Lutinus 2nd　実地臨床レポート
Web 講演会（2016.2.25）

凍結融解胚移植における黄体ホルモン補充は どのようにするのがよいのか？

～膣剤形、血中P_4濃度と臨床成績との関連性について～

医療法人　絹谷産婦人科
院長　絹谷 正之

医療法人 絹谷産婦人科

本日の講演内容

1.新鮮胚移植および凍結融解胚移植周期の変遷

2.「 ルティナス膣錠」の特性

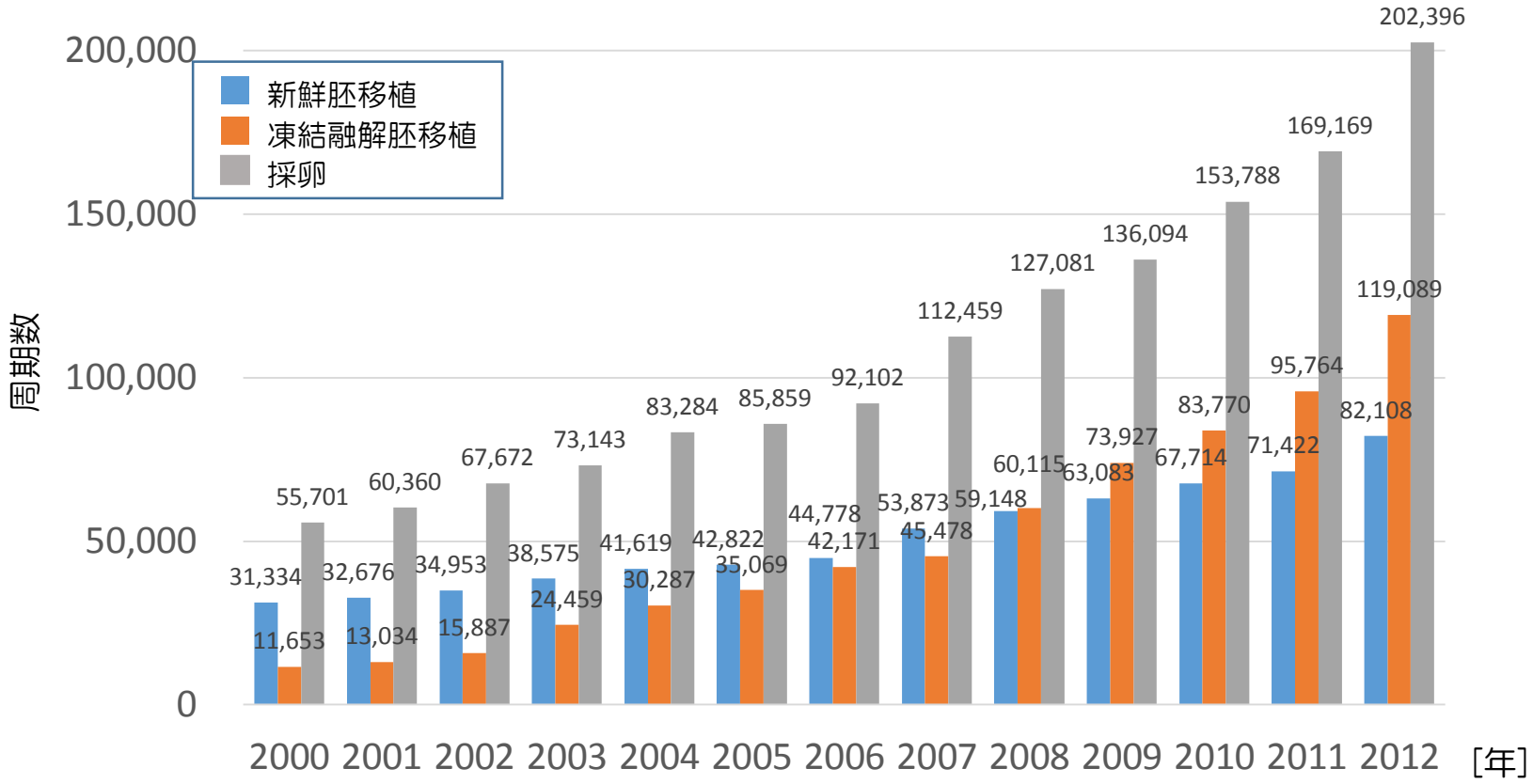
3.当院の黄体ホルモン補充法スケジュール

4.プロゲステロン自家製剤と「 ルティナス膣錠」の臨床成績の比較

5.胚移植日の血中P_4濃度と臨床成績

6. 血中P_4濃度に影響を与える因子の検討

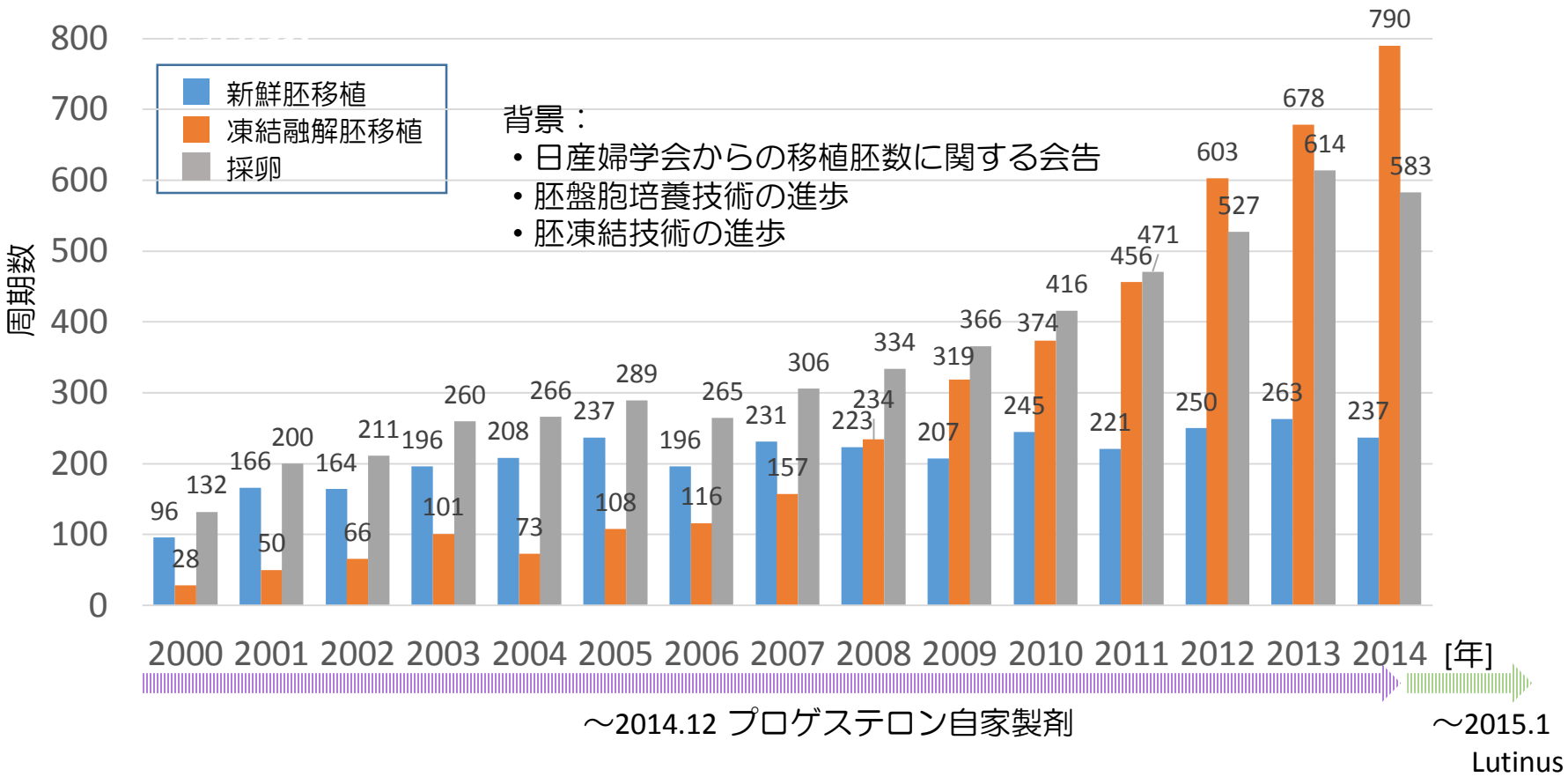
新鮮胚移植および凍結融解胚移植周期数の年次推移（全国）



1. 平成25年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告（2012年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および2014年7月における登録施設名）.
日産婦誌66巻9号: 2445-2481, 2014

2. http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/2012data.pdf

新鮮胚移植および凍結融解胚移植周期数の年次推移（絹谷産婦人科）



プロゲステロン自家製剤（200 mg/個）（絹谷産婦人科）

組成

1.ポリエチレングリコール 6,000	98 g
2.マクロゴール 400	145 ml
3.プロゲステロン	60.75 g

丸石製薬HPより

調整法

1. ポリエチレングリコール 98 gをビーカーに入れ、湯せんにかけて完全に溶解する。

2. プロゲステロン 60.75 gとマクロゴール 145 mlをビーカーに入れて撹拌する。

3. 1のポリエチレングリコールに2のプロゲステロン/マクロゴールを加え、60-65℃まで加熱して混和する。

4. 3のビーカーにスターラーを入れ、ホットスターラーで55-65℃に温度を維持しながら、3 mlシリンジで座薬コンテナー1個あたり1 mlを分注する。

5. 室温で放置し、座薬が固まれば、シーラーで座薬コンテナーをシールし、4℃で保管する。

2002年7月 発売

2014年9月 承認（日本）

ルティナス®腟錠100mgの製剤コンセプト

剤形

発泡性の腟錠[1,2)]

- 速やかな崩壊
- 速やかな吸収
- 速やかな血中濃度の安定
- 不快感の軽減に寄与

＋

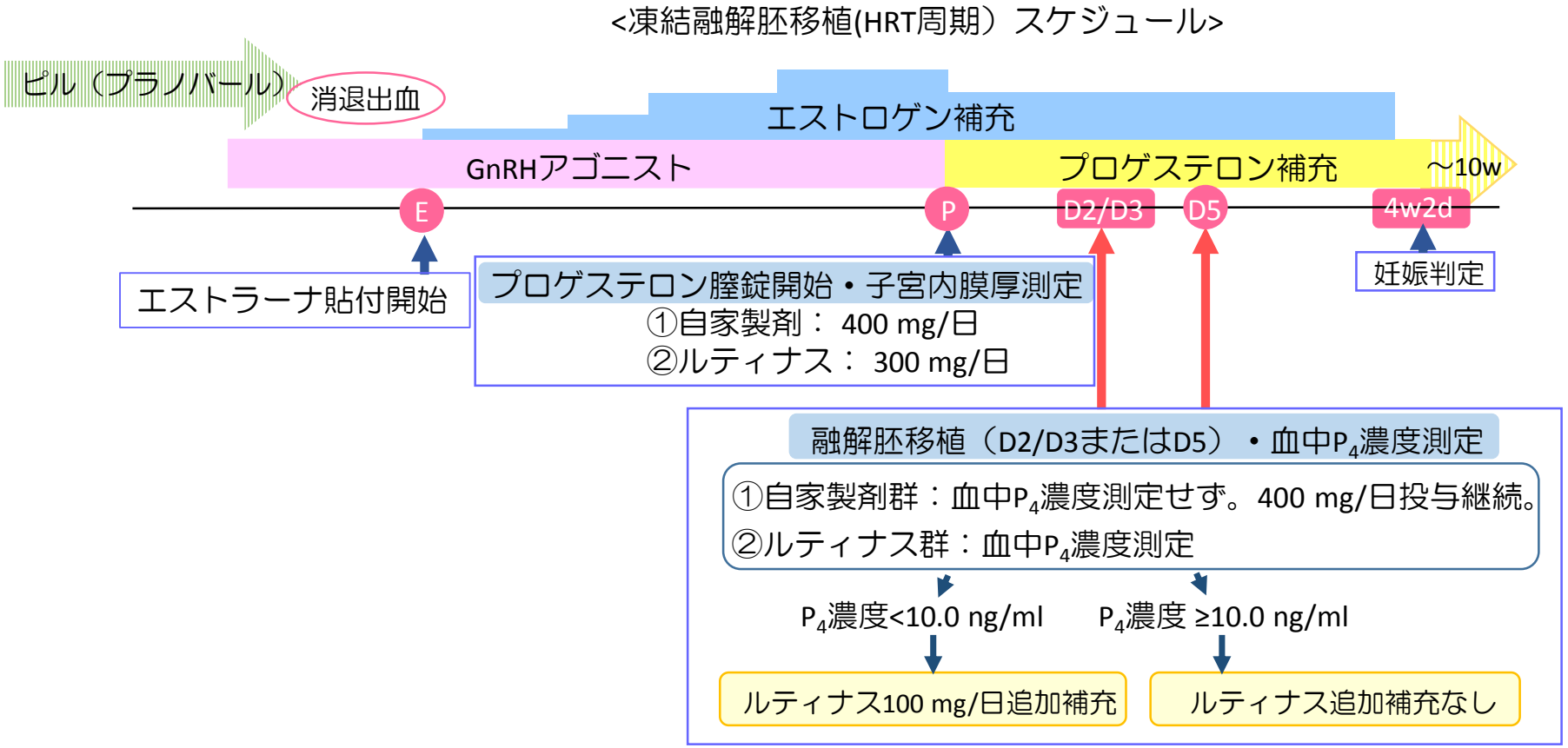
利便性

専用アプリケータ[3,4)]

- 腟奥への挿入が容易
- 有効成分の吸収をサポート
- 挿入直後の薬剤漏出の予防
- 手指の挿入に比べ衛生的

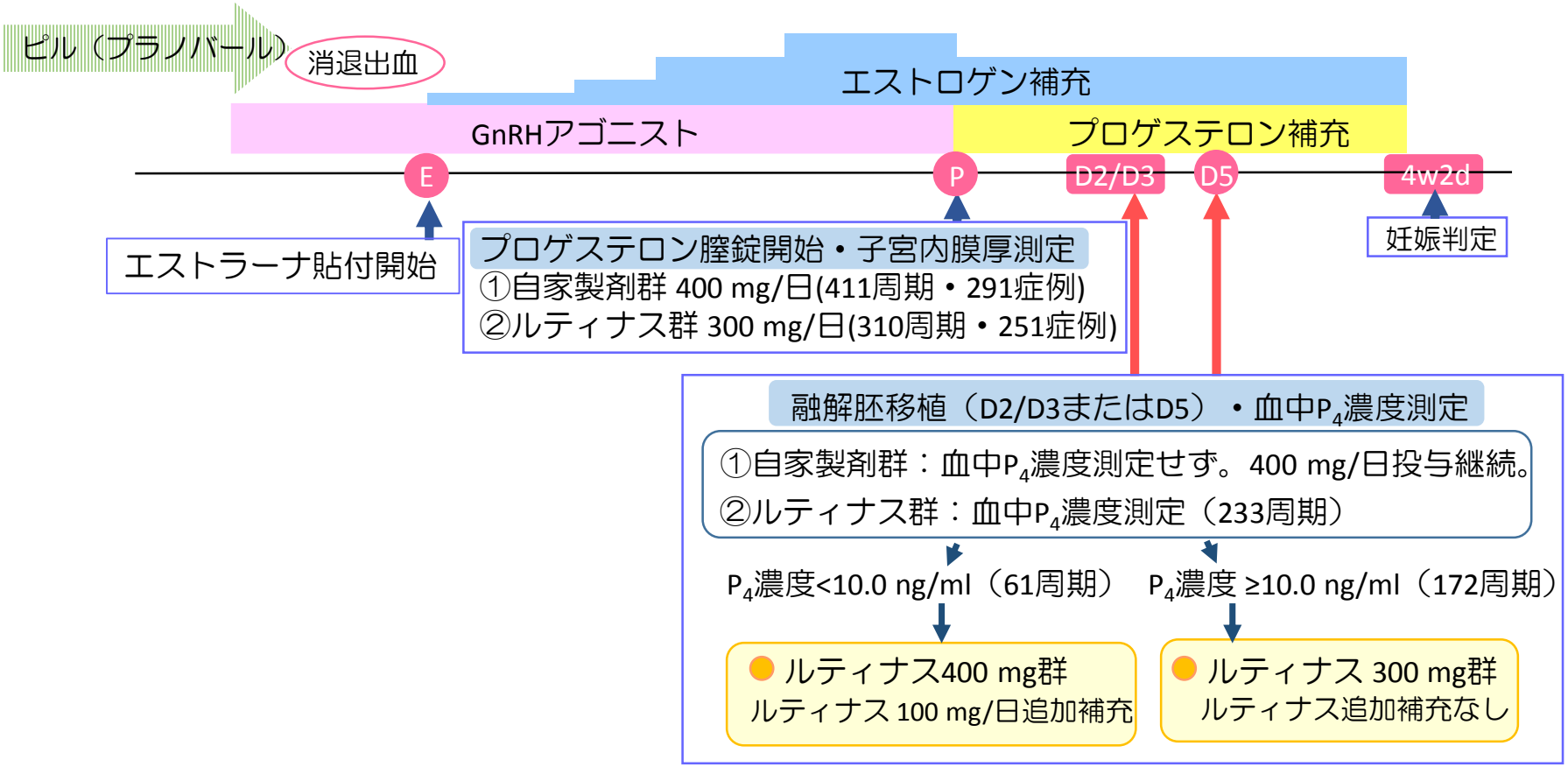
1. Blake E.J et al. Fertil Steril. 2010 ;94(4):1296-301
2. Check JH et al. Ther Clin Risk Manag. 2009;5(4):403-7
3. Cicinelli E. et al. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(1):55-8
4. フェリング株式会社 社内資料EASE survey in US, 2008

凍結融解胚移植における黄体ホルモン補充法（絹谷産婦人科）



黄体ホルモン補充法検討方法

対象：2014.1～2015.10　当院にてHRT周期下凍結融解胚移植（1個移植）を行った721周期（542症例）について後方視的に検討。



患者背景～自家製剤群・ルティナス 300 mg群・ルティナス400 mg群～

投与量/日	自家製剤			ルティナス					
	400 mg			300 mg			400 mg		
年齢 （平均±SD）	≤34 （32.0±1.9）	35-39 （37.0±1.5）	≥40 （41.8±1.6）	≤34 （31.9±1.8）	35-39 （37.0±1.4）	≥40 （41.7±1.5）	≤34 （32.1±2.0）	35-39 （37.0±1.5）	≥40 （42.0±1.7）
移植周期数 (n)	135 (96)	166 (118)	110 (77)	83 (67)	99 (76)	67 (56)	23 (20)	23 (19)	15 (13)
BMI	21.9±15.1	20.5±2.6	20.8±2.2	20.2±2.2	20.7±3.8	20.8±2.6	20.8±2.4	21.9±3.6	20.8±3.0
子宮内膜厚 (mm)	11.1±1.9	11.2±1.8	10.5±1.8	11.3±1.9[a]	10.2±1.8[a]	10.5±1.7	10.3±1.5	10.4±1.7	10.5±1.9

a: *p*=0.0005 (Dunnの多重比較検定)

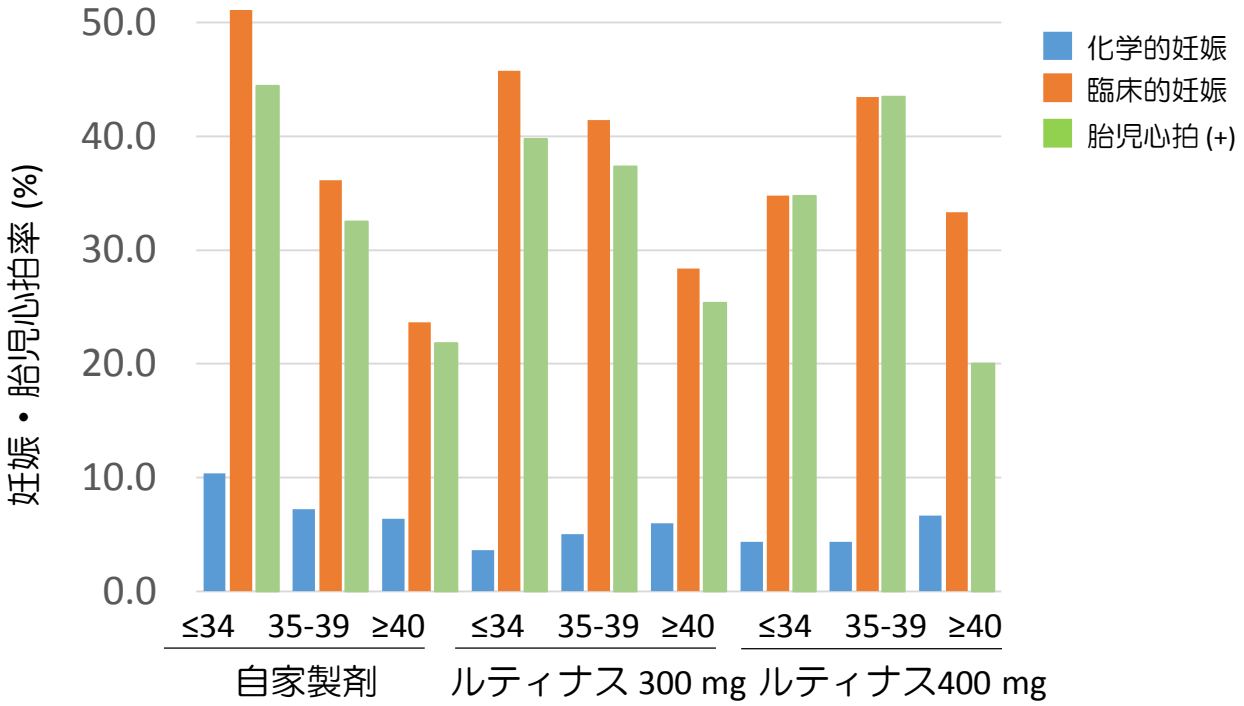
患者背景～ルティナス 300 mg群・ルティナス 400 mg群～

投与量/日	300 mg			400 mg		
年齢（平均±SD）	≤34（31.8±1.7）	35-39（37.0±1.4）	≥40（41.9±1.6）	≤34（32.1±2.0）	35-39（37.0±1.5）	≥40（42.0±1.7）
BMI	20.0±1.7	20.5±3.9	20.9±2.7	20.8±2.4	21.9±3.6	20.8±3.0
移植周期数 (n)	56 (46)	70 (56)	46 (38)	23 (20)	23 (19)	15 (13)
子宮内膜厚 (mm)	11.4±2.0[a]	10.3±1.8[a]	10.5±1.6	10.3±1.5	10.4±1.7	10.5±1.9
移植日血中E_2 (pg/ml)	452.9±261.8	489.5±282.8[b]	539.1±336.3	294.6±158.6[b]	337.0±204.2	452.7±424.6
移植日血中P_4 (ng/ml)	15.4±3.9[c, d, e]	15.3±4.3[f, g, h]	15.4±3.6[i, j, k]	8.4±2.1[c, f, i]	7.4±1.4[d, g, j]	7.8±2.6[e, h, k]

a: p=0.0013　b: p=0.0292　c-k: p< 0.0001

(Dunnの多重比較検定)

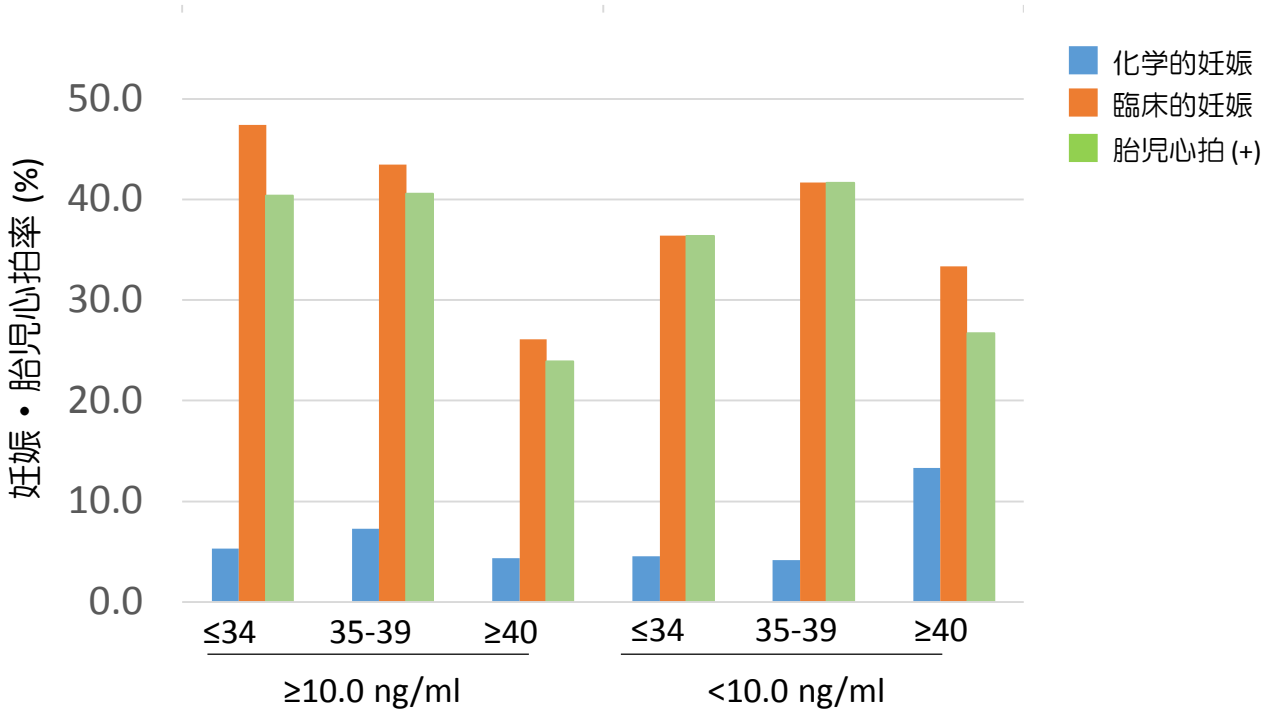
プロゲステロン膣剤の違いと凍結融解胚移植の成績



年齢	自家製剤			ルティナス300 mg			ルティナス 400 mg			*p*
	≤34	35-39	≥40	≤34	35-39	≥40	≤34	35-39	≥40	
化学的妊娠 (%)	10.4	7.2	6.4	3.6	5.1	6.0	4.3	4.3	6.7	ns
臨床的妊娠 (%)	**51.1**	**36.1**	**23.6**	**45.8**	**41.4**	**28.4**	**34.8**	**43.5**	**33.3**	**ns**
胎児心拍 (%)	44.4	32.5	21.8	39.8	37.4	25.4	34.8	43.5	20.0	ns

p: χ^2検定

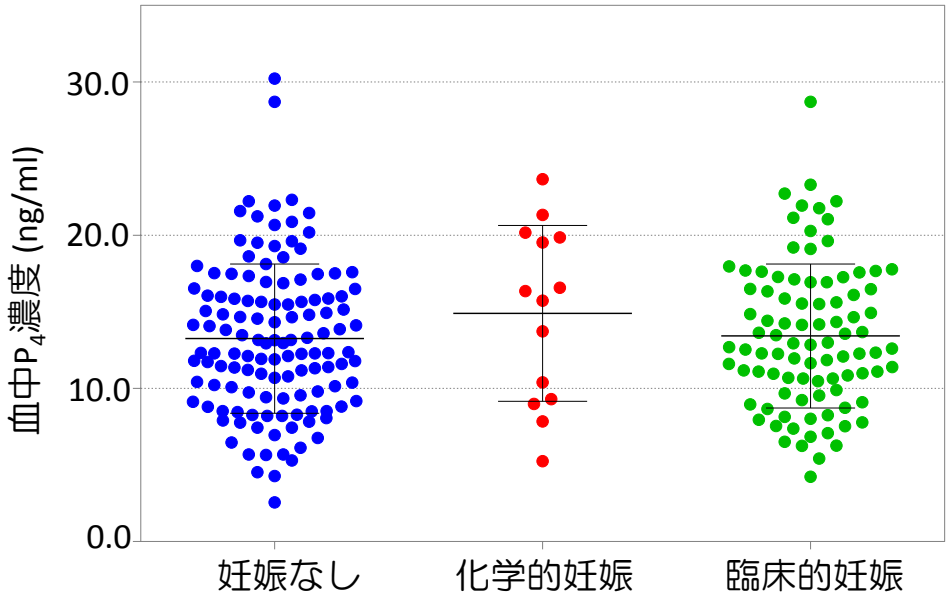
血中P_4濃度と凍結融解胚移植の成績



血中P_4濃度 / 年齢	≥10.0 ng/ml			<10.0 ng/ml			*p*
	≤34	35-39	≥40	≤34	35-39	≥40	
化学的妊娠 (%)	5.3	7.2	4.3	4.5	4.2	13.3	ns
臨床的妊娠 (%)	**47.4**	**43.5**	**26.1**	**36.4**	**41.7**	**33.3**	**ns**
胎児心拍 (%)	40.4	40.6	23.9	36.4	41.7	26.7	ns

p: χ^2検定

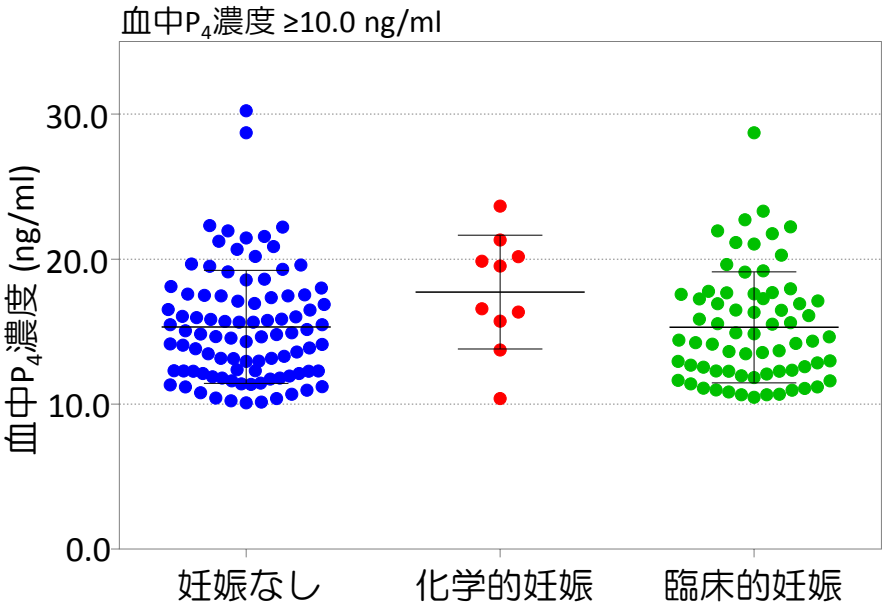
妊娠有無別の血中P_4濃度の分布

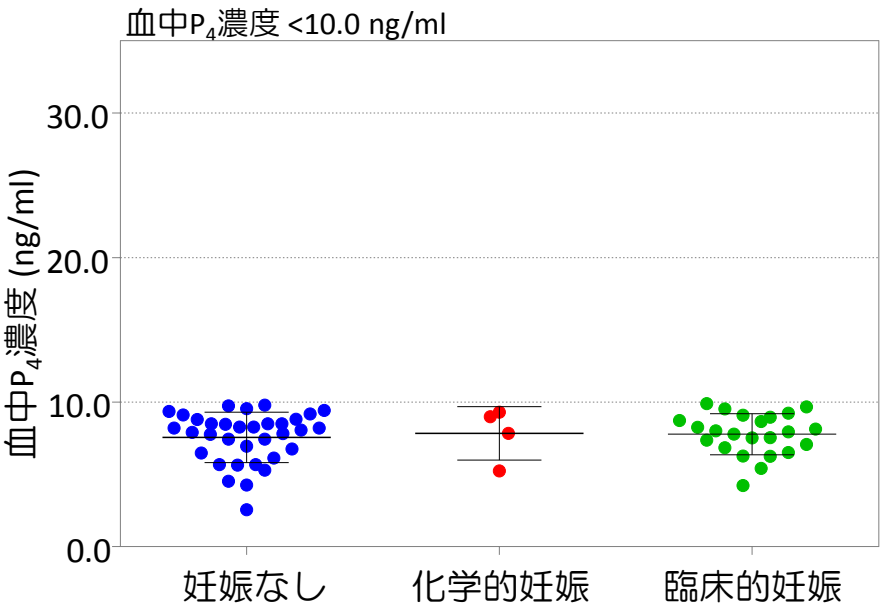


	血中P_4濃度 (ng/ml)		
	平均±SD（中央値）	最低値	最高値
妊娠なし（127周期）	13.3±4.9（12.9）	2.55	30.23
化学的妊娠（14周期）	14.9±5.7（16.0）	5.24	23.65
臨床的妊娠周期（92周期）	13.4±4.7（12.8）	**4.23**	28.71

p: ns (Kruskal-Wallis検定)

血中P_4濃度と妊娠の有無

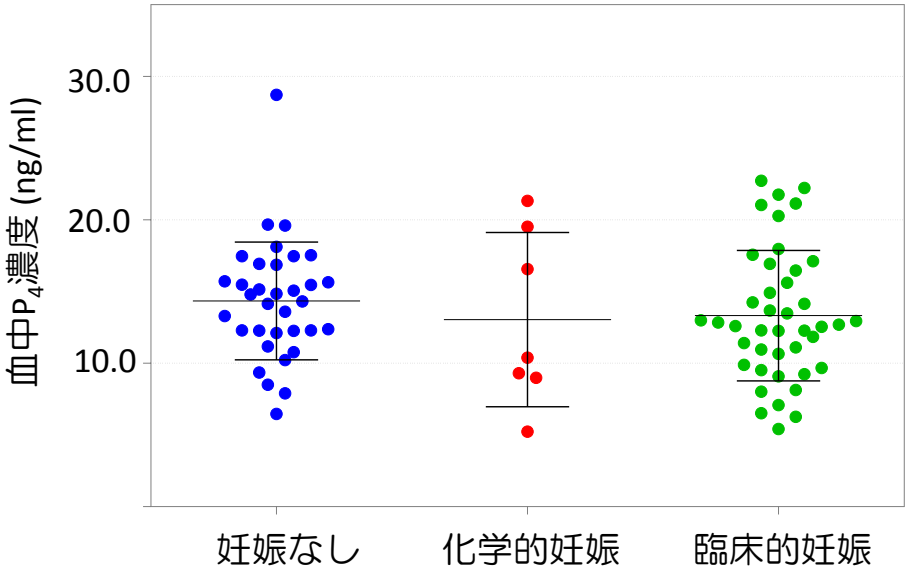




	血中P_4濃度 (ng/ml) （平均±SD） （周期数） [中央値]			
	妊娠なし	化学的妊娠	臨床的妊娠	*p*
≥10.0 ng/ml	15.3±3.9 (93) [14.8]	17.7±3.9 (10) [18.1]	15.3±3.8 (69) [14.4]	ns
<10.0 ng/ml	7.6±1.7 (34) [8.1]	7.8±1.8 (4) [8.4]	7.8±1.4 (23) [8.0]	ns

p: Kruskal-Wallis検定

血中P_4濃度と妊娠の有無（良好胚盤胞移植周期(83周期)、臨床的妊娠率：50.6%）



	血中P_4濃度 (ng/ml)		
	平均±SD (中央値)	最低値	最高値
妊娠なし（34周期）	14.4±4.1（14.6）	6.47	28.71
化学的妊娠（7周期）	13.1±6.1（10.4）	5.24	21.32
臨床的妊娠周期（42周期）	13.3±4.6（12.6）	**5.42**	22.72

p: ns (Kruskal-Wallis検定）

小活１

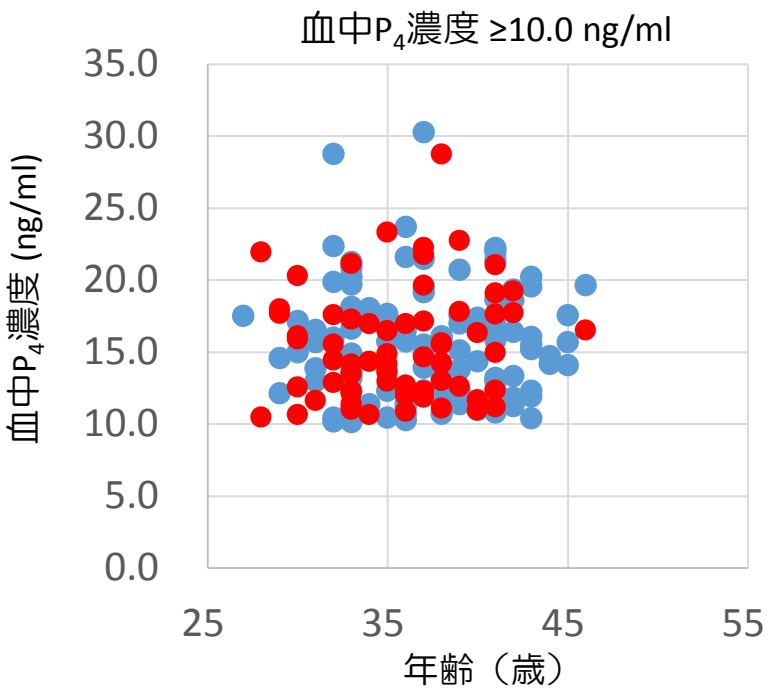
1.プロゲステロン自家製剤とルティナス膣錠 (300 mg または400 mg/日）では、臨床成績（化学的妊娠率、臨床的妊娠率、胎児心拍率）に有意な差は認められなかった。

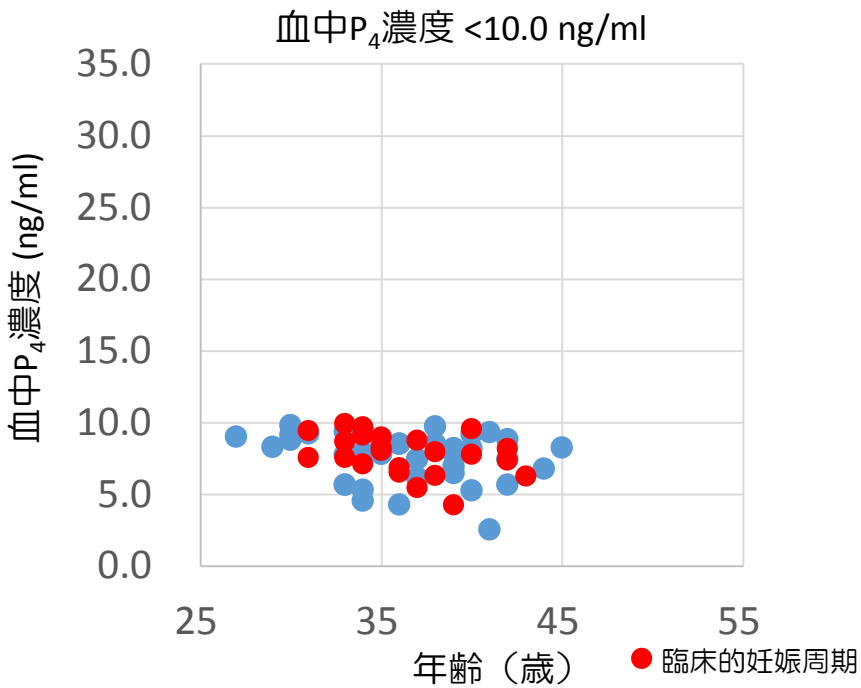
2.胚移植日の血中P_4濃度（<10.0 ng/mlと≥ 10.0 ng/ml）の違いによる臨床成績（化学的妊娠率、臨床的妊娠率、胎児心拍率）に差は認められなかった。

3.妊娠の有無と胚移植日の血中P_4濃度の分布に関連性は認められなかった

4. 良好胚盤胞移植周期に限定しても、胚移植日の血中P_4濃度と臨床成績（化学的妊娠率、臨床的妊娠率、胎児心拍率）に関連性は認められなかった。

血中P_4濃度と年齢





血中P_4濃度	年齢	p*	血中P_4濃度 (ng/ml)（平均±SD）[中央値]			p**
			≤34	35-39	≥40	
≥10.0 ng/ml	36.6±4.2	ns	15.4±3.8 (57) [14.8]	15.4±4.3 (69) [14.2]	15.6±3.4 (46) [15.6]	ns
<10.0 ng/ml	36.3±4.0		8.1±1.6 (22) [8.7]	7.4±1.4 (24) [7.9]	7.4±1.9 (15) [7.8]	ns

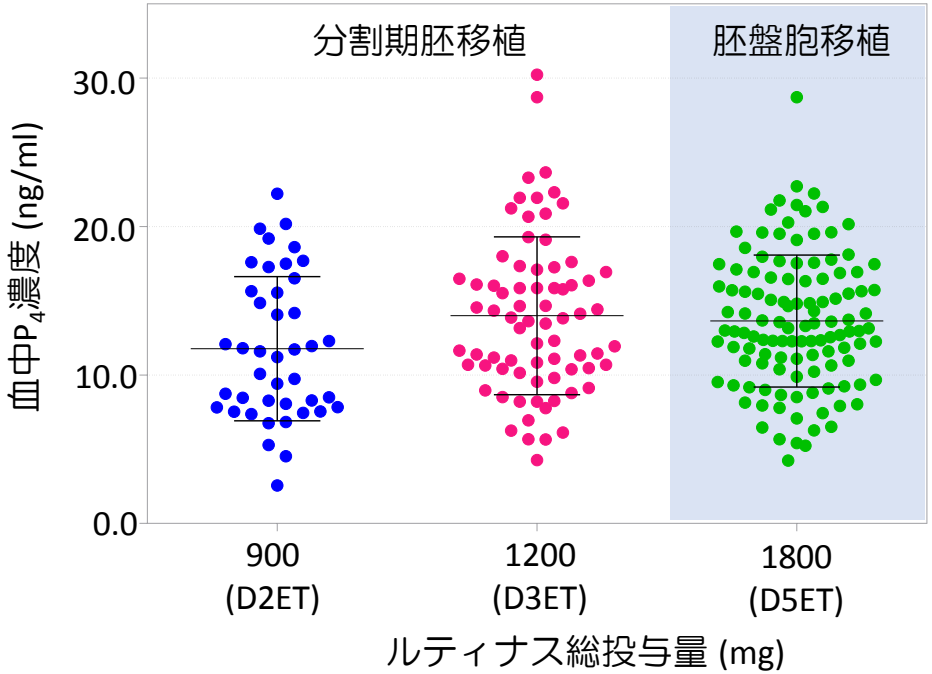
*: Mann-Whitney検定
**: Kruskal-Wallis検定

血中P_4濃度に影響を及ぼす因子（D2・D3・D5移植）～多重回帰分析～

回帰統計	
重相関 R	0.22
重決定 R2	0.05
補正 R2	0.02
標準誤差	4.82
観測数	233

	係数	標準誤差	t	*p*
切片	12.70	4.66	2.73	0.01
BMI	**-0.20**	**0.12**	**-1.65**	**0.10**
子宮内膜厚	**0.29**	**0.18**	**1.61**	**0.11**
移植日までのルティナス総投与量	**0.00**	**0.00**	**1.46**	**0.15**
良好胚/不良胚	-0.98	0.75	-1.30	0.19
原発性不妊/続発性不妊	-0.61	0.64	-0.96	0.34
年齢	0.07	0.08	0.81	0.42
不妊原因 （男性/不明/排卵/卵管/高齢)	-0.16	0.30	-0.55	0.59

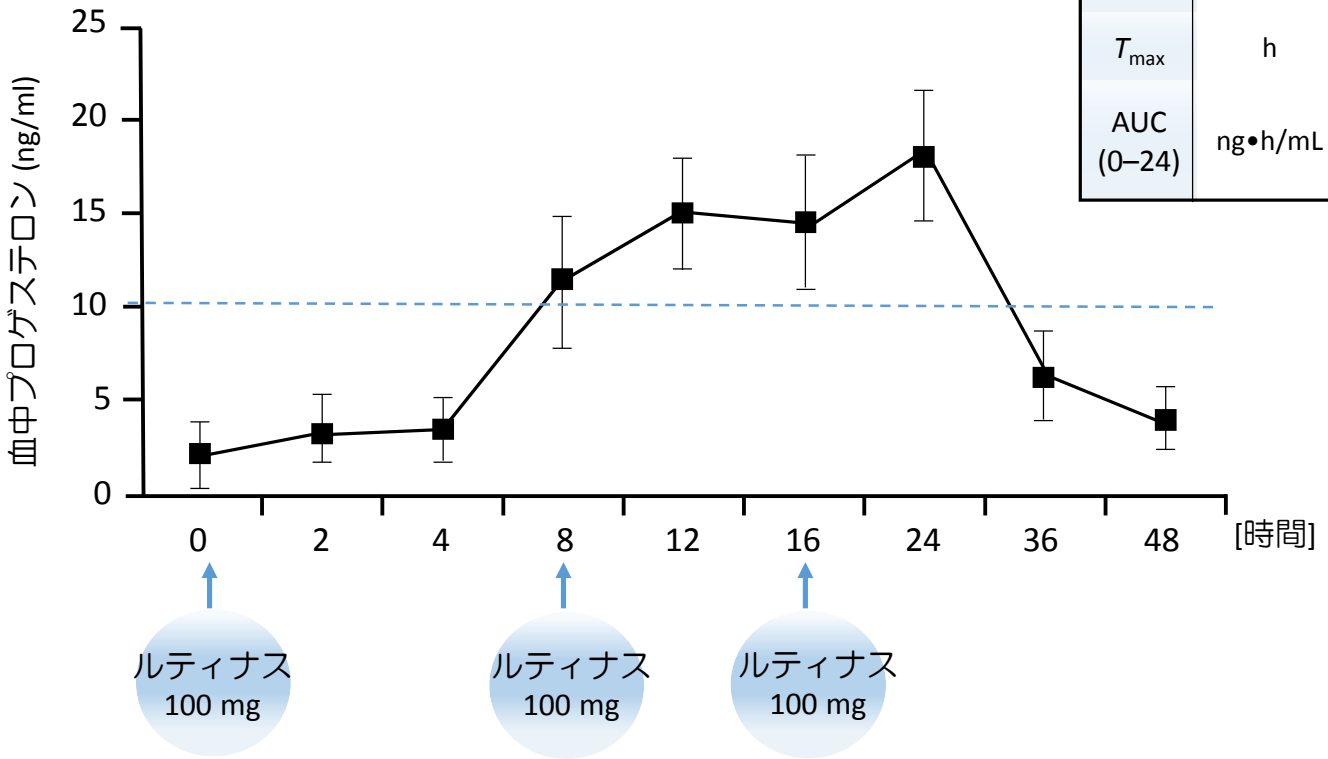
血中P_4濃度とルティナス総投与量



ルティナス総投与量 (mg) (周期数)	900 (42)	1200 (74)	1800 (117)	p**
血中P_4濃度 (ng/ml) （平均±SD） （中央値）	11.8±4.9* (11.4)	14.0±5.3 (13.7)	13.6±4.4* (13.1)	ns

*p=0.07 (Dunnの多重比較検定)
** p: Kruskal-Wallis検定

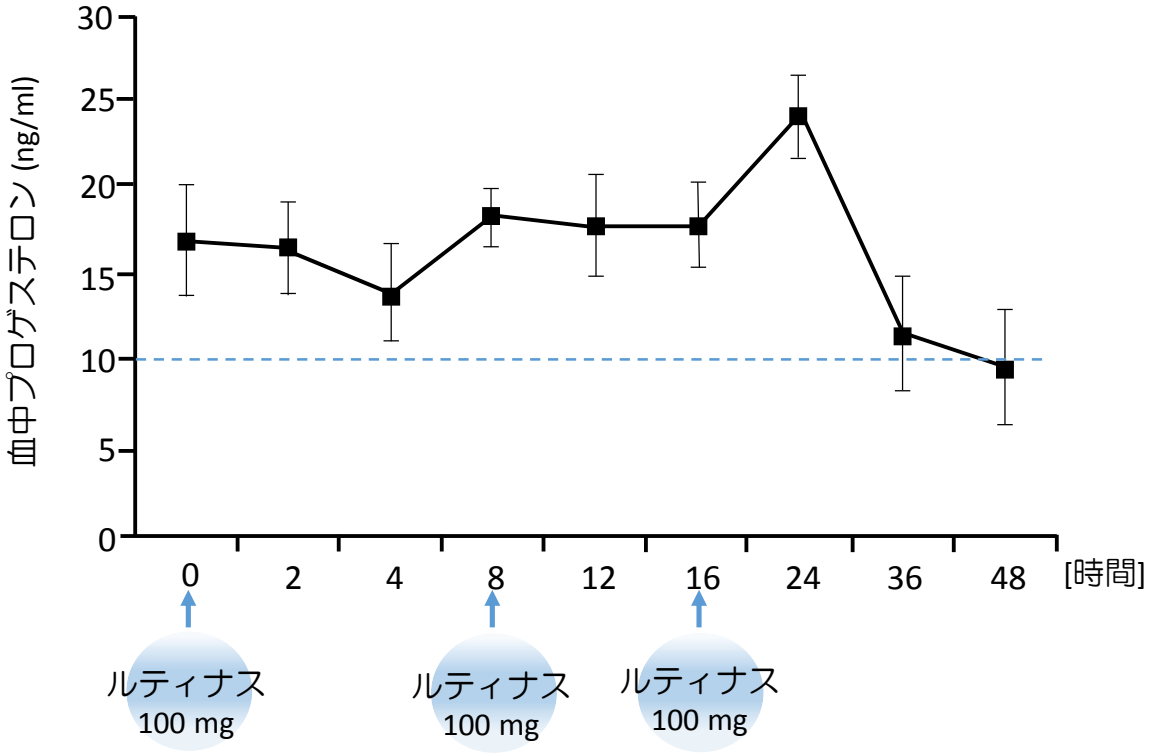
ルティナス投与時間と血中P_4濃度の推移（単日投与: ルティナス 100 mg x 3回/日）



		血中P濃度 (mean±SEM)
C_{max}	ng/mL	19.8 ± 2.9
T_{max}	h	17.3 ± 3.0
AUC (0–24)	ng•h/mL	284 ± 58

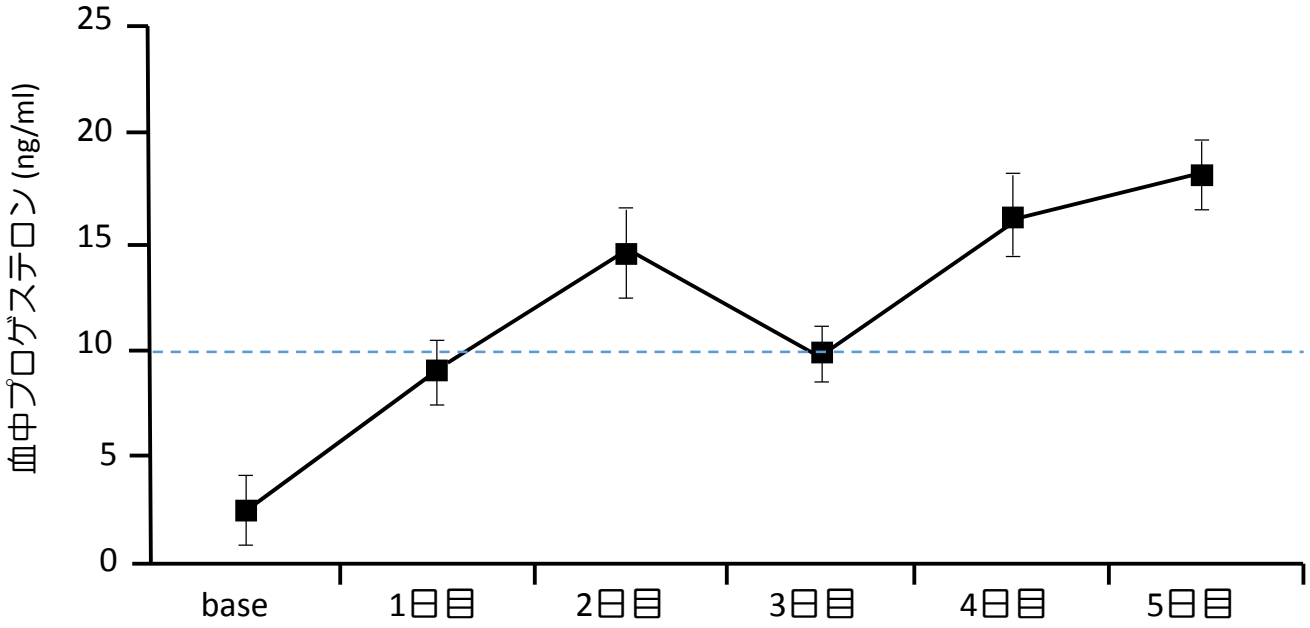
Blake EJ et al., Fertil Steril. 94 (4): 1296-301, 2010より抜粋

ルティナス連日投与と血中P_4濃度の推移（5日目）



Blake EJ et al., Fertil Steril. 94 (4): 1296-301, 2010より抜粋

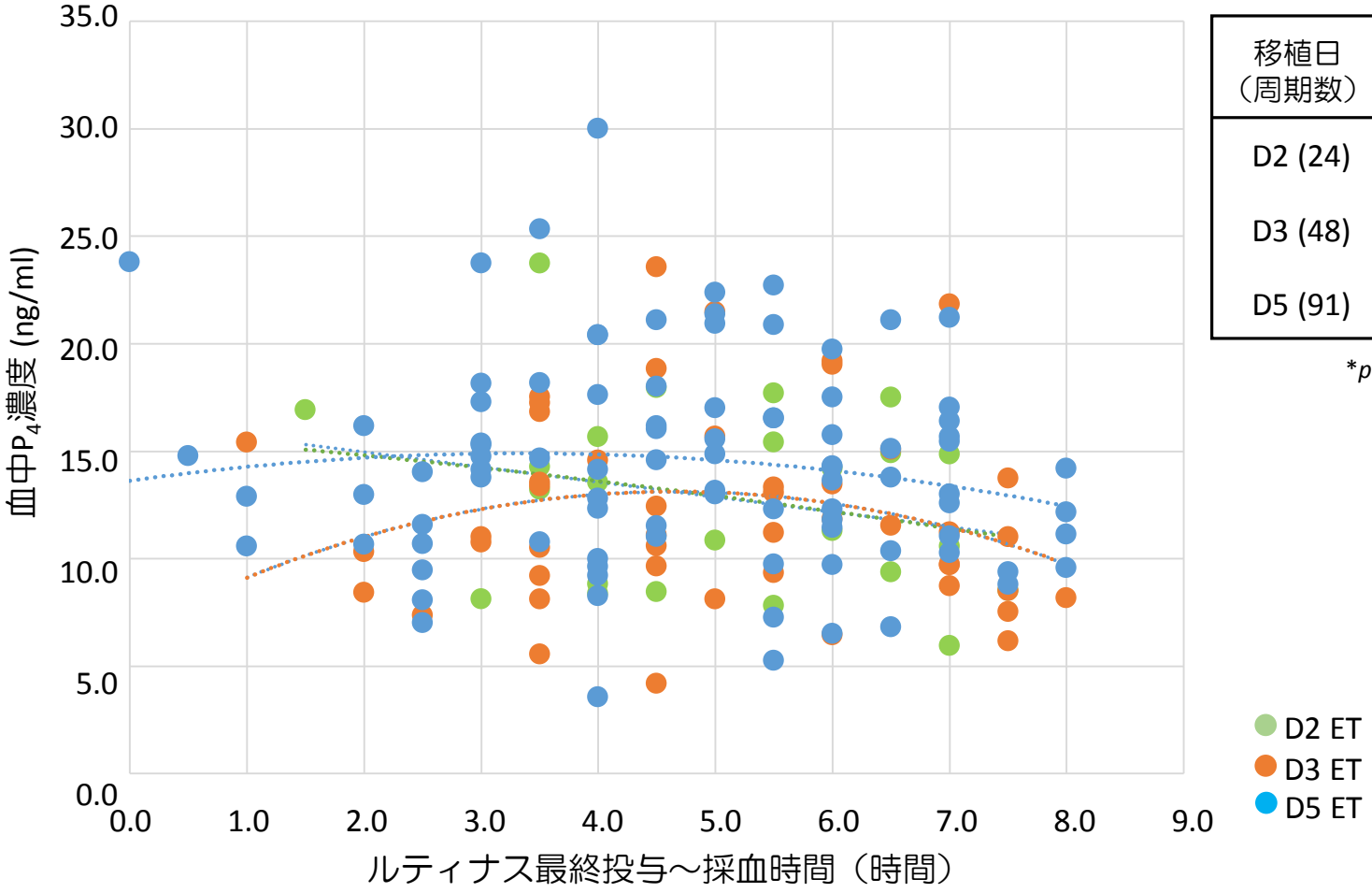
ルティナス連日投与と血中P_4濃度の推移（ルティナス100 mg × 3回/日）



血中P_4濃度は、投与初回から24-32時間で定常状態に達する。

Blake EJ et al., Fertil Steril. 94 (4): 1296-301, 2010より抜粋

移植日別の血中P_4濃度とホルモン測定時間（ルティナス最終投与から採血までの経過時間）



移植日（周期数）	血中P_4濃度 (ng/ml) 平均±SD (中央値)
D2 (24)	12.8±4.3 (13.4)
D3 (48)	12.3±4.5 (11.2)*
D5 (91)	14.3±4.8 (14.1)*

*p=0.04 (Dunnの多重比較検定）

小活２

１.血中P_4濃度に有意に影響を及ぼす患者因子を確認することはできなかったが、子宮内膜厚、BMI、胚移植日までのルティナス総投与量が影響を及ぼす可能性がある。

２.ルティナス投与期間が短いと、長い場合と比較して血中P_4濃度は低値となる傾向があり、 ルティナス最終投与からの時間の影響を受けやすい可能性がある。

結論

1.ルティナス膣錠による黄体ホルモン補充により、プロゲステロン自家製剤と同様の臨床成績が得られる。

2.ルティナス膣錠で黄体ホルモン補充を行う場合の血中P_4濃度は、一般的な黄体機能不全の基準である10.0 ng/mlよりもかなり低い閾値で臨床成績との関連が考えられる。

3.ルティナス膣錠投与期間と最終投与時間を考慮して、血中P_4濃度の測定あるいは判断を行う必要がある。

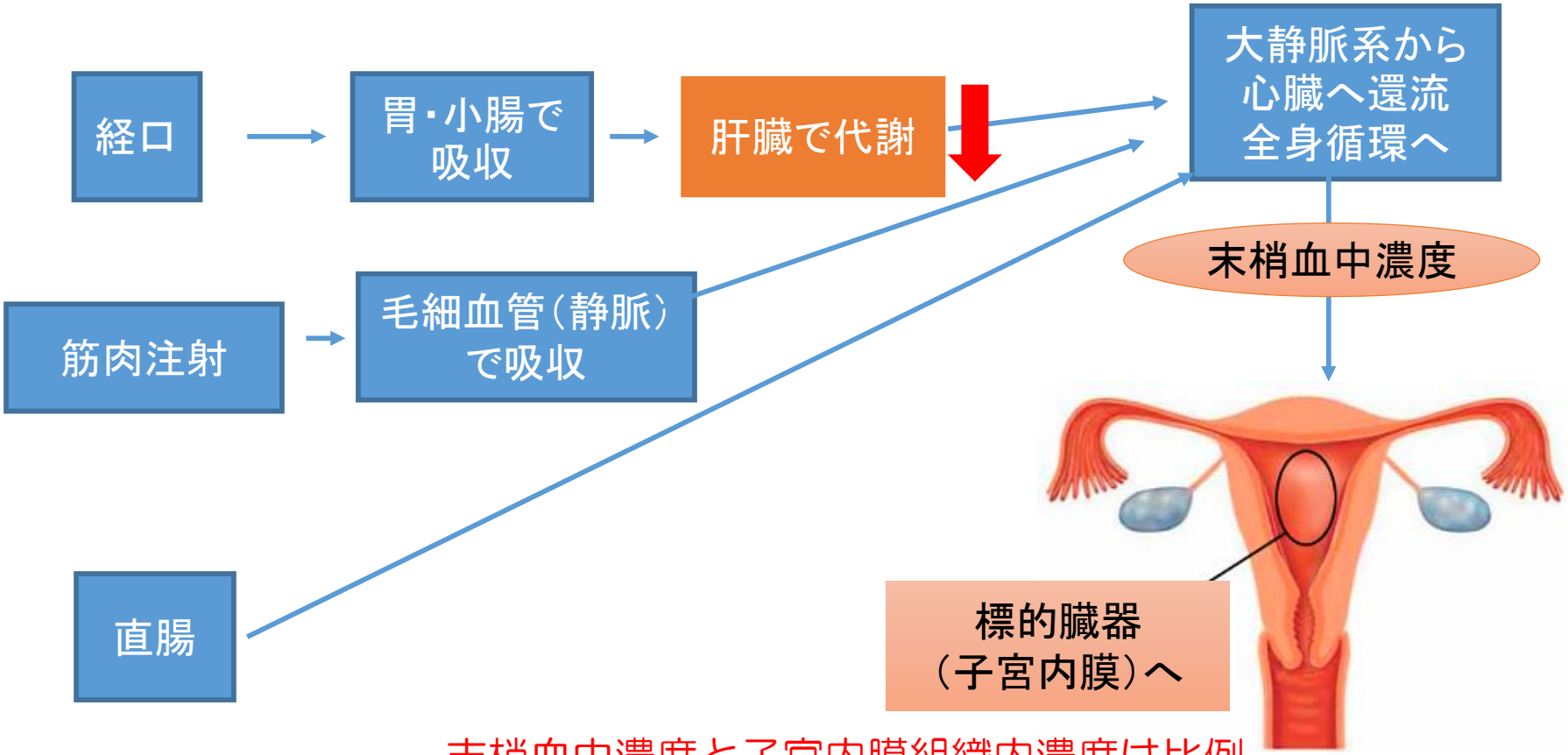
今回の検討での疑問点

Q-1　血中P_4濃度が個々で大きく異なるのはなぜか？

Q-2　血中P_4濃度を測定する意味はあるのか？
他に黄体ホルモン補充の効果を判断するよい指標はあるか？

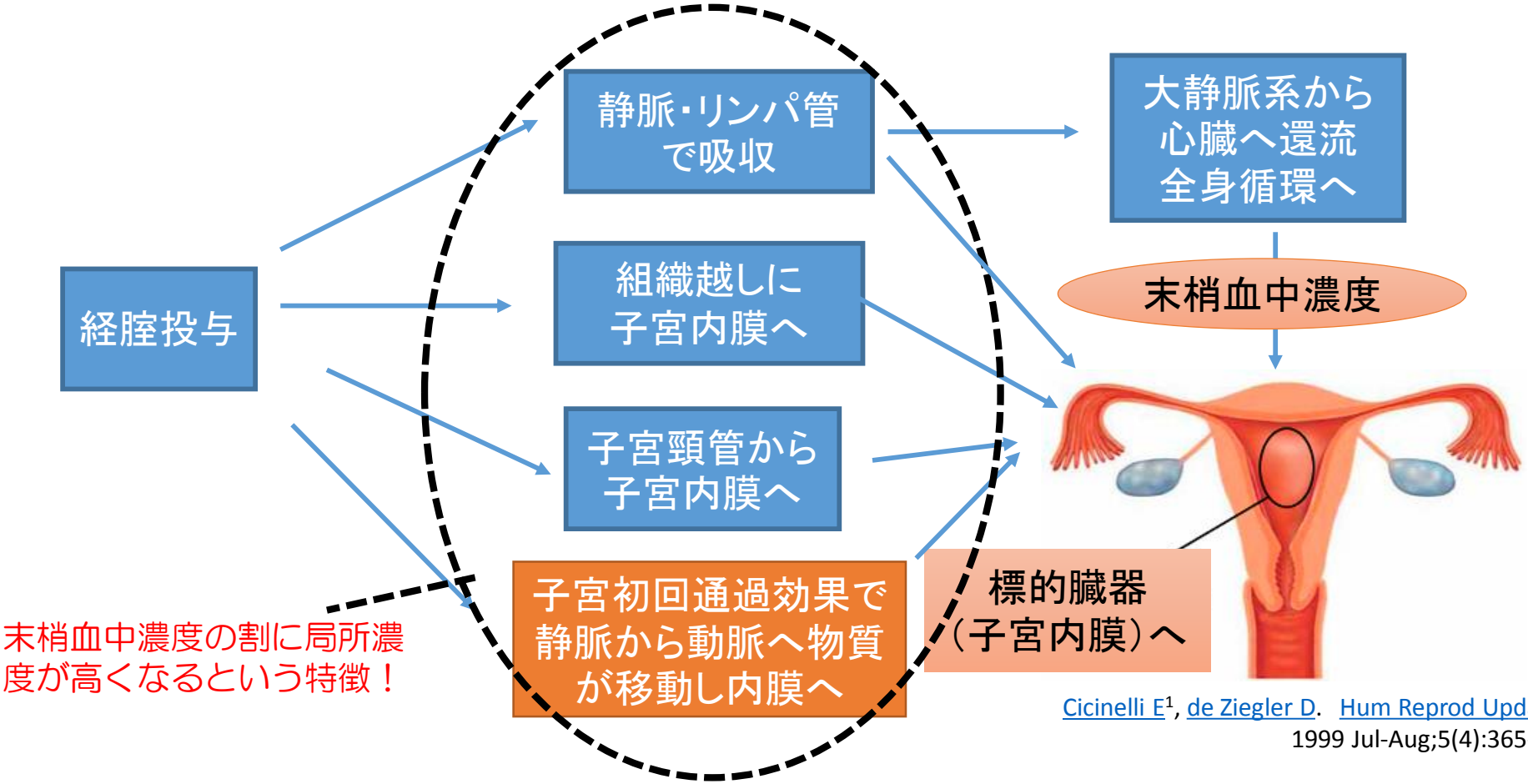
Q-3　妊娠する(胚を受容する)ために必要な最低血中P_4濃度（閾値）はあるか？
あればそれはいくつなのか？

薬物動態の基本



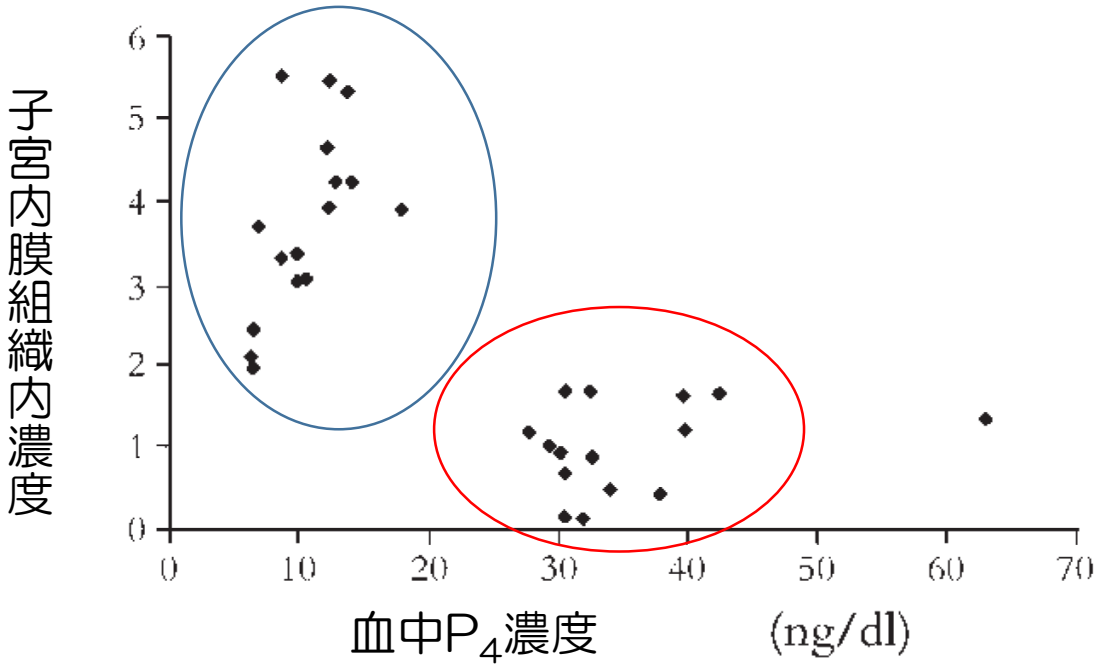
末梢血中濃度と子宮内膜組織内濃度は比例

経腟投与→子宮内膜へ直接移行する４つのルート



Cicinelli E[1], de Ziegler D. Hum Reprod Update. 1999 Jul-Aug;5(4):365-72.

投与経路別の末梢血中濃度と子宮内膜組織内濃度



閉経女性32名にプロゲステロンとして経腟ゲル50mｇ　or　筋肉注射50mｇを投与

Gynecol Endocrinol. 2004 May;18(5):240-3.Ficicioglu