

日本標準商品分類番号 872482	
承認番号	22000AMX02369
薬価収載	2008年12月
販売開始	2009年2月
再審査結果	2018年3月
国際誕生	2006年2月

貯法：室温保存
 使用期限：外箱に表示

処方箋医薬品[※]

ウェールナラ[®]配合錠

(エストラジオール・レボノルゲストレル錠)

※



Wellnara[®]

D2

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (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)未治療の子宮内膜増殖症のある患者[子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合があるため.]
- (3)乳癌の既往歴のある患者[乳癌が再発するおそれがある.]
- (4)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.]
- (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[「その他の注意」の項参照]
- (6)妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (7)重篤な肝障害のある患者[代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある.]
- (8)診断の確定していない異常性器出血のある患者[出血が子宮内膜癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性を促すことがある.]
- (9)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■ 使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)肝障害のある患者[肝障害を悪化させることがある.]
- (2)子宮内膜症のある患者[症状が増悪するおそれがある.]
- (3)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.]
- (4)高血圧、心疾患、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、これらの疾患を悪化させるおそれがある.]
- (5)片頭痛、てんかんの患者[症状を悪化させることがあるので、観察を十分に行うこと.]
- (6)糖尿病患者[耐糖能を低下させるおそれがあるため、十分管理を行いながら使用すること.]
- (7)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)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.]
- (9)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.]
- (10)ポルフィリン症の患者[症状を悪化させるおそれがある.]
- (11)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.]

2. 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ため、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。[「その他の注意」の項参照]
- ※(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。
- (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。
- (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。
 - 1) 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
 - 2) 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
- (5)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。
- (6)本剤は、子宮のない患者には使用しないこと。

■ 組成・性状

販売名	ウェールナラ配合錠
成分・含量	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
添加物	乳糖水和物、トモロコシデンプン、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、三酸化鉄
色・剤形	淡赤色のフィルムコーティング錠
外形(識別コード)	
直径(mm)	6
厚さ(mm)	2.85
重さ(mg)	82

■ 効能・効果

閉経後骨粗鬆症

■ 用法・用量

通常、成人に対し1日1錠を経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

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

3. 相互作用

本剤は主に薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。

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・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の血中濃度が減少し、作用が减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。

4. 副作用

総症例259例中150例(57.9%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、乳房不快感61例(23.6%)、乳房痛26例(10.0%)、性器分泌物25例(9.7%)、性器出血15例(5.8%)、腹痛15例(5.8%)、乳頭痛13例(5.0%)等であった。(承認時)

(1)重大な副作用

静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎(頻度不明): 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)重大な副作用(類薬)

アナフィラキシー様症状: アナフィラキシー様症状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。

(3)その他の副作用

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

	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)、女性陰部痒痒症、陰真菌症		

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
乳房	乳房不快感、乳房痛、乳頭痛	乳房嚢胞、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		

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、本剤は、75歳を超える高齢者での使用経験はない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。卵胞ホルモン剤を妊娠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。]
- 授乳中の女性には使用しないこと。[ヒトにおいて、母乳中への移行が報告されている。]

7. 適用上の注意

薬剤交付時: 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報告されている。]

8. その他の注意

- 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¹⁾。
- 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²⁾。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^{3,4)}。

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⁵⁾。

(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⁶⁾。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³⁾。

(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⁷⁾。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³⁾。

(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⁹⁾。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¹⁰⁾。

(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^{11,12,13)}。

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¹⁴⁾。

(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。

(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。

(9) HRTと胆嚢疾患の危険性

米国におけるWHI試験の結果, 結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において, 胆嚢疾患になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比: 1.59)との報告がある。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果, 結合型エストロゲン単独投与群では, 胆嚢疾患になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比: 1.67)との報告がある¹⁵⁾。

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(Cmax)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)濃度の経時変化はE2で認められたものと類似していた。血漿中LNG濃度は投与1時間後に血漿中最大薬物濃度(Cmax)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	Cmax (pg/mL)	tmax (h)	AUC (0-48h) (ng・h/mL)	t _{1/2} (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)	1210±490	1.1±0.4	7.7±5.6	39.1±19.7

算術平均値±標準偏差

Cmax: 最高血漿中濃度, tmax: 最高血漿中濃度到達時間,

AUC: 血漿中濃度曲線下面積, t_{1/2}: 消失半減期

反復投与¹⁷⁾

閉経後の健康女性10例にエストラジオール(E2) 1.0mg及びレボノルゲストレル(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。血漿中エストロン(E1)濃度は, 血漿中E2の6~7倍の濃度で, E2と類似した血漿中濃度推移を示した。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。

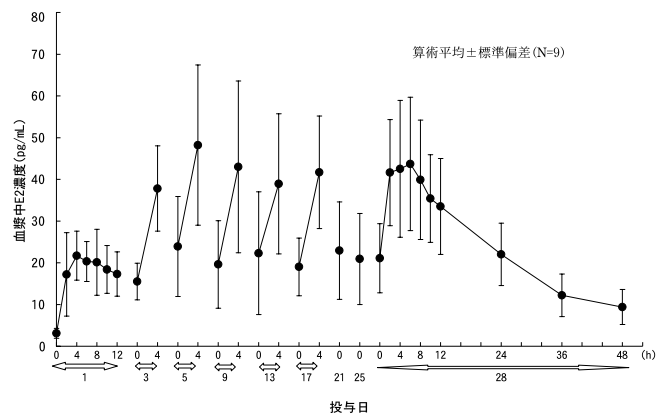
E2 1.0mg及びLNG 0.04mgを併用して反復経口投与したときの血漿中E2, E1及びLNGの薬物動態学的パラメータ

測定物質	投与第1日目 <初回投与>		投与第28日目 <最終投与>	
	Cmax (pg/mL)	tmax (h)	AUC (0-12h) (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
E2 (9例)	23.4±6.8	4.22±1.86	0.216±0.067	0.461±0.150
	175.2±49.8	5.56±1.94	1.44±0.45	2.73±1.01
	720±270	2.60±0.97	4.19±1.64	6.81±2.59
E1 (9例)	175.2±49.8	5.56±1.94	1.44±0.45	2.73±1.01
	209.4±56.6	7.3±2.5	4.49±1.44	13.2±5.2
	209.4±56.6	7.3±2.5	4.49±1.44	13.2±5.2
LNG (10例)	720±270	2.60±0.97	4.19±1.64	6.81±2.59
	1210±490	1.1±0.4	7.7±5.6	39.1±19.7
	1210±490	1.1±0.4	7.7±5.6	39.1±19.7

算術平均値±標準偏差

Cmax: 最高血漿中濃度, tmax: 最高血漿中濃度到達時間,

AUC: 血漿中濃度曲線下面積

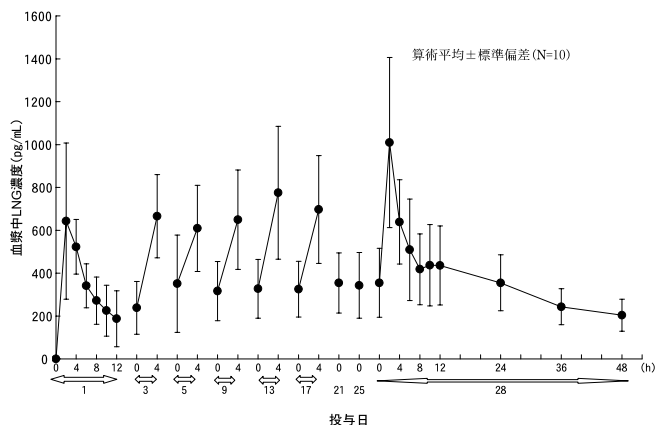


E2 1.0mg及びLNG 0.04mgを併用して1日1回28日間反復経口投与したときの血漿中E2濃度の推移

■ 薬物動態

単回投与¹⁶⁾

閉経後の健康女性10例に, エストラジオール(E2) 1.0mg及びレボノルゲストレル(LNG) 0.04mgを併用して単回経口投与したとき, E2は



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

■ 臨床成績

自然閉経又は両側卵巣摘出に伴う骨粗鬆症患者309例(子宮摘出例を含む)を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験(基礎治療薬としてカルシウム500mg, ビタミンD3 200IU/日を全例投与)において, エストラジオール1.0mg含有製剤を投与した患者(下表脚注参照)の腰椎骨密度はプラセボ対照群に比して有意に増加した(下表参照). 骨代謝マーカーは閉経前女性の基準値内に回復し, 最小有意変化を超える投与前からの変化率を示した¹⁸⁾.

腰椎骨密度の変化率(%)

		28週	52週	80週	104週
腰椎骨密度 (L ₂₋₄ , DEXA法)	プラセボ投与	+0.80	+0.11	-	-
	E2 1.0mg投与	+6.16	+7.95	+9.60	+10.15

注)子宮を有する患者にエストラジオール1.0mg/レボノルゲステル0.04mg配合剤, 子宮摘出例にエストラジオール1.0mg単剤を投与した時の平均変化率を示す.

子宮内膜組織診を1年間投与後に実施した118例, 2年間投与後に実施した76例に, 子宮内膜増殖症は認められなかった. 投与1年後の発現率は0.0%(95%信頼区間: 0.0~3.1)であった. また, 投与前に1.87mmであった平均子宮内膜厚は, 1年後には2.75mm(N=98), 2年後には3.04mm(N=88)に増加した.

■ 薬効薬理

卵巣摘出ラットにエストラジオール2.5mg/kg/日(経口)あるいはエストラジオール2.5mg/kg(経口)にレボノルゲステル0.25mg/kg(皮下)の併用を12週間投与したとき, 卵巣摘出による大腿骨及び第4腰椎海綿骨骨密度の減少を抑制し, レボノルゲステル併用による影響は認められなかった. また, 骨量, 形成面及び骨形成速度にはレボノルゲステル併用による影響は認められなかった¹⁹⁾.

N-メチル-N-ニトロソウレア処置マウスにおいて, エストラジオールで誘発した子宮内膜過形成及び子宮内膜癌の発生に対して, レボノルゲステルの併用投与はこれらの発生頻度を用量依存的に抑制した²⁰⁾. エストラジオール投与量の1/100~1/25量のレボノルゲステルを併用投与することにより子宮重量の減少が認められた²¹⁾.

■ 有効成分に関する理化学的知見

	エストラジオール	レボノルゲステル
構造式		

	エストラジオール	レボノルゲステル
一般名(JAN)	エストラジオール (Estradiol)	レボノルゲステル (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 ₁₈ H ₂₄ O ₂	C ₂₁ H ₂₈ O ₂
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. 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.

■ 包装

錠剤

PTP包装 140錠(28錠×5), 280錠(28錠×10)

■ 主要文献

- 1) Grady, D. et al. : *Obstet. Gynecol.* **85**(2), 304(1995)
- 2) Chlebowski, R. T. et al. : *JAMA* **289**(24), 3243(2003)
- 3) Anderson, G. L. et al. : *JAMA* **291**(14), 1701(2004)
- 4) Stefanick, M. L. et al. : *JAMA* **295**(14), 1647(2006)
- 5) Beral, V. et al. : *Lancet* **362**(9382), 419(2003)
- 6) Manson, J. E. et al. : *New Engl. J. Med.* **349**(6), 523(2003)
- 7) Wassertheil-Smoller, S. et al. : *JAMA* **289**(20), 2673(2003)
- 8) Hendrix, S. L. et al. : *Circulation* **113**(20), 2425(2006)
- 9) Shumaker, S. A. et al. : *JAMA* **289**(20), 2651(2003)
- 10) Shumaker, S. A. et al. : *JAMA* **291**(24), 2947(2004)
- 11) Rodriguez, C. et al. : *JAMA* **285**(11), 1460(2001)
- 12) Lacey, J. V. Jr. et al. : *JAMA* **288**(3), 334(2002)
- 13) Beral, V. et al. : *Lancet* **369**(9574), 1703(2007)
- 14) Anderson, G. L. et al. : *JAMA* **290**(13), 1739(2003)
- 15) Cirillo, D. J. et al. : *JAMA* **293**(3), 330(2005)
- 16) 金子真紀: バイエル薬品社内資料[薬物動態(単回投与)] (1995)
- 17) 長澤俊樹: バイエル薬品社内資料[薬物動態(反復投与)] (2000)
- 18) 石田小津枝: バイエル薬品社内資料[骨粗鬆症患者を対象とした二重盲検試験] (2005)
- 19) 間宮祥隆: バイエル薬品社内資料[薬効薬理] (2000)
- 20) 間宮祥隆: バイエル薬品社内資料[薬効薬理] (2000)
- 21) 間宮祥隆: バイエル薬品社内資料[薬効薬理] (1999)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい.

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

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398