

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

持続性男性・卵胞混合ホルモン剤

処方せん医薬品

プリモジアン®・デポー筋注**Primodian®-Depot intramuscular injection**

(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注射液)

剤形	注射剤（アンプル）
規格・含量	1管中（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 を含有する。
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） Estradiol valerate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造承認年月日：2008年2月28日 薬価基準収載年月日：2008年6月20日 発売年月日：2005年5月9日
開発・製造販売・提携・ 販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本 IF は、2013年2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の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）がなされた時点並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、製剤的特徴、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

I. 概要に関する項目	1	VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意 とその理由	11
I-1. 開発の経緯	1	VIII-5. 慎重投与内容とその理由	12
I-2. 製品の特徴及び有用性	1	VIII-6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	13
II. 名称に関する項目	2	VIII-7. 相互作用	13
II-1. 販売名	2	VIII-8. 副作用	14
II-2. 一般名	2	VIII-9. 高齢者への投与	14
II-3. 構造式又は示性式	2	VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	14
II-4. 分子式及び分子量	2	VIII-11. 小児等への投与	14
II-5. 化学名（命名法）	2	VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	14
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	VIII-13. 過量投与	14
II-7. CAS登録番号	2	VIII-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）	15
III. 有効成分に関する項目	3	VIII-15. その他の注意	15
III-1. 有効成分の規制区分	3	VIII-16. その他	16
III-2. 物理化学的性質	3	IX. 非臨床試験に関する項目	17
III-3. 有効成分の各種条件下における安定性	3	IX-1. 一般薬理	17
III-4. 有効成分の確認試験法	4	IX-2. 毒性	17
III-5. 有効成分の定量法	4	X. 取扱い上の注意等に関する項目	18
IV. 製剤に関する項目	5	X-1. 有効期間又は使用期限	18
IV-1. 剤形	5	X-2. 貯法・保存条件	18
IV-2. 製剤の組成	5	X-3. 薬剤取扱い上の注意点	18
IV-3. 製剤の各種条件下における安定性	5	X-4. 承認条件	18
IV-4. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5	X-5. 包装	18
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	5	X-6. 同一成分・同効薬	18
IV-6. 製剤中の有効成分の確認試験法	5	X-7. 国際誕生年月日	18
IV-7. 製剤中の有効成分の定量法	5	X-8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	18
IV-8. 容器の材質	5	X-9. 薬価基準収載年月	18
IV-9. その他	6	X-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	18
V. 治療に関する項目	7	X-11. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	19
V-1. 効能又は効果	7	X-12. 再審査期間	19
V-2. 用法及び用量	7	X-13. 長期投与の可否	19
V-3. 臨床成績	7	X-14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	19
VI. 薬効薬理に関する項目	8	X-15. 保険給付上の注意	19
VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	8	X I. 文献	20
VI-2. 薬理作用	8	X I-1. 引用文献	20
VII. 薬物動態に関する項目	9	X I-2. その他の参考文献	20
VII-1. 血中濃度の推移・測定法	9	X II. 参考資料	21
VII-2. 薬物速度論的パラメータ	9	X II-1. 主な外国での発売状況	21
VII-3. 吸収	9	X III. 備考	21
VII-4. 分布	9		
VII-5. 代謝	9		
VII-6. 排泄	9		
VII-7. 透析等による除去率	10		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	11		
VIII-1. 警告内容とその理由	11		
VIII-2. 禁忌内容とその理由	11		
VIII-3. 効能・効果に関連する使用上の注意 とその理由	11		

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

テストステロンエナンチオ酸エステルは1938年、Miescherらが研究し、持続性を有するエステルとして Junkmann が発見した。¹⁾

エストラジオール吉草酸エステルは天然ホルモンであるエストラジオールをエステル化し、持続性を持たせたものであり、1953年に開発された。

プリモジアン・デポー筋注は、これら2成分の配合剤として1953年 Schering AG にて開発された。

本剤は1956年に製造承認を受け、2005年から富士製薬工業株式会社が承継し製造販売している。その後、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日付医薬発第935号）に基づき、医療事故防止対策として、販売名をプリモジアン・デポーからプリモジアン・デポー筋注に変更し、2008年に製造販売承認を受けた。

I-2. 製品の特徴及び有用性

- テストステロンエナンチオ酸エステルとエストラジオール吉草酸エステルを含む持続性男性・卵胞ホルモン混合製剤である。
- 更年期障害に対し有効に作用すると共に、下垂体機能を抑制し、内分泌のバランス失調を回復させる。
- 効能・効果として、更年期障害、卵巣欠落症状、骨粗鬆症を有する。
- 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が起こることが報告されている。

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名

- (1) 和 名 : プリモジアン®・デポー筋注
 (2) 洋 名 : Primodian®-Depot intramuscular injection
 (3) 名称の由来 : なし

II-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)
 Estradiol valerate (JAN)

II-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
構造式		

II-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	エストラジオール吉草酸エステル
分子式	$C_{26}H_{40}O_3$	$C_{23}H_{32}O_3$
分子量	400.59	356.50

II-5. 化学名 (命名法)

	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
化学名	3-oxoandrost-4-en-17 β -yl heptanoate	estra-1, 3, 5(10)-triene-3, 17 β -diol 17-valerate

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

II-7. CAS 登録番号

	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
CAS 番号	315-37-7	979-32-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分

なし

Ⅲ-2. 物理化学的性質

	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
(1) 外観・性状	本品は白色～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。	本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
(2) 溶解性	本品はエタノール(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。	本品はエタノール(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	該当資料なし
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	融点：約 36℃	融点：143～150℃
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +77～+88° (乾燥後, 0.1g, 1,4-ジオキサン, 10mL, 100mm) ¹⁾	旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +41～+47° (乾燥後, 0.25g, 1,4-ジオキサン 10mL, 100mm)

Ⅲ-3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 安定性 (温度、湿度、光など)

テストステロンエナント酸エステル：

光によってわずかに着色分解を認めるが、30℃では3カ月間変化が認められず安定である。

エストラジオール吉草酸エステル：該当資料なし

(2) 加速変化試験による反応生成物：分解物なし

(3) 常識的に配合が好ましくない薬剤 (酸化性・還元性など)：該当資料なし

Ⅲ-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

テストステロンエナント酸エステル 0.025g に水酸化カリウムのメタノール溶液 (1→100) 2mL を加え、還流冷却器を付け、水浴上で 1 時間加熱する。冷後、水 10mL を加え、生じた沈殿を吸引ろ取し、洗液が中性となるまで水で洗い、デシケーター (減圧、酸化リン(V)) で 4 時間乾燥するとき、その融点は 151~157°C である。¹⁾

エストラジオール吉草酸エステル

- (1) 本品 0.1g にメタノール 10mL を加えて溶かし、炭酸カリウム溶液(1→5) 0.5mL を加え、還流冷却器を付け、2 時間煮沸した後、水 30mL を加え、穏やかに加熱して蒸発乾固する。これに水 15mL を加え、5~10°C で 1 時間放置した後、ろ過し、沈殿を洗液が中性となるまで冷水で洗い、80°C で 1 時間乾燥するとき、その融点は 173~179°C である。
- (2) 本品 0.05g に水酸化カリウム・エタノール試液 2mL を加え、水浴上で 5 分間加熱する。冷後、薄めた硫酸(2→7) 2mL を加え、1 分間穏やかに煮沸するとき、吉草酸エチルのおいを発する。
- (3) 本品のエタノール溶液(1→12500)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 279~283 nm 吸収の極大を示す。
- (4) 本品及びエストラジオール吉草酸エステル標準品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定し、本品のスペクトルと標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

Ⅲ-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

テストステロンエナント酸エステルを乾燥しその約 0.1g を精密に量り、エタノール(95)に溶かし、正確に 100mL とする。この液 10mL を正確に量り、エタノール(95)を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 10mL を正確に量り、エタノール(95)を加えて正確に 100mL とする。この液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 241nm 付近の吸収極大の波長における吸光度 A を測定する。¹⁾

$$\text{テストステロンエナント酸エステル (C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{) の量 (mg)} = \frac{A}{426} \times 100000$$

エストラジオール吉草酸エステル

本品及びエストラジオール吉草酸エステル標準品を乾燥し、その約 0.05g ずつを精密に量り、それぞれにエタノール(95)を加えて溶かし、正確に 100mL とする。これらの液 10mL ずつを正確に量り、それぞれにエタノール(95)を加えて正確に 100mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。これらの液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液から得たそれぞれの液の波長 281nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

$$\begin{aligned} & \text{エストラジオール吉草酸エステル (C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{) の量 (mg)} \\ & = \text{エストラジオール吉草酸エステル標準品の量 (mg)} \times \frac{A_T}{A_S} \end{aligned}$$

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	プリモジアン・デポー筋注
成分・含量	1 管 (1mL) 中、日局テストステロンエナンチオ酸エステル 90.2mg 及びエストラジオール吉草酸エステル 4mg を含有する。
添加物	ゴマ油適量
色調・性状	微黄色澄明の油性注射液

(2) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素ガス

IV-2. 製剤の組成

- (1) 有効成分(活性成分)の含量：上記表参照
- (2) 添加物：上記表参照
- (3) 添付溶解液の組成及び容量：なし

IV-3. 製剤の各種条件下における安定性

最終包装製品を用いた安定性試験（室温、なりゆき湿度）の結果（性状、定量、TLC）、プリモジアン・デポー筋注は通常の市場流通下において5年間安定であることが推測された。

IV-4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

油剤につき配合禁忌

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

IV-6. 製剤中の有効成分の確認試験法

原薬の確認試験に準じる。

IV-7. 製剤中の有効成分の定量法

原薬の確認試験に準じる。

IV-8. 容器の材質

ガラスアンプル、紙箱

IV-9. その他

採取容量：

試験を行なうとき、これに適合する。

不溶性異物：

第1法の項に準じて試験を行なうとき、これに適合する。

不溶性微粒子：

第1法の項に準じて試験を行なうとき、これに適合する。

無菌：

メンブランフィルター法に準じて試験を行なうとき、これに適合する。

本規格及び試験方法は別に規定するもののほか、日局通則、製剤総則及び一般試験法を準用するものとする。

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

更年期障害、卵巣欠落症状、骨粗鬆症

V-2. 用法及び用量

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

《用法及び用量に関する使用上の注意》

「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。

V-3. 臨床成績

臨床効果

本剤の有効性について全国15施設、415例で検討の結果、更年期欠落症状85.0%、卵巣欠落症状87.8%の有効率を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-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、プロピオン酸テストステロン、プロピオン酸エストラジオール、エストラジオール、エストラジオール吉草酸エステル

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

- ・エストラジオール吉草酸エステルは、体内で代謝されエストラジオールとなり作用し、更年期障害や卵巣欠落症状による卵巣機能不全に対するエストロゲン補充を行う。
- ・エストラジオール投与により、膣や子宮重量の用量依存的増加などの作用がみられている（卵巣摘出マウス）。また、ゴナドトロピン抑制作用及び排卵抑制作用を示す。²⁾
- ・テストステロンはエストロゲンと協同的にゴナドトロピンの分泌抑制作用を示し、子宮粘膜増殖性には拮抗的に作用する。³⁾
- ・エストロゲン及びテストステロンは、性器外作用として Ca 及び P の沈着作用を示すが、テストステロンはこれに加え、たん白同化作用を示す。⁴⁾

(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

VII-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：
エストラジオール吉草酸エステルは筋肉内投与後、徐々に放出され、エストラジオールと吉草酸に分かれる。血中エストラジオールは投与3～5日後に最高濃度に達し、約4～5日の半減期で低下した。尿中糞便中排泄比は約9：1であった。^{2,5)} (外国データ)
テストステロンエナント酸エステルは筋肉内投与後、徐々に放出されテストステロンとエナント酸に分かれる。健康成人男子にテストステロンエナント酸エステル投与後の血中テストステロン値は投与1～3日後に最高に達し、約3～5日の半減期で消失した。⁶⁾ 尿中糞便中排泄比は約9：1であった。⁷⁾ (外国データ)
- (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

VII-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

VII-3. 吸収

該当資料なし

VII-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

VII-5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路：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

VII-6. 排泄

- (1) 排泄部位：尿中、糞便中
- (2) 排泄率：該当資料なし
- (3) 排泄速度：上記参照

Ⅶ-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

VIII-1. 警告内容とその理由

該当しない

VIII-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
[症状を悪化させるおそれがある]
- (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化を促すことがある]
- (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) 血栓性静脈炎や肺塞栓症の患者又はそ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]
- (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
[「VIII-15. その他の注意」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化を促すことがある]
- (9) 脂質代謝障害のある患者
[症状を悪化させるおそれがある]
- (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
[「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (12) 小児
[「VIII-11. 小児等への投与」の項参照]

VIII-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

VIII-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

VIII-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
[症状を悪化させるおそれがある]
- (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がある]
- (3) 肝障害のある患者
[症状を悪化させるおそれがある]
- (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
[症状を悪化させるおそれがある]
- (6) 前立腺肥大のある患者
[症状を悪化させるおそれがある]
- (7) 心疾患・腎疾患のある患者又はその既往歴のある患者、癌の骨転移のある患者
[ナトリウム又は体液の貯留、高カルシウム血症があらわれることがある]
- (8) てんかんの患者
[症状を悪化させるおそれがある]
- (9) 糖尿病の患者
[糖尿病が増悪することがあるので、十分コントロールを行いながら投与すること]
- (10) 耳硬化症の患者
[症状を悪化させるおそれがある]
- (11) 多発性硬化症の患者
[症状を悪化させるおそれがある]
- (12) ポルフィリン症の患者
[症状を悪化させるおそれがある]
- (13) テタニーのある患者
[症状を悪化させるおそれがある]
- (14) 高血圧症の患者
[症状を悪化させるおそれがある]
- (15) 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]
- (16) 高齢者
[「VIII-9. 高齢者への投与」の項参照]

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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) 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。
〔VIII-15. その他の注意〕の項参照
- (3) 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。
- (4) 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ヵ月毎に治療を中断すること。
- (5) 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。
- (6) 女性に投与する場合には、**変声の可能性**が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。
- (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。

VIII-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
血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤 （トルブタミド等） ビグアナイド系製剤 （ブホルミン塩酸塩等）	卵胞ホルモンとの併用により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。
抗凝血剤 （ワルファリンカリウム等）	男性ホルモンとの併用により抗凝血剤の作用を増強することがある。患者の状態を十分観察し、抗凝血剤を減量するなど注意すること。	機序は不明

VIII-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）

血栓症

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ので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

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

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	過敏症状
肝臓	肝機能異常
電解質代謝	高カルシウム血症、ナトリウム・体液の貯留
女性	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、嗄声・多毛、陰核肥大等の男性化症状、性欲亢進、体重の増減
男性	陰茎肥大、持続性勃起、睾丸萎縮・精子減少・精液減少等の睾丸機能抑制
精神神経系	多幸感
皮膚	ざ瘡、色素沈着、脱毛、紅斑
その他	頭痛

注) 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：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：上記参照

VIII-9. 高齢者への投与

高齢者ではアンドロゲン依存性腫瘍が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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

女性胎児の男性化を起こすことがあるので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

VIII-11. 小児等への投与

骨端の早期閉鎖、性的早熟を来すおそれがあるので、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。

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII-13. 過量投与

該当資料なし

VIII-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：静脈内には投与しないこと（筋肉内注射にのみ使用すること）。
- (2) 開封時：アンプルカット時には異物混入を避けるためエタノール綿等で清拭しカットすること。
- (3) 投与时：①注射局所の発赤、腫脹又は疼痛が起こることがある。
②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) 特に同一部位への反復注射は行わないこと。
 - 2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
 - 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

VIII-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。
- (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。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。
 - 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。
- (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。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。
- (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。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。

- (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。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。
- (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。
- (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。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。
- (8) 卵胞ホルモン剤を妊娠動物に投与した場合、児の成長後腔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、児の成長後腔上皮の癌性変性を認めたとの報告がある。
- (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。^{8~10)}

VIII-16. その他

【取り扱い上の注意】

1. 低温で白濁することがあるが、その場合は水浴中で温めて溶解後使用すること。
2. アンプルは「ワンポイントカットアンプル」を使用しているので、ヤスリを用いず、アンプル枝部のマーク (白) の反対方向に折り取ること。

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理

- (1) 下垂体機能抑制作用（止血作用）
強い黄体ホルモン作用と同時に、特に高単価エストロゲン作用によって、下垂体 FSH の分泌を抑制し、速やかに止血させる。
- (2) 子宮内膜の分泌期化下垂体抑制作用（止血作用）
大量の黄体ホルモン作用により、囊腺性に増殖した子宮内膜を強力に分泌期に変化させる。この作用は、機能性子宮出血時には、止血効果として現れ、月経周期延長時には、分泌期子宮内膜の維持効果（月経周期延長）効果として現れる。
- (3) 薬物搔爬作用
高単位のエストロゲン及び大量の黄体ホルモンは、上述のメカニズムの止血効果を発揮した約一週間後には、消退性出血というもう 1 つのメカニズムにより、子宮内膜の完全なる剥離、脱出（薬物搔爬）を来す。

IX-2. 毒性

- (1) 単回投与毒性試験（中毒症状と死因、最大無作用量）
エストラジオール吉草酸エステルとテストステロンエナント酸エステルの混合剤（本剤と同一混合比）の LD₅₀ は、ラット筋肉内投与で雄雌とも（4.0+90.2）mg/kg 以上であった。
- (2) 反復投与毒性試験
 - 1) 亜急性毒性（回復試験）
エストラジオール吉草酸エステルとテストステロンエナント酸エステルの混合物（本剤と同一混合比）、（1.780+40.0）mg/kg、（0.540+12.0）mg/kg、（0.178+4.0）mg/kg を 21 日毎に 5 回投与した亜急性毒性の結果、身づくろい動作の減少、体重増加抑制（雄のみ）、白血球、ヘモグロビン及びリンパ球の減少（大量投与群の雄のみ）等の所見を認めた。
 - 2) 慢性毒性（最大無作用量、最大安全性）：該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験：該当資料なし
- (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

X-1. 有効期間又は使用期限

使用期限 5 年（外箱に表示の使用期限内に使用すること。）

X-2. 貯法・保存条件

室温保存

X-3. 薬剤取扱い上の注意点

1. 医師等の処方せんにより使用すること（本剤は処方せん医薬品である）。
2. 低温で白濁することがあるが、その場合は水浴中で温めて溶解後使用すること。
3. アンプルは「ワンポイントカットアンプル」を使用しているので、ヤスリを用いず、アンプル枝部のマーク（白）の反対方向に折り取ること。

X-4. 承認条件

特になし

X-5. 包装

1mL 10 管

X-6. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

ダイホルモン・デポー注（持田）

<同効薬>

ボセルモンデポー筋注（あすか製薬＝武田）

X-7. 国際誕生年月日

不明

X-8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：2008 年 2 月 28 日

承認番号：22000AMX00213000

X-9. 薬価基準収載年月

2008 年 6 月 20 日

X-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

なし

X-11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

1979年7月 薬発第1007号 各適応（効能または効果）に対する再評価

X-12. 再審査期間

なし

X-13. 長期投与の可否

該当しない

X-14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2481402A1054

X-15. 保険給付上の注意

特になし

X I. 文献

X I-1. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書（廣川書店）
- 2) Düsterberg, B et al. Maturitas 1982 ;4(4) :315-324.
- 3) 織田 明 他. 産婦人科の世界 1956;8(8) :81-85.
- 4) 梅原千治 他「ステロイドホルモン I 男性ホルモン」（南江堂、1967）
- 5) Dusterberg, B et al. Hormone Res 1985 ;21(3) :145-154.
- 6) Humpel, M. et al. : 社内資料 (1990)
- 7) Kopp, R. et al. : 社内資料 (1975)
- 8) 太田裕彦 他. 肝臓 1977 ;18(12) :958-964.
- 9) Falk, H et al. Lancet, II 1979 ;24 :1120-1123.
- 10) 岡 輝明 他. 病理と臨床 1988. 6(3) ;337-346.

X I-2. その他の参考文献

- 1) Lacey, J. V. et al. JAMA 2002 ;288(3) :334-341.
- 2) Rodriguez, C. et al. JAMA 2001;285(11) :1460-1465 .

X II. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

Primodian[®] Depot (南アメリカ)

X III. 備考