

## 医薬品インタビューフォーム


日本病院薬剤師会のI F記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

経口エストラジオール製剤

エストラジオール錠

**ジュリナ<sup>®</sup>錠 0.5mg**

Julina tablets 0.5mg

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中エストラジオール0.5mg含有
一般名	和名：エストラジオール（JAN） 洋名：Estradiol（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年4月16日 薬価基準収載年月日：2008年6月13日 販売開始年月日：2008年9月16日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター  TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://pharma-navi.bayer.jp/">https://pharma-navi.bayer.jp/</a>

本I Fは2022年4月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD Aの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的特性 ..... 1
3. 製品の製剤学的特性 ..... 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 ..... 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 ..... 2
  - (1) 承認条件 ..... 2
  - (2) 流通・使用上の制限事項 ..... 2
6. RMPの概要 ..... 2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 ..... 3
  - (1) 和名 ..... 3
  - (2) 洋名 ..... 3
  - (3) 名称の由来 ..... 3
2. 一般名 ..... 3
  - (1) 和名 (命名法) ..... 3
  - (2) 洋名 (命名法) ..... 3
  - (3) ステム ..... 3
3. 構造式又は示性式 ..... 3
4. 分子式及び分子量 ..... 3
5. 化学名 (命名法) 又は本質 ..... 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ..... 4
  - (1) 外観・性状 ..... 4
  - (2) 溶解性 ..... 4
  - (3) 吸湿性 ..... 4
  - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 ..... 4
  - (5) 酸塩基解離定数 ..... 4
  - (6) 分配係数 ..... 4
  - (7) その他の主な示性値 ..... 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法 ..... 4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 5
  - (1) 剤形の区別 ..... 5
  - (2) 製剤の外観及び性状 ..... 5
  - (3) 識別コード ..... 5
  - (4) 製剤の物性 ..... 5
  - (5) その他 ..... 5
2. 製剤の組成 ..... 5
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤 ..... 5
  - (2) 電解質等の濃度 ..... 5
  - (3) 熱量 ..... 5
3. 添付溶解液の組成及び容量 ..... 6
4. 力価 ..... 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 6
7. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 6
8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) ..... 6
9. 溶出性 ..... 6

10. 容器・包装 ..... 7
  - (1) 注意が必要な容器・包装、  
外観が特殊な容器・包装に関する情報 ..... 7
  - (2) 包装 ..... 7
  - (3) 予備容量 ..... 7
  - (4) 容器の材質 ..... 7
11. 別途提供される資材類 ..... 7
12. その他 ..... 7

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 8
2. 効能又は効果に関連する注意 ..... 9
3. 用法及び用量 ..... 9
  - (1) 用法及び用量の解説 ..... 9
  - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 ..... 9
4. 用法及び用量に関連する注意 ..... 11
5. 臨床成績 ..... 12
  - (1) 臨床データパッケージ ..... 12
  - (2) 臨床薬理試験 ..... 13
  - (3) 用量反応探索試験 ..... 13
  - (4) 検証的試験 ..... 14
    - 1) 有効性検証試験 ..... 14
    - 2) 安全性試験 ..... 18
  - (5) 患者・病態別試験 ..... 18
  - (6) 治療的使用 ..... 18
    - 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、  
特定使用成績調査、使用成績比較調査)、  
製造販売後データベース調査、  
製造販売後臨床試験の内容 ..... 18
    - 2) 承認条件として実施予定の内容又は  
実施した調査・試験の概要 ..... 19
    - (7) その他 ..... 19

## 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 ..... 20
2. 薬理作用 ..... 20
  - (1) 作用部位・作用機序 ..... 20
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 ..... 21
  - (3) 作用発現時間・持続時間 ..... 22

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 ..... 23
  - (1) 治療上有効な血中濃度 ..... 23
  - (2) 臨床試験で確認された血中濃度 ..... 23
  - (3) 中毒域 ..... 24
  - (4) 食事・併用薬の影響 ..... 24
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 24
  - (1) 解析方法 ..... 24
  - (2) 吸収速度定数 ..... 24
  - (3) 消失速度定数 ..... 24
  - (4) クリアランス ..... 24
  - (5) 分布容積 ..... 25
  - (6) その他 ..... 25

# 目次

3. 母集団（ポピュレーション）解析	25	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
(1) 解析方法	25	1. 薬理試験	54
(2) パラメータ変動要因	25	(1) 薬効薬理試験	54
4. 吸収	25	(2) 安全性薬理試験	54
5. 分布	25	(3) その他の薬理試験	54
(1) 血液－脳関門通過性	25	2. 毒性試験	55
(2) 血液－胎盤関門通過性	25	(1) 単回投与毒性試験	55
(3) 乳汁への移行性	26	(2) 反復投与毒性試験	55
(4) 髄液への移行性	26	(3) 遺伝毒性試験	55
(5) その他の組織への移行性	26	(4) がん原性試験	55
(6) 血漿蛋白結合率	26	(5) 生殖発生毒性試験	56
6. 代謝	26	(6) 局所刺激性試験	56
(1) 代謝部位及び代謝経路	26	(7) その他の特殊毒性	56
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	27	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	27	1. 規制区分	57
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	27	2. 有効期間	57
7. 排泄	27	3. 包装状態での貯法	57
8. トランスポーターに関する情報	27	4. 取扱い上の注意	57
9. 透析等による除去率	27	5. 患者向け資材	57
10. 特定の背景を有する患者	27	6. 同一成分・同効薬	57
11. その他	27	7. 国際誕生年月日	57
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>		8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	58
1. 警告内容とその理由	28	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	58
2. 禁忌内容とその理由	28	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	58
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30	11. 再審査期間	58
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30	12. 投薬期間制限に関する情報	58
5. 重要な基本的注意とその理由	30	13. 各種コード	58
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32	14. 保険給付上の注意	58
(1) 合併症・既往歴等のある患者	32	<b>XI. 文献</b>	
(2) 腎機能障害患者	34	1. 引用文献	59
(3) 肝機能障害患者	35	2. その他の参考文献	61
(4) 生殖能を有する者	35	<b>XII. 参考資料</b>	
(5) 妊婦	35	1. 主な外国での発売状況	62
(6) 授乳婦	35	2. 海外における臨床支援情報	62
(7) 小児等	35	<b>XIII. 備考</b>	
(8) 高齢者	36	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	63
7. 相互作用	36	(1) 粉砕	63
(1) 併用禁忌とその理由	36	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	63
(2) 併用注意とその理由	36	2. その他の関連資料	63
8. 副作用	36		
(1) 重大な副作用と初期症状	37		
(2) その他の副作用	37		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	48		
10. 過量投与	48		
11. 適用上の注意	48		
12. その他の注意	49		
(1) 臨床使用に基づく情報	49		
(2) 非臨床試験に基づく情報	53		

## 略語表

略語	略語内容
<sup>14</sup> C-	<sup>14</sup> C で標識した
95%CI	95%信頼区間
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area Under the Curve)
BMI	体格指数 (Body Mass Index)
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度
CQ	Clinical Question
CYP	Cytochrome P450
DEXA	二重エネルギーX線吸収測定法 (Dual-Energy X-ray Absorptiometry)
E1	エストロン
E2	エストラジオール
FAS	最大の解析対象集団 (Full Analysis Set)
FET	凍結融解胚移植 (Frozen/thawed embryo transfer)
FSH	卵胞刺激ホルモン
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	高速液体クロマトグラム
HRT	ホルモン補充療法
ICH	医薬品規制調和国際会議
INN	医薬品国際一般名称 (International Nonproprietary Name)
IUPAC	国際純正・応用化学連合 (International Union of Pure and Applied Chemistry)
JAN	日本医薬品一般名称 (Japanese Accepted Name for Pharmaceuticals)
LNG	レボノルゲストレル
MedDRA	国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
PTP	Press Through Pack
RH	相対湿度 (Relative Humidity)
RMP	医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan)
SD	標準偏差
SHBG	性ホルモン結合グロブリン (Sex Hormone-Binding Globulin)
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
t <sub>max</sub>	最高血漿中濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
YAM	若年成人比較% (Young Adult Mean)
WHI	Women's Health Initiative
WHO	世界保健機関 (World Health Organization)

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

更年期障害は、卵巣機能の低下によるエストロゲン欠乏、特にエストラジオールの欠乏に基づく症状であることから、その症状の改善にエストロゲンの補充が有効であることが知られている。

この療法は一般にホルモン補充療法（Hormone Replacement Therapy）と呼ばれている。

また、閉経後骨粗鬆症は、閉経に伴うエストロゲン欠乏に基づく骨吸収亢進が原因で、骨量減少を来すとされている。

エストロゲン製剤としては、欧米諸国においては経口剤、注射剤、貼付剤、ゲル剤及び点鼻剤等の剤形があり、かつ、エストロゲンの種類や用量の異なる剤形もあり、患者の症状に応じて幅広い選択肢の中から製剤を選択することが可能であったが、当時国内においては、医師及び使用する患者の選択肢は限られた状況であった。

ジュリナ錠0.5mg（以下、本剤）は、天然型エストロゲンのうちもっとも生理活性の高い17β-エストラジオールを主成分とする国内初の経口製剤である。本剤の国内開発は、日本シエリング株式会社（現：バイエル薬品株式会社）により開始された。更年期障害又は閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国内臨床試験で本剤の有用性が確認され、2008年4月に国内において、「更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（Hot flush及び発汗）及び陰萎縮症状」の効能・効果を有する製剤として承認された。また、2008年10月には「閉経後骨粗鬆症」の効能・効果を有する初めての経口エストロゲン製剤として追加承認された。

本剤の使用成績調査として「更年期障害及び卵巣欠落症状」に関する451例の調査及び「閉経後骨粗鬆症」に関する154例の調査を実施し、再審査申請を行った結果、2018年3月にカテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）との再審査結果を得た。

また、本剤は日本生殖医学会の要望を踏まえ、「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」（令和3年7月30日付、医政研発0730第1号・薬生薬審発0730第4号）に準じて「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付、研第4号・医薬審第104号）に基づき、「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」及び「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」の効能・効果で2021年9月に公知申請\*を行い、2022年3月に承認された。

なお本剤は、本邦においてのみ承認及び販売されている（2022年3月時点）。

\*公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性や安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

## 2. 製品の治療学的特性

1. 更年期障害と閉経後骨粗鬆症の両方の適応を持つ国内初の経口エストロゲン製剤である。
2. 本剤0.5mgあるいは1.0mgの反復投与により、投与開始8週後の平均血中E2濃度は閉経前女性の卵巣初期濃度（20～60pg/mL）に到達した。（P.24参照）
3. 更年期障害あるいは卵巣欠落症状を有する患者に対し、Hot flushの回数減少・程度の改善、発汗の程度の改善、陰乾燥感の改善が認められた。（P.15参照）
4. 閉経後骨粗鬆症を有する患者に対し、腰椎骨密度を増加させ、骨代謝回転を適正範囲に改善した。（P.17参照）
5. 公知申請により「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」および「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」に対する効能・効果が追加承認された。（P.8参照）

## I. 概要に関する項目

6. 更年期障害及び卵巣欠落症状に対する国内試験では、本剤0.5mgあるいは1.0mg投与した総症例143例中44例（30.8%）に副作用が認められた。閉経後骨粗鬆症に対する国内試験では、本剤1.0mg投与した総症例56例中34例（60.7%）に副作用が認められた。（P.18-19参照）
7. 重大な副作用として、静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎（いずれも頻度不明）があらわれることがある。（P.37参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

天然型のエストロゲンのうちもっとも生理活性の高い17β-エストラジオールを主成分とする国内初の経口製剤である。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
適正使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」及び「凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期」の効能・効果に関しては、公知申請を行い、2022年3月に承認された。

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない



## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ジュリナ<sup>®</sup>錠0.5mg

#### (2) 洋名

Julina<sup>®</sup>0.5mg

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

エストラジオール (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

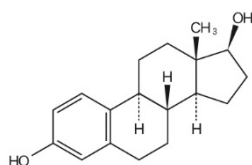
Estradiol (JAN、INN)

#### (3) ステム

エストラジオール

エストロゲン：-estr-

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

分子量：272.38

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

化学名：Estra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験記号：SH T 546

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

本品は白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

#### (2) 溶解性

本品は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。本品は硫酸に溶ける。

#### (3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：175～180℃

#### (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

旋光度（ $[\alpha]_D^{20}$ ）：+75～82°（乾燥後、0.1g、1,4-ジオキサン、10mL、100mm）

### 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、定量法

#### 確認方法

- (1) 呈色反応による確認
- (2) 紫外可視吸収スペクトル
- (3) 赤外吸収スペクトル

#### 定量方法

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

錠剤（フィルムコーティング錠）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ジュリナ錠 0.5mg
剤形	フィルムコーティング錠
色調	明るい灰黄色
外形	
直径	6mm
厚さ	2.85mm
質量	82mg
識別コード	

#### (3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：HM

#### (4) 製剤の物性

該当しない

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ジュリナ錠 0.5mg
有効成分	1錠中エストラジオール 0.5mg 含有
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	PTP (ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔) 包装	36ヵ月	類縁物質の増加傾向が認められた。 (規格の範囲内)
加速試験	40℃	75%RH	暗所	PTP (ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔) 包装	6ヵ月	類縁物質の増加及び含量の低下傾向が認められた。 (規格の範囲内)
苛酷試験 (光)	25℃	60%RH	D <sub>65</sub> 蛍光ランプ	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバーする)	約120万 lx・hr及び 約350W・h/m <sup>2</sup>	類縁物質の増加傾向が認められた。 (規格の範囲内)
苛酷試験 (温度)	50℃	—	暗所	ガラス容器/ポリプロピレンキャップ	1ヵ月	類縁物質の増加傾向が認められた。 (規格の範囲内)
苛酷試験 (湿度)	30℃	80%RH	暗所	ペトリ皿 (開栓)	1ヵ月	類縁物質の増加及び溶出性のわずかな低下が認められた。 (規格の範囲内)
測定項目 性状 (外観)、類縁物質 (HPLC)、溶出性、定量法 (HPLC)						

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

### 9. 溶出性

「日局」一般試験法 溶出試験法パドル法により行う

## IV. 製剤に関する項目

---

### 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

140錠 [28錠 (PTP) ×5]

280錠 [28錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装 表：ポリ塩化ビニルフィルム

裏：アルミニウム箔

### 11. 別途提供される資材類

該当しない

### 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

- 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状  
血管運動神経症状（Hot flush及び発汗）、腔萎縮症状
- 閉経後骨粗鬆症
- 生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整
- 凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期

（設定根拠）

#### 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

本剤に「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の効能・効果を追加する上で、新たな臨床試験（開発治験）は実施しておらず、国内外のガイドライン及び公表文献、及び日本生殖医学会が国内で実施した「生殖医療に係る医薬品の使用実態調査」（以下、国内使用実態調査<sup>1)</sup>）を根拠資料とした。日本生殖医学会による「生殖医療ガイドライン」（以下、「生殖医療ガイドライン」）ではCQ7において、本剤は生殖補助医療における周期調整に用いる薬剤の選択肢の一つとして位置づけられている<sup>2)</sup>。臨床評価には国内外の文献<sup>5報<sup>3,7)</sup></sup>及び国内使用実態調査<sup>1)</sup>が使用された。なお、本剤の使用が特定できなかった報告には、経口エストロゲン製剤としてE2及びE2吉草酸エステルを使用した文献が含まれる。

承認審査過程では、国内外のガイドライン<sup>2,8)</sup>及び公表論文<sup>3,7,9-14)</sup>、国内使用実態調査<sup>1)</sup>等に基づき有効性と安全性が評価された。その結果、本剤を「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」に用いた際の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断され、上記効能・効果が追加された。

#### 〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉

本剤に「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」の効能・効果を追加する上で、新たな臨床試験（開発治験）は実施しておらず、国内外のガイドライン及び公表文献、及び国内使用実態調査<sup>1)</sup>を根拠資料とした。「生殖医療ガイドライン」CQ27において、本剤は凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期に用いる薬剤の選択肢の一つとして位置づけられている<sup>15)</sup>。また、臨床評価には国内外の文献<sup>14報<sup>16-29)</sup></sup>及び国内使用実態調査<sup>1)</sup>が使用された。なお、本剤の使用が特定できた報告は国内の後ろ向きコホート研究のみであった。本剤の使用が特定できなかった報告には、経口エストロゲン製剤としてE2及びE2吉草酸エステルを使用した文献が含まれる。

承認審査過程では、国内のガイドライン<sup>15)</sup>及び公表論文<sup>17,19,22-24,29)</sup>、国内使用実態調査<sup>1)</sup>等に基づき有効性と安全性が評価された。その結果、本剤を「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」に用いた際の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断され、上記効能・効果が追加された。

## V. 治療に関する項目

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉

妊娠率や生産率の報告を踏まえると、本剤を含む卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤の併用で調節卵巣刺激の開始時期の調整又はホルモン補充周期で凍結融解胚移植を行った場合は、開始時期の調整を行わない場合又は自然排卵周期で凍結融解胚移植を行った場合と比べて、妊娠率や生産率が低下する可能性があるため、このことを患者に説明した上で、本剤の投与の可否は、患者ごとに治療上の必要性及び危険性を考慮して慎重に判断すること。

[15.1.11、15.1.12参照]

(設定根拠)

「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」について、コクランレビュー<sup>3)</sup>では、エビデンスは十分といえないものの前周期における経口避妊薬投与は妊娠率や生産率（出生率）が向上しないことが示唆されている。また、「生殖医療ガイドライン」において、「治療前周期にエストロゲンやプロゲステロン、低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬を投与しても、生殖補助医療の治療成績は向上しない」と解説されている<sup>2)</sup>。「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」についても、自然周期でのFETに比べてホルモン補充周期でのFETでは妊娠率及び生産率が低く、流産率が高かったとの報告<sup>24)</sup>がある。これらを踏まえ、妊娠率や生産率が低下する可能性について、患者に対して十分に説明し、本剤投与の可否を患者ごとに慎重に判断することを促すため上記の注意喚起を設定した。「VIII.12. (1)臨床使用に基づく情報15.1.11、15.1.12」(P.52)を参照すること。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状〉

通常、成人に対しエストラジオールとして1日1回0.5mgを経口投与する。

なお、増量する場合は、エストラジオールとして1日1回1.0mgを経口投与することができる。

〈閉経後骨粗鬆症〉

通常、成人に対しエストラジオールとして1日1回1.0mgを経口投与する。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

通常、エストラジオールとして1日1回0.5又は1.0mgを21～28日間経口投与し、投与期間の後半に黄体ホルモン剤を併用する。

〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉

通常、エストラジオールとして1日0.5～4.5mgを経口投与し、子宮内膜の十分な肥厚が得られた時点で、黄体ホルモン剤の併用を開始して、妊娠8週まで本剤の投与を継続する。なお、1回投与量は2.0mgを超えないこと。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状〉

国内で実施した前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験において、E2 0.5mg投与群とE2 1.0mg投与群に血管運動神経症状（Hot flush、発汗）、腔萎縮症状（腔乾燥感）の顕著な改善が認められ、後期第Ⅱ相試験ではプラセボ群との間に有意差が認められた。Hot flush及び発汗の程度に対する効果発現はE2 1.0mgが0.5mgに対し優れていた<sup>30,31)</sup>。E2 0.5mgの血中E2濃度は閉経前女性の卵胞初期濃度（20～60pg/mL）の下限付近であり、これを下回る用量では臨床的

## V. 治療に関する項目

に意義のある効果は期待できないこと、国内外のプラセボを対照とした臨床試験において、有効性が確認されているE2の最小用量は0.5mgであることから、有効性から見たE2の至適用量は1.0mgであり、最小有効用量は0.5mgと考えられた。E2 0.5mgはE2 1.0mgより副作用が少なく忍容性に優れていることから推奨用量とし、0.5mg/日で効果不十分な場合の選択肢として1.0mg/日への増量を認める用法及び用量とした。

### 〈閉経後骨粗鬆症〉

後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験ではE2の用量として0.5mg、1.0mgの用量比較を行うとともに、1.0mgの有効性についてプラセボを対照に検証した。その結果、平均腰椎骨密度増加率並びに骨粗鬆症が治癒した患者（YAM-2.5SD以上に骨密度が回復した患者）の割合から、E2の至適用量は1.0mgであることが確認された。安全性については、本剤を2年間投与した結果、重大な安全性上の問題は認められなかった<sup>32)</sup>。

### 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

「生殖医療ガイドライン」CQ7<sup>2)</sup>では、生殖補助医療における周期調整を目的とする経口エストロゲン製剤（E2錠）として、「0.5～1mg/日を1～2回に分服、21～28日間投与」が推奨されている。国内使用実態調査<sup>3)</sup>では、E2錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた産婦人科医のうち、記載のあった主だった使用法として「エストラジオールとして1日1回0.5mgまたは1mgを経口服用、生殖補助医療の前周期に7～28日間連続服用する」が挙げられている。

国内外における限られた使用経験からは、21日以下のエストロゲン投与の目的及び投与量に関して、コンセンサスを見出すことはできない。一方で、「生殖医療ガイドライン」CQ7<sup>2)</sup>が推奨する「0.5～1mg/日を1～2回に分服、21～28日間投与」については、投与量及び投与期間が、本剤の既承認効能・効果である「更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状」に対する「1日1回0.5mg」、及び「閉経後骨粗鬆症」に対する「1日1回1.0mg」を超えるものでなく、投与期間も既承認効能・効果に対するホルモン補充療法と大きく異ならない。投与対象となる女性の年齢層に違いはあるものの、これら2つの既承認効能・効果について国内で蓄積された使用経験に基づき、「エストラジオールとして1日1回0.5又は1.0mgを21～28日間経口投与」を設定した。また、国内使用実態調査<sup>3)</sup>において、エストロゲンを用いる場合は、その投与期間の全体あるいは後半にプロゲステンが併用されていたことが示され、「生殖医療ガイドライン」CQ7<sup>2)</sup>においても、エストロゲン投与の後半にプロゲステンを12～14日投与することが推奨されている。以上を踏まえ、「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」を目的とする本剤の用法・用量を設定した。

### 〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉

本目的でのエストロゲン製剤の使用に関して、国内使用実態調査<sup>3)</sup>では、主な使用方法として「月経1～5日目からエストラジオール経口錠（ジュリナ錠）を連続投与する。1日0.5～4.5mgで投与する。プロゲステロン錠剤開始後も1日0.5～4.0mgを妊娠判定まで継続する。妊娠判定陽性の場合には、プロゲステロン錠剤と併用のうえで妊娠8～10週まで継続する。」が挙げられている。一方、「生殖医療ガイドライン」CQ27<sup>15)</sup>では、「1回1～2mg、1日2～3回」が推奨されている。海外の公表文献ではE2の用量は主に4又は6mg/日で使用されていた。以上の内容、特に国内使用実態調査<sup>3)</sup>で示された本剤の主だった使用方法が1日0.5～4.5mg経口投与であったこと、「生殖医療ガイドライン」CQ27<sup>15)</sup>において「1回1～2mg」が推奨されていることなどを踏まえ、「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」を目的とする本剤の用法・用量を設定した。また、生理的には妊娠の維持に必要な卵胞ホルモン及び黄体ホルモンは妊娠成立直後は黄体から産生され、妊娠8週以降は胎盤からの産生に移行するが、ホル



## V. 治療に関する項目

モン補充周期では排卵が生じないことから黄体が形成されない。更にホルモン補充周期での凍結融解胚移植において、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの投与は妊娠8週又はその少し後まで行えば十分とされていること<sup>33)</sup>を踏まえ、妊娠成立後8週までは本剤の投与を継続することが必要であると考えられる。なお、国内使用実態調査で妊娠8～10週まで継続することが主だった使用方法であったこと、投与終了時の考え方として胎盤が形成され、十分量の内因性E2及びプロゲステロンが産生される時期が目安となることを踏まえ、胚移植による妊娠成立後の本剤投与期間を最長妊娠10週までとすることを注意喚起する。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

##### 〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状、閉経後骨粗鬆症〉

7.1 子宮を有する女性に投与する場合は、子宮内膜癌予防の見地から黄体ホルモン剤の併用が原則である。〔15.1.1、15.1.10参照〕

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

##### 〈閉経後骨粗鬆症〉

7.3 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。

##### 〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉

7.4 本剤の妊娠成立後の投与期間は、本剤投与により予想されるリスクと患者の状態を考慮して慎重に判断し、漫然と投与を継続せず、最長妊娠10週を超えないこと。

(設定根拠)

7.1 エストロゲン補充療法と子宮内膜癌発生に関するメタアナリシスによれば、結合型エストロゲン単独投与による子宮内膜癌の相対リスクは投与期間が長くなるにつれ増加するとの報告がある。一方、黄体ホルモン剤を併用すると、子宮内膜癌のリスクが低下すると報告されている。「VIII.12. (1)臨床使用に基づく情報15.1.1、15.1.10」(P.49、52)を参照すること。

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

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

7.4 エストロゲンの投与期間に関して、国内使用実態調査<sup>34)</sup>において、妊娠判定陽性の場合にはプロゲステロン剤との併用のうで妊娠8～10週まで継続することが主だった使用方法であった。また、日本IVF学会のアンケート調査<sup>34)</sup>では、大半の施設におけるエストロゲンの投与期間は妊娠10週までであった。これらを踏まえると、凍結融解胚移植においてプロゲステロン製剤と併用するうで、妊娠10週を超える本剤の投与に十分な実績があるといえず、避けるべきと考えられること、更に投与期間は本剤投与により予想されるリスクと患者の状態を考慮して決定されるべきと考えることから、上記の注意喚起を設定した。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

試験相	試験番号	実施国	対象者	概要 (試験デザイン)
第I相	010559 ◎	日本	健康な閉経後日本人女性 24例	単回投与試験 (プラセボ対照、二重盲検比較試験)
第I相	010560 ◎	日本	健康な閉経後日本人女性 10例	単回投与試験 (1用量のオープン試験)
第I相	010561 ◎	日本	健康な閉経後日本人女性 25例	反復投与試験 (プラセボ対照、二重盲検比較試験)
第I相	305044 ◎	日本、 ドイツ	健康な閉経後日本人・白人 女性 各32例	臨床薬理試験 (多施設共同、多国籍、非対照、オープン試験)
前期第II相	010568 ◎	日本	女性の更年期骨粗鬆症患者、 又は卵巣機能欠落に伴う 骨量減少例 100例	骨量減少例に対する有効性と安全性及 びE2の至適用量の検討 (多施設共同、プラセボ対照、無作為 化、非盲検、群間比較試験)
前期第II相	010646 ◎	日本	自然閉経後の更年期障害又は 両側卵巣摘出による卵巣 欠落症状を有する患者 88例	E2用量の探索的検討 (多施設共同、無作為化、非盲検、群 間比較試験)

◎：評価資料

試験相	試験番号	実施国	対象者	概要 (試験デザイン)
前期第II相	010730 ◎	日本	自然閉経後の更年期障害又は 両側卵巣摘出による卵巣 欠落症状を有する患者 254例	LNG至適用量の検討 (多施設共同、無作為化、二重盲検、 群間比較試験)
後期第II相	300107 ◎	日本	自然閉経後の更年期障害又は 両側卵巣摘出による卵巣 欠落症状を有する患者 211例	E2の至適用量の検討 (多施設共同、無作為化、プラセボ対 照、二重盲検、並行群間比較試験)
後期 第II/III相	300103 ◎	日本	自然閉経後又は両側卵巣摘 出に伴う骨粗鬆症患者 309例	骨量増加に対する至適E2用量の検 討、至適E2/LNG配合の検討 (多施設共同、無作為化、プラセボ対 照、二重盲検、群間比較試験)

◎：評価資料

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉

該当しない

(本剤は公知申請に基づき、「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」及び「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」の効能効果を取得した医薬品である)

## V. 治療に関する項目

---

### (2) 臨床薬理試験

忍容性試験（試験010559、010561）<sup>35)</sup>

健康な閉経後女性10例に、エストラジオール（E2）1.0mg及び2.0mgを単回経口投与した結果、臨床症状（自覚症状、視診、触診、聴・打診）、理化学検査、臨床検査に異常は全く認められなかった。また、健康な閉経後女性10例に、E2 1.0mg及び2.0mgを28日間反復経口投与した結果、自覚症状として、下腹部膨満感、乳頭痛、帯下、腰痛、下肢浮腫、下肢倦怠感が認められ、いずれも重症度の判定は軽度であった。また、消退出血が4例に認められたが、なんら処置の必要もなく速やかに消失し、また、子宮内膜細胞診でも異常は認められなかった。その他、理化学検査、臨床検査には異常は認められなかった。

注）本剤の承認用法及び用量は、エストラジオールとして1日1回0.5～1.0mgの経口投与である。

### (3) 用量反応探索試験

前期第Ⅱ相臨床試験（試験010646）<sup>30)</sup>

更年期障害及び卵巣欠落症状を有する88例に、E2 0.5mg（31例）、1.0mg（28例）及び2.0mg（29例）を28日間反復経口投与した。全般改善度では、有効（「中等度改善」以上）率が0.5mg群82.6%（19/23例）、1.0mg群91.7%（22/24例）、2.0mg群96.0%（24/25例）であり、副作用発現率は0.5mg群12.0%（3/25例）、1.0mg群8.0%（2/25例）、2.0mg群33.3%（9/27例）であった。2.0mg群でエストロゲン製剤に報告されている副作用が多く認められる傾向があった。E2の血中濃度は用量依存的に増加し、投与4週及び8週後の血中濃度は0.5mg群でそれぞれ16.15±13.65pg/mL（平均±SD）、26.86±23.66pg/mL、1.0mg群で41.85±25.87pg/mL、58.64±12.26pg/mL、2.0mg群で90.00±57.51pg/mL、87.16±49.00pg/mLまで増加した。以上より、0.5mg群及び1.0mgにおいて有効性、安全性が確認され、また血中濃度の結果から本剤の至適投与量は0.5mgから1.0mgと推定された。

注）本剤の承認用法及び用量は、エストラジオールとして1日1回0.5～1.0mgの経口投与である。

## V. 治療に関する項目

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### 1. 後期第Ⅱ相比較試験（更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者を対象とした試験） 試験300107<sup>31)</sup>

目的	自然閉経後の更年期障害及び両側卵巣摘出による卵巣欠落に伴う Hot flushの回数の減少に対する本剤の至適用量を設定する。																							
試験デザイン	本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。																							
対象	更年期障害又は卵巣欠落症状と診断された患者211例。自然閉経後の更年期障害が200例、両側卵巣摘出による卵巣欠落症状が11例であった。																							
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 40歳以上65歳未満の患者</li> <li>2) 以下のいずれかを満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・最終月経後1年以上経過している患者</li> <li>・最終月経後6ヵ月以上1年未満の患者で、血清中E2濃度が20pg/mL以下かつFSH濃度が30mIU/mL以上の患者</li> <li>・両側卵巣摘出後1ヵ月以上経過している患者</li> <li>・閉経前の子宮摘出により最終月経日不明の場合は血清中E2濃度が20pg/mL以下かつFSH濃度が30mIU/mL以上の患者</li> </ul> </li> <li>3) 投与開始前7日間でHot flushを1日平均3回以上有し、症状の程度が中等度以上の患者</li> </ol>																							
試験方法	<p>E2 0.5mg錠、E2 1.0mg錠又はプラセボ錠を、それぞれ1日1回1錠、8週間（2周期 各周期28日間）にわたって投与。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">治験薬</th> <th colspan="3">投与期間</th> </tr> <tr> <th>1日</th> <th>28日</th> <th>56日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ錠</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">[ 投与期間のバー ]</td> </tr> <tr> <td>E2 0.5mg 錠</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">[ 投与期間のバー ]</td> </tr> <tr> <td>E2 1.0mg 錠</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">[ 投与期間のバー ]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2" style="text-align: center;">第1周期</td> <td style="text-align: center;">第2周期</td> </tr> </tbody> </table>	治験薬	投与期間			1日	28日	56日	プラセボ錠	[ 投与期間のバー ]			E2 0.5mg 錠	[ 投与期間のバー ]			E2 1.0mg 錠	[ 投与期間のバー ]				第1周期		第2周期
治験薬	投与期間																							
	1日	28日	56日																					
プラセボ錠	[ 投与期間のバー ]																							
E2 0.5mg 錠	[ 投与期間のバー ]																							
E2 1.0mg 錠	[ 投与期間のバー ]																							
	第1周期		第2周期																					
主要評価項目	Hot flush回数の減少率																							
副次評価項目	Hot flushの程度、発汗及び不眠の程度、腔乾燥感の有無																							
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、一般臨床検査、乳房検診、及び子宮粘膜細胞診																							
解析計画	プラセボ群とE2 1.0mg群をt検定で比較（有意水準は両側 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.1$ ）、有意な差が認められた場合は、プラセボ群とE2 0.5mg群、E2 1.0mg群とE2 0.5mg群を比較する下降手順を採用（多重性を考慮し有意水準はHolmの方法により調整、両側 $\alpha=0.025$ 、 $\beta=0.1$ ）。副次評価項目については、Wilcoxon検定又はFisherの正確確率検定により主要評価項目と同様の手順で群間比較を行った。																							

## V. 治療に関する項目

### ①有効性の結果

治験薬を投与した211例のうち、E2 0.5mg群、E2 1.0mg群及びプラセボ群の被験者数は、それぞれ72例、71例及び68例であった。全例（FAS）における最終評価時（8週後又は中止時）のHot flush回数の減少率は、E2 0.5mg群で79.58%、E2 1.0mg群で82.49%であり、プラセボ群（57.89%）と各実薬群の間には有意な差が認められた（P=0.000）。

表 V-1 Hot flush回数の減少率

時期	投与群	被験者数	Hot flush の回数減少率 (%)				t 検定
			平均	SD	最小値	最大値	
最終	プラセボ	68	-57.89	34.15	-100.0	20.0	プラセボ対 E2 1.0mg p=0.000(*)
	E2 0.5mg	72	-79.58	28.29	-100.0	40.5	プラセボ対 E2 0.5mg p=0.000(*)
	E2 1.0mg	71	-82.49	25.31	-100.0	0.0	E2 0.5mg 対 E2 1.0mg p=0.555(NS)

プラセボ vs E2 1.0mg : t 検定

プラセボ vs E2 0.5mg、E2 0.5mg vs E2 1.0mg : Holm の方法により調整した t 検定

\* : 有意差あり、NS : 有意差なし

また、副次評価項目のHot flushの程度、発汗の程度及び膣乾燥感の有無の改善についても、実薬群はプラセボ群と比較して、有意な有効性を示した。不眠症に関しては、プラセボ群と比較して、両実薬群に有意な改善は認められなかった。

### ②安全性の結果

副作用（臨床検査値異常を含む）は、E2 0.5mg群では72例中18例（25.0%）、E2 1.0mg群では71例中26例（36.6%）に、プラセボ群では68例中15例（22.1%）に認められた。実薬群における主な副作用は、性器分泌物24例（16.8%）、乳房腫脹9例（6.3%）、腹痛7例（4.9%）、性器出血6例（4.2%）、腹部膨満6例（4.2%）等であった。

有害事象によって治験薬の投与を中止した被験者はなかった。

2例の被験者（E2 0.5mg群：1例、E2 1.0mg群：1例）に重篤な有害事象が発現したが、治験責任医師及び治験依頼者が治験薬との関連性が否定できないと判断した重篤な有害事象はなかった。

## V. 治療に関する項目

### 2. 後期第Ⅱ/Ⅲ相比較試験（閉経後骨粗鬆症患者を対象とした試験）

試験300103<sup>32)</sup>

目的	自然閉経後又は両側卵巣摘出に伴う骨粗鬆症を対象とし、104週間投与の無作為割付二重盲検法においてプラセボを対照とした3群間比較試験により、E2の骨量増加に対する至適用量を検討する。																																
試験デザイン	本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験である。																																
対象	自然閉経後又は両側卵巣摘出に伴う骨粗鬆症と診断された患者309例。子宮を有さない被験者が76例であった。																																
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・45歳以上75歳以下の患者。</li> <li>・自然閉経後又は両側卵巣摘出後、1年以上経過している患者。</li> <li>・WHOガイドライン（1998年）の骨粗鬆症診断基準で腰椎骨塩量が若年成人平均値の-2.5 SD以下の患者。</li> <li>・子宮を有する患者のうち、子宮内膜組織診において正常と診断された患者。</li> </ul>																																
試験方法	<p>投与群への割付けは、子宮の有無によって別々に実施し、子宮を有する被験者にはE2/LNG配合錠をE2用量別又はプラセボに割り付け、子宮摘出歴のある被験者については、E2錠をE2用量別又はプラセボに割り付けた。</p> <p>E2錠、E2/LNG配合錠又はプラセボは1日1回1錠を投与。ただしプラセボ投与群に対するプラセボ投与期間は52週間とし、その後の1年間は子宮の有無に応じてE2 1.0mg/LNG 0.04mgあるいはE2 1.0mgを投与することとした。なお、基礎治療薬としてカルシウム500mg及びビタミンD3 200IU配合剤を1日1回1錠全例に投与した。</p> <div style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="4">治 験 期 間</th> </tr> <tr> <th>スクリーニング 期間</th> <th colspan="2">治験薬投与期間（二重盲検）</th> <th>追跡調査</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">来院 1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">18</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">E2用量 0.5mg 群</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">子宮を有する被験者：E2 0.5mg/LNG 0.04mg 子宮を有さない被験者：E2 0.5mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">E2用量 1.0mg 群</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">子宮を有する被験者：E2 1.0mg/LNG 0.04mg 子宮を有さない被験者：E2 1.0mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">プラセボ群</td> <td style="text-align: center;">プラセボ</td> <td style="text-align: center;">子宮を有する被験者 ：E2 1.0mg/LNG 0.04mg 子宮を有さない被験者 ：E2 1.0mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">時期 (週)</td> <td style="text-align: center;">-4</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">52</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">104</td> </tr> </tbody> </table> </div>	治 験 期 間				スクリーニング 期間	治験薬投与期間（二重盲検）		追跡調査	来院 1	2	10	18	E2用量 0.5mg 群	子宮を有する被験者：E2 0.5mg/LNG 0.04mg 子宮を有さない被験者：E2 0.5mg			E2用量 1.0mg 群	子宮を有する被験者：E2 1.0mg/LNG 0.04mg 子宮を有さない被験者：E2 1.0mg			プラセボ群	プラセボ	子宮を有する被験者 ：E2 1.0mg/LNG 0.04mg 子宮を有さない被験者 ：E2 1.0mg		時期 (週)	-4	0	52				104
治 験 期 間																																	
スクリーニング 期間	治験薬投与期間（二重盲検）		追跡調査																														
来院 1	2	10	18																														
E2用量 0.5mg 群	子宮を有する被験者：E2 0.5mg/LNG 0.04mg 子宮を有さない被験者：E2 0.5mg																																
E2用量 1.0mg 群	子宮を有する被験者：E2 1.0mg/LNG 0.04mg 子宮を有さない被験者：E2 1.0mg																																
プラセボ群	プラセボ	子宮を有する被験者 ：E2 1.0mg/LNG 0.04mg 子宮を有さない被験者 ：E2 1.0mg																															
時期 (週)	-4	0	52																														
			104																														
主要評価項目	52週後及び104週間（各測定時期）の腰椎（L2-4）骨密度の変化率（骨密度の測定はDEXA法で行った）																																
副次評価項目	骨代謝マーカー変化率の推移、無出血（性器出血）率の推移、52週後及び104週後の子宮内膜過形成発現率																																
安全性評価項目	有害事象、理学検査、婦人科検査、バイタルサイン、一般臨床検査																																
解析計画	52週後における腰椎（L2-4）骨密度の変化率では、多重性を考慮した下降手順の方法を用い、LNG配合の有無を層にした並び替え検定により、プラセボ群とE2用量群の比較を行った。また、被験薬投与群の104週間の腰椎骨密度変化率の推移について経時的解析を行った。副次評価項目は、各評価に適した解析法により投与群間の比較を行った。																																

注) 閉経後骨粗鬆症における本剤の承認用量は、エストラジオールとして1日1回1.0mgである。

## V. 治療に関する項目

### ①有効性の結果

治験薬を投与した309例のうち、E2用量0.5mg群、E2用量1.0mg群及びプラセボ群の被験者数は、それぞれ73例、157例及び79例であった。52週後の腰椎骨密度変化率はプラセボ群に比べてE2用量0.5mg群及びE2用量1.0mg群で有意に増加した（下表参照）。E2用量0.5mg群及びE2用量1.0mg群における腰椎骨密度の平均変化率は、104週間継続して増加した（下図参照）。E2用量0.5mg群及びE2用量1.0mg群間の104週後の腰椎骨密度変化率の差は有意であった（ $p=0.008$ 、並び替え検定）。また、骨代謝マーカーは閉経前女性の基準値内に回復し、いずれのE2用量でも骨代謝マーカーの過剰な抑制は認められなかった。

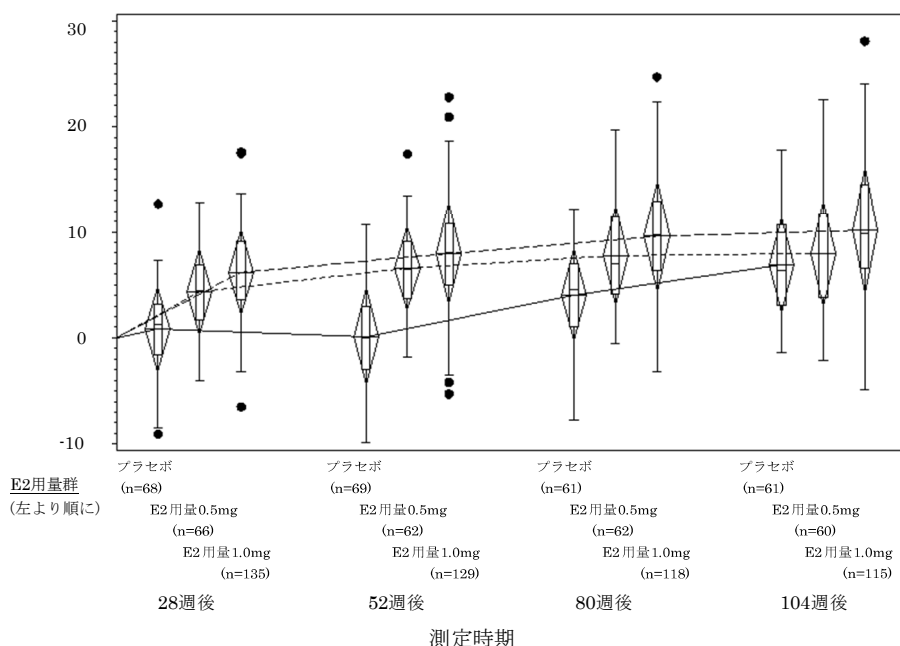
表 V-2 52週後における腰椎骨密度変化率（FAS）

投与群	プラセボ群		E2用量0.5mg群			E2用量1.0mg群		
	N	平均±SD	N	平均±SD	プラセボとの比較*	N	平均±SD	プラセボとの比較*
E2/LNG配合剤	54	0.75±4.38	50	6.38±4.01	-	96	8.44±4.77	-
E2単剤	15	-2.18±4.40	12	7.35±3.67	-	33	6.55±4.78	-
合計	69	0.11±4.52	62	6.57±3.94	P=0.000	129	7.95±4.82	P=0.000

\*：LNG配合の有無を層とする平均値の並び替え検定

- 実施せず

腰椎骨密度変化率（%）



プラセボ群は53週目以降E2 1.0mg（子宮を有する被験者はLNG配合剤）を投与

図 V-1 腰椎骨密度変化率の推移（FAS）：全被験者

注）閉経後骨粗鬆症における本剤の承認用量は、エストラジオールとして1日1回1.0mgである。

## V. 治療に関する項目

### ②安全性の結果

副作用（臨床検査値異常を含む）は、E2 1.0mg単剤投与した56例（プラセボからの切り替え症例を含む）中34例（60.7%）に認められた。主な副作用は、乳房不快感12例（21.4%）、乳頭痛8例（14.3%）、性器分泌物5例（8.9%）、乳房痛5例（8.9%）等であった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象が19/309例（6.1%）に22件認められた。重篤な副作用は、E2 1.0mg/LNG 0.04mg群の1例（閉塞性動脈硬化症）、E2 1.0mg群の2例（胃癌、胆嚢炎各1例）及びプラセボ群の1例（肝機能異常）に認められた。

E2 1.0mg単剤投与において中止に至った有害事象として、子宮内膜増殖症\*、性器出血\*、胃炎、胃癌、深部静脈血栓症、胸部不快感、血圧上昇、狭心症が各1件ずつ見られた。

\*：本試験では子宮を有さない患者に対してE2を単独投与したが、治験薬投与開始後に1例の患者が子宮を有していることが判明した。この患者に性器出血と子宮内膜増殖症が発現したが、投与中止により回復した。

### 2) 安全性試験

#### 1. 後期第Ⅱ相比較試験（更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者を対象とした試験）

試験300107

「V.5.(4) 1) 有効性検証試験 1. 試験300107」（P.14-15）参照

#### 2. 後期第Ⅱ/Ⅲ相比較試験（閉経後骨粗鬆症患者を対象とした試験）

試験300103

「V.5.(4) 1) 有効性検証試験 2. 試験300103」（P.16-18）参照

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

##### 【使用成績調査】

本剤の使用成績調査は、「更年期障害及び卵巣欠落症状」に関する調査及び「閉経後骨粗鬆症」に関する調査がそれぞれ実施された。

「更年期障害及び卵巣欠落症状」に関する調査は、本剤の未知の副作用、使用実態下における副作用の発現状況、安全性及び有効性等に影響を与える要因について検討することを目的に実施した。また、「閉経後骨粗鬆症」に関する調査は、本剤の使用実態下における既知の副作用に係る発生頻度や発生傾向、長期投与例において懸念される重篤な副作用、及び安全性・有効性等に影響を与える要因について検討することを目的に実施した。

##### 「更年期障害及び卵巣欠落症状」に関する調査

① 承認時までの副作用発現症例率は30.8%（44/143例）で、使用成績調査の安全性解析対象症例451例における副作用発現症例率は7.1%（32/451例）であった。（P.38-39参照）

② 複数件認められた副作用は不正子宮出血11件、頭痛及び性器出血が各3件、子宮出血及び乳房不快感が各2件であった。また、重篤な副作用は子宮癌の1件であった。



## V. 治療に関する項目

---

- ③ 発現時期別にみた副作用発現症例率は投与期間が長くなるほど低下し、18ヵ月以上経過してから副作用の発現は認められなかった。
- ④ 特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、いずれも副作用は認められなかった。
- ⑤ 有効性解析対象症例412例における改善率は86.4%（356/412例）であった（有効性は、担当医により「改善」、「不変」及び「悪化」の3段階で評価された）。

### 「閉経後骨粗鬆症」に関する調査

- ① 承認時までの副作用発現症例率は60.7%（34/56例）で、使用成績調査の安全性解析対象症例154例（子宮摘出歴あり30例、子宮摘出歴なし124例）における副作用発現症例率は5.8%（9/154例）であった。（P.43-44参照）
- ② 複数件認められた副作用は、乳房腫瘍が2件であり、重篤な副作用は乳房新生物の1件であった。
- ③ 発現時期別の副作用発現症例率は、投与後6ヵ月未満で2.6%（4/154例）と最も高かったが、その他の時期では副作用発現症例数は0～2例であり大きな変化は認められなかった。
- ④ 安全性解析対象症例のうち、65歳以上の高齢者は13例であったが、いずれも副作用は認められなかった。
- ⑤ 有効性解析対象症例92例における投与開始から24ヵ月での改善率は66.3%（61/92例）であった（有効性は、担当医により「改善」、「不変」及び「悪化」の3段階で評価された）。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

### (7) その他

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

エストラジオール吉草酸エステル、結合型エストロゲン、エストリオール

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 1) 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状

卵巣機能の急激な低下に伴いエストロゲンの分泌が低下すると、エストロゲン依存性の機能及び組織の変化が引き起こされる。この持続的なエストロゲン低下による障害の代表的なものとして、のぼせ、発汗などがあげられる。本剤はエストラジオール（E2）を経口投与することにより血中エストロゲン濃度を上昇させ、これらの症状を軽減させる。

##### 2) 閉経後骨粗鬆症

閉経に伴うエストロゲンの欠乏により、骨形成を上回る骨吸収の亢進が生じ、骨量が減少する。本剤はE2を経口投与することにより血中エストロゲン濃度を上昇させ、骨密度の減少を抑制させる。

##### 3) 生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

E2による子宮内膜の増殖は、黄体ホルモンにより抑制され、子宮内膜が分泌期像へと変化する。その後、E2及び黄体ホルモンの血中濃度を急激に低下させることにより子宮内膜がはく落し、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期を規定する消退出血が生じる。

##### 4) 凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期

ホルモン補充周期において、E2により子宮内膜を肥厚させた後、黄体ホルモンにより子宮内膜を分泌期像へと変化させることで、妊娠の成立及び維持が可能な子宮内膜が形成される。

##### 5) 卵胞ホルモン作用

E2は膈上皮の角化、膈及び子宮のシアル酸含有量の減少、膈及び子宮重量の増加を引き起こし、黄体化ホルモンや卵胞刺激ホルモンの分泌や排卵及び着床を抑制した。

##### 6) 骨に対する作用

- ① ラットに卵巣摘出手術日からE2 1.5µg/kg/日を28日間皮下投与したとき、E2は卵巣摘出による脛骨海綿骨骨密度の減少に対して予防効果を示した<sup>36)</sup>。
- ② ラットに卵巣摘出手術日からE2 4µg/kg/日を28日間皮下投与したとき、E2は卵巣摘出による脛骨海綿骨骨密度の減少に対して予防効果を示した<sup>36)</sup>。
- ③ 卵巣摘出29日後のラットにE2 5µg/kg/日を24週間皮下投与したとき、E2は卵巣摘出による脛骨及び腰椎海綿骨骨密度の減少に対して治療効果を示した<sup>36)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>37-39)</sup>

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

## VI. 薬効薬理に関する項目

試験項目	動物	投与経路	用量(μg又はmg/動物/日)	投与期間(日)	結果(μg/動物/日)	
下垂体のホルモン分泌及び生殖機能に及ぼす影響	受精阻害作用	雌ウサギ (n=4)	皮下	E2 0.03~3mg	8	最大受精阻害率80% (E2 3mg/ウサギ、1.5mg/kg)
	着床阻害試験	妊娠ラット (n=10)	皮下	E2 0.3~10	7	E2 1~10μg/ラット(6.7~66.7μg/kg; 皮下)で着床阻害
	排卵抑制試験	雌ラット (n=8~10)	皮下	E2 0.1~1000	4	E2 1μg/ラット(4μg/kg; 皮下) 4日目で50%、5日目で87.5%、10μg/ラット(40μg/kg)以上で100%の排卵抑制
	卵巣発育及び排卵率	下垂体切除幼若雌ラット (n=5~7)	皮下 皮下 皮下	E2 0.01~1mg E2 0.01~1mg E2 25mg/kg/日	4	E2 1mg/ラット(20mg/kg、皮下)で卵巣湿重量、卵母細胞数増加
骨保護作用	卵巣摘出による骨量減少に対する予防効果	卵巣摘出ラット (n=6~8)	皮下 皮下	E2 0.3 E2 1.2、4 μg/kg/日	28	E2 0.3μg/ラット(1.5μg/kg、皮下)で骨量減少を抑制 E2 1μg/ラット(4μg/kg、皮下)で骨量減少を抑制(67%)
	卵巣摘出による骨量減少に対する治療効果	卵巣摘出ラット (n=8~12)	皮下 皮下	E2 2μg/kg/日 E2 0.1、1	42~168	E2 2~5μg/kgで骨量減少を抑制(100%)
肝臓におけるエストロゲン活性	血清アンジオテンシノーゲン及びコレステロール	卵巣摘出及び正常雌ラット (n=5~10)	皮下 皮下 経口、皮下 経口、皮下	E2 0.1~100 E2 0.03~300 E2 30~300 E2 8~1000	3~7	肝臓パラメータに有意な影響： E2 >300μg/ラット(経口、皮下) (1500μg/kg、経口、皮下)
神経症状 血管運動	尾部皮膚温	卵巣摘出ラット (n=6~8)	皮下	E2 2×0.5~2×5 (μg/kg/日)	5~8	E2 2×2.5、2×5μg/kg/日 (2×0.625、2×1.25μg/ラット/日)で尾部皮膚温上昇を抑制

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与<sup>40)</sup>

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

表VII-1 E2 1.0mgを単回経口投与したときの血漿中E2及びE1の薬物動態学的パラメータ

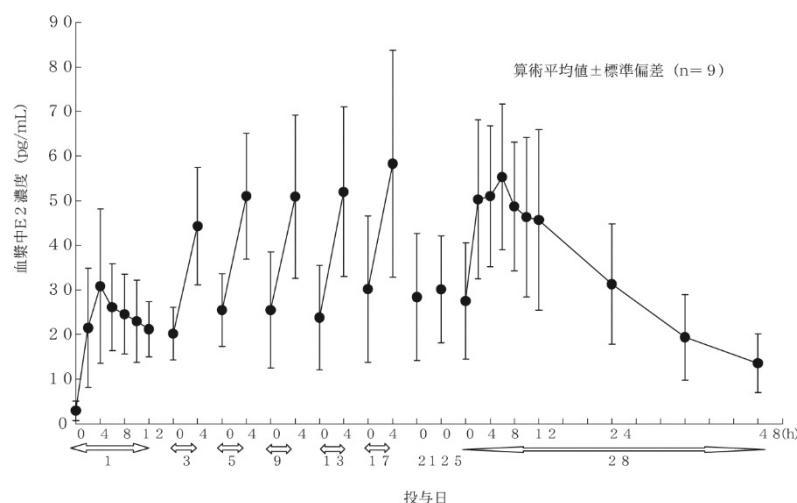
測定物質	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>(0-48h)</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
E2 (10例)	37.2±13.0	8.1±6.9	1.01±0.49	23.9±10.7
E1 (10例)	193.1±72.0	4.8±2.5	4.22±1.55	17.2±6.8

算術平均値±標準偏差

反復投与<sup>41)</sup>

閉経後の健康女性9例にE2 1.0mgを1日1回28日間反復経口投与したとき、血漿中E2濃度は投与開始後第17日目までに定常状態に達し、定常状態のE2の血漿中平均トラフ濃度\*は約30pg/mLであった。28日間反復経口投与した場合のE2の蓄積係数は2.2であった。血漿中E1濃度は、血漿中E2の6～8倍の濃度で、E2と類似した血漿中濃度推移を示した。

\*トラフ濃度：投与直前の最低血中濃度



図VII-1 E2 1.0mgを1日1回28日間反復経口投与したときの血漿中E2濃度の推移

## VII. 薬物動態に関する項目

表VII-2 E2 1.0mgを反復経口投与したときの血漿中E2及びE1の薬物動態学的パラメータ

	測定物質	投与第1日目 〈初回投与〉	投与第28日目 〈最終投与〉
C <sub>max</sub> (pg/mL)	E2 (n=9)	33.08±16.33	57.66±17.20
	E1 (n=9)	197.99±57.38	485.60±175.81
t <sub>max</sub> (h)	E2 (n=9)	6.22±3.23	4.44±1.94
	E1 (n=9)	6.22±2.73	4.22±1.56
AUC <sub>(0-12h)</sub> (pg・h/mL)	E2 (n=9)	276.10±99.46	576.50±187.02
	E1 (n=9)	1660±560	4300±1610

算術平均値±標準偏差

更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者にE2 0.5mg及び1.0mgを1日1回、8週間反復経口投与したとき、平均血清中E2濃度は0.5mg投与群（72例）で投与前値（3.10pg/mL）から投与8週後（又は中止時）で21.41pg/mL、1.0mg投与群（71例）で投与前値（2.25pg/mL）から44.95pg/mLに上昇し、いずれも閉経前女性の卵胞初期濃度（20～60pg/mL）に到達していた<sup>31)</sup>。

表VII-3 更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者にE2 0.5mg及び1.0mgを反復投与したときの血清中E2濃度（pg/mL）

時 期	プラセボ		E2 0.5mg		E2 1.0mg	
	n	平均値±SD	n	平均値±SD	n	平均値±SD
投与前	68	2.3±6.8	72	3.1±8.6	71	2.3±4.7
8週後 (又は中止時)	67	6.4±28.2	72	21.4±25.4	71	45.0±45.5

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 食事

該当資料なし

#### 併用薬

「VIII.7. 相互作用」（P.36）を参照すること。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス<sup>42)</sup>

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

注）本剤の承認用法及び用量は、エストラジオールとして1日1回0.5～1.0mgの経口投与である。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (5) 分布容積<sup>42)</sup>

健康女性（外国人）にE2 0.3mgを単回静脈内投与したときのE2の分布容積は約73Lであった。

注）本剤の承認用法及び用量は、エストラジオールとして1日1回0.5～1.0mgの経口投与である。

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

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

### バイオアベイラビリティ<sup>42)</sup>

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

注）本剤の承認用法及び用量は、エストラジオールとして1日1回0.5～1.0mgの経口投与である。

## 5. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

### 〈参考：ラット〉胎児への移行性<sup>43)</sup>

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

表VII-4 妊娠ラットに<sup>14</sup>C-E2 (0.5mg/kg) を単回投与した時の組織内放射能濃度

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

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

## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 乳汁への移行性<sup>44-46)</sup>

性ホルモンは乳汁中へ少量移行することが知られている。

### (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

〈参考：ラット〉 その他の組織への移行性<sup>43)</sup>

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

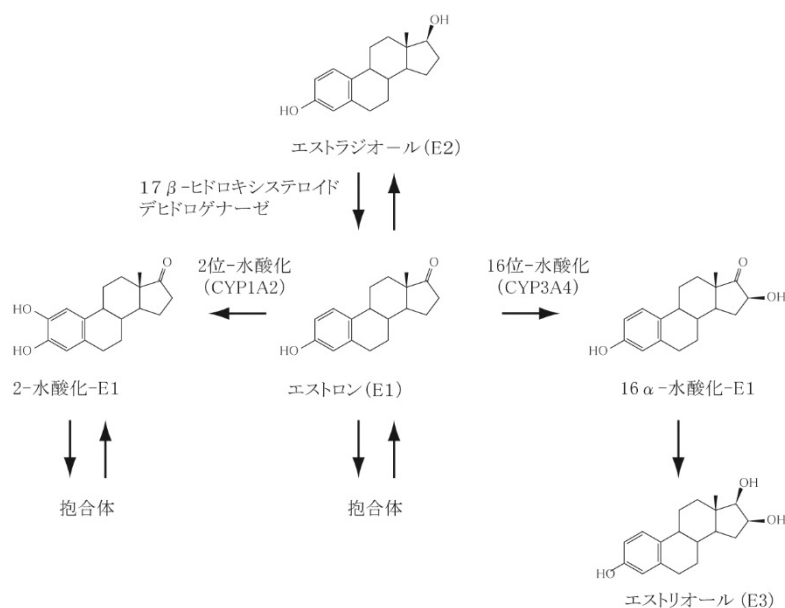
### (6) 血漿蛋白結合率<sup>47)</sup>

閉経後日本人女性にE2をLNGと併用して投与したとき、E2は血中で約35%が血清SHBGと、約63%が血清アルブミンと結合する。E2は血中においてSHBGと特異的に、血清アルブミンと非特異的に結合すると報告されている。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>48,49)</sup>

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



図VII-2 ヒトにおけるE2の主要代謝経路



## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

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

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合<sup>48)</sup>

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

「VII.4. 吸収」（P.25）を参照すること。

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄<sup>49)</sup>

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

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 〈効能共通〉

- 2.1 エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者〔腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。〕 [8.3、8.4参照]

（解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

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

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 〈効能共通〉

- 2.2 未治療の子宮内膜増殖症のある患者〔子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合がある。〕 [8.3、8.4参照]

（解説）

同様の効能・効果を有する卵胞ホルモン含有製剤に共通の使用上の注意である。

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

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 〈効能共通〉

- 2.3 乳癌の既往歴のある患者〔乳癌が再発するおそれがある。〕 [8.3参照]

（解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

ホルモン補充療法による乳癌再発リスクを検討した無作為化臨床試験の中間解析において、乳癌再発リスクが増加することが報告されている<sup>50)</sup>。ホルモン補充療法により乳癌が再発するおそれがあるので、乳癌の既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 〈効能共通〉

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

（解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

#### 〈効能共通〉

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

#### （解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験（Women's Health Initiative : WHI）の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して高い傾向にあり（ハザード比：1.24、95%信頼限界（CI）1.00～1.54）、特に服用開始1年後では有意に高くなる（ハザード比：1.81、95%CI 1.09～3.01）との報告がある<sup>51)</sup>。また、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、脳卒中（主として脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.31、95%CI 1.02～1.68）との報告がある<sup>52)</sup>。

並行して行われた試験において、子宮摘出者に対する結合型エストロゲン単独投与群では、冠動脈性心疾患の危険性はプラセボ投与群と比較して有意差はない（ハザード比：0.91、95%CI 0.75～1.12）との報告がある<sup>53)</sup>。

また、同じ試験において子宮摘出者に対する結合型エストロゲン単独投与群では脳卒中（主に脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.37、95%CI 1.09～1.73）との報告がある<sup>54)</sup>。

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

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

#### 〈効能共通〉

2.6 授乳婦 [9.6参照]

#### （解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。「VIII.6.(6) 授乳婦」の項（P.35）を参照すること。

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

#### 〈効能共通〉

2.7 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1参照]

#### （解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

重篤な肝障害のある患者には本剤を投与しないこと。

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

#### 〈効能共通〉

2.8 診断の確定していない異常性器出血のある患者 [出血が子宮内膜癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性を促すことがある。] [8.3、8.4参照]

#### （解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

#### 〈効能共通〉

#### 2.9 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

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

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状、閉経後骨粗鬆症、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

#### 2.10 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5.1参照]

（解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。「VIII.6.(5) 妊婦」の項（P.35）を参照すること。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」（P.9）を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」（P.11）を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### 〈効能共通〉

8.1 本剤の服用により、血栓症があらわれることがあるので、次のような症状・状態があらわれた場合は投与を中止すること。また、患者に対しては次のような症状・状態が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。[9.1.7、11.1.1参照]

- ・ 下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢の麻痺等）、急性視力障害等
- ・ 血栓症のリスクが高まる状態  
体を動かさない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等

（解説）

国内臨床試験でE2 1.0mg投与群の1例に深部静脈血栓症がみられ、海外臨床試験でE2 1.0mg/LNG 0.04mg投与群の1例に表在性血栓性静脈炎がみられた（いずれも非重篤）。また、海外の疫学調査において、ホルモン補充療法により血栓症の発現リスクが増加するとの報告がある<sup>55,56)</sup>。

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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8. 重要な基本的注意

#### 〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状、閉経後骨粗鬆症〉

8.2 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、漫然と長期使用を行わないこと。[15.1.2参照]

#### （解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験（Women's Health Initiative : WHI）の結果、結合型エストロゲンと黄体ホルモンの配合剤投与群では、乳癌になるリスクがプラセボ投与と比較して有意に高くなった（ハザード比：1.24、95%CI 1.01～1.54）と報告されている<sup>57)</sup>。また、英国における疫学調査の結果、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用服用している女性では、乳癌になる危険性が対照群と比較して有意に高くなり（2.00倍）、この危険性は、併用期間が長期になるに従って高くなる（1年未満：1.45倍、1～4年：1.74倍、5～9年：2.17倍、10年以上：2.31倍）と報告されている<sup>58)</sup>。

一方、WHIで行われた子宮摘出者に対する結合型エストロゲン単独投与群では、乳癌になるリスクはプラセボ投与と比較し有意差がないとの報告がある<sup>59,60)</sup>。

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

### 8. 重要な基本的注意

#### 〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状、閉経後骨粗鬆症〉

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

#### （解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

卵胞ホルモン剤投与と乳癌発生との因果関係は未だ明確ではない。乳癌とホルモン補充療法に関する疫学調査の再解析によれば、5年以上ホルモン補充療法を行った場合、乳癌のリスクが1.35倍（95%CI 1.12～1.49）となるが、そのリスクはホルモン補充療法を中止すると減少し、中止5年後にはリスクは消失するとの結果が得られている<sup>61)</sup>。また、ホルモン補充療法による乳癌再発リスクを検討した無作為化臨床試験の中間解析において、乳癌の再発リスクが増加することが報告されている<sup>50)</sup>。

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

投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診を行うこと、投与開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診を行うことが重要であることから記載した。また、子宮を有する患者において定期的に実施していただきたい婦人科検診として、子宮内膜細胞診と超音波検査による子宮内膜厚の測定を記載した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8. 重要な基本的注意

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状、閉経後骨粗鬆症〉

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

(解説)

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

### 8. 重要な基本的注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉

8.5 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

(解説)

生殖補助医療に関する一般的注意、患者への説明として設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 子宮内膜症のある患者

症状が増悪するおそれがある。 [8.3参照]

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

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

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.2 子宮筋腫のある患者

子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。 [8.3参照]

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.3 高血圧、心疾患又はその既往歴のある患者

エストロゲンの過量投与では体液貯留を来し、疾患を悪化させるおそれがある。

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

ホルモン補充療法に用いるエストロゲンの用量では高血圧が発現する可能性は低いと考えられているが、感受性の高い患者では低用量でも血圧が上昇する場合がある<sup>62,63</sup>。定期的に血圧測定を行うなど慎重に投与すること。

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

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.4 片頭痛、てんかんの患者

観察を十分に行うこと。症状を悪化させることがある。

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

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

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.5 糖尿病患者

十分管理を行いながら使用すること。耐糖能を低下させるおそれがある。

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

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

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

症状を悪化させるおそれがある。 [8.3参照]

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

卵胞ホルモン剤投与と乳癌発生の因果関係は未だ不明確である。乳癌とホルモン補充療法に関する疫学調査結果の再解析によれば<sup>61</sup>、5年以上ホルモン補充療法を行った場合、乳癌のリスクが1.35倍（95%CI 1.21～1.49）となるが、そのリスクはホルモン補充療法を中止すると減少し、中止5年後にはリスクは消失するとの結果が得られている。

このような患者には慎重に投与すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.7 術前又は長期臥床状態の患者

血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。[8.1、11.1.1参照]

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

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

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.8 全身性エリテマトーデスの患者

症状を悪化させるおそれがある。

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

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

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.9 ポルフィリン症の患者

症状を悪化させるおそれがある。

(解説)

外国における類薬の添付文書を参考に記載した。

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

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.10 重篤な高トリグリセリド血症の患者

急性膵炎を発症するおそれがある。

(解説)

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

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 腎疾患又はその既往歴のある患者

エストロゲンの過量投与では体液貯留を来し、疾患を悪化させるおそれがある。

(解説)

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

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



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重篤な肝障害のある患者

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

##### 9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

肝障害を悪化させることがある。

（解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

肝臓への負担増加による症状悪化の可能性を否定できないため、肝障害のある患者には慎重に投与すること。なお、重篤な肝障害のある患者には本剤を投与しないこと。「VIII.2. 禁忌内容とその理由2.7」（P.29）も参照のこと。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状、閉経後骨粗鬆症、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

9.5.1 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。[2.10参照]

〈効能共通〉

9.5.2 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化を示唆する結果が報告されている。また新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後膈上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。

（解説）

エチニルエストラジオールを妊娠マウスに反復経口投与した場合、児の成長後膈上皮及び子宮内膜の癌性変化に移行する可能性が示唆された<sup>64,65)</sup>。また雌新生児マウスにE2を5µg/匹の用量で反復投与（投与経路不明）した場合、児の成長後膈上皮の持続的角化及び膈上皮細胞の管腔又は間質への増殖が認められ、これらは前癌病変又は癌性変化であることが示唆されている<sup>66)</sup>。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

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

（解説）

ヒトにおいて、エストラジオールは母乳中へ移行することが報告されている。卵胞ホルモン剤を新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後膈上皮に癌性変化を認めたとの報告がある<sup>67)</sup>。授乳中の女性には投与しないこと。

### (7) 小児等

該当しない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

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

(解説)

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

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

本剤は主に薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。

#### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

(解説)

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

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

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

(解説)

静脈血栓塞栓症や血栓性静脈炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

### (2) その他の副作用

#### 11.2 その他の副作用

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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 副作用一覧表

#### ●更年期障害及び卵巣欠落症状

更年期障害及び卵巣欠落症状に対する国内臨床試験における副作用発現例数（承認時）

症例数	E2 0.5mg	E2 1.0mg
	72例	71例
副作用発現症例数	18例	26例
副作用発現症例率	25.0%	36.6%

(試験300107)

更年期障害及び卵巣欠落症状に関する使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表  
(再審査終了時)

時期	承認時迄 の状況	使用成績 調査の累計	合計
調査施設数	24	64	88
調査症例数	143	451	594
副作用等の発現症例数	44	32	76
副作用等の発現件数	82	38	120
副作用等の発現症例率	30.77%	7.10%	12.79%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
心臓障害	1 (0.70)	1 (0.22)	2 (0.34)
動悸	1 (0.70)	1 (0.22)	2 (0.34)
胃腸障害	17 (11.89)	4 (0.89)	21 (3.54)
腹部不快感	1 (0.70)	-	1 (0.17)
腹部膨満	7 (4.90)	1 (0.22)	8 (1.35)
腹痛	1 (0.70)	-	1 (0.17)
下腹部痛	6 (4.20)	1 (0.22)	7 (1.18)
上腹部痛	1 (0.70)	1 (0.22)	2 (0.34)
便秘	1 (0.70)	1 (0.22)	2 (0.34)
悪心	2 (1.40)	-	2 (0.34)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.40)	1 (0.22)	3 (0.51)
* 疲労	1 (0.70)	-	1 (0.17)
倦怠感	-	1 (0.22)	1 (0.17)
末梢性浮腫	1 (0.70)	-	1 (0.17)
肝胆道系障害	1 (0.70)	1 (0.22)	2 (0.34)
* 胆石症	1 (0.70)	-	1 (0.17)
* 脂肪肝	-	1 (0.22)	1 (0.17)
感染症および寄生虫症	2 (1.40)	-	2 (0.34)
* 膀胱炎	1 (0.70)	-	1 (0.17)
* 細菌性膣炎	1 (0.70)	-	1 (0.17)
臨床検査	3 (2.10)	2 (0.44)	5 (0.84)
* アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.70)	-	1 (0.17)
* 血中コレステロール増加	1 (0.70)	-	1 (0.17)
* 血中ブドウ糖減少	1 (0.70)	-	1 (0.17)
* 血中乳酸脱水素酵素増加	-	1 (0.22)	1 (0.17)
血中トリグリセリド増加	1 (0.70)	1 (0.22)	2 (0.34)
* γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.70)	-	1 (0.17)
* 低比重リポ蛋白増加	1 (0.70)	-	1 (0.17)
* 血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.70)	-	1 (0.17)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.40)	1 (0.22)	3 (0.51)
背部痛	1 (0.70)	-	1 (0.17)
* 筋肉疲労	-	1 (0.22)	1 (0.17)
筋骨格硬直	1 (0.70)	-	1 (0.17)

\*：使用上の注意から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J version 16.1

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
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)	-	1 (0.22)	1 (0.17)
* 子宮癌	-	1 (0.22)	1 (0.17)
神経系障害	2 (1.40)	4 (0.89)	6 (1.01)
浮動性めまい	1 (0.70)	-	1 (0.17)
* 味覚異常	-	1 (0.22)	1 (0.17)
頭痛	1 (0.70)	3 (0.67)	4 (0.67)
生殖系および乳房障害	34 (23.78)	18 (3.99)	52 (8.75)
乳房痛	3 (2.10)	1 (0.22)	4 (0.67)
乳房腫脹	9 (6.29)	-	9 (1.52)
子宮頸管ポリープ	1 (0.70)	-	1 (0.17)
不正子宮出血	-	11 (2.44)	11 (1.85)
乳頭痛	1 (0.70)	-	1 (0.17)
子宮出血	-	2 (0.44)	2 (0.34)
膣分泌物	24 (16.78)	-	24 (4.04)
乳房不快感	-	2 (0.44)	2 (0.34)
性器出血	6 (4.20)	3 (0.67)	9 (1.52)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.40)	2 (0.44)	4 (0.67)
* 光線過敏性反応	-	1 (0.22)	1 (0.17)
* そう痒症	1 (0.70)	-	1 (0.17)
* 蕁麻疹	-	1 (0.22)	1 (0.17)
* 全身性そう痒症	1 (0.70)	-	1 (0.17)
血管障害	-	2 (0.44)	2 (0.34)
* 血管拡張	-	1 (0.22)	1 (0.17)
* ほてり	-	1 (0.22)	1 (0.17)

\* : 使用上の注意から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J version 16.1

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

更年期障害及び卵巣欠落症状に関する使用成績調査における患者背景要因別の副作用発現状況  
（再審査終了時）

患者背景要因		症例数	副作用発現				検定*1 (p値)		
			症例数	件数	症例率 (%)	95%信頼区間			
総症例数		451	32	38	7.10	4.90~9.87			
年齢(歳)	40未満	4	0	0	0.00	0.00~60.24	0.944		
	40~49	154	12	15	7.79	4.09~13.22			
	50~59	263	18	21	6.84	4.11~10.60			
	60~69	28	2	2	7.14	0.88~23.50			
	70以上	2	0	0	0.00	0.00~84.19			
	65未満	447	32	38	7.16	4.95~9.96	1.000		
	65以上	4	0	0	0.00	0.00~60.24			
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18.5未満	44	1	2	2.27	0.06~12.02	0.218		
	18.5~25未満	307	23	24	7.49	4.81~11.03			
	25以上	41	5	9	12.20	4.08~26.20			
	不明	59	3	3	5.08	1.06~14.15			
入院・外来	入院	0	-	-	-	-	-		
	外来	451	32	38	7.10	4.90~9.87			
診断名	更年期障害	418	31	37	7.42	5.09~10.36	1.000		
	卵巣欠落症状	9	0	0	0.00	0.00~33.63			
	更年期障害+	2	0	0	0.00	0.00~84.19			
	卵巣欠落症状								
	更年期障害+その他	8	0	0	0.00	0.00~36.94			
	卵巣欠落症状+	0	-	-	-	-			
	その他								
更年期障害+	0	-	-	-	-				
卵巣欠落症状+									
その他	14	1	1	7.14	0.18~33.87				
Hot flush	なし	109	11	15	10.09	5.15~17.34	0.197		
	あり	341	21	23	6.16	3.85~9.26			
	不明	1	0	0	0.00	0.00~97.50			
	Hot flush の程度	軽度	86	4	4	4.65		1.28~11.48	0.832
		中等度	181	12	14	6.63		3.47~11.29	
高度		71	5	5	7.04	2.33~15.67			
不明		3	0	0	0.00	0.00~70.76			
発汗	なし	149	14	18	9.40	5.23~15.26	0.241		
	あり	301	18	20	5.98	3.58~9.29			
	不明	1	0	0	0.00	0.00~97.50			
	発汗の 程度	軽度	88	3	4	3.41		0.71~9.64	0.261
		中等度	162	10	11	6.17		3.00~11.06	
高度		49	5	5	10.20	3.40~22.23			
不明		2	0	0	0.00	0.00~84.19			
膣萎縮症状	なし	318	22	26	6.92	4.39~10.29	0.841		
	あり	131	10	12	7.63	3.72~13.59			
	不明	2	0	0	0.00	0.00~84.19			
更年期障害・ 卵巣欠落症状 に伴う症状	Hot flushのみ	42	3	3	7.14	1.50~19.48	0.810		
	発汗のみ	14	1	1	7.14	0.18~33.87			
	膣萎縮症状のみ	25	3	3	12.00	2.55~31.22			
	Hot flush+発汗	196	11	11	5.61	2.83~9.82			
	Hot flush+	15	1	1	6.67	0.17~31.95			
	膣萎縮症状								
	発汗+膣萎縮症状	3	0	0	0.00	0.00~70.76			
全て	88	6	8	6.82	2.54~14.25				

\*1: Fisherの正確検定

MedDRA/J version 16.1

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者背景要因		症例数	副作用発現				検定*1 (p値)	
			症例数	件数	症例率 (%)	95%信頼区間		
過敏性素因	なし	435	30	35	6.90	4.70~9.70	0.263	
	あり	14	2	3	14.29	1.78~42.81		
	不明	2	0	0	0.00	0.00~84.19		
家族歴	なし	399	27	32	6.77	4.51~9.69	1.000	
	あり	24	1	2	4.17	0.11~21.12		
	不明	28	4	4	14.29	4.03~32.67		
	血栓症	あり	1	0	0	0.00	0.00~97.50	1.000
		あり以外	450	32	38	7.11	4.91~9.89	
	乳癌	あり	5	0	0	0.00	0.00~52.18	1.000
		あり以外	446	32	38	7.17	4.96~9.98	
	子宮癌	あり	4	0	0	0.00	0.00~60.24	1.000
		あり以外	447	32	38	7.16	4.95~9.96	
	その他	あり	17	1	2	5.88	0.15~28.69	1.000
あり以外		434	31	36	7.14	4.90~9.99		
妊娠歴	なし	90	4	4	4.44	1.22~10.99	0.361	
	あり	361	28	34	7.76	5.22~11.01		
子宮摘出歴	あり	45	1	1	2.22	0.06~11.77	0.233	
	なし	406	31	37	7.64	5.25~10.66		
	子宮摘出歴 なしのうち 黄体ホルモ ン剤併用の 有無	308	29	35	9.42	6.40~13.24		0.015
	98	2	2	2.04	0.25~7.18			
卵巣摘出歴	なし	421	29	35	6.89	4.66~9.74	0.462	
	あり	30	3	3	10.00	2.11~26.53		
閉経の有無	すでに閉経した 月経あり	323	22	24	6.81	4.32~10.13	0.683	
	月経あり	124	10	14	8.06	3.94~14.33		
	不明	4	0	0	0.00	0.00~60.24		
既往歴	なし	360	26	30	7.22	4.77~10.40	1.000	
	あり	89	6	8	6.74	2.51~14.10		
	不明	2	0	0	0.00	0.00~84.19		
	既往歴 内訳*2	子宮平滑筋腫	23	0	0	0.00	0.00~14.82	
		虫垂炎	12	1	1	8.33	0.21~38.48	
		子宮内膜症	7	0	0	0.00	0.00~40.96	
		子宮摘出	6	0	0	0.00	0.00~45.93	
子宮頸部癌		5	1	1	20.00	0.51~71.64		
合併症	なし	356	22	26	6.18	3.91~9.21	0.170	
	あり	92	10	12	10.87	5.34~19.08		
	不明	3	0	0	0.00	0.00~70.76		
	合併症 内訳*2	子宮平滑筋腫	28	2	4	7.14	0.88~23.50	
		高脂血症	16	1	1	6.25	0.16~30.23	
		高血圧	13	2	2	15.38	1.92~45.45	
		うつ病	7	0	0	0.00	0.00~40.96	
		不眠症	6	1	1	16.67	0.42~64.12	

MedDRA/J version 16.1

\*1 : Fisherの正確検定

\*2 : 該当する症例数が多いほうから上位5位までを表示

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者背景要因		症例数	副作用発現				検定*1 (p値)
			症例数	件数	症例率 (%)	95%信頼区間	
前治療薬	なし	339	23	25	6.78	4.35～10.01	0.673
	あり	112	9	13	8.04	3.74～14.71	
前治療薬薬効群*2	卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤	82	4	5	4.88	1.34～12.02	
	混合ホルモン剤	21	5	6	23.81	8.22～47.17	
	避妊剤	10	1	3	10.00	0.25～44.50	
	漢方製剤	6	1	2	16.67	0.42～64.12	
	精神神経用剤	2	0	0	0.00	0.00～84.19	
併用薬剤 〈黄体ホルモン含有製剤〉	なし	141	3	3	2.13	0.44～6.09	0.005
	あり	310	29	35	9.35	6.35～13.16	
併用薬剤薬効群*2	合成黄体ホルモン製剤	291	28	34	9.62	6.49～13.61	
	卵胞ホルモン、黄体ホルモン混合製剤	19	1	1	5.26	0.13～26.03	
	ノルエチステロン	4	0	0	0.00	0.00～60.24	
	プロゲステロン製剤	2	0	0	0.00	0.00～84.19	
併用薬剤 〈黄体ホルモン含有製剤を除く〉	なし	355	25	29	7.04	4.61～10.22	1.000
	あり	96	7	9	7.29	2.98～14.45	
併用薬剤薬効群*2	漢方製剤	25	1	1	4.00	0.10～20.35	
	精神神経用剤	22	2	4	9.09	1.12～29.16	
	催眠鎮静剤、抗不安剤	20	0	0	0.00	0.00～16.84	
	高脂血症用剤	16	1	1	6.25	0.16～30.23	
	血管拡張剤	7	2	2	28.57	3.67～70.96	
初回1日投与量(mg)	0.25	3	0	0	0.00	0.00～70.76	0.032
	0.5	389	23	24	5.91	3.78～8.74	
	1.0	57	9	14	15.79	7.48～27.87	
	不明	2	0	0	0.00	0.00～84.19	
平均1日投与量(mg)	0.5未満	13	2	2	15.38	1.92～45.45	0.169
	0.5	362	22	23	6.08	3.85～9.06	
	0.5超1.0未満	26	3	3	11.54	2.45～30.15	
	1.0	48	5	10	10.42	3.47～22.66	
	1.0超	0	-	-	-	-	
	不明	2	0	0	0.00	0.00～84.19	
1日投与量変更	なし	410	27	33	6.59	4.38～9.44	0.182
	あり	39	5	5	12.82	4.30～27.43	
	不明	2	0	0	0.00	0.00～84.19	
投与量変更内訳	増量(減量なし)	15	0	0	0.00	0.00～21.80	0.186
	増量後減量	2	0	0	0.00	0.00～84.19	
	減量(増量なし)	15	4	4	26.67	7.79～55.10	
	減量後増量	7	1	1	14.29	0.36～57.87	

MedDRA/J version 16.1

\*1：Fisherの正確検定

\*2：該当する症例数が多いほうから上位5位までを表示



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### ●閉経後骨粗鬆症

閉経後骨粗鬆症に対する国内臨床試験における副作用発現例数（効能追加承認時）

	E2 0.5mg	E2 1.0mg
症例数	16例	56例
副作用発現症例数	9例	34例
副作用発現症例率	56.3%	60.7%

（試験300103）

注）閉経後骨粗鬆症における本剤の承認用量は、エストラジオールとして1日1回1.0mgである。

閉経後骨粗鬆症に関する使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（再審査終了時）

時期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	19	22	41
調査症例数	56	154	210
副作用等の発現症例数	34	9	43
副作用等の発現件数	75	9	84
副作用等の発現症例率	60.71%	5.84%	20.48%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
心臓障害	1 (1.79)	-	1 (0.48)
* 狭心症	1 (1.79)	-	1 (0.48)
耳および迷路障害	1 (1.79)	-	1 (0.48)
* 回転性めまい	1 (1.79)	-	1 (0.48)
胃腸障害	6 (10.71)	1 (0.65)	7 (3.33)
腹部不快感	1 (1.79)	-	1 (0.48)
腹部膨満	1 (1.79)	-	1 (0.48)
下痢	2 (3.57)	-	2 (0.95)
胃炎	1 (1.79)	-	1 (0.48)
悪心	3 (5.36)	1 (0.65)	4 (1.90)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.79)	-	1 (0.48)
局所腫脹	1 (1.79)	-	1 (0.48)
肝胆道系障害	2 (3.57)	1 (0.65)	3 (1.43)
* 胆嚢炎	1 (1.79)	-	1 (0.48)
* 肝嚢胞	1 (1.79)	-	1 (0.48)
* 肝機能異常	-	1 (0.65)	1 (0.48)
感染症および寄生虫症	1 (1.79)	-	1 (0.48)
* 歯周炎	1 (1.79)	-	1 (0.48)
臨床検査	8 (14.29)	-	8 (3.81)
* 血中ブドウ糖増加	1 (1.79)	-	1 (0.48)
血圧上昇	1 (1.79)	-	1 (0.48)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (3.57)	-	2 (0.95)
血中トリグリセリド増加	3 (5.36)	-	3 (1.43)
* 凝固時間延長	1 (1.79)	-	1 (0.48)
* 体重増加	1 (1.79)	-	1 (0.48)
代謝および栄養障害	1 (1.79)	-	1 (0.48)
* 食欲減退	1 (1.79)	-	1 (0.48)
筋骨格系および結合組織障害	5 (8.93)	1 (0.65)	6 (2.86)
* 関節痛	1 (1.79)	-	1 (0.48)
背部痛	1 (1.79)	-	1 (0.48)
* 筋痙縮	1 (1.79)	-	1 (0.48)
* 筋肉痛	-	1 (0.65)	1 (0.48)
* 四肢痛	1 (1.79)	-	1 (0.48)
筋骨格硬直	1 (1.79)	-	1 (0.48)

\*：使用上の注意から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J version 16.1

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
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)	1 (1.79)	1 (0.65)	2 (0.95)
* 乳房新生物	-	1 (0.65)	1 (0.48)
* 胃癌	1 (1.79)	-	1 (0.48)
神経系障害	7 (12.50)	1 (0.65)	8 (3.81)
浮動性めまい	2 (3.57)	-	2 (0.95)
頭痛	1 (1.79)	1 (0.65)	2 (0.95)
* 知覚過敏	3 (5.36)	-	3 (1.43)
感覚鈍麻	1 (1.79)	-	1 (0.48)
精神障害	1 (1.79)	-	1 (0.48)
不眠症	1 (1.79)	-	1 (0.48)
腎および尿路障害	2 (3.57)	-	2 (0.95)
* 切迫性尿失禁	1 (1.79)	-	1 (0.48)
* 尿失禁	1 (1.79)	-	1 (0.48)
生殖系および乳房障害	22 (39.29)	4 (2.60)	26 (12.38)
* 乳房腫瘍	-	2 (1.30)	2 (0.95)
乳房痛	5 (8.93)	-	5 (2.38)
乳房腫脹	1 (1.79)	-	1 (0.48)
* 子宮内膜増殖症	1 (1.79)	-	1 (0.48)
不正子宮出血	-	1 (0.65)	1 (0.48)
乳頭痛	5 (8.93)	-	5 (2.38)
* 卵巣嚢胞	1 (1.79)	-	1 (0.48)
膣分泌物	5 (8.93)	-	5 (2.38)
* 外陰浮腫	1 (1.79)	-	1 (0.48)
外陰膣不快感	1 (1.79)	-	1 (0.48)
乳房不快感	12 (21.43)	1 (0.65)	13 (6.19)
性器出血	1 (1.79)	-	1 (0.48)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.79)	-	1 (0.48)
湿疹	1 (1.79)	-	1 (0.48)
血管障害	1 (1.79)	-	1 (0.48)
深部静脈血栓症	1 (1.79)	-	1 (0.48)

\*：使用上の注意から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J version 16.1

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

閉経後骨粗鬆症に関する使用成績調査における患者背景要因別の副作用発現状況（再審査終了時）

患者背景要因		症例数	副作用発現				検定*1 (p値)	
			症例数	件数	症例率 (%)	95%信頼区間		
総症例数		154	9	9	5.84	2.71~10.80		
年齢(歳)	40未満	16	0	0	0.00	0.00~20.59	0.795	
	40~49	34	3	3	8.82	1.86~23.68		
	50~59	72	4	4	5.56	1.53~13.62		
	60~69	27	2	2	7.41	0.91~24.29		
	70以上	5	0	0	0.00	0.00~52.18		
	65未満	141	9	9	6.38	2.96~11.77	1.000	
65以上	13	0	0	0.00	0.00~24.71			
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18.5未満	14	1	1	7.14	0.18~33.87	0.020	
	18.5~25未満	111	4	4	3.60	0.99~8.97		
	25以上	13	3	3	23.08	5.04~53.81		
	不明	16	1	1	6.25	0.16~30.23		
入院・外来	入院	0	-	-	-	-	-	
	外来	154	9	9	5.84	2.71~10.80		
診断名	閉経後骨粗鬆症	103	7	7	6.80	2.78~13.50	0.735	
	閉経後骨粗鬆症+	1	0	0	0.00	0.00~97.50		
	その他	50	2	2	4.00	0.49~13.71		
	その他							
骨密度 測定値	YAM70%以下	20	2	2	10.00	1.23~31.70	0.238	
	YAM70%超	21	6	6	28.57	11.28~52.18		
	その他(YAM%以外 の測定値で診断名が 「閉経後骨粗鬆症」)	22	1	1	4.55	0.12~22.84		
	その他(YAM%以外 の測定値で診断名が 「閉経後骨粗鬆症」 以外)	8	0	0	0.00	0.00~36.94		
	測定値なし	83	0	0	0.00	0.00~4.35		
過敏性素因	なし	145	9	9	6.21	2.88~11.46	1.000	
	あり	7	0	0	0.00	0.00~40.96		
	不明	2	0	0	0.00	0.00~84.19		
家族歴	なし	140	8	8	5.71	2.50~10.95	0.402	
	あり	8	1	1	12.50	0.32~52.65		
	不明	6	0	0	0.00	0.00~45.93		
	血栓症	あり	0	-	-	-	-	-
		あり以外	154	9	9	5.84	2.71~10.80	
	乳癌	あり	2	1	1	50.00	1.26~98.74	0.114
		あり以外	152	8	8	5.26	2.30~10.11	
	子宮癌	あり	2	0	0	0.00	0.00~84.19	1.000
		あり以外	152	9	9	5.92	2.74~10.94	
	その他	あり	5	0	0	0.00	0.00~52.18	1.000
あり以外		149	9	9	6.04	2.80~11.16		
妊娠歴	なし	65	0	0	0.00	0.00~5.52	0.011	
	あり	89	9	9	10.11	4.73~18.33		

\*1 : Fisherの正確検定

MedDRA/J version 16.1

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者背景要因		症例数	副作用発現				検定*1 (p値)
			症例数	件数	症例率 (%)	95%信頼区間	
子宮摘出歴	なし	124	7	7	5.65	2.30~11.29	0.688
	あり	30	2	2	6.67	0.82~22.07	
子宮摘出歴 なしのうち 黄体ホルモ ン剤併用の 有無	あり	74	7	7	9.46	3.89~18.52	0.041
	なし	50	0	0	0.00	0.00~7.11	
卵巣摘出歴	なし	137	9	9	6.57	3.05~12.10	0.598
	あり	17	0	0	0.00	0.00~19.51	
閉経の有無	すでに閉経した	124	8	8	6.45	2.83~12.32	1.000
	月経あり	29	1	1	3.45	0.09~17.76	
	不明	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
既往歴	なし	105	6	6	5.71	2.13~12.02	1.000
	あり	49	3	3	6.12	1.28~16.87	
既往歴 内訳*2	子宮平滑筋腫	13	1	1	7.69	0.19~36.03	
	子宮内膜症	4	0	0	0.00	0.00~60.24	
	子宮摘出	4	0	0	0.00	0.00~60.24	
	骨粗鬆症	3	1	1	33.33	0.84~90.57	
	卵巣癌	3	0	0	0.00	0.00~70.76	
	卵巣嚢胞	3	0	0	0.00	0.00~70.76	
	高血圧	3	0	0	0.00	0.00~70.76	
	胃潰瘍	2	0	0	0.00	0.00~84.19	
	虫垂炎	2	0	0	0.00	0.00~84.19	
	変形性関節症	2	0	0	0.00	0.00~84.19	
	胃癌	2	0	0	0.00	0.00~84.19	
	子宮脱	2	1	1	50.00	1.26~98.74	
	甲状腺機能亢進症	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	甲状腺機能低下症	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	閃輝暗点	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	胃食道逆流性疾患	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	肺炎	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	処置による出血	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	脂質異常症	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	高脂血症	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	リウマチ性障害	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	卵巣新生物	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	子宮頸部癌第0期	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	自律神経失調	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	くも膜下出血	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	尿管結石	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	無月経	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	月経困難症	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	閉経期症状	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	腺筋症	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	出血性卵巣嚢胞	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	扁桃肥大	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	声帯ポリープ	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
閉経	1	0	0	0.00	0.00~97.50		
筋腫核出術	1	0	0	0.00	0.00~97.50		
胆石摘出	1	1	1	100.00	2.50~100.00		
卵巣摘除	1	0	0	0.00	0.00~97.50		

MedDRA/J version 16.1

\*1 : Fisherの正確検定

\*2 : 該当する症例数が多いほうから表示

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者背景要因		症例数	副作用発現				検定*1 (p値)
			症例数	件数	症例率 (%)	95%信頼区間	
合併症	なし	108	6	6	5.56	2.07~11.70	0.719
	あり	44	3	3	6.82	1.43~18.66	
	不明	2	0	0	0.00	0.00~84.19	
合併症 内訳*2	閉経期症状	17	1	1	5.88	0.15~28.69	
	高脂血症	9	1	1	11.11	0.28~48.25	
	高血圧	9	1	1	11.11	0.28~48.25	
	子宮平滑筋腫	6	0	0	0.00	0.00~45.93	
	不眠症	3	0	0	0.00	0.00~70.76	
	便秘	2	0	0	0.00	0.00~84.19	
	不安障害	2	0	0	0.00	0.00~84.19	
	閉経	2	0	0	0.00	0.00~84.19	
	閉経	2	0	0	0.00	0.00~84.19	
前治療薬	なし	119	4	4	3.36	0.92~8.38	0.029
	あり	35	5	5	14.29	4.81~30.26	
前治療薬薬 効群*2	卵胞ホルモン及び 黄体ホルモン剤	28	3	3	10.71	2.27~28.23	
	ビタミンA及びD剤	10	2	2	20.00	2.52~55.61	
	カルシウム剤	9	1	1	11.11	0.28~48.25	
	他に分類されない 代謝性医薬品	5	1	1	20.00	0.51~71.64	
	混合ホルモン剤	3	2	2	66.67	9.43~99.16	
	混合ホルモン剤	3	2	2	66.67	9.43~99.16	
併用薬剤 <黄体ホルモン 含有製剤>	なし	77	2	2	2.60	0.32~9.07	0.167
	あり	77	7	7	9.09	3.73~17.84	
併用薬剤薬 効群*2	合成黄体ホルモン 製剤	67	6	6	8.96	3.36~18.48	
	卵胞ホルモン、黄体 ホルモン混合製剤	15	2	2	13.33	1.66~40.46	
	プロゲステロン製剤	1	1	1	100.00	2.50~100.00	
	その他の避妊剤	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
	その他の避妊剤	1	0	0	0.00	0.00~97.50	
併用薬剤 <黄体ホルモン 含有製剤を除 く>	なし	105	1	1	0.95	0.02~5.19	<0.001
	あり	49	8	8	16.33	7.32~29.66	
併用薬剤薬 効群*2	ビタミンA及びD剤	22	5	5	22.73	7.82~45.37	
	カルシウム剤	21	4	4	19.05	5.45~41.91	
	血圧降下剤	7	0	0	0.00	0.00~40.96	
	高脂血症用剤	7	1	1	14.29	0.36~57.87	
	他に分類されない 代謝性医薬品	7	0	0	0.00	0.00~40.96	
	精神神経用剤	6	1	1	16.67	0.42~64.12	
	漢方製剤	5	2	2	40.00	5.27~85.34	
	催眠鎮静剤、 抗不安剤	5	0	0	0.00	0.00~52.18	
	催眠鎮静剤、 抗不安剤	5	0	0	0.00	0.00~52.18	
初回1日 投与量(mg)	0.25	4	0	0	0.00	0.00~60.24	0.050
	0.5	58	7	7	12.07	4.99~23.30	
	1.0	92	2	2	2.17	0.26~7.63	

MedDRA/J version 16.1

\*1：Fisherの正確検定

\*2：該当する症例数が多いほうから表示

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者背景要因		症例数	副作用発現				検定*1 (p値)
			症例数	件数	症例率 (%)	95%信頼区間	
平均1日投与量 (mg)	0.5未満	4	0	0	0.00	0.00～60.24	0.083
	0.5	50	5	5	10.00	3.33～21.81	
	0.5超1.0未満	14	2	2	14.29	1.78～42.81	
	1.0	86	2	2	2.33	0.28～8.15	
	1.0超	0	-	-	-	-	
1日投与量変更	なし	140	7	7	5.00	2.03～10.03	0.191
	あり	14	2	2	14.29	1.78～42.81	
投与量 変更内訳	増量(減量なし)	3	0	0	0.00	0.00～70.76	0.066
	増量後減量	3	2	2	66.67	9.43～99.16	
	減量(増量なし)	4	0	0	0.00	0.00～60.24	
	減量後増量	4	0	0	0.00	0.00～60.24	

\*1：Fisherの正確検定

MedDRA/J version 16.1

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

臨床的に重要な変動は認められていない。

### 10. 過量投与

該当資料なし

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

本剤はPTP包装の錠剤であることから、投与時の注意を具体的に示した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

###### 15.1.1 ホルモン補充療法（HRT）と子宮内膜癌の危険性

卵胞ホルモン剤を長期間（約1年以上）使用した閉経期以降の女性では、子宮内膜癌になる危険性が対照群の女性と比較して高く、この危険性は、使用期間に相関して上昇し（1～5年間で2.8倍、10年以上で9.5倍）、黄体ホルモン剤の併用により抑えられる（対照群の女性と比較して0.8倍）との疫学調査の結果が報告されている<sup>68)</sup>。 [7.1 参照]

#### (解説)

類薬の使用上の注意を参考に記載した。子宮内膜は卵胞ホルモンの作用により増殖し、黄体ホルモンの作用により分化することが知られている。外因性に卵胞ホルモンを投与することにより、卵胞ホルモン優位の状態が持続すると子宮内膜の分化機能に異常が起こり、子宮内膜癌が発生する可能性がある。しかし、卵胞ホルモンの子宮内膜への生物作用に拮抗する黄体ホルモンを併用することにより子宮内膜癌の発生率が低下し、卵胞ホルモンによる子宮内膜癌の発生を防止できることが知られている。エストラジオールと合成黄体ホルモン（レボノルゲストレル）の配合剤を2年間投与した国内臨床試験において、子宮内膜増殖症は認められていない（ウェルナラ配合錠承認時までのデータ）。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 15.1 臨床使用に基づく情報

#### 15.1.2 HRTと乳癌の危険性

- (1) 米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験（Women's Health Initiative (WHI) 試験）の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.24）との報告がある<sup>57)</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>53,60)</sup>。[8.2参照]
- (2) 英国における疫学調査（Million Women Study (MWS)）の結果、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用している女性では、乳癌になる危険性が対照群と比較して有意に高くなり（2.00倍）、この危険性は、併用期間が長期になるに従って高くなる（1年未満：1.45倍、1～4年：1.74倍、5～9年：2.17倍、10年以上：2.31倍）との報告がある<sup>58)</sup>。[8.2参照]

#### 15.1.3 HRTと冠動脈性心疾患の危険性

米国におけるWHI試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して高い傾向にあり、特に服用開始1年後では有意に高くなる（ハザード比：1.81）との報告がある<sup>51)</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>53)</sup>。[2.5参照]

#### 15.1.4 HRTと脳卒中の危険性

米国におけるWHI試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、脳卒中（主として脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.31）との報告がある<sup>52)</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>53,54)</sup>。[2.5参照]

#### 15.1.5 HRTと認知症の危険性

米国における65歳以上の閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験（WHI Memory Study (WHIMS)）の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：2.05）との報告がある<sup>69)</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>70)</sup>。

#### 15.1.6 HRTと卵巣癌の危険性

- (1) 卵胞ホルモン剤を長期間使用した閉経期以降の女性では、卵巣癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなるとの疫学調査の結果が報告されている<sup>71-73)</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>74)</sup>。



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

（解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

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

### 15.1 臨床使用に基づく情報

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

（解説）

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

### 15.1 臨床使用に基づく情報

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

（解説）

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

### 15.1 臨床使用に基づく情報

#### 15.1.9 HRTと胆のう疾患の危険性

米国におけるWHI試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において、胆のう疾患になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.59）との報告がある。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、胆のう疾患になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.67）との報告がある<sup>75)</sup>。

（解説）

卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.10 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状、閉経後骨粗鬆症における黄体ホルモン剤の併用投与については、以下のいずれかの方法で行うことが望ましい。[7.1参照]

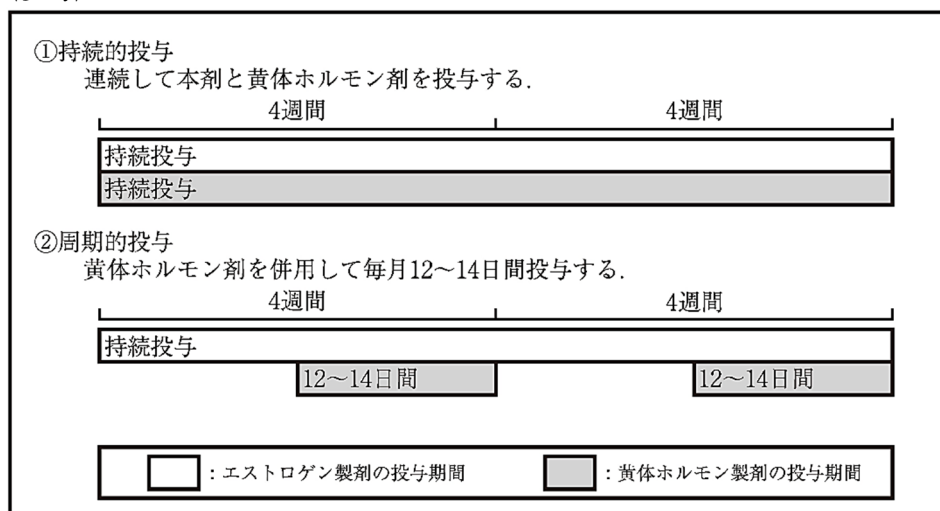
〈参考〉

- (1) 持続的投与  
連続して本剤と黄体ホルモン剤を投与する。
- (2) 周期的投与  
黄体ホルモン剤を併用して毎月12～14日間投与する。

(解説)

子宮を有する患者に対し卵胞ホルモン剤を長期間連用すると子宮内膜の肥厚及び過形成、並びに子宮内膜癌の発生頻度が増加することが知られている。これらを防ぐために黄体ホルモン剤を併用することが一般的な治療法となっている。参考として黄体ホルモン剤の一般的な併用投与方法を記載した。

〈参考〉



### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.11 調節卵巣刺激の前周期に低用量黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤を投与した場合の生産率や継続妊娠率は、投与しなかった場合と比較して低かったとの報告がある<sup>3)</sup>。

[5. 参照]

15.1.12 ホルモン補充周期での凍結融解胚移植は自然排卵周期での凍結融解胚移植と比較して妊娠率及び生産率が低く、流産率が高かったとの報告がある<sup>24)</sup>。[5. 参照]

(解説)

- 15.1.11 コクランレビュー<sup>3)</sup>において、GnRHアンタゴニスト法による調節卵巣刺激の前周期に低用量エストロゲン・プロゲステロン配合剤を投与した無作為化比較臨床試験6試験でのメタアナリシスでは、投与しなかった場合に比べ、生産率や継続妊娠率が低かったと報告されていることから記載した。
- 15.1.12 ホルモン補充周期での凍結融解胚移植は自然排卵周期での凍結融解胚移植と比較して妊娠率及び生産率が低く、流産率が高かったとの国内の報告<sup>24)</sup>があることから記載した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

- (2) 非臨床試験に基づく情報  
設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」(P.20-22)を参照すること。

#### (2) 安全性薬理試験<sup>76)</sup>

試験項目	動物種	投与経路	エストラジオール	
			投与量 (mg/kg)	試験結果
1.一般症状観察	雌マウス (n=5)	経口	40	影響なし
2.中枢神経系				
(1) 自発運動	雌ラット (n=5)	経口	40	影響なし
(2) 麻酔及び痙攣誘発作	雌マウス (n=5)	経口	40	影響なし
(3) ヘキソバルビタール誘発 睡眠	雄マウス (n=10)	皮下	0.39~100	影響なし
(4) 痙攣				
1) 電気刺激痙攣に対する抗 痙攣作用	雌マウス (n=7)	経口	40	影響なし
2) ペンテトラゾールの痙攣 誘発に対する作用	雌マウス (n=7)	経口	40	影響なし
(5) 鎮痛作用	雌マウス (n=7)	経口	40	影響なし
(6) 体温	雄マウス (n=3)	皮下	200~800	影響なし
3.自律神経系 平滑筋 摘出回腸	雌モルモット (n=5)	<i>in vitro</i>	4µg/mL	ACh、His、 BaCl <sub>2</sub> 、5-HTに よる収縮を有意 に抑制
4.呼吸・循環系 呼吸数、血圧、血流、心拍数 及び心電図	麻酔雌ラット (n=5)	静脈内	0.4	影響なし
血圧及び心拍数	覚醒雌ラット (n=8)	経口	0.5~50	影響なし
HERGカリウム電流	CHO細胞 (n=5)	<i>in vitro</i>	0.01~ 1µmol/L	影響なし
5.消化器系 腸管輸送能	雌マウス (n=7)	経口	40	影響なし
6.腎機能 尿量、電解質代謝	雌ラット (n=5)	経口	40	影響なし
7.血小板凝集能	健康女性 (n=4)	<i>in vitro</i>	0.01~ 10µmol/L	影響なし

すべての試験で被験物質を単回投与

ACh：アセチルコリン、His：ヒスタミン、BaCl<sub>2</sub>：塩化バリウム、  
5-HT：セロトニン、HERG：Human ether-a go-go-related gene、  
CHO細胞：チャイニーズハムスター卵巣細胞

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>77)</sup>

エストラジオール (E2) 500、950、1800、2000mg/kgを1群5匹の雌ラットに単回経口投与し、14日間の観察後、剖検を行った。

500mg/kg以上で、体重増加抑制、摂餌量の減少、脱毛 (1例: 1800mg/kg) が認められた。最高用量の2000mg/kgにおいても死亡は観察されなかった。

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 4週間反復経口投与試験<sup>78)</sup>

E2 18.2mg/kg/日を10匹の雌ラットに4週間経口投与した。

体重増加抑制、摂餌量の減少、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値) の減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性の上昇、アルカリホスファターゼ活性の上昇、総コレステロール及びリン脂質の減少、総たん白量の増加、アルブミン/グロブリン比の低下、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、フィブリノーゲン量の減少、子宮・肝臓・副腎及び下垂体重量の増加、胸腺重量の減少、子宮水腫、子宮扁平上皮化生、子宮筋層部肥厚、黄体数減少、膣の偽妊娠様変化、肝臓の散在性白色斑、肝臓の散在性脂肪変性、胸腺萎縮、副腎束状帯・網状帯肥大、下垂体前葉過形成、乳腺過形成及び乳汁分泌増加、脾臓褐色色素沈着、大腿骨海綿骨骨化亢進等が認められた。これらの所見は2週間の休薬により軽減する傾向にあり、可逆的であると考えられた。

##### 6ヵ月反復経口投与試験<sup>79)</sup>

E2 2.730mg/kg/日を10匹の雌ラットに6ヵ月間経口投与した。

体重増加抑制、摂餌量の減少、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値) の減少、アルブミン/グロブリン比の低下、総コレステロール及び遊離脂肪酸の減少、プロトロンビン時間の延長、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、肝臓・副腎及び下垂体重量の増加、黄体数減少、副腎束状帯過形成、下垂体前葉過形成、乳腺過形成及び乳汁分泌増加などが認められた。

#### (3) 遺伝毒性試験

E2の遺伝毒性については既に多くの報告<sup>80)</sup>があることから新たな試験は実施しなかった。ステロイドホルモンの遺伝毒性に関する最近の報告では、エストラジオール、エストロン及びエストリオールは、ICH標準的組み合わせ試験において陰性であることが示されている。E2の遺伝毒性に関して *in vitro* における結果は一貫していないものの、*in vitro* において変異原性を有するという明確な証拠はない。

#### (4) がん原性試験<sup>81)</sup>

E2は子宮などの特定のホルモン依存性組織及び器官に対して成長刺激作用を有しており、E2により、膣、子宮、乳腺、精巣、リンパ組織及び骨組織 (マウス)、下垂体及び乳腺 (ラット)、腎臓 (ハムスター) に腫瘍が発生することが報告されている。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

### (5) 生殖発生毒性試験

#### ラット妊娠前及び妊娠初期経口投与試験<sup>82)</sup>

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

0.6mg/kgでE2のエストロゲン作用によると考えられる性周期の延長、黄体数の減少が認められた。胎児では、最高用量の0.6mg/kgにおいて着床後死亡率の増加傾向が認められた。受胎能及び生殖に対する無毒性量は0.1mg/kgであった。胎児に対する無毒性量は0.1mg/kgであった。

#### ラット器官形成期経口投与試験<sup>83)</sup>

E2 0.8mg/kg/日を最高に、0.1及び0.0125mg/kg/日の3用量を1群32～34匹の雌ラットに妊娠7～17日間の間、1日1回経口投与した。

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

#### ウサギ器官形成期経口投与試験<sup>84)</sup>

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

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

#### ラット周産期及び授乳期経口投与試験<sup>85)</sup>

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

0.25mg/kg以上で難産による死亡、妊娠期間の延長、2.5mg/kgで体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。出生児への影響としては、0.25mg/kg以上で膈開口の早期化、2.5mg/kgで生存出生児数の減少、死亡出生児数の増加、出生児体重の増加抑制、尿道下裂、卵管形態異常、前立腺重量の減少等が認められた。F<sub>1</sub>交配では、2.5mg/kgで雌動物に交尾率及び妊娠率の低下並びに着床数の減少が、F<sub>2</sub>胎児では、2.5mg/kgで生存胎児数の減少が観察された。F<sub>2</sub>胎児では、2.5mg/kgで生存児数の減少が観察された。母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は0.025mg/kgであった。F<sub>1</sub>出生児に対する無毒性量は、離乳前は0.25mg/kg、離乳後は0.025mg/kg、F<sub>2</sub>胎児に対する無毒性量は0.25mg/kgであった。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間

有効期間：36ヵ月（外箱に使用期限を表示）

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

「Ⅷ.11. 適用上の注意」（P.48）を参照すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり（日本語版・英語版）：有り

### 6. 同一成分・同効薬

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状〉

（経皮製剤）

エストラーナテープ0.09mg、0.18mg、0.36mg、0.72mg

ル・エストロジェル0.06%

ディビゲル1mg

〈閉経後骨粗鬆症〉

（経皮製剤）

エストラーナテープ0.09mg、0.18mg、0.36mg、0.72mg

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

（経皮製剤）

エストラーナテープ0.72mg

ル・エストロジェル0.06%

ディビゲル1mg

〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉

（経皮製剤）

エストラーナテープ0.36mg、0.72mg

ル・エストロジェル0.06%

ディビゲル1mg

### 7. 国際誕生年月日

2008年4月16日

## X. 管理的事項に関する項目

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

承認年月日：2008年4月16日

承認番号：22000AMX01595

薬価基準収載年月日：2008年6月13日

販売開始年月日：2008年9月16日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2008年10月16日（効能又は効果、用法及び用量追加）

追加された効能又は効果：閉経後骨粗鬆症

追加された用法及び用量：通常、成人に対しエストラジオールとして1日1回1.0mgを経口投与する。

2022年3月11日（効能又は効果、用法及び用量追加）

追加された効能又は効果：生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整  
凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期

追加された用法及び用量：

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整の場合〉

通常、エストラジオールとして1日1回0.5又は1.0mgを21～28日間経口投与し、投与期間の後半に黄体ホルモン剤を併用する。

〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期の場合〉

通常、エストラジオールとして1日0.5～4.5mgを経口投与し、子宮内膜の十分な肥厚が得られた時点で、黄体ホルモン剤の併用を開始して、妊娠8週まで本剤の投与を継続する。なお、1回投与量は2.0mgを超えないこと。

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公示年月日：2018年3月29日

効能又は効果、用法及び用量等のいずれの承認内容も変更の必要なし

### 11. 再審査期間

6年（2008年4月16日～2014年4月15日）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

### 13. 各種コード

包装	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価 基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	RSSコード
28錠×5	1183061010102	2473001F1028	620006800	(01) 14987341107830
28錠×10	1183061010101			(01) 14987341107465

### 14. 保険給付上の注意

該当しない



# XI. 文 献

## 1. 引用文献

番号	書 誌 事 項	PMID	資料番号
1)	日本生殖医学会: 生殖医療に係る医薬品の使用実態調査(2021年7月25日公表)	—	—
2)	日本生殖医学会: 生殖医療ガイドライン, 26-28(2021)	—	B148780
3)	Farquhar C et al.: Cochrane Database Syst Rev 5(5), CD006109(2017)	28540977	B147385
4)	Lukaszuk K et al.: Biomed Res Int 2015, 628056(2015)	25922838	B148764
5)	Hauzman EE et al.: Reprod Biol Endocrinol 11, 96(2013)	24074027	B148765
6)	Blockeel C et al.: Reprod Biomed Online 24(3), 272-280(2012)	22296973	B148766
7)	大塚未砂子ほか: 日本受精着床学会雑誌 28(1), 46-53(2011)	—	B085242
8)	ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group: Guideline of the ESHRE, 37-41(2019)	—	B151599
9)	Huirne JA et al.: Reprod Biomed Online 13(2), 235-245(2006)	16895639	B151029
10)	Cédric-Durnerin I et al.: Hum Reprod 22(1), 109-116(2007)	16936304	B151031
11)	Kolibianakis EM et al.: Hum Reprod 21(2), 352-357(2006)	16269449	B151035
12)	Andersen AN et al.: Hum Reprod 26(12), 3413-3423(2011)	21954280	B151036
13)	Rombauts L et al.: Hum Reprod 21(1), 95-103(2006)	16253978	B151037
14)	Kim CH et al.: Clin Exp Reprod Med 38(4), 228-233(2011)	22384447	B151038
15)	日本生殖医学会: 生殖医療ガイドライン, 101-104(2021)	—	B148781
16)	Zaat T et al.: Cochrane Database Syst Rev 2(2), CD011184(2021)	33539543	B148767
17)	Shapiro BS et al.: Fertil Steril 96(2), 344-348(2011)	21737072	B148768
18)	Wong KM et al.: Hum Reprod 2021: 36(4), 998-1006(1998)	33734369	B148769
19)	Glujovsky D et al.: Cochrane Database Syst Rev 10(10), CD006359(2020)	33112418	B148770
20)	Ghobara T et al.: Cochrane Database Syst Rev 7(7), CD003414(2017)	28675921	B148771
21)	Simon A et al.: Hum Reprod 13(10), 2712-2717(1998)	9804219	B148772
22)	Kahraman S et al.: J Assist Reprod Genet 36(3), 453-459(2019)	30519898	B148773
23)	Wright KP et al.: Reprod Biomed Online 13(3), 321-325(2006)	16984757	B148774
24)	Saito K et al.: Hum Reprod 34(8), 1567-1575(2019)	31299081	B148775
25)	Sekhon L et al.: Fertil Steril 111(6), 1177-1185.e3(2019)]	31029432	B148776
26)	Madero S et al.: Hum Reprod 31(8), 1755-1764(2016)	27141040	B148777
27)	尾崎智哉ほか: 日生殖医学誌 57, 374(2012)	—	B150723
28)	高橋敬一ほか: 日生殖医学誌 56, 60-61(2011)	—	B150724
29)	脇本栄子ほか: 日本受精着床学会雑誌 27(1), 196-199(2010)	—	B034451
30)	バイエル薬品社内資料 [探索的試験] (CTD1.5.2.2.2 <sup>†</sup> )	—	B090048
31)	バイエル薬品社内資料 [国内後期第Ⅱ相臨床試験: 更年期障害・卵巣欠落症状] (CTD2.7.3.2 <sup>*</sup> )	—	B086972
32)	バイエル薬品社内資料 [国内後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験: 骨粗鬆症] (CTD2.7.3.2 <sup>†</sup> )	—	B087825
33)	日本生殖医学会 編: 生殖医療の必修知識2020, 356-363(2020)	—	B148778
34)	東口篤司ほか: 日本IVF学会誌 17(1), 25-33(2014)	—	B095011
35)	バイエル薬品社内資料 [臨床薬理試験] (CTD1.5.2.2.1 <sup>†</sup> )	—	B090047
36)	バイエル薬品社内資料 [薬理作用: E2の骨に対する作用] (CTD2.6.2.2.4.2 <sup>†</sup> )	—	B090050
37)	バイエル薬品社内資料 [エストラジオール (E2) のエストロゲン活性] (CTD2.6.2.1 <sup>*</sup> )	—	B087828
38)	Berendsen HH et al.: Eur J Pharmacol 419(1), 47-54(2001)	11348629	B033857
39)	Berendsen HH et al.: Eur J Pharmacol 482(1-3), 329-333(2003)	14660040	B033859
40)	バイエル薬品社内資料 [薬物動態: 国内第Ⅰ相試験 (単回投与)] (CTD2.7.2.2.1 <sup>*</sup> )	—	B087826

\*: 2008年4月16日承認  
†: 2008年10月16日承認

## XI. 文 献

- |  |          |         |
|--|----------|---------|
| 41) バイエル薬品社内資料 [薬物動態: 国内第 I 相試験 (反復投与)]<br>(CTD2.7.2.2.2*)   | —        | B087827 |
| 42) Kuhn W et al.: Arzneimittel Forschung 43(9), 966-973 (1993)                                    | 8240460  | B033160 |
| 43) バイエル薬品社内資料 [薬物動態試験] (CTD2.6.4.3, 2.6.4.4, 2.6.4.6 <sup>†</sup> )                               | —        | B090058 |
| 44) Toddywalla VS et al.: Adv Contracept 11(4), 285-294(1995)                                      | 8659313  | B026866 |
| 45) Erwin PC: Fam Plann Perspect 26(1), 26-33 (1994)   | 8174693  | B023640 |
| 46) Patel SB: Adv Contracept 10 (4), 249-255 (1994)  | 7740991  | B020601 |
| 47) バイエル薬品社内資料 [薬物動態: 薬物速度論的パラメータ] (CTD2.7.2.2,<br>2.7.2.3 <sup>†</sup> )                          | —        | B090054 |
| 48) Kuhl H et al.: Maturitas 12(3), 171-197(1990)  | 2170822  | B033476 |
| 49) Sandberg AA et al.: J Clin Invest 36(8), 1266-1278(1957)                                       | 13463090 | B033497 |
| 50) Holmberg L et al.: Lancet 363(9407), 453-455 (2004)  | 14962527 | B033240 |
| 51) Manson JE et al.: N Engl J Med 349(6), 523-534(2003)   | 12904517 | B033051 |
| 52) Wassertheil-Smoller S et al.: JAMA 289(20), 2673-2684(2003)                                    | 12771114 | B033053 |
| 53) Anderson GL et al.: JAMA 291(14), 1701-1712(2004)  | 15082697 | B033124 |
| 54) Hendrix SL et al.: Circulation 113(20), 2425-2434(2006)  | 16702472 | B033199 |
| 55) Jick H et al.: Lancet 348(9033), 981-983(1996)   | 8855853  | B032160 |
| 56) Daly E et al.: Lancet 348(9033), 977-980(1996)   | 8855852  | B032161 |
| 57) Chlebowski RT et al.: JAMA 289(24), 3243-3253(2003)  | 12824205 | B033241 |
| 58) Beral V et al.: Lancet 362(9382), 419-427(2003)  | 12927427 | B033050 |
| 59) Anderson GL et al.: Maturitas 55(2), 103-115(2006)   | 16815651 | B033493 |
| 60) Stefanick ML et al.: JAMA 295(14), 1647-1657(2006)   | 16609086 | B033200 |
| 61) Collaborative Group on Hormonal factors in Breast Cancer: Lancet<br>350(9084), 1047-1059(1997) | 10213546 | B032322 |
| 62) The Writing Group for the PEPI Trial: JAMA 273(3), 199-208(1995)                               | 7807658  | B032337 |
| 63) Martindale "The Complete Drug Reference" 32nd edition, 1436(1999)                              | —        | B065367 |
| 64) 安田佳子ほか: 医学のあゆみ 98(8), 537-538(1976)  | —        | B025752 |
| 65) 安田佳子ほか: 医学のあゆみ 99(8), 611-612(1976)  | —        | B025753 |
| 66) Takasugi N et al.: J Natl Cancer Inst 33(5), 855-865(1964)                                     | 14231158 | B025754 |
| 67) 守 隆夫ほか: 医学のあゆみ 95 (11), 599 (1975)   | —        | B025755 |
| 68) Grady D et al.: Obstet Gynecol 85(2), 304-313(1995)  | 7824251  | B032916 |
| 69) Shumaker SA et al.: JAMA 289(20), 2651-2662(2003)  | 12771112 | B033054 |
| 70) Shumaker SA et al.: JAMA 291(24), 2947-2958(2004)  | 15213206 | B033242 |
| 71) Rodriguez C et al.: JAMA 285(11), 1460-1465(2001)  | 11255422 | B032921 |
| 72) Lacey JV et al.: JAMA 288(3), 334-341(2002)  | 12117398 | B033005 |
| 73) Beral V et al.: Lancet 369(9573), 1703-1710(2007)  | 17512855 | B033518 |
| 74) Anderson GL et al.: JAMA 290(13), 1739-1748(2003)  | 14519708 | B033163 |
| 75) Cirillo DJ et al.: JAMA 293(3), 330-339(2005)  | 15657326 | B033156 |
| 76) バイエル薬品社内資料 [一般薬理試験] (CTD2.6.2.1, 2.6.2.4*)   | —        | B086977 |
| 77) バイエル薬品社内資料 [毒性試験 (単回投与・ラット)] (CTD2.6.6.2*)   | —        | B086978 |
| 78) バイエル薬品社内資料 [毒性試験 (反復投与・ラット4週間投与)]<br>(CTD2.6.6.3.3.1 <sup>†</sup> )                            | —        | B086979 |
| 79) バイエル薬品社内資料 [毒性試験 (反復投与・ラット6箇月間投与)]<br>(CTD2.6.6.3.3.2 <sup>†</sup> )                           | —        | B086980 |
| 80) Joosten HF et al.: Toxicol Lett 151(1), 113-134(2004)  | 15177647 | B033664 |
| 81) IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 21, 279-326(1979)                                      | 120835   | B033867 |
| 82) バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験 (ラット妊娠前および<br>妊娠初期)] (CTD2.6.6.6.1.1 <sup>†</sup> )                       | —        | B086981 |
| 83) バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験 (ラット器官形成期)]<br>(CTD2.6.6.6.1.2.1 <sup>†</sup> )                           | —        | B086982 |

\*: 2008年4月16日承認  
†: 2008年10月16日承認

## XI. 文 献

---

- |   |   |         |
|---|---|---------|
| 84) バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験 (ウサギ器官形成期) ]<br>(CTD2.6.6.6.1.2.2 <sup>†</sup> )   | — | B086983 |
| 85) バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験 (ラット周産期および授乳期) ]<br>(CTD2.6.6.6.1.3 <sup>†</sup> ) | — | B086984 |
| 86) バイエル薬品社内資料 [ジュリナ錠0.5mgの粉砕後の安定性試験]                                       | — | B144821 |

†: 2008年10月16日承認

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

---

1. 主な外国での発売状況  
外国では発売されていない
2. 海外における臨床支援情報  
該当資料なし

## XIII. 備 考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQAについて（その3）」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

#### (1) 粉砕

##### ジュリナ錠0.5mgの粉砕物の安定性

ジュリナ錠0.5mgの粉砕後の安定性試験<sup>86)</sup>を実施した結果は以下に示すとおりであり、粉砕物は保存期間を通して安定であった。

検体	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
粉砕物	25℃	60%RH	—	ポリエチレンラミネート紙包装	8週間	経時変化は認められなかった。
	30℃	65%RH	—		8週間	類縁物質のわずかな増加が認められた。 (規格の範囲内)
	25℃	60%RH	D <sub>65</sub> 蛍光ランプ (1000lx/hr)		4週間	類縁物質のわずかな増加が認められた。 (規格の範囲内)
試験項目 性状（外観）、水分、類縁物質（HPLC）、定量法（HPLC）						

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

専用アプリ「添文ナビ<sup>®</sup>」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

ジュリナ錠 添付文書



(01)14987341107465

「添文ナビ<sup>®</sup>」の使い方は下記URLをご参照ください。

[https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi\\_HowToUse.pdf](https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf)



**Bayer**

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

**バイエル薬品株式会社**

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.jp>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)

PP-JUL-JP-0091-28-03

資材記号

JUL220402