

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

効能又は効果、用法及び用量、使用上の注意改訂のお知らせ

処方箋医薬品*

経口黄体ホルモン製剤
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル錠

ヒスロン[®]錠 5

2022年3-4月

協和キリン株式会社

*注意 — 医師等の処方箋により使用すること

この度、標記製品の「効能又は効果」、「用法及び用量」が追加承認されたことに伴い、「使用上の注意」を改訂いたしました。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

(改訂箇所を抜粋、下線部追記、点線部削除)

改訂後(下線部)	← 改訂前
<p>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 <u>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)、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、切迫流産、習慣性流産、調節卵巣刺激下における早発排卵の防止</u></p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意 (切迫流産、習慣性流産) 5.1 本剤を妊娠維持の目的で投与する場合は、黄体機能不全によると考えられる流産にとどめること。また、妊娠状態が継続しているか否か確かめること。 <u>(生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整)</u> 5.2 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、<u>妊娠率や生産率が低下する可能性がある</u>ので、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。[15.1.2 参照] <u>(調節卵巣刺激下における早発排卵の防止)</u> 5.3 新鮮胚移植を予定していない場合のみに用いること。</p>	<p>4. 効能又は効果 無月経、月経周期異常(稀発月経、多発月経)、月経量異常(過少月経、過多月経)、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、切迫流産、習慣性流産</p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意 (切迫流産、習慣性流産) 本剤を妊娠維持の目的で投与する場合は、黄体機能不全によると考えられる流産にとどめること。また、妊娠状態が継続しているか否か確かめること。</p>

改訂後(下線部)	← 改訂前
<p>6. 用法及び用量 <u>〈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)、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、切迫流産、習慣性流産〉</u> メドロキシプロゲステロン酢酸エステルとして、通常成人1日2.5～15mgを1～3回に分割経口投与する。</p> <p><u>〈調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉</u> メドロキシプロゲステロン酢酸エステルとして、通常、月経周期2～5日目より1日10mgを1又は2回に分割経口投与する。患者の状態により1日5mgまで減量できる。</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意 <u>〈調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉</u> 本剤の投与は卵胞成熟の誘発当日まで継続すること。</p> <p>8. 重要な基本的注意 <u>〈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、調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉</u> 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。</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1～9.3 省略(変更なし) 9.4 生殖能を有する者 <u>〈無月経、月経周期異常(稀発月経、多発月経)、月経量異常(過少月経、過多月経)、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症〉</u> 問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを十分確認すること。</p> <p>9.5 妊婦 9.5.1 大量又は長期投与を避けること。妊娠初期、中期に投与した場合には、女子胎児の外性器の男性化又は男性胎児の女性化が起こることがある。 9.5.2 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報告がある。</p> <p>9.6 省略(変更なし)</p> <p>15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 経口製剤での臨床試験成績はないが、外国において、本剤有効成分を含有する筋注製剤の長期投与で骨密度の減少が認められたとの報告がある。</p>	<p>6. 用法及び用量 メドロキシプロゲステロン酢酸エステルとして、通常成人1日2.5～15mgを1～3回に分割経口投与する。</p> <p>(新設)</p> <p>(新設)</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1～9.3 省略 9.4 生殖能を有する者 <u>〈無月経、月経周期異常(稀発月経、多発月経)、月経量異常(過少月経、過多月経)、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症〉</u> 問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを十分確認すること。<u>[9.5参照]</u></p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。なお、大量又は長期投与を避けること。妊娠初期、中期に投与した場合には、女子胎児の外性器の男性化又は男性胎児の女性化が起こることがある。また、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報告がある。<u>[9.4、16.3.3参照]</u></p> <p>9.6 省略</p> <p>15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 経口製剤での臨床試験成績はないが、外国において、本剤有効成分を含有する筋注製剤の長期投与で骨密度の減少が認められたとの報告がある。</p>

改訂後(下線部)	←	改訂前
<p><u>15.1.2 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¹⁾。[5.2参照]</u></p> <p>15.2 省略(変更なし)</p>		<p>15.2 省略</p>

1) Farquhar C, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2017: CD006109

「使用上の注意」の全文は、4～5ページをご参照ください。

【改訂理由】

1. 「4. 効能又は効果」、「6. 用法及び用量」

2022年3月11日付で、調節卵巣刺激下における早発排卵の防止に対する「効能又は効果」、「用法及び用量」が承認されたこと、また、2022年3月18日付で、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整に対する「効能又は効果」、「用法及び用量」が承認されたことによるものです。

2. 「5. 効能又は効果に関連する注意 5.2」、「15. その他の注意 15.1 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ことから、追記しました。

3. 「5. 効能又は効果に関連する注意 5.3」

PPOS法 (Progestin-primed Ovarian Stimulation) では、本剤によって子宮内膜の脱落膜化が卵巣刺激の早期より起こるため、新鮮胚移植が不可能となり、凍結融解胚移植を前提とした調節卵巣刺激のみが適応となることから、追記しました。

4. 「7. 用法及び用量に関連する注意」

本剤の有効性を担保する上で重要であることから、設定しました。

5. 「8. 重要な基本的注意」

本剤を〈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、調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉の「効能又は効果」で使用する場合、不妊治療に十分な知識及び経験のある医師によって使用されるべきであること、また、類薬の添付文書の記載も参考として、追記しました。

6. 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」

「効能又は効果」、「用法及び用量」の承認にあわせて記載整備を行いました。

〔効能又は効果〕、〔用法及び用量〕、〔使用上の注意〕全文

ヒスロン錠5

(下線部分：改訂箇所)

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 脳梗塞、心筋梗塞、血栓性静脈炎等の血栓性疾患又はその既往歴のある患者〔血栓症を起こすおそれがある。〕
〔11.1.1参照〕
- 2.2 重篤な肝障害・肝疾患のある患者〔9.3.1参照〕
- 2.3 診断未確定の性器出血、尿路出血のある患者〔病因を見のがすおそれがある。〕
- 2.4 稽留流産の患者〔妊娠維持作用により子宮内で死亡している胎児の排出が困難になるおそれがある。〕
- 2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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)、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、切迫流産、習慣性流産、調節卵巣刺激下における早発排卵の防止

5. 効能又は効果に関連する注意

〈切迫流産、習慣性流産〉

5.1 本剤を妊娠維持の目的で投与する場合は、黄体機能不全によると考えられる流産症にとどめること。また、妊娠状態が継続しているか否か確かめること。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

5.2 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巣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。〔15.1.2参照〕

〈調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉

5.3 新鮮胚移植を予定していない場合のみに用いること。

6. 用法及び用量

〈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)、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、切迫流産、習慣性流産〉

メドロキシプロゲステロン酢酸エステルとして、通常成人1日2.5～15mgを1～3回に分割経口投与する。

〈調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉

メドロキシプロゲステロン酢酸エステルとして、通常、月経周期2～5日目より1日10mgを1又は2回に分割経口投与する。患者の状態により1日5mgまで減量できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉

本剤の投与は卵巣成熟の誘発当日まで継続すること。

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、調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患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。

9.1.2 うつ病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、病態に影響を与えるおそれがある。

9.1.3 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、症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 片頭痛、喘息、慢性の肺機能障害又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.5 糖尿病の患者

糖尿病が悪化することがある。

9.1.6 ポルフィリン症の患者

症状が悪化するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎障害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。

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。作用が増強されるおそれがある。〔2.2参照〕

9.4 生殖能を有する者

〈無月経、月経周期異常 (稀発月経、多発月経)、月経量異常 (過少月経、過多月経)、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症〉

問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを十分確認すること。

9.5 妊婦

9.5.1 大量又は長期投与を避けること。妊娠初期、中期に投与した場合には、女子胎児の外性器の男性化又は男性胎児の女性化が起こることがある。

9.5.2 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・卵巣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報告がある。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁移行が認められている。〔16.3.4参照〕

10. 相互作用

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホルモン剤 黄体ホルモン 卵巣ホルモン 副腎皮質ホルモン 等	血栓症を起こすおそれが高くなる。	ともに血栓症を起こすおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症（頻度不明）

脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、腸間膜血栓症、網膜血栓症、血栓性静脈炎等の重篤な血栓症があらわれたとの報告がある。[2.1参照]

11.1.2 うっ血性心不全（頻度不明）

11.1.3 ショック（頻度不明）

呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、じん麻疹等のアナフィラキシーを伴うことがあるので、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し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

11.1.4 乳頭水腫（頻度不明）

視力の低下又は消失、眼球突出、複視、片頭痛が急にあらわれた場合には、投与を一時中止し、眼科的検査を行うこと。その結果、乳頭水腫であると診断された場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹
肝臓		肝機能の異常、黄疸
電解質異常		浮腫、体重増加
消化器	腹痛、悪心・嘔吐、腹部膨満	食欲不振、下痢
精神神経系		めまい、頭痛、眠気、神経過敏、不眠、抑うつ
内分泌		乳房痛、月経異常、子宮出血、乳汁漏出、満月様顔貌、無月経、子宮腔部びらん、帯下の変化
糖代謝		耐糖能異常
全身症状	悪寒	倦怠感、発熱
皮膚・粘膜		脱毛、多毛、ざ瘡、そう痒感、じん麻疹

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与により、以下の検査値が低値を示す可能性がある。

- ・血清又は尿中ステロイドホルモン(コルチゾール、エストロゲン、プロゲステロン等)
- ・血清又は尿中ゴナドトロピン(黄体形成ホルモン等)
- ・性ホルモン結合グロブリン

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 経口製剤での臨床試験成績はないが、外国において、本剤有効成分を含有する筋注製剤の長期投与で骨密度の減少が認められたとの報告がある。

15.1.2 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¹⁾。[5.2参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌに投与すると乳房に小結節が生じ、そのうちいくつかは悪性であったとの報告及びサルに投与すると子宮内膜癌を生じたとの報告がある。

医薬品添付文書改訂情報については、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)」に最新の電子添文並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されますので、ご参照ください。

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150