

## 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2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

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<sup>®</sup>H錠 200mg

Hysron<sup>®</sup>-H Tablets 200mg

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中日局メドロキシプロゲステロン酢酸エステル200mgを含有
一般名	和名：メドロキシプロゲステロン酢酸エステル 洋名：Medroxyprogesterone Acetate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年10月7日 （ヒスロンH200として1987年3月31日） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日 （ヒスロンH200として1987年5月28日） 発売年月日：1987年5月28日（ヒスロンH200として）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.kyowakirin.co.jp/">https://medical.kyowakirin.co.jp/</a>

本IFは2020年11月改訂の添付文書（第1版）の記載に基づき作成した。  
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# 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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者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インタビューフォームが誕生した。

昭和 63 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「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にす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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF 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。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF 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。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	8
		3. 臨床成績	8
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 一般名	2	2. 薬理作用	11
3. 構造式又は示性式	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
4. 分子式及び分子量	2	1. 血中濃度の推移・測定法	14
5. 化学名（命名法）	3	2. 薬物速度論的パラメータ	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	3. 吸収	15
7. CAS 登録番号	3	4. 分布	16
		5. 代謝	17
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		6. 排泄	19
1. 物理化学的性質	4	7. トランスポーターに関する情報	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	8. 透析等による除去率	19
3. 有効成分の確認試験法	4	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
4. 有効成分の定量法	4	1. 警告内容とその理由	20
		2. 禁忌内容とその理由	20
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
1. 剤形	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
2. 製剤の組成	5	5. 重要な基本的注意とその理由	21
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	7. 相互作用	23
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	8. 副作用	24
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
7. 溶出性	7	10. 過量投与	31
8. 生物学的試験法	7	11. 適用上の注意	31
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	12. その他の注意	31
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
11. 力価	7	1. 薬理試験	33
12. 混入する可能性のある夾雑物	7		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7		
14. その他	7		

2.毒性試験	34
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1.規制区分	35
2.有効期間又は使用期限	35
3.貯法・保存条件	35
4.薬剤取扱い上の注意点	35
5.承認条件等	35
6.包装	35
7.容器の材質	35
8.同一成分・同効薬	36
9.国際誕生年月日	36
10.製造販売承認年月日及び承認番号	36
11.薬価基準収載年月日	36
12.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	36
13.再審査結果、再評価結果公表年 月日及びその内容	36
14.再審査期間	36
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	36
16.各種コード	37
17.保険給付上の注意	37
<b>X I. 文献</b>	
1.引用文献	38
2.その他の参考文献	38
<b>X II. 参考資料</b>	
1.主な外国での発売状況	39
2.海外における臨床支援情報	40
<b>X III. 備考</b>	
その他の関連資料	42

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1.開発の経緯

ヒスロン H200 は、合成黄体ホルモン剤メドロキシプロゲステロン酢酸エステル (MPA) の高単位製剤である。

MPA は黄体ホルモン作用以外に抗エストロゲン作用、抗ゴナドトロピン作用を併せ持つことから、従来よりホルモン依存性臓器に発生した腫瘍に対する効果の可能性が示唆されていた。ヨーロッパでは 1960 年頃より高単位製剤が乳癌、子宮体癌等に対して筋注及び経口投与で検討され、その有用性が確立されてきた。

本邦においてもヨーロッパにおける研究の進展とあいまって MPA 高用量投与に対する関心が高まり、主として外来治療にも適する経口療法で臨床検討がなされた。

乳癌に対する臨床試験は、用量検討試験が 1978 年 12 月から 1981 年 12 月まで、一般臨床試験が 1983 年 1 月から 1984 年 10 月まで、乳癌に適応を有する経口ホルモン剤であるメピチオスタンを対照とした二重盲検比較試験が 1981 年 9 月から 1984 年 4 月まで実施され、乳癌に対する MPA の有効性と安全性が確認された。

また、子宮体癌 (内膜癌) に対する臨床試験は 1982 年 8 月から 1984 年 10 月まで実施され、有効性と安全性が確認された。

これらの臨床試験成績に基づき、ヒスロン H200 は乳癌、子宮体癌 (内膜癌) に対する抗悪性腫瘍経口黄体ホルモン剤として 1987 年 5 月に販売された。

なお、ヒスロン H200 は、医療事故防止対策の一環として、2008 年 12 月に、「ヒスロン H錠 200mg」に名称変更した。

2014 年 1 月には、製造販売元がファイザー製薬株式会社から協和発酵キリン株式会社 (現: 協和キリン株式会社) に承継された。

### 2.製品の治療学的・製剤学的特性

1. 乳癌、子宮体癌 (内膜癌) に有用性が確認された内分泌療法剤である。

(「V.3.臨床成績」の項参照)

2. 従来の抗エストロゲン剤と異なり、多様な作用メカニズムにより効果を発現する。

(「VI.2.薬理作用」の項参照)

#### 3.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。

##### ・重大な副作用

血栓症 (頻度不明)、うっ血性心不全 (頻度不明)、アナフィラキシー (頻度不明)、乳頭水腫 (頻度不明)

##### ・その他の副作用 (1%以上)

満月様顔貌 (12.8%)、子宮出血、耐糖能異常、糖尿病悪化、浮腫、AST 上昇、ALT 上昇、動悸、口渇、悪心・嘔吐、ざ瘡、そう痒感、発疹、嗄声、潮紅

(「VIII.8.副作用」の項参照)

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1.販売名

(1) 和名：

ヒスロン<sup>®</sup>H錠 200mg

(2) 洋名：

Hysron<sup>®</sup>-H Tablets 200mg

(3) 名称の由来：

ギリシア語の hystera 「子宮」と、一般名の Medroxyprogesterone に由来する。H錠 200mg は、200mg 含有の高単位製剤 (high dose) を意味する。

### 2.一般名

(1) 和名 (命名法)：

メドロキシプロゲステロン酢酸エステル (JAN)

(2) 洋名 (命名法)：

Medroxyprogesterone Acetate (JAN)

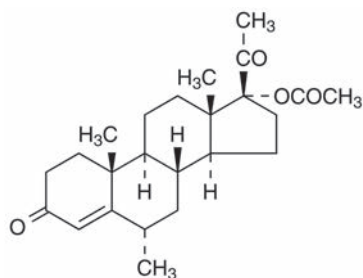
medroxyprogesterone (INN)

(3) ステム：

不明

### 3.構造式又は示性式

化学構造式：



### 4.分子式及び分子量

分子式：C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>

分子量：386.52

5.化学名（命名法）

6 $\alpha$ -Methyl-3,20-dioxopregn-4-en-17-yl acetate

6.慣用名、別名、略号、記号番号

略号：MPA

7.CAS 登録番号

71-58-9



---

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性：

アセトンにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性：

ほとんど吸湿性を示さない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：204～209℃

(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：

1. 吸光度

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (241nm)：400～440（乾燥後、1mg、エタノール、100mL）

2. 旋光度

$[\alpha]_D^{20}$ ：+ 47～+ 53°（乾燥後、0.25g、アセトン、25mL、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

日本薬局方 メドロキシプロゲステロン酢酸エステル「確認試験」による。




#### 4. 有効成分の定量法

日本薬局方 メドロキシプロゲステロン酢酸エステル「定量法」による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状：

販売名	ヒスロン H 錠 200mg		
直径 (mm)	9.0		
厚さ (mm)	3.5		
重量 (g)	0.23		
外形	表面	裏面	側面
			
色調 剤皮	白色 割線入り素錠		
識別コード	KH405 (錠剤本体、PTP シートに表示)		

#### (2) 製剤の物性：

硬 度：4.0kg 以上

崩 壊 試 験：本品は日局一般試験法、崩壊試験法 (1) 錠剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

重量偏差試験：本品は日局一般試験法、重量偏差試験法錠剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

#### (3) 識別コード：

「IV.1.(1)剤形の区別、外観及び性状」の項参照

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等：

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量：

販売名	ヒスロン H 錠 200mg
有効成分	1 錠中日局メドロキシプロゲステロン酢酸エステル 200mg
添加剤	カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース

#### (2) 添加物：

「IV.2.(1)有効成分（活性成分）の含量」の項参照

(3) その他：

該当しない

3.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4.製剤の各種条件下における安定性

安定性試験結果の概要

保存条件		保存期間	保存形態	結 果
温度	湿度			
25±2℃	60±5%RH	36 箇月	PTP 包装	規格内

測定項目：外観、含量、類縁物質、溶出性等

<参考>粉砕後の安定性

粉砕しても湿度・光に対して安定であった。

本剤を小型粉砕器サンプルミルで1分間粉砕し、グラシン紙にて分包（5×7cmの三方シール）としたものの安定性試験結果を以下に示す。

保存条件	試験項目	initial	3 日	14 日	30 日
POWDER (分包) 1,000lx	外 観	白色の粉末	—	—	—
	白色度	97.4	97.5	97.4	97.5
	乾燥減量 (%)	0.7	0.7	0.7	0.7
	含 量 (%)	102.8	103.7	102.0	101.8
	残存率 (%)	100.0	100.9	99.2	99.0
POWDER (分包) 25℃75%RH 暗所	外 観	白色の粉末	—	—	—
	白色度	97.4	98.0	98.0	98.0
	乾燥減量 (%)	0.7	1.0	0.9	0.9
	含 量 (%)	102.8	102.9	103.1	101.9
	残存率 (%)	100.0	100.1	100.3	99.1

主薬含量：HPLC 法にて測定

5.調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6.他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

**7.溶出性**

日本薬局方外医薬品規格 酢酸メドロキシprogesteron 200mg 錠 溶出試験による。

**8.生物学的試験法**

該当しない

**9.製剤中の有効成分の確認試験法**

紫外可視吸光度測定法

**10.製剤中の有効成分の定量法**

液体クロマトグラフィー

**11.力価**

該当しない

**12.混入する可能性のある夾雑物**

該当資料なし

**13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

該当しない

**14.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

- 乳癌
- 子宮体癌（内膜癌）

### 2. 用法及び用量

乳癌には、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 600～1200mg を 3 回に分けて経口投与する。

子宮体癌（内膜癌）には、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 400～600mg を 2～3 回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ：

該当しない

#### (2) 臨床効果：

##### <乳癌>

##### 1. 国内臨床試験（二重盲検試験）

再発又は根治手術不能の女性乳癌患者 57 例に対し、本剤 1 日 1200 mg を 3 回に分けて 12 週間投与した。進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準に基づき効果を判定した結果、有効率は 40.4% であり、内訳は完全寛解（CR）8.5%（4/47 例）、部分寛解（PR）31.9%（15/47 例）であった<sup>1)</sup>。

副作用発現頻度は、32.1%（17/53 例）であった。主な副作用は、満月様顔貌 15.1%（8/53 例）、動悸 7.5%（4/53 例）、嘔声 5.7%（3/53 例）であった。

##### 2. 国内臨床試験（用量検討試験（一般臨床試験））

進行・再発の女性乳癌患者 110 例に対し、本剤 1 日 600、800、1000、1200、1600、1800 又は 2400mg を 2～4 回に分けて 4 週間以上投与した。進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準に基づき効果を判定した結果、有効率は 29.1% であり、内訳は CR 3.6%（4/110 例）、PR 25.5%（28/110 例）であった。試験中に投与量を変更した 6 例を除く投与量別の有効率は、600～1000mg 群が 14.3%（6/42 例）、1200mg 群が 38.2%（21/55 例）、1600～2400mg 群が 28.6%（2/7 例）であった<sup>2)</sup>。副作用発現頻度は 31.8%（35/110 例）であった。なお、試験中に投与量を変更した 6 例を除く投与量別の副作用発現頻度は、600～1000mg 群が 21.4%（9/42 例）、1200mg 群が 38.2%（21/55 例）、1600～2400mg 群が 28.6%（2/7 例）であった。主な副作用は、満月様顔貌、性器出血、耐糖能異常、発疹、口渇、そう痒、糖尿病悪化、ざ瘡であった。

### 3. 国内臨床試験（一般臨床試験）

原発進行・再発の女性乳癌患者 42 例に対し、本剤 1 日 1200mg を 3 回に分けて 12 週間投与した。進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準に基づき効果を判定した結果、有効率は 36.1% であり、内訳は CR 13.9% (5/36 例)、PR 22.2% (8/36 例) であった<sup>3)</sup>。

副作用発現頻度は 19.0% (8/42 例) であった。主な副作用は満月様顔貌であった。

1) 吉田穰ほか：臨床評価. 1985; 13, 381-418

2) 富永健ほか：癌と化学療法. 1982; 9: 1994-2004

3) 吉田穰ほか：癌と化学療法. 1985; 12, 516-523

### <子宮体癌>

#### 4. 国内臨床試験（一般臨床試験）

子宮内膜癌患者 88 例に対し、本剤 1 日 200、400、600 又は 800mg を 2~3 回に分けて 12 週間以上投与した。子宮頸がん及び体がん化学療法直接効果判定基準に基づき効果を判定した結果、有効率は 23.6% であり、内訳は CR 9.1% (5/55 例)、PR 14.5% (8/55 例) であった。試験中に投与量を変更した 5 例を除く投与量別の有効率は、400mg 群が 36.8% (7/19 例)、600mg 群が 15.4% (4/26 例)、800mg 群が 20.0% (1/5 例) であった<sup>注) 4)</sup>。

副作用発現頻度は 13.3% (8/60 例) であった。なお、試験中に投与量を変更した 5 例を除く投与量別の副作用発現頻度は、400mg 群が 4.5% (1/22 例)、600mg 群が 11.5% (3/26 例)、800mg 群が 40.0% (2/5 例) であった。主な副作用は満月様顔貌であった。

注) 1 日投与量 200mg の症例は、全例試験中に投与量を変更した。

4) 栗原操寿ほか：産婦人科の実際. 1985; 34: 517-536

#### (3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

#### (4) 探索的試験：

該当資料なし

#### (5) 検証的試験：

##### 1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

##### 2) 比較試験：

該当資料なし

##### 3) 安全性試験：

該当資料なし

##### 4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

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試験の概要：

該当しない

## 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

黄体ホルモン剤（プロゲステロン、クロルマジノン酢酸エステル等）

男性ホルモン剤（メピチオスタン）

抗エストロゲン剤（タモキシフェンクエン酸塩）

LH-RH アゴニスト（ゴセレリン酢酸塩等）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

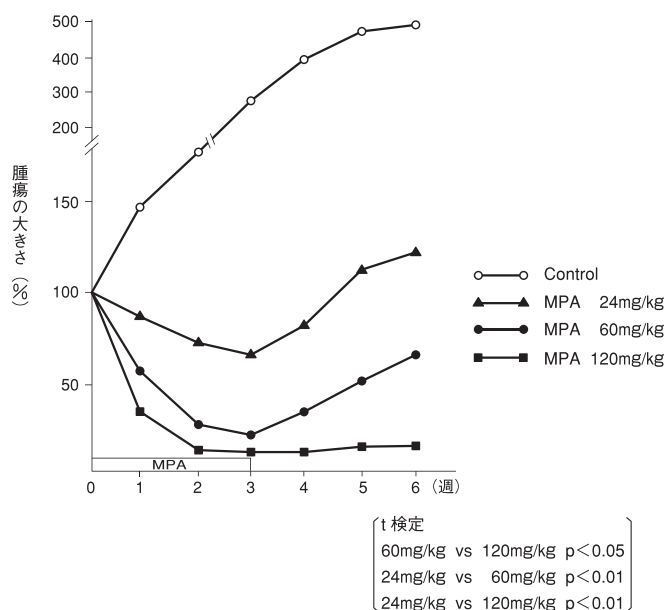
DNA 合成抑制作用、下垂体・副腎・性腺系への抑制作用及び抗エストロゲン作用などにより抗腫瘍効果を発現すると考えられている<sup>5~10)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

##### 1. 抗腫瘍作用

##### 1) DMBA 誘発ラット乳癌に対する効果

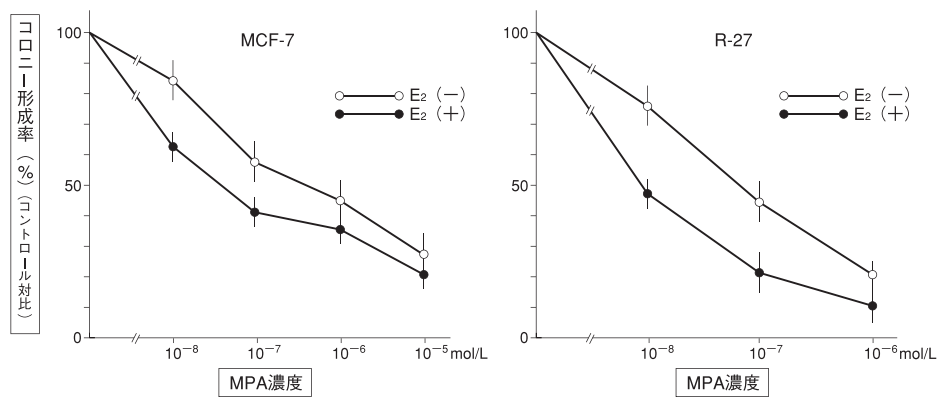
DMBA 誘発ラット乳癌（ホルモン依存性）に対し、24, 60, 120mg/kg 経口投与により用量依存的な抗腫瘍作用が認められた<sup>11)</sup>。



##### 2) ヒト乳癌培養細胞 MCF-7 に対する効果

ヒト乳癌培養細胞 MCF-7 及びその Tamoxifen 耐性株 R-27 を用いてコロニー形成能に及ぼす効果を検討した結果、両株とも E<sub>2</sub>（エストラジオール）の存在に関係なく 10<sup>-8</sup>~10<sup>-5</sup>mol/L で濃度依存的な細胞増殖抑制作用を示した<sup>12)</sup>。



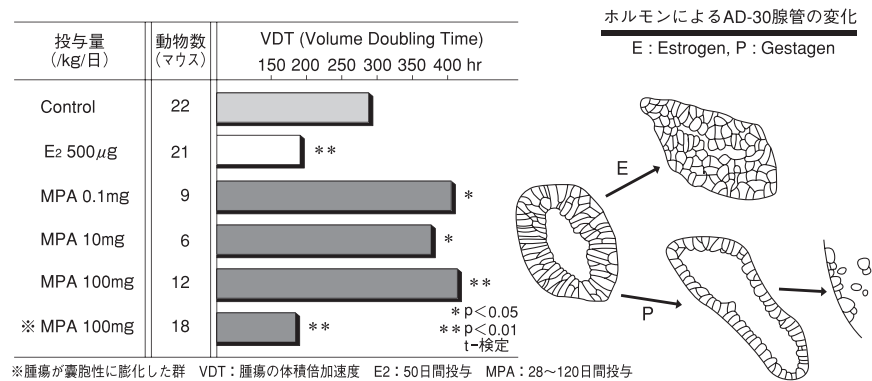


### 3) ヒト乳癌細胞 ZR-75-1 に対する効果

ヒト乳癌細胞 ZR-75-1 に対する効果を細胞数計測により検討した結果、 $E_2$  の存在に関係なく、 $10^{-10}$  及び  $10^{-5}$  mol/L で濃度依存的な細胞増殖抑制作用を示し、その作用は  $E_2$  存在下より  $E_2$  非存在下で強かった<sup>6)</sup>。

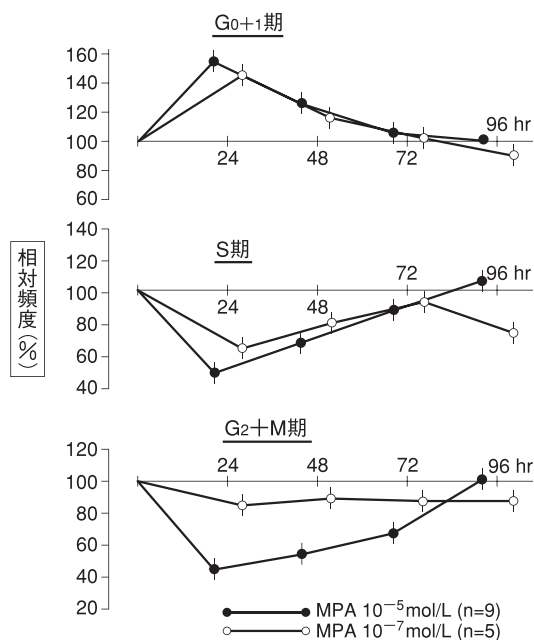
### 4) ヒト子宮内膜癌細胞 AD-30 に対する効果

ヒト子宮内膜腺癌細胞 AD-30 移植ヌードマウス (両側卵巣摘出) を用いて検討した結果、 $E_2$  投与では VDT (腫瘍の体積倍加速度) の短縮がみられるのに対して、MPA 長期大量投与では細胞増殖は抑制され VDT の延長が認められた (腫瘍の消滅は 0.1mg 群 10%, 10mg 群 14%, 100mg 群 15%)。組織学的には細胞の萎縮崩壊とともに、腺腔内への体液成分の貯留が認められた<sup>7)</sup>。



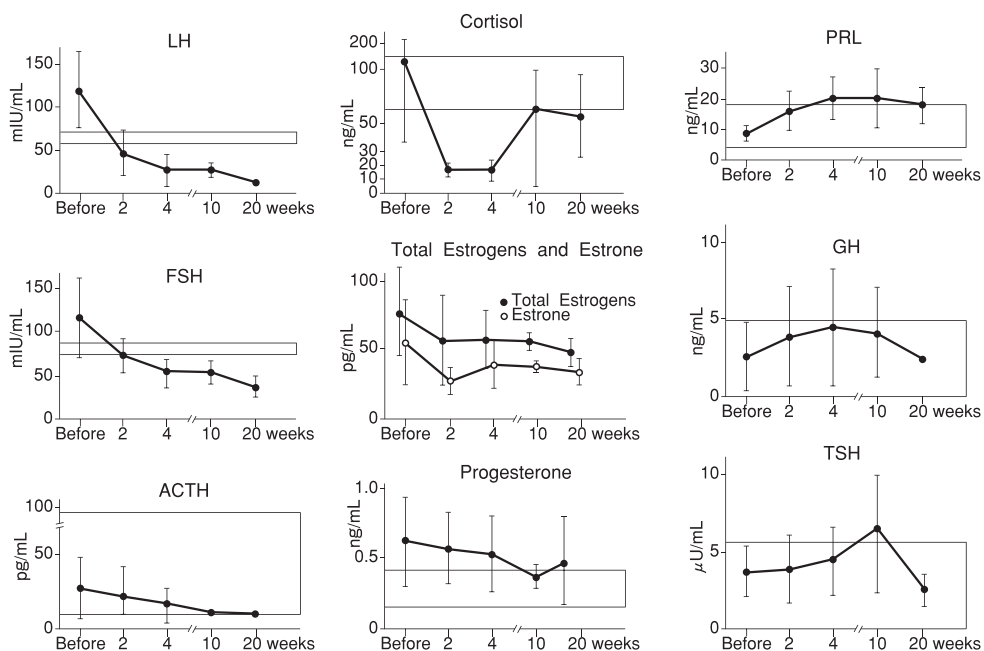
## 2. ヒト子宮内膜腺癌培養細胞 Ishikawa の細胞周期に及ぼす影響

Ishikawa 細胞 (ER 及び PgR を保持) に対して  $10^{-5}$  mol/L 濃度及び  $10^{-7}$  mol/L 濃度の MPA を 96 時間添加し細胞周期各相の割合の変動を検討した結果、いずれの濃度でも S 期の減少を示し、 $G_2+M$  期は  $10^{-5}$  mol/L で著明に減少した。また、 $10^{-5}$  mol/L では RNA 量の明らかな減少も認められた<sup>9)</sup>。



### 3. 下垂体・副腎・性腺系への抑制作用

乳癌患者 12 例に 1,200mg/日 20 週間連日経口投与を行い、内因性ホルモン動態を検討した結果、LH, FSH, ACTH, Cortisol, Estrone 及び Progesterone の各ホルモンの低下が認められ、本剤による下垂体・副腎・性腺系への抑制作用が考えられた。なお、PRL, GH 及び TSH は著明な変化を示さなかった<sup>5)</sup>。



### (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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度<sup>13, 14)</sup> :

統一された見解はない。

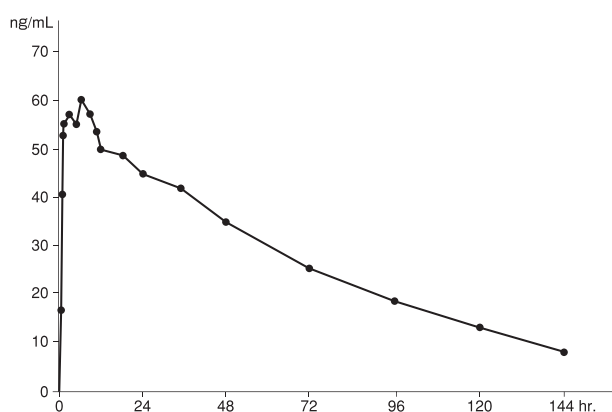
(2) 最高血中濃度到達時間 :

約 6 時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 :

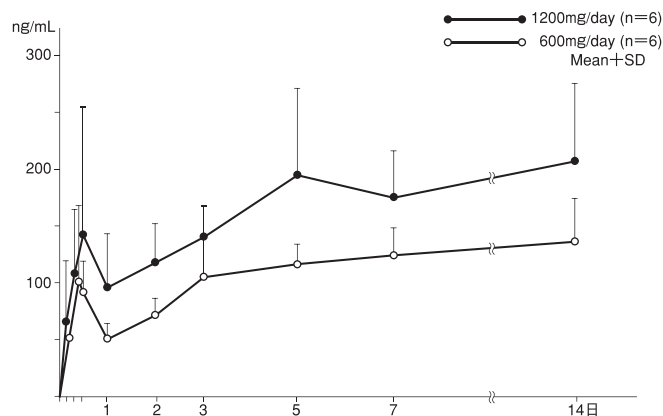
#### 1) 単回投与

外国人健康成人男性にメドロキシプロゲステロン酢酸エステル (MPA) 400mg (50mg 錠×8) を単回経口投与したときの血清中濃度 (19 名の平均値) は以下のとおりである。投与後 6 時間で  $C_{max}$  は 61ng/mL に達し、 $AUC_{0-144}$  は  $4.13\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  は  $4.90\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であった<sup>15)</sup>。



#### 2) 反復投与

乳癌患者各 6 例に MPA 600mg (200mg 錠を 1 日 3 回) 及び 1200mg (200mg 錠×2 を 1 日 3 回) を 14 日間反復経口投与したときの血漿中濃度の推移は以下のとおりである<sup>16)</sup>。



(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 :

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 :

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) バイオアベイラビリティ<sup>15)</sup> :

MPA400mg を健常成人男子 19 例に経口単回投与して得られたパラメータの平均は下記のとおりである。

$T_{\max}$  (hr) : 6

$C_{\max}$  (ng/mL) : 61

$AUC_{0 \rightarrow 144}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ) : 4.13

(4) 消失速度定数 :

該当資料なし

(5) クリアランス :

該当資料なし

(6) 分布容積 :

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率 :

<sup>14</sup>C-MPA のヒト (健康成人女性) 血漿蛋白結合率は 93.3% (120ng/mL) であった<sup>17)</sup> (*in vitro*)。

<参考>

94.1% (120ng/mL ヒト血清アルブミン)

## 3.吸収

吸収部位 : 小腸

#### 4.分布

(1) 血液－脳関門通過性：

(「VII.4.(5)その他の組織の移行性」の項参照)

(2) 血液－胎盤関門通過性：

<参考：ラット（放射能濃度での検討）>

妊娠ラットに  $^{14}\text{C}$ -MPA 70mg/kg を単回投与したとき、胎児への移行が認められ、胎児の肝、腎及び心臓の放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度とほぼ同程度であった<sup>17)</sup>。  
[添付文書：9.5 参照]

(3) 乳汁への移行性：

<参考：ラット（放射能濃度での検討）>

授乳期のラットに  $^{14}\text{C}$ -MPA 70mg/kg を単回投与したとき、乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の3～8倍高かった<sup>17)</sup>。[添付文書：9.6 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：

<参考：ラット（放射能濃度での検討）>

雌性ラットに  $^{14}\text{C}$ -MPA 70mg/kg を単回投与したとき、回腸、肝臓、白色脂肪、褐色脂肪、乳腺、胃及び副腎に高い放射能が認められた<sup>17)</sup>。

組 織	6 時間	24 時間
血 漿	3.72 ( 1.00)	0.20 ( 1.00)
血 液	2.24 ( 0.60)	N.D.
大 脳	2.75 ( 0.74)	N.D.
小 脳	2.71 ( 0.73)	N.D.
下 垂 体	N.D.	N.D.
顎下リンパ節	6.29 ( 1.69)	N.D.
甲 状 腺	7.84 ( 2.11)	N.D.
胸 腺	3.37 ( 0.91)	N.D.
心 臓	6.09 ( 1.64)	0.50 ( 2.50)
肺	5.56 ( 1.49)	N.D.
肝 臓	44.15 (11.87)	5.34 (26.70)
腎 臓	7.35 ( 1.98)	0.42 ( 2.10)
副 腎	21.74 ( 5.84)	1.80 ( 9.00)
脾 臓	4.06 ( 1.09)	N.D.
膵 臓	8.93 ( 2.40)	0.56 ( 2.80)
筋 肉	3.30 ( 0.89)	N.D.
白 色 脂 肪	43.11 (11.59)	8.59 (42.95)

組 織	6 時間	24 時間
褐色脂肪	34.23 ( 9.20)	1.70 ( 8.50)
皮膚	12.46 ( 3.35)	0.44 ( 2.20)
胃	25.82 ( 6.94)	0.74 ( 3.70)
十二指腸	9.33 ( 2.51)	0.60 ( 3.00)
回腸	59.97 (16.12)	2.99 (14.95)
大腸	14.31 ( 3.85)	5.84 (29.20)
骨髄	4.76 ( 1.28)	N.D.
子宮	5.13 ( 1.38)	0.72 ( 3.60)
卵巣	10.95 ( 2.94)	1.31 ( 6.55)
乳腺	31.38 ( 8.44)	6.25 (31.25)

数値は  $\mu\text{gMPA}$  相当量/g 又は mL

( ) 内の数値は血漿に対する組織の放射活性の比を示す。

なお、実験にステロイド骨格の 4 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識した試料を用いた。

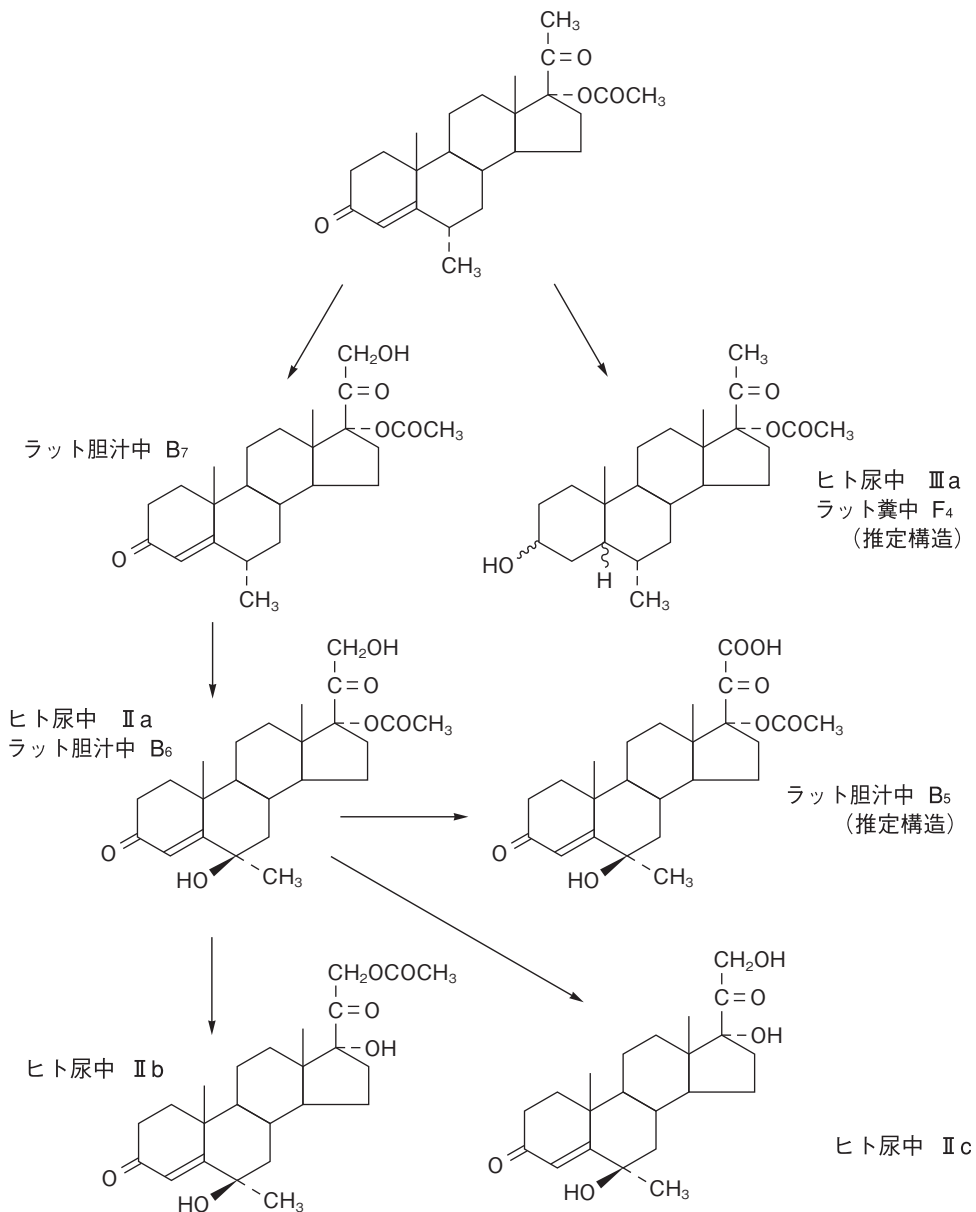
## 5.代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路：

代謝部位：肝臓

代謝経路は下記のように推定される。

ヒトに  $^3\text{H}$ -MPA を投与したとき、尿中にはラット胆汁中代謝物 B6 に相当する II a、及び II a が化学的又は酵素的に変換を受けた II b、II c、更にラット糞中代謝物 F4 に相当する III a が存在した。



<参考：ラット>

雌性ラットに 70mg/kg を投与したときの糞中には未変化体のほか A 環が還元されたと考えられる F<sub>4</sub> が主要代謝物として認められ、投与量の 12.0% を占めた。胆汁中には主として 6 及び 21 位が酸化されたと考えられる代謝物 B<sub>5</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>7</sub> が存在した。尿中への排泄はごくわずかであったが多数の代謝物が存在した。血漿中には未変化体のほか数種の主要代謝物が認められた。投与量の増加に伴い胆汁、尿及び血漿中主要代謝物の組成比に若干の変動が認められたが、代謝のパターンに変化が生じたと考えられるような変動ではなかった。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 :

メドロキシプロゲステロン酢酸エステルは主に CYP3A4 を介して代謝される (*in vitro*)、との報告がある<sup>18,19</sup>。

(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比率：

該当資料なし

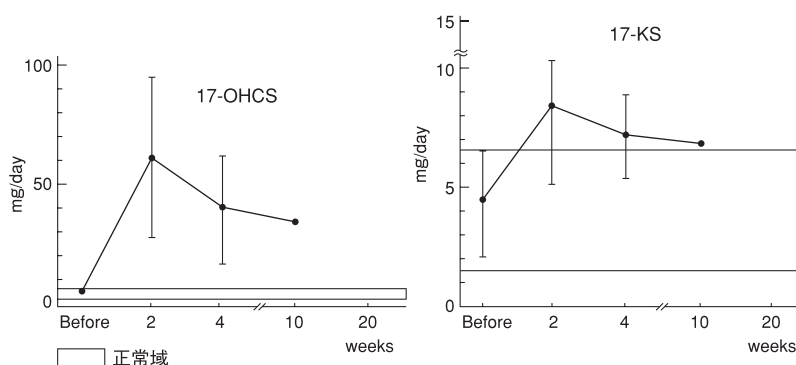
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

## 6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

乳癌患者 12 例に MPA 1200mg (200mg 錠×2 を 1 日 3 回) を反復経口投与したとき、尿中への 17-O-hydroxycorticosteroids 排泄量は正常域の上限をはるかに上回る増加を示し、17-ketosteroids の排泄量も同様であった。これは本剤の代謝産物が尿中に排泄された結果と考えられた<sup>5)</sup>。



(2) 排泄率：

<参考：ラット（放射能濃度での検討）>

雌性ラット及び雌性イヌに <sup>14</sup>C-MPA 70mg/kg を単回投与したとき、投与放射能は投与後 120 時間までにそれぞれ尿中に 3.9%、1.8%、糞中に 94.7%、92.1%排泄された<sup>17)</sup>。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

血漿蛋白結合率については「VII.2.(7)血漿蛋白結合率」の項参照



## 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

#### 1. 警告

- 1.1 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]

#### 〔解説〕

本剤及び本剤と同一製剤であるプロベラ 200 の投与中に、脳梗塞、肺塞栓等の死亡例を含む重篤な血栓症が発現したため設定した。販売（1987年5月）から1990年7月までの調査結果では、93例の血栓症が発現し、うち11例が死亡に至り27例は未回復若しくは後遺症を残していることが報告されている<sup>20)</sup>。[「VIII.2」「VIII.5」「VIII.6.(1)」「VIII.8.(1)」の項参照]

### 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 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 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。]

#### 〔解説〕

- 2.1 【1.警告】の項に記載した血栓症に関する調査結果、及びホルモン剤投与による血栓症の発現が報告されていることから、血栓症発現のリスクが高いと考えられた患者に対する投与を避けるため設定した。[「VIII.1」「VIII.5」「VIII.8.(1)」「VIII.6.(1)」「VIII.7」の項参照]
- 2.2 黄体ホルモン剤の使用により催奇形性を疑う疫学的調査報告がある。また、本剤の投与により、女子胎児の男性化、又は男子胎児の女性化を起こすことが報告されているため設定した。[「VIII.6.(5)」の項参照]
- 2.3.,2.5.,2.6  
本剤の副作用として、過敏症、肝障害、高カルシウム血症が報告されているため設定した。[「VIII.6.(3)」の項参照]

2.4 本剤は抗悪性腫瘍経口黄体ホルモン剤であり、乳癌、子宮体癌（内膜癌）の診断が確定された患者に投与を限定する必要があるため設定した。

### 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、 $\alpha_2$  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、 $\alpha_2$  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。

#### 〔解説〕

8.1 【1.警告】の項に記載した重篤な血栓症があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては血液凝固線溶系の検査を定期的に行う必要があると考えられたため設定した。[「VIII.1」「VIII.2」「VIII.6(1)」「VIII.8.(1)」の項参照]

8.2 本剤の薬理作用としてグルココルチコイド様作用を有するため設定した。

### 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 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。

**【解説】**

9.1.1 **【1.警告】**の項に記載した血栓症に関する調査結果より、血栓症発現のリスクが高いと考えられた患者に対して慎重に投与する必要があるため設定した。[「VIII.1」「VIII.5」「VIII.8.(1)」「VIII.2」の項参照]

**9.1.2～9.1.5**

本剤及び副腎皮質ホルモン剤の副作用として、これらの症状、障害が報告されているため設定した。

9.1.6 本剤における国内報告はないが、類薬（卵胞ホルモン、黄体ホルモン混合剤等）において既にポルフィリン症患者への注意喚起がされていることを踏まえ、本剤においても記載することとした。

**(2) 腎機能障害患者：**

**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。

**【解説】**

本剤及び副腎皮質ホルモン剤の副作用として、これらの症状、障害が報告されているため設定した。

**(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]

**【解説】**

本剤の副作用として、肝障害が報告されているため設定した。[「VIII.2」の項参照]

**(4) 生殖能を有する者：**

設定されていない

(5) 妊婦：

9.5 妊婦

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。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が有意に高いとする疫学調査の報告がある。[2.2、16.3.3 参照]

(6) 授乳婦：

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]

(7) 小児等：

設定されていない

(8) 高齢者：

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下している。

7.相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

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。	ともに血栓症をおこすおそれがある。

(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（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。

(2) その他の副作用：

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

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

## ●項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

### 1. 副作用発現率

本剤承認時及び使用成績調査における副作用発現状況は、以下のとおりである。

	承認時までの調査	使用成績調査の累計			計
		ヒスロン H200	プロベラ 200	計	
①調査施設数	60	392	350	742	802
②調査症例数	297	2266	1541	3807	4104
③副作用発現症例数	74	645	447	1092	1166
④副作用発現件数	122	929	698	1627	1749
⑤副作用発現症例率 (③÷②×100)	24.92%	28.46%	29.01%	28.68%	28.41%

(使用成績調査の期間：1987年3月31日～1991年3月30日)

\* プロベラ 200 は 1996 年 12 月にファルマシア株式会社と日本アップジョン株式会社の合併（現：ファイザー株式会社）に伴い承認整理された。

副作用の種類	副作用発現件数 (%)				
	承認時までの調査	使用成績調査の累計			計
		ヒスロン H200	プロベラ 200	計	
<b>【皮膚・皮膚付属器障害】</b>	11 (3.70)	25 (1.10)	18 (1.17)	43 (1.13)	54 (1.32)
顔面紅斑*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
痤瘡	4 (1.35)	3 (0.13)	4 (0.26)	7 (0.18)	11 (0.27)
蕁麻疹			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
蕁麻疹様発疹		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
癢痒	4 (1.35)	1 (0.04)		1 (0.03)	5 (0.12)
かゆみ			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
癢痒感		1 (0.04)	2 (0.13)	3 (0.08)	3 (0.07)
脱毛 (症)		1 (0.04)	1 (0.06)	2 (0.05)	2 (0.05)
多毛 (症)		2 (0.09)	2 (0.13)	4 (0.11)	4 (0.10)
爪変色*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
異常発汗		1 (0.04)	1 (0.06)	2 (0.05)	2 (0.05)
寝汗			2 (0.13)	2 (0.05)	2 (0.05)
発汗	2 (0.67)	3 (0.13)	3 (0.19)	6 (0.16)	8 (0.19)
発汗亢進		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
発疹	4 (1.35)	9 (0.40)		9 (0.24)	13 (0.32)
皮疹		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
薬疹			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
色素沈着*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
皮膚色素沈着*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
<b>【筋・骨格系障害】</b>		2 (0.09)		2 (0.05)	2 (0.05)
関節痛*		2 (0.09)		2 (0.05)	2 (0.05)
<b>【中枢・末梢神経系障害】</b>	4 (1.35)	26 (1.15)	10 (0.65)	36 (0.95)	40 (0.97)
運動失調*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
嗄声	3 (1.01)	1 (0.04)	1 (0.06)	2 (0.05)	5 (0.12)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)				
	承認時までの調査	使用成績調査の累計			計
		ヒスロン H200	プロベラ 200	計	
筋のこわばり*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
痙攣		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
筋痙攣	1 (0.34)	1 (0.04)		1 (0.03)	2 (0.05)
意識喪失		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
振戦			2 (0.13)	2 (0.05)	2 (0.05)
手指振戦		3 (0.13)	1 (0.06)	4 (0.11)	4 (0.10)
頭痛		4 (0.18)	1 (0.06)	5 (0.13)	5 (0.12)
血管性頭痛		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
舌しびれ		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
下肢しびれ (感)		1 (0.04)	1 (0.06)	2 (0.05)	2 (0.05)
しびれ (感)		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
四肢しびれ (感)		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
手指しびれ (感)		4 (0.18)	1 (0.06)	5 (0.13)	5 (0.12)
失禁*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
片頭痛		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
歩行障害*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
めまい		1 (0.04)	2 (0.13)	3 (0.08)	3 (0.07)
立ちくらみ		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
ふらつき (感)		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
口唇異常運動*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
失神		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
<b>【自律神経系障害】</b>		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
流涙*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
<b>【視覚障害】</b>	1 (0.34)	2 (0.09)	2 (0.13)	4 (0.11)	5 (0.12)
眼球結膜充血*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
眼球充血*		1 (0.04)	1 (0.06)	2 (0.05)	2 (0.05)
結膜出血*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
白内障悪化	1 (0.34)				1 (0.02)
角膜障害*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
<b>【その他の特殊感覚障害】</b>		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
味覚異常*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
<b>【神経障害】</b>		4 (0.18)	2 (0.13)	6 (0.16)	6 (0.15)
貧食*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
多幸症		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
不穏			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
抑うつ			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
性欲亢進*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
集中力低下		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
<b>【消化管障害】</b>	11 (3.70)	47 (2.07)	23 (1.49)	70 (1.84)	81 (1.97)
悪心・嘔吐	4 (1.35)				4 (0.10)
嘔気		3 (0.13)	5 (0.32)	8 (0.21)	8 (0.19)
悪心		2 (0.09)	1 (0.06)	3 (0.08)	3 (0.07)
嘔吐		1 (0.04)	1 (0.06)	2 (0.05)	2 (0.05)
血栓形成性痔核*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
下痢	1 (0.34)	3 (0.13)	2 (0.13)	5 (0.13)	6 (0.15)
口内炎*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
口渇	5 (1.68)	1 (0.04)	1 (0.06)	2 (0.05)	7 (0.17)
出血性胃炎*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)				
	承認時までの調査	使用成績調査の累計			計
		ヒスロン H200	プロベラ 200	計	
胸やけ*		2 (0.09)		2 (0.05)	2 (0.05)
食道炎*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
食欲亢進		10 (0.44)	1 (0.06)	11 (0.29)	11 (0.27)
多食 (症)			2 (0.13)	2 (0.05)	2 (0.05)
食欲増進		7 (0.31)	3 (0.19)	10 (0.26)	10 (0.24)
食欲不振		3 (0.13)	1 (0.06)	4 (0.11)	4 (0.10)
食思不振		2 (0.09)	1 (0.06)	3 (0.08)	3 (0.07)
食欲減退		2 (0.09)		2 (0.05)	2 (0.05)
舌痛*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
舌変色*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
腹痛		3 (0.13)	2 (0.13)	5 (0.13)	5 (0.12)
胃不快感*		2 (0.09)	1 (0.06)	3 (0.08)	3 (0.07)
胃痛*		2 (0.09)		2 (0.05)	2 (0.05)
上腹部痛*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
心窩部痛*		3 (0.13)	3 (0.19)	6 (0.16)	6 (0.15)
便秘	2 (0.67)	3 (0.13)	2 (0.13)	5 (0.13)	7 (0.17)
腹部膨満*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
<b>【肝臓・胆管系障害】</b>	<b>5 (1.68)</b>	<b>17 (0.75)</b>	<b>43 (2.79)</b>	<b>60 (1.58)</b>	<b>65 (1.58)</b>
黄疸		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
肝機能異常*		1 (0.04)	4 (0.26)	5 (0.13)	5 (0.12)
肝機能障害*	2 (0.67)	7 (0.31)	9 (0.58)	16 (0.42)	18 (0.44)
肝障害*		1 (0.04)	6 (0.39)	7 (0.18)	7 (0.17)
AST(GOT)上昇	3 ( 1.01)	4 (0.18)	17 (1.10)	21 (0.55)	24 (0.58)
ALT(GPT)上昇	3 ( 1.01)	7 (0.31)	24 (1.56)	31 (0.81)	34 (0.83)
ビリルビン値上昇			3 (0.19)	3 (0.08)	3 (0.07)
<b>【代謝・栄養障害】</b>	<b>16 ( 5.39)</b>	<b>45 (1.99)</b>	<b>65 (4.22)</b>	<b>110 (2.89)</b>	<b>126 (3.07)</b>
LDH 上昇		4 (0.18)	24 (1.56)	28 (0.74)	28 (0.68)
クレアチンキナーゼ上昇*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
高カルシウム血症			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
高血糖			3 (0.19)	3 (0.08)	3 (0.07)
血糖上昇			7 (0.45)	7 (0.18)	7 (0.17)
血糖値上昇		4 (0.18)	1 (0.06)	5 (0.13)	5 (0.12)
血清コレステロール上昇*			6 (0.39)	6 (0.16)	6 (0.15)
高脂血症*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
血清ナトリウム過多*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
全身浮腫		5 (0.22)		5 (0.13)	5 (0.12)
四肢軀幹浮腫		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
耐糖能異常	4 ( 1.35)		4 (0.26)	4 (0.11)	8 (0.19)
低カリウム血症*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
低蛋白血症*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
尿糖陽性			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
尿糖	2 ( 0.67)	3 (0.13)	2 (0.13)	5 (0.13)	7 (0.17)
糖尿病		4 (0.18)	6 (0.39)	10 (0.26)	10 (0.24)
糖尿病悪化	4 ( 1.35)	2 (0.09)	2 (0.13)	4 (0.11)	8 (0.19)
浮腫	6 ( 2.02)	15 (0.66)	12 (0.78)	27 (0.71)	33 (0.80)
末梢性浮腫		2 (0.09)	1 (0.06)	3 (0.08)	3 (0.07)
下肢浮腫		4 (0.18)	1 (0.06)	5 (0.13)	5 (0.12)
四肢浮腫		2 (0.09)		2 (0.05)	2 (0.05)



副作用の種類	副作用発現件数 (%)				
	承認時までの調査	使用成績調査の累計			計
		ヒスロン H200	プロベラ 200	計	
下腿浮腫			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
血清無機リンの低下*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
<b>【内分泌障害】</b>	38 (12.79)	164 (7.24)	52 (3.37)	216 (5.67)	254 (6.19)
満月様顔貌	38 (12.79)	164 (7.24)	52 (3.37)	216 (5.67)	254 (6.19)
<b>【心・血管障害 (一級)】</b>	1 (0.34)	13 (0.57)	11 (0.71)	24 (0.63)	25 (0.61)
高血圧		8 (0.35)	10 (0.65)	18 (0.47)	18 (0.44)
血圧上昇	1 (0.34)	4 (0.18)	1 (0.06)	5 (0.13)	6 (0.15)
急性心不全		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
<b>【心筋・心内膜・心膜弁膜障害】</b>			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
心筋梗塞			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
<b>【心拍数・リズム障害】</b>	4 (1.35)	6 (0.26)	6 (0.63)	12 (0.32)	16 (0.39)
心悸亢進		3 (0.13)		3 (0.08)	3 (0.07)
動悸	4 (1.35)	3 (0.13)	5 (0.32)	8 (0.21)	12 (0.29)
頻脈	1 (0.34)		1 (0.06)	1 (0.03)	2 (0.05)
<b>【血管 (心臓外) 障害】</b>	3 (1.01)	8 (0.35)	22 (1.43)	30 (0.79)	33 (0.80)
血栓性静脈炎		2 (0.09)	2 (0.13)	4 (0.11)	4 (0.10)
下肢静脈血栓			2 (0.13)	2 (0.05)	2 (0.05)
深在性血栓性静脈炎		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
深在性静脈血栓症			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
下腿動脈血栓症			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
頸骨動脈血栓症		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
下腿血栓性静脈炎			3 (0.19)	3 (0.08)	3 (0.07)
腸間膜血栓症		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
腸間膜塞栓症			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
潮紅	3 (1.01)				3 (0.07)
顔面発赤			2 (0.13)	2 (0.05)	2 (0.05)
卒中		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
脳梗塞			5 (0.32)	5 (0.13)	5 (0.12)
脳血栓症			2 (0.13)	2 (0.05)	2 (0.05)
脳出血			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
肺梗塞			2 (0.13)	2 (0.05)	2 (0.05)
肺塞栓症			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
毛細血管拡張 (症) *		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
末梢冷感*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
上肢血栓性静脈炎			2 (0.13)	2 (0.05)	2 (0.05)
<b>【呼吸器系障害】</b>	4 (1.35)	6 (0.26)	4 (0.26)	10 (0.26)	14 (0.34)
咽頭異常感*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
咽頭痛*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
喘息発作*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
呼吸困難		4 (0.18)		4 (0.11)	4 (0.10)
息切れ	1 (0.34)	1 (0.04)	1 (0.06)	2 (0.05)	3 (0.07)
息苦しい	3 (1.01)				3 (0.07)
咳*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
鼻汁*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
<b>【赤血球障害】</b>		1 (0.04)	12 (0.78)	13 (0.34)	13 (0.32)
骨髄抑制*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
大球性貧血*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
多血症*			2 (0.13)	2 (0.05)	2 (0.05)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)				
	承認時までの調査	使用成績調査の累計			計
		ヒスロン H200	プロベラ 200	計	
赤血球増多 (症) *			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
貧血*		1 (0.04)	5 (0.32)	6 (0.16)	6 (0.15)
赤血球減少*			2 (0.13)	2 (0.05)	2 (0.05)
<b>【白血球・網内系障害】</b>		5 (0.22)	7 (0.45)	12 (0.32)	12 (0.29)
白血球減少 (症) *		2 (0.09)	5 (0.32)	7 (0.18)	7 (0.17)
白血球増多 (症)		1 (0.04)	2 (0.13)	3 (0.08)	3 (0.07)
汎血球減少 (症) *		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
リンパ (性) 浮腫*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
<b>【血小板・出血凝血障害】</b>		6 (0.26)	20 (1.30)	26 (0.68)	26 (0.63)
血小板増加		2 (0.09)	1 (0.06)	3 (0.08)	3 (0.07)
血小板増多 (症)		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
皮下出血*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
皮下出血斑*		1 (0.04)	1 (0.06)	2 (0.05)	2 (0.05)
α2-PI 値上昇		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
α2-PI・PC 値上昇			10 (0.65)	10 (0.26)	10 (0.24)
FDP 値上昇			8 (0.52)	8 (0.21)	8 (0.19)
APTT 短縮			5 (0.32)	5 (0.13)	5 (0.12)
アンチプラスミン上昇			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
<b>【泌尿器系障害】</b>		2 (0.09)	10 (0.65)	12 (0.32)	12 (0.29)
血中クレアチニン上昇*			2 (0.13)	2 (0.05)	2 (0.05)
血尿*			2 (0.13)	2 (0.05)	2 (0.05)
腎不全*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
腎障害*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
蛋白尿*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
BUN 上昇*			5 (0.32)	5 (0.13)	5 (0.12)
頻尿*		2 (0.09)		2 (0.05)	2 (0.05)
腎梗塞			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
<b>【女性生殖 (器) 障害】</b>	12 (4.04)	172 (7.59)	81 (5.26)	253 (6.65)	265 (6.46)
月経過多		3 (0.13)		3 (0.08)	3 (0.07)
月経異常		1 (0.04)	3 (0.19)	4 (0.11)	4 (0.10)
月経周期異常			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
月経不順		13 (0.57)	8 (0.52)	21 (0.55)	21 (0.51)
非産褥性乳汁分泌		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
子宮筋層肥大*			2 (0.13)	2 (0.05)	2 (0.05)
子宮出血	11 (3.70)	149 (6.58)	67 (4.35)	216 (5.67)	227 (5.53)
乳房痛	1 (0.34)		1 (0.06)	1 (0.03)	2 (0.05)
帯下		6 (0.26)	4 (0.26)	10 (0.26)	10 (0.24)
膣分泌物		1 (0.04)	1 (0.06)	2 (0.05)	2 (0.05)
無月経		9 (0.40)	6 (0.39)	15 (0.39)	15 (0.37)
卵巣嚢胞*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
<b>【一般の全身障害】</b>	3 (1.01)	328 (14.47)	229 (14.86)	557 (14.63)	560 (13.65)
悪寒*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
顔面浮腫		7 (0.31)	2 (0.13)	9 (0.24)	9 (0.22)
顔面腫脹		2 (0.09)	2 (0.13)	4 (0.11)	4 (0.10)
胸痛*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)				
	承認時までの調査	使用成績調査の累計			計
		ヒスロン H200	プロベラ 200	計	
前胸部痛*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
体重増加	2 (0.67)	225 (9.93)	152 (9.88)	377 (9.90)	379 (9.23)
発熱		5 (0.22)	4 (0.28)	9 (0.24)	9 (0.22)
微熱*		5 (0.22)	6 (0.39)	11 (0.29)	11 (0.27)
肥満 (症)		83 (3.66)	70 (4.54)	153 (4.02)	153 (3.73)
下肢異常感*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
倦怠 (感)		2 (0.09)		2 (0.05)	2 (0.05)
気分不良		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
全身倦怠 (感)	1 (0.34)	2 (0.09)	3 (0.19)	5 (0.13)	6 (0.15)
顔面潮紅		6 (0.26)	2 (0.13)	8 (0.21)	8 (0.19)
顔面熱感			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
熱感	1 (0.34)	2 (0.09)	1 (0.06)	3 (0.08)	4 (0.10)
創傷治癒遅延*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
<b>【抵抗機構障害】</b>		1 (0.04)	1 (0.06)	2 (0.05)	2 (0.05)
アフタ性口内炎*			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
带状疱疹*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)

\* 現行の「使用上の注意」に記載のない副作用

## 2. 臨床検査値異常

承認時までの集計結果では、本剤に起因すると考えられる臨床検査値の高度異常値発現症例は AST(GOT), ALT(GPT), Al-P 及び LDH の上昇した 5 例と高度な尿糖の出現した 3 例の計 8 例であった。

### ● 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

患者背景別副作用発現状況 (使用成績調査抜粋：2266 例)

背景別要因		副作用発現症例数 (%)
性別	女	643 / 2259 (28.46)
	男	2 / 7 (28.57)
患者年齢 (歳)	～39	100 / 210 (47.62)
	40～49	205 / 572 (35.84)
	50～59	176 / 731 (24.08)
	60～	164 / 753 (21.78)
閉経	閉経前	298 / 808 (36.88)
	閉経後	318 / 1340 (23.73)
	不明	27 / 111 (24.32)
平均 1 日投与量 (mg)	～400	42 / 331 (12.69)
	401～600	199 / 847 (23.49)
	601～800	84 / 234 (35.90)
	801～1,200	308 / 827 (37.24)
	1,201～	0 / 5 (0.00)
	不明	12 / 22 (54.55)
総投与量 (g)	～100	213 / 900 (23.67)
	101～200	218 / 792 (27.53)
	201～400	143 / 399 (35.84)
	401～	60 / 155 (38.71)
	不明	11 / 20 (55.00)

背景別要因		副作用発現症例数 (%)
合併症疾患別	高血圧	27 / 100 (27.00)
	心・循環系疾患	5 / 21 (23.81)
	内分泌系疾患	19 / 78 (24.36)
	中枢神経系	0 / 5 ( 0.00)
	精神障害	1 / 5 (20.00)
	消化器系疾患	4 / 15 (26.67)
	肝・胆道系疾患	7 / 22 (31.82)
	腎疾患	2 / 8 (25.00)
	血液疾患	2 / 10 (20.00)
	呼吸器系疾患	3 / 11 (27.27)
脳血管障害	1 / 4 (25.00)	

## 9.臨床検査結果に及ぼす影響

### 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

## 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：

#### 15.1 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。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

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いう報告及びサルに投与すると子宮内膜癌を生じたという報告がある。

## 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」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験：

概略は下記のとおりであり、中枢神経系、血液凝固系及び自律神経・平滑筋には影響を及ぼさなかった。

項目	動物	投与経路	投与量（期間）	結果	
呼吸・循環器	呼吸、血圧、心電図、血流量	ビーグル犬（♀）	i.v.	0.1, 1, 10mg/kg	呼吸数、心拍数、大腿動脈血流量の増加（0.1, 1mg/kg）、平均血圧、拡張期血圧の軽度上昇（10mg/kg）
	血圧、心拍数	ラット（♀）	p.o.	200mg/kg（7日）	作用を認めない
	摘出心房	モルモット（♂）	<i>in vitro</i>	$10^{-8} \sim 10^{-4}$ mol/L	心房拍動数、収縮力は変化なし。アセチルコリンによる陰性変力作用をわずかに抑制（ $10^{-4}$ mol/L）
ステロイドホルモン	肝グリコーゲン貯留、糖代謝	ラット（♀） （副腎摘出）	p.o.	2, 20, 200mg/kg	肝グリコーゲン増加傾向
	卵胞ホルモン	マウス（♀）	p.o.	2, 20, 200mg/kg （3日）	子宮重量の減少（20mg/kg以上）
	男性ホルモン 蛋白同化	ラット（♂） （去勢）	p.o.	2, 20, 200mg/kg （7日）	前立腺、肛門挙筋の重量減少（2mg/kg）。精囊の重量軽度増加（20mg/kg以上）
	黄体ホルモン	ウサギ（♀） （E <sub>2</sub> 処理）	p.o.	0.2, 2, 20mg/kg （5日）	用量依存的な子宮内膜組織の増殖・肥厚
腎臓	塩類貯留	ラット（♀） （副腎摘出）	p.o.	2, 20, 200mg/kg	6時間尿量の増加（20mg/kg以上） 尿中電解質：Na↓, Cl↓, K↑ 電解質排泄量：Na↓, K↑, 尿中Na/K比↓ 血中電解質：Na↑, K↓（全）, Cl↑（20mg/kg以上）

（多数の文献による要約）

(4) 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<sup>21)</sup> :

動物		LD <sub>50</sub> (mg/kg)		
		経口	腹腔内	皮下
マウス	♂	> 16,000	> 1,500	> 1,500
	♀	> 16,000	> 1,500	> 1,500
ラット	♂	> 6,400	> 900	> 900
	♀	> 6,400	> 900	> 900
イヌ	♀	> 5,000	—	—

マウス、ラット、イヌに対し技術的投与可能量の単回投与で死亡及び重篤な毒性所見は認められなかった。

### (2) 反復投与毒性試験<sup>21)</sup> :

ラットに 0.5～3,200mg/kg を 30 日間連日経口投与した結果、いずれの投与群にも死亡は認められず、200mg/kg 以上の投与群で体重増加抑制 (♂) 及び白血球数の減少 (♂, ♀)、また本剤のホルモン作用に起因したと考えられる副腎、生殖器系臓器の重量減少及び萎縮、血清脂質の増加等 (♂, ♀) が認められた。これらの所見はすべて休薬により回復した。ラットに 25, 50, 100mg/kg を 52 週間連日経口投与した結果、亜急性毒性とほぼ同様の所見が認められた。

### (3) 生殖発生毒性試験 :

#### 1. 器官形成期投与試験 (ラット、ウサギ)

ラット (50, 100, 300mg/kg p.o.) の 100mg/kg 投与群で生胎児数のわずかな減少及び吸収胚数の増加がみられたが、300mg/kg 投与群ではバラツキがみられた。

ウサギの妊娠全期間 (1～28 日) に 5mg/kg を経口投与した試験では、胎児死亡率の増加と四肢の旋回、彎曲等の奇形が認められた。

#### 2. 授乳期投与試験 (ラット)

最高用量 200mg/kg 投与群の児に副腎、精嚢重量の減少がみられたが、25mg/kg 投与群の児には影響は認められなかった。

#### 3. 次世代生殖能力検討試験 (雌イヌ)

50mg/kg を投与された母親イヌから生まれた雌イヌの膣の狭小化、外陰部の垂下等が認められた。

### (4) その他の特殊毒性 :

#### 1. 変異原性

認められていない。

#### 2. 癌原性

マウス、ラットでは異常所見は認められなかったが、ビーグル犬で乳房結節、アカゲザルで子宮内膜癌の発現が認められたと報告されている。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

「VIII.11.適用上の注意」の項を参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

(3) 調剤時の留意点について：

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

[PTP] 100錠（10錠×10）

### 7. 容器の材質

■ヒスロンH錠 200mg

[PTP]表面：塩化ビニール、裏面：アルミ箔



**8.同一成分・同効薬**

同一成分薬：ヒスロン錠 5（1錠中に主成分を 5mg 含有）  
プロベラ錠 2.5mg（1錠中に主成分 2.5mg 含有）

**同効薬：**

乳癌；タモキシフェンクエン酸塩、メピチオスタン、ゴセレリン酢酸塩等  
子宮体癌（内膜癌）；ホルモン療法剤では該当薬剤なし

**9.国際誕生年月日**

1959 年 7 月

**10.製造販売承認年月日及び承認番号**

製造承認年月日：2008 年 10 月 7 日  
（ヒスロン H200 として 1987 年 3 月 31 日〔ファイザー株式会社の承認  
（旧ファルミタリアカルロエルバ社が国内での承認を取得）〕）  
承認番号：22000AMX02244000

**11.薬価基準収載年月日**

2008 年 12 月 19 日（ヒスロン H200 として 1987 年 5 月 28 日）

**12.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

**13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

再審査結果通知日：2000 年 3 月 8 日  
再評価結果通知日：2003 年 6 月 24 日  
いずれの場合も、「薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」  
との結果であった。

**14.再審査期間**

4 年：1987 年 3 月 31 日～1991 年 3 月 30 日

**15.投薬期間制限医薬品に関する情報**

厚生労働省告示第 97 号（2008 年 3 月 19 日付）において、投薬期間に上限が設けられてい  
る医薬品に該当しない。

#### 16.各種コード

	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ヒスロン H 錠 200mg	105383801	2478002F3056	620008693

#### 17.保険給付上の注意

該当しない

---

## X I. 文献

---

### 1. 引用文献

文献請求 No

- 1) 吉田穰ほか：臨床評価. 1985; 13, 381-418 007-321
- 2) 富永健ほか：癌と化学療法. 1982; 9: 1994-2004 006-654
- 3) 吉田穰ほか：癌と化学療法. 1985; 12, 516-523 005-777
- 4) 栗原操寿ほか：産婦人科の実際. 1985; 34: 517-536 006-418
- 5) 泉雄勝ほか：癌の臨床. 1983; 29: 207-211 006-634
- 6) 高谷治ほか：基礎と臨床. 1984; 18: 6162-6168 006-635
- 7) 松井義明ほか：日本産科婦人科学会雑誌. 1985; 37: 1177-1184 006-639
- 8) Di Marco A. Role of Medroxyprogesterone in Endocrine- Related Tumors. Progress in Cancer Research and Therapy. Vol 15. New York: Raven Press; 1980. p1-20 007-296
- 9) 善積昇ほか：日内分泌会誌. 1985; 61: 220-227 006-638
- 10) 西谷巖ほか：日本産科婦人科学会雑誌. 1985; 37: 1161-1168 006-636
- 11) 富永健ほか：薬理と治療. 1984; 12: 3933-3939 006-649
- 12) 野村雍夫ほか：癌と化学療法. 1985; 12: 844-850 006-646
- 13) Etienne M C, et al. : Journal of Clin. Oncol. 1992; 10, 1176-1182(PMID: 1535103) 011-018
- 14) 西村令喜ほか : 乳癌の臨床. 1994; 9: 339-343 012-094
- 15) Antal EJ, et al.: Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1983; 21: 257-259(PMID:6222996) 008-161
- 16) 社内資料：連続投与時における血漿中濃度推移
- 17) 江角凱夫ほか: 薬理と治療. 1985; 13: 1951-1978 006-650
- 18) Kobayashi K, et al. : Clin Cancer Res. 2000; 6: 3297-3303 (PMID: 10955816) 022-137
- 19) Zhang JW, et al. : Drug Metab Dispos. 2008; 36: 2292-2298 (PMID: 18725509) 030-481
- 20) 厚生省薬務局安全課：医薬品研究. 1992; 23: 664-671 012-031
- 21) 西条 敬ほか：基礎と臨床. 1984; 18: 6135-6161 006-644

### 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

Medroxyprogesterone Acetate は、イギリス、ドイツ、イタリア、フランス等主要国をはじめ、各諸外国において販売されている。

なお、本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

	本邦における承認状況
効能又は効果	○乳癌 ○子宮体癌（内膜癌）
用法及び用量	乳癌には、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600～1200mgを3回に分けて経口投与する。 子宮体癌（内膜癌）には、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400～600mgを2～3回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減する。

以下に、SmPCでの効能又は効果、用法及び用量を示す。

	SmPC (Provera® Tablets 200mg : 2020年2月改訂)
Therapeutic indications	Progestogen indicated for the treatment of certain hormone dependant neoplasms, such as: 1. Endometrial carcinoma 2. Renal cell carcinoma 3. Carcinoma of breast in post menopausal women
Posology and method of administration	<u>Adults</u> Endometrial and renal cell carcinoma 200 - 600mg daily Breast carcinoma 400 - 1500mg daily  The incidence of minor side-effects, such as indigestion and weight gain, increase with the increase in dose.  Response to hormonal therapy may not be evident until after at least 8-10 weeks of therapy.  <u>Elderly patients</u> : This product has been used primarily in the older age group for the treatment of malignancies. There is no evidence to suggest that the older age group is any less prepared to handle the drug metabolically than is the younger patient. Therefore the same dosage, contra-indications, and precautions would apply to either age group.  <u>Paediatric population</u> : The product is not anticipated for paediatric use in the indications recommended. Method of administration For Oral use.

SmPC (Provera® Tablets 200mg) の詳細は下記を参照のこと

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/4322/smpc>

(2020年9月30日アクセス)

## 2.海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に対する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における添付文書「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、オーストラリア分類、SmPCとは異なる。

#### 9.5 妊婦

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。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が有意に高いとする疫学調査の報告がある。[2.2、16.3.3 参照]

#### 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]

参考として、オーストラリアの分類、及び SmPC における記載を列記した。

<オーストラリアの分類>

	分類
オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D* (2020年9月 database)

※：Medroxyprogesterone (oral and IM high dose)  
(2020年9月30日アクセス)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

< SmPC における記載 >

出典	記載内容
SmPC (2020年2月)	<p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Pregnancy</u>                      Provera is contraindicated in women who are pregnant. Some reports suggest an association between intrauterine exposure to progestational drugs in the first trimester of pregnancy and genital abnormalities in male and female fetuses. If Provera is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while using this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.                      Infants from unintentional pregnancies that occur 1 to 2 months after injection of medroxyprogesterone acetate injectable suspension may be at an increased risk of low birth weight, which, in turn, is associated with an increased risk of neonatal death. The attributable risk is low because pregnancies while on medroxyprogesterone acetate are uncommon.</p> <p><u>Breast-feeding</u>                      Medroxyprogesterone acetate and/or its metabolites are secreted in breast milk.                      In nursing mothers treated with medroxyprogesterone acetate injection 150 mg IM every 3 months, milk composition, quality, and amount are not adversely affected.                      Neonates and infants exposed to MPA from breast milk have been studied for developmental and behavioural effects through puberty. No adverse effects have been noted.                      However, due to limitations of the data regarding the effects of MPA in breastfed infants less than six weeks old, Provera should be given no sooner than six weeks post-partum when the infant's enzyme system is more developed.</p>

SmPC (Provera® Tablets 200mg) の詳細は下記を参照のこと

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/4322/smpc>

(2020年9月30日アクセス)

(2) 小児等に関する記載

本邦における添付文書においては「9.7 小児等」の項の記載はない。

SmPC の記載については、下記参照のこと。

出典	記載内容
SmPC (2020年2月)	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Paediatric population</u> : The product is not anticipated for paediatric use in the indications recommended.</p>

SmPC (Provera® Tablets 200mg) の詳細は下記を参照のこと

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/4322/smpc>

(2020年9月30日アクセス)

---

### XⅢ. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし

協和キリン株式会社

HYSH0001JKA20K