

##2013年3月（改訂第4版）  
#2010年6月

日本標準商品分類番号
872481

## 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

男性・卵胞ホルモン混合製剤

処方箋医薬品

# ダイホルモン・デポー注

## DIHORMON DEPOT Inj.

剤形	油性注射液
規格・含量	1管（1mL）中 日局 テストステロンエナント酸エステル 90.2mg エストラジオール吉草酸エステル 4mg
一般名	和名：テストステロンエナント酸エステル（JAN） エストラジオール吉草酸エステル（JAN） 洋名：Testosterone Enanthate（JAN、USP） Estradiol Valerate（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：1980年 3月24日 薬価基準収載年月日：1980年 4月 1日 発売年月日：1980年 4月 1日
開発・製造販売・ 提携・販売会社名	製造販売：持田製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL： FAX：

本IFは2013年2月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

## 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 .....	3
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 .....	4
7. CAS登録番号 .....	4
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>
1. 有効成分の規制区分 .....	5
2. 物理化学的性質 .....	5
3. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	6
4. 有効成分の確認試験法 .....	6
5. 有効成分の定量法 .....	6
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>
1. 剤形 .....	7
2. 製剤の組成 .....	7
3. 注射剤の調製法 .....	7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	8
5. 製剤の各種条件下における安定性 .....	8
6. 溶解後の安定性 .....	8
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	8
8. 電解質の濃度 .....	8
9. 混入する可能性のある夾雑物 .....	8
10. 生物学的試験法 .....	8
11. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	8
12. 製剤中の有効成分の定量法 .....	9
13. 力価 .....	9
14. 容器の材質 .....	9
15. その他 .....	9
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>10</b>
1. 効能又は効果 .....	10
2. 用法及び用量 .....	10
3. 臨床成績 .....	10
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>12</b>
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	12
2. 薬理作用 .....	12

<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>13</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	13
2. 薬物速度論的パラメータ .....	13
3. 吸収 .....	14
4. 分布 .....	14
5. 代謝 .....	15
6. 排泄 .....	16
7. 透析等による除去率 .....	16
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>17</b>
1. 警告内容とその理由 .....	17
2. 禁忌内容とその理由 .....	17
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 .....	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	19
7. 相互作用 .....	20
8. 副作用 .....	20
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 .....	24
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>25</b>
1. 一般薬理 .....	25
2. 毒性 .....	25
<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b> .....	<b>26</b>
1. 有効期間又は使用期限 .....	26
2. 貯法・保存条件 .....	26
3. 薬剤取扱い上の注意点 .....	26
4. 承認条件 .....	26
5. 包装 .....	26
6. 同一成分・同効薬 .....	26
7. 国際誕生年月日 .....	26
8. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	26
9. 薬価基準収載年月日 .....	26
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.....	27
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	27
12. 再審査期間 .....	27
13. 長期投与の可否 .....	27
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード .....	27
15. 保険給付上の注意 .....	27

<b>XI. 文献</b> .....	<b>28</b>
1. 引用文献 .....	28
2. その他の参考文献 .....	28
<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>29</b>
主な外国での発売状況 .....	29
<b>XIII. 備考</b> .....	<b>30</b>
その他の関連資料 .....	30

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

本剤はテストステロンエナント酸エステルとエストラジオール吉草酸エステルを含む男性・卵胞ホルモン混合製剤である。日本ではプリモジアン・デポーとして1956年に製造承認を受けている。本剤、ダイホルモン・デポー注はプリモジアン・デポーの後発品として1980年に販売を開始した。

### 2. 製品の特徴及び有用性

1. 本剤は男性ホルモンに少量の卵胞ホルモンを混合した男性・卵胞ホルモン混合製剤である。
2. 効能・効果は更年期障害、卵巣欠落症状、骨粗鬆症である。
3. 重大な副作用として卵胞ホルモン剤の長期連用により、血栓症（頻度不明）が起こることが報告されている。

---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ダイホルモン・デポー注

#### (2) 洋名

DIHORMON DEPOT Inj.

#### (3) 名称の由来

男性・卵胞ホルモン混合製剤であり男性ホルモン、卵胞ホルモンの2種類のホルモンを含むため、二つあるいは2種類の意味を表す英語の接頭語「DI (ダイ)」と「ホルモン」からダイホルモンと命名した。デポーは持続作用薬であることを表している。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

テストステロンエナント酸エステル (JAN)

エストラジオール吉草酸エステル (JAN)

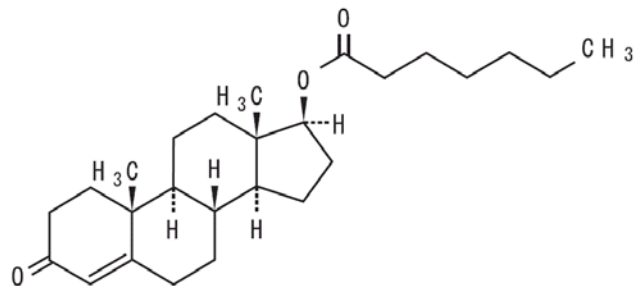
#### (2) 洋名 (命名法)

Testosterone Enanthate (JAN, USP)

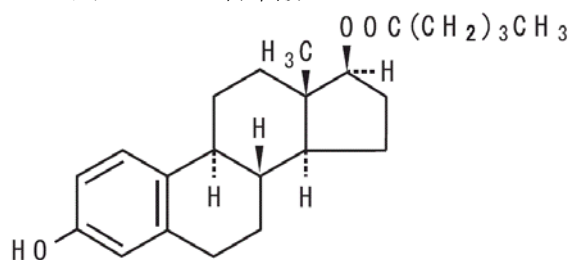
Estradiol Valerate (JAN)

### 3. 構造式又は示性式

テストステロンエナント酸エステル



エストラジオール吉草酸エステル



### 4. 分子式及び分子量

テストステロンエナント酸エステル

分子式： $C_{26}H_{40}O_3$

分子量：400.59

エストラジオール吉草酸エステル

分子式： $C_{23}H_{32}O_3$

分子量：356.50

### 5. 化学名（命名法）

テストステロンエナント酸エステル

3-Oxoandrost-4-en-17 $\beta$ -yl heptanoate (IUPAC)

エストラジオール吉草酸エステル

1,3,5(10)-Estratriene-3,17 $\beta$ -diol 17-pentanoate (Chemical Abstracts Name)



6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

7. CAS 登録番号

テストステロンエナント酸エステル : 315-37-7

エストラジオール吉草酸エステル : 979-32-8

---

### III. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 有効成分の規制区分

なし

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

テストステロンエナント酸エステル

白色～微黄色の結晶若しくは結晶性の粉末又は微黄褐色の粘稠な液で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

エストラジオール吉草酸エステル

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

##### (2) 溶解性

テストステロンエナント酸エステル

エタノール (95)、1,4-ジオキサン又はジエチルエーテルに極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

エストラジオール吉草酸エステル

エタノール (95)、1,4-ジオキサン又はジエチルエーテルに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、ゴマ油にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

テストステロンエナント酸エステル：約 36℃

エストラジオール吉草酸エステル：143～150℃

##### (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

テストステロンエナント酸エステル

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = +77 \sim +88^\circ$ （乾燥後、0.1g、1,4-ジオキサン、10mL、100mm）

エストラジオール吉草酸エステル

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = +41 \sim +47^\circ$ （乾燥後、0.25g、ジオキサン、10mL、100mm）

### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

### 4. 有効成分の確認試験法

テストステロンエナント酸エステル

日局 テストステロンエナント酸エステルの確認試験法に準ずる。

・融点測定法

エストラジオール吉草酸エステル

局外規「吉草酸エストラジオール」に準ずる。

(1) 融点測定法

(2) におい

(3) 紫外可視吸光度測定法

(4) 赤外吸収スペクトル測定法

### 5. 有効成分の定量法

テストステロンエナント酸エステル

日局 テストステロンエナント酸エステルの定量法に準ずる。

・紫外可視吸光度測定法

エストラジオール吉草酸エステル

局外規「吉草酸エストラジオール」に準ずる。

・紫外可視吸光度測定法

---

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形	注射剤（溶液）
規格	1管中（1mL）中に日局 テストステロンエナント酸エステル 90.2mgとエストラジオール吉草酸エステル4mgを含む。
容器	ガラスアンプル
性状	無色～微黄色澄明の油性注射液である。

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当資料なし

#### (3) 酸価、ヨウ素価等

該当資料なし

#### (4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は1管（1mL）中に下記成分を含む。

有効成分	含量
日局 テストステロンエナント酸エステル	90.2mg
エストラジオール吉草酸エステル	4mg

#### (2) 添加物

本剤は1管（1mL）中に下記成分を含む。

添加物	含量
ゴマ油	適量

#### (3) 添付溶解液の組成及び容量

なし

### 3. 注射剤の調製法

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

長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	5年間	アンプル	変化なし（性状、定量値（テストステロンエナンチオン酸エステル、エストラジオール吉草酸エステル））

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

8. 電解質の濃度

該当しない

9. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

10. 生物学的試験法

該当しない

11. 製剤中の有効成分の確認試験法

テストステロンエナンチオン酸エステル

・薄層クロマトグラフィー

エストラジオール吉草酸エステル

・薄層クロマトグラフィー

12. 製剤中の有効成分の定量法

テストステロンエナント酸エステル

- ・紫外可視吸光度測定法

エストラジオール吉草酸エステル

- ・紫外可視吸光度測定法

13. 力価

該当しない

14. 容器の材質

ガラス

15. その他

特になし

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

更年期障害、卵巣欠落症状、骨粗鬆症

### 2. 用法及び用量

通常、2～4週ごとに1回1mLを筋肉内注射する。なお、症状により適宜増減する。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

「骨粗鬆症」に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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

該当資料なし

#### (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) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

該当資料なし

##### 3) 安全性試験

該当しない

##### 4) 患者・病態別試験

該当しない

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない



---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

テストステロン、テストステロンプロピオン酸エステル、エストラジオール、エストラジオールプロピオン酸エステル

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

- ① アンドロゲンとエストロゲンは下垂体前葉機能の抑制、蛋白同化や代謝機能の促進及び膣粘膜の増殖に対し協調的に作用するが、子宮粘膜に対しては拮抗的に作用する。従って、両者を一定の比率で混合すると下垂体前葉機能抑制作用及び蛋白同化作用は相乗的に増強される一方、アンドロゲンによる男性化作用やエストロゲンによる子宮内膜増殖作用は軽減される<sup>1)</sup>。
- ② 更年期障害の治療にエストロゲンをを用いることは、主として卵巣機能の低下を補う意味と間脳視床下部に存在する自律神経中枢の作用を抑制することにある<sup>1)、2)</sup>。また、アンドロゲン療法は間脳刺激作用、ゴナドトロピン分泌抑制作用、老年期におけるアンドロゲン優位の内分泌状態に早期に移行する作用、蛋白同化作用、精神発揚作用等によるものと考えられ<sup>3)</sup>、両者併用により下垂体抑制作用は相乗的に増強され、末梢作用は相殺される<sup>3)、4)</sup>。
- ③ エストロゲンはカルシウム並びにリンの貯留をもたらすが、窒素の貯留はきたさないのに対し、アンドロゲンはカルシウム並びにリンのみならず窒素の貯留も認められる<sup>5)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

---

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

テストステロンエナント酸エステル

健常男子に 100mg を筋注したところ、血中濃度は 7 日目に最大に達し、21 日目には検出されなかった。

エストラジオール吉草酸エステル

続発性無月経患者に Estradiol Valerate 10mg を筋肉内注射し、Sulman、藤井などの生物学的定量法によって Estrogen 血中濃度を測定した。その値を Estrone に換算すると総 Estrogen 量は投与前日は 0.5  $\gamma$ /L、投与後第 1 日 5  $\gamma$ /L、第 3 日 10  $\gamma$ /L、第 7 日 1  $\gamma$ /L、第 14 日 0.5  $\gamma$ /L であった<sup>6)</sup>。

#### (3) 通常用量での血中濃度

該当資料なし

#### (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

テストステロンエナント酸エステル

該当資料なし

【参考】ラットに  $^{14}\text{C}$ -テストステロンエナント酸エステルを筋肉内投与し、各臓器中の放射性活性を測定した結果、放射能含量は、肝、腎、筋肉内より前立腺、精囊腺の方が高かった<sup>7)</sup>。

エストラジオール吉草酸エステル

該当資料なし

【参考】マウス (in vitro)

子宮、膣等を標的臓器とし、子宮及び膣に著明に取り込まれる<sup>31)、32)</sup>。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

テストステロンエナント酸エステル

該当資料なし

【参考】ラット肝ホモジネートと共にインキュベートし、分解量を検討した結果、半分以上が分解され、しかも遊離するテストステロンは残存するエナント酸テストステロンよりもはるかに少量であった。このことは肝においてエナント酸テストステロンは速やかに分解され、テストステロンあるいは他の代謝産物に変化し、しかもテストステロン自体もならかの代謝を受けることを示している<sup>8)</sup>。

エストラジオール吉草酸エステル

該当資料なし

### (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

テストステロンエナント酸エステル：尿中・糞便中  
エストラジオール吉草酸エステル：該当資料なし

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

テストステロンエナント酸エステル

投与 7 日後までに約 57%、21 日後までに約 91%、25 日後までに約 92%が、尿中・糞便中へと排泄された。

健康な被験者に 200mg テストステロンエナント酸エステルを筋肉内投与し、その前後の尿中 17-KS を測定した。投与後 17-KS 排泄量は増大し、少なくとも 5 日持続し、8 日以内であった。はじめの 9 日間の注射後日数のうち 7 日間の注射後排泄データから計算して、エステルから 17-KS への変化率は、テストステロン投与量の  $16.9 \pm 8.1\%$ であった<sup>9)</sup>。

エストラジオール吉草酸エステル

去勢婦人に Estradiol valerate 10mg を筋肉内注射したところ、尿中 Estrogen 値は翌日より増加して、3～5 日目に、最高値に達し、2 週間頃まで中程度の増量がみられた<sup>6)</sup>。

## 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. アンドロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、前立腺癌）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. 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。]
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。]
4. 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。]
5. 血栓性静脈炎、肺塞栓症又はその既往歴のある患者 [血栓形成傾向が増強するおそれがある。]
6. 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（3）（4）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. 脂質代謝障害のある患者 [症状が増悪するおそれがある。]
10. 妊娠中に悪化した耳硬化症の既往歴のある患者 [症状の悪化又は再発のおそれがある。]
11. 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）
12. 小児等（「小児等への投与」の項参照）

#### 理由

2. 乳癌、子宮内膜癌等の発生にエストロゲンの関与が考えられており、エストロゲン投与患者で乳癌発生頻度の増加が認められたとする報告がある。
3. 外国の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。
5. エストロゲン投与により、血中での血液凝固因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹの増加、血小板凝集を抑制するプロスタサイクリンの産生の抑制、アンチトロンビンⅢをはじめとする線溶系活性の低下などの作用が関与し、血液凝固能が亢進されると考えられているため、血栓性静脈炎、肺塞栓症又はその既往歴のある患者では血栓形成傾向が増強するおそれがある。

### 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

「V. 治療に関する項目」を参照すること

## ##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) 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。]
- (2) 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もある。]
- (3) 肝障害のある患者 [代謝能の低下により、本剤の作用が増強することがある。]
- (4) 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。]
- (5) 子宮内膜症のある患者 [症状が増悪するおそれがある。]
- (6) 前立腺肥大のある患者 [前立腺はアンドロゲン依存性であるため、症状が増悪することがある。]
- (7) 心疾患・腎疾患又はその既往歴のある患者 [ナトリウムや体液の貯留により症状が増悪するおそれがある。]
- (8) 癌の骨転移のある患者 [高カルシウム血症があらわれるおそれがある。]
- (9) てんかん患者 [体液貯留を起こし、てんかんが増悪するおそれがある。]
- (10) 糖尿病患者 [糖尿病が増悪することがあるので、十分管理を行いながら投与すること。]
- (11) 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。]
- (12) 耳硬化症の患者 [症状が増悪するおそれがある。]
- (13) 多発性硬化症の患者 [症状が増悪するおそれがある。]
- (14) ポルフィリン症の患者 [症状が増悪するおそれがある。]
- (15) テタニーのある患者 [症状が増悪するおそれがある。]
- (16) 高血圧症の患者 [症状が増悪するおそれがある。]
- (17) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

### 理由

- (1) 外国の卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤併用の無作為化臨床試験および疫学調査において、乳癌発現の危険性が上昇するとの報告がある。
- (2) このような患者では血栓が形成されやすく、心血管系の副作用の危険性が高くなることもある。
- (5) 子宮内膜症はエストロゲンに反応して増殖性変化を起こすことがあるため、子宮内膜症のある患者においては症状が増悪するおそれがある。
- (9) 以下の機序が推測される。エストロゲンのアルドステロン作用による水、Na の再吸収増加から体液貯留（浮腫）を起こす。そのため低 Na 血症（体内の総 Na 量は増加しているが、それ以上の水の貯留があるため）となり、痙攣、腱反射低下、病的反射等の脳神経症状があらわれる。そのためてんかんの増悪のおそれがある。
- (10) 主に結合型エストロゲン、合成エストロゲンによる耐糖能の悪化が報告されている。
- (11) 発症に女性ホルモンの関与が示唆されている。

## ##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) 本剤は骨粗鬆症を除き、男性に対する適応は認められていない。なお、男性に投与する場合には、定期的に前立腺の検査を行うこと。
- (2) 女性に投与する場合には、変声の可能性のあることを告げておき、投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。通常、月経異常が先発する例が多いとの報告がある。
- (3) 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（2）参照）。
- (4) 女性に投与する場合には、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。
- (5) 更年期障害に投与する場合は、治療を要する症状が残存しているかどうかを確かめるために、約6カ月毎に治療を中断すること。
- (6) 投与中に妊娠することがあってはならないので、月経のある患者には、適切な非ホルモン法による避妊を行うよう注意すること。また投与中に、通常の間隔で月経が起こらない場合は、妊娠を考慮すべきであり、鑑別診断により状況が明らかになるまで、投与を中止すること。
- (7) 月経出血以外の子宮出血があらわれた場合は、その原因を明らかにすること。

### 理由

- (3) 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。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。このため、漫然と長期投与しないこと。
- (4) 外国の卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤併用の無作為化臨床試験および疫学調査において、乳癌発現の危険性が上昇するとの報告があるため、投与前の検査および投与開始後の定期的な検査を行うこと。



## 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
抗凝血剤 ワルファリン等	抗凝血作用が増強することがある。凝血能の変動に十分注意しながら投与すること。	テストステロンが凝固因子の合成を抑制あるいは分解を促進すると考えられている。
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	血糖降下作用が減弱することがある。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。	卵胞ホルモン（主に結合型エストロゲン、合成エストロゲン）は耐糖能を変化させ血糖を上昇させる作用が認められている。

## 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（頻度不明）

<b>血栓症</b> 卵胞ホルモン剤の長期連用により、血栓症が起こることが報告されている <sup>10)</sup> 。
--

## 2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

		頻度不明
過 敏 症 <sup>注1)</sup>		発疹等
肝 臓 <sup>注2)</sup>		AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等
電解質代謝 <sup>注2)</sup>		特に大量継続投与により高カルシウム血症、ナトリウムや体液の貯留
内 分 泌	女性	回復しがたい嗄声・多毛 <sup>注1)</sup> 、陰核肥大 <sup>注1)</sup> 、性欲亢進、月経異常、消退出血、不正出血、経血量の変化、乳房痛、乳房緊満感、体重増加
	男性 <sup>注2)</sup>	陰茎肥大、持続性勃起、特に大量継続投与により睾丸機能抑制（睾丸萎縮・精子減少・精液減少等）
精神神経系		多幸福感
皮 膚		痤瘡、色素沈着、脱毛、紅斑等
投 与 部 位		疼痛、発赤、硬結等
そ の 他		頭痛

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) 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、休薬等の適切な処置を行うこと。

### (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

### (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

高齢者ではアンドロゲン依存性腫瘍の潜在している可能性があること、及び一般に生理機能が低下している（ナトリウムや体液の貯留、高カルシウム血症があらわれることがある）ので慎重に投与すること。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。  
[女性胎児の男性化を起こすことがある。]

## #11. 小児等への投与

骨端の早期閉鎖、性的早熟をきたすことがあるので、骨成長が終了していない可能性がある患者、思春期前の患者には投与しないこと。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

該当資料なし

#### 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) 投与経路

筋肉内注射にのみ使用すること。

##### (2) 投与时

筋肉内注射にあたっては組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

###### 1) 神経走行部位を避けること。

注射針を刺入した時、神経に当たったと思われるような激痛を訴えた場合には直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

###### 2) 繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど、注射部位を変えること。

###### 3) 注射器の内筒を軽くひき、血液の逆流がないことを確かめて注射すること。

##### (3) その他

アンプルカット時の異物混入を避けるため、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすること。

#### 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<sup>11)</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、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>12)</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>13)、14)</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>15)</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、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>16)</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>13)</sup>。

(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>17)</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>13)、18)</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、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>19)</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>20)</sup>。

(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>21)~23)</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>24)</sup>。

(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<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、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>25)</sup>。

(8) 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<sup>26)、27)</sup>。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<sup>28)</sup>。

(9) 蛋白同化・男性ホルモン剤を長期大量に投与された再生不良性貧血の患者等に肝腫瘍の発生が観察されたとの報告がある。

16. その他  
なし

---

## 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

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 生殖発生毒性試験

テストステロンエナント酸エステル

該当資料なし

エストラジオール吉草酸エステル

交尾後10～13日の妊娠家兔5羽にエストラジオール吉草酸エステルを10mg筋注した成績では、5羽が流産し、2羽の胎仔が吸収されており、いずれも妊娠が中絶した<sup>30)</sup>。

#### (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：直接容器及び外箱に表示（5年）

2. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

規制区分：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

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

1mL：10管

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：プリモジアン・デポー筋注（富士製薬）

同効薬：ボセルモンデポー 50mg（あすか製薬）

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認日：1980年3月24日

承認番号：(55AM) 第529号

9. 薬価基準収載年月日

1980年4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

該当資料なし

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：1979年7月16日

内容：有用性が認められるものと判定された

効能・効果に対する評価判定：有効かつ配合意義が認められるもの  
更年期障害、卵巣欠落症状、骨粗鬆症

12. 再審査期間

該当資料なし

13. 長期投与の可否

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2481402A1020

15. 保険給付上の注意

保険診療上の後発医薬品に該当する。



---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 三宅 儀 他編：内分泌学Ⅱ，1354，朝倉書店(1964)
- 2) 梅原 千治 他：ステロイドホルモン；Ⅲ 卵胞ホルモン，170，南江堂(1966)
- 3) 小林 隆 他編：現代産科婦人科学大系；第13巻F 薬物療法各論，297，中山書店(1972)
- 4) 小林 隆 他編：現代産科婦人科学大系；第4巻D 臨床内分泌学各論，378，中山書店(1971)
- 5) 小林 隆 他編：現代産科婦人科学大系；第12巻 女性好発疾患，328，中山書店(1972)
- 6) 横山 泰 他：日本不妊会誌 4，263 (1959)
- 7) 志田 圭三 他：日本内分泌学雑誌 42，386 (1966)
- 8) 志田 圭三 他：日本内分泌学雑誌 41，463 (1965)
- 9) Diczталусy, E. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 21, 271 (1961)
- 10) 伊藤 昭夫：臨床婦人科産科 24 (8), 86 (1970)
- 11) Grady, D. et al. : Obstet. Gynecol. 85 (2), 304 (1995)
- 12) Chlebowski, R. T. et al. : JAMA 289 (24), 3243 (2003)
- 13) Anderson, G. L. et al. : JAMA 291 (14), 1701 (2004)
- 14) Stefanick, M. L. et al. : JAMA 295 (14), 1647 (2006)
- 15) Beral, V. et al. : Lancet 362 (9382), 419 (2003)
- 16) Manson, J. E. et al. : N. Engl. J. Med. 349 (6), 523 (2003)
- 17) Wassertheil-Smoller, S. et al. : JAMA 289 (20), 2673 (2003)
- 18) Hendrix, S. L. et al. : Circulation 113 (20), 2425 (2006)
- 19) Shumaker, S. A. et al. : JAMA 289 (20), 2651 (2003)
- 20) Shumaker, S. A. et al. : JAMA 291 (24), 2947 (2004)
- 21) Rodriguez, C. et al. : JAMA 285 (11), 1460 (2001)
- 22) Lacey, J. V. Jr. et al. : JAMA 288 (3), 334 (2002)
- 23) Beral, V. et al. : Lancet 369 (9574), 1703 (2007)
- 24) Anderson, G. L. et al. : JAMA 290 (13), 1739 (2003)
- 25) Cirillo, D. J. et al. : JAMA 293 (3), 330 (2005)
- 26) 安田 佳子 他：医学のあゆみ 98 (8), 537 (1976)
- 27) 安田 佳子 他：医学のあゆみ 99 (8), 611 (1976)
- 28) 守 隆夫：医学のあゆみ 95 (11), 599 (1975)
- 29) 西村 禎三 他：日本産婦人科学会誌 12, 947 (1960)
- 30) 渡辺 健 他：産科と婦人科 23, 702 (1956)
- 31) 許 定生：日本産婦人科学会誌 27 (2), 90 (1975)
- 32) 北嶋 正智：日本産婦人科学会誌 27 (2), 121 (1975)

### 2. その他の参考文献

なし

---

## XII. 参考資料

---

主な外国での発売状況

該当資料なし

---

### XIII. 備考

---

その他の関連資料

なし

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

---

持田製薬株式会社 くすり相談窓口

〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地

TEL **0120-189-522** 03-5229-3906

FAX 03-5229-3955