

# 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

## 経皮吸収型 エストラジオール製剤

エストラジオール経皮吸収型製剤

エストラナ<sup>®</sup>テープ<sup>®</sup> 0.09mg ESTRANA<sup>®</sup> Tapes 0.09mg

エストラナ<sup>®</sup>テープ<sup>®</sup> 0.18mg ESTRANA<sup>®</sup> Tapes 0.18mg

エストラナ<sup>®</sup>テープ<sup>®</sup> 0.36mg ESTRANA<sup>®</sup> Tapes 0.36mg

エストラナ<sup>®</sup>テープ<sup>®</sup> 0.72mg ESTRANA<sup>®</sup> Tapes 0.72mg

剤形	貼付剤		
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	0.09mg：1枚中にエストラジオール 0.09mgを含有する。 0.18mg：1枚中にエストラジオール 0.18mgを含有する。 0.36mg：1枚中にエストラジオール 0.36mgを含有する。 0.72mg：1枚中にエストラジオール 0.72mgを含有する。		
一般名	和名：エストラジオール（JAN） 洋名：Estradiol（JAN, INN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		0.09mg・0.18mg・0.36mg	0.72mg
	製造販売承認年月日	2015年2月16日	2007年9月10日 （販売名変更による）
	薬価基準収載年月日	2015年6月19日	2007年12月21日 （販売名変更による）
	販売開始年月日	2015年9月7日	2000年2月24日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造発売元：久光製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	久光製薬株式会社 お客様相談室 〒135-6008 東京都江東区豊洲三丁目3番3号 TEL. 0120-381332 FAX. (03)5293-1723 受付時間／9:00－17:50（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.hisamitsu.co.jp/medical/index.html">https://www.hisamitsu.co.jp/medical/index.html</a>		

®：登録商標

本IFは2023年5月改訂の添付文書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。

# IF 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「X II. 参考資料」、「X III. 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	5. 重要な基本的注意とその理由	52
1. 開発の経緯	1	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	52
2. 製品の治療学的特性	2	7. 相互作用	56
3. 製品の製剤学的特性	2	8. 副作用	57
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	67
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	10. 過量投与	67
6. RMPの概要	3	11. 適用上の注意	67
II. 名称に関する項目	4	12. その他の注意	67
1. 販売名	4	IX. 非臨床試験に関する項目	72
2. 一般名	4	1. 薬理試験	72
3. 構造式又は示性式	4	2. 毒性試験	72
4. 分子式及び分子量	4	X. 管理的事項に関する項目	74
5. 化学名（命名法）又は本質	4	1. 規制区分	74
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	2. 有効期間	74
III. 有効成分に関する項目	5	3. 包装状態での貯法	74
1. 物理化学的性質	5	4. 取扱い上の注意	74
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	5. 患者向け資材	74
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	6. 同一成分・同効薬	74
IV. 製剤に関する項目	6	7. 国際誕生年月日	74
1. 剤形	6	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	74
2. 製剤の組成	7	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	75
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	75
4. 力価	7	11. 再審査期間	75
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	12. 投薬期間制限に関する情報	75
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	13. 各種コード	75
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	14. 保険給付上の注意	75
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	XI. 文献	76
9. 溶出性	9	1. 引用文献	76
10. 容器・包装	9	2. その他の参考文献	77
11. 別途提供される資材類	9	XII. 参考資料	78
12. その他	10	1. 主な外国での発売状況	78
V. 治療に関する項目	11	2. 海外における臨床支援情報	78
1. 効能又は効果	11	XIII. 備考	80
2. 効能又は効果に関連する注意	11	その他の関連資料	80
3. 用法及び用量	11		
4. 用法及び用量に関連する注意	12		
5. 臨床成績	14		
VI. 薬効薬理に関する項目	41		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	41		
2. 薬理作用	41		
VII. 薬物動態に関する項目	44		
1. 血中濃度の推移	44		
2. 薬物速度論的パラメータ	46		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	47		
4. 吸収	47		
5. 分布	47		
6. 代謝	48		
7. 排泄	48		
8. トランスポーターに関する情報	49		
9. 透析等による除去率	49		
10. 特定の背景を有する患者	49		
11. その他	49		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	50		
1. 警告内容とその理由	50		
2. 禁忌内容とその理由	50		
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	51		
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	51		

# 略語表

略語表

略語	略語内容
ADL	日常生活動作
ALP、AI-P	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC <sub>0-48</sub>	投与後 48 時間までの血漿中薬物濃度一時間曲線下面積
AUC <sub>0-72</sub>	投与後 72 時間までの血漿中薬物濃度一時間曲線下面積
BMD	骨密度
BUN	血清尿素窒素
CHD	冠動脈性心疾患
CI	信頼区間
C <sub>max</sub>	最高血漿中薬物濃度
C <sub>ss-mean</sub>	平均血清中濃度
E <sub>1</sub>	エストロン
E <sub>2</sub>	エストラジオール
E <sub>3</sub>	エストリオール
ERT	エストロゲン補充療法
FAS	最大の解析対象集団
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸転移酵素
HDL コレステロール	善玉コレステロール
HR	ハザード比
HRT	ホルモン補充療法
LDH	乳酸脱水素酵素
LDL コレステロール	悪玉コレステロール
MPA	メドロキシプロゲステロン酢酸エステル
MRT	平均滞留時間
MWS	Million Women Study
NEC	Not Elsewhere Classified : 他に分類されない
NOS	Not Otherwise Specified : 非特定
OVX	卵巣摘出
QOL	生活の質
RH	相対ハザード
RMP	医薬品リスク管理計画
RR	相対危険度
S.D.	標準偏差
Sham	偽手術
TGF- $\alpha$	アルファ型トランスフォーミング増殖因子
T <sub>max</sub>	最高血漿中薬物濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	血漿中消失半減期
V	溶媒
WHI	Women's Health Initiative
WHIMS	Women's Health Initiative Memory Study

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

エストロゲン補充療法は、エストロゲン低下が原因の更年期における急激なホルモン環境の変化を調節することにより、更年期障害特有の身体的・精神的な変調を補正することを目的とした治療法である。更年期障害及び卵巣欠落症状を適応症として、日本で初めて発売された経皮吸収型製剤であるエストラダーム®TTS®2mgは、皮膚刺激性が強く、患者の服薬コンプライアンスを損なうことが懸念された。日本チバガイギー（株）（現ノバルティス ファーマ（株））と久光製薬（株）は、この皮膚刺激性を改善することは患者にとってメリットが大きいと判断し、1992年4月よりエストラーナ®<sup>注1)</sup>の製剤研究を開始し、その後非臨床試験及び臨床試験を実施し、1999年10月に製造承認<sup>注1)</sup>された。エストラーナ®<sup>注1)</sup>は粘着性を持つ単層の膏体中に薬剤を分散させた経皮吸収製剤で、有効成分としてヒトの卵巣から分泌されるエストロゲンのうち最も生理活性が高い17β-エストラジオールを用いている。

閉経後骨粗鬆症の原因の一つは、閉経後のエストロゲンの欠乏とされている。欠乏したエストロゲンを補うホルモン補充療法を行うことにより、閉経後の骨量減少が抑制され、骨密度を上昇させることが明らかにされている。また、エストロゲン投与後の骨折頻度抑制との関係も明らかになったことから、欧米ではエストロゲンが骨量減少の改善並びに骨粗鬆症の治療薬として効果の期待できる薬剤の一つとなっている<sup>1)</sup>。そこでエストラーナ®<sup>注1)</sup>についても閉経後骨粗鬆症及び閉経後骨量減少患者を対象に、後期第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験及び長期投与試験を実施し、2002年4月に「閉経後骨粗鬆症」の効能・効果の追加承認を得た。

また、日本小児内分泌学会によるエストラーナ®テープ0.72mgの「性腺機能低下症、性腺摘出、または原発性卵巣不全による低エストロゲン症」の治療の効能・効果追加及び低用量製剤の追加要望に基づき、2013年8月2日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において、公知申請<sup>注2)</sup>を行っても差し支えないとされた。同日に厚生労働省から通知（薬食審査発0802第2号）が発出された。本通知を受け、エストラーナ®テープ0.72mgの「性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症」の効能・効果の追加に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2014年2月に承認された。低用量製剤は、日本小児内分泌学会からの要望があることから開発が行われ、0.72mg製剤の剤形追加（剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの））として0.09mg・0.18mg・0.36mg製剤の申請をし、2015年2月に承認を得た。

2021年8月には日本生殖医学会からエストラーナ®テープ0.72mg等の「生殖補助医療における周期調整」及び「凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期」に対する開発要望書が厚生労働省に提出された。これを受け、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（医薬審第104号）及び「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」（医政研発0730第1号、薬生薬審発0730第4号）に基づき、当該申請に係る効能又は効果は医学薬学上公知であるとし、新たな試験を行うことなく申請可能と考えた。また、学会からの開発要望及び当社での調査結果を踏まえ、効能又は効果は「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」とし、本適応に対するエストラーナ®テープ0.36mg及び同テープ0.72mgの製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2022年3月に承認を得た。

注1) 医療事故防止対策の一環として、平成12年9月19日付医薬発第935号通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき、名称変更の代替新規申請を行い、エストラーナ®テープ0.72mgの製造販売承認を2007年9月に取得した。

注2) 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、臨床試験の全部また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。

## 2. 製品の治療学的特性

- 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（のぼせ、ほてり）及び発汗）、泌尿生殖器の萎縮症状（膣炎、膣乾燥症状、尿失禁など）に効果を発揮する。（P11 参照）
- ②「閉経後骨粗鬆症」に適応がある国内初の経皮吸収型エストラジオール製剤である。（P11 参照）
- ③閉経後女性の腰椎骨密度を増加させる。（P28～34、P37～40 参照）
- ④「性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症」の適応が、国内で初めて認められた。（P11 参照）
- ⑤「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」の適応が認められた。（P11 参照）
- ⑥マトリクス型の経皮吸収型エストラジオール製剤である。（P6 参照）
  - ・肝臓での初回通過効果を受けずに閉経前女性の卵泡期初期のE<sub>2</sub>濃度である40-60pg/mLを維持できる。（P44～45 参照）
  - ・エタノールを含有しない基剤を用いている。（P7 参照）
  - ・目立ちにくいすいだい色の支持体で、薄くて柔軟性がある。（P6 参照）
- ⑦天然型エストラジオール製剤である。（P41 参照）
  - ・17β-エストラジオールを成分にした経皮吸収型製剤である。（P41 参照）
- ⑧安全性（P61～66 参照）

### 1)更年期障害及び卵巣欠落症状

更年期障害及び卵巣欠落症状に対するエストラーナ®テープ 0.72mg の国内臨床試験において、副作用調査対象例数 386 例中、臨床症状として 186 例（48.2%）に 369 件の副作用が認められた。

主な副作用の発現頻度は全身性症状として 131 例（33.9%）207 件で、乳房緊満感 62 件（16.1%）、帯下 40 件（10.4%）、子宮出血 34 件（8.8%）等であった。

また、局所性の皮膚症状（貼付部位）としては 111 例（28.8%）162 件で、その症状は紅斑・そう痒等であった。また、エストラーナ®テープ 0.72mg 貼付によると思われる主な臨床検査値異常は、トリグリセライド上昇 2.9%（10 件/345 例）、総コレステロール上昇 1.7%（6 件/348 例）、LDH 上昇 1.1%（4 件/349 例）等であった。（エストラーナ®テープ 0.72mg 承認時）

### 2)閉経後骨粗鬆症

エストラーナ®テープ 0.72mg の国内臨床試験において、副作用調査対象例数 461 例中、臨床症状として 248 例（53.8%）に 481 件の副作用が認められた。

主な副作用の発現頻度は全身性症状として 183 例（39.7%）348 件で、子宮出血 54 件（11.7%）、乳房緊満感 49 件（10.6%）、乳房痛 26 件（5.6%）等であった。また、局所性の皮膚症状（貼付部位）としては 105 例（22.8%）133 件で、その症状は紅斑・そう痒等であった。

また、エストラーナ®テープ 0.72mg 貼付によると思われる主な臨床検査値異常は、トリグリセライド上昇 4.3%（18 件/421 例）、ALT（GPT）上昇 2.8%（12 件/425 例）、フィブリノーゲン増加 2.5%（10 件/403 例）、AST（GOT）上昇 2.1%（9 件/419 例）等であった。（エストラーナ®テープ 0.72mg 承認時）

エストラーナ®テープ 0.72mg の製造販売後調査の総症例 558 例中、副作用が報告されたのは 99 例（17.7%）108 件であった。その主な症状は不正子宮出血 69 件（12.4%）、乳房痛 5 件（0.9%）、乳房不快感 5 件（0.9%）、接触性皮膚炎 4 件（0.7%）等であった。（エストラーナ®テープ 0.72mg 再審査終了時）

なお、重大な副作用として、アナフィラキシーや静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎があらわれることがある。

## 3. 製品の製剤学的特性

特になし

#### 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

エストラーナ®テープ 0.09mg

エストラーナ®テープ 0.18mg

エストラーナ®テープ 0.36mg

エストラーナ®テープ 0.72mg

#### (2) 洋名

ESTRANA® Tapes 0.09mg

ESTRANA® Tapes 0.18mg

ESTRANA® Tapes 0.36mg

ESTRANA® Tapes 0.72mg

#### (3) 名称の由来

Estra (エストラジオール)、rana (女性らしい響きの語尾、造語)

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

エストラジオール (JAN)

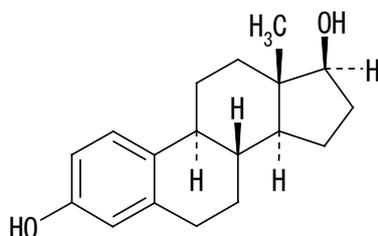
#### (2) 洋名 (命名法)

Estradiol (JAN, INN)

#### (3) ステム

エストロゲン製剤: Estr

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

分子量: 272.38

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

化学名: Estra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号:

エストラーナ®テープ 0.09mg	エストラーナ®テープ 0.18mg	エストラーナ®テープ 0.36mg	エストラーナ®テープ 0.72mg
HP-3110-0.09	HP-3110-0.18	HP-3110-0.36	CH-003

### 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～微黄色の結晶又は結晶性の粉末ではない。

##### (2) 溶解性

1,4-ジオキサン又はN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。硫酸に溶ける。

##### (3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：175～180°C

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

12（鉱油/水、30°C）

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  : +75～+82°（乾燥後 0.1g、ジオキサン、10mL、100mm）

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

日本薬局方外医薬品規格による

- (1) 硫酸第二鉄アンモニウムによる呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法

定量法：

日本薬局方外医薬品規格による

紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

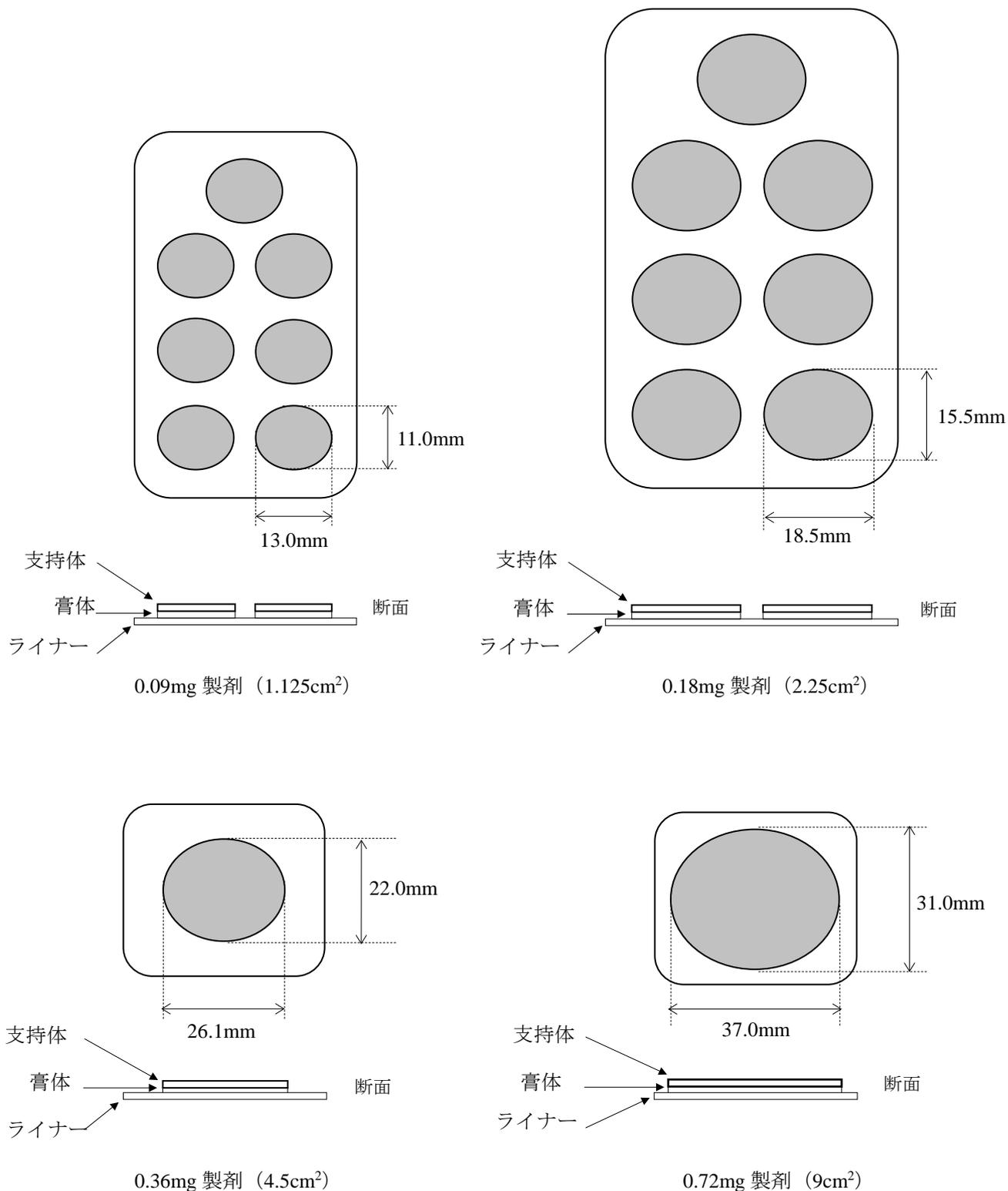
### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

貼付剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

無色の膏体をうすいだいたい色の支持体に展延した楕円形のテープ剤である。



(3) 識別コード

	エストラーナ® テープ 0.09mg	エストラーナ® テープ 0.18mg	エストラーナ® テープ 0.36mg	エストラーナ® テープ 0.72mg
識別コード	HP374T	HP373T	HP372T	HP371T
記載場所	箱、包装袋	箱、包装袋	箱、包装袋	箱、包装袋

(4) 製剤の物性

該当しない

(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	エストラーナ® テープ 0.09mg	エストラーナ® テープ 0.18mg	エストラーナ® テープ 0.36mg	エストラーナ® テープ 0.72mg
有効成分	1 枚中 エストラジオール 0.09mg	1 枚中 エストラジオール 0.18mg	1 枚中 エストラジオール 0.36mg	1 枚中 エストラジオール 0.72mg
添加剤	クロタミトン、ジブチルヒドロキシトルエン、水素添加ロジングリセリンエステル、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、流動パラフィン、その他 1 成分を含有する。			

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

17 $\alpha$ -エストラジオール  
4-メチルエストラジオール  
エストロン

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

＜エストラーナ®テープ0.09mg、エストラーナ®テープ0.18mg、エストラーナ®テープ0.36mg＞

製剤の安定性試験条件及び試験項目

試験の種類	保存条件	保存形態	製剤	保存期間	結果
長期保存試験	25±2°C、 60±5%RH、 暗所	複合フィルム <sup>a)</sup>	製剤Ⅰ <sup>b)</sup> 製剤Ⅱ <sup>c)</sup> 製剤Ⅲ <sup>d)</sup>	30 カ月	①
加速試験	40±2°C、 75±5%RH、 暗所	複合フィルム <sup>a)</sup>	製剤ⅠⅡⅢ	6 カ月	②
開封試験	25±2°C、 90±5%RH、 暗所	複合フィルム <sup>a)</sup> 開口部を開放	製剤ⅠⅡ	30 日	③
		複合フィルム <sup>a)</sup> 開口部を2回折り	製剤ⅠⅡ	30 日	④
		未包装	製剤ⅠⅡ	30 日	⑤

測定項目：性状、確認試験、粘着力、製剤均一性、放出性、定量

a) アルミニウムを主体とした複合ラミネート袋

b) エストラーナ®テープ0.09mg

c) エストラーナ®テープ0.18mg

d) エストラーナ®テープ0.36mg

[結果]

①放出性はわずかに低下傾向を示したものの、その他の試験項目においては、いずれも経時的な変化をほとんど示さず、規格内であった。

②放出性が低下したが、規格内であった。その他の試験項目はいずれも経時的に含量が低下し、粘着力がわずかに増加したが、規格内の変動であった。

③放出性の低下がみられ、エストラーナ®テープ 0.09mg は 12 日後、エストラーナ®テープ 0.18mg は 18 日後に規格外となった。

④放出性の低下がほとんどなく、30 日間規格内であった。

⑤放出性は低下しており規格外となったが、その他の試験項目については、開始時から変化をほとんど示さなかった。

＜エストラーナ®テープ0.72mg＞

製剤の安定性試験条件及び試験項目

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
苛酷試験	熱	60±2°C	最終包装 <sup>a)</sup>	2 カ月	⑥
	湿度	60±5%RH、25±2°C	未包装	3 カ月	⑦
		90±5%RH、25°C	未包装	3 カ月	
光	白色蛍光灯、25°C、 1000Lux	未包装	60 万、120 万 Lux・hr <sup>*</sup>	⑧	
長期保存試験	25±2°C、60±5%RH	最終包装 <sup>a)</sup>	36 カ月	⑨	
加速試験	40±2°C、75±5%RH	最終包装 <sup>a)</sup>	6 カ月	⑩	

測定項目：性状、粘着力、放出性、定量、類縁物質（条件Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ）

※累積照度が 60 万及び 120 万 Lux・hr になるまで保存した。

a) アルミニウムを主体とした複合ラミネート袋

[結果]

- ⑥放出性において放出率の低下を認めたが、規格内であった。他の試験項目については有意な変化を認めなかった。
- ⑦放出性において 60%RH 及び 90%RH のいずれの条件においても経時的な放出率の低下が認められた。60%RH では規格内であった。90%RH では 1 カ月で規格外であった。他の試験項目については有意な変化を認めなかった。
- ⑧放出性において 120 万 Lux・hr 照射で、放出率の低下を認めたが、規格内だった。他の試験項目については有意な変化を認めなかった。類縁物質（条件 I・II・III）において、条件 I により経時生成物が観察されたが、この生成物は支持体由来であり、安定性及び安全性に影響を与えないと考えられた。
- ⑨放出性において放出率の低下傾向を認めたが 33 カ月までは規格内であった。他の試験項目については有意な変化を認めなかった。
- ⑩放出性において放出率の低下を認めたが、規格内であった。他の試験項目においては有意な変化を認めなかった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

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

〈エストラーナ<sup>®</sup>テープ 0.09mg〉

35 枚 [(7 枚/1 袋) × 5 袋]

〈エストラーナ<sup>®</sup>テープ 0.18mg〉

35 枚 [(7 枚/1 袋) × 5 袋]

〈エストラーナ<sup>®</sup>テープ 0.36mg〉

70 枚 [(1 枚/1 袋) × 70 袋]

〈エストラーナ<sup>®</sup>テープ 0.72mg〉

70 枚 [(1 枚/1 袋) × 70 袋]

140 枚 [(1 枚/1 袋) × 140 袋]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アルミニウムを主体とした複合ラミネート袋

11. 別途提供される資材類

特になし

## 12. その他

### <刺激性>

閉経後健康女性12名を対象にエストラーナ®テープ0.72mgを下腹部、背部及び臀部に48時間単回貼付したときの皮膚刺激性を検討した<sup>2)</sup>。皮膚刺激性は3部位間において有意差は認められなかったが、背部の刺激性がやや強かった。

### 試験方法：

被験者12名を無作為に1群4名に分け、3way cross over法に従い、2週間の休薬期間においてエストラーナ®テープ0.72mgを貼付した。皮膚刺激性は薬剤除去後30分及び24時間に以下に示す「本邦基準」\*に従い判定を行った。また、2回の判定結果の高い方の陽性度について下記基準に従い評点を与え、各部位における皮膚刺激指数を求めた。

### 1)判定基準

本邦基準	評点
－ : 反応なし	0
± : 軽い紅斑	0.5
＋ : 紅斑	1.0
++ : 紅斑＋浮腫	2.0
+++ : 紅斑＋浮腫＋丘疹～小水疱	3.0
++++ : 大水疱	4.0

\*川村太郎 ほか: 日本皮膚科学会雑誌 1970; 80(5): 301-14.

$$2)皮膚刺激指数 = \frac{\text{評点総和}}{\text{被験者総数}} \times 100$$

試験成績：貼付部位において、皮膚刺激指数は下腹部20.8、背部41.7、及び臀部33.3で、貼付部位間において有意差はなかったものの背部の刺激性がやや強かった。

### <粘着力試験>

プローブタック法により実施するとき、5個の平均は3.4N以上である。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

〈製剤共通〉

- 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）、泌尿生殖器の萎縮症状
- 閉経後骨粗鬆症
- 性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症  
〈エストラーナテープ 0.72mg〉
- 生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整  
〈エストラーナテープ 0.36mg、同テープ 0.72mg〉
- 凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 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、患者毎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]

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 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（血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）、泌尿生殖器の萎縮症状）、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 0.72mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。

〈性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症〉

通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72mg から開始する。下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替え、症状に応じ増減する。小児では、エストラジオールとして 0.09mg から開始する。下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。その後、エストラジオールとして 0.18mg、エストラジオールとして 0.36mg、エストラジオールとして 0.72mg へ段階的に増量する。

〈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 0.72mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、21～28 日間、2 日毎に貼り替え、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 0.72～5.76mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替え、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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

###### 〈閉経後骨粗鬆症〉

7.1 使用後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使用を中止し、他の療法を考慮すること。

###### 〈性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症〉

7.2 成人に使用する場合は、定期的に中止又は漸減の判断を行い、最少量で治療を行うこと。

7.3 小児に使用する場合は、使用後6カ月～1年を目処に増量を検討すること。また、定期的に症状や血中エストラジオール濃度等を確認し、増量や中止又は漸減の判断を行うこと。

###### 〈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。

(参考)

エストラーナ®テープ 0.72mg の長期投与試験 (有効性解析対象例 64 例) の投与期間による骨密度変化率は、24 週後 3.56±4.16% (55 例)、52 週後 5.33±4.99% (50 例)、72 週後 8.11±5.07% (22 例) であった。

##### 貼付部位の検討試験<sup>2)</sup>

閉経後健康女性を対象にエストラーナ®テープ 0.72mg を下腹部、背部及び臀部に 48 時間貼付したときの貼付部位の差による生物学的利用能について検討した。

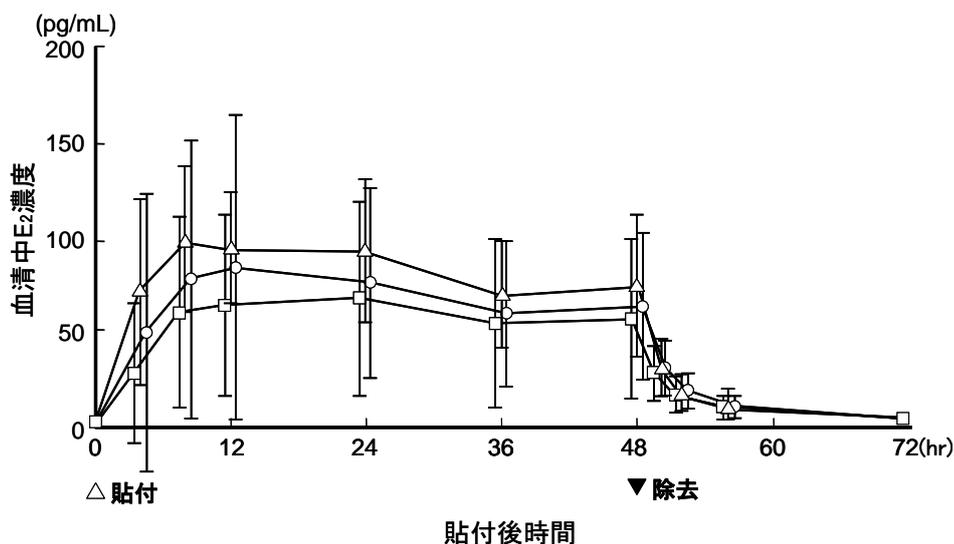
##### 試験方法：

被験者 12 名を無作為に 1 群 4 名に分け、3way cross over 法に従い、2 週間の休薬期間においてエストラーナ®テープ 0.72mg を下腹部、背部及び臀部に貼付した。各期とも第 1 日目の 9 時に薬剤を貼付し、第 3 日目の 9 時に除去した。薬剤除去後 48 時間までフォローした。

##### 結果：

各貼付部位の血清中 E<sub>2</sub> 濃度を比較したところ、AUC<sub>0-72</sub>、AUC<sub>0-48</sub>、C<sub>max</sub>、MRT 及び C<sub>ss-mean</sub> に有意差を認め (対数変換値による分散分析法、p<0.05)、背部貼付時の E<sub>2</sub> 濃度は薬物動態学的パラメータが下腹部貼付時に比べて有意に高いことが示された (Tukey 型多重比較、p<0.05)。E<sub>1</sub> 濃度には貼付部位間に有意差は認めなかった。

各貼付部位における皮膚刺激性の差については「IV. 12. その他」の項参照。



エストラーナ®テープ 0.72mg を異なる部分に貼付したときの血清中 E<sub>2</sub> 濃度推移 (平均±S.D., n=12, □: 下腹部, △: 背部, ○: 臀部)

エストラーナ®テープ0.72mgを異なる部位に貼付したときの血清中E<sub>2</sub>濃度から求めた  
薬物動態学的パラメータ及び対数変換値による分散分析結果

	薬物動態学的パラメータ			分散分析 P 値	Tukey 多重比較
	下腹部 (A)	背部 (B)	臀部 (C)		
AUC <sub>0-72</sub> (pg・hr/mL)	2998.0±2210.9	4217.4±1615.6	3539.8±2526.0	<0.05	A*<C<B*
C <sub>max</sub> (pg/mL)	71.0±49.3	107.7±38.3	97.3±77.7	<0.01	A*<C<B*
T <sub>max</sub> (hr)	19.7±11.0	12.0±7.6	19.0±14.6	—	—
MRT (hr)	28.7±1.8	26.3±2.0	28.3±3.1	<0.05	B*<C<A*
C <sub>ss-mean</sub> (pg/mL)	56.0±43.6	80.5±31.4	66.7±50.9	<0.01	A*<C<B*

平均±S.D., n=12

A\*<C<B\* : AとBに有意差あり、AとC、CとBには有意差なし

C<sub>ss-mean</sub> : AUC<sub>0-48/48hr</sub>

## 5. 臨床成績

### 17. 臨床成績

#### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

##### <更年期障害及び卵巣欠落症状>

##### 17.1.1 国内臨床試験

更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者を対象とした本剤 0.72mg の一般臨床試験及び比較試験において、診断名別の全般改善度（中等度改善以上）は、更年期障害で 86.5%（211/244）、卵巣欠落症状では 84.2%（85/101）であり、評価したすべての症状項目（血管運動神経症状、泌尿生殖器の萎縮症状）に高い改善率が認められた<sup>3,4,5,6</sup>。

##### <閉経後骨粗鬆症>

##### 17.1.2 国内臨床試験

DXA 法による骨密度の変化率は、閉経後骨粗鬆症で 146 例で平均 4.83±0.389%の増加を示し、骨密度の改善が確認された<sup>7</sup>。

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない（本剤は「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）、泌尿生殖器の萎縮症状」、「閉経後骨粗鬆症」の効能又は効果に対して 2009 年 4 月以前に製造販売承認、製造販売承認事項一部変更承認を取得した。その後、公知申請に基づき「性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症」の効能又は効果に対して 2014 年 2 月に製造販売承認事項一部変更承認を取得した。さらに、国内ガイドラインの作成に係る公的な研究事業で得られた調査結果等より不妊治療で標準的に使用されており、医学薬学上公知であると判断されたため、新たな臨床試験は実施せずに「生殖補助医療における周期調整」及び「凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期」の効能又は効果に対して 2022 年 3 月に製造販売承認事項一部変更承認を取得した。）

### (2) 臨床薬理試験

#### 単回貼付試験：

閉経後健康女性 6 名を対象にエストラーナ<sup>®</sup>テープ 0.72mg 及びエストラーナ<sup>®</sup>テープ 1.44mg<sup>注)</sup> を 48 時間単回貼付したとき、生理学的検査及び臨床検査においてエストラーナ<sup>®</sup>テープ 0.72mg に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。自覚症状については、帯下や乳房緊満感等の E<sub>2</sub> 本来の生理作用による症状や頭重感、眠気、足腰のけん怠感等の症状が認められたが、いずれの症状も軽度で処置を必要としなかった。また、皮膚刺激性が弱いことが確認された<sup>8)</sup>。

注) エストラーナ<sup>®</sup>テープ 0.72mg の承認されている剤形は、1 枚（薬物放出有効面積：9cm<sup>2</sup>）中に E<sub>2</sub> 0.72mg 含有するものである。

#### 反復貼付試験：

閉経後健康女性 6 名を対象にエストラーナ<sup>®</sup>テープ 0.72mg を 48 時間ごとに貼り替え 5 回（10 日間）反復貼付した試験、及び閉経後健康女性 10 名にエストラーナ<sup>®</sup>テープ 0.72mg を 48 時間ごとに貼り替え 7 回（14 日間）反復貼付した試験で、生理学的検査の収縮期及び拡張期血圧において有意な変動が認められたが、一定の方向性がなく被験者固有の変動であり、入院という環境因子の変化による変動が考えられた。臨床検査値においては、エストラーナ<sup>®</sup>テープ 0.72mg に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。また、自覚症状についても、帯下ならびに乳房痛といった E<sub>2</sub> 本来の生理作用による症状や下腹部膨満感等の症状が認められたが、いずれの症状も軽度で処置等を必要としなかった<sup>9)</sup>。

### (3) 用量反応探索試験

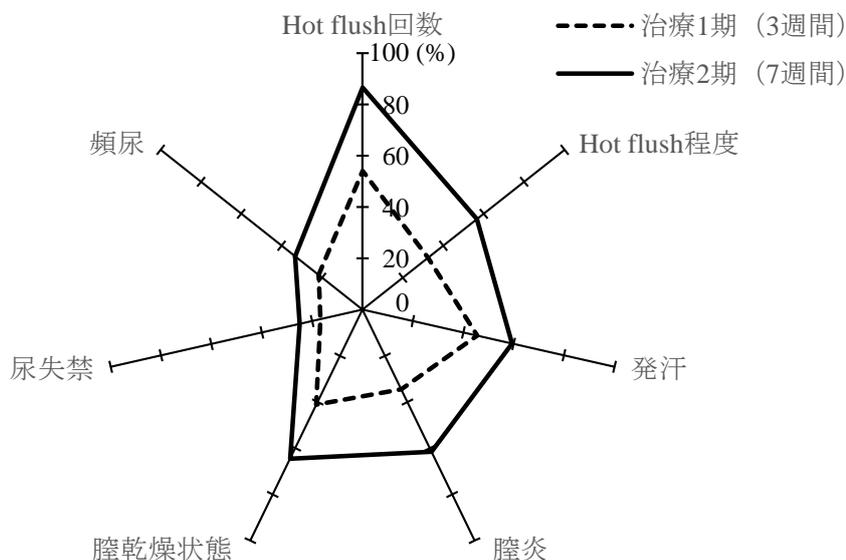
#### <更年期障害及び卵巣欠落症状>

#### 第Ⅱ相オープン試験－用量反応探索試験<sup>3)</sup>

試験デザイン	多施設共同、オープン試験
試験目的	更年期障害及び卵巣欠落症状患者におけるエストラーナ <sup>®</sup> テープ 0.72mg の有効性及び安全性を検討した。
対象患者	更年期障害並びに卵巣欠落症状患者 47 例 有効性・有用性・QOL 評価対象例 44 例（更年期障害患者 31 例、卵巣欠落症状患者 13 例） 安全性評価対象例 47 例

登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>原則として、最終月経後1年以上又は両側卵巣摘出後3カ月以上経過している女性</li> <li>自覚症状として、血管運動神経症状（Hot flush、発汗）、泌尿生殖器の萎縮症状の陰萎縮症状（陰炎、陰乾燥状態）と膀胱症状（尿失禁、頻尿）及び睡眠障害のうち少なくとも1つを有し、1つ以上が自覚症状程度判定で中等度あるいは重度のもの</li> </ul>																								
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>乳癌、乳腺症、良性乳房腫瘍、子宮癌、子宮筋腫、子宮内膜肥厚、不正出血等を有する患者</li> <li>塞栓症及び血栓症患者並びにその既往歴のある患者</li> <li>皮膚に過敏反応の既往のある患者</li> <li>糖尿病患者</li> <li>重篤な肝機能障害患者</li> <li>治療開始前に測定した血清中 E<sub>2</sub> 濃度並びに血清中 FSH 濃度から、ホルモン補充療法が不相当と判断された患者。なお、E<sub>2</sub>濃度は30pg/mL以上を、FSH濃度は40mIU/mL以下を基準とした。</li> <li>本試験に先立ち行われる心理テスト（MAS）により、不安傾向が強いと判断された患者。なお、無応答10点以上、L赤丸11点以上、A青丸26点以上を基準とした。</li> <li>その他、医師が不相当と判断した患者</li> </ul>																								
使用薬剤	エストラーナ®テープ 0.72mg																								
試験方法	下腹部にエストラーナ®テープ 0.72mg 1枚を2日毎に貼り替えて3週間貼付（治療1期）し、その後1週間の休薬期間を設け、さらに3週間貼付（治療2期）した。なお治療1期終了時に「中等度改善」以上の効果が認められず、かつ忍容性が良好な患者については、治療2期は2枚に増量した。																								
評価項目並びに評価基準	<p>①更年期障害及び卵巣欠落症状に対する効果</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最終全般改善度：5段階で評価</li> <li>症状別改善度：6段階で評価</li> <li>医師による評価：5段階で評価</li> <li>統括安全度：4段階で評価</li> <li>有用度：5段階で評価</li> </ul> <p>②参考情報</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>QOLに関する評価（患者のQOLへの影響）：5段階で評価</li> </ul> <p>③安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用の内容及び発現率</li> </ul>																								
解析計画	<p>信頼係数は両側95%とする。以下の各評価項目について有効性評価対象例、有用性評価対象例、QOL評価対象例又は安全性評価対象例で解析する。</p> <p>(1) 最終全般改善度、医師による評価、概括安全度、有用度、QOLに関する評価について、各評価項目における率及びその95%信頼区間を算出する。</p> <p>(2) 症状別改善度について、症状別に改善率を算出する。</p> <p>(3) 副作用について、全体の発現例数及び発現率、事象別の発現件数を算出する。</p>																								
結果	<p>①更年期障害及び卵巣欠落症状に対する効果</p> <p>1) 最終全般改善度</p> <p>エストラーナ®テープ 0.72mg 群の改善率（中等度改善以上）は77.3%（34/44例）であった。また、最終評価時において2枚貼付（増量）であった症例は18.2%（8/44例）であった。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="7">最終全般改善度（有効性評価対象例）</th> <th rowspan="2">改善率 (%)</th> <th rowspan="2">95%信頼区間</th> </tr> <tr> <th>著明改善</th> <th>中等度改善</th> <th>軽度改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>計</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>11</td> <td>23</td> <td>9</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>44例</td> <td>77.3%</td> <td>62.2~88.5%</td> </tr> </tbody> </table> <p>※著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階で評価。 改善率 (%) = (著明改善 + 中等度改善) / 計 × 100</p> <p>2) 症状別改善度</p> <p>症状別改善度における改善率は、治療1期（3週間）と治療2期（7週間）ともに Hot flush 回数が最も高く、治療1期 54.1%（20/37例）、治療2期 86.7%（26/30例）であった。その他の症状については、Hot flush 程度は治療1期 32.4%（12/37例）、治療2期 56.7%（17/30例）、発汗は治療1期 45.5%（15/33例）、治療2期 59.3%（16/27例）、陰</p>	最終全般改善度（有効性評価対象例）							改善率 (%)	95%信頼区間	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計		11	23	9	1	0	44例	77.3%	62.2~88.5%
最終全般改善度（有効性評価対象例）							改善率 (%)	95%信頼区間																	
著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計																				
11	23	9	1	0	44例	77.3%	62.2~88.5%																		

炎は治療 1 期 34.5% (10/15 例)、治療 2 期 61.5% (16/26 例)、膣乾燥状態は治療 1 期 41.2% (14/34 例)、治療 2 期 64.5% (20/31 例)、尿失禁は治療 1 期 16.7% (3/18 例)、治療 2 期 25.0% (4/16 例)、頻尿は治療 1 期 21.7% (5/23 例)、治療 2 期 33.3% (6/18 例)であった。



※著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、症状なしの 6 段階で評価。  
改善率 (%) = (著明改善 + 中等度改善) / 計 × 100

結果

自覚症状改善度の改善率の推移 (有効性評価対象例)

3) 医師による評価

各治療期の症状改善度を総合的に判定した医師による評価で、「著明改善」及び「中等度改善」と判定された改善率は、治療 1 期 56.8% (25/44 例)、治療 2 期 81.1% (30/37 例)であった。

医師による評価 (有効性評価対象例)

評価時期	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	改善率 (%)
1 期	4	21	15	4	0	44 例	56.8%
2 期	11	19	7	0	0	37 例	81.1%

※著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の 5 段階で評価。  
改善率 (%) = (著明改善 + 中等度改善) / 計 × 100

4) 概括安全度

概括安全度における安全率は、エストラーナ®テープ 0.72mg 群は 89.4%であった。

概括安全度 (安全性評価対象例)

安全性に問題なし	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	安全性に非常に問題あり	計	安全率 (%)	95%信頼区間
42	4	1	0	47 例	89.4%	76.9~96.5%

※安全性に問題なし、安全性にやや問題あり、安全性に問題あり、安全性に非常に問題ありの 4 段階で評価。  
安全率 (%) = (安全性に問題なし) / 計 × 100

結果	5) 有用度 エストラーナ®テープ 0.72mg 群の 44 例中 8 例が「極めて有用」、24 例が「有用」と判定され、有用率は 72.7%であった。																
	有用度（有用性評価対象例）																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>極めて有用</th> <th>有用</th> <th>やや有用</th> <th>有用性なし</th> <th>使用禁止</th> <th>計</th> <th>有用率 (%)</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8</td> <td>24</td> <td>11</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>44 例</td> <td>72.7%</td> <td>57.2~85.0%</td> </tr> </tbody> </table>	極めて有用	有用	やや有用	有用性なし	使用禁止	計	有用率 (%)	95%信頼区間	8	24	11	1	0	44 例	72.7%	57.2~85.0%
	極めて有用	有用	やや有用	有用性なし	使用禁止	計	有用率 (%)	95%信頼区間									
8	24	11	1	0	44 例	72.7%	57.2~85.0%										
<p>※極めて有用、有用、やや有用、有用性なし、使用禁止の 5 段階で評価。 有用率 (%) = (極めて有用+有用) / 計×100</p> <p>②参考情報 QOL に関する評価（患者の QOL への影響） エストラーナ®テープ 0.72mg を使用した患者による QOL の評価については、下表の通りであった。</p> <p style="text-align: center;">患者の QOL に関する評価（QOL 評価対象例）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>かなり改善した</th> <th>まあまあ改善した</th> <th>わずかに改善した</th> <th>変わらなかった</th> <th>悪くなった</th> <th>計</th> <th>かなり改善した + まあまあ改善した (%)</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9</td> <td>21</td> <td>11</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>44 例</td> <td>68.2%</td> <td>52.4~81.4%</td> </tr> </tbody> </table> <p>※QOL に関する評価については、身体の具合、最近の気分、日常生活、つきあい、全体的な健康感並びに性生活等を患者自身が評価した。 かなり改善した、まあまあ改善した、わずかに改善した、変わらなかった、悪くなった、の 5 段階で評価。</p> <p>③安全性 エストラーナ®テープ 0.72mg 群の副作用発現率は 17.0% (8/47 例) であった。主な全身性の症状は外陰部腫脹 (2 件) 及び性器出血 (1 件)、発疹 (全身) (1 件)、嘔気 (1 件)、貼付部位における局所症状としては紅斑 (3 件)、かぶれ (2 件)、そう痒 (1 件) がみられた。 臨床検査値の異常変動のうち、関連性が否定できないと判断されたものは 11 件あり、主な項目はトリグリセライド上昇 2 件、総コレステロール上昇 2 件等であった。 副作用発現による投与中止例は 1 例で発疹 (全身) がみられ、投与中止後に軽快した。 本試験において死亡例、重篤な副作用の発現は認められなかった。</p>	かなり改善した	まあまあ改善した	わずかに改善した	変わらなかった	悪くなった	計	かなり改善した + まあまあ改善した (%)	95%信頼区間	9	21	11	2	1	44 例	68.2%	52.4~81.4%	
かなり改善した	まあまあ改善した	わずかに改善した	変わらなかった	悪くなった	計	かなり改善した + まあまあ改善した (%)	95%信頼区間										
9	21	11	2	1	44 例	68.2%	52.4~81.4%										
結論	エストラーナ®テープ 0.72mg は更年期障害及び卵巣欠落症状の患者に対して、十分な治療効果を示し、貼付部局所の副作用（皮膚刺激）の低減が期待できる。																

注意：本剤の「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）、泌尿生殖器の萎縮症状」に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。」である。

### <閉経後骨粗鬆症>

#### 1. 前期第Ⅱ相試験—用量反応探索試験<sup>10)</sup>

試験デザイン	封筒法による多施設共同 4 群比較試験（非盲検試験）
試験目的	女性の更年期骨粗鬆症患者及び骨量減少を伴う卵巣機能欠落患者にエストラジオール貼付剤を投与し、本剤の有効性及び安全性を検討した。
対象患者	女性の更年期骨粗鬆症患者、骨量減少を伴う卵巣機能欠落患者（145 例） エストラジオール貼付剤 2mg 群：42 例 エストラジオール貼付剤 4mg 群：37 例 エストラジオール貼付剤 8mg 群：34 例 乳酸カルシウム群：32 例
登録基準	女性の更年期骨粗鬆症患者 ・「厚生省老人性骨粗鬆症の予防及び治療法に関する総合的研究班」（1989 年）の定める更年期骨粗鬆症の診断基準で 4 点（ほぼ確実）以上の患者

登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢及び入院・外来は不問</li> <li>骨量減少を伴う卵巣機能欠落患者</li> <li>・腰椎（L<sub>2-4</sub>）骨密度が DXA 法で Peak bone mass より 1.5SD 以上減少している患者</li> <li>・年齢：自然閉経患者は 60 歳未満、両側卵巣摘出後患者は卵摘後 10 年未満</li> <li>・入院・外来は不問</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・更年期骨粗鬆症の診断基準（厚生省老人性骨粗鬆症の予防及び治療法に関する総合的研究班）に示された下記の除外疾患に該当する患者</li> <li>・原発性・続発性副甲状腺機能亢進症</li> <li>・骨軟化症</li> <li>・慢性関節リウマチ</li> <li>・悪性腫瘍の骨転移</li> <li>・多発性骨髄腫</li> <li>・外傷</li> <li>・椎間板ヘルニア・変形性脊椎症・脊椎分離迂り症等、骨粗鬆症とまぎらわしい症状を呈する疾患を有する患者</li> <li>・乳癌、乳腺症、良性乳房腫瘍、子宮体癌、子宮筋腫、子宮内膜増殖症を有する、あるいは疑いがある患者</li> <li>・骨盤内放射線治療を実施した患者</li> <li>・塞栓症血栓症患者及びその既往のある患者</li> <li>・原因不明の不正出血を有する患者</li> <li>・重篤な心疾患、肝障害、腎障害を有する患者</li> <li>・皮膚に過敏反応の既往のある患者</li> <li>・コントロール不良の糖尿病を有する患者</li> <li>・ビスフォスフォネート製剤を服用していた患者</li> <li>・その他担当医師が不適当と認めた患者</li> </ul>
使用薬剤	<p>被験薬：エストラジオール貼付剤 2mg、エストラジオール貼付剤 4mg、エストラジオール貼付剤 8mg</p> <p>対照薬：乳酸カルシウム 0.8g</p>
併用薬剤	MPA 5mg 錠を 1 サイクル中、投与 1～12 日目までの 12 日間、1 日 1 回 1 錠を朝食後に服用した（子宮摘出例には投与せず）。
試験方法	<p>エストラジオール貼付剤投与群は 2 日毎に貼り替え、28 日間連続貼付し、これを 1 サイクルとして 6 サイクル（24 週間）投与した。</p> <p>乳酸カルシウム投与群は 1 日 1 回 0.8g を朝食後に経口投与した。</p>
評価項目並びに評価基準	<p>①骨密度変化率（主要評価項目）</p> <p>②疼痛改善度：6 段階で評価</p> <p>③統括安全度：4 段階で評価</p>
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>・DXA 法及び MD/MS 法による骨密度変化、骨代謝パラメータについては、乳酸カルシウム群と比較する目的で Dunnett 法を用い解析した。</li> <li>・疼痛改善度及び統括安全度の評価は Dunnett 法で投与群間の比較を行った。</li> <li>・安全性に関しては、副作用の発現と臨床検査値の異常変動の有無を群間に集計した。</li> </ul>
結果	<p>①骨密度変化率（検証的解析結果）</p> <p>投与 24 週後の平均腰椎（L<sub>2-4</sub>）骨密度変化率は、乳酸カルシウム群 0.46%、エストラジオール貼付剤 2mg 群 2.33%、エストラジオール貼付剤 4mg 群 5.32%、エストラジオール貼付剤 8mg 群 4.14%であり、エストラジオール貼付剤 4mg 群は乳酸カルシウム群と比較し有意に骨密度を増加させた（Dunnett 法による群間比較、<math>p &lt; 0.01</math>）。エストラジオール貼付剤 2mg 群及びエストラジオール貼付剤 8mg は乳酸カルシウム群と比較し有意な差は認められなかった。</p> <p>②疼痛改善度</p> <p>投与 24 週間における腰背部痛に対する中等度以上疼痛改善度は、乳酸カルシウム群 7.7%、エストラジオール貼付剤 2mg 群 35.3%、エストラジオール貼付剤 4mg 群 41.7%、エストラジオール貼付剤 8mg 群 50.0%であり、エストラジオール貼付剤のいずれの群でも乳酸カルシウムと比較し有意な差は認められなかった。</p>

	<p>③概括安全度</p> <p>安全性評価対象 136 例において、「問題なし」と判定された症例の割合（安全率）は、乳酸カルシウム群 93.3%（28/30 例）、エストラジオール貼付剤 2mg 群 50.0%（20/40 例）、エストラジオール貼付剤 4mg 群 45.7%（16/35 例）、エストラジオール貼付剤 8mg 群 16.1%（5/31 例）であり、エストラジオール貼付剤各群は乳酸カルシウム群に比べ有意（Dunnett 法による群間比較、いずれも名目 <math>p &lt; 0.01</math>）に劣る結果であった。一方、「問題あり」と判定された症例数は、エストラジオール貼付剤 2mg 群 6 例（15.0%）、エストラジオール貼付剤 4mg 群 6 例（17.1%）、エストラジオール貼付剤 8mg 群 11 例（35.5%）であり、エストラジオール貼付剤 8mg 群で高い割合となった。</p>
結果	<p>副作用：</p> <p>全身性の副作用発現率は、乳酸カルシウム群 3.3%（1/30 例）、エストラジオール貼付剤 2mg 群 35.0%（14/40 例）、エストラジオール貼付剤 4mg 群 25.7%（9/35 例）、エストラジオール貼付剤 8mg 群 64.5%（20/31 例）であった。症状としては、乳房緊満感、不正出血、乳房痛、乳頭痛、頭痛等であり、その程度はほとんどが軽度～中等度であった。</p> <p>局所性副作用発現率は、エストラジオール貼付剤 2mg 群 30.0%（12/40 例）、エストラジオール貼付剤 4mg 群 42.9%（15/35 例）、エストラジオール貼付剤 8mg 群 67.7%（21/31 例）であった。症状としては、かぶれ、かゆみ、発赤、そう痒感等であった。</p> <p>エストラジオール貼付剤各群は乳酸カルシウム群と比較し、全体、全身性及び局所性の副作用発現率が有意に高かった（Fisher の正確確率検定、いずれも名目 <math>p &lt; 0.05</math>）。</p>
結論	<p>更年期骨粗鬆症患者及び骨量減少を伴う卵巣機能欠落患者に対するエストラジオール貼付剤の臨床推奨用量は、エストラジオール貼付剤 4mg（E<sub>2</sub> 4mg/10cm<sup>2</sup>）以下であると推定された。一方、貼付部位での局所症状が高頻度で認められたことから、皮膚刺激性に対する改善の必要性が示唆された。</p> <p>その後、皮膚刺激を軽減する目的で新製剤としてエストラーナ®テープ 0.72mg が開発された。そこで、エストラーナ®テープ 0.72mg に使用薬剤を変更し、後期第Ⅱ相試験以降の試験を実施した。</p>

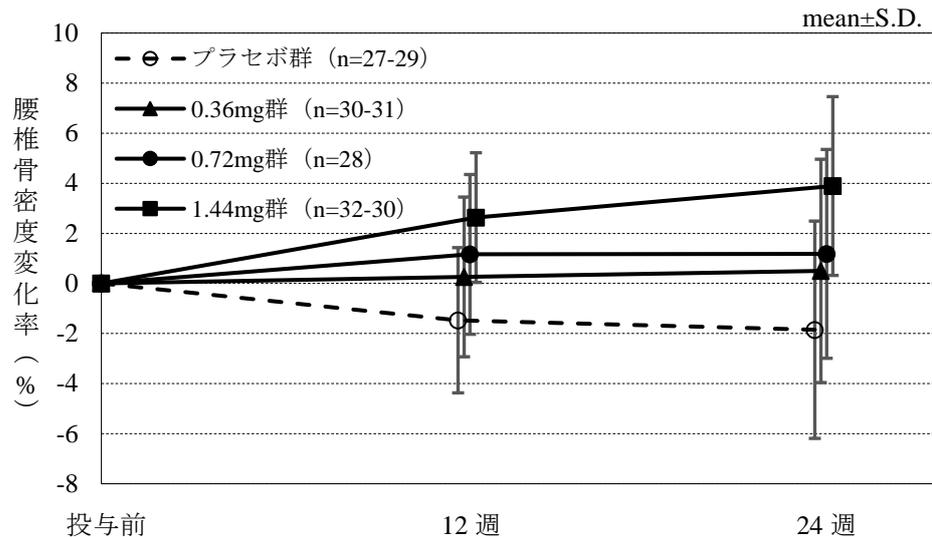
注意：本剤の適応症は「閉経後骨粗鬆症」であり、「閉経後骨粗鬆症」に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人に対しエストラジオールとして0.72mgを下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2日毎に貼り替える。」である。

## 2. 後期第Ⅱ相試験－用量反応探索試験<sup>1)</sup>

試験デザイン	多施設共同、無作為二重盲検並行群間試験
試験目的	更年期骨粗鬆症患者、自然閉経後の骨量減少又は両側卵巣摘出女性におけるエストラーナ®テープの有効性及び安全性を検討した。
対象患者	<p>女性の更年期骨粗鬆症患者、及び自然閉経後の骨量減少又は両側卵巣摘出後女性 327 例</p> <p>[更年期骨粗鬆症]</p> <p>エストラーナ®テープ 0.36mg 群：39 例、エストラーナ®テープ 0.72mg 群：46 例、エストラーナ®テープ 1.44mg 群：40 例、プラセボ群：43 例</p> <p>[骨量減少]</p> <p>エストラーナ®テープ 0.36mg 群：8 例、エストラーナ®テープ 0.72mg 群：9 例、エストラーナ®テープ 1.44mg 群：10 例、プラセボ群：14 例</p> <p>[両側卵巣摘出後]</p> <p>エストラーナ®テープ 0.36mg 群：31 例、エストラーナ®テープ 0.72mg 群：29 例、エストラーナ®テープ 1.44mg 群：34 例、プラセボ群：24 例</p> <p>有効性評価対象 278 例、DXA 評価対象 244 例、安全性評価対象 319 例</p>
登録基準	<p>女性の更年期骨粗鬆症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・「厚生省長寿科学研究骨粗鬆症班、1993」の定める更年期骨粗鬆症の診断基準（改訂版）で 4 点（ほぼ確実）以上の患者</li> <li>・年齢は 40 歳以上 75 歳未満</li> <li>・外来患者</li> </ul> <p>自然閉経後の骨量減少女性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腰椎（L<sub>2-4</sub>）骨密度が DXA 法で Peak bone mass より 20%減少している患者</li> </ul>

登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢は 40 歳以上で、自然閉経後 10 年未満の症例</li> <li>・外来患者</li> </ul> <p>両側卵巣摘出後女性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢は 40 歳以上で、両側卵巣摘出後 10 年未満の症例</li> <li>・外来患者</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・乳癌を有する、疑いのある、又は既往を有する患者</li> <li>・子宮内膜癌を有する、又は疑いがある患者</li> <li>・塞栓症及び血栓症患者並びにその既往歴のある患者</li> <li>・乳腺症、良性乳房腫瘍、子宮筋腫、子宮内膜増殖症を有する、又は疑いのある患者</li> <li>・重篤な心疾患、肝障害、腎障害を有する患者</li> <li>・ポルフィリン血症患者</li> <li>・インシュリンを必要としている糖尿病患者</li> <li>・原因不明の不正出血を有する患者</li> <li>・「厚生省長寿科学研究骨粗鬆症班、1993」の定める退行期骨粗鬆症の診断基準（改訂版）で除外疾患に該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・原発性・続発性副甲状腺機能亢進症</li> <li>・骨軟化症</li> </ul> </li> <li>・高度な変形性脊椎症（脊椎の骨量減少や骨折の有無の判定に困難をきたす場合）</li> <li>・慢性関節リウマチ</li> <li>・悪性腫瘍の骨転移</li> <li>・明らかな外傷</li> <li>・性腺機能低下症を除く下記の続発性骨粗鬆症 <ul style="list-style-type: none"> <li>・内分泌異常；性腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、Cushing 症候群、糖尿病</li> <li>・消化器疾患；胃切除、吸収不良症候群</li> <li>・血液系悪性疾患；多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、白血病、全身性肥満細胞症</li> <li>・先天性疾患；骨形成不全症、ホモシスチン尿症、Ehlers-Danlos 症候群、Marfan 症候群、Wilson 病、Menkes 病、乳糖不耐症</li> <li>・特定の薬剤；副腎皮質ホルモン、抗痙攣薬、ヘパリン、メトトレキサート</li> <li>・不動、宇宙飛行</li> <li>・その他；アルコール中毒、金属中毒、ビタミン C 欠乏症</li> </ul> </li> <li>・椎間板ヘルニア、脊髄分離迂り症等、骨粗鬆症とまぎらわしい症状を呈する疾患</li> <li>・原発性無月経の患者</li> <li>・DXA による腰椎（L<sub>2,4</sub>）骨密度の測定及び評価が困難な患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・強度の変形性脊椎症又は強度の側彎を認める患者</li> <li>・L<sub>2,4</sub> 椎体のいずれかに強度の変形・骨折を認める患者</li> <li>・L<sub>2,4</sub> 椎体のいずれかに強度の骨硬化像を認める患者</li> <li>・試験期間中に L<sub>2,4</sub> 椎体のいずれかに新たな骨折を認める患者</li> </ul> </li> <li>・腰椎（L<sub>2,4</sub>）骨密度（g/cm<sup>2</sup>）が QDR：0.550、XR：0.490、DPX：0.610 以下の患者</li> <li>・骨盤内放射線療法を実施した患者</li> <li>・皮膚に過敏反応の既往のある患者</li> <li>・ビスフォスフォネート製剤を服用していた患者</li> <li>・その他担当医師が不相当と認めた患者</li> </ul>
使用薬剤	<p>被験薬：エストラーナ®テープ 0.36mg、エストラーナ®テープ 0.72mg、エストラーナ®テープ 1.44mg、プラセボ各々の有効薬物放出面積 4.5cm<sup>2</sup> (0.36mg)、9cm<sup>2</sup> (0.72mg)、18cm<sup>2</sup> (1.44mg)、0cm<sup>2</sup> (プラセボ) を貼付面積 40.5cm<sup>2</sup> の長方形製剤 1 枚中に含む</p>
試験方法	<p>下腹部にエストラーナ®テープ又はプラセボ 1 枚を 2 日毎に貼り替え、28 日間連続貼付する。これを 1 サイクルとし、6 サイクル（24 週間）継続投与した。</p> <p>基礎治療薬として全例で乳酸カルシウム 0.8g、1 日 1 回（朝食後）を併用した。また、子宮を有する患者には 1 サイクル中 MPA 5mg 錠又はそのプラセボ錠を、投与開始日から 12 日間、1 日 1 回（朝食後）を併用した（子宮摘出例は投与せず）。</p>

<p>評価項目並びに評価基準</p>	<p>①退行期骨粗鬆症、自然閉経後又は両側卵巣摘出における骨量減少に対する効果</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・退行期骨粗鬆症、自然閉経後の骨量減少及び両側卵巣摘出後の女性での腰椎骨密度変化率：DXA 法による腰椎（L<sub>2-4</sub>）骨密度について、試験開始時の値を基礎値とし、投与後 12、24 週あるいは中止時に得られた値により、それぞれの変化率を求める。</li> <li>・骨代謝パラメータ変化率：血中、尿中の骨代謝パラメータについて、試験開始時の値を基礎値とし、投与後 12、24 週あるいは中止時に得られた値により、それぞれの変化率を求める。</li> <li>・概括安全度：4 段階で評価</li> </ul> <p>②参考情報</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・疼痛改善度：腰背部痛について 6 段階で評価</li> </ul> <p>③安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用の内容及び発現率</li> </ul>															
<p>解析計画</p>	<p>有意水準は片側 5%とする。以下の各評価項目について有効性評価対象例、DXA 評価対象例又は安全性評価対象例で解析する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 退行期骨粗鬆症での腰椎骨密度、自然閉経後の骨量減少及び両側卵巣摘出後の腰椎骨密度、骨代謝パラメータについて変化率を算出する。</li> <li>(2) 概括安全度の「問題なし」率について Cochran-Armitage の傾向性検定を行う。</li> <li>(3) 腰背部痛に対する疼痛改善度について「中等度改善」以上の改善率を算出する。</li> <li>(4) 副作用について、全体、事象別の発現例数及び発現率を算出する。全身性と局所性の発現率について Cochran-Armitage の傾向性検定を行う。</li> </ol>															
<p>結果</p>	<p>①退行期骨粗鬆症、自然閉経後又は両側卵巣摘出における骨量減少に対する効果</p> <p>1) 退行期骨粗鬆症での腰椎（L<sub>2-4</sub>）骨密度変化率</p> <p>投与 24 週後の女性の退行期骨粗鬆症での DXA 法による腰椎（L<sub>2-4</sub>）骨密度変化率は、プラセボ群 0.86%、エストラーナ<sup>®</sup>テープ 0.36mg 群 2.38%、エストラーナ<sup>®</sup>テープ 0.72mg 群 2.67%、エストラーナ<sup>®</sup>テープ 1.44mg 群 5.06%であった。</p> <table border="1"> <caption>退行期骨粗鬆症での腰椎骨密度変化率 (mean ± S.D.)</caption> <thead> <tr> <th>投与前</th> <th>12 週</th> <th>24 週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.00%</td> <td>0.00%</td> <td>-0.86%</td> </tr> <tr> <td>0.00%</td> <td>2.38%</td> <td>2.67%</td> </tr> <tr> <td>0.00%</td> <td>2.67%</td> <td>2.67%</td> </tr> <tr> <td>0.00%</td> <td>5.06%</td> <td>5.06%</td> </tr> </tbody> </table> <p>※DXA 法により測定した腰椎骨密度の投与前値を基準値とし、投与後 12 週、24 週の値より変化率を求める。</p> <p>2) 自然閉経後の骨量減少及び両側卵巣摘出後の腰椎（L<sub>2-4</sub>）骨密度変化率</p> <p>投与 24 週後の自然閉経後の骨量減少及び両側卵巣摘出後の女性での DXA 法による腰椎（L<sub>2-4</sub>）骨密度変化率はプラセボ群-1.85%、エストラーナ<sup>®</sup>テープ 0.36mg 群 0.50%、エストラーナ<sup>®</sup>テープ 0.72mg 群 1.18%、エストラーナ<sup>®</sup>テープ 1.44mg 群 3.89%であった。</p>	投与前	12 週	24 週	0.00%	0.00%	-0.86%	0.00%	2.38%	2.67%	0.00%	2.67%	2.67%	0.00%	5.06%	5.06%
投与前	12 週	24 週														
0.00%	0.00%	-0.86%														
0.00%	2.38%	2.67%														
0.00%	2.67%	2.67%														
0.00%	5.06%	5.06%														



自然閉経後の骨量減少及び両側卵巣摘出後での腰椎骨密度変化率

※DXA 法により測定した腰椎骨密度の投与前値を基準値とし、投与後 12 週、24 週の値より変化率を求める。

### 3) 骨代謝パラメータ変化率

骨型 Al-P の変化率は、プラセボ群 1.18%、エストラーナ®テープ 0.36mg 群-15.36%、エストラーナ®テープ 0.72mg 群-18.86%、エストラーナ®テープ 1.44mg 群-16.82%であった。Intact オステオカルシンの変化率は、プラセボ群-1.16%、エストラーナ®テープ 0.36mg 群-7.28%、エストラーナ®テープ 0.72mg 群-22.23%、エストラーナ®テープ 1.44mg 群-22.34%であった。尿中デオキシピリジノリンでは、プラセボ群-4.29%、0.36mg 群-23.25%、0.72mg 群-31.86%、1.44mg 群-32.55%であった。

※血中、尿中の骨代謝パラメータについて、試験開始時の値を基礎値とし、投与後 12、24 週あるいは中止時に得られた値により、それぞれの変化率を求める。

### 4) 概括安全度

概括安全度における安全率は、エストラーナ®テープ 0.36mg 群 75.7%、エストラーナ®テープ 0.72mg 群 74.1%、エストラーナ®テープ 1.44mg 群 63.8%、プラセボ群 74.1%だった。

概括安全度 (安全性評価対象例)

薬剤群	問題なし	やや問題あり	問題あり	非常に問題あり	計	安全率 (%)	Cochran-Armitage 検定
プラセボ群	60	20	1	0	81 例	74.1%	$\chi^2=2.872$ 名目 p=0.075
0.36mg 群	56	15	3	0	74 例	75.7%	
0.72mg 群	60	17	4	0	81 例	74.1%	
1.44mg 群	51	19	10	0	80 例	63.8%	

※安全性に問題なし、安全性にやや問題あり、安全性に問題あり、安全性に非常に問題ありの 4 段階で評価。

安全率 (%) = (安全性に問題なし) / 計 × 100

Cochran-Armitage 検定、有意水準片側 5%

### ②参考情報

#### 腰背部痛への影響

有効性評価対象例の腰背部痛に対する疼痛改善度は、プラセボ群 33.3% (11/33 例)、0.36mg 群 30.4% (7/23 例)、0.72mg 群 40.7% (11/27 例)、1.44mg 群 32.1% (9/28 例)であった。

※著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能の 6 段階で評価。

改善率 (%) = (著明改善 + 中等度改善) / 計 × 100

結果

結果	<p>③安全性</p> <p>&lt;プラセボ群&gt;</p> <p>プラセボ群における有害事象発現率は42.0% (34/81例)であった。そのうち全身性の有害事象発現率は16.0% (13/81例)で、局所性の有害事象発現率は32.1% (26/81例)であった。主な全身性の有害事象は腹部膨満感2例、乳頭痛2例等であった。局所性の有害事象は、貼付部そう痒11例、貼付部かぶれ6例、貼付部発赤5例、貼付部そう痒感5例等であった。</p> <p>臨床検査値異常変動発現率は26.6% (21/79例、37件)で、主な臨床検査値異常変動はLDL コレステロール上昇6件、総コレステロール上昇4件、GPT (ALT) 上昇4件、トリグリセライド上昇3件等であった。</p> <p>&lt;エストラーナ®テープ 0.36mg 群&gt;</p> <p>エストラーナ®テープ 0.36mg 群における有害事象発現率は41.9% (31/74例)であった。そのうち全身性の有害事象発現率は17.6% (13/74例)で、局所性の有害事象発現率は28.4% (21/74例)であった。主な全身性の有害事象は乳房痛3例、腹部膨満感2例、不正出血2例等であった。局所性の有害事象は、貼付部そう痒9例、貼付部発赤6例、貼付部かぶれ5例、貼付部そう痒感2例、貼付部湿疹2例等であった。</p> <p>臨床検査値異常変動発現率は19.4% (13/76例、26件)で、主な臨床検査値異常変動はトリグリセライド上昇7件、GPT (ALT) 上昇4件、GOT (AST) 上昇3件等であった。</p> <p>&lt;エストラーナ®テープ 0.72mg 群&gt;</p> <p>エストラーナ®テープ 0.72mg 群における有害事象発現率は51.8% (43/83例)であった。そのうち全身性の有害事象発現率は34.9% (29/83例)で、局所性の有害事象発現率は25.3% (21/83例)であった。主な全身性の有害事象は不正出血8例、乳房緊満感5例、腹部膨満感4例、乳房痛3例、乳頭痛3例、下腹部痛2例、頭痛2例、帯下の増量2例等であった。局所性の有害事象は、貼付部そう痒7例、貼付部発赤6例、貼付部そう痒感5例、貼付部かぶれ5例等であった。</p> <p>臨床検査値異常変動発現率は24.1% (19/79例、32件)で、主な臨床検査値異常変動はトリグリセライド上昇4件、GPT (ALT) 上昇4件、GOT (AST) 上昇3件等であった。</p> <p>&lt;エストラーナ®テープ 1.44mg 群&gt;</p> <p>エストラーナ®テープ 1.44mg 群における有害事象発現率は56.8% (46/81例)であった。そのうち全身性の有害事象発現率は43.2% (35/81例)で、局所性の有害事象発現率は22.2% (18/81例)であった。主な全身性の有害事象は乳房緊満感10例、不正出血7例、乳頭痛3例、腹部膨満感2例、胃痛2例、めまい2例、乳房痛2例、外陰部そう痒感2例、帯下の増量2例、出血過多2例、乳房腫脹感2例等であった。局所性の有害事象は、貼付部そう痒10例、貼付部発赤9例、貼付部かぶれ3例、貼付部そう痒感2例等であった。</p> <p>臨床検査値異常変動発現率は26.0% (19/73例、28件)で、主な臨床検査値異常変動はトリグリセライド上昇4件、フィブリノーゲン上昇3件、LDL コレステロール上昇3件等であった。</p> <p>本試験において全身性の有害事象発現頻度は、Cochran-Armitage の傾向性検定により投与群間で有意差 (名目 <math>p &lt; 0.001</math>) が認められた。</p> <p>局所性の有害事象発現頻度は、Cochran-Armitage の傾向性検定により投与群間で有意差は認められなかった。</p> <p>本試験において死亡例、重篤な副作用の発現は認められなかった。</p>
----	--

結論	1.44mgの有効性が最も高かったが、反面、高度な副作用が1.44mgで4.9%認められ、概括安全度での「問題あり」と評価された症例が1.44mgで10例と最も多く認められたことにより、エストラーナ®テープの臨床的推奨用量は0.72mgが適当であると判断した。
----	--

注意：本剤の適応症は「閉経後骨粗鬆症」であり、「閉経後骨粗鬆症」に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人に対しエストラジオールとして0.72mgを下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2日毎に貼り替える。」である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### <更年期障害及び卵巣欠落症状>

##### 第Ⅲ相比較試験－検証的試験<sup>4)</sup>

試験デザイン	無作為割付け、多施設共同、群間比較試験
試験目的	更年期障害と卵巣欠落症状におけるエストラーナ®テープ 0.72mgの有効性及び安全性を、エストラジオール貼付剤 2mgを対照薬として検討した。
対象患者	更年期障害患者並びに卵巣欠落症状患者 356例 有効性評価対象例 294例（エストラーナ®テープ 0.72mg群 148例、エストラジオール貼付剤 2mg群 146例） 安全性評価対象例 352例（エストラーナ®テープ 0.72mg群 176例、エストラジオール貼付剤 2mg群 176例） 有用性評価対象例 308例（エストラーナ®テープ 0.72mg群 153例、エストラジオール貼付剤 2mg群 155例）
登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>原則として、最終月経後6カ月以上又は両側卵巣摘出後1カ月以上経過している女性</li> <li>自覚症状として、血管運動神経症状（Hot flush、発汗）、泌尿生殖器の萎縮症状（陰萎縮症状：陰炎、陰乾燥状態、膀胱症状：尿失禁、頻尿）及び睡眠障害のうち少なくとも1つを有し、その程度が1つ以上で中等度あるいは重度の患者</li> <li>貼付開始前4週間以内に、性ホルモン剤（単剤、配合剤）及び他の治験薬、1週間以内に自立神経調整剤、向精神薬、睡眠薬及び漢方薬を服用していない患者</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>乳癌、乳腺症、良性乳房腫瘍、子宮癌、子宮筋腫、子宮内膜増殖症、不正出血等を有する患者</li> <li>塞栓症及び血栓症患者並びにその既往歴のある患者</li> <li>皮膚に過敏反応の既往のある患者</li> <li>重篤な糖尿病患者</li> <li>重篤な肝機能障害患者</li> <li>その他、医師が不相当と判断した患者</li> </ul>
使用薬剤	被験薬：エストラーナ®テープ 0.72mg、対照薬：エストラジオール貼付剤 2mg
試験方法	エストラーナ®テープ 0.72mg群またはエストラジオール貼付剤 2mg群に無作為に割り付け、1枚を下腹部に2日毎に貼り替えて3週間貼付（治療1期）し、その後1週間の休薬期間を設け、さらに3週間貼付（治療2期）した。なお、治療1期終了時に「中等度改善」以上の効果が認められず、かつ忍容性が良好な患者については、治療2期では2枚に増量した。
評価項目並びに評価基準	<p>①更年期障害及び卵巣欠落症状に対する効果</p> <p>主要評価項</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最終全般改善度：5段階で評価</li> <li>診断名別最終全般改善度：5段階で評価</li> </ul> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>症状別改善度並びに医師による評価：5段階で評価</li> <li>有用度：6段階で評価</li> <li>貼付部位における安全度：5段階で評価</li> <li>概括安全度：5段階で評価</li> </ul> <p>②安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用の内容及び発現率</li> </ul>

解析計画	<p>患者背景について有意水準は両側 15%、同等性検定について有意水準は片側 5%、信頼係数は両側 90%とし、有意性検定について両側 5%、信頼係数は両側 95%とする。以下の各評価項目について有効性評価対象例、安全性評価対象例又は有用性評価対象例で解析した。</p> <p>(1) 本試験の主たる解析として、最終全般改善度について、エストラジオール貼付剤 2mg に対するエストラーナ®テープ 0.72mg の群間差及び 90%信頼区間を算出し、Dunnnett-Gent 法により同等性を検証する (<math>\Delta=10\%</math>)。また、参考として有意性の検定 (Wilcoxon 2 標本検定、<math>\chi^2</math> 検定) を行う。さらに、診断名別 (更年期障害又は卵巣欠落症状) のサブグループ解析を行う。</p> <p>(2) 症状別改善度並びに医師による評価、貼付部位における安全度、概括安全度について、各評価項目における率を算出する。</p> <p>(3) 有用度について、最終全般改善度と同様な解析を行う。</p> <p>(4) 副作用について、全体の発現例数及び発現率、事象別の発現件数を算出する。</p>																																
結果	<p>①更年期障害及び卵巣欠落症状に対する効果</p> <p>1) 最終全般改善度－主要評価項目 (検証的解析結果)</p> <p>最終全般改善度における改善率 (中等度改善以上) はエストラーナ®テープ 0.72mg 群 87.2% (129/148 例)、エストラジオール貼付剤 2mg 群 84.9% (124/146 例) で、両群間で同等性検定を行った結果、エストラジオール貼付剤 2mg 群に対するエストラーナ®テープ 0.72mg 群の同等性が確認された (群間差: 2.2%、90%信頼区間: -4.4~8.9%、<math>p=0.0006</math>、Dunnnett-Gent 法による同等性検定)。また、Wilcoxon 2 標本検定 (名目 <math>p=0.3405</math>) 及び <math>\chi^2</math> 検定 (名目 <math>p=0.5809</math>) についても、両群間に有意差は認められなかった。</p> <p>また、治療 2 期で 2 枚貼付に増量した症例は、エストラーナ®テープ 0.72mg 群で 148 例中 28 例 (18.9%)、エストラジオール貼付剤 2mg 群で 146 例中 24 例 (16.4%) であった。増量した症例における改善率は、エストラーナ®テープ 0.72mg 群 75.0%、エストラジオール貼付剤 2mg 群 70.8% で、両群間に有意な差は認められなかった。背景の検討において治療 2 期での増量の有無による有意な偏りがないことが確認され、2 枚に増量した患者も含めて評価した。</p> <table border="1" data-bbox="411 1149 1430 1462"> <thead> <tr> <th colspan="8">最終全般改善度 (有効性評価対象例)</th> </tr> <tr> <th>薬剤群</th> <th>著明改善</th> <th>中等度改善</th> <th>軽度改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>計</th> <th>改善率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エストラーナ®テープ 0.72mg 群 (148 例)</td> <td>74</td> <td>55</td> <td>17</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>148 例</td> <td>87.2%</td> </tr> <tr> <td>エストラジオール貼付剤 2mg 群 (146 例)</td> <td>65</td> <td>59</td> <td>20</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>146 例</td> <td>84.9%</td> </tr> </tbody> </table> <p>※著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の 5 段階で評価。  改善率 (%) = (著明改善 + 中等度改善) / 計 × 100  Dunnnett-Gent 法による同等性検定 (有意水準片側 5%) : <math>p=0.0006</math>  Wilcoxon 2 標本検定 (有意水準両側 5%) : 名目 <math>p=0.3405</math>  <math>\chi^2</math> 検定 (有意水準両側 5%) : 名目 <math>p=0.5809</math></p> <p>2) 診断名別最終全般改善度－主要評価項目</p> <p>診断名別最終全般改善度における改善率 (中等度改善以上) については、更年期障害ではエストラーナ®テープ 0.72mg 群は 87.6%、エストラジオール貼付剤 2mg 群は 86.2% であった。卵巣欠落症状ではエストラーナ®テープ 0.72mg 群は 85.7%、エストラジオール貼付剤 2mg 群は 81.1% であった。</p>	最終全般改善度 (有効性評価対象例)								薬剤群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	改善率 (%)	エストラーナ®テープ 0.72mg 群 (148 例)	74	55	17	2	0	148 例	87.2%	エストラジオール貼付剤 2mg 群 (146 例)	65	59	20	1	1	146 例	84.9%
最終全般改善度 (有効性評価対象例)																																	
薬剤群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	改善率 (%)																										
エストラーナ®テープ 0.72mg 群 (148 例)	74	55	17	2	0	148 例	87.2%																										
エストラジオール貼付剤 2mg 群 (146 例)	65	59	20	1	1	146 例	84.9%																										

診断名別最終全般改善度（有効性評価対象例）								
診断名	薬剤群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	改善率（%）
更年期障害	エストラーナ®テープ 0.72mg 群 (113 例)	55	44	13	1	0	113 例	87.6%
	エストラジオール貼付剤 2mg 群 (109 例)	49	45	14	1	0	109 例	86.2%
卵巣欠落症状	エストラーナ®テープ 0.72mg 群 (35 例)	19	11	4	1	0	35 例	85.7%
	エストラジオール貼付剤 2mg 群 (37 例)	16	14	6	0	1	37 例	81.1%

※著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の 5 段階で評価。  
改善率（%）＝（著明改善＋中等度改善）／計×100

3) 症状別改善度並びに医師による評価－副次評価項目  
症状別改善度については、エストラーナ®テープ 0.72mg 群とエストラジオール貼付剤 2mg 群とも、Hot flush 回数の改善率が最も高かった。また、いずれの項目についても改善率に両群間で有意な差は認められなかった。

症状別改善度並びに医師による評価（治療 2 期）（有効性評価対象例）			
症状	薬剤群	改善率	
Hot flush 回数	エストラーナ®テープ 0.72mg 群	84.9% (101 例/119 例)	名目 p=0.3303
	エストラジオール貼付剤 2mg 群	80.3% (98 例/122 例)	
Hot flush 程度	エストラーナ®テープ 0.72mg 群	73.1% (87 例/119 例)	名目 p=0.0960
	エストラジオール貼付剤 2mg 群	62.3% (76 例/122 例)	
発汗	エストラーナ®テープ 0.72mg 群	78.8% (82 例/104 例)	名目 p=0.4979
	エストラジオール貼付剤 2mg 群	78.7% (85 例/108 例)	
血管運動神経症状全般	エストラーナ®テープ 0.72mg 群	77.7% (94 例/121 例)	名目 p=0.1761
	エストラジオール貼付剤 2mg 群	69.8% (88 例/126 例)	
膣炎	エストラーナ®テープ 0.72mg 群	73.5% (36 例/49 例)	名目 p=0.7873
	エストラジオール貼付剤 2mg 群	74.1% (40 例/54 例)	
膣乾燥状態	エストラーナ®テープ 0.72mg 群	77.3% (51 例/66 例)	名目 p=0.4495
	エストラジオール貼付剤 2mg 群	75.3% (58 例/77 例)	
尿失禁	エストラーナ®テープ 0.72mg 群	71.4% (30 例/42 例)	名目 p=0.4618
	エストラジオール貼付剤 2mg 群	69.2% (27 例/39 例)	
頻尿	エストラーナ®テープ 0.72mg 群	54.5% (30 例/55 例)	名目 p=0.8806
	エストラジオール貼付剤 2mg 群	56.5% (35 例/62 例)	
泌尿生殖器の萎縮症状全般	エストラーナ®テープ 0.72mg 群	60.2% (56 例/93 例)	名目 p=0.8795
	エストラジオール貼付剤 2mg 群	65.1% (69 例/106 例)	
医師による評価	エストラーナ®テープ 0.72mg 群	89.8% (123 例/137 例)	名目 p=0.2978
	エストラジオール貼付剤 2mg 群	84.7% (116 例/137 例)	

※著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の 5 段階で評価。  
改善率（%）＝（著明改善＋中等度改善）／計×100  
Wilcoxon 2 標本検定、有意水準両側 5%

結果	<p>4) 有用度－副次評価項目</p> <p>有用度における有用率は、エストラーナ®テープ 0.72mg 群は 79.7%、エストラジオール貼付剤 2mg 群は 72.9%で、同等性検定を実施した結果、両薬剤の有用度は同等であることが確認された（群間差：6.8%、90%信頼区間：-1.1～14.8%、名目 p=0.0002、Dunnnett-Gent 法による同等性検定）。また、Wilcoxon 2 標本検定（名目 p=0.1782）及び <math>\chi^2</math> 検定（名目 p=0.1584）についても、両群間に有意差は認められなかった。</p>												
	有用度（有用性評価対象例）												
	薬剤群	極めて有用	有用	やや有用	有用性なし	使用禁止	判定不能	計	有用率（%）	群間差（90%信頼区間）	Dunnnett-Gent 法による同等性検定	Wilcoxon 2 標本検定	$\chi^2$ 検定
	エストラーナ®テープ 0.72mg 群	67	55	24	4	3	0	153 例	79.7%	6.8% (-1.1～14.8)	名目 p=0.0002	名目 p=0.1782	名目 p=0.1584
	エストラジオール貼付剤 2mg 群	47	66	30	8	3	1	155 例	72.9%				
	<p>※極めて有用、有用、やや有用、有用性なし、使用禁止、判定不能の 6 段階で評価。</p> <p>有用率（%）=（極めて有用+有用）/ 計×100</p> <p>Dunnnett-Gent 法による同等性検定、有意水準片側 5%</p> <p>Wilcoxon 2 標本検定、<math>\chi^2</math> 検定、有意水準両側 5%</p>												
	<p>5) 貼付部位における安全度－副次評価項目</p> <p>貼付部位における安全度の安全率は、エストラーナ®テープ 0.72mg 群は 81.8%、エストラジオール貼付剤 2mg 群は 66.5%であった。</p>												
	貼付部位における安全度（安全性評価対象例）												
	薬剤群	安全性に問題なし	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	安全性に非常に問題あり	判定不能	計	安全率（%）					
	エストラーナ®テープ 0.72mg 群	144	19	1	3	9	176 例	81.8%					
エストラジオール貼付剤 2mg 群	117	36	10	2	11	176 例	66.5%						
<p>※安全性に問題なし、安全性にやや問題あり、安全性に問題あり、安全性に非常に問題あり、判定不能の 5 段階で評価。</p> <p>安全率（%）=（安全性に問題なし）/ 計×100</p>													
<p>6) 概括安全度－副次評価項目</p> <p>概括安全度における安全率は、エストラーナ®テープ 0.72mg 群は 81.3%、エストラジオール貼付剤 2mg 群が 68.8%であった。</p>													
概括安全度（安全性評価対象例）													
薬剤群	安全性に問題なし	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	安全性に非常に問題あり	判定不能	計	安全率（%）						
エストラーナ®テープ 0.72mg 群	143	20	5	1	7	176 例	81.3%						
エストラジオール貼付剤 2mg 群	121	36	10	2	7	176 例	68.8%						
<p>※安全性に問題なし、安全性にやや問題あり、安全性に問題あり、安全性に非常に問題あり、判定不能の 5 段階で評価。</p> <p>安全率（%）=（安全性に問題なし）/ 計×100</p>													

結果	<p>②安全性</p> <p>&lt;エストラーナ®テープ 0.72mg 群&gt;</p> <p>エストラーナ®テープ 0.72mg 群の全身性の副作用発現率は 36.8% (64/174 例) であった。主な副作用症状は帯下 (24 件)、乳房緊満感 (20 件)、子宮出血 (15 件)、腹部膨満感 (4 件) 等であった。また貼付部位局所の副作用発現率は 30.5% (53/174 例) で、主な副作用症状は紅斑 (41 件)、そう痒 (32 件) 等であった。</p> <p>副作用発現による投与中止例はエストラーナ®テープ 0.72mg 群では 11 例であり、その内訳は悪心・めまい・外陰部そう痒、嘔吐・下痢・上腹部痛、下痢、乳房痛、全身発疹、腹部膨満感各 1 例、皮膚症状 5 例であった。</p> <p>臨床検査値の異常変動のうち、関連が否定されなかったものは 10 例 12 件であり、主な項目はトリグリセライド上昇 5 件であった。</p> <p>&lt;エストラジオール貼付剤 2mg 群&gt;</p> <p>エストラジオール貼付剤 2mg 群の全身性の副作用発現率は 35.4% (62/175 例) であった。主な副作用症状は帯下 (21 件)、乳房緊満感 (19 件)、子宮出血 (15 件)、腹部膨満感 (6 件) 等であった。また貼付部位局所の副作用発現率は 42.3% (74/175 例) で、主な副作用症状は紅斑 (63 件)、そう痒 (61 件) 等であった。</p> <p>副作用発現による投与中止例はエストラジオール貼付剤 2mg 群では 15 例であり、その内訳はめまい、頭痛・顔面浮腫、乳房緊満感・腹部膨満感、腹痛、全身発疹各 1 例、皮膚症状 10 例であった。</p> <p>臨床検査値の異常変動のうち、関連が否定されなかったものは 8 例 10 件であり、主な項目はトリグリセライド上昇 4 件であった。</p> <p>本試験において死亡例、重篤な副作用の発現は認められなかった。</p>
結論	<p>更年期障害ならびに卵巣欠落症状に対して、エストラーナ®テープ 0.72mg はエストラジオール貼付剤 2mg と同等の効果を示し、貼付部位における安全性についてはエストラジオール貼付剤 2mg に比較して有意に優れていることが確認された。</p>

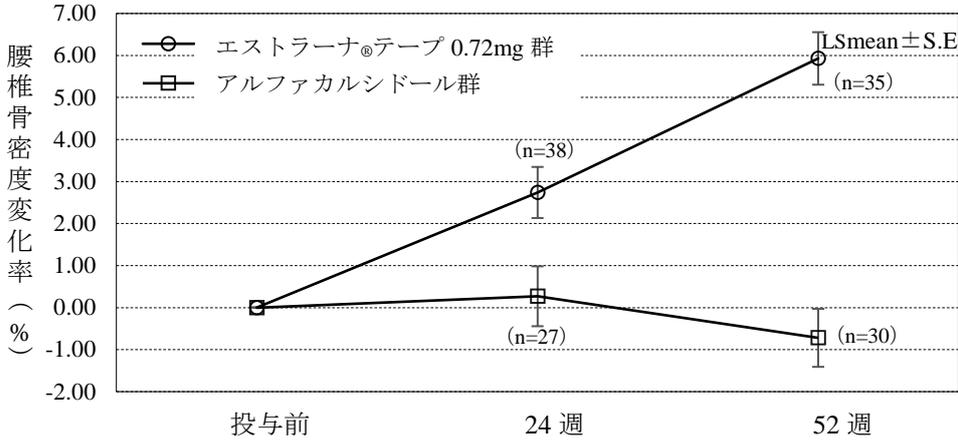
注意：本剤の「更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状 血管運動神経症状 (Hot flush 及び発汗)、泌尿生殖器の萎縮症状」に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。」である。

### <閉経後骨粗鬆症>

#### 第Ⅲ相比較試験－検証的試験<sup>12)</sup>

試験デザイン	多施設共同、二重盲検法による 2 群比較、ダブルダミー法
試験目的	原発性骨粗鬆症あるいは閉経後骨量減少患者におけるエストラーナ®テープ 0.72mg の有効性及び安全性をアルファカルシドールを対照薬として検討した。
対象患者	<p>原発性骨粗鬆症 (閉経後女性) 患者、あるいは閉経後骨量減少患者 189 例 (治験薬投与例)</p> <p>FAS 対象例数 原発性骨粗鬆症患者 93 例：エストラーナ®テープ 0.72mg 群 52 例、アルファカルシドール群 41 例</p> <p>FAS 対象例数 閉経後骨量減少患者 94 例：エストラーナ®テープ 0.72mg 群 48 例、アルファカルシドール群 46 例</p>
登録基準	<p>原発性骨粗鬆症患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・原発性骨粗鬆症の診断基準 (日本骨代謝学会、1995 年) で骨粗鬆症に該当する患者</li> <li>・年齢は 40 歳以上 75 歳未満とする</li> <li>・外来患者</li> </ul> <p>閉経後骨量減少患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・原発性骨粗鬆症の診断基準 (日本骨代謝学会、1995 年) で骨量減少に該当する症例</li> <li>・閉経後 10 年未満</li> <li>・年齢は 40 歳以上</li> <li>・外来患者</li> </ul>

除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・乳癌を有する、疑いのある、又は既往を有する患者</li> <li>・子宮内膜癌を有する、又は疑いのある患者</li> <li>・塞栓症及び血栓症患者並びにその既往歴のある患者</li> <li>・乳腺症、良性乳房腫瘍、子宮筋腫、子宮内膜増殖症を有する、又は疑いのある患者</li> <li>・重篤な心疾患、肝障害、腎障害を有する患者</li> <li>・ポルフィリン血症患者</li> <li>・インシュリンを必要としている糖尿病患者</li> <li>・原因不明の不正出血を有する患者</li> <li>・「厚生省長寿科学研究骨粗鬆症班、1993」の定める退行期骨粗鬆症の診断基準（改訂版）で除外疾患に該当するもの <ul style="list-style-type: none"> <li>・原発性・続発性副甲状腺機能亢進症</li> <li>・骨軟化症</li> <li>・高度な変形性脊椎症（脊椎の骨量減少や骨折の有無の判定に困難をきたす場合）</li> <li>・慢性関節リウマチ</li> <li>・悪性腫瘍の骨転移</li> <li>・明らかな外傷</li> <li>・続発性骨粗鬆症 <ul style="list-style-type: none"> <li>・内分泌疾患：性腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、Cushing 症候群、糖尿病</li> <li>・消化器疾患：胃切除、吸収不良症候群</li> <li>・血液系悪性疾患：多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、白血病、全身性肥満細胞症</li> <li>・先天性疾患：骨形成不全症、ホモシスチン尿症、Ehlers-Danlos 症候群、Marfan 症候群、Wilson 病、Menkes 病、乳糖不耐症</li> <li>・特定の薬剤：副腎皮質ホルモン、抗癌薬、ヘパリン、メトトレキサート</li> <li>・不動、宇宙飛行</li> <li>・その他：アルコール中毒、金属中毒、ビタミン C 欠乏症</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>・椎間板ヘルニア・脊椎分離迂り症等、骨粗鬆症とまぎらわしい症状を呈する疾患を有する患者</li> <li>・原発性無月経の患者</li> <li>・DXA 法による腰椎骨塩量の測定及び評価が困難な患者</li> <li>・腰椎（L<sub>2-4</sub>）の骨密度が DXA 法で下記の値（g/cm<sup>2</sup>）以下の患者 QDR : 0.550 XR : 0.490 DPX : 0.610</li> <li>・骨盤内放射線療法を実施した患者</li> <li>・治療期間開始前 6 カ月以内に抗癌剤投与を受けた患者</li> <li>・高カルシウム血症・尿症患者</li> <li>・高リン血症患者</li> <li>・局所刺激テスト用プラセボ貼付剤で過敏な皮膚刺激の認められた患者</li> <li>・皮膚に過敏反応の既往のある患者</li> <li>・ビスフォスフォネート製剤を服用していた患者</li> <li>・その他担当医師が不相当と認めた患者</li> </ul>
使用薬剤	被験薬：エストラーナ <sup>®</sup> テープ 0.72mg、対照薬：アルファカルシドール 1μg
試験方法	エストラーナ <sup>®</sup> テープ 0.72mg（101 例）またはプラセボ 1 枚を 2 日毎に貼り替えて 28 日間連続貼付した。アルファカルシドール 1μg（88 例）またはプラセボは 1 日 1 回 1 カプセルを 28 日間朝食後に服用した。28 日間を 1 サイクルとし、52 週（13 サイクル）投与した。子宮を有する患者には 1 サイクル中 MPA 5mg 錠を、投与開始日から 12 日間、1 日 1 回 1 錠を併用した。
評価項目並びに評価基準	<p>①原発性骨粗鬆症患者及び閉経後骨量減少患者に対する効果</p> <p>有効性 主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・DXA 法による腰椎（L<sub>2-4</sub>）骨密度変化率：試験開始時の値を基礎値とし、投与後 12、24 週あるいは中止時に得られた値により、それぞれの変化率を求める。</li> </ul> <p>有効性 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・MD（CXD）法による第Ⅱ中手骨骨密度変化率：試験開始時の値を基礎値とし、投与後 12、24 週あるいは中止時に得られた値により、それぞれの変化率を求める。</li> <li>・概括安全度：5 段階で評価</li> </ul> <p>②安全性 評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用の内容及び発現率</li> </ul>

解析計画	<p>有意水準は両側 5%とする。原発性骨粗鬆症患者又は閉経後骨量減少患者の FAS について解析する。</p> <p>(1) DXA 法による最終評価時の腰椎骨密度変化率について、t 検定で群間比較を行う。また、24 週、52 週時の骨密度変化率を最小二乗法により推定する。</p> <p>(2) MD (CXD) 法による最終評価時の第 II 中手骨骨密度変化率について、t 検定で群間比較を行う。</p> <p>(3) 概括安全度の「安全性に問題なし」率について算出する。</p> <p>(4) 副作用について、全体の発現例数及び発現率、事象別の発現件数を算出する。</p>																												
結果	<p>①原発性骨粗鬆症患者及び閉経後骨量減少患者に対する効果</p> <p>1) 原発性骨粗鬆症患者における DXA 法による腰椎 (L<sub>2-4</sub>) 骨密度変化率        - 主要評価項目 (検証的解析結果)</p> <p>原発性骨粗鬆症患者の FAS における最終評価時の平均骨密度変化率は、エストラーナ®テープ 0.72mg 群 5.42%、アルファカルシドール群-0.68%であった。エストラーナ®テープ 0.72mg 群はアルファカルシドール群に比べ、有意に骨密度を増加させた (p&lt;0.001、t 検定)。骨密度変化率の経時的推移について、各評価時点における最小二乗平均値±標準誤差 (LSMean±S.E.) は、エストラーナ®テープ 0.72mg 群では 24 週 2.82±0.608%、52 週 5.97±0.625%であった。アルファカルシドール群では 24 週 0.01±0.713%、52 週 -0.79±0.690%であった。</p> <p style="text-align: center;">DXA法による最終評価時の腰椎骨密度変化率 (原発性骨粗鬆症患者：FAS)</p> <table border="1" data-bbox="411 869 1430 1079"> <thead> <tr> <th rowspan="2">薬剤群</th> <th rowspan="2">例数*</th> <th colspan="5">BMD変化率 (%)</th> <th rowspan="2">t検定</th> </tr> <tr> <th>平均値</th> <th>標準誤差</th> <th>中央値</th> <th>最小値</th> <th>最大値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エストラーナ® テープ0.72mg群</td> <td>43例</td> <td>5.42%</td> <td>0.619%</td> <td>5.74%</td> <td>-5.56%</td> <td>15.29%</td> <td rowspan="2">t=7.147 p&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>アルファ カルシドール群</td> <td>33例</td> <td>-0.68%</td> <td>0.545%</td> <td>-1.49%</td> <td>-6.76%</td> <td>6.45%</td> </tr> </tbody> </table> <p>t検定、有意水準両側5%</p> <p>* 骨密度の解析は、FAS対象例のうち判定基準に合致した前後ポイントがそろっている症例を対象とした。</p> <div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;">腰椎骨密度変化率の経時的推移 (原発性骨粗鬆症患者：FAS)</p> </div> <p>※DXA 法により測定した腰椎骨密度の投与前値を基準値とし、投与後 24 週、52 週あるいは中止時の値より変化率を求める。最小二乗法、最小二乗平均値±標準誤差 (LSMean±S.E.)</p>	薬剤群	例数*	BMD変化率 (%)					t検定	平均値	標準誤差	中央値	最小値	最大値	エストラーナ® テープ0.72mg群	43例	5.42%	0.619%	5.74%	-5.56%	15.29%	t=7.147 p<0.001	アルファ カルシドール群	33例	-0.68%	0.545%	-1.49%	-6.76%	6.45%
薬剤群	例数*			BMD変化率 (%)						t検定																			
		平均値	標準誤差	中央値	最小値	最大値																							
エストラーナ® テープ0.72mg群	43例	5.42%	0.619%	5.74%	-5.56%	15.29%	t=7.147 p<0.001																						
アルファ カルシドール群	33例	-0.68%	0.545%	-1.49%	-6.76%	6.45%																							

2) 閉経後骨量減少患者における DXA 法による腰椎 (L<sub>2-4</sub>) 骨密度変化率  
 - 主要評価項目 (検証的解析結果)

閉経後骨量減少患者の FAS における最終評価時の平均骨密度変化率は、エストラーナ®テープ 0.72mg 群 6.06%、アルファカルシドール群-0.42%であった。エストラーナ®テープ 0.72mg 群はアルファカルシドール群に比べ、有意に骨密度を増加させた (p<0.001, t 検定)。骨密度変化率の経時的推移について、各評価時点における最小二乗平均値±標準誤差 (LSMean±S.E.) は、エストラーナ®テープ 0.72mg 群では 24 週 3.17±0.637%、52 週 6.69±0.665%であった。アルファカルシドール群では 24 週 0.18±0.621%、52 週-0.44±0.630%であった。

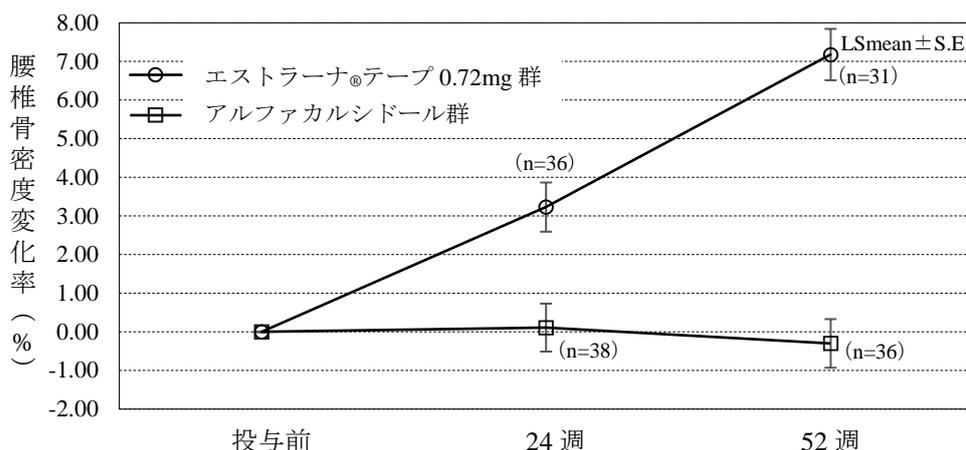
DXA 法による最終評価時の腰椎骨密度変化率 (閉経後骨量減少患者 : FAS)

薬剤群	例数*	BMD変化率 (%)					t検定
		平均値	標準誤差	中央値	最小値	最大値	
エストラーナ®テープ0.72mg群	39例	6.06%	0.839%	6.20%	-4.22%	17.16%	t=6.918 p<0.001
アルファカルシドール群	41例	-0.42%	0.445%	-0.36%	-5.82%	5.98%	

t検定、有意水準両側5%

\* 骨密度の解析は、FAS対象例のうち判定基準に合致した前後ポイントがそろっている症例を対象とした。

結果



腰椎骨密度変化率の経時的推移 (閉経後骨量減少患者 : FAS)

※DXA法により測定した腰椎骨密度の投与前値を基準値とし、投与後24週、52週あるいは中止時の値より変化率を求める。最小二乗法、最小二乗平均値±標準誤差 (LSMean±S.E.)

3) 原発性骨粗鬆症患者及び閉経後骨量減少患者における MD (CXD) 法による  
 第 II 中手骨骨密度変化率-副次評価項目

原発性骨粗鬆症患者の有効性評価対象例 (FAS 解析対象例) における最終評価時の平均骨密度変化率は、エストラーナ®テープ 0.72mg 群 1.87%、アルファカルシドール群-1.05%であった。両群間に有意な差は認められなかった (名目 p=0.072, t 検定)。また、閉経後骨量減少患者の有効性評価対象例 (FAS 解析対象例) における最終評価時の平均骨密度変化率は、エストラーナ®テープ 0.72mg 群 0.64%、アルファカルシドール群-1.12%であった。両群間に有意な差は認められなかった (名目 p=0.363, t 検定)。

MD (CXD) 法による最終評価時の第Ⅱ中手骨骨密度変化率  
(原発性骨粗鬆症患者：FAS)

薬剤群	例数	第Ⅱ中手骨骨密度変化率 (%)					t検定
		平均値	標準誤差	中央値	最小値	最大値	
エストラーナ® テープ0.72mg群	29例	1.87%	0.889%	1.04%	-5.79%	16.55%	t=1.840 名目p= 0.072
アルファ カルシドール群	24例	-1.05%	1.373%	-1.96%	-15.48%	15.24%	

MD (CXD) 法による最終評価時の第Ⅱ中手骨骨密度変化率  
(閉経後骨量減少患者：FAS)

薬剤群	例数	第Ⅱ中手骨骨密度変化率 (%)					t検定
		平均値	標準誤差	中央値	最小値	最大値	
エストラーナ® テープ0.72mg群	18例	0.64%	1.622%	1.94%	-9.97%	17.71%	t=0.922 名目p= 0.363
アルファ カルシドール群	19例	-1.12%	1.033%	-0.43%	-9.29%	9.40%	

4) 概括安全度－副次評価項目

概括安全度における安全率は、原発性骨粗鬆症患者ではエストラーナ®テープ 0.72mg 群 44.2%、アルファカルシドール群 68.3%であった。閉経後骨量減少患者ではエストラーナ®テープ 0.72mg 群 60.4%、アルファカルシドール群 76.1%であった。

概括安全度\* (原発性骨粗鬆症患者：FAS)

薬剤群	安全性に問題なし	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	安全性に非常に問題あり	判定不能	計	安全率 (%)	95%信頼区間
エストラーナ® テープ0.72mg群	23	21	4	0	4	52例	44.2%	30.7～57.7%
アルファ カルシドール群	28	10	1	0	2	41例	68.3%	54.0～82.5%

\* エストラーナ®テープ 0.72mg 群：局所刺激を含めた評価、アルファカルシドール群：局所刺激を含めない評価。  
安全性に問題なし、安全性にやや問題あり、安全性に問題あり、安全性に非常に問題あり、判定不能の5段階で評価。  
安全率 (%) = (安全性に問題なし) / 計 × 100

概括安全度\* (閉経後骨量減少患者：FAS)

薬剤群	安全性に問題なし	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	安全性に非常に問題あり	判定不能	計	安全率 (%)	95%信頼区間
エストラーナ® テープ0.72mg群	29	14	2	0	3	48例	60.4%	46.6～74.3%
アルファ カルシドール群	35	7	2	0	2	46例	76.1%	63.8～88.4%

\* エストラーナ®テープ 0.72mg 群：局所刺激を含めた評価、アルファカルシドール群：局所刺激を含めない評価。  
安全性に問題なし、安全性にやや問題あり、安全性に問題あり、安全性に非常に問題あり、判定不能の5段階で評価。  
安全率 (%) = (安全性に問題なし) / 計 × 100

結果

結果	<p>②安全性</p> <p>&lt;エストラーナ®テープ 0.72mg 群&gt;</p> <p>原発性骨粗鬆症患者における副作用発現率は 65.4% (34/52 例) であった。そのうち全身性の副作用発現率は 48.1% (25/52 例) で、局所性の副作用発現率は 23.1% (12/52 例) であった。主な全身性の副作用は、乳房うっ帯 9 件、乳頭痛 6 件、下腹部痛 4 件、乳房痛 3 件、膣分泌物 3 件、腹部膨満 3 件等であった。局所性副作用は、投与部位そう痒感 7 件、投与部位紅斑 5 件、投与部位発疹 2 件、接触性皮炎 1 件であった。死亡を除く重篤な副作用は、一過性脳虚血発作 1 例であった。副作用により投与中止に至った症例は 8 例で、その内訳は接触性皮炎 1 例、投与部位紅斑及び投与部位そう痒感 1 例、悪心 1 例、下腹部痛及び下痢 NOS1 例、乳房うっ滞 1 例、排尿困難及び便秘 1 例、乳腺線維腺腫及び乳房うっ滞、下腹部痛、膣分泌物 1 例、乳頭痛 1 例であった。</p> <p>因果関係が否定されなかった臨床検査値異常変動は 14.9% (7/47 例) 12 件で、主にフィブリノーゲン増加 2 件、トリグリセライド上昇 2 件等であった。</p> <p>閉経後骨量減少患者における副作用発現率は 47.9% (23/48 例) であった。そのうち全身性の副作用発現率は 35.4% (17/48 例) で、局所性の副作用発現率は 10.4% (5/48 例) であった。主な全身性の副作用は、乳房うっ帯 5 件、乳房痛 3 件、機能性子宮出血 3 件、嘔気 3 件、便秘 2 件、下腹部痛 2 件、体重増加 2 件、浮動性めまい 2 件等であった。局所性副作用は、投与部位そう痒感 2 件、投与部位発疹 2 件、投与部位紅斑 1 件であった。死亡を除く重篤な副作用は、子宮内膜増殖症 1 例であった。副作用により投与中止に至った症例は 6 例で、その内訳は投与部位発疹 2 例、投与部位紅斑 1 例、子宮内膜増殖症 1 例、嘔気 1 例、機能性子宮出血及び体重増加等 1 例であった。因果関係が否定されなかった臨床検査値異常変動は 15.9% (7/44 例) 14 件で、主にフィブリノーゲン増加 2 件、トリグリセライド上昇 2 件、総コレステロール上昇 2 件、LDL-コレステロール上昇 2 件等であった。</p> <p>&lt;アルファカルシドール群&gt;</p> <p>原発性骨粗鬆症患者における副作用発現率は 53.7% (22/41 例) であった。そのうち全身性の副作用発現率は 41.5% (17/41 例) で、局所性の副作用発現率は 14.6% (6/41 例) であった。主な全身性の副作用は、下腹部痛 3 件、関節痛 3 件、浮動性めまい 3 件、乳房うっ帯 3 件等であった。局所性副作用は、投与部位発疹 3 件、投与部位紅斑 2 件、投与部位そう痒感 1 件であった。死亡を除く重篤な副作用はみられなかった。副作用により投与中止に至った症例は 3 例で、その内訳は乳房うっ滞 1 例、乳房痛 1 例、腹部膨満及び下腹部痛、多汗 1 例であった。</p> <p>因果関係が否定されなかった臨床検査値異常変動は 10.5% (4/38 例) 4 件で、トリグリセライド上昇 2 件、血清カリウム上昇 2 件であった。</p> <p>閉経後骨量減少患者における副作用発現率は 52.2% (24/46 例) であった。そのうち全身性の副作用発現率は 30.4% (14/46 例) で、局所性の副作用発現率は 10.9% (5/46 例) であった。主な全身性の副作用は、乳房うっ帯 5 件、腹部膨満感 2 件、ALT 増加 2 件、AST 増加 2 件等であった。局所性副作用は、投与部位そう痒感 4 件、投与部位紅斑 2 件、投与部位発疹 1 件であった。死亡を除く重篤な副作用は、突発性難聴及び急性膵炎（解析除外例）1 例であった。副作用により投与中止に至った症例は 2 例で、その内訳は AST 増加及び ALT 増加、LDH 増加 1 例、投与部位発疹 1 例であった。</p> <p>AST 増加 2 件等であった。局所性副作用は、投与部位そう痒感 4 件、投与部位紅斑 2 件、投与部位発疹 1 件であった。死亡を除く重篤な副作用は、突発性難聴及び急性膵炎（解析除外例）1 例であった。副作用により投与中止に至った症例は 2 例で、その内訳は AST 増加及び ALT 増加、LDH 増加 1 例、投与部位発疹 1 例であった。</p> <p>因果関係が否定されなかった臨床検査値異常変動は 23.3% (10/43 例) 23 件で、AST 増加 5 件、ALT 増加 4 件、LDH 増加 4 件、トリグリセライド上昇 1 件又は低下 1 件、白血球数減少 2 件等であった。</p> <p>本試験において、脳動脈瘤破裂による死亡が 1 例（解析除外例）みられた。</p>
----	--

結論	エストラーナ®テープ 0.72mg は活性型ビタミン D <sub>3</sub> 製剤であるアルファカルシドールに比べ、骨密度の増加効果で優り、安全性においても特に問題となる所見が見られなかったことから、閉経後女性の原因性骨粗鬆症および閉経後骨量減少患者の治療薬として有用であると考えられた。
----	---

注意：本剤の適応症は「閉経後骨粗鬆症」であり、「閉経後骨粗鬆症」に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人に対しエストラジオールとして0.72mgを下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2日毎に貼り替える。」である。

## 2) 安全性試験

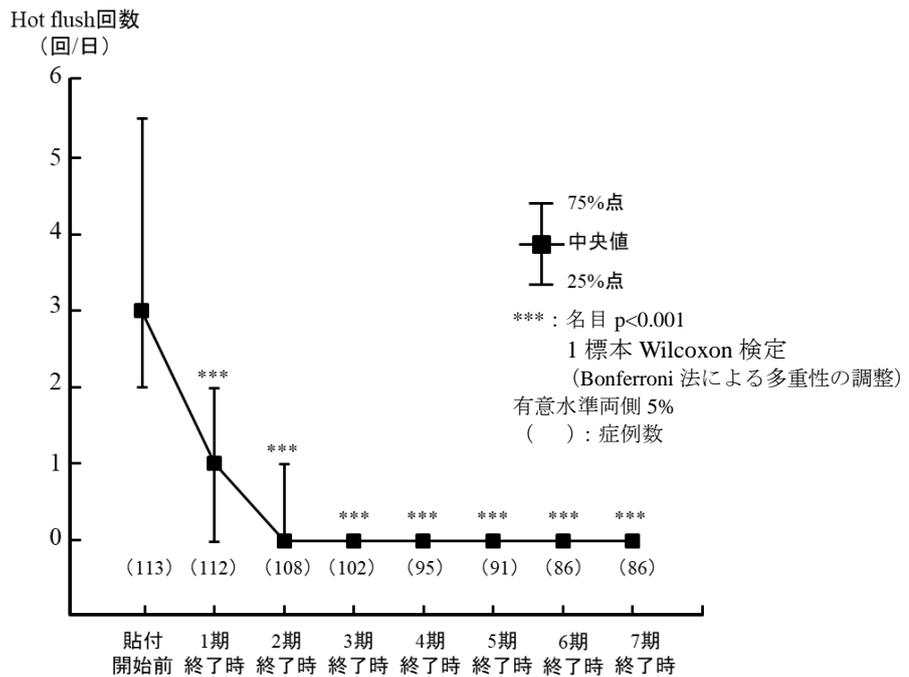
### <更年期障害及び卵巣欠落症状>

#### 第Ⅲ相長期投与試験－安全性試験<sup>5)</sup>

試験デザイン	オープン試験
試験目的	更年期障害及び卵巣欠落症状に対するエストラーナ®テープ 0.72mg の長期投与による安全性と有効性を検討した。
対象患者	更年期障害患者並びに卵巣欠落症状患者 129 例 評価対象例：有効性 114 例、安全性 123 例、有用性 115 例 長期投与評価対象例：有効性 96 例、安全性 116 例、有用性 105 例
登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>原則として、最終月経後 6 カ月以上又は両側卵巣摘出後 1 カ月以上経過している女性</li> <li>自覚症状として、血管運動神経症状（Hot flush、発汗）、泌尿生殖器の萎縮症状（陰萎縮症状：陰炎、陰乾燥状態、膀胱症状：尿失禁、頻尿）及び睡眠障害のうち少なくとも 1 つを有し、自覚症状程度判定で 1 つ以上が中等度あるいは重度の患者</li> <li>貼付開始前 4 週間以内に、性ホルモン剤（単剤、配合剤）及び他の治験薬、1 週間以内に自立神経調整剤、向精神薬、睡眠薬及び漢方薬を服用していない患者</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>乳癌を有する患者（既往歴を含む）、又は疑いのある患者</li> <li>子宮内膜癌を有する患者、又は疑いのある患者</li> <li>乳腺症、良性乳房腫瘍、子宮筋腫、子宮内膜増殖症、不正出血等を有する患者</li> <li>塞栓症及び血栓症患者並びにその既往歴のある患者</li> <li>皮膚に過敏反応の既往のある患者</li> <li>重篤な糖尿病患者</li> <li>重篤な肝機能障害患者</li> <li>その他、医師が不適当と判断した患者</li> </ul>
使用薬剤	エストラーナ®テープ 0.72mg
試験方法	エストラーナ®テープ 0.72mg 1 枚を下腹部に 2 日毎に貼り替えて 3 週間貼付、1 週間休薬を 1 サイクルとして繰り返し、7 期（27 週間）まで投与した。治療 1 期終了時に「中等度改善」以上の判定が認められず、かつ忍容性が良好な場合は、治療 2 期以降は 2 枚に増量した。 子宮を有する患者には 1 サイクル中 MPA 5mg 錠を、各治療期の後半 12 日間、1 日 1 回 1 錠を朝食後に服用した（子宮摘出例には投与せず）。
評価項目並びに評価基準	<p>①更年期障害及び卵巣欠落症状に対する効果</p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最終全般改善度：6 段階で評価</li> </ul> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>症状別改善度：6 段階で評価</li> <li>医師による評価：5 段階で評価</li> <li>概括安全度：5 段階で評価</li> <li>有用度：6 段階で評価</li> </ul> <p>②安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用の内容及び発現率</li> </ul>

解析計画	<p>有意水準は両側 5%とする。 以下の各評価項目について有効性評価対象例、安全性評価対象例又は有用性評価対象例で解析する。</p> <p>(1) 最終全般改善度、Hot flush 回数、医師による評価、概括安全度、有用度について、各評価項目における率を算出する。</p> <p>(2) Hot flush の回数について、1 標本 Wilcoxon 検定 (Bonferroni 法による多重性の調整) を算出する。</p> <p>(3) 副作用について、全体、事象別の発現例数及び発現率を算出する。</p>																																																																		
結果	<p>①更年期障害及び卵巣欠落症状に対する効果</p> <p>1) 最終全般改善度－主要評価項目</p> <p>最終全般改善度における改善率 (中等度改善以上) は、有効性評価対象例では 86.0% (98/114 例) であった。更年期障害と卵巣欠落症状の各々の改善率は 85.9% (61/71 例)、86.0% (37/43 例) であった。長期投与における最終全般改善度は、治療 4 期以上薬剤を使用した 96 例で別途集計し、改善率 (中等度改善以上) は 88.5% (85/96 例) であった。更年期障害と卵巣欠落症状の各々の改善率は 87.9% (51/58 例)、89.5% (34/38 例) であった。</p> <p style="text-align: center;">最終全般改善度</p> <table border="1" data-bbox="400 770 1430 1093"> <thead> <tr> <th></th> <th>診断名</th> <th>著明改善</th> <th>中等度改善</th> <th>軽度改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>判定不能</th> <th>計</th> <th>改善率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">有効性評価対象例</td> <td>更年期障害</td> <td>39</td> <td>22</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>71 例</td> <td>85.9%</td> </tr> <tr> <td>卵巣欠落症状</td> <td>26</td> <td>11</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>43 例</td> <td>86.0%</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>65</td> <td>33</td> <td>11</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>114 例</td> <td>86.0%</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">長期投与評価対象例 (4 期以上投与例)</td> <td>更年期障害</td> <td>33</td> <td>18</td> <td>7</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>58 例</td> <td>87.9%</td> </tr> <tr> <td>卵巣欠落症状</td> <td>23</td> <td>11</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>38 例</td> <td>89.5%</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>56</td> <td>29</td> <td>10</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>96 例</td> <td>88.5%</td> </tr> </tbody> </table> <p>※著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能の 6 段階で評価。 改善率 (%) = (著明改善 + 中等度改善) / 計 × 100</p> <p>2) 症状別改善度－副次評価項目</p> <p>7 期終了時での症状別改善度における改善率は、Hot flush 回数 87.0% (67/77 例)、Hot flush 程度 79.2% (61/77 例)、発汗 87.5% (63/72 例)、膣炎 85.0% (34/40 例)、膣乾燥状態 78.0% (46/59 例)、尿失禁 66.7% (44/50 例) 及び頻尿 64.9% (24/49 例) であった。また、血管運動神経症状全般 82.9% (68/82 例)、泌尿生殖器萎縮症状全般 66.2% (47/71 例) であった。</p> <p>Hot flush 回数は、治療 1 期終了時から治療 7 期終了時のいずれの時点においても貼付開始前と比較して有意な減少が認められた [名目 p=0.001、1 標本 Wilcoxon 検定 (Bonferroni 法による多重性の調整)]。</p>		診断名	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	改善率 (%)	有効性評価対象例	更年期障害	39	22	7	1	0	2	71 例	85.9%	卵巣欠落症状	26	11	4	2	0	0	43 例	86.0%	計	65	33	11	3	0	2	114 例	86.0%	長期投与評価対象例 (4 期以上投与例)	更年期障害	33	18	7	0	0	0	58 例	87.9%	卵巣欠落症状	23	11	3	1	0	0	38 例	89.5%	計	56	29	10	1	0	0	96 例	88.5%
	診断名	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	改善率 (%)																																																										
有効性評価対象例	更年期障害	39	22	7	1	0	2	71 例	85.9%																																																										
	卵巣欠落症状	26	11	4	2	0	0	43 例	86.0%																																																										
	計	65	33	11	3	0	2	114 例	86.0%																																																										
長期投与評価対象例 (4 期以上投与例)	更年期障害	33	18	7	0	0	0	58 例	87.9%																																																										
	卵巣欠落症状	23	11	3	1	0	0	38 例	89.5%																																																										
	計	56	29	10	1	0	0	96 例	88.5%																																																										

結果



Hot flush 回数の推移

※著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、症状なしの6段階で評価。

$$\text{改善率 (\%)} = (\text{著明改善} + \text{中等度改善}) / \text{計} \times 100$$

改善率の評価に「症状なし」は含めない

3) 医師による評価—副次評価項目

医師による評価における改善率は、1期 61.1% (69/113 例)、2期 78.7% (85/108 例) で、7期では 90.7% (78/86 例) であった。

※著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階で評価。改善率 (%) = (著明改善 + 中等度改善) / 計 × 100

4) 概括安全度—副次評価項目

安全性評価対象例 (123 例) の概括安全度における安全率は 70.7% であった。

長期間投与における概括安全度は、治療 4 期以上薬剤を使用した 116 例で別途集計し、概括安全度における安全率は 70.7% であった。

概括安全度

薬剤群	安全性に問題なし	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	安全性に非常に問題あり	判定不能	計	安全率 (%) (全体)	安全率 (%) 「判定不能」を除く
エストラーナ® テープ 0.72mg 群	87	31	3	0	2	123 例	70.7%	71.9%
アルファ カルシドール群	82	31	3	0	0	116 例	70.7%	70.7%

\*安全性に問題なし、安全性にやや問題あり、安全性に問題あり、安全性に非常に問題あり、判定不能の5段階で評価。

$$\text{安全率 (\%)} = (\text{安全性に問題なし}) / \text{計 (「判定不能」を除く)} \times 100$$

5) 有用度—副次評価項目

有用度における有用率は、有用性評価対象例では 79.1% であった。長期間投与における有用率は、治療 4 期以上薬剤を使用した 105 例で別途集計し、有用度における有用率は 81.0% であった。

	有用度							
	極めて有用	有用	やや有用	有用性なし	使用禁止	判定不能	計	有用率 (%)
	有用性評価対象例	54	37	17	3	2	2	115例
長期投与評価対象例	51	34	16	2	2	0	105例	81.0%

※極めて有用、有用、やや有用、有用性なし、使用禁止、判定不能の6段階で評価。  
有用率 (%) = (極めて有用 + 有用) / 計 × 100

②安全性  
安全性対象例 123 例のうち 71 例 161 件 (57.7%) に副作用 (全身性症状・皮膚症状) が発現した。全身性症状は 56 例 90 件 (45.5%) で、主な症状は、乳房緊満感 41 例 (33.3%)、子宮出血 18 例 (14.6%) であった。また胃痛、胃部不快感、胸やけ、便秘、嘔気、頭痛、眠気、腰痛、顔面湿疹、顔面そう痒、顔面発疹、下腹痛、耳鳴等が少数例見られた。いずれも追跡できなかった 2 例を除き、継続投与中または投与終了後に消失、軽減したことが確認された。  
貼付部局所の皮膚症状は 47 例 71 件 (38.2%) で、主な症状は紅斑 40 例 (32.5%)、そう痒 30 例 (24.4%)、色素沈着 1 例 (0.1%) であった。いずれも継続投与中または投与終了後に消失したことが確認された。  
臨床検査値の異常変動は 11 例 13 件 (0.9%) に見られた。いずれも臨床的に問題になるものは認められなかった。本試験において死亡例、重篤な副作用の発現は認められなかった。

結果

結論 エストラナ®テープ 0.72mg は更年期障害並びに卵巣欠落症状に対して有効な薬剤であり、特に長期投与における安全性に問題はないと考えられた。

注意：本剤の「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)、泌尿生殖器の萎縮症状」に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。」である。

### <閉経後骨粗鬆症>

#### 第Ⅲ相長期投与試験—安全性試験<sup>13)</sup>

試験デザイン	オープン試験
試験目的	原発性骨粗鬆症あるいは閉経後骨量減少患者におけるエストラナ®テープ 0.72mg の有効性及び安全性を長期投与試験 (52 週間以上) により検討した。
対象患者	原発性骨粗鬆症 (閉経後女性) 患者、あるいは閉経後骨量減少患者 FAS 又は安全性評価対象例数：原発性骨粗鬆症 79 例、閉経後骨量減少 44 例 DXA 評価対象例数：原発性骨粗鬆症 65 例、閉経後骨量減少 37 例
登録基準	原発性骨粗鬆症患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・原発性骨粗鬆症の診断基準 (日本骨代謝学会、1995 年) で骨粗鬆症に該当する患者</li> <li>・年齢は 40 歳以上 75 歳未満とする</li> <li>・外来患者</li> </ul> 閉経後骨量減少患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・原発性骨粗鬆症の診断基準 (日本骨代謝学会、1995 年) で骨量減少に該当する症例</li> <li>・閉経後 10 年未満</li> <li>・年齢は 40 歳以上</li> <li>・外来患者</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・乳癌を有する、疑いのある、又は既往を有する患者</li> <li>・子宮内膜癌を有する、又は疑いのある患者</li> <li>・塞栓症及び血栓症患者並びにその既往歴のある患者</li> <li>・乳腺症、良性乳房腫瘍、子宮筋腫、子宮内膜増殖症を有する、又は疑いのある患者</li> <li>・重篤な心疾患、肝障害、腎障害を有する患者</li> </ul>

除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ポルフィリン血症患者</li> <li>・インシュリンを必要としている糖尿病患者</li> <li>・原因不明の不正出血を有する患者</li> <li>・「厚生省長寿科学研究骨粗鬆症班、1993」の定める退行期骨粗鬆症の診断基準（改訂版）で除外疾患に該当するもの <ul style="list-style-type: none"> <li>・原発性・続発性副甲状腺機能亢進症</li> <li>・骨軟化症</li> <li>・高度な変形性脊椎症（脊椎の骨量減少や骨折の有無の判定に困難をきたす場合）</li> <li>・慢性関節リウマチ</li> <li>・悪性腫瘍の骨転移</li> <li>・明らかな外傷</li> <li>・続発性骨粗鬆症 <ul style="list-style-type: none"> <li>・内分泌疾患：性腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、Cushing 症候群、糖尿病</li> <li>・消化器疾患：胃切除、吸収不良症候群</li> <li>・血液系悪性疾患：多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、白血病、全身性肥満細胞症</li> <li>・先天性疾患：骨形成不全症、ホモシスチン尿症、Ehlers-Danlos 症候群、Marfan 症候群、Wilson 病、Menkes 病、乳糖不耐症</li> <li>・特定の薬剤：副腎皮質ホルモン、抗癌薬、ヘパリン、メトトレキサート</li> <li>・不動、宇宙飛行</li> <li>・その他：アルコール中毒、金属中毒、ビタミン C 欠乏症</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>・椎間板ヘルニア・脊椎分離迂り症等、骨粗鬆症とまぎらわしい症状を呈する疾患を有する患者</li> <li>・原発性無月経の患者</li> <li>・DXA 法による腰椎骨塩量の測定及び評価が困難な患者</li> <li>・腰椎（L<sub>2-4</sub>）の骨密度（g/cm<sup>2</sup>）が DXA 法で下記の値以下の患者 QDR : 0.550 XR : 0.490 DPX : 0.610</li> <li>・骨盤内放射線療法を実施した患者</li> <li>・治療期間開始前 6 カ月以内に抗癌剤投与を受けた患者</li> <li>・皮膚に過敏反応の既往のある患者</li> <li>・ビスフォスフォネート製剤を服用していた患者</li> <li>・その他担当医師が不適当と認めた患者</li> </ul>
使用薬剤	エストラーナ <sup>®</sup> テープ 0.72mg、エストラーナ <sup>®</sup> テープ 0.36mg
試験方法	エストラーナ <sup>®</sup> テープ 0.72mg 1 枚を 2 日毎に貼り替えて 28 日間連続貼付し、これを 1 サイクルとした。投与期間は 52 週（13 サイクル）以上とした。子宮を有する患者には 1 サイクル中 MPA 5mg 錠を、投与開始日から 12 日間、1 日 1 回 1 錠（朝食後）を併用した。乳房緊満感、出血等、ホルモン依存性の副作用等を考慮し、適宜エストロゲン含有 0.36mg 製剤 1 枚に減量した。
評価項目並びに評価基準	<p>①原発性骨粗鬆症患者及び閉経後骨量減少患者に対する効果</p> <p>有効性 主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・DXA 法による腰椎（L<sub>2-4</sub>）骨密度変化率：試験開始時の値を基礎値とし、投与後 24 週あるいは中止時に得られた値により、それぞれの変化率を求める。</li> </ul> <p>有効性 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・概括安全度：5 段階で評価</li> </ul> <p>②安全性 評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用の内容及び発現率</li> </ul>
解析計画	<p>有意水準は両側 5%とする。FAS のうち DXA 評価対象例又は安全性評価対象例で解析する。</p> <p>(1) 判定基準に合致した前後ポイントがそろっている症例を対象とし、診断名別（原発性骨粗鬆症又は閉経後骨量減少）における DXA 法による腰椎骨密度変化率について、1 標本 t 検定で投与前後の比較を行う。また、診断名別に各評価時点における腰椎骨密度変化率の記述統計量を算出する。</p> <p>(2) 診断名別に概括安全度の「安全性に問題なし」率について算出する。</p> <p>(3) 副作用について、全体の発現例数及び発現率、事象別の発現件数を算出する。</p>

①原発性骨粗鬆症患者及び閉経後骨量減少患者に対する効果

1) DXA 法による腰椎 (L<sub>2-4</sub>) 骨密度変化率—主要評価項目

DXA 法による腰椎 (L<sub>2-4</sub>) 骨密度変化率の平均値は、原発性骨粗鬆症患者 5.89%、閉経後骨量減少患者 4.22%であり、いずれも投与開始時と比べて有意な増加が認められた (名目 p<0.001、t 検定)。

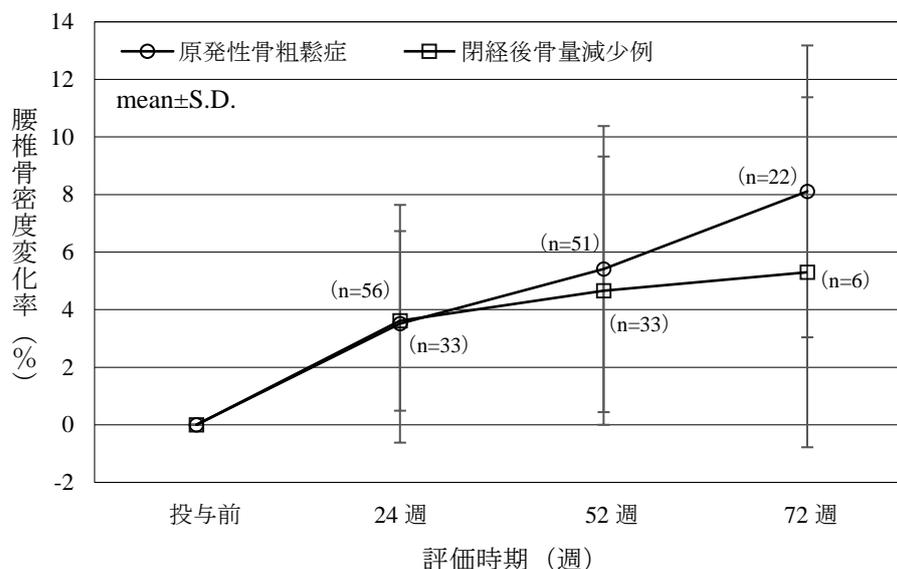
DXA 法による最終評価時の腰椎骨密度変化率  
(原発性骨粗鬆症患者、閉経後骨量減少患者：FAS)

	例数*	BMD 変化率 (%)		1 標本 t 検定
		平均値	標準偏差	
原発性骨粗鬆患者	65 例	5.89%	5.33	名目 p<0.001
閉経後骨量減少患者	37 例	4.22%	5.07	名目 p<0.001

t検定、有意水準両側 5%

\* FAS解析対象123例のうち、102例がDXA評価対象とされた。

結果



腰痛骨密度変化率の経時的推移 (FAS)

※FAS 解析対象 123 例のうち、102 例が DXA 評価対象とされた。

2) 概括安全度—副次評価項目

原発性骨粗鬆症患者での安全率は 59.5% (47/79 例)、閉経後骨量減少患者での安全率は 56.8% (25/44 例) であった。

概括安全度 (安全性評価対象例)

	安全性に問題なし	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	安全性に非常に問題あり	判定不能	計	安全率 (%)
原発性骨粗鬆患者	47	22	5	0	5	79 例	59.5%
閉経後骨量減少患者	25	14	4	0	1	44 例	56.8%

※安全性に問題なし、安全性にやや問題あり、安全性に問題あり、安全性に非常に問題あり、判定不能の 5 段階で評価。

安全率 (%) = (安全性に問題なし) / 計 × 100

結果	<p>②安全性 副作用発現率は71.5% (88/123例) で、全身症状59.3% (73/123例)、局所貼付部位症状22.8% (28/123例)、臨床検査値異常変動7.8% (9/116例) であった。主な全身性の副作用は、乳房うっ帯、機能性子宮出血、乳房痛、乳頭痛、浮動性めまい、頭痛NOS、腹部膨満等であった。主な局所性副作用は、投与部位そう痒感、投与部位紅斑、投与部位発疹等であった。重篤な副作用は2例2件で、女性乳房癌NOS1件、急性膵炎1件であった。</p> <p>副作用発現による中止あるいは脱落例は13例19件で、投与部位そう痒感3件、皮膚炎NOS2件、機能性子宮出血2件、浮動性めまい(回転性眩暈を除く)2件、頭痛NOS2件、投与部位紅斑1件、投与部位発疹1件、倦怠感1件、動悸1件、耳鳴1件、下腹部痛1件、乳腺線維腺腫1件、乳房痛1件であった。</p> <p>主な臨床検査値異常変動(因果関係が否定されない)は、フィブリノーゲン上昇2件、ALT上昇2件及びトリグリセライド増加が2件等であった。</p>
結論	<p>原発性骨粗鬆症および閉経後骨量減少患者に対して、エストラーナ®テープ0.72mgは有効な薬剤であり、特に長期投与における安全性に問題はないと考えられた。</p>

注意：本剤の適応症は「閉経後骨粗鬆症」であり、「閉経後骨粗鬆症」に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人に対しエストラジオールとして0.72mgを下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2日毎に貼り替える。」である。

#### (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

特定使用成績調査：

閉経後骨粗鬆症を対象とした特定使用成績調査を実施し、長期使用(52週以上使用例)実態下における有効性と安全性を以下のとおり確認している。

##### ① 有効性

有効性調査項目	例数	無効率(%)
自覚症状(疼痛、ADL)	45	44.4
X線検査	8	25.0
骨量	57	10.5

##### ② 安全性

安全性解析対象症例558例中、99例(17.7%)に108件の副作用が認められている。

##### 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

該当資料なし

## 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

卵胞ホルモン剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

卵巣機能の低下または消失によるエストロゲン欠乏により、Hot flush、発汗等の血管運動神経症状、泌尿生殖器の萎縮症状等を引き起こす。

また、「性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全」は、いずれも卵巣機能の不全又は欠落によりエストロゲン欠乏症状を呈し、加えて若年女性では長期にわたりエストロゲン欠乏状態が続くため、骨粗鬆症の危険が高く、血管内皮機能障害もみられることから、冠動脈疾患の危険性の高さも推測され、エストロゲンの補充が必須とされている。また、ターナー症候群に代表される原発性卵巣不全では、視床下部・脳下垂体の異常にはよらない卵巣機能そのものの不全によりエストロゲン生成・分泌が不足し、これにより二次性徴の招来から性的成熟がもたらされず、また骨の成長や骨塩量が不十分となることが、臨床的に重要な問題とされている。

本剤は 17β エストラジオールを経皮的に直接全身循環中へ供給し、エストラジオールの血中濃度を適正濃度に維持することにより、これらの症状を軽減させる。

調節卵巣刺激において、エストラジオールによる子宮内膜の増殖は、黄体ホルモンにより抑制され、子宮内膜が分泌期像へと変化する。その後、エストラジオール及び黄体ホルモンの血中濃度を急激に低下させることにより子宮内膜がはく落し、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期を規定する消退出血が生じる。

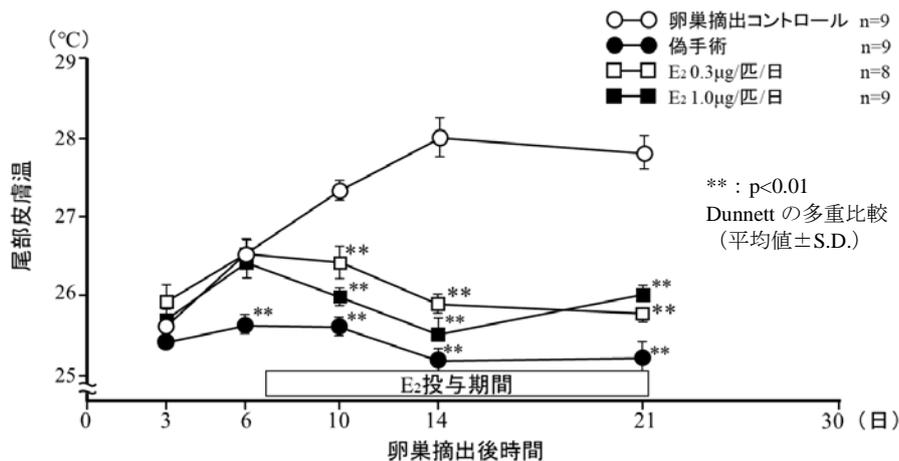
ホルモン補充周期において、エストラジオールにより子宮内膜を肥厚させた後、黄体ホルモンにより子宮内膜を分泌期像へと変化させることで、妊娠の成立及び維持が可能な子宮内膜が形成される。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1. 血管運動神経症状に対する作用<sup>14)</sup>

##### 1) 卵巣摘出ラットの尾部皮膚温上昇に対する E<sub>2</sub> の作用 (ラット)

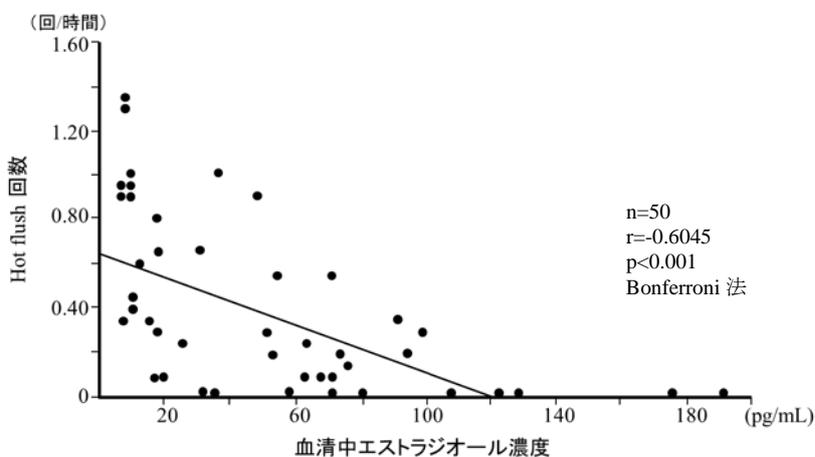
OVX ラットの尾部皮膚温は、偽手術 (Sham) ラットの尾部皮膚温と比較すると、卵巣摘出 6 日後より有意に上昇し、皮膚温の上昇は卵巣摘出 21 日後まで持続した。卵巣摘出 7 日目から 0.3 または 1.0 μg/匹/日の E<sub>2</sub> を浸透圧ミニポンプにより持続皮下投与すると、投与開始 3 日後から 14 日後 (卵巣摘出 10 日後から 21 日後) にかけて皮膚温の上昇を抑制した。



卵巣摘出ラットの尾部皮膚温上昇に対する E<sub>2</sub> の作用

2) エストラジオール濃度と Hot flush 発現頻度との相関 (海外データ) <sup>15)</sup>

更年期症状を有する閉経後の女性にエストラジオール貼付剤を貼付したとき、Hot flush の発現頻度と血清 E<sub>2</sub> 濃度との間に負の相関が認められ、回帰直線から求めた Hot flush を 50% 及び 100% 減少させる血清 E<sub>2</sub> 濃度は、それぞれ 61 及び 122pg/mL であった (外国人でのデータ)。



血清E<sub>2</sub>濃度とHot flush発現頻度との相関

対 象：更年期症状のHot flush (>10回/日) を有する閉経後の女性50例  
 方 法：プラセボ、エストラジオール貼付剤25µg、エストラジオール貼付剤50µg、エストラジオール貼付剤100µg、エストラジオール貼付剤200µgをそれぞれ10例に、20日間、下腹部に1日1枚貼付した。投与開始前と20日目に血清E<sub>2</sub>濃度及びHot flush回数を測定。

3) エストラジオールのエストロゲン力価 (ラット) <sup>16)</sup>

OVXラットの脛上皮角化を指標に、E<sub>2</sub>力価をE<sub>1</sub>、E<sub>3</sub>、結合型エストロゲンと比較した。皮下投与での最小発情量 (脛上皮の角化) は、E<sub>1</sub> 0.5µg、E<sub>2</sub> 0.25µg、E<sub>3</sub> 5µg、結合型エストロゲン2µgであった。脾内投与 (初回通過効果を受ける) での最小発情量は、E<sub>1</sub> 50µg、E<sub>2</sub> 10µg、E<sub>3</sub> 40µg、結合型エストロゲン100µgであった。

皮下投与及び脾内投与 (初回通過効果を受ける) での最小発情量 (脛上皮の角化) は、E<sub>2</sub> は最も力価が強く、また投与経路としては肝での初回通過効果を受ける経路よりも皮下投与の方が有効であった。

2. 骨代謝に対する作用

1) 卵巣摘出ラットにおける海綿骨量、破骨細胞面、骨芽細胞面、骨形成率への影響 (ラット) <sup>17)</sup>

OVX ラットに E<sub>2</sub> 10µg/kg/48 時間を 35 日間皮下投与したとき、頸骨の破骨細胞面、骨芽細胞面及び骨形成率を正常化し、海綿骨量の減少を抑制した。

組織形態計測パラメータ	溶媒投与 Sham ラット	溶媒投与 OVX ラット	E <sub>2</sub> 10µg/kg 投与 OVX ラット	E <sub>2</sub> 25µg/kg 投与 OVX ラット	E <sub>2</sub> 50µg/kg 投与 OVX ラット
海綿骨量 (%)	26.7±5.1	12.1±5.3 <sup>a</sup>	26.3±6.1 <sup>b</sup>	24.1±7.6 <sup>b</sup>	31.2±8.1 <sup>b</sup>
破骨細胞面 (%)	1.1±0.5	2.2±0.7 <sup>a</sup>	1.0±0.5 <sup>b</sup>	1.0±0.4 <sup>b</sup>	0.9±0.6 <sup>b</sup>
骨芽細胞面 (%)	1.0±0.8	4.4±2.4 <sup>a</sup>	0.3±0.2 <sup>b</sup>	0.1±0.1 <sup>b</sup>	0.1±0.1 <sup>b</sup>
骨形成率 (×10 <sup>-2</sup> µm <sup>3</sup> /µm <sup>2</sup> ・日)	2.6±1.4	11.1±2.8 <sup>a</sup>	1.2±0.6 <sup>b</sup>	1.9±2.1 <sup>b</sup>	2.2±2.7 <sup>b</sup>

平均値±S.D. (n=8~10)

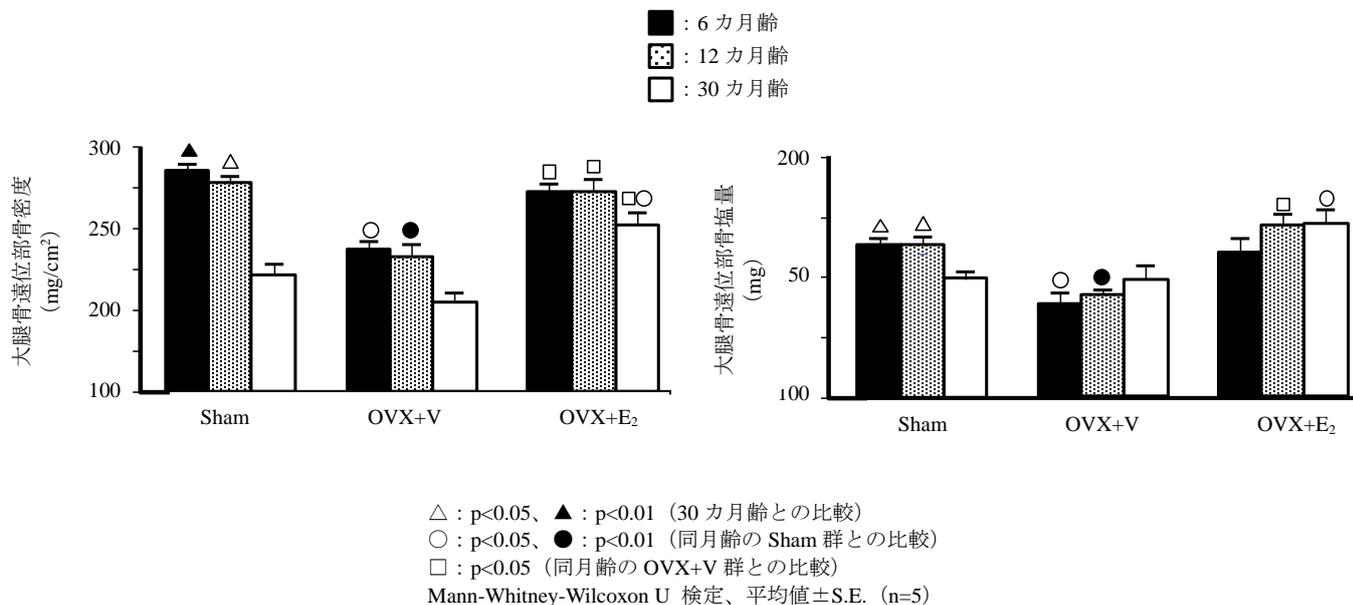
a : p<0.01 (溶媒投与 Sham ラットとの比較)

b : p<0.01 (溶媒投与 OVX ラットとの比較)

Turkey-Kramer 法

2) 卵巣摘出ラットにおける骨密度及び骨塩量への影響 (ラット) <sup>18)</sup>

OVX ラット (6、12、30 カ月齢) に溶媒 (V) 及び E<sub>2</sub>10µg/kg/48 時間を 59 日間皮下投与した実験で、卵巣摘出による骨代謝回転の亢進を抑制することにより骨量減少を抑制し、また、加齢により減少した骨量を増加させることが示された。



6、12、30 カ月齢の大腿骨遠位部の骨密度及び骨塩量

3) E<sub>2</sub> は、単核骨髄細胞、骨芽細胞ならびに骨髄間質細胞に作用し、骨吸収性サイトカイン産生抑制を介して破骨細胞の分化形成及び活性を抑制し、アポトーシスを促進させることが示唆された。さらに破骨細胞に直接作用して骨吸収活性を抑制すると考えられ、これらの作用により E<sub>2</sub> はエストロゲン欠乏により亢進した骨代謝回転を、骨吸収を抑制することにより調節し、骨密度を改善すると推察される (19,20,21,22,23,24,25)。

(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

〈参考〉<sup>26)</sup>

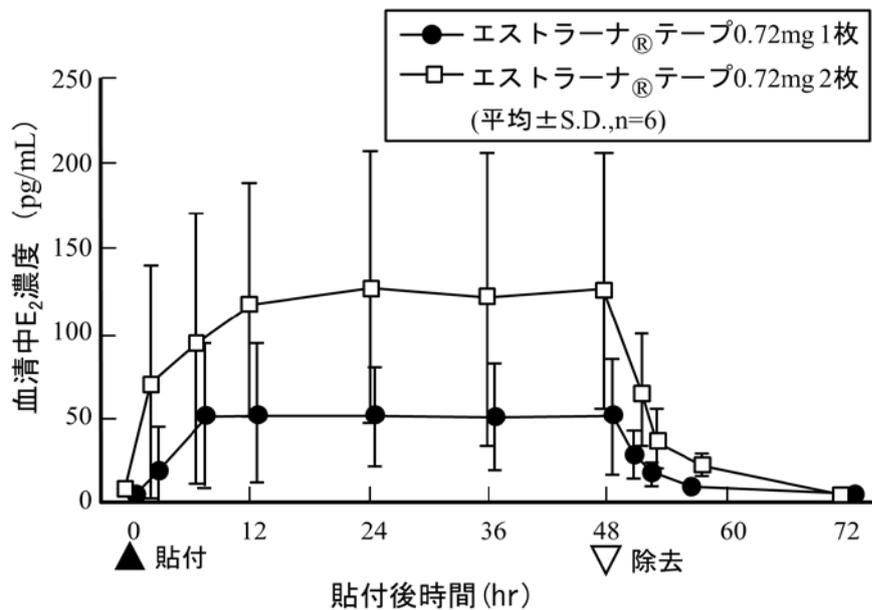
更年期障害については 35~70pg/mL になると血管運動神経症状の改善が認められるとされている。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

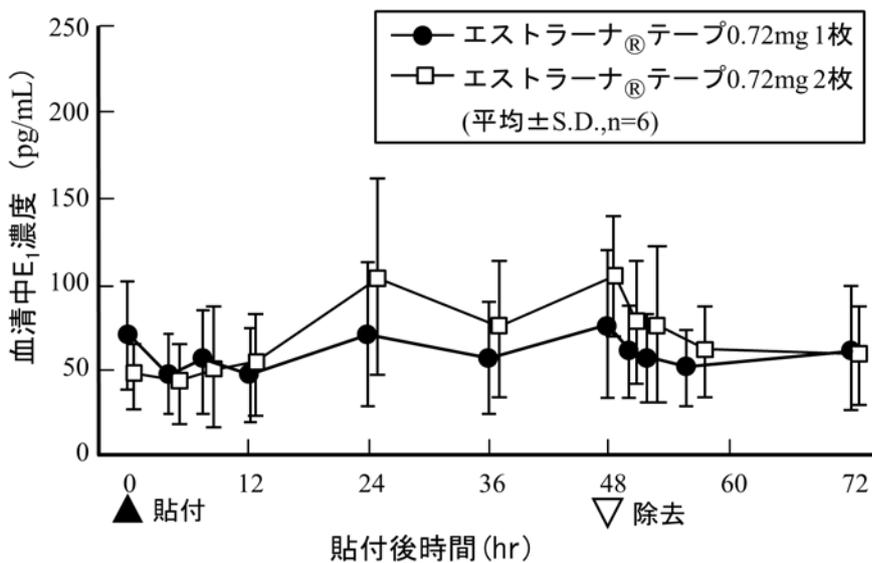
##### 1. 単回貼付時の血中濃度

閉経後健康女性 6 名の下腹部にエストラーナ®テープ 0.72mg 1 枚並びに 2 枚を 48 時間単回貼付したとき、血清中 E<sub>2</sub> 濃度は貼付 8~12 時間まで緩やかに上昇した後、除去（貼付 48 時間後）までほぼ一定の濃度を示した。C<sub>max</sub> は用量依存性であった。血清中 E<sub>1</sub> 濃度については、貼付前から内因性の E<sub>1</sub> 濃度が検出され、エストラーナ®テープ 0.72mg の貼付による明らかな濃度の上昇は認められなかった。また、エストラーナ®テープ 0.72mg 除去後の E<sub>2</sub> 消失半減期は約 2 時間であった<sup>8)</sup>。

注意：本剤の「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）、泌尿生殖器の萎縮症状」に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。」である。



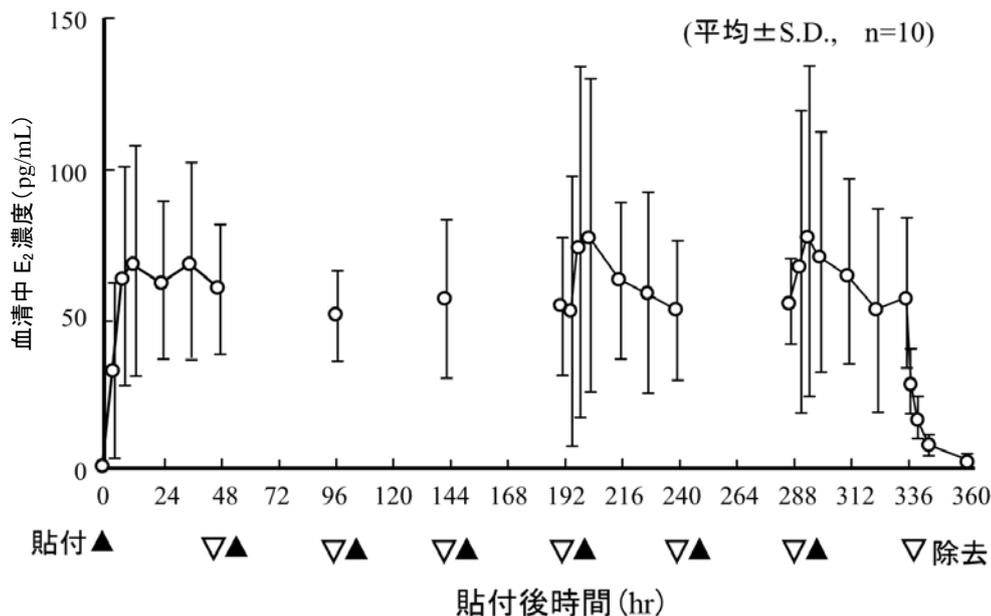
エストラーナ®テープ 0.72mg 単回貼付時の血清中 E<sub>2</sub> 濃度推移



エストラーナ®テープ 0.72mg 単回貼付時の血清中 E<sub>1</sub> 濃度推移

## 2. 反復貼付時の血中濃度

閉経後の健康女性（10名）の下腹部にエストラーナ®テープ 0.72mg1枚を48時間毎に貼り替え、連続7回（計14日間）反復貼付した。血清中 E<sub>2</sub>濃度は2回貼付以降から定常状態に達し、各貼付時の貼付48時間後の濃度は平均で52.5~60.5pg/mLであった<sup>9)</sup>。



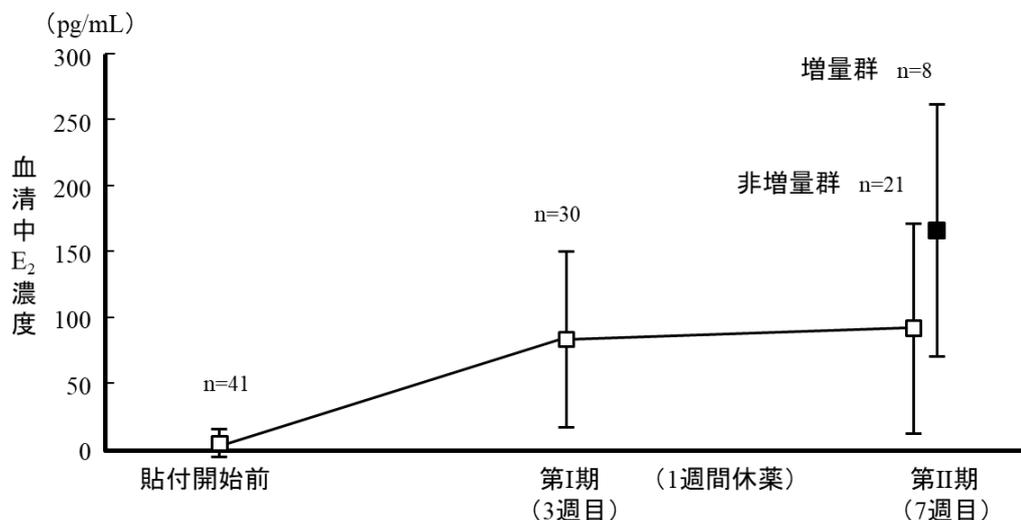
エストラーナ®テープ 0.72mg 反復（14日間）貼付時の血清中 E<sub>2</sub> 濃度推移

## 3. 更年期障害、卵巣欠落症状患者

更年期障害及び卵巣欠落症状患者47例を対象に、下腹部にエストラーナ®テープ 0.72mg1枚を48時間ごとに貼り替えて3週間貼付し（第1期）、1週間の休薬期間の後、引き続きエストラーナ®テープ 0.72mg1枚を3週間貼付（第2期：非増量群）あるいはエストラーナ®テープ 0.72mg2枚へ増量して3週間貼付（第2期：増量群）した。

図に示すように、エストラーナ®テープ 0.72mg 貼付開始後3週目（第1期終了時、n=30）の血清中 E<sub>2</sub>濃度は 85.8±65.5pg/mL（平均±S.D.、以下同様）、7週目（第2期終了時）の非増量群（n=21）における血清中 E<sub>2</sub>濃度は 95.8±78.6pg/mL とほぼ一定の濃度で推移した。一方、7週目の増量群（n=8）の血清中 E<sub>2</sub>濃度は 170±94.4pg/mL であり、用量依存的に E<sub>2</sub>濃度は増加した<sup>3)</sup>。

注意：本剤の「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）、泌尿生殖器の萎縮症状」に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2日毎に貼り替える。」である。



エストラーナ®テープ0.72mgを更年期障害及び卵巣欠落症状患者に3週間貼付した後、1週間休薬し、引き続き3週間貼付したときの血清中E<sub>2</sub>濃度推移  
(平均±S.D., □: エストラーナ®テープ 0.72mg 1枚, ■: エストラーナ®テープ 0.72mg 2枚)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

1. エストラナ®テープ 0.72mg 単回貼付時<sup>8)</sup> (平均±S.D., n=6)

薬物動態パラメータ	エストラジオール	エストロン
AUC <sub>0-48</sub> (pg・hr/mL)	2264.5±1495.8	2873.1±1600.2
C <sub>max</sub> (pg/mL)	58.8±38.8	81.7±38.5
T <sub>max</sub> * (hr)	24 (8~48)	48 (24~72)
C <sub>ss-mean</sub> (pg/mL)	47.2±31.2	—
t <sub>1/2</sub> (hr)	2.1±0.5	—

\* : 中央値 (範囲)

C<sub>ss-mean</sub> : AUC<sub>0-48</sub>/48hr

— : 評価せず

2. エストラナ®テープ 0.72mg 7回反復貼付時<sup>9)</sup> (平均±S.D., n=10)

貼付回	薬物動態学的パラメータ	エストラジオール	エストロン
第1回	AUC <sub>0-48</sub> (pg・hr/mL)	2907.3±1351.7	2120.1±381.7
	C <sub>max</sub> (pg/mL)	77.4±34.5	67.4±10.5
	T <sub>max</sub> * (hr)	24 (8~36)	48 (24~48)
	C <sub>ss-mean</sub> (pg/mL)	60.6±28.2	—
第5回	AUC <sub>0-48</sub> (pg・hr/mL)	3043.6±1674.9	2343.6±684.7
	C <sub>max</sub> (pg/mL)	82.7±54.5	59.2±14.0
	T <sub>max</sub> * (hr)	12 (8~24)	48 (24~48)
	C <sub>ss-mean</sub> (pg/mL)	63.4±34.9	—
第7回	AUC <sub>0-48</sub> (pg・hr/mL)	3067.7±1649.5	2420.4±748.6
	C <sub>max</sub> (pg/mL)	83.8±53.0	61.8±15.9
	T <sub>max</sub> * (hr)	10 (8~48)	24 (4~24)
	C <sub>ss-mean</sub> (pg/mL)	63.9±34.4	—
	t <sub>1/2</sub> (hr)	2.7±0.6	—

\* : 中央値 (範囲)

C<sub>ss-mean</sub> : AUC<sub>0-48</sub>/48hr

— : 評価せず

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(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

経皮吸収（「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

### 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

（外国人データ）

エストラジオールは胎盤を通過するので、妊娠時の投与は避けるべきである<sup>27)</sup>。

#### (3) 乳汁への移行性

（外国人データ）

授乳婦にエストラジオール膣坐剤（50mg 又は 100mg）を投与した試験において、微量ではあるがエストラジオールの母乳への移行が認められ、血漿及び母乳中のエストラジオールの比は 100 : 10 よりも低いことが示唆された<sup>28)</sup>。

#### (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

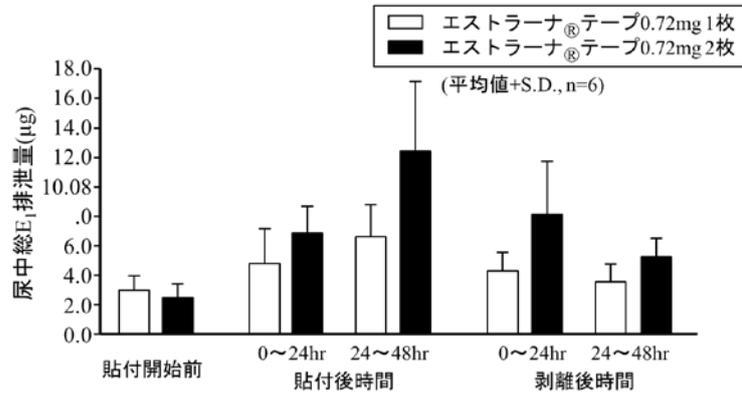
該当資料なし

#### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし



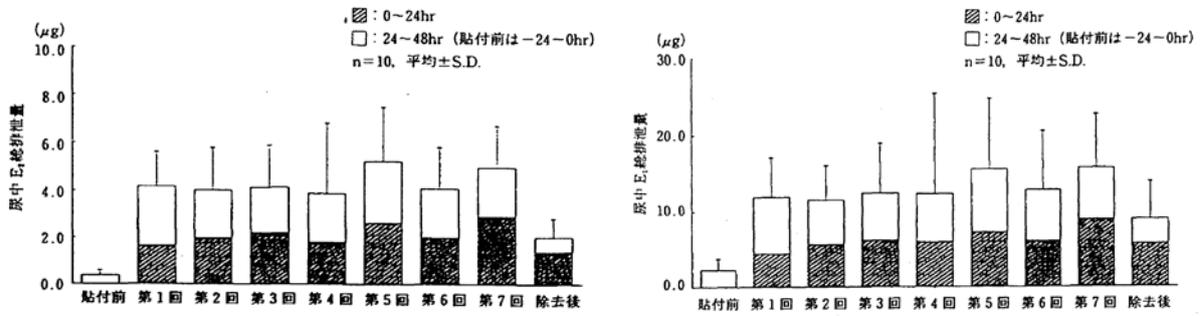
単回貼付時の尿中 E<sub>2</sub> 排泄量



単回貼付時の尿中 E<sub>1</sub> 排泄量

2. 反復貼付

閉経後健康女性10名の下腹部にエストラナー®テープ0.72mgを48時間毎に貼り替え、連続7回(計14日間)貼付したとき、第1回目貼付時に対する第7回目貼付時の尿中排泄量比は総E<sub>2</sub>が1.21±0.24、総E<sub>1</sub>が1.34±0.37<sup>9)</sup>であった。



エストラナー®テープ0.72mg7回反復貼付時の尿中E<sub>2</sub>及びE<sub>1</sub>排泄量  
(平均+S.D., n=10, 貼付前は-24~0hr)

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

## 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）

〈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を促すことがある。〕〔8.3 参照〕
  - 2.2 乳癌の既往歴のある患者<sup>32)</sup>〔乳癌を再発させる可能性がある。〕〔8.3 参照〕
  - 2.3 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 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〔卵胞ホルモン剤は凝固因子を増加させ、血栓形成傾向を促進するとの報告がある。〕〔11.1.2 参照〕
  - 2.5 動脈性の血栓塞栓疾患（例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中）又はその既往歴のある患者〔15.1.4、15.1.5 参照〕
  - 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
  - 2.7 授乳婦〔9.6 参照〕
  - 2.8 重篤な肝障害のある患者〔9.3.1 参照〕
  - 2.9 診断の確定していない異常性器出血のある患者〔出血が子宮内膜癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性を促すことがある。〕〔8.3 参照〕
- 〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状（血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）、泌尿生殖器の萎縮症状）、閉経後骨粗鬆症、性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症、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〕

（解説）

- 2.1 エストロゲン依存性悪性腫瘍においては、卵胞ホルモン剤投与により腫瘍を増殖させるおそれがあり、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には本剤の投与は禁忌とされている。卵胞ホルモン剤は、乳癌、子宮内膜癌などのエストロゲン依存性悪性腫瘍に作用して TGF- $\alpha$  などの増殖因子を産生し、腫瘍の増殖を促進すると考えられている。
- 2.2 乳癌既往のある女性〔ステージⅡまでの乳癌の治療を完了し、再発、他の癌、重篤な疾患のない患者（タモキシフェン投与中含む）〕へのHRTに関する無作為化臨床試験（Hormonal replacement therapy after breast cancer diagnosis—is that safe? : HABITS）の中間解析において、HRT使用者の乳癌再発リスク増加が示されたため、2003年12月7日に中止された。  
主要評価項目は新たな乳癌発現とし（相対ハザード1.36以上を中止要件の1つに設定）、解析はintention-to-treatを用いた。2003年9月までに434例が無作為化され、345例を1回以上フォローアップ。2.1年間（中央値）追跡後、HRT群の26例、非HRT群の7例が新たな乳癌を発現し、HRT群では局所再発11例（コントロール群2例）、対側乳癌5例（コントロール群1例）、遠位転移10例（コントロール群5例）。非HRT群に対するRHは全体で3.5（1.5-8.1）、ホルモンレセプター陽性4.8（1.1-21.4）、ホルモンレセプター陰性1.9（0.4-9.6）、タモキシフェン治療有2.8（0.3-27.4）、タモキシフェン治療なし3.7（1.5-9.0）、診断前HRT投与有6.9（1.6-31.1）、診断前HRTなし2.1（0.8-5.9）。HRT群で乳癌発現全例及び非HRT群での乳癌発現の2例が治療中に発現。HRT群の5例が死亡（乳癌3例）、コントロール群の死亡4例は乳癌による。重篤な有害事象は、HRT群で8件（乳癌再発の急激な進行2件等）、非HRT群で4件（乳癌進行2件等）が報告された。
- 2.3 子宮内膜増殖症には細胞異型を伴うものが含まれ、またエストロゲンが細胞異型悪化の誘因となる可能性があることなどから、海外では「子宮内膜増殖症のある患者」が禁忌に設定されているエストロゲン製剤がある。ただし、細胞異型が認められず、既に子宮内膜増殖症に対して適切な治療がなされている場合は、本剤の使用が可能と考えられる。  
子宮内膜増殖症の患者でも、細胞異型を伴う患者、また細胞異型を伴うか否かが不明な患者は本剤を使用すべきではないと考えられたことから、禁忌の項に『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。〕』を追記し、注意喚起を行うこととした。

2.4 薬発第159号に基づく卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意（禁忌）である。

高用量の卵胞ホルモン剤は血栓塞栓症のリスクを高めるといわれている。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には、卵胞ホルモン剤が血栓形成傾向を促進する可能性を否定できないため、本剤は投与禁忌とされている。

機序として、卵胞ホルモン剤が血小板凝集能を高め、血液凝固因子（第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子）の産生を亢進させるほか、血小板凝集を抑制するプロスタサイクリンの産生を抑制し、アンチトロンビンⅢをはじめとする線溶系活性を低下させること等が考えられている。

また、米国におけるホルモン補充療法に関する大規模臨床試験（WHI）において、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、静脈血栓塞栓症の危険性がプラセボ投与群に比較して高くなる（ハザード比：2.11 [1.58-2.82]）との報告がある<sup>33)</sup>。

2.5 米国におけるホルモン補充療法に関する大規模臨床試験（WHI）において、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に比較して高い傾向にあり、特に服用開始1年後では有意に高くなる（ハザード比：1.81）との報告がある<sup>34)</sup>。また、脳卒中（主として脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群に比較して有意に高くなる（ハザード比：1.31）との報告がある<sup>35)</sup>。

2.6 本剤による過敏症状としては次のようなものが報告されている。

(1)アナフィラキシー

エストラジオール貼付剤で呼吸困難、浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシーが発現したとの報告がある。

(2)アレルギー性接触皮膚炎

(3)全身のそう痒、発疹、顔面そう痒、顔面紅斑、蕁麻疹等

エストラジオール貼付剤で蕁麻疹等の過敏症を起こした患者で、本剤の成分（卵胞ホルモン剤）を投与（経口）したときに全身性の過敏症を再発したとの報告がある<sup>36)</sup>。

2.7 授乳婦にエストラジオール膣坐剤（50mg又は100mg）を投与した場合、微量ではあるがエストラジオールの母乳への移行が認められている。また、「Ⅷ-6(5)妊婦」に記載しているように、新生児（マウス）に卵胞ホルモン剤を投与した実験で、児の成長後の膣上皮の癌性変化を起こす可能性が示唆されており、授乳婦への投与は禁忌である。

2.8 海外のエストラジオール含有製剤での「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の記載と、国内添付文書の記載とを整備する為に追記した。

2.9 海外のエストラジオール含有製剤での「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の記載と、国内添付文書の記載とを整備する為に追記した。

2.10 卵胞ホルモン剤であるジエチルスチルベストロールでは妊娠動物或いは妊婦への投与によって、児の生殖器系臓器に異常が起こることが報告されている。エストラジオールではヒトにおいてこのような報告はない。しかし、妊娠動物にエストラジオールを投与したとき、ジエチルスチルベストロールに比べ作用は弱いものの、児の生殖器系臓器に異常を起こしたとの報告がある<sup>37)</sup>。

また、米国の添付文書において、ジエチルスチルベストロールによる児の生殖器系臓器の異常に加えて、女性ホルモン剤投与と児の先天性異常（先天性心臓奇形及び四肢欠損症）との関連性を示唆する報告がある旨の記載がみられる。

従って、「更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状（血管運動神経症状（Hot flush及び発汗）、泌尿生殖器の萎縮症状）、閉経後骨粗鬆症、性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」に対して、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を禁忌とした。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

#### 〈効能共通〉

- 8.1 静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎があらわれることがあるので、患者に対しては、異常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、11.1.2参照]
- 〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状（血管運動神経症状（Hot flush及び発汗）、泌尿生殖器の萎縮症状）、閉経後骨粗鬆症、性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症〉
- 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。[15.1.3、15.1.9参照]
- 8.3 使用前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診（子宮を有する患者においては子宮内膜細胞診及び超音波検査による子宮内膜厚の測定を含む）を行い、使用開始後は定期的に血圧、乳房検診並びに婦人科検診を行うこと。[2.1-2.3、2.9、9.1.1-9.1.4、9.2.1参照]
- 〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉
- 8.4 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。

#### （解説）

- 8.1 HRTと血栓塞栓症に関する海外の大規模な疫学調査報告<sup>38,39,40,41)</sup>によれば、HRT施行中の患者で血栓塞栓症のリスクは上昇する。しかしながら、コントロール群における静脈血栓塞栓症の発症率は年間1万人あたりおよそ1人であり、HRT使用により静脈血栓塞栓症の発症が増加する割合は、年間使用患者1万人あたり1~3人前後と見積られる。  
また、卵胞ホルモン剤による血栓発症については不明な点が多く、発症原因は必ずしも明らかでない。血栓塞栓症が発症した場合には投与を中止し、適切な処置を行う。大多数の症例は内科的治療で改善するが、血栓摘除などの外科的治療が必要な場合もある。
- 8.2 米国における閉経後女性を対象としたホルモン補充療法に関する大規模臨床試験（WHI）において、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に比較して有意に高くなる（ハザード比：1.24倍）との報告がある<sup>30,37)</sup>。また、英国における各種HRTと乳癌の発症に関する大規模な疫学調査結果（MWS）において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用服用している女性では、乳癌になる危険性が対照群と比較して有意に高くなり（2.00倍）、この危険性は、併用期間が長期になるに従って高くなる（1年未満：1.45倍、1~4年：1.74倍、5~9年：2.17倍、10年以上：2.31倍）との報告がある<sup>42)</sup>。
- 8.3 卵胞ホルモン剤投与と子宮内膜癌ならびに乳癌発生との因果関係については、種々の疫学調査が行われ<sup>43,44,45)</sup>、子宮内膜癌についてはそのリスクを上昇させることが知られており、また、乳癌についても長期使用でリスクを上昇させることが報告されている。よって、子宮内膜癌及び乳癌のリスクを軽減させる目的から、米国の添付文書でもエストロゲン療法を受けているすべての女性で綿密な臨床的観察が必要であると記載されている。  
また、閉経期の卵胞ホルモン剤経口投与により血圧上昇をまねくという報告があり、特に高用量の卵胞ホルモン剤使用時に血圧測定の必要性が米国の添付文書に記載されている。
- 8.4 不妊治療は専門性及び特殊性の高い領域であることから、設定した。

## 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. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

###### 9.1.1 子宮筋腫のある患者

子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。[8.3 参照]

###### 9.1.2 子宮内膜症のある患者

症状が増悪するおそれがある。[8.3 参照]

- 9.1.3 乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者  
 症状を悪化させるおそれがある。[8.3 参照]
- 9.1.4 高血圧、心疾患のある患者、又はその既往歴のある患者  
 卵胞ホルモン剤の過量投与では体液貯留をきたし、これらの疾患を悪化させるおそれがある。[8.3 参照]
- 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 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。
- 9.1.7 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、11.1.2 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。

(解説)

- 9.1.1 薬発第159号に基づく卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。子宮筋腫はエストロゲン依存性の良性腫瘍であり、卵胞ホルモン分泌の盛んな性成熟期女性では筋腫は増大するが、閉経期になり卵巣機能低下によって卵胞ホルモン分泌が低下すると筋腫は縮小していく。従って、子宮筋腫を持つ患者への卵胞ホルモン投与は、病状を悪化させ、又は病勢を再燃させる可能性があるため、十分な注意が必要である。HRT施行中は臨床検査所見を頻回にチェックし、症状の再発がみられた場合は用量を減らす、薬剤を変更する等の対処が必要になる。さらに症状の悪化がみられた場合には、HRTの中止、手術の施行等を考慮する。
- 9.1.2 子宮内膜症とは子宮内膜組織が子宮腔以外の場所で増殖するものをいう。この子宮内膜組織は性周期に一致して増殖・出血・再生を繰り返すため、疼痛、出血、癒着等の種々の障害を引き起こす。子宮内膜は卵胞ホルモンにより増殖し、黄体ホルモンによって分化するが、エストロゲン優位の状態が長期に続くと、内膜の異常増殖（過形成）が起こる危険性がある。子宮内膜組織も同様にエストロゲン依存性の増殖を示すため、子宮内膜症患者への本剤投与は同症の悪化・再燃を導く危険性がある<sup>46)</sup>。
- 9.1.3 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、種々の疫学調査が行われているが<sup>43)</sup>、これまで一定した結果は得られていなかった。しかし1997年Lancetに発表されたHRTと乳癌に関する大規模疫学調査（51文献の再解析結果）<sup>44)</sup>によれば「5年以上HRTを使用した場合、リスクが1.35（95%CI：1.21-1.49）に増加する。またそのリスクはHRTを中止すると減少し、中止後5年でリスクは消失する。」という結果が得られている。1993年から1998年に米国40施設において、HRTと乳癌に関する大規模臨床試験（WHI）<sup>33,47)</sup>が行われ、子宮のある閉経後女性16,608例（50-79歳）に結合型エストロゲン0.625mg＋メドロキシプロゲステロン酢酸エステル2.5mg（/日）またはプラセボが無作為に投与された。その結果、「intent-to-treat解析において、プラセボ群に比べエストロゲン・プロゲステン併用群の乳癌全発現数（245 vs 185例；HR, 1.24；p<0.001）及び浸潤性乳癌発生数（199 vs 150例；HR, 1.24；p=0.003）は増加した。浸潤性乳癌に関し、組織学及びグレードは両群で同様だったが、エストロゲン・プロゲステン併用群の浸潤性乳癌のほうがより大きく（平均 [SD], 1.7cm [1.1] vs 1.5cm [0.9]；p=0.04）、より進行性（胸部・転移性 25.4% vs 16.0%；p=0.04）であった。」と報告されている。
- また、40施設で子宮摘出女性10,739例（50-79歳）を対象にした、結合型エストロゲン単独投与での無作為二重盲検プラセボ対照比較試験も行われた<sup>48)</sup>。平均7.1年追跡の結果「乳癌のハザード比と95%信頼区間<sup>注1)</sup>は0.80（95%CI：0.62-1.04；p=0.09）であった。」と報告されている。
- さらに、特定のHRTが乳癌の発生率及び乳癌による死亡率に及ぼす影響を評価するために、1996-2001年に50-64歳のイギリス人女性1,084,110例を募集し、HRT使用や他の詳細な個人情報を入手し、乳癌の発生率と乳癌による死亡について追跡が行われた（MWS）<sup>42)</sup>。
- その結果、「女性の半数がHRTを使用したことがあり、平均2.6年間追跡後9,364例が浸潤性乳癌を発症し、平均4.1年間追跡後637例が乳癌により死亡した。未使用者に比べ、調査開始時点でのHRT現使用者は、乳癌発生（調整後の相対リスク1.66 [95%CI 1.58-1.75], p<0.0001）及び乳癌による死亡（1.22 [1.00-1.48], p=0.05）が高いようであったが、HRT過去使用者では有意なリスク上昇がなかった（乳癌発生1.01 [0.94-1.09]、乳癌による死亡1.05 [0.82-1.34]）。乳癌発生率は、エストロゲン単独（1.30 [1.21-1.40]）、エストロゲン・プロゲステゲン（2.00 [1.88-2.12]）、チボロン（1.45 [1.25-1.68]）等の現使用者において有意に上昇したが（全てp<0.0001）、リスク上昇の程度は、他の投与方法よ

りもエストロゲン・プロゲスターゲン併用において、実質上、大きかった ( $p < 0.0001$ )。結果は、特定のエストロゲンやプロゲスターゲンの種類、またはその用量、プロゲスターゲンの連続併用、周期的併用ともほとんど相違がなかった。

リスクは、経口、経皮、エストロゲン単独の埋め込み製剤で各々有意に上昇した (1.32 [1.21-1.45]; 1.24 [1.11-1.39]; 1.65 [1.26-2.16]; 全て  $p < 0.0001$ )。各タイプのHRT現使用者の乳癌発生リスクは、総使用期間に伴い上昇した。HRTを10年間使用した時、エストロゲン単独使用者1,000人あたり5例 (95%CI 3-7)、エストロゲン・プロゲスターゲン併用使用者1,000人あたり19例 (15-23)、乳癌が増加すると見積もられた。」と報告されている。

HRTを行いながら乳癌の発生リスクを抑える方法は現在のところ見出されていないため、乳癌のリスクの高い女性は除外、もしくは慎重投与とし、HRT施行前及び施行中は定期的に乳房検診を行うようにする。乳腺症は30～40歳代の成熟女性に多くみられる良性疾患で、相対的なエストロゲン過剰を基盤として起こる。卵胞ホルモン剤は乳腺組織増殖作用を有するため、本症を有する女性に投与した場合、症状の悪化を招くおそれがある。

注1) 95%CI : 95%信頼区間。例えば、「95%CI, 2.13-2.51」とあれば、95%の確率でRR<sup>注2)</sup> は2.13-2.51の間である。

注2) RR : リスクに暴露した群と非暴露群との疾病罹患率の比。

#### 9.1.4 ①高血圧<sup>49)</sup>

一般的にはERTにより高血圧を来す可能性は低いと言われているが、感受性の高い患者においては低用量のERTでも血圧が上昇する場合があるので定期的に血圧をチェックする必要がある。なお、経口避妊薬 (ピル) では血圧の上昇を示す数多くの報告がある。

機序として卵胞ホルモンがレニン基質を増加させ、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系を亢進するためと考えられている。しかし、卵胞ホルモン剤の経口投与は用量依存的にレニン基質を増加させるが、本剤のように肝の初回通過効果を回避した場合にはそのような変化を生じないとの報告もある。

#### ②心疾患<sup>49)</sup>

薬発第159号に基づく卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

卵胞ホルモンにはナトリウムと水分の貯留作用があるため、特に高用量の場合、浮腫を来すことがある。従って、体液貯留によって影響を受ける疾患 (例えば、心疾患、腎疾患など) を有する患者ではこれらの疾患を悪化させるおそれがあるため、注意して卵胞ホルモン剤を投与する必要がある。卵胞ホルモンが体液を貯留させる機序としては、卵胞ホルモンが肝での蛋白質合成を亢進させた結果、肝におけるレニン基質産生増加と連動したアルドステロン上昇が起こるためと考えられている。

#### 9.1.5 薬発第159号に基づく卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

一般的には、HRTとしての卵胞ホルモン剤、黄体ホルモン剤使用は、糖代謝に有意な影響を及ぼさないと考えられてはいるが、経口避妊薬 (ピル) で糖尿病悪化が報告されているため記載した。経口避妊薬では耐糖能を低下させるとの報告、影響を及ぼさないと報告両者がある。このことは、経口避妊薬に使用されている卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤の用量・種類により、糖代謝に及ぼす影響が異なるためと考えられている。

耐糖能を低下させる原因として、黄体ホルモンがインスリン受容体数及びインスリン受容体の親和性を減少させるためと考えられている。

海外において、エストラジオール貼付剤の使用により閉経後の健常女性でインスリン感受性が高められたとの報告もあり<sup>50)</sup>、本剤は糖尿病患者に対して禁忌ではないが、糖尿病を悪化させる可能性もあるので管理を十分に行いながら慎重に投与を行う必要がある。

#### 9.1.6 古くから月経前期に片頭痛・てんかんが悪化することが知られており、「月経片頭痛」、「月経てんかん」とよばれている。これらは月経周期に一致して悪化・軽減を繰り返し、妊娠で軽快、閉経で消失することから、女性ホルモンと関係があるといわれている。卵胞ホルモン剤がこれらの症状を増悪させる機序について現時点では明確なことはわかっていないが、閉経後骨粗鬆症に対しては、本剤の長期使用が予測されるため、安全性を考慮し観察を十分に行うよう注意喚起した。また、片頭痛のある患者に対してエストラジオール貼付剤を投与したところ片頭痛の悪化をみたとの報告がある<sup>51)</sup>。

9.1.7 手術時の止血処置の影響により卵胞ホルモンによる血栓リスクの上昇が懸念されるため、又、仰臥状態の保持により卵胞ホルモンによる血栓リスクの上昇が懸念されるため、本剤投与により血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることもある。

9.1.8 全身性エリテマトーデスは自己免疫疾患の1つで多臓器障害性の全身性・慢性疾患として知られている。原因は不明であるが、発症には遺伝的背景が関与しているともされ、思春期・青年期の女性の発症が多いため、エストロゲンの関与も示唆されている。

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 腎疾患のある患者、又はその既往歴のある患者

卵胞ホルモン剤の過量投与では体液貯留をきたし、腎疾患を悪化させるおそれがある。[8.3 参照]

(解説)

薬発第159号に基づく卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

卵胞ホルモンにはナトリウムと水分の貯留作用があるため、特に高用量の場合、浮腫を来すことがある。従って、体液貯留によって影響を受ける疾患（例えば、心疾患、腎疾患など）を有する患者ではこれらの疾患を悪化させるおそれがあるため、注意して卵胞ホルモン剤を投与する必要がある。卵胞ホルモンが体液を貯留させる機序としては、卵胞ホルモンが肝での蛋白質合成を亢進させた結果、肝におけるレニン基質産生増加と連動したアルドステロン上昇が起こるためと考えられている。

## (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

使用しないこと。代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。[2.8 参照]

#### 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）

定期的に肝機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。肝障害を悪化させるおそれがある。

(解説)

9.3.1 海外のエストラジオール含有製剤での「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の記載と、国内添付文書の記載とを整備する為に追記した。

9.3.2 薬発第159号に基づく卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意である。

経口避妊薬（ピル）服用中の患者で肝障害、肝内胆汁うっ滞、肝腫瘍等の発現が知られており、これらは主に卵胞ホルモンの作用によるものと考えられている。卵胞ホルモン剤の投与は、急性肝炎の経過には影響を与えないが、慢性肝疾患では肝障害を悪化させる場合があるとされている。また妊娠中に黄疸の既往のある患者では経口避妊薬の服用によって黄疸が再発するリスクが高いといわれている。以上のことから肝障害を有する患者への卵胞ホルモン剤投与にあたっては慎重な配慮が望ましく、HRTにおける卵胞ホルモン剤投与においても同様の配慮が望ましい。

なお、本剤は肝での初回通過効果を受けないため、経口の卵胞ホルモン製剤に比べ肝に与える影響は少ないと考えられる。

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状（血管運動神経症状（Hot flush及び発汗）、泌尿生殖器の萎縮症状）、閉経後骨粗鬆症、性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症、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使用しないこと。[2.10 参照]

〈効能共通〉

9.5.2 卵胞ホルモン剤であるジエチルスチルベストロールを妊娠動物（マウス）あるいは妊婦に投与したとき、出生児に生殖器系臓器の異常が報告されている。エストラジオールのヒトにおける催奇形性の報告はないが、妊娠動物（ラット）への投与によって児の生殖器系臓器に異常が起こることが報告されている。ヒトにおいて、妊娠中の女性ホルモン剤（経口避妊薬等）投与によって児の先天性異常（先天性心臓奇形及び四肢欠損症）のリスク増加の報告がある。

9.5.3 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。

（解説）

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

母体経路で胎生期に合成卵胞ホルモン（Ethinylestradiol）の投与を受けたマウスにおいて、成長後に膈上皮及び子宮内膜の癌性変化が見られたとの報告がある<sup>52)</sup>。

また、出生日から5日間卵胞ホルモン剤投与を受けた雌マウスで高率に膈の癌性変化ならびに乳癌発生を認めたとの報告がある<sup>53)</sup>。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

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。また、動物実験（マウス）で新生児に卵胞ホルモン剤を投与した場合、児の成長後膈上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。[2.7参照]

（解説）

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

思春期前の小児に対し卵胞ホルモン剤を長期間にわたり、大量に反復投与した場合は、骨端閉鎖が起こり低身長となるおそれがある。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

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

（解説）

一般に、高齢者では肝機能、腎機能等の生理機能が低下していることが多く、副作用も発現しやすいといわれている。したがって、高齢者への本剤投与においては慎重に投与する等の配慮が必要である。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は主に薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP3A4）で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して使用すること。

## (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
リファンピシン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン HIV逆転写酵素阻害剤 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 ステロイドホルモン	本剤の代謝が促進され、血中濃度が 低下するおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素チ トクローム P450 (CYP3A4)を 誘導することにより、本剤の代 謝を促進し、血中濃度を低下さ せる可能性がある。
プロテアーゼ阻害剤 リトナビル ネルフィナビル等	本剤の血中濃度が変化するおそれ がある。	これらの薬剤は薬物代謝酵素チ トクローム P450 (CYP3A4)を誘 導又は阻害する可能性がある。

8. 副作用

<p>11. 副作用</p> <p>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使用を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>
--

(1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）</p> <p>11.1.2 静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎（いずれも頻度不明）</p> <p>下肢の疼痛・浮腫、胸痛、突然の息切れ、急性視力障害等の初期症状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。[2.4、8.1、9.1.7 参照]</p>
---

（解説）

国内臨床試験（更年期障害及び卵巣欠落症状に関する治験、閉経後骨粗鬆症に関する治験）及びエストラジオール貼付剤の使用成績調査では発現症例がないため頻度不明とした。

11.1.1 エストラジオール貼付剤で呼吸困難、浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシーが発現したとの報告がある。

11.1.2 HRTと血栓塞栓症に関する海外の大規模な疫学調査報告<sup>43-46)</sup>によれば、HRT施行中の患者で血栓塞栓症のリスクは上昇する。しかしながら、コントロール群における静脈血栓塞栓症の発症率は年間1万人あたりおよそ1人であり、HRT使用により静脈血栓塞栓症の発症が増加する割合は、年間使用患者1万人あたり1～3人前後と見積られる。

また、卵巣ホルモン剤による血栓発症については不明な点が多く、発生原因は必ずしも明らかでない。血栓塞栓症が発症した場合には投与を中止し、適切な処置を行う。大多数の症例は内科的治療で改善するが、血栓摘除などの外科的治療が必要な場合もある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
部位別	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚	一次刺激性の接触皮膚炎(紅斑、そう痒等)	かぶれ、水疱、色素沈着	—	—
生殖器	不正出血、消退出血	帯下、外陰部腫脹感、外陰部そう痒感、子宮内膜増殖	—	—
乳房	乳房緊満感	乳房痛、乳頭痛、乳腺症	—	—
精神神経系	—	頭痛、眠気、めまい	不眠	片頭痛
循環器	—	動悸	胸部不快感、血圧上昇	静脈瘤の悪化、血栓症
消化器	—	嘔吐、嘔気、下痢、腹部膨満感、便秘、心窩部痛	—	—
電解質代謝	—	浮腫	—	体液貯留
過敏症	—	全身のそう痒、発疹、顔面そう痒、顔面紅斑	じん麻疹	アレルギー性接触皮膚炎
肝臓	—	肝機能障害(AST、ALT、Al-P、LDH上昇等)	—	胆石症、胆嚢疾患、胆汁うっ滞性黄疸
その他	—	腹痛、下腹部痛、関節痛、腰痛、耳鳴、体重の増加、背部痛、けん怠感、トリグリセライド上昇、フィブリノーゲン増加	体重の減少、発熱	下肢痛、ポルフィリン症の悪化、喘息の悪化、耳硬化症

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

(解説)

エストロゲン依存性の副作用発現等で、本剤の減量が必要と判断される場合、投与を中止するなど適切な対応をとることが望ましい。

副作用の種類は、国内臨床試験（更年期障害及び卵巣欠落症状に関する治験、閉経後骨粗鬆症に関する治験）、エストラダーム®TTS®の使用成績調査、自発報告、海外で発現した副作用と臨床検査値異常発現状況に基づき、その主な症状及び検査値異常を記載した。

頻度については、国内臨床試験において発現している場合はその頻度を、また臨床試験では見られていないがエストラダーム®TTS®の使用成績調査（再審査申請資料）で認められている場合はその頻度を採用し、それ以外は頻度不明とした。

頻度の高い副作用（消退出血、不正出血、帯下、乳房緊満感）について下記の通り解説する。いずれも卵胞ホルモンの薬理作用やホルモンレベルの変動に基づく症状である。

[性器出血]

性器出血は子宮のある患者へのHRTでは避けがたい問題であり、とくに不定期に起こる出血はコンプライアンスの面で問題になりやすい。

\*消退出血：

卵胞ホルモン、黄体ホルモンなど性ホルモンレベルの低下（＝性ホルモン消退）によって子宮内膜から生ずる出血。生理的には月経がこの形式で起こる。外因性に卵胞ホルモンを投与した場合、その血中レベルが低下すると消退出血がみられる。

\*不正出血：

周期的な性器出血以外の不規則な性器出血。なお、性器出血には投与方法により次のような傾向がある。

a) 卵胞ホルモン単独療法

1周期に5～7日間の休薬期間を設けた場合、この休薬期間中に消退出血がみられることが多い。また、卵胞ホルモン投与中にも不正出血がみられる場合がある。

b) 周期的黄体ホルモン投与方法

1周期のうち10～14日間黄体ホルモンを併用する方法では、黄体ホルモン投与終了後にかかりの頻度（50～95%）で消退出血をみる。

c) 連続的黄体ホルモン投与方法

卵胞ホルモンと黄体ホルモンとを同時に連続投与する方法で、投与開始後しばらくは時々不正出血（点状出血：spotting）を認めるが、約1年たてば子宮内膜が萎縮して出血は消失するといわれている。

[帯下]

帯下（たいげ）とは、女性生殖器からの分泌物をいうが、特に不快感がみられる程度になったものをいう。卵胞ホルモン過剰状態では、比較的高頻度にみられる。帯下があると外陰は不潔になりやすく、外陰部そう痒感が起こりやすくなる。卵胞ホルモンによる帯下に対しては特に治療法はないので、可能であれば薬剤の中止・変更等を考慮する。

[乳房緊満感、乳房痛]

多くは投与初期に見られ、投与継続により気にならなくなることが多い。しかし、症状が続くような場合は、卵胞ホルモン量が多すぎることが考えられるため、可能であれば薬剤の中止・変更等を考慮する。

<参考資料>

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした特定使用成績調査において、安全性解析対象症例 558 例について、患者背景別副作用の発現状況を集計解析した。その結果、「使用開始時年齢」、「使用期間」、「子宮摘出歴」、「卵巣摘出歴」および「黄体ホルモン剤の併用」において副作用発現率に有意差が認められた。

1) 使用開始時年齢

高齢者（65 歳以上）の副作用発現率は、65 歳未満の副作用発現率と比べて有意に高かった。ただし、「不正子宮出血」は、高齢者のほうが低い発現頻度であった。その他に副作用の種類及び重篤度に特徴的な傾向は認められなかった。

	例数	副作用発現症例数	発現症例率 (%)
65 歳未満	485	80	16.5
65 歳以上	73	19	26.0

2) 使用期間

発現時期が明確な副作用 44 件を対象に、副作用発現時期を検討した。

使用開始 90 日までの早期に 63.6%（28 件/44 件）の副作用が発現しており、長期使用による遅発性の副作用発現率の増加は認められなかった。使用早期（90 日未満）に発現した主な副作用は不正子宮出血であり、ホルモン補充療法開始による影響が考えられた。

3) 子宮摘出歴

子宮摘出歴無し副作用発現率は、子宮摘出歴有りの副作用発現率と比べて有意に高かった。

副作用の種類は、不正子宮出血が 69 件と最も多く認められた副作用であり、子宮のある患者にのみ認められ、子宮摘出による影響が考えられた。

	例数	副作用発現症例数	発現症例率 (%)
無	398	87	21.9
有	160	12	7.5

4) 卵巣摘出歴

卵巣摘出歴無し副作用発現率は、卵巣摘出歴有りの副作用発現率と比べて有意に高かった。

卵巣摘出歴無し患者において不正出血の頻度が高かったが、これは、子宮温存の影響があったものと考えられた。

	例数	副作用発現症例数	発現症例率 (%)
無	463	92	19.9
有	94	7	7.4

#### 5) 黄体ホルモン剤の併用

黄体ホルモン剤併用有りの副作用発現率は、黄体ホルモン剤併用無しの副作用発現率と比べて有意に高かった。

副作用の種類は、不正子宮出血が併用無し群で 19 例、有り群で 50 例と、最も違いが認められた副作用であった。

子宮のある患者に卵胞ホルモン剤を投与する場合、子宮内膜癌のリスクを軽減させるため、黄体ホルモン剤を併用することが推奨されている。しかし、黄体ホルモン剤を併用することで、不正出血などの性器出血の頻度が高くなることが知られており、本調査でも、同様の傾向が伺われたと考えられた。

	例数	副作用発現症例数	発現症例率 (%)
無	314	35	11.1
有	243	64	26.3

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

◇臨床試験における副作用

(エストラーナ®テープ 0.72mg 承認時まで)

国内臨床試験（更年期障害及び卵巣欠落症状）結果

●副作用症状

評価対象例数		386	
副作用発現例数		186	
副作用発現率 (%)		48.2%	
副作用発現件数		369	
全身性	全身性症状発現例数	131	
	全身性症状発現率 (%)	33.9%	
	全身性症状発現件数		207
	消化器系	悪心	1 (0.3)
		嘔気	3 (0.8)
		嘔吐	1 (0.3)
		胸やけ	1 (0.3)
		胃痛	1 (0.3)
		胃部不快感	1 (0.3)
		腹痛	2 (0.5)
		腹部膨満感	6 (1.6)
		便秘	1 (0.3)
	下痢	2 (0.5)	
	精神神経系	頭痛	2 (0.5)
		眠気	2 (0.5)
		めまい	2 (0.5)
		食欲増進	1 (0.3)
		しびれ (四肢)	1 (0.3)
	筋・骨格系	関節痛	1 (0.3)
		腰痛	1 (0.3)
	皮膚	顔面紅斑	2 (0.5)
		顔面そう痒	2 (0.5)
		顔面湿疹	1 (0.3)
		顔面発疹	1 (0.3)
		顔面皮膚表皮剥離	1 (0.3)
		そう痒 (背部)	1 (0.3)
		発疹 (全身)	2 (0.5)
電解質代謝	浮腫	1 (0.3)	
	浮腫 (四肢)	3 (0.8)	
	尿・生殖器系	乳頭痛	2 (0.5)
乳頭そう痒感		1 (0.3)	
色素沈着 (乳輪)		1 (0.3)	
乳房痛		3 (0.8)	
乳房緊満感		62 (16.1)	
下腹痛		2 (0.5)	
子宮出血		34 (8.8)	
性器出血		1 (0.3)	
卵巣腫大		1 (0.3)	
帯下		40 (10.4)	
帯下増加		1 (0.3)	
外陰部腫脹		8 (2.1)	
外陰部そう痒		3 (0.8)	
その他		耳鳴	1 (0.3)
	嘔声	1 (0.3)	
	疼痛 (顔面)	1 (0.3)	
	体重増加	1 (0.3)	
	体重減少	1 (0.3)	
局所性	局所性症状発現例数	111	
	局所性症状発現率 (%)	28.8%	
	局所性症状発現件数		162
	紅斑 (貼付部)	89 (23.1)	
	そう痒 (貼付部)	67 (17.4)	
	かぶれ (貼付部)	2 (0.5)	
	腫脹 (貼付部)	1 (0.3)	
	水疱 (貼付部)	1 (0.3)	
	色素沈着 (貼付部)	1 (0.3)	
	灼熱感 (貼付部)	1 (0.3)	

●臨床検査値異常変動

評価対象例数		353	
合計	件数	39	
	例数	29/353 (8.2)	
		異常件数/ 総件数* (%)	
血液一般検査	白血球数	2/337 (0.6)	
	白血球分画	好中球	0/313
		好塩基球	0/313
		好酸球	0/6
		リンパ球	0/324
		単球	0/324
		好塩基球	0/324
		好酸球	0/324
	赤血球数	0/337	
	血色素量	2/337 (0.6)	
	ヘマトクリット	0/337	
	血小板数	2/336 (0.6)	
	フィブリノーゲン	0/308	
	アンチトロンビンⅢ	3/306 (1.0)	
血液生化学検査	GOT	2/349 (0.6)	
	GPT	2/349 (0.6)	
	ALP	2/348 (0.6)	
	LDH	4/349 (1.1)	
	総ビリルビン	0/349	
	BUN	0/350	
	トリグリセライド	11/345 (3.2)	
	クレアチニン	0/350	
	総コレステロール	6/348 (1.7)	
	HDL-コレステロール	1/347 (0.3)	
	総蛋白	2/347 (0.6)	
	電解質	Na	0/348
		K	0/348
Cl		0/348	
Ca		0/341	
尿検査		尿蛋白	0/334
	尿糖	0/334	
	ウロビリノーゲン	0/334	
	沈渣	赤血球	0/58
		白血球	0/58
その他		0/33	

\*：検査項目ごとに投与前後の評価が可能な症例で検討した。

エストラーナ®テープ0.72mgの国内臨床試験（閉経後骨粗鬆症）結果

●副作用症状

評価対象例	461
副作用発現例数	248
副作用発現率 (%)	53.8%
発現件数	481
発現例数	183
発現率 (%)	39.7%
発現件数	348
心臓障害	動悸 4 (0.9) 下肢浮腫 2 (0.4) 末梢性浮腫 1 (0.2) 上肢浮腫 1 (0.2)
耳および迷路障害	耳鳴 2 (0.4)
眼障害	アレルギー性結膜炎 1 (0.2)
胃腸障害	腹部膨満 18 (3.9) 上腹部痛 6 (1.3) 便秘 4 (0.9) 嘔気 8 (1.7) 胃炎NOS 1 (0.2) 下痢NOS 4 (0.9) 痔核 1 (0.2) 嘔吐NOS 2 (0.4) 消化管運動障害NOS 1 (0.2) 軟便 1 (0.2) 急性膵炎 1 (0.2) 悪心 1 (0.2)
全身障害および投与局所様態	下腹部痛 15 (3.3) 腹痛NOS 3 (0.7) 熱感 2 (0.4) けん怠感 2 (0.4) 疼痛NOS 1 (0.2) 胸痛NEC 1 (0.2) 不快感NOS 1 (0.2) 異常感 1 (0.2)
臨床検査	体重増加 3 (0.7) 子宮頸部スミア異常 1 (0.2)
筋骨格、結合組織および骨障害	背部痛 6 (1.3) 関節痛 4 (0.9) 関節硬直 2 (0.4)
良性および悪性新生物（嚢胞およびポリープを含む）	女性乳房癌NOS 1 (0.2) 乳房腫瘍NOS 1 (0.2)
神経系障害	浮動性めまい（回転性眩暈を除く） 12 (2.6) 頭痛NOS 10 (2.2) 感覚減退 1 (0.2) 口周囲異常感覚 1 (0.2) めまい増悪 1 (0.2)
精神障害	不安NEC 1 (0.2) 神経過敏 1 (0.2)

全身性症状	腎及び尿路障害	排尿困難 1 (0.2) 頻尿 1 (0.2)	
	生殖系および乳房障害	機能的子宮出血（子宮出血） 54 (11.7) 乳房うっ滞（乳房緊満感） 49 (10.6) 乳房痛 26 (5.6) 乳頭痛 21 (4.6) 膣分泌物 10 (2.2) 乳腺線維腺腫 8 (1.7) 膣カンジダ症 2 (0.4) 子宮内膜増殖症 4 (0.9) 外陰腫不快感 3 (0.7) 月経困難症 3 (0.7) 閉経期症状 1 (0.2) 性器出血NOS 1 (0.2) 子宮頸線維症 1 (0.2) 萎縮性膣炎 1 (0.2) 外陰部障害NOS 1 (0.2) トリコモナス性外陰部膣炎 1 (0.2)	
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	季節性鼻炎 1 (0.2) 呼吸困難NOS 2 (0.4)	
	皮膚および皮下組織障害	皮膚炎NOS 6 (1.3) 女性陰部そう痒症 3 (0.7) そう痒症NOS 4 (0.9) 湿疹NOS 1 (0.2) 色素沈着障害NOS 2 (0.4) 斑状丘疹状皮疹 1 (0.2) 多汗 2 (0.4) 蕁麻疹NOS 1 (0.2) 紅斑NEC 1 (0.2) 顔面浮腫 1 (0.2) 陰部そう痒症NOS 1 (0.2) 全身性皮疹 1 (0.2)	
	血管障害	ほてりNOS 1 (0.2) 潮紅 1 (0.2) 一過性脳虚血発作 1 (0.2)	
	局所性症状	発現例数	105
		発現率 (%)	22.8%
		発現件数	133
		全身障害および投与局所様態	投与部位そう痒感 58 (12.6) 投与部位紅斑 40 (8.7) 投与部位発疹 30 (6.5) 投与部位色素沈着変化 1 (0.2) 投与部位反応NOS 1 (0.2)
		皮膚および皮下組織障害	皮膚炎NOS 2 (0.4) 接触性皮膚炎 1 (0.2)

エストラーナ®テープ0.72mgの国内臨床試験（閉経後骨粗鬆症）結果

●臨床検査値異常変動

	合計 例数/対象例数(%)
白血球数 減少	3/393 (0.8)
好中球 減少	1/36 (2.8)
分葉核球 減少	1/347 (0.3)
リンパ球 増加	1/385 (0.3)
赤血球数 減少	1/395 (0.3)
ヘモグロビン 減少	2/396 (0.5)
ヘマトクリット 減少	2/396 (0.5)
フィブリノーゲン 増加	10/403 (2.5)
フィブリノーゲン 減少	1/403 (0.2)
アンチトロンビンⅢ 上昇	1/393 (0.3)
AST (GOT) 上昇	9/419 (2.1)
ALT (GPT) 上昇	12/425 (2.8)
AL-P 上昇	5/416 (1.2)
LDH 上昇	6/417 (1.4)
総ビリルビン 上昇	2/410 (0.5)
BUN 上昇	4/426 (0.9)
トリグリセライド 上昇	18/421 (4.3)
トリグリセライド 低下	3/421 (0.7)
総コレステロール 上昇	3/421 (0.7)
HDLコレステロール 低下	2/414 (0.5)
LDLコレステロール 上昇	7/403 (1.7)
総蛋白 増加	1/411 (0.2)
総蛋白 減少	1/411 (0.2)
アルブミン 減少	2/414 (0.5)
K 増加	2/409 (0.5)
K 減少	2/409 (0.5)
Cl 増加	2/421 (0.5)
Cl 減少	1/421 (0.2)
Ca 減少	5/418 (1.2)
P 増加	3/416 (0.7)
P 減少	2/416 (0.5)
蛋白	5/418 (1.2)
沈渣赤血球	3/406 (0.7)
沈渣白血球	2/407 (0.5)

エストラーナ®テープ0.72mg国内臨床試験（更年期障害及び卵巣欠落症状＋閉経後骨粗鬆症）結果

●副作用症状

			発現件数 (合計)	頻度% (合計)	
			850		
全身性 症状	心臓障害	動悸	4	0.5	
		下肢浮腫	2	0.2	
		上肢浮腫	1	0.1	
		浮腫NOS	1	0.1	
		末梢性浮腫	4	0.5	
	耳および迷路障害	耳鳴	3	0.4	
	眼障害	アレルギー性結膜炎	1	0.1	
	胃腸障害	胃炎NOS	1	0.1	
		痔核	1	0.1	
		消化管運動障害NOS	1	0.1	
		軟便	1	0.1	
		急性膵炎	1	0.1	
		悪心	2	0.2	
		嘔気	11	1.3	
		嘔吐NOS	3	0.4	
		消化不良	1	0.1	
		上腹部痛	8	0.9	
		腹痛NOS	2	0.2	
		腹部膨満	24	2.8	
		便秘	5	0.6	
		下痢NOS	6	0.7	
		全身障害および投与 局所様態	腹痛NOS	3	0.4
			熱感	2	0.2
			けん怠感	2	0.2
			胸痛NEC	1	0.1
			不快感NOS	1	0.1
	異常感		1	0.1	
	下腹部痛		17	2	
	疼痛NOS		2	0.2	
	臨床検査	子宮頸部スミア異常	1	0.1	
		体重増加	4	0.5	
		体重減少	1	0.1	
	筋骨格、結合組織および骨 障害	関節硬直	2	0.2	
		関節痛	5	0.6	
		背部痛	7	0.8	
	良性および悪性新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	女性乳房癌NOS	1	0.1	
		乳房腫瘍NOS	1	0.1	
	神経系障害	口周囲異常感覚	1	0.1	
		めまい増悪	1	0.1	
		頭痛NOS	12	1.4	
		傾眠	2	0.2	
		浮動性めまい（回転性眩暈を除く）	14	1.7	
		感覚減退	2	0.2	
	精神障害	不安NEC	1	0.1	
		神経過敏	1	0.1	

全身性 症状	腎および尿路障害	排尿困難	1	0.1	
		頻尿	1	0.1	
	生殖系および乳房障害	乳腺線維腺腫	8	0.9	
		膣カンジダ症	2	0.2	
		子宮内膜増殖症	4	0.5	
		外陰陰不快感	3	0.4	
		月経困難症	3	0.4	
		閉経期症状	1	0.1	
		性器出血NOS	1	0.1	
		子宮頸線維症	1	0.1	
		萎縮性陰炎	1	0.1	
		トリコモナス性外陰部陰炎	1	0.1	
		乳頭痛	24	2.8	
		乳房痛	29	3.4	
		乳房うっ滞（乳房緊満感）	111	13.1	
		機能性子宮出血（子宮出血）	88	10.4	
		機能性子宮出血（性器出血）	1	0.1	
	卵巣腫大	1	0.1		
	膣分泌物	51	6		
	外陰部障害NOS	9	1.1		
	呼吸器、胸郭および縦隔障 害	季節性鼻炎	1	0.1	
		呼吸困難NOS	2	0.2	
		嗝声	1	0.1	
	皮膚および皮下組織障害	斑状丘疹状皮疹	1	0.1	
		多汗	2	0.2	
		蕁麻疹NOS	1	0.1	
		顔面浮腫	1	0.1	
		陰部そう痒症NOS	1	0.1	
		全身性皮疹	1	0.1	
		紅斑NEC	3	0.4	
		そう痒症NOS	7	0.8	
		湿疹NOS	2	0.2	
		皮膚炎NOS	9	1.1	
		色素沈着障害NOS	3	0.4	
		女性陰部そう痒症	6	0.7	
		局所性表皮剥脱	1	0.1	
	血管障害	ほてりNOS	1	0.1	
		潮紅	1	0.1	
		一過性脳虚血発作	1	0.1	
	代謝および栄養障害	食欲亢進NOS	1	0.1	
	局所性 症状	全身障害および投与局所様 態	投与部位発疹	30	3.5
			投与部位紅斑	129	15.2
			投与部位そう痒感	125	14.7
			投与部位反応NOS	4	0.5
			投与部位色素沈着変化	2	0.2
	皮膚および皮下組織障害	皮膚炎NOS	2	0.2	
		接触性皮膚炎	3	0.4	

●臨床検査値異常変動

	合計	頻度(%)合計
白血球数 増加	1	0.1
白血球数 減少	4	0.6
好中球 減少	1	2.4
分葉核球 減少	1	0.2
リンパ球 増加	1	0.1
赤血球数 減少	1	0.1
ヘモグロビン 減少	5	0.7
ヘマトクリット 減少	2	0.3
血小板数 減少	1	— *
フィブリノーゲン 増加	10	1.4
フィブリノーゲン 減少	1	0.1
アンチトロンビンⅢ 上昇	2	0.3
アンチトロンビンⅢ 低下	2	0.3
AST (GOT) 上昇	11	1.4
ALT (GPT) 上昇	14	1.8
Al-P 上昇	7	0.9
LDH 上昇	10	1.3
総ビリルビン 上昇	2	0.3
BUN 上昇	4	0.5
トリグリセライド 上昇	28	3.7
トリグリセライド 低下	4	0.5
総コレステロール 上昇	9	1.2
HDLコレステロール 低下	3	0.4
LDLコレステロール 上昇	7	— *
総蛋白 増加	1	0.1
総蛋白 減少	3	0.4
アルブミン 減少	2	— *
K 増加	4	0.5
Cl 増加	2	0.3
Cl 減少	1	0.1
Ca 減少	5	0.7
P 増加	3	— *
P 減少	2	— *
蛋白	5	0.7
沈渣赤血球	3	0.7
沈渣白血球	2	0.5

\*更年期障害及び卵巣欠落症状または閉経後骨粗鬆症のいずれか一方においては異常が認められず、対象例数が不明のため頻度は算出できない。

◇特定使用成績調査における副作用（エストラーナ®テープ 0.72mg 再審査終了時）

	安全性解析 対象症例	使用理由 :骨粗鬆症	使用理由 :骨粗鬆症 以外
調査症例数(症例)	558	397	161
副作用等の発現症例数(症例)	99	76	23
副作用等の発現症例数(件)	108	85	23
副作用等の発現症例数(%)	17.74	19.14	14.29
副作用の種類 <sup>注)</sup>	副作用等の種類別発現例数(件数)率(%)		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	4(0.72)	4(1.01)	-
乳癌	1(0.18)	1(0.25)	-
子宮癌	1(0.18)	1(0.25)	-
子宮平滑筋腫	2(0.36)	2(0.50)	-
精神障害	1(0.18)	1(0.25)	-
不眠症	1(0.18)	1(0.25)	-
耳および迷路障害	1(0.18)	1(0.25)	-
耳鳴	1(0.18)	1(0.25)	-
血管障害	1(0.18)	1(0.25)	-
ほてり	1(0.18)	1(0.25)	-
胃腸障害	1(0.18)	1(0.25)	-
下腹部痛	1(0.18)	1(0.25)	-
肝胆道系障害	2(0.36)	-	2(1.24)
肝機能異常	2(0.36)	-	2(1.24)
皮膚および皮下組織障害	10(1.79)	7(1.76)	3(1.86)
接触性皮膚炎	4(0.72)	2(0.50)	2(1.24)
薬疹	1(0.18)	1(0.25)	-
湿疹	1(0.18)	1(0.25)	-
紅斑	1(0.18)	1(0.25)	-
多汗症	1(0.18)	1(0.25)	-
そう痒症	2(0.36)	2(0.50)	-
発疹	1(0.18)	-	1(0.62)
生殖系および乳房障害	77(13.80)	59(14.86)	18(11.18)
乳房痛	5(0.90)	5(1.26)	-
不正子宮出血	69(12.37)	52(13.10)	17(10.56)
膣分泌物	1(0.18)	1(0.25)	-
乳房不快感	5(0.90)	4(1.01)	1(0.62)
性器出血	2(0.36)	2(0.50)	-
全身障害および投与局所様態	3(0.54)	3(0.76)	-
投与部位そう痒感	2(0.36)	2(0.50)	-
異常感	1(0.18)	1(0.25)	-
臨床検査	2(0.36)	2(0.50)	-
血清尿素増加	1(0.18)	1(0.25)	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.18)	1(0.25)	-

注) MedDRA/J (Ver8.1) に基づき記載している。

## 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

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 患者には包装のまま本剤を渡し、使用するとき包装から取り出すように指示すること。

#### 14.1.2 貼付部位

- (1) 本剤を背部に貼付した場合、下腹部に比べてエストラジオールの血中濃度が高くなることがある。
- (2) 衣服との摩擦ではがれるおそれがあるため、ベルトラインを避けること。また、胸部に貼付しないこと。
- (3) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。
- (4) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。

#### 14.1.3 貼付時

- (1) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。
- (2) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。

14.1.4 0.09mg 製剤及び 0.18mg 製剤を使用する場合、未使用分は本剤が入っていた袋に戻し、開口部を 2 回折り曲げて保管し、開封後 30 日以内に貼付するように指示すること。

(解説)

14.1.2 (1) エストラナ<sup>®</sup>テープ 0.72mg の国内臨床試験（更年期障害及び卵巣欠落症状）での貼付部位の検討結果に基づいて記載した。

エストラナ<sup>®</sup>テープ 0.72mg を下腹部、背部または臀部に 48 時間貼付し血清中 E<sub>2</sub> 濃度を比較したとき、背部に貼付した場合の AUC や C<sub>max</sub> などの薬物動態学的パラメータが下腹部に比べて有意に高く、背部への貼付は適切でないと判断された。下腹部と臀部ではこれらのパラメータに有意差が認められなかった。また、貼りやすさという点からも下腹部または臀部がエストラナ<sup>®</sup>テープ 0.72mg の貼付部位として適当と判断された。なお、皮膚刺激性については下腹部、背部及び臀部で有意差が認められなかった。

14.1.2 (2) 米国のエストラジオール貼付剤の添付文書に胸部への貼付を避ける旨の記載がある。エストラジオールが乳房局所の細胞に高濃度で到達した場合、細胞増殖を刺激するおそれがある。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状、閉経後骨粗鬆症に対する本剤の投与方法としては、連続投与方法あるいは周期的投与方法（3 週間連続貼付し、1 週間休薬するなど）がある。

[参考] 黄体ホルモン剤の併用投与方法については、以下の方法がある。

##### (1) 国内臨床試験での投与方法

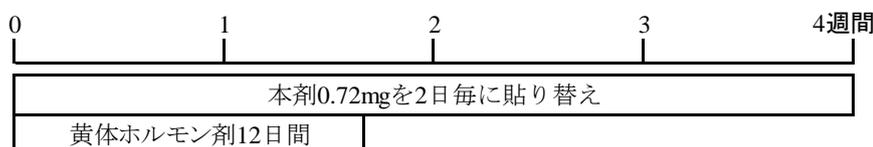
・下記の投与方法にて、本剤 0.72mg の更年期障害及び卵巣欠落症状に対する有効性・安全性が認められている。

○長期投与（6 カ月以上）

本剤 0.72mg を 2 日毎に貼り替え 3 週間連続貼付し、1 週間休薬。本剤 0.72mg 貼付期間の後半 12 日間は黄体ホルモン剤を併用。黄体ホルモン剤は原則として酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）5mg/日を投与。



- ・下記の投与方法にて、本剤 0.72mg の閉経後骨粗鬆症に対する有効性・安全性が認められている。
- 本剤 0.72mg を 2 日毎に貼り替え休薬期間を入れずに連続貼付し、4 週間の前半 12 日間に黄体ホルモン剤を併用。黄体ホルモン剤は原則として酢酸メドロキシprogesterone (MPA) 5mg/日を投与。

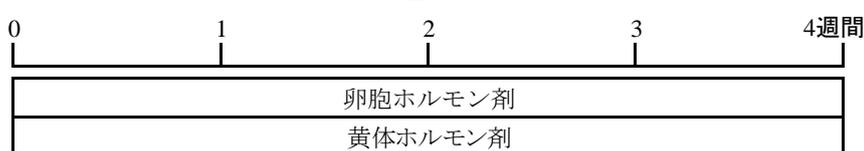


## (2) その他の投与方法

上記臨床試験で使用された投与方法の他、下記の投与方法がある。

### ○卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤連続投与方法

卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を連続して投与方法。



### 15.1.2 ホルモン補充療法 (HRT) と子宮内膜癌の危険性

卵胞ホルモン剤を長期間 (約 1 年以上) 使用した閉経期以降の女性では、子宮内膜癌になる危険性が対照群の女性と比較して高く、この危険性は、使用期間に相関して上昇し (1~5 年間で 2.8 倍、10 年以上で 9.5 倍)、黄体ホルモン剤の併用により抑えられる (対照群の女性と比較して 0.8 倍) との疫学調査の結果が報告されている<sup>49)</sup>。

### 15.1.3 HRT と乳癌の危険性

(1) 米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験 (Women's Health Initiative (WHI) 試験) の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる (ハザード比: 1.24) との報告がある<sup>46)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意差はない (ハザード比: 0.80) との報告がある<sup>48)</sup>。[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<sup>42)</sup>。[8.2 参照]

### 15.1.4 HRT と冠動脈性心疾患の危険性

米国における WHI 試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して高い傾向にあり、特に服用開始 1 年後では有意に高くなる (ハザード比: 1.81) との報告がある<sup>34)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して有意差はない (ハザード比: 0.91) との報告がある<sup>54)</sup>。[2.5 参照]

### 15.1.5 HRT と脳卒中の危険性

米国における WHI 試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、脳卒中 (主として脳梗塞) の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる (ハザード比: 1.31) との報告がある<sup>34)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、脳卒中 (主として脳梗塞) の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる (ハザード比: 1.37) との報告がある<sup>55)</sup>。[2.5 参照]

#### 15.1.6 HRT と認知症の危険性

米国における 65 歳以上の閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験（WHI Memory Study (WHIMS)）の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：2.05）との報告がある<sup>56,57</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意ではないが、高い傾向がみられた（ハザード比：1.49）との報告がある<sup>58,59</sup>。

#### 15.1.7 HRT と卵巣癌の危険性

(1) 卵巣ホルモン剤を長期間使用した閉経期以降の女性では、卵巣癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなるとの疫学調査の結果が報告されている<sup>60,61,62</sup>。

(2) 米国における WHI 試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において、卵巣癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意ではないが、高い傾向がみられた（ハザード比：1.58）との報告がある<sup>63</sup>。

#### 15.1.8 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<sup>64</sup>。

15.1.9 卵巣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<sup>65</sup>。[8.2 参照]

15.1.10 卵巣ホルモン剤の長期投与により、ヒトで肝腫瘍が発生したとの報告がある。

15.1.11 調節卵巣刺激の前周期に低用量卵巣ホルモン・黄体ホルモン配合剤を投与した場合の生産率及び継続妊娠率は、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。<sup>66</sup> [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。<sup>67</sup> [5.参照]

(解説)

15.1.2 ERTが普及している欧米において1970年以降、長期のERTが子宮内膜癌の発生頻度を上昇させるとの疫学的調査報告<sup>43,45</sup>が相次いだ。ERT未実施者と比較した場合の子宮内膜癌発生の相対危険率は報告によりバラツキがあるが、多くの報告でERT実施者における有意な相対危険率の上昇が認められている。また、子宮内膜癌のリスクは卵巣ホルモン剤の使用期間に伴い上昇することも明らかになっている。

卵巣ホルモン剤の子宮内膜増殖作用に拮抗する黄体ホルモン剤の併用により、子宮内膜癌のリスクが抑えられることを示す疫学的調査や研究報告がある<sup>43,45</sup>。1970年以降の欧米での疫学的調査結果（30件の文献）からメタアナリシス（meta-analysis）<sup>注</sup>により求めた卵巣ホルモン剤使用者における子宮内膜癌のRRは1～5年間で2.8（95%CI, 2.3-3.5）、また10年以上の長期卵巣ホルモン剤使用者におけるRRは9.5（95%CI, 7.4-12.3）であったのに対し、黄体ホルモン剤使用においては0.8（95%CI, 0.6-1.2）となっており、黄体ホルモン剤の併用によるリスクの低下が認められている<sup>49</sup>。

注）メタアナリシス：同一テーマのいくつかの研究結果をまとめてひとつの要約された結果を求める統計手法。

15.1.3 「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

15.1.4 WHI の臨床試験におけるエストロゲン・プロゲステロン併用と CHD に関する最終解析では、心イベントのエンドポイントを 2002 年 7 月 7 日まで延長し（中間解析では 4 月まで）、主要心イベントの転帰（非致死性心筋梗塞及び CHD による死亡）を中央委員会で判定し（前報では各施設）、心イベントエンドポイントを追加し（狭心症、急性冠動脈症候群、うっ血性心不全）、臨床上的特性とバイオマーカーにより定義されたサブグループに関する詳細な解析が行われた。その結果、「プロゲステロン併用 HRT における CHD のハザード比は 1.24（95%信頼区間：nominal

1.00-1.54、調整後 0.97-1.60)。95%信頼区間に nominal を使用した場合、HRT 使用者の非致死性心筋梗塞のリスクは、無症候性心筋梗塞を解析に含めた場合、含めない場合とも上昇したが、CHD による死亡、脈管再建術を伴う CHD または狭心症（大動脈冠状動脈バイパス移植術または経皮的冠動脈形成術、狭心症による入院、確定診断された狭心症、急性冠動脈症候群についても各々解析）、うっ血性心不全に関するリスク上昇はなく、調整後はいずれの CHD とも有意なリスク上昇がなかった。リスク上昇は1年時、最も明瞭だった（ハザード比 1.81（95%信頼区間）1.09-3.01）。HRT を投与された女性においてベースラインにおける LDL コレステロール高値は CHD 超過リスクと関連していたが、C-反応蛋白質、他のバイオマーカー、他の臨床特性は、HRT に関連した CHD リスクに有意な影響を及ぼさなかった。」と報告されている<sup>34)</sup>。  
また、40 施設で子宮摘出女性 10,739 例（50-79 歳）を対象にした、結合型エストロゲン単独投与での無作為二重盲検プラセボ対照比較試験が並行して行われた。平均 6.8 カ月追跡の結果、「CHD のハザード比と 95%信頼区間は 0.91（0.75-1.12）であった。総合的転帰は心血管系疾患 1.12（1.01-1.24：CHD、卒中、血栓疾患合計）」と報告されている<sup>54)</sup>。

15.1.5 WHI の臨床試験におけるエストロゲン・プロゲステロン併用と脳卒中に関する最終解析では、炎症、血栓症、脂質レベルの血中マーカーのベースラインレベルが、最初に中央委員会で確認された卒中 140 例とコントロール 513 例について測定された。

その結果、「エストロゲン・プロゲステロン併用群の 151 例（1.8%）及びプラセボ群の 107 例（1.3%）が卒中を生じた。このうち 79.8%が虚血性の卒中だった。プラセボ群を対照とした時、エストロゲン・プロゲステロン併用群の虚血性及び出血性の卒中合計に関するハザード比は、intent-to-treat では 1.31（95% CI, 1.02-1.68）、服用状況調整後では 1.50（95% CI, 1.08-2.08）だった。虚血性卒中に関するハザード比は 1.44（95% CI, 1.09-1.90）、出血性卒中については 0.82（95% CI, 0.43-1.56）だった。各時点でのハザード比の推定値より、全卒中の超過リスクは、年齢層、投与前の卒中リスク、高血圧有無、過去の冠動脈性心疾患既往、ホルモン、スタチン、アスピリン使用に関する全ての群で明らかだった。喫煙、血圧、糖尿病、ビタミン C サプリメント服用、血中の炎症性マーカー、白血球数高値、ヘマトクリット高レベル等、卒中の他のリスク要因は、エストロゲン・プロゲステロンの卒中リスクへの影響を変化させなかった。」と報告されている<sup>34)</sup>。

また、40 施設で子宮摘出女性 10,739 例（50-79 歳）を対象にした、結合型エストロゲン単独投与での無作為二重盲検プラセボ対照比較試験が並行して行われた。平均 7.1 年追跡の結果、「卒中のハザード比と 95%信頼区間は 1.37（1.09-1.73）であった。結合型エストロゲンによる 10,000 人-年あたりの卒中の超過リスクは 12 で、子宮を摘出した閉経後女性への結合型エストロゲン投与に関し平均 6.8 年間追跡後、卒中リスクは増加した。」と報告されている<sup>55)</sup>。

15.1.6 WHI のエストロゲン・プロゲステロン併用での臨床試験の被験者より登録を行い、1996年5月に無作為二重盲検プラセボ比較臨床試験（WHIMS）が行われた。WHI試験の適格例4,894例のうち、認知症ではないとみられた65歳以上の閉経後女性でWHI臨床試験の40施設中39施設から募集された4,532例（92.6%）をWHIMSに登録し、被験者に結合型エストロゲン0.625mg+メドロキシプロゲステロン酢酸エステル2.5mgを1日1錠（n=2,229）またはプラセボ錠（n=2,303）が投与された。認知症（Probable dementia；主要評価項目）と軽度認知機能障害（副次評価項目）の発生率が系統的な臨床評価により確認された。

その結果、「全WHIMS参加者がWHIにおいて無作為化された日から最後のModified Mini-Mental State Examination（3MSE）へ無作為化された日までの平均期間は4.05年であった（SD 1.19）。全体で61例が認知症と診断され、エストロゲン・プロゲステロン併用群で40例（66%）、プラセボ群で21例（34%）だった。認知症に関するハザード比（HR）は2.05であった（95% CI, 1.21-3.48；45 vs 22 例/10,000人-年、p=0.01）。本リスク増加は、1年に女性10,000人あたり認知症が23例増えるであろうことを示す。認知症の分類にて、アルツハイマー病が両群とも最も多くみられた。軽度認知機能障害に対する投与の影響は、両群間で相違がなかった（HR, 1.07；95% CI, 0.74-1.55；63 vs 59 例/10,000人-年；p=0.72）」と報告されている<sup>56,57)</sup>。

また、並行してエストロゲン単独投与での無作為二重盲検プラセボ比較臨床試験が行われた。エストロゲン単独試験は結合型エストロゲン0.625mg/日錠を投与し、主要評価項目は認知症と軽度認知機能障害であった。

その結果、「結合型エストロゲン群28例、プラセボ群19例（計47例）が認知症と診断され（HR, 1.49；95% CI, 0.83-2.66）」と報告されている<sup>58,59)</sup>。

15.1.7 WHI の臨床試験において、結合型エストロゲン+メドロキシプロゲステロン酢酸エステル錠（0.625mg/2.5mg/日）の投与と婦人科系癌との関連性の評価が行われた。薬剤投与群8,506例、プラセボ投与群8,102例について、卵巣及び子宮内膜の浸潤性癌の発生率が算出された。

その結果、「5.6年追跡後、浸潤性の卵巣癌32例、子宮内膜癌58例、非子宮内膜性子宮癌1例、子宮

頸癌13例、他の婦人科系癌7例が発生。プラセボ群との比較によるハザード比は、卵巣癌で1.58 (95%CI, 0.77-3.24)、子宮内膜癌で0.81 (95%CI, 0.48-1.36)であり、腫瘍の組織学、ステージ、グレード分布に相違はなかった。他の婦人科系癌の発生率は低く(子宮頸癌のハザード比1.44 (95%CI, 0.47-4.42)、卵管、腹膜等の癌は薬剤投与群6例、プラセボ群1例)、プラセボ群との相違はなかった。薬剤投与群では子宮内膜生検を要した率が高かった(33% vs 6%;  $p < 0.001$ )。子宮内膜癌の発生率はプラセボ群と同程度であったが、卵巣癌リスク上昇の可能性(有意ではない)が示唆された。」と報告されている<sup>63)</sup>。

15.1.8 WHIの臨床試験において、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群と結合型エストロゲン単独投与群で、健常閉経後女性の胆嚢疾患の転帰に対するエストロゲン療法の影響が評価された。医療記録のレビューによりイベントを確認し、包括解析と時間-イベント法を用いてCoxの比例ハザード回帰分析を行い、HRと95%CIを算出した。

その結果、「結合型エストロゲン単独投与群、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群を各々平均7.1年間、5.6年間追跡した結果、胆嚢疾患の発生率は、結合型エストロゲン単独投与群で78件/10,000人・年(プラセボ群:47/10,000人・年)、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群で55件/10,000人・年(プラセボ投与群:35件/10,000人・年)であった。

両試験とも、エストロゲン投与群における胆嚢の疾患または手術のリスクが増加した(結合型エストロゲン単独投与群:HR, 1.67; 95%CI, 1.35-2.06; 結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群:HR, 1.59; 95%CI, 1.28-1.97)。両試験ともエストロゲン投与群において胆嚢炎(結合型エストロゲン単独投与群:HR, 1.80; 95%CI, 1.42-2.28; 結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群:HR, 1.54; 95%CI, 1.22-1.94)及び胆石症(結合型エストロゲン単独投与群:HR, 1.86; 95%CI, 1.48-2.35; 結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群:HR, 1.68; 95%CI, 1.34-2.11)のリスクが増加した。また胆嚢摘出(結合型エストロゲン単独投与群:HR, 1.93; 95%CI, 1.52-2.44; 結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群:HR, 1.67; 95%CI, 1.32-2.11)も増加傾向であったが、胆管手術(結合型エストロゲン単独投与群:HR, 1.18; 95%CI, 0.68-2.04; 結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群:HR, 1.49; 95%CI, 0.78-2.84)は増加しなかった。」と報告されている<sup>64)</sup>。

## (2) 非臨床試験に基づく情報

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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

## Ⅹ. 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

ラット、ウサギ、イヌに1~300mg/kgの投与量でエストラジオールを皮下投与し、一般症状、中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、腎機能、肝機能、血液及び糖・脂質代謝に及ぼす作用を検討した結果、エストラジオールに関する安全性について特に問題になると予測される作用は見られなかった<sup>68,69,70,71</sup>。

#### (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（ラット、ウサギ）

（エストラーナ<sup>®</sup>テープ0.72mgでのデータはない。エストラダーム<sup>®</sup>TTS<sup>®</sup>として次の情報がある。）  
エストラダーム<sup>®</sup>TTS<sup>®</sup> 8mg/20cm<sup>2</sup>をラットに1枚、またウサギに6枚3日間連続貼付した試験において、死亡や一般状態の変化は認められていない<sup>72,73</sup>。

#### (2) 反復投与毒性試験（ラット、ウサギ）

（エストラーナ<sup>®</sup>テープ0.72mgでのデータはない。エストラジオール及びエストラダーム<sup>®</sup>TTS<sup>®</sup>として次の情報がある。）

卵巣摘出ラットにエストラジオールを12週間持続皮下投与（0.1、1、10µg/匹/日）した試験において、乳腺腺腫が1µg/匹/日以上で、下垂体出血が10µg/匹/日で認められている。毒性学的無影響量は0.1µg/匹/日であった。また、ウサギにエストラダーム<sup>®</sup>TTS<sup>®</sup> 2mg/5cm<sup>2</sup>又は4mg/10cm<sup>2</sup>を48時間毎に貼り替え、3週間反復貼付した試験では、子宮内膜の肥厚等エストラジオールの生理学的作用を示唆する変化が観察されている<sup>74,75</sup>。

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験（マウス、ラット）

（エストラーナ<sup>®</sup>テープ0.72mgでのデータはない。エストラジオールとして次の情報がある。）  
エストラジオールを投与（経口、皮下等）したマウスにおいて乳腺、子宮、膣及びリンパ系の腫瘍発生率の増加が、ラットにおいて乳腺及び下垂体の腫瘍発生率の増加が報告された。また、マウスの新生児期投与試験において、児の成長後膣の増生性病変及び乳腺腫瘍発生率の増加が報告されている<sup>36</sup>。

#### (5) 生殖発生毒性試験（マウス、ラット）

（エストラーナ<sup>®</sup>テープ0.72mgでのデータはない。エストラジオールとして次の情報がある。）  
妊娠の中期～後期にエストラジオールを皮下投与したマウス及びラットの児において膣上皮の異常、性周期の異常、生殖器系臓器の異常、黄体の欠落が報告されている<sup>36</sup>。

#### (6) 局所刺激性試験（ウサギ）

除毛したウサギ背部皮膚に48時間貼付した試験で、エストラーナ<sup>®</sup>テープ0.72mgの皮膚一次刺激性試験は弱かった<sup>76</sup>。

除毛したウサギ背部皮膚に1回48時間、計14日間、7回にわたり反復貼付した試験で、エストラーナ<sup>®</sup>テープ0.72mgの反復貼付による刺激の増強は認められなかった<sup>77</sup>。

#### (7) その他の特殊毒性

##### 1. 皮膚感作性（モルモット）<sup>78</sup>

Adjuvant and patch test法に準じて除毛したモルモット頸背部皮膚における試験において、エストラーナ<sup>®</sup>テープ0.72mgは皮膚感作性を示さなかった。

2. 皮膚光感作性（モルモット）<sup>79)</sup>

Adjuvant-Strip 法に準じて除毛したモルモット頸背部における試験において、エストラーナ®テープ 0.72mg は皮膚光感作性を示さなかった。

3. 変異原性（*in vitro*）

（エストラーナ®テープ 0.72mg でのデータはない。エストラジオールとして次の情報がある。）

培養ヒト2倍体滑液細胞を用いた実験系において（*in vitro*）、エストラジオールの染色体異常誘発性（異数性細胞数の増加）が報告されている<sup>36)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：エストラーナ®テープ 0.09mg、エストラーナ®テープ 0.18mg、エストラーナ®テープ 0.36mg、エストラーナ®テープ 0.72mg

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：2.5年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存（高温を避けて保存）

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：ディビゲル 1mg、ル・エストロジェル 0.06%、ジュリナ錠 0.5mg

同効薬：結合型エストロゲン、エストリオール

先発医薬品名：該当しない

一物二名称の製品名：該当しない

### 7. 国際誕生年月日

1999年10月1日

### 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

エストラーナ®テープ 0.72mg

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 エストラーナ®	1999年10月1日	21100AMZ00691000	1999年11月26日	2000年2月24日
販売名変更 エストラーナ® テープ 0.72mg	2007年9月10日	21900AMX01357000	2007年12月21日	—

エストラーナテープ®0.09mg、エストラーナ®テープ 0.18mg、エストラーナ®テープ 0.36mg

製品名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
エストラーナ® テープ 0.09mg	2015年2月16日	22700AMX00357000	2015年6月19日	2015年9月7日
エストラーナ® テープ 0.18mg	2015年2月16日	22700AMX00356000	2015年6月19日	2015年9月7日
エストラーナ® テープ 0.36mg	2015年2月16日	22700AMX00355000	2015年6月19日	2015年9月7日

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

＜エストラーナ®テープ 0.72mg＞

効能追加 閉経後骨粗鬆症 2002年4月11日

効能追加 性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症 2014年2月21日

効能追加 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 2022年3月11日

＜エストラーナ®テープ 0.36mg＞

効能追加 凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期 2022年3月11日

＜エストラーナ®テープ 0.09mg、エストラーナ®テープ 0.18mg、エストラーナ®テープ 0.36mg＞

新用量追加 0.09mg、0.18mg、0.36mg 2015年2月16日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

＜エストラーナ®テープ 0.72mg＞

再審査結果公表年月日 2009年6月19日

承認拒否事由（薬事法第14条2項各号）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

＜エストラーナ®テープ 0.72mg＞

閉経後骨粗鬆症4年：2002年4月11日～2006年4月10日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	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
エストラーナ® テープ 0.09mg	2473700S5024	2473700S5024	124376501	622437601
エストラーナ® テープ 0.18mg	2473700S6020	2473700S6020	124377201	622437701
エストラーナ® テープ 0.36mg	2473700S7027	2473700S7027	124378901	622437801
エストラーナ® テープ 0.72mg	2473700S2076	2473700S2076	105344901	620006392

14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) The Writing Group for the PEPi Trial: JAMA 1996; 276(17): 1389-96.
- 2) 久光製薬社内資料. CH-003 の生物学的利用能の比較検討 (特に3貼付部位 (腹部、背部、臀部) について) .
- 3) 友田豊 ほか: 臨床医薬 1996; 12(16): 3535-49.
- 4) 久光製薬社内資料. エストラナ®テープ 0.72mg 承認時評価資料, 更年期障害及び卵巣欠落症状国内第Ⅲ相比較試験.
- 5) 久光製薬社内資料. エストラナ®テープ 0.72mg 承認時評価資料, 更年期障害及び卵巣欠落症状国内第Ⅲ相長期投与試験.
- 6) 伊吹令人 ほか: 臨床医薬 1996; 12(18): 4081-96.
- 7) 久光製薬社内資料. 閉経後骨粗鬆症の臨床試験のまとめ (2002年4月11日承認、申請資料概要ト.2.1))
- 8) 中道昇: 臨床医薬 1996; 12(16): 3477-95.
- 9) 中道昇: 臨床医薬 1996; 12(16): 3497-534.
- 10) 久光製薬社内資料. エストラナ®テープ 0.72mg 承認時評価資料, 閉経後骨粗鬆症国内前期第Ⅱ相試験.
- 11) 久光製薬社内資料. エストラナ®テープ 0.72mg 承認時評価資料, 閉経後骨粗鬆症国内後期第Ⅱ相試験.
- 12) 久光製薬社内資料. エストラナ®テープ 0.72mg 承認時評価資料, 閉経後骨粗鬆症国内第Ⅲ相比較試験.
- 13) 久光製薬社内資料. エストラナ®テープ 0.72mg 承認時評価資料, 閉経後骨粗鬆症国内長期投与試験.
- 14) 久光製薬社内資料. 卵巣摘出ラットの尾部皮膚温上昇に対する 17 $\beta$ -estradiol の作用.
- 15) Steingold KA, et al.: J Clin Endocrinol Metab 1985; 61(4): 627-32.
- 16) 中山徹也 ほか: 産科と婦人科 1973; 40(5): 635-42.
- 17) Wronski TJ, et al.: Endocrinology 1988; 123(2): 681-6.
- 18) Gaumet N, et al.: Gerontology 1998; 44(3): 132-9.
- 19) Kimble RB, et al.: Endocrinology 1995; 136(7): 3054-61.
- 20) Kimble RB, et al.: J Biol Chem 1996; 271(46): 28890-7.
- 21) Jilka RL, et al.: Science 1992; 257(5066): 88-91.
- 22) Girasole G, et al.: J Clin Invest 1992; 89: 883-91.
- 23) Hughes DE, et al.: Nature Medicine 1996; 2(10): 1132-6.
- 24) Mano H, et al.: Biochem Biophys Res Commun 1996; 223(3): 637-42.
- 25) Oursler MJ, et al.: Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88(15): 6613-7.
- 26) 青野敏博 ほか: 更年期外来診療プラクティス 第1版. 医学書院; 1996. p. 36.
- 27) Dollery C.: Therapeutic Drugs; 1999. p. E58-65.
- 28) Nilsson S, et al.: Am J Obstet Gynecol 1978; 132(6): 653-7.
- 29) Kuhl H: Maturitas 1990; 12(3): 171-97.
- 30) Sandberg AA, et al.: J Clin Invest 1957; 36(8): 1266-78.
- 31) Martucci CP, et al.: Pharmacol Ther 1993; 57(2-3): 237-57.
- 32) Holmberg L, et al.: Lancet 2004; 363(9407): 453-5.
- 33) Rossouw JE, et al.: JAMA 2002; 288(3): 321-33.
- 34) Manson JE, et al.: N Engl J Med 2003; 349(6): 523-34.
- 35) Wassertheil-Smoller S, et al.: JAMA 2003; 289(20): 2673-84.
- 36) Michael C, et al.: J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 278.
- 37) IARC Monographs 1979; 21: 279-326.
- 38) Gutthann SP, et al.: Br Med J 1997; 314: 796-800.
- 39) Daly E, et al.: Lancet 1996; 348(9033): 977-80.
- 40) Jick H, et al.: Lancet 1996; 348(9033): 981-3.
- 41) Grodstein F, et al.: Lancet 1996; 348(9033): 983-7.
- 42) Beral V, et al.: Lancet 2003; 362(9382): 419-27.
- 43) Grady D, et al.: Ann Int Med 1992; 117(12): 1016-37.
- 44) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Lancet 1997; 350(9084): 1047-59.
- 45) Grady D, et al.: Obstet Gynecol 1995; 85(2): 304-13.
- 46) Mack TM, et al.: N Engl J Med 1976; 294(23): 1262-7.
- 47) Chlebowski RT, et al.: JAMA 2003; 289(24): 3243-53.
- 48) Stefanick ML, et al.: JAMA 2006; 295(14): 1647-57.

- 49) Sitruk-Ware R: Horm Res 1995; 43(1-3): 58-63.
- 50) Cagnacci A, et al.: J Clin Endocrinol Metab 1992; 74(6): 1396-400.
- 51) Kaiser HJ, et al.: J Neurol 1993; 240(3): 195-6.
- 52) 安田佳子 ほか: 医学のあゆみ 1976; 98(8): 537-8.
- 53) 守隆夫: 医学のあゆみ 1975; 95(11): 599-602.
- 54) Anderson GL, et al.: JAMA 2004; 291(14): 1701-12.
- 55) Hendrix SL, et al.: Circulation 2006; 113(20): 2425-34.
- 56) Shumaker SA, et al.: JAMA 2003; 289(20): 2651-62.
- 57) Rapp SR, et al.: JAMA 2003; 289(20): 2663-72.
- 58) Shumaker SA, et al.: JAMA 2004; 291(24): 2947-58.
- 59) Espeland MA, et al.: JAMA 2004; 291(24): 2959-68.
- 60) Rodriguez C, et al.: JAMA 2001; 285(11): 1460-5.
- 61) Lacey JV, et al.: JAMA 2002; 288(3): 334-41.
- 62) Beral V, et al.: Lancet 2007; 369 (9574): 1703-10.
- 63) Anderson GL, et al.: JAMA 2003; 290(13): 1739-48.
- 64) Cirillo DJ, et al.: JAMA 2005; 293(3): 330-9.
- 65) Beral V, et al.: Lancet 1997; 350 (9084): 1047-59.
- 66) Farquhar C, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2017; Issue 5.
- 67) Saito H, et al.: Human Reproduction 2019; 34(8): 1567-75.
- 68) 久光製薬社内資料. 17β-estradiol の一般薬理試験(1).
- 69) 久光製薬社内資料. 17β-estradiol の一般薬理試験(2).
- 70) Nomikos GG, et al.: Neuropharmacol 1988; 27(7): 691-6.
- 71) Raddino R, et al.: Arch Int Pharmacodyn Ther 1986; 281(1): 57-65.
- 72) 久光製薬社内資料. TTS-Estradiol のラットを用いた経皮投与による急性毒性試験.
- 73) 久光製薬社内資料. TTS-Estradiol のウサギを用いた経皮投与による急性毒性試験.
- 74) 永江祐輔 ほか: 薬理と治療 1992; 20(10): 3899-913.
- 75) 久光製薬社内資料. Estradiol TTS のウサギを用いた皮膚累積刺激性試験.
- 76) 久光製薬社内資料. CH-003 劣化品のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験.
- 77) 久光製薬社内資料. CHE-003H2 のウサギを用いた皮膚累積刺激性試験.
- 78) 久光製薬社内資料. CHE-003 のモルモットにおける皮膚感作性試験.
- 79) 久光製薬社内資料. CHE-003 のモルモットにおける皮膚光感作性試験.

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤と同一の製剤は海外では発売されていない。(2025年3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

本邦における添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載内容は以下の通りである。

本剤と同一の製剤は外国では発売されていないが、参考までに類薬（エストラジオール貼付剤：適応症は本剤と異なる）の添付文書及びオーストラリア分類（estradiol）を列記する。但し、本邦記載とは異なるので注意すること。

◇本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項

#### 9.5 妊婦

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状（血管運動神経症状（Hot flush及び発汗）、泌尿生殖器の萎縮症状）、閉経後骨粗鬆症、性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症、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使用しないこと。[2.10 参照]

〈効能共通〉

9.5.2 卵胞ホルモン剤であるジェチルスチルベストロールを妊娠動物（マウス）あるいは妊婦に投与したとき、出生児に生殖器系臓器の異常が報告されている。エストラジオールのヒトにおける催奇形性の報告はないが、妊娠動物（ラット）への投与によって児の生殖器系臓器に異常が起こることが報告されている。ヒトにおいて、妊娠中の女性ホルモン剤（経口避妊薬等）投与によって児の先天性異常（先天性心臓奇形及び四肢欠損症）のリスク増加の報告がある。

9.5.3 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

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。また、動物実験（マウス）で新生児に卵胞ホルモン剤を投与した場合、児の成長後膈上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。[2.7参照]

◇米国の同成分貼付剤（Estraderm<sup>®</sup>）の添付文書（2017年11月1日）：（FDA, FDA-Approved Drugs, <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/019081s0431bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/019081s0431bl.pdf)>, 2025年3月31日アクセス）

### PRECAUTIONS

#### F. Pregnancy

Estraderm should not be used during pregnancy. (See **CONTRAINDICATIONS**.) 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.

#### G. Nursing Mothers

Estraderm should not be used during lactation. Estrogen administration to nursing women has been shown to decrease the quantity and quality of the milk. Detectable amounts of estrogens have been identified in the breast milk of women receiving estrogens. Caution should be exercised when Estraderm is administered to a nursing woman.

◇英国の同成分貼付剤（Estraderm<sup>®</sup> MX 50）の添付文書（2023年7月27日）：（Norgine Limited, emc, <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/5839/smpe>>, 2025年3月31日アクセス）

### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

#### Pregnancy

Estraderm MX is not indicated during pregnancy. If pregnancy occurs during medication with Estraderm MX treatment should be withdrawn immediately.

The results of most epidemiological studies to date relevant to inadvertent foetal exposure to oestrogens indicate no teratogenic or foetotoxic effects.

## Lactation

Estraderm MX is not indicated during lactation.

- ◇オーストラリアの分類：An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy (Last updated : 2025 年 3 月 28 日) (Therapeutic Goods Administration, Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy, <<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>>, 2025 年 3 月 31 日アクセス)

### Category B3 (estradiol として検索した結果)

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

## (2) 小児等に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項は以下のとおりである。

本剤と同一の製剤は外国では発売されていないが、参考までに類薬（エストラジオール貼付剤：適応症は本剤と異なる）の添付文書を記載する。但し、本邦記載とは異なるので注意すること。

- ◇本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項

### 9.7 小児等

思春期前の小児に対し卵胞ホルモン剤を長期間にわたり、大量に反復投与した場合は、骨端閉鎖が起り低身長となるおそれがある。

- ◇米国の同成分貼付剤（Estraderm®）の添付文書（2017 年 11 月 1 日）：(FDA, FDA-Approved Drugs, <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/019081s0431bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/019081s0431bl.pdf)>, 2025 年 3 月 31 日アクセス)

## PRECAUTIONS

### H. 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 adult 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.

- ◇英国の同成分貼付剤（Estraderm® MX 50）の添付文書（2023 年 7 月 27 日）：(Norgine Limited, emc, <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/5839/smhc>>, 2025 年 3 月 31 日アクセス)

### 4.2 Posology and method of administration Dosage Children

Estraderm MX is not indicated for use in children.

## XⅢ. 備考

その他の関連資料

[製品患者指導箋：エストラーナ<sup>®</sup>テープ]

<https://www.hisamitsu-pharm.jp/medicalsupport/guidance/estrana/>

