

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 2008 に準拠して作成

経口黄体ホルモン剤

ルトラル[®]錠 2mg

Lutoral[®]
クロルマジノン酢酸エステル錠

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	1錠中、日局 クロルマジノン酢酸エステル 2mg 含有
一般名	和名：クロルマジノン酢酸エステル（JAN） 洋名：Chlormadinone Acetate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2007年3月6日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年6月15日（販売名変更による） 発売年月日：1965年4月
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	提携：Searle（米国） 製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者連絡先	担当者氏名： 所属： 連絡先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 学術情報課 TEL：076-478-0032、FAX：076-478-0336（電話受付時間 8:30～17:00、 土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.fujipharma.jp/

本 IF は、2013 年 12 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/> 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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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、添付文書で赤字・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。
- ② IF 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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	13
1. 開発の経緯	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	13
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	13
II. 名称に関する項目	2	5. 慎重投与内容とその理由	13
1. 販売名	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13
2. 一般名	2	7. 相互作用	13
3. 構造式又は示性式	2	8. 副作用	14
4. 分子式及び分子量	2	9. 高齢者への投与	14
5. 化学名（命名法）	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	11. 小児等への投与	15
7. CAS登録番号	2	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	15
III. 有効成分に関する項目	3	13. 過量投与	15
1. 物理化学的性質	3	14. 適用上の注意	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	15. その他の注意	15
3. 有効成分の確認試験法	3	16. その他	15
4. 有効成分の定量法	3	IX. 非臨床試験に関する項目	16
IV. 製剤に関する項目	4	1. 薬理試験	16
1. 剤形	4	2. 毒性試験	16
2. 製剤の組成	4	X. 管理的事項に関する項目	18
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	1. 規制区分	18
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	2. 有効期間又は使用期限	18
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	3. 貯法・保存条件	18
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5	4. 薬剤取扱い上の注意点	18
7. 溶出性	5	5. 承認条件等	18
8. 生物学的試験法	5	6. 包装	18
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5	7. 容器の材質	18
10. 製剤中の有効成分の定量法	5	8. 同一成分・同効薬	18
11. 力価	6	9. 国際誕生年月日	18
12. 混入する可能性のある夾雑物	6	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	19
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	6	11. 薬価基準収載年月日	19
14. その他	6	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	19
V. 治療に関する項目	7	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	19
1. 効能又は効果	7	14. 再審査期間	19
2. 用法及び用量	7	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	19
3. 臨床成績	7	16. 各種コード	19
VI. 薬効薬理に関する項目	9	17. 保険給付上の注意	19
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9	X I. 文献	20
2. 薬理作用	9	1. 引用文献	20
VII. 薬物動態に関する項目	11	2. その他の参考文献	20
1. 血中濃度の推移・測定法	11	X II. 参考資料	21
2. 薬物速度論的パラメータ	11	1. 主な外国での発売状況	21
3. 吸収	11	2. 海外における臨床支援情報	21
4. 分布	11	X III. 備考	21
5. 代謝	12	その他の関連資料	21
6. 排泄	12		
7. 透析等による除去率	12		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	13		
1. 警告内容とその理由	13		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ルトラールは1959年アメリカ シンテックスの Ringoldらによって合成された 17α -アセトキシプロゲステロン系の経口黄体ホルモン剤である。

本剤は1965年に塩野義製薬株式会社が開発し製造販売承認を受け、販売を開始した。

また、2013年12月より、富士製薬工業株式会社が製造販売承認を承継し、販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 黄体ホルモン作用を有する。(ウサギ)
 - 1) ウサギ子宮内膜の増殖を指標とする McPhail 法により測定した黄体ホルモン作用は、プロゲステロンの100 ~ 250倍を示す。
 - 2) ウサギ子宮内膜の炭酸脱水酵素活性の増加を指標とする Miyake-Pincus 法により測定した黄体ホルモン作用は、ノルエチステロンの38.5倍である。
- (2) 卵胞ホルモン作用は認められなかった。(ラット)
- (3) 男性ホルモン作用は認められなかった。(ラット)
- (4) 胎児男性化作用は認められなかった。(ラット)
- (5) 重大な副作用：血栓症があらわれることがある。
- (6) 再評価結果における安全性評価対象例19例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は2例(3件)に認められ、その内訳は、乳房緊満感、頭痛であった。

Ⅱ. 名称に関する項目

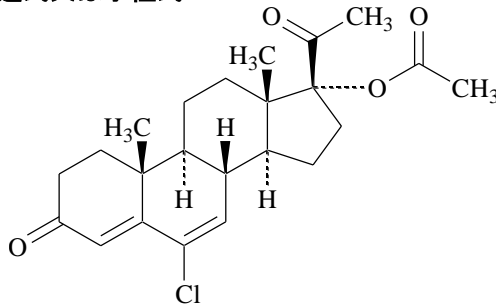
1. 販売名

- (1) 和名 : ルトラール[®]錠 2mg
- (2) 洋名 : Lutoral[®]
- (3) 名称の由来 : luteinizing hormone (黄体ホルモン) + oral (経口用)

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) : クロルマジノン酢酸エステル (JAN) [日局]
- (2) 洋名 (命名法) : Chlormadinone Acetate (JAN)
- (3) ステム : 不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{23}H_{29}ClO_4$
分子量 : 404.93

5. 化学名 (命名法)

6-Chloro-3, 20-dioxopregna-4, 6-dien-17-yl acetate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号 : RS-1280

7. CAS 登録番号

302-22-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない¹⁾。

(2) 溶解性：

表Ⅲ-1 溶解性¹⁾

(測定温度 20±5℃)

溶媒	溶質 1g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
クロロホルム	1mL 以上	10mL 未満	溶けやすい
アセトニトリル	10mL 以上	30mL 未満	やや溶けやすい
エタノール (95)	100mL 以上	1000mL 未満	溶けにくい
ジエチルエーテル	100mL 以上	1000mL 未満	溶けにくい
水		10000mL 未満	ほとんど溶けない

*：日局 16 通側 29 による

(3) 吸湿性：該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：融点 211～215℃¹⁾

(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 $[\alpha]_D^{20}$ ：-10.0～-14.0°¹⁾

(乾燥後、0.2 g、アセトニトリル 10 mL、100mm)

$E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (285 nm)：545¹⁾

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

日局「クロルマジノン酢酸エステル」の確認試験による。

(1) 1,3-ジニトロベンゼン試液及び水酸化カリウムによる呈色反応

(2) 水酸化カリウム・エタノール試液と薄めた硫酸により生成する酢酸エチルのにおいの確認

(3) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

(4) 炎色反応による塩素の確認

4. 有効成分の定量法

日局「クロルマジノン酢酸エステル」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、規格及び性状

表IV-1 組成・性状

販売名	ルトラール錠 2mg	
有効成分	日局 クロルマジノン酢酸エステル	
含量 (1錠中)	2mg	
添加物	乳糖水和物 トウモロコシデンプン バレイショデンプン パラオキシ安息香酸メチル ステアリン酸マグネシウム	
色・剤形	白色の錠剤である。	
外形	 表面 裏面 側面	
大きさ	直径	約 7.0mm
	厚さ	約 3.4mm
	質量	約 0.13g
識別コード (PTP シート)	FJ364	

(2) 製剤の物性：「IV-2. 製剤の安定性 (長期保存試験)」参照

(3) 識別コード：上記表参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等：該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：上記表参照

(2) 添加物：上記表参照

(3) その他：なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下で保存し、性状、確認試験、含量均一性試験、溶出試験について検討した。

(1) 長期保存試験

表IV-2 製剤の安定性（長期保存試験）

(3 ロットの平均値)

保存条件	保存形態	試験項目	保存期間（ヵ月）										
			0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
室温	PTP	外観	白色	白色	白色	白色	白色	白色	白色	白色	白色	白色	白色
		崩壊試験*1 (分)	6.0	5.0	5.1	5.3	4.7	3.6	4.0	3.4	3.1	3.1	3.3
		含量*2 (%)	101.7	99.3	101.2	99.8	100.4	100.8	99.6	98.8	100.1	100.9	100.4

*1：崩壊試験は崩壊時間の平均値を示す。

*2：表示量に対する百分率（%）、測定法；紫外可視吸光度測定法

塩野義製薬製造本部部内報告（1998）

(2) 苛酷試験

表IV-3 製剤の安定性（苛酷試験）

保存条件	保存形態	試験項目	保存期間（ヵ月）	
			0	12
120 万 1x	無包装	外観	白色	白色
		含量*（%）	97.8	96.8

*：表示量に対する百分率（%）、測定法；紫外可視吸光度測定法

塩野義製薬製造本部部内報告（1998）

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

「クロルマジノン」の確認試験法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）、月経量異常（過少月経、過多月経）、月経困難症、機能性子宮出血、卵巣機能不全症、黄体機能不全による不妊症

2. 用法及び用量

通常、成人にはクロルマジノン酢酸エステルとして1日2～12mgを1～3回に分割経口投与する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当資料なし

(2) 臨床効果

再評価結果における有効性評価対象例は20例であり、有効率は85.0%（17例）であった^{2, 3)}。

表 V-1 疾患別有効率

疾患名	有効性評価対象例数	有効例数	有効率* (%)
月経量異常（過多月経）	2	2	—
月経困難症	6	6	—
機能性子宮出血	10	7	70.0
卵巣機能不全症	2	2	—
合計	20	17	85.0

*：有効例数/有効性評価対象例数×100

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(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

無月経

第I度無月経を診断する目的で行われるゲスターゲン投与試験に際しては、プロゲステロン10mg注射又は、non-estrogenic progestin、すなわちルトラール等のエストロゲン作用のないゲスターゲン剤の内服が用いられなければならない。

なぜならば、ノアルテンその他のエストロゲン作用を持つゲスターゲン剤の投与後には、non-estrogenic progestin では消退出血の認められない症例でも消退出血を誘発するからである。

27例の患者について、non-estrogenic progestin、すなわちルトラールでは、59.3%にしか消退出血が起こらないにもかかわらず、同一患者にestrogenic progestinを投与すると、85.2%に消退出血があることが認められている⁴⁾。

倉智敬一：産婦人科の世界，1972，24（増），208

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

(6) 治療的使用

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

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

プロゲステロン、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、酢酸メゲストロール、ジドロゲステロン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

- 1) 作用部位：子宮内膜、乳腺、脳等の細胞⁵⁾
- 2) 作用機序：標的臓器（子宮内膜等）の細胞内に存在する特定のレセプター蛋白を介して発揮される。すなわち、細胞内のレセプター蛋白と結合してその立体構造を変え、DNA の特定領域に結合する。その部位の遺伝子が活性化されて特定の mRNA が生成され、特異蛋白の合成が起こり、ホルモン効果が発揮される^{6, 7)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

一般に黄体ホルモン作用の強さはウサギ子宮内膜に対する効果で判定される。

- 1) 幼若ウサギ（New Zealand White 種）子宮内膜の増殖を指標とする McPhail 法により測定した。クロルマジノン酢酸エステルの黄体ホルモン作用は皮下投与でプロゲステロンの 100 ～ 250 倍、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル（MAP）の 5 ～ 10 倍、経口投与では MAP の 10 倍である⁸⁾。
- 2) 幼若ウサギ子宮内膜中の炭酸脱水酵素（carbonate dehydratase）活性の増加を Miyake-Pincus 法により測定した。クロルマジノン酢酸エステルの黄体ホルモン作用は皮下投与ではプロゲステロンの 32.4 倍、経口投与ではノルエチステロンの 38.5 倍である⁹⁾。

《参考》

- ① クロルマジノン酢酸エステルは、ウサギにおいて黄体ホルモン作用が認められているが、幼若雌性マウス（ddS系）において卵胞ホルモン作用は認められていない⁹⁾。
 ② ラット（Wistar系、Holtzman系）において、男性ホルモン作用⁹⁾及び胎児男性化作用¹⁰⁾は認められていない。
 ①、②の特徴は、ルトラールが天然の黄体ホルモン剤であるプロゲステロンと同様に、プレグナン核を有する卵胞ホルモン作用を持たない黄体ホルモン剤であることに由来する。また、ノルエチステロン（ノアルテン錠）のようにエストラン核を持つものは、黄体ホルモン作用のほかに弱い男性ホルモン作用や卵胞ホルモン作用を持っている場合が多い⁵⁾。

表VI-1 黄体ホルモン剤の分類と生物学的作用¹¹⁾（通常量での比較である）

黄体ホルモン剤	子宮内膜変化 (McPhail法)	体温 上昇	排卵 抑制	エストロ ゲン作用	アンドロ ゲン作用	副腎皮質ホ ルモン作用
[プレグナン系]						
プロゲステロン	++	++	±	-	-	-
ヒドロキシプロゲステロンカブロン酸エステル	++	+	-	-	-	-
クロルマジノン酢酸エステル	+++	++	±	-	-	±
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	+++	++	±	-	-	+
酢酸メゲストロール*	+++	++	±	-	-	+
ジドロゲステロン	++	-	-	-	-	-
[アンドロスタン系]						
エチステロン*	+		++	+	++	-
ジメチステロン*	+	±				+
[エストラン系]						
ノルエチステロン	++	++	++	+	+	-
酢酸ノルエチステロン*	++	++	++	+	+	-
エナント酸ノルエチステロン*	++	++	++	+	+	-
リネストレノール*	++	++	++	+	+	-
エチノジオール酢酸エステル*	++	++	++	+	+	-
アリルエストレノール	+	+	-	-	-	-
ノルエシノドレル*	±	++	+++	+	+	-
ノルゲストレル*	++	++	+++	-	+	-
メチルエストレノロン*	+	++	++	+	++	-

*：国内未発売

- (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：該当資料なし
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度：該当資料なし
- (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変動要因：該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) コンパートメントモデル：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
- (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

3. 吸収

該当資料なし

《参考》プロゲステロン（ウサギ）

¹⁴C-標識プロゲステロン経口投与後の腸間膜静脈血中放射能は、胃で最も高く、胃からかなりのステロイドが吸収されることが明らかになった。さらに、十二指腸瘻を作ったウサギに経口投与した場合でも ¹⁴C-標識プロゲステロンは、ごくわずか十二指腸から排出されたにすぎず、胃内に残った放射能が非常に少ないところから、やはり大量のステロイドが胃から吸収されると思われた。また、尿中放射能排泄量の比較からも胃での吸収が裏づけられた¹²⁾。

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
- (3) 乳汁への移行性：
 - 1) 移行濃度は不明であるが、移行するとされている¹³⁾。
 - 2) 28歳の婦人に ³H-標識クロルマジノン酢酸エステルを 46.37 μ Ci 経口投与したとき、3日間で乳汁中に 0.0247 μ Ci 回収された。乳汁中排泄は代謝物も含めて投与量の約 0.05%である。

Syntex 社社内資料（1968）

- (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：

37～46歳の7例の婦人に子宮切除8時間前に ³H-標識クロルマジノンを静注したところ、下腹部皮下脂肪に放射能が最も高濃度であった。生殖器系においては頸管、頸管粘液に放射能が高濃度であった¹⁴⁾。（海外データ）

5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路：肝臓で代謝される⁶⁾。(海外データ)
- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種：該当資料なし
- (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：尿中に排泄される⁶⁾。(海外データ)
- (2) 排泄率：該当資料なし
- (3) 排泄速度：
健康婦人に¹⁴C-標識クロルマジノン酢酸エステル 2mg を投与したとき、72 時間以内に 5.5%が尿中に排泄され、主な代謝物は 3 位の水酸化物であった¹⁵⁾。(海外データ)

《参考》 (ラット)

雌ラットに³H-標識クロルマジノン酢酸エステル 0.161 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ を静注し、胆汁、糞便中の排泄を検討した¹⁶⁾。

- 1) 胆汁中の排泄：56.0% (8 時間後)
しかし多くは最初の 2 ~ 3 時間以内に完全に排泄される。
- 2) 代謝物の割合：0 ~ 2 時間の胆汁中の溶媒抽出可能な代謝物の割合は 19.8%以下であった。ケトダーゼで水解処理するとさらに 26.3%が加わった。
- 3) 糞便中への排泄：90.0% (1 週間合計) で排泄の主経路であった。

7. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

重篤な肝障害・肝疾患のある患者 [肝障害・肝疾患を悪化させることがある。]

（解説）

黄体ホルモンの投与により肝機能障害がみられることがあり、17- α 位がアルキル化されたステロイドについて特に認められている。

《参考》

中野眞汎：医薬品の使用禁忌とその理由，1995， p.187， 医薬ジャーナル社，大阪

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

心疾患・腎疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [ナトリウム又は体液の貯留があらわれることがある。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

再評価結果における安全性評価対象例 19 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 2 例 (3 件) に認められた^{2, 3)}。

(2) 重大な副作用と初期症状 (頻度不明)

血栓症 (0.1%未満)：血栓症 (脳、心、四肢等) があらわれることがある。

(3) その他の副作用

種類 \ 頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1}	発疹等		
肝臓 ^{注2}		肝機能異常	
電解質代謝 ^{注2}			浮腫、体重増加等
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、 下痢、腹痛等		
子宮	不正出血、破綻出血、 点状出血、経血量の 変化、下腹部痛等		
乳房	乳房緊満感、乳房痛等		
精神神経系	頭痛		眠気等
その他			倦怠感

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。
注2：症状 (異常) が認められた場合には、減量又は休薬等適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

表Ⅷ-1 副作用の発現状況^{2, 3)}

安全性評価対象例数	19 例	
副作用発現例数	2 例	
副作用発現件数	3 件	
副作用発現率	16%	
副作用の種類	発現例数	発現率 (%)
乳房緊満感	2	11
頭痛	1	5

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

副作用

種類 \ 頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1}	発疹等		

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない（「Ⅷ-15. その他の注意」参照）

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

薬剤交付時:PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

15. その他の注意

黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係は、いまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群と妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた群との間に、有意差があったとの疫学的調査結果が報告されている¹⁷⁻¹⁹⁾。

16. その他

なし

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 :

表Ⅸ-1 急性毒性試験²⁰⁾

(LD₅₀, mg/kg)

動物種	性	投与経路		
		経口	皮下	腹腔内
マウス (DS系)	雄	>15000	>10000	>5000
	雌	>15000	>10000	>5000
ラット (Wistar系)	雄	>10000	>10000	5000~10000
	雌	>10000	>10000	>10000

- (2) 反復投与毒性試験 :

表Ⅸ-2 亜急性毒性試験²⁰⁾

動物種 (n=1群の匹数)	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	試験成績
ラット (雌) (Wistar系) (n = 9)	30日	経口	10、100、1000	10mg/kg以上： 子宮重量減少、総コレステロール増加 100mg/kg以上： 卵巣、下垂体、胸腺、副腎重量減少、 卵巣黄体数減少、子宮内膜増殖

表Ⅸ-3 慢性毒性試験²⁰⁾

動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	試験成績
30日	30日	1年	0.5、2、20、50	0.5、2mg/kg： 雄；前立腺及び腎臓重量の減少 雌；甲状腺重量の減少 20、50mg/kg： 雄；成長抑制、精のう、前立腺及び副 腎皮質の委縮 雌；副腎皮質の委縮

イーライリリー社社内資料 (1966)

(3) 生殖発生毒性試験：該当資料なし

《参考》

1) クロルマジノン酢酸エステルの催奇形要因

クロルマジノン酢酸エステルをマウス (ddS 系) の妊娠 8~15 日 ($n = 2$) 及び 14~17 日 ($n = 2$) に 10、50mg/kg/日、妊娠 8~17 日 ($n = 2$) に 1、3mg/kg/日、ウサギ (日本白色種) の妊娠 8~20 日 ($n = 3$) に 1、3、10mg/kg/日を経口投与した。マウスでは、妊娠期間及び投与量に関係なく口蓋裂が、ウサギでは 10mg/kg 以上の投与群で手根関節の拘縮、腹壁欠損、口蓋裂が高頻度に発現した²¹⁾。

2) クロルマジノン酢酸エステルの胎児男性化作用

妊娠ラット (Holtzman 系) にクロルマジノン酢酸エステル 0.1~10.0mg/日 (臨床投与量の約 5~500 倍) を経口投与した試験では、雌胎児の肛門-外性器間距離に伸長はみられず、性器の肉眼的所見にも変化がなく、男性化作用を示さなかった¹⁰⁾。雌ウサギを用いて、交尾 2 日目に去勢し、8 日目 (卵着床後) よりクロルマジノン酢酸エステル 0.2~0.3mg/日を皮下投与、及び 0.5~1mg/日を経口投与し、また、去勢せず交尾 8 日目から 0.7~1.5mg/日を経口投与した 2 群において試験をした。その結果、いずれの群 (去勢ウサギから生まれた 55 胎児と去勢しなかったウサギから生まれた 74 胎児) においても、胎児の男性化及び女性化作用は認められなかった²²⁾。

(4) その他の特殊毒性：該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 5 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

特になし

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP100 錠（10 錠× 10）

7. 容器の材質

外箱 ：紙

PTP シート ：ポリプロピレン、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

後発品あり

<同効薬>

メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、ジドロゲステロン

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2007年3月6日（販売名変更による）
承認番号：21900AMX00247000

[注] ルトラール錠（旧販売名） 承認年月日：1963年9月18日

11. 薬価基準収載年月日

2007年6月15日

[注] ルトラール錠（旧販売名） 1963年9月18日
（経過措置期間終了：2008年3月31日）

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

一部変更承認年月日：1975年6月26日
再評価結果通知による効能又は効果の一部変更
「V-1. 効能又は効果」の項参照

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

14. 再審査期間

再評価結果公表年月日：1975年6月26日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁） 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 コード
ルトラール錠 2mg	105364701	2478001F1040	620005136

17. 保険給付上の注意

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書, 2011, C-1567-1571, 廣川書店, 東京
- 2) 石塚直隆ほか: 最新医学, 1965, 20 (5), 1180
- 3) 赤須文男ほか: ホルモンと臨床, 1963, 11 (12), 1135
- 4) 倉智敬一: 産婦人科の世界, 1972, 24 (増), 208
- 5) 岡田弘二編者: 産婦人科における薬物療法, 1991, p. 18-27, 医薬ジャーナル社, 大阪
- 6) Murad, F. et al.: グッドマン・ギルマン薬理書 第8版 下巻 (藤原元始ほか監訳), 1992, p. 1718-1724, 廣川書店, 東京
- 7) 岡田弘二編者: 産婦人科における薬物療法, 1991, p. 27-31, 医薬ジャーナル社, 大阪
- 8) Brennan, D. M. et al.: Acta Endocrinol., 1963, 44, 367
- 9) 三宅 有ほか: 日本内分泌学会雑誌, 1965, 41 (9), 1079
- 10) Kraay, R. J. et al.: Acta Endocrinol., 1963, 43, 412
- 11) 玉舎輝彦: 産婦人科薬物療法の基本と応用, 1992, p. 21, 金芳堂, 京都
- 12) 宮越洋二: 産婦人科の進歩, 1970, 22 (6), 466
- 13) 森 憲正ほか: 産科と婦人科, 1979, 46 (4), 688
- 14) Gallegos, A. J.: Contraception, 1970, 1 (3), 151
- 15) Handy, R. W. et al.: Pharmacologist, 1971, 13 (2), 221
- 16) Hanasono, G. K. et al.: Toxicol. Appl. Pharmacol., 1972, 22 (2), 292
- 17) Levy, E. P. et al.: Lancet I, 1973, 611
- 18) Nora, J. J. et al.: Lancet I, 1973, 941
- 19) Janerich, D. T. et al.: N. Engl. J. Med., 1974, 291 (14), 697
- 20) 峰下鍬雄ほか: 応用薬理, 1970, 4 (2), 217
- 21) Takano, K. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1966, 121 (2), 455
- 22) Chambon, Y. et al.: Ann. Endocrinol., 1967, 28 (3), 333

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

フランス、ドイツ等

Index Nominum: International Drug Directory、20th ed.、(pharma Swiss ed.)、2011、
p.387、Medpharm、Stuttgart

なお、アメリカ及びイギリスでは1970年に発売中止となっている。

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

(2) 小児への投与に関する情報

X III. 備考

その他の関連資料

®：登録商標 (G. D. Searle LLC 所有)

提携 **Searle** (米国)

製造販売元



富士製薬工業株式会社

富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地