

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

結合型エストロゲン製剤

結合型エストロゲン錠

処方箋医薬品

プレマリン[®]錠0.625mg

PREMARIN[®] TABLETS 0.625mg

剤形	錠剤（糖衣錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中 結合型エストロゲン0.625 mg
一般名	和名：結合型エストロゲン（JAN） 洋名：Conjugated Estrogens
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：1999年 3月 9日 薬価基準収載年月日：1965年12月 1日 販売開始年月日：1999年 8月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本IFは2022年10月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

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

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

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

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	13
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	13
VII. 薬物動態に関する項目	14
1. 血中濃度の推移	14
2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 母集団（ポピュレーション）解析	15
4. 吸収	15
5. 分布	16
6. 代謝	16
7. 排泄	17
8. トランスポーターに関する情報	17
9. 透析等による除去率	17
10. 特定の背景を有する患者	17
11. その他	17

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18
1. 警告内容とその理由	18
2. 禁忌内容とその理由	18
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19
5. 重要な基本的注意とその理由	19
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20
7. 相互作用	23
8. 副作用	24
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
10. 過量投与	26
11. 適用上の注意	26
12. その他の注意	26
IX. 非臨床試験に関する項目	29
1. 薬理試験	29
2. 毒性試験	29
X. 管理的事項に関する項目	31
1. 規制区分	31
2. 有効期間	31
3. 包装状態での貯法	31
4. 取扱い上の注意	31
5. 患者向け資材	31
6. 同一成分・同効薬	31
7. 国際誕生年月日	31
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	32
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	32
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
11. 再審査期間	32
12. 投薬期間制限に関する情報	32
13. 各種コード	32
14. 保険給付上の注意	32
XI. 文献	33
1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	33
XII. 参考資料	34
1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34
XIII. 備考	36
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	36
2. その他の関連資料	37

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

結合型エストロゲンの起源は1929年アメリカでのGlimm & Wadehnによる通常の有機溶媒では抽出されない水溶型で尿中に排泄されるエストロゲンとしての発見にある。その後、妊馬尿を抽出源としてGrantらが医薬品として開発し、1941年から市販された。

本剤は内分泌学的補充療法に使用される他、止血作用を有する薬剤であり、本邦ではアイヤースト・ラボラトリー（米）（現米国ファイザー社）との提携のもと、1964年東洋醸造株式会社（現旭化成ファーマ株式会社）が0.625 mg錠及び1.25 mg錠の承認を取得し、旭化成ファーマ株式会社が国内向け製品の製造を行っていたが、本剤の世界的な規格の統一化を目的として、1999年日本ワイズレダリー株式会社（現ファイザー株式会社）が0.625 mg錠の承認を取得した。

その後、一部処方変更で溶出性を改良した新製剤が2013年12月27日に承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は天然の結合型エストロゲン製剤で、経口投与においても高いエストロゲン活性を示す。
（「II-3. 構造式又は示性式」及び「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(2) 機能性子宮出血に対してエストロゲンのアンバランスを是正し、すみやかな止血効果を発揮する。

（「V-5. (7) その他」の項参照）

(3) 卵巣欠落症状、更年期障害に対して中枢系に作用し、自律神経系の異常を正す。

（「V-5. (7) その他」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

プレマリン錠 0.625 mg

(2) 洋名

PREMARIN TABLETS 0.625 mg

(3) 名称の由来

妊馬尿 (Pregnant mare urine) からの抽出物

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

結合型エストロゲン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Estrogens, Conjugated (JAN)

Conjugated Estrogens (USAN)

(3) ステム (stem)

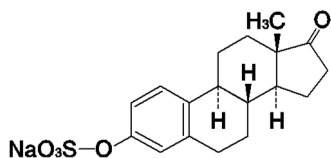
不明

3. 構造式又は示性式

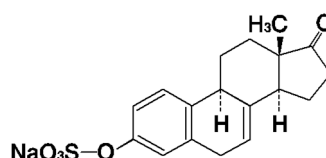
プレマリンは、結合型エストロゲンと呼ばれる天然水溶性のエストロゲン複合体で、主としてエストロン硫酸エステルナトリウム、エクイリン硫酸エステルナトリウム、17 α -ジヒドロエクイリン硫酸エステルナトリウムからなる混合物である。

<参考>

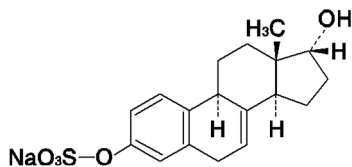
エストロン硫酸エステルナトリウム



エクイリン硫酸エステルナトリウム



17 α -ジヒドロエクイリン硫酸エステルナトリウム



4. 分子式及び分子量

<参考>

	分子式	分子量
エストロン硫酸エステルナトリウム	$C_{18}H_{21}O_5SNa$	372.42
エクイリン硫酸エステルナトリウム	$C_{18}H_{19}O_5SNa$	370.40
17 α -ジヒドロエクイリン硫酸エステルナトリウム	$C_{18}H_{21}O_5SNa$	372.42

5. 化学名（命名法）又は本質

混合物のため記載なし

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄褐色の粉末である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：240～243℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各条件下での経時変化（残存率）

保存条件	保存期間	保存形態*	結果
室温	90日	無色瓶、密栓	規格内
37℃	90日	無色瓶、密栓	規格内
45℃	90日	無色瓶、密栓	規格内
30℃、80%RH	90日	無色瓶、密栓	規格内

上の表の通り、いずれの保存条件下においても含量の低下はなく、安定であった。

*注射用バイアルに結合型エストロゲンとして 20.0 mg に相当する粉末を充填し、ゴム栓をした後アルミキャップで完全にシールして保存。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ガスクロマトグラフィー

定量法：ガスクロマトグラフィー

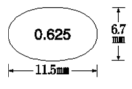


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（糖衣錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形			色調等	重量
	上面	下面	側面		
プレマリン錠 0.625 mg				白色 糖衣錠	216 mg

(3) 識別コード

表示部位：錠剤、PTP シート

表示内容：0.625

(4) 製剤の物性

崩壊試験（日局第1液）：37～55分

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	プレマリン錠 0.625 mg
有効成分	1錠中 結合型エストロゲン 0.625 mg
添加剤	乳糖水和物、第三リン酸カルシウム、結晶セルロース、粉末セルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 400、酸化チタン、ポリソルベート 80、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

測定項目：性状（外観）、類縁物質、水分、溶出性、含量

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
加速試験	40°C/75%RH	PTP 包装+ピロー包装	6 ヶ月	規格内
光安定性試験総	総照度 120 万 Lux・h 以上 総近紫外 放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	PTP 包装		規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

方法：日局一般試験法溶出試験法第 2 法（パドル法）により試験を行う。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

140錠 [14錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

卵巣欠落症状、卵巣機能不全症、更年期障害、膣炎（老人、小児および非特異性）、機能性子宮出血

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

結合型エストロゲンとして、通常成人 1 日 0.625～1.25 mg を経口投与する。
機能性子宮出血又は膣炎に対しては、1 日 0.625～3.75 mg を経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

2009 年 4 月より前の承認であるため、該当しない。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

②比較試験¹⁾

<参考>

試験デザイン	ランダム化、二重盲検群間比較試験
目的	子宮癌術後の両側卵巢欠落症状に対する有効性を、プラセボと比較し評価する
対象	子宮癌で両側卵巢摘出後の卵巢欠落症状を訴えた患者 53 例
使用薬剤	(治験薬) 結合型エストロゲン 0.625 mg (対照薬) プラセボ
投与方法	1 日 1 回午前中に 2 錠内服、前服薬期間 3 週間
主な登録基準	子宮がんのため両側卵巢を剔出後、卵巢欠落症状（自律神経失調様愁訴）を訴え、下記条件を満たす外来受診患者 1) 術前に月経があった 2) 術後6ヵ月を経過している 3) 過去1ヵ月間欠落症に対し、薬物治療を行っていない
主な除外基準	1) 癌が再発している患者 2) 急性、慢性の器質的疾患を持ち、主治医が不相当と認めた患者 等
評価項目	・患者への問診（健康状態、気分等の改善の程度）の結果を著効・有効・やや有効・無効の4段階に分類した。 ・鹿大方式による「現在の訴え」の症状の改善を中心に、健康調査、テラー不安検査、モーズレイ人格検査を参考に担当医が総合判定を行い、有効・無効の2段階に分類した。
効果判定 症例数	プレマリン投与群 26 例 プラセボ投与群 27 例 脱落 12 例（再来せず、対象外疾患）
結 果	心理状態の正常な患者において、プレマリン群はプラセボ群に比して有意に高い改善率であった。又、プレマリン投与群では心理状態の異常な患者に比し心理状態の正常な患者は、有意の差をもって卵巢欠落症状の改善効果を示している。
安全性の情報	プレマリン投与群、プラセボ投与群の全例に臨床検査及び自覚症状より副作用を認めたものはなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

総症例 1,335 例における臨床成績の概要は次のとおりである。

1. 更年期障害、卵巣欠落症状

更年期障害及び卵巣摘除術後などの卵巣欠落症状を呈する 705 例に対する有効率は、55.7% (393/705) であり、特に潮紅感、のぼせ、不眠、めまい及び発汗などに高い改善率が認められた。

2. 卵巣機能不全症

第 1 度無月経、第 2 度無月経、無排卵周期症などの不妊症 167 例（結合型エストロゲン注射剤併用 78 例を含む）に対する排卵率は 34.1% (57/167) であった。

3. 老人性膣炎

老人性膣炎 121 例に対する有効率は 81.8% (99/121) であった。

4. 機能性子宮出血

機能性子宮出血 342 例（結合型エストロゲン注射剤併用 127 例を含む）に対する有効率は 88.3% (302/342) であった。

<参考>

1. 更年期障害

更年期障害 199 例を対象とした検討では、CMI (Cornell Medical Index) 健康調査表（阿部変法）による神経症型 32 例を除いた 167 例で、0.625 mg/日で 36.7%、1.25 mg/日で 61.2% の愁訴の改善が認められた。²⁾

2. 老人性膣炎

老人性膣炎 17 例に 1 日 2.5 mg、14 日間投与した結果、自覚症状（帯下感、そう痒、出血）及び他覚症状（帯下症状・量、膣壁所見、膣内清浄度・細菌）の改善が認められた。³⁾

3. 機能性子宮出血

機能性子宮出血 23 例に 1 日 1.25 mg を投与した結果、3 日までに 69%、4 日までに 91% の症例で止血効果が認められた。⁴⁾

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

エストラジオール系薬剤： エチニルエストラジオール、エストラジオール安息香酸エステル、ウンデシレン酸エストラジオール^{注)}、シピオン酸エストラジオール^{注)}

エストリオール系薬剤： エストリオール、プロピオン酸エストリオール^{注)}、エストリオール-3-ベンゾエート-16, 17-ジアセテート^{注)}

スチルベストロール系薬剤： スチルベストロールジフosphate (フosphateエストロール)^{注)}、ジエチルスチルベストロールスルホン酸カリウム^{注)}

ヘキストロール系薬剤： ヘキストロール^{注)}

注) 国内未承認薬である。

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

子宮、卵巣、膣、乳腺、性中枢などのエストロゲンレセプターに結合し、作用が出現すると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

エストロゲン作用

1) 膣スメアに対する作用

本剤は、Allen-Doisy 法によると、 17β -estradiol 硫酸塩の 1/2.5 (ラット：皮下)、1/1.5 (ラット：経口) の活性を有し、マウスでは本剤の方が強い活性を示す。⁵⁾

2) 子宮に対する作用

子宮重量を 100% 増加させる本剤の活性は、 17β -estradiol 硫酸塩の 1/5 (ラット：皮下)、1/2.5 (ラット：経口)、1/25 (マウス：皮下)、4 倍 (マウス：経口) であり、経口投与時で高い活性を示す。⁵⁾

3) ゴナドトロピン抑制作用

本剤は、 17β -estradiol 硫酸塩の 1/6 (ラット：経口) の活性を示す。⁵⁾

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康閉経後女性 72 例に結合型エストロゲン 1.25 mg (プレマリン錠 0.625 mg 2 錠) を空腹時に単回経口投与したとき、非抱合型エストロゲンであるエストロン (ベースラインで補正) 及びエクイリンは、それぞれ投与後 9 及び 6 時間で最高血漿中濃度 (C_{max}) に達し、消失半減期 ($t_{1/2}$) は 14 及び 9 時間であった。⁶⁾

図 非抱合型エストロゲンの血漿中濃度推移
(平均値+標準偏差)

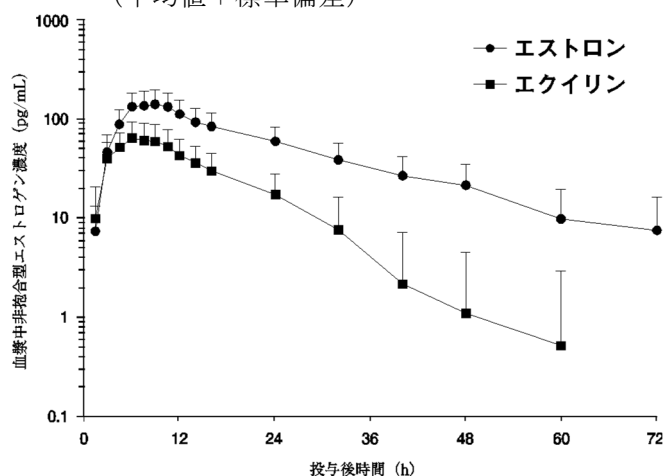


表 非抱合型エストロゲンの薬物動態パラメータ

	T_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
エストロン	9.0 (4.5-24.0)	148.2 (37)	3229 (36) ^{a)}	14.2 (4.5) ^{a)}
エクイリン	6.0 (3.0-10.5)	66.9 (42)	1263 (41) ^{b)}	9.3 (3.0) ^{b)}

N=72 (^{a)} N=59、^{b)} N=36)、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は幾何平均値 (変動係数%)、 T_{max} は中央値 (範囲)、 $t_{1/2}$ は算術平均値 (標準偏差)

注) 本邦で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果> 卵巣欠落症状、卵巣機能不全症、更年期障害、膣炎 (老人、小児および非特異性)、機能性子宮出血
<用法及び用量> 結合型エストロゲンとして、通常成人 1 日 0.625~1.25mg を経口投与する。機能性子宮出血又は膣炎
に対しては、1 日 0.625~3.75mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>

結合型エストロゲンの主要成分であるエクイリン硫酸 Na 及びエストロン硫酸 Na を経口投与し、エストロゲンを遊離型、グルクロン酸抱合型、硫酸抱合型に分画して測定した結果、毎日の排泄のうち 50～80%がグルクロン酸分画、5～20%が硫酸分画に認められている。⁷⁾

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

＜参考＞

外科的に去勢された女性に対し、結合型エストロゲン 2.5 mg を経口投与した場合、投与後 24 時間及び 48 時間でもかなりの量が尿中に排泄され、特にエストリオール分画の増加傾向が認められた。1 時間あたりの排泄量は、最初 12 時間は約 0.5 μ g、24 時間後約 4 μ g、48 時間後約 2 μ g である。⁸⁾

外国人のデータであるが、結合型エストロゲンを 1.25 mg/日、閉経後の女性 3 例に連日経口投与し、尿中エストロゲン及びその代謝物の排泄が定常状態（投与開始後 17～19 日）に至った時点での尿中排泄率（投与 24 時間）は、17 α -エストラジオール 48.6%、エストロン 25.5%、17 α -ジヒドロエクイレニン 16.3%が主なものであった。⁹⁾

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

注) 本邦で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

＜効能又は効果＞卵巣欠落症状、卵巣機能不全症、更年期障害、膣炎（老人、小児および非特異性）、機能性子宮出血

＜用法及び用量＞結合型エストロゲンとして、通常成人 1 日 0.625～1.25mg を経口投与する。機能性子宮出血又は膣炎に対しては、1 日 0.625～3.75mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 エストロゲン依存性腫瘍（例えば乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者〔腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。〕〔8.2 参照〕
- 2.2 乳癌の既往歴のある患者〔8.2 参照〕
- 2.3 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〕
- 2.4 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〔11.1.1、15.1.3、15.1.4 参照〕
- 2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5.1 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。〕〔8.2 参照〕
- 2.9 未治療の子宮内膜増殖症のある患者〔子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合がある。〕〔8.2 参照〕

<解説>

- 2.1 ヒトにおいてエストロゲン剤が乳癌及び子宮内膜癌の危険率を上昇させるとの報告がある。¹⁰⁾
- 2.2 外国において、乳癌の既往の有無によるホルモン補充療法の乳癌発症リスクの違いについての疫学調査の結果、乳癌の既往を有する女性では既往の無い女性に比べ、乳癌発症リスクが高かったことが報告されたため記載した。
- 2.4 エストロゲンの高投与量の使用が血栓性静脈炎、肺塞栓症の危険率を上昇させることが示されている。¹⁰⁾
- 2.7 外国において、肝疾患のある患者ではエストロゲンの代謝を減少させ、遊離ホルモン値が上昇することが報告され、また、エストロゲンは胆汁うっ滞を引き起こし、胆汁うっ滞性黄疸に至る可能性があることも報告されたため記載した。
- 2.8 診断の確定していない異常性器出血のある患者は、子宮内膜癌による異常性器出血であることも考えられることから、癌でないことを確認した上で本剤を投与する必要があるため、診断の確定しない場合は禁忌とした。
- 2.9 細胞異型を伴う子宮内膜増殖症は子宮体癌の前駆病変の可能性のあることから、2011年11月に、エストロゲン作用を有する他の製剤において、細胞異型を伴うか否かの判断がされていない未治療の子宮内膜増殖症患者も含め禁忌とされた。今般、エストロゲン作用を有する製剤全般に対して、同様の禁忌を追記するよう指示があり記載した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

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、本剤の投与にあたっては、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、漫然と長期投与を行わないこと。[15.1.2、15.1.7 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、2.2、2.8、2.9、9.1.1、9.1.2、9.1.7 参照]

8.3 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。[9.1.6、11.1.1 参照]

- ・血栓症の初期症状

- 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、四肢麻痺等）、急性視力障害等

- ・血栓症のリスクが高まる状態

- 体を動かさない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等

<解説>

8.2 病歴（特に乳癌、子宮内膜癌）や家族素因（特に乳癌）等の問診を行い、本剤投与の適応と禁忌について考慮する。

長期間のエストロゲン療法により、乳癌、子宮内膜癌のリスクが上昇するとの報告があるので、これら癌の早期発見のため、定期的な検診を行い、特に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こと。

8.3 本剤による「血栓症」の副作用が報告されたため、血栓症の初期症状、リスクの高まる状態について注意を喚起した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 子宮内膜症のある患者

症状を悪化させるおそれがある。 [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 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、心疾患を悪化させるおそれがある。

9.1.4 てんかんの患者

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 手術前4週以内又は長期臥床状態の患者

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。血液凝固能が亢進し、血管系の副作用の危険性が高くなるおそれがある。 [8.3、11.1.1 参照]

9.1.7 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。 [8.2 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 片頭痛の患者

症状を悪化させるおそれがある。前兆を伴う片頭痛は虚血性脳卒中を有するおそれがある。

9.1.10 思春期前の患者

卵胞ホルモン剤の投与により骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。 [9.7 参照]

<解説>

9.1.3 エストロゲンは体液貯留の原因となることがあるため、心疾患の悪化をきたすおそれがある。¹⁰⁾

9.1.6 外国において、経口避妊剤を6ヵ月間服用後中止し、服用前、服用6ヵ月目（中止時点）、中止後1、2、4、6、8、12週に血液凝固系検査を行った結果、凝固系検査値が服用前値に回復するには服用中止後4週間は必要であったことから、手術の4週間前には経口避妊剤を服用すべきでないことが報告されている。¹¹⁾ また、長期臥床状態の患者では血栓症のリスクが高まることが知られている。

9.1.9 前兆の有無に関わらず片頭痛の症状を悪化させる可能性があることと、前兆を伴う片頭痛の患者は虚血性脳卒中のリスクがあることを注意喚起することとした。¹²⁾

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎疾患又はその既往歴のある患者

エストロゲンの過量投与では体液貯留を来し、腎疾患を悪化させるおそれがある。

<解説>

9.2.1 エストロゲンは体液貯留の原因となることがあるため、腎疾患の悪化をきたすおそれがある。¹⁰⁾

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

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

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

肝障害を悪化させるおそれがある。

<解説>

9.3.1 「VIII-2. 禁忌内容とその理由 2.7」の項参照

9.3.2 肝障害のある患者ではエストロゲンが十分に代謝されないことがある。¹⁰⁾

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。[2.6 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、児の成長後膣上皮及び子宮内膜の癌性変性を示唆する結果が報告されている。また、新生児に投与した場合、児の成長後膣上皮の癌性変性を認めたとの報告がある。

<解説>

妊娠マウスに卵胞ホルモン 0.01 mg/kg、0.02 mg/kg を経口投与した場合、0.02 mg/kg 投与で児の膣上皮の持続性角化¹³⁾、著しい子宮内膜上皮の増殖¹⁴⁾を認めた。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

[9.1.10 参照]

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
イプリフラボン	エストロゲン作用（帯下、不正出血、経血量の変化等）が増強する可能性がある。	エストロゲンの作用を増加させる。
血糖降下剤 グリベンクラミド グリクラジド アセトヘキサミド等	血糖降下剤の作用が減弱することがあるので、併用する場合には血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意すること。	エストロゲンは耐糖能を低下させ、血糖を上昇させる作用が認められている。
副腎皮質ホルモン プレドニゾン等	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	エストロゲンはこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
ソマトロピン（遺伝子組換え）	成長ホルモンの作用が抑制されることがある。成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者に併用する場合は、ソマトロピンの増量を検討すること。	エストロゲンが IGF- I 産生を抑制するため。
ソムアトロゴン（遺伝子組換え）	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	

<解説>

○副腎皮質ホルモン

本剤は副腎皮質ホルモンの代謝を抑制し、作用を増強するとの報告に基づき記載した。¹⁵⁾

○ソムアトロゴン（遺伝子組換え）

ソムアトロゴン（遺伝子組換え）（エヌジェンラ皮下注ペン）の「10.2 併用注意」の項に経口エストロゲンが記載されたため、本剤の「10.2 併用注意」の項にもソムアトロゴン（遺伝子組換え）を追記し、注意喚起を行うこととした。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症（頻度不明）

血栓症あるいは血栓塞栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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、四肢麻痺等）、急性視力障害等の初期症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔2.3、2.4、8.3、9.1.6 参照〕

<解説>

従前より「重大な副作用」の項に「血栓症」を記載していたが、本剤による「血栓症」の副作用が報告されたことから、注意をより喚起するため事務連絡が出された。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
電解質代謝 ^{注1)}	ナトリウムや体液の貯留（浮腫、体重増加等）
生殖器	帯下増加、不正出血、経血量の変化
乳房	乳房痛、乳房緊満感
過敏症	発疹、蕁麻疹、血管浮腫
消化器	腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振、膵炎
皮膚	色素沈着、脱毛
精神神経系	頭痛、めまい
肝臓	肝機能障害（AST、ALT、A1-P 上昇等）
呼吸器	呼吸困難
循環器	血圧低下

注1) 特に大量継続投与によりあらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

◆項目別副作用発現率及び臨床検査値異常（副作用として）一覧（参考）

	国内（58論文）		国外（54論文）		計		
	男	女	男	女	男	女	計
調査症例数	53	2077	555	3747	608	5824	6432
副作用発現件数	10	236	365	580	375	816	1191
副作用の種類	副作用発現件数（%）						
過敏症		11		4		15	15
発疹・じんま疹		11 (0.53)		4 (0.11)		15 (0.26)	15 (0.23)
精神神経系		6		61		67	67
頭痛		1 (0.05)		35 (0.93)		36 (0.62)	36 (0.56)
めまい				6 (0.16)		6 (0.10)	6 (0.09)
傾眠		3 (0.14)		9 (0.24)		12 (0.21)	12 (0.19)
いらいら				2 (0.05)		2 (0.03)	2 (0.03)
不眠		1 (0.05)				1 (0.02)	1 (0.02)
無力感		1 (0.05)		3 (0.08)		4 (0.07)	4 (0.06)
悪夢				1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
知覚異常				1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
夜間の足の痙攣				4 (0.11)		4 (0.07)	4 (0.06)
子宮		134		87		221	221
消退出血		85 (4.09)		52 (1.39)		137 (2.35)	137 (2.13)
子宮不正出血		7 (0.34)		2 (0.05)		9 (0.15)	9 (0.14)
性器出血		27 (1.30)		28 (0.75)		55 (0.94)	55 (0.86)
月経困難増悪		1 (0.05)		1 (0.03)		2 (0.03)	2 (0.03)
月経不順		7 (0.34)		2 (0.05)		9 (0.15)	9 (0.14)
性器分泌物増加		5 (0.24)		1 (0.03)		6 (0.10)	6 (0.09)
性器分泌物停滞				1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
帯下増加		1 (0.05)				1 (0.02)	1 (0.02)
生理量減少		1 (0.05)				1 (0.02)	1 (0.02)
乳房	10	44	197	324	207	368	575
乳腺炎				62 (1.65)		62 (1.06)	62 (0.96)
乳房疼痛・緊張		22 (1.06)	9 (1.62)	179 (4.78)	9 (1.48)	201 (3.45)	210 (3.26)
乳房大のう腫				41 (1.09)		41 (0.70)	41 (0.64)
乳房肥大	1 (1.89)		6 (1.08)	9 (0.24)	7 (1.15)	9 (0.15)	16 (0.25)
乳房過敏	5 (9.43)	22 (1.06)	6 (1.08)	12 (0.32)	11 (1.81)	34 (0.58)	45 (0.70)
乳房着色				21 (0.56)		21 (0.36)	21 (0.33)
女性化乳房	4 (7.55)		179 (31.7)		180 (29.6)		180 (2.80)
電解質			2	27	2	27	29
浮腫			2 (0.36)	25 (0.67)	2 (0.33)	25 (0.43)	27 (0.42)
高カルシウム血症				2 (0.05)		2 (0.03)	2 (0.03)
消化器		35	1	40	1	75	76
胃腸障害		24 (1.16)		1 (0.03)		25 (0.43)	25 (0.39)
悪心・嘔吐		5 (0.24)	1 (0.18)	34 (0.91)	1 (0.16)	39 (0.67)	40 (0.62)
食欲不振				1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
消化不良		2 (0.10)		3 (0.08)		5 (0.09)	5 (0.08)
便秘		2 (0.10)		1 (0.03)		3 (0.05)	3 (0.05)
口が粘る		2 (0.10)				2 (0.03)	2 (0.03)
その他		6	165	37	165	43	208
性欲亢進		1 (0.05)		21 (0.56)		22 (0.37)	22 (0.34)
性欲減退			162 (29.2)		162 (26.6)		162 (2.52)
腋下着色				2 (0.05)		2 (0.03)	2 (0.03)
胸痛				5 (0.13)		5 (0.09)	5 (0.08)
腰部不快感				5 (0.13)		5 (0.09)	5 (0.08)
脱毛		1 (0.05)				1 (0.02)	1 (0.02)
失禁				4 (0.11)		4 (0.07)	4 (0.06)
嗝声		1 (0.05)				1 (0.02)	1 (0.02)
鼻出血		1 (0.05)				1 (0.02)	1 (0.02)
下腹部不快感		2 (0.10)	3 (0.54)		3 (0.49)	2 (0.03)	5 (0.08)

器官別（過敏症、精神神経系等）の小計は、副作用発現件数を集計した。
再評価時の文献調査結果をもとに集計記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<参考>

エストロゲンの過量投与は悪心・嘔吐の原因になるかもしれない。¹⁰⁾

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

生理的月経の発現に障害を及ぼすような投与を避けること。

14.2 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 ホルモン補充療法 (HRT) と子宮内膜癌の危険性

卵胞ホルモン剤を長期間 (約 1 年以上) 使用した閉経期以降の女性では、子宮内膜癌になる危険性が対照群の女性と比較して高く、この危険性は、使用期間に相関して上昇し (1~5 年間で 2.8 倍、10 年以上で 9.5 倍)、黄体ホルモン剤の併用により抑えられる (対照群の女性と比較して 0.8 倍) との疫学調査の結果が報告されている¹⁶⁾。

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、本剤と黄体ホルモンの配合剤投与群では、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。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、本剤単独投与群では、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^{17,18)}。 [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^{19,20)}。 [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、本剤と黄体ホルモンの配合剤投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して高い傾向にあり、特に服用開始 1 年後では有意に高くなる（ハザード比：1.81）との報告がある。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、本剤単独投与群では、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^{18,21)}。[2.4 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、本剤と黄体ホルモンの配合剤投与群では、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。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、本剤単独投与群では、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^{18,22,23)}。[2.4 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、本剤と黄体ホルモンの配合剤投与群では、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。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、本剤単独投与群では、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^{24,25)}。

15.1.6 長期投与により肝腫瘍が発生したとの報告がある。

15.1.7 卵胞ホルモン剤投与と乳癌発生との因果関係については未だ明らかではないが、使用期間と相関性があることを示唆する疫学調査の結果が報告されている。[8.1 参照]

15.1.8 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^{26~29)}。
- (2) 米国における WHI 試験の結果、本剤と黄体ホルモンの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^{26~29)}。

15.1.9 HRT と胆嚢疾患の危険性

米国における WHI 試験の結果、本剤と黄体ホルモンの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、本剤単独投与群では、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³⁰⁾。

<解説>

ヒトにおいてエストロゲン剤が乳癌及び子宮内膜癌の危険率を上昇させるとの報告がある。また、動物実験で、長期継続投与により乳房、子宮頸部、膣、肝臓における癌の発現が高まることが認められている。¹⁰⁾

米国において、結合型エストロゲン 0.625 mg/日とメドロキシプロゲステロン酢酸エステル 2.5 mg/日の配合剤の投与についての臨床試験が、閉経後の女性における癌、冠動脈疾患、骨粗鬆症による骨折などの予防に関する Women's Health Initiative (WHI) 試験の一部として実施された。本臨床試験では、健康な子宮がある 50~79 歳の閉経後女性を対象に、ホルモン療法を行った場合の冠動脈疾患のリスク軽減と、浸潤性乳癌への影響を中心に、ホルモンにより影響を受けると

考えられる、脳卒中、肺塞栓症、子宮内膜癌、大腸癌、股関節部骨折、その他の原因による死亡の発現状況を併せて、リスクとベネフィットを評価している。第10回中間解析（平均5.2年間の追跡時点）において、プラセボ投与群に対する配合剤投与群のリスクのハザード比（HR）は、股関節部骨折が0.66（95%信頼区間（CI）：0.45～0.98）、大腸癌が0.63（95%CI：0.43～0.92）、子宮内膜癌が0.83（95%CI：0.47～1.47）、その他の原因による死亡が0.92（95%CI：0.74～1.14）と減少したが、冠動脈疾患が1.29（95%CI：1.02～1.63）、肺塞栓症が2.13（95%CI：1.39～3.25）、脳卒中が1.41（95%CI：1.07～1.85）、乳癌が1.26（95%CI：1.00～1.59）と増加し、全体としてリスクがベネフィットを上回る結果となった。また、浸潤性乳癌の増加が試験開始時に中止基準として設定したリスクの範囲を超えたため、平成14年7月に本試験の参加者が不利益を被らないよう、本試験の中止が決定された。ただし、本試験は閉経後女性の冠動脈疾患等の予防のために結合型エストロゲンとメドロキシプロゲステロン酢酸エステルを投与した場合の健康への影響を検討したものであり、この結果は更年期障害等のエストロゲン低下に起因する各種疾患の治療に用いられる場合、短期的な投与の場合には必ずしもあてはまるものではなく、そうした適応についての有用性を否定したものではない。また、子宮摘出女性でのエストロゲン単独投与群をプラセボ投与群と比較した試験についての試験結果^{18, 19, 23)}及びその一部として行われたWHI Memory Studyの試験結果が公表されたことから、その結果を追記した。²⁵⁾

日本において、本剤の効能・効果は「卵巣欠落症状、卵巣機能不全症、更年期障害、膣炎（老人、小児および非特異性）、機能性子宮出血」であり、必ずしもこの長期投与試験の結果があてはまるものではないが、「その他の注意」の項に本試験の結果を踏まえて、また海外でも子宮のある患者に対して黄体ホルモン剤と多く併用されていることから、「この子宮内膜癌発生の危険性を軽減させる意味から、子宮のある患者に対して、本剤を長期にわたって使用する場合は、黄体ホルモン剤との併用が望ましい」及び「黄体ホルモン剤の長期併用投与」に関する記載を追記し、注意を喚起することとした。¹⁶⁾

外国で実施された疫学調査において、「閉経後の女性に特に長期間（10年以上）エストロゲンを使用した場合に、使用していない場合と比較して、卵巣癌を発生する危険性が增大する」との報告がある。^{26～28)}

WHI試験のエストロゲンとプロゲステンとの併用投与試験における卵巣癌に関する解析結果が公表されたことから、その結果を追記した。²⁹⁾また、WHI試験のエストロゲンとプロゲステンとの併用投与試験及びエストロゲン単独投与試験における胆嚢疾患に関する解析結果が公表されたことから、その結果を追記した。³⁰⁾

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

[LD₅₀ 値] マウス（静脈内）1,740 mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

- ・ラットに5、50 mg/kg/日を30日間腹腔内投与した試験では、脱毛、体重増加抑制、内分泌関連臓器の変化などを認めている。
- ・ラットに100～500 mg/kg/日を週3回、1ヵ月静脈内投与した試験では、体重変化、剖検所見に異常は認められていない。
- ・イヌに100 mg/kg/日を週3回、1ヵ月間静脈内投与した試験では、対照との差は認められていない。
- ・ラットに1、2.5、5 mg/kg/日を6ヵ月間腹腔内投与した試験では、脱毛、死亡、体重減少、摂餌量減少、血液生化学検査、内分泌関連臓器の変化などが認められている。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

- ラットに 1.25～5.0 mg/kg/日を妊娠 9～14 日に経口投与した結果、大量投与群で妊娠母体の摂餌量・摂水量が減少、少量投与群では妊娠母体に軽度の障害作用の疑いがみられたが、胚胎児への影響は認められず、生育児への影響もみられていない。
- マウスに 1.25～5.0 mg/kg/日を妊娠 7～12 日に経口投与した結果、母体、胎児、新生児発育後の繁殖能に影響はみられていない。
- マウスに 2.5～10 mg/kg/日を妊娠 7～12 日に腹腔内投与した結果、母体、胎児、新生児 6 週間飼育観察で影響は見られていない。
- ラットに 0.3～1.5 mg/kg/日を妊娠 9、12 日の 2 回と 16 日の 1 回の 2 群に分けて腹腔内投与した結果、影響はみられていない。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

該当なし

7. 国際誕生年月日

1942年5月8日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準記載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準記載年月日	販売開始年月日
プレマリン錠 0.625 mg	1964年4月15日	(39A) 1936	1965年12月1日	1999年8月20日
製造販売承認承継	1999年3月9日	21100AMY00081	〃	1999年8月20日
一部処方変更	2013年12月27日	〃	〃	2014年2月

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

「X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容」を参照

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果 1975年3月5日

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準記載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理システム用コード
プレマリン錠 0.625 mg	2479004F1033	2479004F1033	105397503	612470033

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 森 一郎ほか：産科と婦人科 41 (6) : 763, 1974
- 2) 青木 孝允：産婦人科の実際 26 (1) : 91, 1977
- 3) 藤井 吉助ほか：臨床婦人科産科 21 (6) : 511, 1967
- 4) 浜田 春次郎ほか：産婦人科の進歩 22 (5) : 358, 1970
- 5) 社内資料：結合型エストロゲンの薬効 [L70010001584]
- 6) 社内資料：血漿中濃度 [L20131129001]
- 7) 社内資料：硫酸エクイリンおよび硫酸エストロンの代謝 [L70010001586]
- 8) 中山 徹也ほか：臨床婦人科産科 25 (3) : 295, 1971
- 9) Johnson, R. N. et al. : J Pharm Sci 67 (9) : 1218, 1978 (PMID : 211222)
- 10) Physician's Desk Reference : 3111, 1998
- 11) Robinson, G. E. et al. : BMJ 302 (6771) : 269, 1991 (PMID : 1998792)
- 12) MacGregor, A. : HEADACHE 39 (9) : 674, 1999 (PMID : 11279965)
- 13) 安田 佳子ほか：医学のあゆみ 98 (8) : 537, 1976
- 14) 安田 佳子ほか：医学のあゆみ 99 (8) : 611, 1976
- 15) Seidegård, J. et al. : Clin Pharmacol Ther 67 (4) : 373, 2000 (PMID : 10801246)
- 16) Grady D. et al. : Obstet Gynecol. 1995; 85 (2) : 304-313 (PMID : 7824251)
- 17) Chlebowski Rowan T. et al. : JAMA. 2003; 289 (24) : 3243-3253 (PMID : 12824205)
- 18) The Women's Health Initiative Steering Committee : JAMA. 2004; 291 (14) : 1701-1712 (PMID : 15082697)
- 19) Stefanick M L. et al. : JAMA. 2006; 295 (14) : 1647-1657 (PMID : 16609086)
- 20) Beral V. et al. : Lancet. 2003; 362 (9382) : 419-427 (PMID : 12927427)
- 21) Manson JoAnn E. et al. : N Engl J Med. 2003; 349 (6) : 523-534 (PMID : 12904517)
- 22) Wassertheil-Smoller, S Hendrix. et al. : JAMA. 2003; 289 (20) : 2673-2684 (PMID : 12771114)
- 23) Hendrix S L. et al. : Circulation. 2006; 113 (20) : 2425-2434 (PMID : 16702472)
- 24) Shumaker Sally A. et al. : JAMA. 2003; 289 (20) : 2651-2662 (PMID : 12771112)
- 25) Shumaker Sally A. et al. : JAMA. 2004; 291 (24) : 2947-2958 (PMID : 15213206)
- 26) Rodriguez C. et al. : JAMA. 2001; 285 (11) : 1460-1465 (PMID : 11255422)
- 27) Lacey J V Jr. et al. : JAMA. 2002; 288 (3) : 334-341 (PMID : 12117398)
- 28) Million Women Study Collaborators : Lancet. 2007; 369 (9574) : 1703-1710 (PMID : 17512855)
- 29) Anderson Garnet L. et al. : JAMA. 2003; 290 (13) : 1739-1748 (PMID : 14519708)
- 30) Cirillo Dominic J. et al. : JAMA. 2005; 293 (3) : 330-339 (PMID : 15657326)

2. その他の参考文献

- 参考資料 1) 藤島 一郎 監修：内服薬経管投与ハンドブック第3版，東京，じほう．2015；：490-491
参考資料 2) 藤島 一郎 監修：内服薬経管投与ハンドブック第3版，東京，じほう．2015；：41-50

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

結合型エストロゲンは、1942年に米国で承認を取得して以来、米国、イギリス、カナダ、オーストラリア、台湾を含む36ヶ国で発売されている。(2022年10月時点)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリアの分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。[2.6 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性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性を認めたとの報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年2月)	8.1 Pregnancy PREMARIN should not be used during pregnancy. There appears to be little or no increased risk of birth defects in children born to women who have used estrogens and progestins as an oral contraceptive inadvertently during early pregnancy. 8.3 Nursing Mothers PREMARIN should not be used during lactation. Estrogen administration to nursing women has been shown to decrease the quantity and quality of the breast milk. Detectable amounts of estrogens have been identified in the breast milk of mothers receiving estrogen-alone therapy. Caution should be exercised when PREMARIN is administered to a nursing woman.
オーストラリアの分類： (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2024年5月) <参考：分類の概要> オーストラリアの分類： D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1.10 思春期前の患者

卵胞ホルモン剤の投与により骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。 [9.7 参照]

9.7 小児等

[9.1.10 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年2月)	8.4 Pediatric Use Estrogen therapy has been used for the induction of puberty in adolescents with some forms of pubertal delay. Safety and effectiveness in pediatric patients have not otherwise been established. Large and repeated doses of estrogen over an extended time period have been shown to accelerate epiphyseal closure, which could result in short stature if treatment is initiated before the completion of physiologic puberty in normally developing children. If estrogen is administered to patients whose bone growth is not complete, periodic monitoring of bone maturation and effects on epiphyseal centers is recommended during estrogen administration. Estrogen treatment of prepubertal girls also induces premature breast development and vaginal cornification, and may induce vaginal bleeding. In boys, estrogen treatment may modify the normal pubertal process and induce gynecomastia.
英国のSPC (2024年9月)	Paediatric population Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. Oestrogen treatment of prepubertal girls induces premature breast development and vaginal cornification, and may induce uterine bleeding. Since large and repeated doses of oestrogen over an extended time period have been shown to accelerate epiphyseal closure, hormonal therapy should not be started before epiphyseal closure has occurred in order not to compromise final growth.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

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

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

プレマリン錠の簡易懸濁法での投与は、承認された剤形での投与ではなく、体内動態や安全性及び有効性の検討を実施していない。適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。

参考としてプレマリン錠0.625mgの簡易懸濁法試験（崩壊懸濁試験及び通過性試験）の報告^{参考資料1)}を以下に示す。

なお、本剤を簡易懸濁しての投与については、各医療担当者の裁量と判断により行うこと。

【崩壊懸濁試験】^{参考資料2)}

試験方法	注入器のピストン部を抜き取り、注入器に錠剤又はカプセルをそのまま1個入れてピストンを戻し注入器に55℃の温湯20 mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置する。5分後に注入器を手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、同様の操作を行う。10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。この中止する薬品のうち、粉碎可能な錠剤はコーティング破壊をしてから、開封可能なカプセル剤は開封して充填薬を注入器内に入れて同様に試験を行う。コーティング破壊はシートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う。
------	--

錠剤粉碎・カプセル開封の可否は下記による（「内服薬経管投与ハンドブック第3版 表8」^{参考資料2)}より抜粋）。

1. 粉碎化の可否判断は、原則としてインタビューフォームを参考とする。インタビューフォームにデータの記載がない場合、「錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック第6版」（じほう、2012）を参考にし判断する。
2. インタビューフォーム内の「原薬の安定性」中の「苛酷試験」の項目で「温度・湿度・光」の全条件が「4週間あるいは30日間安定」の場合、「可」とする。
 - ①光の条件は、「室内散光」程度が安定であれば「可」とする。
 - ②「安定」とは、含量・力価が90%以上維持される場合とする（含量・力価の試験結果が記載されている場合）。

- ③多少の着色・吸湿はあっても安定で服用可能なら「可」とする。
3. 苦み・酸味・麻痺性などがある場合は「可」とする（経管栄養チューブ投与では影響がないため）
 4. 製剤的工夫（徐放性・腸溶性など）がされており、粉碎化することでその特性が失われる可能性がある場合は「不可」とする。
 5. その他
 - ①抗がん剤はバイオハザードを考慮し、原則として「不可」とする。
 - ②内容が液状・油状などで、散剤として調剤できないものは「不可」とする。

【通過性試験】（「内服薬経管投与ハンドブック第3版」^{参考資料2)}より抜粋）

試験方法	崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より約 2～3mL/秒の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットする。サイズ8Fr.（フレンチ）、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr.のチューブに注入し、通過性を観察する。薬を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、注入器内・チューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。
------	--

試験結果（「内服薬経管投与ハンドブック第3版」^{参考資料2)}より）

剤形	適否*	簡易懸濁法				通過性試験 最小通過 サイズ
		水(約 55℃)		破壊→水		
		5分	10分	5分	10分	
プレマリン錠 0.625mg	不適	×	×	/	/	—

×：崩壊又は懸濁しない

*：判定は「内服薬経管投与ハンドブック第3版」^{参考資料2)}の経管投与可否判定基準による。

経管投与可否判定基準（「内服薬経管投与ハンドブック第3版」^{参考資料2)}）

記号	判定基準*
適1	10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブあるいは18Fr. ガストロボタンを通過
適2	錠剤のコーティングを破壊、あるいはカプセルを開封すれば、10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブあるいは18Fr. ガストロボタンを通過
条1	条件付通過。経鼻チューブサイズにより通過の状況が異なる
条2	条件付通過。腸溶錠のため経鼻チューブが腸まで挿入されているか、腸痙であれば使用可能
条3	条件付通過。備考欄参照
不適	経管投与に適さない

*薬品注入後に適量の水でフラッシングするとき、薬品が残存していなければ通過と判定

2. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

