



## 総合製品情報概要

2024年11月作成



経口エストラジオール・プロゲステン配合  
閉経後骨粗鬆症治療剤

薬価基準収載

# ウェールナラ<sup>®</sup>配合錠

エストラジオール・レボノルゲステル錠

処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

Wellnara<sup>®</sup>

### 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を促すことがある。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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
- 2.6 授乳婦
- 2.7 重篤な肝障害のある患者
- 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。]
- 2.9 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.10 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

## Contents

開発の経緯	2
特徴(特性)	3
製品情報(ドラッグインフォメーション)	4
禁忌	4
組成・性状	4
効能又は効果	5
効能又は効果に関連する注意	5
用法及び用量	5
用法及び用量に関連する注意	5
重要な基本的注意	5
特定の背景を有する患者に関する注意	6
相互作用	7
副作用	8
適用上の注意	9
その他の注意	9
臨床成績	11
国内後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験：閉経後骨粗鬆症	11
安全性	18
薬物動態	21
血中濃度	21
代謝	23
排泄	24
薬効薬理	25
非臨床試験	25
安全性薬理試験及び毒性試験	27
安全性薬理試験	27
毒性試験	28
有効成分に関する理化学的知見	30
製剤学的事項	31
取扱い上の注意	31
包装	32
関連情報	32
主要文献	33
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	34



## 閉経の経緯

閉経後骨粗鬆症は、閉経に伴うエストロゲンの長期欠乏に基づく骨吸収亢進が原因であることから、この治療にはエストロゲンの補充が有効であることが知られており、この療法は一般にホルモン補充療法 (Hormone Replacement Therapy) と呼ばれています。

子宮を有する女性へのエストロゲン長期単独投与は、子宮内膜肥厚・増殖により子宮体癌発現のリスクを増加させることから、子宮内膜保護を目的とした黄体ホルモン製剤を併用することが一般的です。しかし、国内においては子宮内膜を保護するための黄体ホルモン製剤や黄体ホルモンを配合したエストロゲン補充療法製剤がありませんでした。

ウェールナラ配合錠は、1錠中に天然型エストロゲンのうちもっとも生理活性の高い $17\beta$ -エストラジオールと、国内で既に使用されている黄体ホルモンであるレボノルゲストレルを含有した経口配合剤です。ウェールナラ配合錠は1錠でエストロゲンと黄体ホルモンの服用が可能で、服薬コンプライアンスの向上を期待できる製剤として開発されました。

骨粗鬆症患者を対象とした国内臨床試験において本剤の有用性が確認され、2008年10月、国内において「閉経後骨粗鬆症」の効能又は効果を有する初めての経口配合剤として承認されました。

## 特徴（特性）

- 1 閉経後骨粗鬆症の適応を持つ国内初のエストロゲン・黄体ホルモン経口配合剤です。
- 2 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-エストラジオールと、国内で既に使用されているレボノルゲストレルを主成分としています。
- 3 1錠中にエストロゲンと子宮内膜保護を目的とした黄体ホルモンが配合された製剤なので、黄体ホルモンの飲み忘れがありません。
- 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ました。  
(P.12~14)
- 5 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ります。  
国内臨床試験における主な副作用は、乳房不快感42例（24.6%）、乳房痛24例（14.0%）、性器分泌物21例（12.3%）、性器出血15例（8.8%）、乳頭痛12例（7.0%）等でした。  
電子添文の副作用及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

注）本剤の承認用量はエストラジオール1.0mg/レボノルゲストレル0.04mg（配合剤）である。



# 製品情報 (ドラッグインフォメーション) \*\*2022年10月改訂 (第3版) \*2022年 3月改訂 (第2版)

## 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を促すことがある。] [8.2、8.3参照]
- 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、8.3参照]
- 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。] [8.2参照]
- 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。] [11.1.1参照]
- 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 授乳婦 [9.6参照]
- 2.7 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1参照]
- 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。] [8.2、8.3参照]
- 2.9 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- \* 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]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	ウェールナラ配合錠
有効成分	1錠中エストラジオール1mg及びレボノルゲストレル0.04mg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、三二酸化鉄

### 3.2 製剤の性状

販売名	ウェールナラ配合錠
剤形	フィルムコーティング錠
色調	淡赤色
外形	  
直径	6mm
厚さ	2.85mm
質量	82mg
識別コード	

## 4. 効能又は効果

閉経後骨粗鬆症

## 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投与しないこと。

## 6. 用法及び用量

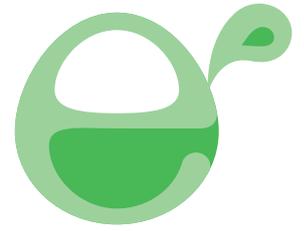
通常、成人に対し1日1錠を経口投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤を投与する場合、投与後6ヵ月～1年後に骨密度を測定し、効果が認められない場合には投与を中止し、他の療法を考慮すること。
- 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。

## 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 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]
- 8.3 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]
- 8.4 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



## 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]

#### 9.1.2 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。[8.2参照]

#### 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。

#### 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。

#### 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。

#### 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。[8.2参照]

#### 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可能性がある。[8.4、11.1.1参照]

#### 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。

#### 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。

#### 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。

### 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。

### 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。

## 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投与しないこと。[2.10参照]
- \* 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。

## 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]

## 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。

# 10. 相互作用

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
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 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン、エファビレンツ セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・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。
** HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	本剤の血中濃度が変化するおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素CYP3A4を阻害又は誘導する可能性がある。



## 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 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]

### 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	外陰腔不快感、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、腔真菌症		
乳房	乳房不快感（23.6%）、乳房痛、乳頭痛	乳房のう胞、乳房障害（乳腺症）		
消化器	腹痛	腹部膨満、便秘、悪心、胃炎		下痢、腹部不快感
精神神経系		頭痛、浮動性めまい	感覚減退（四肢のしびれ感等）、不眠症	
循環器		血圧上昇	動悸	
電解質代謝			浮腫	
内分泌・代謝系		TSH増加		血中トリグリセリド増加
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		

## 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。

## 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>1)</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>2)</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>3), 4)</sup>。[8.1参照]

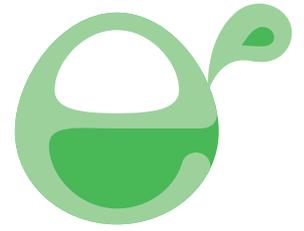
(2) 英国における疫学調査 (Million Women Study (MWS)) の結果、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用している女性では、乳癌になる危険性が対照群と比較して有意に高くなり (2.00倍)、この危険性は、併用期間が長期になるに従って高くなる (1年未満: 1.45倍、1~4年: 1.74倍、5~9年: 2.17倍、10年以上: 2.31倍) との報告がある<sup>5)</sup>。[8.1参照]

#### 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<sup>6)</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>3)</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>7)</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>3), 8)</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>9)</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>10)</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>11) -13)</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>14)</sup>。

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。

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。

### 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>15)</sup>。

# 臨床成績

## 国内後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験：閉経後骨粗鬆症<sup>16)</sup>

注) 本試験はエストラジオール用量比較試験と検証試験を兼ねているため、一部承認外のデータが含まれるが、承認時評価資料であるため紹介する。本剤の承認用量はエストラジオール1.0mg/レボノルゲストレル0.04mgである。

### ●試験概要

**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、エストラジオール (E2) の骨量増加に対する至適用量と、その有効性を確認する。

**試験デザイン**：多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験

**対 象**：自然閉経後又は両側卵巣摘出に伴う45歳以上75歳以下の骨粗鬆症患者309例 (子宮摘出例含む)。診断基準は「WHOの骨粗鬆症診断基準 (1998年)」に従った。

**投 与 方 法**：プラセボ (79例)、E2 0.5mg (73例)、またはE2 1.0mg (157例) を1日1回1錠経口投与する。プラセボ投与群は52週間投与後、E2 1.0mgを投与した。なお、子宮を有する被検者にはE2/レボノルゲストレル (LNG) 0.04mg配合剤を投与した。基礎治療として全症例にカルシウム500mgとビタミンD3 200IUを含有する配合剤を1日1回1錠経口投与した。

**期 間**：104週間

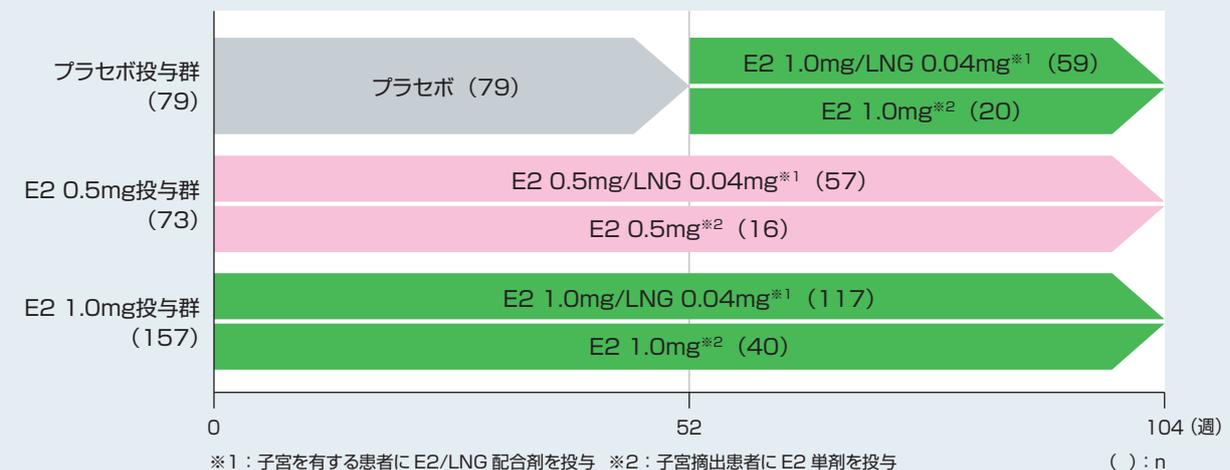
**主要評価項目**：DEXA法による52週後の腰椎 (L<sub>2-4</sub>) 骨密度の変化率 (検証的な解析項目)、104週間の腰椎 (L<sub>2-4</sub>) 骨密度の変化率

**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

**その他の評価項目**：出血日数、子宮内膜萎縮率

**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 (血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)

**解 析 計 画**：52週後における腰椎 (L<sub>2-4</sub>) 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、プラセボ投与群と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) 本剤の承認用量はE2 1.0mg/LNG 0.04mg (配合剤) である。

16) 承認時評価資料：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]  
本研究はバイエル薬品株式会社の資金により行われた。

### 5. 効能又は効果に関連する注意

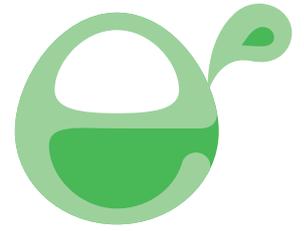
本剤は、子宮のない患者には投与しないこと。

### 6. 用法及び用量

通常、成人に対し1日1錠を経口投与する。

### 8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

8.1 外国において、卵巣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]

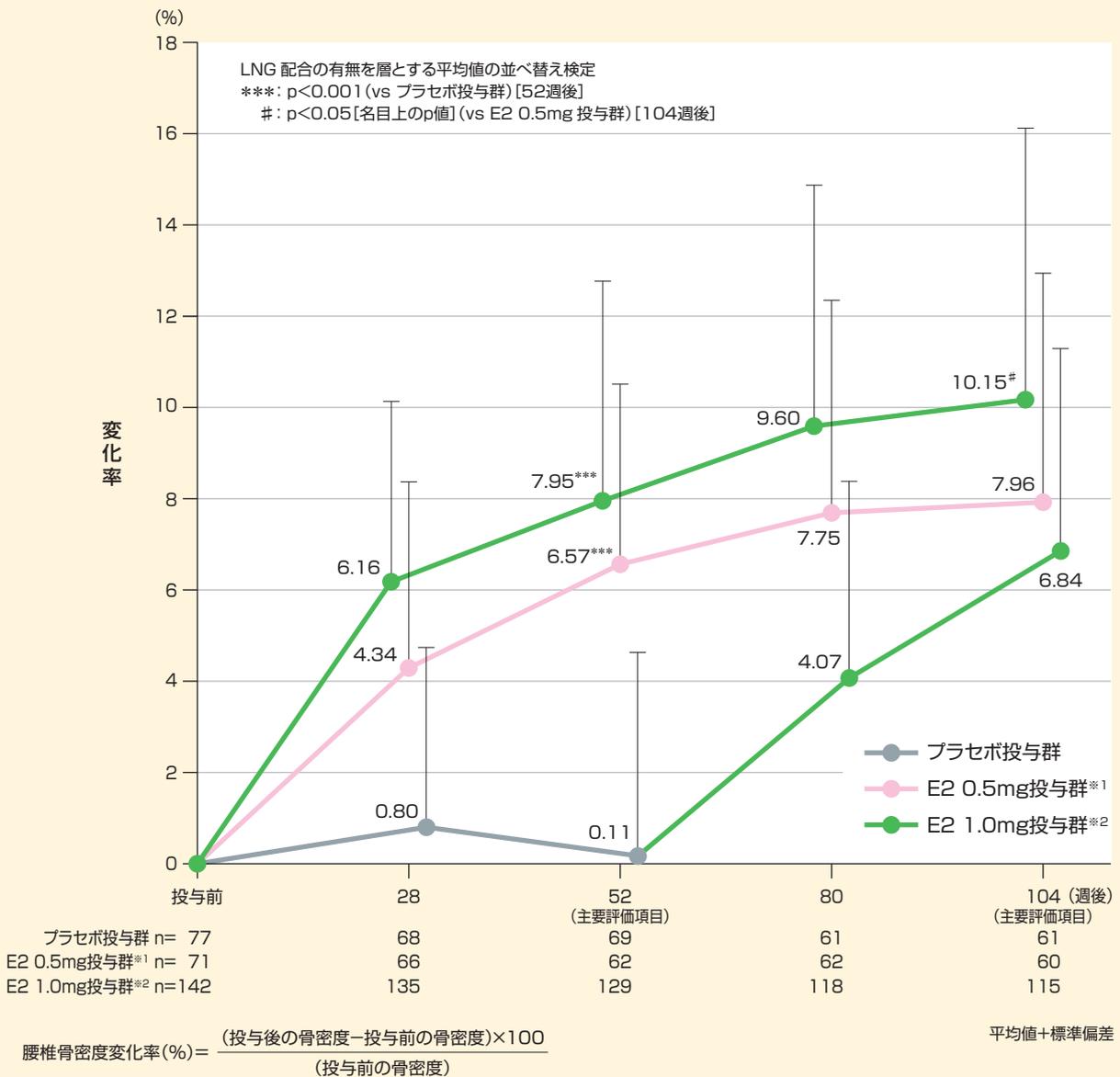


●有効性

腰椎骨密度の変化率 [主要評価項目]

投与52週後の腰椎骨密度平均変化率は、E2 1.0mg投与群で7.95%であり、プラセボ投与群の0.11%と比較して改善した。さらに、E2 1.0mg投与群の腰椎骨密度平均変化率は104週後に10.15%となった。

<腰椎骨密度の変化率：主要評価項目(52週：検証的解析結果)>



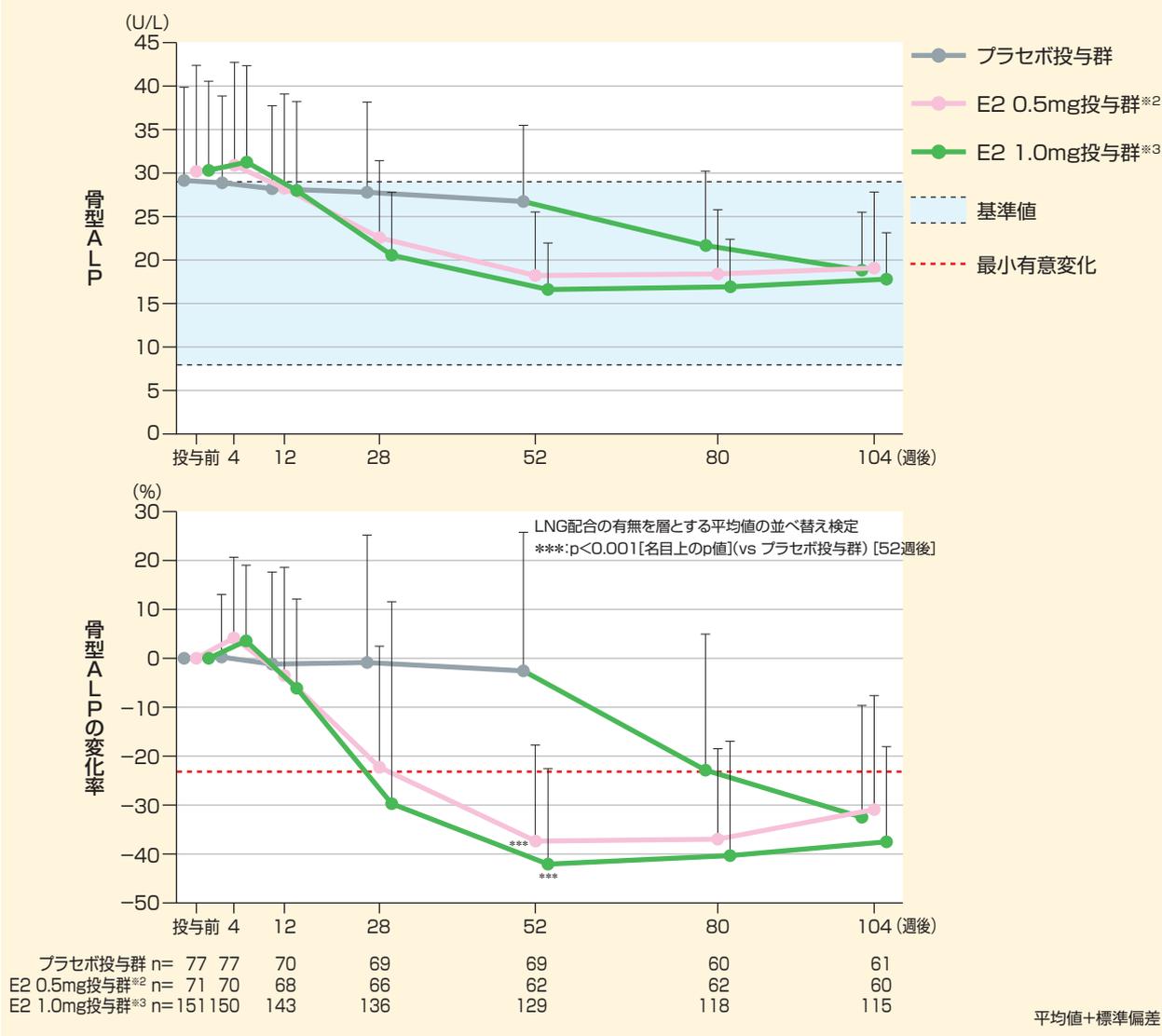
※1：子宮を有する患者にはE2 0.5mg/LNG 0.04mg、子宮摘出患者にはE2 0.5mg単剤を投与  
※2：子宮を有する患者にはE2 1.0mg/LNG 0.04mg、子宮摘出患者にはE2 1.0mg単剤を投与  
注) 本剤の承認用量はE2 1.0mg/LNG 0.04mg (配合剤) である。

## 骨代謝マーカーの変化〔副次評価項目〕

## 1) 骨形成マーカー: 血清骨型アルカリフォスファターゼ (骨型ALP)

E2 1.0mg投与群で投与前から4週間後まで、閉経前女性の基準値の上限を超えていた骨型ALPの実測値平均値は、12週後以降基準値内となった。E2 1.0mg投与群の骨型ALP変化率は、28週後に最小有意変化<sup>\*1</sup>を超え、52週後ではプラセボ投与群と比べ改善が認められた。

## ＜血清骨型ALPの実測値と変化率＞



※1: 最小有意変化 (minimum significant change: MSC): 閉経後骨粗鬆症患者の早朝の日差変動の2倍 (%) を示す。  
「骨粗鬆症診断における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン 2004年度版」より  
※2: 子宮を有する患者にはE2 0.5mg/LNG 0.04mg、子宮摘出患者にはE2 0.5mg単剤を投与  
※3: 子宮を有する患者にはE2 1.0mg/LNG 0.04mg、子宮摘出患者にはE2 1.0mg単剤を投与  
注) 本剤の承認用量はE2 1.0mg/LNG 0.04mg (配合剤) である。

## 6. 用法及び用量

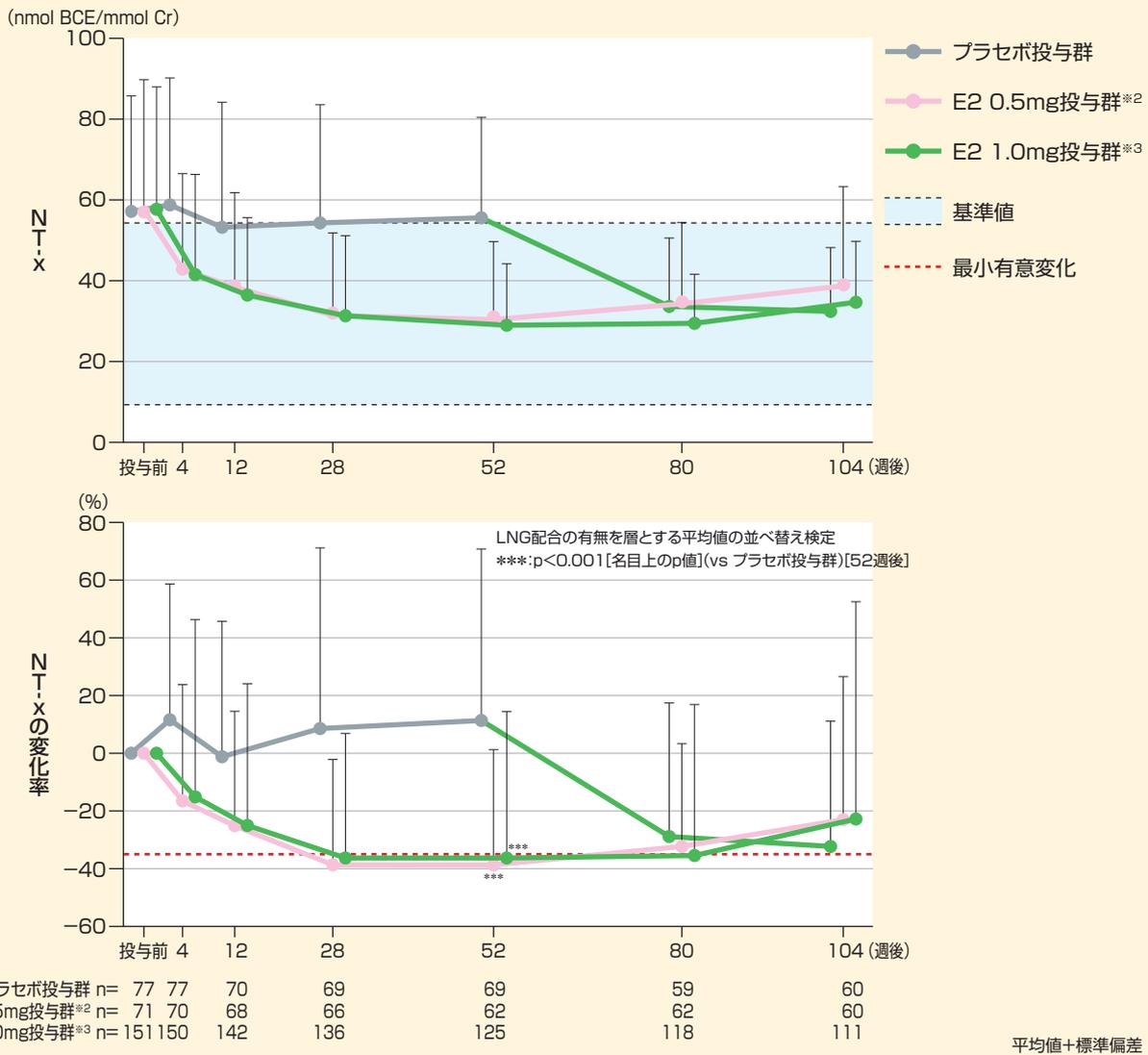
通常、成人に対し1日1錠を経口投与する。



## 2) 骨吸収マーカー: 尿中I型コラーゲン架橋Nテロペプチド(尿中NT-x)

E2 1.0mg投与群で投与前に閉経前女性の基準値の上限を超えていた尿中NT-xの実測値平均値は、4週後以降基準値内となった。E2 1.0mg投与群の尿中NT-x変化率は28週後までに最小有意変化<sup>\*1</sup>を超え、52週後ではプラセボ投与群と比べ改善が認められた。

### <尿中NT-xの実測値と変化率>



※1：最小有意変化 (minimum significant change: MSC)：閉経後骨粗鬆症患者の早朝の日差変動の2倍 (%) を示す。  
 「骨粗鬆症診断における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン 2004年度版」より  
 ※2：子宮を有する患者にはE2 0.5mg/LNG 0.04mg、子宮摘出患者にはE2 0.5mg単剤を投与  
 ※3：子宮を有する患者にはE2 1.0mg/LNG 0.04mg、子宮摘出患者にはE2 1.0mg単剤を投与  
 注) 本剤の承認用量はE2 1.0mg/LNG 0.04mg (配合剤) である。

## 子宮内膜過形成の発現率 [副次評価項目]

子宮内膜組織診を52週投与後に実施した118例\*、104週投与後に実施した76例に、子宮内膜過形成は認められなかった。

### <子宮内膜過形成発現率>

	プラセボ 投与群	プラセボ(52週) ↓ E2 1.0mg/LNG 0.04mg (52週)	E2 0.5mg/LNG 0.04mg 投与群		E2 1.0mg/LNG 0.04mg 投与群	
	52週後	104週後	52週後	104週後	52週後	104週後
症例数	37例	38例	39例	39例	80例	76例
子宮内膜過形成発現症例数	0例	0例	0例	0例	0例	0例
子宮内膜過形成発現率	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
95%信頼区間	0.0 - 9.5	0.0 - 9.3	0.0 - 9.0	0.0 - 9.0	0.0 - 4.5	0.0 - 4.7

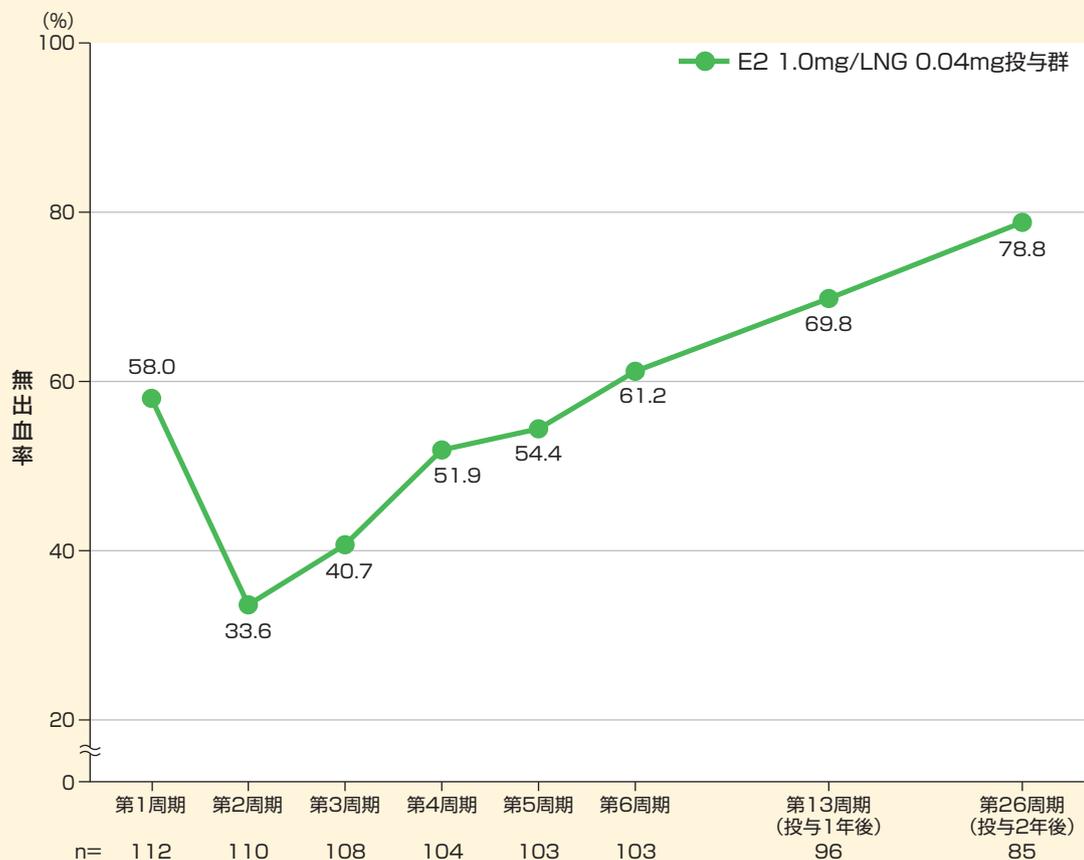
統合解析：E2 1.0mg/LNG 0.04mg 52週投与例\*  
118例での発現率 0.0% [95%信頼区間 (0.0 - 3.1)]

\*プラセボ52週投与後にE2 1.0mg/LNG 0.04mgを投与した38例を含む統合解析結果  
注) 本剤の承認用量はE2 1.0mg/LNG 0.04mg (配合剤) である。

## 無出血率の推移 [副次評価項目]

E2 1.0mg/LNG 0.04mg投与群では、第2周期の無出血率は33.6%、第13周期では69.8%、第26周期では78.8%であった。

### <投与周期別の無出血率>



1周期：28日間  
無出血率：点状出血又は破綻出血が発生しなかった頻度

注) 本剤の承認用量はE2 1.0mg/LNG 0.04mg (配合剤) である。



## 出血を認めた症例での出血日数〔その他の評価項目〕

E2 1.0mg/LNG 0.04mg投与群で出血を認めた症例での平均出血日数は、第2周期では10.3日、第26周期では9.3日であった。また、その程度は主に点状から軽度であった。

### <出血を認めた症例での程度別出血日数 (E2 1.0mg/LNG 0.04mg投与群) >

		第2周期	第13周期 (投与1年後)	第26周期 (投与2年後)
症例数		110例	96例	85例
出血を認めた症例数		73例	29例	18例
平均出血日数		10.3日	8.4日	9.3日
程度別平均出血日数*	点状	4.9日 (48%)	4.9日 (58%)	6.6日 (65%)
	軽度	4.3日 (42%)	3.2日 (38%)	2.3日 (25%)
	中等度	0.9日 ( 9%)	0.2日 ( 2%)	0.1日 ( 1%)
	高度	0.0日 ( 0%)	0.0日 ( 0%)	0.0日 ( 0%)

※閉経前の月経と比較して  
 点 状：出血量は少なく、生理用品(パンティライナーを除く)を必要としないもの  
 軽 度：出血量は少ないが、生理用品を必要とするもの  
 中 等 度：同程度の出血量  
 高 度：出血量が多いもの

注) 本剤の承認用量はE2 1.0mg/LNG 0.04mg (配合剤) である。

## 2. 禁忌

(次の患者には投与しないこと) (一部抜粋)

- 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、8.3参照]
- 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、8.3参照]
- 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化を促すことがある。] [8.2、8.3参照]

## 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投与しないこと。

## 8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

8.3 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]

## 子宮内膜萎縮率 [その他の評価項目]

E2 1.0mg/LNG0.04mg投与群において、52週投与例では93.3%※、104週投与例では82.9%に子宮内膜の萎縮が認められた。

## &lt;子宮内膜萎縮率&gt;

	プラセボ 投与群	プラセボ(52週) ↓ E2 1.0mg/LNG 0.04mg (52週)	E2 0.5mg/LNG 0.04mg 投与群		E2 1.0mg/LNG 0.04mg 投与群	
	52週後	104週後	52週後	104週後	52週後	104週後
症例数	37例	38例	39例	39例	81例	76例
萎縮症例数	34例	36例	34例	31例	75例	63例
萎縮率	91.9%	94.7%	87.2%	79.5%	92.6%	82.9%
95%信頼区間	78.1 - 98.3	82.3 - 99.4	72.6 - 95.7	63.5 - 90.7	84.6 - 97.2	72.5 - 90.6

統合解析：E2 1.0mg/LNG 0.04mg 52週投与例\*  
119例中111例(93.3%)で萎縮が認められた[95%信頼区間(87.2 - 97.1)]

※プラセボ52週投与後にE2 1.0mg/LNG 0.04mgを投与した38例を含む統合解析結果

注)本剤の承認用量はE2 1.0mg/LNG 0.04mg (配合剤)である。

子宮内膜の評価には'Points to consider on hormone replacement therapy'(EU医薬品委員会、1997年11月：CPMP/EWP/021/97及び2005年1月改訂：EMA/CHMP/021/97 Rev.1)を用いた。子宮内膜増殖症は分類5、6、7を、子宮内膜癌は分類8を、萎縮は分類2を指す。

評価分類	
0 組織なし、No tissue identified	5 単純型子宮内膜増殖症、Simple hyperplasia
1 診断に不十分な組織、Tissue Insufficient for diagnosis	6 細胞異型を伴わない複雑型子宮内膜増殖症、Complex hyperplasia without cytologic atypia
2 萎縮/不活性、Atrophic/Inactive endometrium	7 細胞異型を伴う子宮内膜増殖症、Hyperplasia with cytologic atypia
3 増殖期、Proliferative endometrium	8 癌、Cancer (specify type)
4 分泌期/月経期、Progestational/secretory/menstrual type endometrium	9 ポリープ、Polyp (s)

## 2. 禁忌

(次の患者には投与しないこと)(一部抜粋)

- 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、8.3参照]
- 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、8.3参照]
- 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化を促すことがある。][8.2、8.3参照]

## 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投与しないこと。

## 8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

8.3 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]



安全性<sup>16)</sup>

副作用（臨床検査値異常を含む）は、E2 1.0mg/LNG 40 $\mu$ g投与群の総症例<sup>\*1</sup> 171例中117例（68.4%）、E2 0.5mg/LNG 40 $\mu$ g投与群57例中31例（54.4%）、E2 1.0mgを単剤投与した総症例<sup>\*1</sup>56例中34例（60.7%）、E2 0.5mgを単剤投与した16例中9例（56.3%）、プラセボ投与群79例中29例（36.7%）に認められた。

主な副作用は、E2 1.0mg/LNG 40 $\mu$ g投与群では乳房不快感42例（24.6%）、乳房痛24例（14.0%）、性器分泌物21例（12.3%）、性器出血15例（8.8%）、乳頭痛12例（7.0%）等、E2 0.5mg/LNG 40 $\mu$ g投与群では乳房不快感8例（14.0%）、性器分泌物7例（12.3%）、子宮頸管ポリープ4例（7.0%）等であり、E2 1.0mg単剤投与群では乳房不快感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、E2 0.5mg単剤投与群では性器分泌物2例（12.5%）、乳房痛2例（12.5%）、背部痛2例（12.5%）、筋骨格硬直2例（12.5%）等、プラセボ投与群では乳房不快感7例（8.9%）、乳房痛6例（7.6%）等であった。

治験薬との因果関係が否定できなかった重篤な有害事象は、E2 1.0mg/LNG 40 $\mu$ g投与群の1例（閉塞性動脈硬化症）及びE2 1.0mg単剤投与群の2例（胃癌、胆のう炎各1例）に認められた。

中止に至った有害事象は、E2 1.0mg/LNG 40 $\mu$ g投与群<sup>\*2</sup>では子宮出血7例、性器出血6例、乳房不快感、腹痛、悪心、胃癌が各2例ずつ、外陰浮腫、腹部膨満、潰瘍性大腸炎、胃不快感、健忘、浮動性めまい、頭痛、パーキンソン病、発疹、蕁麻疹、閉塞性動脈硬化症、表在性静脈炎、突発難聴、倦怠感が各1例ずつであり、E2 0.5mg/LNG 40 $\mu$ g投与群では蕁麻疹2例、乳房のう胞、性器出血、不整脈が各1例にみられた。また、E2 1.0mg単剤投与群で性器出血<sup>\*3</sup>、子宮内膜増殖症<sup>\*3</sup>、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例に認められ、E2 0.5mg単剤投与群では、上腹部痛及び関節痛が各1例ずつみられた。

＜国内臨床試験<sup>\*2</sup>において報告された副作用の発現例数＞

器官別大分類 副作用名	副作用名	副作用発現症例数（発現症例率）				
		E2 1.0mg単剤 投与群 <sup>*1</sup> n=56	E2 0.5mg単剤 投与群 n=16	E2 1.0mg/ LNG 40 $\mu$ g投与群 <sup>*1</sup> n=171	E2 0.5mg/ LNG 40 $\mu$ g投与群 n=57	プラセボ投与群 n=79
全体		34 (60.7%)	9 (56.3%)	117 (68.4%)	31 (54.4%)	29 (36.7%)
生殖系及び乳房障害		22 (39.3%)	6 (37.5%)	98 (57.3%)	24 (42.1%)	14 (17.7%)
	性器分泌物	5 ( 8.9%)	2 (12.5%)	21 (12.3%)	7 (12.3%)	2 ( 2.5%)
	乳房腫脹	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	4 ( 2.3%)	3 ( 5.3%)	0 ( 0.0%)
	乳房痛	5 ( 8.9%)	2 (12.5%)	24 (14.0%)	3 ( 5.3%)	6 ( 7.6%)
	性器出血	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)	15 ( 8.8%)	1 ( 1.8%)	2 ( 2.5%)
	乳頭痛	8 (14.3%)	1 ( 6.3%)	12 ( 7.0%)	1 ( 1.8%)	2 ( 2.5%)
	乳房不快感	12 (21.4%)	1 ( 6.3%)	42 (24.6%)	8 (14.0%)	7 ( 8.9%)
	乳房のう胞	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	5 ( 2.9%)	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)
	乳房線維化	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.3%)
	乳房過形成	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	子宮頸管ポリープ	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 ( 1.8%)	4 ( 7.0%)	0 ( 0.0%)
	月経困難症	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.2%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	子宮内膜増殖症	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	女性陰部そう痒症	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 ( 1.8%)	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)
	不正子宮出血	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	陰部そう痒症	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)
	子宮出血	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	11 ( 6.4%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	腔分泌物	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)
	外陰浮腫	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	外陰腔不快感	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)	5 ( 2.9%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	乳頭腫脹	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	乳房障害	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	4 ( 2.3%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
胃腸障害		7 (12.5%)	2 (12.5%)	18 (10.5%)	4 ( 7.0%)	6 ( 7.6%)
	腹部膨満	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)	4 ( 2.3%)	2 ( 3.5%)	2 ( 2.5%)
	下腹部痛	0 ( 0.0%)	1 ( 6.3%)	5 ( 2.9%)	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)
	便秘	0 ( 0.0%)	1 ( 6.3%)	4 ( 2.3%)	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)
	上腹部痛	0 ( 0.0%)	1 ( 6.3%)	1 ( 0.6%)	1 ( 1.8%)	1 ( 1.3%)
	悪心	3 ( 5.4%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.3%)
	腹痛	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.2%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	腹部硬直	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)

※1 プラセボ投与群の2年目投与群70例(E2 1.0mg+LNG40 $\mu$ g投与 54例、及びE2 1.0mg単剤投与16例)を含める。

※2 併合解析結果のため、前期第Ⅱ相臨床試験（試験010730）の症例88例が含まれる。

※3 本試験では子宮を有さない患者に対してE2を単剤投与したが、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。

注) 本剤の承認用量はE2 1.0mg/LNG 40 $\mu$ g（配合剤）である。

<国内臨床試験※2において報告された副作用の発現例数> (続き)

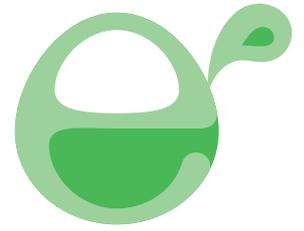
器官別大分類 副作用名	副作用名	副作用発現症例数 (発現症例率)				
		E2 1.0mg単剤 投与群※1 n=56	E2 0.5mg単剤 投与群 n=16	E2 1.0mg/ LNG 40μg投与群※1 n=171	E2 0.5mg/ LNG 40μg投与群 n=57	プラセボ投与群 n=79
	口唇炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	下痢	2 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	1 (1.8%)	0 (0.0%)	3 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	萎縮性胃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	痔核	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔内不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	肺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	歯周炎	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃不快感	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	2 (2.5%)
筋骨格系及び結合組織障害		5 (8.9%)	3 (18.8%)	4 (2.3%)	1 (1.8%)	4 (5.1%)
	背部痛	1 (1.8%)	2 (12.5%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	筋骨格硬直	1 (1.8%)	2 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	重感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
	筋痙攣	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	結節性変形性関節炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢痛	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	四肢不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
全身障害及び投与局所様態		1 (1.8%)	1 (6.3%)	5 (2.9%)	2 (3.5%)	5 (6.3%)
	浮腫	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	末梢性浮腫	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	2 (2.5%)
	胸痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)
臨床検査		8 (14.3%)	1 (6.3%)	14 (8.2%)	6 (10.5%)	4 (5.1%)
	血圧上昇	1 (1.8%)	1 (6.3%)	3 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	活性化部分トロンボプラスチン 時間延長	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
	血中ビリルビン増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	血中フィブリノゲン減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	血中ブドウ糖増加	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (3.6%)	0 (0.0%)	4 (2.3%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)
	血中トリグリセリド増加	3 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.5%)
	凝固時間延長	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	血小板数減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	プロトロンビン時間延長	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
	子宮頸部スミア異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	3 (5.3%)	1 (1.3%)
	体重増加	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	2 (3.5%)	0 (0.0%)
	尿中蛋白陽性	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	尿量減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害		4 (7.1%)	1 (6.3%)	11 (6.4%)	0 (0.0%)	2 (2.5%)
	浮動性めまい	2 (3.6%)	1 (6.3%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	頭痛	1 (1.8%)	0 (0.0%)	5 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	自律神経失調	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頸腕症候群	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	味覚異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	感覚減退	1 (1.8%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	パーキンソン病	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚及び皮下組織障害		1 (1.8%)	2 (12.5%)	3 (1.8%)	3 (5.3%)	1 (1.3%)
	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	多汗症	0 (0.0%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	1 (1.8%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
	尋麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	0 (0.0%)
心臓障害		1 (1.8%)	1 (6.3%)	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
	動悸	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	狭心症	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不整脈	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)

※1 プラセボ投与群の2年目投与群70例(E2 1.0mg+LNG40μg投与 54例、及びE2 1.0mg単剤投与16例)を含める。

※2 併合解析結果のため、前期第II相臨床試験(試験O10730)の症例88例が含まれる。

※3 本試験では子宮を有さない患者に対してE2を単剤投与したが、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。

注) 本剤の承認用量はE2 1.0mg/LNG 40μg (配合剤)である。



<国内臨床試験※2において報告された副作用の発現例数> (続き)

器官別大分類 副作用名	副作用名	副作用発現症例数(発現症例率)				
		E2 1.0mg単剤 投与群※1 n=56	E2 0.5mg単剤 投与群 n=16	E2 1.0mg/ LNG 40μg投与群※1 n=171	E2 0.5mg/ LNG 40μg投与群 n=57	プラセボ投与群 n=79
内分泌障害		0 ( 0.0%)	1 ( 6.3%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	甲状腺のう腫	0 ( 0.0%)	1 ( 6.3%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
代謝及び栄養障害		1 ( 1.8%)	1 ( 6.3%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	4 ( 5.1%)
	高脂血症	0 ( 0.0%)	1 ( 6.3%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 2.5%)
	食欲不振	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	糖尿病	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.3%)
	高コレステロール血症	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.3%)
精神障害		1 ( 1.8%)	1 ( 6.3%)	2 ( 1.2%)	2 ( 3.5%)	1 ( 1.3%)
	不眠症	1 ( 1.8%)	1 ( 6.3%)	1 ( 0.6%)	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)
	うつ病	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	不快気分	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.3%)
	神経症	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)
血液及びリンパ系障害		0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)
	貧血	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	鉄欠乏性貧血	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)
耳及び迷路障害		1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	2 ( 3.5%)	0 ( 0.0%)
	回転性めまい	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	2 ( 3.5%)	0 ( 0.0%)
眼障害		0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	眼瞼炎	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
肝胆道系障害		2 ( 3.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.3%)
	胆のう炎	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	肝のう胞	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	肝機能異常	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.3%)
感染症及び寄生虫症		0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	6 ( 3.5%)	2 ( 3.5%)	4 ( 5.1%)
	子宮頸管炎	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.8%)	1 ( 1.3%)
	胃腸炎	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.3%)
	B型肝炎	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	C型肝炎	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	単純ヘルペス	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.3%)
	ヘルペスウイルス感染	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	鼻咽頭炎	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.3%)
	腔カンジダ症	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.2%)	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)
	腔真菌症	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	外陰部炎	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
良性、悪性及び 詳細不明の新生物 (のう胞及びポリープを含む)		2 ( 3.6%)	0 ( 0.0%)	4 ( 2.3%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.3%)
	乳腺線維腺腫	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	胃がん	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	脂肪腫	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.3%)
	子宮平滑筋腫	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	卵巣新生物	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
腎及び尿路障害		2 ( 3.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	切迫性尿失禁	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	尿失禁	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
呼吸器、胸郭及び 縦隔障害		0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.2%)	1 ( 1.8%)	1 ( 1.3%)
	息詰まり感	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	鼻出血	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	咽喉頭疼痛	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	上気道の炎症	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 1.8%)	1 ( 1.3%)
血管障害		1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)
	閉塞性動脈硬化症	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
	末梢冷感	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)
	深部静脈血栓症	1 ( 1.8%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)

※1 プラセボ投与群の2年目投与群70例(E2 1.0mg+LNG40μg投与 54例、及びE2 1.0mg単剤投与16例)を含める。

※2 併合解析結果のため、前期第Ⅱ相臨床試験(試験010730)の症例88例が含まれる。

※3 本試験では子宮を有さない患者に対してE2を単剤投与したが、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。

注) 本剤の承認用量はE2 1.0mg/LNG 40μg (配合剤)である。

# 薬物動態

## 血中濃度

### 1. 閉経後の健康女性における単回投与時の血中濃度<sup>17)</sup>

閉経後の健康女性10例に、E2 1.0mg及びLNG 0.04mgを併用して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。血漿中LNG濃度は投与1時間後に血漿中最大薬物濃度(C<sub>max</sub>)に達し、その後二相性の消失を示した。

<E2 1.0mg及びLNG 0.04mgを併用して単回経口投与したときの血漿中E2、E1及びLNG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 (0-48h)(ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
E2 (9例)	32.4±7.5	7.3±2.9	0.82±0.22	18.0±6.2
E1 (9例)	209.4±56.6	7.3±2.5	4.49±1.44	13.2±5.2
LNG (10例)	1,210±490	1.1±0.4	7.7±5.6	39.1±19.7

平均値±標準偏差

C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度、t<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間、AUC : 血漿中濃度曲線下面積、t<sub>1/2</sub> : 消失半減期

### 2. 閉経後の健康女性における反復投与時の血中濃度<sup>18)</sup>

閉経後の健康女性10例に、E2 1.0mg及びLNG 0.04mgを併用して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5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20pg/mLであった。28日間反復経口投与した場合のE2の蓄積係数は約2であった。血漿中LNG濃度は投与開始後第5日目までに定常状態に達し、定常状態下のLNGの血漿中平均トラフ濃度\*は約330pg/mLであった。28日間反復経口投与した場合のLNGの蓄積係数は約2であった。

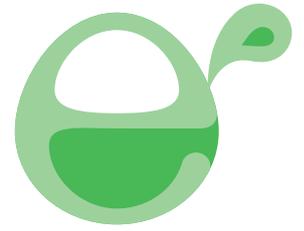
\*トラフ濃度 : 投与前の最低血中濃度

<E2 1.0mg及びLNG 0.04mgを併用して反復経口投与したときの血漿中E2、E1及びLNGの薬物動態学的パラメータ>

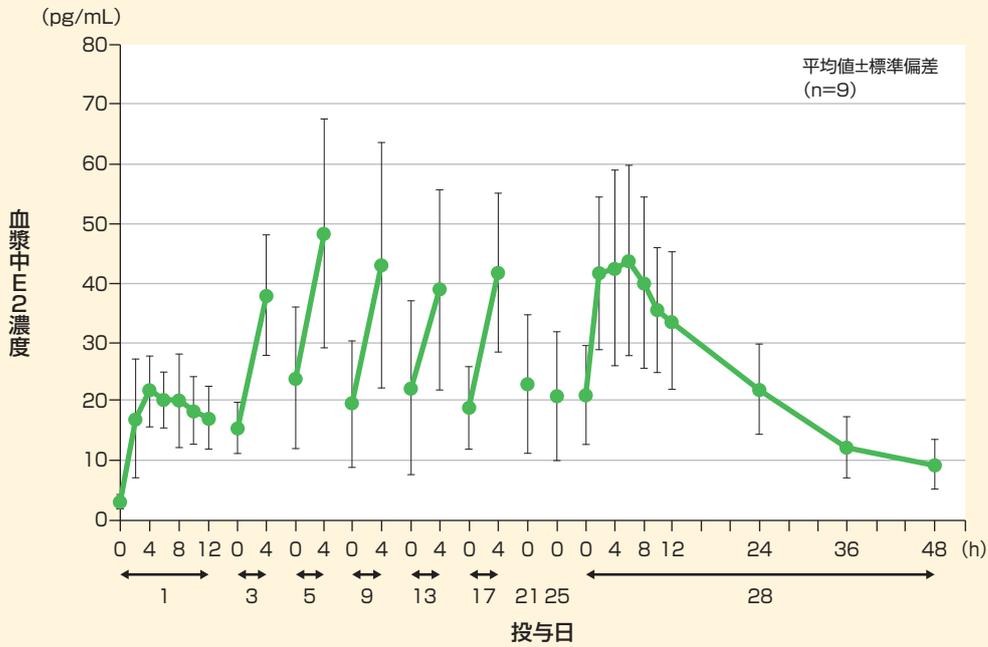
	測定物質	投与第1日目<初回投与>	投与第28日目<最終投与>
C <sub>max</sub> (pg/mL)	E2 (9例)	23.4±6.8	47.8±15.4
	E1 (9例)	175.2±49.8	315.9±130.2
	LNG (10例)	720±270	1,020±390
t <sub>max</sub> (h)	E2 (9例)	4.22±1.86	4.44±1.67
	E1 (9例)	5.56±1.94	3.78±1.20
	LNG (10例)	2.60±0.97	2.20±0.63
AUC (0-12h)(ng·h/mL)	E2 (9例)	0.216±0.067	0.461±0.150
	E1 (9例)	1.44±0.45	2.73±1.01
	LNG (10例)	4.19±1.64	6.81±2.59

平均値±標準偏差

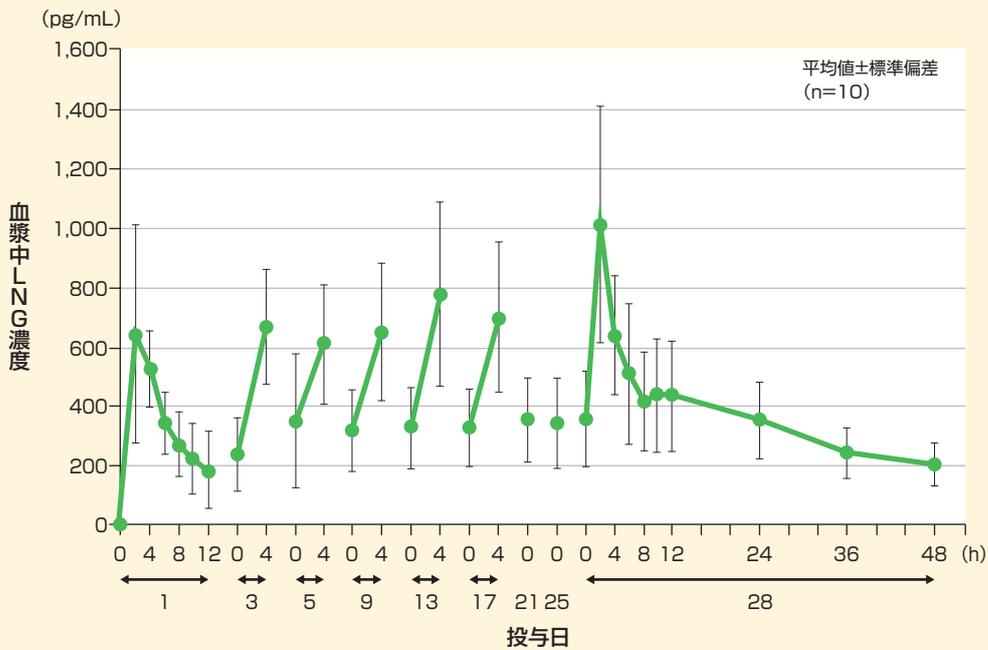
C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度、t<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間、AUC : 血漿中濃度曲線下面積



<E2 1.0mg及びLNG 0.04mgを併用して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>



<E2 1.0mg及びLNG 0.04mgを併用して1日1回28日間反復経口投与したときの血漿中LNG濃度の推移>

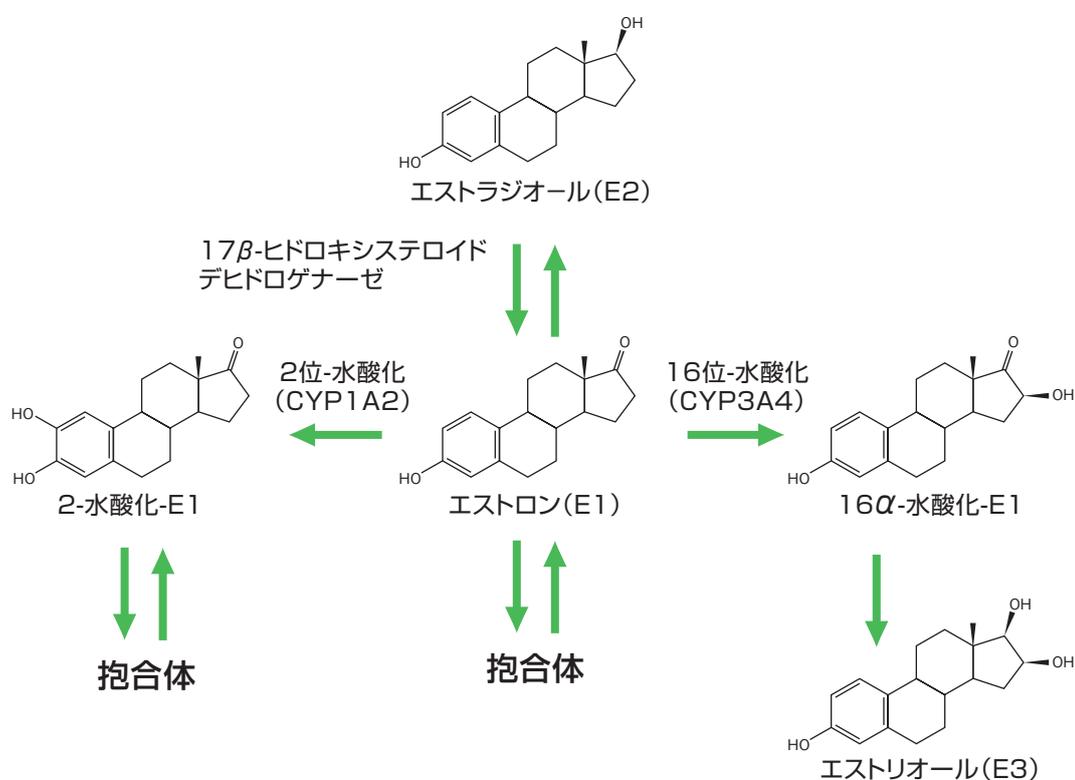


## 代謝

### 1. エストラジオール (E2) (外国人データ)<sup>19), 20)</sup>

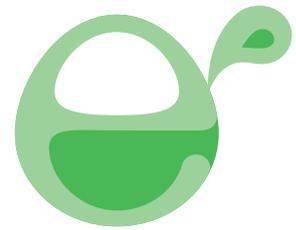
経口投与されたE2は消化管及び肝臓において初回通過効果により広範囲の代謝を受ける。E2のヒトにおける主代謝物はE1とE1の硫酸抱合体である。E2の主要代謝経路は以下のとおりである。

#### <ヒトにおけるE2の主要代謝経路>



### 6. 用法及び用量

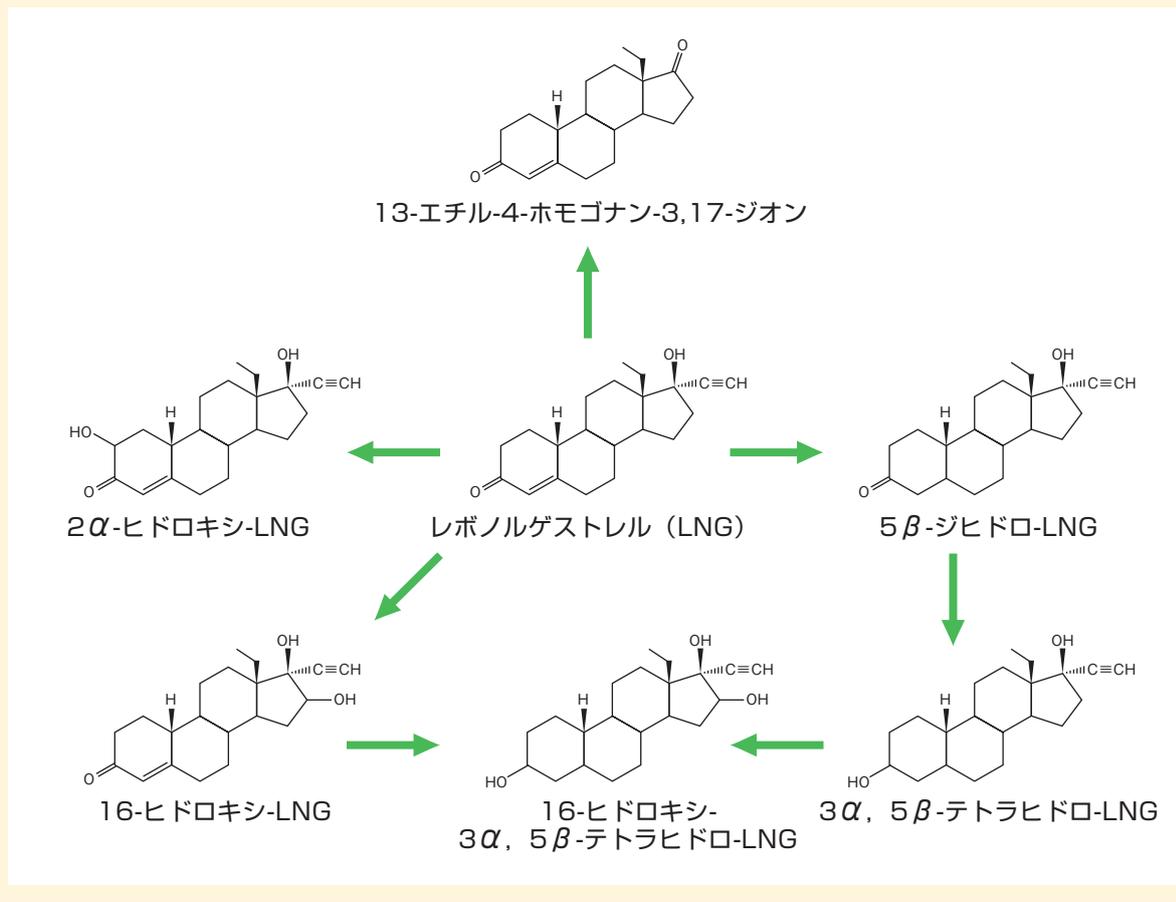
通常、成人に対し1日1錠を経口投与する。



## 2. レボノルゲストレル (LNG) (外国人データ)<sup>21)</sup>

構造が明らかになっていないLNGの代謝物は多数存在するが、主代謝物は $3\alpha$ ,  $5\beta$ -テトラヒドロ-LNG及びその抱合体である。LNGの主要代謝経路は以下のとおりである。

### <ヒトにおけるLNGの主要代謝経路>



## 排泄

### 1. エストラジオール (E2) (外国人データ)<sup>20)</sup>

<sup>14</sup>Cで標識した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になった。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。最終的には約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9対1であると報告されている。

### 2. レボノルゲストレル (LNG) (外国人データ)<sup>22)</sup>

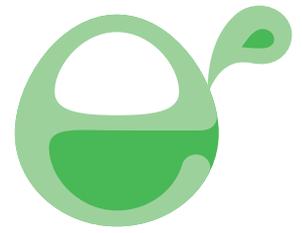
<sup>3</sup>Hで標識したLNGをエチニルエストラジオールと併用して経口投与したとき、投与量の95%が投与後8日以内に糞尿中に回収された。尿中排泄と糞中排泄の割合は尿中49%、糞中46%であり、排泄半減期は約0.9日であった。

# 薬効薬理

## 非臨床試験（ラット・マウス・カニクイザル・ウサギ）

### 1. エストラジオール (E2) のエストロゲン活性<sup>23)</sup>

試験項目	動物	投与経路	用量 (μg/動物/日)	投与期間(日)	結果(μg/動物/日)
腔垢試験	卵巢摘出ラット (n=5~6)	皮下	E2 0.3、1	単回	腔上皮の角化 E2 0.3及び1μg/ラット (2及び5μg/kg、皮下)
腔、子宮重量	卵巢摘出マウス (n=5~6)	経口 皮下	E2 1~30 E2 0.003~0.1	5(経口) 3(皮下)	E2 10、30μg/マウス (333.3、1,000μg/kg、経口)、 E2 0.03、0.1μg/マウス (1、3.3μg/kg、皮下)で腔、子宮重量増加
子宮重量	卵巢摘出ラット (n=6)	皮下	E2 0.3	単回	E2 0.3μg/ラット(1.5μg/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
腔、子宮重量	卵巢摘出ラット (n=8~12)	皮下	E2 0.3	14	E2 0.3μg/ラット(1.2μg/kg、皮下)で 平均子宮重量3.7倍増加、平均腔重量1.9 倍増加
子宮重量	卵巢摘出ラット (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 子宮内膜上皮 細胞高	幼若ラット (n=5)	皮下	E2 0.3	3	E2 0.3μg/ラット(6μg/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 1.5μg/kg(0.3μg/ラット)
	卵巢摘出成熟 ラット (n=4~5)	皮下	E2 0.15~1.5 (μg/kg/日)	3	
カニクイザルに おける子宮 肥大作用	卵巢摘出 カニクイザル (n=3)	皮下	E2 10μg/kg/日	21	E2 10μg/kg(30~80μg/サル)投与前 に比し22日目で3.6倍に横断面積増加
腔及び子宮 シアル酸 含有量試験	卵巢摘出マウス (n=5~6)	経口 皮下	E2 1~30 E2 0.003~0.1	5(経口) 3(皮下)	E2 10、30μg/マウス (0.33、1mg/kg、経口)、 E2 0.03、0.1μg/マウス (1、3.3μg/kg、皮下)でシアル酸含有量減少



## 2. E2の下垂体のホルモン分泌及び生殖機能に及ぼす影響<sup>23)</sup>

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)
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)	皮下	E2 0.1~1,000	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
卵巢発育及び排卵率	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)で卵巢湿重量、卵母細胞数増加

## 3. E2の骨保護作用<sup>23)</sup>

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)
卵巢摘出による骨量減少に対する予防効果	卵巢摘出ラット (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%)
卵巢摘出による骨量減少に対する治療効果	卵巢摘出ラット (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%)

## 4. E2の肝臓におけるエストロゲン活性<sup>23)</sup>

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)
血清アンジオテンシノーゲン及びコレステロール	卵巢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 8~1,000	3~7	肝臓パラメータに有意な影響： E2>300μg/ラット(経口、皮下) (1,500μg/kg、経口、皮下)

## 5. E2・レボノルゲストレル(LNG)配合剤の骨に対する作用(ラット)<sup>24)</sup>

卵巢摘出、偽手術を施したラットにE2 2.5mg/kg単剤、E2/LNG併用(E2にLNG 25μg/kg又はLNG 250μg/kg併用)、LNG単剤(LNG 25μg/kg又はLNG 250μg/kg)を1日1回12週間投与し、投与最終日の翌日に、大腿骨及び第4腰椎を切除し、pQCTにより骨密度を測定した。E2は経口投与、LNGは皮下投与した。

大腿骨及び第4腰椎の骨密度は、E2単剤投与群とE2/LNG併用投与群の間に差は認められなかった。

# 安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験 (マウス・ラット・モルモット、*in vitro*)<sup>25)</sup>

試験項目	動物種	投与経路	E2/LNG配合剤	
			投与量 (mg/kg)	試験結果
1. 一般症状観察	雌マウス (n=5)	経口	0.4/0.016 ~40/1.6	影響なし
2. 中枢神経系				
1) 自発運動	雌ラット (n=5)	経口	4/0.16 40/1.6	影響なし
2) 麻酔及び痙攣誘発作用	雌マウス (n=5)	経口	4/0.16 40/1.6	影響なし
3) ヘキソバルビタール誘発睡眠	雌マウス (n=7)	経口	0.4/0.016 ~40/1.6	40/1.6でヘキソバルビタールによる睡眠時間を有意に延長
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	4/0.16 40/1.6	影響なし
② ペンテトランゾールの痙攣誘発に対する作用	雌マウス (n=7)	経口	4/0.16 40/1.6	影響なし
5) 鎮痛作用	雌マウス (n=7)	経口	4/0.16 40/1.6	影響なし
6) 体温	雌マウス (n=7)	経口	4/0.16 40/1.6	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>	0.04/0.0016 ~4/0.16 μg/mL	4/0.16 μg/mLでACh、His、BaCl <sub>2</sub> 、5-HTによる収縮を抑制
4. 呼吸・循環系 呼吸数、血圧、血流量、心拍数及び心電図	麻酔雌ラット (n=5)	静脈内	0.04/0.0016 0.4/0.016	影響なし
5. 消化器系 腸管輸送能	雌マウス (n=7)	経口	4/0.16 40/1.6	影響なし
6. 腎機能 尿量、電解質代謝	雌ラット (n=5)	経口	4/0.16 40/1.6	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



## 毒性試験

### 1. 単回経口投与毒性試験(ラット)<sup>26)</sup>

E2/LNG配合剤0.1、0.5及び2.0g/kg (E2/LNG 0.091/0.009、0.455/0.045及び1.818/0.182g/kg) 及びE2 1.8g/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。

0.1g/kg以上で摂餌量の減少が、2.0g/kgで体重増加抑制が認められた。2.0g/kgで認められた摂餌量の減少又は体重増加抑制の程度はE2 1.8g/kg単独投与群と同程度であったことから、これらの変化は主としてE2の影響によるものと考えられた。いずれの投与群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(ラット)

#### ① 4週間反復経口投与毒性試験<sup>27)</sup>

E2/LNG配合剤0.02、0.4及び20.0mg/kg/日 (E2/LNG 0.0182/0.0018、0.364/0.036及び18.18/1.82mg/kg/日) 及びE2 18.2mg/kg/日を1群10匹の雌ラットに4週間経口投与した。

0.4mg/kg以上で総コレステロール及びリン脂質の減少、アルカリフォスファターゼ活性の増加及び陰の偽妊娠様変化が認められた。20.0mg/kgでは、これらに加えて体重増加抑制、摂餌量の減少、赤血球パラメータ(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット)の減少、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、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性の上昇、総たん白量の増加、アルブミン/グロブリン比の低下、子宮・肝臓・副腎及び下垂体重量の増加、胸腺及び卵巣重量の減少、子宮水腫、子宮扁平上皮化生、子宮筋層部肥厚、黄体数減少、下垂体前葉過形成、乳腺過形成及び乳汁分泌増加、胸腺萎縮、肝臓の散在性脂肪変性、副腎束状帯・網状帯肥大、脾臓褐色色素沈着、大腿骨海綿骨骨化亢進等が共通して認められた。これらの所見は2週間の休薬によって軽減する方向にあり、可逆的であると考えられた。E2の18.2mg/kg (配合剤20mg/kgに含まれるE2量に相当) 単独投与群においても同様の所見が認められた。

血清中濃度を測定した結果、20.0mg/kg及びE2 18.2mg/kg投与群の血清中E2濃度に差はなく、E2の血清中濃度にLNGの配合投与の影響は認められなかった。

本試験におけるE2/LNGの無毒性量は0.02mg/kg (E2/LNG 0.0182/0.0018mg/kg) であった。

#### ② 6カ月反復経口投与毒性試験<sup>28)</sup>

E2/LNG配合剤0.0012、0.06及び3.0mg/kg/日 (E2/LNG 0.0011/0.0001、0.0546/0.0054及び2.727/0.273mg/kg/日) 及びE2 2.730mg/kg/日を1群10匹の雌ラットに6カ月間経口投与した。

0.06mg/kg以上で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、下垂体及び副腎重量の増加、下垂体の大型化及び黄体数減少が認められた。3.0mg/kg投与群ではこれらに加え、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、プロトロンビン時間の延長、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、肝臓重量の増加、下垂体前葉過形成、乳腺過形成及び乳汁分泌増加等が認められた。E2の2.73mg/kg (配合剤3.0mg/kgに含まれるE2量に相当) 単独投与群においても同様の所見が認められた。

本試験におけるE2/LNGの無毒性量は0.0012mg/kg (E2/LNG 0.0011/0.0001mg/kg) であった。

### 3. 生殖発生毒性試験(ラット、マウス、ウサギ)

E2/LNG配合剤の生殖発生毒性試験は実施していないが、ラットを用いたE2/LNG配合剤における単回及び反復経口投与毒性試験において認められた所見はE2に起因すると考えられること、また、げっ歯類ではエストロゲンへの感受性が高いことから、E2/LNG配合剤の生殖発生毒性についてもE2のエストロゲン作用が主として発現するものと推察される。

#### ① ラット妊娠前及び妊娠初期経口投与試験<sup>29)、30)</sup>

E2の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。受胎能及び生殖並びに胎児に対する無毒性量は0.1mg/kgであった。

ラット妊娠前経口投与試験において、ノルゲストレル(NG) 3.0mg/動物(LNGとして約6.0mg/kg、ラット

体重を250gとして換算)の用量で受胎率の低下が認められたが、この受胎率の低下は可逆的であった。0.3mg/動物以下の用量では受胎率に影響は認められなかった。

#### ② ラット<sup>31)-33)</sup>及びマウス<sup>32)</sup>器官形成期経口投与試験

E2の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。母動物及び胎児に対する無毒性量は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であった。F<sub>2</sub>胎児に対する無毒性量は0.8mg/kgであった。

器官形成期前半期にNG 1mg/kg (LNGとして0.5mg/kg)投与により、マウスで膈開口の早期化が、ラット出生児で肛門生殖結節間距離の延長並びに精子未形成が、また、器官形成期後半期のNG 30mg/kg (LNGとして15mg/kg)投与により、マウス及びラットで雌胎児の肛門生殖結節間距離の延長が観察された。

#### ③ ウサギ器官形成期経口投与試験<sup>34), 35)</sup>

E2の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日の間、1日1回経口投与した。

最高用量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。

LNGのウサギ器官形成期経口投与試験では、0.5mg/kgでは、胚・胎児に対する影響は認められなかった。

#### ④ ラット周産期及び授乳期経口投与試験<sup>36), 37)</sup>

E2の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、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、出生率の低下、体重の増加抑制、尿道下裂(雌)、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。

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/日であった。F<sub>1</sub>出生児に対する無毒性量は離乳前は0.25mg/kg/日、離乳後は0.025mg/kg/日、F<sub>2</sub>胎児に対する無毒性量は0.25mg/kg/日であった。

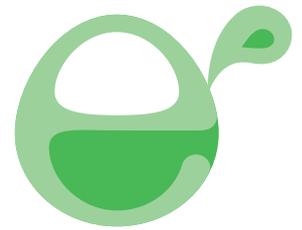
NG 0.0625mg/動物 (LNGとして約0.125mg/kg)をラットの授乳期に経口投与した試験では、次世代への影響は認められなかった。

## 4. その他の特殊毒性試験(ハムスター、マウス、ラット、イヌ、サル)

### ① 遺伝毒性試験

E2の遺伝毒性については既に多くの報告がある<sup>38)</sup>ことから新たな試験は実施しなかった。E2の遺伝毒性は厚生科学研究においてレビューされており<sup>39)</sup>、その報告書ではE2の遺伝毒性を疑わせるような結果が得られているものの、遺伝毒性の評価系として確立された試験においては陰性であると報告されている。更に、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、E2、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<sup>38)</sup>。E2の遺伝毒性に関して*in vitro*における報告の結果は一貫していないものの、*in vivo*における変異原性の有無は明らかにされていない。

また、LNGの遺伝毒性はトリキュラー開発時\*のサルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターを用いた染色体異常試験及び雌アカゲザルの骨髓細胞を用いた小核試験、及びトリキュラー申請後に実施した不定期DNA合成試験、いずれにおいても陰性の結果であった。



## ② がん原性試験

E2の実験動物への経口投与により腔、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<sup>40)</sup>。

レボノルゲストレル（LNG）のラセミ体であるノルゲストレル（NG）は、マウス及びラットを用いたがん原性試験ではいずれも陰性を示した\*。LNGのイヌ7年間経口投与毒性試験で0.125mg/kgまで腫瘍発生率の増加は認められなかった\*が、0.5mg/kgではイヌに特異的な乳腺腫の増加が認められた<sup>41)</sup>。サル10年間経口投与毒性試験において、がん原性を示す変化は認められなかった\*。

NGとエチニルエストラジオールの配合剤\*又はエストロゲンとプロゲステンをを用いたがん原性試験の結果<sup>42)</sup>から、発がん性において予期しないE2とLNGの相互作用はないと考えられる。

\*経口避妊薬 トリキュラー錠21/28（製造販売元 バイエル薬品株式会社）開発時の申請概要

# 有効成分に関する理化学的知見

	エストラジオール	レボノルゲストレル
化学構造式		
一般名称	エストラジオール (Estradiol)	レボノルゲストレル (Levonorgestrel)
化学名	Estra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol	(-)-13-Ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-one
分子式	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>
分子量	272.38	312.45
融点	175～180℃	235～241℃
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。 本品は1,4-ジオキサン又は <i>N,N</i> -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。 本品は吸湿性である。	本品は白色の結晶性の粉末である。 本品はテトラヒドロフラン又はクロロホルムにやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール、エタノール(99.5)、アセトン又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

# 製剤学的事項

## 製剤の安定性<sup>43)</sup>

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	60ヵ月	規格内
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	規格内
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>	規格内
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	規格内
苛酷試験 (湿度)	30℃	80%RH	暗所	ペトリ皿 (開栓)	1ヵ月	規格内
測定項目 性状 (外観)、類縁物質 (HPLC)、溶出性、定量法 (HPLC)						

## 取扱い上の注意

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)

貯 法：室温保存

有効期間：60ヵ月



開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装・関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所

# 包装



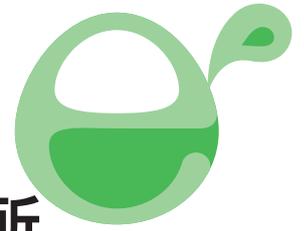
包装	140錠 [28錠 (PTP) × 5]
----	----------------------

# 関連情報

承認番号	22000AMX02369000
承認年月	2008年10月
薬価基準収載年月	2008年12月
販売開始年月	2009年2月
国際誕生年月	2006年2月
再審査結果公示年月	2018年3月
統一商品コード	140錠：341107994
バーコード (JANコード)	140錠：4987341107994
新バーコード (GS1-RSSリミテッド)	140錠：(01)14987341107991

## 主要文献

- |  |         |
|--|---------|
| 1) Grady D, et al.: Obstet Gynecol. 1995; 85 (2): 304-313          | B032916 |
| 2) Chlebowski RT, et al.: JAMA. 2003; 289 (24): 3243-3253          | B033241 |
| 3) Anderson GL, et al.: JAMA. 2004; 291 (14): 1701-1712            | B033124 |
| 4) Stefanick ML, et al.: JAMA. 2006; 295 (14): 1647-1657           | B033200 |
| 5) Beral V, et al.: Lancet. 2003; 362 (9382): 419-427              | B033050 |
| 6) Manson JE, et al.: N Engl J Med. 2003; 349 (6): 523-534         | B033051 |
| 7) Wassertheil-Smoller S, et al.: JAMA. 2003; 289 (20): 2673-2684  | B033053 |
| 8) Hendrix SL, et al.: Circulation. 2006; 113 (20): 2425-2434      | B033199 |
| 9) Shumaker SA, et al.: JAMA. 2003; 289 (20): 2651-2662            | B033054 |
| 10) Shumaker SA, et al.: JAMA. 2004; 291 (24): 2947-2958           | B033242 |
| 11) Rodriguez C, et al.: JAMA. 2001; 285 (11): 1460-1465           | B032921 |
| 12) Lacey JV, et al.: JAMA. 2002; 288 (3): 334-341                 | B033005 |
| 13) Beral V, et al.: Lancet. 2007; 369 (9574): 1703-1710           | B033518 |
| 14) Anderson GL, et al.: JAMA. 2003; 290 (13): 1739-1748           | B033163 |
| 15) Cirillo DJ, et al.: JAMA. 2005; 293 (3): 330-339               | B033156 |
| 16) 承認時評価資料：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]                        | B086973 |
| 17) 承認時評価資料：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)]                       | B086974 |
| 18) 承認時評価資料：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)]                       | B086975 |
| 19) Kuhl H, et al.: Maturitas. 1990; 12 (3): 171-197               | B033476 |
| 20) Sandberg AA, et al.: J Clin Invest. 1957; 36 (8): 1266-1278    | B033497 |
| 21) Sisenwine SF, et al.: Drug Metab Dispos. 1975; 3 (3): 180-188  | B022814 |
| 22) Humpel M, et al.: Contraception. 1977; 16 (2): 199-215         | B021549 |
| 23) 承認時評価資料：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]                   | B090264 |
| 24) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [卵巣摘除ラットの骨代謝に及ぼすE2/LNGの影響]                  | B065378 |
| 25) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [一般薬理試験]                                    | B087029 |
| 26) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [単回投与毒性試験：ラット経口投与]                          | B087030 |
| 27) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性試験：ラット4週間経口投与]                       | B087031 |
| 28) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性試験：ラット6箇月経口投与]                       | B087032 |
| 29) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験：ラット妊娠前及び妊娠初期経口投与]                 | B087033 |
| 30) Peterson DL, et al.: Int J Fertil. 1965; 10 (4): 327-332       | B026782 |
| 31) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験：ラット器官形成期経口投与]                     | B087034 |
| 32) 江角吉造ら：薬物療法. 1971; 4 (12): 2003-2015                            | B025946 |
| 33) Edgren RA, et al.: Int J Fertil. 1968; 13 (3): 209-214         | B026900 |
| 34) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験：ウサギ器官形成期経口投与]                     | B087035 |
| 35) Heinecke H, et al.: Exp Clin Endocrinol. 1983; 81 (2): 206-209 | B026913 |
| 36) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験：ラット周産期及び授乳期経口投与]                  | B087036 |
| 37) Clancy DA, et al.: Int J Fertil. 1968; 13 (2): 133-141         | B026914 |
| 38) Joosten HF, et al.: Toxicol Lett. 2004; 151 (1): 113-134       | B033664 |
| 39) 林裕造ら：畜水産食品中残留ホルモンのヒト健康に及ぼす影響に関する研究. 1999; 厚生科学研究               | B065377 |
| 40) IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum. 1979; 21: 279-326     | B033867 |
| 41) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [特殊毒性試験：がん原性試験]                             | B087037 |
| 42) IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum. 1987; S7: 297-308     | B026899 |
| 43) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [製剤の安定性]                                    | B153422 |



# 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

## 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

バイエル薬品株式会社  
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

## 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先：バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション  
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

お問い合わせ先：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）

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び  
毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装・  
関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所

専用アプリ「添文ナビ®」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。

ウェルナラ配合錠電子添文



(01)14987341107984

「添文ナビ®」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)



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)