

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

レトロ・プロゲステロン製剤

処方箋医薬品

日本薬局方 ジドロゲステロン錠

デュファストン[®]錠5mgDUPHASTON[®] TABLETS

剤形	素錠（割線入）
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錠中にジドロゲステロン（日局）5mgを含有
一般名	和名：ジドロゲステロン（JAN） 洋名：Dydrogesterone（JAN）
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（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日（販売名変更による） 発売年月日：2008年12月（販売名変更による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：マイランEPD合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	マイランEPD合同会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-938-837 医療関係者向けホームページ https://www.mylan.co.jp

本IFは2017年2月改訂（第11版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>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。この変更にあわせて、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、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)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か審査・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。

- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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 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。

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総合機構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	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	5
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	5
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	5
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5
(1) 和 名	2	14. その他	5
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	6
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	6
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	6
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	6
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	6
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	6
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	6
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	6
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	6
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	6
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	7
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	7
(1) 外観・性状	3	(6) 治療の使用	7
(2) 溶解性	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・	
(3) 吸湿性	3	製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	7
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	2) 承認条件として実施予定の内容	
(5) 酸塩基解離定数	3	又は実施した試験の概要	7
(6) 分配係数	3	VI. 薬効薬理に関する項目	8
(7) その他の主な示性値	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	8
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 薬理作用	8
3. 有効成分の確認試験法	3	(1) 作用部位・作用機序	8
4. 有効成分の定量法	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	8
IV. 製剤に関する項目	4	(3) 作用発現時間・持続時間	9
1. 剤 形	4	VII. 薬物動態に関する項目	10
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	1. 血中濃度の推移・測定法	10
(2) 製剤の物性	4	(1) 治療上有効な血中濃度	10
(3) 識別コード	4	(2) 最高血中濃度到達時間	10
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、		(3) 臨床試験で確認された血中濃度	10
無菌の旨及び安定なpH域等	4	(4) 中毒域	10
2. 製剤の組成	4	(5) 食事・併用薬の影響	10
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により	
(2) 添加物	4	判明した薬物体内動態変動要因	10
(3) その他	4	2. 薬物速度論的パラメータ	10
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(1) 解析方法	10
4. 製剤の各種条件下における安定性	4	(2) 吸収速度定数	10
5. 調製法及び溶解後の安定性	4	(3) バイオアベイラビリティ	10
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	4	(4) 消失速度定数	10
7. 溶出性	5	(5) クリアランス	10
8. 生物学的試験法	5	(6) 分布容積	10

(7) 血漿蛋白結合率	10	13. 過量投与	15
3. 吸 収	10	14. 適用上の注意	15
4. 分 布	11	15. その他の注意	15
(1) 血液－脳関門通過性	11	16. その他	15
(2) 血液－胎盤関門通過性	11		
(3) 乳汁への移行性	11	IX. 非臨床試験に関する項目	16
(4) 髄液への移行性	11	1. 薬理試験	16
(5) その他の組織への移行性	11	(1) 薬効薬理試験	16
5. 代 謝	11	(2) 副次的薬理試験	16
(1) 代謝部位及び代謝経路	11	(3) 安全性薬理試験	16
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	11	(4) その他の薬理試験	16
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	11	2. 毒性試験	16
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	11	(1) 単回投与毒性試験	16
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	11	(2) 反復投与毒性試験	16
6. 排 泄	12	(3) 生殖発生毒性試験	16
(1) 排泄部位及び経路	12	(4) その他の特殊毒性	16
(2) 排泄率	12	X. 管理的事項に関する項目	17
(3) 排泄速度	12	1. 規制区分	17
7. トランスポーターに関する情報	12	2. 有効期間又は使用期限	17
8. 透析等による除去率	12	3. 貯法・保存条件	17
		4. 薬剤取扱い上の注意点	17
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	13	5. 承認条件等	17
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	13	6. 包 装	17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	13	7. 容器の材質	17
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	13	8. 同一成分・同効薬	17
5. 慎重投与内容とその理由	13	9. 国際誕生年月日	17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	14	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	17
7. 相互作用	14	11. 薬価基準収載年月日	18
(1) 併用禁忌とその理由	14	12. 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	18
(2) 併用注意とその理由	14	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	18
8. 副作用	14	14. 再審査期間	18
(1) 副作用の概要	14	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	18
(2) 重大な副作用と初期症状	14	16. 各種コード	18
(3) その他の副作用	14	17. 保険給付上の注意	18
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	14	XI. 文 献	19
(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	14	1. 引用文献	19
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	15	2. その他の参考文献	19
9. 高齢者への投与	15	XII. 参考資料	20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	15	1. 主な外国での発売状況	20
11. 小児等への投与	15	2. 海外における臨床支援情報	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	15	XIII. 備 考	21
		その他の関連資料	21

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1960年、オランダのフィリップス・デュファース社の研究所にて、強力かつ純粋な作用を有する合成ステロイドホルモンの研究中、一連のレトロステロイド化合物（立体異性体）が新しいタイプのホルモン作用をもつ特異な化合物として発見、合成された。この中で特にジドロゲステロン（デュファーストン）は、エストロゲン、アンドロゲン等のホルモン作用が認められず、通常用法・用量（「V.治療に関する項目」参照）内であれば排卵抑制作用や基礎体温上昇作用もない、経口レトロ・プロゲステロン製剤であることが明らかとなった。

なお、医療事故防止対策として、「デュファーストン」から「デュファーストン錠 5mg」に販売名の変更を申請し、2008年10月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1)有効性

- 1) 切迫流産、習慣性流産：子宮内膜への作用により、妊娠維持作用が認められる。新生児の男性化作用は認められていない（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- 2) 無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）、黄体機能不全による不妊症：子宮内膜への作用により、正常な分泌期像の形成が認められる（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- 3) 月経困難症、子宮内膜症：痛みが消失し、周期の正常化が認められる（「V.治療に関する項目」参照）。
- 4) 機能性子宮出血：高い止血効果を有し、子宮内膜分泌期像の正常化が認められる。

(2)安全性

- 1) 主な副作用は悪心（0.5%）、食欲不振（0.2%）、嘔吐（0.2%）等の消化器症状である（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

(3)治療

- 1) 基礎体温に及ぼす影響がないため、治療中でも基礎体温の観察により排卵等の診断が可能である（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- 2) ジドロゲステロンは妊娠の可能性を保ちつつ、治療を行うことができる（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。

(4)薬理学

- 1) エストロゲン、アンドロゲン等のホルモン作用は認められず、通常用法・用量（「V.治療に関する項目」参照）内であれば排卵抑制作用や基礎体温上昇作用もなく、黄体ホルモン作用が認められる。
- 2) 男性化作用は認められていない。
- 3) ジドロゲステロンは子宮内膜に対して、天然プロゲステロンとほとんど同様の分泌期像をつくることが認められている（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。

(5)その他

主にC₂₀ケト基のみが還元された型で排泄され、生体内のプレグナンジオール排泄測定値に影響を与えないので、本剤の投与中でも生理的なプロゲステロンのみの測定が可能である（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

デュファストン[®]錠 5mg

(2)洋 名

DUPHASTON[®] TABLETS 5mg

(3)名称の由来

薬剤を開発したフィリップス・デュファー社(Philips Dupha)のデュファー (Dupha) と化合物名であるジドロゲステロン(Dydrogesterone)のステロン (Steron) を組み合わせて、デュファストン (Dupaston) と命名された。

2. 一般名

(1)和 名 (命名法)

ジドロゲステロン (JAN)

(2)洋 名 (命名法)

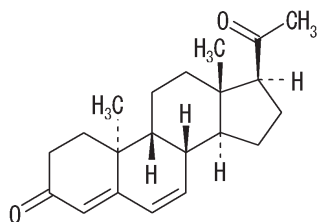
Dydrogesterone (JAN)

dydrogesterone (INN)

(3)ステム

ステロイド類、プロゲステロン類 : -gest

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₁H₂₈O₂

分子量 : 312.45

5. 化学名 (命名法)

9β,10α-Pregna-4,6-diene-3,20-dione (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名 : 6-Dehydro-*retro*progesterone

略 号 : D.H.R.P.

7. CAS 登録番号

152-62-5

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～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

クロロホルムに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、メタノール又はエタノール（95）にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：167～171℃

(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

旋光度

$[\alpha]_D^{20}$ ：-470 ～ -500°（乾燥後、0.1g、クロロホルム、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

日局「ジドロゲステロン」による

4. 有効成分の定量法

日局「ジドロゲステロン」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

販売名	有効成分	剤形	色	外形			識別コード
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
デュファストン 錠 5mg	ジドロゲステロン (日局) 5mg	素錠 (割線入)	白色				M17
				7.0	2.6	130	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

上記「IV.1.(1)剤形の区別、規格及び性状」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

1 錠中にジドロゲステロン（日局）5mg を含有

(2) 添加物

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、ステアリン酸マグネシウム

(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

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	48 ヶ月	PTP・アルミピロー・函	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	3 ヶ月	最終包装 (PTP+カートン)	変化なし

試験項目：外観、溶出試験、含量

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

日局「ジドロゲステロン錠」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

日局「ジドロゲステロン錠」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ジドロゲステロン錠」による

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

切迫流産、習慣性流産、無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）、月経困難症、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、子宮内膜症

2. 用法及び用量

ジドロゲステロンとして、通常成人 1 日 5～15mg（1～3錠）を 1～3 回に分割経口投与する。子宮内膜症には 1 日 5～20mg（1～4錠）を経口投与する。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ（2009 年 4 月以降承認品目）

該当しない

(2)臨床効果

切迫流産 77.1%（827/1,072 例）、習慣性流産 88.1%（52/59 例）、無月経 77.8%（541/695 例）、月経周期異常 83.3%（30/36 例）、月経困難症 70.6%（557/789 例）、機能性子宮出血 77.5%（300/387 例）、黄体機能不全による不妊症 51.4%（93/181 例）、子宮内膜症 88.5%（92/104 例）に有効性が認められている。

(3)臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4)探索的試験：用量反応探索試験

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

<参考：外国人データ>

月経困難症におけるジドロゲステロン 二重盲検比較試験の結果

対象疾患	薬剤 1 日用量	例数	試験法	結果	文献
原発性月経困難症	D (10～15mg) P ／分 2～3	25 (5)	二重盲検 (cross over) 1,3,5 周期－投薬 2,4 周期－休薬 各周期の 5 日目～25 日目 まで服用	疼痛、悪心・嘔吐の改善効果 D>P (p<0.05)	1)

一次月経不全の治療：二重盲検法

対象疾患	薬剤 1 日用量	例数	試験法	結果	文献
原発性月経困難症	D (20mg) P ／分 2	62 (12)	二重盲検 (群間比較) 6 周期間投薬 D 計 148 周期 P 計 150 周期	疼痛等の改善効果 D>P (p<0.01)	2)

D : dydrogesterone、P : placebo、() 内は脱落例数

1) Fairweather DVI : J Obstet Gynaecol Br Commonwe 1965;72:193-195

2) Aydar CK and Coleman BD : JAMA 1965;192(11):1003-1005

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

天然黄体ホルモン：プロゲステロン

合成黄体ホルモン：ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、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

黄体ホルモン（プロゲステロン）は、卵胞ホルモンによって増殖した子宮内膜に変化を与え、受精した卵の着床に適するように作用し、また内膜の分泌腺の増殖及びその分泌を促す。子宮筋に対しては卵胞ホルモンと拮抗して子宮の運動を抑制し、また子宮の oxytocin に対する感受性を減弱させる。このようにして、妊娠すればそれを維持させるように作用する。

プロゲステロンは、細胞質に存在する分子量約 225,000 の特異的受容体に結合するが、本受容体はエストロゲンの同受容体を介する作用の結果産生される蛋白である。

プロゲステロンは受容体と結合後核内に転送され、核蛋白（chromatin）と結合し、avidin その他の蛋白合成に必要な mRNA（メッセンジャーRNA）の合成が促され、その結果、蛋白合成を経て作用が発現する。

ジドロゲステロンは、経口のレトロ・プロゲステロン製剤である。エストロゲン、アンドロゲン等のホルモン作用は認められておらず、通常用法・用量（「V.治療に関する項目」参照）内であれば排卵抑制作用や基礎体温上昇作用が認められていない。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 子宮内膜に対する作用

ジドロゲステロンは幼若ウサギの子宮内膜に対して、天然プロゲステロンとほとんど同様の分泌期像をつくる^{3,4,5)}。このため着床障害を起こすことなく、実際に黄体機能不全によると考えられる不妊例において本剤投与中에서도妊娠例が認められている^{4,5,6)}。

2) 排卵に対する作用

無月経の症例における基礎体温の観察³⁾、黄体機能不全によると考えられる不妊例におけるジドロゲステロン投与中の妊娠成立^{4,6,7)}、正常周期で開腹手術を実施した症例における新生黄体の確認⁶⁾等により、排卵の抑制は認められていない。また、無排卵性周期の患者に投与し、排卵の誘発を認め、本剤に排卵誘発作用のあることが認められている⁵⁾。

したがって、ジドロゲステロンは妊娠の可能性を保ちつつ、治療を行うことができる。

3) 基礎体温に及ぼす作用

ジドロゲステロン投与中の無月経患者の基礎体温の観察により上昇作用のないことが認められている^{3,4)}。このため、一相性の患者で、投与中に基礎体温の上昇が起これば、排卵したものと推定でき、ジドロゲステロンによる治療中でも基礎体温の観察により診断が可能である。

4) 男性化作用

妊娠ラットにジドロゲステロンを投与し、雌胎児及び新生児の肛門性器間距離を調べた結果、男性化作用は認められていない⁷⁾。また、ラット胎児男性化指数⁸⁾、ラット副性器重量³⁾の成績でもジドロゲステロン使用による男性化作用は認められていない。

5) 尿中プレグナンジオールの排泄^{3,4)}

子宮癌症例に投与後の尿中代謝産物を測定したところ、ジドロゲステロンは主に C₂₀ ケト基のみが還元された型で排泄され、生体内のプレグナンジオール排泄測定値に影響を与えないので、投与中에서도生理的なプロゲステロンのみの測定が可能で、このため、治療中プレグナンジオールの測定により黄体機能が観察できる。

6) 間脳・下垂体・性腺に対する作用^{3,4)}

動物実験や臨床例において、ACTH や他のゴナドトロピンの分泌抑制作用は認められていない。

7) その他のホルモン作用

動物実験において、エストロゲン作用^{3,4)}、コルチコイド作用^{3,9)}等は認められていない。

(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

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間

「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3)臨床試験で確認された血中濃度¹⁰⁾

健常成人男子 5 例にジドロゲステロン 10mg を経口投与した場合、血中にジドロゲステロンはほとんど検出されず、 20α -hydroxy- 9β , 10α -pregna-4, 6-dien-3-one(DHD)及び DHD-glucuronide が主代謝物として存在した。これらの血漿中濃度推移は、投与後 1 時間で最高濃度に達し、それぞれ約 85ng/mL、約 120ng/mL を示し、その後急速に減少し、8 時間後ではいずれも約 10ng/mL となった。また、代謝物である DHD 及び DHD-glucuronide の半減期は、それぞれ 1.9 時間、1.5 時間であった。

(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：コンパートメントモデル

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

該当資料なし

(4)消失速度定数

該当資料なし

(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

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 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

該当資料なし

(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

該当資料なし

<参考：動物データ>

去勢ラットに ^3H -ジドロゲステロンを経口投与した場合、24 時間後では肝、腎、胃、肺、副腎の順に濃度が高く、他の臓器では差は認められていない¹¹⁾。

5. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路

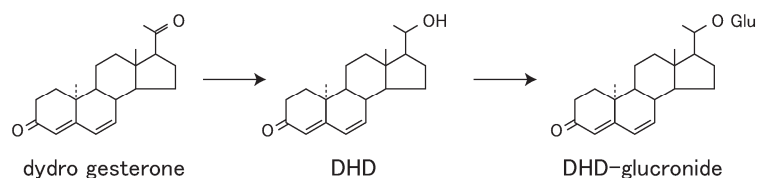
1) 代謝部位

肝臓

2) 主代謝物¹²⁾

① 20α -hydroxy- 9β , 10α -pregna-4,6-dien-3-one (DHD)

② DHD-glucuronide

3) 代謝経路¹²⁾

ジドロゲステロンの代謝経路

(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

(1)排泄部位及び経路

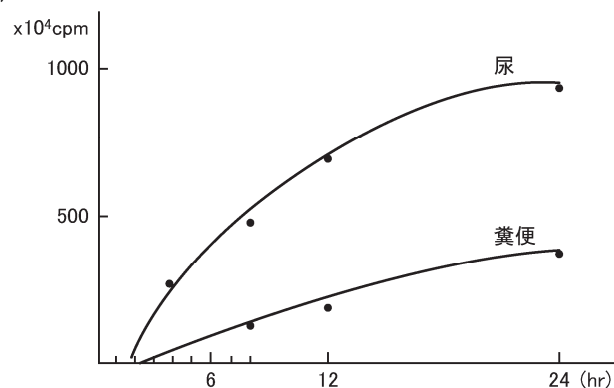
尿中、糞便中

<参考：動物データ>

去勢ラット¹¹⁾に³H-ジドロゲステロン 3mg (放射活性：3,926×10⁴cpm) を経口投与した場合、尿中には2時間後にすでに多量排泄され、1時間当りの排泄量は4時間前後がピークであり、以後急激に減少し、糞中には2時間後認められ、8時間前後がピークで、以後漸減した。なお投与量に対する1日の排泄率は尿中24%、糞便中9%、計33%であった。

³H-ジドロゲステロン経口投与後の尿中及び糞便中放射活性 (x10⁴cpm)

時間	尿			糞便		
	測定値	累積値	1時間当り	測定値	累積値	1時間当り
0~2	31	31	16	1	1	0.3
2~4	213	244	107	35	36	18
4~8	235	479	59	86	122	22
8~12	211	690	53	68	190	17
12~24	233	923	19	180	370	15



³H-ジドロゲステロン経口投与後の尿中
及び糞便中放射活性

(2)排泄率¹²⁾

子宮癌患者 (n=3) に³H-ジドロゲステロン10mg (30 μ Ci) を経口投与した場合、1日目に投与量の約20%が排泄され、以後尿中排泄は急速に減少した。6日後までの累積排泄率は約30%で、7日後には排泄は認められなかった。
(1 μ Ci=37kBq)

³H-ジドロゲステロン10mg (30 μ Ci) 経口投与した場合の尿中排泄率

投与後経過日数 (日)	例1 (%)	例2 (%)	例3 (%)
1	17.1	19.2	20.4
2	5.7	3.1	4.3
3	3.2	3.1	2.5
4	1.2	0.4	1.0
5	0.8	0.2	0.2
6	0.4	0	0.1
7	0	0	0
計	28.4	26.0	28.5

なお、尿中排泄物の約80%はグルクロン酸抱合体で、その非抱合型を含めると約90%となり、硫酸抱合体は約4~9%であった。

(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

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（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

重篤な肝障害・肝疾患を有する患者〔本剤は肝臓にて代謝されるため、肝機能障害が悪化するおそれがある。〕

解説：黄体ホルモンの使用中に、軽度の肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇等）があらわれることが知られており、黄体ホルモン製剤共通の注意となっている。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び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

1. 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〔黄体ホルモンは電解質代謝に影響を及ぼし、ナトリウム又は体液の貯留があらわれることがある。〕

(2) 肝障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

(3) 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) 黄体ホルモンは、抗アルドステロン作用を有するため、電解質代謝に影響を与えることがある。そのため、軽度の体液貯留（浮腫など）あるいは電解質異常を起こすことがあり、黄体ホルモン製剤共通の注意となっている。

(2) 重篤な肝障害・肝疾患を有する患者は肝障害が悪化するおそれがあることから、投与禁忌に記載している。また、副作用の項に肝機能異常を記載し、併せて注意喚起を行ってきた。

海外においては、本剤が投与され肝障害関連の副作用が発現した患者 81 例中、15 例に肝障害の既往歴が認められている。旧 SOLVAY 社は、15 例中 3 例は本剤単独投与であるか、他に肝障害発現の原因が認められないこと、また、本剤は肝臓で代謝され、肝機能異常の副作用が知られていることから、企業中核安全性情報の Special warnings and precautions for use（特別な警告と使用上の注意）に、「急性肝疾患の合併症あるいは肝疾患の既往歴のある患者は、肝機能値が異常値を示している間、ジドロゲステロンを注意深く使用すべきであり、かつ重篤な肝障害の場合はジドロゲステロンの治療を中断すべきである。」と記載した。

以上のことから、国内症例報告はないが、重篤でない肝障害のある患者を慎重投与に記載し、注意喚起をすることにした。

(3) プロゲステロン及び合成プロゲステロンはポルフィリン症の症状を悪化させることが知られており^{13,14)}、医学書等では「ポルフィリン症の患者への投与は安全でない。」と記載されている。本剤がポルフィリン症の患者に投与され、症状が悪化したという症例は報告されていない。しかし、プロゲステロンはポルフィリン前駆物質であるデルタアミノレブリン酸の合成を促進し、ポルフィリン症を

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

悪化させると考えられ、本剤が合成プロゲステロンであることから、旧 SOLVAY 社は企業中核安全性情報の Conditions which need supervision（管理を必要とする状態）に、「ポルフィリン症」を追記した。なお、日本における経口黄体・卵胞ホルモン配合剤では「ポルフィリン症患者」を慎重投与に記載しており、本剤においても同様にポルフィリン症の患者を慎重投与に記載し、注意喚起をすることにした。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

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

該当しない

8. 副作用

(1)副作用の概要

2. 副作用

総症例 3,200 例中報告された主な副作用は悪心 0.5%（17 件）、食欲不振 0.2%（7 件）、嘔吐 0.2%（6 件）等の消化器症状であった。〔文献集計による（再審査対象外）〕

(2)重大な副作用と初期症状

該当しない

(3)その他の副作用

2. 副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}
皮膚及び皮下組織障害		発疹	蕁麻疹
肝胆道系障害			肝機能異常
代謝及び栄養障害	食欲不振		体重増加
胃腸障害	悪心、嘔吐		
神経系障害			頭痛、眠気、浮動性めまい
一般・全身障害及び投与部位の状態			浮腫、倦怠感

注) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

2. 副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}
皮膚及び皮下組織障害		発疹	蕁麻疹

注) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

「VIII.15.その他の注意」参照

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

3. 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

4. その他の注意

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。

解説：海外の疫学調査で、先天異常児（心奇形、四肢欠損、全身多系統奇形等）を出産した母親で、妊娠初期に女性ホルモン剤（黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤）を服用していた率が、対照群に比べて高いというデータが報告されたが、因果関係については明確にされていない。

16. その他

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

該当資料なし

(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

経口投与時の LD₅₀ はマウス 7.2g/kg、ラット 4.6g/kg 以上である。

(2)反復投与毒性試験

ラットに3ヵ月間連続投与し、一般状態、体重、飼料摂取量、血液、剖検所見を調べたところ、7.5mg/kg 以上では一過性の体重抑制が、また 15mg/kg の用量では胸腺の肥大がみられたが、そのほかの異常は認められていない。

(3)生殖発生毒性試験

3mg/kg（マウス）あるいは 30mg/kg（ラット）の経口投与により、平均産児数、胎児発育率、催奇形作用等の異常は認められていない。

(4)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：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：4年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

(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

デュファストン錠 5mg （PTP）100錠
（日本薬局方ジドロゲステロン錠）

7. 容器の材質

PTP：塩化ビニル、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：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

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年10月7日

注：旧販売名 デュファストン 承認年月日：1964年10月31日

承認番号：22000AMX02234000

X. 管理的事項に関する項目

11. 薬価基準収載年月日

2008年12月19日

12. 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

再評価結果公表年月日：1975年6月26日

内容：「月経前緊張症」の効能・効果削除

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT 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
デュファストン錠 5mg	1053852040101	2478003F1031	620008653

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Fairweather DVI : J Obstet Gynaecol Br Commonwe 1965;72:193-195
- 2) Aydar CK and Coleman BD : JAMA 1965;192(11):1003-1005
- 3) 徳田源市ほか：産婦人科の実際 1965;14(4):270-287
- 4) 小林 隆ほか：産婦人科の世界 1963;15(9):1097-1103
- 5) 坂倉啓夫ほか：産婦人科の世界 1964;16(4):515-521
- 6) 街風喜雄ほか：日本内分泌学会雑誌 1963;39(3):213
- 7) Schöler HFL and de Wachter AM : Acta Endocrinologica 1961;38:128-136
- 8) 玉田太朗、瀬山博義：日本不妊学会雑誌 1965;10(1):43-48
- 9) 楠田雅彦ほか：日本不妊学会雑誌 1964;9(3):210-223
- 10) Takasu A, et al. : J Chromatogr 1983;272(2):243-250
- 11) 大西武夫：日本不妊学会雑誌 1970;15(3):272-277
- 12) 徳田源市、岡田弘二：デュファストン研究会報告集 1966:27-31
- 13) Andersson C, et al. : J Intern Med 2003;254(2):176-183
- 14) Anderson KE, et al. : Ann Intern Med 2005;142(6):439-450

2. その他の参考文献

第十六改正日本薬局方解説書 2011, 廣川書店

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

販売国	商品名/会社名
フランス	Duphaston/Mylan
ドイツ	Duphaston/Mylan
タイ	Duphaston/Abbott

その他、オーストラリア、ベルギー、ロシア、南アフリカ、シンガポール、スウェーデン、スイスなどの各国でも発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準（第4次）	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.

なお、本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載はないが、「その他の注意」として、以下の記載がある。

【使用上の注意】 その他の注意

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。

小児等に関する記載

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
マイランEPD合同会社 くすり相談室
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル 0120-938-837