



※※2016年10月改訂（原薬の日本薬局方記載に伴う改訂）（第5版）

※2015年 2月改訂（規制区分の記載整備）

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

FJ

日本標準商品分類番号
872478

※ 処方箋医薬品*

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

承認番号	22000AMX02244
薬価収載	2008年12月
販売開始	2009年 1月
国際誕生	1959年 7月

※ *注意—医師等の処方箋により使用すること

【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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 血栓症を起こすおそれの高い次の患者
 - 手術後1週間以内の患者
 - 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
 - 動脈硬化症の患者
 - 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
 - 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
- 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）
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕

【組 成・性 状】

※※ 1. 組成

1錠中：

成分	販売名
有効成分	ヒスロンH錠200mg 日局メドロキシプロゲステロン酢酸エステル200mg
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

2. 性状

外形			識別コード	色調等
上面	下面	側面		
			KH405	白色・割線入り素錠
直径 9.0mm	厚さ 3.5mm	重量 0.23g		

【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400～600mg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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 血栓症を起こすおそれのある次の患者
 - 手術後1ヵ月以内の患者
 - 高血圧症の患者〔高血圧症が悪化することもある。〕
 - 糖尿病の患者〔糖尿病が悪化することもある。〕
 - 高脂血症の患者
 - 肥満症の患者
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- ポルフィリン症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 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。
 - 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。
 - 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）
 - 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。
- 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。

3. 相互作用

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。

4. 副作用

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)

(1) 重大な副作用

- 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。

(2) 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、瘙癢感	蕁麻疹	
その他	潮紅、息切れ、嘔声、熱感		

注: 観察を十分に行い、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。

5. 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。

6. 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は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。]

7. 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。

- 一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)
- 一血清又は尿中ゴナドトロピン(黄体形成ホルモン等)一性ホルモン結合グロブリン

8. 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。]

9. その他の注意

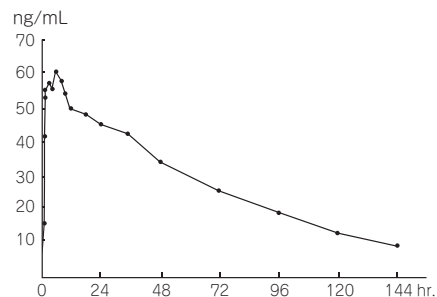
- (1) 本剤有効成分を含有する筋注製剤と放射線の併用により、放射線肺炎等が認められたとの報告がある。
- (2) 経口製剤での臨床試験成績はないが、外国において、本剤有効成分を含有する筋注製剤の長期投与で骨密度の減少が認められたとの報告がある。
- (3) ピーグル犬に投与すると乳房に小結節が生じ、そのうちいくつかは悪性であったという報告及びサルに投与すると子宮内膜癌を生じたという報告がある。

【薬物動態】

1. 吸収

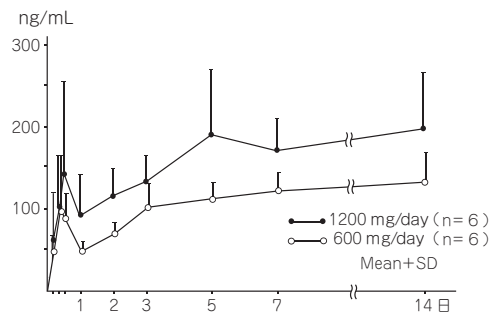
(1) 単回投与¹⁾

健康成人男子(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_{0~144}は4.13μg・hr/mL、AUC_{0~∞}は4.90μg・hr/mLであった。



(2) 連続投与²⁾

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。



2. 代謝・排泄³⁾

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。

3. 血漿蛋白結合率⁴⁾ (in vitro)

94.1%(120ng/mL)

【臨床成績】

1. 乳癌に対する効果^{5~7)}

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%)の有効性を認め、有効率は33.2%であった。

2. 子宮体癌に対する効果⁸⁾

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%)の有効性を認め、有効率は23.6%であった。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

(1) 乳癌に対する抗腫瘍作用^{9~11)}

DMBA誘発ラット乳癌に対し、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。

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。

また、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。

(2) 子宮内膜癌に対する抗腫瘍作用¹²⁾

ヌードマウスに移植したヒト子宮内膜腺癌細胞AD-30に対する効果を0.1、10、100mg/kg/日経口投与により検討した結果、各投与群で腫瘍倍加時間の有意な延長が認められ、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. 作用機序^{3, 11~15)}

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。

※※【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メドロキシプロゲステロン酢酸エステル

Medroxyprogesterone Acetate

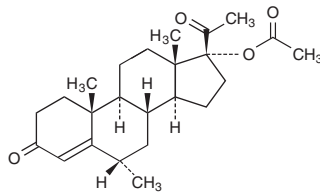
化学名：6 α -Methyl-3, 20-dioxopregn-4-en-17-yl acetate

略名：MPA

分子式：C₂₄H₃₄O₄

分子量：386.52

化学構造式：



性状：白色の結晶性の粉末で、においはない。

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。

融点：204~209℃

【包装】

ヒスロンH錠200mg:[PTP] 100錠(10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) Antal E. J., et al.: Int J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 21, 257 (1983)	008-161
2) 社内資料：連続投与時における血漿中濃度推移	
3) 泉雄 勝, 他: 癌の臨床, 29, 207 (1983)	006-634
4) 江角凱夫, 他: 薬理と治療, 13, 1951 (1985)	006-650
5) 吉田 稔, 他: 臨床評価, 13, 381 (1985)	007-321
6) 富永 健, 他: 癌と化学療法, 9, 1994 (1982)	006-654
7) 吉田 稔, 他: 癌と化学療法, 12, 516 (1985)	005-777
8) 栗原操寿, 他: 産婦人科の実際, 34, 517 (1985)	006-418
9) 富永 健, 他: 薬理と治療, 12, 3933 (1984)	006-649
10) 野村雅夫, 他: 癌と化学療法, 12, 844 (1985)	006-646
11) 高谷 治, 他: 基礎と臨床, 18, 6162 (1984)	006-635
12) 松井義明, 他: 日本産科婦人科学会雑誌, 37, 1177 (1985)	006-639
13) Di Marco A. Role of Medroxyprogesterone in Endocrine-Related Tumors, Progress in Cancer Research and Therapy Vol 15: Raven Press, New York, 1 (1980)	007-296
14) 善積 昇, 他: 日本内分泌学会雑誌, 61, 220 (1985)	006-638
15) 西谷 蔵, 他: 日本産科婦人科学会雑誌, 37, 1161 (1985)	006-636

〈文献請求No.〉

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

フリーダイヤル 0120-850-150

電話 03 (3282) 0069 FAX 03(3282) 0102

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日および弊社休日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

FJ