

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 に準拠して作成

黄体ホルモン製剤
プロゲステロン製剤**ルテウム[®]腔用坐剤400mg**
LUTEUM[®] VAGINAL SUPPOSITORIES

剤形	腔用坐剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1個中 日局プロゲステロン 400mg
一般名	和名：プロゲステロン（JAN） 洋名：Progesterone（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年3月28日 薬価基準収載年月日：2022年4月1日 販売開始年月日：2016年4月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あすか製薬株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ https://www.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2022 年 4 月改訂の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。

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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式から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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIF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IFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

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。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・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、IF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「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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I F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。

(2018年10月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	17
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	17
3. 製品の製剤学的特性	2	VII. 薬物動態に関する項目	19
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 血中濃度の推移	19
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 薬物速度論的パラメータ	21
6. RMPの概要	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析	22
II. 名称に関する項目	4	4. 吸収	22
1. 販売名	4	5. 分布	22
2. 一般名	4	6. 代謝	23
3. 構造式又は示性式	4	7. 排泄	25
4. 分子式及び分子量	4	8. トランスポーターに関する情報	25
5. 化学名（命名法）又は本質	5	9. 透析等による除去率	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	10. 特定の背景を有する患者	25
III. 有効成分に関する項目	6	11. その他	25
1. 物理化学的性質	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	1. 警告内容とその理由	26
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	2. 禁忌内容とその理由	26
IV. 製剤に関する項目	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
1. 剤形	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
2. 製剤の組成	7	5. 重要な基本的注意とその理由	28
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	29
4. 力価	8	7. 相互作用	31
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 副作用	31
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	10. 過量投与	36
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	11. 適用上の注意	36
9. 溶出性	9	12. その他の注意	37
10. 容器・包装	9	IX. 非臨床試験に関する項目	38
11. 別途提供される資材類	9	1. 薬理試験	38
12. その他	10	2. 毒性試験	38
V. 治療に関する項目	11		
1. 効能又は効果	11		
2. 効能又は効果に関連する注意	11		
3. 用法及び用量	11		
4. 用法及び用量に関連する注意	11		
5. 臨床成績	11		

X. 管理的事項に関する項目	40
1. 規制区分	40
2. 有効期間	40
3. 包装状態での貯法.....	40
4. 取扱い上の注意	40
5. 患者向け資材	40
6. 同一成分・同効薬.....	40
7. 国際誕生年月日	40
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 準記載年月日、販売開始年月日	40
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.....	41
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	41
11. 再審査期間	41
12. 投薬期間制限に関する情報.....	41
13. 各種コード	41
14. 保険給付上の注意	41
X I. 文献.....	42
1. 引用文献	42
2. その他の参考文献.....	43
X II. 参考資料	44
1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	44
X III. 備考.....	45
その他の関連資料	45

略語集

略語	略語の内容
ART	生殖補助医療（生殖補助技術）
CBG	コルチコステロイド結合グロブリン
ICSI	卵細胞質内精子注入法（顕微授精法）
IVF-ET	体外受精-胚移植
RIA	放射免疫測定

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

生殖補助医療（ART）の黄体補充で用いられているプロゲステロン製剤の投与経路には経口、筋肉内、経腔及び経直腸投与がある。なかでも、筋肉内及び経腔投与製剤は使用されることが多く、既に標準的な治療法として確立している。特に経腔投与製剤は筋肉内投与の場合と比較して、注射による疼痛・硬結を回避でき、患者自身で投与が可能などの利点を有している。しかし、海外で標準的に用いられているプロゲステロンの経腔投与製剤は日本国内では承認されていなかったため※、プロゲステロンの経腔投与を行う場合には医療機関が院内製剤を調整するか、あるいは海外から製品を輸入しなければならず、医療現場から早期の開発が求められていた。このような背景から、2009年8月に、厚生労働省による「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の第1回要望募集」に対して、日本受精着床学会等から“体外受精－胚移植（IVF-ET）の際の黄体補充の適応を有するプロゲステロン経腔投与製剤の開発”が要望され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において開発が要請された。

※現在はいくつかの経腔投与製剤が承認されている。

一方、あすか製薬株式会社はプロゲステロンを含有する注射剤（ルテウム®注）を1949年より販売していた。また、長年にわたってホルモン製剤の開発・製造・販売を行ってきており、リプロダクティブ・ヘルスの推進に積極的に取り組んできた。そのような活動の中で、医療現場からプロゲステロン腔用坐剤の要望を受けたことから、院内製剤として広く使用されているプロゲステロン腔用坐剤と同様の剤形で、既に海外で使用実績を有するCyclogest®（Actavis社）を導入し、開発することとした。この開発においては、日本産科婦人科学会、日本生殖医学会及び日本受精着床学会から、厚生労働大臣宛に本剤の早期承認の要望書も提出されている。

Cyclogest®は、1977年より英国をはじめ世界20カ国以上で承認され、長年にわたり「月経前症候群」及び「産後うつ」等の適応症で使用されていたが、欧州でIVF-ET（卵細胞質内精子注入法を含む）の治療を受ける女性を対象として、海外第Ⅲ相臨床試験が実施され、英国で2015年11月に「生殖補助医療における黄体補充」の適応症が追加承認された。

国内では「ルテウム®腔用坐剤400mg」（以下「本剤」）として、IVF後に新鮮胚移植又はホルモン補充周期による凍結融解胚移植を受ける女性を対象とした第Ⅲ相臨床試験を実施し、有効性及び安全性を確認できたため、医薬品製造販売承認申請を行い、2016年3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。使用成績調査を実施し再審査申請を行った結果、2021年12月に薬事法第14条第2項第3号各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2022年4月に本剤は生殖補助医療の保険適用にともない薬価基準に収載された。

2. 製品の治療学的特性

- ① 臨床薬理試験において、1日2回、10日間投与時の子宮内膜の分泌期への移行率は94%であった（海外データ）。〔V. 5. (3) 用量反応探索試験治療〕の項参照〕

- ② 国内第Ⅲ相臨床試験における新鮮胚移植又はホルモン補充周期による凍結融解胚移植時の臨床妊娠率^{※1}は35.1%、海外第Ⅲ相臨床試験における新鮮胚移植時の臨床妊娠率^{※2}は38.3%であった。〔「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照〕

※1：投与3～4週時の経膈超音波検査で胎嚢が確認された患者の割合

※2：投与開始38日後の経膈超音波検査で胎児心拍が確認された患者の割合

- ③ 国内第Ⅲ相試験において81例中16例(19.8%)に副作用が認められた。副作用は、不正子宮出血9例(11.1%)、外陰膺そう痒症6例(7.4%)、絨毛膜下血腫、切迫流産、下腹部痛各2例(2.5%)、腹痛、外陰部膺カンジダ症各1例(1.2%)であった(承認時)。海外第Ⅲ相試験において385例中58例(15.1%)に副作用が認められた。発現した主な副作用は、傾眠18例(4.7%)、腹部膨満、疲労各7例(1.8%)、腹痛、乳房不快感各6例(1.6%)、乳房圧痛5例(1.3%)等であった(承認時)。〔「VIII. 8. 副作用」の項参照〕

3. 製品の製剤学的特性

- ①「生殖補助医療における黄体補充」を効能・効果とする1個中プロゲステロン400mgを含有する経膈黄体ホルモン製剤である。
- ②器具を使わずに挿入できるハードファットのみを基剤とした紡錘形の膺用坐剤である。
- ③プロゲステロンとして1回400mgを1日2回投与する。

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
RMP	無
追加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

該当しない

(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>

製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、2021年12月に再審査結果の通知が発出され、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、ならびに追加の安全性監視活動及び追加のリス最小化活動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、承認条件を継続すべきとの判断はなされなかったため2022年2月に添付文書の承認条件が削除された。

「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ルテウム® 膣用坐剤 400mg

(2) 洋名

LUTEUM® VAGINAL SUPPOSITORIES

(3) 名称の由来

Luteinic (黄体の) 及び Corpus Luteum (黄体) より命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

プロゲステロン (JAN)

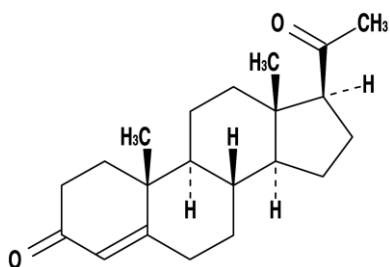
(2) 洋名 (命名法)

Progesterone (JAN)

(3) ステム

ステロイド、プロゲストーゲン : gest (x)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{21}H_{30}O_2$

分子量 : 314.46

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：AKP-008

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℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +184～+194° [乾燥後、0.2g、エタノール (99.5)、10mL、100mm]

結晶多形：結晶多形が認められる。

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

① 確認試験法

日本薬局方「プロゲステロン」確認試験による。

紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

② 定量法

日本薬局方「プロゲステロン」定量法による。

紫外可視吸光度測定法


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

腔用坐剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ルテウム腔用坐剤 400mg
剤形	白色～微黄色の紡錘形の腔用坐剤
外形	
	全長約 29.4mm 直径(最大)約 10.8mm 質量 1.85g

(3) 識別コード

AK329

(4) 製剤の物性

本剤は 35～39℃で融解する。

(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

① 有効成分（活性成分）の含量

1 個中 日本薬局方プロゲステロンを 400mg 含有

② 添加剤

ハードファット

(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

なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	60%RH	/	プラスチック製 コンテナ	36 カ月	変化なし

測定項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、融解温度、定量法、放出性、微生物限度

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃	75%RH	/	プラスチック製 コンテナ	6 カ月	1 カ月で性状 が変化（融解）

測定項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、融解温度、定量法、放出性、微生物限度

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
中間的試験	30℃	65%RH	/	プラスチック製 コンテナ	12 カ月	変化なし

測定項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、融解温度、定量法、放出性、微生物限度

* 加速試験（40℃/75%RH）においては、本剤の融解温度を超えた保存条件であるため、1 カ月で性状が変化（融解）した。そのため、中間的な保存条件（30℃/65%RH）での試験を実施し、1 年間安定であることを確認した。

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	温度*1	50℃	/	プラスチック製 コンテナ	2 カ月	1 カ月で性状 が変化（融解）
	湿度*2	25℃	90%RH	無包装	6 カ月	変化なし
				プラスチック製 コンテナ	6 カ月	変化なし

*1 測定項目：性状、純度試験、定量法

*2 測定項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、融解温度、定量法、放出性、微生物限度

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
光安定性試験	25℃		総照度 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m ² 以上	無包装	120 万 lx・hr	性状(色調)が規格内でわずかに変化
				アルミホイル(遮光)	120 万 lx・hr	変化なし
				プラスチック製コンテナ	120 万 lx・hr	性状(色調)が規格内でわずかに変化
				プラスチック製コンテナ/紙箱	120 万 lx・hr	変化なし(性状のみ評価)

測定項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、融解温度、定量法、放出性

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

該当しない

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

28 個（4 個×7）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

コンテナ包装：ポリ塩化ビニル・ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

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400mgを1日2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

「V.5.(3) 用量反応探索試験」の項参照

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

表V-1 臨床データパッケージの概要（申請時に評価資料として使用した試験）

試験の種類	試験の目的	試験デザイン	対象	被験者数
国内第I相 ¹⁾ [評価資料]	薬物動態 安全性	非盲検 用量漸増 単回投与	閉経前健康成人女性	単回投与：24例
国内第I相 ²⁾ [評価資料]	薬物動態 安全性	非盲検 用量漸増 反復投与	閉経前健康成人女性	反復投与：40例
国内第I相 ³⁾ [評価資料]	薬物動態	非盲検 非対照 単回投与（筋肉内）	閉経前健康成人女性	5例

表 V-1 臨床データパッケージの概要（申請時に評価資料として使用した試験）

試験の種類	試験の目的	試験デザイン	対象	被験者数
海外第 I 相 ⁴⁾ [評価資料]	薬物動態 薬力学 安全性	ランダム化 評価者盲検 単施設 3way クロスオーバーデザイン 2way クロスオーバーデザイン	生殖可能年齢の健康 女性	薬物動態：125 例 薬力学：116 例 安全性：125 例
海外第 III 相 ⁵⁾ [評価資料]	有効性 安全性	多施設共同 多国間 非盲検 ランダム化 並行群間 非劣性	IVF/ICSI 後に新鮮胚 移植を受ける閉経前 女性	治験薬投与 被験薬群：385 例 対照薬群：383 例 有効性評価対象 被験薬群：369 例 対照薬群：368 例
国内第 III 相 ⁶⁾ [評価資料]	有効性 安全性	多施設共同 非対照 非盲検	IVF/顕微授精後に新 鮮胚移植又はホルモン 補充周期による凍結胚 移植を受ける女性	治験薬投与：81 例 有効性評価対象：74 例

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第 I 相試験

① 単回投与¹⁾

閉経前健康成人女性 24 例を対象に、本剤 100mg、200mg、400mg 又は 800mg を単回経腔投与した結果、治験終了後の追跡調査中に 6 例に不正子宮出血の副作用が発現した。発現日はいずれも投与終了 4 日後であり、投与群別では 200mg 群で 3 例、400mg で 1 例、800mg 群で 2 例であった。なお、不正子宮出血が認められた 6 例は、経腔エコーにより子宮及び両側付属器に器質的な異常がないことが確認された。程度はいずれも軽度であり、処置をすることなく回復が確認された。

② 反復投与²⁾

閉経前健康成人女性 40 例を対象に、1 日 200mg、400mg 又は 800mg を 5 日間反復経腔投与した結果、治験期間中に不正子宮出血の副作用が発現し、その発現例数は、100mg 1 日 2 回群で 4 例、200mg 1 日 1 回群で 2 例、200mg 1 日 2 回群で 4 例、400mg 1 日 1 回群で 6 例、400mg 1 日 2 回群で 5 例であった。

また、治験終了後の追跡期間中に 7 例に不正子宮出血の副作用が発現した。発現日はいずれも投与終了 3 日後であり、投与群別では 100mg 1 日 2 回群で 2 例、200mg 1 日 1 回群で 2 例、400mg 1 日 1 回群で 2 例、400mg 1 日 2 回群で 1 例であった。なお、治験期間中及び治験終了後に不正子宮出血が発現した症例は、経腔エコーにより子宮及び両側付属器に器質的な異常がないことが確認された。程度はいずれも軽度であり、処置をすることなく回復が確認された。その他の副作用として、治験終了後の月経が予定月経日より 13 日以上遅れ、治験責任医師により月経遅延と判断された症例が 200mg 1 日 2 回群で 2 例みられた。程度は軽度であり、処置をすることなく回復が確認された。

2) 海外第 I 相試験⁴⁾

① 忍容性

生殖可能年齢の健康女性 125 例を対象に、プロゲステロンゲル剤及びプラセボと本剤の 4 用量を投与した結果、重篤な副作用や死亡例は認められなかった。治験期間中の副作用の発現率は本剤群とプロゲステロンゲル剤群とで同程度であり、本剤群では 42%（本剤 400mg 1 日 1 回群）から 60%（本剤 100mg 1 日 2 回群）の範囲であった。主な副作用は、頭痛、月経困難症等であった。副作用の程度は全て軽度又は中等度であり、高度と判定されたものはなかった。

② 薬力学的作用

生殖可能年齢の健康女性 116 例を対象に、本剤投与による子宮内膜の分泌期への移行に及ぼす影響についてプロゲステロンゲル剤及びプラセボと比較した結果、本剤群で用量依存性が認められた。

本剤 200mg 1 日 2 回群及び本剤 400mg 1 日 2 回群でプロゲステロンゲル剤 90mg 1 日 1 回群に対する非劣性が認められた。

膣点状出血及び膣出血の発現率は本剤 400mg 1 日 2 回群が最も低く、実際の臨床診療において被験者のコンプライアンスに好ましい影響を及ぼすと考えられ、胚移植にも最適な状態であることが示唆された。

(3) 用量反応探索試験

海外第 I 相試験⁴⁾

本剤の IVF・ET を受ける予定の女性への適応に対する至適用法・用量を検討するために、プロゲステロンゲル剤を対照薬として、薬物動態及び子宮内膜の分泌期への移行を主な指標とする薬力学を比較した。

生殖可能年齢の健康女性に、本剤 100mg 1 日 2 回、200mg 1 日 2 回、400mg 1 日 2 回、400mg 1 日 1 回、プロゲステロンゲル剤 90mg 1 日 1 回又はプラセボ製剤を 10 日間経膣投与した。

その結果、200mg 1 日 2 回及び 400mg 1 日 2 回投与では対照薬に劣らない血漿中プロゲステロン濃度が認められ、対照薬と同様に子宮内膜組織を増殖期から分泌期への移行率はそれぞれ 91.8%及び 94.0%であった。また、膣出血の割合は 200mg 1 日 2 回投与よりも 400mg 1 日 2 回投与の方が低かった。副作用の発現率は本剤のいずれの群もプロゲステロンゲル剤 90mg 1 日 1 回群と大きな差はなく、軽度又は中等度であり、本剤の良好な安全性及び忍容性が示された。

以上の結果から、本剤の至適用法・用量は 400mg 1 日 2 回投与と判断し、第Ⅲ相試験の用法・用量として設定した。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 海外第Ⅲ相試験⁵⁾

本剤 400mg 1 日 2 回投与を用いた 38 日間の黄体補充後の妊娠率（経膣超音波検査で胎児

心拍が確認された被験者の割合) をプロゲステロンゲル剤 90mg 1 日 1 回投与と比較して非劣性を評価する目的で第Ⅲ相試験を実施した。本試験の概要を表V-2に示した。

表V-2 試験デザイン及び概略

項目	内容														
対象	IVF/卵細胞質内精子注入法 (ICSI) 後に新鮮胚移植 (ET) を受ける閉経前女性														
目的	本剤 400mg 1 日 2 回投与を用いた 38 日間の黄体補充後の妊娠率 (経膈超音波検査で胎児心拍が確認された割合) をプロゲステロンゲル剤 90mg 1 日 1 回投与と比較して非劣性を検証する。また、副次目的として本剤 400mg 1 日 2 回投与とプロゲステロンゲル剤 90mg 1 日 1 回投与を 10 週間の黄体補充に用いたときの安全性及び忍容性を比較する。														
試験デザイン	多施設共同、多国間、非盲検、ランダム化、並行群間、非劣性試験														
試験方法	被験者は排卵日 (投与 0 日後) の晩に無作為割り付けされた治験薬の自己投与を開始する (初回投与)。被験者は各治験日に割り当てられた治験薬の自己投与を 10 週間継続する。														
用法・用量	治験薬: 本剤 400mg を 1 日 2 回、10 週間経膈投与 対照薬: プロゲステロンゲル剤 90mg を 1 日 1 回、10 週間経膈投与														
評価項目	<p>有効性</p> <p>主要評価項目: 臨床的妊娠率 (投与開始 38 日後の経膈超音波検査で胎児心拍が確認された被験者の割合)</p> <p>副次評価項目: 生化学的妊娠率 [投与開始 18 日後の妊娠検査陽性 (血清中 hCG-β 値が 25IU/L 以上) 被験者の割合] 妊娠継続率 (投与開始 70 日後の経膈超音波検査で胎児心拍が確認された被験者の割合)</p> <p>安全性</p> <p>有害事象 身体所見及び婦人科検査 (経膈超音波検査を含む) バイタルサイン 臨床検査 (生化学的検査及び血液学的検査)</p>														
結果	<p>有効性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>本剤 (N=369)</th> <th>プロゲステロンゲル剤 (N=368)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床的妊娠率 (%)</td> <td>38.3 (141/368)</td> <td>39.9 (146/366)</td> </tr> <tr> <td>生化学的妊娠率 (%)</td> <td>46.3 (171/369)</td> <td>47.6 (175/368)</td> </tr> <tr> <td>妊娠継続率 (%)</td> <td>34.5 (126/365)</td> <td>37.6 (137/364)</td> </tr> </tbody> </table> <p>本剤群とプロゲステロンゲル剤群の臨床的妊娠率の差の片側 97.5%信頼区間の下限值は、非劣性マージンを上回っていたことから、本剤のプロゲステロンゲル剤に対する非劣性が示された。</p> <p>安全性</p> <p>768 例のうち 113 例の被験者に副作用が発現し、本剤群で 15.1% (58/385 例)、プロゲステロンゲル剤群で 14.4% (55/383 例) であった。本剤群で認められた主な副作用は、傾眠 4.7% (18/385 例)、腹部膨満、疲労 各 1.8% (7/385 例) であり、プロゲステロンゲル剤群で認められた主な副作用は、疲労 2.9% (11/383 例)、傾眠 2.6% (10/383 例)、便秘 1.8% (7/383 例) であった。 本剤群で認められた副作用ごとの発現率は、プロゲステロンゲル剤群と大きな違いはなく、忍容性に問題はなかった。</p>			項目	本剤 (N=369)	プロゲステロンゲル剤 (N=368)	臨床的妊娠率 (%)	38.3 (141/368)	39.9 (146/366)	生化学的妊娠率 (%)	46.3 (171/369)	47.6 (175/368)	妊娠継続率 (%)	34.5 (126/365)	37.6 (137/364)
項目	本剤 (N=369)	プロゲステロンゲル剤 (N=368)													
臨床的妊娠率 (%)	38.3 (141/368)	39.9 (146/366)													
生化学的妊娠率 (%)	46.3 (171/369)	47.6 (175/368)													
妊娠継続率 (%)	34.5 (126/365)	37.6 (137/364)													

② 国内第Ⅲ相試験⁶⁾

体外受精-胚移植を受けた不妊女性 74 例に、本剤 1 回 400mg を 1 日 2 回 10 週間経膈投与した結果、臨床的妊娠率（投与 3～4 週時胎嚢確認）は 35.1%（26/74 例）、妊娠継続率（投与 4～5 週時胎児心拍確認）は 27.4%（20/73 例）、妊娠継続率（投与 10 週時胎児心拍確認）は 26.4%（19/72 例）、生化学的妊娠率（投与 2～3 週時妊娠検査陽性：血中 hCG-β の基準値に基づく）は 41.9%（31/74 例）であった。

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（終了）

試験の目的	生殖補助医療における黄体補充を目的に本剤の投与を受ける女性を対象に、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する。併せて、安全性及び有効性に影響を与える背景等の要因について検討する。
調査方式	中央登録方式
症例数	収集症例数：1,092 例（目標症例数：700 例）
調査期間等	2016 年 7 月～2018 年 6 月
主な評価項目	安全性 重要な特定されたリスク（血栓症）、重要な潜在的リスク（出生児への影響）、重要な不足情報（肝機能障害を有する患者における安全性） 有効性 妊娠に関する有効性

<p>主な試験結果</p>	<p>安全性</p> <p>安全性解析対象 1,090 例のうち、22 例に 26 件の副作用が認められ、発現した副作用は、妊娠高血圧 3 件等であった。安全性検討事項のうち、血栓症に関する副作用は、使用成績調査では認められなかった。出生児への影響に関しては、使用成績調査において出生児に認められた副作用は 9 例 12 件で、発現した事象は低出生体重児 5 件、早産児 3 件、口唇裂、心室中隔欠損症、骨盤位及び胎児発育不全各 1 件であったが、いずれも本剤との因果関係は明確ではなかった。重要な不足情報に関して、使用成績調査の安全性解析対象のうち、肝機能障害を有する患者は 4 例であったが、副作用が認められた症例はなかった。</p> <p>有効性</p> <p>有効性解析対象症例 1,035 例から尿定性又は血中のヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）による妊娠検査が未実施であった 20 例を除いた 1,015 例のうち、妊娠検査が陽性であった症例の割合（妊娠検査陽性率）は 39.0%（396/1,015 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）での本剤投与 2~3 週時における妊娠陽性率（41.9%（31/74 例））と同程度であった。また、有効性解析対象症例 1,035 例から超音波検査が未実施であった 23 例を除いた 1,012 例での臨床妊娠率は 35.3%（357/1,012 例）であり、妊娠継続率は 30.8%（312/1,012 例）であった。</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

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、クロルマジノン酢酸エステル、ノルエチステロン、レボノルゲストレル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

プロゲステロンは主に卵巣において産生され、排卵後の着床が可能となる分泌期にその産生が高まる^{7, 8)}。一方、妊娠成立後のプロゲステロン産生は妊娠7~8週以後に卵巣から胎盤へ移行する⁹⁾。ヒト子宮内膜間質細胞におけるプロゲステロン受容体の発現は受精卵の着床時期である分泌期中期に最も強く発現し、また、子宮筋にもプロゲステロン受容体は存在する^{10~12)}。プロゲステロンは、プロゲステロン受容体を介して転写活性を促進することによって作用を発現する^{13, 14)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① プロゲステロンによる子宮内膜の分泌相への変化（ウサギ）¹⁵⁾

卵巣を摘出した雌性ウサギにエストロゲンとプロゲステロンを投与したときの子宮内膜の組織学的変化を検討した結果、エストロゲンにより肥厚増殖した子宮内膜に対しプロゲステロンはその増殖を止め、腺組織拡張などを惹起し、子宮内膜の組織像を分泌相へ変化させた。

② 子宮内膜間質細胞の脱落膜化作用（マウス）¹⁶⁾

受精卵が子宮内膜に着床するには、子宮内膜間質細胞の脱落膜化が必要である。脱落膜は、卵巣を摘出した雌性マウスにエストロゲン及びプロゲステロンを投与し、子宮内膜に対し物理的な刺激を加えても形成される。しかし、プロゲステロン受容体欠損マウスではこのような脱落膜化反応は認められないことから、プロゲステロン及びその受容体を介するシグナルが子宮内膜間質細胞における脱落膜形成に必須であることが示された。

③ 着床効果及び妊娠維持作用（ウサギ、ラット）¹⁷⁾

雌性ウサギの卵巣を交尾48時間後（受精卵が子宮腔に達する前）に摘出し、プロゲステロンを投与して着床に対する効果を検討した。その結果、プロゲステロンを投与したウサギに着床が認められた。また、妊娠中期に卵巣を摘出したウサギ及びラットにプロゲステロンを投与（ラットはエストロゲンを併用）して妊娠維持に対する効果を検討した。その結果、プロゲステロンはウサギ及びラットいずれにおいても妊娠維持作用を示した。

④ 子宮筋に対する収縮抑制作用（ウサギ）¹⁸⁾

卵巣を摘出した雌性ウサギに対するエストロゲンの子宮収縮の増大作用に対して、プロゲステロンはその収縮を抑制した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(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) 単回投与での血漿中濃度

国内第 I 相試験¹⁾

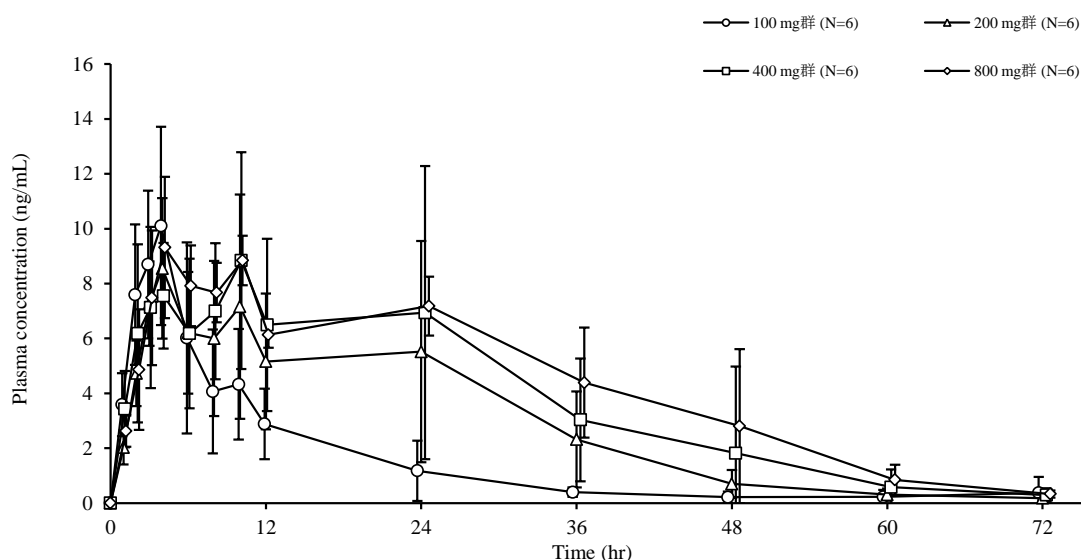
閉経前健康成人女性を対象として本剤 100mg、200mg、400mg、800mg と順次漸増し、各群 6 例に経膣投与した。各投与群の血漿中プロゲステロン濃度（変化量：各採血ポイントの血漿中プロゲステロン濃度から投与前の生体内血漿中プロゲステロン濃度を差し引いた値）の推移（平均値±標準偏差）及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表VII-1 血漿中プロゲステロン濃度の薬物動態パラメータ（単回投与：変化量）

投与量	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
100mg	108.6±40.2	10.6±3.3	3.8±1.3	18.1±10.7*
200mg	209.0±104.9	9.8±2.3	6.0±3.1	11.4±2.1
400mg	267.4±152.4	10.7±3.2	9.8±7.8	11.2±4.0
800mg	305.4±69.6	10.2±1.7	5.7±2.3	10.1±4.0

(mean±S.D., n=6：各群、*のみ n=5)

(注) 本剤の用法・用量は、1回 400mg（1日 2回投与）である。



図VII-1 国内第 I 相試験における血漿中プロゲステロン濃度推移（平均値±標準偏差）（単回投与：変化量）

<参考>

国内第 I 相試験³⁾

閉経前健康成人女性 5 例を対象として、プロゲステロン注射剤 50mg を単回筋肉内投与したときの薬物動態を検討した結果、血漿中プロゲステロン濃度（変化量：各採血ポイントの血漿中プロゲステロン濃度から投与前の生体内血漿中プロゲステロン濃度を差し引いた値）の薬物動態パラメータの平均値±標準偏差は、 C_{max} が $38.8 \pm 10.6 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{0-t} が $797.2 \pm 72.8 \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ が $818.7 \pm 75.8 \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ であった。 T_{max} の中央値は 10.0hr、 $t_{1/2}$ の平均値±標準偏差は $13.1 \pm 1.1 \text{ hr}$ であった。

2) 反復投与での血漿中濃度

国内第 I 相試験²⁾

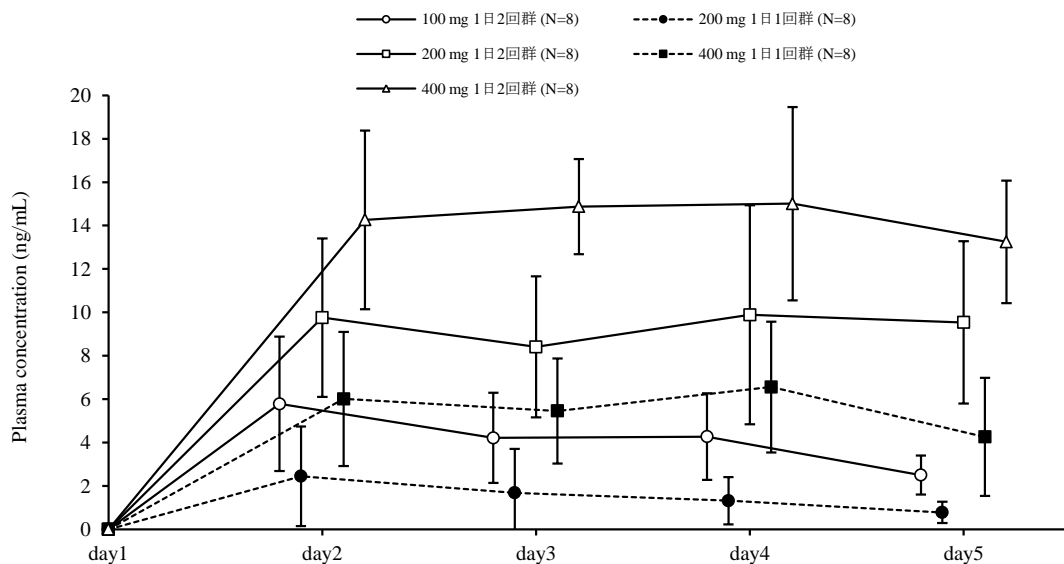
閉経前健康成人女性を対象として本剤 100mg 1 日 2 回、200mg 1 日 1 回、200mg 1 日 2 回、400mg 1 日 1 回、400mg 1 日 2 回と順次漸増し、各群 8 例で 5 日間経腔投与した。各投与群の血漿中プロゲステロン濃度（変化量：各採血ポイントの血漿中プロゲステロン濃度から投与前の生体内血漿中プロゲステロン濃度を差し引いた値）の推移（平均値±標準偏差）及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表VII-2 血漿中プロゲステロン濃度の薬物動態パラメータ（反復投与：変化量）

投与量	時期	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)
200mg (100mg/回×2 回/日)	1 日目	56.6 ± 20.8	7.7 ± 2.7	3.8 ± 1.2
	5 日目	51.7 ± 14.2	7.2 ± 1.9	3.1 ± 0.8
200mg (200mg/回×1 回/日)	1 日目	111.9 ± 38.2	8.5 ± 1.4	4.0 ± 2.6
	5 日目	106.2 ± 45.1	9.0 ± 3.4	5.0 ± 3.0
400mg (200mg/回×2 回/日)	1 日目	68.7 ± 17.3	8.1 ± 2.3	6.5 ± 2.6
	5 日目	101.1 ± 36.5	11.4 ± 3.9	3.6 ± 3.0
400mg (400mg/回×1 回/日)	1 日目	148.4 ± 42.9	8.8 ± 1.9	8.9 ± 6.7
	5 日目	170.4 ± 58.7	10.1 ± 2.8	8.8 ± 6.8
800mg (400mg/回×2 回/日)	1 日目	92.1 ± 23.8	11.1 ± 3.6	8.1 ± 2.9
	5 日目	146.8 ± 43.9	15.6 ± 4.4	1.9 ± 3.3

(mean±S.D., n=8：各群)

(注) 本剤の用法・用量は、1 回 400mg (1 日 2 回投与) である。



図VII-2 国内第I相試験における血漿中プロゲステロン濃度推移(平均値±標準偏差)(反復投与:変化量)

(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

該当資料なし

(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

該当しない

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

① 吸収部位：腔

② バイオアベイラビリティ

各種動物に経腔でプロゲステロンを投与したときのバイオアベイラビリティ（BA）は以下のとおりであった。

表Ⅶ-3 各種動物にプロゲステロンを投与したときのバイオアベイラビリティ

動物種	性	投与経路	投与量	BA (%)
ウサギ（卵巣摘除） ¹⁹⁾	雌性	経腔	6μg/kg	46.6
イヌ ²⁰⁾	雌性	経腔	25mg/head	13.6～55.8

単回静脈内投与したときの AUC を 100% として算出した。

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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6.-(6) 授乳婦等」の項参照

(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

ヒト子宮内膜中濃度

(外国人データ)

ヒトにプロゲステロンを経腔投与すると腔粘膜から吸収されたプロゲステロンの一部は循環血に入らず、直接子宮内膜に移行する機構が考えられている²¹⁾。

性腺欠損女性 20 例にプロゲステロンを経腔 (15 例に対し 6 時間ごと 200mg/head) 又は筋肉内投与 (5 例に対し 1 日 2 回 50mg/head) したときの血清中及び子宮内膜中濃度を RIA で測定した²²⁾。投与初日の血清中プロゲステロン濃度は筋肉内投与群が経腔投与群に比べ 2.4 倍 (16.06ng/mL vs 6.64ng/mL) 高かった。一方、投与後 6 日目の子宮内膜中濃度は経腔投与群が筋肉内投与群に比べ約 8 倍 (11.50ng/mg protein vs 1.40ng/mg protein) 高かった。このときの血清中濃度は筋肉内投与群が経腔投与群に比べ約 6 倍 (69.80ng/mL vs 11.90ng/mL) 高かった。

経腹的子宮摘出術が行われる閉経後女性に手術の前日の朝夜及び手術当日の朝にそれぞれプロゲステロンを経腔 (7 例に対し 90mg/head) 又は筋肉内投与 (7 例に対し 50mg/head) したときの血清中及び子宮内膜中プロゲステロン濃度を RIA で測定した²³⁾。血清中濃度に対する子宮内膜中濃度比は経腔投与群が筋肉内投与群に比べ高かった (14.1 vs 1.2 中央値)。

(6) 血漿蛋白結合率

(外国人データ)²⁴⁾

プロゲステロンは血清中で主に Corticosteroid-binding globulin (CBG) とアルブミンに結合している。血清中プロゲステロンはおよそ 17%が CBG に、80%がアルブミンに結合し、2.5%が非結合型で存在する。

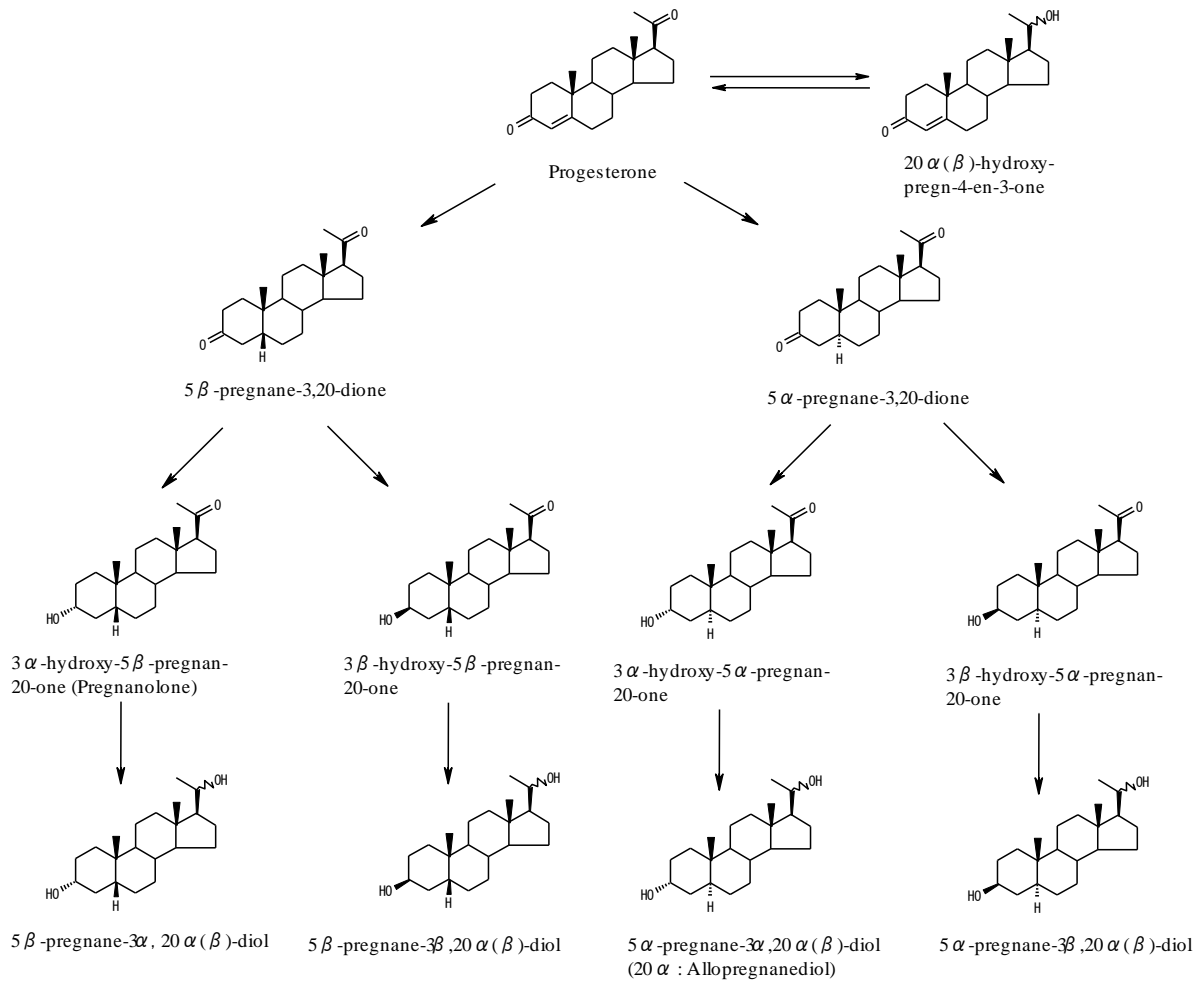
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝で代謝される²⁵⁾。

プロゲステロンはヒトにおいて速やかに代謝され、代謝クリアランスは 60L/day/kg であった (外国人のデータ)²⁶⁾。

プロゲステロン代謝経路を図VII-3 に示す²⁷⁾。プロゲステロンの一部は、20-ケト基が還元され、20 α 及び 20 β -hydroxypregn-4-en-3-one となる。プロゲステロンの大部分はまず Δ^4 が飽和されて、次に 3-ケト基と 20-ケト基が還元される。 Δ^4 の飽和では、5 α 系と 5 β 系とを生じるが、5 β への飽和が優勢である。3-ケト基は主として 3 α -OH へ、20-ケト基は 20 α -OH に還元される。3 α -OH 基を持つ代謝物は大部分が 3 位でグルクロン酸抱合され、ナトリウム塩となって尿中に排泄される。代謝物としては、5 α -pregnane-3 α , 20 α -diol (allopregnanediol)、5 α -pregnane-3 β , 20 α -diol、3 α -hydroxy-5 β -pregnan-20-one (pregnanolone) などがある²⁸⁾。投与された外因性プロゲステロンも内因性プロゲステロンと同様な経路で代謝されると考えられる。



図VII-3 プロゲステロン代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

CYP 発現系ミクロソームを用いた検討においてプロゲステロンの 6 β 水酸化反応には主に CYP3A4 が関与し、次いで CYP2D6 が関与する。16 α 水酸化反応には主に CYP3A4、CYP1A1 及び CYP2D6 が関与する²⁹⁾。

(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

20 α (β)-Hydroxypregn-4-en-3-one (活性有)

7. 排泄

① 排泄部位及び経路

主に尿中に排泄される²⁵⁾。

② 排泄率

(外国人データ)

[4-¹⁴C] プログステロンを 1~2 μ Ci (0.2~0.4mg)/head で静脈内投与したときの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 46~59%及び 8~17%であった。

胆管チューブ装着被験者に投与したときの放射能の約 30%が胆汁中に排泄され、そのときの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 38~70%及び 0.8~6%であった³⁰⁾。

本剤の承認された用法・用量は、「プロゲステロンとして 1 回 400mg を 1 日 2 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。

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 乳癌又は生殖器癌の既往歴又はその疑いのある患者
[腫瘍の悪化又は顕性を促すおそれがある。]
- 2.3 診断の確定していない異常性器出血のある患者
[病因を見のがすおそれがある。]
- 2.4 動脈又は静脈の血栓塞栓症、重度の血栓性静脈炎又はその既往歴のある患者
[血液凝固能が亢進され、これらの症状が悪化又は再発することがある。] [11.1.1 参照]
- 2.5 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胎児の排出が困難になるおそれがある。]
- 2.6 重度の肝機能障害のある患者
[9.3.1 参照]
- 2.7 ポルフィリン症の患者
[症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
一般的な注意事項として記載した。
- 2.2 乳癌又は生殖器癌の既往歴又はその疑いのある患者
黄体ホルモンは乳癌細胞の増殖に関与するとの報告³¹⁾がみられている。乳癌又は生殖器癌の既往歴又はその疑いのある患者では、症状が悪化するおそれがあるので「禁忌」とした。
- 2.3 診断の確定していない異常性器出血のある患者
診断が確定していない異常な性器出血がある場合、生殖器癌が原因であるなど、性器出血の病因を見のがすおそれがあることから「禁忌」とした。
- 2.4 動脈又は静脈の血栓塞栓症、重度の血栓性静脈炎又はその既往歴のある患者
黄体ホルモンと血栓症発現の因果関係は明確ではないが、国内及び海外の同一成分製剤の添付文書には血栓症に関する注意喚起がなされている。また、卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤の服用により、血液凝固能の亢進や血液線溶系が抑制されるとの報告³²⁾があることから、血栓塞栓症、重度の血栓性静脈炎又はその既往歴のある患者については「禁忌」とした。
- 2.5 稽留流産又は子宮外妊娠の患者
黄体補充により死亡した胎児の排出が困難になるおそれがあることから、これらの患者は「禁忌」とした。

2.6 重度の肝機能障害のある患者

プロゲステロンは主に肝臓で代謝されることから、「中等度以下の肝機能障害のある患者」は「慎重投与」としたが、「重度の肝機能障害のある患者」は特に注意が必要であるため「禁忌」とした。

本剤の投与に際し、事前に肝機能を確認し、重大な異常がないことを確認すること。

なお、本剤の国内及び海外臨床試験において、「肝機能障害」の副作用はみられていない。

2.7 ポルフィリン症[※]の患者

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との報告³³⁾がみられている。

ポルフィリン症の患者においては、症状が悪化するおそれがあるので「禁忌」とした。

※ポルフィリン症

血色素の構成成分であるヘムの前駆体のポルフィリンの代謝障害に基づく疾患であり、ポルフィリン又はその前駆物質が大量に産生され、体内に蓄積されたり、排泄されたりする。大半は遺伝性であるが、一部は薬剤や種々の疾患により二次的に生ずる³⁴⁾。

ポルフィリンは光エネルギーにより励起され、活性酸素を産生して細胞毒性を起こすため、光線過敏症を呈する³⁵⁾。

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 本剤の投与中止により、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。

(解説)

- 8.1 動物実験（ラット）において、プロゲステロンの投与中止後に不安症状があらわれることが報告³⁶⁾されている。ヒトにおいても、本剤の投与中止後に、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注意が必要である。本剤投与中止の際には、これらの症状に注意するよう患者に十分説明すること。
- 8.2 プロゲステロンは鎮静作用、催眠作用を有することが知られている³⁷⁾。
また、海外臨床試験において、本剤を投与した 358 例のうち、「傾眠」18 例（4.7%）及び「浮動性めまい」1 例（0.3%）が副作用として報告されている。
本剤の投与に際して、眠気や浮動性めまいが発現するおそれがあることから、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する場合には注意するよう患者に十分説明すること。

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 心疾患又はその既往歴のある患者

ナトリウムや体液の貯留により、症状が増悪するおそれがある。

9.1.5 糖尿病の患者

糖尿病が悪化するおそれがある。

(解説)

9.1.1 てんかん又はその既往歴のある患者

てんかん患者では、体液貯留を来していることから、本剤の投与が病態に影響を与えるおそれがある³⁸⁾。プロゲステロンの副腎皮質ホルモン様作用により、これらの疾患に影響を及ぼす可能性があるため、本剤を投与する場合は注意が必要である。

9.1.2 うつ病又はその既往歴のある患者

月経周期に伴うホルモンバランスの変化が、抑うつ、易疲労性に影響を及ぼすことが示唆されている³⁹⁾。また、プロゲステロンの副腎皮質ホルモン様作用により、うつ病等の精神疾患に影響を及ぼす可能性があるため注意喚起を行っている。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には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置が必要である。

9.1.3 片頭痛、喘息又はその既往歴のある患者

これらの疾患は、月経前に症状が増悪しやすいことが知られている³⁹⁾。本剤投与によるホルモンバランスの変化により症状が増悪するおそれがあることから、これらの疾患に本剤を投与する場合は注意が必要である。

9.1.4 心疾患又はその既往歴のある患者

心疾患では、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の活性亢進により、ナトリウムや体液の貯留を来することが知られている。プロゲステロンの投与により、心疾患で症状が悪化するおそれがあるため注意が必要である。

9.1.5 糖尿病の患者

黄体ホルモンがインスリン抵抗性を悪化させることが動物実験で報告⁴⁰⁾されており、また、黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）はインスリン感受性を低下させるとの報告⁴¹⁾があることから、糖尿病の患者に対し、本剤を投与する場合は注意が必要である。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎疾患又はその既往歴のある患者

ナトリウムや体液の貯留により、症状が増悪するおそれがある。

(解説)

9.1.4 腎疾患又はその既往歴のある患者

腎疾患では、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系の活性亢進により、ナトリウムや体液の貯留を来すことが知られている。プロゲステロンの投与により、腎疾患で症状が悪化するおそれがあるため注意が必要である。

(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。代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪するおそれがある。[2.6 参照]

9.3.2 中等度以下の肝機能障害のある患者

症状が増悪するおそれがある。

(解説)

9.3.2 中等度以下の肝機能障害のある患者

プロゲステロンは主に肝臓で代謝されることから、中等度以下の肝機能障害のある患者に関しては注意とし、肝機能障害が重度である患者は禁忌とした。本剤の投与に際し、事前に肝機能を確認すること。

本剤の国内及び海外臨床試験において、「肝機能障害」の副作用はみられていない。

(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。本剤の成分は、ヒト母乳中へ移行するとの報告がある。

(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⁴²⁾ので、授乳中の女性には投与しないこと。

(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 抗真菌剤等	本剤の作用が増強又は減弱する可能性がある。	プロゲステロンの放出及び吸収を変化させる可能性がある。

(解説)

相互作用が認められている薬剤はない。他の腔剤（抗真菌剤など）と併用した場合の本剤の放出及び吸収への影響は評価されていない。他の腔剤との併用により、本剤の放出及び吸収が変化する可能性があるため、注意が必要である。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症（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。[2.4 参照]

(解説)

本剤の国内及び海外臨床試験において、「血栓症」は報告されていない。

卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤において、「血栓症」が発現することが知られているため、注意喚起のために設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
生殖器	不正子宮出血、外陰腫そう痒症	絨毛膜下血腫、切迫流産、外陰部腫カンジダ症	稽留流産、自然流産、骨盤痛、卵巣腫大
乳房			乳房圧痛、乳房痛、乳房不快感
精神神経系			傾眠、頭痛、浮動性めまい、味覚異常、気分動揺、気分変化
消化器		下腹部痛、腹痛	腹部不快感、腹部膨満、放屁、上腹部痛、便秘、下痢、嘔吐、胃拡張
皮膚			発疹、そう痒症
その他			適用部位そう痒感、不快感、疲労、冷感、体温変動感、寝汗、体重増加、関節痛、直腸新生物、失禁、頻尿、ほてり

(解説)

発現頻度は国内臨床試験に基づき記載し、海外臨床試験のみで発現した副作用については頻度不明とした。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

① 国内臨床試験⁶⁾

国内臨床試験 副作用一覧

対象症例	81 例
副作用発現症例数	16 例
副作用発現症例率	19.8%

大分類	基本語	例数 (%)
生殖系および乳房障害	不正子宮出血	9 例 (11.1%)
	外陰膣そう痒症	6 例 (7.4%)
妊娠、産褥および周産期の状態	絨毛膜下血腫	2 例 (2.5%)
	切迫流産	2 例 (2.5%)
胃腸障害	下腹部痛	2 例 (2.5%)
	腹痛	1 例 (1.2%)
感染症および寄生虫症	外陰部膣カンジダ症	1 例 (1.2%)

MedDRA/J (version17.0)

② 国内使用成績調査

使用成績調査 副作用一覧

対象症例	1090 例
副作用発現症例数	22 例
副作用発現症例率	2.02%

大分類	基本語	例数 (%)
感染症および寄生虫症	外陰部炎	1 例 (0.09%)
	羊膜腔感染	1 例 (0.09%)
神経系障害	傾眠	1 例 (0.09%)
胃腸障害	腹部膨満	1 例 (0.09%)
妊娠、産褥および周産期の状態	切迫流産	1 例 (0.09%)
	児頭骨盤不均衡	1 例 (0.09%)
	遅延分娩	1 例 (0.09%)
	前置胎盤	2 例 (0.18%)
	早産	2 例 (0.18%)
	前期破水	1 例 (0.09%)
	分娩開始切迫	1 例 (0.09%)
	胎児死亡	2 例 (0.18%)
	妊娠高血圧	3 例 (0.28%)
生殖系および乳房障害	不正子宮出血	1 例 (0.09%)
	膣出血	1 例 (0.09%)
	外陰膣そう痒症	2 例 (0.18%)
	性器出血	2 例 (0.18%)
	子宮血腫	1 例 (0.09%)
	外陰膣紅斑	1 例 (0.09%)

MedDRA/J (version20.0)

③ 海外臨床試験⁵⁾

海外臨床試験 副作用一覧

対象症例	385 例
副作用発現症例数	58 例
副作用発現症例率	15.1%

大分類	基本語	例数 (%)	
胃腸障害	胃拡張	1 例 (0.3%)	
	下腹部痛	1 例 (0.3%)	
	下痢	3 例 (0.8%)	
	上腹部痛	2 例 (0.5%)	
	腹痛	6 例 (1.6%)	
	腹部不快感	1 例 (0.3%)	
	腹部膨満	7 例 (1.8%)	
	便秘	4 例 (1.0%)	
	放屁	1 例 (0.3%)	
一般・全身障害および投与部位の状態	嘔吐	1 例 (0.3%)	
	体温変動感	1 例 (0.3%)	
	適用部位そう痒感	1 例 (0.3%)	
	疲労	7 例 (1.8%)	
	不快感	1 例 (0.3%)	
	冷感	1 例 (0.3%)	
	臨床検査	体重増加	2 例 (0.5%)
	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	2 例 (0.5%)
	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	直腸新生物	1 例 (0.3%)
神経系障害	傾眠	18 例 (4.7%)	
	頭痛	2 例 (0.5%)	
	浮動性めまい	1 例 (0.3%)	
	味覚異常	1 例 (0.3%)	
妊娠、産褥および周産期の状態	稽留流産	1 例 (0.3%)	
	自然流産	1 例 (0.3%)	
精神障害	気分動揺	1 例 (0.3%)	
	気分変化	1 例 (0.3%)	
腎および尿路障害	失禁	1 例 (0.3%)	
	頻尿	2 例 (0.5%)	
生殖系および乳房障害	外陰膻そう痒症	1 例 (0.3%)	
	骨盤痛	1 例 (0.3%)	
	乳房圧痛	5 例 (1.3%)	
	乳房痛	1 例 (0.3%)	
	乳房不快感	6 例 (1.6%)	
	不正子宮出血	1 例 (0.3%)	
	卵巣腫大	1 例 (0.3%)	
	膻出血	3 例 (0.8%)	
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	2 例 (0.5%)	
	寝汗	1 例 (0.3%)	
	発疹	1 例 (0.3%)	
血管障害	ほてり	4 例 (1.0%)	
	出血	1 例 (0.3%)	

MedDRA/J (version17.0)

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)

プロゲステロンは鎮静作用、催眠作用を有することが知られている³⁷⁾。

また、海外臨床試験において、「傾眠」が副作用として報告されているので、本剤の過量投与に際しては、眠気、傾眠状態があらわれるおそれがある。

このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を講じること。

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 本剤は腔内にもみ投与し、内服しないよう指導すること。

14.1.2 本剤の基剤として使用されている油脂性成分は、コンドーム等の避妊用ラテックスゴム製品の品質を劣化・破損する可能性があるため、これらとの接触を避けさせること。

14.1.3 本剤は一度溶けた場合に品質が劣化することがあるので、涼しい場所(25℃以下)で保管し、一度溶けた製剤は使用しないよう指導すること。

(解説)

14.1.1 本剤は腔用坐剤であるので、絶対に内服しないように十分に患者に指導すること。

14.1.2 避妊用ラテックスゴム製品(コンドーム、ペッサリー等)の「使用上の注意」には、クリームやオイル等の油脂性成分により品質が劣化する⁴³⁾ため、クリーム等の油性潤滑剤を使用しないよう記載されている。

本剤の基剤は「ハードファット」という油脂性成分であり、避妊用ラテックスゴム製品の品質の劣化を及ぼす可能性があるため、注意喚起している。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている¹⁾⁻⁴⁾。

(解説)

黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている^{44~46)}ので、「その他の注意」に記載し、注意喚起することとした。

(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」を参照

(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

Wistar 系ラット及び dd 系マウスを用いたプロゲステロンの急性毒性試験が各種投与経路で実施され、表IX-1 に示す LD₅₀ 値 (mg/kg) が報告されている⁴⁷⁾。

表IX-1 プロゲステロンのラットとマウスにおける急性毒性 (LD₅₀ 値)

動物種	投与経路		腹腔内 (mg/kg)	皮下 (mg/kg)	経口 (mg/kg)
	♂	♀			
マウス	♂		1,350	>3,000	>3,000
	♀		1,230	>3,000	>3,000
ラット	♂		495	>5,000	750
	♀		285	>5,000	273

(2) 反復投与毒性試験

6 週齢の雌性 SD 系ラット各群 15 匹に、臨床製剤と同処方で調製したラット用腔坐剤 (プロゲステロンとして 0、6、12 及び 24mg) を 1 日 1 回、4 週間反復経腔投与した。プロゲステロンの薬理作用に基づく変化が認められたが、投与部位の局所刺激性及び反復投与毒性を示唆する変化は認められなかった。したがって、本試験条件下での無毒性量は、24mg/日と判断した⁴⁸⁾。

動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/日)	無毒性量 (mg/日)
ラット	♀ 経腔	4 週間	0、6、12、24	24

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

① ウサギ 7 日間反復経腔投与腔粘膜刺激性試験⁴⁹⁾

雌性 New Zealand White ウサギ 2 匹に本剤 800mg/日を 7 日間反復経腔投与した。

一般状態、体重及び摂餌量に変化は認められず、肉眼所見及び病理組織学的検査においても投与部位を含む器官・組織に投与に関連した変化は認められなかった。

② ウサギ 28 日間反復経腔投与腔刺激性試験⁵⁰⁾

雌性 New Zealand White ウサギ各群 5 匹に本剤 0、400 及び 800mg/日を 28 日間反復経腔投与した。

400mg 群の 1 例において、投与 1 日から肛門の赤色化及び浮腫が認められ、投与 14 日目に安楽死させたが、本剤投与に起因するものでないと判断した。その他の動物では、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査及び血液生化学的検査に本剤による影響は認められなかった。また、肉眼所見においても、投与部位を含む器官・組織に投与に関連した変化は認められなかった。

③ ウサギ皮膚一次刺激性試験⁵¹⁾

雌性 New Zealand White ウサギ 3 匹の側腹部に、本剤を微細化したもの 500mg (プロゲステロンとして約 108mg) を 4 時間塗布した。製剤を除去した 1、24、48 及び 72 時間後に塗布部位を観察し、Draize の基準に従って紅斑、浮腫等の刺激性を評価した。

いずれの観察時点においても、皮膚刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

皮膚感作性

モルモット皮膚感作性試験⁵²⁾

雌性モルモット 20 匹の背部に、本剤を微細化したもの 150mg (プロゲステロンとして約 32mg) を、週 1 回の頻度で 3 回、各 6 時間閉塞塗布して感作した。最終感作の 2 週間後に側腹部に 6 時間閉塞塗布して惹起し、本剤除去の 24 及び 48 時間後に塗布部位を観察した。いずれの観察時点においても、皮膚感作性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ルテウム腔用坐剤 400mg 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

有効成分：プロゲステロン 該当しない

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

25℃以下で保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

① 患者向医薬品ガイド：あり

② くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ルティナス錠 100mg、ウトロゲスタン腔用カプセル 200mg、ワンクリノン腔用
ゲル 90mg

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

7. 国際誕生年月日

1977年2月8日

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	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
ルテウム腔用坐剤 400mg	2016年3月28日	22800AMX00370000	2022年4月1日	2016年4月21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

再審査結果通知年月日 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（承認拒否自由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

2016年3月28日～2020年9月25日

12. 投薬期間制限に関する情報

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 (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム 用コード
ルテウム腔用坐剤 400mg	2477700H3023	2477700H3023	187753301	628775301

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料 (ルテウム腔用坐剤 国内第 I 相臨床試験 一単回投与一)
- 2) 社内資料 (ルテウム腔用坐剤 国内第 I 相臨床試験 一反復投与一)
- 3) 社内資料 (ルテウム注 25 薬物動態試験 一単回筋肉内投与一)
- 4) 社内資料 (ルテウム腔用坐剤 海外第 I 相薬物動態/薬力学比較試験)
- 5) 社内資料 (ルテウム腔用坐剤 海外第 III 相臨床試験)
- 6) 宇津宮隆史 他: 新薬と臨床, 2016; 65: 1590
- 7) 真柄正直 他: 改訂第 20 版 最新産科学 正常編 (文光堂), 1993: p5-31
- 8) Taymor, ML. et al.: Am J Obstet Gynecol., 1972; 114 (4) : 445-453 (PMID: 4653829)
- 9) 仲野良助: 妊娠・分娩とホルモン (永井書店), 1996: P3-21
- 10) 岡田英孝 他: 産婦人科の実際, 2008; 57 (2) : 163-168
- 11) Press, MF. et al.: Am J Pathol., 1988; 131 (1) : 112-124 (PMID: 3281468)
- 12) Jänne, O. et al.: J Steroid Biochem., 1976; 7 (11-12) : 1061-1068 (PMID: 1025350)
- 13) Phillips, A. et al.: 基礎と臨床, 1990; 24 (10) : 4789-4808
- 14) Sasagawa, S. et al.: Steroids., 2008; 73 (2) : 222-231 (PMID: 18061638)
- 15) DeManno, D. et al.: Steroids., 2003; 68 (10-13) : 1019-1032 (PMID: 14667995)
- 16) Lydon, JP. et al.: Genes Dev., 1995; 9 (18) : 2266-2278 (PMID: 7557380)
- 17) 清水清美: 日本産科婦人科学会雑誌, 1959; 11 (7) : 871-880
- 18) 落合東朔: 日本産科婦人科学会雑誌, 1970; 22 (1) : 1-9
- 19) Corbo, DC. et al.: Phram Res., 1989; 6 (10) : 848-852 (PMID: 2608627)
- 20) Fulper, LD. et al.: Am J Obstet Gynecol., 1987; 156 (1) : 253-256 (PMID: 3799758)
- 21) Einer-Jensen, N. et al.: Hum Reprod., 2002; 17 (12) : 3060-3064 (PMID: 12456603)
- 22) Miles, RA. et al.: Fertil Steril., 1994; 62 (3) : 485-490 (PMID: 8062942)
- 23) Cicinelli, E. et al.: Obstet Gynecol., 2000; 95 (3) : 403-406 (PMID: 10711552)
- 24) Leighton, J. et al.: First draft on the 52th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Genova, WHO 2000
- 25) 鈴木雅洲 他: 産婦人科治療, 1968; 17 (6) : 636-641
- 26) Little, B. et al.: Am J Obstet Gynecol., 1975; 123 (5) : 527-534
- 27) 徳田源市 他: ホルモンと臨床, 1968; 16 (11) : 855-862
- 28) 第十七改正日本薬局方解説書 C-4770 (廣川書店), 2016
- 29) Niwa, T. et al.: Xenobiotica., 1998; 28 (6) : 539-547 (PMID: 9667077)
- 30) Sandberg, AA. et al.: J Clin Endocrinol Metab. , 1958; 18 (3) : 253-265 (PMID: 13513724)
- 31) Lange, CA. et al.: Womens Health (Lond.), 2008; 4 (2) : 151-162 (PMID: 19072517)
- 32) WHO Special Programme of Research: Br J Obstet. Gynecol., 1991; 98 (11) : 1117-1128 (PMID: 1760424)
- 33) Innala, E. et al.: Acta Obstet Gynecol Scand., 2010; 89 (1) : 95-100 (PMID: 20021268)
- 34) 南山堂:医学大辞典 第 18 版 : 1989 頁

- 35) あたらしい皮膚科学 第2版 : 308 頁
- 36) Gulinello, M. et al.: Neuropharmacology, 2002; 43 (4) : 701-714 (PMID: 12367616)
- 37) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition
- 38) Zimmerman, AW.: Neurol Clin., 1986; 4 (4) : 853-861 (PMID: 3540587)
- 39) 長塚正晃: 日本産科婦人科学会雑誌, 2009; 61 (12) : N657-663
- 40) González, C. et al.: J.Endocrinol., 2000; 166 (2) : 283-291 (PMID: 10927618)
- 41) Godsland, IF. et al.: J Clin Endocrinol Metab., 1992; 74 (1) : 64-70 (PMID: 1530790)
- 42) Rabiee, AR. et al.: Reprod Nutr Dev., 2001; 41 (4) : 309-319 (PMID: 11789888)
- 43) 厚生労働省安全局:医薬品等安全性情報, 1999; No.152: 7
- 44) Levy, EP. et al.: Lancet., 1973; 1 (7803) : 611 (PMID: 4120679)
- 45) Nora, JJ. et al.: Lancet., 1973; 1 (7809) : 941-942 (PMID: 4123872)
- 46) Janerich, DT. et al.: N Engl J Med., 1974; 291 (14) : 697-700 (PMID: 4853481)
- 47) 永井雅代: J Toxic Sci., 1976; 1: 90-91
- 48) 社内資料 (AKP-008 のラットを用いた 4 週間反復経腔投与毒性試験及び 4 週間回復性試験)
- 49) 社内資料 (ウサギ 7 日間経腔投与腔粘膜刺激性試験)
- 50) 社内資料 (ウサギ 28 日間経腔投与腔刺激性試験)
- 51) 社内資料 (ウサギ皮膚一次刺激性試験)
- 52) 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

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

英国をはじめとした 22 カ国で承認され、「ART における黄体補充」、「月経前症候群」及び「産後うつ」の適応症で使用されている（2015 年 11 月現在）。

承認状況（2015 年 11 月現在）

国名	承認日	国名	承認日
英国	1977 年 2 月	シリア	2003 年 10 月
中国	1983 年 6 月	オマーン	2004 年 10 月
香港	1989 年 3 月	パキスタン	2005 年 1 月
シンガポール	1989 年 7 月	サウジアラビア	2005 年 2 月
南アフリカ	1994 年 2 月	イラン	2005 年 4 月
クウェート	1996 年 4 月	キプロス	2005 年 6 月
ヨルダン	1997 年 12 月	ナイジェリア	2007 年 5 月
バーレーン	2001 年 10 月	インドネシア	2007 年 5 月
カタール	2002 年 4 月	チュニジア	2008 年 5 月
レバノン	2003 年 3 月	エジプト	2009 年 3 月
アラブ首長国連邦	2003 年 5 月	マルタ	2010 年 4 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、外国との承認状況とは異なる。

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 400mg を 1 日 2 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. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

<患者用資材>

ルテウム[®]腔用坐剤400mg の使い方

✓このお薬は、腔内に挿入するお薬です。

絶対に飲んではいけません。

✓このお薬は室内でも温度が高くなると溶けることがありますので、**必ず涼しい場所(25℃以下)で保管**してください。

*パッケージ内で一度溶けたお薬は品質が悪くなる場合がありますので、使用しないでください。

(1)1日2回(朝と晩)、1回に1個を腔内に挿入します。

(2)挿入前にトイレを済ませてください。

(3)手指をきれいに洗い、パッケージを開けて、お薬を1個取り出します。

※時間がたつと、

お薬が溶け出しますので、取り出したらすぐに使用してください。



(4)腔に挿入しやすい姿勢になり、腔内の出来るだけ深いところに挿入します。

※片膝をついて入れると入りやすくなります。



(5)挿入後20~30分は、歩行や入浴、激しい運動を避けて、なるべく安静にしてください。挿入後すぐに歩いたり、トイレに行ってしまうと、お薬が腔から出てきてしまうことがあります。