

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

経皮吸収型 卵胞・黄体ホルモン製剤

メノエイド[®]コンビパッチ

MENO AID[®] COMBI PATCH

エストラジオール・酢酸ノルエチステロン経皮吸収型製剤
処方箋医薬品^注 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

剤 形	貼付剤
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枚（9cm ² ）中：エストラジオール 0.62mg 酢酸ノルエチステロン 2.70mg
一 般 名	和 名：エストラジオール（JAN） 酢酸ノルエチステロン（JAN） 洋 名：Estradiol（JAN） Norethisterone Acetate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年10月16日 薬価基準収載年月日：2008年12月12日 発 売 年 月 日：2009年2月5日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製 造 販 売 元：久光製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室 〒100-6330 東京都千代田区丸の内二丁目4番1号 フリーダイヤル 0120-381332 FAX. 03-5293-1723 受付時間／9:00－17:50（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.hisamitsu.co.jp/medical/index.html

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

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

®：登録商標

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF記載要領 2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領 2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目.....	1	VI. 薬効薬理に関する項目.....	14
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	14
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	14
II. 名称に関する項目.....	2	VII. 薬物動態に関する項目.....	15
1. 販売名.....	2	1. 血中濃度の推移・測定法.....	15
2. 一般名.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	18
3. 構造式又は示性式.....	3	3. 吸収.....	18
4. 分子式及び分子量.....	3	4. 分布.....	19
5. 化学名（命名法）.....	3	5. 代謝.....	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	6. 排泄.....	22
7. CAS登録番号.....	3	7. トランスポーターに関する情報.....	22
III. 有効成分に関する項目.....	4	8. 透析等による除去率.....	22
1. 物理化学的性質.....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目.....	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	1. 警告内容とその理由.....	23
3. 有効成分の確認試験法.....	5	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	23
4. 有効成分の定量法.....	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	24
IV. 製剤に関する項目.....	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	24
1. 剤形.....	6	5. 慎重投与内容とその理由.....	25
2. 製剤の組成.....	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	26
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法.....	7	7. 相互作用.....	27
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	7	8. 副作用.....	28
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	9. 高齢者への投与.....	33
6. 溶解後の安定性.....	7	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	33
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7	11. 小児等への投与.....	34
8. 溶出性.....	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	34
9. 生物学的試験法.....	7	13. 過量投与.....	34
10. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	7	14. 適用上の注意.....	34
11. 製剤中の有効成分の定量法.....	8	15. その他の注意.....	35
12. 力価.....	8	16. その他.....	37
13. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	IX. 非臨床試験に関する項目.....	38
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	8	1. 薬理試験.....	38
15. 刺激性.....	8	2. 毒性試験.....	39
16. その他.....	8		
V. 治療に関する項目.....	9		
1. 効能又は効果.....	9		
2. 用法及び用量.....	9		
3. 臨床成績.....	9		

X. 管理的事項に関する項目	41
1. 規制区分	41
2. 有効期間又は使用期限.....	41
3. 貯法・保存条件.....	41
4. 薬剤取扱上の注意点.....	41
5. 承認条件等.....	41
6. 包装	41
7. 容器の材質.....	41
8. 同一成分・同効薬.....	42
9. 国際誕生年月日.....	42
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	42
11. 薬価基準収載年月日	42
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	42
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	42
14. 再審査期間	42
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	42
16. 各種コード	42
17. 保険給付上の注意.....	43
X I . 文献.....	44
1. 引用文献	44
2. その他の参考文献.....	45
X II . 参考資料.....	46
1. 主な外国での発売状況.....	46
2. 海外における臨床支援情報.....	46
X III . 備考.....	47

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

更年期障害や卵巣欠落症状には、エストロゲン補充療法（Estrogen Replacement Therapy ; ERT）が有効である。しかし、ERT では子宮内膜癌リスクが高まるとの報告があり、またその一方でプロゲステロン併用時にはエストロゲンによる子宮内膜癌の発生リスクが軽減するとの報告があるため、子宮を有する女性にはエストロゲンとプロゲステロンを併用するホルモン補充療法（Hormone Replacement Therapy ; HRT）が行われている。

HRT に使用されるエストロゲン製剤には、肝初回通過効果の回避、ホルモンの低用量化、有効血中濃度の安定化、投与回数削減を目的に開発された貼付剤があり、国内外で使用されている。しかし、プロゲステロン製剤には貼付剤がなく、エストロゲン貼付剤による HRT では、投与経路や投与間隔が異なるプロゲステロン製剤を併用しなければならず、服薬が複雑であった。

このような背景から、エストラジオール（E₂）と酢酸ノルエチステロン（NETA）を含有する経皮吸収剤「メノエイド®コンビパッチ」が開発され、あすか製薬株式会社がこれを日本国内で製造販売承認取得した。本剤は、世界 30 カ国以上で承認されている。

また、承認時に指定された再審査（2008 年 10 月から 6 年間）に対する結果が 2016 年 6 月に通知され、承認された効能・効果及び用法・用量に変更はなかった。

なお、2019 年 9 月 1 日にあすか製薬株式会社から久光製薬株式会社へ本剤の製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 国内初のエストロゲン（E）・プロゲステロン（P）配合貼付剤である。
- (2) 1 回 1 枚の貼付で、エストラジオールと酢酸ノルエチステロンを同時に投与できる。
- (3) 週 2 回（3～4 日毎）の貼付で安定した血中濃度が得られる。〔「VII. 薬物動態に関する項目」参照〕
- (4) 肝での初回通過効果を受けない製剤である。
- (5) 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状（Hot flush 及び発汗）を改善する。〔「V. 治療に関する項目」参照〕
- (6) 副作用は、承認時までの国内臨床試験において、718 例中 439 例（61.1%）に副作用が認められた。主な症状は、乳房緊満感、下腹部痛、乳房痛、帯下、貼付部位のそう痒・発赤・皮膚炎、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少等であった。使用成績調査において、1,108 例中 277 例（25.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、不正子宮出血、適用部位皮膚炎・そう痒感等であった。
重大な副作用としてアナフィラキシー、静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎が報告されている。（頻度不明）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メノエイド® コンビパッチ

(2) 洋名

MENOAID® COMBIPATCH

(3) 名称の由来

menopause（更年期）を aid（助ける）するため、エストロゲンとプロゲステロゲンを combi（配合）した patch（貼付剤）

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

エストラジオール（JAN）

酢酸ノルエチステロン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Estradiol（JAN、INN）

Norethisterone Acetate（JAN）

(3) ステム

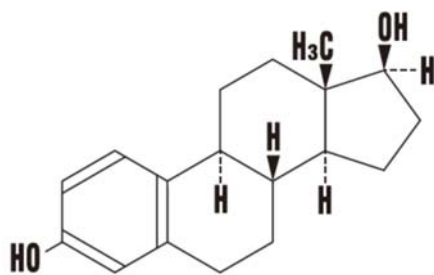
エストラジオール

エストロゲン：estr

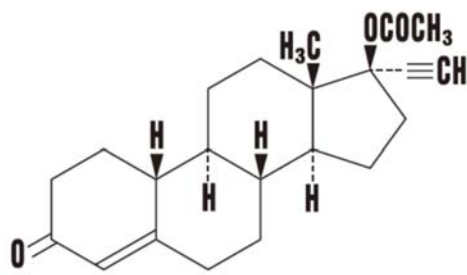
酢酸ノルエチステロン

不明

3. 構造式又は示性式



エストラジオール



酢酸ノルエチステロン

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

酢酸ノルエチステロン
分子式： $C_{22}H_{28}O_3$
分子量： 340.46

5. 化学名（命名法）

エストラジオール : Estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol (IUPAC)

酢酸ノルエチステロン : 3-Oxo-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-17-yl acetate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

エストラジオール : エストラジオール-17 β 、E₂

酢酸ノルエチステロン : NETA

7. CAS登録番号

エストラジオール : 50-28-2

酢酸ノルエチステロン : 51-98-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

エストラジオール : 白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

酢酸ノルエチステロン : 白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

エストラジオール : 1,4-ジオキサン又は *N,N*-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。硫酸に溶ける。

酢酸ノルエチステロン : メタノール、アセトン、クロロホルム、1,4-ジオキサン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

エストラジオール : 吸湿性である。

酢酸ノルエチステロン : 該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：エストラジオール : 175～180℃

酢酸ノルエチステロン : 158～164℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

エストラジオール : $\log P=2.70$

酢酸ノルエチステロン : 該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度：

エストラジオール $[\alpha]_D^{20} : +75 \sim +82^\circ$ (乾燥後、0.1g、1,4-ジオキサン、10mL、100mm)

酢酸ノルエチステロン $[\alpha]_D^{20} : -32 \sim -38^\circ$ (乾燥後、0.2g、1,4-ジオキサン、10mL、100mm)

吸光度：

酢酸ノルエチステロン $E_{1cm}^{1\%} (239nm) : 490 \sim 520$ (乾燥後、1mg、エタノール、100mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

エストラジオール : (1) 吸光度測定法
(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

酢酸ノルエチステロン : 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

エストラジオール : 紫外可視吸光度測定法 (波長 281nm)

酢酸ノルエチステロン : 電位差滴定法

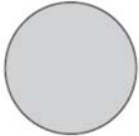
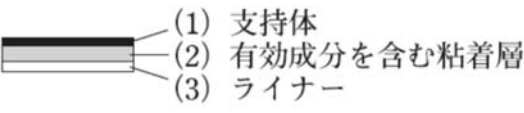
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

経皮

(2) 剤形の区別、外観及び性状

剤形・性状	白色半透明の円形の経皮吸収型製剤	
外形	平面図	断面図
		
直径約 34mm		

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

HP3220T

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当しない

(6) 無菌の有無

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 枚 (9cm²) 中 エストラジオールを 0.62mg、酢酸ノルエチステロンを 2.70mg 含有

(2) 添加物

(エストラジオール、酢酸ノルエチステロンを含む粘着層中の添加物)
アクリル酸 2-エチルヘキシル・アクリル酸 2-ヒドロキシエチル・酢酸ビニル・メタクリル酸グリシジル共重合体、オレイン酸、ジプロピレングリコール、シリコン樹脂、ポビドン

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	最終包装形態*	36 カ月	変化なし
加速試験	25±2℃ 60±5%RH	最終包装形態*	6カ月	1 カ月まで安定
光安定性試験	温度：25±3℃ 光:D65 ランプ (約2000lx)	最終包装形態*	60 万 lx・hr、 100w・hr/m ² 以上	変化なし
		未包装		E ₂ 及び NETA 含量が著しく減少 E ₂ 及び NETA 由来の類縁物質が著しく増加
	温度：25±3℃ 光:D65 ランプ (約 2000lx)	最終包装形態*	120 万 lx・hr、 200w・hr/m ² 以上	変化なし
		未包装		やや黄色に着色 E ₂ 及び NETA 含量が著しく減少 E ₂ 及び NETA 由来の類縁物質が著しく増加

試験項目：性状、確認試験、定量、純度試験、溶出試験、粘着力試験

*：パウチ包装（紙/ポリエチレン/アルミニウム箔/ポリエチレンからなる四層構造のアルミニウム箔フィルム）

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

8. 溶出性

日局溶出試験法（パドル法）

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 液体クロマトグラフィー
- (2) 薄層クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. カ価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

エストロン、ノルエチステロンなど

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

15. 刺激性

健康成人女性 12 名を対象に本剤 (9cm²) 及びプラセボ、経皮吸収エストラジオール製剤、日局絆創膏をそれぞれ 0.28cm² に裁断して 48 時間単純閉鎖貼付し、除剤 30 分後及び 24 時間後の皮膚刺激指数*を算出した結果、皮膚刺激指数は下表のとおりであり、臨床許容範囲内であった¹⁾。〔V. 3. (3) 臨床薬理試験〕の項参照]

	除剤 30 分後				除剤 24 時間後			
	9cm ² 製剤		経皮吸収 エストラジ オール製剤	日局 絆創膏	9cm ² 製剤		経皮吸収 エストラジ オール製剤	日局 絆創膏
	メノエイド コンビパッチ	プラセボ			メノエイド コンビパッチ	プラセボ		
—	11	10	10	11	12	12	12	11
±	0	0	1	0	0	0	0	1
+	1	2	1	1	0	0	0	0
++	0	0	0	0	0	0	0	0
+++	0	0	0	0	0	0	0	0
++++	0	0	0	0	0	0	0	0
指数*	8.3	16.7	12.5	8.3	0	0	0	4.2

*皮膚刺激指数

皮膚刺激性の判定結果を評点化し、下記の式を用いて算出した。

$$\left[\begin{array}{l}
 \text{— : 反応なし } 0, \text{ ± : 軽い紅斑 } 0.5, \text{ + : 紅斑 } 1.0, \text{ ++ : 紅斑+浮腫 } 2.0, \\
 \text{+++ : 紅斑+浮腫+丘疹~小水疱 } 3.0, \text{ ++++ : 大水疱 } 4.0 \\
 \text{皮膚刺激指数} = \frac{\text{各試料の評点総数}}{\text{被験者総数}} \times 100
 \end{array} \right]$$

16. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状（Hot flush 及び発汗）

2. 用法及び用量

通常、成人に対し、メノエイドコンビパッチ 1 枚を 3～4 日ごとに 1 回（週 2 回）下腹部に貼付する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

1) 第Ⅱ相臨床試験²⁾

更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者を対象に、国内で実施した第Ⅱ相臨床試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）において、投与後 16 週時又は中止時の血管運動神経系症状（Hot flush 及び発汗）の程度の改善率は、プラセボに比較して有意に改善した（ χ^2 検定：各々 $p<0.001$ 、 $p=0.018$ ）。

Hot flush 及び発汗の程度の改善率（FAS）

評価時期	投与群	Hot flush の程度の改善率*	χ^2 検定	発汗の程度の改善率*	χ^2 検定
投与後 16 週時 又は中止時	本剤	85.2% (46 例/54 例)	$p<0.001$	81.4% (35 例/43 例)	$p=0.018$
	プラセボ	52.6% (30 例/57 例)		57.7% (30 例/52 例)	

* 改善率：投与終了後又は中止時の「中等度改善」以上の改善度を示した症例の割合

2) 第Ⅲ相臨床試験³⁾

更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者を対象に、国内で実施した第Ⅲ相臨床試験（実薬対照非盲検比較試験）において、投与開始時との群内比較の結果、Hot flush の 1 日平均回数は投与後 24 週時、52 週時又は中止時のいずれにおいても、有意な減少が認められた（1 標本 Wilcoxon 検定： $p<0.001$ ）。

また、実薬対照群も本剤群と同様の推移を示し、群間比較の結果、投与後 24 週時、52 週時又は中止時で両群間に有意な差は認められなかった（Wilcoxon 順位和検定：各々 $p=0.086$ 、 $p=0.169$ ）。

Hot flush の 1 日平均回数の推移 (FAS)

評価時期	項目	本剤群	実薬対照群	群間比較 Wilcoxon 順位和検定
投与開始時	例数	344	172	
	平均値±標準偏差	2.93±2.62	3.20±4.05	
24 週時	例数	321	150	p=0.086
	平均値±標準偏差	0.38±0.80	0.24±0.58	
	投与開始時との群内比較 1 標本 Wilcoxon 検定	p<0.001	p<0.001	
52 週時又は中止時	例数	342	169	p=0.169
	平均値±標準偏差	0.26±0.70	0.33±0.77	
	投与開始時との群内比較 1 標本 Wilcoxon 検定	p<0.001	p<0.001	

国内で実施した第Ⅲ相臨床試験（実薬対照非盲検比較試験）における Hot flush 及び発汗の程度の改善率は、両群間で有意な差は認められなかった (χ^2 検定：各々 p=0.202、p=0.548)。

Hot flush 及び発汗の程度の改善率 (FAS)

評価時期	投与群	Hot flush の程度の改善率*	χ^2 検定	発汗の程度の改善率*	χ^2 検定
投与後 52 週時又は中止時	本剤	81.3% (278 例/342 例)	p=0.202	76.1% (248 例/326 例)	p=0.548
	実薬対照群	76.5% (130 例/170 例)		73.5% (114 例/155 例)	

* 改善率：投与終了後又は中止時の「中等度改善」以上の改善度を示した症例の割合

国内で実施した第Ⅲ相臨床試験（実薬対照非盲検比較試験）における子宮内膜の厚みは、投与後 24 週時にやや増加し、その後、投与後 52 週時又は中止時に至るまでほとんど変動がなかった。いずれも臨床上問題となる変化ではなく、また、実薬対照群との間にほとんど差は認められなかった。

子宮内膜の厚み (FAS)

		投与前	24 週時	52 週時又は中止時
本剤群	例数	364	340	363
	平均値 (mm) ±標準偏差	2.53±1.25	3.18±1.48	3.04±1.54
実薬対照群	例数	184	159	180
	平均値 (mm) ±標準偏差	2.56±1.16	3.42±1.57	3.18±1.62

国内で実施した第Ⅲ相臨床試験（実薬対照非盲検比較試験）における子宮内膜増殖症発現率は、本剤群及び実薬対照群のいずれも 0.0% であり、発現率の差は 0.0% であった。

子宮内膜増殖症発現率 (PPS)

投与群	評価対象例数	発現例数	発現率* (%)	片側 95% 信頼区間上限	発現率の差 (%)
本剤群	331	0	0.0	0.81	0.0
実薬対照群	153	0	0.0	1.74	

* 発現率 = { [子宮内膜増殖症発現数 (未投与例と対象外例を除く)]

／ [PPS+PPS 以外の子宮内膜増殖症発現数 (未投与例と対象外例を除く)] } × 100

(3) 臨床薬理試験

1) 皮膚刺激性、光毒性試験¹⁾

健康成人女性 12 名を対象に製剤（9cm²製剤、16cm²製剤、26cm²製剤）[※]、これら 3 製剤のプラセボ、日局絆創膏及び経皮吸収エストラジオール製剤をそれぞれ 0.28cm² に裁断し、各被験者の上背部に同一貼付剤が対称となるよう 2 列に貼付し、左側で皮膚刺激性（48 時間貼付）、右側で光毒性（24 時間貼付後に UVA を照射し、さらに 24 時間遮光）の検討を行った。

皮膚刺激性：除剤後 30 分及び 24 時間の皮膚刺激指数を判定した結果、いずれの製剤も皮膚刺激指数が許容範囲とされる 30 以下であり、臨床上許容範囲内であった。

光毒性：光蕁麻疹の発生もなく、浮腫、痂皮形成、色素沈着などを示す皮膚所見も認められず、光毒性もなかった。

2) 単回貼付試験⁴⁾

閉経後又は両側卵巣摘出後の健康成人女性 8 名を対象に、下記のスケジュールで下腹部に貼付した。

薬剤 [※]	観察期間	9cm ² 製剤+ プラセボ	wash- out	16cm ² 製剤 +プラセボ	休薬	26cm ² 製剤 +プラセボ	wash- out	16cm ² 製剤 2枚
貼付期間	7日間	4日間	7日間	4日間	1カ月	4日間	7日間	4日間

発現した副作用の程度は全て「軽度」であり、処置を必要とせず消失し、各製剤とも臨床的に特に問題となる症状は認められなかった。薬物動態については、1 回の貼付で 4 日間にわたりほぼ一定の濃度が維持された。

3) 反復貼付試験⁵⁾

閉経後又は両側卵巣摘出後の健康成人女性 48 名（各製剤群 12 名、4 群）を対象に、9cm²製剤[※]、16cm²製剤[※]、26cm²製剤[※] は 1 回 1 枚、16cm²製剤 2 枚群は同製剤を 1 回 2 枚、それぞれ 3 日間、4 日間、3 日間、4 日間の順に同一製剤を貼り替え、14 日間、下腹部に連続貼付した。

発現した副作用の程度は全て「軽度」であり、処置を必要とせず消失し、各製剤とも臨床的に特に問題となるものではなかった。薬物動態については、1 週間に 2 回の貼付で臨床上十分な血清中濃度が維持されることが確認された。

※) 製剤の薬物放出量一覧表

製剤名	薬物放出量 (μ g/枚/日)	
	E ₂	NETA
9cm ² 製剤	50	140
16cm ² 製剤	50	250
26cm ² 製剤	50	400

(4) 探索的試験

ホルモン補充療法において主たる成分として効果を発揮するエストラジオール（E₂）の用量

(1日放出量)については、既承認 E₂ 貼付剤における多数の臨床試験成績等より、すでに確立しているため、E₂に関する新たな用量反応試験は行わなかった。参考として E₂による子宮内膜増殖症を抑制する目的で配合される酢酸ノルエチステロン (NETA) の用量設定のために実施した試験成績について示す。

第 I 相臨床試験において、9cm² 製剤 (E₂:NETA 各放出量 50 μg/日:140 μg/日)、16cm² 製剤 (50 μg/日:250 μg/日) 及び 26cm² 製剤 (50 μg/日:400 μg/日) の 3 又は 4 日ごとに 1 回 (週 2 回) の貼り替えて、血清中 E₂ の C_{ave} は約 50~70pg/mL と目標範囲内でほぼ一定した濃度を維持した。一方、血清中ノルエチステロン (NET) 濃度は NETA の放出量に依存して上昇が見られた。

第 II 相臨床試験において、9cm² 製剤、16cm² 製剤及び 26cm² 製剤は Hot flush 及び発汗といった更年期障害に対する効果、子宮内膜増殖に対する抑制効果、概括的安全性についてはほぼ同等の製剤と考えられた。しかし、副作用発現率は 9cm² 製剤に比べ 16cm² 製剤及び 26cm² 製剤がやや高い傾向を示したことから、最小有効量の観点からも NETA 放出量が最も少ない 9cm² 製剤が推奨されると判断され、以後の第 III 相臨床試験の用量として設定した。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

「(2)臨床効果 1) 第 II 相臨床試験」の項参照

2) 比較試験

「(2)臨床効果 2) 第 III 相臨床試験」の項参照

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

使用成績調査

再審査指定を受けて、使用成績調査により有効性と安全性の確認を行った。

Hot flush の程度及び発汗の状況について 4 段階 (生活に支障がある、気になるが生活に支障はない、あまり気にならない、なし) を基準とし、投与前後における効果判定 (著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化) を行った結果、有効性が確認された。

Hot flush の程度及び発汗の状況の改善率

試験	Hot flush の程度	発汗の状況	有効性判定の有効率
使用成績調査	76.9% (610/793 例)	77.5% (558/720 例)	92.4% (834/903 例)

改善率 = [(著明改善 + 中等度改善) / (有効性解析対象症例 - 評価対象外)] × 100

有効率 = [有効症例 / (有効性解析対象症例 - 評価対象外)] × 100

投与前後の超音波検査データが得られた症例の子宮内膜厚は以下のとおりであった。

子宮内膜厚の推移

試験	例数	投与前	投与後	検定
使用成績調査	411 例	3.50 ± 2.96mm	3.28 ± 2.47mm	p=0.104 (NS)

平均値 ± 標準偏差 NS : 有意差なし

副作用は、1,108 例中 277 例 (25.0%) に認められた。主な副作用は、不正子宮出血 150 件 (13.54%) 等の生殖系および乳房障害 191 例 (17.24%)、適用部位皮膚炎 35 件 (3.16%)、適用部位そう痒感 15 件 (1.35%) 等の一般・全身障害および投与部位の状態 62 例 (5.60%) 等であった。

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

卵胞ホルモン剤、黄体ホルモン剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

卵巣機能の急激な低下に伴うエストロゲンの欠乏により、Hot flush、発汗等の血管運動神経系症状が引き起こされる。エストロゲンの補充によりこれらの症状は軽減するが、エストロゲンの子宮内膜に対する増殖刺激を抑制するために、黄体ホルモン剤の併用投与が行われている。

本剤は、エストラジオールと黄体ホルモンである酢酸ノルエチステロンを経皮的に直接全身循環へ供給し、エストラジオール及びノルエチステロンの血中濃度を持続的に維持させることによって、Hot flush や発汗の症状を軽減させるとともに、エストロゲンによる子宮内膜の増殖性変化を抑制させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

子宮内膜に対する作用⁶⁾

卵巣摘出サルにエストラジオール 50 μ g/日相当を4週間経皮投与すると、子宮内膜は卵胞期（増殖期）に類似した組織像に変化したが、エストラジオール 50 μ g/日相当及び酢酸ノルエチステロン 140 μ g/日相当を4週間経皮あるいは皮下投与すると、子宮内膜は黄体ホルモン作用に基づく黄体期又は妊娠期に類似した組織像に変化した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

<参考>⁷⁾

更年期障害及び卵巣欠落症の改善に必要な血清中エストラジオール濃度は、約 35～70pg/mL 必要とされている。

(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与⁴⁾

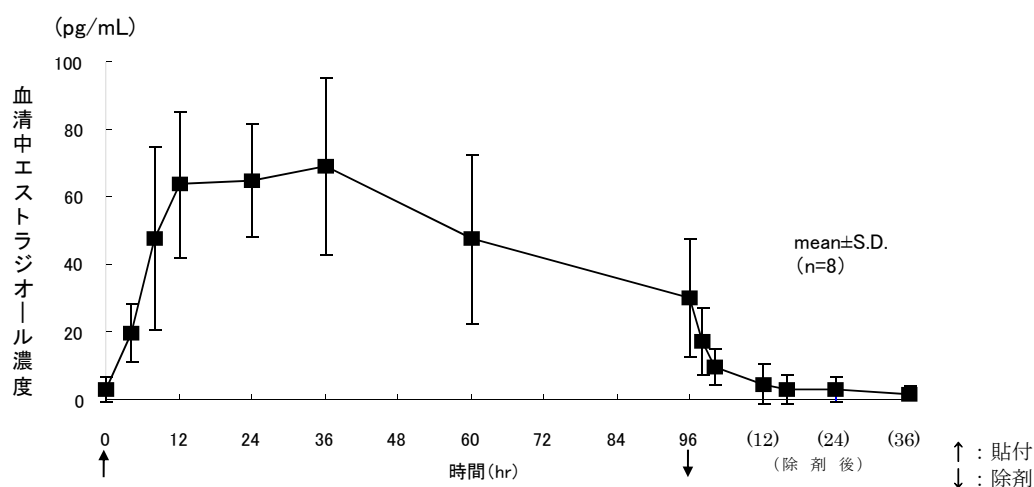
閉経後又は両側卵巣摘出後の健康成人女性 8 名に単回投与（96 時間貼付）した際の血清中エストラジオール濃度は、貼付後 4～8 時間には上昇し、貼付後 23.5 時間で C_{max} に到達し、貼付後 96 時間（貼付終了時）までほぼ一定に維持された。除剤後 24 時間までに速やかに減少し、貼付前値に戻った。

血清中ノルエチステロン濃度は貼付後 4～8 時間には上昇し、貼付後 58.5 時間で C_{max} に到達し、貼付後 96 時間までほぼ一定濃度が維持され、除剤後、徐々に減少した。

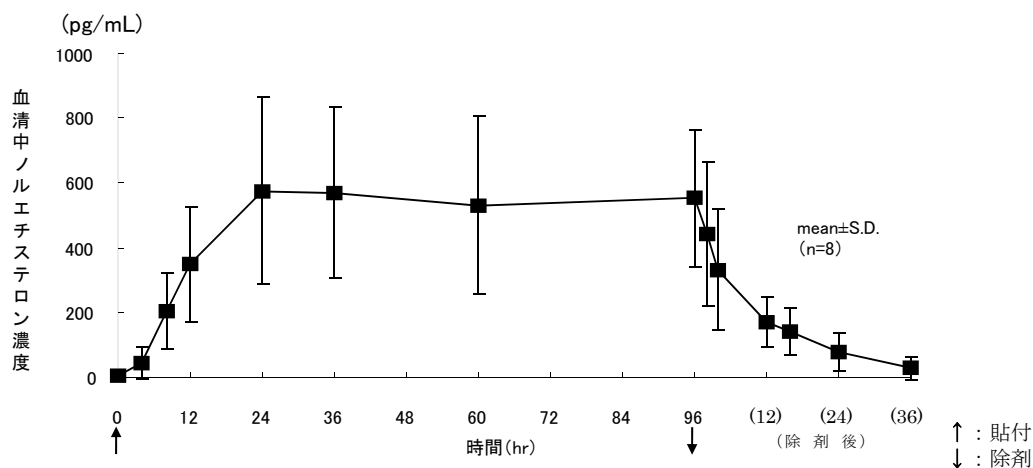
血清中薬物動態パラメータ

	エストラジオール	ノルエチステロン
C_{max} (pg/mL)	77.5±21.2	651.5±254.0
$AUC_{0-132hr}$ (pg·hr/mL)	4973.8±1970.6	52265±23133
T_{max} (hr)	23.5±11.8	58.5±26.8

(mean±S.D.,n=8)



単回貼付時の血清中エストラジオール濃度の推移



単回貼付時の血清中ノルエチステロン濃度の推移

2) 反復投与⁵⁾

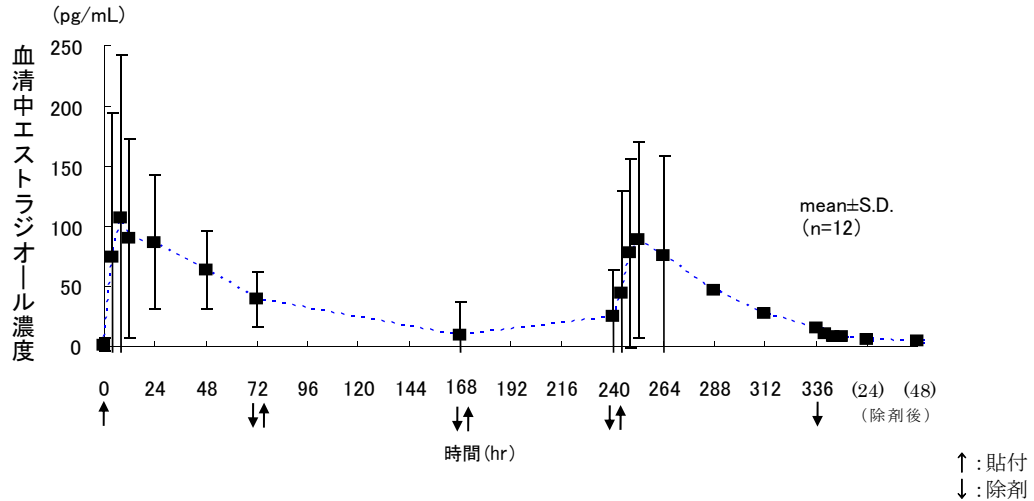
閉経後又は両側卵巣摘出後の健康成人女性 12 名に反復投与（3～4 日毎に貼り替え、14 日間貼付）した際の血清中エストラジオール濃度は、1 回目貼付後 4～8 時間で速やかに上昇し、貼付後 22.7 時間で C_{max} に到達した。1 回目貼付後 24 時間以降は最終除剤時まで 168 時間後を除き、すべての測定時点で貼付直前よりも有意な上昇を示した。なお、最終除剤後 24 時間までに速やかに低下した。

血清中ノルエチステロン濃度は 1 回目貼付後 4 時間までに速やかに上昇し、貼付後 35.0 時間で C_{max} に到達した。1 回目貼付後 48 時間以降はすべての測定時点で貼付直前よりも有意な上昇を示し、除剤後の血清中濃度は徐々に低下した。〔「V. 3. (2) 臨床効果 2) 第Ⅲ相臨床試験」の項参照〕

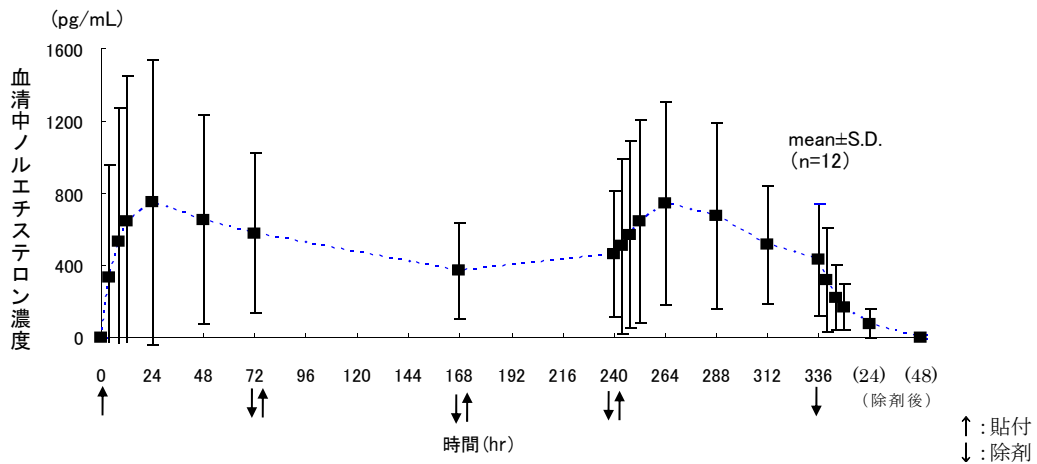
血清中薬物動態パラメータ

		エストラジオール	ノルエチステロン
1 回 目	C_{max} (pg/mL)	127.2 ± 133.5	805.7 ± 760.7
	AUC_{0-72hr} (pg·hr/mL)	4925.5 ± 3637.5	44846.5 ± 44680.6
	T_{max} (hr)	22.7 ± 14.1	35.0 ± 17.3
4 回 目	C_{max} (pg/mL)	94.0 ± 86.1	773.1 ± 575.2
	$AUC_{240-336hr}$ (pg·hr/mL)	4547.3 ± 5432.6	57424.0 ± 42392.6
	T_{max} (hr)	254.3 ± 6.0	276.0 ± 18.4

(mean ± S.D., n=12)



反復貼付時の血清中エストラジオール濃度の推移



反復貼付時の血清中ノルエチステロン濃度の推移

3) 第Ⅱ相臨床試験²⁾

更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者に、本剤を3～4日ごとに下腹部に貼付した場合、平均血清中エストラジオール濃度は投与前11.55pg/mL、投与8週後71.73pg/mL、投与16週後(又は中止時)41.91pg/mLであった。また、平均血清中ノルエチステロン濃度は、投与8週後463.49pg/mL、投与16週後(又は中止時)400.15pg/mLであった。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率⁸⁾

エストラジオール

ヒト血漿、血清アルブミン (HAS) 及び性ホルモングロブリン (SHBG) 溶液中での E2 (0.04~4ng/mL) の蛋白結合率は、それぞれ 98.4~98.6%、97.5~97.9%及び 21.4~23.1%であった。

ノルエチステロン

ヒト血漿、血清アルブミン (HAS) 及び性ホルモングロブリン (SHBG) 溶液中での NET (0.2~20ng/mL) の蛋白結合率は、それぞれ 94.4~95.2%、90.4~90.8%及び 7.2~10.8%であった。

3. 吸収

経皮吸収 (「1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

<参考>⁸⁾

卵巣摘出ラットに $[^{14}\text{C}] \text{E}_2 + \text{NETA}$ ($[^{14}\text{C}] \text{E}_2 : 184 + \text{NETA} : 376 \mu\text{g/kg}$) 及び $\text{E}_2 + [^{14}\text{C}] \text{NETA}$ ($\text{E}_2 : 184 + [^{14}\text{C}] \text{NETA} : 188 + \text{NETA} : 189 \mu\text{g/kg}$) を単回皮下投与後の脳内放射能濃度及び血漿中放射能濃度を下表に示す。

	投与後 2 時間		投与後 8 時間		投与後 24 時間		投与後 96 時間	
	脳	血漿	脳	血漿	脳	血漿	脳	血漿
E_2	4.69	2.60	3.07	3.37	検出限界以下	2.49	検出限界以下	検出限界以下
NETA	13.0	41.6	検出限界以下	19.1	検出限界以下	12.6	検出限界以下	検出限界以下

(単位 : ng eq./g or mL)

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考>⁸⁾

妊娠 18 日目のラットに $[^{14}\text{C}] \text{E}_2 + \text{NETA}$ ($[^{14}\text{C}] \text{E}_2 : 181 + \text{NETA} : 374 \mu\text{g/kg}$) 及び $\text{E}_2 + [^{14}\text{C}] \text{NETA}$ ($\text{E}_2 : 179 + [^{14}\text{C}] \text{NETA} : 189 + \text{NETA} : 186 \mu\text{g/kg}$) を単回皮下投与した。

エストラジオール

胎児中の放射能濃度は、投与 2 時間後は母獣血漿中濃度の 5.88 倍であったが、8 時間後に最高値を示し母獣血漿中濃度の 13.4 倍となり、24 時間後には 8.74 倍であった。

酢酸ノルエチステロン

胎児中の放射能濃度は、投与 2 時間後に最高値を示し母獣血漿中濃度の 0.207 倍、8 時間後は母獣血漿中濃度の 0.159 倍であったが、24 時間後には検出限界未満となった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> 「VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(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>⁸⁾

エストラジオール

卵巣摘出ラットに $[^{14}\text{C}] \text{E}_2 + \text{NETA}$ ($[^{14}\text{C}] \text{E}_2 : 184 + \text{NETA} : 376 \mu\text{g/kg}$) を単回皮下投与した結果、放射能濃度は、肝臓、小腸、大腸、膵臓、副腎、子宮等で高くなった。投与後 96 時間では肝臓以外の組織は定量下限未満となった。

酢酸ノルエチステロン

卵巣摘出ラットに $\text{E}_2 + [^{14}\text{C}] \text{NETA}$ ($\text{E}_2 : 180 + [^{14}\text{C}] \text{NETA} : 189 + \text{NETA} : 188 \mu\text{g/kg}$) を単回皮下投与した結果、放射能濃度は、肝臓、小腸、大腸、副腎、腎臓、白色脂肪等で

高くなった。投与後 96 時間では腎臓及び肝臓以外の組織は定量下限未満となった。

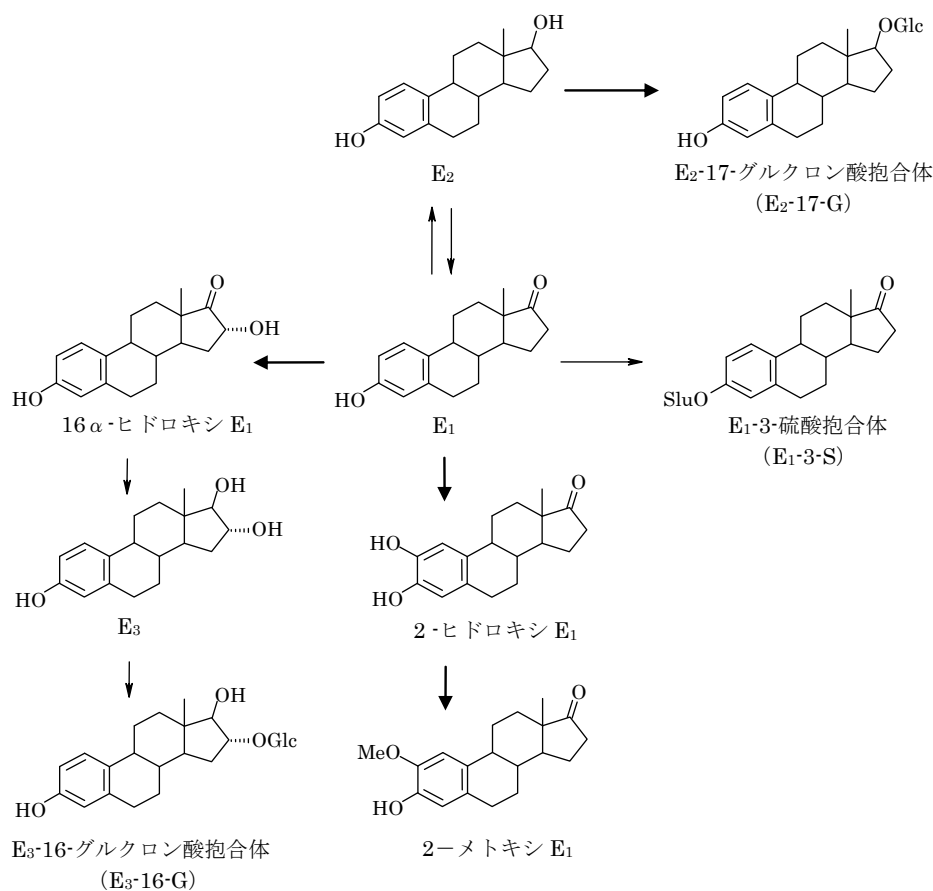
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>

エストラジオール⁹⁾

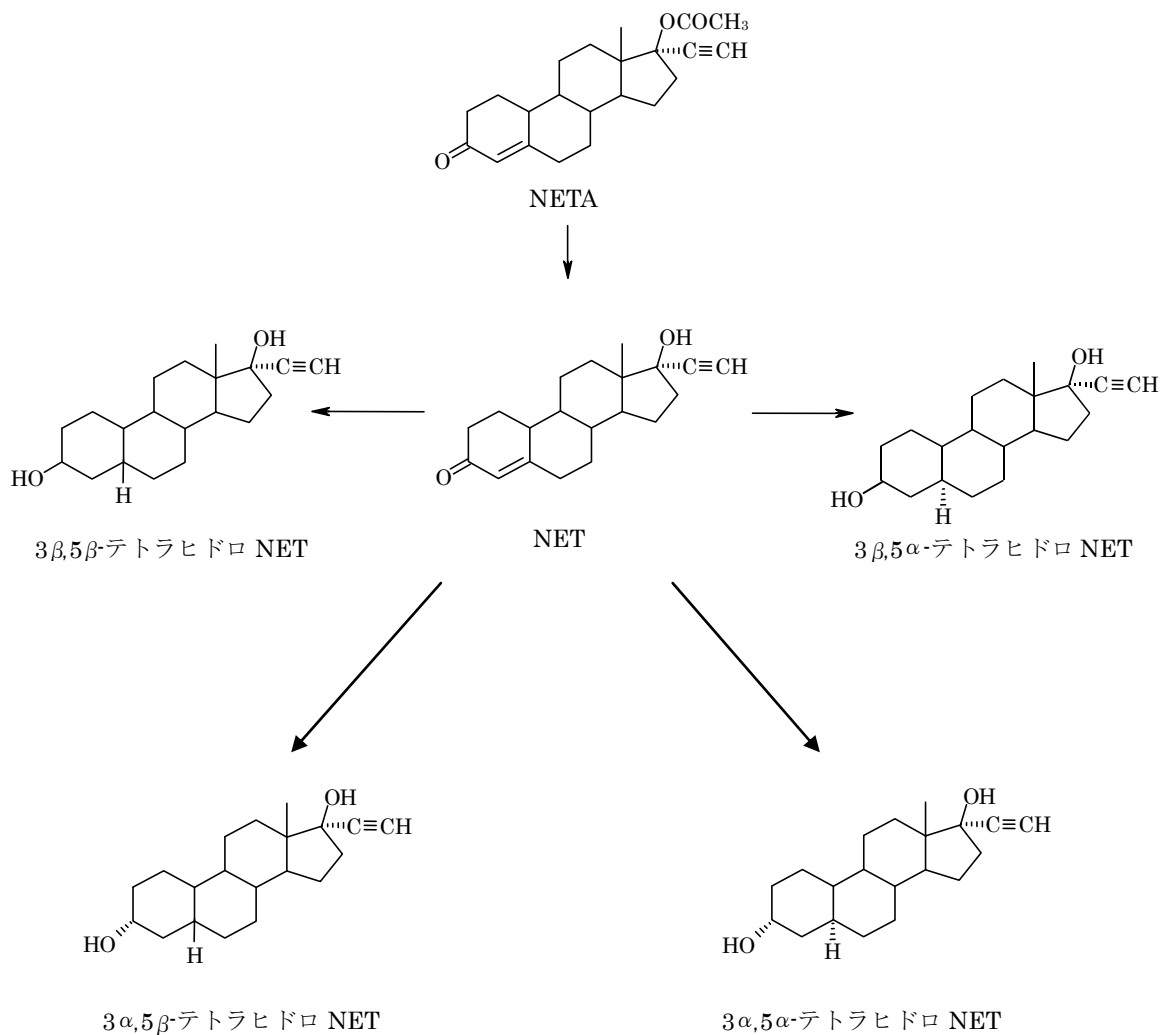
主に肝臓で 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase によりエストロン (E₁) へ可逆的に変換され、その後 E₁ は 16 α -ヒドロキシ E₁ を経由し、エストリオール (E₃) から E₃-16-グルクロン酸抱合体 (E₃-16-G) となる経路 [一部は E₃-3-硫酸-16-グルクロン酸抱合体 (E₃-3-S-16-G) に代謝される] と、2-ヒドロキシ E₁ を介して 2-メトキシ E₁ に至る経路及び E₁ から E₁-3-硫酸抱合体 (E₁-3-S) に至る 3 経路に主として分かれる。一方、E₁ への変換を受けなかった E₂ は腎臓において E₂-17 グルクロン酸抱合体 (E₂-17-G) へと代謝され、一部は尿中へ排泄され、残りは再び血中に戻り、肝臓において E₂-3-硫酸-17 グルクロン酸抱合体 (E₂-3-S-17-G) へ代謝される。E₃-3-S-16-G 及び E₂-3-S-17-G は胆汁中へ排泄された後、腸管で加水分解、再抱合を受け E₁-3-G あるいは E₂-3-G となり一部は腸肝循環を受けると考えられている。



E₂ の推定代謝経路

酢酸ノルエチステロン^{10) ~12)}

体内でノルエチステロン (NET) に加水分解され、主に肝臓で Δ^4 -5-reductase 及び 3α -hydroxysteroid dehydrogenase により還元され $3\alpha,5\beta$ -テトラヒドロ NET やこの立体異性体に代謝された後、硫酸及びグルクロン酸抱合を受ける。また、NET の一部はエチニル E_2 にも代謝されると考えられている。



NET の推定代謝経路

(2) 代謝に關与する酵素 (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

該当しない (経皮吸収製剤のため)

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

糞、尿

(2) 排泄率

<参考>⁸⁾

卵巣摘出ラットに $[^{14}\text{C}] \text{E}_2 + \text{NETA}$ ($[^{14}\text{C}] \text{E}_2 : 182 + \text{NETA} : 374 \mu\text{g}/\text{kg}$) 及び $\text{E}_2 + [^{14}\text{C}] \text{NETA}$ ($\text{E}_2 : 177 + [^{14}\text{C}] \text{NETA} : 187 + \text{NETA} : 187 \mu\text{g}/\text{kg}$) を皮下投与したときの尿及び糞中の排泄について検討した。

エストラジオール

投与後 96 時間までに排泄はほぼ終了し、投与後 168 時間までの尿及び糞中の排泄率はそれぞれ 23.1% 及び 72.4% であった。

酢酸ノルエチステロン

投与後 72 時間までに排泄はほぼ終了し、投与後 168 時間までの尿及び糞中の排泄率はそれぞれ 16.1% 及び 80.0% であった。

(3) 排泄速度

1) 単回投与⁴⁾

閉経後又は両側卵巣摘出後の健康成人女性 8 名に単回投与 (96 時間貼付) した際の尿中 E_2 及び NET の排泄量は、全測定時点において貼付前値と比較して有意な増加が認められた (Wilcoxon 符号付順位検定: $p < 0.01$)。

2) 反復投与⁵⁾

閉経後又は両側卵巣摘出後の健康成人女性 12 名に反復投与 (3~4 日毎に貼り替え、14 日間貼付) した。貼付前と貼付後の各測定時点における尿中 E_2 及び NET それぞれの排泄量について比較したところ、いずれも貼付前値と比較して有意な増加が認められた (Wilcoxon 符号付順位検定: $p < 0.001$)。また、除剤後は貼付中に比較し排泄量が減少した。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

- (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。]
- (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ため。]
- (3) 乳癌の既往歴のある患者
[乳癌が再発することがある。]
- (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。]
- (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
 (「その他の注意」の項参照)
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (8) 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。]
- (9) 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。]
- (10) ポルフィリン症の患者

(解説)

- (1) 外国の添付文書及び国内のエストラジオール製剤の「使用上の注意」をもとに記載した。エストラジオール製剤に共通の記載事項である。
乳癌や子宮内膜癌等の増殖についてエストロゲンは促進効果を示すことが知られており、エストロゲン依存性腫瘍及びその疑いのある患者では腫瘍増殖を招くおそれがあることから「禁忌」とした。乳癌、子宮内膜癌の発生に関する外国の臨床試験の結果については、「その他の注意」の項参照。
- (2) エストロゲンと黄体ホルモンとの配合剤のうち更年期障害又は閉経後骨粗鬆症の効能効果を有する製剤に共通の記載事項である。
- (3) 外国の添付文書及び国内のエストラジオール製剤の「使用上の注意」をもとに記載した。エストラジオール製剤に共通の記載事項である。
海外において HRT による乳癌再発リスクを検討するためにプロスペクティブ無作為化臨

床試験（Hormonal replacement therapy after breast cancer - is it safe? - : HABITS）が実施され、乳癌の既往歴のある女性は、既往歴のない女性に比較して HRT による乳癌再発の危険性が高くなることが認められ、2003 年に中止された。この結果を受けて乳癌の既往歴のある患者は「禁忌」に設定した。

HABITS では、442 例の女性が無作為に HRT 群と非 HRT 群に割り付けられ、4 年半の追跡調査後、HRT 群で 23 例／221 例に、非 HRT 群で 17 例／221 例に新たな乳癌が発現し、相対危険率（95%CI）は 2.4（1.3-4.2）であった。

- (4) 外国の添付文書及び国内のエストラジオール製剤の「使用上の注意」をもとに記載した。
エストラジオール製剤に共通の記載事項である。
卵胞ホルモン剤は、血小板凝集能を高め、血液凝固因子の産生を亢進させるため、血栓形成傾向を促進するとの報告がある。また、血栓性静脈炎や肺塞栓症を合併又は既往とする患者では、もともと血液凝固能が亢進している可能性があり、このような患者が本剤を投与されると血栓症が発現する可能性があるため、「禁忌」とした。
- (5) 外国で実施された臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群又は結合型エストロゲン単独投与群において、動脈性の血栓塞栓疾患の危険性が高くなるとの報告があるため、「禁忌」とした。冠動脈性心疾患、脳卒中の発生に関する外国の臨床試験の結果については、「その他の注意」の項参照。
- (6) 一般的な注意事項として記載した。
- (7) 本剤の臨床試験では妊婦又は妊娠している可能性のある患者及び授乳婦は除外されており、その安全性は確立していないことから「禁忌」とした。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (8) エストロゲン、プロゲステロン等は主に肝臓で代謝されることから、「肝障害のある患者」については「慎重投与」としているが、「重篤な肝障害のある患者」は特に注意が必要であることから「禁忌」とした。
本剤の投与に際しては、事前に肝機能を確認し、重大な異常がないことを確認すること。
なお、本剤の臨床試験において肝障害の副作用はみられていない。
- (9) 診断の確定していない出血が子宮内膜癌による場合、癌の悪化あるいは顕性を促すおそれがあることから、「禁忌」とした。
- (10) エストロゲン及びプロゲステロンがポルフィリン症の症状を促進するおそれがあるため、「禁忌」とした。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 子宮筋腫を有する患者
[子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。]
- (2) 子宮内膜症のある患者
[症状が増悪するおそれがある。]
- (3) 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
[症状が増悪するおそれがある。]
- (4) 高血圧、心疾患、腎疾患のある患者又はその既往歴のある患者
[体液貯留をきたし、これらの疾患を悪化させるおそれがある。]
- (5) 糖尿病の患者
[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。]
- (6) 片頭痛、てんかんのある患者
[症状が増悪するおそれがある。]
- (7) 肝障害のある患者
[症状が増悪するおそれがある。]
- (8) 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。]
- (9) 全身性エリテマトーデスの患者
[症状が増悪するおそれがある。]

(解説)

- (1) エストロゲンの投与により、子宮筋腫の症状が増悪するおそれがあり、十分に注意する必要があることから、「慎重投与」とした。
- (2) エストロゲンの投与により、子宮内膜症の症状が増悪するおそれがあり、十分に注意する必要があることから、「慎重投与」とした。
- (3) 乳癌の増殖についてエストロゲンは促進効果を示すことが知られている。
一般的に乳癌の発生要因として、未婚者、少産婦、高年初産、遺伝的要因としての家族歴等があり、家族歴では母親又は姉妹が閉経前両側乳癌であった場合、高率に乳癌が発症すると言われている。乳癌の初発症状は無痛性の乳房腫瘍が大部分を占めるので、腫瘍の初発時期、症状等を聴取することが重要であるとの報告もある。
- (4) エストロゲン、プロゲステロゲンにはナトリウム、水分を貯留する作用がある。高血圧、心疾患、腎疾患のある患者又はその既往歴のある患者では、体液貯留による症状の悪化に十分に注意して投与すること。
- (5) 経口避妊剤（ピル）において、耐糖能を悪化させるとの報告もあり、本剤においても十分な観察が必要であることから「慎重投与」とした。
- (6) 経口避妊剤（ピル）において、月経時に片頭痛、てんかんの症状が悪化したとの報告もあり、本剤においても十分な観察が必要であることから「慎重投与」とした。
- (7) エストロゲン、プロゲステロゲン等は主に肝臓で代謝されることから、「肝障害のある患者」

については「慎重投与」としている。なお、本剤の臨床試験において肝障害の副作用はみられていない。

- (8) 本剤が血液凝固因子に与える影響は不明だが、エストロゲン（特に経口剤）は肝臓での血液凝固因子の産生を増加させ、アンチトロンビンⅢの産生を低下させることにより、血液凝固能を亢進させる作用があることが知られている。

貼付剤は、肝臓での初回通過効果を受けないことから経口剤とは異なると考えられるが、一般的に術前及び長期臥床状態の患者においては、血栓が形成されやすい状態であり、本剤投与に際して十分な観察が必要であることから「慎重投与」とした。

- (9) 本剤が自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス（SLE）に与える影響は不明だが、外国においてホルモン補充療法（HRT）は SLE のリスクファクターであるとの報告、HRT を受けた女性は SLE の発症リスクが高くなるとの報告もみられ、本剤が SLE を増悪する可能性は否定できないことから「慎重投与」とした。

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) 本剤は、子宮のない患者には使用しないこと。
- (2) 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、漫然と長期投与を行わないこと（「**その他の注意**」の項参照）。
- (3) 使用前に病歴、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、使用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（「**慎重投与内容とその理由**」の項参照）。
- (4) 貼付部位に皮膚症状（紅斑、そう痒、色素沈着等）を起こすことがある。このような場合には、貼付部位を変更すること。
- (5) 本剤を使用しても効果が認められない場合には、本剤の使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

（解説）

- (1) 黄体ホルモンの配合目的は子宮内膜増殖抑制であることから、子宮がない患者には本剤による有益性はないため、子宮のない患者には使用しないこと。
- (2) 英国で実施された大規模疫学調査（Million Women Study）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ことから、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こと。
また、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。

(3) 海外の臨床試験・疫学調査において、ホルモン補充療法により乳癌及び子宮内膜癌発生の危険性が上昇するとの報告がある。

本剤の使用に際しては、患者の病歴、家族素因等を含め問診で把握し、投与前及び投与後（少なくとも1年に1回）は、乳房検診（マンモグラフィー等）及び婦人科検診（子宮頸部細胞診、子宮内膜細胞診、超音波による子宮内膜の観察等）を行うこと。

また、子宮内膜細胞診や超音波による子宮内膜の観察によって、異常がみられた場合には、必要に応じて、子宮内膜組織診を実施すること。

(4) 貼付部位に紅斑、そう痒、色素沈着等がみられた場合には、貼付部位を変更すること。

(5) 本剤を使用しても効果が認められない場合に関する一般的な注意事項として記載した。

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
抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン メプロバメート フェニルブタゾン リファンピシン HIV 逆転写酵素阻害剤 ネビラピン エファビレンツ プロテアーゼ阻害剤 リトナビル ネルフィナビル セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進されることによって効果が減弱する可能性がある。	これらの薬剤が肝薬物代謝酵素チトクローム P-450 を誘導することによって、本剤の代謝を促進する。

(解説)

本剤の国内臨床試験では相互作用はみられていない。

海外の添付文書及び国内の他のエストラジオール貼付剤・外用剤を参考に設定した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時：国内臨床試験において、解析対象症例 718 例中 439 例（61.1%）に副作用が認められた。主な症状は、乳房緊満感 90 例（12.5%）、下腹部痛 81 例（11.3%）、乳房痛 49 例（6.8%）、帯下 37 例（5.2%）等であった。また、局所性の皮膚症状（貼付部位）が 222 例（30.9%）に認められ、主な症状はそう痒 149 例（20.8%）、発赤 56 例（7.8%）、皮膚炎 50 例（7.0%）等であった。本剤貼付によると考えられる主な臨床検査値の異常変動は、ヘモグロビン減少 1.3%（9 例/ 698 例）、ヘマトクリット減少 0.9%（6 例/698 例）等であった。

再審査終了時：使用成績調査 1,108 例中 277 例（25.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、不正子宮出血 150 件（13.54%）等の生殖系および乳房障害 191 例（17.24%）、適用部位皮膚炎 35 件（3.16%）、適用部位そう痒感 15 件（1.35%）等の一般・全身障害および投与部位の状態 62 例（5.60%）等であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

- 1) **アナフィラキシー：**アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎：**静脈血栓塞栓症、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使用を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満
皮膚 ^{注)} (貼付部位)	そう痒、発赤、皮膚炎	紅斑	色素沈着、水疱、発疹
生殖器	帯下	不正出血、膣炎、子宮頸部ポリープ、外陰部そう痒感	子宮平滑筋腫
乳房	乳房緊満感、乳房痛	乳頭痛	乳腺症、乳房腫瘍
精神神経系		頭痛・片頭痛、めまい	眠気、しびれ
循環器		動悸	血圧上昇
消化器		腹部膨満感、悪心、腹部不快感、腹痛	便秘、下痢、胃痛
電解質		浮腫	

(続く)

(続き)

	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満
過 敏 症		発疹	全身のそう痒、蕁麻疹
血 液		貧血（赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット減少）	白血球減少
肝 臓			肝機能障害〔AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP 上昇等〕
そ の 他	下腹部痛	腰痛、倦怠感	耳鳴、体重増加、背部痛、関節痛、筋骨格硬直、下肢痛、フィブリノーゲン上昇、トリグリセリド上昇、総コレステロール上昇

注) このような症状を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。

発現頻度は承認時までの国内臨床試験の結果に基づく。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<承認時>

承認時における調査症例 718 例の副作用発現状況及び臨床検査値異常は下記のとおりである。

1) 副作用発現率

副作用発現状況一覧

安全性解析対象症例	718 例
副作用発現症例数	439 例
副作用発現件数	1,266 件
副作用発現症例率	61.1%

副作用	件数	発現率
胃腸障害	137	19.1%
悪心	19	2.6%
胃炎	1	0.1%
胃不快感	2	0.3%
下腹部痛	81	11.3%
下痢	2	0.3%
鼓腸	1	0.1%
口の感覚鈍麻	1	0.1%
口内炎	1	0.1%
歯肉炎	1	0.1%
歯肉腫脹	1	0.1%
消化不良	1	0.1%
上腹部痛	2	0.3%
舌痛	1	0.1%
腹痛	7	1.0%
腹部不快感	8	1.1%
腹部膨満	37	5.2%
便秘	3	0.4%

副作用	件数	発現率
感染症及び寄生虫症	12	1.7%
子宮内膜炎	1	0.1%
膀胱炎	1	0.1%
外陰部炎	4	0.6%
膣カンジダ症	6	0.8%
膣感染	1	0.1%
筋骨格系及び結合組織障害	37	5.2%
関節痛	2	0.3%
筋骨格硬直	2	0.3%
筋痛	1	0.1%
筋痙縮	1	0.1%
肩部痛	1	0.1%
四肢痛	1	0.1%
四肢不快感	1	0.1%
背部痛	27	3.8%
腱鞘炎	1	0.1%

(続く)

(続き)

副作用	件数	発現率
血液及びリンパ系障害	9	1.3%
鉄欠乏性貧血	1	0.1%
貧血	8	1.1%
血管障害	3	0.4%
ほてり	1	0.1%
高血圧	1	0.1%
血圧上昇	1	0.1%
脳梗塞	1	0.1%
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1	0.1%
鼻出血	1	0.1%
耳及び迷路障害	6	0.8%
耳鳴	6	0.8%
心臓障害	9	1.3%
動悸	9	1.3%
神経系障害	42	5.8%
感覚減退	2	0.3%
傾眠	3	0.4%
頭痛	24	3.3%
体位性めまい	4	0.6%
浮動性めまい	9	1.3%
片頭痛	1	0.1%
末梢性ニューロパシー	1	0.1%
腎及び尿路障害	1	0.1%
尿閉	1	0.1%
生殖系及び乳房障害	194	27.0%
外陰浮腫	1	0.1%
子宮頸管ポリープ	9	1.3%
子宮頸部上皮異形成	1	0.1%
子宮出血	1	0.1%
性器出血	11	1.5%
不正子宮出血	3	0.4%
子宮内膜肥厚	2	0.3%
女性陰部そう痒症	9	1.3%
性器分泌物	37	5.2%
線維嚢胞性乳腺疾患	5	0.7%
乳頭障害	2	0.3%
乳頭痛	35	4.9%
乳房腫瘍	3	0.4%
乳房圧痛	1	0.1%
乳房痛	49	6.8%
乳房腫脹	5	0.7%
乳房不快感	85	11.8%
卵巣嚢胞	1	0.1%
膣分泌物	1	0.1%
精神障害	1	0.1%
抑うつ症状	1	0.1%

副作用	件数	発現率
全身障害及び投与局所様態	246	34.3%
悪寒	1	0.1%
胸痛	1	0.1%
胸部不快感	2	0.3%
局所腫脹	1	0.1%
倦怠感	10	1.4%
口渇	1	0.1%
投与部位そう痒感	149	20.8%
投与部位紅斑	87	12.1%
投与部位刺激感	1	0.1%
投与部位小水疱	1	0.1%
投与部位内出血	1	0.1%
投与部位熱感	1	0.1%
投与部位反応	1	0.1%
投与部位皮膚炎	53	7.4%
投与部位湿疹	2	0.3%
投与部位変色	2	0.3%
投与部位疼痛	1	0.1%
浮腫	5	0.7%
末梢性浮腫	7	1.0%
無力症	1	0.1%
冷感	1	0.1%
腋窩痛	2	0.3%
代謝及び栄養障害	3	0.4%
食欲不振	3	0.4%
皮膚及び皮下組織障害	11	1.5%
全身性そう痒症	1	0.1%
円形脱毛症	1	0.1%
接触性皮膚炎	1	0.1%
湿疹	4	0.6%
発疹	3	0.4%
蕁麻疹	1	0.1%
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	8	1.1%
子宮平滑筋腫	3	0.4%
乳癌	3	0.4%
乳房の良性新生物	1	0.1%
卵巣癌	1	0.1%
臨床検査	9	1.3%
子宮頸部スミア異常	2	0.3%
子宮内膜生検異常	1	0.1%
体重増加	5	0.7%

MedDRA/J version 11.0 で表記

2) 臨床検査値異常一覧

項目	頻度	項目	頻度
赤血球数減少	0.6% (4/698)	ALT(GPT) 上昇	0.6% (4/699)
白血球数増加・減少	0.4% (3/698)	ALP 上昇・低下	0.4% (3/699)
血小板数増加・減少	0.3% (2/698)	総ビリルビン 上昇	0.6% (4/698)
ヘモグロビン減少	1.3% (9/698)	トリグリセライド 上昇・低下	0.4% (3/698)
ヘマトクリット減少	0.9% (6/698)	総コレステロール 上昇	0.3% (2/699)
フィブリノゲン増加・減少	0.4% (3/697)	血糖(グルコース)	0.3% (1/363)
AST(GOT) 上昇	0.4% (3/699)	糖	0.3% (1/333)

<製造販売後調査>

使用成績調査 1,108 例の副作用発現状況は下記のとおりである。

副作用発現状況一覧

安全性解析対象症例	1,108 例
副作用発現症例数	277 例
副作用発現件数	341 件
副作用発現症例率	25.0%

副作用	件数	発現率
胃腸障害	9	0.81%
腹部膨満	2	0.18%
下腹部痛	2	0.18%
下痢	1	0.09%
悪心	4	0.36%
一般・全身障害および投与部位の状態	62	5.60%
無力症	1	0.09%
胸部不快感	1	0.09%
浮腫	1	0.09%
末梢性浮腫	1	0.09%
適用部位皮膚炎	35	3.16%
適用部位紅斑	10	0.90%
適用部位そう痒感	15	1.35%
適用部位湿疹	3	0.27%
適用部位過敏反応	1	0.09%
適用部位硬結	1	0.09%
感染症および寄生虫症	1	0.09%
外陰部炎	1	0.09%
肝胆道系障害	1	0.09%
肝機能異常	1	0.09%
筋骨格系および結合組織障害	1	0.09%
背部痛	1	0.09%
血液およびリンパ系障害	3	0.27%
貧血	3	0.27%
血管障害	2	0.18%
高血圧	1	0.09%
ほてり	1	0.09%
神経系障害	6	0.54%
浮動性めまい	2	0.18%
頭痛	2	0.18%
感覚鈍麻	2	0.18%
生殖系および乳房障害	191	17.24%
乳房嚢胞	1	0.09%
乳房腫大	1	0.09%
乳房腫瘤	1	0.09%
乳房痛	2	0.18%
乳房腫脹	3	0.27%
乳頭痛	1	0.09%
乳房石灰化	2	0.18%
乳房不快感	3	0.27%
乳房障害	1	0.09%
不正子宮出血	150	13.54%

副作用	件数	発現率
性器出血	19	1.71%
子宮出血	7	0.63%
機能不全性子宮出血	1	0.09%
消退出血	1	0.09%
月経困難症	1	0.09%
子宮内膜増殖症	1	0.09%
子宮内膜肥厚	2	0.18%
子宮肥大	1	0.09%
子宮内膜形成異常	2	0.18%
外陰腔痛	1	0.09%
外陰腔紅斑	1	0.09%
外陰腔腫脹	1	0.09%
精神障害	2	0.18%
うつ病	1	0.09%
不眠症	1	0.09%
代謝および栄養障害	2	0.18%
高コレステロール血症	2	0.18%
高脂血症	1	0.09%
皮膚および皮下組織障害	31	2.80%
ざ瘡	1	0.09%
皮膚炎	2	0.18%
接触性皮膚炎	19	1.71%
皮膚乾燥	1	0.09%
湿疹	1	0.09%
紅斑	2	0.18%
そう痒症	5	0.45%
発疹	1	0.09%
色素沈着障害	1	0.09%
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）	2	0.18%
子宮癌	1	0.09%
限局性結節性過形成	1	0.09%
臨床検査	1	0.09%
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0.09%
血中クレアチニン増加	1	0.09%
血中トリグリセリド増加	1	0.09%
高比重リポ蛋白減少	1	0.09%
低比重リポ蛋白増加	1	0.09%
アンチトロンビンⅢ減少	1	0.09%

MedDRA/J version 17.1 で表記

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

患者背景別の副作用発現状況（使用成績調査 抜粋）

使用期間別において有意差が認められたが、これは「不正子宮出血」等の性器出血が投与早期に高い頻度で発現したためと考えられた。

項目	対象例数	発現例数	発現件数	発現率	検定	
年齢	30歳未満	2	1	1	50.00%	p=0.092 N.S.
	30歳以上 40歳未満	13	6	13	46.15%	
	40歳以上 50歳未満	362	80	96	22.10%	
	50歳以上 60歳未満	643	174	207	27.06%	
	60歳以上 70歳未満	81	14	22	17.28%	
	70歳以上	7	2	2	28.57%	
合併症	合併症なし	730	174	199	23.84%	p=0.209 N.S.
	合併症あり	365	100	138	27.40%	
	不明・未記載	13	3	4	23.08%	
腎機能障害	腎機能障害なし	1091	273	336	25.02%	p=1.000 N.S.
	腎機能障害あり	4	1	1	25.00%	
	不明・未記載	13	3	4	23.08%	
肝機能障害	肝機能障害なし	1077	272	335	25.26%	p=0.270 N.S.
	肝機能障害あり	18	2	2	11.11%	
	不明・未記載	13	3	4	23.08%	
本剤投与前の HRT歴	HRT歴なし	846	210	254	24.82%	p=0.806 N.S.
	HRT歴あり	261	67	87	25.67%	
	不明・未記載	1	0	0	0.00%	
使用期間	30日間未満	129	29	36	22.48%	p<0.000 **
	30日間以上 90日間未満	220	78	87	35.45%	
	90日間以上 180日間未満	161	54	69	33.54%	
	180日間以上 360日間未満	178	53	61	29.78%	
	360日間以上 540日間未満	123	29	37	23.58%	
	540日間以上 720日間未満	87	15	25	17.24%	
	720日間以上 900日間未満	53	2	3	3.77%	
	900日間以上	157	17	23	10.83%	
併用薬剤	併用薬剤なし	586	156	181	26.62%	p=0.210 N.S.
	併用薬剤あり	518	120	159	23.17%	
	不明・未記載	4	1	1	25.00%	
併用療法	併用療法なし	1034	261	322	25.24%	p=0.558 N.S.
	併用療法あり	66	14	17	21.21%	
	不明・未記載	8	2	2	25.00%	

**：p<0.01 N.S.：有意差なし

「不正子宮出血」等（177例）使用期間別副作用発現率

使用期間	対象例数	発現件数	発現率
30日間未満	129	10	7.75%
30日間以上90日間未満	220	59	26.82%
90日間以上180日間未満	161	38	23.60%
180日間以上360日間未満	178	30	16.85%
360日間以上540日間未満	123	21	17.07%
540日間以上720日間未満	87	8	9.20%
720日間以上900日間未満	53	1	1.89%
900日間以上	157	10	6.37%

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

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、患者の状態を観察しながら慎重に使用すること。

(解説)

高齢者に関する一般的な注意事項として記載した。

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使用しないこと。

[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。卵胞ホルモン剤であるジエチルスチルベストロールを妊娠動物あるいは妊婦に投与したとき、出生児に生殖器系臓器の異常が報告されている。また、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、妊娠動物への投与によって児の生殖器系臓器に異常が起こることが報告されている。なお、ヒトにおいて、妊娠中の女性ホルモン剤（経口避妊薬等）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。黄体ホルモン剤を妊娠初期・中期に投与した場合、女子胎児の外性器の男性化又は男子胎児の女性化が起こることがある。黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている。]

(2) 授乳中の女性には使用しないこと。

[乳汁中に移行する可能性がある。]

(解説)

・本剤の臨床試験では妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦は除外されており、その安全性は確立していない。[「禁忌内容とその理由」の項参照]

なお、エストロゲン及びプロゲステロゲン等のホルモン製剤において、以下のような報告がある。

- ジエチルスチルベストロール（卵胞ホルモン）を妊娠動物あるいは妊婦に投与した場合、出生児の生殖器系臓器に異常が起こる。
- エストラジオールの妊娠動物への投与によって児の生殖器系臓器に異常が起こる。
- ヒトにおいて、妊娠中の女性ホルモン剤（経口避妊薬等）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）のリスクが増加する。
- 黄体ホルモン剤を妊娠初期・中期に投与した場合、女子胎児の外性器の男性化又は男子胎児の女性化が起こることがある。
- 黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査がある。

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

(1) 貼付部位

- 1) 衣服との摩擦ではがれるおそれがあるため、ベルトラインを避け下腹部の滑らかな部分に貼付すること。また、乳房には貼付しないこと。
- 2) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。
- 3) 皮膚刺激を避けるため、毎回、貼付部位を変えることが望ましい。

(2) 貼付時

- 1) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。
- 2) 開封後速やかに貼付すること。
- 3) 貼付後に本剤がはがれた場合、再貼付又は必要に応じて新しいものを使用すること（「適用上の注意」の項 (1) 貼付部位 3) 及び (2) 貼付時 1) 参照）。
- 4) 本剤を半分などに切って使用しないこと。

(解説)

- (1) 衣服との摩擦によりはがれやすいベルトライン及び、皮膚刺激感受性が高い創傷面、湿疹、皮膚炎がみられる部位、並びにエストラジオールは乳腺組織・乳癌細胞の増殖を刺激するお

それがあることから乳房には貼付しないこと。また、本剤による局所性の皮膚症状を避けるため、毎回貼付部位を変更すること。

- (2) 貼付する部位の皮膚を綺麗に拭いて、水分などが付着していない清潔な状態にし、開封後は速やかに貼付すること。貼付後に本剤がはがれた場合には、再度貼付するか、必要に応じて新しいものを使用すること。また、有効成分の血中濃度が適切でなくなるので、本剤を半分などに切って使用しないこと。

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¹³⁾。

(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¹⁴⁾。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^{15)、18)}。

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¹⁶⁾。

(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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。

(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¹⁹⁾。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^{18)、20)}。

(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²¹⁾。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²²⁾。

(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。
- 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²³⁾。

(7) HRT と胆嚢疾患の危険性

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²⁴⁾。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²⁴⁾。

(8) 黄体・卵胞ホルモン配合剤の長期服用により肝腫瘍が発生したとの報告がある。また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。

(9) 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性を示唆する結果が報告されている²⁵⁾、²⁶⁾。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性を認めたとの報告がある²⁷⁾。

(10) 実験動物にエストロゲンを皮下投与（埋め込み投与を含む）したとき、マウスにおけるリンパ系腫瘍、ラットの下垂体腺腫及びハムスターにおいては腎腫瘍の発生が報告されている。

(解説)

(1) 報告により相対危険率 (RR) は異なるが、エストロゲン単独投与において子宮内膜癌の発生リスクが高くなることが知られている。

HRT と子宮内膜癌の進展リスクについて、適切に管理、リスク評価された 30 試験（1970～1994 年公表文献）に関するメタアナリシスでは、エストロゲン未使用群と比較して、エストロゲン使用経験のある群では子宮内膜癌の RR は増加 (2.3) し、期間が長期になるに従い RR は増加した。一方、黄体ホルモンと併用した場合の RR は 0.8 であった¹³⁾。

	相対危険率	95%CI
エストロゲン使用経験あり	2.3	2.1-2.5
使用期間 <1 年	1.4	1.0-1.8
1-5 年	2.8	2.3-3.5
5-10 年	5.9	4.7-7.5
10 年<	9.5	7.4-12.3
黄体ホルモン併用	0.8	0.6-1.2

95%CI : 95%信頼区間

(2) ~ (7)

米国で実施された大規模臨床試験（Women's Health Initiative : WHI）、WHI 試験のサブ試験（Women's Health Initiative Memory Study : WHIMS）及び英国で実施された大規模疫学調査（Million Women Study : MWS）の結果をもとに HRT（結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤又は結合型エストロゲン単独投与）における各種疾患の発生リスクについて注意喚起を行っている。

疾患	試験	投与薬剤等	標本数	対プラセボ群 又は非 HRT 群	95%CI	文献
乳癌	WHI	CEE+MPA	16,608	HR 1.24	1.01-1.54	14)
		CEE 単独（子宮摘出女性）	10,739	HR 0.80	0.62-1.04	15)
	MWS	エストロゲン+プロゲステロゲン	1,084,110	RR 2.00	1.88-2.12	16)
		エストロゲン単独		RR 1.30	1.21-1.40	
冠動脈性 心疾患	WHI	CEE+MPA	16,608	HR 1.24	1.00-1.54	17)
		CEE+MPA 使用1年以内		HR 1.81	1.09-3.01	
		CEE 単独（子宮摘出女性）	10,739	HR 0.91	0.75-1.12	18)
脳卒中	WHI	CEE+MPA	16,608	HR 1.31	1.02-1.68	19)
		CEE 単独（子宮摘出女性）	10,739	HR 1.37	1.09-1.73	20)
認知症	WHIMS	CEE+MPA	4,532	HR 2.05	1.21-3.48	21)
		CEE 単独（子宮摘出女性）	2,947	HR 1.49	0.83-2.66	22)
卵巣癌	WHI	CEE+MPA	16,608	HR 1.58	0.77-3.24	23)
胆嚢疾患	WHI	CEE+MPA	14,203	HR 1.59	1.28-1.97	24)
		CEE 単独（子宮摘出女性）	8,376	HR 1.67	1.35-2.06	

CEE：結合型エストロゲン、MPA：メドロキシプロゲステロン酢酸塩
HR：ハザード比、RR：相対危険率、95%CI：95%信頼区間

(8) 黄体・卵胞ホルモン配合剤に共通の記載事項である。

合成女性ホルモンの長期投与によって肝癌を発生したとの報告がみられる。

(9) 国内のエストラジオール製剤の「使用上の注意」をもとに記載した。エストラジオール製剤に共通の注意事項である。

エチニルエストラジオールを妊娠動物（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^{25)、26)}。また、新生児（マウス）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^{27)、28)}。

(10) 国内のエストラジオール製剤の「使用上の注意」をもとに記載した。エストラジオール製剤に共通の注意事項である。

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験²⁹⁾

卵巣摘出ラットに、E₂+NETA 混合液（E₂：30、150、750+NETA：60、300、1500 μg/kg）を単回皮下投与し、中枢神経系、呼吸系に対する作用を検討した結果、影響は認められなかった。

卵巣摘出カニクイザルに製剤（9、27、108cm²/head）を単回貼付して心血管系に対する作用を検討した結果、108cm²/head で心拍数の一過性の増加傾向が認められた以外、影響は認められなかった。

卵巣摘出カニクイザルに製剤（0.56、1.13、2.25、9cm²/head）を4週間及び39週間反復貼付し、血液凝固系、脂質代謝系への作用を検討した結果、血液凝固系に影響は認められず、脂質代謝系では総コレステロール、リン脂質等に弱い用量依存的な低下傾向を示したが、トリグリセリドに影響は認められなかった。

局所刺激性試験³⁰⁾

1) 一次刺激試験

ウサギの背部皮膚（健常皮膚と損傷皮膚）に、製剤（9cm²/head）を24時間貼付し、除去後の皮膚反応を Draize らの基準に従って評価した結果、健常皮膚及び損傷皮膚ではごく軽度の紅斑が認められ、「弱い刺激物」と評価された。

2) 累積刺激性試験

ウサギの背部皮膚（健常皮膚と損傷皮膚）に、製剤（9cm²/head）を3～4日間隔で貼り替えて同一部位に4週間反復貼付し、Draize らの基準に従って評価した結果、初回貼付の72時間後に健常皮膚と損傷皮膚共にごく軽度の紅斑が認められたが、貼付開始7日以降の皮膚反応は増強し、「中等度刺激物」と評価された。

ウサギの耳介（健常皮膚と損傷皮膚）に、製剤（7.2cm²/head）を3～4日間隔で貼付場所を変更しながら4週間反復貼付した結果では、貼付剤除去の3～4時間後に中等度の紅斑が認められたものの、全例で浮腫は認められず、製剤除去後3～4日で回復する可逆的な変化であった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³¹⁾

ラット、ウサギ及び卵巣摘出カニクイザルに製剤（29、87、108cm²/head）を単回貼付した結果、死亡は認められなかった。また、ウサギでは投与の初期に体重減少が認められ、カニクイザルでは摂餌量の減少と一部可逆的な変化が認められたが、いずれにも一般状態の変化や組織学的な変化は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験³²⁾

動物種	投与経路 (期間)	投与量	結果										
雄ラット	経皮* 経口 (4W)	製剤：0.4、1.29、3.2cm ² 懸濁液：E ₂ ：1+NETA：2mg/kg/日	E ₂ の作用によると考えられる臨床パラメータの変化や肝臓、乳腺、子宮、膈、胸腺、下垂体等における病理組織学的変化が認められた。										
卵巣摘出ラット	皮下 (4W)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>E₂ (μg/kg/日)</th> <th>NETA (μg/kg/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.5</td> <td>3.0</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>150</td> <td>300</td> </tr> </tbody> </table>	E ₂ (μg/kg/日)	NETA (μg/kg/日)	1.5	3.0	15	30	150	300	卵巣摘出による影響の軽減作用が認められた他、E ₂ の作用によると考えられる臨床パラメータの変化や、下垂体、子宮、乳腺、骨髄、腎臓、肝臓、胸腺等における病理組織学的変化が認められた。NETA併用投与による影響は、性周期に伴って認められる変化と同様の膈の異常角化像と粘膜固有層における好酸球の増加が認められた。 無毒性量（E ₂ ：1.5+NETA：3.0μg/kg/日）		
E ₂ (μg/kg/日)	NETA (μg/kg/日)												
1.5	3.0												
15	30												
150	300												
卵巣摘出ラット	皮下 (52W)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>E₂ (μg/kg/日)</th> <th>NETA (μg/kg/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.6</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>3.0</td> <td>6.0</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>75</td> <td>150</td> </tr> </tbody> </table>	E ₂ (μg/kg/日)	NETA (μg/kg/日)	0.6	1.2	3.0	6.0	15	30	75	150	卵巣摘出による影響の軽減作用が認められた他、E ₂ の作用によると考えられる臨床パラメータの変化や、下垂体、乳腺、腎臓、副腎等における病理組織学的変化が認められた。NETA投与に起因した毒性所見は認められず、E ₂ とNETAの併用投与による新たな毒性所見も認められなかった。 無毒性量（E ₂ ：0.6+NETA：1.2μg/kg/日）
E ₂ (μg/kg/日)	NETA (μg/kg/日)												
0.6	1.2												
3.0	6.0												
15	30												
75	150												
卵巣摘出カニクイザル	経皮* (4W)	製剤：0.56、1.13、2.25、9cm ²	卵巣摘出による影響の軽減作用が認められた他、特記すべき所見は認められなかった。但し、9cm ² 群では総コレステロールとリン脂質が生理的な変動範囲を超えて減少した。NETA併用投与による影響としては、子宮で期待される併用効果（月経期、黄体期又は妊娠期に類似した組織像）が認められた。 無毒性量（E ₂ ：0.155+NETA：0.675mg/head）										
卵巣摘出カニクイザル	経皮* (39W)												

*：3～4日間隔で貼り替え

(3) 生殖発生毒性試験³³⁾

1) 交配前投与試験

ラットに(E₂：0.2、1、5+NETA：0.4、2、10μg/kg/日)を交配開始前2週間及び交尾確認前日まで皮下投与した結果、母体重の減少（無毒性量：E₂ 1+NETA 2μg/kg/日）、性周期の延長、発情回数減少、及び受胎率の減少傾向、黄体数の減少傾向並びに交尾所要日数の短縮あるいは短縮傾向（無毒性量：E₂ 0.2+NETA 0.4μg/kg/日）が認められた。初期胚の発生に及ぼす影響については、被験物質投与の影響は認められなかった（無毒性量：E₂ 5+NETA 10μg/kg/日）。NETA併用投与による影響は認められなかった。また、7週間の休薬により、速やかな回復性を示した。

2) 妊娠初期投与試験

ラットに (E_2 : 0.2、1、5+NETA : 0.4、2、10 μ g/kg/日) を妊娠 0~6 日に皮下投与した結果、母動物では体重と摂餌量の減少並びに不妊 (無毒性量 : E_2 0.2+NETA 0.4 μ g/kg/日) が認められ、初期胚の発生に及ぼす影響では黄体数と着床数の減少、未着床率の増加、死亡胚率の増加及び生存胚数の減少 (無毒性量 : E_2 0.2+NETA 0.4 μ g/kg/日) が認められた。NETA 併用投与による影響は認められなかった。

3) 胚・胎児発生への影響

ラットに (E_2 : 12.5、25、50+NETA : 25、50、100 μ g/kg/日) を妊娠 6~17 日皮下投与した結果、膣からの出血、体重の増加抑制、摂餌量の減少、全胚吸収、総胎児死亡率の増加、生存胎児数の減少、着床数の減少及び未着床率の増加が認められた (無毒性量 : E_2 12.5+NETA 25 μ g/kg/日)。しかし、催奇形作用はいずれの群においても認められなかった。また、NETA 併用投与による影響は認められなかった。

ウサギに製剤 (0.04、0.09、0.18 $cm^2/head$) を 3 日に 1 回の頻度で貼り替えて妊娠 6~18 日に反復貼付した結果、膣からの出血、体重及び摂餌量の減少、全胚吸収と総胎児死亡率及び早期吸収胚率の増加、生存胎児数の減少、未着床率の増加あるいは増加傾向が認められた (無毒性量 : 0.04 $cm^2/head$)。しかし、催奇形作用はいずれの群においても認められなかった。また、NETA 併用投与による影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性³⁴⁾

1) 皮膚感作性試験

モルモットの背部皮膚に製剤 (3.6 $cm^2/head$) 及びプラセボパッチ (3.6 $cm^2/head$) を貼付して検討した結果、製剤及びプラセボパッチに皮膚感作性は認められなかった。

モルモットの背部皮膚に製剤 (9 $cm^2/head$) 及びプラセボパッチ (9 $cm^2/head$) を貼付して検討した結果、光照射による有意な皮膚反応は見られず、製剤及びプラセボパッチに皮膚光感作性は認められなかった。

2) 光毒性試験

ウサギの背部皮膚に製剤 (9 $cm^2/head$) 及びプラセボパッチ (9 $cm^2/head$) を貼付して検討した結果、貼付部位にはいずれも紅斑及び浮腫は認められず、製剤及びプラセボパッチに光毒性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：エストラジオール：該当しない

酢酸ノルエチステロン：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

2～8℃保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照。

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

分包品：24枚、48枚、96枚

7. 容器の材質

アルミニウム箔フィルム（紙/ポリエチレン/アルミニウム箔/ポリエチレンの四層構造）

8. 同一成分・同効薬

同一成分：該当なし

同効薬：経皮吸収型エストラジオール製剤、結合型エストロゲン、エストリオール

9. 国際誕生年月日

1998年3月6日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
メノエイドコンビパッチ	2008年10月16日	22000AMX02367000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
メノエイドコンビパッチ	2008年12月12日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査

通知年月日：2016年6月24日

再審査結果：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。(承認事項等変更なし)

14. 再審査期間

6年間（2008年10月16日～2014年10月15日）（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

薬価基準収載医薬品コード	HOT（9桁）コード	レセプト電算コード
2482800S1026	118933902	620008569

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 久光製薬社内資料. 第 I 相臨床試験. 皮膚刺激性及び光毒性試験.
- 2) 久光製薬社内資料. 第 II 相臨床試験. プラセボ対照二重盲検比較試験.
- 3) 久光製薬社内資料. 第 III 相臨床試験. 実薬対照非盲検比較試験.
- 4) 久光製薬社内資料. 第 I 相単回投与試験. 薬物動態試験.
- 5) 久光製薬社内資料. 第 I 相反復投与試験. 薬物動態試験.
- 6) 久光製薬社内資料. 薬効薬理試験.
- 7) 青野敏博 ほか: 更年期外来診療プラクティス 第1版. 医学書院; 1996. p. 36.
- 8) 久光製薬社内資料. 薬物動態試験.
- 9) 本庄英雄: 日本臨床 1979; 37(6): 1186-92.
- 10) Singh H, et al.: Am J Obstet Gynecol 1979; 135(3): 409-14.
- 11) Stanczyk FZ, et al.: Contraception 1990; 42(1) : 67-96.
- 12) Braselton WE, et al.: J Steroid Biochem 1977; 8(1): 9-18.
- 13) Grady D, et al.: Obstet Gynecol 1995; 85(2): 304-13.
- 14) Chlebwski RT, et al.: JAMA 2003; 289(24): 3243-53.
- 15) Stefanick ML, et al.: JAMA 2006; 295(14): 1647-57.
- 16) Beral V, et al.: Lancet 2003; 362(9382): 419-27.
- 17) Manson JE, et al.: New Engl J Med 2003; 349(6): 523-34.
- 18) Anderson GL, et al.: JAMA 2004; 291(14): 1701-12.
- 19) Wassertheil-Smoller S, et al.: JAMA 2003; 289(20): 2673-84.
- 20) Hendrix SL, et al.: Circulation 2006; 113(20): 2425-34.
- 21) Shumaker SA, et al.: JAMA 2003; 289(20): 2651-62.
- 22) Shumaker SA, et al.: JAMA 2004; 291(24): 2947-58.
- 23) Anderson GL, et al.: JAMA 2003; 290(13): 1739-48.
- 24) Cirillo DJ, et al.: JAMA 2005; 293(3): 330-9.
- 25) 安田佳子 ほか: 医学のあゆみ 1976; 98(8): 537-8.
- 26) 安田佳子 ほか: 医学のあゆみ 1976; 99(8): 611-2.
- 27) 守 隆夫: 医学のあゆみ 1975; 95(11): 599-601.
- 28) Takasugi N, et al.: J Nat Cancer Inst 1964; 33: 855-65.
- 29) 久光製薬社内資料. 安全性薬理試験.
- 30) 久光製薬社内資料. 局所刺激性試験.
- 31) 久光製薬社内資料. 単回投与毒性試験.
- 32) 久光製薬社内資料. 反復投与毒性試験.
- 33) 久光製薬社内資料. 生殖発生毒性試験.
- 34) 久光製薬社内資料. その他の毒性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、カナダ、ブラジルなど 10 カ国以上の国で発売されている。(2019 年 9 月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X Ⅲ . 備考

その他の関連資料

該当資料なし

