

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

抗悪性腫瘍経口黄体ホルモン製剤

ヒスロン[®]H錠 200mg

Hysron[®]-H Tab. 200mg

メドロキシプロゲステロン酢酸エステル錠

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	一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 https://medical.kyowakirin.co.jp/

本IFは2019年7月改訂の添付文書（第6版）の記載に基づき改訂した。
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・効果	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法・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	12
2. 一般名	2	2. 薬理作用	12
3. 構造式又は示性式	2		
4. 分子式及び分子量	2	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）	3	1. 血中濃度の推移・測定法	15
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	2. 薬物速度論的パラメータ	16
7. CAS 登録番号	3	3. 吸収	16
		4. 分布	17
III. 有効成分に関する項目		5. 代謝	18
1. 物理化学的性質	4	6. 排泄	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	7. トランスポーターに関する情報	21
3. 有効成分の確認試験法	5	8. 透析等による除去率	21
4. 有効成分の定量法	5		
		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
IV. 製剤に関する項目		1. 警告内容とその理由	22
1. 剤形	6	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	22
2. 製剤の組成	6	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	23
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	6	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	23
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	5. 慎重投与内容とその理由	23
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	7. 相互作用	24
7. 溶出性	7	8. 副作用	24
8. 生物学的試験法	7	9. 高齢者への投与	32
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	32
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	11. 小児等への投与	32
11. 力価	8	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	13. 過量投与	32
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	14. 適用上の注意	32
14. その他	8		

15.その他の注意	33
16.その他	33
IX. 非臨床試験に関する項目	
1.薬理試験	34
2.毒性試験	35
X. 管理的事項に関する項目	
1.規制区分	36
2.有効期間又は使用期限	36
3.貯法・保存条件	36
4.薬剤取扱い上の注意点	36
5.承認条件等	36
6.包装	36
7.容器の材質	37
8.同一成分・同効薬	37
9.国際誕生年月日	37
10.製造販売承認年月日及び承認番号	37
11.薬価基準収載年月日	37
12.効能・効果追加, 用法・用量変 更追加等の年月日及びその内容	37
13.再審査結果, 再評価結果公表年 月日及びその内容	37
14.再審査期間	37
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	38
16.各種コード	38
17.保険給付上の注意	38
X I. 文献	
1.引用文献	39
2.その他の参考文献	39
X II. 参考資料	
1.主な外国での発売状況	40
2.海外における臨床支援情報	41
X III. 備考	
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. 乳癌に対する内分泌療法剤として、他剤による既治療例、疼痛を伴う骨転移例、閉経前症例にも有効である。(P9-10 参照)
2. 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。(P9-10 参照)
3. 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。(P12-14 参照)
4. 副作用 (P24-31 参照)

調査症例数 4,104 例中、副作用発現症例は 1,166 例 (28.4%) であり、副作用発現件数は延べ 1,749 件であった。その主なものは、体重増加 532 件 (13.0%)、満月様顔貌 254 件 (6.19%)、子宮出血 227 件 (5.53%)、浮腫 63 件 (1.54%)、血栓症 56 件 (1.37%)、月経異常 44 件 (1.07%) 等であった。

(承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計)

また重大な副作用として血栓症 (1.37%)、うっ血性心不全 (0.02%)、アナフィラキシー (頻度不明)、乳頭水腫 (頻度不明) が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1.販売名

(1) 和名：

ヒスロン[®]H錠 200mg

(2) 洋名：

Hysron[®]-H Tab. 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)

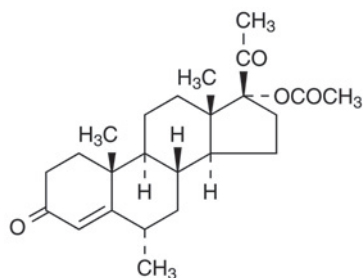
medroxyprogesterone (INN)

(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：C₂₄H₃₄O₄

分子量：386.52

5.化学名（命名法）

17-Hydroxy-6 α -methyl-4-pregnene-3,20-dione acetate

6 α -Methyl-17 α -hydroxyprogesterone 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

520-85-4（フリー体）

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。

(2) 溶解性：

クロロホルムに溶けやすく、アセトン又は1,4-ジオキサンにやや溶けやすく、アセトニトリル又は *n*-塩化ブチルにやや溶けにくく、メタノール、エタノール (99.5) 又はジエチルエーテルに溶けにくく、水又はヘキサンにほとんど溶けない。

<参考>

溶 媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)
クロロホルム	1～ 10
アセトン	30～ 100
ジオキサン	30～ 100
酢酸エチル	30～ 100
エタノール	100～1,000
エーテル	100～1,000
メタノール	100～1,000
水	10,000 以上

(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

$[\alpha]_D^{25}$ ：+ 45～+ 51° (乾燥後、0.1g、ジオキサン、10mL, 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progesteron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progesteron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 :

主薬含量	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	上 面	下 面	側 面	識 別 コード	色調等
200mg/錠	9.0	3.5	0.23				KH405	白色・割線 入り素錠

(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 :

ヒスロン H 錠 200mg は 1 錠中に日局メドロキシプロゲステロン酢酸エステル 200mg を含有する。

(2) 添加物 :

日局 カルメロースカルシウム

日局 ステアリン酸マグネシウム

日局 乳糖水和物

日局 ヒドロキシプロピルセルロース

(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

加速試験基準に従い、以下の条件で安定性を検討した。項目は性状、確認試験、重量偏差試験、崩壊試験、含量及び薄層クロマトグラフィーである。

包装形態	保存条件	保存期間
PTP 包装	40℃・75%RH	6 ヶ月
	室温	6 ヶ月

本品はいずれの試験項目においても変化を認めなかった。

<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・効果

乳癌

子宮体癌（内膜癌）

2. 用法・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：

1. 乳癌に対する効果^{1～3)}

国内 10 施設における二重盲検比較試験を含む臨床成績の概要は次のとおりである。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、193 例中 CR13 例（6.7%）、PR51 例（26.4%）の有効例を認め、有効率は 33.2%であった。

1) 吉田 穰, 他：臨床評価, 13, 381 (1985)

2) 富永 健, 他：癌と化学療法, 9, 1994 (1982)

3) 吉田 穰, 他：癌と化学療法, 12, 516 (1985)

2. 子宮体癌に対する効果⁴⁾

国内 50 施設で実施された一般臨床試験成績の概要は次のとおりである。

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、55 例中 CR5 例（9.1%）、PR8 例（14.5%）の有効例を認め、有効率は 23.6%であった。

4) 栗原操寿, 他：産婦人科の実際, 34, 517 (1985)

<参考：上記の補足>

1. 乳癌に対する効果

国内 10 施設で実施された二重盲検比較試験を含む臨床成績の概要は下記のとおりである^{1~3)}。

総合判定		CR	PR	NC	PD	判定不能	有効率 (CR+PR/適格例)
		13	51	64	61	4	33.2% (64/193)
主要病巣	軟部組織	8	25	14	21	3	46.5% (33/ 71)
	内 臓	3	7	22	19	0	19.6% (10/ 51)
	骨	2	19	28	21	1	29.6% (21/ 71)

(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判定)

1) 吉田 穰, 他: 臨床評価, 13, 381 (1985)

2) 富永 健, 他: 癌と化学療法, 9, 1994 (1982)

3) 吉田 穰, 他: 癌と化学療法, 12, 516 (1985)

2. 子宮体癌に対する効果

国内 50 施設で実施された一般臨床試験成績の概要は下記のとおりである⁴⁾。

適格例	CR	PR	NC	PD	判定不能	有効率 (CR+PR/適格例)
55	5	8	14	22	6	23.6% (13/55)

(子宮頸癌及び体癌化学療法直接効果判定基準に準じて効果判定)

4) 栗原操寿, 他: 産婦人科の実際, 34, 517 (1985)

(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^{5~10)}：

腫瘍細胞

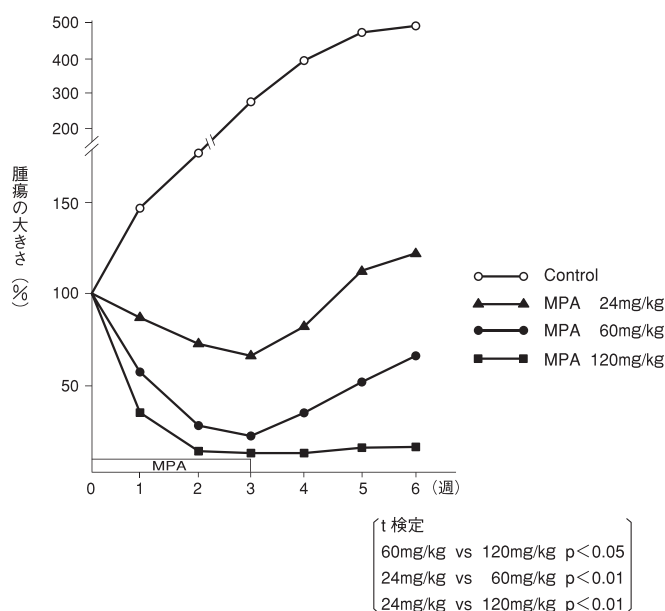
DNA 合成抑制作用、下垂体・副腎・性腺系への抑制作用及び抗エストロゲン作用などにより抗腫瘍効果を発現すると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1. 抗腫瘍作用

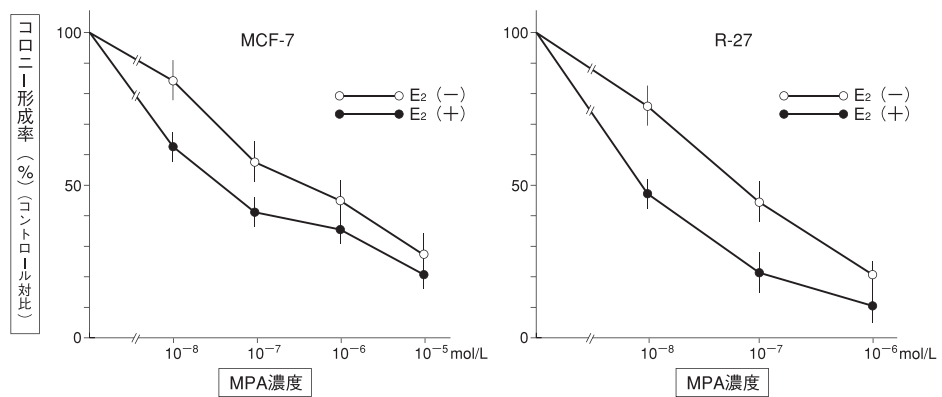
1) DMBA 誘発ラット乳癌に対する効果¹¹⁾

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。



2) ヒト乳癌培養細胞 MCF-7 に対する効果¹²⁾

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 E₂（エストラジオール）の存在に関係なく 10⁻⁸~10⁻⁵mol/L で濃度依存的な細胞増殖抑制作用を示した。

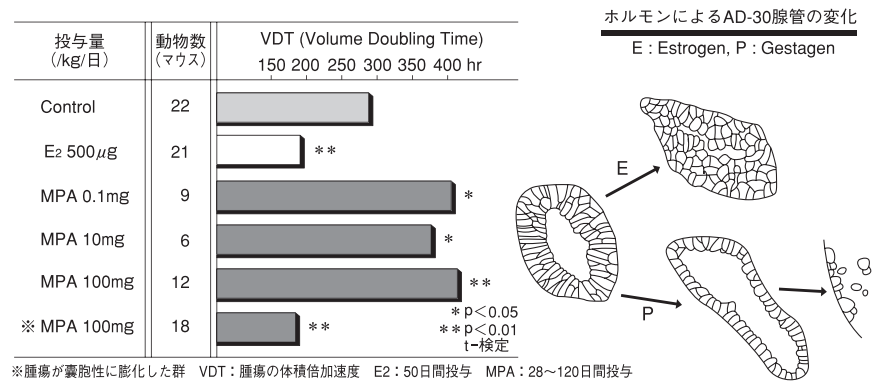


3) ヒト乳癌細胞 ZR-75-1 に対する効果⁶⁾

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、E₂ の存在に関係なく、10⁻¹⁰ 及び 10⁻⁵mol/L で濃度依存的な細胞増殖抑制作用を示し、その作用は E₂ 存在下より E₂ 非存在下で強かった。

4) ヒト子宮内膜癌細胞 AD-30 に対する効果⁷⁾

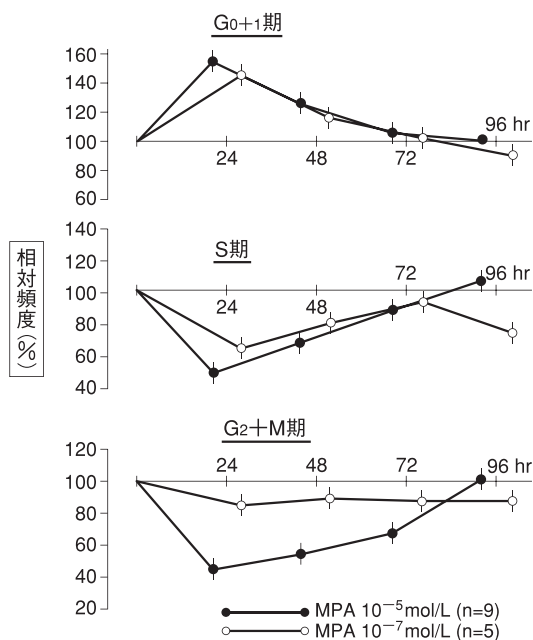
ヒト子宮内膜腺癌細胞 AD-30 移植ヌードマウス（両側卵巣摘出）を用いて検討した結果、E₂ 投与では VDT（腫瘍の体積倍加速度）の短縮がみられるのに対して、MPA 長期大量投与では細胞増殖は抑制され VDT の延長が認められた（腫瘍の消滅は 0.1mg 群 10%、10mg 群 14%、100mg 群 15%）。組織学的には細胞の萎縮崩壊とともに、腺腔内への体液成分の貯留が認められた。



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⁹⁾

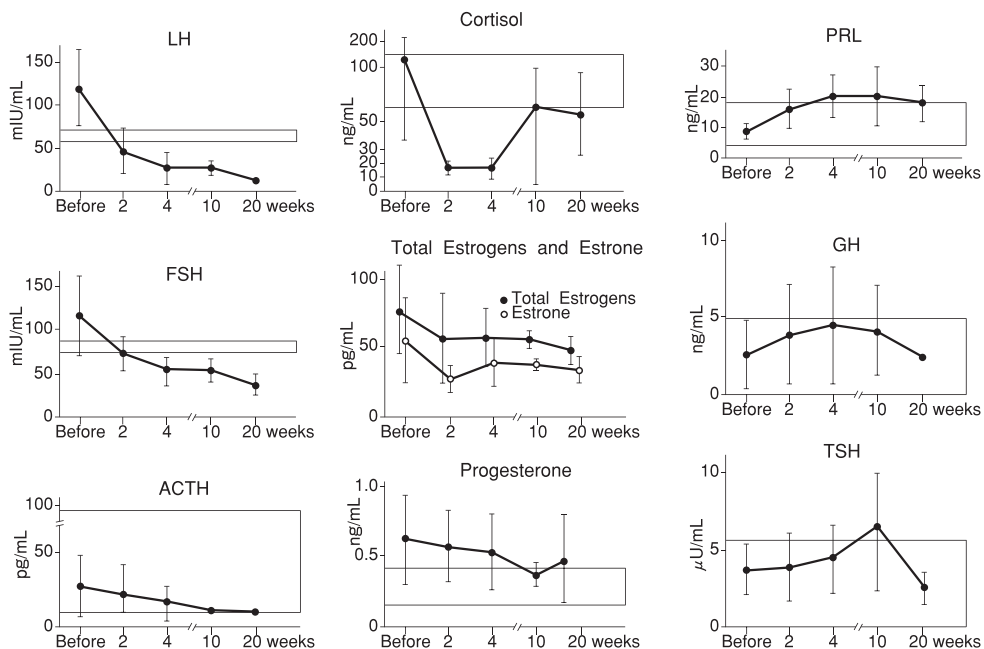
Ishikawa 細胞（ER 及び PgR を保持）に対して 10⁻⁵mol/L 濃度及び 10⁻⁷mol/L 濃度の MPA を 96 時間添加し細胞周期各相の割合の変動を検討した結果、いずれの濃度でも S 期の減少を示し、G₂+M 期は 10⁻⁵mol/L で著明に減少した。また、10⁻⁵mol/L では RNA 量の明らかな減少も認められた。

以上の実験結果から、高濃度の MPA の効果は直接的な細胞障害作用であると推察された。



3. 下垂体・副腎・性腺系への抑制作用⁵⁾

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。



(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^{13, 14)} :

統一された見解はない。

(40~100ng/mL 以上との報告がある。)

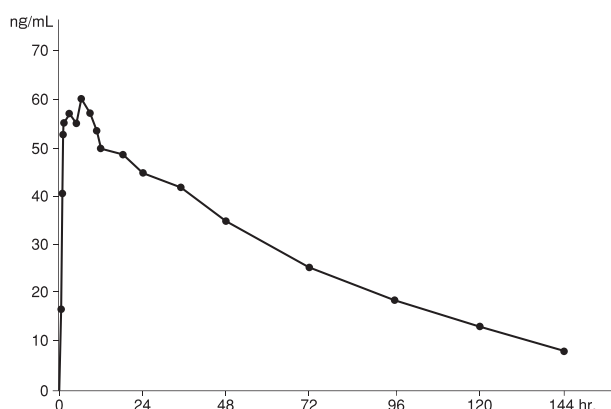
(2) 最高血中濃度到達時間 :

約 6 時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 :

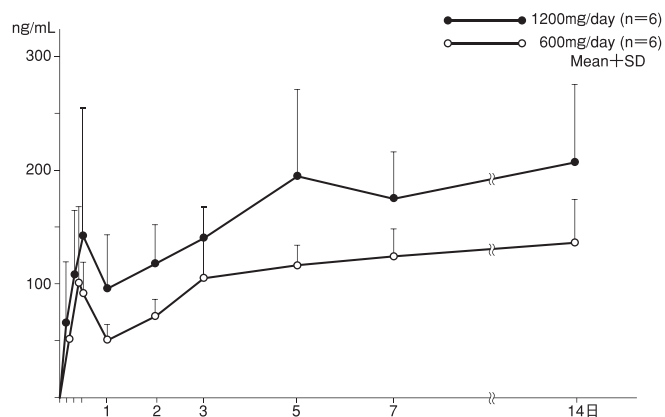
1) 単回投与¹⁵⁾

健常成人男子 (外国人) にメドロキシプロゲステロン酢酸エステル (MPA) 400mg (50mg 錠×8) を単回投与した場合の血清中濃度 (19 名の平均値) は下図のとおりである。投与後 6 時間で C_{max} 61ng/mL に達し、 $AUC_{0\sim144}$ は $4.13\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$ は $4.90\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。



2) 連続投与¹⁶⁾

乳癌患者各々 6 例に MPA 1 日 600mg (200mg 錠×3) 及び 1200mg (200mg 錠×6) を連日経口投与した場合の血漿中濃度の推移は下図のとおりである。



(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¹⁵⁾ :

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

$T_{1/2}$ (hr) : 50~60

(4) 消失速度定数¹⁵⁾ :

$0.012 \sim 0.014 \text{hr}^{-1}$ ($K_{el} = \frac{0.693}{T_{1/2}}$ にて算出)

(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¹⁷⁾ :

94.1% (120ng/mL ヒト血清アルブミン)

92.3~93.3% (120ng/mL ヒト血漿)

3.吸収

吸収部位 : 小腸

4.分布

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

(「VII. 4. (5) その他の組織の移行性 <参考：ラット>」の項参照)

(2) 血液－胎盤関門通過性：

<参考：ラット>¹⁷⁾

妊娠ラットに 70mg/kg を投与したとき、胎児各組織内濃度は、投与後 6 時間で母体血漿中濃度及び胎盤の濃度とほぼ同程度であり、MPA が胎盤を通過することが確認された。

(3) 乳汁への移行性：

<参考：ラット>¹⁷⁾

哺育中雌性ラットに 70mg/kg を投与したとき、乳汁中濃度は投与後 48 時間まで血液中濃度の 3～8 倍を示し、MPA が乳汁中に移行することが示された。

(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）>²⁰⁾

雌ラットに ¹⁴C-MPA を単回経口投与し、組織内移行を検討した結果は下表のとおりである。

肝臓、脂肪組織、乳腺及び副腎で高い放射活性を示したが、下垂体は検出限界以下であった。

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)

組 織	6 時間	24 時間
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)
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。

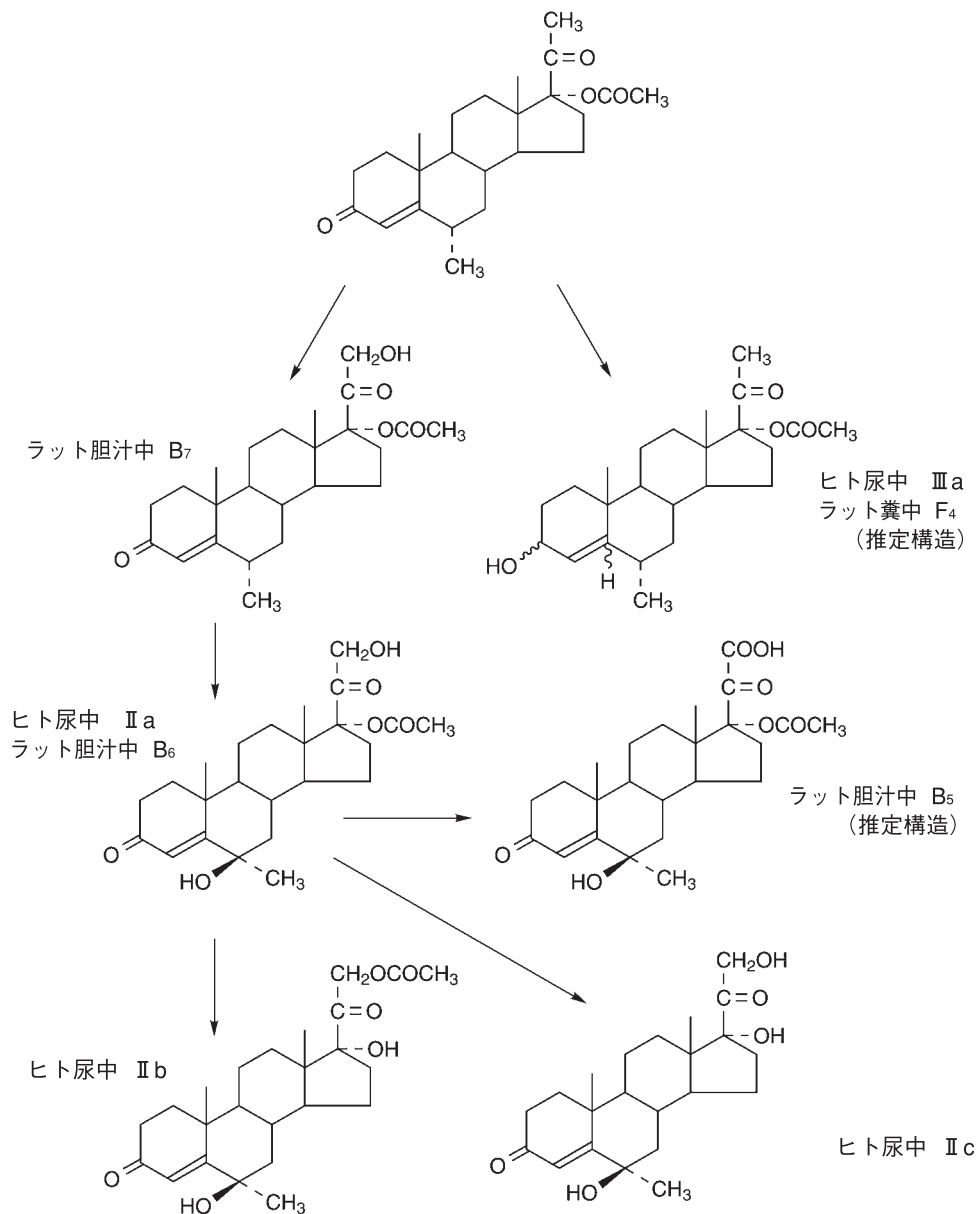
5.代謝

(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 6 位が酸化された 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 A 環が還元されたと考えられる III a が存在した。



＜参考：ラット＞¹⁷⁾

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 F₄ 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 又は 21 位が酸化された B₅ (推定)、B₆、B₇ 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主要代謝物として 2 種類が認められた。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 :

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

初回通過効果はあると推定されるがその割合は不詳である。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

該当資料なし

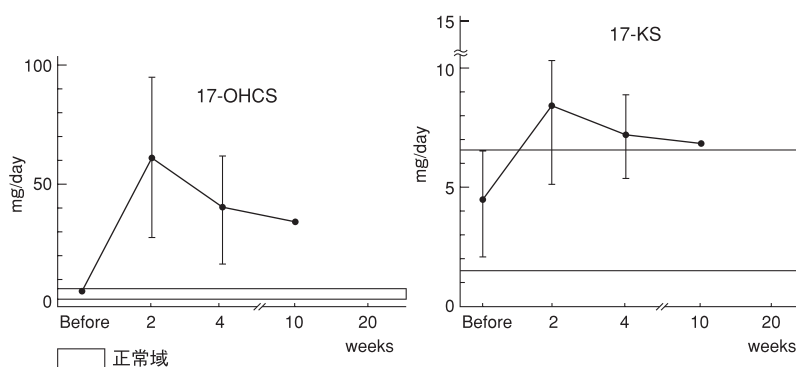
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6.排泄

(1) 排泄部位及び経路⁵⁾：

乳癌患者 12 例に MPA 1 日 1200mg を連日経口投与した場合、尿中への 17-OHCS 排泄量は正常域の上限をはるかに上回って著明増加し、17-KS の排泄量も同様の変動を示した。これらの変化は本剤の代謝産物が尿中に排泄され、この両分画、特に 17-OHCS 分画に検出されたものと考えられた。

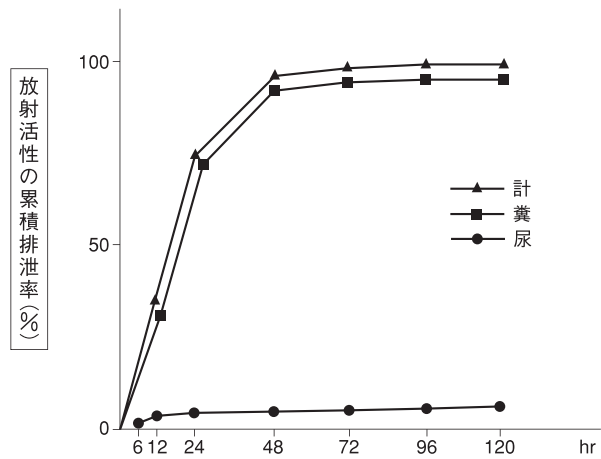


(2) 排泄率：

<参考：ラット（放射能濃度での検討）>¹⁷⁾

¹⁴C-MPA70mg/kg を雌ラットに単回経口投与した場合、投与後 120 時間までの尿中排泄率は 3.9%、糞中排泄率は 94.7%であった。

また、胆汁中排泄物の再吸収が認められ、腸肝循環の存在が示唆された。



雌ラットに 70mg/kg を反復投与したとき、肝臓、白色脂肪、褐色脂肪及び乳腺に蓄積傾向が認められたが、その他の組織では認められなかった。

(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¹⁸⁾

【警告】

本剤の投与中に重篤な動・静脈血栓症が発現し、死亡に至った報告がある。

【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。

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. 血栓症を起こすおそれの高い次の患者
 - (1) 手術後1週間以内の患者
 - (2) 脳梗塞、心筋梗塞、血栓静脈炎等の血栓性疾患又はその既往歴のある患者
 - (3) 動脈硬化症の患者
 - (4) 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
 - (5) 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
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。]
5. 重篤な肝障害のある患者 [副作用を増悪させるおそれがある。]
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】

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。
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。
- 3,5,6. 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。
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・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・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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 血栓症を起こすおそれのある次の患者
 - 1) 手術後 1 ヶ月以内の患者
 - 2) 高血圧症の患者 [高血圧症が悪化することもある。]
 - 3) 糖尿病の患者 [糖尿病が悪化することもある。]
 - 4) 高脂血症の患者
 - 5) 肥満症の患者
- (2) 腎障害・心障害のある患者 [ナトリウム又は体液の貯留があらわれることがある。]
- (3) うつ病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。]
- (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。]
- (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。]
- (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]

- (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。
- (2)～(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。
- (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。

6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (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、次のことに注意すること。
 - 1) 投与に際しては、FDP、 α_2 プラスミンインヒビター・プラスミン複合体等の検査を行い、異常が認められた場合には、投与しないこと。
 - 2) 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。（「禁忌」1、「慎重投与」(1)の項参照）

- 3) 投与中は定期的に FDP、 α_2 プラスミンインヒビター・プラスミン複合体等の検査を実施し異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (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]

- (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。
- (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。

7.相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

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	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：

該当しない

8.副作用

(1) 副作用の概要：

調査症例数 4,104 例中、副作用発現症例は 1,166 例（28.4%）であり、副作用発現件数は延べ 1,749 例であった。その主なものは、体重増加 532 件（13.0%）、満月様顔貌 254 件（6.19%）、子宮出血 227 件（5.53%）、浮腫 63 件（1.54%）、血栓症 56 件（1.37%）、月経異常 44 件（1.07%）等であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）

(2) 重大な副作用と初期症状：

- 1) **血栓症（1.37%）**：脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、腸間膜血栓症、網膜血栓症、血栓性静脈炎等があらわれることがあるので観察を十分に行い、このような症状又はこれらの初期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。
- 2) **うっ血性心不全（0.02%）**：うっ血性心不全があらわれることがあるので観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には減量又は休薬等適切な処置を行うこと。

- 3) アナフィラキシー（頻度不明）：アナフィラキシー等があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 4) 乳頭水腫（頻度不明）：視力消失、眼球突出、複視、片頭痛が急にあらわれた場合には、投与を一時中断し、眼科的検査を実施すること。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。

(3) その他の副作用：

	0.1～15%未満	0.1%未満	頻度不明
内 分 泌	満月様顔貌、子宮出血、月経異常、帯下の変化、無月経	多毛、乳房痛、脱毛、乳汁漏出	クッシング様症状
血 液			白血球数増加、血小板数増加
糖 代 謝	糖尿、耐糖能異常、糖尿病悪化	糖尿病性白内障増悪	
精神神経系	しびれ、頭痛、振戦、めまい	筋痙攣、意識低下、抑うつ、多幸症、集中困難	眠気、不眠、神経過敏、無関心、錯乱様、興奮
全身症状	体重増加、食欲亢進、発熱、倦怠感		疲労感
電解質代謝	浮腫	高カルシウム血症	
眼 ^{注)}	視覚障害		
肝 臓	LDH、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	胆汁うっ滞性黄疸	
循 環 器	血圧上昇、動悸	頻脈	
消 化 器	腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振、口渇、便秘、下痢		
皮膚・粘膜	発疹、発汗、痤瘡、痒痒感	蕁麻疹	
そ の 他	潮紅、息切れ、嗝声、熱感		

注：観察を十分にいき、このような症状があらわれた場合又は疑われる場合には投与を中止すること。

(4) 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	
【皮膚・皮膚付属器障害】	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)
【筋・骨格系障害】		2 (0.09)		2 (0.05)	2 (0.05)
関節痛*		2 (0.09)		2 (0.05)	2 (0.05)
【中枢・末梢神経系障害】	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)
嘔声	3 (1.01)	1 (0.04)	1 (0.06)	2 (0.05)	5 (0.12)
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)
【自律神経系障害】		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
流涙*		1 (0.04)		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	
【視覚障害】	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)
【その他の特殊感覚障害】		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
味覚異常*		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.02)
【神経障害】		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)
【消化管障害】	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)
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)
【肝臓・胆管系障害】	5 (1.68)	17 (0.75)	43 (2.79)	60 (1.58)	65 (1.58)
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)

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	
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)
【代謝・栄養障害】	16 (5.39)	45 (1.99)	65 (4.22)	110 (2.89)	126 (3.07)
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)
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)
【内分泌障害】	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)
【心・血管障害 (一級)】	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)
【心筋・心内膜・心膜弁膜障害】			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
心筋梗塞			1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.02)
【心拍数・リズム障害】	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)
【血管 (心臓外) 障害】	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)

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	
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)
【呼吸器系障害】	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)
【赤血球障害】		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)
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)
【白血球・網内系障害】		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)
【血小板・出血凝血障害】		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)

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	
【泌尿器系障害】		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)
【女性生殖（器）障害】	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)
【一般的全身障害】	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)
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)
【抵抗機構障害】		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)
帯状疱疹*		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。

(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：

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)
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)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用

3) アナフィラキシー（頻度不明）：アナフィラキシー等があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、慎重に投与すること。

10.妊婦，産婦，授乳婦等への投与¹⁹⁾

(1) 妊婦

1) 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。

[催奇形性を疑う疫学的調査報告があり、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との報告がある。]

2) 黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率が有意に高いとする疫学調査の結果が報告されている。

(2) 授乳婦

授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。]

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

本剤の投与により、下記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

13.過量投与

該当しない

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、更には穿孔をお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) 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。
- (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。
- (3) ビーグル犬に投与すると乳房に小结節が生じ、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。

16. その他

該当しない

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）、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↓, 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²⁰⁾ :

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²⁰⁾ :

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用量相関は明らかでなかった。

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*

*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

使用期限：3年（包装に表示の期限内に使用すること）

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 14. 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

ヒスロン H 錠 200 mg：[PTP] 100 錠（10 錠×10）

7.容器の材質

ヒスロン H 錠 200 mg

[PTP] 表面：ポリ塩化ビニル (PVC)

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・効果追加、用法・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, 他 : 臨床評価, 13, 381 (1985)	007-321
2) 富永 健, 他 : 癌と化学療法, 9, 1994 (1982)	006-654
3) 吉田 穰, 他 : 癌と化学療法, 12, 516 (1985)	005-777
4) 栗原操寿, 他 : 産婦人科の実際, 34, 517 (1985)	006-418
5) 泉雄 勝, 他 : 癌の臨床, 29, 207 (1983)	006-634
6) 高谷 治, 他 : 基礎と臨床, 18, 6162 (1984)	006-635
7) 松井義明, 他 : 日本産科婦人科学会雑誌, 37, 1177 (1985)	006-639
8) Di Marco, A. : Role of Medroxyprogesterone in Endocrine-Related Tumors, Progress in Cancer Research and Therapy Vol. 15, : Raven Press, New York, 1-20 (1980)	007-296
9) 善積 昇, 他 : 日本内分泌学会雑誌, 61, 220 (1985)	006-638
10) 西谷 巖, 他 : 日本産科婦人科学会雑誌, 37, 1161 (1985)	006-636
11) 富永 健, 他 : 薬理と治療, 12, 3933 (1984)	006-649
12) 野村雍夫, 他 : 癌と化学療法, 12, 844 (1985)	006-646
13) Etienne M. C., et al. : Journal of Clin. Oncol., 10, 1176 (1992)	011-018
14) 西村令喜, 他 : 乳癌の臨床, 9, 339 (1994)	012-094
15) Antal E. J., et al. : Int. J. Clinic. Pharmacol. Therap. Toxicol., 21, 257 (1983)	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, 他 : 薬理と治療, 13, 1951 (1985)	006-650
18) 厚生省薬務局安全課 : 医薬品研究, 23, 664 (1992)	012-031
19) 厚生省医薬品情報 No.5 昭和 51 年 12 月	012-095
20) 西条 敬, 他 : 基礎と臨床, 18, 6135 (1984)	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・効果、用法・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・効果	乳癌 子宮体癌（内膜癌）
用法・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 400～600 mg 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、SPC での効能・効果、用法・用量を示す。

	SPC (Provera® Tablets 200mg : 2015 年 11 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	<i>Route of administration</i> : Oral. <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.

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

<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27044>

(2016 年 10 月 3 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）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1) 妊婦

1) 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。[催奇形性を疑う疫学的調査報告があり、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との報告がある。]

2) 黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率が有意に高いとする疫学調査の結果が報告されている。

(2) 授乳婦

授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。]

	分類
オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D* (2016年7月 database)

※：Medroxyprogesterone (oral and IM high dose)

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.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意においては「小児等への投与」の項の記載はない。

SPC の記載については、下記参照のこと。

出典	記載内容
SPC (2015年11月)	Posology and method of administration <u>Paediatric population</u> : The product is not anticipated for paediatric use in the indications recommended.

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

<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27044>

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

HYSH0001IGA19G