

## 医薬品インタビューフォーム


日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018 に準拠して作成

経口エストラジオール・プロゲステロン配合  
閉経後骨粗鬆症治療剤

エストラジオール・レボノルゲストレル錠

# ウェールナラ<sup>®</sup>配合錠

Wellnara combination tablets

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
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錠中エストラジオール1mg及びレボノルゲストレル0.04mg含有
一般名	和名：エストラジオール（JAN） 洋名：Estradiol（JAN、INN） 和名：レボノルゲストレル（JAN） 洋名：Levonorgestrel（JAN、INN）
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：2008年10月16日 薬価基準収載年月日：2008年12月12日 販売開始年月日：2009年2月17日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター  TEL：0120-106-398 FAX：06-6344-2249 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://pharma-navi.bayer.jp/">https://pharma-navi.bayer.jp/</a>

本 I F は 2019 年 9 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報、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。

# I F 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と略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I Fは紙媒体の冊子としての提供方式から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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ

(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のI F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I F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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「I F記載要領2018」として公表された。

## 2. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I F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。

I Fの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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「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

I F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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I F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。

(2018年10月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

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	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
(1)承認条件	2
(2)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

1. 販売名	3
(1)和名	3
(2)洋名	3
(3)名称の由来	3
2. 一般名	3
(1)和名(命名法)	3
(2)洋名(命名法)	3
(3)ステム	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

1. 物理化学的性質	5
(1)外観・性状	5
(2)溶解性	5
(3)吸湿性	5
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	5
(5)酸塩基解離定数	5
(6)分配係数	5
(7)その他の主な示性値	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

1. 剤形	7
(1)剤形の区別	7
(2)製剤の外観及び性状	7
(3)識別コード	7
(4)製剤の物性	7
(5)その他	7
2. 製剤の組成	7
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	7
(2)電解質等の濃度	7
(3)熱量	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	9
(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	9
(2)包装	9
(3)予備容量	9
(4)容器の材質	9
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

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
(1)用法及び用量の解説	10
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	11
(1)臨床データパッケージ	11
(2)臨床薬理試験	11
(3)用量反応探索試験	11
(4)検証的試験	14
1)有効性検証試験	14
2)安全性試験	20
(5)患者・病態別試験	20
(6)治療的使用	20
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	20
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	20
(7)その他	20

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 薬理作用	21
(1)作用部位・作用機序	21
(2)薬効を裏付ける試験成績	21
(3)作用発現時間・持続時間	22

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	23
(1)治療上有効な血中濃度	23
(2)臨床試験で確認された血中濃度	23
(3)中毒域	24
(4)食事・併用薬の影響	24

# 目 次

2. 薬物速度論的パラメータ	25	(2) その他の副作用	39
(1) 解析方法	25	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
(2) 吸収速度定数	25	10. 過量投与	48
(3) 消失速度定数	25	11. 適用上の注意	49
(4) クリアランス	25	12. その他の注意	49
(5) 分布容積	25	(1) 臨床使用に基づく情報	49
(6) その他	25	(2) 非臨床試験に基づく情報	51
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	25		
(1) 解析方法	25	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
(2) パラメータ変動要因	25	1. 薬理試験	52
4. 吸収	26	(1) 薬効薬理試験	52
5. 分布	26	(2) 安全性薬理試験	52
(1) 血液-脳関門通過性	26	(3) その他の薬理試験	52
(2) 血液-胎盤関門通過性	26	2. 毒性試験	53
(3) 乳汁への移行性	27	(1) 単回投与毒性試験	53
(4) 髄液への移行性	27	(2) 反復投与毒性試験	53
(5) その他の組織への移行性	27	(3) 遺伝毒性試験	54
(6) 血漿蛋白結合率	28	(4) がん原性試験	54
6. 代謝	28	(5) 生殖発生毒性試験	54
(1) 代謝部位及び代謝経路	28	(6) 局所刺激性試験	55
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の		(7) その他の特殊毒性	55
分子種、寄与率	29		
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	29	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	29	1. 規制区分	56
7. 排泄	30	2. 有効期間	56
8. トランスポーターに関する情報	30	3. 包装状態での貯法	56
9. 透析等による除去率	30	4. 取扱い上の注意	56
10. 特定の背景を有する患者	30	5. 患者向け資材	56
11. その他	30	6. 同一成分・同効薬	56
		7. 国際誕生年月日	56
		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	56
		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	56
		10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び	
		その内容	56
		11. 再審査期間	56
		12. 投薬期間制限に関する情報	56
		13. 各種コード	57
		14. 保険給付上の注意	57
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>			
1. 警告内容とその理由	31	<b>XI. 文献</b>	
2. 禁忌内容とその理由	31	1. 引用文献	58
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33	2. その他の参考文献	59
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33		
5. 重要な基本的注意とその理由	33	<b>XII. 参考資料</b>	
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35	1. 主な外国での発売状況	60
(1) 合併症・既往歴等のある患者	35	2. 海外における臨床支援情報	60
(2) 腎機能障害患者	37		
(3) 肝機能障害患者	37	<b>XIII. 備考</b>	
(4) 生殖能を有する者	37	その他の関連資料	61
(5) 妊婦	37		
(6) 授乳婦	38		
(7) 小児等	38		
(8) 高齢者	38		
7. 相互作用	38		
(1) 併用禁忌とその理由	38		
(2) 併用注意とその理由	38		
8. 副作用	39		
(1) 重大な副作用と初期症状	39		

## 略号表

略語	略語内容
<sup>14</sup> C-	<sup>14</sup> C で標識した
<sup>3</sup> H-	<sup>3</sup> H で標識した
95%CI	95%信頼区間
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area Under the Curve)
BMI	体格指数 (Body Mass Index)
Ca	カルシウム
CAS	Chemical Abstracts Service
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450
DEXA	二重エネルギーX線吸収測定法 (Dual Energy X-ray Absorptiometry)
DPD	デオキシピリジノリン
E1	エストロン
E2	エストラジオール
FDA	米国食品医薬品局 (U.S Food and Drug Administration)
HDL	高比重リポタンパク質
HPLC	高速液体クロマトグラム
HRT	ホルモン補充療法
ICH	医薬品規制調和国際会議
INN	医薬品国際一般名称 (International Nonproprietary Name)
IUPAC	国際純正・応用化学連合 (International Union of Pure and Applied Chemistry)
JAN	日本医薬品一般名称 (Japanese Accepted Name for Pharmaceuticals)
LDH	低比重リポタンパク質
LNG	レボノルゲストレル
MedDRA	国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
NG	ノルゲストレル
NT-X	I型コラーゲン架橋N-テロペプチド
OC	オステオカルシン
P	リン
PTH	副甲状腺ホルモン
PTP	Press Through Pack
RH	相対湿度 (Relative Humidity)
RMP	医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan)
SD	標準偏差
SHBG	性ホルモン結合グロブリン (Sex Hormone-Binding Globulin)
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
t <sub>max</sub>	最高血漿中濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
YAM	若年成人比較% (Young Adult Mean)
WHI	Women's Health Initiative
WHO	世界保健機構 (World Health Organization)

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

閉経後骨粗鬆症は、閉経に伴うエストロゲンの長期欠乏に基づく骨吸収亢進が原因であることから、この治療にはエストロゲンの補充が有効であることが知られており、この療法は一般にホルモン補充療法（Hormone Replacement Therapy）と呼ばれている。

子宮を有する女性へのエストロゲン長期単独投与は、子宮内膜肥厚・増殖により子宮体癌発現のリスクを増加させることから、子宮内膜保護を目的とした黄体ホルモン製剤を併用することが一般的である。しかし、当時国内においては子宮内膜を保護するための黄体ホルモン製剤や黄体ホルモンを配合したエストロゲン補充療法製剤がなかった。

ウェールナラ配合錠は、1錠中に天然型エストロゲンのうちもっとも生理活性の高い17β-エストラジオールと、国内で既に使用されている黄体ホルモンであるレボノルゲストレルを含有した経口配合剤である。ウェールナラ配合錠の国内開発は日本シエーリング株式会社（現：バイエル薬品株式会社）により開始され、1錠でエストロゲンと黄体ホルモンの服用が可能で、服薬コンプライアンスの向上を期待できる製剤として開発された。

骨粗鬆症患者を対象とした国内臨床試験において本剤の有用性が確認され、2008年10月、国内において「閉経後骨粗鬆症」の効能・効果を有する初めての経口配合剤として承認された。ウェールナラ配合錠の本邦以外の承認国はドイツであり、ホルモン補充療法の効能で承認・販売されている（2017年11月現在）。

「閉経後骨粗鬆症」に関する352例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2018年3月にカテゴリー1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）との再審査結果を得た。

## 2. 製品の治療学的特性

1. 閉経後骨粗鬆症の適応を持つ国内初のエストロゲン・黄体ホルモン経口配合剤であり、1錠中にエストロゲンと子宮内膜保護を目的とした黄体ホルモンが配合されている。
2. 閉経後骨粗鬆症を有する患者に対し、腰椎骨密度を増加させ、骨代謝回転を適正範囲に改善した。（P.15-17参照）
3. 国内臨床試験では、本剤を投与した総症例259例中150例（57.9%）に副作用が認められた。（P.40参照）
4. 重大な副作用として、静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎（いずれも頻度不明）があらわれることがある。（P.39参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

1. 天然型のエストロゲンのうちもっとも生理活性の高い17β-エストラジオールと、国内で既に使用されているレボノルゲストレルを主成分としている。
2. 配合剤であるため黄体ホルモンの飲み忘れがなく、良好な服薬コンプライアンスが期待できる。

# I. 概要に関する項目

---

## 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	有無
医薬品リスク管理計画（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
適正使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 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

ウェールナラ<sup>®</sup>配合錠

#### (2) 洋名

Wellnara<sup>®</sup>

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

エストラジオール (JAN)

レボノルゲストレル (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Estradiol (JAN、INN)

Levonorgestrel (JAN、INN)

#### (3) ステム

エストラジオール

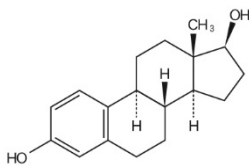
エストロゲン : -estr-

レボノルゲストレル

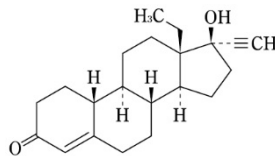
プロゲステーゲン (黄体ホルモン) : gest

### 3. 構造式又は示性式

エストラジオール



レボノルゲストレル



### 4. 分子式及び分子量

エストラジオール

分子式 :  $C_{18}H_{24}O_2$

分子量 : 272.38

レボノルゲストレル

分子式 :  $C_{21}H_{28}O_2$

分子量 : 312.45

## II. 名称に関する項目

---

### 5. 化学名（命名法）又は本質

化学名

エストラジオール：

Estra-1,3,5(10)-triene-3,17 $\beta$ -diol (IUPAC)

レボノルゲストレル：

(-)-13-Ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20-yn-3-one (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験記号：SH T 594

CAS登録番号：エストラジオール：50-28-2

レボノルゲストレル：797-63-7

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

項目	エストラジオール	レボノルゲストレル
(1) 外観・性状	本品は、白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。	本品は白色の結晶性の粉末である。
(2) 溶解性	本品は1,4-ジオキサン又は <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、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。本品は硫酸に溶ける。	本品はテトラヒドロフラン又はクロロホルムにやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール、エタノール（99.5）、アセトン又は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	本品は吸湿性である。	25°C/93%RHに保存しても吸湿性を認めない。
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	融点：175～180°C	融点：235～241°C
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし	pKa：14以上（推定）
(6) 分配係数	該当資料なし	有機層に極めて分配されやすい。
(7) その他の主な示性値	旋光度（ $[\alpha]_D^{20}$ ） +75～82° （乾燥後、0.1g、1,4-ジオキサン、10mL、100mm）	旋光度（ $[\alpha]_D^{20}$ ） -30～-35° （乾燥後、0.2g、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

エストラジオール：

該当資料なし

レボノルゲストレル：

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH、暗所	ポリエチレン袋＋ファイバードラム	60ヵ月	変化なし
測定項目 性状（外観）、旋光度、融点範囲、類縁物質（HPLC）、定量法（HPLC）				

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

項 目	エストラジオール	レボノルゲストレル
確認試験法	呈色反応による確認 紫外可視吸収スペクトル 赤外吸収スペクトル	呈色反応による確認 赤外吸収スペクトル
定量法	紫外可視吸光度測定法	電位差滴定法



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ウェールナラ配合錠
剤形	フィルムコーティング錠
色調	淡赤色
外形	
直径	6mm
厚さ	2.85mm
重さ	82mg
識別コード	

#### (3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：SC

#### (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

販売名	ウェールナラ配合錠
有効成分	1錠中エストラジオール1mg及びレボノルゲストレル0.04mg含有
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 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

該当しない

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	PTP（ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔）包装	60ヵ月	類縁物質の増加及びLNG含量の低下傾向が認められた。（規格の範囲内）
加速試験	40℃	75%RH	暗所	PTP（ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔）包装	6ヵ月	類縁物質の増加並びにE2及びLNG含量の低下傾向が認められた。（規格の範囲内）
苛酷試験（光）	25℃	60%RH	D <sub>65</sub> 蛍光灯ランプ	シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバーする）	約120万lx・hr及び約350W・h/m <sup>2</sup>	変化なし
苛酷試験（温度）	50℃	—	暗所	ガラス容器/ポリプロピレンキャップ	1ヵ月	類縁物質の増加並びにE2及びLNG含量の低下傾向が認められた。（規格の範囲内）
苛酷試験（湿度）	30℃	80%RH	暗所	ペトリ皿（開栓）	1ヵ月	類縁物質の増加並びにE2及びLNGの溶出性の低下傾向が認められた。（規格の範囲内）
測定項目 性状（外観）、類縁物質（HPLC）、溶出性、定量法（HPLC）						

### 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」一般試験法 溶出試験法パドル法により行う

## IV. 製剤に関する項目

---

### 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

140錠 [28錠 (PTP) × 5]

280錠 [28錠 (PTP) × 10]

#### (3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

PTP包装 表：ポリ塩化ビニルフィルム

裏：アルミニウム箔

### 11. 別途提供される資材類

該当しない

### 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

閉経後骨粗鬆症

### 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

本剤は、子宮のない患者には投与しないこと。

(解説)

子宮摘出者は、黄体ホルモン併用による子宮内膜保護を必要としないので、本剤は使用しないこと。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人に対し1日1錠を経口投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

E2用量について、後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験ではE2の用量として0.5mg、1.0mgの用量比較を行うとともに、1.0mgの有効性についてプラセボを対照に検証した。その結果、平均腰椎骨密度増加率並びに骨粗鬆症が治癒した患者（YAM-2.5SD以上に骨密度が回復した患者）の割合から、E2の至適用量は1.0mgであることが確認された。安全性については、E2 1.0mg/日を2年間投与した結果、重大な安全性上の問題は認められなかった<sup>1)</sup>。

LNG用量について、前期第Ⅱ相臨床試験の子宮内膜組織診、出血状況及び脂質代謝検査値の結果から、子宮を有する被験者に対してE2 1.0mgを投与する場合、持続的併用法によるLNGの至適用量を0.04mgと設定した<sup>2)</sup>。後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験でE2 1.0mg/LNG 0.04mgを投与した閉経後骨粗鬆症患者に、投与1年後及び2年後で子宮内膜過形成は認められず、子宮内膜増殖抑制効果を確認した。また、無出血率は投与1年後で69.8%、投与2年後で78.8%と既存のHRTと同程度で、出血の程度は点状出血～軽度出血と許容可能範囲と考えられた<sup>1)</sup>。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を投与する場合、投与後6ヵ月～1年後に骨密度を測定し、効果が認められない場合には投与を中止し、他の療法を考慮すること。

7.2 他のホルモン補充療法から本剤に切り替える場合、周期的投与法では治療周期の最終日以降、また逐次的投与法では休薬の後、本剤の投与を開始すること。

(解説)

(1) 閉経後骨粗鬆症に対する治療においては、投与期間の延長に伴い骨密度の増加が認められており、長期投与になることが予想される。一方、卵胞ホルモン剤の長期投与した場合の子宮内膜癌のリスク上昇や卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤の長期併用における乳癌のリスク上昇の報告もあることから、投与開始6ヵ月～1年後に骨密度を測定し、治療効果が得られないと判断された場合には本剤の投与を中止し、他の治療方法への変更を考慮すること。

(2) 卵胞ホルモンの投与により子宮内膜が肥厚している場合がある。周期的投与法の場合、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの併用投与期間の後から、また、逐次的投与法の場合は休薬した後に、本剤の投与を開始すること。



## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

試験相	試験番号	実施国	対象者	概要 (試験デザイン)
第I相	010559 ◎	日本	健康な閉経後日本人女性 24例	単回投与試験 (プラセボ対照、二重盲検比較試験)
第I相	010560 ◎	日本	健康な閉経後日本人女性 10例	単回投与試験 (1用量のオープン試験)
第I相	010561 ◎	日本	健康な閉経後日本人女性 25例	反復投与試験 (プラセボ対照、二重盲検比較試験)
第I相	305044 ◎	日本、 ドイツ	健康な閉経後日本人・白人 女性 各32例	臨床薬理試験 (多施設共同、多国籍、非対照、オープン試験)
前期第II相	010568 ◎	日本	女性の退行期骨粗鬆症患者、又は卵巣機能欠落に伴う骨量減少例 100例	骨量減少例に対する有効性と安全性及びE2の至適用量の検討 (多施設共同、プラセボ対照、無作為化、非盲検、群間比較試験)
前期第II相	010730 ◎	日本	自然閉経後の更年期障害又は両側卵巣摘出による卵巣欠落症状を有する患者 254例	LNG至適用量の検討 (多施設共同、無作為化、二重盲検、群間比較試験)
後期第II/III相	300103 ◎	日本	自然閉経後又は両側卵巣摘出に伴う骨粗鬆症患者 309例	骨量増加に対するE2の至適用量の検討、至適E2/LNG配合の検討 (多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、群間比較試験)

◎：評価資料

#### (2) 臨床薬理試験

##### 忍容性試験（試験010559、010561）<sup>3)</sup>

健康な閉経後女性10例に、E2 1.0mg/LNG 0.04mg及びE2 2.0mg/LNG 0.08mgを単回経口投与した結果、臨床症状（自覚症状、視診、触診、聴・打診）、理化学検査、臨床検査に異常は全く認められなかった。また、健康な閉経後女性10例に、E2 1.0mg/LNG 0.04mg及びE2 2.0mg/LNG 0.08mgを28日間反復経口投与した結果、自覚症状として、下腹部膨満感、乳頭痛、帯下、腰痛、下肢浮腫、下肢倦怠感が認められ、いずれも重症度の判定は軽度であった。また、消退出血が13例に、不正出血が3例に認められたが、何ら処置の必要もなく速やかに消失し、また、子宮内膜細胞診でも異常は認められなかった。

その他、理化学検査、臨床検査には異常は認められなかった。

注) 本剤の承認用量は、E2 1mg及びLNG 0.04mgの配合剤である。

#### (3) 用量反応探索試験

##### 1) E2の用量反応探索<sup>4)</sup>

##### 国内前期第II相試験（試験010568）

目的	女性の退行期骨粗鬆症患者及び卵巣機能欠落に伴う骨量減少例を対象に、E2の有効性、安全性及び至適用量を探索的に検討する。
試験デザイン	本試験は多施設共同、プラセボ対照、無作為化、非盲検、群間比較試験である。
対象	女性の退行期骨粗鬆症患者又は卵巣機能欠落に伴う骨量減少と診断された100例

## V. 治療に関する項目

主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・女性の更年期骨粗鬆症患者               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 更年期骨粗鬆症の診断基準（厚生省長寿科学研究骨粗鬆症班、1993年）においてスコア合計が4点（ほぼ確実）以上</li> <li>2) 65歳未満</li> </ol> </li> <li>・卵巣機能欠落に伴う骨量減少例               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) DEXA法による腰椎（L2-4）の骨密度がPeak Bone Massより20%以上減少</li> <li>2) 自然閉経後あるいは卵巣摘出後10年未満</li> </ol> </li> </ul>		
試験方法	<p>非盲検下にて対象患者をE2用量別に割り付け、E2 0.5mg、1.0mg、2.0mg又はプラセボ錠を1日1回1錠（毎朝一定の時刻）、28日を1周期として連続6周期（24週間）投与した。実薬群の子宮を有する患者に対しては、子宮内膜の肥厚を回避することを目的に、各周期の17日目から28日目までの12日間LNG 0.04mg錠又はプラセボ錠を併用し、子宮摘出例ではE2錠又はプラセボ錠単独投与とした。基礎治療薬として、全例に乳酸カルシウム0.8g（1日1回夕食後）を投与した。</p> <div style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px auto; width: 80%;"> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">ウォッシュアウト 期間</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">投 与 期 間</td> </tr> </table>   <p style="text-align: center;">E2 錠（0.5mg, 1.0mg, 2.0mg）又はプラセボ錠</p> <p style="text-align: center;">□ □ □ □ □ □</p> <p style="text-align: center;">LNG 錠（0.04mg）又はプラセボ錠 （子宮を有する被験者のみ LNG 錠を併用）</p> <p style="text-align: center;">-8                      0            4            8            12            16            20            24（週）</p> </div>	ウォッシュアウト 期間	投 与 期 間
ウォッシュアウト 期間	投 与 期 間		
有効性評価項目	<p>（主要）腰椎骨密度増加率 （副次）骨代謝マーカー、腰背痛、骨所見、中手骨密度</p>		
安全性評価項目	<p>概括安全度、婦人科検査、出血状況</p>		

### ①有効性の結果

DEXA法による最終週（投与24週時又は中止時）における腰椎（L2-4）骨密度増加率\*（%）は以下の通りであった。

実薬投与群のいずれもプラセボ投与群との間に有意差はなかった（Dunnnett検定、各実薬投与群vsプラセボ群）ものの、最大対比法で用量反応パターンを推定したところ、最終週ではプラセボ群<E2 0.5mg群<E2 1.0mg群=E2 2.0mg群のパターンの傾向があった（ $p=0.0757$ ）。

表 V-1 最終週（投与24週時又は中止時）における腰椎骨密度増加

投与群	N	腰椎骨密度増加率（%）
プラセボ	15	0.892±3.523
E2 0.5mg	16	1.091±5.760
E2 1.0mg	12	3.767±3.605
E2 2.0mg	17	2.810±4.522

平均値±標準偏差

\*腰椎骨密度増加率（%）= {（投与後の骨密度－投与前の骨密度）×100} / 投与前の骨密度

## V. 治療に関する項目

### ②安全性の結果

死亡及び重篤な有害事象の発現は認められなかった。

有害事象は、プラセボ群4/22例（18.2%）、E2 0.5mg群12/25例（48.0%）、1.0mg群5/27例（18.5%）及び2.0mg群9/26例（34.6%）、副作用はプラセボ群1/22例（4.5%）、E2 0.5mg群9/25例（36.0%）、1.0mg群4/27例（14.8%）及び2.0mg群9/26例（34.6%）に発現した。主な副作用は、悪心（プラセボ群0/22例（0.0%）、E2 0.5mg群1/25例（4.0%）、1.0mg群2/27例（7.4%）及び2.0mg群1/26例（3.8%））及び乳房不快感（プラセボ群0/22例（0.0%）、E2 0.5mg群1/25例（4.0%）、1.0mg群0/27例（0.0%）及び2.0mg群3/26例（11.5%））であった。

子宮内膜細胞診では、最終週にE2 0.5mgの1例でclass III（悪性を疑うが断定できない）が認められたが、その後再検査によりclass I（正常である）と判明した。

その他の症例において異常所見は認められなかった。子宮内膜組織診では、投与終了後に異型を伴わない子宮内膜増殖症がE2 1.0mgの1例に認められたが、投与終了後の追跡調査においては、問題となる子宮内膜病変は認められなかった。

以上より、E2の至適用量は概ね1.0mgと推定された。

注）本剤の承認用量は、E2 1mg及びLNG 0.04mgの配合剤である。

### 2) LNGの用量反応探索<sup>2)</sup>

#### 国内前期第Ⅱ相試験（試験010730）

目的	更年期障害及び卵巣欠落症状患者を対象に、E2 1.0mg/日を持続的投与した場合の有効性、安全性並びにLNGの子宮内膜に対する至適用量を検討する。
試験デザイン	本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、群間比較試験である。
対象	自然閉経後の更年期障害又は両側卵巣摘出による卵巣欠落症状と診断された254例
主な選択基準	1) 子宮を有する患者 2) 少なくともHot flush、発汗、陰萎縮症状のうち1つ以上を有する患者 3) 治験薬投与前3ヵ月以内に、子宮内膜及び頸部細胞診において、クラス I 又は II と判定された患者 4) 20歳以上、65歳未満
試験方法	盲検下にて対象患者をLNG 3用量群に割り付けた。それぞれ、LNG 0.01、0.02又は0.04mgを1日1回1錠持続的投与法にてE2 1.0mg 1日1回1錠と連続6周期（24週間）併用投与した。
有効性評価項目	（主要）最終観察日の子宮内膜組織診所見より算出された無効率（「増殖期」及び「過形成」の被験者を無効とし、無効例を各薬剤群の採用例で割った割合） （副次）性器出血状況、脂質系臨床検査値、症状別改善度、経膈超音波検査
安全性評価項目	有害事象、副作用、一般臨床検査、理学検査、婦人科検査

### ①有効性の結果

LNGのいずれの用量群においても子宮内膜過形成は認められなかった。子宮内膜組織診の判定から算出された無効率は、LNG 0.01mg群で46.9%、LNG 0.02mg群で37.5%、LNG 0.04mg群で35.3%であり、有意な差は認められなかったが（Steel検定）、用量の増加に伴い減少した。子宮内膜萎縮率は、LNG 0.01mg群で34.7%、LNG 0.02mg群で47.9%、LNG 0.04mg群で54.9%であった。LNG 0.04mg群の萎縮率はLNG 0.01mg群に対して有意な増加が認められた（ $p=0.040$ 、Steel検定）。

性器出血解析対象被験者241例において、各周期の性器出血の発現率、性器出血発現パターンを点状出血及び破綻出血に区別し検討した。第6周期における性器出血の発現率は、

## V. 治療に関する項目

LNG 0.01mg群で46.9% (30/64例)、LNG 0.02mg群で55.9% (33/59例)、LNG 0.04mg群で33.3% (19/57例)、破綻出血発現率は、LNG 0.01mg群で17.2% (11/64例)、LNG 0.02mg群で27.1% (16/59例)、LNG 0.04mg群で10.5% (6/57例)であったことから、性器出血に関してはLNG 0.04mgが最も好ましいと考えられた。

脂質代謝に及ぼす影響を検討したところ、総コレステロール及びLDLコレステロールは各群において有意な低下が認められた。トリグリセライドにおいてはLNG 0.02mg群及びLNG 0.04mg群で有意な低下が認められた。

一方、HDLコレステロールでは、投与24週後においてLNG 0.01mg群で5.2%の上昇、LNG 0.02mg群で2.6%の低下、LNG 0.04mg群では7.5%の有意な低下が認められた。LNG 0.01mg群との群間比較においてはLNG 0.02mg群及びLNG 0.04mg群で有意な差が認められた（それぞれ、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.001$ 、Tukey検定）。LDLコレステロール/HDLコレステロール比はLNG 0.01、0.02mg群では有意な低下が認められたが、LNG 0.04mg群ではわずかな低下であった（それぞれ、 $p < 0.001$ 、 $p < 0.01$ 、 $p = 0.657$ 、対応ありt検定）。更年期症状別改善度（Hot flush、発汗、膣萎縮症状）、全般改善度及び有用度では、薬剤群間に有意差は認められなかった。

### ②安全性の結果

治験薬との関連性が否定できなかった有害事象（5%以上の発現率）は、乳房不快感、性器分泌物、腹部膨満、乳房痛が認められた。これらは性ステロイドホルモンの投与の際に一般的にみられる症状であり、いずれも高度なものではなく、薬剤等による処置を行うことなく自然に消失した。死亡例として、自殺企図が1例（LNG 0.01mg群、治験薬との関連性不明）、死亡例以外の重篤な有害事象として、十二指腸潰瘍のため入院した被験者が1例（LNG 0.02mg群、治験薬との関連なし）認められた。3用量間で有害事象、副作用の発現率及び概括安全度に有意な差は認められなかった。

以上より、LNG 0.04mgは安全性にも問題なく、子宮内膜増殖作用及び性器出血を最も抑制し、E2 1.0mgの更年期症状に対する有効性に影響を及ぼさないことが明らかとなった。脂質代謝への影響も考慮し、E2 1.0mgとプロゲステロゲン持続投与方法に用いる配合剤のLNGの至適配合量は0.04mgと結論した。

注) 本剤の承認用量は、E2 1mg及びLNG 0.04mgの配合剤である。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### 後期第Ⅱ/Ⅲ相比較試験

##### 試験300103<sup>1)</sup>

目的	自然閉経後又は両側卵巣摘出に伴う骨粗鬆症を対象とし、104週間投与の無作為割付二重盲検法においてプラセボを対照とした3群間比較試験により、E2の骨量増加に対する至適用量を検討する。
試験デザイン	本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験である。
対象	自然閉経後又は両側卵巣摘出に伴う骨粗鬆症と診断された患者309例。子宮を有さない被験者が76例であった。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 45歳以上75歳以下の患者</li><li>・ 自然閉経後又は両側卵巣摘出後、1年以上経過している患者</li><li>・ WHOガイドライン（1998年）の骨粗鬆症診断基準で腰椎骨塩量が若年成人平均値の-2.5 SD以下の患者</li><li>・ 子宮を有する患者のうち、子宮内膜組織診において正常と診断された患者</li></ul>

## V. 治療に関する項目

試験方法	<p>投与群への割付けは、子宮の有無によって別々に実施し、子宮を有する患者にはE2 0.5mg/LNG 0.04mg配合剤又はE2 1.0mg/LNG 0.04mg配合剤又はプラセボ、子宮摘出歴のある患者にはE2 0.5mg錠又は1.0mg錠又はプラセボを1日1回1錠経口投与した。投与期間は104週間としたが、プラセボ群ではプラセボを52週間投与後、子宮を有する患者にはE2 1.0mg/LNG 0.04mg配合剤、子宮摘出歴のある患者にはE2 1.0mg錠を1日1回1錠52週間投与した。基礎治療薬としてカルシウム500mg及びビタミンD3 200IU配合剤を1日1回1錠全例に投与した。</p> <div style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td colspan="4">治験期間</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">スクリーニング 期間</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">治験薬投与期間（二重盲検）</td> <td style="text-align: center;">追跡調査</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">来院 1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">18</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">E2用量 0.5mg 群</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">子宮を有する被験者：E2 0.5mg/LNG 0.04mg 子宮を有さない被験者：E2 0.5mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">E2用量 1.0mg 群</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">子宮を有する被験者：E2 1.0mg/LNG 0.04mg 子宮を有さない被験者：E2 1.0mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">プラセボ群</td> <td style="text-align: center;">プラセボ</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">子宮を有する被験者 ：E2 1.0mg/LNG 0.04mg 子宮を有さない被験者 ：E2 1.0mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">時期 (週)</td> <td style="text-align: center;">-4</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">52</td> </tr> </table> </div>	治験期間				スクリーニング 期間	治験薬投与期間（二重盲検）		追跡調査	来院 1	2	10	18	E2用量 0.5mg 群	子宮を有する被験者：E2 0.5mg/LNG 0.04mg 子宮を有さない被験者：E2 0.5mg			E2用量 1.0mg 群	子宮を有する被験者：E2 1.0mg/LNG 0.04mg 子宮を有さない被験者：E2 1.0mg			プラセボ群	プラセボ	子宮を有する被験者 ：E2 1.0mg/LNG 0.04mg 子宮を有さない被験者 ：E2 1.0mg		時期 (週)	-4	0	52
治験期間																													
スクリーニング 期間	治験薬投与期間（二重盲検）		追跡調査																										
来院 1	2	10	18																										
E2用量 0.5mg 群	子宮を有する被験者：E2 0.5mg/LNG 0.04mg 子宮を有さない被験者：E2 0.5mg																												
E2用量 1.0mg 群	子宮を有する被験者：E2 1.0mg/LNG 0.04mg 子宮を有さない被験者：E2 1.0mg																												
プラセボ群	プラセボ	子宮を有する被験者 ：E2 1.0mg/LNG 0.04mg 子宮を有さない被験者 ：E2 1.0mg																											
時期 (週)	-4	0	52																										
主要評価項目	52週後及び104週間（各測定時期）の腰椎（L2-4）骨密度の変化率（骨密度の測定はDEXA法で行った）																												
副次評価項目	骨代謝マーカー変化率の推移、無出血（性器出血）率の推移、52週後及び104週後の子宮内膜過形成発現率																												
安全性評価項目	有害事象、理学検査、婦人科検査、バイタルサイン、一般臨床検査																												
解析計画	52週後における腰椎（L2-4）骨密度の変化率では、多重性を考慮した下降手順の方法を用い、LNG配合の有無を層にした並び替え検定により、プラセボ群とE2用量群の比較を行った。また、被験薬投与群の104週間の腰椎骨密度変化率の推移について経時的解析を行った。副次評価項目は、各評価に適した解析法により投与群間の比較を行った。																												

注) 本剤の承認用量は、E2 1mg及びLNG 0.04mgの配合剤である。

### ①有効性の結果

#### (1) 腰椎骨密度

治験薬を投与した309例のうち、E2 1.0mg群40例、E2 1.0mg/LNG 0.04mg群117例、E2 0.5mg群16例、E2 0.5mg/LNG 0.04mg群57例及びプラセボ群79例であった。

投与52週後の腰椎骨密度の平均変化率は、E2 0.5mg、E2 1.0mgいずれの投与群でもプラセボ群と比較して有意な差が認められた（ $p=0.000$ 、並びかえ検定）。腰椎骨密度は、104週間継続して増加し、投与104週後のE2用量1.0mg群の平均変化率は、E2用量0.5mg群と比較して有意な差が認められた（次頁表V-2参照）。また、投与期間中、E2用量1.0mg群は、E2用量0.5mg群に比べ高い腰椎骨密度変化率を示した。LNG併用の有無による有意差は認められなかった（ $p=0.192$ 、反復測定分散分析）。腰椎骨密度がYAM-2.5SD以上に回復した被験者の割合は、E2用量1.0mg群では28週後で44%、52週後で50%、104週後で60%、E2用量0.5mg群では28週後で35%、52週後で44%、104週後で50%であった。

## V. 治療に関する項目

表 V-2 投与52週後及び104週後の腰椎 (L2-4) 骨密度変化率

投与群	投与52週後			投与104週後		
	N	骨密度変化率 (%)	p値* <sup>4</sup>	N	骨密度変化率 (%)	p値* <sup>5</sup>
プラセボ* <sup>1</sup>	69	0.11±4.52	—	61	6.84±4.45	—
E2 0.5mg* <sup>2</sup>	62	6.57±3.94	p<0.001	60	7.96±4.98	p=0.010
E2 1.0mg* <sup>3</sup>	129	7.95±4.82	p<0.001	115	10.15±5.97	

平均値±標準偏差

\*1: 52週までプラセボ、53週以降はE2 1.0mg (子宮摘出患者) 又はE2 1.0mg/LNG 0.04mg (子宮を有する患者) を投与

\*2: 子宮を有する患者はE2 0.5mg/LNG 0.04mg投与

\*3: 子宮を有する患者はE2 1.0mg/LNG 0.04mg投与

\*4: LNG配合の有無を層とする平均値の並べ替え検定によるプラセボ群との比較

\*5: LNG配合の有無を層とする平均値の並べ替え検定による0.5mg群と1.0mg群の比較

### (2) 骨代謝マーカー (次頁表V-3参照)

骨代謝マーカーの平均値は投与前に閉経前女性の基準値の上限を超えていた。骨吸収マーカー (尿NT-x、尿DPD) の減少がみられた後、骨形成マーカー (intact-OC、血清骨型ALP) が減少し、いずれも基準値内に回復した。また尿NT-x、尿DPD、血清骨型ALPには最小有意変化\* (minimum significant change : MSC) を超える変化が認められた。骨吸収マーカーの変化に関してE2用量間の違いは明らかでなかった。骨形成マーカーはE2用量0.5mg群と比較してE2用量1.0mg群でより大きな変化を示したものの、104週後の変化率にE2用量間の有意な差は認められなかった。いずれのE2用量群でも骨代謝マーカーの過剰な抑制は認められなかった。intact-PTHは一過性の上昇を示した。これは骨代謝回転の抑制に伴う二次的影響と考えられる。尿中Caも骨代謝回転の抑制を反映して減少する傾向を示した。尿中Pに対する影響は明らかでなかった。

\*最小有意変化: 閉経後骨粗鬆症患者の早朝の日差変動の2倍 (%) を示す。「骨粗鬆症診断における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン2004年度版」より

## V. 治療に関する項目

表V-3 投与前、52週、104週後の骨代謝マーカー

マーカー	時期	プラセボ* <sup>1</sup>		E2 0.5mg* <sup>2</sup>		E2 1.0mg* <sup>3</sup>	
		N	平均±SD	N	平均±SD	N	平均±SD
intact-OC (ng/mL)	投与前	77	8.86±3.55	71	8.94±2.83	151	9.25±3.16
	52週後	69	8.78±2.97	62	6.04±2.55	129	5.33±2.18
	104週後	61	5.76±2.55	60	5.86±2.66	115	5.25±1.89
骨型ALP (U/L)	投与前	77	29.15±10.71	71	30.24±12.14	151	30.28±10.28
	52週後	69	26.73±8.76	62	18.22±7.30	129	16.61±5.35
	104週後	61	18.83±6.67	60	19.68±8.14	115	17.80±5.34
intact-PTH (pg/mL)	投与前	76	40.2±17.4	71	41.7±17.1	151	42.6±17.3
	52週後	69	39.5±16.3	62	45.2±19.9	129	44.8±21.1
	104週後	61	47.1±28.1	60	41.4±16.3	115	41.7±15.8
尿 NT-x (nmol BCE/ mmol Cr)	投与前	77	57.16±28.58	71	57.02±32.72	151	57.69±30.30
	52週後	69	55.57±24.87	62	31.02±18.67	129	28.98±15.20
	104週後	60	32.40±15.79	60	38.97±24.34	115	34.67±15.09
尿 DPD (pmol/ μmol Cr)	投与前	77	7.82±2.30	71	8.62±2.81	151	8.55±3.00
	52週後	69	8.19±2.65	62	6.88±2.05	129	6.94±2.82
	104週後	61	5.10±2.32	60	5.49±2.37	115	5.45±2.28
尿 Ca (g/L)	投与前	77	0.152±0.117	71	0.140±0.106	151	0.156±0.105
	52週後	69	0.120±0.066	62	0.121±0.084	129	0.117±0.093
	104週後	61	0.089±0.068	60	0.111±0.081	115	0.126±0.113
尿 P (g/L)	投与前	77	0.442±0.322	71	0.351±0.228	151	0.401±0.252
	52週後	69	0.427±0.244	62	0.404±0.259	129	0.435±0.321
	104週後	61	0.374±0.282	60	0.377±0.272	115	0.461±0.313

\*1: 52週までプラセボ、53週以降はE2 1.0mg (子宮摘出患者) 又はE2 1.0mg/LNG 0.04mg (子宮を有する患者) を投与

\*2: 子宮を有する患者はE2 0.5mg/LNG 0.04mg投与

\*3: 子宮を有する患者はE2 1.0mg/LNG 0.04mg投与

OC: オステオカルシン、ALP: アルカリホスファターゼ、PTH: 副甲状腺ホルモン、NT-x: I型コラーゲン架橋N-テロペプチド、DPD: 尿中デオキシピリジノリン、Ca: カルシウム、P: リン

### (3) 新規骨折

52週後、104週後の新規骨折の有無を、椎体骨折についてはX線撮影にて、大腿骨頸部及び橈骨については問診にて調査した。1年間の骨折数に用量に依存した傾向は認められなかった。プラセボ群で104週後に橈骨骨折が4例に認められたが、うち1例は既に52週間のプラセボ投与時の骨折と評価され、ほか3例はいずれもプラセボ投与後の52週間の実薬投与後(104週後)に骨折と評価された。

表V-4 新規骨折の発現率

部位	時期	プラセボ群* <sup>1</sup>		E2 0.5mg群* <sup>2</sup>		E2 1.0mg群* <sup>3</sup>	
脊椎	52週後	0/69	(0.0%)	0/62	(0.0%)	0/127	(0.0%)
	104週後	0/61	(0.0%)	0/60	(0.0%)	1/115	(0.9%)
大腿骨頸部	52週後	0/69	(0.0%)	0/62	(0.0%)	0/127	(0.0%)
	104週後	0/61	(0.0%)	0/60	(0.0%)	0/115	(0.0%)
橈骨	52週後	1/69	(1.4%)	0/62	(0.0%)	0/127	(0.0%)
	104週後	4* <sup>4</sup> /61	(6.6%)	1/60	(1.7%)	0/115	(0.0%)
合計	52週後	1/69	(1.4%)	0/62	(0.0%)	0/127	(0.0%)
	104週後	4* <sup>4</sup> /61	(6.6%)	1/60	(1.7%)	1/115	(0.9%)

\*1: 52週までプラセボ、53週以降はE2 1.0mg (子宮摘出患者) 又はE2 1.0mg/LNG 0.04mg (子宮を有する患者) を投与

\*2: 子宮を有する患者はE2 0.5mg/LNG 0.04mg投与

\*3: 子宮を有する患者はE2 1.0mg/LNG 0.04mg投与

\*4: 4例のうち1例は既に52週後に骨折が認められており、52週後の1例と重複する。

## V. 治療に関する項目

### ②安全性の結果

#### (1) 子宮内膜組織診

E2 1.0mg/LNG 0.04mg投与群で、子宮内膜組織診\*1を1年間投与後に実施した118例、2年間投与後に実施した76例に、子宮内膜増殖症及び子宮内膜過形成は認められなかった。投与1年後の発現率は0.0%（95%信頼区間：0.0～3.1）であった。

\*1：子宮内膜の評価は‘Points to consider on hormone replacement therapy’（EU医薬品委員会、1997年11月：CPMP/EWP/021/97及び2005年1月改訂：EMA/CHMP/021/97 Rev.1）に規定された要件に準じ、中央判定を行った。盲検下で、2名の病理組織所見判定委員（病理学者）が以下の判定分類を用いて組織形態学的な評価を独立に実施した。

#### 評価分類

0. 組織なし、No tissue identified
1. 診断に不十分な組織、Tissue Insufficient for diagnosis
2. 萎縮/不活性、Atrophic/Inactive endometrium
3. 増殖期、Proliferative endometrium
4. 分泌期/月経期、Progesterational/secretory/menstrual type endometrium
5. 単純型子宮内膜増殖症、Simple hyperplasia
6. 細胞異型を伴わない複雑型子宮内膜増殖症、Complex hyperplasia without cytologic atypia
7. 細胞異型を伴う子宮内膜増殖症、Hyperplasia with cytologic atypia
8. 癌、Cancer (specify type)
9. ポリープ、Polyp (s)

萎縮は分類2、子宮内膜過形成は分類5～7、子宮膜癌は分類8を指す。

表 V-5 子宮内膜過形成の発現率

	E2 0.5mg/LNG 0.04mg		E2 1.0mg/LNG 0.04mg		プラセボ	
	52週後	104週後	52週後*2	104週後	52週後	104週後
被験者数	39	39	118	76	37	E2 1.0mg/ LNG 0.04mg の52週後の 結果に統合 する
過形成発現被験者数*3	0	0	0	0	0	
過形成発現率 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
95%信頼区間	0.0-9.0	0.0-9.0	0.0-3.1	0.0-4.7	0.0-9.5	

\*2：プラセボ投与群の2年目投与例（子宮を有する被験者）、N=38を含める。

\*3：組織診判定分類が「1.診断に不十分な組織」かつ子宮内膜厚が5mm未満であれば子宮内膜の「萎縮/不活性」を示す被験者を含む

#### (2) 子宮内膜厚及び無出血率

経膈超音波による子宮内膜厚の推移、及び無出血率（点状出血も出血も発現しなかった患者の割合）の推移は以下の通りであった。

表 V-6 経膈超音波による子宮内膜厚の推移

	プラセボ→ E2 1.0mg/LNG 0.04mg*		E2 0.5mg/LNG 0.04mg		E2 1.0mg/LNG 0.04mg	
	N	子宮内膜厚 (mm)	N	子宮内膜厚 (mm)	N	子宮内膜厚 (mm)
投与前	59	1.83±0.87	57	1.87±0.82	116	1.87±1.12
52週後	54	1.75±0.83	51	3.03±2.99	98	2.75±1.68
104週後	47	2.43±1.00	49	2.48±1.06	88	3.04±2.35

平均値±標準偏差

\*：52週までプラセボ、53週目以降はE2 1.0mg/LNG 0.04mgを投与



## V. 治療に関する項目

表 V-7 無出血率の推移

投与周期*1	プラセボ→ E2 1.0mg/LNG 0.04mg*2		E2 0.5mg/LNG 0.04mg	E2 1.0mg/LNG 0.04mg		
	無出血例 (%)		無出血例 (%)	無出血例 (%)		
第1周期	55/58例	(94.8%)	38/55例	(69.1%)	65/112例	(58.0%)
第3周期	50/55例	(90.9%)	31/53例	(58.5%)	44/108例	(40.7%)
第7周期	52/54例	(96.3%)	44/52例	(84.6%)	61/103例	(59.2%)
第13周期	50/54例	(92.6%)	42/50例	(84.0%)	67/96例	(69.8%)
第20周期	34/47例	(72.3%)	46/49例	(93.9%)	67/89例	(75.3%)
第26周期	33/45例	(73.3%)	45/48例	(93.8%)	67/85例	(78.8%)

子宮を有する患者のみ

\*1：1周期は28日間

\*2：52週までプラセボ、53週目以降はE2 1.0mg/LNG 0.04mgを投与

### (3) 有害事象及び副作用

安全性について、有害事象及び副作用の発現率は以下の通りであった。

表 V-8 有害事象及び副作用の発現率

		プラセボ*1 (n=79)	E2 0.5mg*2 (n=73)	E2 1.0mg*3 (n=157)
有害事象	52週後まで	63 (79.7%)	55 (75.3%)	131 (83.4%)
	104週後まで	70 (88.6%)	63 (86.3%)	143 (91.1%)
副作用	52週後まで	29 (36.7%)	35 (47.9%)	100 (63.7%)
	104週後まで	50 (63.3%)	40 (54.8%)	113 (72.0%)

\*1：52週までプラセボ、53週目以降はE2 1.0mg（子宮摘出患者）又はE2 1.0mg/LNG 0.04mg（子宮を有する患者）を投与

\*2：E2 0.5mg群及びE2 0.5mg/LNG 0.04mg群を統合

\*3：E2 1.0mg群及びE2 1.0mg/LNG 0.04mg群を統合

主な副作用は以下の通りであった。

表 V-9 主な副作用（104週後まで）\*1

	プラセボ*2 (n=79)	E2 0.5mg*3 (n=73)	E2 1.0mg*4 (n=157)
全ての副作用	50 (63.3%)	40 (54.8%)	113 (72.0%)
乳房不快感	21 (26.6%)	9 (12.3%)	39 (24.8%)
乳房痛	10 (23.8%)	5 (6.8%)	23 (14.6%)
性器分泌物	8 (10.1%)	9 (12.3%)	20 (12.7%)
乳頭痛	7 (8.9%)	2 (2.7%)	14 (8.9%)
性器出血	5 (6.3%)	1 (1.4%)	13 (8.3%)
子宮出血	2 (2.5%)	0 (0.0%)	9 (5.7%)
子宮頸管ポリープ	0 (0.0%)	4 (5.5%)	3 (1.9%)

\*1：いずれかの投与群で発現率が5%以上であった副作用

\*2：52週までプラセボ、53週目以降はE2 1.0mg（子宮摘出患者）又はE2 1.0mg/LNG 0.04mg（子宮を有する患者）を投与

\*3：E2 0.5mg群及びE2 0.5mg/LNG 0.04mg群を統合

\*4：E2 1.0mg群及びE2 1.0mg/LNG 0.04mg群を統合

## V. 治療に関する項目

死亡例は認められず、重篤な有害事象が19/309例（6.1%）に22件認められた。重篤な副作用は、E2 1.0mg/LNG 0.04mg群の1例（閉塞性動脈硬化症）、E2 1.0mg群の2例（胃癌、胆嚢炎各1例）及びプラセボ群の1例（肝機能異常）に認められた。有害事象により治験が中止された症例は全309例中39例（12.6%）であり、その内訳はプラセボ→E2 1.0mgあるいはE2 1.0mg/LNG 0.04mg群8/79例（うち2例はプラセボ投与中に、6例はE2 投与中に中止）、E2 0.5mgあるいはE2 0.5mg/LNG 0.04mg群7/73例、E2 1.0mgあるいはE2 1.0mg/LNG 0.04mg群24/157例であり、性器出血及び不正出血による中止が多かった。

以上より、E2の1.0mgは0.5mgに比べ投与2年後の骨密度増加効果が高く、また、1.0mgの安全性及び忍容性が確認されたことから、E2の至適用量は1.0mgであると考えられた。

注) 本剤の承認用量は、E2 1mg及びLNG 0.04mgの配合剤である。

### 2) 安全性試験

#### 1. 後期第Ⅱ/Ⅲ相比較試験

##### 試験300103

「V.5. (4) 1) 有効性検証試験 試験300103」 (P.14-20) 参照

### (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

##### 【使用成績調査】

使用実態下における既知の副作用に係る発生頻度や発生傾向、長期投与例での重篤な副作用及びその関連事象の発生状況、安全性・有効性等に影響を与えるとされる要因を確認することを目的に実施した。

- ① 承認時までの副作用発現症例率は57.9%（150/259例）であったが、使用成績調査の安全性解析対象症例352例における副作用発現症例率は21.6%（76/352例）であった。（P.40-42参照）
- ② 主な副作用は女性生殖器や乳房に関連するもので、重篤な副作用は乳癌2件、血栓性静脈炎と塞栓症が各1件に認められた。
- ③ 安全性解析対象症例352例中、2年以上の長期使用症例は162例（46.0%）と約半数を占めた。
- ④ 発現時期別の副作用発現症例率は、投与後1年未満までは約20～40%台で、1年以上3年未満では20%台、3年以上では10%未満であった。
- ⑤ 有効性解析対象症例299例における改善率は56.2%（168/299例）であった（有効性の評価は、担当医により「改善、不変、悪化」の3段階で総合評価され、「改善」を有効例とした）。

#### 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

#### エストラジオール：

吉草酸エストラジオール、ジプロピオン酸エストラジオール、結合型エストロゲン、エストリオール

#### レボノルゲストレル：

ノルゲストレルなど

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>5)</sup>

卵巣摘出ラットにエストラジオール2.5mg/kg/日（経口）あるいはエストラジオール2.5mg/kg（経口）にレボノルゲストレル0.25mg/kg（皮下）の併用を12週間投与したとき、卵巣摘出による大腿骨及び第4腰椎海綿骨骨密度の減少を抑制し、レボノルゲストレル併用による影響は認められなかった。また、骨量、形成面及び骨形成速度にはレボノルゲストレル併用による影響は認められなかった。

*N*-メチル-*N*-ニトロソウレア処置マウスにおいて、エストラジオールで誘発した子宮内膜過形成及び子宮内膜癌の発生に対して、レボノルゲストレルの併用投与はこれらの発生頻度を用量依存的に抑制した。エストラジオール投与量の1/100～1/25量のレボノルゲストレルを併用投与することにより子宮重量の減少が認められた。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### エストラジオール<sup>6)</sup>：

試験項目	動物	投与経路	用量 ( $\mu\text{g}$ /動物/日)	投与期間 (日)	結果 ( $\mu\text{g}$ /動物/日)	
エストロゲン活性	膣垢試験	卵巣摘出ラット (n=5~6)	皮下	E2 0.3、1	単回	膣上皮の角化 E2 0.3及び1 $\mu\text{g}$ /ラット (2及び5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；皮下)
	膣、 子宮重量	卵巣摘出 マウス (n=5~6)	経口	E2 1~30	5 (経口)	E2 10、30 $\mu\text{g}$ /マウス (333.3、1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；経口)
			皮下	E2 0.003~0.1	3 (皮下)	E2 0.03、0.1 $\mu\text{g}$ /マウス (1、3.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；皮下)で膣、 子宮重量増加
	子宮重量	卵巣摘出 ラット (n=6)	皮下	E2 0.3	単回	E2 0.3 $\mu\text{g}$ /ラット (1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、皮下)で平均子宮湿重量1.5 倍増加、平均子宮乾燥重量1.4倍増加
	膣、 子宮重量	卵巣摘出 ラット (n=8~12)	皮下	E2 0.3	14	E2 0.3 $\mu\text{g}$ /ラット (1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、皮下)で平均子宮重量3.7倍 増加、平均膣重量1.9倍増加
					14	E2 2.5mg/kg/日 (0.5mg/ラット/日)で 平均子宮湿重量3.8倍増加
	子宮重量及 び内膜上皮 細胞高	幼若ラット (n=5)	皮下	E2 0.3	3	E2 0.3 $\mu\text{g}$ /ラット (6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、皮下)で子 宮重量4.0倍増加、上皮細胞高5.5倍増 加
		卵巣摘出 成熟ラット (n=4~5)	皮下	E2 0.15~1.5 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	3	上皮細胞高増加：E2 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0.3 $\mu\text{g}/$ ラット)
	カニクイザル における子宮 肥大作用	卵巣摘出カニ クイザル (n=3)	皮下	E2 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$	21	E2 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (30~80 $\mu\text{g}/\text{サル}$ )投与前に 比し22日目まで3.6倍に横断面積増加
膣及び子宮 シアル酸含 有量試験	卵巣摘出 マウス (n=5~6)	経口	E2 1~30	5 (経口)	E2 10、30 $\mu\text{g}$ /マウス (0.33、1mg/kg、 経口)、E2 0.03、0.1 $\mu\text{g}$ /マウス (1、 3.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、皮下)でシアル酸含有量減 少	
		皮下	E2 0.003~0.1	3 (皮下)		

## VI. 薬効薬理に関する項目

試験項目	動物	投与経路	用量(μg又はmg/動物/日)	投与期間(日)	結果(μg/動物/日)	
下垂体のホルモン分泌及び生殖機能に及ぼす影響	受精阻害作用	雌ウサギ (n=4)	皮下	E2 0.03~3mg	8	最大受精阻害率80% (E2 3mg/ウサギ、1.5mg/kg)
	着床阻害試験	妊娠ラット (n=10)	皮下	E2 0.3~10	7	E2 1~10μg/ラット (6.7~66.7μg/kg ; 皮下)で着床阻害
	排卵抑制試験	雌ラット (n=8~10)	皮下	E2 0.1~1000	4	E2 1μg/ラット (4μg/kg ; 皮下) 4日目で50%、5日目で87.5%、10μg/ラット (40μg/kg) 以上で100%の排卵抑制
	卵巣発育及び排卵率	下垂体切除幼若雌ラット (n=5~7)	皮下 皮下 皮下	E2 0.01~1mg E2 0.01~1mg E2 25mg/kg/日	4	E2 1mg/ラット (20mg/kg、皮下)で卵巣湿重量、卵母細胞数増加
骨保護作用	卵巣摘出による骨量減少に対する予防効果	卵巣摘出幼若雌ラット (n=6~8)	皮下 皮下	E2 0.3 E2 1.2、4 μg/kg/日	28	E2 0.3μg/ラット (1.5μg/kg、皮下)で骨量減少を抑制 E2 1μg/ラット (4μg/kg、皮下)で骨量減少を抑制 (67%)
	卵巣摘出による骨量減少に対する治療効果	卵巣摘出ラット (n= 8~12)	皮下 皮下	E2 2μg/kg/日 E2 0.1、1	42~168	E2 2~5μg/kgで骨量減少を抑制 (100%)
エストロゲン活性	血清アンジオテンシノーゲン及びコレステロール	卵巣摘出及び正常雌ラット (n=5~10)	皮下 皮下 経口、皮下 経口、皮下	E2 0.1~100 E2 0.03~300 E2 30~300 E2 8~1000	3~7	肝臓パラメータに有意な影響： E2 >300μg/ラット (経口、皮下) (1500μg/kg、経口、皮下)

### エストラジオール/レボノルゲストレル配合剤の骨に対する作用 (ラット) <sup>5)</sup> :

卵巣摘出術 (ovx) あるいは擬似手術 (sham) を施したラットにE2 2.5mg/kg単剤、E2/LNG併用 (E2 2.5mgにLNG 25 μg/kg又はLNG 250 μg/kg併用)、LNG単剤 (LNG 25 μg/kg又はLNG 250 μg/kg) を1日1回12週間投与し、投与最終日の翌日に、大腿骨及び第4腰椎を切除し、pQCT\*により骨密度を測定した。E2は経口投与、LNGは皮下投与した。

大腿骨及び第4腰椎の骨密度はE2単剤投与群とE2/LNG併用投与群の間に差は認められなかった。

\*pQCT : Peripheral quantitative computer tomography (末梢骨用定量的コンピューター断層撮影法)

### (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

単回投与<sup>7)</sup>

閉経後の健康女性10例に、E2 1.0mg及びLNG 0.04mgを併用して単回投与したとき、E2は経口投与後2時間以内に速やかに吸収され、血漿中E2濃度は投与後6～8時間後に血漿中最大薬物濃度（C<sub>max</sub>）に達した。その後12時間後までその血漿中濃度はほぼ一定であった。血漿中E2濃度は投与48時間後には、ほぼ投与前値まで減少した。また、血漿中エストロン（E1）濃度の経時的変化はE2で認められたものと類似していた。血漿中LNG濃度は投与1時間後に血漿中最大薬物濃度（C<sub>max</sub>）に達し、その後二相性の消失を示した。

表VII-1 E2 1.0mg及びLNG 0.04mgを併用して単回経口投与したときの血漿中E2、E1及びLNGの薬物動態学的パラメータ

測定物質	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>(0-48h)</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
E2 (9例)	32.4±7.5	7.3±2.9	0.82±0.22	18.0±6.2
E1 (9例)	209.4±56.6	7.3±2.5	4.49±1.44	13.2±5.2
LNG (10例)	1210±490	1.1±0.4	7.7±5.6	39.1±19.7

算術平均値±標準偏差

反復投与<sup>8)</sup>

閉経後の健康女性10例にE2 1.0mg及びLNG 0.04mgを併用して1日1回28日間反復経口投与したとき、血漿中E2濃度は投与開始後第5日目までに定常状態に達し、定常状態のE2の血漿中平均トラフ濃度\*は約20pg/mLであった。28日間反復経口投与した場合のE2の蓄積係数は約2であった。血漿中E1濃度は、血漿中E2の6～7倍の濃度で、E2と類似した血漿中濃度推移を示した。血漿中LNG濃度は投与開始後第5日目までに定常状態に達し、定常状態下のLNGの血漿中平均トラフ濃度は約330pg/mLであった。28日間反復経口投与したときのLNGの蓄積係数は約2であった。

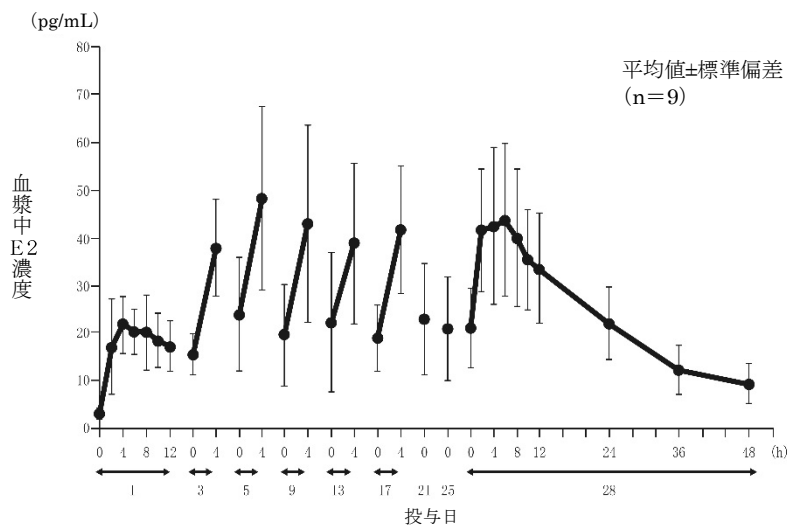
\*トラフ濃度：投与直前の最低血中濃度

表VII-2 E2 1.0mg及びLNG 0.04mgを併用して反復経口投与したときの血漿中E2、E1及びLNGの薬物動態学的パラメータ

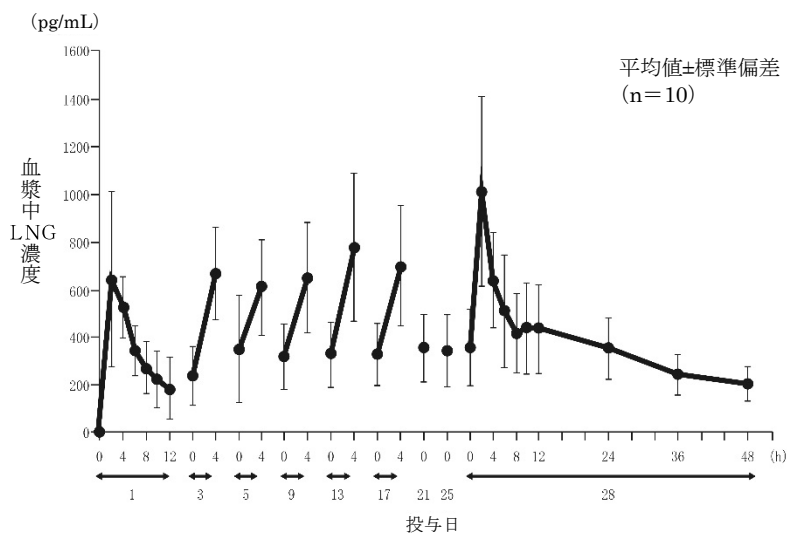
	測定物質	投与第1日目〈初回投与〉	投与第28日目〈最終投与〉
C <sub>max</sub> (pg/mL)	E2 (9例)	23.4±6.8	47.8±15.4
	E1 (9例)	175.2±49.8	315.9±130.2
	LNG (10例)	720±270	1020±390
t <sub>max</sub> (h)	E2 (9例)	4.22±1.86	4.44±1.67
	E1 (9例)	5.56±1.94	3.78±1.20
	LNG (10例)	2.60±0.97	2.20±0.63
AUC <sub>(0-12h)</sub> (ng・h/mL)	E2 (9例)	0.216±0.067	0.461±0.150
	E1 (9例)	1.44±0.45	2.73±1.01
	LNG (10例)	4.19±1.64	6.81±2.59

算術平均値±標準偏差

## VII. 薬物動態に関する項目



図VII-1 E2 1.0mg及びLNG 0.04mgを併用して1日1回28日間反復経口投与したときの血漿中E2濃度の推移



図VII-2 E2 1.0mg及びLNG 0.04mgを併用して1日1回28日間反復経口投与したときの血漿中LNG濃度の推移

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 食事<sup>9)</sup>

健康な閉経後日本人女性10名に、E2 2.0mg単剤及びLNG 0.08mg単剤を絶食下で経口投与し、1週間の休薬期間後、食後30分に経口投与し、薬物動態に及ぼす食事（標準的な日本食）の影響を検討した。食事によりE2及びLNGのC<sub>max</sub>のわずかな低下及び最高血中濃度到達時間の遅延が認められたが、AUC<sub>(0-48h)</sub>は食事の有無に関わらず同様の値を示した。

以上より、薬物動態に及ぼす食事の影響が小さいことが示唆された。

注) 本剤の承認用量は、E2 1mg及びLNG 0.04mgの配合剤である。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 併用薬

「VIII.7. 相互作用」 (P.38) を参照すること。

### 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

エストラジオール<sup>10)</sup> :

健康女性 (外国人) にE2 0.3mgを単回静脈内投与したときのE2のクリアランスは  $29.9 \pm 15.5 \text{ mL/min/kg}$ であった。

レボノルゲストレル<sup>11)</sup> :

健康女性 (外国人) にLNG 0.09mgを単回静脈内投与したときのLNGのクリアランスは  $1.0 \pm 0.3 \text{ mL/min/kg}$ であった。

注) 本剤の承認用量は、E2 1mg及びLNG 0.04mgの配合剤である。

#### (5) 分布容積

エストラジオール<sup>10)</sup> :

健康女性 (外国人) にE2 0.3mgを単回静脈内投与したときのE2の分布容積は  $72.8 \pm 23.7 \text{ L}$ であった。

レボノルゲストレル<sup>11)</sup> :

健康女性 (外国人) にLNG 0.09mgを単回静脈内投与したときのLNGの分布容積は  $106.4 \pm 37.5 \text{ L}$ であった。

注) 本剤の承認用量は、E2 1mg及びLNG 0.04mgの配合剤である。

#### (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

## VII. 薬物動態に関する項目

### 4. 吸収

#### エストラジオール：

E2を経口投与したとき、E2は投与後2時間以内にほぼC<sub>max</sub>に達することから、投与後速やかに吸収されると考えられる。

#### バイオアベイラビリティ<sup>10)</sup>

経口避妊薬により内因性エストロゲン濃度を低下させた14名の若年の成人白人女性を対象に、クロスオーバー法によりE2 4.0mgを単回経口投与及びE2 0.3mgを静脈内投与したとき、絶対的生物学的使用率の平均値は4.9±5.0%であった。

#### レボノルゲストレル：

LNGを経口投与したとき、LNGは速やかにほぼ完全に吸収される。

#### バイオアベイラビリティ<sup>11)</sup>

若年白人女性18名を対象に、クロスオーバー法によりLNG 0.09mg単回静脈内投与及びLNG 0.09mgを単回経口投与したとき、絶対的生物学的使用率は82±16%であった。

注) 本剤の承認用量は、E2 1mg及びLNG 0.04mgの配合剤である。

### 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

〈参考〉

胎児への移行性 (ラット)

#### エストラジオール<sup>12)</sup>：

妊娠15日目のラットに<sup>14</sup>C-E2 (0.5mg/kg) を単回経口投与したとき、母動物血漿中放射能濃度は投与1時間後に最高値を示した。胎児及び羊水中放射能濃度は投与6時間後に最高値を示し、その濃度は母動物血漿中濃度の3.5～7倍高いものであった。その後、胎児及び羊水中放射能濃度は母動物の血漿中濃度とほぼ並行して低下し、投与72時間後には投与6時間後の1/33～1/75になった。投与6時間後の胎児一例あたりの分布量は投与量の0.4%以下であった。

表VII-3 妊娠ラットに<sup>14</sup>C-E2 (0.5mg/kg) を単回経口投与した時の組織内放射能濃度

組 織	投与時間 (h)			
	1 <sup>a)</sup>	6	24	72 <sup>a)</sup>
母動物血液	20.2±7.2	10.1±2.1	2.5±0.8	0.6±0.1
胎 盤	23.6±6.0	15.3±4.9	3.0±1.6	0.7±0.1
胎 児	88.0±28.9	96.9±35.1	12.8±8.0	1.3±0.1
羊 水	20.5±6.1	49.7±18.5	7.8±4.2	1.5±0.2

ng eq./g又はmL、平均値±標準偏差 (n=4、<sup>a)</sup>: n=3)



## VII. 薬物動態に関する項目

### レボノルゲストレル<sup>12)</sup> :

妊娠16日目のラットに<sup>3</sup>H-LNG (0.1mg/kg) を単回経口投与したとき、母動物血漿中放射能濃度は投与0.5時間後に最高値を示した。胎児及び羊水中放射能濃度は投与0.5時間後に最高値を示し、その後、血漿中放射能濃度の減衰と共に低下した。胎児及び羊水中放射能濃度は測定したいずれの時点でも母動物血漿中放射能濃度の1/2~1/10であった。

表VII-4 妊娠16日目のラットに<sup>3</sup>H-LNG (0.1mg/kg) 単回経口投与時の組織内放射能濃度

組 織	投与時間 (h)			
	0.5	4	24	72
母動物血液	23.3±20.9	6.87±5.46	1.36±0.32	0.59±0.21
胎 盤	12.5±11.1	5.86±5.64	1.20±0.24	0.38±0.12
胎 児	6.05±7.23	2.87±3.17	0.71±0.25	0.35±0.10
羊 水	2.16±2.16	1.89±1.27	0.43±0.15	0.25±0.08

ng eq./g又はmL、平均値±標準偏差 (n=3)

### (3) 乳汁への移行性

性ホルモンは乳汁中へ少量移行することが知られている<sup>13-15)</sup>。(外国人データ)

#### レボノルゲストレル<sup>16)</sup> :

授乳婦人に<sup>3</sup>H-LNG (0.03mg) を単回経口投与したとき、投与2時間後の乳汁中放射能は、血漿中濃度の1/15となり、24時間以内に乳汁を介して乳児に移行した量は母親への投与放射能の0.1%と見積もられた。

〈参考〉

乳汁中への移行性 (ラット)

#### エストラジオール<sup>12)</sup> :

分娩後12日目の授乳ラットに<sup>14</sup>C-E2 (0.5mg/kg) を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与0.5時間後に最高値を示し、その後17時間の消失半減期で低下した。一方、乳汁中放射能濃度は投与4時間後に最高値に到達し、投与72時間後に定量下限以下となった。乳汁中放射能濃度は血液中放射能濃度とほぼ同じであった。

### (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〉

その他の組織への移行性 (ラット)

#### エストラジオール<sup>12)</sup> :

ラットに<sup>14</sup>C-E2 (0.5mg/kg) を単回経口投与したとき、組織内放射能濃度は血液及び血漿を除き投与1時間後に最高値を示し、その後経時的に低下した。血漿中よりも高い放射能濃度を示した組織は肝臓、腎臓、脂肪、胃、腸及び肺であった。その他の組織内濃度は血漿中放射能濃度と同程度もしくはそれ以下であった。

## VII. 薬物動態に関する項目

ラットに $^{14}\text{C}$ -E2 (0.5mg/kg) を1日1回21日間反復経口投与したとき、21回投与の1時間後に肝臓、胃、腸及び腎臓で高い放射能濃度が認められ、その後、経時的に低下した。また、1時間後の組織内放射能濃度は単回経口投与時と著しい差はなく、放射能の蓄積及び残留は認められなかった。

### レボノルゲストレル<sup>17)</sup> :

ラットに $^3\text{H}$ -LNG (0.1mg/kg) を単回経口投与したとき、組織内放射能濃度は投与0.5時間後に最高値を示し、その後、経時的に低下した。肝臓、腎臓、胃、腸及び副腎で血漿中放射能濃度に比して高い放射能濃度を示した。

ラットに $^3\text{H}$ -LNG (0.1mg/kg) を1日1回反復経口投与したとき、21回投与4時間後の組織内放射能濃度は大部分の組織で初回投与時の約1~2倍に上昇した。最終投与後、放射能濃度は経時的に低下し、反復投与時によるLNGの蓄積及び残留は認められなかった。

### (6) 血漿蛋白結合率

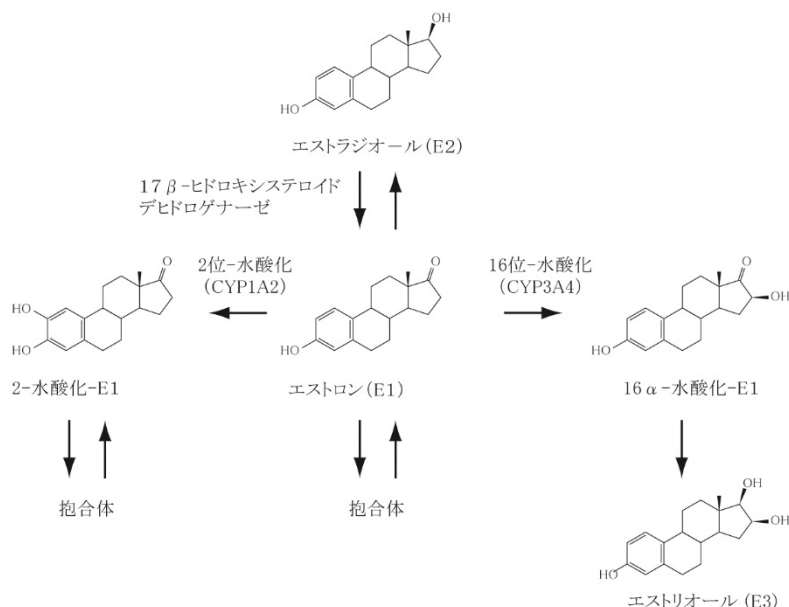
閉経後日本人女性にE2をLNGと併用して投与したとき、E2は血中で約35%が血清SHBGと、約63%が血清アルブミンと結合する。E2は血中においてSHBGと特異的に、血清アルブミンと非特異的に結合すると報告されている<sup>11)</sup>。またLNGのSHBGに対する親和性は高いことが知られており<sup>18)</sup>、日本人において血清中LNGの約72%がSHBGに、約26%が血清アルブミンと結合し、非結合型は約1%であった。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

#### エストラジオール<sup>19,20)</sup> :

経口投与されたE2は消化管及び肝臓において初回通過効果により広範囲の代謝を受ける。E2のヒトにおける主代謝物はE1とE1の硫酸抱合体である。E2の主要代謝経路は以下のとおりである。

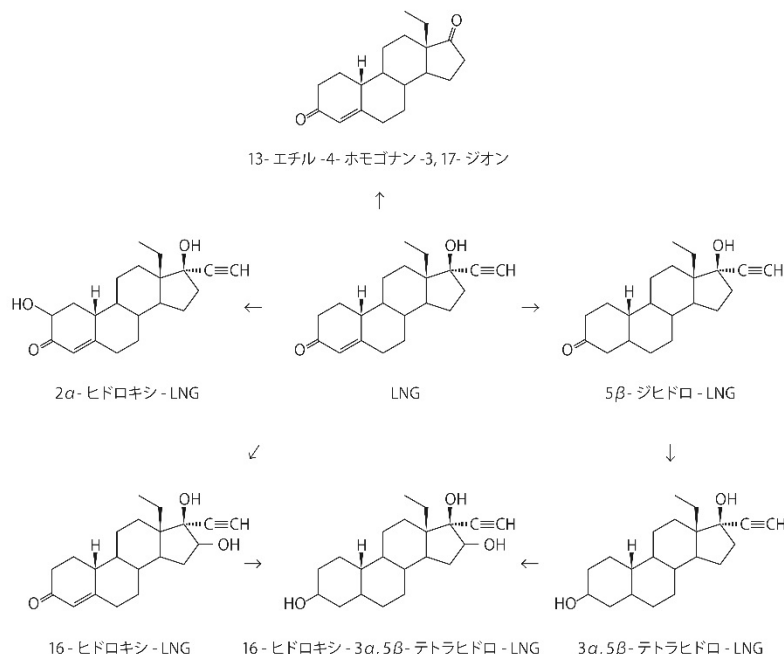


図VII-3 ヒトにおけるE2の主要代謝経路

## VII. 薬物動態に関する項目

レボノルゲストレル<sup>21)</sup> :

構造が明らかになっていないLNGの代謝物は多数存在するが、主代謝物は $3\alpha,5\beta$ -テトラヒドロ-LNG及びその抱合体である。LNGの主要代謝経路は以下のとおりである。



図VII-4 ヒトにおけるLNGの主要代謝経路

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソーム画分を用いた*in vitro*の検討より、E2及びLNGの代謝にはCYP3A4が関与していた。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

エストラジオール<sup>19)</sup> :

E2は消化管粘膜及び肝臓において初回通過効果を受け、その生物学的利用率は約5%である。

「VII.4. 吸収」(P.26)を参照すること。

レボノルゲストレル<sup>22)</sup> :

LNGの絶対的生物学利用率は約90%で、実質的に初回通過効果を受けないと報告されている。

「VII.4. 吸収」(P.26)を参照すること。

### (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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 7. 排泄

エストラジオール<sup>20)</sup> :

<sup>14</sup>C標識したE2を白人女性に静脈内投与した場合、抱合化されていない血漿中の遊離ステロイド画分は投与後24時間以内に検出下限以下となった。投与された放射活性の約50%が硫酸抱合体として胆汁中に排泄され、その大部分は腸肝循環により再吸収された。最終的に約7%が糞中に排泄され、残りは尿中に主にグルクロン酸抱合体として排泄された。抱合化されていない遊離のステロイドの尿中排泄割合は4%以下であった。E2の腎臓からの排泄と糞中への排泄の比率は約9対1であると報告されている。

レボノルゲストレル<sup>22)</sup> :

<sup>3</sup>Hで標識したLNGをエチニルエストラジオールと併用して経口投与したとき、投与量の95%が投与後8日以内に糞尿中に回収された。尿中排泄と糞中排泄の割合は尿中49%、糞中46%であり、排泄半減期は約0.9日であった。

### 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

該当しない

### 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 エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者〔腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。〕 [8.2、8.3参照]

（解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

エストロゲンは乳癌や子宮内膜癌などの増殖に対して促進作用を示す可能性が知られている。エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者には本剤を投与しないこと。

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.2 未治療の子宮内膜増殖症のある患者〔子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合がある。〕 [8.2、8.3参照]

（解説）

同様の効能・効果を有する卵胞ホルモン含有製剤に共通の使用上の注意である。

子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合があり、細胞異型を伴う子宮内膜増殖症は癌化するおそれがある。よって、未治療の子宮内膜増殖症のある患者には本剤を投与しないこと。

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.3 乳癌の既往歴のある患者〔乳癌が再発するおそれがある。〕 [8.2参照]

（解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

ホルモン補充療法による乳癌再発リスクを検討した無作為化臨床試験の中間解析において、乳癌再発リスクが増加することが報告されている<sup>23)</sup>。ホルモン補充療法により乳癌が再発するおそれがあるので、乳癌の既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.4 血栓性静脈炎や肺塞栓症のある患者、又はその既往歴のある患者〔エストロゲンは凝固因子を増加させ、血栓形成傾向を促進するとの報告がある。〕 [11.1.1参照]

（解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

ホルモン補充療法でのエストロゲンの使用が血液凝固因子に与える影響は少ないと考えられるが、高用量のエストロゲンは凝固因子を増加させ、血栓形成傾向を促進するとの報告がある。エストロゲンは血小板凝集能を高め、血液凝固因子の産生を亢進させ、血小板凝集を抑制するプロスタサイクリンの産生を抑制し、アンチトロンビンⅢ等の抗凝固系活性を低下させることなどが考えられている。卵胞ホルモン剤が血栓形成傾向を促進する可能性を否定できないため、血栓性静脈炎や肺塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.5 動脈性の血栓塞栓疾患（例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中）又はその既往歴のある患者  
[15.1.3、15.1.4参照]

（解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験（Women's Health Initiative : WHI）の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して高い傾向にあり（ハザード比：1.24、95%信頼限界（CI）1.00～1.54）、特に服用開始1年後では有意に高くなる（ハザード比：1.81、95%CI 1.09～3.01）との報告がある<sup>24</sup>。また、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、脳卒中（主として脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.31、95%CI 1.02～1.68）との報告がある<sup>25</sup>。

並行して行われた試験において、子宮摘出者に対する結合型エストロゲン単独投与群では、冠動脈性心疾患の危険性はプラセボ投与群と比較して有意差はない（ハザード比：0.91、95%CI 0.75～1.12）との報告がある<sup>26</sup>。

また、同じ試験において子宮摘出者に対する結合型エストロゲン単独投与群では脳卒中（主に脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.37、95%CI 1.09～1.73）との報告がある<sup>27</sup>。

このため、動脈性の血栓塞栓疾患（例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中）又はその既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [9.5、9.6参照]

（解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。「VIII.6.(5) 妊婦、VIII.6.(6) 授乳婦」の項（P.37-38）を参照すること。

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.7 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1参照]

（解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

重篤な肝障害のある患者には本剤を投与しないこと。

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.8 診断の確定していない異常性器出血のある患者 [出血が子宮内膜癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性を促すことがある。] [8.2、8.3参照]

（解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

エストロゲンによる子宮内膜癌悪化あるいは顕性の危険性が知られているため、診断の確定していない異常性器出血のある患者には本剤を投与しないこと。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

#### 2.9 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤投与により過敏症状が発現する可能性が高いと考えられる。このような患者には投与しないこと。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」（P.10）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. 治療に関する項目」（P.10）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

8.1 外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、本剤の使用にあたっては、患者に対し本剤のリスクとベネフィットについて十分な説明を行うとともに必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期使用を行わないこと。[15.1.2参照]

（解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験（Women's Health Initiative : WHI）の結果、結合型エストロゲンと黄体ホルモンの配合剤投与群では、乳癌になるリスクがプラセボ投与と比較して有意に高くなった（ハザード比：1.24、95%CI 1.01～1.54）と報告されている<sup>28)</sup>。また、英国における疫学調査の結果、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用服用している女性では、乳癌になる危険性が対照群と比較して有意に高くなり（2.00倍）、この危険性は、併用期間が長期になるに従って高くなる（1年未満：1.45倍、1～4年：1.74倍、5～9年：2.17倍、10年以上：2.31倍）と報告されている<sup>29)</sup>。

一方、WHIで行われた子宮摘出者に対する結合型エストロゲン単独投与群では、乳癌になるリスクはプラセボ投与と比較し有意差がないとの報告がある<sup>30,31)</sup>。

本剤の使用にあたっては、患者に対し本剤のリスクとベネフィットについて十分に説明するとともに必要最小限の使用にとどめる必要があることから記載した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8. 重要な基本的注意

- 8.2 投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診（子宮を有する患者においては子宮内膜細胞診及び超音波検査による子宮内膜厚の測定を含む）を行い、投与開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診を行うこと。[2.1-2.3、2.8、9.1.1、9.1.2、9.1.6参照]

（解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

卵胞ホルモン剤投与と乳癌発生との因果関係は未だ明確ではない。乳癌とホルモン補充療法に関する疫学調査の再解析によれば、5年以上ホルモン補充療法を行った場合、乳癌のリスクが1.35倍（95%CI 1.12～1.49）となるが、そのリスクはホルモン補充療法を中止すると減少し、中止5年後にはリスクは消失するとの結果が得られている<sup>32)</sup>。また、ホルモン補充療法による乳癌再発リスクを検討した無作為臨床試験の中間解析において、乳癌の再発リスクが増加することが報告されている<sup>23)</sup>。

また、子宮を有する患者に対し卵胞ホルモン剤を長期間連用すると子宮内膜の肥厚及び過形成、並びに子宮内膜癌の発生頻度が増加することが知られており、これらを避けるために黄体ホルモン剤を併用することが一般的な治療法となっている。

投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診を行うこと、投与開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診を行うことが重要であることから記載した。また、定期的を実施する婦人科検診として、子宮内膜細胞診と超音波検査による子宮内膜厚の測定を記載した。

### 8. 重要な基本的注意

- 8.3 投与初期に性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、頻発する場合又は持続する場合には、必要に応じて子宮内膜検査を行うこと。[2.1、2.2、2.8参照]

（解説）

本剤の投与初期に性器出血が発現することがある。通常は投与継続中に消失する。性器出血が頻発又は持続する場合は、子宮内膜ポリープや悪性疾患によるものでないことを確認するために適切な検査を考慮する必要があるので注意喚起した。

### 8. 重要な基本的注意

- 8.4 本剤の服用により、血栓症があらわれることがあるので、次のような症状・状態があらわれた場合は投与を中止すること。また、患者に対しては次のような症状・状態が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。[9.1.7、11.1.1参照]
- ・ 下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢の麻痺等）、急性視力障害等
  - ・ 血栓症のリスクが高まる状態  
体を動かさない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等

（解説）

国内臨床試験でE2 1.0mg投与群の1例に深部静脈血栓症がみられ、海外臨床試験でE2 1.0mg/LNG 0.04mg投与群の1例に表在性血栓性静脈炎がみられた（いずれも非重篤）。また、海外の疫学調査において、ホルモン補充療法により血栓症の発現リスクが増加するとの報告がある<sup>33,34)</sup>。

血栓症の初期症状及びリスクが高まる状態について記載し、これらの症状・状態があらわれた場合は投与を中止する必要があるため注意喚起をした。



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

###### 9.1.1 子宮内膜症のある患者

症状が増悪するおそれがある。 [8.2参照]

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

子宮内膜組織はエストロゲンによって増殖する。子宮内膜症のある患者では症状が増悪するおそれがあることから、慎重に投与すること。

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

###### 9.1.2 子宮筋腫のある患者

子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。 [8.2参照]

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

子宮筋腫はエストロゲン依存性の疾患である。エストロゲンの投与により症状の悪化あるいは再燃のおそれがある。子宮筋腫を有する患者には慎重に投与すること。

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

###### 9.1.3 高血圧、心疾患又はその既往歴のある患者

エストロゲンの過量投与では体液貯留を来し、疾患を悪化させるおそれがある。

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

ホルモン補充療法に用いるエストロゲンの用量では高血圧が発現する可能性は低いと考えられているが、感受性の高い患者では低用量でも血圧が上昇する場合がある<sup>35,36</sup>。定期的に血圧測定を行うなど慎重に投与すること。

エストロゲンはナトリウムと水分の貯留作用を有するので、体液貯留を来し、このために心疾患を悪化させるおそれがある。これらの疾患又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること。

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

###### 9.1.4 片頭痛、てんかんのある患者

観察を十分に行うこと。症状を悪化させることがある。

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

てんかん、片頭痛がある患者はホルモン補充療法により症状が悪化することがある。慎重に投与すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.5 糖尿病患者

十分管理を行いながら使用すること。耐糖能を低下させるおそれがある。

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

天然型エストロゲン製剤は耐糖能には影響しないと考えられているが、エストロゲンを含む経口避妊剤についてのFDA添付文書ガイダンスにおいて、耐糖能への影響が認められるため糖尿病及び耐糖能異常の患者に投与する場合は、慎重に投与するよう注意を促していることから記載した。

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.6 乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者

症状を悪化させるおそれがある。 [8.2参照]

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

卵胞ホルモン剤投与と乳癌発生の因果関係は未だ不明確である。乳癌とホルモン補充療法に関する疫学調査結果の再解析によれば、5年以上ホルモン補充療法を使用した場合、乳癌のリスクが1.35倍（95%CI 1.21～1.49）となるが、そのリスクはホルモン補充療法を中止すると減少し、中止5年後にはリスクは消失するとの結果が得られている<sup>32)</sup>。

このような患者には慎重に投与すること。

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.7 術前又は長期臥床状態の患者

血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。 [8.4、11.1.1参照]

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

エストロゲンの投与により術前又は長期臥床状態の患者の血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。慎重に投与すること。

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.8 全身性エリテマトーデスの患者

症状を悪化させるおそれがある。

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

エストロゲンの投与により、全身性エリテマトーデスの患者では症状を悪化させるおそれがある。慎重に投与すること。

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.9 ポルフィリン症の患者

症状を悪化させるおそれがある。

(解説)

外国における類薬の添付文書を参考に記載した。

エストロゲンの投与により、ポルフィリン症の症状を悪化させるおそれがあることから、ポルフィリン症の患者には慎重に投与すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.10 重篤な高トリグリセリド血症の患者

急性膵炎を発症するおそれがある。

(解説)

エストロゲンの投与により血中トリグリセリド濃度が上昇する可能性がある。重篤な高トリグリセリド血症の患者にエストロゲンを投与すると、急性膵炎発症の危険性が高くなるおそれがある。慎重に投与すること。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 腎疾患又はその既往歴のある患者

エストロゲンの過量投与では体液貯留を来し、疾患を悪化させるおそれがある。

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

エストロゲンはナトリウムと水分の貯留作用を有するので、体液貯留を来し、このために腎疾患を悪化させる恐れがある。腎疾患又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること。

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。[2.7参照]

##### 9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

肝障害を悪化させることがある。

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

肝臓への負担増加による症状悪化の可能性を否定できないため、肝障害のある患者には慎重に投与すること。重篤な肝障害のある患者には本剤を投与しないこと。「VIII.2. 禁忌内容とその理由2.7」(P.32)も参照のこと。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

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。卵胞ホルモン剤を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後脛上皮及び子宮内膜の癌性変化を示唆する結果が報告されている。また新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後脛上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。[2.6参照]

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

合成卵胞ホルモンであるジェチルスチルベストロールを妊娠動物（マウス）又は妊婦に投与したとき、出生児の生殖系臓器に異常を認めたとの報告がある。エストラジオールのヒトにおける催奇形性の報告はないが、妊娠中の女性ホルモン製剤（経口避妊剤等）投与によって児の先天性異常（先天性心臓奇形及び四肢欠損症）のリスク増加の報告がある。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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

授乳中の女性には投与しないこと。ヒトにおいて、母乳中への移行が報告されている。  
[2.6参照]

(解説)

ヒトにおいて、エストラジオール並びにレボノルゲストレルは母乳中へ移行することが報告されている。卵胞ホルモン剤を新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後膈上皮に癌性変化を認めたとの報告がある<sup>37)</sup>。授乳中の女性には投与しないこと。

### (7) 小児等

該当しない

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。なお、臨床試験では75歳を超える高齢者は除外されている。

(解説)

高齢者へ投与する場合の一般的な注意として記載した。高齢者では生理機能が低下している上、種々の負荷に対する臓器の予備能も低下していると考えられる。患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、臨床試験では75歳を超える高齢者は除外されている。

## 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

本剤は主に薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。		
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
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等 イミダゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール等 トリアゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等	本剤の血中濃度が増加し、作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素CYP3A4を阻害することにより、本剤の代謝を阻害すると考えられる。
リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素CYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝を促進すると考えられる。

(解説)

エストラジオール並びにレボノルゲストレルは主に薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。本酵素の活性を誘導又は阻害することが報告されている薬剤と併用する場合には、本剤の作用が減弱又は増強するおそれがあるため、注意して投与する必要がある。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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 静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎（いずれも頻度不明） [2.4、8.4、9.1.7参照]

(解説)

静脈血栓塞栓症や血栓性静脈炎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し、適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
生殖器	性器分泌物、性器出血	外陰腫不快感、子宮頸管ポリープ、月経困難症（性器出血時の腹痛）、女性陰部そう痒症、膣真菌症		
乳房	乳房不快感（23.6%）、乳房痛、乳頭痛	乳房のう胞、乳房障害（乳腺症）		
消化器	腹痛	腹部膨満、便秘、悪心、胃炎		下痢、腹部不快感
精神神経系		頭痛、浮動性めまい	感覚減退（四肢のしびれ感等）、不眠症	
循環器		血圧上昇	動悸	
電解質代謝			浮腫	
内分泌・代謝系		TSH増加		血中トリグリセリド増加
筋・骨格系		背部痛		筋骨格硬直（肩又は手のこわばり等）
皮膚			湿疹	
その他		倦怠感		

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 副作用一覧表

使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（再審査終了時）

時期	承認時迄 の状況*1	使用成績 調査の累計	合計
調査施設数	68	51	119
調査症例数	259	352	611
副作用等の発現症例数	150	76	226
副作用等の発現件数	302	93	395
副作用等の発現症例率	57.92%	21.59%	36.99%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
血液およびリンパ系障害	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 貧血	1 (0.39)	-	1 (0.16)
心臓障害	2 (0.77)	-	2 (0.33)
動悸	2 (0.77)	-	2 (0.33)
耳および迷路障害	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 回転性めまい	1 (0.39)	-	1 (0.16)
眼障害	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 眼瞼湿疹	1 (0.39)	-	1 (0.16)
胃腸障害	31 (11.97)	5 (1.42)	36 (5.89)
腹部不快感	1 (0.39)	-	1 (0.16)
腹部膨満	8 (3.09)	1 (0.28)	9 (1.47)
腹痛	5 (1.93)	-	5 (0.82)
下腹部痛	8 (3.09)	-	8 (1.31)
上腹部痛	2 (0.77)	1 (0.28)	3 (0.49)
* 腹部硬直	1 (0.39)	-	1 (0.16)
便秘	4 (1.54)	1 (0.28)	5 (0.82)
胃炎	3 (1.16)	-	3 (0.49)
萎縮性胃炎	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 痔核	1 (0.39)	-	1 (0.16)
悪心	4 (1.54)	2 (0.57)	6 (0.98)
* 口腔内不快感	1 (0.39)	-	1 (0.16)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (3.09)	3 (0.85)	11 (1.80)
* 胸痛	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 疲労	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 冷感	-	1 (0.28)	1 (0.16)
局所腫脹	-	1 (0.28)	1 (0.16)
倦怠感	5 (1.93)	1 (0.28)	6 (0.98)
浮腫	1 (0.39)	-	1 (0.16)
末梢性浮腫	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 発熱	1 (0.39)	-	1 (0.16)
肝胆道系障害	1 (0.39)	1 (0.28)	2 (0.33)
* 肝機能異常	1 (0.39)	1 (0.28)	2 (0.33)
感染症および寄生虫症	7 (2.70)	-	7 (1.15)
* 慢性C型肝炎	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 膀胱炎	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* B型肝炎	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 鼻咽頭炎	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 外陰部炎	1 (0.39)	-	1 (0.16)
外陰部腫カンジダ症	2 (0.77)	-	2 (0.33)
* ヘルペス性皮膚炎	1 (0.39)	-	1 (0.16)
外陰腔真菌感染	1 (0.39)	-	1 (0.16)

\*：使用上の注意から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J version 17.0

\*1：試験300103と試験010730のE2 1.0mg/LNG 0.04mg投与群を統合した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
臨床検査	13 (5.02)	2 (0.57)	15 (2.45)
* 活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	-	1 (0.28)	1 (0.16)
* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	-	1 (0.28)	1 (0.16)
* 血中ビリルビン増加	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 血中フィブリノゲン減少	1 (0.39)	-	1 (0.16)
血圧上昇	3 (1.16)	-	3 (0.49)
* 血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.39)	-	1 (0.16)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	4 (1.54)	-	4 (0.65)
* γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 肝機能検査異常	-	1 (0.28)	1 (0.16)
* 血小板数減少	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* プロトロンビン時間延長	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 体重増加	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 尿中蛋白陽性	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 尿量減少	1 (0.39)	-	1 (0.16)
代謝および栄養障害	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 糖尿病	1 (0.39)	-	1 (0.16)
筋骨格系および結合組織障害	7 (2.70)	-	7 (1.15)
* 関節痛	1 (0.39)	-	1 (0.16)
背部痛	4 (1.54)	-	4 (0.65)
* 結節性変形性関節症	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 重感	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 四肢不快感	1 (0.39)	-	1 (0.16)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3 (1.16)	3 (0.85)	6 (0.98)
* 乳癌	-	2 (0.57)	2 (0.33)
* 乳腺線維腺腫	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 脂肪腫	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 子宮平滑筋腫	1 (0.39)	1 (0.28)	2 (0.33)
神経系障害	15 (5.79)	4 (1.14)	19 (3.11)
* 自律神経失調	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 頸腕症候群	1 (0.39)	-	1 (0.16)
浮動性めまい	3 (1.16)	1 (0.28)	4 (0.65)
* 味覚異常	-	1 (0.28)	1 (0.16)
頭痛	8 (3.09)	-	8 (1.31)
感覚鈍麻	2 (0.77)	1 (0.28)	3 (0.49)
* パーキンソニズム	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 傾眠	-	1 (0.28)	1 (0.16)
精神障害	2 (0.77)	-	2 (0.33)
* うつ病	1 (0.39)	-	1 (0.16)
不眠症	1 (0.39)	-	1 (0.16)

\* : 使用上の注意から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J version 17.0

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
	120 (46.33)	62 (17.61)	182 (29.79)
生殖系および乳房障害	120 (46.33)	62 (17.61)	182 (29.79)
乳房嚢胞	5 (1.93)	-	5 (0.82)
乳房腫大	-	1 (0.28)	1 (0.16)
* 乳房過形成	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 乳房腫瘤	-	2 (0.57)	2 (0.33)
乳房痛	26 (10.04)	4 (1.14)	30 (4.91)
乳房腫脹	4 (1.54)	-	4 (0.65)
* 子宮頸部上皮異形成	1 (0.39)	-	1 (0.16)
子宮頸管ポリープ	4 (1.54)	-	4 (0.65)
月経困難症	3 (1.16)	-	3 (0.49)
* 産褥期乳汁分泌増加	1 (0.39)	-	1 (0.16)
不正子宮出血	1 (0.39)	27 (7.67)	28 (4.58)
乳頭痛	13 (5.02)	2 (0.57)	15 (2.45)
* 卵巣嚢胞	1 (0.39)	-	1 (0.16)
子宮出血	11 (4.25)	-	11 (1.80)
膣分泌物	25 (9.65)	-	25 (4.09)
外陰膣不快感	2 (0.77)	-	2 (0.33)
乳房不快感	57 (22.01)	8 (2.27)	65 (10.64)
外陰膣そう痒症	3 (1.16)	-	3 (0.49)
乳房障害	4 (1.54)	-	4 (0.65)
性器出血	15 (5.79)	27 (7.67)	42 (6.87)
外陰膣痛	4 (1.54)	-	4 (0.65)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.77)	-	2 (0.33)
* 息詰まり感	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 鼻出血	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 上気道の炎症	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 口腔咽頭痛	1 (0.39)	-	1 (0.16)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.93)	-	5 (0.82)
* ざ瘡	1 (0.39)	-	1 (0.16)
湿疹	2 (0.77)	-	2 (0.33)
* 紅斑	1 (0.39)	-	1 (0.16)
* 発疹	1 (0.39)	-	1 (0.16)
血管障害	1 (0.39)	3 (0.85)	4 (0.65)
高血圧	-	1 (0.28)	1 (0.16)
血栓性静脈炎	-	1 (0.28)	1 (0.16)
塞栓症	-	1 (0.28)	1 (0.16)
* 末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.39)	-	1 (0.16)

\*：使用上の注意から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J version 17.0



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

使用成績調査における患者背景別の副作用発現状況（再審査終了時）

患者背景要因		症例数	副作用発現				検定* (p値)
			症例数	件数	症例率 (%)	95%信頼区間	
総症例数		352	76	93	21.59	17.41～26.26	
年齢（歳）	40未満	10	0	0	0.00	0.00～30.85	0.549
	40～49	72	16	20	22.22	13.27～33.56	
	50～59	204	44	52	21.57	16.13～27.85	
	60～69	54	13	17	24.07	13.49～37.64	
	70以上	12	3	4	25.00	5.49～57.19	
	不明	0	-	-	-	-	
	65未満	325	69	82	21.23	16.91～26.08	0.626
	65以上	27	7	11	25.93	11.11～46.28	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18.5未満	37	8	10	21.62	9.83～38.21	0.838
	18.5～25未満	219	44	57	20.09	14.99～26.02	
	25以上	25	6	6	24.00	9.36～45.13	
	不明	71	18	20	25.35	15.77～37.08	
入院・外来	入院	1	0	0	0.00	0.00～97.50	1.000
	外来	350	76	93	21.71	17.51～26.41	
	未記載	1	0	0	0.00	0.00～97.50	
診断名	閉経後骨粗鬆症	307	66	80	21.50	17.03～26.52	1.000
	閉経後骨粗鬆症+	0	-	-	-	-	
	その他						
	その他	45	10	13	22.22	11.20～37.09	
骨密度測定	なし	174	10	12	5.75	2.79～10.32	<0.001
	あり	178	66	81	37.08	29.97～44.62	
	不明	0	-	-	-	-	
骨密度測定値 (測定「あり」に占める割合)	YAM70%以下	44	21	28	47.73	32.46～63.31	0.284
	YAM70%超	50	15	16	30.00	17.86～44.61	
	その他(YAM%以外の測定値で診断名が「閉経後骨粗鬆症」)	77	27	34	35.06	24.53～46.78	
	その他(YAM%以外の測定値で診断名が「閉経後骨粗鬆症」以外)	6	3	3	50	11.81～88.19	
	未記載	1	0	0	0.00	0.00～97.50	
過敏性素因	なし	334	69	84	20.66	16.44～25.40	0.705
	あり	11	3	4	27.27	6.02～60.97	
	不明	7	4	5	57.14	18.41～90.10	
家族歴	なし	297	65	80	21.89	17.32～27.03	0.618
	あり	26	4	5	15.38	4.36～34.87	
	不明	29	7	8	24.14	10.30～43.54	
家族歴の内訳 (家族歴「あり」に占める割合)	血栓症	0	-	-	-	-	0.676
	乳癌	3	1	2	33.33	0.84～90.57	
	子宮癌	3	0	0	0.00	0.00～70.76	
	その他	20	3	3	15.00	3.21～37.89	
妊娠歴	なし	89	10	14	11.24	5.52～19.69	0.005
	あり	261	66	79	25.29	20.13～31.02	
	不明	2	0	0	0.00	0.00～84.19	

\*Fisherの正確検定または $\chi^2$ 検定

MedDRA/J version 17.0

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者背景要因		症例数	副作用発現				検定* (p値)
			症例数	件数	症例率 (%)	95%信頼区間	
子宮摘出歴	なし	335	71	88	21.19	16.94~25.97	0.380
	あり	17	5	5	29.41	10.31~55.96	
	不明	0	-	-	-	-	
子宮摘出歴 なしのうち 黄体ホルモ ン剤併用の 有無（子宮 摘出歴「な し」に占め る割合）	なし	334	70	87	20.96	16.72~25.72	0.212
	あり	1	1	1	100.00	2.50~100.00	
	不明	0	-	-	-	-	
卵巣摘出歴	なし	339	73	90	21.53	17.28~26.30	0.727
	あり	12	3	3	25.00	5.49~57.19	
	不明	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
摘出卵巣の 内訳 （卵巣摘出 歴「あり」 に占める割 合）	片方	5	0	0	0.00	0.00~52.18	0.444
	両方	5	2	2	40.00	5.27~85.34	
	不明	2	1	1	50.00	1.26~98.74	
閉経の有無	すでに閉経した 月経あり	325	71	88	21.85	17.47~26.74	0.620
	不明	26	4	4	15.38	4.36~34.87	
		1	1	1	100.00	2.50~100.00	
閉経年齢 （歳） （「すでに 閉経した」 症例におけ る分布と割 合）	40未満	10	1	2	10.00	0.25~44.50	0.558
	40~49	125	31	38	24.80	17.51~33.32	
	50~59	135	37	44	27.41	20.09~35.75	
	60以上	0	-	-	-	-	
	未記載	55	2	4	3.64	0.44~12.53	
閉経後期間 （年） （「すでに 閉経した」 症例におけ る分布と割 合）	4未満	128	28	32	21.88	15.05~30.04	0.173
	4~5未満	19	5	7	26.32	9.15~51.20	
	5~10未満	73	17	20	23.29	14.19~34.65	
	10以上	50	19	25	38.00	24.65~52.83	
	不明	55	2	4	3.64	0.44~12.53	
既往歴	なし	281	54	67	19.22	14.78~24.32	0.034
	あり	70	22	26	31.43	20.85~43.63	
	不明	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
既往歴内訳 （既往歴 「あり」に 占める割 合）	子宮平滑筋腫	15	3	3	20.00	4.33~48.09	
	卵巣嚢胞	6	4	4	66.67	22.28~95.67	
	虫垂炎	5	1	1	20.00	0.51~71.64	
	胃癌	3	1	1	33.33	0.84~90.57	
	貧血	2	0	0	0.00	0.00~84.19	
	胃潰瘍	2	1	2	50.00	1.26~98.74	
	脊椎圧迫骨折	2	1	1	50.00	1.26~98.74	
	異所性妊娠	2	0	0	0.00	0.00~84.19	
	子宮内膜症	2	1	1	50.00	1.26~98.74	
	閉経期症状	2	1	1	50.00	1.26~98.74	

\*Fisherの正確検定または $\chi^2$ 検定

MedDRA/J version 17.0

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者背景要因	症例数	副作用発現				検定* (p値)
		症例数	件数	症例率 (%)	95%信頼区間	
既往歴内訳 (既往歴「あり」に 占める割合) (続き)	月経過多	2	0	0	0.00	0.00～84.19
	早発閉経	2	1	1	50.00	1.26～98.74
	帝王切開	2	0	0	0.00	0.00～84.19
	胆石摘出	2	1	1	50.00	1.26～98.74
	甲状腺摘除	2	1	1	50.00	1.26～98.74
	狭心症	1	0	0	0.00	0.00～97.50
	バセドウ病	1	1	3	100.00	2.50～100.00
	甲状腺腫	1	0	0	0.00	0.00～97.50
	甲状腺機能亢進症	1	0	0	0.00	0.00～97.50
	虫垂粘液嚢胞	1	0	0	0.00	0.00～97.50
	胆嚢炎	1	1	1	100.00	2.50～100.00
	胆石症	1	1	1	100.00	2.50～100.00
	肝障害	1	0	0	0.00	0.00～97.50
	B型肝炎	1	1	1	100.00	2.50～100.00
	肺炎	1	0	0	0.00	0.00～97.50
	扁桃炎	1	0	0	0.00	0.00～97.50
	結腸膿瘍	1	1	1	100.00	2.50～100.00
	耐糖能障害	1	1	1	100.00	2.50～100.00
	関節痛	1	0	0	0.00	0.00～97.50
	変形性関節症	1	0	0	0.00	0.00～97.50
	卵巣胚細胞良性奇形腫	1	0	0	0.00	0.00～97.50
	肺の悪性新生物	1	0	0	0.00	0.00～97.50
	卵巣新生物	1	1	1	100.00	2.50～100.00
	子宮頸部癌第0期	1	1	1	100.00	2.50～100.00
	甲状腺癌	1	0	0	0.00	0.00～97.50
	片頭痛	1	0	0	0.00	0.00～97.50
	不安	1	0	0	0.00	0.00～97.50
	易刺激性	1	0	0	0.00	0.00～97.50
	パニック障害	1	1	2	100.00	2.50～100.00
	尿路結石	1	1	1	100.00	2.50～100.00
	腎炎	1	0	0	0.00	0.00～97.50
	月経困難症	1	1	1	100.00	2.50～100.00
	子宮内膜増殖症	1	0	0	0.00	0.00～97.50
	不規則月経	1	1	1	100.00	2.50～100.00
出血性卵巣嚢胞	1	1	1	100.00	2.50～100.00	
乳房障害	1	0	0	0.00	0.00～97.50	
喘息	1	0	0	0.00	0.00～97.50	
胸膜炎	1	0	0	0.00	0.00～97.50	
汗腺障害	1	0	0	0.00	0.00～97.50	
冠動脈バイパス	1	1	1	100.00	2.50～100.00	
子宮摘出	1	0	0	0.00	0.00～97.50	
卵巣嚢腫摘出術	1	0	0	0.00	0.00～97.50	
子宮内膜症組織アブレーション	1	0	0	0.00	0.00～97.50	
高血圧	1	0	0	0.00	0.00～97.50	

\*Fisherの正確検定または $\chi^2$ 検定

MedDRA/J version 17.0

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者背景要因		症例数	副作用発現				検定* (p値)
			症例数	件数	症例率 (%)	95%信頼区間	
合併症	なし	214	36	47	16.82	12.07~22.52	0.011
	あり	135	39	45	28.89	21.42~37.31	
	不明	3	1	1	33.33	0.84~90.57	
合併症内訳 (合併症 「あり」に 占める割合)	閉経期症状	44	14	15	31.82	18.61~47.58	
	子宮平滑筋腫	25	4	5	16.00	4.54~36.08	
	不眠症	17	5	6	29.41	10.31~55.96	
	うつ病	15	4	4	26.67	7.79~55.10	
	高血圧	13	5	8	38.46	13.86~68.42	
	高脂血症	11	3	4	27.27	6.02~60.97	
	自律神経失調	5	2	2	40.00	5.27~85.34	
	萎縮性外陰腔炎	3	0	0	0.00	0.00~70.76	
	脂質異常症	2	0	0	0.00	0.00~84.19	
	リウマチ性障害	2	1	1	50.00	1.26~98.74	
	早発閉経	2	0	0	0.00	0.00~84.19	
	アレルギー性鼻炎	2	0	0	0.00	0.00~84.19	
	本態性高血圧症	2	1	1	50.00	1.26~98.74	
	ほてり	2	1	1	50.00	1.26~98.74	
	耳鳴	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	甲状腺機能亢進症	1	1	1	100.00	2.50~100.00	
	甲状腺機能低下症	1	1	1	100.00	2.50~100.00	
	自己免疫性甲状腺炎	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	網膜出血	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	便秘	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	胃炎	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	無力症	1	1	1	100.00	2.50~100.00	
	脂肪肝	1	1	1	100.00	2.50~100.00	
	季節性アレルギー	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	C型肝炎	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	帯状疱疹	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	腔感染	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	血中コレステロール 増加	1	1	1	100.00	2.50~100.00	
	血中トリグリセリド 増加	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	関節痛	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	関節リウマチ	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	シェーグレン症候群	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	椎間板突出	1	1	1	100.00	2.50~100.00	
	筋骨格硬直	1	1	1	100.00	2.50~100.00	
本態性振戦	1	0	0	0.00	0.00~97.50		
片頭痛	1	1	1	100.00	2.50~100.00		
自律神経ニューロパ チー	1	0	0	0.00	0.00~97.50		
幻聴	1	0	0	0.00	0.00~97.50		
パニック障害	1	0	0	0.00	0.00~97.50		
統合失調症	1	0	0	0.00	0.00~97.50		
抑うつ症状	1	0	0	0.00	0.00~97.50		
不安障害	1	0	0	0.00	0.00~97.50		
緊張性膀胱	1	0	0	0.00	0.00~97.50		
卵巣障害	1	0	0	0.00	0.00~97.50		

\*Fisherの正確検定または $\chi^2$ 検定

MedDRA/J version 17.0

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者背景要因		症例数	副作用発現				検定* (p値)
			症例数	件数	症例率 (%)	95%信頼区間	
合併症内訳 (合併症 「あり」に 占める割合 (続き))	子宮留水症	1	1	1	100.00	2.50~100.00	
	乳房障害	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	喘息	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	子宮頸管 ポリープ切除	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
前治療薬	なし	275	57	72	20.73	16.09~26.00	0.439
	あり	77	19	21	24.68	15.56~35.82	
	不明	0	-	-	-	-	
前治療薬薬 効群 (前治療薬 「あり」に 占める割 合)	卵胞ホルモン及び 黄体ホルモン剤	49	12	13	24.49	13.34~38.87	
	混合ホルモン剤	19	5	6	26.32	9.15~51.20	
	他に分類されない代 謝性医薬品	11	4	5	36.36	10.93~69.21	
	ビタミンA及びD剤	5	1	1	20.00	0.51~71.64	
	避妊剤	2	0	0	0.00	0.00~84.19	
	生殖器官用剤（性病 予防剤を含む。）	1	1	1	100.00	2.50~100.00	
	カルシウム剤	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
併用薬剤	なし	205	35	39	17.07	12.19~22.94	0.018
	あり	147	41	54	27.89	20.82~35.88	
	不明	0	-	-	-	-	
併用薬剤薬 効群 (併用薬剤 「あり」に 占める割 合)	ビタミンA及びD剤	43	24	34	55.81	39.88~70.92	
	カルシウム剤	30	20	27	66.67	47.19~82.71	
	精神神経用剤	27	6	6	22.22	8.62~42.26	
	催眠鎮静剤、 抗不安剤	26	4	4	15.38	4.36~34.87	
	他に分類されない代 謝性医薬品	20	5	6	25.00	8.66~49.10	
	漢方製剤	16	3	3	18.75	4.05~45.65	
	卵胞ホルモン 及び黄体ホルモン剤	11	1	1	9.09	0.23~41.28	
	高脂血症用剤	10	4	5	40.00	12.16~73.76	
	血圧降下剤	7	3	4	42.86	9.90~81.59	
	混合ホルモン剤	6	1	1	16.67	0.42~64.12	
	ビタミンK剤	4	0	0	0.00	0.00~60.24	
	血管拡張剤	3	1	3	33.33	0.84~90.57	
	その他の循環器官用 薬	3	1	1	33.33	0.84~90.57	
	消化性潰瘍用剤	3	1	1	33.33	0.84~90.57	
	その他のアレルギー 用薬	3	0	0	0.00	0.00~70.76	
	その他の中枢 神経系用薬	2	0	0	0.00	0.00~84.19	
	その他の泌尿生殖器 官及び肛門用薬	2	0	0	0.00	0.00~84.19	
	無機質製剤	2	0	0	0.00	0.00~84.19	
	たん白アミノ酸製剤	2	0	0	0.00	0.00~84.19	
	抗てんかん剤	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	解熱鎮痛消炎剤	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	抗パーキンソン剤	1	0	0	0.00	0.00~97.50	

\*Fisherの正確検定または $\chi^2$ 検定

MedDRA/J version 17.0

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者背景要因		症例数	副作用発現				検定* (p値)
			症例数	件数	症例率 (%)	95%信頼区間	
併用薬剤効群 (併用薬剤「あり」に占める割合) (続き)	不整脈用剤	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	制酸剤	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	利胆剤	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	甲状腺、副甲状腺ホルモン剤	1	1	1	100.00	2.50~100.00	
	その他のホルモン剤 (抗ホルモン剤を含む。)	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	生殖器官用剤(性病予防剤を含む。)	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	寄生性皮膚疾患用剤	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	混合ビタミン剤(ビタミンA・D混合製剤を含む。)	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	糖類剤	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	止血剤	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	その他の血液・体液用薬	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	肝臓疾患用剤	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
初回1日 投与量(錠)	1未満	4	1	1	25.00	0.63~80.59	1.000
	1	342	74	89	21.64	17.39~26.38	
	1超	6	1	3	16.67	0.42~64.12	
平均1日 投与量 (錠/日)	1未満	18	14	16	77.78	52.36~93.59	<0.001
	1	327	61	74	18.65	14.58~23.31	
	1超	7	1	3	14.29	0.36~57.87	
総投与量 (錠)	100未満	96	30	38	31.25	22.18~41.52	<0.001
	100~300	49	17	21	34.69	21.67~49.64	
	301~600	37	13	14	35.14	20.21~52.54	
	601以上	170	16	20	9.41	5.48~14.83	
1日投与量変更	なし	327	62	76	18.96	14.86~23.64	<0.001
	あり	25	14	17	56.00	34.93~75.60	
	不明	0	-	-	-	-	
投与量 変更内訳 (1日投与 量変更「あり」に占める割合)	増量(減量なし)	1	0	0	0.00	0.00~97.50	<0.001
	増量後減量	0	-	-	-	-	
	減量(増量なし)	13	12	12	92.31	63.97~99.81	
	減量後増量	11	2	5	18.18	2.28~51.78	

\*Fisherの正確検定または $\chi^2$ 検定

MedDRA/J version 17.0

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

臨床的に重要な変動は認められていない

### 10. 過量投与

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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。

（解説）

本剤はPTP包装の錠剤であることから、投与時の注意を具体的に示した。

### 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

###### 15.1.1 ホルモン補充療法（HRT）と子宮内膜癌の危険性

卵胞ホルモン剤を長期間（約1年以上）使用した閉経期以降の女性では、子宮内膜癌になる危険性が対照群の女性と比較して高く、この危険性は、使用期間に相関して上昇し（1～5年間で2.8倍、10年以上で9.5倍）、黄体ホルモン剤の併用により抑えられる（対照群の女性と比較して0.8倍）との疫学調査の結果が報告されている<sup>38)</sup>。

（解説）

類薬の使用上の注意を参考に記載した。子宮内膜は卵胞ホルモンの作用により増殖し、黄体ホルモンの作用により分化することが知られている。外因性に卵胞ホルモンを投与することにより、卵胞ホルモン優位の状態が持続すると子宮内膜の分化機能に異常が起こり、子宮内膜癌が発生する可能性がある。しかし、卵胞ホルモンの子宮内膜への生物作用に拮抗する黄体ホルモンを併用することにより子宮内膜癌の発生率が低下し、卵胞ホルモンによる子宮内膜癌の発生を防止できることが知られている。E2 1.0mg/LNG 0.04mgを2年間投与した国内臨床試験において、子宮内膜増殖症は認められていない。

###### 15.1.2 HRTと乳癌の危険性

- (1) 米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験（Women's Health Initiative (WHI) 試験）の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.24）との報告がある<sup>28)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意差はない（ハザード比：0.80）との報告がある<sup>26,31)</sup>。[8.1参照]
- (2) 英国における疫学調査（Million Women Study (MWS)）の結果、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用している女性では、乳癌になる危険性が対照群と比較して有意に高くなり（2.00倍）、この危険性は、併用期間が長期になるに従って高くなる（1年未満：1.45倍、1～4年：1.74倍、5～9年：2.17倍、10年以上：2.31倍）との報告がある<sup>29)</sup>。[8.1参照]

###### 15.1.3 HRTと冠動脈性心疾患の危険性

米国におけるWHI試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して高い傾向にあり、特に服用開始1年後では有意に高くなる（ハザード比：1.81）との報告がある<sup>24)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して有意差はない（ハザード比：0.91）との報告がある<sup>26)</sup>。[2.5参照]

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 15.1.4 HRTと脳卒中の危険性

米国におけるWHI試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、脳卒中（主として脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.31）との報告がある<sup>25)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、脳卒中（主として脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.37）との報告がある<sup>26,27)</sup>。[2.5参照]

### 15.1.5 HRTと認知症の危険性

米国における65歳以上の閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験（WHI Memory Study（WHIMS））の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：2.05）との報告がある<sup>39)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意ではないが、高い傾向がみられた（ハザード比：1.49）との報告がある<sup>40)</sup>。

### 15.1.6 HRTと卵巣癌の危険性

- (1) 卵胞ホルモン剤を長期間使用した閉経期以降の女性では、卵巣癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなるとの疫学調査の結果が報告されている<sup>41-43)</sup>。
- (2) 米国におけるWHI試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において、卵巣癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意ではないが、高い傾向がみられた（ハザード比：1.58）との報告がある<sup>44)</sup>。

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

米国で実施された結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロン配合剤及び結合型エストロゲンを用いた大規模無作為化臨床試験（WHI試験）、並びに英国で実施された類薬を用いた大規模疫学調査（MWS）の結果に基づき記載した。

### 15.1.7 卵胞ホルモン剤の長期投与により、肝腫瘍が発生したとの報告がある。

(解説)

外国で類薬の長期投与により肝腫瘍が発生したとの報告があることから、本剤においても記載した。

### 15.1.8 高用量の卵胞ホルモン剤の投与により、プロラクチン分泌性の下垂体腫瘍（プロラクチノーマ）が増大したとの報告がある。

(解説)

外国で高用量の類薬によりプロラクチン分泌性の下垂体腫瘍（プロラクチノーマ）の増大を促進したとの報告があることから、本剤においても記載した。



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 15.1.9 HRTと胆のう疾患の危険性

米国におけるWHI試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において、胆のう疾患になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.59）との報告がある。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、胆のう疾患になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.67）との報告がある<sup>45)</sup>。

（解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

米国で実施された結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロン配合剤及び結合型エストロゲンを用いた大規模無作為化臨床試験（WHI試験）の結果に基づき記載した。

### (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」(P.21-22)を参照すること。

#### (2) 安全性薬理試験<sup>46)</sup>

試験項目	動物種	投与経路	E2/LNG配合剤	
			投与量 (mg/kg)	試験結果
1.一般症状観察	雌マウス (n=5)	経口	0.4/0.016 ~40/1.6	影響なし
2.中枢神経系				
(1) 自発運動	雌ラット (n=5)	経口	4/0.16 40/1.6	影響なし
(2) 麻酔及び痙攣誘発作用	雌マウス (n=5)	経口	4/0.16 40/1.6	影響なし
(3) ヘキソバルビタール誘発 睡眠	雄マウス (n=7)	経口	0.4/0.016 ~40/1.6	40/1.6でヘキソバ ルビタールによ る睡眠時間を有 意に延長
(4) 痙攣				
1) 電気刺激痙攣に対する抗 痙攣作用	雌マウス (n=7)	経口	4/0.16 40/1.6	影響なし
2) ペンテトラゾールの痙攣 誘発に対する作用	雌マウス (n=7)	経口	4/0.16 40/1.6	影響なし
(5) 鎮痛作用	雌マウス (n=7)	経口	4/0.16 40/1.6	影響なし
(6) 体温	雌マウス (n=7)	経口	4/0.16 40/1.6	影響なし
3.自律神経系 平滑筋 摘出回腸	雌モルモット (n=5)	<i>in vitro</i>	0.04/0.0016 ~4/0.16 µg/mL	4/0.16µg/mLで ACh、His、 BaCl <sub>2</sub> 、5-HTに よる収縮を有意 に抑制
4.呼吸・循環系 呼吸数、血圧、血流量、 心拍数、及び心電図	麻酔雌ラット (n=5)	静脈内	0.04/0.0016 0.4/0.16	影響なし
5.消化器系 腸管輸送能	雌マウス (n=7)	経口	4/0.16 40/1.6	影響なし
6.腎機能 尿量、電解質代謝	雌ラット (n=5)	経口	4/0.16 40/1.6	影響なし

すべての試験で被験物質を単回投与

ACh : アセチルコリン、His : ヒスタミン、BaCl<sub>2</sub> : 塩化バリウム、5-HT : セロトニン

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>47)</sup>

E2/LNG配合剤0.1、0.5及び2.0g/kg (E2/LNG 0.091/0.009、0.455/0.045及び1.818/0.182g/kg) 及びE2 1.8g/kgを1群5匹の雌ラットに単回投与し、14日間の観察後、剖検を行った。

0.1g/kg以上で摂餌量の減少が、2.0g/kgで体重増加抑制が認められた。2.0g/kgで認められた摂餌量の減少又は体重増加抑制の程度はE2 1.8g/kg単独投与群と同程度であったことから、これらの変化は主としてE2の影響によるものと考えられた。いずれの投与群においても死亡は観察されなかった。

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 4週間反復経口投与試験<sup>48)</sup>

E2/LNG配合剤0.02、0.4及び20.0mg/kg/日 (E2/LNG 0.0182/0.0018、0.364/0.036及び18.18/1.82mg/kg/日) 及びE2 18.2mg/kg/日を1群10匹の雌ラットに4週間経口投与した。

0.4mg/kg以上で総コレステロール及びリン脂質の減少、アルカリホスファターゼ活性の増加及び膈の偽妊娠様変化が認められた。

20.0mg/kgでは、これらに加えて体重増加抑制、摂餌量の減少、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット) の減少、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、フィブリノーゲン量の減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性の上昇、総たん白量の増加、アルブミン/グロブリン比の低下、子宮・肝臓・副腎及び下垂体重量の増加、胸腺及び卵巣重量の減少、子宮水腫、子宮扁平上皮化生、子宮筋層部肥厚、黄体数減少、下垂体前葉過形成、乳腺過形成及び乳汁分泌増加、胸腺萎縮、肝臓の散在性脂肪変性、副腎束状帯・網状帯肥大、脾臓褐色色素沈着、大腿骨海綿骨骨化亢進等が共通して認められた。

これらの所見は2週間の休薬によって軽減する方向にあり、可逆的であると考えられた。E2の18.2mg/kg (配合剤20mg/kgに含まれるE2量に相当) 単独投与によっても同様の所見が認められた。

血清中濃度を測定した結果、20.0mg/kg及びE2 18.2mg/kg投与群の血清中E2濃度に差はなく、E2の血清中濃度にLNGの配合投与の影響は認められなかった。

本試験におけるE2/LNGの無毒性量は0.02mg/kg (E2/LNG 0.0182/0.0018mg/kg) であった。

##### 6ヵ月反復経口投与試験<sup>49)</sup>

E2/LNG配合剤0.0012、0.06及び3.0mg/kg/日 (E2/LNG 0.0011/0.0001、0.0546/0.0054及び2.727/0.273mg/kg/日) 及びE2 2.730mg/kg/日を1群10匹の雌ラットに6ヵ月間経口投与した。

0.06mg/kg以上で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、下垂体及び副腎重量の増加、下垂体の大型化及び黄体数減少が認められた。3.0mg/kg投与群ではこれに加え、体重増加抑制、摂餌量の減少、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値) の減少、プロトロンビン時間の延長、アルブミン/グロブリン比の低下、総コレステロール及び遊離脂肪酸の減少、肝臓重量の増加、下垂体前葉過形成、乳腺過形成及び乳汁分泌増加等が認められた。E2の2.73mg/kg (配合剤3.0mg/kgに含まれるE2量に相当) 単独投与群においても同様の所見が認められた。本試験におけるE2/LNGの無毒性量は0.0012mg/kg (E2/LNG 0.0011/0.0001mg/kg) であった。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (3) 遺伝毒性試験

E2の遺伝毒性については既に多くの報告がある<sup>50)</sup>ことから新たな試験は実施しなかった。E2の遺伝毒性は厚生科学研究においてレビューされており<sup>51)</sup>、その報告書ではE2の遺伝毒性を疑わせるような結果が得られているものの、遺伝毒性の評価系として確立された試験においては陰性であると報告されている。更に、ステロイドホルモンの遺伝毒性に関する最近の報告では、E2、エストロン及びエストリオールは、ICH標準的組み合わせ試験において陰性であることが示されている<sup>50)</sup>。

E2の遺伝毒性に関して*in vitro*における結果は一貫していないものの、*in vivo*における変異原性の有無は明らかにされていない。

また、LNGの遺伝毒性はトリキュラー開発時\*のサルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターを用いた染色体異常試験及び雌アカゲザルの骨髄細胞を用いた小核試験、及びトリキュラー申請後に実施した不定期DNA合成試験、いずれにおいても陰性の結果であった。

\*経口避妊薬トリキュラー錠21/28（製造販売元 バイエル薬品株式会社）開発時の申請概要

### (4) がん原性試験

E2の実験動物への経口投与により腔、子宮、乳腺、精巣、リンパ組織及び骨組織（マウス）、下垂体及び乳腺（ラット）、腎臓（ハムスター）に腫瘍が発生することが報告されている<sup>52)</sup>。

LNGのラセミ体であるNGはマウス及びラットを用いたがん原性試験ではいずれも陰性を示した\*。LNGのイヌ7年間経口投与毒性試験で0.125mg/kgまで腫瘍発生率の増加は認められなかった\*が、0.5mg/kgではイヌに特異的な乳腺腫の増加が認められた<sup>53)</sup>。サル10年間経口投与毒性試験において、がん原性を示す変化は認められなかった\*。

NGとエチニルエストラジオールの配合剤\*又はエストロゲンとプロゲステロンを用いたがん原性試験の結果<sup>54)</sup>から、発がん性において予期しないE2とLNGの相互作用はないと考えられる。

\*経口避妊薬トリキュラー錠21/28（製造販売元 バイエル薬品株式会社）開発時の申請概要

### (5) 生殖発生毒性試験

E2/LNG配合剤の生殖発生毒性試験は実施していないが、ラットを用いたE2/LNG配合剤における単回及び反復経口投与毒性試験において認められた所見はE2に起因すると考えられること、また、げっ歯類ではエストロゲンへの感受性が高いことから、E2/LNG配合剤の生殖発生毒性についてもE2のエストロゲン作用が主として発現するものと推察される。

#### ラット妊娠前及び妊娠初期経口投与試験<sup>55,56)</sup>

E2 0.6mg/kg/日を最高に、0.1及び0.02mg/kg/日の3用量を1群22匹の雌ラットに1日1回交配前2週間経口投与し、無処置の雄ラットと同居させた。投与は交配前2週間から交配期間中及び妊娠7日まで実施し、妊娠21日に帝王切開した。

0.6mg/kgでE2のエストロゲン作用によると考えられる性周期の延長、黄体数の減少が認められた。胎児では、最高用量の0.6mg/kgにおいて着床後死亡率の増加傾向が認められた。受胎能及び生殖に対する無毒性量は0.1mg/kgであった。胎児に対する無毒性量は0.1mg/kgであった。ラット妊娠前経口投与試験において、ノルゲストレル（NG）3.0mg/動物（LNGとして約6.0mg/kg、ラット体重を250gとして換算）の用量で受胎率の低下が認められたが、この受胎率の低下は可逆的であった。

0.3mg/動物以下の用量では受胎率に影響は認められなかった。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

### ラット<sup>57-59)</sup>及びマウス<sup>58)</sup>器官形成期経口投与試験

エストラジオールの0.8mg/kg/日を最高に、0.1及び0.0125mg/kg/日の3用量を1群32～34匹の雌ラットに妊娠7～17日間の間、1日1回経口投与した。

0.8mg/kgで母動物の体重増加抑制、摂餌量の減少、妊娠期間の延長、胚・胎児死亡数の増加、胎児体重の減少及び生存出生児数の減少が観察されたが、催奇形性は認められなかった。無毒性量は母動物及び胎児では0.1mg/kgであった。F<sub>1</sub>出生児に対する無毒性量は離乳前は0.1mg/kg、離乳後は0.8mg/kgであった。F<sub>2</sub>胎児の無毒性量は0.8mg/kgであった。

器官形成期前半期にNG 1mg/kg (LNGとして0.5mg/kg) 投与により、マウスで膈開口の早期化が、ラット出生児で肛門生殖結節間距離の延長並びに精子未形成が、また、器官形成期後半期のNG 30mg/kg (LNGとして15mg/kg) 投与により、マウス及びラットで雌胎児の肛門生殖結節間距離の延長が観察された。

### ウサギ器官形成期経口投与試験<sup>60,61)</sup>

E2 0.2mg/kg/日を最高に、0.04及び0.01mg/kg/日の3用量を1群17～19匹の雌ウサギに妊娠6～18日間の間、1日1回経口投与した。

0.2mg/kgで流産、胚・胎児死亡数の増加及び生存胎児数の減少が認められたが、催奇形性は認められなかった。母動物及び胎児に対する無毒性量は0.04mg/kgであった。

LNGのウサギ器官形成期経口投与試験では、0.5mg/kgでは、胚・胎児に対する影響は認められなかった。

### ラット周産期及び授乳期経口投与試験<sup>62,63)</sup>

E2の2.5mg/kg/日を最高に、0.25及び0.025mg/kg/日の3用量を1群20～24匹の雌ラットに妊娠17日～分娩後21日間、1日1回経口投与した。

0.25mg/kg以上で難産による死亡、妊娠期間の延長、2.5mg/kgで体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。出生児への影響としては、0.25mg/kg以上で膈開口の早期化、2.5mg/kgで生存出生児数の減少、死亡出生児数の増加、出生率の低下、体重の増加抑制、尿道下裂(雌)、卵管形態異常、前立腺重量の減少等が認められた。F<sub>1</sub>交配では、2.5mg/kgで雌動物に交尾率及び妊娠率の低下並びに着床数の減少が、F<sub>2</sub>胎児では、2.5mg/kgで生存胎児数の減少が観察された。

#### (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：処方箋医薬品<sup>注</sup>

注) 注意一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：60ヵ月（外箱に使用期限を表示）

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

「Ⅷ.11. 適用上の注意」（P.49）を参照すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり（日本語版・英語版）：有り

### 6. 同一成分・同効薬

同効薬

ジュリナ錠

エストラーナテープ0.09mg、0.18mg、0.36mg、0.72mg

### 7. 国際誕生年月日

2006年2月16日

### 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

承認年月日：2008年10月16日

承認番号：22000AMX02369000

薬価基準収載年月日：2008年12月12日

販売開始年月日：2009年2月17日

### 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

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公示年月日：2018年3月29日

効能又は効果、用法及び用量等のいずれの承認内容も変更の必要なし

### 11. 再審査期間

6年（2008年10月16日～2014年10月15日）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 13. 各種コード

包 装	HOT(13桁)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	RSSコード
28錠×5	1188318010101	2482010F1026	620008557	(01) 14987341107991
28錠×10	1188318010102			(01) 14987341107984

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

番号	書 誌 事 項	PMID	資料番号
1)	バイエル薬品社内資料 [国内後期第Ⅱ / Ⅲ相臨床試験 : 骨粗鬆症] (2008年10月16日承認、CTD2.7.3、2.7.4)	-	B086973
2)	バイエル薬品社内資料 [探索的試験(LNG)] (2008年10月16日承認、 CTD2.7.3.4、2.7.4.3、2.7.4.4)	-	B090259
3)	バイエル薬品社内資料 [臨床薬理試験] (2008年10月16日承認、 CTD1.5.2.2.1)	-	B090255
4)	バイエル薬品社内資料 [探索的試験(E2)] (2008年10月16日承認、 CTD2.7.3.1、2.7.3.2)	-	B090258
5)	バイエル薬品社内資料 [薬理試験] (2008年10月16日承認、 CTD2.6.2.1、2.6.2.2)	-	B090309
6)	バイエル薬品社内資料 [非臨床試験 : エストラジオール(E2)のエストロゲン 活性] (2008年10月16日承認、CTD2.6.2.1、2.6.2.2)	-	B090264
7)	バイエル薬品社内資料 [薬物動態 : 国内第Ⅰ相試験 (単回投与)] (2008年10月16日承認、CTD2.7.2.2.2.1)	-	B086974
8)	バイエル薬品社内資料 [薬物動態 : 国内第Ⅰ相試験 (反復投与)] (2008年10月16日承認、CTD2.7.2.2.2.2)	-	B086975
9)	バイエル薬品社内資料 [食事の影響] (2008年10月16日承認、 CTD2.7.1.1.2.3、2.7.1.2.4)	-	B090268
10)	Kuhn W et al. : Arzneimittel Forschung 43 (9), 966-973(1993)	8240460	B033160
11)	バイエル薬品社内資料 [薬物速度論的パラメータ] (2008年10月16日 承認、CTD2.7.2.2.2.6、2.7.2.3.1.1)	-	B090274
12)	バイエル薬品社内資料 [薬物動態試験] (2008年10月16日承認、 CTD2.6.4.4、2.6.4.6)	-	B090280
13)	Toddywalla VS et al. : Adv Contracept 11(4), 285-294(1995)	8659313	B026866
14)	Erwin PC : Fam Plann Perspect 26 (1), 26-33(1994)	8174693	B023640
15)	Patel SB et al. : Adv Contracept 10(4), 249-255(1994)	7740991	B020601
16)	Mutzel W et al. : Pharmacology of Steroid Contraceptive Drugs (Raven), 137-144(1977)	-	B022811
17)	宮川和美ら : 日獨医報 36(3-4), 672-678(1991)	-	B021934
18)	Fotherby K : Clin Pharmacokinet 28 (3), 203-215(1995)	7758251	B020647
19)	Kuhl H et al. : Maturitas 12(3), 171-197(1990)	2170822	B033476
20)	Sandberg AA et al. : J Clin Invest 36(8), 1266-1278(1957)	13463090	B033497
21)	Sisenwine SF et al. : Drug Metab Dispos 3(3), 180-188(1975)	238817	B022814
22)	Humpel M et al. : Contraception 16(2), 199-215(1977)	-	B021549
23)	Holmberg L et al. : Lancet 363 (9407), 453-455(2004)	14962527	B033240
24)	Manson JE et al. : N Engl J Med 349(6), 523-534(2003)	12904517	B033051
25)	Wassertheil-Smoller S et al. : JAMA 289(20), 2673-2684(2003)	12771114	B033053
26)	Anderson GL et al. : JAMA 291(14), 1701-1712(2004)	15082697	B033124
27)	Hendrix SL et al. : Circulation 113(20), 2425-2434(2006)	16702472	B033199
28)	Chlebowski RT et al. : JAMA 289(24), 3243-3253(2003)	12824205	B033241
29)	Beral V et al. : Lancet 362(9382), 419-427(2003)	12927427	B033050
30)	Anderson GL et al. : Maturitas 55(2), 103-115(2006)	16815651	B033493
31)	Stefanick ML et al. : JAMA 295(14), 1647-1657(2006)	16609086	B033200
32)	Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer : Lancet 350 (9084), 1047-1059(1997)	10213546	B032322
33)	Jick H et al. : Lancet 348(9033), 981-983(1996)	8855853	B032160
34)	Daly E et al. : Lancet 348(9033), 977-980(1996)	8855852	B032161
35)	The Writing Group for the PEPI Trial : JAMA 273(3), 199-208(1995)	7807658	B032337
36)	Martindale "The complete Drug Reference" 32th edition, pp1436(1999)	-	B065367
37)	守 隆夫ら : 医学のあゆみ 95 (11), 599 (1975)	-	B025755



## XI. 文 献

- |   |          |         |
|---|----------|---------|
| 38) Grady D et al. : Obstet Gynecol 85(2), 304-313(1995)                    | 7824251  | B032916 |
| 39) Shumaker SA et al. : JAMA 289(20), 2651-2662(2003)                      | 12771112 | B033054 |
| 40) Shumaker SA et al. : JAMA 291(24), 2947-2958(2004)                      | 15213206 | B033242 |
| 41) Rodriguez C et al. : JAMA 285(11), 1460-1465(2001)                      | 11255422 | B032921 |
| 42) Lacey JV et al. : JAMA 288(3), 334-341(2002)                            | 12117398 | B033005 |
| 43) Beral V et al. : Lancet 369(9573), 1703-1710(2007)                      | 17512855 | B033518 |
| 44) Anderson GL et al. : JAMA 290(13), 1739-1748(2003)                      | 14519708 | B033163 |
| 45) Cirillo DJ et al. : JAMA 293(3), 330-339(2005)                          | 15657326 | B033156 |
| 46) バイエル薬品社内資料 [一般薬理試験] (2008年10月16日承認、CTD2.6.2.4.2)                        | -        | B087029 |
| 47) バイエル薬品社内資料 [単回投与毒性試験：ラット経口投与] (2008年10月16日承認、CTD2.6.6.2.3)              | -        | B087030 |
| 48) バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性試験：ラット4週間経口投与] (2008年10月16日承認、CTD2.6.6.3.3.1)         | -        | B087031 |
| 49) バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性試験：ラット6箇月经口投与] (2008年10月16日承認、CTD2.6.6.3.3.2)         | -        | B087032 |
| 50) Joosten HF : Toxicol Lett 151(1), 113-134(2004)                         | 15177647 | B033664 |
| 51) 林裕造ら：畜水産食品中残留ホルモンのヒト健康に及ぼす影響に関する研究，平成11年度厚生科学研究報告書                      | -        | B065377 |
| 52) IARC Monographs 21, 279-326(1979)                                       | 120836   | B033867 |
| 53) バイエル薬品社内資料 [特殊毒性試験：がん原性試験] (2008年10月16日承認、CTD2.6.6.5.2)                 | -        | B087037 |
| 54) IARC Monographs S7, 297-308(1987)                                       | 3617927  | B026899 |
| 55) バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験：ラット妊娠前及び妊娠初期経口投与] (2008年10月16日承認、CTD2.6.6.6.2.1.1) | -        | B087033 |
| 56) Peterson DL et al. : Int J Fertil 10(4), 327-332(1965)                  | 5842643  | B026782 |
| 57) バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験：ラット器官形成期経口投与] (2008年10月16日承認、CTD2.6.6.6.1.2.1)     | -        | B087034 |
| 58) 江角吉造ら：薬物療法 4(12), 2003-2015(1971)                                       | -        | B025946 |
| 59) Edgren RA et al. : Int J Fertil 13(3), 209-214(1968)                    | 5669549  | B026900 |
| 60) バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験：ウサギ器官形成期経口投与] (2008年10月16日承認、CTD2.6.6.6.1.2.2)     | -        | B087035 |
| 61) Heinecke H et al. : Exp Clin Endocrinol 81(2), 206-209(1983)            | 6682796  | B026913 |
| 62) バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験：ラット周産期及び授乳期経口投与] (2008年10月16日承認、CTD2.6.6.6.1.3)    | -        | B087036 |
| 63) Clancy DA et al. : Int J Fertil 13(2), 133-141(1968)                    | 5645534  | B026914 |

### 2. その他の参考文献

特になし

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

ドイツでのみ発売されている（2017年11月現在）

ドイツにおける添付文書の概要

販売名	Wellnara
会社名	Jenapharm GmbH & Co. KG
剤形	フィルムコーティング錠
承認年月 販売年月	2006年2月 2007年9月
効能・効果	閉経後1年以上経過した閉経女性のエストロゲン欠乏症に対するホルモン補充療法
用法・用量	1日1錠を服用する。1治療周期28日とする。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下の通りである。外国での承認状況とは異なる。

[効能・効果]

閉経後骨粗鬆症

[用法・用量]

通常、成人に対し1日1錠を経口投与する。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XIII. 備 考

---

その他の関連資料

なし



**Bayer**

製造販売元 [資料請求先]

**バイエル薬品株式会社**

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://byl.bayer.co.jp/>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)

PP-WEL-JP-0005-29-08

資料記号 **WEL190401**