

2018年11月改訂（第16版）

日本標準商品分類番号
872479

## 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（1998年9月）に準拠して作成

結合型エストロゲン製剤
処方箋医薬品
<b>プレマリン<sup>®</sup>錠0.625mg</b>
<b>PREMARIN<sup>®</sup> TABLETS 0.625mg</b>
結合型エストロゲン錠

剤形	錠剤（糖衣錠）
規格・含量	1錠中 結合型エストロゲン0.625mg含有
一般名	和名：結合型エストロゲン 洋名：Conjugated Estrogens
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造・輸入承認年月日：1999年 3月 9日 薬価基準収載年月日：1965年12月 1日 発売年月日：1999年 8月
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL： FAX：

本IFは2013年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

## 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

### 3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

### 4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤の特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の特徴及び有用性 .....	1
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>
1. 販売名 .....	2
2. 一般名 .....	2
3. 構造式又は示性式 .....	2
4. 分子式及び分子量 .....	3
5. 化学名（命名法） .....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	3
7. CAS登録番号 .....	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>
1. 有効成分の規制区分 .....	4
2. 物理化学的性質 .....	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	4
4. 有効成分の確認試験法 .....	5
5. 有効成分の定量法 .....	5
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>
1. 剤形 .....	6
2. 製剤の組成 .....	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	7
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	7
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	7
7. 混入する可能性のある夾雑物 .....	7
8. 溶出試験 .....	7
9. 生物学的試験法 .....	7
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	7
11. 製剤中の有効成分の定量法 .....	7
12. 力価 .....	8
13. 容器の材質 .....	8
14. その他 .....	8
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>9</b>
1. 効能又は効果 .....	9
2. 用法及び用量 .....	9
3. 臨床成績 .....	9
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>11</b>
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	11
2. 薬理作用 .....	11

<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>12</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	12
2. 薬物速度論的パラメータ .....	13
3. 吸収 .....	13
4. 分布 .....	14
5. 代謝 .....	14
6. 排泄 .....	15
7. 透析等による除去率 .....	15
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>16</b>
1. 警告内容とその理由 .....	16
2. 禁忌内容とその理由 .....	16
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	17
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	17
5. 慎重投与内容とその理由 .....	17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	18
7. 相互作用 .....	18
8. 副作用 .....	19
9. 高齢者への投与 .....	22
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	22
11. 小児等への投与 .....	22
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	22
13. 過量投与 .....	22
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） .....	23
15. その他の注意 .....	23
16. その他 .....	25
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>26</b>
1. 一般薬理 .....	26
2. 毒性 .....	26
<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b> .....	<b>27</b>
1. 有効期間又は使用期限 .....	27
2. 貯法・保存条件 .....	27
3. 薬剤取扱い上の注意点 .....	27
4. 承認条件 .....	27
5. 包装 .....	27
6. 同一成分・同効薬 .....	27
7. 国際誕生年月日 .....	27
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号 .....	27
9. 薬価基準収載年月日 .....	27
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 .....	28
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	28
12. 再審査期間 .....	28
13. 長期投与の可否 .....	28
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード .....	28
15. 保険給付上の注意 .....	28

<b>XI. 文献</b> .....	<b>29</b>
1. 引用文献 .....	29
2. その他の参考文献 .....	29
<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>30</b>
主な外国での発売状況 .....	30
<b>XIII. 備考</b> .....	<b>31</b>
その他の関連資料 .....	31

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

結合型エストロゲンの起源は 1929 年アメリカでの Glimm & Wadehn による通常の有機溶媒では抽出されない水溶型で尿中に排泄されるエストロゲンとしての発見にある。その後、妊馬尿を抽出源として Grant らが医薬品として開発し、1941 年から市販された。

本剤は内分泌学的補充療法に使用される他、止血作用を有する薬剤であり、本邦ではアイヤースト・ラボラトリー（米）（現米国ファイザー社）との提携のもと、1964 年東洋醸造株式会社（現旭化成ファーマ株式会社）が 0.625mg 錠及び 1.25mg 錠の承認を取得し、旭化成ファーマ株式会社が国内向け製品の製造を行っていたが、本剤の世界的な規格の統一化を目的として、1999 年日本ワイズレダリー株式会社（現ファイザー株式会社）が 0.625mg 錠の承認を取得した。

その後、一部処方変更で溶出性を改良した新製剤が 2013 年 12 月 27 日に承認された。

### 2. 製品の特徴及び有用性

- ・本剤は天然の結合型エストロゲン製剤で、経口投与においても高いエストロゲン活性を示す。
- ・一般にプレマリンは作用が緩和であり、子宮や卵巣、膣などの標的臓器に過剰な刺激がないといわれており、内因性エストロゲンの様に生理的である。
- ・機能性子宮出血に対してエストロゲンのアンバランスを是正し、すみやかな止血効果を発揮する。
- ・卵巣欠落症状、更年期障害に対して中枢系に作用し、自律神経系の異常を正す。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

プレマリン<sup>®</sup>錠 0.625mg

(2) 洋名

PREMARIN<sup>®</sup> TABLETS 0.625mg

(3) 名称の由来

妊馬尿 (Pregnant mare urine) からの抽出物

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

結合型エストロゲン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Estrogens, Conjugated (JAN)

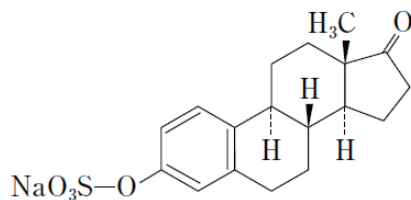
Conjugated Estrogens (USAN)

### 3. 構造式又は示性式

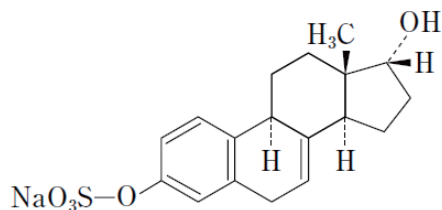
プレマリンは、結合型エストロゲンと呼ばれる天然水溶性のエストロゲン複合体で、主としてエストロン硫酸エステルナトリウム、エクイリン硫酸エステルナトリウム、17 $\alpha$ -ジヒドロエクイリン硫酸エステルナトリウムからなる混合物である。

<参考>

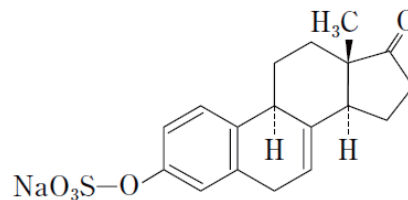
エストロン硫酸エステルナトリウム



17 $\alpha$ -ジヒドロエクイリン硫酸エステルナトリウム



エクイリン硫酸エステルナトリウム



#### 4. 分子式及び分子量

<参考>

	分子式	分子量
エストロン硫酸エステルナトリウム	$C_{18}H_{21}O_5SNa$	372.42
エクイリン硫酸エステルナトリウム	$C_{18}H_{19}O_5SNa$	370.40
17 $\alpha$ -ジヒドロエクイリン硫酸エステルナトリウム	$C_{18}H_{21}O_5SNa$	372.42

#### 5. 化学名（命名法）

混合物のため記載なし

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

#### 7. CAS 登録番号

結合型エストロゲン：12126-59-9



---

### III. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 有効成分の規制区分

該当しない

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄褐色の粉末である。

##### (2) 溶解性

該当資料なし

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

240～243℃

##### (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

該当資料なし

#### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

各条件下での経時変化（残存率）

保存条件	保存期間	保存形態*	結果
室温	90日	無色瓶、密栓	変化なし
37℃	90日	無色瓶、密栓	変化なし
45℃	90日	無色瓶、密栓	変化なし
30℃、80%RH	90日	無色瓶、密栓	変化なし

上の表の通り、いずれの保存条件下においても含量の低下はなく、安定であった。

\*注射用バイアルに結合型エストロゲンとして20.0mgに相当する粉末を充填し、ゴム栓をした後アルミキャップで完全にシールして保存。

4. 有効成分の確認試験法

ガスクロマトグラフィー

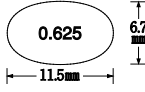


5. 有効成分の定量法

ガスクロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

販売名	プレマリン錠 0.625mg		
成分・含量 (1錠中)	結合型エストロゲン 0.625mg		
色・剤形	白色・糖衣錠		
外形 ・ 大きさ	上面	下面	側面
			
重量	216mg		

#### (2) 製剤の物性

崩壊試験（日局第1液）：37～55分

#### (3) 識別コード

0.625

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

#### (5) 酸価、ヨウ素価等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中結合型エストロゲン 0.625mg を含有する。

#### (2) 添加物

乳糖水和物、第三リン酸カルシウム、結晶セルロース、粉末セルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 400、酸化チタン、ポリソルベート 80、カルナウバロウ

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性

測定項目：性状（外観）、類縁物質、水分、溶出性、含量

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
加速試験	40°C/75%RH	PTP 包装+ピロー包装	6 ヶ月	変化なし
光安定性試験	総照度 120 万 Lux・h 以上 総近紫外 放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup> 以上	PTP 包装		変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

8. 溶出試験

試験法：日局一般試験法の溶出試験法（パドル法）

9. 生物学的試験法

該当資料なし

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

ガスクロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

ガスクロマトグラフィー

12. 力価

該当資料なし

13. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

14. その他

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

卵巣欠落症状  
卵巣機能不全症  
更年期障害  
膣炎（老人、小児および非特異性）  
機能性子宮出血

### 2. 用法及び用量

結合型エストロゲンとして、通常成人 1 日 0.625～1.25mg を経口投与する。  
機能性子宮出血又は膣炎に対しては、1 日 0.625～3.75mg を経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

総症例 1,335 例における臨床成績の概要は次のとおりである。

##### 1. 更年期障害、卵巣欠落症状

更年期障害及び卵巣摘除術後などの卵巣欠落症状を呈する 705 例に対する有効率は、55.7% (393/705) であり、特に潮紅感、のぼせ、不眠、めまい及び発汗などに高い改善率が認められた。

##### 2. 卵巣機能不全症

第 1 度無月経、第 2 度無月経、無排卵周期症などの不妊症 167 例（結合型エストロゲン注射剤併用 78 例を含む）に対する排卵率は 34.1% (57/167) であった。

##### 3. 老人性膣炎

老人性膣炎 121 例に対する有効率は 81.8% (99/121) であった。

##### 4. 機能性子宮出血

機能性子宮出血 342 例（結合型エストロゲン注射剤併用 127 例を含む）に対する有効率は 88.3% (302/342) であった。

#### <参考>

##### 1. 更年期障害

更年期障害 199 例を対象とした検討では、CMI (Cornell Medical Index) 健康調査表 (阿部変法) による神経症型 32 例を除いた 167 例で、0.625mg/日で 36.7%、1.25mg/日で 61.2% の愁訴の改善が認められた。<sup>1)</sup>

##### 2. 老人性膣炎

老人性膣炎 17 例に 1 日 2.5mg、14 日間投与した結果、自覚症状 (帯下感、そう痒、出血) 及び他覚症状 (帯下症状・量、膣壁所見、膣内清浄度・細菌) の改善が認められた。<sup>2)</sup>

##### 3. 機能性子宮出血

機能性子宮出血 23 例に 1 日 1.25mg を投与した結果、3 日までに 69%、4 日までに 91% の症例で止血効果が認められた。<sup>3)</sup>

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験<sup>4)</sup>

<参考>

対 象：子宮癌で両側卵巣摘出後の卵巣欠落症状を訴えた患者 53 例

使用薬剤：（治験薬）結合型エストロゲン 0.625mg

（対照薬）プラセボ

投与方法：1 日 1 回午前中に 2 錠内服、前服薬期間 3 週間

効果判定：プレマリン投与群 26 例

症例数 プラセボ投与群 27 例

脱落 12 例（再来せず、対象外疾患）

結 果：心理状態の正常な患者において、プレマリン群はプラセボ群に比して有意に高い改善率であった。又、プレマリン投与群では心理状態の異常な患者に比し心理状態の正常な患者は、有意の差をもって卵巣欠落症状の改善効果を示している。

4) 森 一郎ほか：産科と婦人科 41 (6) : 763, 1974 [L70010001583]

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

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

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

エストラジオール系薬剤:	エチニルエストラジオール、メストラノール、エストラジオール安息香酸エステル、エストラジオールプロピオン酸エステル、ウンデシレン酸エストラジオール、シピオン酸エストラジオール
エストリオール系薬剤:	エストリオール、プロピオン酸エストリオール、エストリオール-3-ベンゾエート-16, 17-ジアセテート
スチルベストロール系薬剤:	スチルベストロールジフォスフェート（フォスフェストロール）、ジエチルスチルベストロールスルホン酸カリウム
ヘキストロール系薬剤:	ヘキストロール

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

子宮、卵巣、膣、乳腺、性中枢などのエストロゲンレセプターに結合し、作用が出現すると考えられている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

エストロゲン作用

##### 1) 膣スメアに対する作用

本剤は、Allen-Doisy 法によると、 $17\beta$ -estradiol 硫酸塩の 1/2.5 (ラット：皮下)、1/1.5 (ラット：経口) の活性を有し、マウスでは本剤の方が強い活性を示す。<sup>5)</sup>

##### 2) 子宮に対する作用

子宮重量を 100% 増加させる本剤の活性は、 $17\beta$ -estradiol 硫酸塩の 1/5 (ラット：皮下)、1/2.5 (ラット：経口)、1/25 (マウス：皮下)、4 倍 (マウス：経口) であり、経口投与時で高い活性を示す。<sup>5)</sup>

##### 3) ゴナドトロピン抑制作用

本剤は、 $17\beta$ -estradiol 硫酸塩の 1/6 (ラット：経口) の活性を示す。<sup>5)</sup>



## 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<sup>6)</sup>

エストロン：9時間

エクイリン：6時間

#### (3) 通常用量での血中濃度

健康閉経後女性 72 例に結合型エストロゲン 1.25mg (プレマリン錠 0.625mg 2錠) を空腹時に単回経口投与したとき、非抱合型エストロゲンであるエストロン (ベースラインで補正) 及びエクイリンは、それぞれ投与後 9 及び 6 時間で最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) に達し、消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 14 及び 9 時間であった。<sup>6)</sup>

図 非抱合型エストロゲンの血漿中濃度推移  
(平均値±標準偏差)

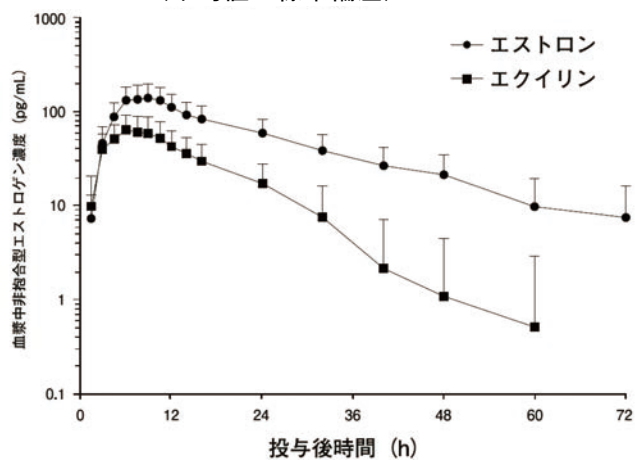


表 非抱合型エストロゲンの薬物動態パラメータ

	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (pg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
エストロン	9.0 (4.5-24.0)	148.2 (37)	3229 (36)*	14.2 (4.5)*
エクイリン	6.0 (3.0-10.5)	66.9 (42)	1263 (41)**	9.3 (3.0)**

N=72 (\*N=59、\*\*N=36)、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は幾何平均値 (変動係数%)、 $T_{max}$  は中央値 (範囲)、 $t_{1/2}$  は算術平均値 (標準偏差)

#### (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 吸収速度定数

該当資料なし

### (2) バイオアベイラビリティ

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

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) 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) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

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

#### 5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>

結合型エストロゲンの主要成分であるエクイリン硫酸 Na 及びエストロン硫酸 Na を経口投与し、エストロゲンを遊離型、グルクロン酸抱合型、硫酸抱合型に分画して測定した結果、毎日の排泄のうち 50～80%がグルクロン酸分画、5～20%が硫酸分画に認められている。<sup>7)</sup>

(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

尿排泄

<参考>

外科的に去勢された女性に対し、結合型エストロゲン 2.5mg を経口投与した場合、投与後 24 時間及び 48 時間でもかなりの量が尿中に排泄され、特にエストリオール分画の増加傾向が認められた。<sup>8)</sup>

### (2) 排泄率

<参考>

外科的に去勢された女性に結合型エストロゲン 2.5mg 経口投与すると、1 時間あたりの排泄量は、最初 12 時間は約 0.5  $\mu$ g、24 時間後約 4  $\mu$ g、48 時間後約 2  $\mu$ g である。<sup>8)</sup>

外国人のデータであるが、結合型エストロゲンを 1.25mg/日、閉経後の女性 3 例に連日経口投与し、尿中エストロゲン及びその代謝物の排泄が定常状態（投与開始後 17～19 日）に至った時点での尿中排泄率（投与 24 時間）は、17 $\alpha$ -エストラジオール 48.6%、エストロン 25.5%、17 $\alpha$ -ジヒドロエクイレニン 16.3%が主なものであった。<sup>9)</sup>

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

該当資料なし

### (3) 直接血液灌流

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

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) エストロゲン依存性腫瘍（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。〕
- (2) 乳癌の既往歴のある患者
- (3) 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。〕
- (4) 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〔「その他の注意」の項参照〕
- (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (7) 重篤な肝障害のある患者〔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。〕
- (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。〕
- (9) 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ため。〕

#### <解説>

- (1) ヒトにおいてエストロゲン剤が乳癌及び子宮内膜癌の危険率を上昇させるとの報告がある。<sup>10)</sup>
- (2) 外国において、乳癌の既往の有無によるホルモン補充療法の乳癌発症リスクの違いについての疫学調査の結果、乳癌の既往を有する女性では既往の無い女性に比べ、乳癌発症リスクが高かったことが報告されたため記載した。
- (4) エストロゲンの高投与量の使用が血栓性静脈炎、肺塞栓症の危険率を上昇させることが示されている。<sup>10)</sup>
- (7) 外国において、肝疾患のある患者ではエストロゲンの代謝を減少させ、遊離ホルモン値が上昇することが報告され、また、エストロゲンは胆汁うっ滞を引き起こし、胆汁うっ滞性黄疸に至る可能性があることも報告されたため記載した。
- (8) 診断の確定していない異常性器出血のある患者は、子宮内膜癌による異常性器出血であることも考えられることから、癌でないことを確認した上で本剤を投与する必要があるため、診断の確定しない場合は禁忌とした。
- (9) 細胞異型を伴う子宮内膜増殖症は子宮体癌の前駆病変の可能性のあることから、2011年11月に、エストロゲン作用を有する他の製剤において、細胞異型を伴うか否かの判断がされていない未治療の子宮内膜増殖症患者も含め禁忌とされた。今般、エストロゲン作用を有する製剤全般に対して、同様の禁忌を追記するよう指示があり記載した。

### 3. 効能・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・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

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 子宮内膜症のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (3) 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。〕
- (4) 心疾患・腎疾患のある患者、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、これらの疾患を悪化させるおそれがある。〕
- (5) てんかんの患者〔症状を悪化させることがある。〕
- (6) 糖尿病患者〔耐糖能を低下させるおそれがあるので十分管理を行いながら使用すること。〕
- (7) 手術前 4 週以内又は長期臥床状態の患者〔血液凝固能が亢進し、血管系の副作用の危険性が高くなるおそれがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〕
- (8) 思春期前の少女〔「小児等への投与」の項参照〕
- (9) 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。〕
- (10) 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。〕
- (11) 片頭痛の患者〔症状を悪化させるおそれがある。前兆を伴う片頭痛は虚血性脳卒中を有するおそれがある。〕

#### <解説>

- (1) 肝障害のある患者ではエストロゲンが十分に代謝されないことがある。<sup>10)</sup>
- (4) エストロゲンは体液貯留の原因となることがあるため、これらの病態の悪化をきたすおそれがある。<sup>10)</sup>
- (7) 外国において、経口避妊剤を 6 ヶ月間服用後中止し、服用前、服用 6 ヶ月目（中止時点）、中止後 1、2、4、6、8、12 週に血液凝固系検査を行った結果、凝固系検査値が服用前値に回復するには服用中止後 4 週間が必要であったことから、手術の 4 週間前には経口避妊剤を服用すべきでないとして報告されている。<sup>11)</sup> また、長期臥床状態の患者では血栓症のリスクが高まることが知られている。
- (11) 前兆の有無に関わらず片頭痛の症状を悪化させる可能性があることと、前兆を伴う片頭痛の患者は虚血性脳卒中のリスクがあることを注意喚起することとした。<sup>12)</sup>

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- (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、本剤の投与にあたっては、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、漫然と長期投与を行わないこと。  
[「その他の注意」の項参照]
- (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。
- (3) 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。
  - 1) 血栓症の初期症状  
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、四肢麻痺等）、急性視力障害等
  - 2) 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>

- (2) 病歴（特に乳癌、子宮内膜癌）や家族素因（特に乳癌）等の問診を行い、本剤投与の適応と禁忌について考慮する。  
長期間のエストロゲン療法により、乳癌、子宮内膜癌のリスクが上昇するとの報告があるので、これら癌の早期発見のため、定期的な検診を行い、特に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こと。
- (3) 本剤による「血栓症」の副作用が報告されたため、血栓症の初期症状、リスクの高まる状態について注意を喚起した。

## 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

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
イプリフラボン	エストロゲン作用（帯下、不正出血、経血量の変化等）が増強する可能性がある。	エストロゲンの作用を増加させる。
血糖降下剤 グリベンクラミド グリクラジド アセトヘキサミド等	血糖降下剤の作用が減弱することがあるので、併用する場合には血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意すること。	エストロゲンは耐糖能を低下させ、血糖を上昇させる作用が認められている。
副腎皮質ホルモン プレドニゾン等	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	エストロゲンはこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。

### <解説>

副腎皮質ホルモン：本剤は副腎皮質ホルモンの代謝を抑制し、作用を増強するとの報告に基づき記載した。<sup>13)</sup>

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

#### 1) 重大な副作用と初期症状

##### 重大な副作用

**血栓症（頻度不明）**：血栓症あるいは血栓塞栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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、四肢麻痺等）、急性視力障害等の初期症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### <解説>

従前より「重大な副作用」の項に「血栓症」を記載していたが、本剤による「血栓症」の副作用が報告されたことから、注意をより喚起するため事務連絡が出された。



2) その他の副作用

	頻度不明
電解質代謝 <sup>注1)</sup>	ナトリウムや体液の貯留（浮腫、体重増加等）
生殖器	帯下増加、不正出血、経血量の変化
乳房	乳房痛、乳房緊満感
過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹、蕁麻疹、血管浮腫
消化器	腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振、膵炎
皮膚	色素沈着、脱毛
精神神経系	頭痛、めまい
肝臓	肝機能障害（AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P上昇等）
呼吸器	呼吸困難
循環器	血圧低下

注1：特に大量継続投与によりあらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

注2：発現した場合には投与を中止すること。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<参考>項目別副作用発現率及び臨床検査値異常（副作用として）一覧

	国内 (58 論文)		国外 (54 論文)		計		
	男	女	男	女	男	女	計
調査症例数	53	2077	555	3747	608	5824	6432
副作用発現件数	10	236	365	580	375	816	1191
副作用の種類	副作用発現件数 (%)						
過敏症		11		4		15	15
発疹・じんま疹		11 (0.53)		4 (0.11)		15 (0.26)	15 (0.23)
精神神経系		6		61		67	67
頭痛		1 (0.05)		35 (0.93)		36 (0.62)	36 (0.56)
めまい				6 (0.16)		6 (0.10)	6 (0.09)
傾眠		3 (0.14)		9 (0.24)		12 (0.21)	12 (0.19)
いらいら				2 (0.05)		2 (0.03)	2 (0.03)
不眠		1 (0.05)				1 (0.02)	1 (0.02)
無力感		1 (0.05)		3 (0.08)		4 (0.07)	4 (0.06)
悪夢				1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
知覚異常				1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
夜間の足の痙攣				4 (0.11)		4 (0.07)	4 (0.06)
子宮		134		87		221	221
消退出血		85 (4.09)		52 (1.39)		137 (2.35)	137 (2.13)
子宮不正出血		7 (0.34)		2 (0.05)		9 (0.15)	9 (0.14)
性器出血		27 (1.30)		28 (0.75)		55 (0.94)	55 (0.86)
月経困難増悪		1 (0.05)		1 (0.03)		2 (0.03)	2 (0.03)
月経不順		7 (0.34)		2 (0.05)		9 (0.15)	9 (0.14)
性器分泌物増加		5 (0.24)		1 (0.03)		6 (0.10)	6 (0.09)
性器分泌物停滞				1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
帯下増加		1 (0.05)				1 (0.02)	1 (0.02)
生理量減少		1 (0.05)				1 (0.02)	1 (0.02)
乳房	10	44	197	324	207	368	575
乳腺炎				62 (1.65)		62 (1.06)	62 (0.96)
乳房疼痛・緊張		22 (1.06)	9 (1.62)	179 (4.78)	9 (1.48)	201 (3.45)	210 (3.26)
乳房大のう腫				41 (1.09)		41 (0.70)	41 (0.64)
乳房肥大	1 (1.89)		6 (1.08)	9 (0.24)	7 (1.15)	9 (0.15)	16 (0.25)
乳房過敏	5 (9.43)	22 (1.06)	6 (1.08)	12 (0.32)	11 (1.81)	34 (0.58)	45 (0.70)
乳房着色				21 (0.56)		21 (0.36)	21 (0.33)
女性化乳房	4 (7.55)		179 (31.7)		180 (29.6)		180 (2.80)
電解質			2	27	2	27	29
浮腫			2 (0.36)	25 (0.67)	2 (0.33)	25 (0.43)	27 (0.42)
高カルシウム血症				2 (0.05)		2 (0.03)	2 (0.03)
消化器		35	1	40	1	75	76
胃腸障害		24 (1.16)		1 (0.03)		25 (0.43)	25 (0.39)
悪心・嘔吐		5 (0.24)	1 (0.18)	34 (0.91)	1 (0.16)	39 (0.67)	40 (0.62)
食欲不振				1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
消化不良		2 (0.10)		3 (0.08)		5 (0.09)	5 (0.08)
便秘		2 (0.10)		1 (0.03)		3 (0.05)	3 (0.05)
口が粘る		2 (0.10)				2 (0.03)	2 (0.03)
その他		6	165	37	165	43	208
性欲亢進		1 (0.05)		21 (0.56)		22 (0.37)	22 (0.34)
性欲減退			162 (29.2)		162 (26.6)		162 (2.52)
腋下着色				2 (0.05)		2 (0.03)	2 (0.03)
胸痛				5 (0.13)		5 (0.09)	5 (0.08)
腰部不快感				5 (0.13)		5 (0.09)	5 (0.08)
脱毛		1 (0.05)				1 (0.02)	1 (0.02)
失禁				4 (0.11)		4 (0.07)	4 (0.06)
嘔声		1 (0.05)				1 (0.02)	1 (0.02)
鼻出血		1 (0.05)				1 (0.02)	1 (0.02)
下腹部不快感		2 (0.10)	3 (0.54)		3 (0.49)	2 (0.03)	5 (0.08)

器官別（過敏症、精神神経系等）の小計は、副作用発現件数を集計した。

再評価時の文献調査結果をもとに集計記載した。

(3) 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

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

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

<解説>

妊娠マウスに卵胞ホルモン 0.01mg/kg、0.02mg/kg を経口投与した場合、0.02mg/kg 投与で児の膈上皮の持続性角化<sup>14)</sup>、著しい子宮内膜上皮の増殖<sup>15)</sup>を認めた。

11. 小児等への投与

卵胞ホルモン剤の投与により骨端の早期閉鎖を来すおそれがあるので、思春期前の患者には慎重に投与すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

<参考>

エストロゲンの過量投与は悪心・嘔吐の原因になるかもしれない。<sup>10)</sup>

#### 14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

- (1) 投与時：生理的月経の発現に障害を及ぼすような投与を避けること。
- (2) 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

- (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>16)</sup>
- (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、本剤と黄体ホルモンの配合剤投与群では、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>17)</sup> 並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、本剤単独投与群では、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>18、19)</sup>
  - 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>20)</sup>
- (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、本剤と黄体ホルモンの配合剤投与群では、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>21)</sup> 並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、本剤単独投与群では、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>18)</sup>
- (4) HRT と脳卒中の危険性：  
米国における WHI 試験の結果、本剤と黄体ホルモンの配合剤投与群では、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>22)</sup> 並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、本剤単独投与群では、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>18、23)</sup>

(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、本剤と黄体ホルモンの配合剤投与群では、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>24)</sup> 並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、本剤単独投与群では、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>25)</sup>

(6) 長期投与により肝腫瘍が発生したとの報告がある。

(7) 卵胞ホルモン剤投与と乳癌発生との因果関係については未だ明らかではないが、使用期間と相関性があることを示唆する疫学調査の結果が報告されている。

(8) 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>26~28)</sup>

2) 米国における WHI 試験の結果、本剤と黄体ホルモンの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>29)</sup>

(9) HRT と胆嚢疾患の危険性 :

米国における WHI 試験の結果、本剤と黄体ホルモンの配合剤投与群において、胆嚢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、本剤単独投与群では、胆嚢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>30)</sup>

<解説>

ヒトにおいてエストロゲン剤が乳癌及び子宮内膜癌の危険率を上昇させるとの報告がある。また、動物実験で、長期継続投与により乳房、子宮頸部、膣、肝臓における癌の発現が高まることが認められている。<sup>10)</sup>

米国において、結合型エストロゲン 0.625mg/日とメドロキシプロゲステロン酢酸エステル 2.5mg/日の配合剤の投与についての臨床試験が、閉経後の女性における癌、冠動脈疾患、骨粗鬆症による骨折などの予防に関する Women's Health Initiative (WHI) 試験の一部として実施された。本臨床試験では、健康な子宮がある 50~79 歳の閉経後女性を対象に、ホルモン療法を行った場合の冠動脈疾患のリスク軽減と、浸潤性乳癌への影響を中心に、ホルモンにより影響を受けると考えられる、脳卒中、肺塞栓症、子宮内膜癌、大腸癌、股関節部骨折、その他の原因による死亡の発現状況を併せて、リスクとベネフィットを評価している。第 10 回中間解析 (平均 5.2 年間の追跡時点) において、プラセボ投与群に対する配合剤投与群のリスクのハザード比 (HR) は、股関節部骨折が 0.66 (95% 信頼区間 (CI) : 0.45~0.98)、大腸癌が 0.63 (95%CI : 0.43~0.92)、子宮内膜癌が 0.83 (95% CI : 0.47~1.47)、その他の原因による死亡が 0.92 (95%CI : 0.74~1.14) と減少したが、冠動脈疾患が 1.29 (95%CI : 1.02~1.63)、肺塞栓症が 2.13 (95%CI : 1.39~3.25)、脳卒中が 1.41 (95% CI : 1.07~1.85)、乳癌が 1.26 (95%CI : 1.00~1.59) と増加し、全体としてリスクがベネフィットを上回る結果となった。また、浸潤性乳癌の増加が試験開始時に中止基準として設定したリスクの範囲を超えたため、平成 14 年 7 月に本試験の参加者が不利益を被らないよう、本試験の中止が決定された。ただし、本試験は閉経後女性の冠動脈疾患等の予防のために結合型エストロゲンとメドロキシプロゲステロン酢酸エステルを投与した場合の健康への影響を検討したものであり、この結果は更年期障害等のエストロゲン低下に起因する各種疾患の治療に用いられる場合、短期的な投与

の場合には必ずしもあてはまるものではなく、そうした適応についての有用性を否定したものではない。また、子宮摘出女性でのエストロゲン単独投与群をプラセボ投与群と比較した試験についての試験結果<sup>18、19、23)</sup>及びその一部として行われた WHI Memory Study の試験結果が公表されたことから、その結果を追記した。<sup>25)</sup>

日本において、本剤の効能・効果は「卵巣欠落症状、卵巣機能不全症、更年期障害、膣炎（老人、小児および非特異性）、機能性子宮出血」であり、必ずしもこの長期投与試験の結果があてはまるものではないが、「その他の注意」の項に本試験の結果を踏まえて、また海外でも子宮のある患者に対して黄体ホルモン剤と多く併用されていることから、「この子宮内膜癌発生の危険性を軽減させる意味から、子宮のある患者に対して、本剤を長期にわたって使用する場合は、黄体ホルモン剤との併用が望ましい」および「黄体ホルモン剤の長期併用投与」に関する記載を追記し、注意を喚起することとした。<sup>16)</sup>

外国で実施された疫学調査において、「閉経後の女性に特に長期間（10年以上）エストロゲンを使用した場合に、使用していない場合と比較して、卵巣癌を発生する危険性が増大する」との報告がある。<sup>26～28)</sup>

WHI 試験のエストロゲンとプロゲステロンとの併用投与試験における卵巣癌に関する解析結果が公表されたことから、その結果を追記した。<sup>29)</sup> また、WHI 試験のエストロゲンとプロゲステロンとの併用投与試験及びエストロゲン単独投与試験における胆嚢疾患に関する解析結果が公表されたことから、その結果を追記した。<sup>30)</sup>

## 16. その他

---

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 一般薬理

該当資料なし

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験

[LD<sub>50</sub> 値] マウス（静脈内）1,740mg/kg

#### (2) 反復投与毒性試験

- ・ラットに 5、50mg/kg/日を 30 日間腹腔内投与した試験では、脱毛、体重増加抑制、内分泌関連臓器の変化などを認めている。
- ・ラットに 100～500mg/kg/日を週 3 回、1 ヶ月静脈内投与した試験では、体重変化、剖検所見に異常は認められていない。
- ・イヌに 100mg/kg/日を週 3 回、1 ヶ月間静脈内投与した試験では、対照との差は認められていない。
- ・ラットに 1、2.5、5mg/kg/日を 6 ヶ月間腹腔内投与した試験では、脱毛、死亡、体重減少、摂餌量減少、血液生化学検査、内分泌関連臓器の変化などが認められている。

#### (3) 生殖発生毒性試験

- ・ラットに 1.25～5.0mg/kg/日を妊娠 9～14 日に経口投与した結果、大量投与群で妊娠母体の摂餌量・摂水量が減少、少量投与群では妊娠母体に軽度の障害作用の疑いがみられたが、胚胎児への影響は認められず、生育児への影響もみられていない。
- ・マウスに 1.25～5.0mg/kg/日を妊娠 7～12 日に経口投与した結果、母体、胎児、新生児発育後の繁殖能に影響はみられていない。
- ・マウスに 2.5～10mg/kg/日を妊娠 7～12 日に腹腔内投与した結果、母体、胎児、新生児 6 週間飼育観察で影響は見られていない。
- ・ラットに 0.3～1.5mg/kg/日を妊娠 9、12 日の 2 回と 16 日の 1 回の 2 群に分けて腹腔内投与した結果、影響はみられていない。

#### (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

---

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

---

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

[PTP] 140錠（14錠×10）

6. 同一成分・同効薬

[エストロゲン剤及び配合剤] メストラノール、エストリオール、エストラジオール安息香酸エステル、エストラジオールプロピオン酸エステル、エストラジオール吉草酸エステル、エストラジオール 等

7. 国際誕生年月日

1942年5月8日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

承認年月日：1999年3月9日（東洋醸造株式会社、1964年4月15日）

承認番号：21100AMY00081（東洋醸造株式会社、（39A）1936）

9. 薬価基準収載年月日

1965年12月1日



10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

「X-11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容」を参照

11. 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 1975年3月5日

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2479004F1033

15. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 青木 孝允：産婦人科の実際 26 (1) : 91, 1977 [L70010001580]
- 2) 藤井 吉助ほか：臨床婦人科産科 21 (6) : 511, 1967 [L70030014657]
- 3) 浜田 春次郎ほか：産婦人科の進歩 22 (5) : 358, 1970 [L70010001582]
- 4) 森 一郎ほか：産科と婦人科 41 (6) : 763, 1974 [L70030014660]
- 5) 社内資料：結合型エストロゲンの薬効 [L70010001584]
- 6) 社内資料：血漿中濃度 [L20131129001]
- 7) 社内資料：硫酸エクイリンおよび硫酸エストロンの代謝 [L70010001586]
- 8) 中山 徹也ほか：臨床婦人科産科 25 (3) : 295, 1971 [L70010001587]
- 9) Johnson, R. N. et al. : J Pharm Sci 67 (9) : 1218, 1978 [L70010001588]
- 10) Physician's Desk Reference : 3111, 1998 [L70010001589]
- 11) Robinson, G. E. et al. : BMJ 302 (6771) : 269, 1991 [L49990096115]
- 12) MacGregor, A. : HEADACHE 39 (9) : 674, 1999 [L20110901087]
- 13) Seidegård, J. et al. : Clin Pharmacol Ther 67 (4) : 373, 2000 [L20110901086]
- 14) 安田 佳子ほか：医学のあゆみ 98 (8) : 537, 1976 [L49990098218]
- 15) 安田 佳子ほか：医学のあゆみ 99 (8) : 611, 1976 [L49990098219]
- 16) Grady, D. et al. : Obstet Gynecol 85 (2) : 304, 1995 [L70010001593]
- 17) Chlebowski, R. T. et al. : JAMA 289 (24) : 3243, 2003 [L20061107129]
- 18) The Women's Health Initiative Steering Committee : JAMA 291 (14) : 1701, 2004 [L20061107127]
- 19) Stefanick, M. L. et al. : JAMA 295 (14) : 1647, 2006 [L70010001596]
- 20) Beral, V. et al. : Lancet 362 (9382) : 419, 2003 [L20031209108]
- 21) Manson, J. E. et al. : N Engl J Med 349 (6) : 523, 2003 [L20031006043]
- 22) Wassertheil-Smoller, S. H. et al. : JAMA 289 (20) : 2673, 2003 [L70030038652]
- 23) Hendrix, S. L. et al. : Circulation 113 (20) : 2425, 2006 [L70010001600]
- 24) Shumaker, S. A. et al. : JAMA 289 (20) : 2651, 2003 [L20040802014]
- 25) Shumaker, S. A. et al. : JAMA 291 (24) : 2947, 2004 [L20040714063]
- 26) Rodriguez, C. et al. : JAMA 285 (11) : 1460, 2001 [L70010001603]
- 27) Lacey, J. V. Jr. et al. : JAMA 288 (3) : 334, 2002 [L70010001604]
- 28) Million Women Study Collaborators: Lancet 369 (9574) : 1703, 2007 [L70010001605]
- 29) Anderson, G. L. et al. : JAMA 290 (13) : 1739, 2003 [L20031113040]
- 30) Cirillo, D. J. et al. : JAMA 293 (3) : 330, 2005 [L20050427005]

### 2. その他の参考文献

---

## XII. 参考資料

---

### 主な外国での発売状況

結合型エストロゲンは、1942年に米国で承認を取得して以来、米国、イギリス、カナダ、オーストラリア、台湾の他、各国で発売されている。

---

### 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**

---

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053

**製造販売**

---

ファイザー株式会社  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

