

— 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。 —

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

抗悪性腫瘍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H錠 200mg

2024年12月 - 2025年1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「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】

ヒスロン錠5

(改訂箇所を抜粋、下線部追記及び変更)

改訂後(下線部)	←	改訂前
<p>8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉</p> <p>8.1 <u>メドロキシプロゲステロン酢酸エステルの投与後に髄膜腫が報告されている。本剤投与中は、頭痛、運動麻痺、視力視野障害、脳神経麻痺、けいれん発作、認知機能の変化等の髄膜腫を示唆する症状に注意し、必要に応じて画像検査を実施すること。髄膜腫と診断された場合は本剤の投与中止を検討すること。投与中止後に髄膜腫が縮小した症例が報告されている。[9.1.7、15.1.3 参照]</u></p> <p>〈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〉</p> <p>8.2 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>8. 重要な基本的注意 (新設)</p> <p>〈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〉</p> <p>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>

改訂後(下線部)	← 改訂前
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1～9.1.6 省略(変更なし)</p> <p>9.1.7 髄膜腫又はその既往歴のある患者 <u>髄膜腫や原疾患の状態を踏まえ、本剤投与の必要性を検討すること。[8.1、15.1.3参照]</u></p> <p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1～15.1.2 省略(変更なし)</p> <p>15.1.3 海外の疫学調査において、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルを使用している女性では、使用していない女性と比較して髄膜腫の発生リスクが高かった(オッズ比5.55(95%信頼区間: 2.27-13.56))との報告がある*。[8.1、9.1.7参照]</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1～9.1.6 省略 (新設)</p> <p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1～15.1.2 省略 (新設)</p>

※Noémie Roland, et al.: BMJ, 2024; 384: e078078

ヒスロンH錠 200mg

改訂後(下線部)	← 改訂前
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1～8.2 省略(変更なし)</p> <p>8.3 <u>メドロキシプロゲステロン酢酸エステルの投与後に髄膜腫が報告されている。本剤投与中は、頭痛、運動麻痺、視力視野障害、脳神経麻痺、けいれん発作、認知機能の変化等の髄膜腫を示唆する症状に注意し、必要に応じて画像検査を実施すること。髄膜腫と診断された場合は本剤の投与中止を検討すること。投与中止後に髄膜腫が縮小した症例が報告されている。[9.1.7、15.1.3参照]</u></p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1～9.1.6 省略(変更なし)</p> <p>9.1.7 髄膜腫又はその既往歴のある患者 <u>髄膜腫や原疾患の状態を踏まえ、本剤投与の必要性を検討すること。[8.3、15.1.3参照]</u></p> <p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1～15.1.2 省略(変更なし)</p> <p>15.1.3 海外の疫学調査において、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルを使用している女性では、使用していない女性と比較して髄膜腫の発生リスクが高かった(オッズ比5.55(95%信頼区間: 2.27-13.56))との報告がある*。[8.3、9.1.7参照]</p>	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1～8.2 省略 (新設)</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1～9.1.6 省略 (新設)</p> <p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1～15.1.2 省略 (新設)</p>

※Noémie Roland, et al.: BMJ, 2024; 384: e078078

「使用上の注意」の全文は、4～7ページをご参照ください。

【改訂理由】

2023年12月8日、本剤のGlobal Safety Database holderであるPfizer社により、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル（150mg、注射剤）の長期使用は、頭蓋内髄膜腫のリスク上昇と関連することが示唆されました。低用量のメドロキシプロゲステロン酢酸エステルにおける髄膜腫のリスクは不明ですが、類薬でも同様のリスクが示唆されており、想定される髄膜腫の発症機序を考慮すると低用量の投与でも髄膜腫が発生するリスクを否定できないことから、広く注意喚起するため、「ヒスロン錠5」及び「ヒスロンH錠200mg」について「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「15. その他の注意」の項の改訂を行うこととしました。

（令和6年12月17日付 厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知 医薬安発1217第1号）

【文献概略】 主要文献の概要を以下に紹介いたします。

文献1)	<p>Title: Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma: national case-control study</p> <p>Author: Noémie Roland, Anke Neumann, Léa Hoisnard, Lise Duranteau, Sébastien Froelich, Mahmoud Zureik, Alain Weill</p> <p>Journal: BMJ, 2024 ; 384 : e078078</p>
調査デザイン	<p>調査デザイン: フランス国民健康データシステム (Système National des Données de Santé: SNDS) を用いたケース・コントロール研究</p> <p>目的: 黄体ホルモン製剤の使用と頭蓋内髄膜腫のリスクとの関連を調査する。</p> <p>調査期間: 2009年1月1日から2018年12月31日</p> <p>調査追跡期間: 黄体ホルモン毎に設定</p>
母集団/治療	<ul style="list-style-type: none">• ケース群: 調査期間中に頭蓋内髄膜腫手術のため入院した18,061例のフランス在住の女性を対象とした。• コントロール(対照)群: ケース群以外の症例からリスクセット・サンプリング法で抽出した90,305例 (マッチング条件: 年齢、性別、居住地域) <p>※データベースで必要な追跡調査ができない症例、および入院日以前2年間に妊娠 (もしくは無月経22週以上) の症例は除外とした。</p>
曝露	<p>経口、膈内、経皮、筋肉内黄体ホルモン製剤は、入院日以前1年以内での使用を曝露と定義した。子宮内避妊用製剤については、レボノルゲストレル13.5mgは入院日以前3年以内、ジエノゲストは5年以内と定義された。</p> <p>※各黄体ホルモン製剤: プロゲステロン (経口、膈内: 100、200mg、経皮: 25mg)、ジドロゲステロン (10mg、エストロゲン併用: 5、10mg)、ヒドロキシプロゲステロン (500mg)、メドロゲステロン (5mg)、プロメゲストン (0.125、0.25、0.5mg)、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル (注射、150mg/3mL)、ジエノゲスト (エストロゲン併用、2mg)、レボノルゲストレル (子宮内、52mg、13.5mg)</p>
結果概要	<ul style="list-style-type: none">• 各群の平均年齢は57.6歳 (標準偏差12.8) であった。ケース群の手術が必要な髄膜腫は、頭蓋底に好発し (合計10,046/18,061例 (55.6%)、次いで硬膜上 (6,468/18,061例 (35.8%)) で認められた。髄膜腫の重症度は、多くの症例が良性 (16,662/18,061例、92.3%) であり、メドロゲステロン、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルおよびプロメゲストン曝露群では、悪性症例は認められなかった。また、ケース群の死亡率は、502例/18,061例 (2.8%) が2年以内に死亡し (対照群: 1.2%)、951例/18,061例 (5.3%) が5年以内に死亡した (対照群: 3.4%)。また、2009年から2018年の間に髄膜腫の手術のために入院した女性18,061人のうち、髄膜腫のリスク増加が知られている高用量黄体ホルモン製剤 (酢酸シプロテロン、酢酸ノメゲストロール、クオルマジノン酢酸エステル) を過去3年以内に使用 (または併用) した女性2,999人を除いた、各黄体ホルモン製剤の使用状況は、経口または膈内プロゲステロン329例 (1.8%)、経皮プロゲステロン90例 (0.5%)、ヒドロキシプロゲステロン0例、ジドロゲステロン156例 (0.9%)、メドロゲステロン42例 (0.2%)、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル9例 (0.1%未満)、プロメゲストン83例 (0.5%)、ジエノゲスト3例 (0.1%未満)、スピロラクトン264例 (1.5%) であった。

<p>結果概要</p>	<ul style="list-style-type: none"> 各黄体ホルモン製剤への曝露と髄膜腫との関連を評価するため、条件付きロジスティック回帰モデルを用いて、非曝露に対する曝露のオッズ比とその95%信頼区間 (CI) を推定した。その結果、メドロゲストン (ケース群42/18,061例 (0.2%)、対照群79/90,305例 (0.1%)、オッズ比3.49 (CI 2.38~5.10))、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル注射 (ケース群9/18,061例 (0.05%)、対照群11/90,305例 (0.01%)、オッズ比5.55 (CI 2.27~13.56))、プロメゲストン (ケース群83/18,061例 (0.5%)、対照群225/90,305例 (0.2%)、オッズ比2.39 (CI 1.85~3.09)) では、明らかな頭蓋内髄膜腫のリスク上昇が認められた。一方、経口プロゲステロンまたは腔内プロゲステロン (オッズ比0.88 (CI 0.78~0.99))、経皮プロゲステロン (1.11(CI 0.89~1.40))、ジドロゲステロン(0.96(CI 0.81~1.14))、スピロノラクトン(0.95 (CI 0.84~1.09)) では、髄膜腫のリスクに対し有意な関連は認められなかった。ジエノゲストおよびヒドロキシプロゲステロンは、使用症例数不足のため評価できなかった。陽性対照の髄膜腫のリスク増加が知られている高用量黄体ホルモン製剤の酢酸シプロテロン、酢酸ノメゲストロールおよびクルルマジノン酢酸エステルのオッズ比は、それぞれ19.21 (CI 16.61~22.22))、4.93 (CI 4.50~5.41)) および3.87 (CI 3.48~4.30)) であった。 曝露期間の影響は、プロメゲストンが1年以上の使用 (長期使用) でオッズ比2.74 (CI 2.04~3.67) (全曝露期間2.39)、短期使用のオッズ比1.62 (CI 0.95~2.76) を示し、またメドロゲストンおよびメドロキシプロゲステロン酢酸エステルの長期使用におけるオッズ比は、それぞれ4.08 (CI 2.72~6.10) (全曝露期間合計3.49) および5.62 (CI 2.19~14.42) (全曝露期間合計5.55) であった。その他の黄体ホルモン製剤については、短期使用、長期使用のいずれにおいても有意な関連は認められなかった。
<p>結論</p>	<p>フランスのSNDSを用いたケース・コントロール研究において、メドロゲストン (5mg, 経口剤)、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル(150mg, 注射剤)およびプロメゲストン(0.125, 0.25, 0.5mg, 経口剤) の長期使用は、頭蓋内髄膜腫のリスク上昇と関連することが示唆された。一方、プロゲステロン、ジドロゲステロン、スピロノラクトンおよびレボノルゲストレルの使用では髄膜腫のリスク上昇は認められなかった。</p> <p>ただし、本報告は因果関係を直接的に証明するものではないこと、またメドロキシプロゲステロン酢酸エステルは、フランスでの使用率が低く、第二選択注射避妊薬として150mgの高用量のみを検討した結果で用量反応性は不明であり、さらなる研究が必要である。</p>

〔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日まで継続すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 メドロキシプロゲステロン酢酸エステルの投与後に髄膜腫が報告されている。本剤投与中は、頭痛、運動麻痺、視力

視野障害、脳神経麻痺、けいれん発作、認知機能の変化等の髄膜腫を示唆する症状に注意し、必要に応じて画像検査を実施すること。髄膜腫と診断された場合は本剤の投与と中止を検討すること。投与中止後に髄膜腫が縮小した症例が報告されている。[9.1.7、15.1.3参照]

〈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〉

8.2 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。

9.1.7 髄膜腫又はその既往歴のある患者

髄膜腫や原疾患の状態を踏まえ、本剤投与の必要性を検討すること。[8.1、15.1.3参照]

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 卵胞ホルモン 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

	0.1～5%未満	頻度不明
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。[5.2参照]

15.1.3 海外の疫学調査において、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルを使用している女性では、使用していない女性と比較して髄膜腫の発生リスクが高かった（オッズ比5.55（95%信頼区間：2.27-13.56））との報告がある。[8.1、9.1.7参照]

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。

〔使用上の注意〕全文

ヒスロンH錠200mg

(下線部分：改訂箇所)

1. 警告

本剤の投与中に重篤な動・静脈血栓症が発現し、死亡に至った報告がある。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 血栓症を起こすおそれの高い以下の患者 [1.、8.1、11.1.1参照]
 - ・手術後1週間以内の患者 [9.1.1参照]
 - ・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
 - ・動脈硬化症の患者
 - ・心臓弁膜症、心房細動、心内膜炎、重篤な心不全等の心疾患のある患者
 - ・ホルモン剤(黄体ホルモン、卵胞ホルモン、副腎皮質ホルモン等)を投与されている患者 [10.1参照]
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5.1参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 診断未確定の性器出血、尿路出血、乳房病変のある患者 [病因を見のがすおそれがある。]
- 2.5 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1参照]
- 2.6 高カルシウム血症の患者 [電解質代謝作用等の関与により症状を増悪させるおそれがある。]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与により脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の重篤な血栓症があらわれることがあるので、以下のことに注意すること。[1.、2.1、9.1.1、11.1.1参照]
 - ・投与に際しては、FDP、 α_2 プラスミンインヒビター・プラスミン複合体等の検査を行い、異常が認められた場合には、投与しないこと。
 - ・投与に際しては患者の状態を把握し、血栓症発現の危険因子の有無について十分に注意すること。
 - ・投与中は定期的にFDP、 α_2 プラスミンインヒビター・プラスミン複合体等の検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 8.2 本剤を長期間大量連用すると副腎皮質ホルモン様作用があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
- 8.3 メドロキシプロゲステロン酢酸エステルの投与後に髄膜腫が報告されている。本剤投与中は、頭痛、運動麻痺、視力視野障害、脳神経麻痺、けいれん発作、認知機能の変化等の髄膜腫を示唆する症状に注意し、必要に応じて画像検査を実施すること。髄膜腫と診断された場合は本剤の投与中止を検討すること。投与中止後に髄膜腫が縮小した症例が報告されている。[9.1.7、15.1.3参照]

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 血栓症を起こすおそれのある以下の患者

- [1.、8.1、11.1.1参照]
- ・手術後1ヵ月以内の患者(手術後1週間以内の患者を除く) [2.1参照]
 - ・高血圧症の患者
高血圧症が悪化することもある。
 - ・糖尿病の患者
糖尿病が悪化することもある。

- ・高脂血症の患者
- ・肥満症の患者

9.1.2 心疾患のある患者

ナトリウム又は体液の貯留があらわれることがある。

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.1.5 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。

9.1.6 ポルフィリン症の患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.7 髄膜腫又はその既往歴のある患者

髄膜腫や原疾患の状態を踏まえ、本剤投与の必要性を検討すること。[8.3、15.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者

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 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。副作用を増悪させるおそれがある。[2.5参照]

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。催奇形性を疑う疫学調査の報告があり、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子胎児の女性化が起こることがある。[2.2参照]

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が有意に高い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]

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

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 卵胞ホルモン 副腎皮質ホルモン 等 [2.1参照]	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ることがある。
[1.、2.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 うっ血性心不全（頻度不明）

11.1.3 アナフィラキシー（頻度不明）

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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
内分泌	満月様顔貌 (12.8%)	子宮出血	乳房痛	クッシング様症状、月経異常、帯下の変化、脱毛、多毛、乳汁漏出、無月経
血液				白血球数増加、血小板数増加
糖代謝		耐糖能異常、糖尿病悪化	糖尿、糖尿病性白内障増悪	
精神神経系			筋痙攣	意識低下、興奮、錯乱様、しびれ、集中困難、神経過敏、振戦、頭痛、多幸症、眠気、不眠、無関心、めまい、抑うつ
全身症状			体重増加、倦怠感	食欲亢進、発熱、疲労感
電解質代謝		浮腫		高カルシウム血症
眼				視覚障害
肝臓		AST上昇、ALT上昇		LDH上昇、胆汁うっ滞性黄疸
循環器		動悸	血圧上昇	頻脈
消化器		口渇、悪心・嘔吐	便秘、下痢	食欲不振、腹痛

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚・粘膜		ざ瘡、そう痒感、発疹	発汗	じん麻疹
その他		嘔声、潮紅	息切れ、熱感	

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 本剤有効成分を含有する筋注製剤と放射線の併用により、放射線肺炎等が認められたとの報告がある。

15.1.2 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。

15.1.3 海外の疫学調査において、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルを使用している女性では、使用していない女性と比較して髄膜腫の発生リスクが高かった(オッズ比5.55(95%信頼区間:2.27-13.56))との報告がある。[8.3、9.1.7参照]

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(<https://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