第64回日本生殖医学会学術講演会・総会
ランチョンセミナー7(LS7)

記 録 集

日時 2019年11月8日 金　会場 神戸国際会議場

座長

堤 治 先生

山王病院リプロダクション・婦人科内視鏡治療センター

講演①

演者

ERA検査を用いた personalized ETによって得た知見

川井 清考 先生

医療法人鉄蕉会 生殖医療事業管理部／亀田IVFクリニック幕張

講演②

演者

Could novel approaches of Platelet Rich Plasma (PRP) improve endometrial dysfunction and clinical outcome for implantation rate?

Pin-Yao Lin, MD

Lee Women's hospital, Taiwan

注意

1. 自己多血小板血漿〔Platelet-Rich Plasma (PRP)〕を用いた不妊治療は特定認定再生医療等委員会の第2種に該当します。
2. PRPを用いた再生医療を提供しようとする医療機関は、認定再生医療等委員会の意見を聞いた上で「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づき、再生医療等提供計画を厚生労働大臣に届け出る義務があります。
3. 適応外情報：内容に一部、医薬品に関する適応外情報等がありますが、処方を推奨する意図はありません。使用にあたっては、効能・効果、用法・用量、使用上の注意について当該製品の最新添付文書をご参照ください。

フェリング・ファーマ株式会社

講演①

川井 清考 先生 医療法人鉄蕉会 生殖医療事業管理部／亀田IVFクリニック幕張

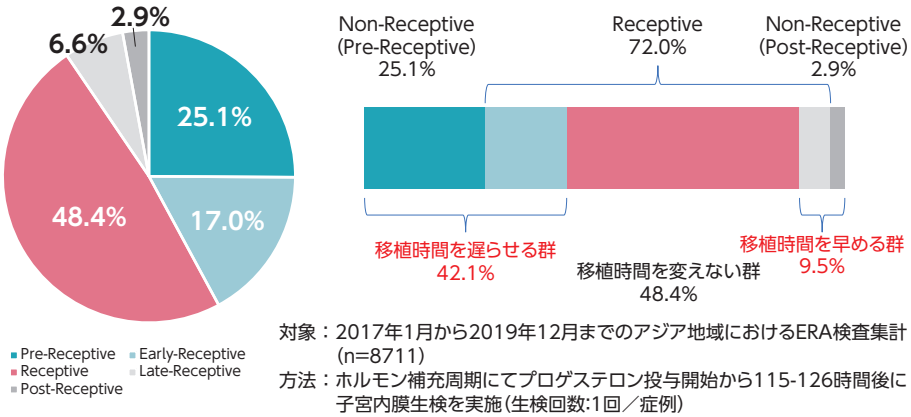
ERA検査を用いた personalized ETによって得た知見

反復着床不全治療における ERA検査を用いたpET

当院における平均胚盤胞移植妊娠率（胎嚢確認数／移植胚数）は39歳以下で約50%を維持している。妊娠率、生産率をさらに向上させるためには、子宮内膜に対する介入と良好な受精卵の準備が重要と考えている。当院では、分娩に至った患者の80%は2回目までの胚移植で妊娠に至っている。一方で、妊娠までに3回以上を要した患者では、そのほとんどが何らかの治療介入を行っている。反復着床不全の原因を調べるために、当院では子宮鏡検査、慢性子宮内膜炎検査のための内膜組織診、血液検査（ビタミンD、免疫バランス、甲状腺など）を実施している。

胚が子宮に着床できる期間は限られており、この時期を着床の窓（window of implantation: WOI）と呼ぶ。子宮内膜着床能検査（endometrial receptivity analysis: ERA）は、次世代シークエンサーを用い子宮内膜組織より抽出したRNAから着床に関連する236個の遺伝子について解析し、子宮内膜受容能を評価する新しい検査手法である。検査で受容期（Receptive）と判定されれば、その時期はWOIであり、移植可能と判断する。一方、非受容期（Non-Receptive）と判定されれば、その時期は胚盤胞が着床できないため、移植時期をずらす必要があり、その状態が受容期前（Pre-Receptive）であれば移植時期を遅らせ、受容期後（Post-Receptive）であれば移植時期を早める。ERA検査は全世界で行われているが、検査を受けた患者の30%近くでWOIがずれていたという指摘がある[1]。また、反復着床不全の患者ではERA検査の結果が非受容期となる頻度が高いことが知られている[2-6]。このことからWOIのずれは着床不全の一因であり、ERA検査は反復着床不全の原因の精査方法として有用だと考えられる。アジア地域におけるERA検査の臨床データでも、非受容期の割合は約3割だが、受容期であっても胚移植タイミングを12時間遅らせることが推奨されている受容期初期（Early-Receptive）、12時間早める受容期後期（Late-Receptive）を含めると移植時期の調整が必要な症例は6割弱程度であることが示されている（図1）[1]。複数の研究グループがWOIのずれが着床不全の一因

図1 アジア地域でのERAクリニカルデータ



対象：2017年1月から2019年12月までのアジア地域におけるERA検査集計（n=8711）
方法：ホルモン補充周期にてプロゲステロン投与開始から115-126時間後に子宮内膜生検を実施（生検回数:1回／症例）

Non-Receptiveは3割程度だが、Early-Receptive、Late-Receptiveを介入すると移植時間は6割弱程度の患者で変更する結果が得られている。

株式会社 Igenomixよりデータ提供

となること、ERA検査の結果を元に最適時期に凍結融解胚移植を行うこと(personalized ET: pET)により移植成績が改善することを支持する見解を示している[2-6]。しかしWOIの調整と着床前胚染色体異数性検査を実施しても着床しない症例が2割あることから[7]、ERA検査を過信するのではなく、指標の1つとして用いることが重要だと考える。

そこで当院で行っているホルモン補充周期下での凍結融解胚移植を紹介する。**図2**にホルモン補充周期下凍結融解胚移植のスケジュールを示す。患者は月経3日目までに来院し、エストロゲン補充を開始する。その後、12-16日目に内膜厚とホルモン採血結果に応じてプロゲステロンの補充を開始する。安定した血中濃度を得るためプロゲステロンは1日3回、8時間間隔で投与する。胚盤胞移植日はP+5(プロゲステロン投与開始日を0日目として5日目)の11:00〜14:00(プロゲステロン投与開始から124〜128時間後)とし、移植胚盤胞は受精後5あるいは6日目のGardner分類stage4以上に限定した。当院および関連病院の2施設にてホルモン補充周期下でERA検査を行った結果、既報同様に約3割の症例が非受容期であった。そこで、反復着床不全患者の移植成績がERA施行によって向上するか否かを検討した。ホルモン補充周期下で過去2回の移植を行ったにも関わらず着床しなかった症例を対象に、ERA検査の非施行群と施行群の3回目の移植成績を比較したところ、ERA施行群にて良好な成績を確認することが出来た。今回の検討からERA検査による介入は妊娠率の向上に寄与すると考えられる。

ERA検査の安全性と今後の課題

ERA検査は子宮内膜組織の採取を行うため、合併症として疼痛、性器出血、意識消失や気分不快が生じる可能性がある[8,9]。また当院では検体量が不十分であったり、内膜のずれが大きく再検査が推奨されていたりなど約4%の患者に再検査の必要性を説明した。結果判定には3週間程度必要(子宮内細菌叢の検査と同時に行うと4週間)になること、また実施した周期は移植ができないことから、予め検査実施前に患者へこれらの課題について十分に説明する義務がある。

ERA検査は施設により賛否両論がわかれ使用方法や検査時期などはまだまだ議論を進める必要がある。その中の一つとして、さらなる妊娠率の向上にはpETで移植する胚盤胞のステージが重要であると考える。早期胚盤胞と孵化胚盤胞ではそのステージに到達するまでの平均到達時間に約26時間の差が存在することが報告されている[10]。現状、移植時の胚盤胞ステージはクリニックによって様々で、pET時の至適胚盤胞ステージは定まっていない。ERA検査で受容期初期、受容期後期と判定された場合には移植タイミングを12時間単位で調整する必要があるため、ERA検査の結果を

図2 ホルモン補充周期下凍結融解胚移植のスケジュール:亀田IVFクリニック幕張(2019年11月時点)

＊1日3回投与の製剤の場合

活かすためには胚盤胞ステージを考慮する必要があると思われる(図3)。ERA検査と妊娠率の関連をより明確にするには、今後胚盤胞ステージを補正した検討を行うことが求められる。

また、使用する黄体ホルモンによるWOIの違いについて当施設と臨床実績が同程度の他施設のデータを比較したところ、至適胚盤胞移植時間には18時間の差があった[1]。この結果は、ホルモン補充周期の黄体補充の方法によって施設間による至適移植時間が異なる可能性を示唆している。

既報や我々の検討から、ERA検査を用いたpETは反復着床不全に対して有用であると考えられる。しかし、臨床成績との関連は明確ではない点も多く、今後さらなる検討を行うことでより画期的なツールになることが期待される。

pETにおけるルティナス®腟錠

黄体ホルモン補充療法に使用するルティナス®は発泡性の腟錠で、腟内での速やかな崩壊、吸収が期待できる[11]。また専用のアプリケーターが付属しており、腟内への挿入が簡便で子宮内膜への効率的な薬剤移送が期待できること、手指での挿入と比べて衛生的であること[12]から患者のニーズに見合った製剤と考えられる。また、これらの製剤特性により、他剤と比較して血中濃度のばらつきが小さいことも報告されている[13](図4)。重大な副作用として血栓症(頻度不明)がある。国内臨床試験における副作用発現率は8.3%で主な副作用として頭痛、傾眠、性器出血が認められた[14]。安定した血中濃度は治療効果や再現性において重要な因子であり、ルティナス®はERA検査を用いた治療においても有用だと考えられる。

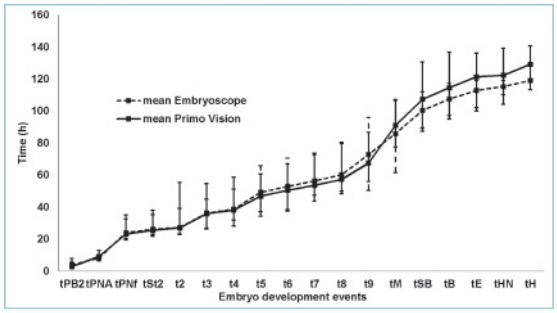
【Reference】

1. 株式会社アイジェノミクス・ジャパン社内資料
2. Ruiz-Alonso M et al. Fertil Steril. 2013;100(3):818-24.
3. Díaz-Gimeno P et al. Fertil Steril. 2017;108(4):703-710.
4. Mahajan N. J Hum Reprod Sci. 2015;8(3):121-9.
5. Hashimoto T et al. Reprod Med Biol. 2017;16(3):290-296.
6. Tan J et al. J Assist Reprod Genet. 2018;35(4):683-692.
7. Katzorke N et al. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2016;76(6):699-703.
8. Frantz S et al. Hum Reprod. 2019;34(1):92-99.
9. Lensen S et al. N Engl J Med. 2019;380(4):325-334.
10. Martínez-Granados L et al.PLoS One. 2017;12(8):e0183328.
11. Paulson RJ et al. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(11):4241-9.
12. 三ツ浪 真紀子 他. 日本受精着床学会雑誌. 2017;34(1) :28-33.
13. Levy T et al. Steroids. 2000;65(10-11):645-9.
14. Fujiwara T. Reprod Med Biol. 2015;14(4):185-193.

【利益相反】

Rsf 11, 14, フェリング・ファーマ(株)より資金援助を得て実施された

図3 胚盤胞のステージ別平均到達時間 - タイムラプス観察による評価 -



Annotation	tSB	tB	tE	tHN	tH
相当するGardner分類 stage	1	3	4	5	6
平均時間(hrs)	102.7	111.0	119.5	122.7	128.9

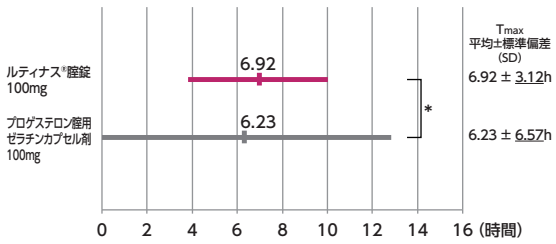
8.3hrs　8.5hrs　3.2hrs　6.1hrs

26.2hrs

Martínez-Granados L et al. PLoS One. 2017 25;12(8)から改変

早期胚盤胞から孵化胚盤胞まで約26時間の時間差が存在する。ERA検査は12hr単位での時間調整を行うが、pETにおける至適胚盤胞のステージは定まっていない。

図4 ルティナス®腟錠100mg薬物動態試験(Tmax±SD):外国人データ



* p<0.05, ANOVA test: 平均値のバラつき(SD)の違い

対象: 閉経後女性 13例(平均52.2歳)
方法: HRT中止2週後に、エチニルエストラジオール4mg/日を14日間経口投与し、プロゲステロン腟用ゼラチンカプセル100mgを1カプセル腟上部に挿入した。ウォッシュアウト14日後に、同様にエチニルエストラジオール4mg/日を14日間経口投与し、ルティナス®腟錠100mgをアプリケータを使用し、1錠を腟上部に挿入した。血中プロゲステロン値は投与1/2, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24時間後に採血にて測定した。
各腟剤で得られた薬物動態パラメーターについて比較検討した。

Levy T et al. Steroids. 2000;65(10-11):645-9.より作成

講演②

Pin-Yao Lin, MD

Lee Women's hospital, Taiwan

Could novel approaches of Platelet Rich Plasma (PRP) improve endometrial dysfunction and clinical outcome for implantation rate?

本講演においては、末梢血を用いた多血小板血漿であるPRPを用いた治療法について紹介する。

血小板は非常に特殊な構造をしており、多数の顆粒を含んでいる。例えばリソソーム(Lysosomes)は細胞の崩壊・溶解(Lysis)に関与しており、また高密度顆粒(Dense Granules)は凝固(Clotting)に関与している。最も重要な顆粒の一つとして、α顆粒(α-Granules)があるが、α顆粒は多数の蛋白を含む。それらの蛋白は凝固因子(Coagulation Factors)、ケモカイン(Chemokines)、細胞接着分子(Adhesion Molecules)、免疫分子(Immunologic molecules)などに分けることが出来るが、最も重要なα顆粒内蛋白は、細胞の増殖・分化、血管新生に関与する成長因子(Growth factor)である(図5)[1]。

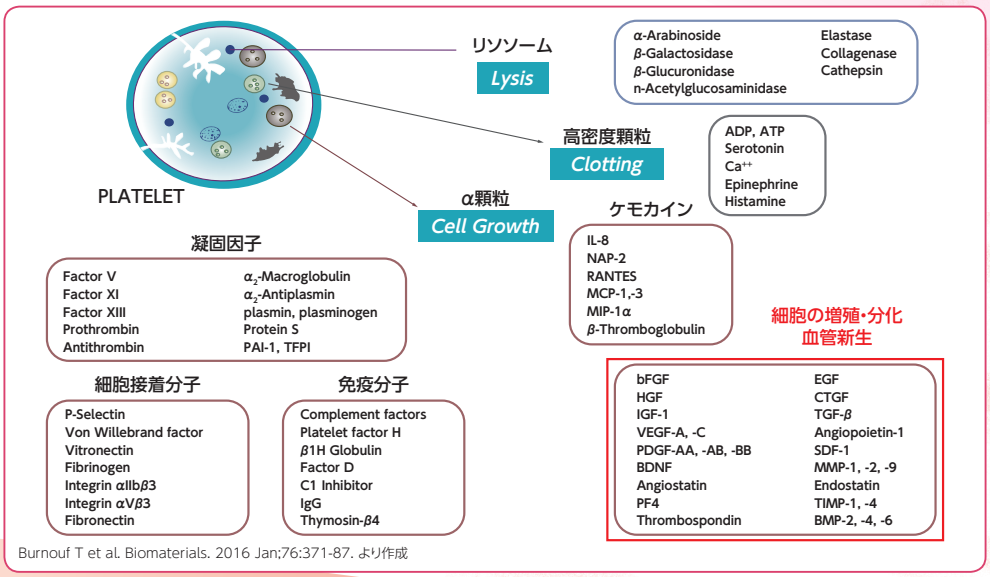
しかしながら、PRPの作用メカニズムというのは明確になってはいない。例えば、我々が外傷を負った場合、傷口に血小板が凝集するが、血小板はその後の脱顆粒(Degranulation)によって様々な成長因子、ケモカインやサイトカインを生成する。これらが最終的に、組織再生によって創傷部位を治癒に導くことになるが、PRPはこのような組織再生能力を局所的に利用する治療と考えられる(図6)[1]。

婦人科全般における報告として、子宮頚管びらん[2]、外陰部ジストロフィー[3]、外陰部癌の外科的再建術後[4]においてPRPの有効性を示す報告があり、泌尿生殖器疾患、例えば失禁患者等で使用されている実態もある[5]。また、乳房再建術後[6]、女性の性機能障害[7]、早期破水後の処置[8]においても報告があり、使用実態は多岐にわたる。

生殖補助医療(ART)においては、2019年の米国生殖医学会においても複数の演題が発表されていたが、早発卵巣不全に関する報告[9]があり、そして卵巣捻転に対する報告[10]もある。しかし、最も報告数が多いテーマは難治性子宮内膜菲薄症例[11~15]や、反復着床不全症例[16]に対する治療アプローチとなる。

血小板は胚の子宮内膜への着床過程において、非常に重要な役割を果たしている。これまでの報告によると、胚が子宮内膜に着床する時には、IGF、EGF、TGFなどの成長因子が関与していることが分かってる[17,18]。したがって臨床仮説として、子宮内膜へのPRP注入は、

図5 血小板顆粒



Burnouf T et al. Biomaterials. 2016 Jan;76:371-87. より作成

これらの成長因子の働きによって、子宮内膜環境を改善させ、着床のための至適な内膜環境を導いていると考えることが出来る。

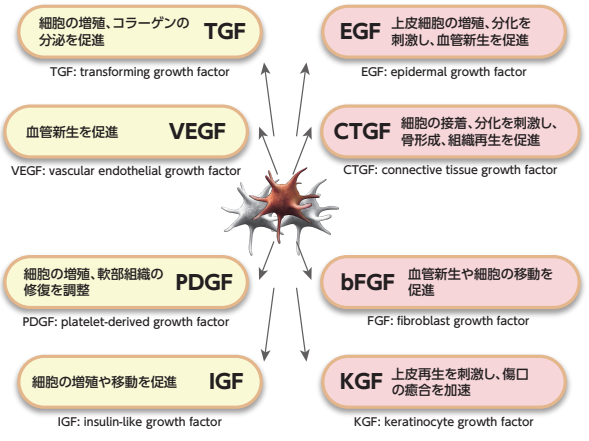
子宮内膜に対するPRPの有効性に関する論文は2015年、中国のDr.Changら[11]によって、難治性子宮内膜菲薄症例を対象に報告されたが、その後にも少数例での検討となるが、いくつか論文が報告された。それらの報告においては、PRP注入が子宮内膜における胚受容能の改善、接着分子の発現亢進、血管新生の亢進等に寄与している可能性があることを考察で述べている[19]。

これらの背景を元に、我々は難治性子宮内膜菲薄症例を対象にPRPの有効性を検討する臨床研究を企画した。PRP組成用キットは、エイオン社(Aeon Biotherapeutics Corp.)の“Aeon” Acti-PRP管を用いた。“Aeon” Acti-PRP管の最大の特徴として抗凝固剤が含まれていないことが挙げられる。この特性によって、抗凝固剤に起因するアナフィラキシーショックのリスクを軽減することができる。2つ目の特徴として、1回の遠心分離によって、約99%の赤血球を分離することが可能である[20]。3点目として、本キットは1管あたり、10mLの全血を注入するが、組成後血漿内においては末梢血の約2−6倍の血小板濃度が得られる[20]。最後に本製品は個包装のため、使用上の利便性が高いと思われる(図7)。

これまで慣習的に使用されてきたPRPは一般的に、血液から分離生成した血小板を豊富に含む血漿成分のことを意味するが、Acti-PRP管は簡易的方法によって、濃縮型のPRP(Platelet Lysate)を作成することが可能である。濃縮型PRPはこれまで慣習的に使用されてきたPRPとは異なり、血小板成長因子の活性を最大化することが期待できる。Acti-PRP管を用いた濃縮型PRPは末梢血に比べて、VEGF、TGF-β1、PDGF、EGF、TGF-β1等のような成長因子濃度が有意に高い値を示していることが確認できている(図8)[20]。また、末梢血、従来の血漿成分のみを分離抽出したPRP、濃縮型PRPを比較すると、白血球濃度は最も低いことも確認されている[20]。我々は、可能な限り成長因子のみを注入し、白血球等の細胞はできるだけ除去すべきであると考えている。

我々の臨床研究におけるプロトコールは、ホルモン補充周期下(HR周期)での凍結胚移植を選択した。被検者はHR周期11-13日目に来院し、子宮内膜厚の評価にて、7mm未満であった場合、1回目のPRP投与を施行した。患者は2日後に再来院し、2回目のPRP投与を施行した。同日に子宮内膜厚も評価した。さらに2日後に被験者を来院させ、子宮内膜厚を評価し、7mm未満であった場合は胚移植をキャンセルとし、そうでない症例は胚移植のスケジュールを調整した。濃縮型PRP注入前には、腟内分泌物や粘液を生理食塩水にて洗浄することで、感染を予防した。子宮腔にETカテーテルを挿入し、子宮底から1cmくらい離れた場所に約1mLの濃縮型PRPを注入した。これらの治療

図6 主な血小板成長因子 Anti-platelet Growth factors



Chegini N et al. Endocrinology. 1992;130(4):2373-85.
Tang XM et al. Endocrinology. 1994;135(1):450-9.
Reynolds K et al. J Natl Cancer Inst. 1994;86(16):1234-8.
Gaetje R. Clin Exp Obstet Gynecol. 1994;21(1):14-23. より作成

図7 “Aeon” Acti-PRP の特徴

外因性添加物を含有していないため、完全自己血液由来のPRP治療が可能*
抗凝固剤による血小板の活性化抑制、アレルギー反応の軽減に寄与できる[1]

1回の遠心分離でほぼ完全(99.9%)に赤血球の分離が可能
赤血球による痛みや炎症反応[2]の抑制が期待できる。

少量の採血(10mL/本)で末梢血の約2-6倍の豊富な血小板成長因子を含む濃縮型PRPの作成が可能[3]

1本ごとに滅菌済みの独立包装による高い衛生状態を担保

*国際基準のSGS毒性試験の基準をクリアしている。
*当該医療機器の国内外におけるGVPにおいて、不具合品の報告はない。

1. Ludwig HC et al. Am J Sports Med. 2017;45(14):3351-3357.
2. Fischer D et al. Transfusion. 2017;57(11):2701-2711.
3. エーオンインターナショナル株式会社 社内資料

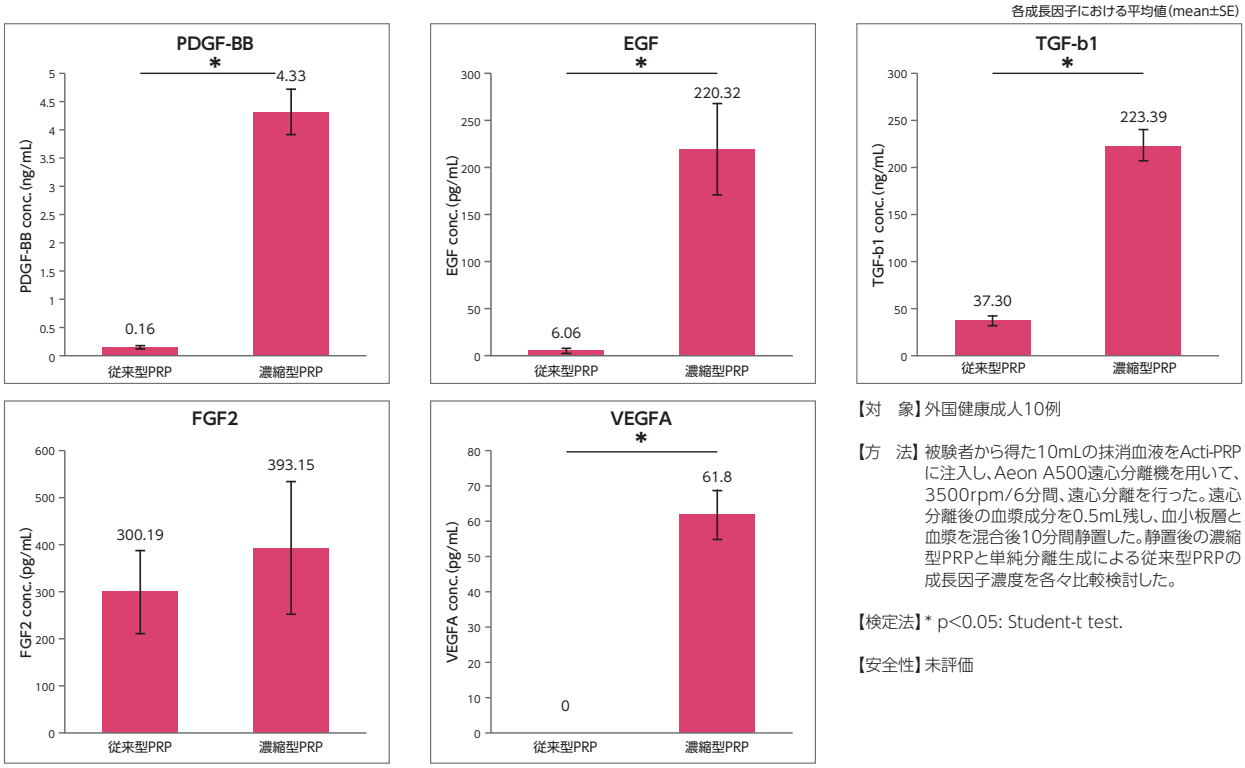
プロセスは非常に簡易的であるため、外来での対応が可能であった。本研究ではIVF治療不成功の平均回数が3回で、PRP治療の有効性が期待できる血小板数である患者を対象に検討を行った。現在フォローアップ期間中であるが、登録された被験者の中には、既に子宮内膜厚の増殖が確認できた症例もあり、現在の臨床的妊娠率を踏まえると、本研究の終了段階における出生率は20%以上ではないかと予測している。

最後に今後の生殖補助医療(ART)におけるPRPの将来的展望であるが、まず、基礎的研究の観点から、PRPがどのようなメカニズムで子宮内膜機能を改善させているのかを解明する必要がある。また現状において、PRP子宮腔内注入の臨床プロトコールは明確にできていないため、有効性が最大化できる至適プロトコールを模索する必要がある。本講演では子宮内膜菲薄症例を中心に講演したが、PRPの適応はそれに限定されるべきではない。反復着床不全や習慣流産などが挙げられるが、我々の施設では現在、これらの症例を対象に有効性の検討を行っている。さらに、子宮内膜以外の臓器への適応も検討されていくべきである。既に早発卵巣不全や卵巣機能不全を対象とした検討が報告されているが[9,21]、我々の施設では、これらを注目すべき適応と考えているため、将来的に更なる検討を進めることで、有効性に関して報告したいと考えている。

【Reference】

1. Burnouf T et al. Biomaterials. 2016;76:371-87.
2. Hua X et al. Int J Gynaecol Obstet. 2012;119(1):26-9.
3. Casabona F et al. Plast Reconstr Surg. 2010;126(4):210e-211e.
4. Morelli M et al. Int J Gynecol Cancer. 2013;23(8):1490-4.
5. Shirvan MK et al. J Urol. 2013;189(6):2125-9.
6. Jin R et al. Int J Clin Exp Med. 2013;6(4):252-8.
7. Jain A et al. Asian J Transfus Sci. 2015;9(2):113-4.
8. Lewi L et al. Prenat Diagn. 2009;29(6):620-5.
9. Pantos K et al. Cell Transplant. 2019;28(9-10):1333-1340.
10. Bakacak M et al. Gynecol Obstet Invest. 2016;81(3):225-31.
11. Chang Y et al. Int J Clin Exp Med. 2015;8(1):1286-90.
12. Colombo GVL et al. J Biol Regul Homeost Agents. 2017;31(2 Suppl. 2):179-182.
13. Tandulwadkar SR et al. J Hum Reprod Sci. 2017;10(3):208-212.
14. Zadehmodarres S et al. JBRA Assist Reprod. 2017;21(1):54-56.
15. Molina A et al. JBRA Assist Reprod. 2018;22(1):42-48.
16. Nazari L et al. Int J Reprod Biomed (Yazd). 2019;17(6):443-448.
17. Singh M et al. J Endocrinol. 2011;210(1):5-14.
18. Latifi Z et al. Biol Reprod. 2019;100(6):1417-1430.
19. Kim H et al. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:61.
20. 株式会社エイオンインターナショナル:2019年社内資料
21. Stojkovska S et al. Open Access Maced J Med Sci. 2019;7(19):3184-3188.

図8 濃縮型PRPにおける成長因子濃度：外国人データ



【対　象】外国健康成人10例

【方　法】被験者から得た10mLの抹消血液をActi-PRPに注入し、Aeon A500遠心分離機を用いて、3500rpm/6分間、遠心分離を行った。遠心分離後の血漿成分を0.5mL残し、血小板層と血漿を混合後10分間静置した。静置後の濃縮型PRPと単純分離生成による従来型PRPの成長因子濃度を各々比較検討した。

【検定法】* $p<0.05$: Student-t test.

【安全性】未評価

株式会社エイオンインターナショナル:2019年社内資料

黄体ホルモン製剤

薬価基準未収載

ルティナス®腟錠100mg

LUTINUS® Vaginal Tablets 100mg

プロゲステロン腟錠

処方箋医薬品注)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	872477

承認番号	22600AMX01310000
販売開始	2014年12月
貯法	室温保存
有効期間	3年

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[添付文書 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[添付文書 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。]

3. 組成・性状

3.1 組成

成分・含量	日局 プロゲステロン 100mg
添加剤	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

3.2 製剤の性状

性状・剤形	白色の腟錠
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
アプリケータ	1錠につきポリエチレン製アプリケータ1本を添付

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)腟内に投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 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ので、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。

8.2 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 てんかん又はその既往歴のある患者
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。

9.1.2 うつ病又はその既往歴のある患者
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。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。

9.1.3 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。

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。

9.1.6 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。[添付文書 11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者
体液貯留を引き起こすおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者
投与しないこと。作用が増強されるおそれがある。[添付文書 2.4参照]

9.3.2 中等度以下の肝機能障害のある患者
作用が増強されるおそれがある。

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。

10. 相互作用

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
他の腟剤(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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症(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。[添付文書 2.6、9.1.6参照]

11.2 その他の副作用

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、外陰腟障害、腟真菌症、乳房障害、陰部瘙痒症
その他		肝機能検査異常	末梢性浮腫

13. 過量投与

傾眠状態があらわれることがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は腟に適用する製剤のため、内服させないこと。

14.1.2 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腟内に直接挿入するよう指導すること。

(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はめ込み、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腟内に挿入する。

(4) アプリケータの押し出し棒を押し、錠剤を放出する。

14.1.3 添付されている専用のアプリケータは、本剤の挿入以外には使用させないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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/鼻中隔弯曲、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。)

15.1.2 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。

22. 包装

21錠[3錠×7:ブリスター、ポリエチレン製専用アプリケータ21本(1錠につき1本)添付]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

フェリング・ファーマ株式会社 くすり相談室
〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目3番17号 虎ノ門2丁目タワー
フリーダイヤル:0120-093-168
FAX:03-3596-1107

25. 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)

●詳細は添付文書等をご参照ください。
●添付文書の改訂に十分ご留意ください。
本DIは2020年5月改訂(第1版)の添付文書の記載に基づき作成

製造販売元(輸入)
フェリング・ファーマ 株式会社
〒105-0001 東京都港区虎ノ門2-3-17

2020年12月改訂
F/314AL/12/20/J