

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

経口黄体ホルモン剤
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル錠
処方箋医薬品

プロベラ[®]錠 2.5mg
Provera[®] Tablets 2.5mg

剤形	錠剤
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 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）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：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 販売開始年月日：2009年11月2日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本IFは2022年3月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製

薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2
6. RMPの概要.....	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名.....	3
2. 一般名.....	3
3. 構造式又は示性式.....	3
4. 分子式及び分子量.....	3
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質.....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形.....	7
2. 製剤の組成.....	7
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8
4. 力価.....	8
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	8
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8
9. 溶出性.....	8
10. 容器・包装.....	8
11. 別途提供される資材類.....	9
12. その他.....	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果.....	10
2. 効能又は効果に関連する注意.....	10
3. 用法及び用量.....	10
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10
5. 臨床成績.....	10
VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	12
2. 薬理作用.....	12
VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 血中濃度の推移.....	13
2. 薬物速度論的パラメータ.....	13
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	14
4. 吸収.....	14
5. 分布.....	15
6. 代謝.....	16
7. 排泄.....	17
8. トランスポーターに関する情報.....	17
9. 透析等による除去率.....	17
10. 特定の背景を有する患者.....	17
11. その他.....	18

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
1. 警告内容とその理由	19
2. 禁忌内容とその理由	19
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19
5. 重要な基本的注意とその理由	19
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20
7. 相互作用	22
8. 副作用	22
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
10. 過量投与	24
11. 適用上の注意	24
12. その他の注意	24
IX. 非臨床試験に関する項目	25
1. 薬理試験	25
2. 毒性試験	25
X. 管理的事項に関する項目	27
1. 規制区分	27
2. 有効期間	27
3. 包装状態での貯法	27
4. 取扱い上の注意	27
5. 患者向け資材	27
6. 同一成分・同効薬	27
7. 国際誕生年月日	27
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	27
9. 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	28
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	28
11. 再審査期間	28
12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
13. 各種コード	28
14. 保険給付上の注意	28
XI. 文献	29
1. 引用文献	29
2. その他の参考文献	29
XII. 参考資料	30
1. 主な外国での発売状況	30
2. 海外における臨床支援情報	30
XIII. 備考	31
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	31
2. その他の関連資料	33

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 α 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 α 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 α -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発売している。

2. 製品の治療学的特性

(1) 妊娠維持作用と子宮内膜分泌化作用を有する合成黄体ホルモン剤である。

(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(2) 重大な副作用として、血栓症、うっ血性心不全、ショック、アナフィラキシー、乳頭水腫が報告されている。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

プロベラ錠 2.5mg

(2) 洋名

Provera 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)

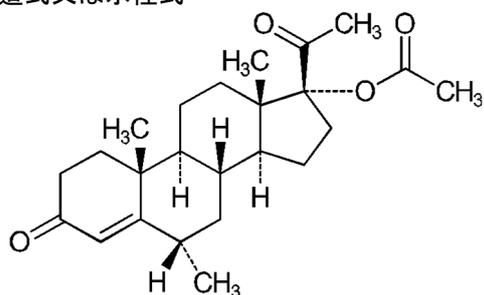
Medroxyprogesterone Acetate (JAN)

Medroxyprogesterone (INN)

(3) ステム

ステロイド、プロゲストーゲン -gest-

3. 構造式又は示性式



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）又は本質

6 α -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

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)

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、定量法

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）

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

錠剤

(2) 剤形の外観及び性状

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	

(3) 識別コード

薬剤本体上面：U

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

添加剤：

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。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 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。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

プロベラ錠 2.5mg : 100錠 [10錠 (SP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

[SP]

表：セロハン/ポリエチレン/アルミニウム

裏：セロハン/ポリエチレン/アルミニウム

[箱] 紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当しない

(5) 患者・病態別試験

該当しない

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

一般臨床試験の結果、313 例中 232 例 (74.1%) に有効であり、その内訳は以下の通りであった。¹⁾

	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)

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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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^{2)、3)}

2) 妊娠維持作用^{3)、4)}

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 子宮内膜分泌化作用^{2)、3)}

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^{3)、4)}

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。

(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

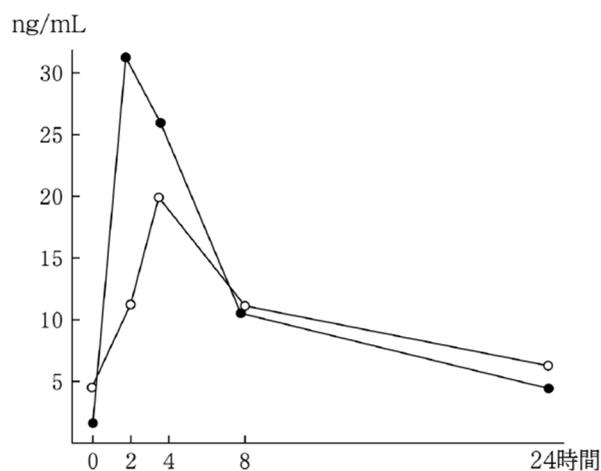
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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。⁵⁾



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 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)⁶⁾

(5) 分布容積

59±15L/kg (女性、6名、体重60~118kg)⁶⁾

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

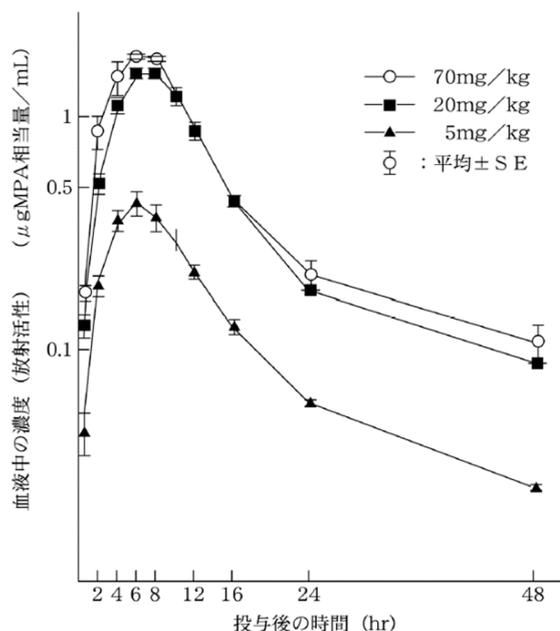
該当資料なし

4. 吸収

消化管

<参考>ラットにおけるデータ⁷⁾

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。



バイオアベイラビリティ

AUC_{0-∞} : 4.90 μg・hr/mL (400mg 単回経口投与、健常成人男子)

5. 分布

<参考>ラットにおけるデータ

雌ラットに¹⁴C-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) (μgMPA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⁸⁾

(2) 血液-胎盤関門通過性

移行する⁹⁾

(3) 乳汁中への移行性

移行する¹⁰⁾

(4) 髄液への移行性

移行する⁸⁾

(5) その他の組織への移行性

卵巣、子宮へ移行する⁹⁾

(6) 血漿蛋白結合率

94.1% (ヒト血清アルブミン)⁷⁾

6. 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 α -Hydroxy-17-acetoxy-6 α -methyl-5 β -pregnan-20-one

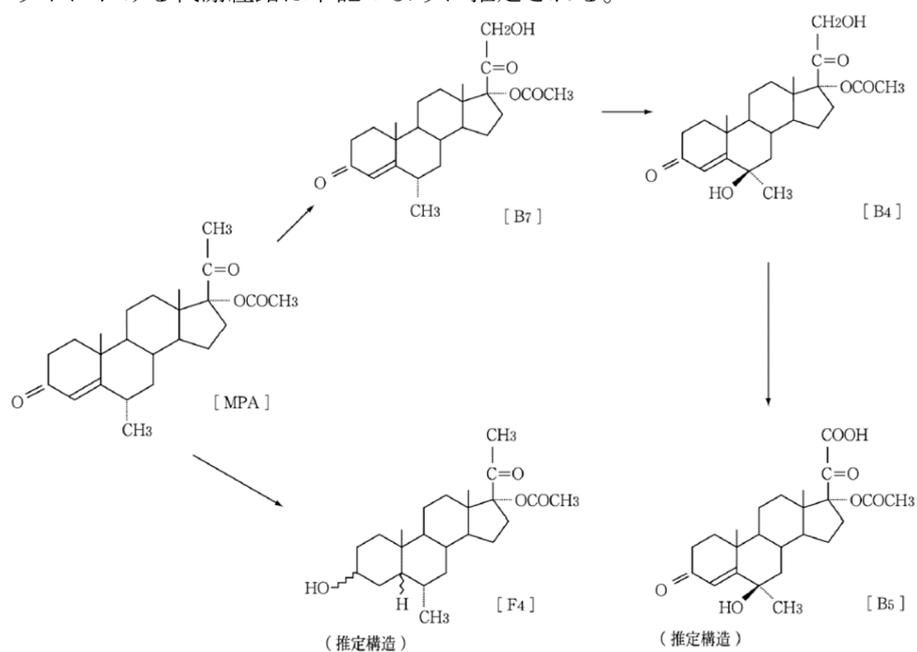
6 β , 17, 21-Trihydroxy-6 α -methylprogesterone

6 β , 17, 21-Trihydroxy-6 α -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、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

<参考>ラットにおけるデータ

雌性ラットに ^{14}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。⁷⁾

(1) 排泄部位及び経路

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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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。] [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泄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

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心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。

9.1.2 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。

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

症状が悪化するおそれがある。

9.1.6 ポルフィリン症の患者

症状が悪化するおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。

(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。症状が悪化するおそれがある。[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。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 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。

9.5.2 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。

(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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(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。	ともに血栓症をおこすおそれがある。

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、腸間膜塞栓症、網膜血栓症、血栓性静脈炎等があらわれることがある。[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）、アナフィラキシー（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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	頻度不明
過敏症	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、ざ瘡、そう痒感、じん麻疹

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧¹⁾

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。

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、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

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

設定されていない

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

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。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験¹¹⁾

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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。

(3) 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

急性毒性¹²⁾

投与経路	動物種	LD ₅₀ (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¹²⁾

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变化は認められず、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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

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。

(5) 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。¹³⁾

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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

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. 有効期間

有効期間：3年（最終年月を外箱等に記載）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

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）、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. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

品名	承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
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)	2009年9月25日	2009年11月2日

() 内は旧販売名

9. 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

該当資料なし

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 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 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。

13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (13 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
プロベラ錠 2.5mg	2478002F1070	2478002F1070	1053791030102	620537901

14. 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. 1961 ; 133-145
- 3) Goldzieher, J. W. : Tex State J Med. 1961 ; 57 (12) : 962-967 (PMID : 12305387)
- 4) Suchowsky, G. K. : Acta Endocrinol (Copenh). 1963 ; 42 : 533-536 (PMID : 13979052)
- 5) Cornette, J. C. : J Clin Endocrinol Metab. 1971 ; 33 (3) : 459-466 (PMID : 4998975)
- 6) Gupta, C. : Steroids. 1977 ; 29 (5) : 669-677 (PMID : 898233)
- 7) 江角 凱夫ほか：薬理と治療. 1985 ; 13 (4) : 1951-1978
- 8) Skatrud, J. B. : J Appl Physiol. 1978 ; 44 (6) : 939-944 (PMID : 670006)
- 9) Besch, P. K. : Am J Obstet Gynecol. 1966 ; 95 (2) : 228-238 (PMID : 5935708)
- 10) Koetsawang, S. : Contraception. 1982 ; 25 (4) : 321-331 (PMID : 6213373)
- 11) Antal, E. J. : Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1983 ; 21 (5) : 257-259 (PMID : 6222996)
- 12) 西条 敬ほか：基礎と臨床. 1984 ; 18 (12) : 6135-6161
- 13) Frank, D. W. : Fertil Steril. 1979 ; 31 (3) : 340-346 (PMID : 437169)

2. その他の参考文献

- 参考文献 1) 藤島 一郎 監修, 倉田 なおみ 編集：内服薬経管投与ハンドブック第4版 じほう：p. 700-701, 2020
- 参考文献 2) 藤島 一郎 監修, 倉田 なおみ 編集：内服薬経管投与ハンドブック第4版 じほう：p. 44-48, 2020

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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、スペイン、スイス等、世界 110 カ国以上で承認されている（2022 年 6 月現在）。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

プロペラ錠の簡易懸濁法での投与は、承認された剤形での投与ではなく、体内動態や安全性および有効性の検討を行っていないので、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。本剤を簡易懸濁しての投与については、医師の裁量と判断により行うこと。

崩壊懸濁試験「内服薬経管投与ハンドブック第4版」^{参考文献2)}より抜粋。

試験方法：

注入器の押し子部を抜き取り、注入器に錠剤またはカプセルをそのまま1個入れて押し子を戻し注入器に55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置する。5分後に、崩壊・懸濁の状況を観察する。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、注入器を手で180度15往復横転して攪拌し崩壊・懸濁の状況を再度確認した。

10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。この中止する薬品のうち、粉碎可能な錠剤はコーティング破壊をしてから、開封可能なカプセル剤は開封して充填薬を注入器内に入れて同様に試験を行う。コーティング破壊はシートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う。

錠剤粉碎・カプセル開封の可否は下記による(「内服薬経管投与ハンドブック第4版表8」^{参考文献2)}より抜粋)。

1. 粉碎化の可否判断は、原則としてインタビューフォームを参考とする。インタビューフォームにデータの記載がない場合、「錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック第6版」(じほう, 2012)を参考にし判断する。
2. インタビューフォーム内の「原薬の安定性」中の「苛酷試験」の項目で「温度・湿度・光」の全条件が「4週間あるいは30日間安定」の場合、「可」とする。
 - ①光の条件は、「室内散光」程度が安定であれば「可」とする。
 - ②「安定」とは、含量・力価が90%以上維持される場合とする(含量・力価の試験結果が記載されている場合)。
 - ③多少の着色・吸湿はあっても安定で服用可能なら「可」とする。

3. 苦み・酸味・麻痺性などがある場合は「可」とする（経管栄養チューブ投与では影響がないため）
4. 製剤的工夫（徐放性・腸溶性など）がされており、粉碎化することでその特性が失われる可能性がある場合は「不可」とする。
5. その他
 - ①抗がん剤はバイオハザードを考慮し、原則として「不可」とする。
 - ②内容が液状・油状などで、散剤として調剤できないものは「不可」とする。

通過性試験「内服薬経管投与ハンドブック第4版」^{参考文献2)}より抜粋。

試験方法：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より約2～3mL/秒（10秒で20mL）の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットする。サイズ8Fr.（フレンチ）、12Fr.長さ120cmのチューブに注入し、通過性を観察する。

薬を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、注入器内・チューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

試験結果（「内服薬経管投与ハンドブック第4版」^{参考文献1)}より）

剤型	簡易懸濁法					
	適否*1	通過性試験 最小通過サイズ	崩壊懸濁試験			
			水（約55℃）		破壊→水	
			5分	10分	5分	10分
プロペラ錠 2.5mg	適1	8Fr.	○*3			

*1 判定は「内服薬経管投与ハンドブック第4版」^{参考文献2)}の経管投与可否判断基準による。

*2 ×：投与困難

*3 ○：完全崩壊または注入器に吸い取り可能

本剤の簡易懸濁法での投与は弊社としては推奨していない。

経管投与可否判断基準（「内服薬経管投与ハンドブック第4版」^{参考文献2)}）

記号	判定基準*1
適1	10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブを通過*2
適2	錠剤のコーティングに亀裂を入れる、あるいはカプセルを開封すれば、10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブを通過*2
適3	投与直前にコーティングに亀裂を入れれば使用可能
条1	条件付通過（経鼻チューブサイズにより通過の状況が異なる）。
条2	条件付通過（腸溶錠のため経鼻チューブが腸まで挿入されているか、腸痙であれば使用可能）。
条3	条件付通過（備考欄参照）。
不適	経管投与に適さない

*1 薬品注入後に20mLの水でフラッシングするとき、薬品が残存していなければ通過と判定

*2 8Fr. 経鼻チューブを透過した多くの医薬品は、18Fr. ガストロボタンも通過した。

2. 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

Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

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

