

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）

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
Hysron[®]Tablets 5

| | |
|---------------------------|--|
| 剤形 | 錠剤（素錠） |
| 製剤の規制区分 | 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 |
| 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5mg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：1965年12月14日 薬価基準収載年月日：1967年6月29日 発売年月日：1967年7月15日 |
| 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・祝日および弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/ |

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

| | | | |
|-----------------------------|---|---------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | | V. 治療に関する項目 | |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 1. 効能又は効果 | 9 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 2. 用法及び用量 | 9 |
| | | 3. 臨床成績 | 9 |
| II. 名称に関する項目 | | VI. 薬効薬理に関する項目 | |
| 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 | VII. 薬物動態に関する項目 | |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | 1. 血中濃度の推移・測定法 | 12 |
| 5. 化学名（命名法） | 2 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 12 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 | 3. 吸収 | 13 |
| 7. CAS 登録番号 | 3 | 4. 分布 | 13 |
| | | 5. 代謝 | 15 |
| III. 有効成分に関する項目 | | 6. 排泄 | 16 |
| 1. 物理化学的性質 | 4 | 7. トランスポーターに関する情報 | 16 |
| 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 | 16 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 4 | | |
| 4. 有効成分の定量法 | 4 | 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 | 17 |
| IV. 製剤に関する項目 | | 2. 禁忌内容とその理由 | 17 |
| 1. 剤形 | 5 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 17 |
| 2. 製剤の組成 | 5 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 17 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 6 | 5. 重要な基本的注意とその理由 | 17 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 6 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 17 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 7 | 7. 相互作用 | 19 |
| 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 7 | 8. 副作用 | 19 |
| 7. 溶出性 | 7 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 20 |
| 8. 生物学的試験法 | 7 | 10. 過量投与 | 20 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 8 | 11. 適用上の注意 | 21 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 8 | 12. その他の注意 | 21 |
| 11. 力価 | 8 | | |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 8 | IX. 非臨床試験に関する項目 | |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 8 | 1. 薬理試験 | 22 |
| 14. その他 | 8 | | |

| | |
|--------|----|
| 2.毒性試験 | 23 |
|--------|----|

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|---|----|
| 1.規制区分 | 24 |
| 2.有効期間又は使用期限 | 24 |
| 3.貯法・保存条件 | 24 |
| 4.薬剤取扱い上の注意点 | 24 |
| 5.承認条件等 | 24 |
| 6.包装 | 24 |
| 7.容器の材質 | 24 |
| 8.同一成分・同効薬 | 25 |
| 9.国際誕生年月日 | 25 |
| 10.製造販売承認年月日及び承認番号 | 25 |
| 11.薬価基準収載年月日 | 25 |
| 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 | 25 |
| 13.再審査結果、再評価結果公表年 月日及びその内容 | 25 |
| 14.再審査期間 | 25 |
| 15.投薬期間制限医薬品に関する情報 | 25 |
| 16.各種コード | 25 |
| 17.保険給付上の注意 | 26 |

X I. 文献

| | |
|------------|----|
| 1.引用文献 | 27 |
| 2.その他の参考文献 | 27 |

X II. 参考資料

| | |
|----------------|----|
| 1.主な外国での発売状況 | 28 |
| 2.海外における臨床支援情報 | 29 |

X III. 備考

| | |
|----------|----|
| その他の関連資料 | 31 |
|----------|----|

I. 概要に関する項目

1.開発の経緯

メドロキシプロゲステロン酢酸エステル（MPA）は、ヨーロッパとアメリカで別々に、またほぼ同時期（1958年）に合成されたプロゲステロン（黄体ホルモン）誘導体である。当社はイタリアの Farmitalia 社（現 Pfizer 社）から 1964年9月に正式導入し、1965年12月輸入承認を取得後、1967年7月に MPA の 5mg 製剤ヒスロン錠 5として販売した。また、その後 1975年6月には薬効再評価により、効能又は効果、用法及び用量が改められ現在に至っている。

〈参考〉

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、ホルモン依存性臓器に発生した腫瘍に対し効果を示す。我国では乳癌、子宮体癌（内膜癌）に対する有用性が確認されており、臨床において MPA の高単位製剤〔ヒスロン H 錠 200mg（1錠中 MPA200mg 含有）〕が用いられている。

2.製品の治療学的・製剤学的特性

1. 妊娠維持作用にすぐれ、その効力はプロゲステロンの 25 倍に相当する（卵巣切除妊娠ラット）。

なお、エストロゲン作用はほとんどなく、抗エストロゲン作用はプロゲステロンの約 100 倍、アンドロゲン作用はプロゲステロンとほぼ同程度の活性があると報告されている（ラット）。

（「VI.2.(2)1. 黄体ホルモン作用」「VI.2.(2)2. 妊娠維持作用」の項参照）

2. 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）、ショック（頻度不明）、乳頭水腫（頻度不明）

- ・ その他の副作用（0.1～5%未満）

腹痛、悪心・嘔吐、腹部膨満、悪寒

（「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：

ヒスロン錠 5

(2) 洋名：

Hysron Tablets 5

(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。5は、主薬含量（5mg）に基づく。

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）

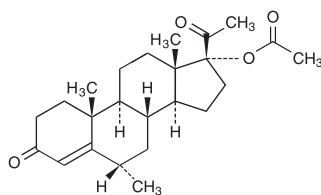
medroxyprogesterone（INN）

(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：C₂₄H₃₄O₄

分子量：386.52

5.化学名（命名法）

6 α -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

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ：+ 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：

製剤の性状

| | | | |
|---------|---|---|---|
| 販売名 | ヒスロン錠 5 | | |
| 直径 (mm) | 7.1 | | |
| 厚さ (mm) | 2.1 | | |
| 重量 (g) | 0.10 | | |
| 外形 | 表面 | 裏面 | 側面 |
| |  |  |  |
| 色調 剤皮 | 白色 素錠 | | |
| 識別コード | KH401 (錠剤本体、PTP シートに表示) | | |

(2) 製剤の物性：

● 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：

KH401 (錠剤本体に刻印、PTP シートの表面にも表示)

(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：

組成

| | |
|------|---------------------------------|
| 販売名 | ヒスロン錠 5 |
| 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 5mg |
| 添加剤 | コムギデンプン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ポビドン |

(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

本剤の長期保存試験（5年）及び苛酷試験（加温・加湿）の結果は以下のとおりである。

| 試験名 | 保存条件 | 保存期間 | 包装形態 | 試験結果 |
|-----------------|--------------|------|-------|------|
| 長期保存試験 | 室温 | 5年 | PTP包装 | 変化なし |
| 苛酷試験 (加温・加湿) | 40℃ 75%RH | 6ヵ月 | PTP包装 | 変化なし |

〈参考〉

ヒスロン錠5の粉碎後の安定性

| 保存条件 | | 試験項目 | Initial | 7日 | 15日 | 30日 |
|-------------|--------------|-----------|---------|-------|-------|-------|
| グラシン紙 分包 | 40℃ | 外 観 | 白色の粉末 | — | — | — |
| | | 重量変化率 (%) | 0.0 | -3.9 | -3.9 | -4.1 |
| | | 残 存 率 (%) | 100.0 | 100.5 | 100.1 | 99.8 |
| | 1,000Lux | 外 観 | 白色の粉末 | — | — | — |
| | | 重量変化率 (%) | 0.0 | 1.7 | 2.0 | 2.0 |
| | | 残 存 率 (%) | 100.0 | 95.3 | 94.4 | 94.6 |
| | 25℃ 75%RH | 外 観 | 白色の粉末 | — | — | — |
| | | 重量変化率 (%) | 0.0 | 3.6 | 5.0 | 5.0 |
| | | 残 存 率 (%) | 100.0 | 96.4 | 92.2 | 92.4 |
| シャーレ開放 | 40℃ | 外 観 | 白色の粉末 | — | — | — |
| | | 重量変化率 (%) | 0.0 | -2.4 | -2.5 | -2.9 |
| | | 残 存 率 (%) | 100.0 | 102.4 | 102.4 | 102.5 |
| | 1,000Lux | 外 観 | 白色の粉末 | — | — | — |
| | | 重量変化率 (%) | 0.0 | 1.2 | 1.3 | 1.3 |
| | | 残 存 率 (%) | 100.0 | 97.4 | 96.9 | 96.8 |
| | 25℃ 75%RH | 外 観 | 白色の粉末 | — | — | — |
| | | 重量変化率 (%) | 0.0 | 1.0 | 3.4 | 3.5 |
| | | 残 存 率 (%) | 100.0 | 98.4 | 95.6 | 95.6 |

外観 —：変化なし

粉碎しても温度、湿度、光に対して若干の重量増加がみられるが安定であり、通常の保存状態であれば30日間安定であることが確認された。

未包装状態での安定性

試験期間内に懸念すべき変化は認められなかった。

熱安定性 (40℃)

| 保存期間 | 性状 | 含量 (%) | 硬度 (kg) |
|--------|-------|--------|---------|
| Intial | 白色の錠剤 | 100.0 | 3.2~3.6 |
| 30 日 | 変化なし | 100.2 | 3.2~3.4 |
| 60 日 | 変化なし | 100.4 | 2.9~3.6 |
| 90 日 | 変化なし | 99.1 | 2.8~3.2 |

湿度安定性 (25℃, 75%RH)

| 保存期間 | 性状 | 含量 (%) | 硬度 (kg) |
|--------|-------|--------|---------|
| Intial | 白色の錠剤 | 100.0 | 3.2~3.6 |
| 30 日 | 変化なし | 99.4 | 3.1~3.6 |
| 60 日 | 変化なし | 99.6 | 3.4~4.3 |
| 90 日 | 変化なし | 99.7 | 3.8~4.6 |

光安定性 (25℃, 60%RH, 1,000Lux)

| 保存期間 | 性状 | 含量 (%) | 硬度 (kg) |
|---------------------|-------|--------|---------|
| Intial | 白色の錠剤 | 100.0 | 3.2~3.6 |
| 30 日 (72 万 Lux・hr) | 変化なし | 99.9 | 3.6~3.9 |
| 50 日 (120 万 Lux・hr) | 変化なし | 100.5 | 3.1~3.9 |
| 90 日 (216 万 Lux・hr) | 変化なし | 99.0 | 3.1~3.6 |

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 5mg 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

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

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。

2. 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。

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：

国内臨床試験

国内 14 施設における臨床試験で 76.7% (432/563 例) の有効率を示した。疾患別の有効率は切迫流産 78.8% (257/326 例)、機能性子宮出血 74.8% (113/151 例)、続発性無月経 70.0% (14/20 例)、月経異常 90.9% (10/11 例) 及び不妊症 52.0% (13/25 例) であった¹⁻³⁾。

(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

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）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

標的組織（子宮等妊娠・出産に関連する女性臓器）のプロゲステロンレセプターに結合し、黄体ホルモン作用と妊娠維持作用を発現する^{4~6}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1. 黄体ホルモン作用

強い黄体ホルモン作用を示し、その効力はプロゲステロンの20～50倍に相当する（幼若家兔 McPhail テスト）⁴。

2. 妊娠維持作用

妊娠維持作用に優れ、その効力はプロゲステロンの25倍に相当する（卵巣切除妊娠ラット）⁵。

3. ホルモン活性

エストロゲン作用はほとんどなく、抗エストロゲン作用はプロゲステロンの約100倍、アンドロゲン作用はプロゲステロンとほぼ同程度の活性があると報告されている（ラット）⁶。

(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 :

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間 :

該当資料なし

<参考：外国人のデータ 高用量（400mg/body）での検討⁷⁾>
約 6 時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 :

該当資料なし

(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 :

該当資料なし

<参考：外国人のデータ 高用量（400mg/body）での検討⁷⁾>

MPA 400mg 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→144} (μg・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 :

¹⁴C-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⁸⁾ (*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

<参考 : ラット、イヌ (放射能濃度での検討) >

ラット及びイヌに ¹⁴C-MPA を経口投与し、生体内動態を検討した結果は下表のとおりである⁸⁾。

| 動物 | 例数 | 投与量 (mg/kg) | Cmax (μ g/mL) | AUC (μ g \cdot hr/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
|---------|----|----------------|-----------------------|---------------------------------|--------------|--------------------------|
| ラット (雌) | 3 | 5 | 0.42 | 5.90 | 6 | 6.1 |
| ラット (雌) | 3 | 20 | 1.53 | 20.85 | 8 | 5.1 |
| ラット (雌) | 3 | 70 | 1.80 | 24.06 | 6 | 5.2 |
| ラット (雄) | 3 | 70 | 1.17 | 18.40 | 6 | 6.0 |
| イヌ (雌) | 3 | 70 | 1.11 | 20.07 | 2 | 9.8 |

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 <参考 : ラット (放射能濃度での検討) >」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 ¹⁴C-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⁸⁾。[添付文書 : 9.5 参照]

<参考 : 外国人のデータ>

治療的中絶を行う妊婦に ³H-MPA を経口投与し、胎児への薬剤移行及び代謝を検討した試験によると、³H-MPA 投与 8 時間後の胎児 (12 週) の体内に移行していることが確認されている⁹⁾。

(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}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⁸⁾。[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}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⁸⁾。

| 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) |
| 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 巢 | 10.95 (2.94) | 1.31 (6.55) |
| 乳 腺 | 31.38 (8.44) | 6.25 (31.25) |

数値は μgMPA 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}C で標識した試料を用いた。

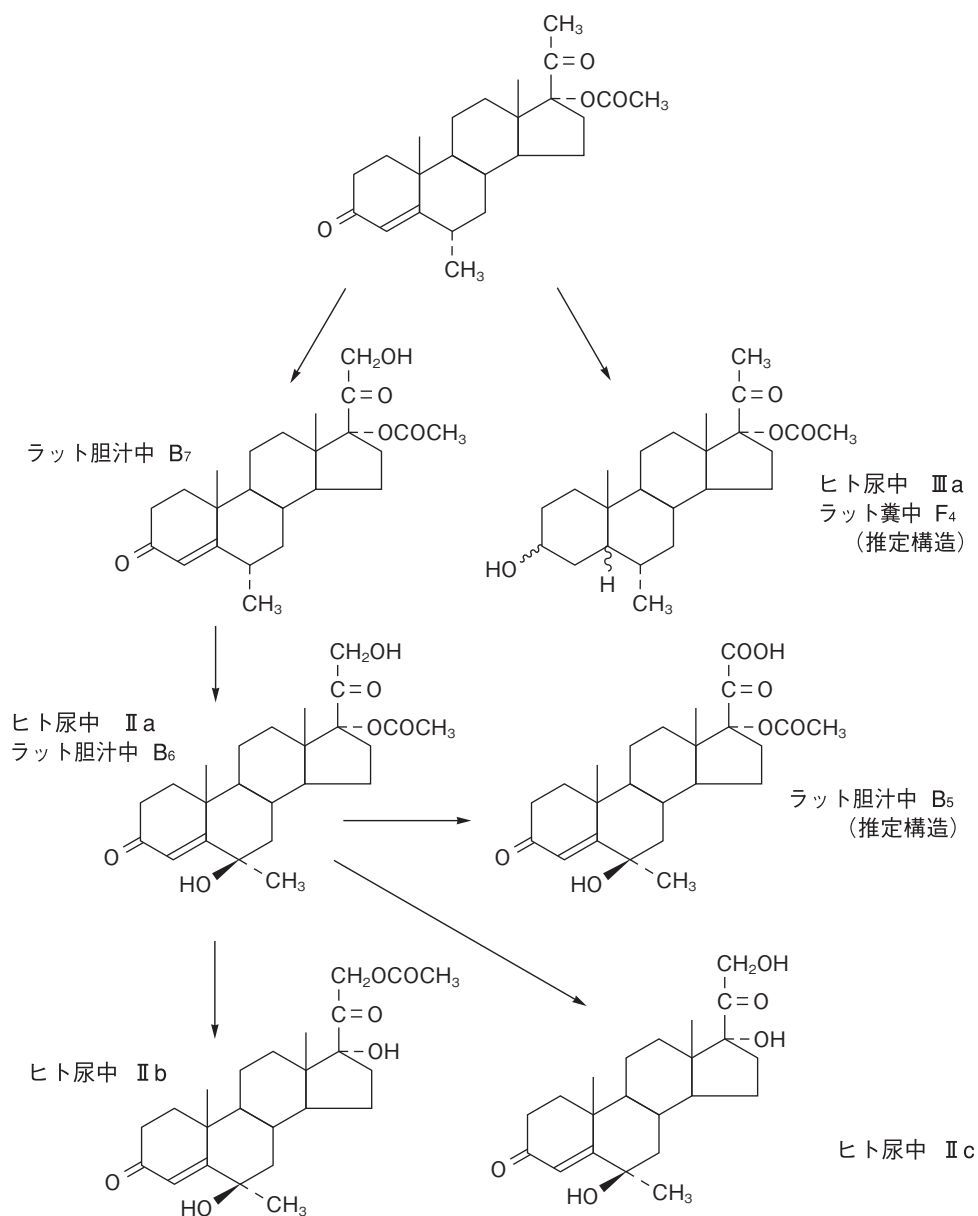
5.代謝

(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 ^3H -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。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種：

メドロキシprogesteron 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^{10, 11)}。

(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：

該当資料なし

(2) 排泄率：

<参考：外国人のデータ>

健常成人及び肝・腎疾患を併発していない癌患者計7名に対し、¹⁴C-MPAを静注により投与した試験において、尿中の放射性物質排泄率は全投与量に対し約33%(6名平均)、糞便中では約8%(3名平均)であった¹²⁾。

<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¹⁴C-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⁸⁾。

(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

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 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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」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

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

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 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。

(2) 腎機能障害患者：

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。

(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。作用が増強されるおそれがある。[2.2 参照]

(4) 生殖能を有する者：

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 参照]

(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、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。[9.4、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：
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：

| 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恐れがある。 |

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。

(2) その他の副作用：

| 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 |

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

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。

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 ₂ 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¹³⁾ :

| 動物 | | 投与経路 | | | LD ₅₀ (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¹³⁾ :

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 :

● 変異原性

認められていない。

● 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

(1) 製剤：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

(2) 有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：5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

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

[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 H 錠 200mg、プロベラ錠 2.5mg

同効薬：プロゲステロン製剤、ジドロゲステロン製剤、クロルマジノン酢酸エステル製剤、ノルエチステロン・メストラノール混合製剤、ノルゲストレル・エチニルエストラジオール混合製剤、クロルマジノン酢酸エステル・メストラノール混合製剤、等
他に切迫流産に適応を有する薬剤としてリトドリン塩酸塩製剤、イソクスプリン塩酸塩製剤がある。

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

1965年12月14日

14000AZY00535

11.薬価基準収載年月日

1967年6月29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

薬効再評価：第5次 1975年6月26日

14.再審査期間

該当しない

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第99号（2002年3月18日付）において、投与期間制限医薬品に該当しない。

16.各種コード

| 販売名 | 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 |
|--------|------------|-------------------|-----------|
| ヒスロン錠5 | 105381401 | 2478002F2033 | 612470030 |

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)山本政太郎：診療と新薬. 1971; 8: 387-390 | 004-540 |
| 2)高橋正敏：新薬と臨床. 1972; 21: 922-924 | 000-268 |
| 3)橘高祥次ほか：診療と新薬. 1973; 10: 2963-2969 | 004-417 |
| 4)Stucki JC, et al.: Book Lodge Symposium Progesterone. 1961; 25-36 | 013-151 |
| 5)Suchowsky GK.: Acta Endocrinol. 1963; 42: 533-536(PMID: 13979052) | 005-026 |
| 6)Suchowsky GK, et al.: Endocrinology. 1967; 80: 255-262(PMID: 6017865) | 005-027 |
| 7)Antal EJ, et al. : Int. J. Clinic. Pharmacol. Therap. Toxicol. 1983; 21: 257-259(PMID: 6222996) | 008-161 |
| 8)江角凱夫ほか：薬理と治療. 1985; 13: 1951-1978 | 006-650 |
| 9)Besch PK, et al. : American Journal of Olestetrics & Gynecology. 1966; 95: 228-238(PMID: 5935708) | 018-691 |
| 10)Kobayashi K, et al. : Clin Cancer Res. 2000; 6: 3297-3303(PMID: 10955816) | 022-137 |
| 11)Zhang JW, et al. : Drug Metab Dispos. 2008; 36: 2292-2298(PMID: 18725509) | 030-481 |
| 12)Slaunwhite WR. : The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1961; 21: 753-764 | 018-674 |
| 13)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 | 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、切迫流早産、習慣性流早産 |
| 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。 |

以下に、SmPC での効能又は効果、用法及び用量を示す。

| | SmPC (Provera®10 mg Tablets : 2020 年 2 月改訂) |
|---------------------------------------|---|
| Therapeutic indications | Progestogen. Indicated for dysfunctional (anovulatory) uterine bleeding, secondary amenorrhoea and for mild to moderate endometriosis. |
| Posology and method of administration | <p><u>Posology</u> Adults: <i>Dysfunctional (anovulatory) uterine bleeding:</i> 2.5 - 10 mg daily for 5 - 10 days commencing on the assumed or calculated 16th - 21st day of the cycle. Treatment should be given for two consecutive cycles. When bleeding occurs from a poorly developed proliferative endometrium, conventional oestrogen therapy may be employed in conjunction with medroxyprogesterone acetate in doses of 5 - 10 mg for 10 days. <i>Secondary amenorrhoea:</i> 2.5 - 10 mg daily for 5 - 10 days beginning on the assumed or calculated 16th to 21st day of the cycle. Repeat the treatment for three consecutive cycles. In amenorrhoea associated with a poorly developed proliferative endometrium, conventional oestrogen therapy may be employed in conjunction with medroxyprogesterone acetate in doses of 5 - 10 mg for 10 days. <i>Mild to moderate endometriosis:</i> Beginning on the first day of the menstrual cycle, 10 mg three times a day for 90 consecutive days. Breakthrough bleeding, which is self-limiting, may occur. No additional hormonal therapy is recommended for the management of this bleeding. <i>Elderly:</i> Not applicable Paediatric population: Not applicable Method of administration For oral use.</p> |

SmPC (Provera®10mg Tablets) の詳細は下記を参照のこと

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3547/smpc>

(2020 年 10 月 9 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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。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。[9.4、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：オーストラリア分類>

| | 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>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</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 foetus. 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 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 10mg) の詳細は下記を参照のこと

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3547/smpc>

(2020年10月9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>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Paediatric population: Not applicable</p> |

SmPC (Provera® Tablets 10mg) の詳細は下記を参照のこと

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3547/smpc>

(2020年10月9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

HYS0001JKA20K