

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

黄体ホルモン剤

ルティナス[®] 膣錠 100mgLufinus[®] Vaginal Tablet

プロゲステロン膣錠

剤形	膣錠
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	日局 プロゲステロン100mg
一般名	和名：プロゲステロン (JAN) 洋名：Progesterone (JAN, INN)
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：2014年9月26日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 発売年月日：
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：フェリング・ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	フェリング・ファーマ株式会社 くすり相談室 TEL：03-3596-1109 FAX：03-3596-1107 受付時間：9:00～17:30(土・日・祝日・弊社休日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.ferring.co.jp/med/index.html

本IFは2014年9月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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。

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 (<http://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。

【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】

- ①IF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。
- ②IF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料であり、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

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
5. 製剤の各種条件下における安定性	5
6. 溶解後の安定性	5
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5
8. 溶出性	5
9. 生物学的試験法	5
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
11. 製剤中の有効成分の定量法	5
12. 力価	5
13. 混入する可能性のある夾雑物	5
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5
15. 刺激性	5
16. その他	5
V. 治療に関する項目	6
1. 効能又は効果	6
2. 用法及び用量	6
3. 臨床成績	6
VI. 薬効薬理に関する項目	15
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 薬理作用	15
VII. 薬物動態に関する項目	17
1. 血中濃度の推移・測定法	17
2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 吸収	19
4. 分布	19
5. 代謝	20
6. 排泄	21
7. トランスポーターに関する情報	21
8. 透析等による除去率	21

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	22
1. 警告内容とその理由	22
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	23
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	23
5. 慎重投与内容とその理由	23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
7. 相互作用	25
8. 副作用	25
9. 高齢者への投与	27
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27
11. 小児等への投与	27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
13. 過量投与	27
14. 適用上の注意	27
15. その他の注意	28
16. その他	28
IX. 非臨床試験に関する項目	29
1. 薬理試験	29
2. 毒性試験	30
X. 管理的事項に関する項目	32
1. 規制区分	32
2. 有効期間又は使用期限	32
3. 貯法・保存条件	32
4. 薬剤取扱い上の注意点	32
5. 承認条件等	32
6. 包装	32
7. 容器の材質	32
8. 同一成分・同効薬	33
9. 国際誕生年月	33
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
11. 薬価基準収載年月日	33
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	33
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
14. 再審査期間	33
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	33
16. 各種コード	33
17. 保険給付上の注意	33
XI. 文献	34
1. 引用文献	34
2. その他の参考文献	34
XII. 参考資料	35
1. 主な外国での発売状況	35
2. 海外における臨床支援情報	36
XIII. 備考	37
その他の関連資料	37
情報提供サービスのご案内	38

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

わが国では晩婚化や出生率低下による少子化が進んでおり、不妊治療は少子化対策の一端を担うものとして重要である。なかでも近年著しく発展した生殖補助医療(ART)は、難治性不妊症に対する重要な治療法として位置付けられている。

わが国ではART治療は1978年に開始され、また日本産科婦人科学会は1983年の会合「体外受精・胚移植の臨床実施の登録報告制について」を通じ、ART治療の登録制に関する見解を公表した。そして、1985年よりART治療の登録制を施行し、以降毎年ART治療周期数を解析してきた。その結果、1985年以降ARTによる治療周期数は毎年増加していることが明らかとなり¹⁾、日本産科婦人科学会平成25年度倫理委員会登録・調査小委員会から報告された2012年分のART治療成績では約326,000周期に上り、出生児数は37,953人(総出生児数の約3.7%)となっている²⁾。

ARTにおける調節卵巣刺激では、ホルモン製剤の投与や採卵に伴う顆粒膜細胞の剥脱による黄体機能の低下がよく知られている³⁾。この黄体機能不全に対し、プロゲステロン投与により黄体補充を行うことで、妊娠率が向上することが確認されている⁴⁾。

これまで国内では、ARTの際の黄体補充を適応症とする黄体ホルモン剤は承認されておらず、天然のプロゲステロン製剤としてはプロゲステロン注射剤(筋肉内投与)が適応外で使用されていた。一方、海外ではプロゲステロン腔剤の使用割合が77%(調査対象の治療周期総数、284,600周期/年を100%として)と主流であることが2012年に行われた世界82ヵ国408施設のウェブ調査の結果から明らかとなった⁵⁾。プロゲステロン腔剤は、標的臓器である子宮にプロゲステロンを効果的に送達することができる⁶⁾とともに、患者自身により投与できるため通院回数が減り、注射剤にみられるような連日通院の負担や注射部位疼痛を伴うことがなく、患者の時間的及び身体的負担を軽減することが期待される。このような国内外の環境下、日本受精着床学会は2009年8月に「体外受精・胚移植(IVF-ET)の際の黄体補充に対する腔剤の剤形追加」に係る要望書を厚生労働省に提出した。その後、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において評価された結果、医療上の必要性に係る基準に該当するものと判断され、厚生労働省が当該腔剤の開発企業を広く募集するに至った。

以上の状況を踏まえ、フェリング・ファーマ株式会社は、プロゲステロン腔剤であるルティナス[®]腔錠100mgの国内開発に着手することとし、IVF-ET又は卵細胞質内精子注入法(ICSI)を受ける日本人女性を対象とした本剤の第Ⅲ相臨床試験を実施し、その有効性・安全性を確認した。その後、2013年12月に本剤の医薬品製造販売承認を申請し、2014年9月に「生殖補助医療における黄体補充」を効能・効果として承認を取得した⁷⁾。なお、本剤は米国において「不妊症女性におけるARTプログラムの一部である黄体補充」を効能・効果として2007年6月に最初に承認され⁸⁾、以降現在までに、わが国をはじめ37以上の国又は地域で承認されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 国内初の生殖補助医療(ART)における黄体補充を効能・効果とするプロゲステロン腔錠である。
2. ARTプログラムの一環としての不妊症治療に対する治療薬として、37の国又は地域で承認されている。
国内では、「生殖補助医療における黄体補充」を効能・効果として承認されている。(2014年9月現在)。
3. 黄体ホルモンを適切に補充することができ、継続妊娠に寄与する。
4. 本剤は1日1錠を1日2回又は3回、採卵日(又はホルモン補充周期下での凍結胚移植の場合は、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10週間(又は妊娠12週まで)使用する。
妊娠が継続しなかった場合は本剤の投与を中止する。
5. 専用のアプリケータを用いて腔内に直接挿入する。
6. 国内で実施された臨床試験において、108例中9例(8.3%)に副作用が認められた。主な副作用は頭痛、傾眠、性器出血が各2例(1.9%)であった。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ルティナス[®]膣錠100mg

(2)洋名

Lutinus[®] Vaginal Tablet 100mg

(3)名称の由来

不明

2. 一般名

(1)JAN

プロゲステロン(和名)

Progesterone(洋名)

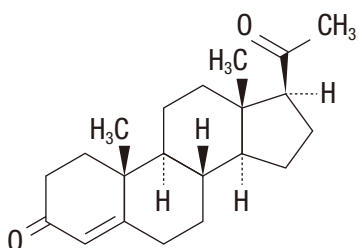
(2)INN

Progesterone

(3)ステム

ステロイド、プロゲストーゲン：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)

Pregn-4-ene-3,20-dione (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

コード番号：FE 999913

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

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノール、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℃又は120～122℃

(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 $[\alpha]_D^{20} = +184 \sim +194^\circ$ (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

日局 プロゲステロンの確認試験法に準ずる。

(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

日局 プロゲステロンの定量法に準ずる。

紫外可視吸光度測定法

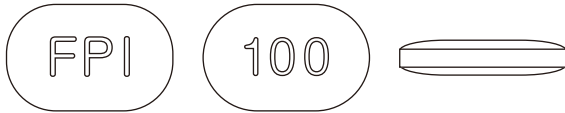
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1)投与経路

腔

(2)剤形の区別、外観及び性状

成分・含量	日局 プロゲステロン100mg
添加物	軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ポビドン、アジピン酸、炭酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム
性状・剤形	白色の錠錠
外形	
大きさ	長径：約22mm、短径：約13mm 厚さ：約5mm、質量：約1.25g
識別コード	FPI, 100
アプリケーション	1錠につきポリエチレン製アプリケーション1本を添付

(3)製剤の物性

該当資料なし

(4)識別コード

上記表参照

(5)pH、浸透圧比、粘度、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

上記表参照

(2)添加物

上記表参照

(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

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃、60±5%RH	ブリスター包装	36ヵ月	変化なし
加速試験	40±2℃、75±5%RH	ブリスター包装	6ヵ月	変化なし

測定項目：性状、純度試験(類縁物質)、水分、溶出性、含量
本剤は光に対して安定である。

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

日局 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

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

11. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

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

なし

16. その他

1錠につきポリエチレン製アプリケータ1本を添付

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

2. 用法及び用量

プロゲステロンとして1回100mgを1日2回又は3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。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

臨床データパッケージの概要(国内申請時に評価資料及び参考資料として用いた試験)

Phase	試験番号	対象	症例数	評価項目	概要
国内臨床試験(評価資料 ⁷⁾)					
第Ⅲ相	FE 999913 000072 ⁷⁾	IVF-ET又はICSIを受ける 日本人女性	108例	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 非盲検並行群間
海外臨床試験(参考資料 ^{8), 9), 10)}					
第Ⅰ/Ⅱ相	FE 999913 2004-01 ⁹⁾	外国人 健康成人女性	58例	薬物動態 薬力学 安全性	多施設共同 無作為化 非盲検
第Ⅰ相	FE 999913 2005-08 ¹⁰⁾	外国人 健康成人女性	18例	薬物動態 安全性	単施設 無作為化 非盲検
第Ⅲ相	FE 999913 2004-02 ⁸⁾	IVF-ET又はICSIを受ける 外国人女性	1,211例	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 非盲検並行群間

7) 社内資料(日本人女性を対象とした第Ⅲ相試験) [評価資料]

8) Doody KJ et al. : Fertil Steril 2009 : 91 (4), 1012-1017

9) Paulson RJ et al. : J Clin Endocrinol Metab 2014 : jc20133937 [Epub ahead of print]

10) Blake EJ et al. : Fertil Steril 2010 : 94 (4), 1296-1301

(2)臨床効果

国内臨床試験成績⁷⁾

IVF-ET又はICSIを受ける閉経前の女性108例を対象に、採卵日翌日から本剤を1日2回又は1日3回腔内に最大10週間投与した。その結果、黄体ホルモンは適切に補充され、胚移植例あたりの継続妊娠率は22.2% (20/90例、1日2回投与時：14.0% (6/43例)、1日3回投与時：29.8% (14/47例)) であることが確認された。

V. 治療に関する項目、3. 臨床成績、(5) 検証的試験、1) 無作為化並行用量反応試験の項を参照のこと。

7) 社内資料(日本人女性を対象とした第Ⅲ相試験) [評価資料]

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

1)海外第 I / II 相試験(FE 999913 2004-01)⁹⁾

閉経前の海外健康成人女性58例を対象に、プロゲステロン錠50mgを1日1回、100mgを1日1回、200mgを1日1回、100mgを1日2回、200mgを1日2回投与した際の薬物動態、薬力学及び忍容性について、プロゲステロン注射剤50mgの1日1回筋肉内投与を対照に検討した。その結果、プロゲステロン錠は投与後速やかに吸収され、血清中プロゲステロン濃度は上昇した。血清中プロゲステロン濃度を指標とした薬物動態は、24時間以内に定常状態に達した。薬力学検討では、子宮内膜生検、組織中プロゲステロン濃度及び受容体解析を指標としてプロゲステロン錠の用量比例性が示された。プロゲステロン錠の無作用量は100mg1日1回投与以下であった。

注)本剤の承認用法・用量は「プロゲステロンとして1回100mgを1日2回又は3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

9) Paulson RJ et al. : J Clin Endocrinol Metab 2014 : jc20133937 [Epub ahead of print]

2)海外第 I 相試験(FE 999913 2005-08)¹⁰⁾

閉経前の海外健康成人女性18例を対象に、本剤100mgを1日2回又は1日3回、単日及び反復腔内投与した際の薬物動態及び忍容性について検討した。その結果、本剤を投与後、血清中プロゲステロン濃度は速やかに上昇し、初回投与後約1日以内に定常状態に達した。反復投与期5日目の血清中プロゲステロン濃度は24時間を通して10ng/mLを超えていた。

10) Blake EJ et al. : Fertil Steril 2010 : 94 (4), 1296-1301

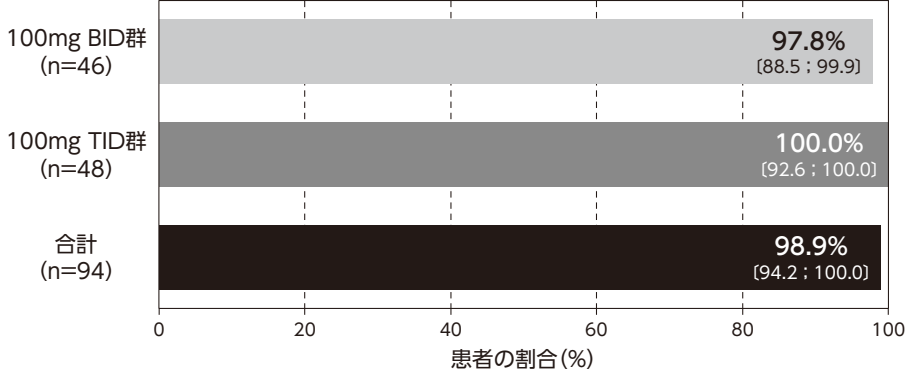
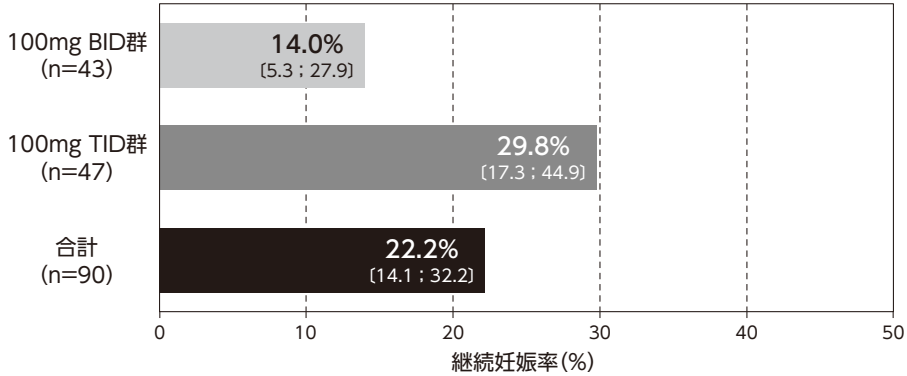
(5)検証的試験

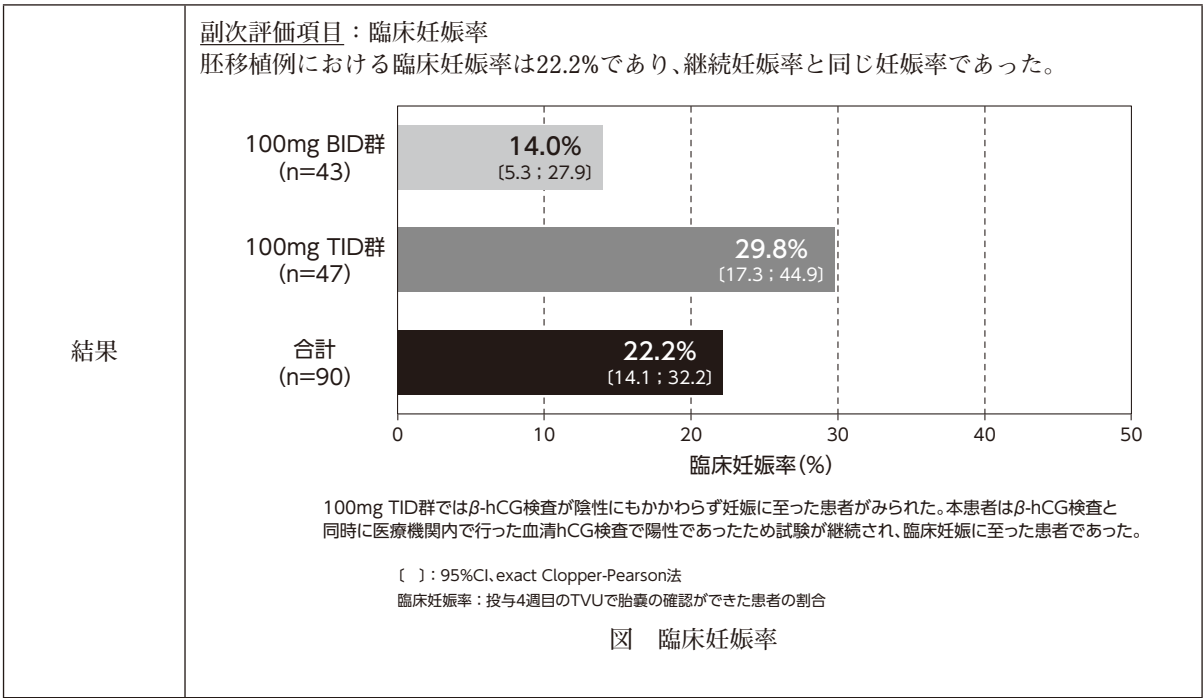
1)無作為化非盲検並行群間試験

国内第Ⅲ相試験(FE 999913 000072)⁷⁾

IVF-ET又はICSIを受ける閉経前の女性を対象に、本剤100mgを1日2回又は1日3回腔内投与した際の黄体ホルモン補充(投与5日目の血清中プロゲステロン濃度が10ng/mL以上)、並びに有効性及び安全性について検討した。

試験デザイン	多施設共同無作為化非盲検並行群間試験
対象	20～42歳のIVF-ET又はICSIを受ける閉経前の女性 ・Intention-to-treat (包括解析: ITT) 解析対象集団*: 108例 本剤100mg 1日2回投与群(100mg BID群) : 54例 本剤100mg 1日3回投与群(100mg TID群) : 54例 ・Full Analysis Set (最大解析対象集団:FAS) *: 94例(100mg BID群 46例、100mg TID群 48例) ・胚移植例: 90例(100mg BID群 43例、100mg TID群 47例) ・安全性解析対象集団: 108例(100mg BID群 54例、100mg TID群 54例) ※ 無作為に割付けされ治験薬を投与された患者をITT解析対象集団に含めた。 * 主要な有効性解析対象集団。試験を終了した被験者をFASに含めた。
試験方法	投与前期: スクリーニング後、GnRHアゴニストによる下垂体ダウンレギュレーション、又はGnRHアンタゴニストによる早発黄体形成ホルモンサージの防止により、調節卵巣刺激、排卵誘発を行った。 投与期: 本剤の投与は、採卵日の翌日から開始した。対象患者を100mg BID群及び100mg TID群に無作為に割付け、最長10週間連日投与した。 採卵3日目又は5日目に治験実施医療機関の基準に従い胚移植を実施した(3日目胚又は5日目胚)。投与4及び5週目に妊娠検査を実施し、妊娠が確認できた場合は投与を継続し、妊娠が確認できない場合はその時点で安全性の評価を含むフォローアップを実施し、当該患者の試験を終了した。

<p>評価項目</p>	<p>〈有効性〉 <u>主要評価項目</u>： ・投与5日目の血清中プロゲステロン濃度が10ng/mL以上である患者の割合 ・継続妊娠率[投与5週目の経膈超音波検査(TVU)による胎児及び胎児心拍の確認]</p> <p><u>副次評価項目</u>： ・臨床妊娠率(投与4週目のTVUによる胎嚢確認) ・血清中プロゲステロン濃度(投与2、4、5、8週目の血清中プロゲステロン濃度)</p> <p>〈安全性〉 有害事象、臨床検査、心電図、身体的検査、婦人科検査、忍容性(日誌)</p>																								
<p>結果</p>	<p>〈有効性〉 <u>主要評価項目</u>：投与5日目の血清中プロゲステロン濃度が10ng/mL以上である患者の割合 投与5日目の血清中プロゲステロン濃度が10ng/mL以上である患者の割合は98.9% (93/94例)であった。一方、MEGASET試験[※]における当該被験者の割合は99.8% (631/632例)であった。両試験結果の差σの95%信頼区間の下限値は-3.6%であり、非劣性試験における基準(σの下限値=-10%)を上回ることから、非劣性が示された。</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>患者の割合 (%)</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>100mg BID群 (n=46)</td> <td>97.8%</td> <td>[88.5 ; 99.9]</td> </tr> <tr> <td>100mg TID群 (n=48)</td> <td>100.0%</td> <td>[92.6 ; 100.0]</td> </tr> <tr> <td>合計 (n=94)</td> <td>98.9%</td> <td>[94.2 ; 100.0]</td> </tr> </tbody> </table> <p>[] : 95%CI, exact Clopper-Pearson法</p> <p>図 投与5日目の血清中プロゲステロン濃度が10ng/mL以上である患者の割合</p> <p><u>主要評価項目</u>：継続妊娠率 胚移植例における継続妊娠率は22.2%であった。</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>継続妊娠率 (%)</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>100mg BID群 (n=43)</td> <td>14.0%</td> <td>[5.3 ; 27.9]</td> </tr> <tr> <td>100mg TID群 (n=47)</td> <td>29.8%</td> <td>[17.3 ; 44.9]</td> </tr> <tr> <td>合計 (n=90)</td> <td>22.2%</td> <td>[14.1 ; 32.2]</td> </tr> </tbody> </table> <p>[] : 95%CI, exact Clopper-Pearson法 継続妊娠率：投与5週目のTVUで胎児及び胎児心拍の確認ができた患者の割合</p> <p>図 継続妊娠率</p> <p>※ MEGASET試験¹¹⁾：欧州におけるゴナドトロピン製剤の大規模比較試験。黄体補充にプロゲステロンソフトカプセル600mg/日が投与され、採卵日の5日後に血清中プロゲステロン濃度が測定された。プロゲステロンソフトカプセルは国内未発売である。</p>	群	患者の割合 (%)	95% CI	100mg BID群 (n=46)	97.8%	[88.5 ; 99.9]	100mg TID群 (n=48)	100.0%	[92.6 ; 100.0]	合計 (n=94)	98.9%	[94.2 ; 100.0]	群	継続妊娠率 (%)	95% CI	100mg BID群 (n=43)	14.0%	[5.3 ; 27.9]	100mg TID群 (n=47)	29.8%	[17.3 ; 44.9]	合計 (n=90)	22.2%	[14.1 ; 32.2]
群	患者の割合 (%)	95% CI																							
100mg BID群 (n=46)	97.8%	[88.5 ; 99.9]																							
100mg TID群 (n=48)	100.0%	[92.6 ; 100.0]																							
合計 (n=94)	98.9%	[94.2 ; 100.0]																							
群	継続妊娠率 (%)	95% CI																							
100mg BID群 (n=43)	14.0%	[5.3 ; 27.9]																							
100mg TID群 (n=47)	29.8%	[17.3 ; 44.9]																							
合計 (n=90)	22.2%	[14.1 ; 32.2]																							



副次評価項目：血清中プロゲステロン濃度推移

投与5週目に継続妊娠が確認された患者20例の平均血清中プロゲステロン濃度は、10週間を通じて日本人女性の黄体期基準 (10ng/mL) を満たす濃度を維持しており、著しい変動は認められなかった。一方、投与5週目に継続妊娠が確認されなかった患者の平均血清中プロゲステロン濃度は投与5日目では73.9ng/mLであったが、投与2週目には9.9ng/mLへと急速に低下した。

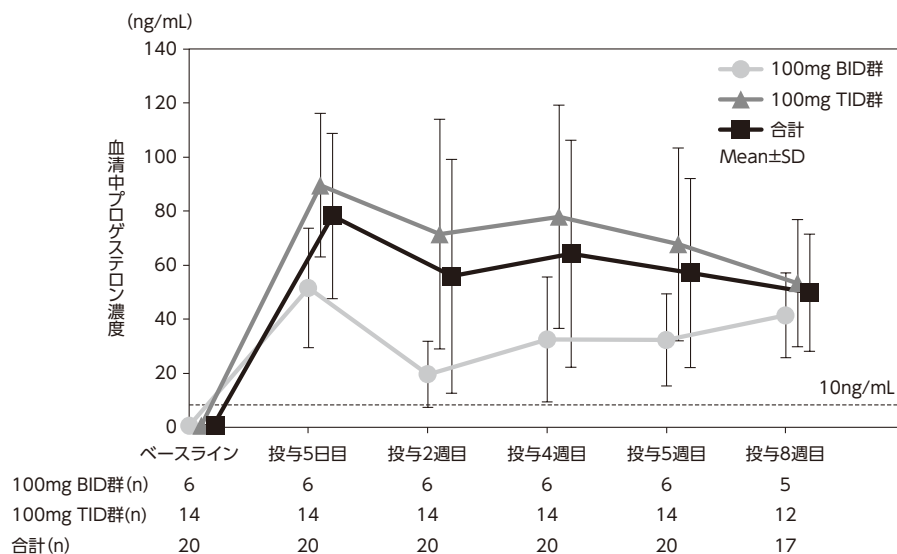


図 投与5週目に継続妊娠が確認された患者の血清中プロゲステロン濃度推移

結果

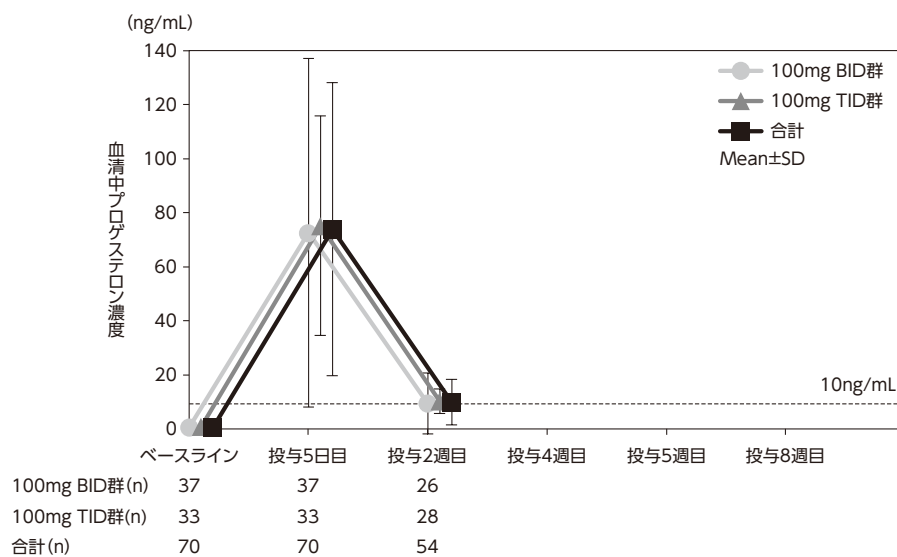


図 投与5週目に継続妊娠が確認されなかった患者の血清中プロゲステロン濃度推移

〈安全性〉

副作用発現率は8.3% (9/108例)であり、投与群別にみると100mg BID群で3.7% (2/54例)、100mg TID群で13.0% (7/54例)であった。

100mg BID群でみられた副作用は、傾眠及び肝機能検査異常で各1.9% (各1/54例)に認められた。100mg TID群では、頭痛及び性器出血が各3.7% (各2/54例)で、次いで傾眠、下痢、腹部膨満及び便秘が各1.9% (各1/54例)に認められた。

7) 社内資料(日本人女性を対象とした第Ⅲ相試験) [評価資料]

2)比較試験

海外第Ⅲ相試験[外国人データ(FE 999913 2004-02)]⁸⁾

IVF-ET又はICSIを受ける閉経前の外国人女性を対象に、本剤100mgを1日2回又は1日3回膈内投与した際の有効性及び安全性について、プロゲステロンゲルを対照に検討した。

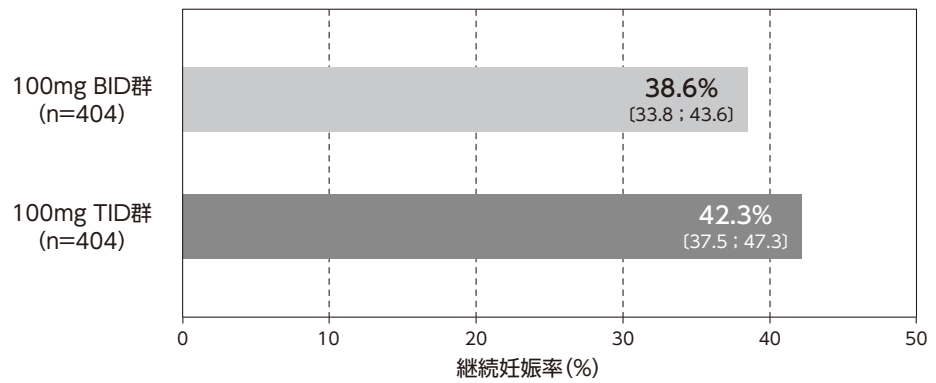
試験デザイン	多施設共同無作為化非盲検並行群間試験
対象	18～42歳のIVF-ET又はICSIを受ける閉経前の海外女性1,211例 ・Intention-to-treat(包括解析：ITT)解析対象集団*：1,211例 (100mg BID群 404例、100mg TID群 404例、プロゲステロンゲル ^{注)} 90mg QD群 403例) ・安全性解析対象集団：1,211例 (100mg BID群 404例、100mg TID群 404例、プロゲステロンゲル90mg QD群 403例) * 無作為に割付けされ、治験薬を少なくとも1回投与された患者をITT解析対象集団に含めた。
試験方法	投与前期：スクリーニング後、GnRHアゴニストによる下垂体ダウンレギュレーションにより、調節卵巣刺激、排卵誘発を行った。 投与期：本剤又はプロゲステロンゲルの投与は採卵日の翌日から開始した。対象患者を100mg BID群、100mg TID群及びプロゲステロンゲル90mgの1日1回投与群に無作為に割付け、最長10週間投与した。 採卵3日目又は5日目に治験実施医療機関の基準に従い胚移植を実施した(3日目胚又は5日目胚)。胚移植の約14日後、初回妊娠検査の2日後、2回目の妊娠検査の約14日後に妊娠検査を実施し、妊娠が確認できた場合は投与を継続し、妊娠が確認できない場合はその時点で安全性の評価を含むフォローアップを実施し、当該患者の試験を終了した。 なお、初回妊娠検査で陰性であった場合、治験責任医師の判断で再検査できることとした。また、臨床妊娠確認時に胎児心拍が認められない場合は、投与を継続し、妊娠約6週時に2回目の臨床妊娠検査を実施し、胎児心拍を確認した。 注) プロゲステロンゲルは国内未発売のため、試験結果の記載は除外した。
評価項目	〈有効性〉 <u>主要評価項目</u> ： ・継続妊娠率(妊娠6週目の胎児心拍確認) <u>副次評価項目</u> ： ・臨床妊娠率(胚移植4週後のTVUにて胎嚢確認) <u>その他の評価項目</u> ： ・子宮外妊娠率 ・サイクル中止率 ・性器出血 〈安全性〉 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的検査及び婦人科検査、忍容性(日誌)、心電図、多胎妊娠率

注) プロゲステロンゲルは国内未発売のため、有効性及び安全性の結果は除外した。

〈有効性〉

主要評価項目：継続妊娠率

100mg BID群及び100mg TID群の継続妊娠率は、それぞれ38.6及び42.3%であった。



[] : 95%CI

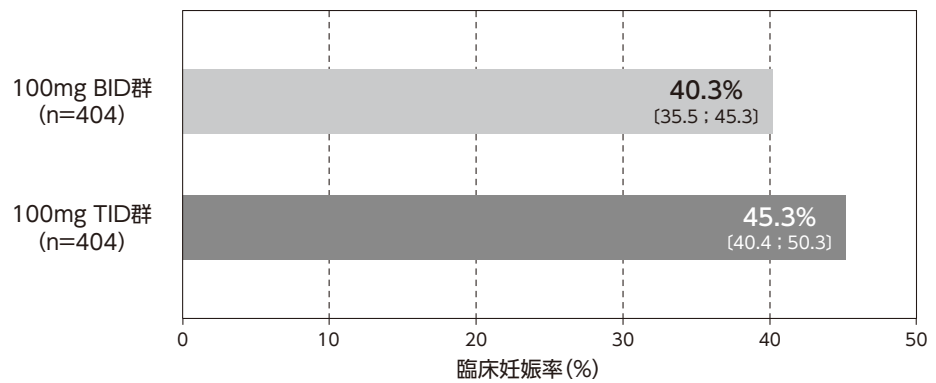
継続妊娠率：妊娠約6週目のTVUで胎児心拍の確認ができた患者の割合

図 継続妊娠率

結果

副次評価項目：臨床妊娠率

100mg BID群及び100mg TID群の臨床妊娠率は、それぞれ40.3及び45.3%であった。



[] : 95%CI

臨床妊娠率：胚移植4週後のTVUで胎嚢の確認ができた患者の割合

図 臨床妊娠率

<p>結果</p>	<p><u>その他の評価項目</u>：子宮外妊娠率 子宮外妊娠率は、100mg BID群及び100mg TID群共に1%以下と低かった。</p> <p><u>その他の評価項目</u>：サイクル中止率 無作為化割り付け後に胚発育不良、正常な受精卵の不足、採卵日に精子が得られない、又は卵巣過剰刺激症候群のリスクが高いためにサイクルを中止した患者は36例(3.0%)であった。</p> <p><u>その他の評価項目</u>：性器出血 膣出血は100mg BID群で7例(1.7%)、100mg TID群で9例(2.2%)であった。これらの膣出血のうち高度の膣出血はなく、本剤との因果関係が否定できないと判断されたものもなかった。 なお、患者が日誌に記録した性器出血については、全患者の80%に性器出血は認められなかった。</p> <p>〈安全性〉 副作用発現率は100mg BID群で9.2%(37/404例)、100mg TID群で10.6%(43/404例)であった。 発現率1%以上の副作用は、100mg BID群では、頭痛が2.0%(8/404例)、悪心及び子宮痙攣が各1.2%(5/404例)、腹部膨満及び下痢が各1.0%(4/404例)に認められた。 100mg TID群では、子宮痙攣が各1.5%(6/404例)、腹部膨満及び腹痛が各1.2%(5/404例)、頭痛が1.0%(4/404例)に認められた。</p>
-----------	---

8) Doody KJ et al. : Fertil Steril 2009 ; 91 (4) , 1012-1017

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)

使用成績調査、特定使用成績調査を実施予定である。

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

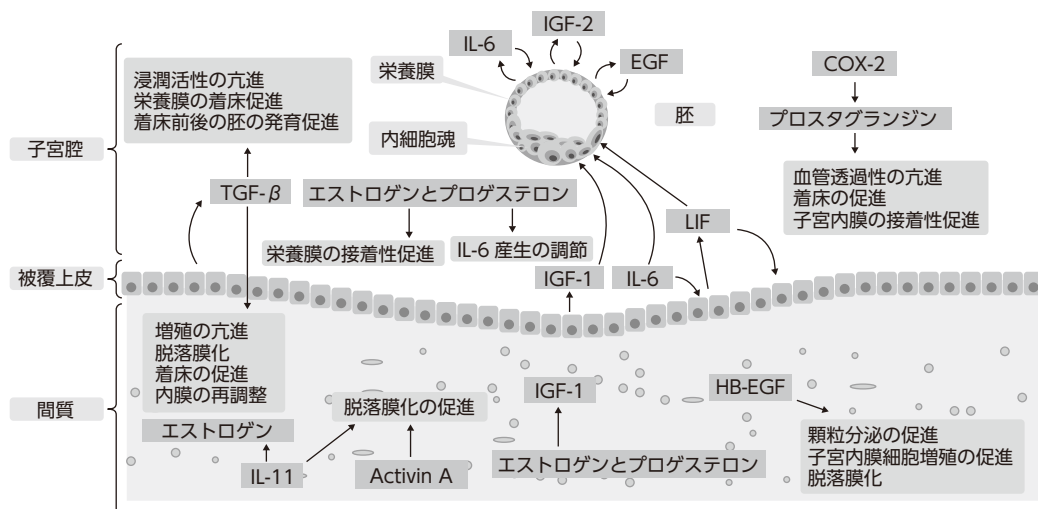
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル、ジドロゲステロン、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

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

プロゲステロンはエストロゲンと共に排卵の制御に関わる神経内分泌へ作用し、子宮内膜を受精卵着床のための周期的準備状態にさせる重要なホルモンであり、様々な成長因子、サイトカインの調節を介して胚の子宮内膜への着床過程、子宮内膜機能の改善などに関与している¹²⁾。



- IGF (Insulin-like Growth Factor)：インスリン様成長因子 インスリンと配列が高度に類似したペプチド。IGF-1は肝臓から分泌される。細胞成長と発達、DNA合成を調節する。IGF-2は脳、腎臓などから分泌され、IGF-1より特異的な作用をする
- IL (Interleukin)：一群のサイトカインで、細胞間コミュニケーションの機能を果たす。IL-1はマクロファージから分泌され急性反応を誘導する。IL-6はマクロファージを刺激して急性反応を誘導する。IL-11は急性期タンパク質を産生させる
- Activin A：FSHの合成と分泌を促進し、月経周期を調節する役割を持ったペプチド。性腺、下垂体などで産生される。
- EGF (Epidermal Growth Factor)：上皮成長因子 細胞の成長と増殖に重要な役割をする。HB-EGFは脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカイン(生理活性物質)の1つ。
- LIF (Leukemia Inhibitory Factor)：白血病阻止因子 細胞の分化を阻害することによって細胞の成長に影響を与えるサイトカインの一種
- TGF-β (Transforming Growth Factor-β)：トランスフォーミング増殖因子-β 組織発生、細胞分化、胚発育に重要な役割を果たす。骨芽細胞や間葉細胞の増殖を促進する。
- COX-2 (Cyclooxygenase-2)：アラキドン酸をプロスタノイドに代謝する過程に関与する酵素。COX-2はサイトカインや増殖因子などの刺激により発現が誘導されることが知られている。
- プロスタグランジン：アラキドン酸から生合成されるエイコサノイドの一つで、強い生理活性を持つ。

図 プロゲステロンの作用機序¹²⁾

(2)薬効を裏付ける試験成績

1)子宮内腺発達作用(ウサギ)

未成熟雌ウサギに、エストラジオール5 μ g/日を7日間皮下投与後、5日間プロゲステロン 50～1,000 μ g/動物/日を投与したところ、プロゲステロンは子宮腺を発達させ、子宮内膜に授精卵が着床しやすい状態にした¹³⁾。

2)妊娠継続作用(ラット)

妊娠8日目のラットの卵巣を切除し、妊娠21日目まで、卵胞ホルモン補充を目的としたエストロン1.0 μ g/日とともにプロゲステロン0、0.3、1.0、3.0及び5.0mg/日を連日投与した結果、妊娠継続率はそれぞれ、0、0、40、60及び100%であったことから、プロゲステロンの妊娠継続作用が示された¹³⁾。

3)子宮収縮抑制作用(*in vitro*)

妊娠37～41週で帝王切開したヒトの子宮を用い、*in vitro*でプロゲステロンの子宮筋の自動収縮に対する作用を検討したところ、プロゲステロンは濃度依存的に自動収縮力を抑制し100 μ Mでは82%抑制した¹⁴⁾。

(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

〈参考：外国人データ〉

VII. 薬物動態に関する項目、1. 血中濃度の推定・測定法、(3) 臨床試験で確認された血中濃度、1) 単回投与での血中濃度の項を参照のこと。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与での血清中濃度

〈参考：外国人データ〉

閉経前の健康な外国人女性(白人、ヒスパニック)12例に、本剤を1日2回(100mg BID群)又は1日3回(100mg TID群)、初回投与時、プロゲステロンの投与後48時間までの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁰⁾。

表 本剤初回投与後のプロゲステロンの薬物動態パラメータ

	100mg BID群 (n=6)	100mg TID群 (n=6)
C_{max} (ng/mL)	17.0±2.7	19.8±2.9
T_{max} (hr)	24.0±0.0	17.3±3.0
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	217±46	284±58

Mean±SE

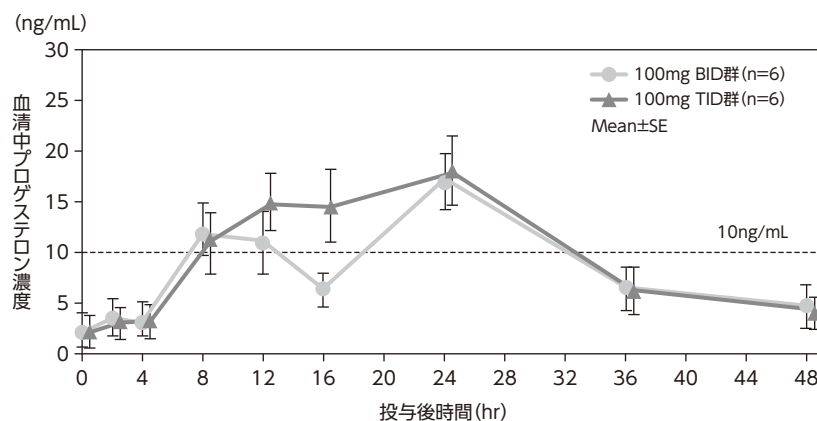


図 本剤初回投与後の血清中プロゲステロン濃度

2) 反復投与での血清中濃度

〈参考：外国人データ〉

閉経前の健康な外国人女性（白人、ヒスパニック）12例に、本剤100mgを1日2回（100mg BID群）又は1日3回（100mg TID群）、5日間連日投与後のプロゲステロンの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。投与開始時の血清中プロゲステロン濃度は、いずれの投与方法でも10ng/mL以上であった¹⁰⁾。

表 本剤反復投与後のプロゲステロンの薬物動態パラメータ

	100mg BID群 (n=6)	100mg TID群 (n=6)
C_{max} (ng/mL)	18.5±2.3	24.1±2.3
T_{max} (hr)	18.0±3.8	18.0±3.8
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	327±52	436±43

Mean±SE

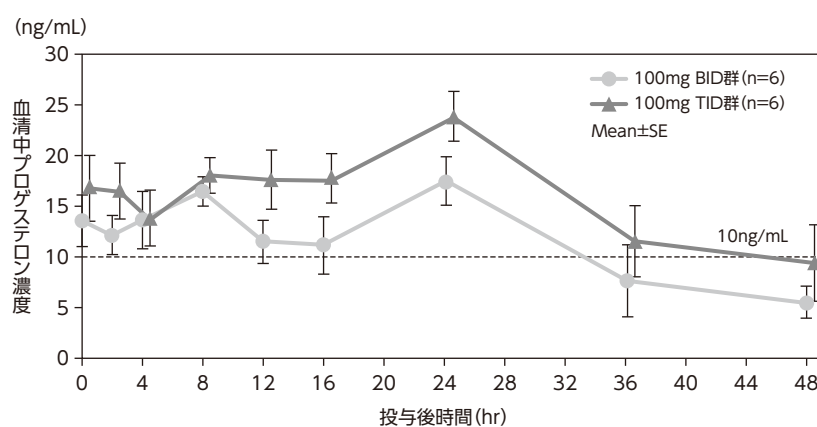


図 本剤反復投与後の血清中プロゲステロン濃度

(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

ノンコンパートメントモデル

(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

プロゲステロンは血中で主にアルブミン又はコルチコステロイド結合グロブリンに結合しており、ヒト血清タンパク結合率は95～98%である^{15), 16), 17)}。

3. 吸収

VII. 薬物動態に関する項目、1. 血中濃度の推定・測定法、(3)臨床試験で確認された血中濃度、1)単回投与での血中濃度、2)反復投与での血中濃度の項を参照のこと。

〈参考〉

雌ウサギにプロゲステロンとして1.6、4.8、9.6及び14.4mg/kg/回を単回腔内投与又は1日2回14日間反復腔内投与した。単回投与では、血漿中プロゲステロン濃度は投与後1又は2時間 (h) で最高濃度 (C_{max}) に達し、1.1～6.6hの消失半減期 ($t_{1/2}$) で減少した。また、平均 C_{max} 及び AUC_{last} は投与量の増加に伴い増加した。また、ウサギに同用量での1日2回14日間反復腔内投与した場合、投与13日目における血漿中プロゲステロン濃度のトラフ値は、14.4mg/kg/回投与群を除き、それぞれの投与群の初回投与前値と同様であり、反復投与による蓄積性は認められなかった¹⁸⁾。

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

母体にプロゲステロンの4位の¹⁴C標識体を静脈内投与すると、速やかに胎児に移行し、短時間のうちに胎児血中濃度が母体血中濃度と同じになる¹⁹⁾。

(3)乳汁への移行性

プロゲステン(プロゲステロンと類似作用をもつ天然または合成物質の総称)は母乳中に分泌されて、血液レベルの1～10%の濃度になる²⁰⁾。

(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

胎児にプロゲステロンの4位の¹⁴C標識体を投与し分布を調べた成績では、副腎皮質、下垂体、睾丸、甲状腺、胸腺に高濃度に分布することが報告されている²¹⁾。

〈参考〉

ヒトにプロゲステロンを50mg/回の用量で1日2回筋肉内及び200mg/回の用量で1日4回腔内投与した場合、血清中プロゲステロン濃度は筋肉内投与の方が腔内投与より高く、定常状態でそれぞれ69.8及び11.9ng/mLであった。これに対し子宮内膜組織中濃度はそれぞれ1.4及び11.5ng/mLと腔内投与が筋肉内投与より8倍高かった。この理由として、筋肉内投与ではプロゲステロンが全て循環血を介して標的部位である子宮内組織に移行するのに対し、腔内投与では一部に腔から子宮への直接輸送機構が存在する(子宮初回通過効果)ためと考察されている²²⁾。

注)本剤の承認用法・用量は「プロゲステロンとして1回100mgを1日2回又は3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。

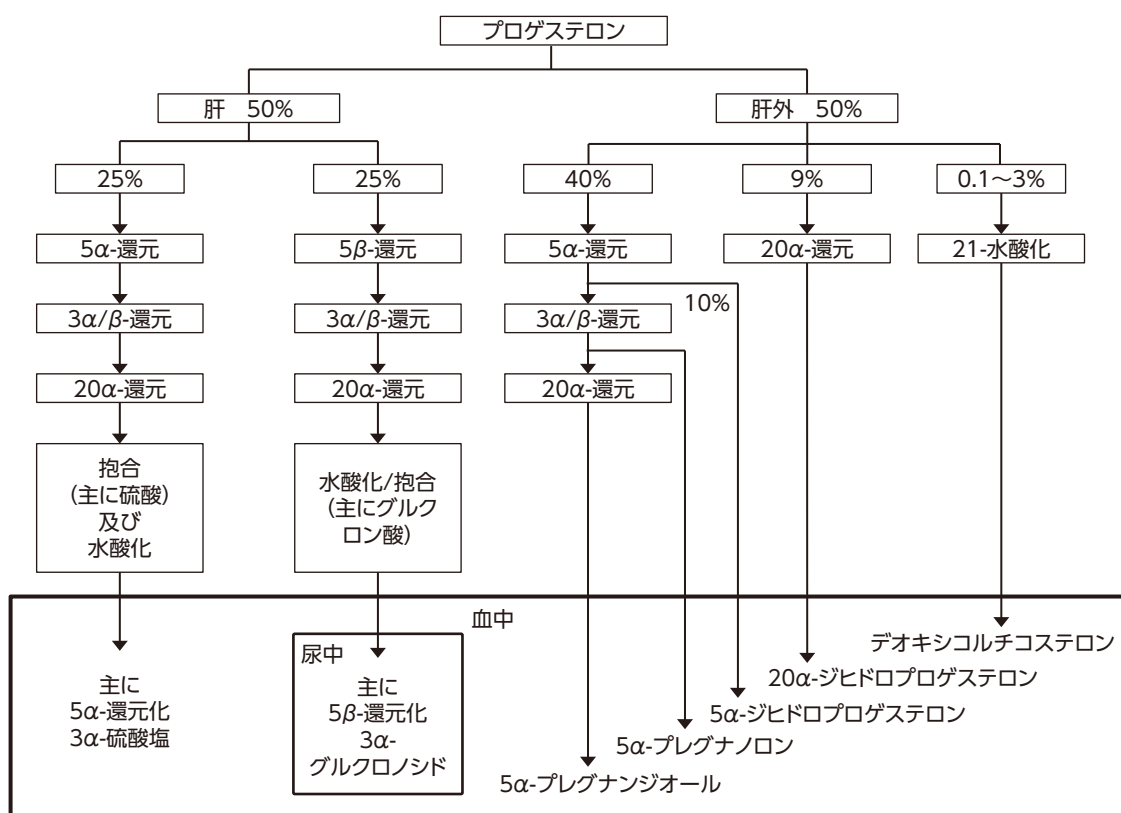
5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路(ヒト)

代謝部位：肝臓など

代謝経路

プロゲステロンは50%が肝臓でプレグナンジオールあるいはプレグナノロンに代謝され、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として血液中に存在する。胆汁中へ排泄されたプロゲステロン代謝物の一部は胆汁中で脱抱合を、消化管では還元、脱水酸化、エピマー化を受ける^{14), 15)}。



(2)代謝に関する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

〈参考〉

肝ミクロソーム下*in vitro*代謝実験により、プロゲステロンの6 α 、6 β および16 α 位の水酸化が一部のCYP450分子種でおこなることが報告されている²³⁾。しかし、*in vivo*でのCYP450分子種による代謝機序に関しては明確でない。

(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

主に腎臓と肝臓

プロゲステロン代謝物の約50～60%は腎を經由して排泄され、10%は胆汁を經由して排泄される。胆汁中に排泄されたプロゲステロン代謝物の一部は腸肝循環し、一部はそのまま糞中に排泄される^{15), 24)}。

(2)排泄率

該当資料なし

(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

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)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】

国内で実施した臨床試験では、アナフィラキシーに関連する有害事象は報告されていないが、海外臨床試験において過敏症が0.5%（1日3回群の404例中2例）報告されており、また、海外市販後の自発報告においても過敏症（頻度不明）が報告されていることから、既往歴のある患者は禁忌として、また過敏症反応をその他の副作用の項に記載して注意喚起することとした。

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。】

【解説】

国内で実施した臨床試験において、性器出血に関連する有害事象が1日2回群で1.9%（1例/54例）、1日3回群で5.6%（3例/54例）報告されている。異常性器出血は、子宮体癌等に起因する場合がある。異常性器出血のある患者では適切な診断が行われない場合、悪性腫瘍等の発見が遅れ、増悪する可能性があることから設定した。

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。】

【解説】

稽留流産、子宮外妊娠、いずれの場合もプロゲステロン補充による黄体機能維持・妊娠維持に伴い胎児の排出が困難になる可能性があることから設定した。

4. 重度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】

肝機能障害は、黄体ホルモン製剤の添付文書に共通して記載されている。国内で実施した試験では重度の肝障害患者は除外していたことから発現症例は認められていなかった。しかしながら、プロゲステロンの半分は肝臓での代謝を受ける¹⁴⁾ため、重度の肝機能障害患者では十分代謝されず過剰なプロゲステロンの曝露をきたす可能性がある。そこで肝障害の患者については、程度が重度の場合は禁忌に、中等度以下の場合は慎重投与として注意喚起することとした。

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。】

【解説】

プロゲステロンは、乳癌細胞の増殖に関与することが報告されている²⁵⁾。乳癌又は生殖器癌の既往歴又は疑いがある患者においては、症状が悪化する可能性があるため、禁忌として注意喚起することとした。

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
[血栓症を起こすおそれがある。]

[解説]

血栓症は、黄体ホルモン製剤の添付文書に共通して記載されている。国内で実施した試験では血栓症は除外していたことから発現症例は認められなかった。しかしながら、発生機序は明確ではないが性ホルモン製剤による血液凝固線溶系の影響により、様々な血栓症が報告されている。このため、膣錠においても血栓症を合併する患者もしくは既往歴のある患者は禁忌として、また膣錠投与中は血栓症の初期症状に留意する旨、注意喚起することとした。

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]

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いる²⁶⁾。ポルフィリン症の患者においては、症状が悪化する可能性があるため、禁忌として注意喚起することとした。

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)

(1) 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]

プロゲステロンは肝臓での代謝を受けるため、中等度以下の肝機能障害のある患者においてもプロゲステロン作用を増強させる可能性がある。そこで肝機能障害が中等度以下の場合は慎重投与として注意喚起することとした。

(2) てんかん、うつ病又はその既往歴のある患者

[副腎皮質ホルモン様作用により病態に影響を及ぼすおそれがある。]

[解説]

副腎皮質ステロイド薬の服用により、薬剤惹起性うつ病を発症する可能性があることが知られている²⁷⁾。また、月経周期に伴うステロイドホルモンの変動により、セロトニン量が変動し抑うつや易疲労性に影響を及ぼすことが示唆されている²⁸⁾。プロゲステロンの副腎皮質ホルモン様作用²⁹⁾により、うつ病やてんかんなどの精神疾患に影響を及ぼす可能性があると考えられ、慎重投与として注意喚起することとした。

(3)片頭痛、喘息又はその既往歴のある患者
[病態に影響を及ぼすおそれがある。]

[解説]

月経前に症状の増悪しやすい疾患として、片頭痛(月経関連片頭痛)や喘息症状が知られている²⁴⁾。プロゲステロンの投与はこれらの疾患に影響を及ぼす可能性があると考えられ、慎重投与として注意喚起することとした。

(4)心機能障害又は腎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。]

[解説]

プロゲステロンは体液貯留作用があることが海外で報告されている³⁰⁾。心機能障害又は腎機能障害のある患者では、過剰な体液貯留を引き起こす可能性があると考えられ、慎重投与として注意喚起することとした。

(5)糖尿病の患者
[糖尿病を悪化させるおそれがある。]

[解説]

プロゲステロンはインスリン抵抗性を悪化させる(インスリンを効きづらくする)ことが動物実験で報告されている³¹⁾。したがって、糖尿病が悪化するおそれがあるため、慎重投与として注意喚起することとした。

(6)35歳以上の喫煙者で、アテローム性動脈硬化症の危険因子を有する患者
[網膜血管障害の危険性が増加するおそれがある。]

[解説]

アテローム性動脈硬化症は、海外の報告によると高血圧や高血糖などにより血管内膜下にコレステロールが粥状に溜り血管が硬くなった状態で、高血圧、高脂血症、糖尿病などが危険因子とされている³²⁾。プロゲステロンは、特にアテローム性動脈硬化症の危険因子を有する患者においては、糖尿病を悪化させることで、網膜血管障害の危険性が増加するおそれがあり、慎重投与として注意喚起することとした。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1)うつ病又はその既往歴のある患者は注意深く観察し、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。

[解説]

副腎皮質ステロイド薬の服用により、薬剤惹起性うつ病を発症する可能性があることが知られている²³⁾。また、月経周期に伴うステロイドホルモンの変動により、セロトニン量の変動し抑うつや易疲労性に影響を及ぼすことが示唆されている²⁴⁾。プロゲステロンの副腎皮質ホルモン様作用²⁵⁾により、うつ病やてんかんなどの精神疾患に影響を及ぼす可能性があると考えられ、重要な基本的注意として、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旨を記載した。

(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]

プロゲステロンの慢性投与後の離脱により、不安症状が惹起されることが動物実験にて報告されている³³⁾。ヒトにおいても惹起される可能性があるため、投与中止の際には注意するよう患者に十分説明するよう注意喚起した。

(3) 傾眠状態や浮動性めまいを引き起こすことがあるため、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。

[解説]

海外臨床試験で本剤を投与された868例で有害事象として浮動性めまいが1.4% (12/868例)、国内臨床試験で傾眠が1.9% (2/108例) 認められている。本剤投与時には浮動性めまいや眠気が見られる可能性は否定できないことから自動車の運転等には十分注意するよう注意喚起した。

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

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(抗真菌剤など)	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]

併用してはいけない薬は特にない。

本剤と他の腔に適用する製剤(抗真菌剤など)の併用による影響の評価はしていないが、併用により本剤からのプロゲステロンの放出や吸収が変化する可能性がある。このため、他の腔剤との併用については併用注意として注意喚起した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内で実施された臨床試験において、12件の副作用及び臨床検査値異常が、108症例中9症例(発現率8.3%)で発現した。主な副作用は頭痛、傾眠、性器出血各2例(1.9%)であった。

[解説]

国内の臨床試験結果の概略を記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

血栓症(頻度不明)：本剤成分の投与で、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ので、観察を十分に行い、このような症状又は初期症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

[解説]

本剤では報告はないが、性ホルモン剤の血液凝固・線溶系に対する影響から種々の血栓症等が報告されていることから注意喚起のため記載した。

(3) その他の副作用

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

器官別大分類	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
神経系障害	頭痛、傾眠		浮動性めまい、不眠、疲労
胃腸障害		腹部膨満、下痢、便秘	腹痛、悪心、嘔吐
皮膚および皮下組織障害			蕁麻疹、発疹、過敏症反応
生殖系および乳房障害	性器出血		子宮痙攣、外陰腔障害、膣真菌症、乳房障害、陰部掻痒症
その他		肝機能検査異常	末梢性浮腫

*：海外で認められている副作用のため頻度不明

[解説]

国内での臨床試験で認められた副作用とLUTINUS Company Core Data Sheet (2010/11 version 2.0)に記載されている副作用より設定した。

なお、性器出血については、海外での臨床試験で報告された腔出血を含め、性器出血として記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

調査症例数	108例
副作用発現症例数(%)	9例(8.3%)
副作用発現件数	12件

副作用の種類	発現例数(%)
胃腸障害	3(2.8)
腹部膨満	1(0.9)
便秘	1(0.9)
下痢	1(0.9)
臨床検査	1(0.9)
肝機能検査異常	1(0.9)

副作用の種類	発現例数(%)
神経系障害	4(3.7)
頭痛	2(1.9)
傾眠	2(1.9)
生殖系および乳房障害	2(1.9)
性器出血	2(1.9)

MedDRA/J version 16.0

(承認時までの国内臨床試験成績の集計)

(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

該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

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(原則禁忌を含む)の項を参照のこと。

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

授乳婦：ヒト母乳中へ移行することがあるので、授乳中の婦人には投与しないこと。

[解説]

プロゲステロンは母乳中に移行することが動物実験で報告されている³⁴⁾ので、授乳中の婦人には投与しない旨を注意喚起した。

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

傾眠状態があらわれることがあるので、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を講ずること。

[解説]

IVFに関する世界的なアンケート調査のウェブサイトであるIVF-worldwide.comにおいて、過量投与により眠気、めまい、高揚感などがあらわれると記載されている³⁵⁾。傾眠状態があらわれることがあるので過量投与时には投与を中止し適切な処置を講じる旨を注意喚起した。

14. 適用上の注意

(1) 本剤は腔に適用する製剤のため、内服させないこと。

[解説]

誤用を避けるため設定した。

(2) 本剤を投与するときは、以下の手順にて、添付されている専用のアプリケータを用いて腔内に直接挿入すること。

- 1) アプリケータを包装から取り出す。
- 2) アプリケータの先端の装着部に錠剤を確実にめ込み、落下しないように注意する。
- 3) 立位、座位又は仰向けになり、膝を曲げた状態で錠剤とともに、アプリケータをゆっくりと腔内に挿入する。
- 4) アプリケータの押し出し棒を押し、錠剤を放出する。

[解説]

本剤を患者に確実に挿入してもらえよう、アプリケータの操作方法について解説するため設定した。(アプリケータの操作方法の詳細に関しては37ページを参照)。

15. その他の注意

(1) 海外の臨床試験において、本剤の曝露を受けた新生児426例中14例に胎児性形成異常が報告されている。(1日2回投与群：新生児203例中7例(3.4%)に口蓋裂、二分脊椎/脊髄髄膜瘤、大動脈弁狭窄、臍ヘルニア、胃腸形成異常、心臓弁膜疾患、先天性心臓欠陥症がみられた。1日3回投与群：新生児223例中7例(3.1%)に食道瘻、発育不全耳/尿道下裂、大動脈弁逆流症/鼻中隔彎曲、手指奇形、口唇裂、水頭症、全前脳胞症/象鼻奇形/多指症がみられた。)

(2) 海外の臨床試験において自然流産が4.3%、子宮外妊娠が0.6%の患者で報告されている。

16. その他

該当しない

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

該当資料なし

(2)反復投与毒性試験

動物種	投与経路	投与期間 頻度	投与量 mg/kg/回 (プロゲステロンとして)	無毒性量 mg/kg/日
ウサギ	腔内	14日間 1日2回	0.0(生理食塩液)、0.0(プラセボ製剤)、 1.6、4.8、9.6、14.4	>28.8
ウサギ	腔内	90日間 1日2回	0.0(生理食塩液)、0.0(プラセボ製剤)、 4.8、9.6、14.4	>28.8

ウサギを用いた14日間反復腔内投与毒性試験¹⁷⁾

雌ウサギ5匹/群に対照群として生理食塩液及びプラセボ製剤を、本剤をプロゲステロンとして1.6、4.8、9.6及び14.4mg/kg/回の用量で1日2回(8時間あけて)14日間反復腔内投与した。

投与期間中、いずれの投与群にも死亡例はみられず、一般状態の観察でも毒性徴候はみられなかった。プラセボ製剤投与群及び本剤の4.8mg/kg/回以上の投与群でケージトレイに白色物質(投与物質と同一色の付着)が散発的にみられた。体重に本剤の投与による影響はみられず、剖検においても生殖器を含む諸器官・組織に異常はみられなかった。腔の病理組織学的検査で本剤投与各群の群平均刺激性指数が対照群に比べやや高かった。しかし、個々の動物では対照群を含む投与各群にやや高い刺激性指数を示すものもみられ、本剤投与群間の刺激性指数に差は認められなかった。

ウサギの最高投与量(28.8mg/kg/日)はヒトに本剤を1日2回投与した時の10倍又は3回投与した時の7倍に相当した。したがって、本試験での無毒性量は最高用量である28.8mg/kg/日以上と考えられた。

ウサギを用いた90日間反復腔内投与毒性試験³⁶⁾

雌ウサギ10匹/群に対照群として生理食塩液及びプラセボ製剤を、本剤をプロゲステロンとして4.8、9.6及び14.4mg/kg/回の用量で1日2回(8時間あけて)90日間反復腔内投与した。

9.6mg/kg/回投与群の1匹が投与26日目に死亡したが、剖検の結果本剤の投与とは関連性のないもの(多量の腹水、左腎臓及び子宮角発育不全、右腎臓肥大)であった。その他の投与群では投与期間中、死亡例を認めず、一般状態の観察でも毒性徴候はみられなかった。プラセボ製剤投与群及び本剤投与各群でケージトレイに白色物質(投与物質と同一色の付着)が散発的に認められた。

体重、体重推移、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査、尿検査及び器官重量に本剤投与による影響はみられなかった。血液生化学的検査で乳酸脱水素酵素(LDH)の上昇が4.8及び14.4mg/kg/回投与群でみられたが、投与前値の範囲内であることから毒性学的な意味はないと考えられた。剖検で主に生理食塩液及びプラセボ製剤投与群の数匹で腔内に異常な内容物(透明な粘液様物質)がみられた。

腔の病理組織学的検査では組織に器質的变化はみられなかったが、プラセボ製剤投与群及び本剤投与各群の群平均刺激性指数が生理食塩液投与群に比べやや高かった。しかし、その程度にプラセボ製剤投与群と本剤投与群との差は認められず、本剤投与群間にも差はみられなかった。

本試験での無毒性量は最高用量の28.8mg/kg/日以上と考えられた。

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4)その他の特殊毒性

1)遺伝毒性

該当資料なし

2)がん原性

該当資料なし

3)局所刺激性³⁷⁾

雄ウサギ6匹を用い、プロゲステロンを40mg/部位及びプラセボ製剤を個体ごとそれぞれ2ヵ所(健常皮膚2ヵ所及び損傷皮膚2ヵ所)に24時間閉塞塗布した。24時間の塗布終了後、1、24、48及び72時間に皮膚の紅斑及び浮腫の程度を観察し、一次刺激性指数(P.I.I)を算出した。算出されたP.I.Iは米国消費者製品安全委員会(CPSC)の評価基準(P.I.I: 0.00~4.99は刺激性なし、 ≥ 5.00 は刺激性有り)に従って刺激性の程度を分類した。

プロゲステロン塗布群及びプラセボ製剤塗布群とも、塗布終了後1時間の観察では健常及び損傷皮膚のいずれにおいてもごく軽度の紅斑又は浮腫が認められた。しかし、いずれの塗布群でも、健常及び損傷皮膚とも塗布終了後72時間には全て回復した。

本試験のP.I.Iの算出の結果、プロゲステロンはウサギ健常及び損傷皮膚に対する一次刺激性はないと考えられた。

4)皮膚感作性³⁸⁾

雌雄モルモットを用い、プロゲステロン感作群にはプロゲステロンを24mg/部位の用量で1週間に3回、3週間連続(計9回)、6時間閉塞塗布した。また、対照群としてプラセボ製剤感作群にはプラセボ製剤を同様に塗布した。

最終感作塗布日から2週間目にそれぞれ誘発物質を6時間惹起塗布(閉塞塗布)した。惹起塗布終了後24及び48時間に塗布部位を観察した。

皮膚感作スコアはプロゲステロン感作群、プラセボ製剤感作群のいずれも0.0であった。

本試験の結果、プロゲステロンはモルモットにおいて皮膚感作性はないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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：規制区分なし

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(外箱に表示)

3. 貯法・保存条件

室温(1～30℃)

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

該当資料なし

(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)

VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、14. 適用上の注意の項を参照のこと。

また、専用アプリケーターの詳細な使用方法については、XIII. 備考、その他の関連資料の項を参照のこと。

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3)調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

21錠(3錠×7：ブリスター、専用アプリケーター21本添付)

7. 容器の材質

ブリスター包装：アルミニウム／アルミニウムラミネートフィルム

アプリケーター：低密度ポリエチレン製

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：プロゲステロン注射剤

同 効 薬：ジドロゲステロン、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、
ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル

9. 国際誕生年月

2002年7月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ルティナス [®] 錠100mg	2014年9月26日	22600AMX0131000

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

6年：2014年9月26日～2020年9月25日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

薬価基準未収載

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 齊藤英和：日本産科婦人科学会雑誌 2010：62(3), 739-745
- 2) 平成25年度倫理委員会(2012年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および2014年7月における登録施設名)：日本産科婦人科学会雑誌 2014：66(9), 2445-2454
- 3) 藤原敏博：産婦人科の実際 2009：58(11), 1889-1894
- 4) van der Linden M et al.：Cochrane Database Syst Rev 2011：5(10), CD009154
- 5) Vaisbuch E et al.：Reprod Biomed Online 2014：28(3), 330-335
- 6) Cicinelli E et al.：Hum Reprod Update 1999：5(4), 365-372
- 7) 社内資料(日本人女性を対象とした第Ⅲ相試験)[評価資料]
- 8) Doody KJ et al.：Fertil Steril 2009：91(4), 1012-1017
- 9) Paulson RJ et al.：J Clin Endocrinol Metab 2014：jc20133937[Epub ahead of print]
- 10) Blake EJ et al.：Fertil Steril 2010：94(4), 1296-1301
- 11) Devroey P et al.：Fertil Steril 2012：97(3), 561-571
- 12) Singh M et al.：J Endocrinol 2011：210(1), 5-14
- 13) Kumar N et al.：Steroids 2000：65(10-11), 629-636
- 14) Anderson L et al.：Reprod Sci 2009：16(11), 1052-1061
- 15) Pfeifer SM et al.：Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology, Philadelphia：Lippincott-Raven 1996：493-504
- 16) Progesterone. Drug information provided by Drugs.com, a drug database powered by Cerner Multum (updated May 7th, 2014). Wolters Kluwer (updated May 5th), Micromedex (updated May 6th, 2014), <http://www.drugs.com/monograph/progesterone.html>
- 17) Braasch HV et al.：Steroids 1988：52, 279-294
- 18) 社内資料(ウサギ14日間反復膈内投与毒性試験)
- 19) Castren O et al.：Acta Endocrinol 1962：39, 506-512
- 20) 柳沼 忠訳：「妊娠・授乳女性の薬ハンドブック 第3版」P.311(メディカル・サイエンス・インターナショナル)
- 21) Bengtsson G et al.：Acta Endocrinol 1964：46, 544-551
- 22) Miles RA et al.：Fertil Steril 1994：62(3), 485-490
- 23) Niwa T et al.：Xenobiotica 1998：28(6), 539-547
- 24) Adlercreutz H et al.：J Steroid Biochem 1980：13(2), 231-244
- 25) Carol AL et al.：Womens Health 2008：4, 151-162
- 26) Innala E et al.：Acta Obstetrica et Gynecologica 2010：89, 95-100
- 27) Ling MHM et al.：Arch Gen Psychiatrg 1981：38, 471-477
- 28) 長塚正晃：日産婦誌 2009：61, N657-N663
- 29) van Veelen H et al.：Cancer Treat Rep 1985：69, 977-983
- 30) Stachenfeld NS et al.：J Appl Physiol 2005：98, 1991-1997
- 31) Gonzalez C et al.：J Endocrinol 2000：166, 283-291
- 32) Qiang Ma et al.：Tex Heart Inst J 2009：36, 303-308
- 33) Gulinello M et al.：Neuropharmacology 2002：43, 701-714
- 34) Rabiee AR et al.：Reprod Nutr 2001：41, 309-319
- 35) IVF-Worldwide.com, A largest and comprehensive IVF-focused website, <http://www.ivf-worldwide.com>
- 36) 社内資料(ウサギ90日間反復膈内投与毒性試験)
- 37) 社内資料(ウサギ皮膚一次刺激性試験)
- 38) 社内資料(モルモット皮膚感作性試験)

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

36の国又は地域で承認され、生殖補助医療における黄体補充を目的に使用されている。
(2014年9月現在)

国名	承認日	国名	承認日
オーストラリア	2012年9月	レバノン	2012年8月
ブルガリア	2010年3月	モルドバ	2010年6月
カナダ	2009年10月	オランダ	2010年2月
チェコ	2009年12月	ノルウェー	2010年5月
デンマーク	2009年12月	フィリピン	2012年11月
エジプト	2013年2月	ポーランド	2010年3月
フィンランド	2010年1月	ポルトガル	2010年4月
ドイツ	2010年4月	ルーマニア	2010年2月
ギリシャ	2010年12月	スロバキア	2010年3月
香港	2012年9月	スロベニア	2010年4月
ハンガリー	2010年4月	スペイン	2011年10月
アイスランド	2010年4月	スウェーデン	2010年1月
イラン	2012年2月	シリア	2011年7月
アイルランド	2010年2月	ウクライナ	2009年2月
ヨルダン	2012年3月	UAE	2013年10月
カザフスタン	2011年12月	英国	2010年1月
韓国	2011年9月	米国	2007年6月
クウェート	2011年1月	カタール	2013年12月

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る。

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100mgを1日2回又は3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。

国名	英国
会社名	Ferring Pharmaceuticals Ltd.
販売名	LUTIGEST 100mg vaginal tablet
剤形・規格	錠錠 100mg
承認日	2010年1月14日
効能・効果	不妊女性に対するARTにおける黄体補充
用法・用量	<p>成人： 採卵時よりLUTIGEST 100mgを1日3回腔内投与する。なお、妊娠が確認された場合は、30日間継続投与する。</p> <p>小児： 小児には投与しない。</p> <p>高齢者： 65歳以上の高齢者に対する臨床成績はない。</p> <p>肝・腎機能障害： 肝・腎機能障害患者に対するLUTIGESTの使用経験はない。</p> <p>投与方法 LUTIGESTは専用のアプリケータを用いて腔内に直接挿入する。</p>

国名	米国
会社名	FERRING PHARMACEUTICALS INC.
販売名	Endometrin® Vaginal Insert 100mg
剤形・規格	腔錠 100mg
承認日	2007年6月21日
効能・効果	不妊女性に対するARTにおける黄体補充による胚移植及び早期妊娠の補助
用法・用量	<p>採卵日翌日よりEndometrin 100mgを1日2回又は3回腔内に最大10週間投与する。 35歳以上の女性に対する有効性は明確にされておらず、適切な用量は確立されていない。</p> <p>妊婦： 臨床試験において、Endometrinは胚移植及び臨床妊娠の継続の補助を目的として使用されている。本試験における出産状況を下記に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Endometrinを1日2回投与した404例のうち、143例が出産した（単生児：85例、双生児：56例、三生児：2例）。13例に自然流産、1例に子宮外妊娠がみられ、新生児203例中7例（3.4%）に胎児性形成異常がみられた。 ・ Endometrinを1日3回投与した404例のうち、155例が出産した（単生児：91例、双生児：60例、三生児：4例）。22例に自然流産、4例で子宮外妊娠がみられ、新生児223例中7例（3.1%）に胎児性形成異常がみられた。 <p>1日2回投与群の胎児性形成異常：1例に口蓋裂／子宮内胎児発育遅延、1例に二分脊椎、3例に先天性心臓欠陥症、1例に臍ヘルニア、1例に胃腸形成異常がみられた。</p> <p>1日3回投与群の胎児性形成異常：1例に食道瘻、1例に発育不全耳／尿道下裂、1例にダウン症／心房中隔欠損症、1例に先天性心疾患、1例にDiGeorge症候群、1例に手指奇形、1例に口蓋裂がみられた。</p> <p>授乳婦： 母乳中への移行が認められている。乳児への影響は明確にされていない。</p> <p>小児： 小児への投与を目的としておらず、小児に対する臨床成績はない。したがって、小児に対する有効性と安全性は確立されていない。</p> <p>高齢者： 65歳以上の高齢者に対する臨床成績はない。</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦に関する海外情報(FDA分類)

FDA分類：pregnancy category B

分類の概要：Reproductive studies have been performed in mice at doses up to 9 times the human oral dose, in rats at doses up to 44 times the human oral dose, in rabbits at a dose of 10 mcg/day delivered locally within the uterus by an implanted device, in guinea pigs at doses of approximately one-half the human oral dose and in rhesus monkeys at doses approximately the human dose, all based on body surface area, and have revealed little or no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to progesterone.

(2)小児等に関する記載

該当しない

XII. 備考

その他の関連資料

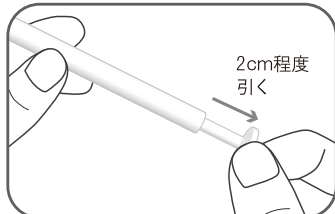
患者向け資料

ルティナス[®]腔錠100mg 専用アプリケーターの使用方法

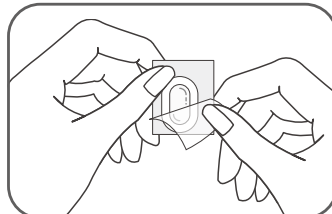
ルティナス[®]腔錠100mg 1錠
をアプリケーター先端の
装着部にはめ込み、
腔内に挿入する。



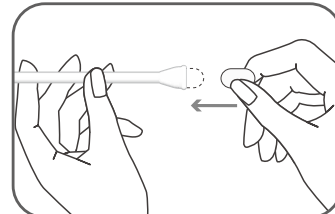
アプリケーターの準備



包装からアプリケーターを取り出し、
押し出し棒を止まるまで引き、
戻らないように固定する。

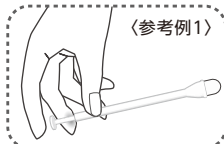


錠剤を取り出す。



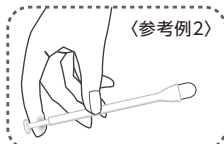
錠剤を装着部にしっかりと
はめ込む。

アプリケーターの持ち方



〈参考例1〉

中指で
押し出し棒
を固定。



〈参考例2〉

人差し指で
押し出し棒
を固定。

挿入の姿勢

①立位



②座位

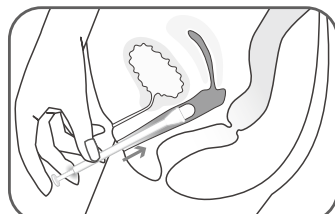


③仰向け

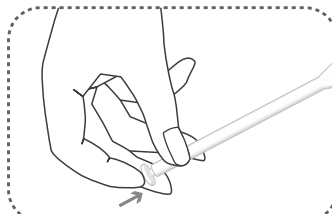


体の力を抜いて
①立位 ②座位 ③仰向け
の中から楽に挿入できる姿勢を
選び、膝を曲げた状態で挿入。

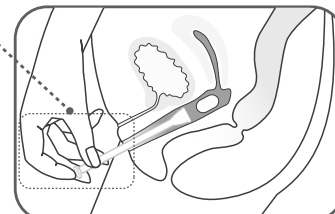
挿入の方法



押し出し棒を固定したまま、
ゆっくりと本体を腔内に
半分強挿入する。



本体を腔内に挿入したまま
押し出し棒を指先で押し込み、
錠剤を押し出す。



※使用したアプリケーターは廃棄してください。
アプリケーターはポリエチレン製です。
廃棄については各地区の自治体の規定に従ってください。

ルティナス腔錠 100mg

製造販売元
フェリング・ファーマ株式会社
〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目3番17号

情報提供サービスのご案内

弊社製品の情報を電話、インターネットによりお届けしております。
弊社製品についてお知りになりたい事などございましたら、お気軽にご利用ください。

● 製品に関するお問い合わせ・ご意見

弊社製品に関するお問い合わせ、ご意見等はお電話でのお問い合わせのみとなります。
下記の窓口までご連絡ください。

フェリング・ファーマ株式会社 くすり相談室
電話 **03-3596-1109** FAX **03-3596-1107**
受付時間 9:00～17:30(土・日・祝日・弊社休日を除く)
くすり相談室

● フェリング・ファーマ株式会社ホームページ

弊社ホームページの「医療用医薬品情報」に添付文書、インタビューフォーム、剤形写真などの製品情報を掲載しております。下記アドレスにアクセスしてください。

URL <http://www.ferring.co.jp/med/index.html>

<掲載情報>

- 医療用医薬品情報
添付文書、くすりのしおり、インタビューフォーム、剤形写真、規制区分など
- 添付文書等改訂情報
- 新発売製品情報

製造販売(輸入)元 **フェリング・ファーマ株式会社**
〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目3番17号