6%)	72 (62.6%)
欠測	2 (1.6%)	2 (1.7%)
生化学的妊娠例数 ^a	9 (7.3%)	9 (7.8%)
胚移植あたりの生化学的妊娠率 ^a	7.3%	7.8%
95%CI ^b	(3.4%, 13.4%)	(3.6%, 14.3%)
a 生化学的妊娠例数 (すなわち、「胚移植後第 5 週の TVUS で胎嚢が確認されなかった患者」及び「胚移植後 14±3 日の血清妊娠検査は陽性であったが、胚移植後第 5 週の TVUS 検査の記録がなく、第 15 週あるいは本剤最終投与から 3 週間のいずれか早い時期で胎嚢が記録されず、規定外の TVUS 検査で子宮外妊娠も確認されなかった患者」の総数を、「少なくとも 1 個以上の胚を移植した患者数」によって除算することにより算出した。 b 95%CI は正確法 (Clopper-Pearson 法) を用いて算出した。		
安全性 安全性解析対象集団 149 例のうち計 15 例 (10.1%) で少なくとも 1 件の副作用 (臨床検査値の異常を含む) が発現した。最もよくみられた副作用は、器官別大分類で「生殖系及び乳房障害」(3.4%) 及び「胃腸障害」(3.4%) であり、基本語では膣出血 4 例 (2.7%)、体内異物、腹痛各 2 例 (1.3%) であった。 副作用として重篤な切迫流産 (転帰：回復) が 1 例報告された。死亡例は報告されなかった。		

②＜海外第Ⅲ相試験＞ [COL-1620 F01]¹⁶⁾（参考資料）

IVF 施行患者の黄体期管理に対する有効性及び安全性を、経口プロゲステロン製剤（経口製剤は国内未承認）と比較評価することを目的として、実施した。

試験デザイン	非盲検、プロゲステロン経口製剤対照、多施設共同比較試験
試験の相	第Ⅲ相
対象	IVF の一環として胚移植を受けた女性 283 例
主な選択基準	・ 38 歳未満 ・ 卵管性もしくは特発性不妊症又は子宮内膜症に関連する不妊症の者 ・ 排卵周期が正常な者
主な除外基準	・ IVF を 4 回以上試みた者 ・ 卵巣刺激に対する反応が不十分であった者（回収卵数が 5 個未満） ・ 精子の顕微操作が必要な重度の男性因子がある者 ・ 肝機能不全の患者
試験方法	本剤： 90mg の用量で、1 日 1 回毎朝又は毎晩、30 日間経腔投与した。 投与は毎朝又は毎晩のいずれでもよいが、同一患者内ではいずれかに統一することとした。 経口プロゲステロン製剤： 毎朝 100mg、毎晩 200mg の用量で 30 日間経口投与した。 第 12 日（プロゲステロン投与第 1 日）に、β-ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（β-hCG）検査用血漿試料を採取した。β-hCG 検査の結果が陰性（<10 IU/L）であった場合、第 14 日に投与を中止した。β-hCG 検査の結果が陽性であった場合、第 30 日まで投与を継続した。
主要評価項目	以下の 4 種類のパラメータを主要評価項目と定義した。 N1＝第 12 日の妊娠例数及び胚移植例数に対する割合 N2＝1 ヶ月後の妊娠継続例数及び N1 との比較 N3＝3 ヶ月後の妊娠継続例数及び N2 との比較 N4＝分娩例数、胚移植例数に対する割合及び N3 との比較
副次評価項目	本剤の臨床的及び生物学的忍容性

結果

有効性

第 12 日目に β -hCG の上昇で確認した妊娠例数、臨床的妊娠例数、妊娠継続例数に治療群間差は認められなかった。また分娩例数でも、両群間で差は認められなかった。本剤の経膣投与は、IVF の調節卵巣刺激後の黄体補充として適切であり、本剤 90mg 投与例の妊娠率は経口プロゲステロン製剤 300mg 投与例に比べて同程度であることが示された。

	本剤 例数 (%)	経口プロゲステロン製剤 例数 (%)
第 0 日の被験者数	139 (100%)	144 (100%)
第 12 日目に β -hCG の上昇で確認した妊娠例 ^a	49 (35%)	43 (30%)
第 30 日の臨床的妊娠例	40 (29%)	36 (25%)
第 90 日の妊娠継続例	36 (26%)	33 (23%)
分娩	32 (23%)	32 (22%)
生児出生	47 ^b	48 ^b

a 第 12 日に β -hCG 値が低値であったが、後に妊娠が明らかになった被験者 3 名を含む。

b 生児出生数（割合ではない）を示す。

安全性

プロゲステロン又はプロゲスチンとの関連が報告されている 15 種類の症状※の有無を、直接質問票を用いて被験者に尋ね、忍容性を評価した。

本剤投与第 14 日に被験者の 10%以上で報告された有害事象は、乳房膨満感、傾眠状態、便秘、悪心、易刺激性、夜間頻尿、胃痛、頭痛、膣刺激感、リビドー減退及びうつ病であった。しかしこれらの有害事象のうち、本剤投与開始後に発現頻度が 10%以上増加した有害事象は、傾眠状態及び悪心のみであった。

※15 種類の症状（悪心、嘔吐、便秘、下痢、胃痛、頭痛、乳房膨満感、関節痛、易刺激性、傾眠、うつ病、リビドー減退、性交困難、膣刺激感及び夜間頻尿）

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査（終了）

目的	「生殖補助医療における黄体補充」に対して本剤を投与する患者における使用実態下での本剤の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 全身性過敏症反応※ ¹ 、血栓性障害※ ² <重要な潜在的リスク> 先天異常※ ³ <重要な不足情報> 肝機能障害を有する患者に関する安全性
有効性に関する検討事項	妊娠に関する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	「生殖補助医療における黄体補充」に対して本剤を投与し、本調査の参加に同意した患者
実施期間	平成 29 年 9 月～令和元年 9 月
目標症例数	430 例（安全性解析対象例数として）
観察期間	本剤の投与開始日である採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）から最長 10 週間（又は妊娠 12 週まで）までとする。また、本剤投与を終了又は中止した場合、本剤投与終了後 4 週間までを観察期間とし、有害事象発現の確認を行う。 本剤の投与後に妊娠を継続されている場合、妊娠継続観察期間として、有害事象、妊娠の転帰及び児の所見についても可能な限り観察する。
実施施設数	40 施設
収集症例数	486 例
安全性解析対象症例数	468 例
有効性解析対象症例数	468 例
備考	※1 MedDRA 標準検索式（SMQ）「過敏症」を活用し、これに含まれる事象であるかを確認した。 ※2 MedDRA SMQ「塞栓及び血栓」を活用し、これに含まれる事象であるかを確認した。 ※3 MedDRA SMQ「先天性、家族性及び遺伝性障害」（狭域）を活用し、これに含まれる事象であるかを確認した。

安全性解析対象 468 例のうち、本剤の投与開始から投与終了後 4 週間までの観察期間中において 14 例に副作用が認められ、発現した副作用は、流産、稽留流産、早期流産、不正子宮出血及び膣分泌物各 2 件等であった。また、本剤最終投与後の妊娠継続観察期間中に認められた副作用は、新生児仮死及び外陰膣そう痒症各 1 例 1 件であった。本調査における副作用発現割合は 3.4%（16/468 例）であり、

承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）における副作用発現割合 10.1%（15/149 例）に比べて高くなかった。

安全性検討事項のうち、全身性過敏症反応及び血栓性障害に関する副作用は、使用成績調査では認められなかった。先天異常に関して、使用成績調査において、生存出生までの妊娠継続観察期間中に報告された有害事象は 2 例 2 件（クラインフェルター症候群及び 21 トリソミー各 1 件）で、発現割合は 0.4%（2/468 例）であったが、いずれも本剤との因果関係は否定されており、新たな問題点は認められなかった。

重要な不足情報に関して、使用成績調査の安全性解析対象に肝機能障害を有する患者は収集されなかった。

有効性解析対象 468 例における臨床的妊娠率*は 23.9%（112/468 例）であった。承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）での臨床的妊娠率は 28.5%（35/123 例）であったが、本調査の対象患者には新鮮胚移植例以外に凍結胚移植例が含まれている等、患者背景の違いが影響している可能性があると考えており、本剤の妊娠に関する有効性に問題はないと判断した。

*有効性解析対象症例のうち、超音波画像診断にて 1 つ以上の胎嚢が確認されたことによって妊娠と診断された症例の割合（%）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI：薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

黄体ホルモン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

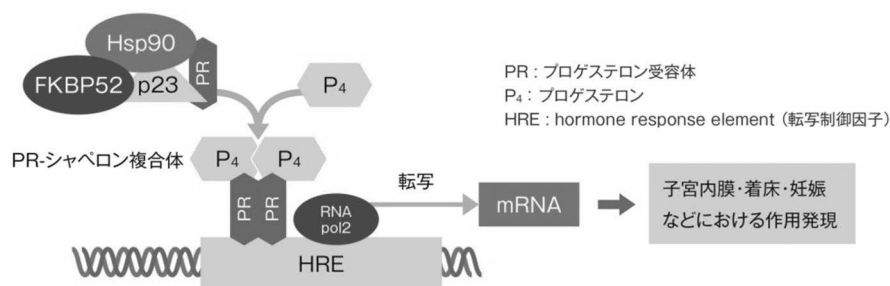
(1) 作用部位・作用機序

作用機序

プロゲステロンは受精及び妊娠の確立に重要なホルモンであり、着床のために細胞増殖を介して子宮内膜を調整する¹⁷⁾。プロゲステロンは卵巣（黄体）及び胎盤において産生、分泌され、副腎皮質においても少量産生、分泌される¹⁸⁾。

プロゲステロンは、転写制御因子の核内受容体の1つであるプロゲステロン受容体（PR）を介して作用する。PRには、PR-AとPR-Bという2つのアイソフォームがあり、子宮細胞増殖の調節には、PR-Aが関与する。PR機能は、PRシャペロン複合体によっても調節を受ける。複合体構成因子のうち、PRコシャペロンFKBP52には、複合体の立体構造を調節しプロゲステロンとPRの結合を強化することでPR機能を最大限に保つ働きがある¹⁹⁾。プロゲステロンには転写を介したゲノム作用以外にも、蛋白合成を介さない非ゲノム作用による急性効果があると報告されている²⁰⁾。

プロゲステロンの作用機序



19) Hirota Y, et al.: Reproductive Immunology and Biology. 2014; 29(1): 6-12. 改変

1) 黄体期の子宮内膜に対する作用²¹⁾

プロゲステロンは卵巣（黄体）、胎盤、副腎皮質から分泌される天然のステロイドホルモンである。プロゲステロンは、エストロゲンが十分にある状態で、子宮内膜を増殖期から分泌期へと移行させ、子宮内膜の胚受容能を高める。プロゲステロンは脱落膜の発育に不可欠なホルモンであり、子宮腺上皮及び間質の分化に作用する。

2) 着床における作用^{22), 23)}

プロゲステロンは受精卵透明体を溶解させる子宮内プロテアーゼを活性化する。また、プロゲステロンはエストロゲンによる子宮内膜の増殖を抑制し、子宮内膜の発育を誘導することによって、子宮受容能を確立する役割を有する。

3) 妊娠における作用²⁴⁾

プロゲステロンは妊娠維持において、子宮収縮の抑制、胚の免疫学的保護、プロスタグランジン合成抑制、子宮の成長及び可塑性の維持などの役割を果たす。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

<参考>

黄体期の子宮内膜に対する作用<マウス、ラット、ウサギ>²¹⁾

マウスにプロゲステロンを皮下投与したとき、抗エストロゲン作用に対する最小有効量は 0.1mg/匹/日であった。ラットにプロゲステロンを経口投与及び皮下投与したとき、排卵抑制及び抗性腺刺激ホルモンに対する 50%有効量はそれぞれ 100mg/匹/日超、3mg/匹/日以下であった。ウサギにプロゲステロンを経口投与及び皮下投与したとき、子宮内膜を増殖期から分泌期に移行するのに必要なプロゲステロンの投与閾値はそれぞれ 10mg/匹超、約 0.5mg/匹であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII：薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与＜外国人データ＞

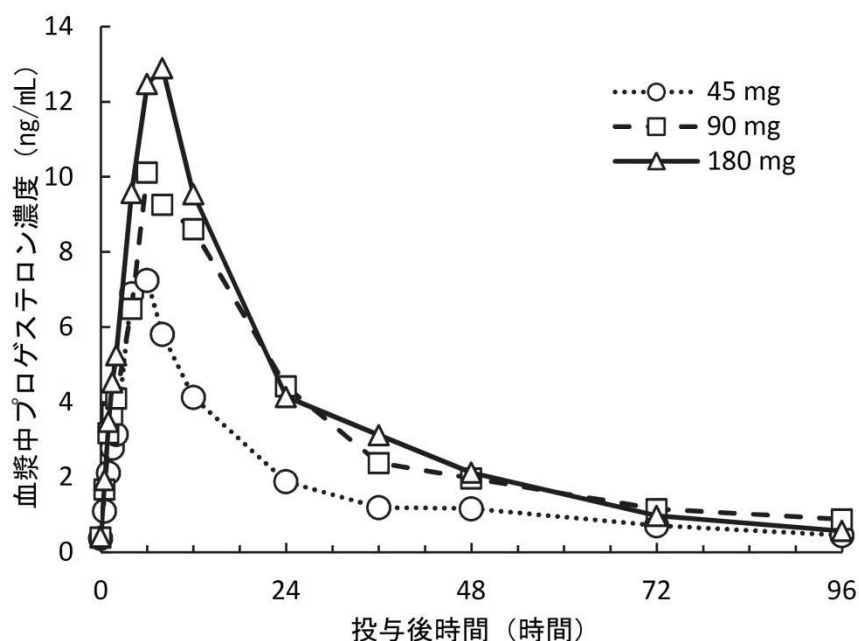
閉経後の健康な外国人女性 30 例に本剤 45、90 又は 180mg^{注)} を単回経腔投与した。単回投与後の C_{max} (平均値±標準偏差 (SD)) はそれぞれの投与群で 8.6 ± 3.2 、 11.2 ± 4.1 及び 13.4 ± 6.1 ng/mL であった¹⁵⁾。

各用量の薬物動態パラメータ

PK パラメータ	N	45mg	90mg	180mg
$AUC_{0-\infty}$ [ng・h/mL]	10	198.4 ± 81.2	340.5 ± 138.5	354.6 ± 176.7
C_{max} [ng/mL]	10	8.6 ± 3.2	11.2 ± 4.1	13.4 ± 6.1
T_{max} [h]*	10	6.0 (4.0-8.1)	6.0 (1.5-12.0)	7.1 (4.1-12.0)
$t_{1/2}$ [h]	10	44.8 ± 23.2	34.6 ± 8.7	29.0 ± 15.1

*：中央値（範囲）

平均値±SD



外国人女性における単回投与後の血漿中プロゲステロン濃度推移

注) 本剤の承認された用法及び用量は「プロゲステロンとして 1 回 90mg を 1 日 1 回、採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）から最長 10 週間（又は妊娠 12 週まで）腔内に投与する。」である。

2) 反復投与

① 日本人女性患者

体外受精－胚移植を受ける日本人女性 123 例に、採卵日から本剤 90mg を 1 日 1 回腔内に連日投与した。投与 2 週後（胚移植後 14 ± 3 日）の朝投与 7 時間後の血清中濃度を測定した。その結果、薬物動態の評価可能な血清 β -hCG 検査陰性例（非妊娠例）76 例における血清中プロゲステロン濃度（平均値±標準偏差 (SD)) は 7.74 ± 3.21 ng/mL であった¹³⁾。

投与 2 週後（胚移植後 14±3 日）の朝投与 7 時間後の血清中プロゲステロン濃度

集団	血清 β-hCG 検査 陰性例	血清 β-hCG 検査 陽性例
hCG 投与前のプロゲステロン濃度 (ng/mL)	1.00±0.47 (76 例)	1.02±0.41 (44 例)
投与 2 週後（胚移植後 14±3 日）でのプロゲステロン濃度 (ng/mL)	7.74±3.21 (76 例)	61.51±76.21 (44 例)
投与前基準値からの増加量 (ng/mL)	6.74±3.26 (76 例)	60.49±76.20 (44 例)

平均値±SD

②健康外国人女性

閉経後の健康な外国人女性 30 例（年齢範囲 36～74 歳）に本剤 45、90、又は 180mg^{注)} を 1 日 1 回、連日反復経腔投与した（計 12 回）。AUC 及び C_{max} は用量の増加とともに増加したが、用量比を下回る増加であった。反復投与後の C_{max} （平均値±標準偏差 (SD)）は 45、90、180mg 投与群でそれぞれ、7.7±3.6、16.0±5.0、22.7±11.9ng/mL であった。 t_{max} （中央値（範囲））はそれぞれ、6.0（0.0-12.0）、6.0（4.0-6.0）、6.0（4.0-6.0）時間、 $t_{1/2}$ （平均値±標準偏差 (SD)）はそれぞれ、46.0±19.2、44.4±29.2、35.6±14.6 時間であった¹⁵⁾。

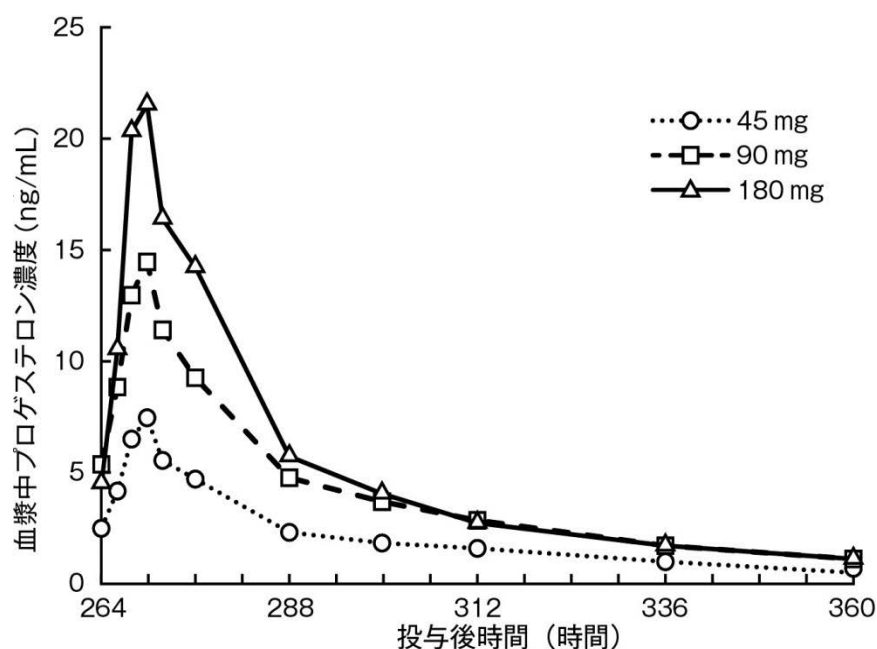
各用量の薬物動態パラメータ

PK パラメータ	N	45mg	90mg	180mg
AUC _{0-∞} [ng・h/mL]	10	241.1±108.9	472.4±194.9	561.7±342.9
C_{max} [ng/mL]	10	7.7±3.6	16.0±5.0	22.7±11.9
T_{max} [h]*	10	6.0(0.0-12.0)	6.0(4.0-6.0)	6.0(4.0-6.0)
$t_{1/2}$ [h]	10	46.0±19.2	44.4±29.2	35.6±14.6

最終投与後の濃度データを用いて算出

平均値±SD

*：中央値（範囲）



外国人女性における反復投与後の血漿中プロゲステロン濃度推移

注) 本剤の承認された用法及び用量は「プロゲステロンとして 1 回 90mg を 1 日 1 回、採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）から最長 10 週間（又は妊娠 12 週まで）腔内に投与する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

<参考><ブタ>

黄体期及び卵胞期の雌ブタ各 3 匹に ^3H -プロゲステロンを経膣投与したとき、血漿中 ^3H -プロゲステロン濃度は投与 10 分後から上昇し、投与 120 分後まで認められた²⁵⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠 17-24 週の妊婦に、4 位の炭素を標識したプロゲステロンを静脈内投与^{注)}したとき、投与後速やかに胎児に移行し、母体血漿中濃度と同等となることが報告されている²⁶⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「プロゲステロンとして 1 回 90mg を 1 日 1 回、採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）から最長 10 週間（又は妊娠 12 週まで）腔内に投与する。」である。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

プロゲスチン類は、母乳中に分泌されて、血液レベルの 1～10%の濃度になる²⁷⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考><ブタ>

黄体期の雌ブタに ³H-プロゲステロンを経腔投与したとき、放射活性は投与 2 時間後、生殖器だけでなく、子宮間膜及び卵巣間膜にも分布した。組織内 ³H-プロゲステロン濃度が最高値であった器官は黄体及び卵胞液であった。腔における ³H-プロゲステロン濃度は他の組織に類似していた。黄体期及び卵胞期の組織内プロゲステロン濃度に差は認められなかった²⁵⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

血中プロゲステロンの大部分は血漿蛋白（95～98%）と結合し、主にアルブミン及びコルチゾール結合グロブリンと結合する²⁸⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

プロゲステロンは主に肝臓でプレグナンジオール及びプレグナノロンに代謝され、更にグルクロン酸及び硫酸抱合体に代謝される²⁸⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考>

リファンピシンなどの CYP3A4 誘導剤は、経口プロゲステロン製剤投与時のプロゲステロン全身曝露量を低下させることが報告されている²⁹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

<参考>

排泄部位及び経路：

プロゲステロン代謝物は尿中及び糞中などに排泄される³⁰⁾。

排泄率

プロゲステロンを非経口投与^{注)}したときの主排泄経路（約 50%）は尿中排泄であった。また、30%は胆汁中に、約 10%は糞中に排泄された³⁰⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「プロゲステロンとして 1 回 90mg を 1 日 1 回、採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）から最長 10 週間（又は妊娠 12 週まで）腔内に投与する。」である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 診断未確定の性器出血のある患者〔病因を見のがすおそれがある。〕

2.3 稽留流産又は子宮外妊娠の患者〔妊娠維持作用により死亡している胎児の排出が困難になるおそれがある。〕

2.4 重度の肝機能障害のある患者〔9.3.1 参照〕

2.5 乳癌又は生殖器癌の既往歴又は疑いがある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

2.6 動脈又は静脈の血栓塞栓症あるいは重度の血栓性静脈炎の患者又は既往歴のある患者〔11.1.1 参照〕

2.7 ポルフィリン症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

<解説>

2.1 本剤の投与前に十分な問診を行い、過去に本剤の成分を含む製剤における過敏症の既往歴がないかを確認すること。

本剤には添加剤としてソルビン酸が含まれている。ソルビン酸は局所性皮膚反応（例：接触性皮膚炎）を引き起こすことがある。

以下に、添付文書「3.1 組成」の項から組成を抜粋した。

有効成分	日本薬局方 プロゲステロン 90.0mg（1 アプリータ中）
添加剤	濃グリセリン、軽質流動パラフィン、ポリカルボフィル、カルボキシビニルポリマー、モノステアリン酸グリセリン、ソルビン酸、pH 調整剤

<参考>

国内における第Ⅲ相臨床試験では過敏症反応と考えられる副作用はみられなかったが、海外の市販後調査において、本剤の使用に伴う過敏症反応（過敏症、そう痒症、蕁麻疹、発疹、そう痒性皮疹、等）が報告されている。

2.2 原因不明の不正出血が認められる患者では、適切な診断が行われない場合、病因を見逃し、病状が増悪する可能性がある。

国内における第Ⅲ相臨床試験では、診断未確定の不正出血患者は除外したが、投与後の安全性の評価対象 149 例中、膣出血 4 例（2.7%）、不正子宮出血及び妊娠時出血が各 1 例（0.7%）報告されている。

2.3 プロゲステロンの妊娠維持作用により、死亡した胎児の排出が困難になる可能性があるため、このような患者には投与しないこと。

2.4 プロゲステロンは主に肝臓で代謝されることから、肝機能障害を有する患者では肝臓での代謝が減弱され、作用が強くなるおそれがある。重度の肝機能障害のある患者には投与しないこと。

国内外臨床試験では肝機能不全患者は除外したため、肝機能障害を有する患者での安全性は評価されていない。

2.5 ホルモン由来の癌の症状が悪化する可能性があるため、このような患者には投与しないこと。

国内外臨床試験ではゴナドトロピン又はエストロゲン依存性の悪性腫瘍を有する患者あるいは疑われる患者は除外した。

2.6 ART でプロゲステロン補充が必要な不妊症女性（血栓塞栓事象のリスク因子と一般的に認識されている血栓塞栓症の既往又は家族歴、肥満、高脂血症、心血管疾患などを有する女性も含む）は、血栓塞栓事象のリスクを有すると考えられる。また、妊娠そのものもプロゲステロン値の上昇を伴い静脈血栓形成リスクを上昇させることが知られており、妊娠中及び産褥期では本剤により血栓症を引き起こす可能性があることから、このようなリスクあるいは既往を有する患者には投与しないこと。

また、血栓性障害（血栓性静脈炎、脳血管障害、肺塞栓症及び腎血栓症）の早期症状について十分注意し、これら血栓性障害が発現した場合又は疑われる場合、直ちに本剤の投与を中止すること。

<参考>

国内外臨床試験では血栓性障害のある患者あるいは既往のある患者は除外した。臨床試験において本剤投与後に血栓性障害の報告はないが、海外の市販後調査において、7例の血栓性障害が報告されている。

2.7 プロゲステロンは、ポルフィリン症の患者において急性ポルフィリン症発作を誘発することが海外で報告されており³¹⁾、このような患者では症状が悪化するおそれがあるため投与しないこと。

国内外臨床試験では、急性ポルフィリン症など臨床的に重要な全身疾患を有する患者は除外した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。

<解説>

8.1 自動車の運転等や機械の操作能力に影響を及ぼすおそれのある傾眠状態や浮動性めまいを引き起こす可能性があるため、患者に対する十分な注意喚起が必要である。

8.2 投与中止の際にはこのような症状に注意するよう患者に十分説明すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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

病態が悪化するおそれがある。

9.1.2 うつ病又はその既往歴がある患者

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。病態が悪化するおそれがある。

9.1.3 片頭痛、喘息又はその既往歴のある患者

病態が悪化するおそれがある。

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。

<解説>

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は中核安全情報（Core Safety Information：CSI）を基に設定した。

9.1.1 症状が悪化する可能性があるため、てんかん又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること。

9.1.2 うつ病の症状が悪化する可能性があるため、うつ病の既往歴のある患者は慎重に観察し、重篤なうつ病が発現した場合は投与を中止すること。

9.1.3 プロゲステロンは体液貯留を引き起こす可能性があり、片頭痛、喘息等、これらの要因に影響される病態を悪化させる可能性があるため、慎重に投与すること。

9.1.4 プロゲステロンは体液貯留を引き起こす可能性があるため、心機能障害を有する場合は慎重に投与すること。

9.1.5 エストロゲン－プロゲステリン混合剤を投与した患者で耐糖能の低下が認められている。そのため糖尿病患者では症状が悪化するおそれがあることから、慎重に投与すること。

また、欧州の製品特性概要（Summary of Product Characteristics；SPC）にも、耐糖能低下がエストロゲン－プロゲステリン混合剤を投与した患者の少数で認められていることから、糖尿病患者はプロゲステリン投与中慎重に観察すること、との記載がある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

体液貯留を引き起こすおそれがある。

<解説>

9.2 プロゲステロンは体液貯留を引き起こす可能性があるため、腎機能障害を有する場合は慎重に投与すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。作用が増強されるおそれがある。[2.4 参照]

9.3.2 中等度以下の肝機能障害のある患者

作用が増強されるおそれがある。

<解説>

9.3.2 肝での代謝が減弱され作用が強くなる可能性があるため、中等度以下の肝機能障害のある患者には慎重に投与すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することがある。

<解説>

本剤の有効成分を投与した授乳婦の母乳中に検出可能な量のプロゲステンが検出されている³²⁾。乳児への影響は明らかにされていないため、授乳中は本剤を投与しないこと。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の腔剤	本剤の作用が増強又は減弱する可能性がある。	本剤からのプロゲステロン放出及び吸収を変化させる可能性がある。

<解説>

本剤と他の薬剤との相互作用は検討されていないが、他の腔用製剤との併用は、プロゲステロンの放出及び吸収に変化を及ぼす可能性があるため、併用に際しては注意が必要と考えられる。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓性障害（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 参照]

11.1.2 アナフィラキシーショック（頻度不明）

<解説>

11.1.1 国内外臨床試験において血栓性障害の副作用報告はないが、海外市販後調査での累積症例として、7件の血栓性疾患が報告されている。

血栓性障害の初期症状について患者を注意深く観察し、これら血栓性障害が発現した場合又は疑われる場合、直ちに本剤の投与を中止すること。

11.1.2 国内外臨床試験において全身性過敏反応の報告はなかった。

海外市販後調査での累積報告頻度として、治療10万サイクルあたり1.78件（89件/5,007,382サイクル、カットオフ日：2014年12月15日）の全身過敏症反応が報告されている。そのほとんどが重篤でない皮膚反応であるが、アナフィラキシー反応が1件報告されている。

異常が認められた場合は投与を中止すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
全身症状			アレルギー
精神神経系			頭痛、傾眠、浮動性めまい、疲労、神経過敏、攻撃的反応、もの忘れ、うつ病
消化器	腹痛	便秘、下痢、軟便	悪心、嘔吐、腹部膨満感
皮膚及び皮下組織		ばら色粧糠	過敏症
生殖系及び乳房	膣出血	外陰部炎、不正子宮出血	会陰痛、乳房圧痛、乳房痛、性交困難、性器モニリア症、陰部そう痒症、膣乾燥、膣分泌物、月経中間期出血（小出血）、膣刺激感、腹部疝痛
泌尿器		膀胱炎	夜間頻尿、尿路感染
筋骨格系			関節痛
投与部位			疼痛、外陰膣不快感、外陰膣紅斑、外陰膣そう痒症、外陰膣腫脹
その他	膣内異物	尿中ケトン体陽性、切迫流産、妊娠時出血	リビドー減退

<解説>

国内第Ⅲ相臨床試験及び海外で報告されている副作用を記載した。

海外において報告された頻度を算出できない副作用は「頻度不明」とした。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

＜国内第Ⅲ相試験 [EMR200113_001 試験] で報告された副作用発現頻度一覧＞

	症例数 (%)
総症例数	149 例
副作用発現症例数	15 (10.1%)
胃腸障害	5 (3.4%)
腹痛	2 (1.3%)
便秘	1 (0.7%)
下痢	1 (0.7%)
軟便	1 (0.7%)
感染症及び寄生虫症	2 (1.3%)
膀胱炎	1 (0.7%)
外陰部炎	1 (0.7%)
傷害、中毒及び処置合併症	2 (1.3%)
体内異物	2 (1.3%)
臨床検査	1 (0.7%)
尿中ケトン体陽性	1 (0.7%)
妊娠、産褥及び周産期の状態	2 (1.3%)
切迫流産	1 (0.7%)
妊娠時出血	1 (0.7%)
生殖系及び乳房障害	5 (3.4%)
不正子宮出血	1 (0.7%)
膣出血	4 (2.7%)
皮膚及び皮下組織障害	1 (0.7%)
ばら色粗糠疹	1 (0.7%)

事象名：MedDRA (J) ver 17.1

(承認時までの国内臨床成績の集計)

＜解説＞

国内第Ⅲ相臨床試験の安全性解析対象集団 149 例において報告された累計 15 例の副作用を示した。
重篤な副作用は切迫流産の 1 例であった。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は腔に適用する製剤のため、内服させないこと。

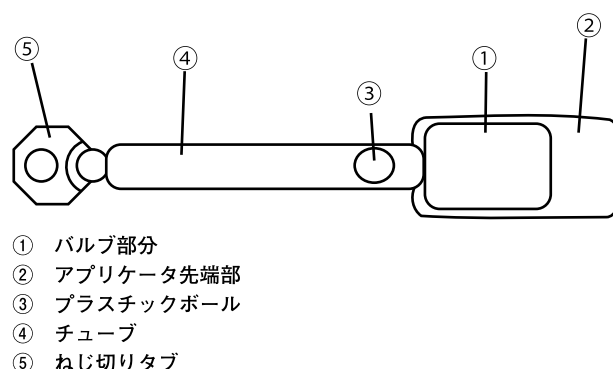
14.1.2 本剤の基材の残渣が腔内に蓄積することがある。

14.1.3 本剤を投与するときは、次の手順にて腔内に直接投与すること。

- (1) 密封包装を破り、アプリケータを取り出す。このときはまだ、ねじ切りタブはそのままにしておく。
- (2) 親指と人差し指で、バルブ部分の両横にあるシーム線に沿ってアプリケータを持つ。3～4 回強く振り（温度計のように）、内容物がアプリケータの細い方に集まるようにする。
- (3) アプリケータのバルブの平たい部分を持ち、細い方の端にあるねじ切りタブをねじ切り（引っぱって切らないこと）、捨てる。ねじ切り時にバルブ部分を押さないようにする（挿入前にジェルの一部が飛び出してしまう場合があるため）。
- (4) 座った状態、中腰の状態、又は仰向けに寝て膝を曲げた状態で腔にアプリケータを挿入する。
- (5) アプリケータのバルブ部分を押ししてジェルを腔内に挿入する。その後アプリケータを取り出し、ゴミとして捨てる。アプリケータ内に少量のジェルが残るが、その状態で適切な一定量が挿入されているため問題はない。

<解説>

本剤は、単回使用の経腔投与用アプリケータ入りの徐放性ゲル製剤として供給される。



アプリケータの操作方法の詳細に関しては、製品に添付されている「取扱説明書」を参照すること。
（「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照）

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤との関連性は不明であるが、海外では 1999 年以降、口唇/口蓋裂、心臓疾患、發育性股関節形成不全、尿道下裂、臍帯ヘルニア等の先天奇形が自発報告されている。また、海外臨床試験 2 試験において、妊娠例 26 例中 1 例に臍帯ヘルニアが、新生児 47 例中 1 例に口蓋裂がそれぞれ報告されている。

<解説>

国内臨床試験において先天性異常の報告はなかったが、海外臨床試験において、本剤との関連性は不明であるが、染色体異常を伴う臍帯ヘルニア 1 例の報告があった。

1999 年以降、先天性異常に関する海外の市販後累積報告では口唇/口蓋裂、尿道下裂、心臓疾患、発育性股関節形成不全、尿道下裂、臍帯ヘルニア等が報告されている。先天異常の累積報告頻度は、本剤による治療 10 万サイクルあたり 0.46 件（23 件/5,007,382 サイクル、カットオフ日：2014 年 12 月 15 日）であった。

不妊症患者（本人あるいはパートナーも含め）は、不妊であること自体により先天性欠損異常のリスクが高いと考えられる。

プロゲステロンが生体外及びヒト生体内で遺伝物質に変化を生じさせるという報告はないが、可能な限り出産時の状況を確認し、新生児に異常が認められた場合は報告すること。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ：非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

＜マウス³³⁾、ラット³⁴⁾＞

マウス及びラットの単回投与毒性試験の結果から、本剤の急性毒性は弱いことが示唆された。

雌雄マウス及び雌雄ラットに本剤を経口投与したとき、概算の50%致死量(LD₅₀)は5000mg/kg超(雌雄合算)であった。

試験	動物種	方法	結果
単回投与 毒性試験	マウス ³³⁾ (CD-1)	用量：2500、4000、5000mg/kg 投与経路：経口 動物数：1群あたり雌雄各5匹	自発運動低下、歩行異常、異常姿勢、呼吸困難及び虚脱が認められたが、死亡例はなく、肉眼病変も認められなかった。概算のLD ₅₀ は5000mg/kg超(雌雄合算)であった。
	ラット ³⁴⁾ (SD)	用量：5000mg/kg 投与経路：経口 動物数：1群あたり雌雄各5匹	投与24時間以内に雌4匹で死亡が認められた。剖検所見において、死亡例では胃及び小腸に水溶性内容物の充満が認められたが、生存例では肉眼病変は認められなかった。概算のLD ₅₀ は5000mg/kg超(雌雄合算)であった。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

＜参考＞＜ラット、イヌ、サル＞³⁵⁾

ラット26週間反復投与毒性試験において、プロゲステロンを16、40及び160mg/kgの用量で経口投与、4及び16mg/kgの用量で皮下投与した。経口投与においては、変化は認められなかった(無影響量：160mg/kg/day)。皮下投与において、高用量群のみ変化が認められ、その変化は雌雄ラットの内分泌系器官(生殖腺、子宮、前立腺)の萎縮及び雄ラットの下垂体重量の増加であった。イヌに225、375、1125及び1650mg/kgのプロゲステロンを1～1.5年間埋植により皮下投与したとき、低用量を除く3用量で軽微な乳腺肥大、腺活動及び小結節が認められた。また、サルにプロゲステロン235及び1770μg/dayを膣リングにより経膣投与したとき、両投与群において生殖器に対する影響が認められた³⁵⁾。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

<参考><*in vitro*、*in vivo*>

In vitro 及び *in vivo* において、プロゲステロンは変異原性を示さないが、明らかに生理活性濃度を超える用量を反復投与（非経口）したとき、内分泌系組織（卵巣、子宮、乳房）における腫瘍発生率が上昇することが知られている。プロゲステロン自身は、発がん性を有しないが、内分泌に関連する非遺伝的機序を介して作用する。すなわち、ステロイドホルモン受容体との相互作用を介して、細胞レベルでの過剰増殖作用によって引き起こされる。したがって、ホルモン作用を示さない用量でプロゲステロンを投与すれば、腫瘍は発生しない。ステロイドホルモンは、*in vivo* において、遺伝毒性を有さず、生理学的（ホルモン性）応答に必要な濃度よりはるかに高濃度で長期間曝露されることによってのみ発がん作用を示すと考えられている³⁵⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考><マウス³⁵⁾、アカゲザル³⁶⁾>

催奇形性及び胎児毒性のデータから、プロゲステロンを投与したとき、先天性異常が認められないことは明示されている³⁵⁾。思春期前の雌マウスに最低 1mg/day の用量でプロゲステロンを交配 2 日後から皮下投与したとき、着床数の増加、胚吸収の減少及び妊娠期間の延長が認められた。アカゲザルに 50mg/day の用量でプロゲステロンを妊娠 24～28 日目から分娩まで投与したとき毒性は認められなかった。また、アカゲザルにプロゲステロンを投与したとき、妊娠期間に影響を与えず、出生児の死亡及び異常はなかった³⁶⁾。

(6) 局所刺激性試験

＜ウサギ＞^{37)～40)}

ウサギを用いた一連の局所刺激性試験において、本剤の単回投与後の皮膚刺激性及び反復投与後の腔刺激性は認められず、単回投与後の眼粘膜刺激性は軽微であった。

試験	動物種	方法	結果
眼粘膜一次刺激性試験 ³⁷⁾	ウサギ (New Zealand White)	6匹(雌雄各3匹)の右眼に0.1mLを点眼し、投与1、24、48及び72時間後に観察し、Draizeスコアで評価した。左眼はコントロール群として無処置にした。	2匹の動物で陽性反応が認められ、そのうち1匹で投与1時間後に充血が認められた。眼刺激性スコアは投与24時間後、全例で回復した。これらの結果から、本剤の眼粘膜刺激性の毒性分類はクラスⅣであった。
皮膚一次刺激性試験 ³⁸⁾		6匹(雌雄各3匹)の皮膚に本剤(0.5mL)を塗布した。試験開始24時間前、ウサギの皮膚の軀幹背部被毛を剪毛した。皮膚は擦過しないよう処置し、無傷の皮膚を有するウサギのみを使用した。無傷皮膚の小区画に被験物質を塗布し、ガーゼパッチで固定した。パッチは被験物質の曝露期間中、適切な半密閉性の包帯により皮膚に緩く接触させて保持した。曝露期間(4時間)終了後、残った被験物質は水とガーゼを用いて除去し、刺激性のスコアを評価した。	貼付72時間後まで、紅斑又は浮腫の徴候は認められなかった。これらの結果から、本剤に皮膚刺激性は認められなかった(毒性分類はクラスⅣ)。
腔粘膜刺激性試験 ³⁹⁾		雌5匹に2mLの本剤を1日2回、5日間(計10回)腔上部にガラス製ピペットで経腔投与した。最終投与24時間後、全例を屠殺剖検し、腔を摘出保存した後、病理組織学的検査を実施した。生理食塩液群(雌2匹)及び偽対照群(雌2匹)の各対照群を設定した。	臨床徴候：腔粘膜刺激、腔分泌物、一般状態の変化又は死亡例は全群で認められなかった。 剖検所見：観察期間終了時の剖検において、卵巣嚢胞及び子宮角のうっ血が偽対照群、生理食塩液群及び本剤投与群で認められた。これらの所見は被験物質に関連する変化ではないと判断された。肉眼所見において、本剤投与群の1例で、軽微な腔分泌物が認められた。本剤投与群の他の動物では腔の肉眼所見は認められなかった。 病理組織学的所見：病理組織学的検査では、偽対照群及び生理食塩液群の全例において、軽微な刺激性が認められ、本剤投与群の全例(5匹)で軽度の刺激性が認められた。 本試験のウサギを用いた病理組織学的検査の結果から、本試験条件下において、本剤の刺激性は許容範囲であると評価した。
亜急性腔刺激性試験 ⁴⁰⁾		雌6匹に2mLの本剤を1日2回、14日間(計28回)腔上部にガラス製ピペットで反復経腔投与した。最終投与48時間後、全例を屠殺剖検、腔を摘出保存した後、病理組織学的検査を実施した。生理食塩液群(雌6匹)及び偽対照群(雌6匹)の各対照群を設定した。	臨床徴候：腔粘膜刺激、腔分泌物、一般状態の変化又は死亡例は全群で認められなかった。 剖検所見：全群において、両側性卵巣嚢胞及び子宮角のうっ血が認められた。しかしながら、全群で類似の所見が認められたことから、被験物質に関連するものではないと判断された。 病理組織学的所見：近位、中位及び遠位の腔上皮、白血球、うっ血及び浮腫の評価において、偽対照群で全6例、生理食塩液群で4例及び本剤投与群で全6例に軽微刺激性が認められ、軽度の刺激性が生理食塩液群で2例に認められた。これらの所見から、本試験条件下において、本剤の刺激性は許容範囲であると判断された。

(7) その他の特殊毒性

皮膚感作性<モルモット>⁴¹⁾

モルモットを用いた皮膚感作性試験において、本剤の皮膚感作性は認められなかった。

試験	動物種	方法	結果
皮膚感作性試験 ⁴¹⁾	モルモット (Hartley)	0.5%に希釈調製した本剤を雌雄各 10 匹に皮内投与し、皮膚感作性試験を実施した。 6 日目に皮内注射部位に本剤(100%)を貼付感作した。 貼付感作終了 14 日後、全例に 80%又は 100%の本剤を感作部位とは別に貼付し惹起した。 擬陽性の結果を除外するため、貼付感作終了 14 日後、再惹起を実施した。	惹起後、全群のいずれの例においても、皮膚反応は認められなかった。 擬陽性の結果を除外するため実施した再惹起の結果も同様であった。 これらの結果から、モルモットに本剤を皮内投与しても、皮膚感作性が認められないことが示唆された。

X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ワンクリノン[®]腔用ゲル 90mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：プロゲステロン 該当しない

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

取扱説明書

https://www.hcpmrkjp.com/wp-content/uploads/patient/cri_patinstruction_jp.pdf

6. 同一成分・同効薬

同一成分：プロゲホルモン筋注用 10mg／プロゲホルモン筋注用 25mg、プロゲステロン筋注 25mg 「F」／プロゲステロン筋注 50mg 「F」、ルテウム腔用坐剤 400mg、ルティナス腔錠 100mg、ウトロゲスタン腔用カプセル 200mg

同 効 薬：ジドロゲステロン、ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、クロルマジノン酢酸エステル

7. 国際誕生年月日

1995 年 6 月 9 日（英国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ワンクリノン 腔用ゲル 90mg	2016 年 7 月 4 日	22800AMX00421000	2022 年 4 月 1 日	2016 年 9 月 7 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2021 年 12 月 24 日

再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和 35 年法律第 145 号)第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない

11. 再審査期間

先行品ルティナス錠 100mg の残余期間

2016 年 7 月 4 日～2020 年 9 月 25 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販 売 名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ワンクリノン 錠用ゲル 90mg	2477700H4020	2477700H4020	187758801	628775801

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI : 文献

1. 引用文献

- 1) Soliman S, et al.: Fertil Steril. 1994; 61(6): 1068-76. (PMID:8194619)
- 2) Pritts EA, et al.: Hum Reprod. 2002; 17(9): 2287-99. (PMID:12202415)
- 3) Daya S, et al.: Cochrane Database Syst Rev. 2004; (3): CD004830. (PMID:15266541)
- 4) Nosarka S, et al.: Gynecol Obstet Invest. 2005; 60(2): 67-74. (PMID:15785074)
- 5) 齋藤英和: 日本産科婦人科学会雑誌, 2011; 63(9): 1881-911.
- 6) van der Linden M, et al.: Cochrane Database Syst Rev. 2015; (7): CD009154. (PMID:26148507)
- 7) Hurd WW, et al.: Fertil Steril. 1996; 66(4): 587-92. (PMID:8816621)
- 8) Keenan JA, et al.: Obstet Gynecol. 1992; 79(6): 983-7. (PMID:1579327)
- 9) Miles RA, et al.: Fertil Steril. 1994; 62(3): 485-90. (PMID:8062942)
- 10) Ludwig M, et al.: Eur J Obstet Gynecol. Reprod. Biol. 2002; 103(1): 48-52. (PMID:12039463)
- 11) Simunic V, et al.: Fertil Steril. 2007; 87(1): 83-7. (PMID:17081536)
- 12) Lan VT, et al.: Reprod Biomed Online. 2008; 17(3): 318-23. (PMID:18765001)
- 13) 社内資料: 日本人女性を対象とした第Ⅲ相試験[EMR200113_001] (平成 28 年 7 月 4 日承認 CTD2.7.6.2.7.8)
- 14) 社内資料: 日本人健康女性を対象とした第Ⅰ相試験[3059A1-100-JA]
- 15) 社内資料: 外国人女性を対象とした薬物動態試験[321-01] (平成 28 年 7 月 4 日承認 CTD2.7.2.2.1.1、2.7.6.2.2)
- 16) 社内資料: 外国人女性を対象とした第Ⅲ相試験[COL-1620 F01]
- 17) Madauss KP, et al.: Med Res Rev. 2007; 27(3): 374-400. (PMID:17013809)
- 18) Schindler AE, et al.: Maturitas. 2008; 61(1-2): 171-80. (PMID:19434889)
- 19) Hirota Y, et al.: Reproductive Immunology and Biology. 2014; 29(1): 6-12.
- 20) Gellersen B, et al.: Hum Reprod Update. 2009; 15(1): 119-38. (PMID:18936037)
- 21) Neumann F.: Postgrad Med J. 1978; 54(suppl 2): 11-24. (PMID:368741)
- 22) Rothchild I.: Progesterone and Progestins. Raven Press. 1983; 219-29.
- 23) Halasz M, et al.: J Reprod Immunol. 2013; 97(1): 43-50. (PMID:23432871)
- 24) 社内資料: 非臨床試験の概括評価 妊娠におけるプロゲステロンの作用 (平成 28 年 7 月 4 日承認 CTD2.4.2.3)
- 25) Einer-Jensen N, et al.: Acta Vet Scand. 1993; 34(1): 1-7. (PMID:8342460)
- 26) Castren O, et al.: Acta Endocrinol (Copenh). 1962; 39: 506-12. (PMID:13877263)
- 27) 柳沼 忖訳: 妊娠・授乳女性の薬ハンドブック 第3版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2000; p.309-11
- 28) Pfeifer SM, et al.: Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology. LWW. 1996; 493-504.
- 29) Barditch-Crovo P, et al.: Clin Pharmacol Ther. 1999; 65(4): 428-38. (PMID:10223781)
- 30) 熊谷 洋: 臨床薬理学大系 第12巻, 東京: 中山書店, 1966; 79-116.
- 31) Innala E, et al.: Acta Obstet Gynecol Scand. 2010; 89(1): 95-100. (PMID:20021268)
- 32) Nath A, et al.: Contraception. 2010; 82(5): 428-34. (PMID:20933116)
- 33) 社内資料: 単回投与毒性試験 (マウス) [PH403-CL-001-92]
- 34) 社内資料: 単回投与毒性試験 (ラット) [PH402-CL-001-92]

- 35) EMEA, Committee for Veterinary Medical Products-Progesterone Summary Report. EMEA/MRL/146/96-FINAL, 2004
- 36) Christian MS, et al.: J Matern Fetal Neonatal Med. 2007; 20(2): 89-112. (PMID:17437208)
- 37) 社内資料: 眼粘膜一次刺激性試験[PH421-CL-001-92]
- 38) 社内資料: 皮膚一次刺激性試験[PH420-CL-001-92]
- 39) 社内資料: 腔粘膜刺激性試験[PH427-CL-001-92]
- 40) 社内資料: 亜急性腔刺激性試験[PH427ACL-001-91]
- 41) 社内資料: 皮膚感作性試験[PH423-CL-001-92]

2. その他の参考文献

特になし

XII：参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、英国で 1995 年 6 月に承認されて以来、2017 年 2 月現在、欧州及び米国を含む世界 101 カ国で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。
国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果

生殖補助医療における黄体補充

用法及び用量

プロゲステロンとして 1 回 90mg を 1 日 1 回、採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）から最長 10 週間（又は妊娠 12 週まで）腔内に投与する。

＜参考：英国、米国で承認されている効能又は効果、用法及び用量＞

(2021 年 12 月現在)

	英国	米国
販売名	Crinone 8% Progesterone Vaginal Gel	CRINONE 4% (progesterone gel) CRINONE 8% (progesterone gel)
会社名	Merck Serono LTD.	Allergan, Inc
承認年月	1995 年 6 月	1997 年 5 月
剤形	ゲル剤	ゲル剤
含量	ゲル 1.125g にプロゲステロン 90mg が含有されている。	45mg/1.125g (4%ゲル) 90mg/1.125g (8%ゲル)
効能又は効果	黄体機能不全による不妊の治療 不妊の原因が主に卵管、原因不明、子宮内膜症である正常な排卵周期の不妊症における IVF 周期での使用	生殖補助医療 CRINONE 8%は、プロゲステロン欠乏による不妊女性に対する生殖補助医療（ART）による治療の一環としてのプロゲステロン補給又は補充を適応とする。 続発性無月経 CRINONE 4%は、続発性無月経の治療を適応とする。 CRINONE 8%は、CRINONE 4%で効果が得られなかった女性に適応される。
用法及び用量	経腔投与 黄体機能不全による不妊 排卵を確認した日又は生理周期の 18 日～21 日目の任意の日から Crinone 経腔ゲル剤（1.125g 8%ゲル）を 1 日 1 回投与する。 IVF 周期における使用 臨床検査所見により妊娠が確認された場合、Crinone 8%ゲルを 30 日間継続する。	生殖補助医療 プロゲステロン補充を要する女性に対しては、CRINONE 8% 90mg を 1 日 1 回経腔投与する。 プロゲステロン補充を要する、卵巣機能低下又は完全な卵巣機能不全を有する女性に対しては、CRINONE 8% 90mg を 1 日 2 回経腔投与する。妊娠が確認された場合、胎盤からのホルモン分泌が安定するまで、最長 10～12 週間投与を継続する場合がある。

	英国	米国
		続発性無月経 CRINONE 4%を最高6回まで隔日経腔投与する。効果が得られなかった場合は、CRINONE 8%を最高6回まで隔日経腔投与してもよい。CRINONE 4%ゲルから用量を増加する場合は、CRINONE 8%ゲルのみを用いることが重要である。投与するゲルの量を増やしても、プロゲステロンの吸収量は増加しない。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米FDAの添付文書、英国のSPC、オーストラリア分類とは異なる。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することがある。

米国の添付文書（2017年6月改訂）

Pregnancy

Crinone 8% has been used to support embryo implantation and maintain pregnancies through its use as part of ART treatment regimens in two clinical studies (studies COL1620-007US and COL1620-F01).

In the first study (COL1620-007US), 54 Crinone-treated women had donor oocyte transfer procedures, and clinical pregnancies occurred in 26 women (48%). The outcomes of these 26 pregnancies were as follows: one woman had an elective termination of pregnancy at 19 weeks due to congenital malformations (omphalocele) associated with a chromosomal abnormality; one woman pregnant with triplets had an elective termination of her pregnancy; seven women had spontaneous abortions; and 17 women delivered 25 apparently normal newborns.

In the second study (COL1620-F01), Crinone 8% was used in the luteal phase support of women undergoing in vitro fertilization ("IVF") procedures. In this multi-center, open-label study, 139 women received Crinone 8% once daily beginning within 24 hours of embryo transfer and continuing through Day 30 post-transfer.

Clinical pregnancies assessed at Day 90 post-transfer were seen in 36 (26%) of women. Thirty-two women (23%) delivered newborns and four women (3%) had spontaneous abortions. Of the 47 newborns delivered, one had a teratoma associated with a cleft palate; one had respiratory distress syndrome; 44 were apparently normal and one was lost to follow-up.

Nursing Mothers

Detectable amounts of progestins have been identified in the milk of mothers receiving them. The effect of this on the nursing infant has not been determined.

英国の SPC（2020 年 12 月改訂）

4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> In case of corpus luteum deficiency, Crinone can be used during the first month of pregnancy. <u>Breast-feeding</u> Do not use during lactation.

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	A（2021 年 4 月）

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

A：Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9.7 小児等

設定されていない

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017 年 6 月)	Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国の SPC (2020 年 12 月)	<i>Paediatric population</i> Not applicable

XIII：備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当しない

2. その他の関連資料

「X-5. 患者向け資材」の項参照

医薬品情報検索サイト（社内）

最新のワンクリノンに関するQ&Aはワンクリノン専用Chatbotにて検索可能です。

https://www.smartbot.jp/webchat/smbo_0506_2lldq/

- ・ 会員登録不要でスマートフォンからでもご利用可能です。
- ・ ご要望にあうQ&Aがない場合にはChatbot内の専用フォームからお問い合わせが可能です。



医薬品情報検索サイト（社外）

PhindMI（横断的FAQ検索サイト）

<https://www.phindmi.com/FAQ/>



医療用医薬品 添付文書等情報検索 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

MERCK

メルクバイオフーマ株式会社

東京都港区麻布台一丁目3番1号

メディカル・インフォメーション TEL 0120-870-088（フリーダイヤル）

2025年1月改訂
IF-CRI-202501