



総合製品情報概要

2024年11月作成



経口エストラジオール製剤

ジュリナ[®]錠 0.5mg

薬価基準収載

エストラジオール錠
処方箋医薬品[®]

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

Julina[®] 0.5mg

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化を促すことがある。]
- 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化を促すことがある。]
- 2.9 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
〈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

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	6
用法及び用量に関連する注意	6
重要な基本的注意	7
特定の背景を有する患者に関する注意	7
相互作用	9
副作用	9
適用上の注意	10
その他の注意	10
臨床成績	12
国内後期第Ⅱ相臨床試験：更年期障害・卵巣欠落症状	12
国内後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験：閉経後骨粗鬆症	18
公知申請：生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整	25
公知申請：凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期	28
薬物動態	31
血中濃度	31
代謝	33
排泄	33
薬効薬理	34
非臨床試験	34
安全性薬理試験及び毒性試験	36
安全性薬理試験	36
毒性試験	36
有効成分に関する理化学的知見	38
製剤学的事項	39
取扱い上の注意	39
包装	40
関連情報	40
主要文献	41
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)	42



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ます。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。また、閉経後骨粗鬆症は、閉経に伴うエストロゲンの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ます。

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すが、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した。

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す。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)、膣萎縮症状」の効能又は効果を有する製剤として承認されました。また、2008年10月には「閉経後骨粗鬆症」の効能又は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ました。

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」の効能又は効果で2021年9月に公知申請*を行い、2022年3月に承認されました。

* 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、臨床試験の全部又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。

特徴（特性）

- 1 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）や陰萎縮症状と、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-エストラジオールを主成分としています。
- 3 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胞初期濃度（20～60pg/mL）に到達しました。（P.32）
- 4 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・程度、発汗の程度、陰乾燥感が改善しました。（P.12～17）
- 5 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.18～24）
- 6 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」及び「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」に対する効能又は効果が追加承認されました。（P.25～30）
- 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ります。
更年期障害及び卵巣欠落症状に対する国内試験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%）等でした。閉経後骨粗鬆症に対する国内試験における主な副作用は、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。



製品情報 (ドラッグインフォメーション)

*2022年10月改訂 (第4版)
2022年4月改訂 (第3版)

2. 禁忌

(次の患者には投与しないこと)

〈効能共通〉

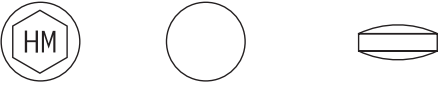

- 2.1 エストロゲン依存性悪性腫瘍 (例えば、乳癌、子宮内膜癌) 及びその疑いのある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。] [8.3、8.4参照]
- 2.2 未治療の子宮内膜増殖症のある患者 [子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合がある。] [8.3、8.4参照]
- 2.3 乳癌の既往歴のある患者 [乳癌が再発するおそれがある。] [8.3参照]
- 2.4 血栓性静脈炎や肺塞栓症のある患者、又はその既往歴のある患者 [エストロゲンは凝固因子を増加させ、血栓形成傾向を促進するとの報告がある。] [11.1.1参照]
- 2.5 動脈性の血栓塞栓疾患 (例えば、冠動脈性心疾患、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化を促すことがある。] [8.3、8.4参照]
- 2.9 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
〈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]

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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	

4. 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)、陰萎縮症状
- 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

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、本剤の投与の要否は、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]



6. 用法及び用量

<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。

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、周期的投与方法では治療周期の最終日以降、また逐次的投与方法では休薬の後、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。

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

<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]

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]

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]

<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。

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。[8.3参照]

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。[8.3参照]

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。[8.3参照]

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。[8.1、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

<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。

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。
* 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、8.1、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、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



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¹⁾。[7.1参照]

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)}。[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⁵⁾。[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⁾。[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), 8)}。[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⁾。

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¹¹⁾⁻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⁾。

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¹⁵⁾。

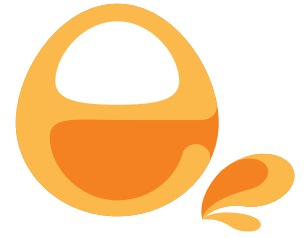
15.1.10 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状、閉経後骨粗鬆症における黄体ホルモン剤の併用投与については、以下のいずれかの方法で行うことが望ましい。[7.1参照]

<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。

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¹⁶⁾。[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¹⁷⁾。[5.参照]



臨床成績

国内後期第Ⅱ相臨床試験：更年期障害・卵巣欠落症状¹⁸⁾

●試験概要

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 [エストラジオール (E2)] の至適用量を設定する。

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並行群間比較試験

対象：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44歳から64歳の女性で、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211例

投与方法：プラセボ(68例)、E2 0.5mg(72例)、又はE2 1.0mg(71例)を1日1回1錠、8週間にわたって経口投与する。

主要評価項目：最終評価時(8週後又は中止時)における、投与前からのHot flushの回数減少率(検証的な解析)

副次評価項目：Hot flushの程度、発汗の程度、腔乾燥感の有無(検証的な解析)

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、及び子宮内膜細胞診

解析計画：プラセボ投与群とE2 1.0mg投与群をt検定で比較し(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、プラセボ投与群とE2 0.5mg投与群、E2 1.0mg投与群とE2 0.5mg投与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。

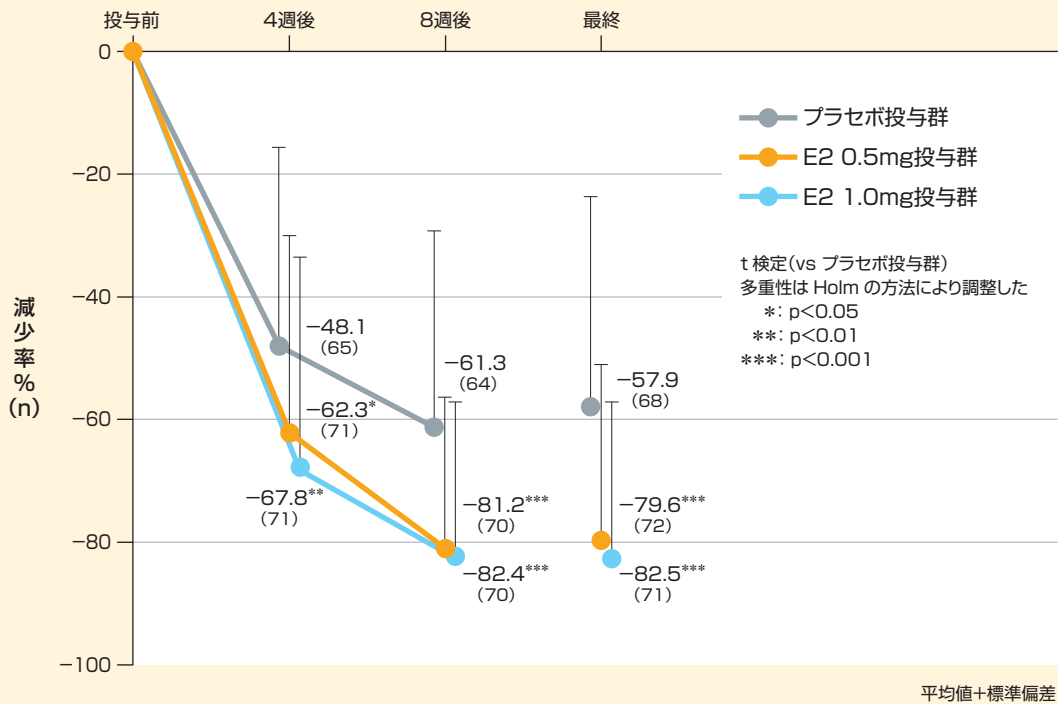
18) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [国内後期第Ⅱ相臨床試験：更年期障害・卵巣欠落症状]
本研究はバイエル薬品株式会社の資金により行われた。

●有効性

Hot flushの回数減少率 [主要評価項目、検証的な解析結果]

Hot flushの1日平均回数の投与前値からの減少率は、最終評価時(8週後又は中止時)において、E2 0.5mg投与群で79.6%、E2 1.0mg投与群で82.5%であり、プラセボ投与群の57.9%と比較して有意差が認められた。[$p<0.001$, t検定 (vs プラセボ投与群) 多重性はHolmの方法により調整した]

<Hot flushの回数減少率の推移>



7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋)

<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>

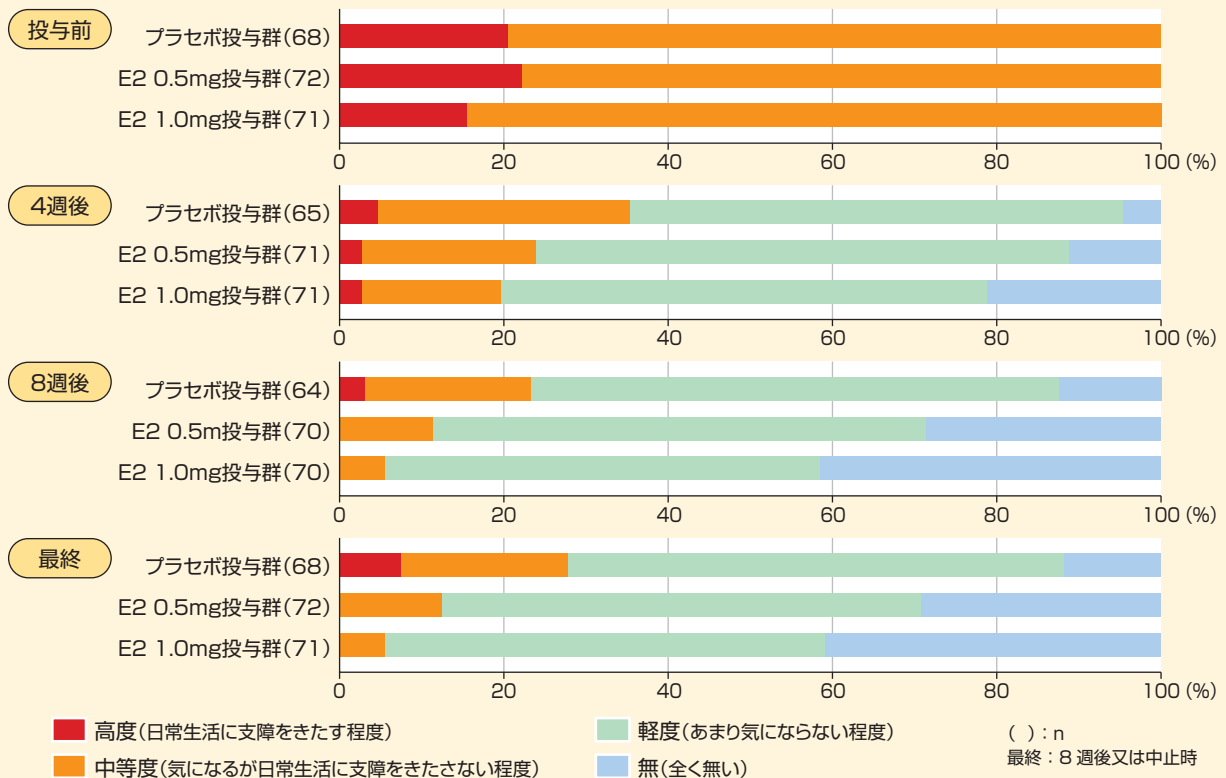
7.1 子宮を有する女性に投与する場合は、子宮内膜癌予防の見地から黄体ホルモン剤の併用が原則である。[15.1.1、15.1.10 参照]

1. Hot flushの程度 [副次評価項目、検証的解析結果]

投与前において約80%の被験者に中等度、約20%の被験者に高度のHot flushが認められた。E2 0.5mg投与群では、8週後に中等度の被験者が11.4% (8/70例) となり、高度の被験者は認められなかった。E2 1.0mg投与群では、8週後に中等度の被験者が5.7% (4/70例) となり、高度の被験者は認められなかった。

8週後及び最終評価時 (8週後又は中止時) におけるHot flushの程度別被験者の分布は、プラセボ投与群とE2 0.5mg投与群間、及びプラセボ投与群とE2 1.0mg投与群間でそれぞれ有意差が認められた (プラセボ投与群対E2 0.5mg投与群 : $p < 0.01$ Holmの方法で調整したWilcoxon検定, プラセボ投与群対E2 1.0mg投与群 : $p < 0.001$ Wilcoxon検定)。

<Hot flushの程度の推移>



時期	投与群	被験者数 (%)					Wilcoxon検定		
		n	無	軽度	中等度	高度	プラセボ対E2 1.0mg	プラセボ対E2 0.5mg	E2 0.5mg対E2 1.0mg
投与前	プラセボ	68(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	54(79.4)	14(20.6)	有意差なし	検定せず	検定せず
	E2 0.5mg	72(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	56(77.8)	16(22.2)			
	E2 1.0mg	71(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	60(84.5)	11(15.5)			
4週後	プラセボ	65(100.0)	3(4.6)	39(60.0)	20(30.8)	3(4.6)	$p < 0.01$	有意差なし	有意差なし
	E2 0.5mg	71(100.0)	8(11.3)	46(64.8)	15(21.1)	2(2.8)			
	E2 1.0mg	71(100.0)	15(21.1)	42(59.2)	12(16.9)	2(2.8)			
8週後	プラセボ	64(100.0)	8(12.5)	41(64.1)	13(20.3)	2(3.1)	$p < 0.001$	$p < 0.01$	有意差なし
	E2 0.5mg	70(100.0)	20(28.6)	42(60.0)	8(11.4)	0(0.0)			
	E2 1.0mg	70(100.0)	29(41.4)	37(52.9)	4(5.7)	0(0.0)			
最終	プラセボ	68(100.0)	8(11.8)	41(60.3)	14(20.6)	5(7.4)	$p < 0.001$	$p < 0.01$	有意差なし
	E2 0.5mg	72(100.0)	21(29.2)	42(58.3)	9(12.5)	0(0.0)			
	E2 1.0mg	71(100.0)	29(40.8)	38(53.5)	4(5.6)	0(0.0)			

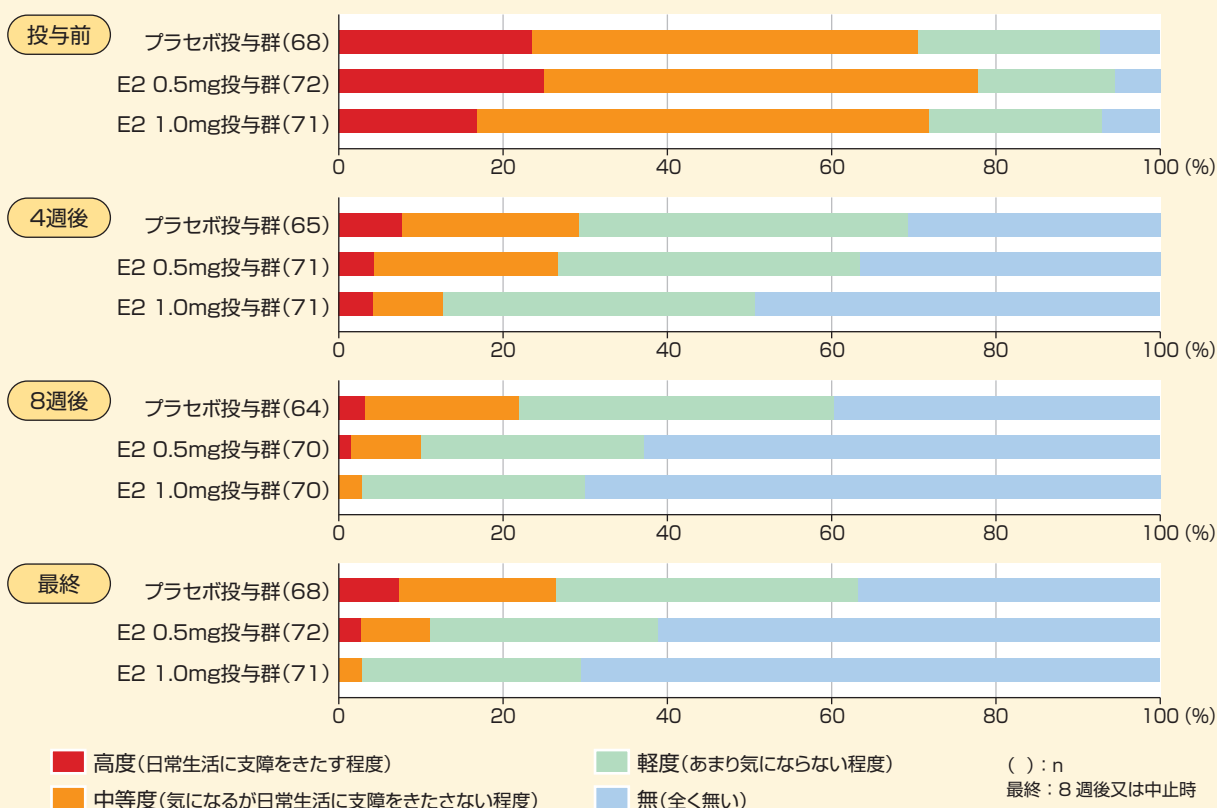


2. 発汗の程度 [副次評価項目、検証的解析結果]

投与前の発汗の程度は、各投与群とも中等度（約50%）の症状を有する被験者が最も多く、軽度、高度の症状を有する被験者の割合はそれぞれ約20%であった。8週後に中等度の症状を有する被験者は、E2 0.5mg投与群及びE2 1.0mg投与群でそれぞれ8.6%（6/70例）、2.9%（2/70例）となり、E2 1.0mg投与群では高度の発汗を有する被験者は認められなかった。

8週後及び最終評価時（8週後又は中止時）における発汗の程度別被験者の分布は、プラセボ投与群とE2 0.5mg投与群間（ $p < 0.01$, Holmの方法で調整したWilcoxon検定）、及びプラセボ投与群とE2 1.0mg投与群間（ $p < 0.001$, Wilcoxon検定）でそれぞれ有意差が認められた。

<発汗の程度の推移>



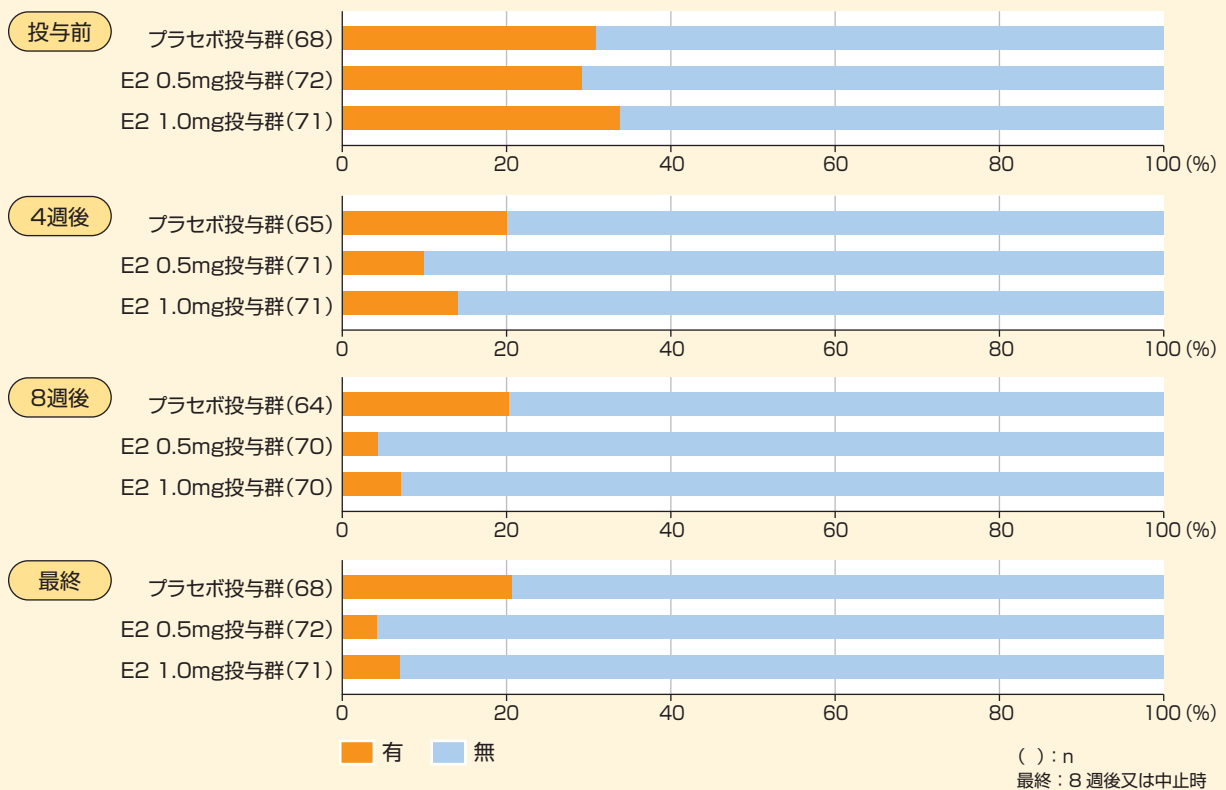
時期	投与群	被験者数 (%)					Wilcoxon検定		Holmの方法で調整したWilcoxon検定	
		n	無	軽度	中等度	高度	プラセボ 対 E2 1.0mg	プラセボ 対 E2 0.5mg	E2 0.5mg 対 E2 1.0mg	
投与前	プラセボ	68(100.0)	5(7.4)	15(22.1)	32(47.1)	16(23.5)	有意差なし	検定せず	検定せず	
	E2 0.5mg	72(100.0)	4(5.6)	12(16.7)	38(52.8)	18(25.0)				
	E2 1.0mg	71(100.0)	5(7.0)	15(21.1)	39(54.9)	12(16.9)				
4週後	プラセボ	65(100.0)	20(30.8)	26(40.0)	14(21.5)	5(7.7)	$p < 0.01$	有意差なし	有意差なし	
	E2 0.5mg	71(100.0)	26(36.6)	26(36.6)	16(22.5)	3(4.2)				
	E2 1.0mg	71(100.0)	35(49.3)	27(38.0)	6(8.5)	3(4.2)				
8週後	プラセボ	64(100.0)	25(39.1)	25(39.1)	12(18.8)	2(3.1)	$p < 0.001$	$p < 0.01$	有意差なし	
	E2 0.5mg	70(100.0)	44(62.9)	19(27.1)	6(8.6)	1(1.4)				
	E2 1.0mg	70(100.0)	49(70.0)	19(27.1)	2(2.9)	0(0.0)				
最終	プラセボ	68(100.0)	25(36.8)	25(36.8)	13(19.1)	5(7.4)	$p < 0.001$	$p < 0.01$	有意差なし	
	E2 0.5mg	72(100.0)	44(61.1)	20(27.8)	6(8.3)	2(2.8)				
	E2 1.0mg	71(100.0)	50(70.4)	19(26.8)	2(2.8)	0(0.0)				

3. 腔乾燥感の有無〔副次評価項目、検証的解析結果〕

投与前には約30%の被験者が腔乾燥感を訴えていた。最終評価時（8週後又は中止時）に腔乾燥感「有」であった被験者は、プラセボ投与群では20.6%（14/68例）であり、E2 0.5mg投与群とE2 1.0mg投与群では、それぞれ4.2%（3/72例）と7.0%（5/71例）であった。

8週後及び最終評価時（8週後又は中止時）における腔乾燥感の有無について、プラセボ投与群とE2 0.5mg投与群間（ $p < 0.05$, Holmの方法で調整したFisherの正確確率検定）、及びプラセボ投与群とE2 1.0mg投与群間（ $p < 0.05$, Fisherの正確確率検定）でそれぞれ有意差が認められた。

<腔乾燥感の有無の推移>



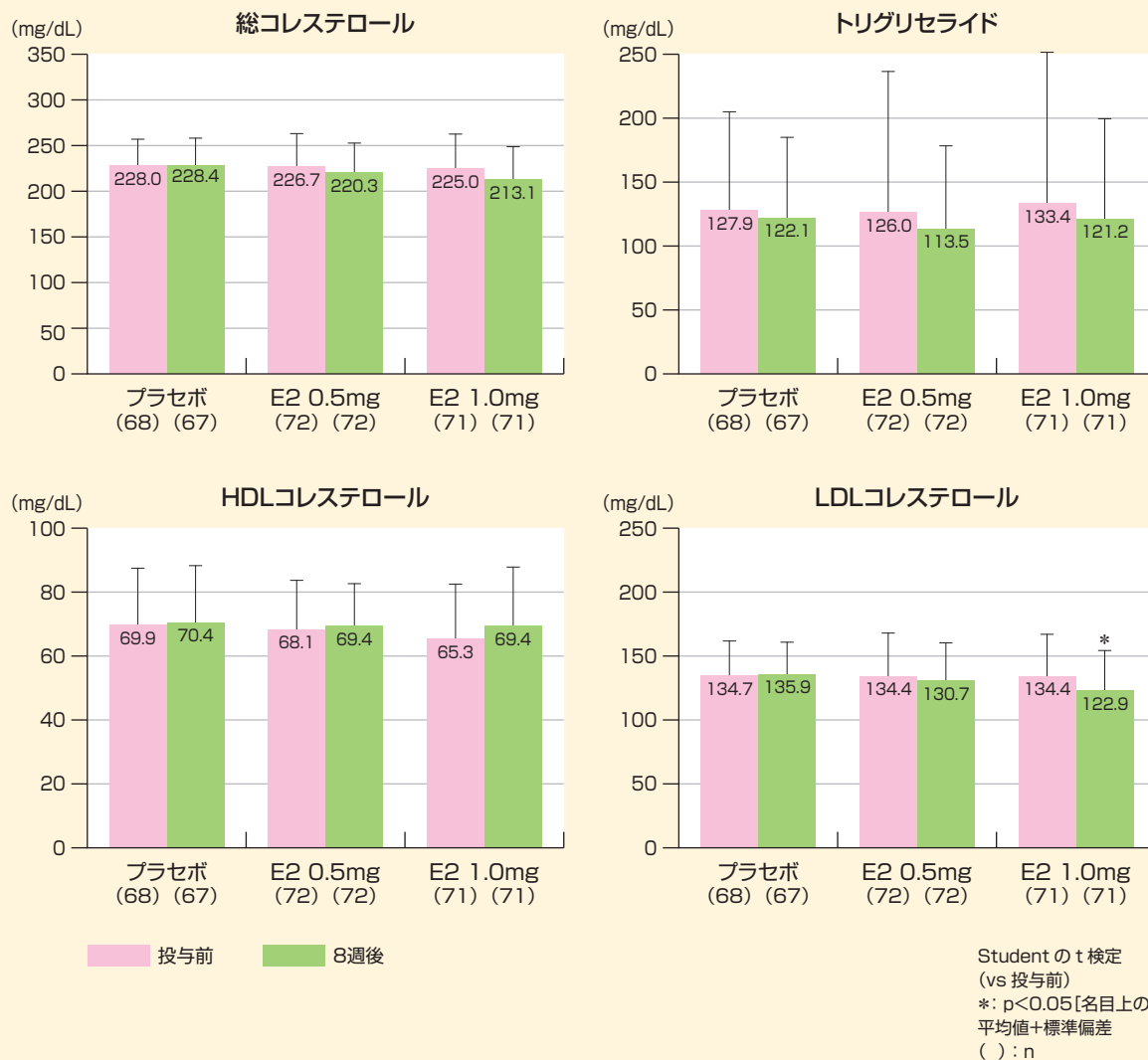
時期	投与群	被験者数 (%)			Fisherの正確確率検定		Holmの方法で調整したFisherの正確確率検定	
		n	無	有	プラセボ 対 E2 1.0mg	プラセボ 対 E2 0.5mg	E2 0.5mg 対 E2 1.0mg	
投与前	プラセボ	68(100.0)	47(69.1)	21(30.9)	有意差なし	検定せず	検定せず	
	E2 0.5mg	72(100.0)	51(70.8)	21(29.2)				
	E2 1.0mg	71(100.0)	47(66.2)	24(33.8)				
4週後	プラセボ	65(100.0)	52(80.0)	13(20.0)	有意差なし	検定せず	検定せず	
	E2 0.5mg	71(100.0)	64(90.1)	7(9.9)				
	E2 1.0mg	71(100.0)	61(85.9)	10(14.1)				
8週後	プラセボ	64(100.0)	51(79.7)	13(20.3)	$p < 0.05$	$p < 0.01$	有意差なし	
	E2 0.5mg	70(100.0)	67(95.7)	3(4.3)				
	E2 1.0mg	70(100.0)	65(92.9)	5(7.1)				
最終	プラセボ	68(100.0)	54(79.4)	14(20.6)	$p < 0.05$	$p < 0.05$	有意差なし	
	E2 0.5mg	72(100.0)	69(95.8)	3(4.2)				
	E2 1.0mg	71(100.0)	66(93.0)	5(7.0)				



参考情報

脂質プロファイルへの影響¹⁹⁾

<脂質パラメータの推移>



19) 承認時評価資料：Terauchi M, et al.: Arch Gynecol Obstet. 2012; 285 (6): 1647-1656より作図
本研究はバイエル薬品株式会社の資金により行われた。

●安全性

副作用（臨床検査値異常を含む）は、E2 0.5mgあるいは1.0mgを投与した総症例143例中44例（30.8%）に認められ、プラセボ投与群では68例中15例（22.1%）に認められた。主な副作用は、E2 0.5mgあるいはE2 1.0mg投与群では性器分泌物24例（16.8%）、乳房腫脹9例（6.3%）、腹痛7例（下腹部痛6例、上腹部痛1例を含む。うち1例は上・下腹部痛を発現）（4.9%）、性器出血6例（4.2%）、腹部膨満6例（4.2%）等であり、プラセボ投与群では乳房腫脹4例（5.9%）、性器分泌物3例（4.4%）等であった。

E2 0.5mgあるいは1.0mg投与群で認められた重篤な有害事象は、子宮内膜腺癌、胸椎黄色靭帯骨化症が各1例（いずれも治験薬との関連性なし）であった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

<国内後期第Ⅱ相臨床試験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 0.5mg投与群 n=72	E2 1.0mg投与群 n=71	プラセボ投与群 n=68
	全体	18 (25.0%)	26 (36.6%)	15 (22.1%)
生殖系及び乳房障害		15 (20.8%)	19 (26.8%)	10 (14.7%)
	性器分泌物	12 (16.7%)	12 (16.9%)	3 (4.4%)
	乳房腫脹	3 (4.2%)	6 (8.5%)	4 (5.9%)
	乳房痛	0 (0.0%)	3 (4.2%)	1 (1.5%)
	性器出血	2 (2.8%)	4 (5.6%)	1 (1.5%)
	乳頭痛	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
	子宮頸管ポリープ	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
	線維のう胞性乳腺疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.9%)
	女性陰部そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
	子宮出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
胃腸障害		8 (11.1%)	9 (12.7%)	3 (4.4%)
	腹部膨満	4 (5.6%)	2 (2.8%)	2 (2.9%)
	下腹部痛	2 (2.8%)	4 (5.6%)	0 (0.0%)
	便秘	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
	腹部不快感	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
	悪心	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
	腹痛	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
筋骨格系及び結合組織障害		2 (2.8%)	1 (1.4%)	1 (1.5%)
	背部痛	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (1.5%)
	重感	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
全身障害及び投与局所様態		1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
	末梢性浮腫	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
臨床検査		1 (1.4%)	2 (2.8%)	1 (1.5%)
	血中ブドウ糖減少	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (1.5%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
	血中コレステロール増加	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
	血中トリグリセリド増加	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
	低比重リポ蛋白増加	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
神経系障害		1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.5%)
	浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
	頭痛	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
	感覚減退	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
皮膚及び皮下組織障害		0 (0.0%)	2 (2.8%)	2 (2.9%)
	湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
	そう痒症	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (1.5%)
	全身性そう痒症	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
心臓障害		0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
	動悸	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
肝胆道系障害		0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
	胆石症	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
感染症及び寄生虫症		0 (0.0%)	2 (2.8%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
	細菌性膣炎	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
	嘔声	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)



国内後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験：閉経後骨粗鬆症²⁰⁾

注) 本試験はE2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。本剤の閉経後骨粗鬆症における承認用量は1日1回1.0mg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、本剤 (E2 1.0mg) 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)、又は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、子宮を有する被験者には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。

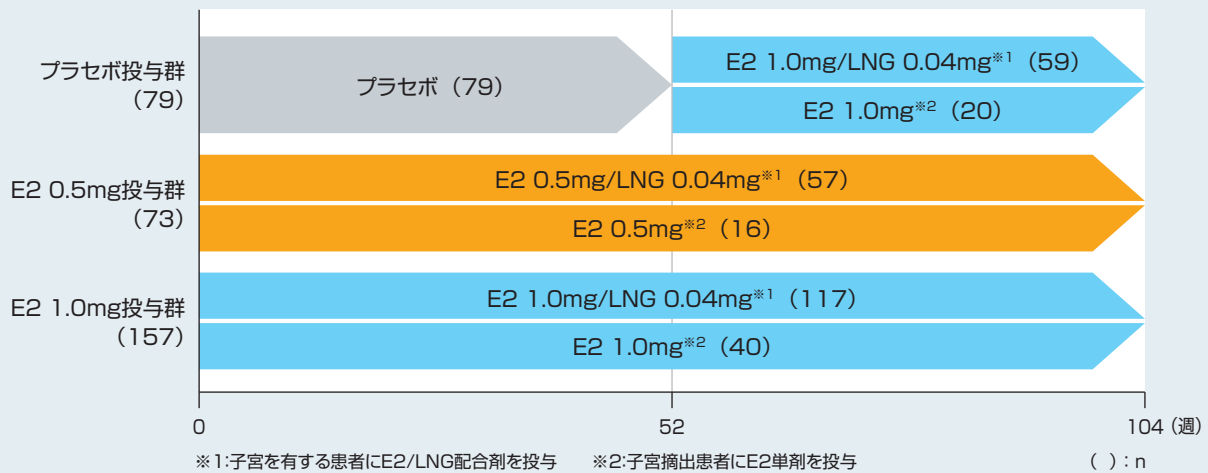
期間：104週間反復投与

主要評価項目：DEXA法による52週後の腰椎 (L₂₋₄) 骨密度の変化率 (検証的な解析)、104週間の腰椎 (L₂₋₄) 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

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 (L₂₋₄) 骨密度の変化率では、多重性を考慮した降手続の方法を用い、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) 本剤の閉経後骨粗鬆症における承認用量は1日1回1.0mgである。

20) 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。

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋)

〈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]

8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

〈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〉

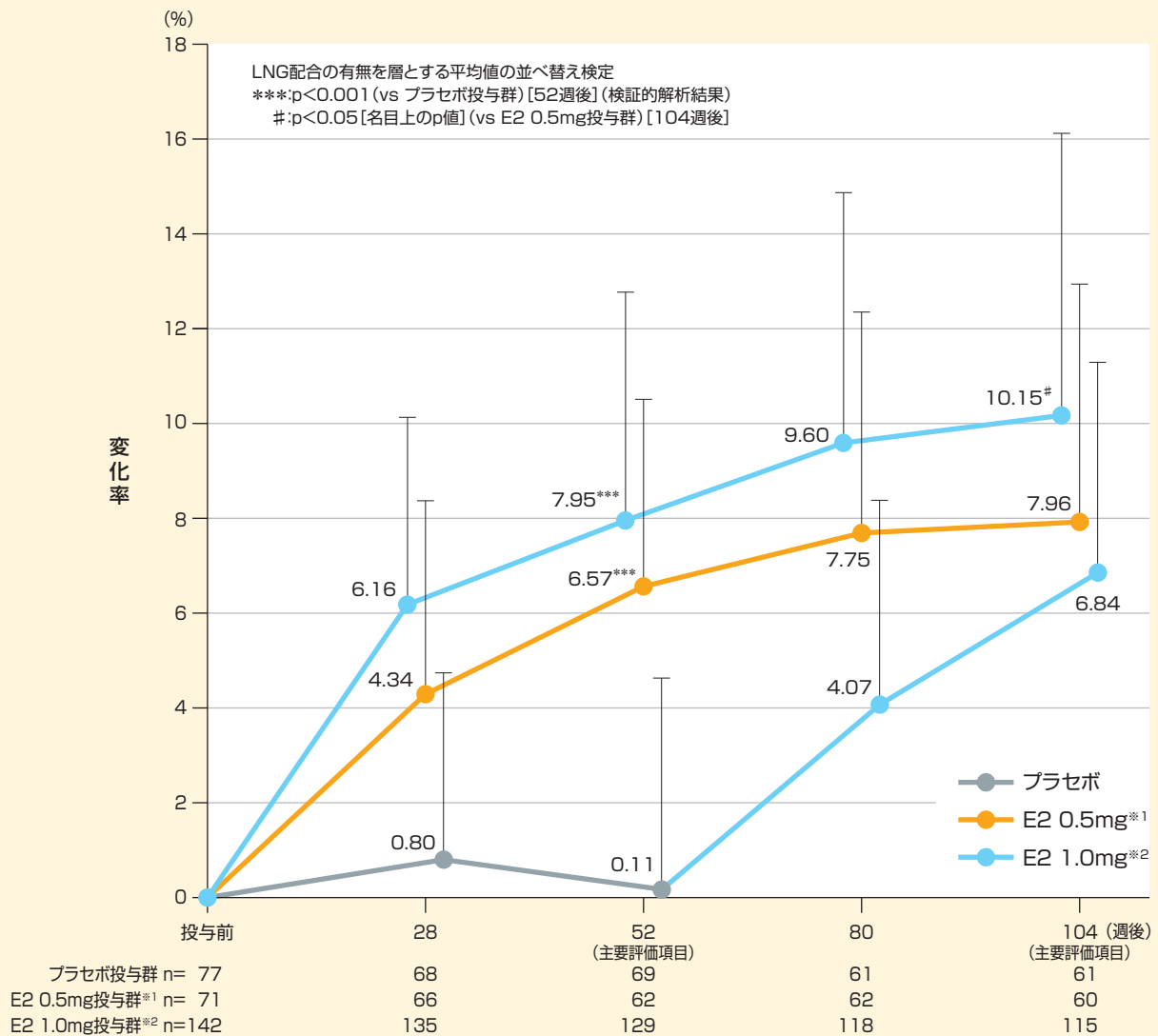
8.2 外国において、卵巣ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、本剤の使用にあたっては、患者に対し本剤のリスクとベネフィットについて十分な説明を行うとともに必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期使用を行わないこと。[15.1.2 参照]

●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%となり、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>



$$\text{腰椎骨密度変化率 (\%)} = \frac{(\text{投与後の骨密度} - \text{投与前の骨密度}) \times 100}{(\text{投与前の骨密度})}$$

平均値±標準偏差

※1:子宮摘出患者にはE2 0.5mg単剤、子宮を有する患者にはE2 0.5mg/LNG 0.04mgを投与
 ※2:子宮摘出患者にはE2 1.0mg単剤、子宮を有する患者にはE2 1.0mg/LNG 0.04mgを投与

注) 本剤の閉経後骨粗鬆症における承認用量は1日1回1.0mgである。



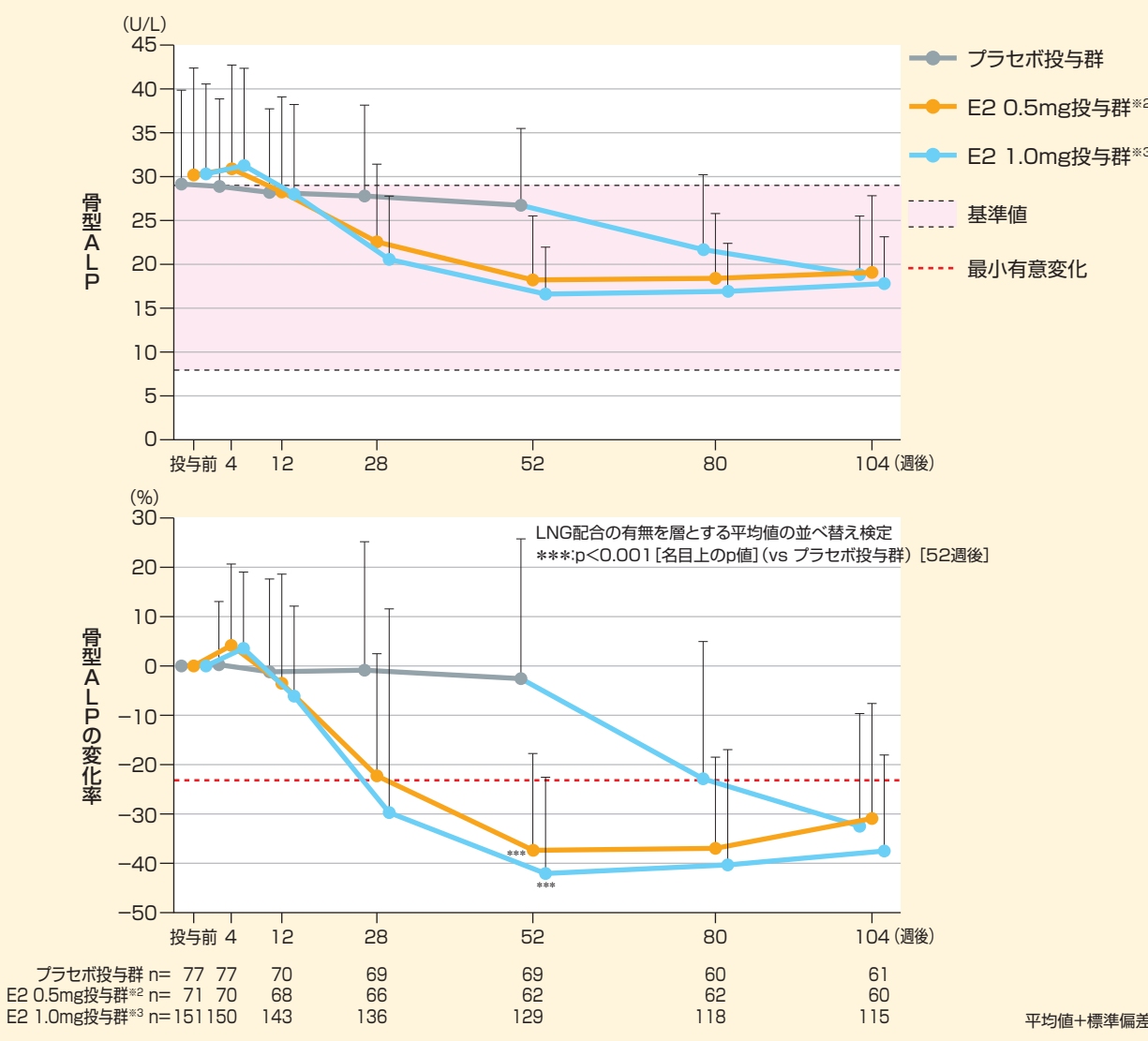
骨代謝マーカースの変化率 [副次評価項目]

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週後まで、閉経前女性の基準値の上限を超えていた実測値平均値は、12週後以降基準値内となった。

E2 1.0mg投与群の変化率は、28週後に最小有意変化^{*1}を超え、52週後ではプラセボ投与群と比較して改善した。

<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：子宮摘出患者にはE2 0.5mg単剤、子宮を有する患者にはE2 0.5mg/LNG 0.04mgを投与

※3：子宮摘出患者にはE2 1.0mg単剤、子宮を有する患者にはE2 1.0mg/LNG 0.04mgを投与

注) 本剤の閉経後骨粗鬆症における承認用量は1日1回1.0mgである。

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

<閉経後骨粗鬆症>

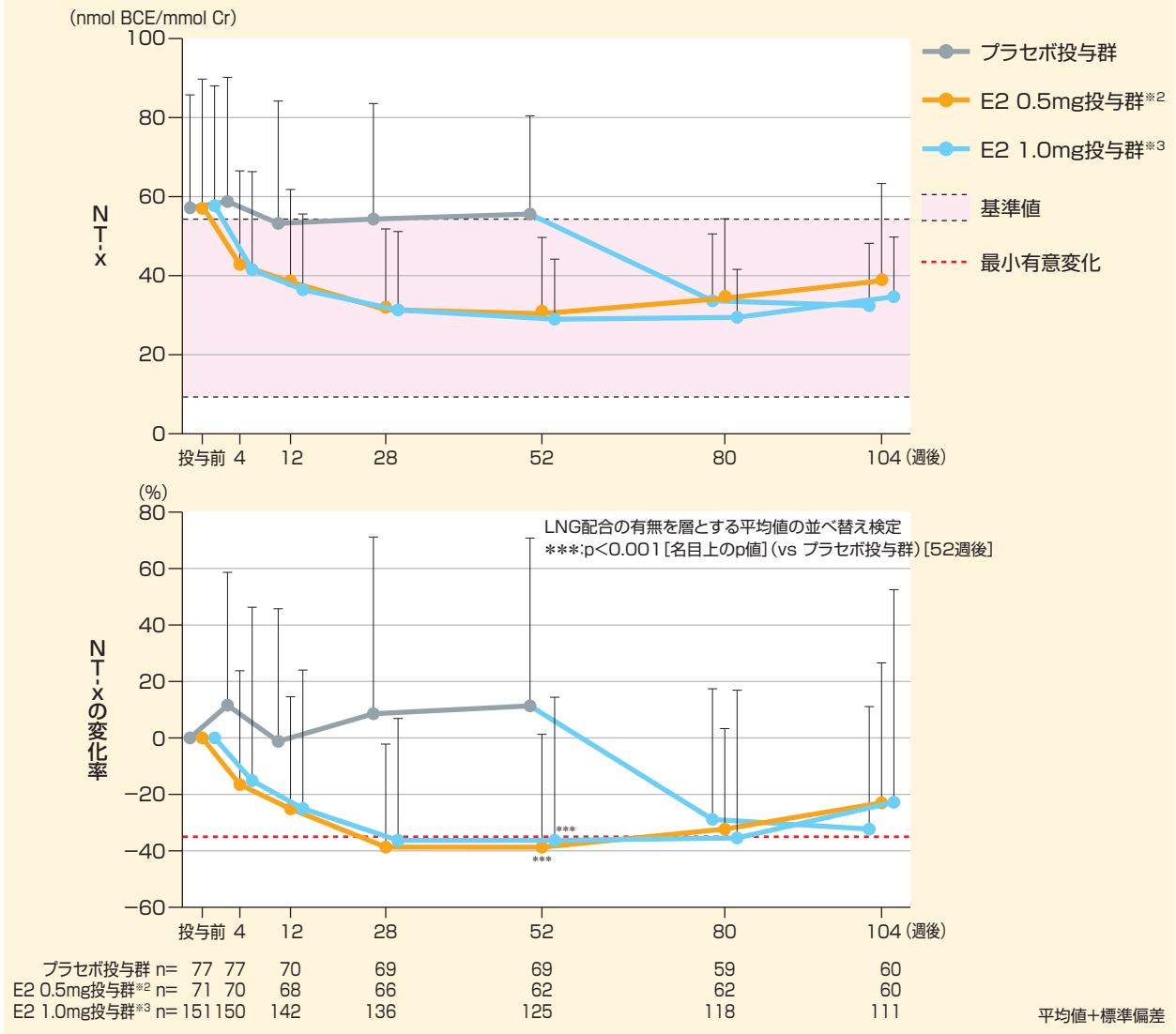
通常、成人に対しエストラジオールとして1日1回1.0mgを経口投与する。

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投与群の変化率は、28週後に最小有意変化^{*1}を超え、52週後ではプラセボ投与群と比べ改善した。

<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: 子宮摘出患者にはE2 0.5mg単剤、子宮を有する患者にはE2 0.5mg/LNG 0.04mgを投与

*3: 子宮摘出患者にはE2 1.0mg単剤、子宮を有する患者にはE2 1.0mg/LNG 0.04mgを投与

注) 本剤の閉経後骨粗鬆症における承認用量は1日1回1.0mgである。



●安全性

副作用（臨床検査値異常を含む）は、E2 1.0mgを単剤投与した総症例^{*1}56例中34例（60.7%）、E2 0.5mgを単剤投与した16例中9例（56.3%）、E2 1.0mg/LNG 40μg投与群の総症例^{*1}171例中117例（68.4%）、E2 0.5mg/LNG 40μg投与群57例中31例（54.4%）、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%）等であり、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、E2 1.0mg/LNG 40μg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 40μg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、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単剤投与群の2例（胃痛、胆のう炎各1例）及びE2 1.0mg/LNG 40μg投与群の1例（閉塞性動脈硬化症）に認められた。

中止に至った有害事象は、E2 1.0mg単剤投与群で性器出血^{*2}、子宮内膜増殖症^{*2}、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。また、E2 1.0mg/LNG 40μg投与群^{*3}では子宮出血7例、性器出血6例、乳房不快感、腹痛、悪心、胃痛が各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例ずつにみられ、E2 0.5mg/LNG 40μg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。

<国内後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験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 ^{*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
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%)
	膣分泌物	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+LNG 40μg投与 54例、及びE2 1.0mg単剤投与16例）を含める。

※2 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。

※3 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。

注）本剤の閉経後骨粗鬆症における承認用量はE2 1.0mgである。

6. 用法及び用量（一部抜粋）

〈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。

<国内後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験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%)
	蕁麻疹	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+LNG 40μg投与 54例、及びE2 1.0mg単剤投与 16例)を含める。

※2 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。

※3 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。

注) 本剤の閉経後骨粗鬆症における承認用量はE2 1.0mgである。



<国内後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験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+LNG 40μg投与 54例、及びE2 1.0mg単剤投与16例)を含める。

*2 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、治療薬投与開始後に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。

*3 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。

注) 本剤の閉経後骨粗鬆症における承認用量はE2 1.0mgである。

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

<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。

公知申請：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

注) 本剤の「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」の効能又は効果は公知申請に基づき承認された。紹介する承認時評価資料には承認外、国内未承認薬のデータが含まれるが、承認時評価資料であるので紹介する。

本剤の「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」の効能又は効果を追加する上で新たな臨床試験は実施していない。「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、公知申請が行われ効能又は効果が追加承認された。臨床評価には、日本生殖医学会による「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)、国内外の公表論文及び国内ガイドラインが用いられた。

●公知申請：生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

- 16) 承認時評価資料：Farquhar C, et al.: Cochrane Database Syst Rev. 2017; 5(5): CD006109
- 21) 承認時評価資料：Huirne JAF, et al.: Reprod Biomed Online. 2006; 13(2): 235-245
- 22) 承認時評価資料：Cédric-Durnerin I, et al.: Hum Reprod. 2007; 22(1): 109-116
- 23) 承認時評価資料：Kolibanakis EM, et al.: Hum Reprod. 2006; 21(2): 352-357
- 24) 承認時評価資料：Andersen AN, et al.: Hum Reprod. 2011; 26(12): 3413-3423
- 25) 承認時評価資料：Rombauts L, et al.: Hum Reprod. 2006; 21(1): 95-103
- 26) 承認時評価資料：Kim CH, et al.: Clin Exp Reprod Med. 2011; 38(4): 228-233
- 27) 承認時評価資料：大塚未砂子ほか：日本受精着床学会雑誌. 2011; 28(1): 46-53
- 28) 承認時評価資料：日本生殖医学会 学術委員会：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)

本剤は、承認審査過程で評価された資料等から、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が医学薬学上公知であると判断され承認に至った。本剤の個別試験の結果が評価されたわけではないため試験概要一覧として示す。本剤の使用が特定できなかった報告には、エストロゲン・プロゲステロン (EP) 配合剤又は経口エストロゲン製剤としてエストラジオール (E2) を使用した文献が含まれる。



承認審査過程で評価された試験の概要

試験名	デザイン	目的	投与群・症例数	評価項目
コクランレビュー ¹⁶⁾	RCT29試験の システマティック レビュー	卵巣刺激周期前のEP配合剤、プロゲステロン又はエストロゲンによる前処置が、ARTを受けている不妊カップルの妊娠アウトカムに影響を及ぼすかどうかを評価	4,701例	主要評価項目：生産（出生）率又は継続妊娠率、流産率 副次評価項目：臨床的妊娠率、多胎妊娠率、OHSS発生率、採卵数、ゴナドトロピンの投与日数、総ゴナドトロピン投与
	RCT ²¹⁾	IVF/ICSIにおいて、GnRHアンタゴニスト法の前処置としてのEP配合剤使用の有無が採卵数へ与える影響を検討する	EP配合剤群32例、 無処置群32例	主要評価項目：採卵数 副次評価項目：卵胞数、卵胞径、rFSH累積投与量、rFSH治療期間、胚数、妊娠率及び着床率、血清ホルモン濃度、子宮内膜厚、出血パターン
	RCT ²²⁾	GnRHアンタゴニスト法における3種類の薬剤による前処置が卵胞の成長及びホルモンプロファイルに与える影響を検討する	EP配合剤群21例、 プロゲステロン群23例、 E2群25例、無処置群24例	血清ホルモン値、卵胞数、卵巣表面積、卵胞径、子宮内膜厚、FSH投与量、キャンセル周期数、アンタゴニスト開始日、アンタゴニスト投与期間、hCG投与日、採卵数、移植数、採卵数あたりの妊娠率、生産数、採卵数あたりの生産率
	RCT ²³⁾	IVFにおいて、EP配合剤によるGnRHアンタゴニスト法の前処置が継続妊娠率に与える影響を評価する	EP配合剤群250例、 無処置群254例	主要評価項目：開始周期あたりの継続妊娠率 副次評価項目：刺激期間、ゴナドトロピン使用量、初期流産 その他の評価項目：卵胞数、子宮内膜
	RCT ²⁴⁾	GnRHアンタゴニスト法において、EP配合剤による前処置の有無ごとの調整卵巣刺激に対する反応性の予測因子を同定する。またこれら因子の周期間変動を特定する	EP配合剤群223例、 無処置群219例	主要評価項目：採卵数 副次評価項目：刺激8日目及びhCG投与日の11mm以上の卵胞数、総rFSH投与量、胚数、胚移植数、着床率、臨床的妊娠率、継続妊娠率

RCT：無作為化比較試験 EP：エストロゲン・プロゲステロン ART：生殖補助医療 OHSS：卵巣過剰刺激症候群 IVF：体外受精
ICSI：顕微授精（卵細胞質内精子注入法） GnRH：ゴナドトロピン放出ホルモン rFSH：遺伝子組換え卵巣刺激ホルモン E2：エストラジオール
FSH：卵巣刺激ホルモン hCG：ヒト絨毛性ゴナドトロピン

承認審査過程で評価された試験の概要 (続き)

試験名	デザイン	目的	投与群・症例数	評価項目
コクランレビュー ¹⁶⁾	RCT ²⁵⁾	IVF/ICSIにおいて、GnRHアンタゴニスト法の前処置としてのEP配合錠の効果の評価する	EP配合錠群117例、無処置アンタゴニスト法群117例、無処置ロング法群117例	主要評価項目：COC数、グレード1又は2の胚数 その他の評価項目：治療失敗率、LH上昇症例数、採卵数、受精率、着床率、継続妊娠率、有害事象
	RCT ²⁶⁾	IVF/ICSIでの卵巣刺激低反応患者におけるEP配合錠による前処置に続くGnRHアンタゴニスト法と、無処置のGnRHアンタゴニスト法及びロング法の有効性を比較する	EP配合錠群40例、無処置アンタゴニスト法群40例、無処置ロング法群40例	主要評価項目：採卵数 副次評価項目：rFSH総投与量及び投与期間、受精卵数、グレード1又は2の胚数、着床率、臨床的妊娠率、周期ごとの生産率
国内文献 ²⁷⁾	RCS	①ART卵巣刺激において、前周期ホルモン療法と前周期無処置を比較する。②排卵誘発方法、年齢によりホルモン療法の作用が異なるかを検討する	Kaufmann療法群* ①147周期②536例、低用量ピル群①80周期②303例、中用量ピル群①33周期②266例、無処置群①194周期②1,010例	血中FSH値、胞状卵胞数、胞状卵胞径、FSH/hMG投与日数、FSH/hMG総投与量、アンタゴニスト使用日数、採卵数、2PN数、新鮮胚移植あたりの妊娠率、胚盤胞到達率、良好胚率
国内使用実態調査 ²⁸⁾	記名式質問紙調査	生殖医療に係る医薬品の使用実態調査	—	—

*：経口CEEと経口プロゲステン製剤を使用

RCT：無作為化比較試験 IVF：体外受精 ICSI：顕微授精（卵細胞質内精子注入法） GnRH：ゴナドトロピン放出ホルモン EP：エストロゲン・プロゲステン
COC：卵丘細胞卵子複合体 LH：黄体形成ホルモン rFSH：遺伝子組換え卵巣刺激ホルモン RCS：後ろ向きコホート研究 ART：生殖補助医療
FSH：卵巣刺激ホルモン hMG：ヒト下垂体性腺刺激ホルモン PN：前核 CEE：結合型エストロゲン

4. 効能又は効果 (一部抜粋)

○生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

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]

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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。



●公知申請：凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期

- 29) 承認時評価資料：Shapiro BS, et al.: Fertil Steril. 2011; 96 (2): 344-348
 30) 承認時評価資料：Glujovsky D, et al.: Cochrane Database Syst Rev. 2020; 10 (10): CD006359
 31) 承認時評価資料：Kahraman S, et al.: J Assist Reprod Genet. 2019; 36 (3): 453-459
 32) 承認時評価資料：Wright KP, et al.: Reprod BioMed Online. 2006; 13 (3): 321-325
 17) 承認時評価資料：Saito K, et al.: Hum Reprod. 2019; 34 (8): 1567-1575
 33) 承認時評価資料：脇本栄子ほか：日本受精着床学会雑誌. 2010; 27 (1): 196-199
 28) 承認時評価資料：日本生殖医学会 学術委員会：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)

本剤は、承認審査過程で評価された資料等から、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が医学薬学上公知であると判断され承認に至った。本剤の個別試験の結果のみが評価されたわけではないため試験概要一覧として示す。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 (RCS) のみであり、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を使用した文献が含まれる。

承認審査過程で評価された試験の概要

試験名	デザイン	目的	投与群・症例数	評価項目
海外文献 ²⁹⁾	RCT	卵巣刺激後の新鮮胚移植とHT-FETの成功率を比較し、子宮内膜受容能を評価する	HT-FET*群70例、新鮮胚移植群67例	主要評価項目：胚移植あたりの臨床的妊娠率 その他の評価項目：採卵率、キャンセル率、妊娠率、継続妊娠率、早期流産率、移植胚盤胞数、着床率
コクランレビュー ³⁰⁾	RCT31試験のシステマティックレビュー	凍結胚又は提供卵子を用いた胚移植における有効性の高い子宮内膜調整法を、生産率を用いて評価する	5,426例	主要評価項目：生産率 副次評価項目：臨床的妊娠率、流産率、多胎妊娠率、キャンセル率、子宮内膜厚、その他の有害事象

*：ホルモン補充周期に経口E2 (E2吉草酸エステルを除く) を使用
 RCT：無作為化比較試験 HT：ホルモン補充周期 FET：凍結融解胚移植

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

承認審査過程で評価された試験の概要 (続き)

試験名	デザイン	目的	投与群・症例数	評価項目
海外文献 ³¹⁾	RCT	GnRHアゴニストを使用しない、非ドナーかつ単一胚盤胞によるFETにおいて、経皮エストロゲンと経口エストロゲン投与時の臨床的アウトカムを比較する	経皮E2群146例、 経口E2群156例	主要評価項目：プロゲステロン投与日の子宮内膜厚 副次評価項目：着床率、臨床的アウトカム
海外文献 ³²⁾	RCT	HT-FET又はmNC-FETによる子宮内膜調整における着床率、妊娠率及び子宮内膜厚を比較する	HT-FET*1群77例、 mNC-FET群86例	着床率、妊娠率、子宮内膜厚
国内文献 ¹⁷⁾	RCS	HT-FETとNC-FETにおける妊娠アウトカムの違いを明らかにする	HT-FET*2群75,474周期、 NC-FET群29,760周期	主要評価項目：産科合併症の発生率 副次評価項目：妊娠率、生産率、帝王切開、早産及び過期産、出生児アウトカム
国内文献 ³³⁾	RCS	HT-FETに使用するE2製剤の違いと臨床成績の関係を検討する	経皮E2剤群392周期、 本剤群170例	移植胚数、移植胚グレード、E2値、内膜厚、着床率、妊娠率、流産率
国内使用実態調査 ²⁸⁾	記名式質問紙調査	生殖医療に係る医薬品の使用実態調査	—	—

*1：ホルモン補充周期に経口E2 (E2吉草酸エステルを除く) を使用 *2：ホルモン補充周期に経口又は経皮エストロゲン製剤、注射又は経膈プロゲステロン製剤を使用

RCT：無作為化比較試験 GnRH：ゴナドトロピン放出ホルモン FET：凍結融解胚移植 E2：エストラジオール HT：ホルモン補充周期
mNC：修正した自然周期 RCS：後ろ向きコホート研究 NC：自然周期

4. 効能又は効果 (一部抜粋)

○凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期

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、本剤の投与の要否は、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]

6. 用法及び用量 (一部抜粋)

〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋)

〈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。



●安全性

承認審査過程で評価された資料において、本剤の安全性に関して評価可能な情報の記載は確認できなかった。

本剤の安全性に関しては、製品情報（ドラッグインフォメーション）の副作用の項及び臨床成績の国内後期第Ⅱ相臨床試験、国内後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の安全性の項を参照すること。

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³⁴⁾

閉経後の健康女性10例に、エストラジオール (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 (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。

<単回経口投与時の血漿中E2及びE1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 (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

平均値±標準偏差

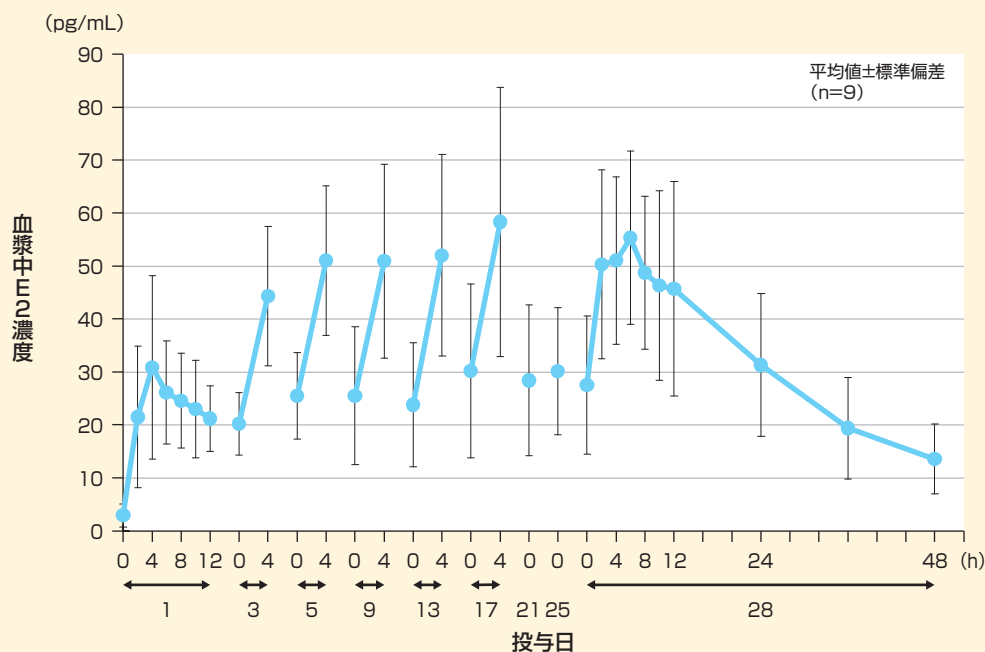
Cmax : 最高血漿中濃度、tmax : 最高血漿中濃度到達時間、AUC : 血漿中濃度曲線下面積、t_{1/2} : 消失半減期

2. 閉経後の健康女性における反復投与時の血中濃度³⁵⁾

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。

*トラフ濃度：投与前の最低血中濃度

<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>





<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>
Cmax (pg/mL)	E2 (9例)	33.08 ± 16.33	57.66 ± 17.20
	E1 (9例)	197.99 ± 57.38	485.60 ± 175.81
tmax (h)	E2 (9例)	6.22 ± 3.23	4.44 ± 1.94
	E1 (9例)	6.22 ± 2.73	4.22 ± 1.56
AUC (0-12h) (pg·h/mL)	E2 (9例)	276.10 ± 99.46	576.50 ± 187.02
	E1 (9例)	1,660 ± 560	4,300 ± 1,610

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

3. 更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者における血中濃度¹⁸⁾

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 (3.1pg/mL) から投与8週後 (又は中止時) で21.4pg/mL、1.0mg投与群 (71例) で投与前値 (2.3pg/mL) から45.0pg/mLに上昇し、いずれも閉経前女性の卵巣初期濃度 (20~60pg/mL) に到達していた。

<E2 0.5mg及び1.0mgを反復経口投与したときの平均血清中E2濃度 (pg/mL) >

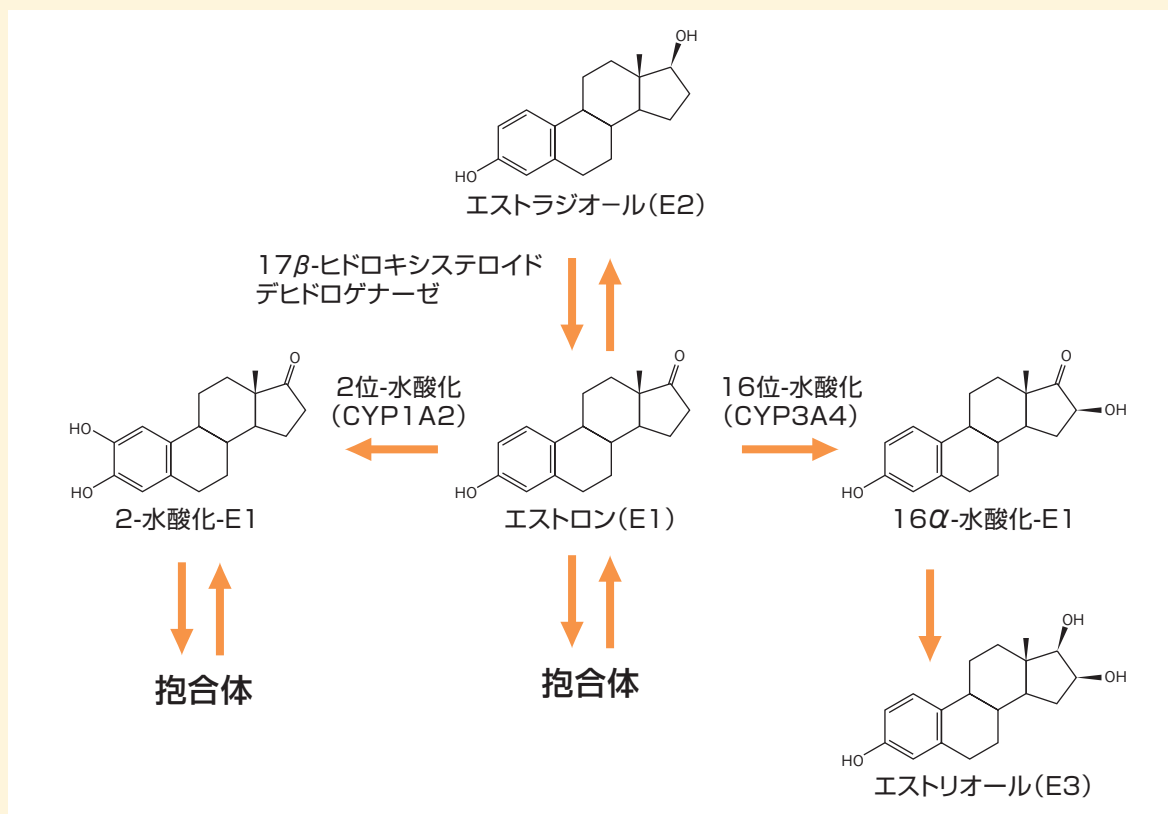
時期	E2 0.5mg投与群	E2 1.0mg投与群	プラセボ投与群
投与前	3.1 ± 8.6 (72)	2.3 ± 4.7 (71)	2.3 ± 6.8 (68)
8週後 (又は中止時)	21.4 ± 25.4 (72)	45.0 ± 45.5 (71)	6.4 ± 28.2 (67)

平均値±標準偏差
(): n

代謝 ^{36), 37)}

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、エストロン (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>



排泄 ³⁷⁾

尿中排泄 (外国人データ)

¹⁴C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。

6. 用法及び用量

〈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。



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³⁸⁾

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1 μg /ラット (2及び5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、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、30 μg /マウス (333.3、1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、経口)、 E2 0.03、0.1 μg /マウス (1、3.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、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 0.3 μg /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
腔、子宮重量	卵巢摘出ラット (n=8~12)	皮下	E2 0.3	14	E2 0.3 μg /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) 卵巢摘出成熟 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 μg /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 μg /ラット)
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 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
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、30 μg /マウス (0.33、1mg/kg、経口)、 E2 0.03、0.1 μg /マウス (1、3.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、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³⁸⁾

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

3. E2の骨保護作用³⁸⁾

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%)

4. E2の肝臓におけるエストロゲン活性³⁸⁾

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 8~1,000	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の血管運動神経症状^{39)、40)}

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)
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



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*)⁴¹⁾

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 2) 麻酔及び痙攣誘発作用 3) ヘキソバルビタール誘発睡眠 4) 痙攣 ① 電気刺激痙攣に対する抗痙攣作用 ② ペンテトラゾールの痙攣誘発に対する作用 5) 鎮痛作用 6) 体温	雌ラット (n=5)	経口	40	影響なし
	雌マウス (n=5)	経口	40	影響なし
	雄マウス (n=10)	皮下	0.39~100	影響なし
	雌マウス (n=7)	経口	40	影響なし
	雌マウス (n=7)	経口	40	影響なし
	雌マウス (n=7) 雄マウス (n=3)	経口 皮下	40 200~800	影響なし 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 ₂ , 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 血圧及び心拍数 HERGカリウム電流	麻酔雌ラット (n=5)	静脈内	0.4	影響なし
	覚醒雌ラット (n=8)	経口	0.5~50	影響なし
	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、BaCl₂: 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

毒性試験

1. 単回投与毒性試験 (ラット)⁴²⁾

エストラジオール (E2) 500、950、1,800、2,000mg/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: 1,800mg/kg) が認められた。最高用量の2,000mg/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 (ラット)

① 4週間反復経口投与試験⁴³⁾

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、アルカリフォ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、腔の偽妊娠様変化、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。

② 6ヵ月反復経口投与試験⁴⁴⁾

エストラジオール (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等が認められた。

3. 生殖発生毒性試験 (ラット・ウサギ)

① ラット妊娠前及び妊娠初期経口投与試験⁴⁵⁾

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。

② ラット器官形成期経口投与試験⁴⁶⁾

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。F₁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、F₂胎児に対する無毒性量は0.8mg/kgであった。

③ ウサギ器官形成期経口投与試験⁴⁷⁾

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。

④ ラット周産期及び授乳期経口投与試験⁴⁸⁾

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以上で膣開口の早期化、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。F₁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、F₂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。F₁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、F₂胎児に対する無毒性量は0.25mg/kg/日であった。

4. その他の特殊毒性 (マウス・ラット・ハムスター)

① 遺伝毒性

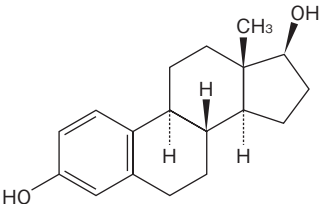
E2の遺伝毒性については既に多くの報告がある⁴⁹⁾ ことから新たな試験は実施しなかった。ステロイドホルモンの遺伝毒性に関する最近の報告では、E2、エストロン及びエストリオールは、ICH標準的組み合わせ試験において陰性であることが示されている⁴⁹⁾。E2の遺伝毒性に関して *in vitro* における結果は一貫していないものの、*in vivo* において変異原性を有するという明確な証拠はない。

② がん原性⁵⁰⁾

E2は子宮等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。



有効成分に関する理化学的知見

一般名称	エストラジオール (Estradiol)
化学名	Estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol
化学構造式	
分子式	C ₁₈ H ₂₄ O ₂
分子量	272.38
融点	175 ~ 180°C
性状	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>本品は硫酸に溶ける。</p> <p>本品は吸湿性である。</p>

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

製剤学的事項

製剤の安定性⁵¹⁾

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	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 ₆₅ 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 ²	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：36ヵ月



包装



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

関連情報

承認番号	22000AMX01595000
承認年月	2008年4月
薬価基準収載年月	2008年6月
販売開始年月	2008年9月
効能又は効果の追加承認年月	2008年10月 (閉経後骨粗鬆症)、2022年3月 (生殖補助医療における調節卵巢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)
国際誕生年月	2008年4月
再審査結果公示年月	2018年3月
統一商品コード	140錠 : 341107833
バーコード (JANコード)	140錠 : 4987341107833
新バーコード (GS1-RSSリミテッド)	140錠 : (01) 14987341107830

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

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(9573): 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 : Farquhar C, et al.: Cochrane Database Syst Rev. 2017; 5(5): CD006109 | B147385 |
| 17) 承認時評価資料 : Saito K, et al.: Hum Reprod. 2019; 34(8): 1567-1575 | B148775 |
| 18) 承認時評価資料 : 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] | B086972 |
| 19) 承認時評価資料 : Terauchi M, et al.: Arch Gynecol Obstet. 2012; 285(6): 1647-1656 | B076075 |
| 20) 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] | B087825 |
| 21) 承認時評価資料 : Huirne JAF, et al.: Reprod Biomed Online. 2006; 13(2): 235-245 | B151029 |
| 22) 承認時評価資料 : Cédric-Durnerin I, et al.: Hum Reprod. 2007; 22(1): 109-116 | B151031 |
| 23) 承認時評価資料 : Kolibianakis EM, et al.: Hum Reprod. 2006; 21(2): 352-357 | B151035 |
| 24) 承認時評価資料 : Andersen AN, et al.: Hum Reprod. 2011; 26(12): 3413-3423 | B151036 |
| 25) 承認時評価資料 : Rombauts L, et al.: Hum Reprod. 2006; 21(1): 95-103 | B151037 |
| 26) 承認時評価資料 : Kim CH, et al.: Clin Exp Reprod Med. 2011; 38(4): 228-233 | B151038 |
| 27) 承認時評価資料 : 大塚未砂子ほか : 日本受精着床学会雑誌. 2011; 28(1): 46-53 | B085242 |
| 28) 承認時評価資料 : 日本生殖医学会 学術委員会 : 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) | ————— |
| 29) 承認時評価資料 : Shapiro BS, et al.: Fertil Steril. 2011; 96(2): 344-348 | B148768 |
| 30) 承認時評価資料 : Glujovsky D, et al.: Cochrane Database Syst Rev. 2020; 10(10): CD006359 | B148770 |
| 31) 承認時評価資料 : Kahraman S, et al.: J Assist Reprod Genet. 2019; 36(3): 453-459 | B148773 |
| 32) 承認時評価資料 : Wright KP, et al.: Reprod BioMed Online. 2006; 13(3): 321-325 | B148774 |
| 33) 承認時評価資料 : 脇本栄子ほか : 日本受精着床学会雑誌. 2010; 27(1): 196-199 | B034451 |
| 34) 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)] | B087826 |
| 35) 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)] | B087827 |
| 36) Kuhl H, et al.: Maturitas. 1990; 12(3): 171-197 | B033476 |
| 37) Sandberg AA, et al.: J Clin Invest. 1957; 36(8): 1266-1278 | B033497 |
| 38) 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] | B087828 |
| 39) Berendsen HH, et al.: Eur J Pharmacol. 2001; 419(1): 47-54 | B033857 |
| 40) Berendsen HH, et al.: Eur J Pharmacol. 2003; 482(1-3): 329-333 | B033859 |
| 41) 承認時評価資料 : バイエル薬品社内資料 [一般薬理試験] | B086977 |
| 42) 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] | B086978 |
| 43) 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] | B086979 |
| 44) 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] | B086980 |
| 45) 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] | B086981 |
| 46) 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] | B086982 |
| 47) 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] | B086983 |
| 48) 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] | B086984 |
| 49) Joosten HF, et al.: Toxicol Lett. 2004; 151(1): 113-134 | B033664 |
| 50) IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum. 1979; 21: 279-326 | B033867 |
| 51) 承認時評価資料 : バイエル薬品社内資料 [製剤の安定性] | B152885 |



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
フリーダイヤル 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。

ジュリナ錠 電子添文



(01)14987341107465

「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



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)