

2017年7月改訂（第5版）

日本標準商品分類番号
872478

## 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（1998年9月）に準拠して作成

経口黄体ホルモン剤

処方箋医薬品

# プロベラ<sup>®</sup>錠 2.5mg

Provera<sup>®</sup> Tablets 2.5mg

メドロキシプロゲステロン酢酸エステル錠

剤形	錠剤
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2.5mg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（JAN） 洋名：Medroxyprogesterone Acetate（JAN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日：2009年6月26日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日 発売年月日：2009年11月2日
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL： FAX：

本IFは2016年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

## 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

### 3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判，横書きとし，原則として 9 ポイント以上の字体で記載し，印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し，原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが，本 IF 記載要領は，平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり，既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また，再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ，記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

### 4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ，MR へのインタビュー，自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ，IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として，開発の経緯，製剤的特徴，薬理作用，臨床成績，非臨床試験等の項目が挙げられる。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，当該医薬品の製薬企業の協力のもと，医療用医薬品添付文書，お知らせ文書，緊急安全性情報，Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆，整備する。そのための参考として，表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量，効能・効果が記載されている場合があり，その取扱いには慎重を要する。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の特徴及び有用性 .....	1
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>
1. 販売名 .....	2
2. 一般名 .....	2
3. 構造式又は示性式 .....	2
4. 分子式及び分子量 .....	2
5. 化学名（命名法） .....	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	3
7. CAS 登録番号 .....	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>
1. 有効成分の規制区分 .....	4
2. 物理化学的性質 .....	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	4
4. 有効成分の確認試験法 .....	5
5. 有効成分の定量法 .....	5
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>
1. 剤形 .....	6
2. 製剤の組成 .....	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	6
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	7
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	7
7. 混入する可能性のある夾雑物 .....	7
8. 溶出試験 .....	7
9. 生物学的試験法 .....	7
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	7
11. 製剤中の有効成分の定量法 .....	7
12. 力価 .....	7
13. 容器の材質 .....	8
14. その他 .....	8
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>9</b>
1. 効能又は効果 .....	9
2. 用法及び用量 .....	9
3. 臨床成績 .....	9

<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>11</b>
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	11
2. 薬理作用 .....	11
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>12</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	12
2. 薬物速度論的パラメータ .....	12
3. 吸収 .....	13
4. 分布 .....	14
5. 代謝 .....	16
6. 排泄 .....	17
7. 透析等による除去率 .....	17
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>18</b>
1. 警告内容とその理由 .....	18
2. 禁忌内容とその理由 .....	18
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	18
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	18
5. 慎重投与内容とその理由 .....	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	19
7. 相互作用 .....	19
8. 副作用 .....	20
9. 高齢者への投与 .....	21
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	22
11. 小児等への投与 .....	22
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	22
13. 過量投与 .....	22
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） .....	22
15. その他の注意 .....	23
16. その他 .....	23
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>24</b>
1. 一般薬理 .....	24
2. 毒性 .....	24

<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b>	<b>26</b>
1. 有効期間又は使用期限	26
2. 貯法・保存条件	26
3. 薬剤取扱い上の注意点	26
4. 承認条件	26
5. 包装	26
6. 同一成分・同効薬	26
7. 国際誕生年月日	26
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	26
9. 薬価基準収載年月日	26
10. 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	27
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
12. 再審査期間	27
13. 長期投与の可否	27
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	27
15. 保険給付上の注意	27
<b>XI. 文献</b>	<b>28</b>
1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28
<b>XII. 参考資料</b>	<b>29</b>
主な外国での発売状況	29
<b>XIII. 備考</b>	<b>30</b>
その他の関連資料	30

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

1928年、Corner と Allen が卵巣の黄体脂肪抽出物より子宮内膜分泌期像を起こすホルモンの存在を発見した。

1934年には Butenandt らによって有効成分が結晶化され progesterone と命名された。その後 progesterone は卵巣黄体のみではなく胎盤からも分泌されることや、単に子宮内膜の分泌期の形成や妊娠維持作用ばかりではなく、体温上昇作用、排卵抑制作用その他の生理作用を有し、一方副腎皮質ホルモンの前駆物質、androgen、estrogen の前駆物質としても重要な意義をもつことが解明されている。

progesterone は経口投与では肝で不活化され効果を認めないが、1938年 Inhoffen らが合成した testosterone の 17 $\alpha$  位に ethynyl 基をつけた ethisterone は、経口投与しても強い progesterone 作用を示すことから臨床的に広く用いられたが、同時に強い男性ホルモン作用を有する欠点があった。

1954年、Djerassi らが C-14 位の methyl 基をとることにより一層強力な黄体ホルモン作用を現わすことを発見し、これを契機に次々と新しいテストステロン系黄体ホルモンが合成された。これにつづき、17 $\alpha$  位を acetoxy 化した progesterone が経口投与にて黄体ホルモン活性を有することが発見され、一連のプロゲステロン系合成黄体ホルモンが開発されるに至った。

Medroxyprogesterone Acetate (6 $\alpha$ -Methyl-3,20-dioxopregn-4-en-17-yl acetate) は強力な子宮内膜分泌化作用と妊娠維持作用を有する典型的なプロゲステロン系黄体ホルモンであり、1958年に Farmitalia Carlo Erba 社 (イタリア) 及び Upjohn 社 (アメリカ) でそれぞれ合成された合成黄体ホルモン剤である。

商品名：プロベラ (現プロベラ錠 2.5mg) は、1963年1月に製造承認を得て、現在ファイザー株式会社が販売している。

### 2. 製品の特徴及び有用性

妊娠維持作用が強く、男性化作用の少ない合成黄体ホルモン剤である。

---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

プロベラ<sup>®</sup>錠 2.5mg

(2) 洋名

Provera<sup>®</sup> Tablets 2.5mg

(3) 名称の由来

該当資料なし

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

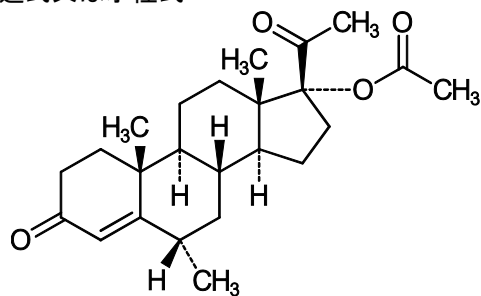
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Medroxyprogesterone Acetate (JAN)

Medroxyprogesterone (INN)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{24}H_{34}O_4$

分子量 : 386.52

### 5. 化学名 (命名法)

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

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. 有効成分の規制区分

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

##### (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

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

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：+47～+53°（乾燥後、0.25g、アセトン、25mL、100mm）

#### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 4. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

#### 5. 有効成分の定量法




液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

錠剤

外 形			色 調 等
上面	下面	側面	
			だいたい色・割線入り 素錠
直径 6.5mm	厚さ 2.6mm	質量 99mg	

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

薬剤本体上面：U

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

該当資料なし

#### (5) 酸価、ヨウ素価等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中：日局 メドロキシプロゲステロン酢酸エステル 2.5mg 含有

#### (2) 添加物

添加物としてステアリン酸カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、精製白糖、流動パラフィン、黄色 5 号を含有する。

### 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

室温保存で3年間安定である。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

8. 溶出試験

該当資料なし

9. 生物学的試験法

該当資料なし

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

原薬の確認試験法に準ずる。

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー（内標準法）

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

カラム：内径4～4.6mm、長さ15～25cmのステンレス管に充てん剤として5 $\mu$ mのシリカゲルを充てんする。

カラム温度：25℃付近の一定温度

移動相：n-塩化ブチル・ヘキサン・アセトニトリル混液（70：30：7）

流量：メドロキシprogesteron酢酸エステルの保持時間が約10分になるように調整する。

12. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

13. 容器の材質

該当資料なし

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、切迫流早産、習慣性流早産

### 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（1～6錠）を1～3回に分割経口投与する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果<sup>1)</sup>

一般臨床試験の結果は以下の通りであった。

	症 例（有効率：％）
続発性無月経	14／20（70.0）
月経異常	10／11（90.9）
機能性子宮出血	99／135（73.3）
不妊症	13／25（52.0）
切迫流早産	96／122（78.7）

#### (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### (3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

該当資料なし

##### 3) 安全性試験

該当しない

##### 4) 患者・病態別試験

該当しない

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・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

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：子宮内膜

作用機序：1) 子宮内膜分泌化作用<sup>2)</sup>、<sup>3)</sup>

2) 妊娠維持作用<sup>3)</sup>、<sup>4)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 子宮内膜分泌化作用<sup>2)</sup>、<sup>3)</sup>

卵巣摘出患者における子宮内膜に対する分泌化作用はプロゲステロンの80～120倍である。

2) 妊娠維持作用<sup>3)</sup>、<sup>4)</sup>

卵巣摘出ラットにおける妊娠維持作用はプロゲステロンの50倍以上である。



---

## 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

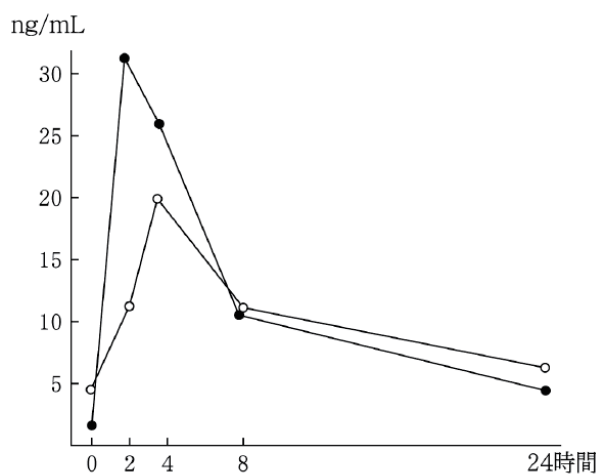
該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

投与後 2~4 時間<sup>5)</sup>

#### (3) 通常用量での血中濃度

健常成人女性 2 名に 10mg 経口投与した場合の血中濃度はそれぞれ以下のとおりに推移した。<sup>5)</sup>



#### (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (2) バイオアベイラビリティ

$AUC_{0\sim\infty}$  :  $4.90 \mu g \cdot hr/mL$  (400mg 単回経口投与、健常成人男子)

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

4,047±298L/24hr (女性、6名、体重60~118kg)<sup>6)</sup>

#### (5) 分布容積

59±15L/kg (女性、6名、体重60~118kg)<sup>6)</sup>

#### (6) 血漿蛋白結合率

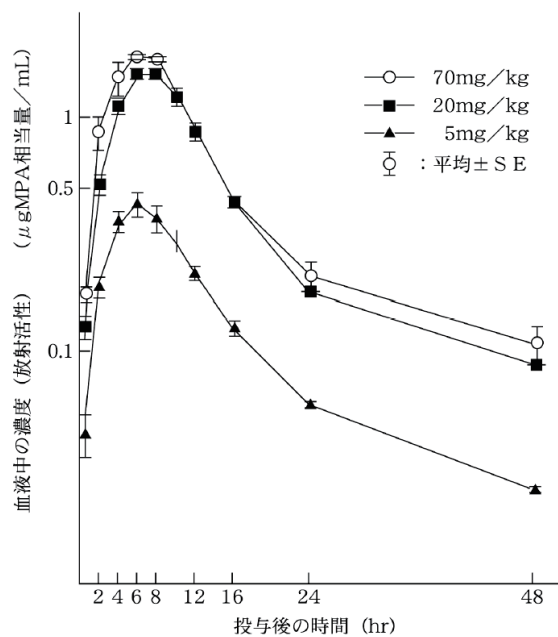
94.1% (ヒト血清アルブミン)<sup>7)</sup>

### 3. 吸収

消化管

<参考>ラットにおけるデータ<sup>7)</sup>

雌性ラットに5、20及び70mg/kgを投与したとき、投与6~8時間後に最高血中濃度を示し、それぞれ0.42、1.53及び1.80μg/mLであった。その後8~24時間後までそれぞれ半減期6.10、5.13及び5.17時間で消失した。投与後48時間までのAUCはそれぞれ5.90、20.85及び24.06g・hr/mLであった。



#### 4. 分布

＜参考＞ラットにおけるデータ

雌ラットに  $^{14}\text{C}$ -MPA (メドロキシプロゲステロン酢酸エステル) 単回経口投与し、組織内移行を検討した結果は表のとおりである。肝臓、脂肪組織、乳腺及び副腎で高い組織内濃度を示したが、下垂体は検出限界以下であった。

濃度 (放射活性) ( $\mu\text{gMPA}$ 相当量/g又はmL)

組織	6時間	12時間
血漿	3.72 (1.00)	0.20 (1.00)
血液	2.24 (0.60)	ND
大脳	2.75 (0.74)	ND
小脳	2.71 (0.73)	ND
下垂体	ND	ND
顎下リンパ節	6.29 (1.69)	ND
甲状腺	7.84 (2.11)	ND
胸腺	3.37 (0.91)	ND
心臓	6.09 (1.64)	0.50 (2.50)
肺	5.56 (1.49)	ND
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)	ND
膵臓	8.93 (2.40)	0.56 (2.80)
筋肉	3.30 (0.89)	ND
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)	ND
子宮	5.13 (1.38)	0.72 (3.60)
卵巣	10.95 (2.94)	1.13 (6.55)
乳腺	31.38 (8.44)	6.25 (31.25)

( ) 内の数値は血漿に対する組織の濃度比を示す。

##### (1) 血液－脳関門通過性

通過する<sup>8)</sup>

##### (2) 胎児への移行性

移行する<sup>9)</sup>

(3) 乳汁中への移行性

移行する<sup>10)</sup>

(4) 髄液への移行性

移行する<sup>8)</sup>

(5) その他の組織への移行性

卵巣、子宮へ移行する<sup>9)</sup>

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓と推定される。

代謝経路：3 $\alpha$ -Hydroxy-17-acetoxy-6 $\alpha$ -methyl-5 $\beta$ -pregnan-20-one

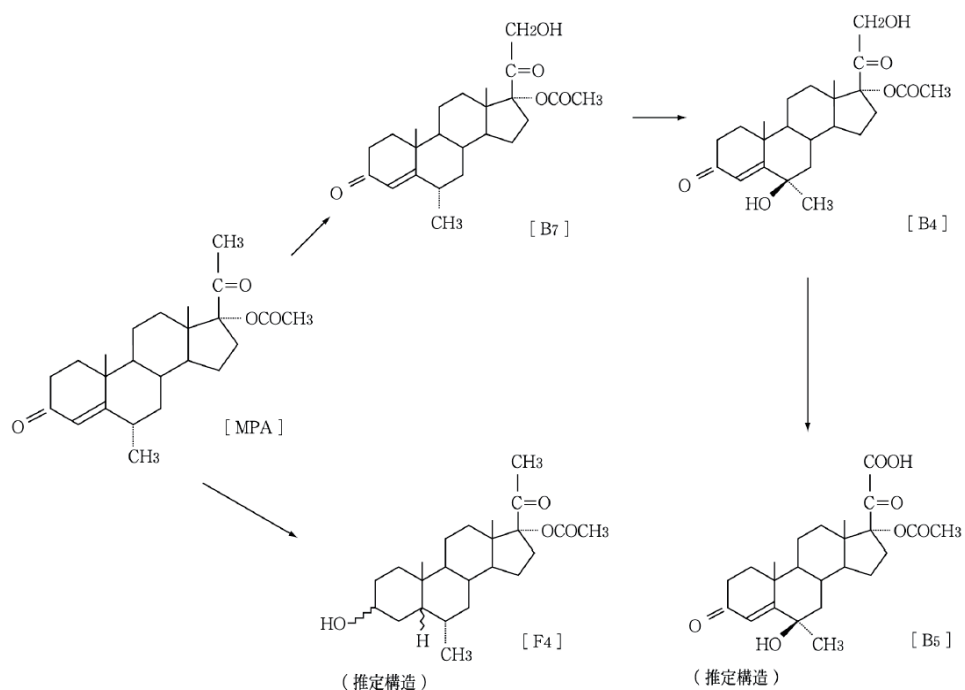
6 $\beta$ , 17, 21-Trihydroxy-6 $\alpha$ -methylprogesterone

6 $\beta$ , 17, 21-Trihydroxy-6 $\alpha$ -methylprogesterone

17- and 21-monoacetates

<参考>ラットにおけるデータ

ラットにおける代謝経路は下記のように推定される。



### (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

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

＜参考＞ラットにおけるデータ

雌性ラットに  $^{14}\text{C}$ -MPA (メドロキシプロゲステロン酢酸エステル) 70mg/kg を単回投与したとき、投与後 120 時間までに糞中に 94.7%、尿中に 3.9%が排泄された。<sup>7)</sup>

### (1) 排泄部位

尿中及び糞中

### (2) 排泄率

成人女子に単回経口投与した場合 (7 日後)

尿 中 : 43.7%

糞 中 : 44.5%

総排泄率 : 91.3% (トリチウム水 3.1%を含む)

### (3) 排泄速度

成人女子に単回経口投与した場合、尿中排泄の放射活性半減期 14 時間、糞中排泄の放射活性半減期 70 時間で、放射活性の消失パターンは血漿中半減期を含めて単純な一次過程ではなかった。

## 7. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

該当資料なし

### (3) 直接血液灌流

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

#### 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 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〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 重篤な肝障害・肝疾患のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (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。〕
- (4) 稽留流産〔妊娠維持作用により子宮内で死亡している胎児の排泄が困難になるおそれがある。〕
- (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 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) 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作用により、症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (5) 糖尿病の患者〔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。〕

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 流早産以外の患者に投与する場合は、問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断などにより、妊娠していないことを十分確認すること。
- (2) 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早産にとどめること。また、妊娠状態が継続しているか否か確かめること。

## 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

#### 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。	ともに血栓症をおこすおそれがある。



## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

#### 1) 重大な副作用と初期症状

- ① **血栓症（頻度不明<sup>※</sup>）**：本剤成分の高用量製剤で、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、腸間膜塞栓症、網膜血栓症、血栓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（頻度不明<sup>※</sup>）**：本剤成分の高用量製剤で、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 **ショック、アナフィラキシー（頻度不明<sup>※</sup>）**：ショックを起こすとの報告がある。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁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。
- ④ **乳頭水腫（頻度不明<sup>※</sup>）**：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。

注：自発報告のため頻度不明

## 2) その他の副作用

	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹
肝臓	肝機能の異常、黄疸
電解質代謝	浮腫、体重増加
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛、腹部膨満、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、子宮腔部糜爛、帯下の変化
糖代謝	耐糖能異常
全身症状	倦怠感、発熱、悪寒
皮膚・粘膜	脱毛、多毛、痤瘡、痒痒感、蕁麻疹

注1：自発報告のため頻度不明  
注2：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。

### (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧<sup>1)</sup>

一般臨床試験の結果、副作用は313例中2例(0.64%)について報告されており、その内訳は消化器症状の悪化及び悪寒が各々1例(0.32%)であった。

### (3) 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

### (4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当事項なし

## 9. 高齢者への投与

該当事項なし

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### (1) 妊婦

- 1) 大量又は長期投与を避けること。[妊娠初期・中期に投与した場合、女子胎児の外性器の男性化又は男子胎児の女性化が起こることがある。]
- 2) 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

小児等に対する安全性は確立していない。

## 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

該当事項なし

## 14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

該当事項なし

## 15. その他の注意

- (1) 経口製剤での臨床試験成績はないが、外国において、本剤有効成分を含有する筋注製剤の長期投与で骨密度の減少が認められたとの報告がある。
- (2) ビーグル犬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。

## 16. その他

該当資料なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理<sup>11)</sup>

ラットに 2~20mg/kg 経口投与した場合、グルココルチコイド作用によると考えられる肝グリコーゲンの軽度増加と塩類貯溜作用が認められたが、これらの作用は対照薬 (dexamethasone) より軽度であった。麻酔犬に 0.1~10mg/kg 静脈内投与した場合、呼吸数、心拍数、大動脈血管流及び平均血圧の軽度な増加が認められたが、無麻酔正常血圧ラットに 200mg/kg を 2 日間連日投与しても血圧及び心拍数に影響を及ぼさなかった。

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験

急性毒性<sup>12)</sup>

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg)				
		マウス		ラット		イヌ
		雄	雌	雄	雌	雄
皮下		>1,500	>1,500	>900	>900	—
腹腔内		>1,500	>1,500	>900	>900	—
経口		>16,000	>16,000	>6,400	>6,400	>5,000

#### (2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性<sup>12)</sup>

ラットに 0.5~3,200mg/kg を 300 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 以上の投与群において体重増加抑制 (雄) 及び白血球数の減少 (雌雄)、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 (雄雌) 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。

慢性毒性

ラットに 25、50 及び 100mg/kg を 52 週間連日経口投与した結果、対照群の 1 例を含む 8 例が死亡 (瀕死屠殺の 2 例を含む) したが、いずれも薬剤に起因する特異的変化は認められず、毒性所見として白血球数減少、コリンエステラーゼ活性の低下が全投与群の雌雄に認められた。また副腎・生殖器系臓器の萎縮等ホルモン作用によると考えられる所見も全投与群の雌雄に認められたが、いずれの投与群とも主要臓器実質に組織学的変化は認められなかった。

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1) 器官形成期投与試験

ラットに 50、100 及び 300mg/kg を経口投与した結果、100mg/kg 投与群で、生胎仔数のわずかな減少及び吸収胚の増加が見られたが、300mg/kg 投与群ではバラツキが見られ、用量相関は明らかではなかった。胎仔の成長、外形、骨格等には異常は見られなかった。

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

#### 2) 授乳期投与試験

ラットに最高投与量の 200mg/kg 投与群の仔に副腎・精嚢重量の減少が見られたが、25mg/kg 投与群の仔には影響は見られなかった。

#### 3) 次世代生殖能力検討試験

50mg/kg を投与された母親イヌより生れた雌イヌの膈の狭小化、外陰部の下垂等が認められた。<sup>13)</sup>

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 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。

#### 2) 変異原性

認められていない。

---

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

---

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

該当資料なし

5. 包装

プロベラ錠 2.5mg：100錠（SP）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ヒスロン錠 5、ヒスロンH錠 200mg 等

同効薬：クロルマジノン酢酸エステル（ルトラール、プロスタール）、ノルエチステロン（ノアルテン）、ジドロゲステロン（デュファストン）等

7. 国際誕生年月日

1959年7月

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

品名	承認年月日	承認番号
プロベラ錠 2.5mg (プロベラ： 2010年6月30日 経過措置期間終了)	2009年6月26日 (1963年1月25日)	22100AMX01354 ( (38A 輸) 第41号)

( ) 内は旧販売名

9. 薬価基準収載年月日

2009年9月25日

10. 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

該当資料なし

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当資料なし

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

本剤は、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2478002F1070

15. 保険給付上の注意

該当資料なし



---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料 各適応における臨床効果 [L20070418015]
- 2) Boschann, H. W. et al. : Brook Lodge Symposium Progesterone : 133, 1961 [L20030530021]
- 3) Goldzieher, J. W. : Tex State J Med 57 (12) : 962, 1961 [L20030530027]
- 4) Suchowsky, G. K. : Acta Endocrinol (Copenh) 42 : 533, 1963 [L20030530032]
- 5) Cornette, J. C. : J Clin Endocrinol Metab 33 (3) : 459, 1971 [L20030613002]
- 6) Gupta, C. : Steroids 29 (5) : 669, 1977 [L20030613003]
- 7) 江角 凱夫ほか : 薬理と治療 13 (4) : 1951, 1985 [L20030527231]
- 8) Skatrud, J. B. : J Appl Physiol 44 (6) : 939, 1978 [L20030613006]
- 9) Besch, P. K. : Am J Obstet Gynecol 95 (2) : 228, 1966 [L20030613007]
- 10) Koetsawang, S. : Contraception 25 (4) : 321, 1982 [L20030613009]
- 11) Antal, E. J. : Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 21 (5) : 257, 1983 [L20030527176]
- 12) 西条 敬ほか : 基礎と臨床 18 (12) : 6135, 1984 [L20030609178]
- 13) Frank, D. W. : Fertil Steril 31 (3) : 340, 1979 [L20030613010]

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## XII. 参考資料

---

### 主な外国での発売状況

2005年11月現在

Provera : アメリカ合衆国、オーストラリア、ベルギー、カナダ、イタリア、オランダ、  
ノルウェー、南アフリカ、スウェーデン、アイルランド、イギリス

Farlutal : ベルギー、イタリア

Progevera : スペイン

Prodafem : スイス

---

## XIII. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

---

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053

製造販売

---

ファイザー株式会社  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

