

## 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

<p>経口黄体ホルモン剤</p> <h1>ノアルテン<sup>®</sup>錠(5mg)</h1> <p>Norluten<sup>®</sup></p> <p>ノルエチステロン錠</p>
--

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（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 ノルエチステロン 5mg 含有
一般名	和名：ノルエチステロン（JAN） 洋名：Norethisterone（JAN、INN）
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：1958年8月20日 薬価基準収載年月日：1958年4月1日 発売年月日：1957年10月
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	提携先：Searle（米国） 製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者連絡先	担当者氏名： 所属： 連絡先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 学術情報課 TEL：076-478-0032、FAX：076-478-0336（電話受付時間 8：30～17：00、 土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.fujipharma.jp/">http://www.fujipharma.jp/</a>

本 IF は、2015 年 10 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/> 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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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。この変更にあわせて、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、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ

(<http://www.info.pmda.go.jp/>) 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か審査・検討することとした。

平成 20 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。
- ② IF 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]

- ① IF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。
- ② IF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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。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、今後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>1</b>	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>15</b>
1. 開発の経緯 .....	1	1. 警告内容とその理由 .....	15
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	15
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 .....	15
1. 販売名 .....	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 .....	15
2. 一般名 .....	2	5. 慎重投与内容とその理由 .....	15
3. 構造式又は示性式 .....	2	6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法 .....	15
4. 分子式及び分子量 .....	2	7. 相互作用 .....	16
5. 化学名（命名法） .....	2	8. 副作用 .....	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	2	9. 高齢者への投与 .....	17
7. CAS登録番号 .....	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	17
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>3</b>	11. 小児等への投与 .....	17
1. 物理化学的性質 .....	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	3	13. 過量投与 .....	17
3. 有効成分の確認試験法 .....	3	14. 適用上の注意 .....	18
4. 有効成分の定量法 .....	3	15. その他の注意 .....	18
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>4</b>	16. その他 .....	18
1. 剤形 .....	4	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>19</b>
2. 製剤の組成 .....	4	1. 薬理試験 .....	19
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	4	2. 毒性試験 .....	19
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	5	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>20</b>
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	5	1. 規制区分 .....	20
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化） .....	6	2. 有効期間又は使用期限 .....	20
7. 溶出性 .....	6	3. 貯法・保存条件 .....	20
8. 生物学的試験法 .....	6	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	20
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	6	5. 承認条件等 .....	20
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	6	6. 包装 .....	20
11. 力価 .....	6	7. 容器の材質 .....	20
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	6	8. 同一成分・同効薬 .....	20
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報 .....	6	9. 国際誕生年月日 .....	20
14. その他 .....	7	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	21
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>8</b>	11. 薬価基準収載年月日 .....	21
1. 効能又は効果 .....	8	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 .....	21
2. 用法及び用量 .....	8	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	21
3. 臨床成績 .....	8	14. 再審査期間 .....	21
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>10</b>	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	21
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	10	16. 各種コード .....	21
2. 薬理作用 .....	10	17. 保険給付上の注意 .....	21
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>12</b>	<b>XI. 文献</b> .....	<b>22</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	12	1. 引用文献 .....	22
2. 薬物速度論的パラメータ .....	12	2. その他の参考文献 .....	22
3. 吸収 .....	12	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>23</b>
4. 分布 .....	13	1. 主な外国での発売状況 .....	23
5. 代謝 .....	13	2. 海外における臨床支援情報 .....	23
6. 排泄 .....	13	<b>XIII. 備考</b> .....	<b>24</b>
7. トランスポーターに関する情報 .....	14	その他の関連資料 .....	24
8. 透析等による除去率 .....	14		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ノルエチステロンは、経口投与で有効な持続性合成黄体ホルモンである。テストステロンの17 $\alpha$ -エチニル誘導体を合成したところ、アンドロゲン作用はほとんどなく、代わりにプロゲスチン作用を示した。研究の結果、19 $\alpha$ -メチル基はプロゲスチン活性には必要でないことがわかり、ノアルテン<sup>®</sup>錠が開発された。

本邦において、ノアルテン<sup>®</sup>錠は1958年に塩野義製薬株式会社が開発し製造承認を受け、販売を開始した。

また、2015年10月より富士製薬工業株式会社へ製造販売承認の承継がおこなわれた。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 黄体ホルモン作用を有する。(ウサギ)
- (2) 卵胞ホルモン作用をわずかに有する。(マウス)
- (3) ゴナドトロピン抑制作用を有する。(ラット)
- (4) 再評価結果における安全性評価対象例168例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は30件(17.9%)に認められた。主なものは、悪心・嘔吐13件(7.7%)、乳房緊満感5件(3.0%)、下腹部痛4件(2.4%)等であった。
- (5) 重大な副作用として、アナフィラキシーがあらわれることがある。

## Ⅱ. 名称に関する項目

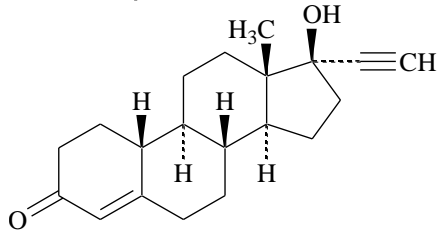
### 1. 販売名

- (1) 和名 : ノアルテン®錠 (5mg)
- (2) 洋名 : Norluten®
- (3) 名称の由来 : 19-nor + luteinizing hormone (黄体ホルモン)

### 2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) : ノルエチステロン (JAN) [日局]
- (2) 洋名 (命名法) : Norethisterone (JAN, INN)
- (3) ステム : ステロイド (黄体ホルモン) : -sterone

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{20}H_{26}O_2$   
分子量 : 298.42

### 5. 化学名 (命名法)

17-Hydroxy-19-nor-17  $\alpha$ -pregn-4-en-20-yn-3-one

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

### 7. CAS 登録番号

68-22-4

### 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～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。光によって変化する<sup>1)</sup>。

(2) 溶解性：

表. 溶解性<sup>1)</sup>

(測定温度 20±5℃)

溶媒	溶質 1g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
エタノール (95)	30mL 以上	100mL 未満	やや溶けにくい
アセトン	30mL 以上	100mL 未満	やや溶けにくい
テトラヒドロフラン	30mL 以上	100mL 未満	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	100mL 以上	1000mL 未満	溶けにくい
水	1000mL 以上	10000mL 未満	極めて溶けにくい

\*：日局 16 通側 29 による

(3) 吸湿性：該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：融点 203～209℃<sup>1)</sup>

(5) 酸塩基解離定数：該当資料なし

(6) 分配係数：933 [1-オクタノール/水]<sup>2)</sup>

(7) その他の主な示性値：

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ ：-32～-37°（乾燥後、0.25g、アセトン、25mL、100mm）<sup>1)</sup>

#### 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

日局「ノルエチステロン」の確認試験による。<sup>1)</sup>

(1) 不飽和ステロイドの硫酸呈色反応

(2) オキシム誘導体の融点

#### 4. 有効成分の定量法


日局「ノルエチステロン」の定量法による。<sup>1)</sup>

水酸化ナトリウム液による電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	ノアルテン錠(5mg)		
有効成分	日局 ノルエチステロン		
含量(1錠中)	5mg		
添加物	乳糖水和物 トウモロコシデンプン バレイショデンプン タルク ステアリン酸マグネシウム		
色・剤形	白色の円形の素錠である。		
外形	 表面	 裏面	 側面
大きさ	直径	約 7.0mm	
	厚さ	約 3.3mm	
	質量	約 0.13g	
識別コード	FJ360		

(2) 製剤の物性：「IV-4. 製剤の各種条件下における安定性」参照

(3) 識別コード：上記表参照

(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：上記表参照

(2) 添加物：上記表参照

(3) その他：なし

### 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

各種条件下で保存し、性状、確認試験、含量について検討した。

##### (1) 加速試験

表. 試験結果

(1ロットの成績)

保存形態	温度	湿度	保存期間	含量 (%)		試験結果
				試験開始時	3 ヶ月	
SP 包装	40°C	75%RH	3 ヶ月	102.8	103.3	外観変化、崩壊時間の延長、及び含量低下を認めなかった。
PTP 包装			3 ヶ月	102.9	103.0	

測定法：HPLC

塩野義製薬製造部内報告 (2002)

##### (2) 長期保存試験

表. 試験結果

保存形態	保存条件	試験項目	保存期間					
			試験開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	48 ヶ月	60 ヶ月
SP 包装	室温	外観	白色	白色	白色	白色	白色	白色
		崩壊試験*1 (分)	11.4	8.8	9.4	7.4	8.2	6.0
		含量*2 (%)	100.7	101.1	100.7	102.0	102.3	101.5
PTP 包装	室温	外観	白色	白色	白色	白色	白色	白色
		崩壊試験*1 (分)	10.0	5.5	4.0	4.0	2.5	3.0
		溶出試験 (%)	89	88	89	86	90	90
		含量*2 (%)	101.6	101.0	101.3	100.3	100.3	100.3

\*1：崩壊時間の平均値を表示

\*2：表示含量に対する含量 (%)、測定法；HPLC

注) SP 包装：3ロットの平均値

PTP 包装：外観・含量；3ロットの平均値、崩壊試験；2ロットの平均値(測定法；HPLC)  
溶出試験；1ロット

##### (3) 苛酷試験

表. 試験結果

(1ロット)

保存条件	保存形態	試験項目	保存期間	
			試験開始時	120 万 lx・hr
白色光	無色 ガラス瓶	外観	白色	白色
		含量* (%)	101	97.6

\*：表示含量に対する含量 (%)、測定法；HPLC

塩野義製薬製造部内報告 (1998)

#### 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）

該当資料なし

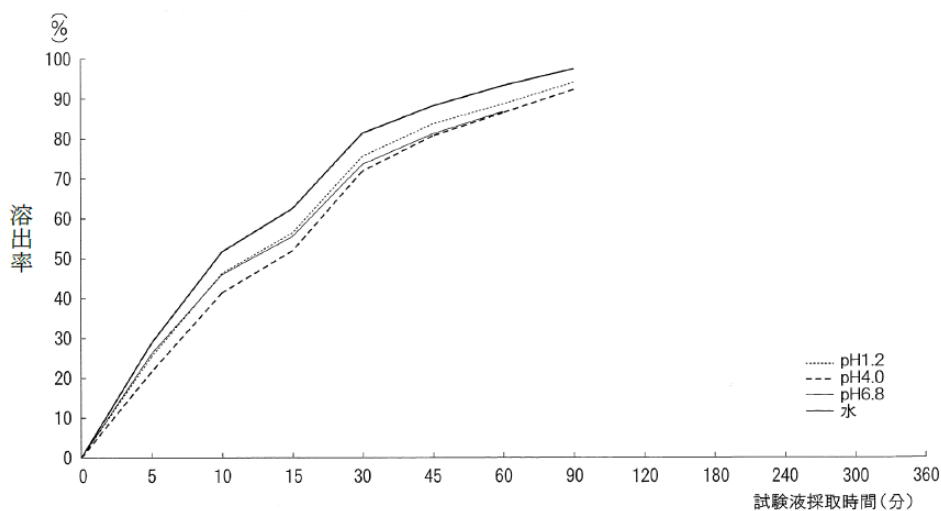
## 7. 溶出性

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する（本品の3時間の溶出率は70%である）。

条件：回転数 100rpm

試験液 水（基準液）、pH1.2、pH4.0、pH6.8

分析法 紫外可視吸光度測定法



図IV-1 溶出試験〔ノアルテン錠（5mg）〕

## 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

不飽和ステロイドに対する硫酸呈色反応

## 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

本剤は力価表示に該当しない。

## 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  
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）、月経困難症、卵巣機能不全症、黄体機能不全による不妊症、機能性子宮出血、月経周期の変更（短縮及び延長）

### 2. 用法及び用量

通常、成人にはノルエチステロンとして1日5～10mgを1～2回に分割経口投与する。  
月経周期延長のときは1日5mgを月経予定5日前から投与し始め、月経周期延長希望日まで連続投与する。  
月経周期短縮のときは1日5mgを卵胞期に投与し、数日間連続投与する。

### 3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当資料なし

(2) 臨床効果

再評価結果における有効性評価対象例は341例であり、有効率は89.7%（306例）であった<sup>3)</sup>。

表. 疾患別有効率

疾患名	有効性評価対象例数	有効例数	有効率* (%)
無月経	91	84	92.3
月経周期異常（稀発月経）	16	16	100
月経量異常（過多月経）	6	6	—
月経困難症	12	12	100
卵巣機能不全症	13	11	84.6
機能性子宮出血	70	65	92.9
月経周期の変更（短縮）	46	36	78.3
月経周期の変更（延長）	87	76	87.4
合計	341	306	89.7

\*：有効例数/有効性評価対象例数×100

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

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

機能性子宮出血に対する止血効果を以下の薬剤と比較検討した。

- ① 子宮内膜像が増殖期のときはノルエチステロン 5mg 及びメストラノール 0.05mg 混合剤（ノアルテン-D錠<sup>※</sup>）がノルエチステロンよりすぐれていた。分泌期のときは両剤に差はなかった<sup>4)</sup>。

※：販売中止

- ② 平均止血日数はノルエチステロン群が  $2.5 \pm 2.1$  日、プラセボ群が  $5.2 \pm 4.3$  日であった<sup>5)</sup>。

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）

該当しない

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

アリルエストレノール、ノルゲストレル、リネストレノール

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：子宮内膜、乳腺、脳等の細胞<sup>6)</sup>

作用機序：標的臓器（子宮内膜等）の細胞内に存在する特定のレセプター蛋白を介して発揮される。すなわち、細胞内のレセプター蛋白と結合してその立体構造を変え、DNA の特定領域に結合する。

その部位の遺伝子が活性化されて特定の mRNA が生成され、特異蛋白の合成が起こり、ホルモン効果が発揮される<sup>7, 8)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 黄体ホルモン作用（ウサギ）

① ウサギ子宮内膜の増殖を指標とする McPhail 法でノルエチステロンの黄体ホルモン作用は、ノルエチノドレルの約 10 倍<sup>9)</sup> 及びプロゲステロンの約 10 倍であった<sup>10)</sup>。

② ウサギ子宮内膜の炭酸脱水酵素（carbonic anhydrase）活性を指標とする Miyake-Pincus 法でノルエチステロンの黄体ホルモン作用は経口投与でノルエチノドレルの約 3 倍であった<sup>11)</sup>。

##### 2) 卵胞ホルモン作用（マウス）

幼若マウス（ddS 系）の子宮重量増加を指標とした試験において、わずかながら卵胞ホルモン作用も有した<sup>12)</sup>。

##### 3) ゴナドトロピン抑制作用（ラット）

併体結合ラット（SD 系）を用い、下垂体ゴナドトロピン過剰分泌抑制効果を卵巣重量減少度を指標として検討したとき、ノルエチステロン 10mg でゴナドトロピン抑制作用が認められた<sup>13)</sup>。

《参考》

ノルエチステロンのようにエストラン核を持つものは、黄体ホルモン作用のほかに弱い男性ホルモン作用や卵胞ホルモン作用を持っている場合が多い。

また、クロルマジノン酢酸エステル（ルトラル錠）は、天然の黄体ホルモン剤であるプロゲステロンと同様に、プレグナン核を有する卵胞ホルモン作用を持たない黄体ホルモン剤であることに由来する<sup>14)</sup>。

表. 黄体ホルモン剤の分類と生物学的作用<sup>15)</sup>（通常量での比較である）

黄体ホルモン剤	子宮内膜変化 (McPhail 法)	体温 上昇	排卵 抑制	エストロ ゲン作用	アンドロ ゲン作用	副腎皮質ホ ルモン作用
[プレグナン系]						
プロゲステロン	++	++	±	-	-	-
ヒドロキシプロゲステロンカブロン酸エステル	++	+	-	-	-	-
クロルマジノン酢酸エステル	+++	++	±	-	-	±
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	+++	++	±	-	-	+
酢酸メゲストロール*	+++	++	±	-	-	+
ジドロゲステロン	++	-	-	-	-	-
[アンドロスタン系]						
エチステロン*	+		++	+	++	-
ジメチステロン*	+	±				+
[エストラン系]						
ノルエチステロン	++	++	++	+	+	-
酢酸ノルエチステロン*	++	++	++	+	+	-
エナント酸ノルエチステロン*	++	++	++	+	+	-
リネストレノール*	++	++	++	+	+	-
エチノジオール酢酸エステル*	++	++	++	+	+	-
アリルエストレノール	+	+	-	-	-	-
ノルエシノドレル*	±	++	+++	+	+	-
ノルゲストレル*	++	++	+++	-	+	-
メチルエストレノロン*	+	++	++	+	++	-

\*：国内未発売

- (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：  
婦人にノルエチステロン 10mg を単回経口投与したとき、投与 2 時間後に最高血中濃度に達し、消失半減期は約 5 時間であった<sup>16)</sup>。  
〔測定法：competitive protein binding (CPB)〕
- (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変動要因：該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

該当資料なし

《参考》

健康婦人 20 ～ 24 例にノルエチステロン 1mg\*、エチニルエストラジオール 0.12mg 含有の経口避妊薬を投与したときのノルエチステロンの薬物速度論的パラメータを示す<sup>17)</sup>。（海外データ）

表. 薬物動態パラメータ

吸収速度定数 (hr <sup>-1</sup> )	3.3±0.62
消失速度定数 (hr <sup>-1</sup> )	0.383±0.031
AUC (ng・hr/mL)	84±6
Cmax (ng/mL)	15.7±1.26
Tmax (hr)	1.17±0.13
T <sub>1/2</sub> (hr)	8.1±0.39

(mean±S. E.)

\*：承認外用法・用量（「V-2. 用法及び用量」の項参照）

- (1) コンパートメントモデル：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
- (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：該当資料なし

### 3. 吸収

経口投与により消化管から吸収される<sup>1)</sup>。



#### 4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性 : 該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性 : 該当資料なし  
《参考》  
下記 (5) その他の組織への移行性《参考》2) 参照
- (3) 乳汁への移行性 : 移行濃度は不明であるが、移行するとされている<sup>18)</sup>。  
《参考》  
授乳婦 12 例に、毎日エチノジオール酢酸エステル 0.5mg を投与し、代謝物ノルエチステロンを定量した。母乳中のノルエチステロンの濃度は、投与後 4～8 時間に最大値 (0.84 μg/L) を示し、その平均値は 0.27 μg/L であった。また投与後 7 日目、8 日目における乳児のノルエチステロン摂取量の平均値は、授乳婦の合計摂取量の 0.02% であった<sup>19)</sup>。(海外データ)
- (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 : 該当資料なし  
《参考》  
ウサギに<sup>14</sup>C-標識ノルエチステロンを投与し組織内分布をみた<sup>20)</sup>。
  - 1) 投与後 5 時間では肝臓、腎臓、腸、胆汁中に多量の放射能があった。脂肪及び筋肉中には約 5% であった。
  - 2) 子宮には高濃度に含まれる。胎児及び羊水中には少量見出された。(ウサギ)

#### 5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路 :
  - 1) 肝で代謝される<sup>12)</sup>。(海外データ)
  - 2) 子宮癌術後の婦人に、ノルエチステロン (17α-エチニル-19-ノルテストステロン) 100mg\* を単回経口投与し、フェノール性代謝物の定性試験を行ったとき、ノルエチステロンは主に肝臓で 17α-エチニルエストラジオールに一部代謝されることが証明された<sup>21)</sup>。  
\*: 承認外用法・用量 (「V-2. 用法・用量」の項参照)
- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 : 該当資料なし
- (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 :  
健康婦人にノルエチステロンを投与した場合、A 環の芳香化を受けて 17α-エチニルエストラジオールに転換され、その尿中排泄量は投与量の 1.2～6.0% であった。  
ノルエチステロンが生物学的に臨床的に黄体ホルモン作用と同時に卵胞ホルモン作用を示すのは一部がエチニルエストラジオールに転換するためであると考えられた<sup>22、23)</sup>。
- (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 : 尿中及び糞中
- (2) 排泄率 :  
ノルエチステロンは、30～80% が尿中に、35～43% が糞中に排泄された。尿中代謝物の 2～3% は遊離型として存在し、約 50% がグルクロン酸抱合型、ソルボリスにより遊離されるものが約 20% 存在した<sup>24)</sup>。
- (3) 排泄速度 :  
子宮癌末期患者に<sup>3</sup>H-標識ノルエチステロン 5.0mg を単回経口投与したとき、尿中から投与量の約 30% が 5 日間で排泄され、6 日目以降は尿中から放射活性は認められなかった<sup>22)</sup>。

**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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

#### 1. 重篤な肝障害・肝疾患のある患者 [肝障害・肝疾患を悪化させることがある。]

（解説）

黄体ホルモンの投与により肝機能障害がみられることがあり、17<位がアルキル化されたステロイドについて特に認められている。

《参考》

中野眞汎：医薬品の使用禁忌とその理由，1995，p. 181，医薬ジャーナル社，大阪

#### 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「Ⅷ-9. 妊娠又は妊婦への使用に関する注意」の項参照]

（解説）

妊娠初期・中期に投与した場合には、まれに新生女児の外性器の男性化が起こることがあるので、妊娠期間中は投与しないこと。

《参考》

石塚直隆：日本内分泌学会雑誌，1962，38（5），443-449

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

心疾患・腎疾患のある患者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。]

（解説）

水分や塩分の貯留が起こり、症状を悪化させることがある。

《参考》

Loose, D. S. et al. : グッドマン・ギルマン薬理書 第11版 下巻 (高折修二ほか監訳), 2007, pp. 1976-1977, 廣川書店, 東京

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

## 7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由  
該当しない
- (2) 併用注意とその理由  
該当しない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

再評価結果における安全性評価対象例 168 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 30 件に認められた。主なものは、悪心・嘔吐 13 件等であった<sup>25)</sup>。

### (2) 重大な副作用と初期症状（頻度不明）

**アナフィラキシー様症状（頻度不明）：**アナフィラキシー（呼吸困難、蕁麻疹、血管浮腫、そう痒感等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### (3) その他の副作用

種類 \ 頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>注1</sup>	発疹等		
肝臓 <sup>注2</sup>		肝機能異常	
電解質代謝 <sup>注2</sup>			浮腫、体重増加等
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、 下痢、腹痛等		
子宮	不正出血、破綻出血、 点状出血、経血量の 変化、下腹部痛等		
乳房	乳房緊満感、乳房痛等		
精神神経系	頭痛		眠気等
その他	ご瘡、熱感、腰痛		倦怠感

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2：症状（異常）が認められた場合には、減量又は休薬等適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

表. 副作用の発現状況<sup>25)</sup>

安全性評価対象例数		168 例	
副作用発現件数		30 件	
副作用の種類		発現件数	発現件数率 (%)
過敏症	発疹	1	0.6
消化器	悪心・嘔吐	13	7.7
子宮	下腹部痛	4	2.4
	月経量異常	2	1.2
	月経障害 (凝血)	1	0.6
乳房	乳房緊満感	5	3.0
精神神経系	頭痛	1	0.6
その他	腰痛	1	0.6
	熱感	2	1.2

臨床検査値異常として肝機能検査値の異常が報告されている。

子宮癌手術後<sup>60</sup>Co照射中の婦人4例にノルエチステロン5mg 2錠を21日間投与した。3例に著明なALT (GPT)の上昇(最高値はそれぞれ880、850、470)が認められた。投与中止により、2例は2週間で急速に低下し、4週間後には投与前の値に回復した<sup>26)</sup>。

(5) 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：該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

「Ⅷ-8. 副作用 (3) その他の副作用」の項参照

## 9. 高齢者への投与

該当しない

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠初期・中期に投与した場合には、まれに新生女児の外性器の男性化が起こることがある。]

(解説)

妊娠初期・中期に投与した場合には、まれに新生女児の外性器の男性化が起こることがあるので、妊娠期間中は投与しないこと。

《参考》

石塚直隆：日本内分泌学会雑誌、1962、38 (5)、443-449

## 11. 小児等への投与

該当しない

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

該当資料なし

#### 14. 適用上の注意

薬剤交付時: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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

#### 15. その他の注意

- (1) 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、対照群と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群との間に、有意差があったとの疫学的調査結果が報告されている<sup>27)</sup>。
- (2) 長期服用により肝腫瘍が発生したとの報告がある<sup>28)</sup>。

#### 16. その他

なし

## 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 : 該当資料なし
- (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 :

表. 急性毒性試験

(LD <sub>50</sub> mg/kg)		
動物種	性	経口投与
マウス	雌	6020±780

(mean±S. E.)

Syntex 社社内資料 (1958)

- (2) 反復投与毒性試験 : 該当資料なし

- (3) 生殖発生毒性試験 :

- 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

該当資料なし

- 2) 胎児の器官形成期投与試験 (マウス)

《参考》胎児への影響

妊娠マウス (dd系) に1及び3mg/kgを妊娠8～17日、10mg/kgを妊娠8～15日又は14～17日の間、それぞれ1日1回経口投与した。その結果、胎児に対しては10mg/kgを妊娠8～15日投与群でのみ死胚児率の著明な増加が認められたが、着床率、奇形児出現率、性比、肛門－外性器間距離には対照群との間に有意差を認めなかった。出生児については、産児数、性比、哺育率、雌児の肛門－外性器間距離に影響はみられず、外表奇形及び内臓奇形等は全く認められなかった<sup>29)</sup>。

- 3) 周産期及び授乳期投与試験

該当資料なし

- (4) その他の特殊毒性 : 該当資料なし

## **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（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：規制区分なし

### **2. 有効期間又は使用期限**

使用期限 5 年（安定性試験結果に基づく）

### **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

特になし

(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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

特になし

### **5. 承認条件等**

該当しない

### **6. 包装**

PTP100 錠（10 錠×10）

### **7. 容器の材質**

外箱                   ：紙

PTP シート           ：ポリプロピレン、アルミニウム

### **8. 同一成分・同効薬**

<同一成分薬>

なし

<同効薬>

ア ril エストレノール、クロルマジノン酢酸エステル

### **9. 国際誕生年月日**

不明



**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

製造販売承認年月日：1958年8月20日

承認番号：13328KUZ07812000

**11. 薬価基準収載年月日**

1958年4月1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**

一部変更承認年月日：1996年1月23日

再評価結果（その5）に合わせた効能又は効果、用法及び用量の一部変更

**13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

再評価結果公表年月日：1975年6月26日

**14. 再審査期間**

再審査は実施されていない

**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97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限の設けられている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
ノアルテン錠（5mg）	105386902	2479002F1026	612470029

**17. 保険給付上の注意**

該当しない

## **X I. 文献**

### **1. 引用文献**

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書 2011;C-3415-3418 (廣川書店)
- 2) Brewster, M. E. et al. Pharm. Res. 1986;3(5):278-285.
- 3) 富士製薬工業株式会社集計 ; 楠田雅彦. 産婦人科の世界 1958;10(7):1003-1011. を含む計 21 文献
- 4) 宮崎英智ほか. 産婦人科治療 1967;15(1):107-110.
- 5) 東條伸平ほか. 産科と婦人科 1968;35(3):309-314.
- 6) 岡田弘二編著. 産婦人科における薬物療法 1991:18-24 (医薬ジャーナル社)
- 7) 岡田弘二編著. 産婦人科における薬物療法 1991:27-31 (医薬ジャーナル社)
- 8) Loose, D. S. et al. グッドマン・ギルマン薬理書 第 11 版下巻 (高折修二ほか監訳) 2007: 1978-1980 (廣川書店)
- 9) Taber, B. Z. Int. J. Fertil. 1966;11(3):287-290.
- 10) Pincus, G. et al. Endocrinol. 1956;59(6):695-707.
- 11) Miyake, T. et al. Endocrinol. 1958;63(6):816-824.
- 12) Miyake, T. et al. Endocrinol. 1961;69(3):534-546.
- 13) 徳田源市ほか. 日本不妊学会雑誌 1968;13(3):256-263.
- 14) 岡田弘二編著. 産婦人科における薬物療法 1991:18-27 (医薬ジャーナル社)
- 15) 玉舎輝彦. 産婦人科薬物療法のすべて 1996 : 29 (金芳堂)
- 16) 宮越洋二ほか. 日本内分泌学会雑誌 1972;47(12):1077.
- 17) Stanczyk, F. Z. et al. Contraception 1983;28(3):241-251.
- 18) 森憲正ほか. 産科と婦人科 1979;46(4):687-691.
- 19) Cooke, I. D. et al. Contraception 1985;31(6):611-621.
- 20) Kamyab, S. et al. J. Endocrinol. 1967;39(3):423-435.
- 21) 石原貞尚. 日本内分泌学会雑誌 1966;42(1):55-68.
- 22) 村田修吾. 日本内分泌学会雑誌 1968;43(11):1083-1096.
- 23) 徳田源市ほか. 日本内分泌学会雑誌 1964;40(6):491.
- 24) 岡田弘二ほか. 臨床婦人科産科 1985;39(1):17-21.
- 25) 富士製薬工業株式会社集計 ; 赤須文男ほか. 最新医学 1957;12(8):1789-1793. を含む計 13 文献
- 26) 村上旭ほか. 京都府立医大雑誌 1968;77(5):426-430.
- 27) Nora, J. J. et al. Lancet 1973; I (7809):941-942.
- 28) Kalra, P. A. et al. Br. Med. J. 1987;294(6575):808.
- 29) 西村秀雄ほか. ホルモンと臨床 1964;12(11):909-913.

### **2. その他の参考文献**

なし

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

カナダ、デンマーク等

Index Nominum : International Drug Directory, 20th ed., (pharma Swiss ed.),  
2011, pp. 1319-1321, Medpharm, Stuttgart

### **2. 海外における臨床支援情報**

(1) 妊婦への投与に関する情報

(2) 小児への投与に関する情報

### **XⅢ. 備考**

その他の関連資料

® : 登録商標 (G. D. Searle LLC 所有)

提携 **Searle** (米国)

製造販売元



**富士製薬工業株式会社**  
富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地