

医薬品インタビューフォーム

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

<p>経口黄体ホルモン剤 クロルマジノン酢酸エステル錠</p> <p>ルトラル[®]錠 2mg</p> <p>Lutorial[®] tablets</p>

剤形	素錠
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	1錠中、クロルマジノン酢酸エステル 2mg 含有
一般名	和名：クロルマジノン酢酸エステル（JAN） 洋名：Chlormadinone Acetate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始 年月日	製造販売承認年月日：2007年3月6日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年6月15日（販売名変更による） 発売年月日：1965年4月
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	提携：Searle（米国） 製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	担当者氏名： 所属： 連絡先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 富山工場 学術情報課 TEL：0120-956-792、FAX：076-478-0336（電話受付時間 9:00～ 17:00、土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.fuji-pharma.jp/

本 IF は、2023年7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。

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、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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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、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。

IF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. 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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容が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、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「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 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

IF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。IF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・表現には薬機法の広告規則や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、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IF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、IF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	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	16
1. 開発の経緯	1	5. 重要な基本的注意とその理由	16
2. 製品の治療学的特性	1	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	16
3. 製品の製剤学的特性	1	7. 相互作用	17
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	8. 副作用	18
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	18
6. RMP の概要	2	10. 過量投与	18
II. 名称に関する項目	3	11. 適用上の注意	19
1. 販売名	3	12. その他の注意	19
2. 一般名	3	IX. 非臨床試験に関する項目	20
3. 構造式又は示性式	3	1. 薬理試験	20
4. 分子式及び分子量	3	2. 毒性試験	20
5. 化学名（命名法）又は本質	3	X. 管理的事項に関する項目	22
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 規制区分	22
III. 有効成分に関する項目	4	2. 有効期間	22
1. 物理化学的性質	4	3. 包装状態での貯法	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	4. 取扱い上の注意	22
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	5. 患者向け資材	22
IV. 製剤に関する項目	5	6. 同一成分・同効薬	22
1. 剤形	5	7. 国際誕生年月日	22
2. 製剤の組成	5	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	22
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	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	23
4. 力価	5	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	23
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	11. 再審査期間	23
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	12. 投薬期間制限に関する情報	23
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	13. 各種コード	23
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6	14. 保険給付上の注意	23
9. 溶出性	7	X I. 文献	24
10. 容器・包装	7	1. 引用文献	24
11. 別途提供される資材類	7	2. その他の参考文献	24
12. その他	7	X II. 参考資料	25
V. 治療に関する項目	8	1. 主な外国での発売状況	25
1. 効能又は効果	8	2. 海外における臨床支援情報	25
2. 効能又は効果に関連する注意	8	X III. 備考	26
3. 用法及び用量	8	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	26
4. 用法及び用量に関連する注意	8	2. その他の関連資料	26
5. 臨床成績	9		
VI. 薬効薬理に関する項目	11		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11		
2. 薬理作用	11		
VII. 薬物動態に関する項目	13		
1. 血中濃度の推移	13		
2. 薬物速度論的パラメータ	13		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	13		
4. 吸収	14		
5. 分布	14		
6. 代謝	14		
7. 排泄	15		
8. トランスポーターに関する情報	15		
9. 透析等による除去率	15		
10. 特定の背景を有する患者	15		
11. その他	15		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	16		
1. 警告内容とその理由	16		
2. 禁忌内容とその理由	16		
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	16		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

2020年10月からの不妊治療の保険適用に係る政府方針により、不妊治療に用いられる標準的治療薬について保険適用化が検討されることとなった。本剤は生殖補助医療における周期調整を目的に適応外で使用されてきた実態があり、一般社団法人日本生殖医学会（以下、日本生殖医学会）が2021年6～7月に実施した生殖補助医療に関する医薬品の使用実態アンケートの結果でも、本剤が生殖補助医療における周期調整の目的で使用されていたことがわかった。また、本剤は既に「黄体機能不全による不妊症」の適応を有している。このような実態下、本剤の「生殖補助医療における周期調整」及び「生殖補助医療における黄体補充」を目的とする使用について、日本生殖医学会より厚生労働省に薬事承認に係る要望書が提出された。一方、薬事承認の手続きに関し、令和3年（2021年）9月17日付薬生薬審発0917第1号「不妊治療において使用されている医療用医薬品の効能又は効果の取扱いについて（依頼）」（以下、本通知）が発出された。富士製薬工業株式会社は日本生殖医学会からの要望及び本通知を受け、本剤について、「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」及び「生殖補助医療における黄体補充」の効能又は効果を追加するための製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2022年3月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

- 黄体ホルモン作用を有し、卵胞ホルモン作用や男性ホルモン作用は認められない。
（「VI. 2. 薬理作用」の項 参照）
- 重大な副作用として血栓症があらわれることがある。
（「VIII. 8. 副作用」の項 参照）
- 再評価結果における安全性評価対象例19例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は2例（3件）に認められ、その内訳は、乳房緊満感、頭痛であった。
（「VIII. 8. 副作用」の項 参照）

3. 製品の製剤学的特性

- 該当しない

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（「I-6. RMPの概要」の項参照）
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	—
保険適用上の留意事項通知	—

（2022年4月時点）

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

Ⅱ. 名称に関する項目

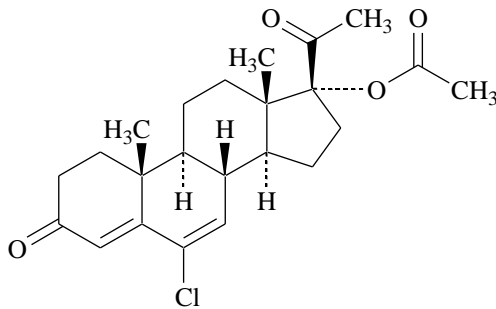
1. 販売名

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

2. 一般名

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

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

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

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号 : RS-1280

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状：白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない¹⁾。
- (2) 溶解性：クロロホルムに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けにくく、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 211～215℃¹⁾
- (5) 酸塩基解離定数：該当資料なし
- (6) 分配係数：該当資料なし
- (7) その他の主な示性値
旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-10.0～-14.0°¹⁾
(乾燥後、0.2 g、アセトニトリル 10 mL、100mm)

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「クロルマジノン酢酸エステル」の確認試験による。

- (1) 1,3-ジニトロベンゼン試液及び水酸化カリウムによる呈色反応
- (2) 水酸化カリウム・エタノール試液と薄めた硫酸により生成する酢酸エチルのにおいの確認
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (4) 炎色反応による塩素の確認

<定量法>

日局「クロルマジノン酢酸エステル」の定量法による。

紫外可視吸光度測定法




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

性状・剤形		白色の錠剤		
外形				
		表面	裏面	側面
大きさ	直径	約 7.0mm		
	厚さ	約 3.4mm		
	重量	約 0.13g		

(3) 識別コード

表示部位：PTP シート、錠剤

表示内容：FJ364

(4) 製剤の物性

該当しない

(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

有効成分	1 錠中、日局 クロルマジノン酢酸エステル 2 mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、ステアリン酸マグネシウム、パラオキシ安息香酸メチル

(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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験²⁾

最終包装製品を用いた加速試験（温度 40±2℃、相対湿度 75±5%、6 ヶ月）の結果、ルトラール錠 2mg は全ての試験において規格を満たし、通常の市場流通下において 5 年間安定であると確認された。

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

(3 ロットの平均値)

*1：崩壊試験は崩壊時間の平均値を示す。

*2：表示量に対する百分率（%）、測定法；紫外可視吸光度測定法

(2) 苛酷試験²⁾

保存条件	保存形態	試験項目	保存期間（ヵ月）	
			0	12
120 万 1x	無包装	外観	白色	白色
		含量* ² (%)	97.8	96.8

*：表示量に対する百分率（%）、測定法；紫外可視吸光度測定法

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

該当資料なし

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

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPシート：ポリプロピレン・アルミニウム箔

外箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

4. 効能又は効果

無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）又は生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、月経量異常（過少月経、過多月経）、月経困難症、機能性子宮出血、卵巣機能不全症、黄体機能不全による不妊症又は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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

妊娠率や生産率の報告を踏まえると、本剤を含む黄体ホルモン剤と卵胞ホルモン剤の併用で調節卵巣刺激の開始時期の調整を行った場合は、開始時期の調整を行わない場合と比べて、妊娠率や生産率が低下する可能性があるため、このことを患者に説明した上で、本剤の投与の要否は、患者ごとに治療上の必要性を考慮して慎重に判断すること。 [15.1 参照]

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

クロルマジノン酢酸エステルとして、通常成人 1 日 2～12mg を 1～3 回に分割経口投与する。生殖補助医療における黄体補充で用いる場合、本剤の投与期間は、新鮮胚移植の場合は採卵後から胚移植日まで、凍結融解胚移植の場合は子宮内膜が十分に厚くなった時点から胚移植日までとし、他の黄体補充法と組み合わせて用いる。

(生殖補助医療における黄体補充)

黄体機能不全に対して用いられている薬剤であり、国内既承認用法・用量として 1 日 2～12 mg を 1～3 回に分割経口投与となっている。

本申請は 2021 年 9 月 17 日付薬生薬審発 0917 第 1 号通知に基づく申請であるが、妊娠期間中に本剤が投与された妊婦より出生した児において、尿道下裂の発現が認められた報告があること³⁾、非臨床試験（ラット）において、経口及び皮下投与で雄胎児の尿道下裂が報告されていること⁴⁾から、投与期間を胚移植日までとした。

一方で、生殖補助医療において黄体補充を行う場合には、胚移植後も一定期間の黄体補充が必要だが、以上のとおり、本剤の投与は胚移植日までとすべきことから他の黄体補充療法とも併用する必要がある。これらのことから、「用法及び用量」の後半に、「生殖補助医療における黄体補充で用いる場合、本剤の投与期間は、新鮮胚移植の場合は採卵後から胚移植日まで、凍結融解胚移植の場合は子宮内膜が十分に厚くなった時点から胚移植日までとし、他の黄体補充法と組み合わせて用いる。」と記載した。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当しない

4. 用法及び用量に関連する注意

該当しない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性試験：

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈月経量異常（過多月経）、月経困難症、機能性子宮出血、卵巣機能不全症〉

17.1.1 臨床試験

再評価結果における有効性評価対象例は 20 例であり、有効率は 85.0%（17 例）であった^{5)、6)}。

表 1 臨床成績

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

無月経

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

なぜならば、ノアルテンその他のエストロゲン作用を持つゲスターゲン剤の投与後には、non-estrogenic progestin では消退出血の認められない症例でも消退出血を誘発するからである。27 例の患者について、non-estrogenic progestin、すなわちルトラルでは、59.3%にしか消退出血が起こらないにもかかわらず、同一患者に estrogenic progestin を投与すると、85.2%に消退出血があることが認められている⁷⁾。

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(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

プロゲステロン、ヒドロキシプロゲステロンカブロン酸エステル、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、ジドロゲステロン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

標的臓器（子宮内膜等）の細胞内に存在する特定のレセプター蛋白を介して発揮される。すなわち、細胞内のレセプター蛋白と結合してその立体構造を変え、DNAの特定領域に結合する。

その部位の遺伝子が活性化されて特定の mRNA が生成され、特異蛋白の合成が起こり、ホルモン効果が発揮される^{8)、9)}

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 女性ホルモン作用

ウサギの試験において黄体ホルモン作用を有するが、幼若雌性マウス（dds系）において卵胞ホルモン作用は認められない¹⁰⁾

(解説)

一般に黄体ホルモン作用の強さはウサギ子宮内膜に対する効果で判定される。

- 1) 幼若ウサギ（New Zealand White種）子宮内膜の増殖を指標とする McPhail 法により測定した。クロルマジノン酢酸エステルの黄体ホルモン作用は皮下投与でプロゲステロンの100～250倍、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル（MAP）の5～10倍、経口投与ではMAPの10倍である¹¹⁾。
- 2) 幼若ウサギ子宮内膜中の炭酸脱水酵素（carbonate dehydratase）活性の増加を Miyake-Pincus 法により測定した。クロルマジノン酢酸エステルの黄体ホルモン作用は皮下投与ではプロゲステロンの32.4倍、経口投与ではノルエチステロンの38.5倍である¹⁰⁾。

《参考》

- ① クロルマジノン酢酸エステルは、ウサギにおいて黄体ホルモン作用が認められているが、幼若雌性マウス（ddS系）において卵胞ホルモン作用は認められていない¹⁰⁾。
- ② ラット（Wistar系、Holtzman系）において、男性ホルモン作用¹¹⁾及び胎児男性化作用¹²⁾は認められていない。
①、②の特徴は、ルトラールが天然の黄体ホルモン剤であるプロゲステロンと同様に、プレグナン核を有する卵胞ホルモン作用を持たない黄体ホルモン剤であることに由来する。また、ノルエチステロン（ノアルテン錠）のようにエストラン核を持つものは、黄体ホルモン作用のほかに弱い男性ホルモン作用や卵胞ホルモン作用を持っている場合が多い⁹⁾。

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

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

*: 国内未発売

(3) 作用発現時間・持続時間
該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

- (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：「V-5. 臨床成績」の項参照
- (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

該当資料なし

《参考》プロゲステロン（ウサギ）

¹⁴C-標識プロゲステロン経口投与後の腸間膜静脈血中放射能は、胃で最も高く、胃からかなりのステロイドが吸収されることが明らかになった。さらに、十二指腸瘻を作ったウサギに経口投与した場合でも ¹⁴C-標識プロゲステロンは、ごくわずか十二指腸から排出されたにすぎず、胃内に残った放射能が非常に少ないところから、やはり大量のステロイドが胃から吸収されると思われた。また、尿中放射能排泄量の比較からも胃での吸収が裏づけられた¹³⁾。

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

移行濃度は不明であるが、移行するとされている¹⁴⁾。

28歳の婦人に ³H-標識クロルマジノン酢酸エステルを 46.37 μ Ci 経口投与したとき、3日間で乳汁中に 0.0247 μ Ci 回収された。乳汁中排泄は代謝物も含めて投与量の約 0.05% である。

Syntex 社社内資料（1968）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

37~46歳の7例の婦人に子宮切除8時間前に ³H-標識クロルマジノンを静注したところ、下腹部皮下脂肪に放射能が最も高濃度であった。生殖器系においては頸管、頸管粘液に放射能が高濃度であった¹⁵⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓で代謝される⁸⁾。(海外データ)

(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

(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

16.5 排泄

健康女性に ^{14}C -標識クロルマジノン酢酸エステル 2mg を投与したとき、72 時間以内に 5.5%が尿中に排泄され、主な代謝物は 3 位の水酸化物であった (外国人データ) ¹⁶⁾

《参考》 (ラット)

雌ラットに ^3H -標識クロルマジノン酢酸エステル $0.161 \mu\text{mol/kg}$ を静注し、胆汁、糞便中の排泄を検討した ¹⁷⁾。

1) 胆汁中の排泄 : 56.0% (8 時間後)

しかし多くは最初の 2~3 時間以内に完全に排泄される。

2) 代謝物の割合 : 0~2 時間の胆汁中の溶媒抽出可能な代謝物の割合は 19.8%以下であった。ケトダーゼで水解処理するとさらに 26.3%が加わった。

3) 糞便中への排泄 : 90.0% (1 週間合計) で 排泄の主経路であった。

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 重篤な肝障害・肝疾患のある患者 [9.3.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、黄体機能不全による不妊症、生殖補助医療における黄体補充〉

本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往症等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者

ナトリウム又は体液の貯留があらわれることがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎疾患のある患者又はその既往歴のある患者

ナトリウム又は体液の貯留があらわれることがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害・肝疾患のある患者

投与しないこと。肝障害・肝疾患を悪化させることがある。 [2.1 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係は、いまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群と妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた群との間に、有意差があったとの疫学的調査結果が報告されている¹⁸⁾。

9.5.2 妊娠期間中に本剤が投与された妊婦より出生した児において、尿道下裂の発現が認められた報告がある。また、動物実験（ラット）でクロルマジノン酢酸エステルを妊娠 14～21 日に経口又は皮下投与した場合、雄胎児の外表異常として尿道下裂が認められたとの報告がある^{4)、19)}。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有効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。

(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

設定されていない

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(脳、心、四肢等) (0.1%未満)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

注) 発現頻度は再評価結果時を含む。

<参考>

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧^{5)、6)}

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

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

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

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 適用上の注意

15.1.1 臨床使用に基づく情報

調節卵巣刺激の前周期に低用量卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤を投与した場合の生産率及び継続妊娠率は、投与しなかった場合と比較して低かったとの報告がある²⁰⁾。[5. 参照]

15.1.2 海外の疫学調査において、クロルマジノン酢酸エステル²¹⁾の6ヵ月間の累積投与量が360mg超の女性では、360mg以下の女性と比較して髄膜腫の発生リスクが高く（ハザード比4.4（95%信頼区間：3.4-5.8））、累積投与量の増加に伴い発生リスクが高くなるとの報告がある²¹⁾。

(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：

表IX-1 急性毒性試験²²⁾

(LD₅₀, mg/kg)

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

- (2) 反復投与毒性試験：該当資料なし

表IX-2 亜急性毒性試験²²⁾

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

- (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

《参考》

1) クロルマジノン酢酸エステルの変奇形要因

クロルマジノン酢酸エステルをマウス (ddS 系) の妊娠 8~15 日 ($n = 2$) 及び 14~17 日 ($n = 2$) に 10、50mg/kg/日、妊娠 8~17 日 ($n = 2$) に 1、3mg/kg/日、ウサギ (日本白色種) の妊娠 8~20 日 ($n = 3$) に 1、3、10mg/kg/日を経口投与した。マウスでは、妊娠期間及び投与量に関係なく口蓋裂が、ウサギでは 10mg/kg 以上の投与群で手根関節の拘縮、腹壁欠損、口蓋裂が高頻度に発現した²³⁾。

2) クロルマジノン酢酸エステルの胎児男性化又は女性化作用

妊娠ラット (Holtzman 系) にクロルマジノン酢酸エステル 0.1~10.0mg/日 (臨床投与量の約 5~500 倍) を経口投与した試験では、雌胎児の肛門-外性器間距離に伸長はみられず、性器の肉眼的所見にも変化がなく、男性化作用を示さなかった¹²⁾。

妊娠ラット (Wistar 系) を用いて、交尾 14 日目に去勢し、14~21 日目にクロルマジノン酢酸エステル 1.5~6mg/日を皮下投与、及び 6~18mg/日を経口投与し、また、去勢せず交尾 8~21 日目に 18~36mg/日を経口投与した 2 群において試験をした。その結果、すべての群において、雄胎児の尿道下裂や尿道ヒダ癒合不全による雄胎児の女性化作用が認められたが、雌胎児の男性化作用は認められなかった⁴⁾。

雌ウサギを用いて、交尾 2 日目に去勢し、8 日目 (卵着床後) よりクロルマジノン酢酸エステル 0.2~0.3mg/日を皮下投与、及び 0.5~1mg/日を経口投与し、また、去勢せず交尾 8 日目から 0.7~1.5mg/日を経口投与した 2 群において試験をした。その結果、いずれの群 (去勢ウサギから生まれた 55 胎児と去勢しなかったウサギから生まれた 74 胎児) においても、胎児の男性化及び女性化作用は認められなかった⁴⁾。

(6) 局所刺激性試験：該当資料なし

(7) その他の特殊毒性：該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ルトラール錠 2mg 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：規制区分なし

2. 有効期間

5年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

「Ⅷ-11. 適応上の注意」を参照すること

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：なし

6. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

プロスタット錠 25mg (日本新薬)、プロスターールL錠 50mg (あすか=武田)、プロスターール錠 25 (あすか=武田)

<同効薬>

デュファストン (マイラン EPD)、ヒスロン錠 5 (協和キリン)、プロベラ錠 2.5mg (ファイザー)、ノアルテン錠 5 mg (富士製薬工業)、ルティナス錠 100mg (フェリング)、ワンクリノン腔用ゲル 90 mg (メルクバイオフーマ)、ウトロゲスタン腔用カプセル 200 mg (富士製薬工業)、エフメノカプセル 100mg (富士製薬工業)、ルテウム腔用坐剤 400 mg (あすか=武田)

7. 国際誕生年月日

不明

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
ルトラール錠 2mg	2007年3月6日	21900AMX00247	2007年6月15日	1965年4月

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

2022年3月31日

生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

生殖補助医療における黄体補充

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1975年6月26日

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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

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
ルトラール錠 2mg	2478001F1040	2478001F1040	105364701	620005136

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書, 2011, C-1567-1571, 廣川書店, 東京
- 2) 富士製薬工業社内資料 (安定性資料)
- 3) Asada Y et al., *Reprod Med Biol* 2019;18(3):290-295 (PMID: 31312109)
- 4) Chambon Y et al., *Ann Endocrinol (Paris)* 1967;28:433-443 (PMID: 6081816)
- 5) 石塚直隆ほか, *最新医学* 1965;20 (5):1180-1195
- 6) 赤須文男ほか, *ホルモンと臨床* 1963;11(12):1135-1143
- 7) 倉智敬一, *産婦人科の世界* 1972;24(増):208-215
- 8) 藤原元始ほか監訳, *グッドマン・ギルマン薬理書* 第8版 廣川書店 1992:1718-1724
- 9) 岡田弘二編著, *産婦人科における薬物療法* 1991;1:27-31
- 10) 三宅有ほか, *日本内分泌学会雑誌* 1965;41(9):1079-1093
- 11) Brennan DM et al., *Acta Endocrinol (Copenh)* 1963;44:367-79 (PMID: 14071314)
- 12) Kraay RJ et al., *Acta Endocrinol (Copenh)* 1963;43:412-8 (PMID: 14035354)
- 13) 宮越洋二, *産婦人科の進歩* 1970;22 (6):466-484
- 14) 森憲正ほか, *産科と婦人科* 1979;46(4):687-691
- 15) Gallegos AJ., *Contraception* 1970;1(3):151-61
- 16) Handy RW et al., *Pharmacologist.* 1971;13(2):221
- 17) Hanasono GK et al., *Toxicol Appl Pharmacol* 1972;22(2):292
- 18) Nora JJ et al., *Lancet* 1973;1(7809):941-942 (PMID: 4123872)
- 19) Junkmann K et al., *Acta Endocrinol (Copenh)* 1964;45(suppl 90):139-154
- 20) Farquhar C et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5(5):CD006109 (PMID: 28540977)
- 21) Pierre Nguyen, et al. : Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS. Available from : https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_chlormadinone_avril-2021-1.pdf [Accessed 1st June 2023]
- 22) 峰下鍬雄ほか, *応用薬理* 1970;4(2):217-232
- 23) Takano K et al., *Proc Soc Exp Biol Med* 1966;121(2):455 (PMID: 4160506)

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
該当しない
2. 海外における臨床支援情報

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


該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

患者向け資材は、製品情報サイト (<https://www.fuji-pharma.jp>) から入手可能である。

製造販売元
 **富士製薬工業株式会社**
富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地