

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

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

剤形	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・販売開始年月日	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
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
医薬情報担当者の連絡先	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 富山工場 学術情報課 TEL：0120-956-792、FAX：076-478-0336（電話受付時間 9:00～17:00、土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.fuji-pharma.jp/

本 IF は、2022年3月改訂の添付文書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に審査・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が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・表現には薬機法の広告規則や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、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	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	15
1. 開発の経緯	1	5. 重要な基本的注意とその理由	15
2. 製品の治療学的特性	1	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	15
3. 製品の製剤学的特性	1	7. 相互作用	16
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	8. 副作用	17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	18
6. RMP の概要	2	10. 過量投与	18
II. 名称に関する項目	3	11. 適用上の注意	18
1. 販売名	3	12. その他の注意	18
2. 一般名	3	IX. 非臨床試験に関する項目	19
3. 構造式又は示性式	3	1. 薬理試験	19
4. 分子式及び分子量	3	2. 毒性試験	19
5. 化学名（命名法）又は本質	3	X. 管理的事項に関する項目	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 規制区分	20
III. 有効成分に関する項目	4	2. 有効期間	20
1. 物理化学的性質	4	3. 包装状態での貯法	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	4. 取扱い上の注意	20
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	5. 患者向け資材	20
IV. 製剤に関する項目	5	6. 同一成分・同効薬	20
1. 剤形	5	7. 国際誕生年月日	20
2. 製剤の組成	5	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	20
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	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	20
4. 力価	5	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	21
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	11. 再審査期間	21
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	12. 投薬期間制限に関する情報	21
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	13. 各種コード	21
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6	14. 保険給付上の注意	21
9. 溶出性	7	X I. 文献	22
10. 容器・包装	7	1. 引用文献	22
11. 別途提供される資材類	7	2. その他の参考文献	23
12. その他	7	X II. 参考資料	24
V. 治療に関する項目	8	1. 主な外国での発売状況	24
1. 効能又は効果	8	2. 海外における臨床支援情報	24
2. 効能又は効果に関連する注意	8	X III. 備考	25
3. 用法及び用量	8	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	25
4. 用法及び用量に関連する注意	8	2. その他の関連資料	26
5. 臨床成績	8		
VI. 薬効薬理に関する項目	10		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10		
2. 薬理作用	10		
VII. 薬物動態に関する項目	12		
1. 血中濃度の推移	12		
2. 薬物速度論的パラメータ	12		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	13		
4. 吸収	13		
5. 分布	13		
6. 代謝	13		
7. 排泄	14		
8. トランスポーターに関する情報	14		
9. 透析等による除去率	14		
10. 特定の背景を有する患者	14		
11. その他	14		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	15		
1. 警告内容とその理由	15		
2. 禁忌内容とその理由	15		
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	15		

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 α -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、代わりにプロゲステロン作用を示した。研究の結果、19 α -メチル基はプロゲステロン活性には必要でないことがわかり、ノアルテン錠が開発された。本邦において、ノアルテン錠は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。

2020年10月からの不妊治療の保険適用に係る政府方針により、不妊治療に用いられる標準的治療薬について保険適用化が検討されることとなった。本剤は生殖補助医療における周期調整を目的に適応外で使用されてきた実態があり、一般社団法人日本生殖医学会（以下、日本生殖医学会）が2021年6～7月に実施した生殖補助医療に関する医薬品の使用実態アンケートの結果でも、本剤が生殖補助医療における周期調整の目的で使用されていたことがわかった。このような実態下、本剤の「生殖補助医療における周期調整」を目的とする使用について、日本生殖医学会より厚生労働省に薬事承認に係る要望書が提出された。一方、薬事承認の手續きに関し、令和3年（2021年）9月17日付薬生薬審発0917第1号「不妊治療において使用されている医療用医薬品の効能又は効果の取扱いについて（依頼）」（以下、本通知）が発出された。富士製薬工業株式会社は日本生殖医学会からの要望及び本通知を受け、本剤について、「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の効能又は効果を追加するための製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2022年3月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

- ・黄体ホルモン作用を有し、卵胞ホルモン作用をわずかに有し、ゴナドトロピン抑制作用を有する。（10ページ参照）
- ・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。（17ページ参照）
- ・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。（17ページ参照）

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

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	—

(2022年3月時点)

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

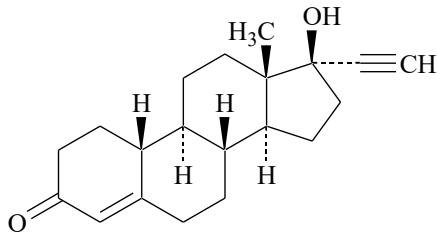
1. 販売名

- (1) 和名 : 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 (stem) : 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) 又は本質

17-Hydroxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

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：エタノール (95)、アセトン又はテトラヒドロフランにやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。
- (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℃¹⁾
- (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]²⁾
- (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）¹⁾

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>

日局「ノルエチステロン」の確認試験による。¹⁾

- (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

<定量法>

日局「ノルエチステロン」の定量法による。¹⁾

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

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

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		
重量	約 0.13g		

(3) 識別コード

表示部位：PTP シート

表示内容：FJ360

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分	1錠中 日局 ノルエチステロン 5mg
添加剤	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

(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

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験³⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験の結果、ノアルテン錠 5mg は全ての試験において規格を満たし、通常の市場流通下において5年間安定であると確認された。

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
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

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

(2) 加速試験³⁾

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	
PTP 包装	40℃	75%RH	3 ヶ月	102.9	103.0	外観変化、崩壊時間の延長、及び含量低下を認めなかった。

測定法：HPLC

1 ロットの成績

(3) 苛酷試験³⁾

保存条件	保存形態	試験項目	保存期間	
			試験開始時	120 万 1x・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

1 ロットの成績

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

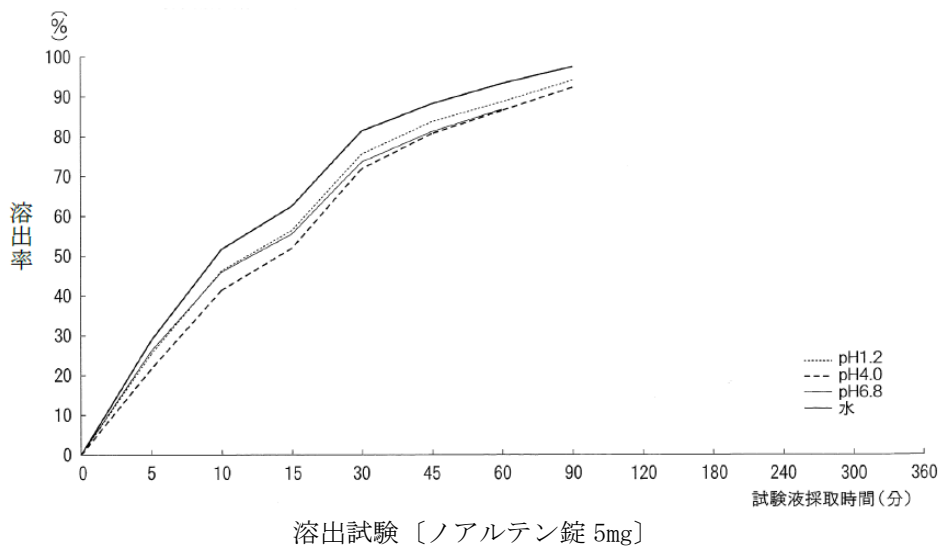
9. 溶出性

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



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
該当しない

(2) 包装
100錠 [10錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量
該当しない

(4) 容器の材質
PTPシート：ポリプロピレン・アルミニウム箔
外箱：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

4. 効能又は効果

無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）又は生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、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. 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

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

妊娠率や生産率の報告を踏まえると、本剤を含む黄体ホルモン剤と卵胞ホルモン剤の併用で調節卵巣刺激の開始時期の調整を行った場合は、開始時期の調整を行わない場合と比べて、妊娠率や生産率が低下する可能性があるため、このことを患者に説明した上で、本剤の投与の要否は、患者ごとに治療上の必要性を考慮して慎重に判断すること。 [15.1.2 参照]

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈効能共通〉

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。

〈月経周期の変更（延長）〉

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。

〈月経周期の変更（短縮）〉

1日5mgを卵胞期に投与し、数日間連続投与する。

(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

該当しない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

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) 有効性試験：

17.1.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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、機能性子宮出血、月経周期の変更（短縮及び延長）〉

17.1.1 臨床試験

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⁴⁾⁻²⁴⁾

表 1 臨床成績

疾患名	有効例数/有効性評価対象 例数	有効率 (%)
無月経	84/91	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	11/13	84.6
機能性子宮出血	65/70	92.9
月経周期の変更（短縮）	36/46	78.3
（延長）	76/87	87.4

2) 安全性試験

上記「表 1 臨床成績」を参照すること

(5) 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（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

該当しない

(7) その他

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

プロゲステロン、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、ジドロゲステロン、クロルマジノン酢酸エステル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18. 薬効薬理

18.1 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れ、ホルモン効果が発揮される^{25)、26)}

18.2 黄体ホルモン作用

ウサギにおけるノルエチステロンの黄体ホルモン作用は、Miyake-Pincus 法（経口投与）でノルエチノドレルの約 3 倍である²⁷⁾。

18.3 卵胞ホルモン作用

マウスにおいて卵胞ホルモン作用をわずかながら有する²⁸⁾。

18.4 ゴナドトロピン抑制作用

ラットにおいてゴナドトロピン抑制作用を有する²⁹⁾。

〈解説〉

18.2 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³⁰⁾ 及びプロゲステロンの約 10 倍であった³¹⁾。

18.3 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²⁸⁾。

18.4 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²⁹⁾。

表. 黄体ホルモン剤の分類と生物学的作用³²⁾ (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プロン酸エステル	++	+	-	-	-	-
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

(2) 薬効を裏付ける試験成績
該当資料なし

(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

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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³³⁾。

〔測定法：competitive protein binding (CPB)〕

(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

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³⁴⁾。(海外データ)

表. 薬物動態パラメータ

吸収速度定数 (hr ⁻¹)	3.3±0.62
消失速度定数 (hr ⁻¹)	0.383±0.031
AUC (ng・hr/mL)	84±6
Cmax (ng/mL)	15.7±1.26
Tmax (hr)	1.17±0.13
T _{1/2} (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）

(3) 消失速度定数

上記表参照

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(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

経口投与により消化管から吸収される¹⁾。

5. 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

(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³⁵⁾。

《参考：海外データ》

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 μ g/L) を示し、その平均値は 0.27 μ g/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³⁶⁾。

(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：ウサギ》

ウサギに 14C-標識ノルエチステロンを投与し組織内分布をみた。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。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³⁷⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

子宮癌術後の女性に、ノルエチステロン 100mg 注) 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 17 α -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³⁸⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 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
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17 α -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³⁹⁾、⁴⁰⁾。

7. 排泄

16.5 排泄

子宮癌末期患者に³H-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³⁹⁾。

注) 本剤の承認用量は、「1日5~10mgを1~2回に分割経口投与する。」である。

〈解説〉

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、ソルボリシスにより遊離されるものが約20%存在した⁴¹⁾。

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 重篤な肝障害・肝疾患のある患者 [9.3.1 参照]

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5.1 参照]

〈解説〉

2.2 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⁴²⁾。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、黄体機能不全による不妊症〉
本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往症等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患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。

(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があらわれることがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害・肝疾患のある患者

投与しないこと。肝障害・肝疾患を悪化させることがある。 [2.1 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。[2.2 参照]

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⁴³⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有効性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

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 アナフィラキシー（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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	発疹等		
肝臓		肝機能異常	
電解質代謝			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	ぞ痒、熱感、腰痛		倦怠感

注）発現頻度は再評価結果時を含む。

〈参考〉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⁴⁾-24)

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⁶⁰Co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⁴⁴⁾。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意 適用上の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 長期服用により肝腫瘍が発生したとの報告がある⁴⁵⁾。

15.1.2 調節卵巣刺激の前周期に低用量卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤を投与した場合の生産率及び継続妊娠率は、投与しなかった場合と比較して低かったとの報告がある⁴⁶⁾。[5. 参照]

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照
- (2) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (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：

表. 急性毒性試験

動物種	性	経口投与
マウス	雌	6020±780

(LD₅₀ mg/kg)

(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) 遺伝毒性試験：該当資料なし
- (4) がん原性試験：該当資料なし
- (5) 生殖発生毒性試験：
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⁴⁷⁾。
- (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

製 剤：ノアルテン錠 5mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一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

5年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

「Ⅷ-11. 適応上の注意」を参照すること

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

なし

<同効薬>

デュファストン（マイラン EPD）、ヒスロン錠 5（協和キリン）、プロベラ錠 2.5mg（ファイザー）、ルトラール錠 2 mg（富士製薬工業）

7. 国際誕生年月日

不明

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

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
ノアルテン錠 5mg	1958年8月20日	13328KUZ07812	1958年4月1日	1957年10月

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

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

2022年3月18日

生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	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(9桁)番号	レセプト 電算処理 システム用 コード
ノアルテン錠 5mg	2479002F1026	2479002F1026	105386902	612470029

14. 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 ME. et al., Pharm Res 1986;3(5):278-285 (PMID: 24271710)
- 3) 富士製薬工業社内資料 (安定性試験)
- 4) 楠田雅彦, 産婦人科の世界 1958 ; 10 : 1003-1011
- 5) 赤須文男ほか, 最新医学 1957 ; 12 : 1789-1793
- 6) 赤須文男ほか, ホルモンと臨床 1963 ; 11 : 1135-1143
- 7) 奥村健次ほか, 産科と婦人科 1956 ; 33 : 1045-1048
- 8) 御国生雄三ほか, 産婦人科の世界 1959 ; 11 : 937-940
- 9) 村上旭ほか, 日本不妊学会雑誌 1958 ; 3 : 41-43
- 10) 足高義雄ほか, 最新医学 1958 ; 13 : 2681-2686
- 11) 唐澤陽介ほか, 産科と婦人科 1956 ; 33 : 362-366
- 12) 宮崎英智ほか, 産婦人科治療 1967 ; 15 : 107-110
- 13) 小坂清吉ほか, モダンセラピー 1960 ; 13 : 30-34
- 14) 的埜中, 産婦人科治療 1960 ; 1 : 271-281
- 15) 島津志行ほか, 新薬と臨床 1960 ; 9 : 721-724
- 16) 山本孝也, 東京医科大学雑誌 1968 ; 26 : 385-403
- 17) 有光桂子, 新薬と臨床 1960 ; 9 : 593-600
- 18) 的埜中ほか, 産婦人科の実際 1958 ; 7 : 456-464
- 19) 植田安雄ほか, 日本医事新報 1958 ; 21-25
- 20) 山田広道, 新薬と臨床 1958 ; 7 : 875-878
- 21) 飯塚理八ほか, 臨床婦人科産科 1959 ; 13 : 699-706
- 22) 石塚直隆ほか, モダンセラピー 1959 ; 12 : 4-12
- 23) 上田博雄ほか, 産婦人科の進歩 1966 ; 18 : 203-205
- 24) 足立春雄 : モダンセラピー 1960 ; 13 : 2-12
- 25) 岡田弘二編著, 産婦人科における薬物療法 1991 ; 27-31
- 26) 高折修二ほか監訳, グッドマン・ギルマン薬理書 第11版 廣川書店. 2007 : 1978-1980
- 27) Miyake T et al., Endocrinology 1958;63(6):816-24 (PMID: 13609555)
- 28) Miyake T., Endocrinology 1961;69(3):534-546 (PMID: 13771488)
- 29) 徳田源市ほか, 日本不妊学会雑誌 1968;13(3):256-263
- 30) Taber BZ., Int J Fertil 1966;11(3):287-290 (PMID: 4165373)
- 31) Chang MC et al., Endocrinology 1956;59(6):695-707 (PMID: 13375596)
- 32) 玉舎輝彦, 産婦人科薬物療法のすべて 1996:29 (金芳堂)
- 33) 宮越洋二ほか, 日本内分泌学会雑誌 1972;47(12):1077
- 34) Stanczyk FZ et al., Contraception 1983;28(3):241-251 (PMID: 6641224)
- 35) 森憲正ほか, 産科と婦人科 1979;46(4):687-691
- 36) Cooke ID et al., Contraception 1985;31(6):611-621 (PMID: 4042659)
- 37) Kamyab S et al., J Endocrinol 1967;39(3):423-435 (PMID: 6073668)
- 38) 石原貞尚, 日本内分泌学会雑誌 1966;42(1):55-65
- 39) 村田修吾, 日本内分泌学会雑誌 1968;43(11):1083-1096.
- 40) 徳田源市ほか, 日本内分泌学会雑誌 1964;40(6):491
- 41) 岡田弘二ほか, 臨床婦人科産科 1985;39(1):17-21
- 42) 石塚直隆, 日本内分泌学会雑誌 1962;38(5):443-449
- 43) Nora JJ et al., Lancet 1973;1(7809):941-942 (PMID: 4123872)
- 44) 村上旭ほか, 京都府立医大雑誌 1968;77(5):426-430
- 45) Kalra PA et al., Br Med J 1987;294(6575):808 (PMID: 3105752)
- 46) Farquhar C et al., Cochrane Database Syst Rev 2017;5(5):CD006109 (PMID: 28540977)
- 47) 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
該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない
2. 海外における臨床支援情報

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透過性

【試験方法】（倉田式を準用）

①崩壊懸濁試験

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻しディスペンサーに55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置した。5分後にディスペンサーを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、同様の操作を行った。

②通過性試験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、経管栄養チューブの注入端より約2~3mL/秒の速度で注入した。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の高さにセットした。サイズ8Fr.（フレンチ）のチューブに注入し、通過性を観察した。薬を注入した後に水20mLを注入してチューブ内を洗った。

フレンチ：気管内チューブや経管栄養チューブなどの太さをあらわす数字。外径×3がフレンチサイズ。1フレンチ（Fr.）＝約0.33mmの外径

[使用機器]

- ・ディスペンサーExacta-Med オーラルディスペンサー（自立式チップキャップ付）（Baxa社）
- ・経管栄養チューブニューエンタルフィーディングチューブ（8Fr.）（日本シャープウッド社）

[試験結果]

試験	結果	
①崩壊懸濁試験	水（約55℃）	10分経過時点でもわずかに錠剤の細かい欠片が残った。
②通過性試験（通過サイズ）	①で得られた細かい欠片が残る状態の懸濁液でも問題なく8Fr.チューブを通過した。	


本剤の承認された用法・用量は「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。」である。懸濁して投与する方法は、本剤の承認された用法・用量ではない。また、本剤を懸濁した状態での薬物動態、有効性及び安全性試験等は実施しておらず、それらの評価データはないため、本剤の懸濁投与は推奨しない。

2. その他の関連資料

患者向け資材は、製品情報サイト (<https://www.fuji-pharma.jp>) から入手可能である。

® : 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