

医薬品インタビューフォーム

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

黄体ホルモン製剤
プロゲステロン腔錠

ルティナス[®]腔錠 100mg

LUTINUS[®] Vaginal Tablets 100mg

剤形	腔錠
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・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年9月26日 薬価基準収載年月日：2022年4月1日 販売開始年月日：2014年12月5日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元（輸入）：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 電話：0120-093-168 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 https://find.ferring.co.jp/

本 I F は2023年11月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. I Fとは

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

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

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
(1) 承認条件	3
(2) 流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
(1) 和名	4
(2) 洋名	4
(3) 名称の由来	4
2. 一般名	4
(1) 和名（命名法）	4
(2) 洋名（命名法）	4
(3) ステム	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
(1) 外観・性状	6
(2) 溶解性	6
(3) 吸湿性	6
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6
(5) 酸塩基解離定数	6
(6) 分配係数	6
(7) その他の主な示性値	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
(1) 剤形の区別	7
(2) 製剤の外観及び性状	7
(3) 識別コード	7
(4) 製剤の物性	7
(5) その他	7
2. 製剤の組成	7
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	7
(2) 電解質等の濃度	7
(3) 熱量	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	8
(2) 包装	8
(3) 予備容量	8
(4) 容器の材質	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
(1) 用法及び用量の解説	10
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	11
(1) 臨床データパッケージ	11
(2) 臨床薬理試験	11
(3) 用量反応探索試験	11
(4) 検証的試験	12
(5) 患者・病態別試験	19
(6) 治療的使用	20

(7) その他	21
VI. 薬効薬理に関する項目	22
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 薬理作用	22
(1) 作用部位・作用機序	22
(2) 薬効を裏付ける試験成績	23
(3) 作用発現時間・持続時間	23
VII. 薬物動態に関する項目	24
1. 血中濃度の推移	24
(1) 治療上有効な血中濃度	24
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	24
(3) 中毒域	25
(4) 食事・併用薬の影響	25
2. 薬物速度論的パラメータ	26
(1) 解析方法	26
(2) 吸収速度定数	26
(3) 消失速度定数	26
(4) クリアランス	26
(5) 分布容積	26
(6) その他	26
3. 母集団（ポピュレーション）解析	26
(1) 解析方法	26
(2) パラメータ変動要因	26
4. 吸収	26
5. 分布	27
(1) 血液－脳関門通過性	27
(2) 血液－胎盤関門通過性	27
(3) 乳汁への移行性	27
(4) 髄液への移行性	27
(5) その他の組織への移行性	27
(6) 血漿蛋白結合率	27
6. 代謝	28
(1) 代謝部位及び代謝経路（ヒト）	28
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	28
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	28
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	28
7. 排泄	29
(1) 排泄部位	29

(2) 排泄率	29
(3) 排泄速度	29
8. トランスポーターに関する情報	29
9. 透析等による除去率	29
10. 特定の背景を有する患者	29
11. その他	29
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
1. 警告内容とその理由	30
2. 禁忌内容とその理由	30
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
5. 重要な基本的注意とその理由	31
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
(1) 合併症・既往歴等のある患者	32
(2) 腎機能障害患者	33
(3) 肝機能障害患者	33
(4) 生殖能を有する者	33
(5) 妊婦	33
(6) 授乳婦	34
(7) 小児等	34
(8) 高齢者	34
7. 相互作用	34
(1) 併用禁忌とその理由	34
(2) 併用注意とその理由	34
8. 副作用	34
(1) 重大な副作用と初期症状	35
(2) その他の副作用	35
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
10. 過量投与	36
11. 適用上の注意	36
12. その他の注意	37
(1) 臨床使用に基づく情報	37
(2) 非臨床試験に基づく情報	37
IX. 非臨床試験に関する項目	38
1. 薬理試験	38
(1) 薬効薬理試験	38
(2) 安全性薬理試験	38
(3) その他の薬理試験	38

2. 毒性試験	38
(1) 単回投与毒性試験	38
(2) 反復投与毒性試験	38
(3) 遺伝毒性試験	39
(4) がん原性試験	39
(5) 生殖発生毒性試験	40
(6) 局所刺激性試験	40
(7) その他の特殊毒性	40
X. 管理的事項に関する項目	41
1. 規制区分	41
2. 有効期間	41
3. 包装状態での貯法	41
4. 取扱い上の注意	41
5. 患者向け資材	41
6. 同一成分・同効薬	41
7. 国際誕生年月日	41
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	42
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	42
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	42
11. 再審査期間	42
12. 投薬期間制限に関する情報	42
13. 各種コード	42
14. 保険給付上の注意	42
XI. 文献	43
1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	44
XII. 参考資料	45
1. 主な外国での発売状況	45
2. 海外における臨床支援情報	48
(1) 妊婦に関する海外情報（FDA 分類）	48
(2) 小児等に関する記載	48
XIII. 備考	49
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	49
(1) 粉砕	49
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	49
2. その他の関連資料	50

略語表

略語	略語内容
ART	生殖補助医療
AUC_{last}	時間0から血漿中濃度定量可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	薬剤投与から24時間までの血清中濃度時間曲線下面積
BID	1日2回
C_{max}	最高血清中濃度
CPSC	米国消費者製品安全委員会
EGF	上皮成長因子
FAS	最大の解析対象集団
ICSI	卵細胞質内精子注入法
IGF	インスリン様成長因子
ITT	包括解析
IVF	体外受精
IVF-ET	体外受精・胚移植
LDH	乳酸脱水素酵素
LIF	白血病阻止因子
MedDRA/J	ICH国際医薬用語集/日本語版
P. I. I	一次刺激性指数
QD	1日1回
$t_{1/2}$	消失半減期
TGF- β	トランスフォーミング増殖因子- β
TID	1日3回
T_{max}	最高血清中濃度到達時間
TVU	経膈超音波検査

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 2019 年分の ART 治療成績では約 458, 101 周期に上り、出生児数は 60, 598 人となっている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 カ国 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 2022 年 3 月時点で、わが国をはじめ 59 の国又は地域で承認されている。

2021 年 12 月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハマでのいずれにも該当しないとの再審査結果が通知された。

2. 製品の治療学的特性

1. 体内で産生されるホルモンと同構造のプロゲステロンを有効成分として含有するプロゲステロン錠である。
(「Ⅱ. 名称に関する項目」の項参照) (P. 4)
2. ART プログラムの一環である不妊症治療に対する治療薬として、59 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」を効能又は効果として承認されている。(2022 年 3 月時点)
(「Ⅴ. 1. 効能又は効果」の項参照) (P. 10)
3. 国内初の ART における黄体補充を効能又は効果とし、黄体ホルモンを適切に補充することによって、継続妊娠に寄与する。
(「Ⅴ. 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照) (P. 12~19)
4. 国内で実施された臨床試験において、副作用及び臨床検査値異常は 12 件、108 例中 9 例 (8.3%) に認められた。
主な副作用は頭痛、傾眠、性器出血が各 2 例 (1.9%) であった。なお、重大な副作用として血栓症 (頻度不明) が報告されている。
(「Ⅷ. 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状、(2) その他の副作用」の項参照) (P. 34、35)

3. 製品の製剤学的特性

専用のアプリケータを用いて腔奥部まで挿入することができる。

(「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照) (P. 50)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

承認時に「承認条件」として、「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」が付与されていた。再審査において、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたと医薬品医療機器総合機構に判断され、2021年12月24日の再審査結果公示に伴い承認条件は解除された。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

(参考) 本剤の再審査時RMPは、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のホームページで公開されている。

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0003.html>

Ⅱ. 名称に関する項目

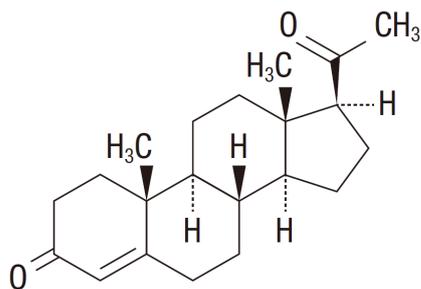
1. 販売名

- (1) 和名
ルティナス[®]膣錠 100mg
- (2) 洋名
Lutinus[®] Vaginal Tablets 100mg
- (3) 名称の由来
不明

2. 一般名

- (1) 和名（命名法）
プロゲステロン（J A N）
- (2) 洋名（命名法）
Progesterone（J A N）
Progesterone（I N N）
- (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）又は本質

化学名：Pregn-4-ene-3,20-dione（I U P A C）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

コード番号：FE 999913

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℃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、定量法

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

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) 剤形の区別

錠

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

上記表参照

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 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 ヲ月	規格内
加速試験	40±2℃、75±5% RH	ブリスター包装	6 ヲ月	規格内

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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局溶出試験法パドル法による

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

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

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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
アプリーケータ：低密度ポリエチレン製

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

プロゲステロンとして 1 回 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

IVF-ET 又は ICSI による不妊治療を受ける日本人女性を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、プロゲステロン腔錠 100mg を 1 日 2 回又は 1 日 3 回腔内投与することにより、投与 5 日目に被験者の 98.9% (93/94 例) が黄体期中期の基準である血清中プロゲステロン濃度 10ng/mL 以上を維持できた。また、子宮を標的とした薬物送達による循環血中の過剰濃度は認められず、かつ、妊娠した被験者 20 例における 10 週間の投与期間中の平均血清中プロゲステロン濃度は 48.4~78.2ng/mL の範囲であった。以上より、本剤投与により黄体期中期の基準を満たす黄体ホルモンが補充され、維持されることが示された。

従来 of 既承認薬剤による ART 治療と同程度の妊娠率が得られ、更に、黄体補充が必要とされる第一三半期（妊娠初期）の採卵日から 10 週間（又は妊娠 12 週まで）の投与で黄体期中期の基準を下回することは認められなかった。安全性においても新たに懸念すべき有害事象、投与方法に関連した有害事象は認められず、発現した有害事象は、ほとんどが IVF のための卵巣刺激又は採卵に伴って発現する既知の有害事象であった。以上より、上記の用法及び用量が設定された。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

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

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

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、プロゲステロン腔錠 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、薬力学及び安全性について、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、プロゲステロン腔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腔錠の用量比例性が示された。プロゲステロン腔錠の無作用量は 100mg1 日 1 回投与以下であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。

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安全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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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。
評価項目	〈有効性〉 主要評価項目: ・ 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] 副次評価項目: ・ 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推移 (投与 2、4、5、8 週目の血清中プロゲステロン濃度) 〈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)

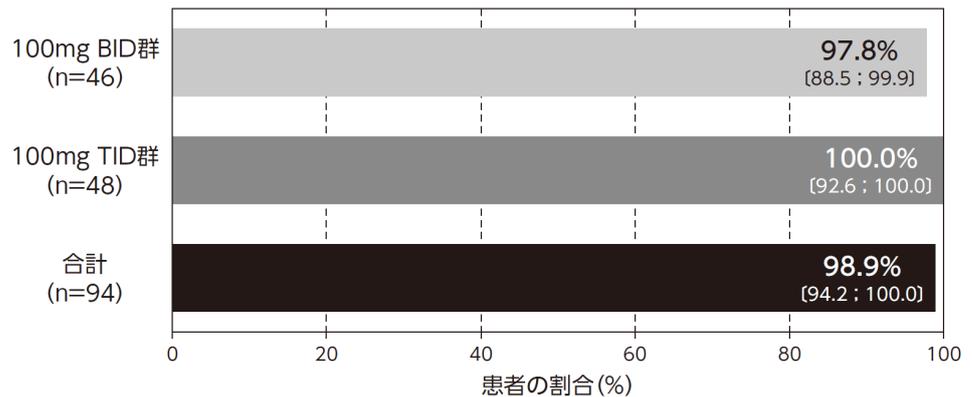
結果

〈有効性〉

主要評価項目：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%信頼区間の下限值は-3.6%であり、非劣性試験における基準（ σ の下限值=-10%）を上回ることから、非劣性が示された。

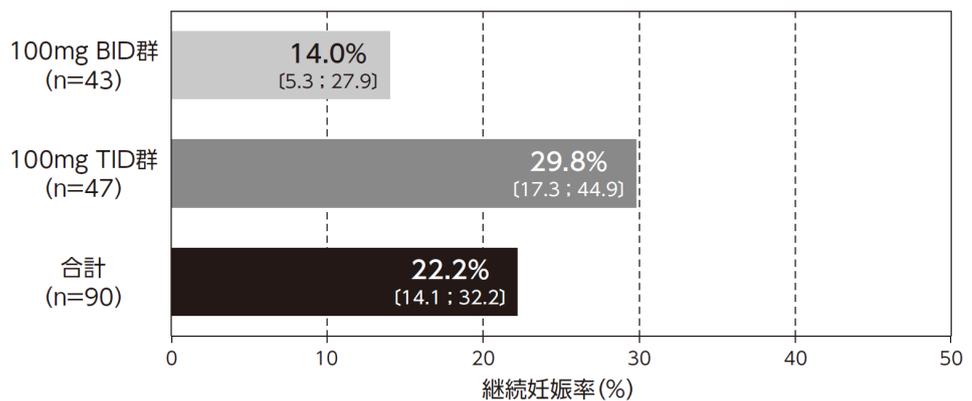


[] : 95%CI, exact Clopper-Pearson法

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

主要評価項目：継続妊娠率

胚移植例における継続妊娠率は22.2%（20/90例、100mg BID群：14.0%（6/43例）、100mg TID群：29.8%（14/47例））であった。



[] : 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

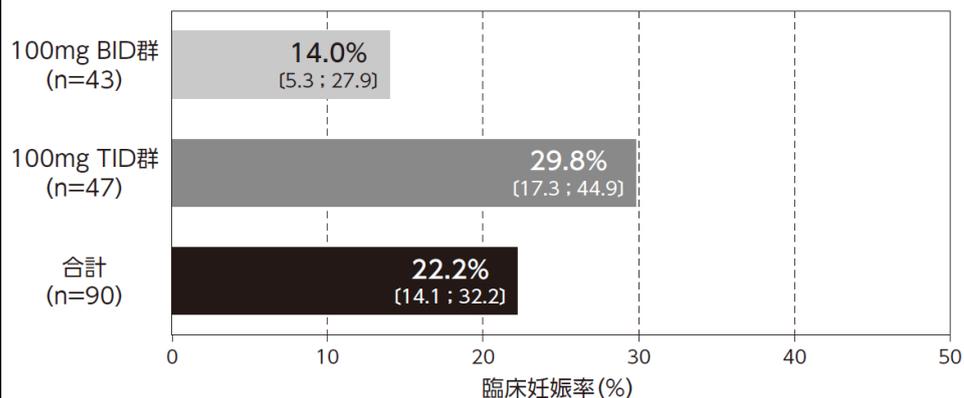
図 継続妊娠率

※ 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。

結果

副次評価項目：臨床妊娠率

胚移植例における臨床妊娠率は22.2%であり、継続妊娠率と同じ妊娠率であった。



100mg TID群ではβ-hCG検査が陰性にもかかわらず妊娠に至った患者がみられた。本患者はβ-hCG検査と同時に医療機関内で行った血清hCG検査で陽性であったため試験が継続され、臨床妊娠に至った患者であった。

[] : 95%CI, exact Clopper-Pearson法

臨床妊娠率：投与4週目のTVUで胎嚢の確認ができた患者の割合

図 臨床妊娠率

結果

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。

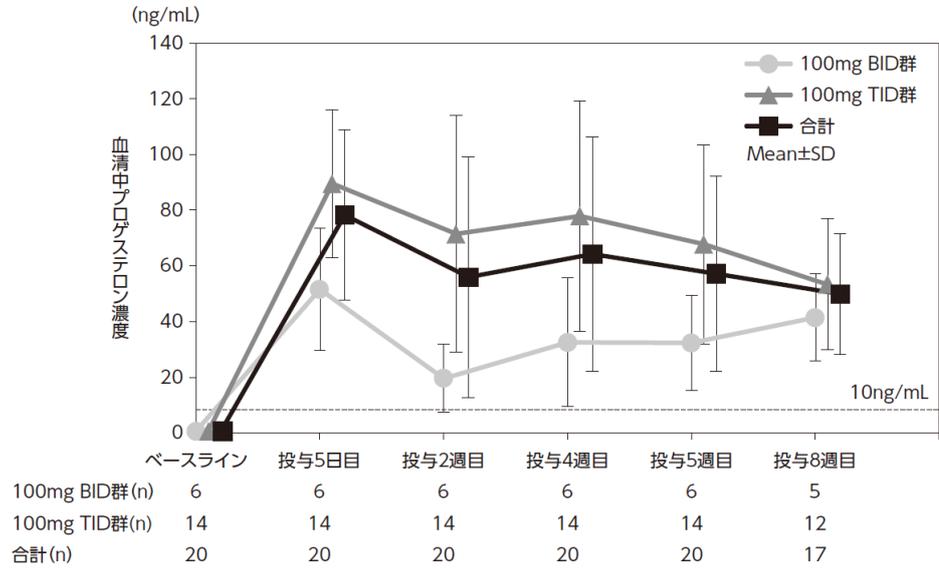


図 投与5週目に継続妊娠が確認された患者の血清中プロゲステロン濃度推移

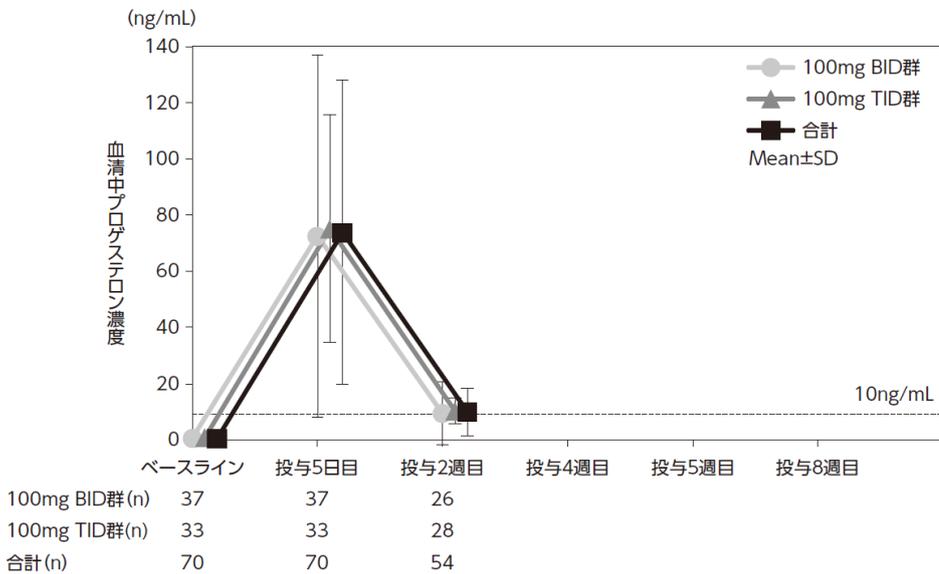


図 投与5週目に継続妊娠が確認されなかった患者の血清中プロゲステロン濃度推移

結果	<p>〈安全性〉</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
----	--

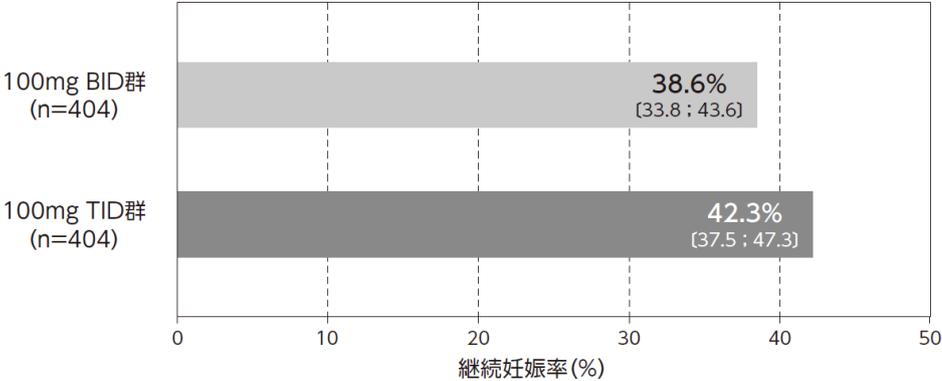
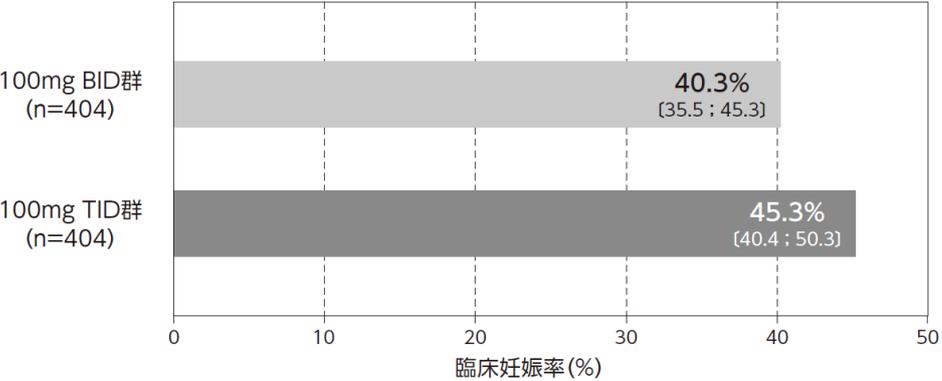
②比較試験

海外第Ⅲ相試験 [外国人データ (FE 99913 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 回経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	<p>18～42 歳の IVF-ET 又は ICSI を受ける閉経前の海外女性 1,211 例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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) <p>* 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。</p>
試験方法	<p>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。</p> <p>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 QD群の1日1回投与群に無作為に割付け、最長10週間投与した。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
評価項目	<p>〈有効性〉</p> <p><u>主要評価項目</u>：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 継続妊娠率 (妊娠約 6 週目の胎児心拍確認) <p><u>副次評価項目</u>：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床妊娠率 (胚移植 4 週後の TVU にて胎嚢確認) <p><u>その他の評価項目</u>：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 子宮外妊娠率 ・ サイクル中止率 ・ 性器出血

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。

<p>評価項目</p>	<p>〈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</p>
<p>結果</p>	<p>〈有効性〉 <u>主要評価項目</u>：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。</p>  <p style="text-align: center;">継続妊娠率 (%)</p> <p>[] : 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</p> <p style="text-align: center;">図 継続妊娠率</p> <p><u>副次評価項目</u>：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。</p>  <p style="text-align: center;">臨床妊娠率 (%)</p> <p>[] : 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</p> <p style="text-align: center;">図 臨床妊娠率</p>

結果	<p><u>その他の評価項目：子宮外妊娠率</u> 子宮外妊娠率は、100mg BID群及び100mg TID群ともに1%以下と低かった。</p> <p><u>その他の評価項目：サイクル中止率</u> 無作為化割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、又は卵巢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：性器出血</u> 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>
----	--

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

<使用成績調査（再審査終了時）>

調査目的	本調査は、使用実態下における安全性及び有効性を把握するため、本剤の投与を受けた患者を対象に、以下の事項を確認するために実施した。 <ul style="list-style-type: none">・主に有害事象の発現状況（種類、頻度、時期）及びそのリスク因子の探索・安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因・未知の副作用及び使用実態下における副作用発生状況・妊娠の有無等の有効性に関する情報の収集・出生児への影響の有無
安全性検討事項	血栓症関連事象、出生児への影響、肝機能障害に関する安全性
有効性に関する検討事項	妊娠に関する有効性
実施期間	2015年6月～2018年5月
観察期間	1例あたりの標準観察期間を黄体補充が必要とされる妊娠初期の10週間（妊娠12週）とする。本剤投与期間後に妊娠を継続されている場合、妊娠の転帰及び娩出後の児における退院までの状況についても確認する。
目標症例数	1,000例
収集症例数	1,131症例（調査票回収症例）
施設数	82施設
安全性解析対象症例数	1,124症例
有効性解析対象症例数	1,070症例
結果	<p><安全性></p> <p>安全性解析対象症例1,124例における副作用発現症例は50例であり、副作用発現率は4.4%（50/1,124例）であった。器官別大分類で5例以上認められているものは、生殖系及び乳房障害が3.1%（35例）と妊娠、産褥及び周産期の状態が0.9%（10例）であり、生殖系及び乳房障害の副作用の内訳は、性器出血27件、膣びらん3件、子宮出血、膣分泌物、膣出血各2件、卵巣腫大、陰部そう痒症、外陰腔痛各1件であった。妊娠、産褥及び周産期の状態の副作用の内訳は、切迫流産3件、流産、新生児黄疸、前期破水各2件、前置胎盤、切迫早産、絨毛膜下血腫各1件であった。</p> <p>母体における副作用発現率は4.2%（47/1,124例）であった。器官別大分類で5例以上認められているものは、生殖系及び乳房障害が3.1%（35例）と妊娠、産褥及び周産期の状態が0.7%（8例）であり、生殖系及び乳房障害の副作用の内訳は、性器出血27件、膣びらん3件、子宮出血、膣分泌物、膣出血各2件、卵巣腫大、陰部そう痒症、外陰腔痛各1件であった。妊娠、産褥及び周産期の状態の副作用の内訳は、切迫流産3件、流産、前期破水各2件、前置胎盤、切迫早産、絨毛膜下血腫各1件であった。</p> <p>児における副作用発現率は0.4%（4/1,106例）であった。安全性解析対象症例1,124例のうち、胚移植が行われた1,106例を母数とし</p>

	<p>ている。副作用の内容は、妊娠、産褥及び周産期の状態が0.2% (2例) であり、2件とも新生児黄疸であった。先天性、家族性及び遺伝性障害は0.2% (2例) であり、内訳は脳性麻痺、心室中隔欠損症各1件であった。神経系障害は0.1% (1例) で、この1件は胎動異常であった。全部で5件副作用がおきており、胎動異常と脳性麻痺が同じ症例で発症したものであった。</p> <p>血栓症関連事象に関する副作用はみられなかった。</p> <p>肝機能障害を有する患者への使用例において副作用は2例2件に認められ、副作用発現症例率は28.6% (2/7例) であった。また重要な不足情報としてあげていた肝胆道系障害、肝機能障害の増悪の副作用は認められなかった。</p> <p><有効性></p> <p>血清中プロゲステロンの測定があった症例では、18.461 ± 19.061ng/mL (中央値14.000ng/mL) であり、第1四分位点においても9.800ng/mLであったことから、本剤の投与開始後血清中プロゲステロン濃度の上昇が認められ、黄体期基準 (10ng/mL) を満たす濃度に達していた。生化学的妊娠率は46.1% (493/1,070例)、臨床妊娠率は41.4% (443/1,070例)、妊娠継続率は30.7% (329/1,070例)、妊娠継続率 (最終妊娠確認時) では32.1% (344/1,070例) であった。新鮮胚移植群での臨床妊娠率は28.8% (44/153例)、妊娠継続率は23.5% (36/153例)、妊娠継続率 (最終妊娠確認時) は24.2% (37/153例) であった。</p> <p>胚移植方法別での妊娠継続率 (最終妊娠確認時) は新鮮胚移植群では24.2% (37/153例)、凍結胚移植群では33.4% (294/881例)、凍結胚移植 (二段階胚移植) 群では35.3% (12/34例) となっており、日本産科婦人科学会 ARTデータブック2017に示されている新鮮胚移植での妊娠率21.4%、凍結胚移植での妊娠率34.4%と大きな傾向の違いは認められなかった。</p>
--	--

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

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

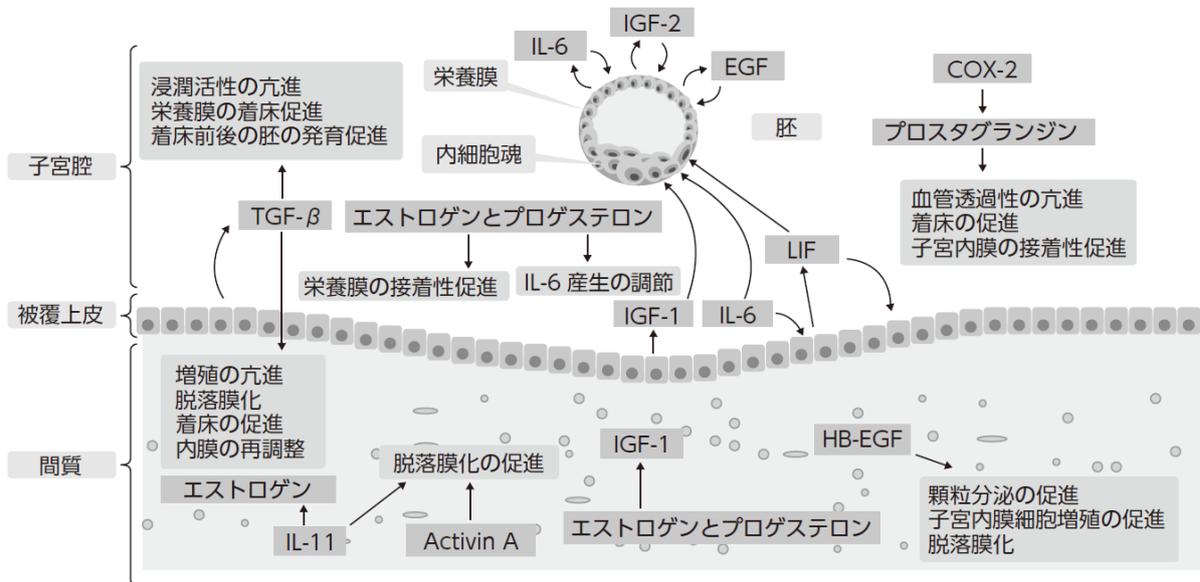
ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル、ジドロゲステロン、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、クロルマジノン酢酸エステル

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

プロゲステロンはエストロゲンととも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1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 $5\mu\text{g}/\text{日}$ を 7 日間皮下投与後、5 日間プロゲステロン $50\sim 1,000\mu\text{g}/\text{動物}/\text{日}$ 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 $1.0\mu\text{g}/\text{日}$ 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 $100\mu\text{M}$ 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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単日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）に投与した。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), 15)}。

表 本剤単日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

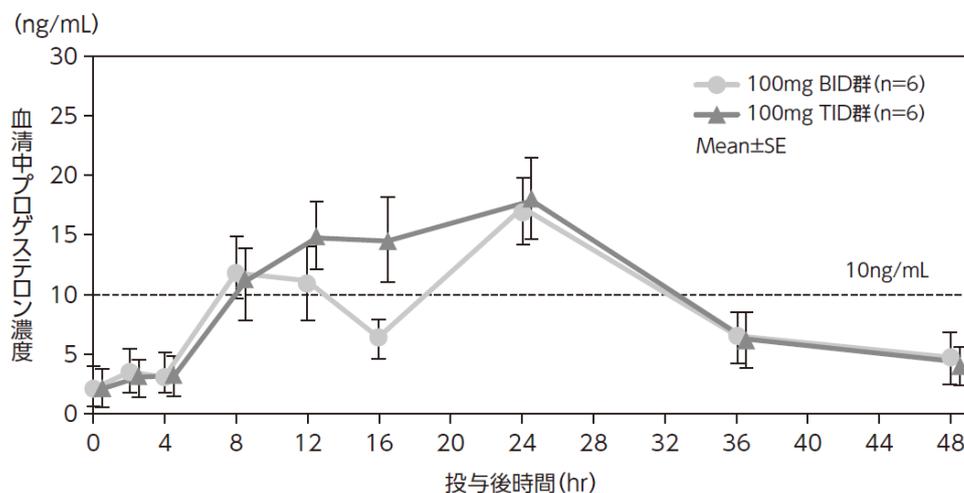


図 本剤単日投与後の血清中プロゲステロン濃度

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)・15)}。

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

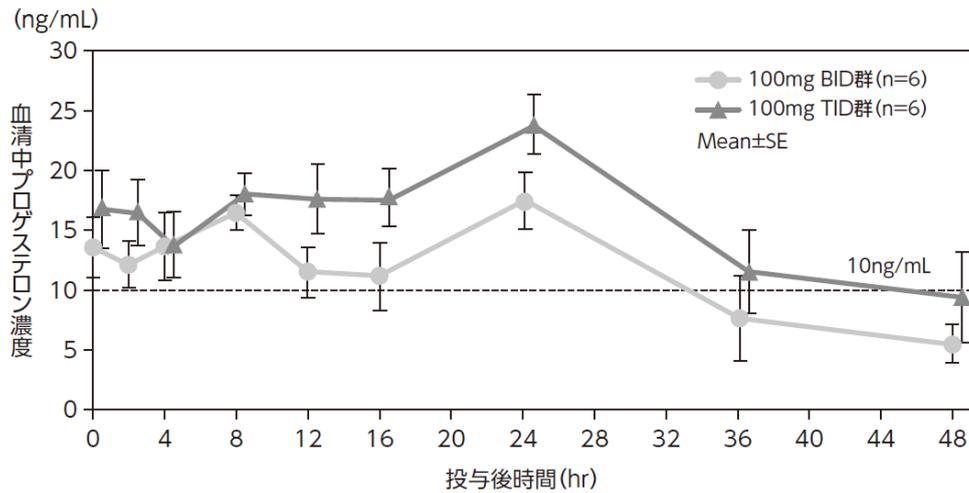


図 本剤反復投与後の血清中プロゲステロン濃度

体外受精・胚移植又は卵細胞質内精子注入法を受ける日本人女性 108例に、採卵日翌日から本剤 1錠を 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、評価可能な 94例における本剤投与 5日目の血清中プロゲステロン濃度（平均値±標準偏差）は 74.1±48.9 ng/mL であった⁷⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

「VII. 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

<参考：ウサギ>

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¹⁶⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

母体にプロゲステロンの 4 位の ^{14}C 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¹⁷⁾。

(3) 乳汁への移行性

プロゲスチン（プロゲステロンと類似作用を持つ天然又は合成物質の総称）は母乳中に分泌されて、血液レベルの 1～10% の濃度になる¹⁸⁾。

(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 ^{14}C 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¹⁹⁾。

<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²⁰⁾。

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 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。

(6) 血漿蛋白結合率

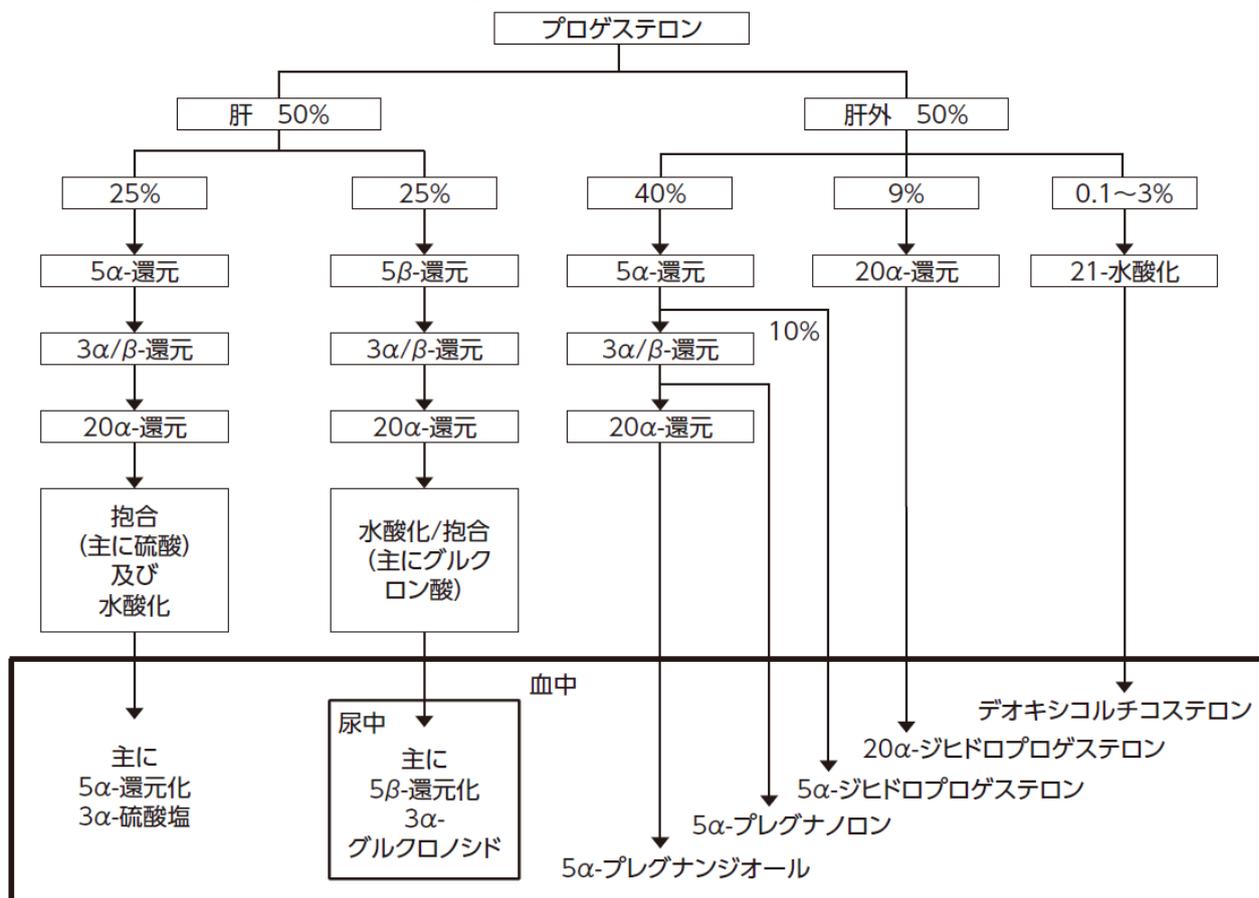
プロゲステロンは血中で主にアルブミン又はコルチコステロイド結合グロブリンに結合しており、ヒト血清タンパク結合率は 95～98% である（*in vitro*）^{21), 22), 23)}。

6. 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²¹⁾。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考>

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 及び 16 α 位の水酸化が一部の CYP450 分子種でおこることが報告されている²⁴⁾。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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 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^{21), 25)}。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 診断未確定の性器出血のある患者 [病因を見のがすおそれがある。]
- 2.3 稽留流産又は子宮外妊娠の患者 [妊娠維持作用により死亡している胎児の排出が困難になるおそれがある。]
- 2.4 重度の肝機能障害のある患者 [9.3.1参照]
- 2.5 乳癌又は生殖器癌の既往歴又は疑いがある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- 2.6 動脈又は静脈の血栓塞栓症あるいは重度の血栓性静脈炎の患者又は既往歴のある患者 [11.1.1参照]
- 2.7 ポルフィリン症の患者 [症状が悪化するおそれがある。]

【解説】

- 2.1 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。
- 2.2 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。
- 2.3 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。
- 2.4 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。
- 2.5 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²⁶⁾。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。

2.6 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。

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いる²⁷⁾。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注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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】

8.1 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²⁸⁾。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。

8.2 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み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。

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

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。 [11.1.1参照]

【解説】

- 9.1.1 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。
- 9.1.2 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³⁰⁾。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³¹⁾。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、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。
- 9.1.3 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³¹⁾。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。
- 9.1.4 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³²⁾。心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。
- 9.1.5 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³³⁾。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。

9.1.6 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³⁴⁾。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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

体液貯留を引き起こすおそれがある。

【解説】

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³²⁾。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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。作用が増強されるおそれがある。 [2.4参照]

9.3.2 中等度以下の肝機能障害のある患者

作用が増強されるおそれがある。

【解説】

9.3.1 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項を参照のこと。

9.3.2 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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

【解説】

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³⁵⁾ので、授乳中の女性には投与しない旨を注意喚起した。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の腔剤（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

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。 [2.6、9.1.6参照]

【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。

(2) その他の副作用

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、外陰陰道障害、膺真菌症、乳房障害、陰部瘙癢症
その他		肝機能検査異常	末梢性浮腫

【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膺出血を含め、性器出血として記載した。

副作用頻度一覧

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)

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

13. 過量投与

傾眠状態があらわれることがある。

【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³⁶⁾。傾眠状態があらわれることがあるので過量投与時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。

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。

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。

【解説】

14.1.1 誤用を避けるため設定した。

14.1.2 本剤を患者に確実に挿入してもらえるよう、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「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項を参照)

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。)

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

プロゲステロンをラットに単回投与した毒性試験での LD50 値は 327mg/kg であった³⁷⁾。
プロゲステロンをウサギに単回静脈内投与した毒性試験でも LD50 値は 26.5mg/kg であった³⁸⁾。

(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¹⁶⁾

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³⁹⁾

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) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌を用いた代謝活性化系の存在下及び非存在下の復帰突然変異試験の結果はいずれも陰性であった^{40)、41)}。

(4) がん原性試験

マウス乳がんウイルスを持たないC3Hマウスにプロゲステロンを単独26週間皮下投与した試験では、乳腺腫瘍の発生は認められなかった⁴²⁾。

BALB/cマウスにプロゲステロンを18ヵ月間皮下投与した試験では、卵巣顆粒膜細胞腫の発生率の増加が認められた⁴³⁾。

2-FdiAA混餌飼料で飼育したラットにプロゲステロンを皮下投与した試験では、肝細胞癌の発生率が増加した⁴⁴⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットを用いプロゲステロンを筋肉内投与した試験の結果、母動物の生殖能に対する無毒性量及び胚・胎児に対する無毒性量は0.1mg/kg/日未満と考えられた⁴⁵⁾。

(6) 局所刺激性試験⁴⁶⁾

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カ所（健常皮膚2カ所及び損傷皮膚2カ所）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 は刺激性あり) 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。

(7) その他の特殊毒性

皮膚感作性⁴⁷⁾

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

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

「ルティナス[®]腔錠 100mg 専用アプリケーション使用説明書」
（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 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

注）これら同一成分・同効薬の本邦で承認されている効能又は効果は本剤とは異なります。

7. 国際誕生年月日

2002年7月（イスラエル）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ルティナス [®] 腔錠 100mg	2014年9月26日	22600AMX01310000	2022年4月1日	2014年12月5日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2021年12月24日（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）

11. 再審査期間

6年（2014年9月26日～2020年9月25日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT（13桁） 番号	レセプト電算 処理コード
ルティナス [®] 腔錠 100mg	2477700H2027	2477700H2027	1877281010101	628772801

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 齊藤英和：日産婦誌 2010： 62(3), 739-745 FP02618
- 2) 令和 2 年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告（2019 年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および 2021 年 7 月における登録施設名）：日産婦誌 2021： 73(9), 1089-1110 FP10000
- 3) 藤原敏博：産婦人科の実際 2009： 58(11), 1889-1894 FP00364
- 4) van der Linden M et al.：Cochrane Database Syst Rev 2011： 5(10), CD009154 (PMID:21975790) FP01873
- 5) Vaisbuch E et al.：Reprod Biomed Online 2014： 28(3), 330-335 (PMID:24447959) FP02324
- 6) Cicinelli E et al.：Hum Reprod Update 1999： 5(4), 365-372 (PMID:10465526) FP02611
- 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]（2014 年 9 月 26 日承認、CTD 2.7.6.4）
- 8) Doody KJ et al.：Fertil Steril 2009： 91(4), 1012-1017 (PMID:18371963) FP01221
- 9) Paulson RJ et al.：J Clin Endocrinol Metab 2014： 99(11), 4241-4249 (PMID:24606090) FP02569
- 10) Blake EJ et al.：Fertil Steril 2010： 94(4), 1296-1301 (PMID:19608168) FP01843
- 11) Devroey P et al.：Fertil Steril 2012： 97(3), 561-571 (PMID:22244781) FP00932
- 12) Singh M et al.：J Endocrinol 2011： 210(1), 5-14 (PMID:21372150) FP02605
- 13) Kumar N et al.：Steroids 2000： 65(10-11), 629-636 (PMID:11108869) FP02606
- 14) Anderson L et al.：Reprod Sci 2009： 16(11), 1052-1061 (PMID:19602723) FP02607
- 15) 社内資料：外国人女性を対象とした薬物動態試験（2014 年 9 月 26 日承認、CTD 2.7.6.2）
- 16) 社内資料：ウサギ 14 日間反復膈内投与毒性試験
- 17) Castren O et al.：Acta Endocrinol (Copenh) 1962： 39, 506-512 (PMID:13877263) FP02988
- 18) 柳沼 忞訳：「妊娠・授乳女性の薬ハンドブック 第 3 版 アップデート版」 2008： P. 311 (メディカル・サイエンス・インターナショナル)
- 19) Bengtsson G et al.：Acta Endocrinol (Copenh) 1964： 46, 544-551 (PMID:14202470) FP02595
- 20) Miles RA et al.：Fertil Steril 1994： 62(3), 485-490 (PMID:8062942) FP01881
- 21) Pfeifer SM et al.：Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology, 1996： P. 493-504(Lippincott-Raven) FP02338
- 22) 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>
- 23) Braasch HV et al.：Steroids 1988： 52(3), 279-294 (PMID:3254628) FP02608
- 24) Niwa T et al.：Xenobiotica 1998： 28(6), 539-547 (PMID:9667077)
- 25) Adlercreutz H et al.：J Steroid Biochem 1980： 13(2), 231-244 (PMID:6991820) FP02597
- 26) Lange CA et al.：Womens Health (Lond) 2008： 4(2), 151-162 (PMID:19072517) FP02598
- 27) Innala E et al.：Acta Obstet Gynecol Scand 2010： 89(1), 95-100 (PMID:20021268) FP02599
- 28) Gulinello M et al.：Neuropharmacology 2002： 43(4), 701-714 (PMID:12367616) FP02603
- 29) van Veelen H et al.：Cancer Treat Rep 1985： 69(9), 977-983 (PMID:3161613) FP02821
- 30) Ling MH et al.：Arch Gen Psychiatry 1981： 38(4), 471-477 (PMID:7212976) FP02867
- 31) 長塚正晃：日産婦誌 2009： 61(12), N657-N663 FP02822
- 32) Stachenfeld NS et al.：J Appl Physiol (1985) 2005： 98(6), 1991-1997 (PMID:15718411) FP02600
- 33) González C et al.：J Endocrinol 2000： 166(2), 283-291 (PMID:10927618) FP02601
- 34) Ma Q et al.：Tex Heart Inst J 2009： 36(4), 303-308 (PMID:19693303) FP02602
- 35) Rabiee AR et al.：Reprod Nutr Dev 2001： 41(4), 309-319 (PMID:11789888) FP02604

- 36) IVF-Worldwide.com, A largest and comprehensive IVF-focused website,
<http://www.ivf-worldwide.com>
- 37) Golub MS et al.: In an Progesterone Hazard Identification Document 2004:
 Office of Environmental Health Hazard Assessment FP03496
- 38) EMEA Committee for Veterinary Medicinal Products: Progesterone 1999:
 EMEA/MRL/146/96-FINAL FP03442
- 39) 社内資料：ウサギ 90 日間反復膈内投与毒性試験
- 40) Zeiger E et al.: Environ Mol Mutagen 1988: 11(Suppl 12), 1-157 (PMID:3277844) FP02989
- 41) Dunkel VC et al.: Environ Mutagen 1984: 6(Suppl 2), 1-251 (PMID:6394312) FP02990
- 42) Poel WE: Prog Exp Tumor Res 1969: 11, 444-460 (PMID:4305963) FP02991
- 43) Lipschutz A et al.: Br J Cancer 1967: 21(1), 144-152 (PMID:6024504) FP02992
- 44) Reuber MD et al.: J Natl Cancer Inst 1962: 29, 933-943 (PMID:13981801) FP02993
- 45) Piotrowski J: Folia Biol (Krakow) 1968: 16(4), 343-353 (PMID:5709819) FP02895
- 46) 社内資料：ウサギ皮膚一次刺激性試験
- 47) 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

59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。
(2022年3月時点)

国名	承認年月	国名	承認年月
米国	2007年6月	オマーン	2015年10月
カナダ	2009年10月	バーレーン	2015年11月
デンマーク	2009年12月	シンガポール	2016年5月
フィンランド	2010年1月	台湾	2016年6月
スウェーデン	2010年1月	サウジアラビア	2016年9月
英国	2010年1月	グアテマラ	2016年10月
アイルランド	2010年2月	エルサルバドル	2016年12月
オランダ	2010年2月	マレーシア	2017年3月
ルーマニア	2010年2月	メキシコ	2017年3月
ブルガリア	2010年3月	イラク	2017年4月
ポーランド	2010年3月	キューバ	2017年5月
ドイツ	2010年4月	ボリビア	2017年6月
ハンガリー	2010年4月	チリ	2017年6月
アイスランド	2010年4月	コスタリカ	2017年6月
ノルウェー	2010年5月	アルゼンチン	2017年9月
ギリシャ	2010年12月	タイ	2017年12月
クウェート	2011年1月	トルコ	2018年7月
シリア	2011年7月	ホンジュラス	2018年11月
韓国	2011年9月	モロッコ	2018年11月
カザフスタン	2011年12月	パナマ	2018年11月
イラン	2012年2月	コロンビア	2019年2月
UAE	2012年2月	ガーナ	2019年2月
ヨルダン	2012年3月	ドミニカ共和国	2019年12月
レバノン	2012年8月	カメルーン	2020年12月
オーストラリア	2012年9月	エクアドル	2021年1月
香港	2012年9月	ナイジェリア	2021年2月
フィリピン	2012年11月	セネガル	2021年6月
エジプト	2013年2月	南アフリカ	2021年6月
カタール	2013年12月	エチオピア	2021年7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り、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果

生殖補助医療における黄体補充

用法及び用量

プロゲステロンとして1回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 tablets
剤形・規格	錠錠 100mg
承認日	2010年1月14日
効能又は効果	不妊女性に対するARTにおける黄体補充
用法及び用量	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。 小児： 小児には投与しない。 高齢者： 65歳以上の高齢者に対する臨床成績はない。 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。 投与方法 LUTIGESTは専用のアプリケーターを用いて腔内に直接挿入する。

国名	米国
会社名	Ferring Pharmaceuticals Inc.
販売名	Endometrin® Vaginal Insert 100mg
剤形・規格	膣錠 100mg
承認日	2007年6月21日
効能又は効果	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
用法及び用量	<p>採卵日翌日よりEndometrin 100mgを1日2回又は3回膣内に最大10週間投与する。</p> <p>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.

オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) : Category A

分類の概要 : 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) 小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. 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

使用説明書

ルティナス®腔錠 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。



アプリケーター使用の目的

このアプリケーターはルティナス腔錠を挿入するためのみ使用し、これ以外の目的では使用しないでください。

✓くすりを腔の奥部まで挿入しやすい

- 腔奥部へ挿入することで、挿入後にくすりが漏れ出てしまうことを防ぎます。

▶ 使用方法

1 手を洗う

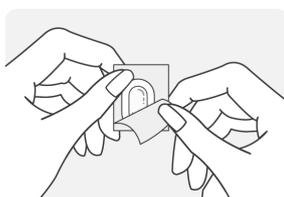
濡れた手はふいてください。濡れた手でくすりに触れると崩れることがあります。

2 アプリケーターを準備する

アプリケーターを用意してください。なお、異常がある場合や破損が認められる場合には、使用しないでください*。



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軽く引き、戻らないように固定する。



シートをめくって錠剤を取り出す。



錠剤を装着部にしっかりとめ込む。

* 薬剤師または主治医に相談してください。

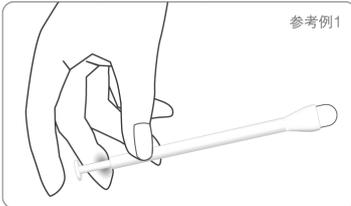
裏へ→

ルティナス®腔錠 100mg

3 くすりを挿入する

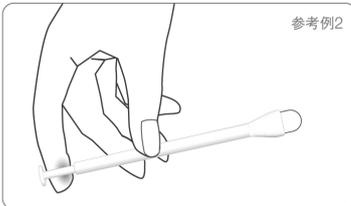
体の力を抜いて①立位 ②座位 ③仰向けの中から楽に挿入できる姿勢を選び、膝を曲げた状態で腔に挿入します。
 アプリケーターは半分強(5~7.5cm)挿入してください。
 アプリケーターはゆっくり挿入してください。勢いよく強く押しつけると、やわらかい腔粘膜に炎症がおきる場合があります。

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。

挿入する姿勢

① 立位



② 座位



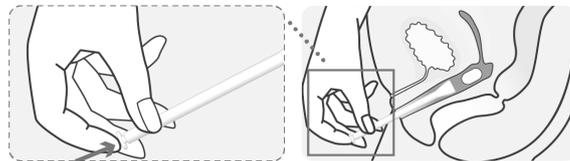
③ 仰向け



挿入の方法



押し出し棒を固定したまま、ゆっくりとアプリケーター本体を腔奥部まで(半分強)挿入する。



アプリケーター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。押し出した後、ゆっくりと本体を腔内から抜く。

- 使用したアプリケーターを再使用する場合や使用前に落としてしまった場合には、温水及び石鹸等で洗浄し、乾燥させてから使用してください。

4 挿入しおえたら

使用したアプリケーターは廃棄いただけます。ポリエチレン製ですので、各自自治体の廃棄方法に従ってください。

製造販売元(輸入)

フェリング・ファーマ株式会社