# スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等シート

# 1. 候補成分に関連する事項

	成分名 (一般名)	エストラジオール・酢酸ノルエチステロン
	スイッチ OTC	
伝送せ八の	とした際の	更年期症状の改善
候補成分の   情報	効能・効果	
1月 郑	OTC としての	更年期障害のセルフメディケーションにおいて安全な薬剤
	ニーズ	であるため
	OTC 化された	
	際の使われ方	
		メノエイドコンビパッチ
	販売名	(投与経路:経皮)
候補成分に		(剤形:貼付剤)
対する医療	** * H	更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状
用医薬品の情報	効能・効果	(Hot flush 及び発汗)
		通常、成人に対し、メノエイドコンビパッチ1枚を3~4日
113 114	用法・用量	ごとに1回(週2回)下腹部に貼付する。
	会社名	久光製薬株式会社

# 2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

	承認年月日	2008年10月16日
	再審査期間	2008年10月16日~2014年10月15日
	再審査結果 通知日	2016年6月24日
	再審査結果	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に 関する法律第14条第2項第3号(承認拒否事由)イからハ までのいずれにも該当しない。
東年期障害や卵巣欠落症状には、エストロゲ (Estrogen Replacement Therapy; ERT) が有効でし、ERT では子宮内膜癌リスクが高まるとの報またその一方でプロゲストーゲン併用時にはエによる子宮内膜癌の発生リスクが軽減するとのため、子宮を有する女性にはエストロゲンとブゲンを併用するホルモン補充療法(Hormone Therapy; HRT)が行われている。 HRT に使用されるエストロゲン製剤には、肝初の回避、ホルモンの低用量化、有効血中濃度の与回数の減少を目的に開発された貼付剤があり使用されている。しかし、プロゲストーゲン製剤がなく、エストロゲン貼付剤による HRT ではや投与間隔が異なるプロゲストーゲン製剤を併ばならず、服薬が複雑であった。このような背景から、欧米でローヌ・プーラン(現サノフィ社)等にてエストラジオールと酢ステロンを含有する経皮吸収型製剤「メノエイッチ」が開発された。なお、2019 年9月1日にあすか製薬株式会社が株式会社へ本剤の製造販売承認が承継された。		HRT に使用されるエストロゲン製剤には、肝初回通過効果の回避、ホルモンの低用量化、有効血中濃度の安定化、投与回数の減少を目的に開発された貼付剤があり、国内外で使用されている。しかし、プロゲストーゲン製剤には貼付剤がなく、エストロゲン貼付剤による HRT では、投与経路や投与間隔が異なるプロゲストーゲン製剤を併用しなければならず、服薬が複雑であった。このような背景から、欧米でローヌ・プーランローラー社(現サノフィ社)等にてエストラジオールと酢酸ノルエチステロンを含有する経皮吸収型製剤「メノエイドコンビパッチ」が開発された。なお、2019 年 9 月 1 日にあすか製薬株式会社から久光製薬
	治療学的・製 剤学的特性 (インタビ ューフォー ム <sup>1)</sup> 等より)	<ul> <li>&lt;治療学的特性&gt;</li> <li>● 1回1枚の貼付で、エストラジオールと酢酸ノルエチステロンを同時に投与できる。</li> <li>● 週2回(3~4日毎)の貼付で安定した血中濃度が得られる。</li> <li>● 経皮吸収型製剤であるため、肝での初回通過効果を受けない。</li> <li>● 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状(Hot flush 及び発汗)を改善する。</li> <li>● 重大な副作用として、アナフィラキシー、静脈血栓塞</li> </ul>

	栓症、血栓性静脈炎があらわれることがある(いずれ も頻度不明)。主な副作用(発現頻度 5%以上)として、		
	そう痒(20.8%)、発赤、皮膚炎、帯下、乳房緊満感、乳		
	房痛、下腹部痛が報告さ	40 C V · Ø °	
	<製剤学的特性>		
	<ul><li>■ 国内初のエストロゲン・プ</li></ul>	ロゲストーゲン配合貼付剤で	
	ある。		
	<更年期障害>		
臨床での使	子宮を有する女性に対しては	、エストロゲン製剤の使用時	
われ方 <sup>2)</sup>	には黄体ホルモン併用は子宮	内膜増殖症発症予防のために	
	必須である。		
	<副作用>		
安全性に関	重大な副作用	高頻度(5%以上)の副作用	
女主性に関する情報(添	アナフィラキシー	そう痒 (20.8%)、発赤、皮	
y る情報 (称 付文書 <sup>3)</sup> よ	静脈血栓塞栓症、血栓性静	膚炎	
り 入者 ジェ り )	脈炎	帯下	
9)		乳房緊満感、乳房痛	
		下腹部痛	
禁忌・注意事 項(添付文書 <sup>3)</sup> より)	癌)及びその疑いのある。] 2. 未治療の子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場る患者る。] 3. 乳癌の既往歴のある患者る。] 4. 血栓性静脈炎や肺塞栓症ある患者で促進するとの形成傾の血栓塞栓疾のの気がしていると患の成分に対しているのが、妊婦又は妊娠しての成分に対しているのが、妊婦又は妊娠しているのが、妊婦又は妊娠しているのが、妊婦ではいるのが、生婦ではいるのが、ない、食のでは、しているのが、ない、食のでは、しているのが、ない、食のでは、食のでは、食のでは、食のでは、食のでは、食のでは、食のでは、食のでは	腫瘍(例えば、乳癌、子宮内膜患者 [腫瘍の悪化あるいは顕のある患者 [子宮内膜増殖症ある。] 音 [乳癌が再発することがあのある患者又はその既往歴のは凝固因子を増加させ、血栓報告がある。] 列えば、冠動脈性心疾患、脳卒る患者	

- 10. ポルフィリン症の患者 [症状が増悪することがある。] <重要な基本的注意>
- 1. 外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、本剤の使用にあたっては、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。
- 2. 使用前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診(子宮を有する患者においては子宮内膜細胞診及び超音波検査による子宮内膜厚の測定を含む)を行い、使用開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診を行うこと。
- 3. 本剤を使用しても効果が認められない場合には、本剤 の使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

<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
- 1.1 子宮筋腫を有する患者子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。
- 1.2 子宮内膜症のある患者症状が増悪するおそれがある。
- 1.3 乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者症状が増悪するおそれがある。
- 1.4 高血圧、心疾患のある患者又はその既往歴のある患者体液貯留をきたし、これらの疾患を悪化させるおそれがある。
- 1.5 糖尿病の患者

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。

- 1.6 片頭痛、てんかんのある患者症状が増悪するおそれがある。
- 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。
- 1.8 全身性エリテマトーデスの患者 症状が増悪するおそれがある。
- 2 腎機能障害患者

- 2.1 腎疾患のある患者又はその既往歴のある患者 体液貯留をきたし、疾患を悪化させるおそれがある。
- 3 肝機能障害患者
- 3.1 重篤な肝障害のある患者

使用しないこと。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。

3.2 肝障害のある患者(重篤な肝障害のある患者を除く)症状が増悪するおそれがある。

#### 4 妊婦

- 4.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しな いこと。卵胞ホルモン剤であるジエチルスチルベストロー ルを妊娠動物(マウス)あるいは妊婦に投与したとき、出 生児に生殖器系臓器の異常が報告されている。エストラジ オールのヒトにおける催奇形性の報告はないが、妊娠動物 (ラット) への投与によって児の生殖器系臓器に異常が起 こることが報告されている。ヒトにおいて、妊娠中の女性 ホルモン剤 (経口避妊薬等) 投与によって児の先天性異常 (先天性心臓奇形及び四肢欠損症) のリスク増加の報告が ある。黄体ホルモン剤を妊娠初期・中期に投与した場合、 女子胎児の外性器の男性化又は男子胎児の女性化が起こる ことがある。黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との 因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢 等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠 初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に 有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている。
- 4.2 卵胞ホルモン剤を妊娠動物(マウス)に投与した場合、 児の成長後腟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。新生児(マウス)に投与した場合、児の 成長後腟上皮の癌性変性を認めたとの報告がある。
- 5 授乳婦

使用しないこと。乳汁中に移行する可能性がある。

6 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に使用すること。一般に生 理機能が低下している。

<相互作用>

併用禁忌:なし

併用注意:抗てんかん剤(フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン)、メプロバメート、フェニルブタゾン、リファンピシン、HIV 逆転写酵素阻害剤(ネビラピン、

		エファビレンツ)、プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル、ネルフィナビル)、セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品
	習慣性、依存性について	該当なし
	毒薬、劇薬等 への該当性 について	該当なし
推定使用者数等	不明	
同種同効薬・ 類薬のスイッ チ OTC 化の 状況について	なし	
関連するガイ ドライン等	産婦人科診療	ガイドライン―婦人科外来編 2023
その他		

# 3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等6か国	一般用医薬品としての承認状況			
での承認状	□ 英国	英国 🗆 仏国 🗆 独国 🗆 米国 🗆 加国 🗆 豪州		
況				
	[欧米	等6か国での承認内容		
		欧米各国での承認内	1	
	英国	販売名(企業名)	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	仏国	販売名(企業名)	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	独国	販売名(企業名)	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	米国	販売名(企業名)	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名(企業名)	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪州	販売名(企業名)	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	医療用	医薬品としての承	認状況	
	☑ 英国	【 ☑ 仏国   ☑ 独国	□ 米国 □ 加国	■ 豪州
	〔備考〕	]		
	CVIII 75	,		

食品、サプリメント等としての販売状況 □英国 □仏国 □独国 □米国 □加国 □豪州
〔備考〕

# 参考資料一覧

- 1) メノエイドコンビパッチ 医薬品インタビューフォーム 2024年3月改訂(第11版)
- 2) 産婦人科診療ガイドライン―婦人科外来編 2023
- 3) メノエイドコンビパッチ 添付文書 2024年3月改訂 (第1版)

日本標準商品分類番号

承認番号 22000AMX02367000 販売開始 2009年2月

貯 法:2~8℃ 有効期間:36ヵ月

経皮吸収型 卵胞・黄体ホルモン製剤 エストラジオール・酢酸ノルエチステロン経皮吸収型製剤

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

# メノエイドコンビ。パッチ

MENOAIDCOMBI<sub>® Patches</sub>

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 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化を 促すことがある。][8.2参照]
- 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。][8.2参照]
- 2.3 乳癌の既往歴のある患者[乳癌が再発することがある。] [8.2参照]
- 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。][11.1.2参照]
- 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]
- 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦[9.5.1、 9.6参照]
- 2.8 重篤な肝障害のある患者[9.3.1参照]
- 2.9 診断の確定していない異常性器出血のある患者[出血が 子宮内膜癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促 すことがある。][8.2参照]
- 2.10 ポルフィリン症の患者[症状が増悪することがある。]

# 3. 組成·性状

#### 3.1 組成

販 売 名	メノエイドコンビパッチ
有効成分	1枚(9cm²)中0.62mgエストラジオール0.70mg
添 加 剤 (エストラジオール、 酢酸ノルエチステロ ンを含む粘着層中)	アクリル酸2-エチルヘキシル・アクリル酸2-ヒドロキシエチル・酢酸ビニル・メタクリル酸グリシジル共重合体、オレイン酸、ジプロピレングリコール、シリコン樹脂、ポビドン

#### 3.2 製剤の性状

販 売 名	メノエイドコンビパッチ	
剤 形	白色半透明の円形の経皮吸収型製剤	
外形	平面図 断面図 (1) 支持体 (2) 有効成分を含む粘着層 (3) ライナー	
大 き さ	直径約34mm	
識別コード	HP3220T	

# 4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意 本剤は、子宮のない患者には使用しないこと。

# 6. 用法及び用量

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

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期 併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と 比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になる に従って高くなるとの報告があるので、本剤の使用にあ 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]
- 8.2 使用前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科 検診(子宮を有する患者においては子宮内膜細胞診及び 超音波検査による子宮内膜厚の測定を含む)を行い、使用 開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診を行うこ と。[2.1-2.3、2.9、9.1.1-9.1.3参照]
- 8.3 本剤を使用しても効果が認められない場合には、本剤の 使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

# 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 子宮筋腫を有する患者

子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。[8.2参照]

9.1.2 子宮内膜症のある患者

症状が増悪するおそれがある。[8.2参照]

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

症状が増悪するおそれがある。[8.2参照]

9.1.4 高血圧、心疾患のある患者又はその既往歴のある患者 ・ 体液腔線をきたしこれらの症患を悪化させるおそ

体液貯留をきたし、これらの疾患を悪化させるおそ れがある。

9.1.5 糖尿病の患者

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。

9.1.6 片頭痛、てんかんのある患者

症状が増悪するおそれがある。

- 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。[11.1.2参照]
- 9.1.8 全身性エリテマトーデスの患者 症状が増悪するおそれがある。
- 9.2 腎機能障害患者
  - 9.2.1 腎疾患のある患者又はその既往歴のある患者 体液貯留をきたし、疾患を悪化させるおそれがあ る。
- 9.3 肝機能障害患者
  - 9.3.1 重篤な肝障害のある患者

使用しないこと。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。[2.8 参昭]

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) 症状が増悪するおそれがある。

# 9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないこと。卵胞ホルモン剤であるジエチルスチルベストロールを妊娠動物(マウス)あるいは妊婦に投与したとき、出生児に生殖器系臓器の異常が報告されている。エストラジオールのヒトにおける催奇

形性の報告はないが、妊娠動物(ラット)への投与によって児の生殖器系臓器に異常が起こることが報告されている。ヒトにおいて、妊娠中の女性ホルモン剤(経口避妊薬等)投与によって児の先天性異常(先天性心臓奇形及び四肢欠損症)のリスク増加の報告がある。黄体ホルモン剤を妊娠初期・中期に投与した場合、女子胎児の外性器の男性化又は男子胎児の女性化が起こることがある。黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている。[2.7参照]

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、児の成長後腟上皮及び子宮内膜の癌性変性を示唆する結果が報告されている<sup>1,2)</sup>。新生児(マウス)に投与した場合、児の成長後腟上皮の癌性変性を認めたとの報告がある<sup>3)</sup>。

#### 9.6 授乳婦

使用しないこと。乳汁中に移行する可能性がある。[2.7参 照]

#### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に使用すること。一般に 生理機能が低下している。

# 10. 相互作用

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

#### 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。

# 11.1 重大な副作用

# 11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明)

呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

# 11.1.2 静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎(いずれも頻度 不明)

[2.4、9.1.7参照]

# 11.2 その他の副作用

種類 頻度	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満
皮膚 (貼付部位)	そう痒(20.8%)、 発赤、皮膚炎	紅斑	色素沈着、水疱、 発疹
生殖器	帯下	不正出血、腟 炎、子宮頸部 ポリープ、外 陰部そう痒感	子宮平滑筋腫
乳房	乳房緊満感、乳 房痛	乳頭痛	乳腺症、乳房腫瘤

頻度 種類	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満
精神神経系		頭痛・片頭痛、 めまい	眠気、しびれ
循環器		動悸	血圧上昇
消化器		腹部膨満感、 悪心、腹部不 快感、腹痛	便秘、下痢、胃痛
電解質		浮腫	
過敏症		発疹	全身のそう痒、蕁 麻疹
血液		貧血(赤血球、 ヘモグロビン、 ヘマトクリット 減少)	白血球減少
肝臓			肝機能障害(AST、 ALT、ALP上昇 等)
その他	下腹部痛	腰痛、倦怠感	耳鳴、体重増加、 背部痛、関節痛、 筋骨格硬直、下肢 痛、フィブリノーゲ ン上昇、トリグリセリ ド上昇、総コレステ ロール上昇

#### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

#### 14.1.1 貼付部位

- (1) 衣服との摩擦ではがれるおそれがあるため、 ベルトラインを避け下腹部の滑らかな部分 に貼付すること。また、乳房には貼付しない こと。
- (2) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は 避けて貼付すること。
- (3)皮膚刺激を避けるため、毎回、貼付部位を変えることが望ましい。[14.1.2(3)参照]

# 14.1.2 貼付時

- (1)貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。[14.1.2(3)参照]
- (2) 開封後速やかに貼付すること。
- (3) 貼付後に本剤がはがれた場合、再貼付又は必要に応じて新しいものを使用すること。 [14.1.1(3)、14.1.2(1)参照]
- (4) 本剤を半分などに切って使用しないこと。

#### 15. その他の注意

# 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>4)</sup>。

#### 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>5)</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>6,7)</sup>。[8.1参照]

(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>8</sup>。[8.1参照]

#### 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。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。。[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>10)</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>6,11)</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>12)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、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>13)</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>14-16)</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>17)</sup>。

#### 15.1.7 HRTと胆嚢疾患の危険性

米国におけるWHI試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において、胆嚢疾患になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:1.59)との報告がある<sup>18)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、胆嚢疾患になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:1.67)との報告がある<sup>18)</sup>。

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

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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

#### 16. 薬物動態

# 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

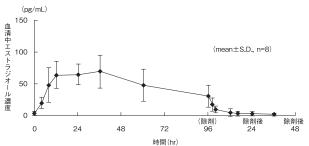
閉経後又は両側卵巣摘出後の健康成人女性8名に単回投与(96時間貼付)した際の血清中エストラジオール( $\mathbf{E}_2$ ) 濃度は、貼付後4~8時間には上昇し、貼付後23.5時間で $\mathbf{C}_{\max}$ に到達し、貼付後96時間(貼付終了時)までほぼ一定に維持された。除剤後24時間までに速やかに減少し、貼付前値に戻った<sup>19</sup>。

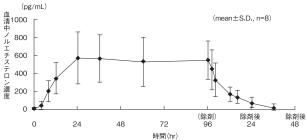
血清中ノルエチステロン (NET) 濃度は貼付後4~8時間には上昇し、貼付後58.5時間で $C_{max}$ に到達し、貼付後96時間までほぼ一定濃度が維持され、除剤後、徐々に減少した<sup>19)</sup>。

血清中薬物動態パラメータ

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

(mean±S.D., n=8)





#### 16.1.2 反復投与

# 〈閉経後又は両側卵巣摘出後の健康成人女性〉

12名に反復投与(14日間貼付)した際の血清中E<sub>2</sub> 濃度は、1回目貼付後4~8時間で速やかに上昇し、貼付後22.7時間でC<sub>max</sub>に到達した。1回目貼付後24時間以降は最終除剤時まで168時間後を除き、すべての測定時点で貼付直前よりも有意な上昇を示した。なお、最終除剤後24時間までに速やかに低下した<sup>20)</sup>。

血清中NET濃度は1回目貼付後4時間までに速やかに上昇し、貼付後35.0時間でC<sub>max</sub>に到達した。1回目貼付後48時間以降はすべての測定時点で貼付直前よりも有意な上昇を示し、除剤後の血清中濃度は徐々に低下した<sup>20)</sup>。

血清中薬物動態パラメータ

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

(mean±S.D., n=12)

# 〈更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者〉

国内第Ⅱ相臨床試験(二重盲検比較試験)において、本剤を3~4日ごとに下腹部に貼付(16週間)した場合、平均血清中E₂濃度は、投与前11.55pg/mL、投与8週後71.73pg/mL、投与16週後(又は中止時)41.91pg/mLであった。また、平

均血清中NET濃度は、投与8週後463.49pg/mL、投与16週後(又は中止時)400.15pg/mLであった<sup>21)</sup>。

#### 16.3 分布

#### 16.3.1 組織移行

#### (1)エストラジオール

卵巣摘出ラットに $[^{14}C]E_2$ +酢酸ノルエチステロン (NETA)を単回皮下投与した結果、放射能濃度は、肝臓、小腸、大腸、膵臓、副腎、子宮等で高くなった。投与後96時間では肝臓以外の組織は検出限界未満となった $^{22}$  (in vivo)。

#### (2) 酢酸ノルエチステロン

卵巣摘出ラットにE<sub>2</sub>+[<sup>14</sup>C]NETAを単回皮 下投与した結果、放射能濃度は、肝臓、小腸、 大腸、副腎、腎臓、白色脂肪等で高くなった。 投与後96時間では腎臓及び肝臓以外の組織 は検出限界未満となった<sup>22)</sup> (in vivo)。

#### 16.3.2 蛋白結合率

# (1)エストラジオール

血漿中蛋白結合率は、98.4~98.6%であり、血 清アルブミン(HSA)及び性ホルモン結合グ ロブリン(SHBG)との結合率は、それぞれ97.5 ~97.9%及び21.4~23.1%であった<sup>22)</sup>(in vitro)。

#### (2) ノルエチステロン

血漿中蛋白結合率は、94.4~95.2%であり、HSA 及びSHBGとの結合率は、それぞれ90.4~90.8% 及び7.2~10.8%であった<sup>22)</sup> (in vitro)。

#### 16.4 代謝

#### 16.4.1 エストラジオール

主に肝臓で17β-hydroxysteroid dehydrogenase によりエストロン(E<sub>1</sub>)へ可逆的に変換され、そ の後E<sub>1</sub>は16α-ヒドロキシE<sub>1</sub>を経由し、エストリ オール(E<sub>3</sub>)からE<sub>3</sub>-16-グルクロン酸抱合体(E<sub>3</sub>-16-G)となる経路[一部はE<sub>3</sub>-3-硫酸-16-グルクロ ン酸抱合体(E<sub>3</sub>-3-S-16-G)に代謝される]と、2-ヒ ドロキシE<sub>1</sub>を介して2-メトキシE<sub>1</sub>に至る経路及 びE<sub>1</sub>からE<sub>1</sub>-3-硫酸抱合体(E<sub>1</sub>-3-S)に至る3経路 に主として分かれる。Elへの変換を受けなかっ たE₂は腎臓においてE₂-17グルクロン酸抱合体 (E<sub>2</sub>-17-G)へと代謝され、一部は尿中へ排泄さ れ、残りは再び血中に戻り、肝臓においてE<sub>2</sub>-3-硫酸-17グルクロン酸抱合体(E<sub>2</sub>-3-S-17-G)へ代 謝される。E<sub>3</sub>-3-S-16-G及びE<sub>2</sub>-3-S-17-Gは胆汁中 へ排泄された後、腸管で加水分解、再抱合を受 け $E_1$ -3-Gあるいは $E_2$ -3-Gとなり一部は腸肝循環を受けると考えられている $^{23}$ 。

#### 16.4.2 酢酸ノルエチステロン

体内でNETに加水分解され、主に肝臓で  $\Delta$  45-reductase及び3a-hydroxysteroid dehydrogenase により還元され3a, $5\beta$ -テトラヒドロNETやこの立体異性体に代謝された後、硫酸及びグルクロン酸抱合を受ける。NETの一部はエチニル $E_2$ にも代謝されると考えられている $^{2l-26}$ 。

#### 16.5 排泄

#### 16.5.1 エストラジオール

卵巣摘出ラットに $[^{14}C]E_2$ +NETAを単回皮下投 与後96時間までに排泄はほぼ終了し、投与後 168時間までの尿及び糞中の排泄率はそれぞれ 23.1%及び72.4%であった $^{22}$ 。

# 16.5.2 酢酸ノルエチステロン

卵巣摘出ラットに $E_2$ +[ $^{14}$ C]NETAを単回皮下投与後72時間までに排泄はほぼ終了し、投与後168時間までの尿及び糞中の排泄率はそれぞれ16.1%及び80.0%であった $^{22}$ )。

#### 17. 臨床成績

## 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験

更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者を対象に、国内で実施した第Ⅱ相臨床試験(プラセボ対照二重盲検比較試験)において、投与16週後(又は中止時)の血管運動神経系症状(Hot flush及び発汗)は、プラセボに比較して有意に改善した。副作用発現頻度は、全身症状が35.7%(30/84例)、投与部位症状が33.3%(28/84例)で

あった。主な副作用は、適用部位そう痒感23.8% (20/84例)、適用部位紅斑14.3% (12/84例)、下腹部痛8.3% (7/84例)、乳房圧痛7.1% (6/84例)であった<sup>21)</sup>。

#### 17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験

更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者を対象に、国内で実施した第Ⅲ相臨床試験(実薬対照非盲検比較試験)において、投与52週後(又は中止時)の血管運動神経系症状(Hot flush及び発汗)に対し有効性が認められた<sup>27)</sup>。

Hot flushの1日平均回数の推移

試験	投与群	Hot flushの1日平均回数			
(投与期間)		例数	投与前	例数	投与後
第Ⅱ相臨床試験	本剤	54	3.94±2.75	54	0.50±1.14
(16週間)	プラセボ	58	4.23±3.37	57	1.54±2.13
第Ⅲ相臨床試験 (52週間)	本剤	344	2.93±2.62	342	0.26±0.70

(mean±S.D.)

Hot flush及び発汗の程度の改善率

試験 (投与期間)	投与群	Hot flushの程度の 改善率 <sup>*</sup>	発汗の程度の改善率*			
第Ⅱ相臨床試験	本剤	85.2% (46例/54例)	81.4% (35例/43例)			
(16週間)	プラセボ	52.6% (30例/57例)	57.7% (30例/52例)			
第Ⅲ相臨床試験 (52週間)	本剤	81.3% (278例/342例)	76.1% (248例/326例)			

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

国内で実施した第Ⅲ相臨床試験(実薬対照非盲検比較試験)において、投与期間(52週間)中の子宮内膜厚の推移は下表のとおりであり、このうち子宮内膜組織診の評価対象331例において、子宮内膜増殖症が発現した症例はみられなかった<sup>27)</sup>。

子宮内膜厚の推移

試験	投与前		投与後	
(投与期間)	例数	内膜厚(mm)	例数	内膜厚(mm)
第Ⅲ相臨床試験 (52週間)	364	2.53±1.25	363	3.04±1.54

(mean±S.D.)

副作用発現頻度は、全身症状が45.1%(164/364例)、投与部位症状が25.5%(93/364例)であった。主な副作用は、適用部位そう痒感17.3%(63/364例)、下腹部痛12.4%(45/364例)、乳房圧痛10.2%(37/364例)、適用部位紅斑9.3%(34/364例)であった<sup>27)</sup>。

#### 18. 薬効薬理

#### 18.1 作用機序

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

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

## 18.2 子宮内膜に対する作用

卵巣摘出サルにエストラジオール50μg/日相当を4週間経皮投与すると、子宮内膜は卵胞期(増殖期)に類似した組織像に変化したが、エストラジオール50μg/日相当及び酢酸ノルエチステロン140μg/日相当を4週間経皮あるいは皮下投与すると、子宮内膜は黄体ホルモン作用に基づく黄体期又は妊娠期に類似した組織像に変化した<sup>28)</sup>。

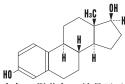
# 19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 エストラジオール

一般的名称:エストラジオール(Estradiol) 化学名:Estra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol

分子式: C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> 分子量: 272.38

構造式:



性 状: 白色~微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。1,4ジオキサン又はN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。硫酸に溶ける。吸湿性である。

融 点:175~180℃

旋光度: [a] ゚゚゚) :+75~+82° (乾燥後、0.1g、1,4 ジオキサン、 10mL、100mm)

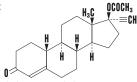
#### 19.2 酢酸ノルエチステロン

一般的名称:酢酸ノルエチステロン(Norethisterone Acetate)

化学名:3-Oxo-19-nor-17α-pregn-4-en-20-yn-17-yl acetate

分子式: C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> 分子量: 340.46

構造式:



性 状: 白色~微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。メタノール、アセトン、クロロホルム、1,4ジオキサン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

融 点:158~164℃

旋光度: [a]%:-32~-38°(乾燥後、0.2g、1,4-ジオキサン、 10mL、100mm)

#### 22. 包装

24枚[1枚/1袋×24袋] 48枚[1枚/1袋×48袋] 96枚[1枚/1袋×96袋]

#### 23. 主要文献

- 1) 安田佳子 ほか: 医学のあゆみ 1976; 98(8): 537-8.
- 2) 安田佳子 ほか: 医学のあゆみ 1976; 99(8): 611-2.
- 3) 守隆夫: 医学のあゆみ 1975; 95(11): 599-602.
- 4) Grady D, et al.: Obstet Gynecol 1995; 85(2): 304-13.
- 5) Chlebowski RT, et al.: JAMA 2003; 289 (24): 3243-53.
- 6) Anderson GL, et al.: JAMA 2004; 291 (14): 1701-12.
- 7) Stefanick ML, et al.: JAMA 2006; 295(14): 1647-57.
- 8) Beral V, et al.: Lancet 2003; 362: 419-27.
- 9) Manson JE, et al.: N Engl J Med 2003; 349(6): 523-34.
- Wassertheil-Smoller S, et al.: JAMA 2003; 289 (20): 2673-84.
- 11) Hendrix SL, et al.: Circulation 2006; 113(20): 2425-34.
- 12) Shumaker SA, et al.: JAMA 2003; 289 (20): 2651-62.
- 13) Shumaker SA, et al.: JAMA 2004; 291 (24): 2947-58.
- 14) Rodriguez C, et al.: JAMA 2001; 285(11): 1460-5.
- 15) Lacey JV Jr, et al.: JAMA 2002; 288(3): 334-41.
- 16) Beral V, et al.: Lancet 2007; 369 (9574): 1703-10.
- 17) Anderson GL. et al.: IAMA 2003: 290(13): 1739-48.
- 18) Cirillo DJ, et al.: JAMA 2005; 293(3): 330-9.

- 19) 久光製薬社内資料. 第 I 相臨床試験(単回投与試験)(2008年10月16日承認、CTD2.7.2.2).
- 20) 久光製薬社內資料. 第 I 相臨床試験(反復投与試験)(2008年10月16日承認、CTD2.7.2.2).
- 21) 久光製薬社内資料. 第Ⅱ相臨床試験(プラセボ対照二重 盲検比較試験)(2008年10月16日承認、CTD2.7.2.1、2.7.4.2).
- 22) 久光製薬社内資料.薬物動態試験(血漿蛋白結合率、組織への移行性、排泄試験)(2008年10月16日承認、CTD 2.6.4.4、2.6.4.6、2.7.2.2).
- 23) 本庄英雄: 日本臨床 1979; 37(6): 1186-92.
- 24) Singh H, et al.: Am J Obstet Gynecol 1979; 135(3): 409-14.
- 25) Stanczyk FZ, et al.: Contraception 1990; 42(1): 67-96.
- 26) Braselton WE, et al.: J Steroid Biochem 1977; 8(1): 9-18
- 27) 真田光博 ほか: 日本更年期医学会雑誌 2008; 16(2): 220-31.
- 28) 久光製薬社内資料. 薬効薬理試験(子宮内膜に対する作用)(2008年10月16日承認、CTD2.6.2.2).

# 24. 文献請求先及び問い合わせ先

久光製薬株式会社 お客様相談室

〒135-6008 東京都江東区豊洲三丁目3番3号

TEL. 0120-381332

FAX.(03)5293-1723

受付時間/9:00-17:50(土日・祝日・会社休日を除く)

#### 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大官町408番地