

## 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 2013 に準拠して作成 [一部 2018 (2019 年更新版) に準拠]

黄体ホルモン製剤  
プロゲステロン

**ワンクリノン<sup>®</sup> 腔用ゲル 90mg**  
OneCrinone<sup>®</sup> vaginal gel 90mg

剤 形	腔用ゲル剤
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品 (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 : 日本薬局方 プロゲステロン 90.0mg (1 アプリーケータ中)
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	製造販売承認年月日 : 2016 年 7 月 4 日
薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	薬価基準収載年月日 : 薬価基準未収載 発 売 年 月 日 : 2016 年 9 月 7 日
開 発 ・ 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 療 情 報 担 当 者 の 連 絡 先 ・ 電 話 番 号 ・ F A X 番 号	
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 <a href="https://www.merckgroup.com/jp-ja/business/healthcare.html">https://www.merckgroup.com/jp-ja/business/healthcare.html</a>

本 IF は 2020 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

### 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<https://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材でありインターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

## 目 次

<b>I : 概要に関する項目</b> .....	1	(3) 製剤の物性	5
1. 開発の経緯	1	(4) 識別コード	5
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	(5) pH、浸透圧比、比重、安定な pH 域等	5
<b>II : 名称に関する項目</b> .....	3	(6) 無菌の有無	5
1. 販売名	3	2. 製剤の組成	5
(1) 和名	3	(1) 有効成分（活性成分）の含量	5
(2) 洋名	3	(2) 添加物	5
(3) 名称の由来	3	(3) 添付溶解液の組成及び容量	5
2. 一般名	3	3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	5
(1) 和名（命名法）	3	4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
(2) 洋名（命名法）	3	5. 製剤の各種条件下における安定性	6
(3) ステム	3	6. 溶解後の安定性	6
3. 構造式又は示性式	3	7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
4. 分子式及び分子量	3	8. 溶出性	6
5. 化学名（命名法）	3	9. 生物学的試験法	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	10. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
7. CAS登録番号	3	11. 製剤中の有効成分の定量法	6
<b>III : 有効成分に関する項目</b> .....	4	12. 力 価	6
1. 物理化学的性質	4	13. 混入する可能性のある夾雑物	6
(1) 外観・性状	4	14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	6
(2) 溶解性	4	15. 刺激性	6
(3) 吸湿性	4	16. その他	6
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	<b>V : 治療に関する項目</b> .....	7
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 効能又は効果	7
(6) 分配係数	4	2. 用法及び用量	8
(7) その他の主な示性値	4	3. 臨床成績	9
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 臨床データパッケージ	9
3. 有効成分の確認試験法	4	(2) 臨床効果	10
4. 有効成分の定量法	4	(3) 臨床薬理試験	10
<b>IV : 製剤に関する項目</b> .....	5	(4) 探索的試験	10
1. 剤 形	5	(5) 検証的試験	11
(1) 投与経路	5	(6) 治療的使用	16
(2) 剤形の区別、外観及び性状	5		

<b>VI：薬効薬理に関する項目</b> .....	17	6. 排 泄 .....	23
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	17	(1) 排泄部位及び経路 .....	23
2. 薬理作用 .....	17	(2) 排泄率 .....	23
(1) 作用部位・作用機序 .....	17	(3) 排泄速度 .....	23
(2) 薬効を裏付ける試験成績 .....	18	7. トランスポーターに関する情報 .....	23
(3) 作用発現時間・持続時間 .....	18	8. 透析等による除去率 .....	23
<b>VII：薬物動態に関する項目</b> .....	19	<b>VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>24</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	19	1. 警告内容とその理由 .....	24
(1) 治療上有効な血中濃度 .....	19	2. 禁忌内容とその理由 .....	24
(2) 最高血中濃度到達時間 .....	19	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	25
(3) 臨床試験で確認された血中濃度.....	19	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	26
(4) 中毒域 .....	21	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	26
(5) 食事・併用薬の影響 .....	21	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	27
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により 判明した薬物体内動態変動要因 .....	21	(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	27
2. 薬物速度論的パラメータ .....	21	(2) 腎機能障害患者 .....	28
(1) 解析方法 .....	21	(3) 肝機能障害患者 .....	28
(2) 吸収速度定数 .....	21	(4) 生殖能を有する者 .....	28
(3) バイオアベイラビリティ .....	21	(5) 妊婦 .....	28
(4) 消失速度定数 .....	22	(6) 授乳婦 .....	28
(5) クリアランス .....	22	(7) 小児等 .....	28
(6) 分布容積 .....	22	(8) 高齢者 .....	28
(7) 血漿蛋白結合率 .....	22	7. 相互作用 .....	28
3. 吸 収 .....	22	(1) 併用禁忌とその理由 .....	28
4. 分 布 .....	22	(2) 併用注意とその理由 .....	29
(1) 血液－脳関門通過性 .....	22	8. 副作用 .....	29
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	22	(1) 重大な副作用と初期症状 .....	29
(3) 乳汁への移行性 .....	22	(2) その他の副作用 .....	30
(4) 髄液への移行性 .....	22	9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	31
(5) その他の組織への移行性 .....	22	10. 過量投与 .....	31
5. 代 謝 .....	23	11. 適用上の注意 .....	32
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	23	12. その他の注意 .....	33
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の 分子種 .....	23	(1) 臨床使用に基づく情報 .....	33
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	23	(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	33
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	23		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	23		

<b>IX : 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>34</b>	<b>XI : 文 献</b> .....	<b>40</b>
1. 薬理試験 .....	34	1. 引用文献 .....	40
(1) 薬効薬理試験 (「VI : 薬効薬理に関する項目」参照) .....	34	2. その他の参考文献 .....	41
(2) 副次的薬理試験 .....	34	<b>XII : 参考資料</b> .....	<b>42</b>
(3) 安全性薬理試験 .....	34	1. 主な外国での発売状況 .....	42
(4) その他の薬理試験 .....	34	2. 海外における臨床支援情報 .....	43
2. 毒性試験 .....	34	<b>XIII : 備 考</b> .....	<b>45</b>
(1) 単回投与毒性試験 .....	34	その他の関連資料 .....	45
(2) 反復投与毒性試験 .....	34		
(3) 生殖発生毒性試験 .....	35		
(4) その他の特殊毒性 .....	35		
<b>X : 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>38</b>		
1. 規制区分 .....	38		
2. 有効期間又は使用期限 .....	38		
3. 貯法・保存条件 .....	38		
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	38		
(1) 薬局での取扱い上の留意点について..	38		
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等) ..	38		
(3) 調剤時の留意点について .....	38		
5. 承認条件等 .....	38		
6. 包 装 .....	38		
7. 容器の材質 .....	38		
8. 同一成分・同効薬 .....	39		
9. 国際誕生年月日 .....	39		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	39		
11. 薬価基準収載年月日 .....	39		
12. 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 .....	39		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 .....	39		
14. 再審査期間 .....	39		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	39		
16. 各種コード .....	39		
17. 保険給付上の注意 .....	39		

## 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ション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結論付けられている<sup>1)~4)</sup>。

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、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。このような状況に鑑み、体外受精-胚移植 (In Vitro Fertilization and Embryo Transfer ; IVF-ET) 等の ART の際の黄体補充のためのプロゲステロン経腔剤は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討の結果、「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。なお、米国では、米国 Actavis 社によって販売されている。

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。

## I：概要に関する項目

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(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。

(「IV. 製剤に関する項目」の項参照)

(2) 1日1回投与での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<sup>5)</sup>）

(「V-3- (2) 臨床効果」及び「V-3- (5) -2) 比較試験」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. 効能及び効果」の項参照)

(4) 経膈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。また、コンパクトなパッケージである。

(「IV. 製剤に関する項目」の項参照)

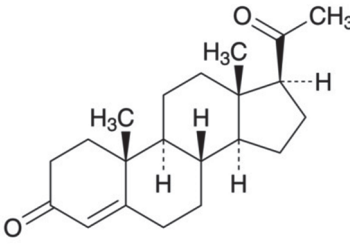
(5) 副作用

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、膈出血が4例（2.7%）、腹痛、膈内異物が各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。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)



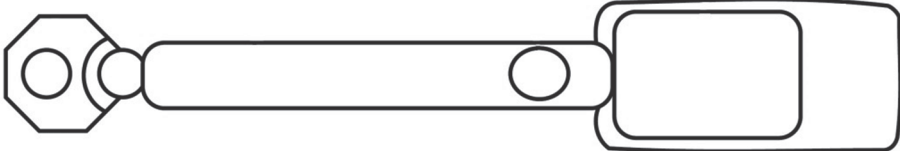
## Ⅱ：名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ワンクリノン®膣用ゲル 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	黄体ホルモン (プロゲスチン類) : -gest-
3. 構造式又は示性式	 <p>The image shows the chemical structure of Progesterone, a steroid hormone. It consists of four fused rings: a six-membered ring with a ketone group at C3 and a double bond between C4 and C5; a five-membered ring with a methyl group at C10; a six-membered ring with a methyl group at C13; and a five-membered ring with a ketone group at C20 and a methyl group at C13. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>
4. 分子式及び分子量	分子式 : $C_{21}H_{30}O_2$ 分子量 : 314.46
5. 化学名 (命名法)	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
7. CAS 登録番号	57-83-0

### 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	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
4. 有効成分の定量法	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) 投与経路	経膈投与
(2) 剤形の区別、外観及び性状	区別：ゲル剤 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) 製剤の物性	該当資料なし
(4) 識別コード	該当しない
(5) pH、浸透圧比、比重、安定な pH 域等	該当しない
(6) 無菌の有無	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	日本薬局方 プロゲステロン 90.0mg（1 アプリータ中）
(2) 添加物	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
(3) 添付溶解液の組成及び容量	該当しない
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	該当しない
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない

#### IV：製剤に関する項目

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	アプリケーターに充填し、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。

5. 製剤の各種条件下における安定性

6. 溶解後の安定性 該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化） 該当資料なし

8. 溶出性 該当資料なし

9. 生物学的試験法 日本薬局方 微生物限度試験法による。

10. 製剤中の有効成分の確認試験法 日本薬局方 一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）」による。

11. 製剤中の有効成分の定量法 日本薬局方 一般試験法「液体クロマトグラフィー」による。

12. カ 価 該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物 該当資料なし

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 該当しない

15. 刺激性 該当しない

16. その他 アプリケーター 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。

## 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 週間膈内投与した。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、黄体機能不全が起るため、妊娠の成立のためには黄体補充が必要となる<sup>6)</sup>。

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<sup>7)・8)</sup>、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<sup>8)</sup>。

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。

## V : 治療に関する項目

### 2. 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。

#### <解説>

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連日投与方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<sup>9)</sup>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<sup>10)~12)</sup>。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。

## V : 治療に関する項目

### 3. 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 <sup>13)</sup>	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%) <sup>5)</sup> 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	試験番号分	試験デザイン	用法及び用量	目的	対象
第Ⅰ相	3059A1-100-JA <sup>14)</sup>	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 <sup>15)</sup>	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 <sup>16)</sup>	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

## V : 治療に関する項目

### (2) 臨床効果

#### <国内第Ⅲ相試験> [EMR200113\_001] <sup>13)</sup>

体外受精-胚移植を受ける日本人女性 149 例を対象に、採卵日から本剤 90mg を 1 日 1 回膈内に 12 週間投与した。胚移植例における臨床的妊娠率は 28.5% (35/123 例) であった。

なお、149 症例中 15 症例 (10.1%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が発現した。主な副作用は、膈出血 4 例 (2.7%)、腹痛、膈内異物各 2 例 (1.3%) であった。

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)

### (3) 臨床薬理試験

#### <国内第Ⅰ相試験> [3059A1-100-JA] <sup>14)</sup> (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 若しくは 180mg の本剤又はプラセボを単回経膈投与した。

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と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临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がたいものである。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 の範囲で単回経膈投与したとき、良好な安全性及び忍容性を示した。

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]

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) 膈内に投与する。」である。

### (4) 探索的試験

該当資料なし



## V : 治療に関する項目

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行 用量反応試験

該当資料なし

#### 2) 比較試験

<国内第Ⅲ相試験> [EMR200113\_001] <sup>13)</sup> (評価資料)

本試験は比較試験ではないが、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] <sup>5)</sup> 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・民族的に日本人である者</li> <li>・不妊歴があり、かつ IVF-ET の適応となる女性</li> <li>・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</li> <li>・年齢が 20~45 歳で、挙児を希望している健康な閉経前女性</li> <li>・BMI が 17.0~25.0kg/m<sup>2</sup> の者</li> <li>・COS 開始前の妊娠検査 (尿中 <math>\beta</math>-hCG) が陰性の者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・診断の確定していない不正出血が認められる者</li> <li>・治療の必要な子宮筋腫を有する者</li> <li>・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)</li> <li>・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者、もしくはその疑いがある者 (例: 卵巣癌、子宮癌、乳癌)</li> <li>・原因不明の卵巣の腫大又は嚢胞を有する者</li> <li>・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)</li> <li>・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)</li> <li>・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</li> </ul>
試験方法	経膈採卵日の採卵後から第 12 週まで本剤 90mg を 1 日 1 回連日経膈投与した。
主要評価項目	<p>胚移植あたりの臨床的妊娠率</p> <p>臨床的妊娠とは、胚移植後第 5 週の経膈超音波検査 (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 <math>\beta</math>-hCG 検査で陽性を 2 回確認) が確認されたものと定義した。</p>

## V : 治療に関する項目

### 2) 比較試験 (つづき)

副次評価項目	<p>有効性</p> <p>胚移植あたりの生化学的妊娠率</p> <p>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。</p> <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・すべての有害事象の発現率及び重症度</li> <li>・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</li> </ul>																																				
結果	<p><b>有効性</b></p> <p>主要評価項目：胚移植あたりの臨床的妊娠率</p> <p>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。</p> <table border="1" data-bbox="710 996 1396 1646"> <thead> <tr> <th></th> <th>ITT 集団 (N=123)</th> <th>PP 集団 (N=115)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胚移植例数</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>例数 (欠測数)</td> <td>123 (0)</td> <td>115 (0)</td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>1.1±0.4</td> <td>1.2±0.4</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>最小値, 最大値</td> <td>1, 2</td> <td>1, 2</td> </tr> <tr> <td>総胚移植数</td> <td>141</td> <td>133</td> </tr> <tr> <td>臨床的妊娠例数<sup>a</sup></td> <td>35 (28.5%)</td> <td>32 (27.8%)</td> </tr> <tr> <td>少なくとも1個以上の胚を移植した患者</td> <td>123</td> <td>115</td> </tr> <tr> <td>胚移植あたりの臨床的妊娠率<sup>b</sup></td> <td>28.5%</td> <td>27.8%</td> </tr> <tr> <td>95%CI [正確法 (Clopper-Pearson 法)]<sup>c</sup></td> <td>(-3.6%, 13.0%)</td> <td>(-4.4%, 12.7%)</td> </tr> <tr> <td>95%CI [Wilson 法 (スコア法)]<sup>c</sup></td> <td>(-3.1%, 12.7%)</td> <td>(-3.8%, 12.3%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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週の間流産した患者には、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)。</p> <p>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。</p> <p>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</p>		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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	28.5%	27.8%	95%CI [正確法 (Clopper-Pearson 法)] <sup>c</sup>	(-3.6%, 13.0%)	(-4.4%, 12.7%)	95%CI [Wilson 法 (スコア法)] <sup>c</sup>	(-3.1%, 12.7%)	(-3.8%, 12.3%)
	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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	28.5%	27.8%																																			
95%CI [正確法 (Clopper-Pearson 法)] <sup>c</sup>	(-3.6%, 13.0%)	(-4.4%, 12.7%)																																			
95%CI [Wilson 法 (スコア法)] <sup>c</sup>	(-3.1%, 12.7%)	(-3.8%, 12.3%)																																			

## V : 治療に関する項目

### 2) 比較試験 (つづき)

結果 (続き)

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 <sup>a</sup>	9 (7.3%)	9 (7.8%)
胚移植あたりの生化学的妊娠率 <sup>a</sup>	7.3%	7.8%
95%CI <sup>b</sup>	(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 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 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「生殖系および乳房障害」(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。

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)

## V : 治療に関する項目

### 2) 比較試験 (つづき)

<海外第Ⅲ相試験> [COL-1620 F01]<sup>16)</sup> (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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・38 歳未満</li> <li>・卵管性若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</li> <li>・排卵周期が正常な者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・IVF を 4 回以上試みた者</li> <li>・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）</li> <li>・精子の顕微操作が必要な重度の男性因子がある者</li> <li>・肝機能不全の患者</li> </ul>
試験方法	<p>本剤：</p> <p>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。</p> <p>経口プロゲステロン製剤：</p> <p>毎朝 100mg、毎晩 200mg の用量で 30 日間経口投与した。</p> <p>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（&lt;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。</p>
主要評価項目	<p>以下の 4 種類のパラメータを主要評価項目と定義した。</p> <p>N1=第 12 日の妊娠例数及び胚移植例数に対する割合</p> <p>N2=1 ヶ月後の妊娠継続例数及び N1 との比較</p> <p>N3=3 ヶ月後の妊娠継続例数及び N2 との比較</p> <p>N4=分娩例数、胚移植例数に対する割合及び N3 との比較</p>
副次評価項目	本剤の臨床的及び生物学的忍容性

## V : 治療に関する項目

### 2) 比較試験 (つづき)

結果

#### 有効性

第 12 日目に  $\beta$ -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 $\beta$ -hCG の上昇で確認した妊娠例 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	48 <sup>b</sup>

a 第 12 日に  $\beta$ -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)

16) 社内資料: 外国人女性を対象とした第Ⅲ相試験 [COL-1620 F01]

### 3) 安全性試験

該当資料なし

### 4) 患者・病態別 試験

該当資料なし

## V : 治療に関する項目

---

(6) 治療的使用

- |   |        |
|---|--------|
| 1) 使用成績調査・<br>特定使用成績調査<br>(特別調査)・<br>製造販売後臨床試<br>験(市販後臨床試<br>験) | 該当資料なし |
| 2) 承認条件として<br>実施予定の内容<br>又は実施した<br>試験の概要                        | 該当しない  |

## VI：薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある  
化合物又は化合物群

黄体ホルモン

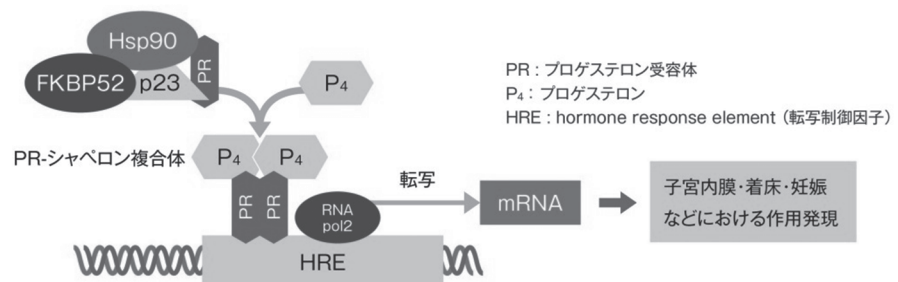
2. 薬理作用

(1) 作用部位・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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。

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<sup>19)</sup>。プロゲステロンには転写を介したゲノム作用以外にも、タンパク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<sup>20)</sup>。

### 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<sup>21)</sup>

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<sup>22), 23)</sup>

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。

## VI：薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・作用機序 (つづき)	3) 妊娠における作用 <sup>24)</sup> 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> <sup>21)</sup> 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・

#### 測定法

(1) 治療上有効な  
血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度  
到達時間

「VII-1- (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認  
された血中濃度

1) 単回投与<sup>15)</sup> <外国人データ>

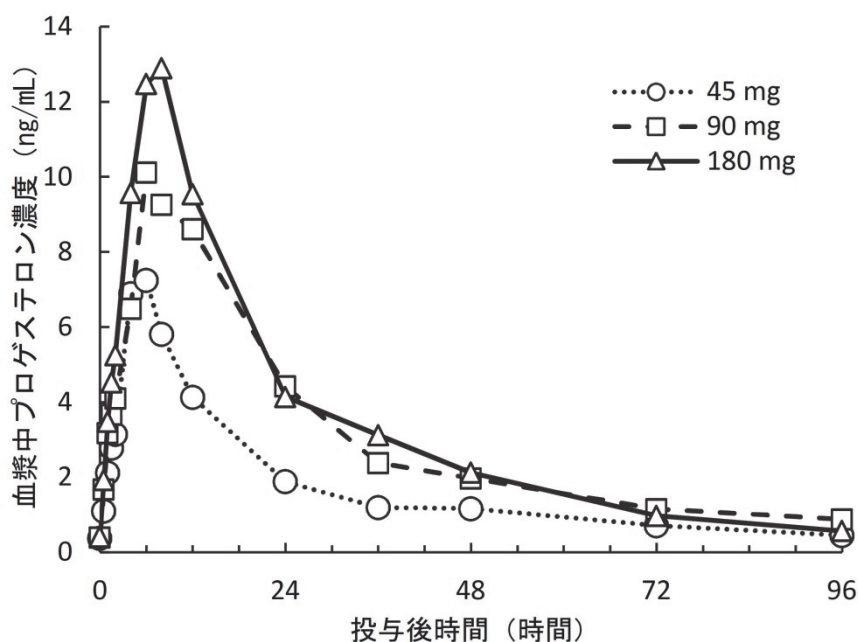
閉経後の健康な外国人女性 30 例に本剤 45、90 又は 180mg<sup>注)</sup> を単回経膈投与した。単回投与後の  $C_{max}$  (平均値±標準偏差 (SD)) はそれぞれの投与群で  $8.6 \pm 3.2$ 、 $11.2 \pm 4.1$  及び  $13.4 \pm 6.1$  ng/mL であった。

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	$198.4 \pm 81.2$	$340.5 \pm 138.5$	$354.6 \pm 176.7$
$C_{max}$ [ng/mL]	10	$8.6 \pm 3.2$	$11.2 \pm 4.1$	$13.4 \pm 6.1$
$T_{max}$ [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	$44.8 \pm 23.2$	$34.6 \pm 8.7$	$29.0 \pm 15.1$

\*：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) 膈内に投与する。」である。

## VII：薬物動態に関する項目

### (3) 臨床試験で確認された血中濃度 (つづき)

#### 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 回膈内に連日投与した。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 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±3.21ng/mL であった<sup>13)</sup>。

#### 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 を 1 日 1 回、連日反復経膈投与した（計 12 回）。AUC 及び C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>（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<sub>max</sub>（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<sub>1/2</sub>（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<sup>15)</sup>。

#### 各用量の薬物動態パラメータ

PK パラメータ	N	45mg	90mg	180mg
AUC <sub>0-∞</sub> [ng・h/mL]	10	241.1±108.9	472.4±194.9	561.7±342.9
C <sub>max</sub> [ng/mL]	10	7.7±3.6	16.0±5.0	22.7±11.9
T <sub>max</sub> [h]*	10	6.0(0.0-12.0)	6.0(4.0-6.0)	6.0(4.0-6.0)
t <sub>1/2</sub> [h]	10	46.0±19.2	44.4±29.2	35.6±14.6

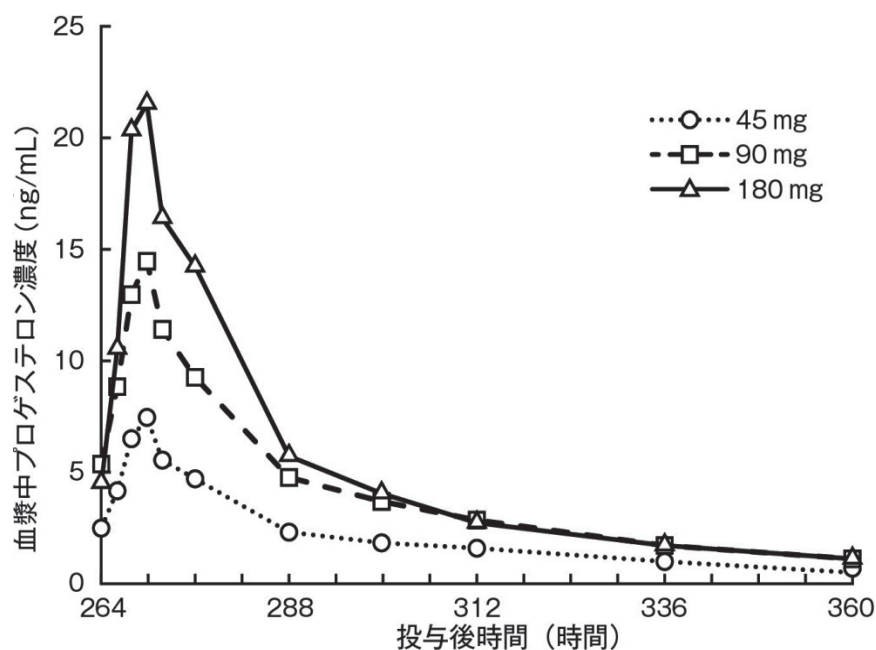
最終投与後の濃度データを用いて算出

平均値±SD

\*：中央値（範囲）

## VII：薬物動態に関する項目

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 (つづき)



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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

## VII：薬物動態に関する項目

(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	該当資料なし
(6) 分布容積	該当資料なし
(7) 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 <sup>25)</sup> 。
3. 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 <sup>3</sup> H-プロゲステロンを経膣投与したとき、血漿中 <sup>3</sup> H-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 <sup>26)</sup> 。
4. 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 <sup>27)</sup> 。
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし <参考> プロゲステン類は、母乳中に分泌されて、血液レベルの 1～10%の濃度になる <sup>28)</sup> 。
(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 <sup>3</sup> H-プロゲステロンを経膣投与したとき、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 <sup>3</sup> H-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。膣における <sup>3</sup> H-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 <sup>26)</sup> 。

## VII：薬物動態に関する項目

5. 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、さらにグルクロン酸及び硫酸抱合体に代謝される <sup>25)</sup> 。
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	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 <sup>29)</sup> 。
(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比率	該当資料なし
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	該当資料なし <参考> 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 <sup>30)</sup> 。
(2) 排泄率	該当資料なし <参考> 注射されたプロゲステロンの放射活性の主排泄経路 (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 <sup>30)</sup> 。
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	該当資料なし

## VII：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 アプリーケータ中)
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。

## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 2. 禁忌内容とその理由 （つづき）

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<sup>31)</sup>、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

## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。



## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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

##### 9.1 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。

## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者	<p data-bbox="518 235 774 268"><b>9.2 腎機能障害患者</b></p> <p data-bbox="550 280 1005 313">体液貯留を引き起こすおそれがある。</p> <p data-bbox="510 336 614 369">&lt;解説&gt;</p> <p data-bbox="510 380 1428 459">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。</p>
(3) 肝機能障害患者	<p data-bbox="518 548 774 582"><b>9.3 肝機能障害患者</b></p> <p data-bbox="518 593 965 627"><b>9.3.1 重度の肝機能障害のある患者</b></p> <p data-bbox="550 638 1332 672">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]</p> <p data-bbox="518 683 1045 716"><b>9.3.2 中等度以下の肝機能障害のある患者</b></p> <p data-bbox="550 728 949 761">作用が増強されるおそれがある。</p> <p data-bbox="510 784 614 817">&lt;解説&gt;</p> <p data-bbox="510 828 1428 907">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。</p>
(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	<p data-bbox="518 1187 662 1220"><b>9.6 授乳婦</b></p> <p data-bbox="550 1232 1412 1310">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。</p> <p data-bbox="510 1332 614 1366">&lt;解説&gt;</p> <p data-bbox="510 1377 1428 1512">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<sup>32)</sup>。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。</p>
(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

## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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
他の膾劑	本劑の作用が増強又は減弱する可能性がある。	本劑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>

本劑と他の薬剤との相互作用は検討されていないが、他の膾劑製劑との併用は、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、直ちに本劑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。

## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (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。

## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

### ◆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%)
感染症および寄生虫症	2 (1.3%)
膀胱炎	1 (0.7%)
外陰部炎	1 (0.7%)
傷害、中毒および処置合併症	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、産褥および周産期の状態	2 (1.3%)
切迫流産	1 (0.7%)
妊娠時出血	1 (0.7%)
生殖系および乳房障害	5 (3.4%)
不正子宮出血	1 (0.7%)
膣出血	4 (2.7%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)
ばら色靴糠疹	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

## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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。

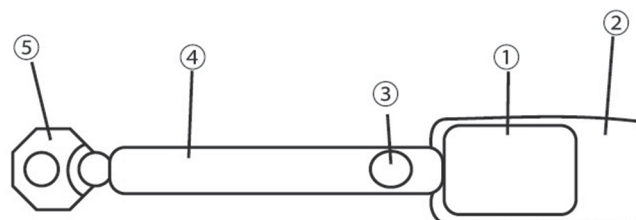
(3) アプリケータのバルブの平たい部分を持ち、細い方の端にあるねじ切りタブをねじ切り（引っぱって切らないこと）、捨てる。ねじ切り時にバルブ部分を押しさないようにする（挿入前にジェルの一部が飛び出してしまう場合があるため）。

(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。



- ① バルブ部分
- ② アプリケータ先端部
- ③ プラスチックボール
- ④ チューブ
- ⑤ ねじ切りタブ

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．備考」の項参照）

## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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、発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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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<sup>33)</sup>、ラット<sup>34)</sup>>

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(LD<sub>50</sub>)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 <sup>33)</sup> (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 <sub>50</sub> は5000mg/kg超(雌雄合算)であった。
	ラット <sup>34)</sup> (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 <sub>50</sub> 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><sup>35)</sup>

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<sup>35)</sup>。



## Ⅸ：非臨床試験に関する項目

### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考><マウス<sup>35)</sup>、アカゲザル<sup>36)</sup>>

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<sup>35)</sup>。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<sup>36)</sup>。

### (4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性

2) がん原性

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<sup>35)</sup>。

3) 局所刺激性<ウサギ><sup>37)～40)</sup>

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。

## Ⅸ：非臨床試験に関する項目

### (4) その他の特殊毒性 (つづき)

試験	動物種	方法	結果
眼粘膜一次刺激性試験 <sup>37)</sup>	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 <sup>38)</sup>		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、ウサギの皮膚の躯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 <sup>39)</sup>		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。

## Ⅸ：非臨床試験に関する項目

### (4) その他の特殊毒性 (つづき)

試験	動物種	方法	結果
亜急性性刺激試験 <sup>40)</sup>	ウサギ (New Zealand White)	雌6匹に2mLの本剤を1日2回、14日間(計28回)脛上部にガラス製ピペットで反復経脛投与した。最終投与48時間後、全例を屠殺剖検、脛を摘出保存した後、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：脛粘膜刺激、脛分泌物、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、中位及び遠位の脛上皮、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。

#### 4) 皮膚感作性<モルモット><sup>41)</sup>

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 <sup>41)</sup>	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. 有効期間又は使用期限	有効期間：36 箇月
3. 貯法・保存条件	貯法：室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	該当しない
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	該当しない 患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り 取扱説明書：「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照
(3) 調剤時の留意点について	該当しない
5. 承認条件等	承認条件 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。  医薬品リスク管理計画 本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL に公表されている。 医薬品医療機器情報提供ホームページ 「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）」 <a href="https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html">https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html</a>
6. 包 装	ポリエチレン製アプリケータ×7本
7. 容器の材質	アプリケータ：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

## X：管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：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
9. 国際誕生年月日	1995 年 6 月 9 日（英国）
10. 製造販売承認年月日 及び承認番号	承認年月日：2016 年 7 月 4 日 承認番号：22800AMX00421
11. 薬価基準収載年月日	薬価基準未収載
12. 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
13. 再審査結果、再評価 結果公表年月日及び その内容	該当しない
14. 再審査期間	先行品ルティナス腔錠 100mg の残余期間 2016 年 7 月 4 日～2020 年 9 月 25 日
15. 投薬期間制限医薬品 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。
16. 各種コード	187758801（HOT（9 桁）番号）
17. 保険給付上の注意	本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

## XI : 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Soliman S, et al.: Fertil Steril. 1994; 61(6): 1068-76.
- 2) Pritts EA, et al.: Hum Reprod. 2002; 17(9): 2287-99.
- 3) Daya S, et al.: Cochrane Database Syst Rev. 2004; 3: Art. No.: CD004830.
- 4) Nosarka S, et al.: Gynecol Obstet Invest. 2005; 60(2): 67-74.
- 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: Art. No.: CD009154.
- 7) Hurd WW, et al.: Fertil Steril. 1996; 66(4): 587-92
- 8) Keenan JA, et al.: Obstet Gynecol. 1992; 79(6): 983-7
- 9) Miles RA, et al.: Fertil Steril. 1994; 62(3): 485-90.
- 10) Ludwig M, et al.: Eur J Obstet Gynecol. 2002; 103(1): 48-52.
- 11) Simunic V, et al.: Fertil Steril. 2007; 87(1): 83-7.
- 12) Lan VT, et al.: Reprod Biomed Online. 2008; 17(3): 318-23.
- 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 Review. 2007; 27(3): 374-400.
- 18) Schindler AE, et al.: Maturitas. 2008; 61(1-2): 171-80.
- 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.
- 21) Neumann F.: Postgrad Med J. 1978; 54(suppl 2): 11-24.
- 22) Rothchild I.: Progesterone and Progestins. Raven Press. 1983; 219-29.
- 23) Halasz M, et al.: J Reprod Immunol. 2013; 97(1): 43-50.
- 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) Pfeifer SM, et al.: Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology. LWW. 1996; 493-504.
- 26) Einer-Jensen N, et al.: Acta Vet Scand. 1993; 34(1): 1-7.
- 27) Castren O, et al.: Acta Endocrinol (Copenh). 1962 Apr; 39: 506-12.
- 28) 柳沼 忞訳: 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
- 29) Barditch-Crovo P, et al.: Clin Pharmacol Ther. 1999; 65(4): 428-38.

## XI : 文 献

### 1. 引用文献 (つづき)

- 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.
- 32) Nath A, et al.: Contraception. 2010; 82(5): 428-34.
- 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 Neonatal Med. 2007; 20(2): 89-112.
- 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

該当資料なし

## 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。

#### 4. 効能又は効果 生殖補助医療における黄体補充

#### 6. 用法及び用量

プロゲステロンとして 1 回 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>  
(2020 年 10 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 plc
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	<b>生殖補助医療</b> 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。 <b>続発性無月経</b> 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。	<b>生殖補助医療</b> 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。 <b>続発性無月経</b> 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。



## XII : 参考資料

### 2. 海外における臨床支援 情報

#### (1) 妊婦への投与に関する情報

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 (2019 年 8 月改訂)

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### Pregnancy

In case of corpus luteum deficiency, Crinone can be used during the first month of pregnancy.

##### Breast-feeding

Do not use during lactation.

## XII : 参考資料

### 2. 海外における臨床支援 情報 (つづき)

	分類
オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	A (2020年9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 (2019年8月)	<i>Paediatric population</i> Not applicable

## XIII：備 考

その他の関連資料

### 取扱説明書

黄体ホルモン製剤

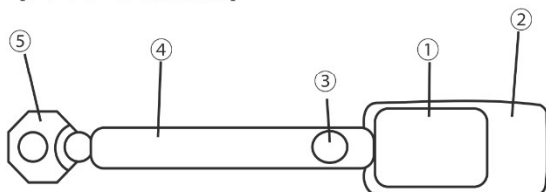
ワンクリノン<sup>®</sup> 腔用ゲル 90mg

OneCrinone<sup>®</sup> 90mg

Progesterone vaginal gel

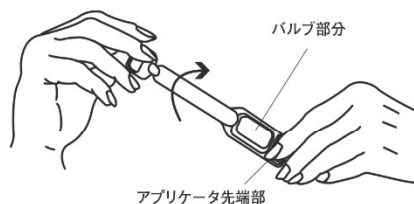
本剤をご使用前に必ずこの取扱説明書を最後までよくお読みになり、その指示に従ってください。また、本書はいつでもご覧いただけるよう、大切に保管して下さい。この薬はあなた個人用に処方されたものです。絶対に他の人に渡したり他の人と共用しないでください。

#### 【アプリケータ各部の名称】



- ① バルブ部分
- ② アプリケータ先端部
- ③ プラスチックボール
- ④ チューブ
- ⑤ ねじ切りタブ

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、捨ててください。ねじ切る際にバルブ部分を押ししないでください（挿入前にジェルの一部が飛び出してしまう場合があります）。



#### 注意：

完全にねじ切る（引っぱって切らないこと）

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してください。アプリケータの細い方をゆっくり深く腔に差し込みます。



#### 【使用前の確認】

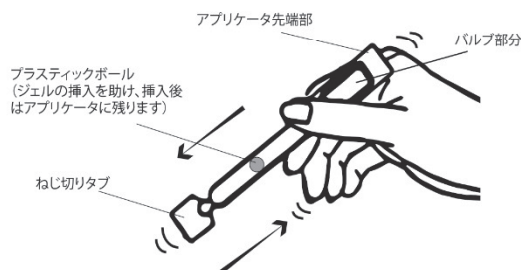
- ・ 1 回分の用量として 1 本（プロゲステロン90mgを含有）を医師の指示に従って 1 日 1 回腔内に投与します。投与期間は医師の指示に従ってください。
- ・ ワンクリノン腔用ゲル90mgは、専用に設計された密閉アプリケータから直接腔に挿入します。アプリケータにより、ジェルを一定量挿入することができます。使用后、チューブ内に少量のジェルが残りますが、その状態で適切な一定量が挿入されているため問題ありません。

#### 【使用の手順】

1. 密封包装を破り、アプリケータを取り出してください。この時はまだ、ねじ切りタブはそのままにしておいてください。

#### 注意：

- 高度760m以上の場所で使用する場合は右記の注意事項をご覧ください。
- 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ってください。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してください。



5. アプリケータのバルブ部分を押し、ジェルを腔内に挿入します。その後アプリケータを取り出し、ゴミとして捨ててください。アプリケータ内に少量のジェルが残りますが、その状態で適切な一定量が挿入されているため問題ありません。

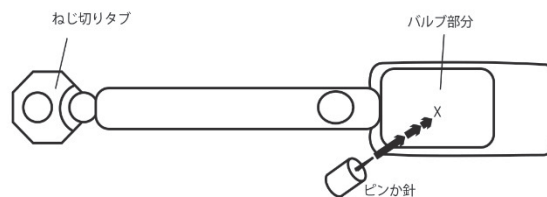


#### 高度760m以上で使用する際の注意事項

1. 密封包装を破り、アプリケータを取り出してください。この時はまだ、ねじ切りタブはそのままにしておいてください。

#### 注意：

バルブ部分の両横を持ち、アプリケータ先端部に針かピンで1つ穴を開けてください。これによって高度に伴うアプリケータ内外の気圧差がなくなります。こうすることで、挿入されるジェル量に影響はなく、適切な一定量を挿入することができます。



2. 上記2参照。
3. 上記3参照。
4. 上記4参照。

## XIII：備 考

---

5. バルブ部分に開けた穴を親指または他の指でふさぎ、バルブ部分を押し、ジェルを腔内に挿入します。その後アプリケータを取り出し、ゴミとして捨ててください。アプリケータ内に少量のジェルが残りますが、その状態で適切な一定量が挿入されているため問題ありません。



### 【その他の注意事項】

- ・腔の壁がジェルで覆われることにより、プロゲステロンが長時間にわたって放出されます。使用から数日間、ジェルの蓄積による白い小さな塊状のおりものが見られる場合があります。これは異常ではありません。
- ・投与を忘れた場合は、気づいたときに投与してください。ただし一日1回用量を超えて使用しないでください。また、他の経腔製剤と同時に使用しないでください。

### 注意：

- ・お子さんの手の届かないところに保管してください。
- ・本説明書に関して、気になることがある場合、医師に相談してください。

### 【包装および保管方法】

- ・1箱あたり、7本入っており、1本ずつ密閉包装されています。
- ・室温（1～30℃）で保存してください。
- ・使用期限を過ぎた製剤は使用しないでください。

### 【お問い合わせ先】

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  
東京都目黒区下目黒1丁目8番1号 アルコタワー

☎0120-870-088

**MERCK**

The Merck logo is displayed in a bold, black, sans-serif font. The letters are thick and closely spaced, with a distinctive design where the 'M' and 'E' have a slightly irregular, blocky appearance.

## メルクバイオフーマ株式会社

〒153-8926 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー  
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)