

# ウェールナラ配合錠 ジュリナ錠 0.5mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

バイエル薬品株式会社

Nihon Schering K.K.

## 1.4 特許状況

該当資料なし.

Nihon Schering K.K.

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Nihon Schering K.K.

**1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次**

1.5.1	起原又は発見の経緯	2
1.5.1.1	骨粗鬆症の現状	2
1.5.1.2	骨粗鬆症薬物療法の現状	3
1.5.1.3	エストロゲン製剤の骨折予防効果	4
1.5.1.4	閉経後骨粗鬆症治療におけるエストロゲン製剤の現状	5
1.5.2	開発の経緯	6
1.5.2.1	非臨床試験	7
1.5.2.1.1	薬理試験	7
1.5.2.1.2	薬物動態及び薬物代謝試験	7
1.5.2.1.3	毒性試験	8
1.5.2.2	臨床試験	9
1.5.2.2.1	第Ⅰ相臨床試験	10
1.5.2.2.2	前期第Ⅱ相臨床試験	11
1.5.2.2.3	後期第Ⅱ相臨床試験	11
1.5.2.2.4	海外臨床試験	13
1.5.2.2.5	治験相談	13
1.5.2.2.6	申請に用いる臨床試験データパッケージ	13
1.5.3	外国における開発状況	13
1.5.4	本剤の特徴及び有用性	14
1.5.4.1	非臨床試験成績からみた特徴及び有用性	14
1.5.4.2	臨床試験成績からみた特徴及び有用性	14

Nihon Schering K.K.

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

SH T 594 (E2/LNG 配合剤) は天然型エストロゲン, 17β-エストラジオール (estradiol : E2) と合成プロゲスチン, レボノルゲストレル (levonorgestrel : LNG) を有効成分とする新規の経口配合剤で, 閉経後骨粗鬆症の治療を目的としたホルモン補充療法 (hormone replacement therapy : HRT) 製剤である。

SH T 546 (E2 単剤) は E2/LNG 配合剤と同様, 閉経後骨粗鬆症の治療を目的としたエストロゲン補充療法 (estrogen replacement therapy : ERT) 製剤である。E2 及び LNG の化学構造式を図 1.5.1- 1に示す。

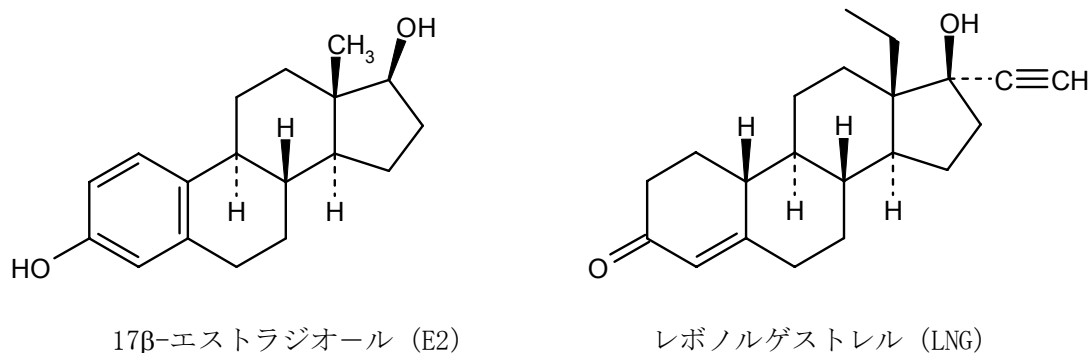


図 1.5.1- 1 17β-エストラジオール及びレボノルゲストレルの化学構造式

#### 1.5.1.1 骨粗鬆症の現状

骨粗鬆症は, 「骨折リスクを増すような骨強度上の問題をすでに持っている人に起こる骨格の疾患」と定義され, 骨強度は骨密度と骨の質が統合されて決定される<sup>1</sup>。主な症状は腰背部痛及び骨折 (脊椎圧迫骨折, 大腿骨頸部骨折, 橈骨遠位端骨折, 上腕骨近位端骨折) である。脊椎圧迫骨折による椎体の変形は脊柱の変形を引き起こし, 腰背部痛の原因となる。更に重大な臨床的問題は, 椎体骨折が円背とそれに伴う内臓諸機能の障害, 生活機能の低下をもたらすこと, また大腿骨頸部骨折が高齢者の長期臥床の主因であり, 様々な合併症の危険性を高めることである。一般的に骨粗鬆症は, 閉経後 (閉経後骨粗鬆症) や高齢者 (老人性骨粗鬆症) でみられる原発性骨粗鬆症と, 内分泌性, 栄養性, 薬物, 不動性, 先天性, その他の疾患に伴ってみられる続発性 (二次性) 骨粗鬆症に分けられる。

<sup>1</sup> NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy., JAMA 2001;285(6):785-795

Nihon Schering K.K.

閉経後骨粗鬆症は、閉経に伴うエストロゲンの消退・欠如による骨吸収亢進が原因である。卵巢機能低下に基づくエストロゲンの長期欠乏により、高回転型の骨代謝回転を呈し、骨形成を上回る骨吸収の亢進が生じ骨量減少が発現する。骨量は閉経前から減少を始めるが、閉経 2～3 年の骨量減少は極めて急激で、年間 3～5%の減少が認められ、閉経後 10 年間に 15～20%の骨量減少が起こる。

本邦における骨粗鬆症の患者数は約 1100 万人と推定される。そのうち、閉経後骨粗鬆症の患者数は 900 万人と推定され<sup>2</sup>、閉経期をむかえる 50 代からの発症率が高い。平均寿命の延長及び人口構造の高齢化に伴い、その患者数は今後増加傾向にあると推測され、骨粗鬆症に伴う骨折の予防と対策が医療のみならず社会的にも重要な課題となっている。

### 1.5.1.2 骨粗鬆症薬物療法の現状

骨粗鬆症の予防と治療の目標は骨折の予防である。骨粗鬆症治療に関するガイドライン<sup>2</sup>によると、骨粗鬆症と診断された症例については、骨密度、骨代謝マーカー、既存骨折、栄養状況、疼痛、易転倒性の諸因子を考慮して薬物療法を開始すべきであり、薬剤の選択にあたっては骨代謝回転、コンプライアンスも考慮するべきであるとされている。本邦における現在の薬物治療として、ビタミン K<sub>2</sub> 製剤、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤、ビスフォスフォネート製剤、カルシトニン製剤、カルシウム製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulators: SERM) 及びエストロゲン製剤、イプリフラボン製剤、蛋白同化ステロイド製剤がある。これらの製剤の薬理作用及び骨粗鬆症治療における役割が異なることから、個々の患者の臨床所見、リスク、患者のコンプライアンス等を考慮して、薬剤が選択されている。主な製剤の臨床使用の現状は以下の通りである。

- **ビタミン K<sub>2</sub>、活性型ビタミン D<sub>3</sub>** は骨折予防効果を示すが骨密度改善効果は低く、主にビタミン K<sub>2</sub> 不足、カルシウム不足が主体となるような病態への投与が推奨される。
- **ビスフォスフォネート** は強力な骨吸収抑制剤であり、骨密度増加効果及び骨折予防効果を有する。2001 年に承認されて以来、閉経後骨粗鬆症を含む骨粗鬆症患者に広く使用される。しかしながら、ビスフォスフォネート製剤共通の副作用として嚥下困難、腹部不快感、潰瘍等の消化器症状があるほか、空腹時服用が必須で服用時の体位も考慮する必要があるため、服薬コンプライアンスに問題があるとされている。
- **カルシトニン** は骨折防止効果のエビデンスは乏しく、むしろその鎮痛効果により骨粗鬆症による腰椎骨折に伴う腰背部痛の軽減を目的として使用される。
- **SERM** は 2004 年に承認され、エストロゲンレセプターを介して骨吸収を抑制する。その骨密度増加効果はエストロゲン製剤に比し低いものの、骨折予防効果はビスフォスフォネートとほぼ同じである。SERM は乳腺組織に対して抗エストロゲン作用を示し、子宮内膜組織を刺激しないので、乳癌・子宮癌のリスクがなく婦人科以外の診療科でも処方が容易であるとされている。一方で、SERM はエストロゲン製剤と異なり、更年期症状に対する軽減効果はなく、むしろホットフラッシュなどの更年期症状が出やすくなるという報告もある<sup>2</sup>。
- **エストロゲン製剤** は更年期障害及び閉経後骨粗鬆症の治療に有用であることが確立しており、エストロゲン製剤の骨折予防効果は、SERM、ビスフォスフォネートと同程度とされている<sup>3</sup>。エ

<sup>2</sup> 骨粗鬆症治療（薬物療法）に関するガイドライン(2002 年度改訂版)

<sup>3</sup> Cranney A. et al., Endocrin. Rev. 2002;23:570-578

Nihon Schering K.K.

ストロゲン製剤による HRT/ERT は、閉経後早期で更年期症状を有するような閉経後骨粗鬆症患者に対して最も有用な薬物治療法と考えられる。

### 1.5.1.3 エストロゲン製剤の骨折予防効果

生理的濃度のエストロゲンは、エストロゲン受容体を介して骨組織に間接的又は直接的に作用し、骨吸収を抑制している。エストロゲンは、血中カルシトニン値を上昇させて骨吸収を抑制し、腸管からのカルシウム吸収を促進するほか、骨芽細胞に直接働きかけて骨形成を促進し、破骨細胞に働きかけて骨吸収を抑制する。閉経又は卵巣摘出によって血中エストロゲン濃度が低下すると、骨形成を上回る骨吸収亢進がおこり、骨量が減少する。このときエストロゲンを投与すると、骨吸収の抑制がもたらされ、続いて骨形成も抑制されて骨代謝回転が正常化する結果、骨量の増加又は維持が認められる。特に更年期や閉経初期は、エストロゲンの急激な減少に伴う骨代謝回転の亢進により骨量減少が急激であることから、この時期にエストロゲン製剤を服用し始めることは理にかなった選択であると考えられる。エストロゲン製剤は骨吸収抑制薬として分類され、多くの学術論文により骨密度改善効果及び骨折予防効果について以下のように報告されている。

腰椎及び大腿骨頸部骨密度を指標とした HRT/ERT の効果について、1996 年に公表された PEPI trial<sup>4</sup> (結合型エストロゲン (conjugated equine estrogens : CEE) 単独又は酢酸メドロキシプロゲステロン (medroxyprogesterone acetate : MPA) との併用投与)、2000 年の HOPE trial<sup>5</sup> (CEE 単独又は MPA との併用投与) またその他多数の臨床試験により骨密度増加が証明されているが、近年まで、エストロゲンの骨折予防をエンドポイントとした報告はなかった。しかしながら、HRT 製剤の骨折予防効果は、1993 年から米国にて実施されたプラセボを対照とした大規模臨床試験 Women's Health Initiative study (以下 WHI 研究) の評価項目の一つとして調査された。その結果、CEE/MPA を平均 5 年間、8506 例の健康女性に投与した群において、骨粗鬆症による椎体骨折及び非椎体骨折の骨折リスクを低減することが明らかとなった<sup>6</sup>。2004 年には WHI 研究のもうひとつの群である子宮摘出女性 5310 例に CEE を平均 6.8 年単独投与した群においても、骨折リスクを低減することが明らかとなった<sup>7</sup>。一方 HRT に期待されていた冠動脈心疾患に対する予防効果については、HERS<sup>8</sup> (CEE/MPA) により心疾患の二次予防に有用ではないことが明らかとなった。さらに前述の WHI 研究では、CEE/MPA 群で乳癌、冠動脈心疾患、脳卒中、痴呆及び静脈血栓症の発生リスクが増加すること、CEE 単独投与群で脳卒中、痴呆及び静脈血栓症のリスクが増加することが明らかになった。また、Million Women study (以下 MWS) では、エストロゲン及びプロゲステンの種類によらずその併用で乳癌のリスクが増加することが報告されている<sup>9</sup>。

これら WHI や MWS など過去 10 年間に海外で実施された HRT/ERT に関する大規模臨床試験の結果、HRT を閉経女性、特に高齢の女性に対して、冠動脈心疾患や痴呆など慢性疾患の予防を目的として長期間施行する場合、リスクがベネフィットを上回ると考えられるようになった。

しかしながら、2004 年を相前後して HRT の有用性と適切な使用法に関して北米閉経学会 (The North

<sup>4</sup> The Working Group for PEPI trial, JAMA 1996;276(17):1389-96

<sup>5</sup> Lindsay R et al., JAMA 2002;287(20):2668-76

<sup>6</sup> Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, JAMA 2002;288(3):321-333

<sup>7</sup> The women's Health Initiative Steering Committee, JAMA 2004;291(14):1701-1712

<sup>8</sup> Cauley JA et al., Am J Med 2001;110:442-50

<sup>9</sup> Gray S, Lancet 2003;362:419-427

Nihon Schering K.K.

American Menopause Society : NAMS)<sup>10</sup>, 国際閉経学会(International Menopause Society : IMS)<sup>11</sup>, 及び日本更年期医学会 (The Japan Menopause Society : JMS)<sup>12</sup>の見解に示されるように, 国内外の更年期医療の専門家は冠動脈心疾患などの慢性疾患の予防目的での長期HRT/ERT施行には懐疑的ながら, 更年期症状の軽減や骨折の予防におけるHRT/ERTの有用性を依然として支持している. つまり, 患者個々のリスク・ベネフィット分析に基づき慎重に使用するかぎり, 更年期障害及び閉経後骨粗鬆症に対してHRT/ERTが最も有用な治療法の一つであることに変わりはない (2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論参照).

#### 1.5.1.4 閉経後骨粗鬆症治療におけるエストロゲン製剤の現状

欧米において, HRT/ERT のためのエストロゲン製剤は, 血管運動神経症状及び泌尿生殖器症状に対する改善効果から 1960 年代頃より普及した. FDA は 1986 年にエストロゲン製剤を閉経後骨粗鬆症予防及び治療薬として認可した. 1998 年に公表された前述の HERS trial<sup>13</sup> (CEE/MPA) において, 明確な骨折予防効果が認められなかったことから, FDA は 2000 年 3 月にエストロゲン製剤の閉経後骨粗鬆症の認可を取り下げ, 閉経後骨粗鬆症予防薬としてのみ認可となっている<sup>14</sup>. 欧米ではこれまで, 閉経後の女性の QOL 改善, 骨折予防ばかりでなく冠動脈心疾患など慢性疾患の予防の目的で HRT/ERT が推奨され, 汎用されてきたこともあり, 閉経後骨粗鬆症の予防又は治療薬のなかでエストロゲン製剤はビスフォスフォネート, SERM に次いで多く使用されている. HRT 用製剤のエストロゲンとしては CEE, E2 及び吉草酸エストラジオール, プロゲスチンとして MPA, LNG, ノルエチステロン, ジエノゲスト, ゲストーデン等が様々の組み合わせ及び剤型で承認されている.

本邦においても, HRT/ERT は骨粗鬆症薬物治療の選択肢の一つとなっており<sup>15</sup>, 現在, エストジオール含有経口製剤及び E2 貼付剤が骨粗鬆症の適応を有する製剤として使用されている. 本邦におけるエストロゲン製剤の処方数は経口剤 80%に対し貼付剤 20%である. その理由として, 貼付剤の皮膚刺激性により貼付剤の使用に適さない患者がいること, 高温多湿な日本の気候, 入浴等の生活習慣から貼付剤の使用が好まれないことが考えられる. すなわち, 日本人患者には経口製剤への根強い要求があると考えられる.

本邦のエストロゲン製剤の市場占有率は約 2%にとどまっている<sup>16</sup>. その理由としては, 本邦では HRT/ERT は更年期障害と閉経後骨粗鬆症の治療に限って使用されていること, 閉経後骨粗鬆症の適応を有した経口剤がないこと, HRT 投与初期に見られる性器出血の問題, 更に, 子宮を有する患者はエストロゲン製剤とプロゲスチン製剤を各々服用する必要があることによるコンプライアンスの問題, 新しい治療薬であるビスフォスフォネート, SERM の登場により本邦での閉経後骨粗鬆症治療法が変化しつつあることが推察される. エストロゲンの長期単独投与は子宮内膜の肥厚・過形成をもたらす子宮内膜癌の発現リスクを増加させることから, 長期に投与する場合はプロゲスチンを併

<sup>10</sup> The North American Menopause Society Position Statement, Menopause 2004;11:589-600

<sup>11</sup> International Menopause Society Position Statement, Climacteric 2004;7:8-11

<sup>12</sup> 日本更年期医学会雑誌 2004;12(1):110-112, 120-123

<sup>13</sup> Cauley JA et al., Am J Med 2001;110:442-50

<sup>14</sup> 倉澤健太郎・茶木修, ホルモンと臨床 2004;52:355-361

<sup>15</sup> 骨粗鬆症治療 (薬物療法) に関するガイドライン(2002年度改訂版)

<sup>16</sup> 武谷雄二・大内尉義, 改訂 高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン 第1版 東京 メディカルレビュー社 2004:21-22

Nihon Schering K.K.

用することが一般的である。本邦においては HRT のプロゲステロンとして子宮内膜保護の適応を有さないものの MPA 製剤が併用投与されている。また、前述 2002 年の WHI study 結果の公表以降、医療現場では CEE と MPA に替わる選択肢として E2 と LNG 含有製剤導入の要望もきかれる。これらの状況を踏まえ、閉経後骨粗鬆症薬物治療の選択肢の一つとして、利便性に優れ、かつ、コンプライアンス改善が期待される E2 と LNG の経口配合剤を開発した。E2 単剤は子宮摘出術により子宮を有さない患者、すなわちプロゲステロン併用による子宮内膜の保護を必要としない患者への使用を想定して開発した。

今回申請する E2/LNG 配合剤及び E2 単剤は、本邦で最初の E2 経口製剤である。E2 は、天然型エストロゲンのなかで最も活性が高く、本邦では貼付剤として承認され、海外では経口剤及び貼付剤が承認されている。海外での E2 経口剤の承認用量は 0.5mg～2.0mg である。LNG は、強いプロゲステロン活性を有し、子宮内膜増殖抑制作用による子宮内膜過形成及び癌の発現リスク低減を期待できる。LNG は国内外で経口避妊薬として、海外においては避妊を目的としたインプラント、ホルモン放出子宮内避妊システム及び経口並びに経皮 HRT 製剤のプロゲステロンとしても広く使用されている。

## 1.5.2 開発の経緯

日本シエリング社は、E2/LNG 配合剤及び E2 単剤の閉経後骨粗鬆症及び更年期障害治療薬の適応取得を目的とし、19■■年から本薬の非臨床開発を開始した。その結果、本邦における臨床試験実施の妥当性が確認されたので、19■■年に健康閉経後女性を対象として第 I 相臨床試験を開始した。更年期障害及び閉経後骨粗鬆症を適応症とする承認申請のため、更年期障害を有する患者又は閉経後骨粗鬆症患者（骨量減少例を含む）を対象とした前期第 II 相臨床試験を実施した。閉経後骨粗鬆症を対象とした後期第 II/III 相臨床試験が 20■■年に終了したことから、20■■年 ■月に E2/LNG 配合剤（ウェルナラ錠）及び E2 単剤（ジュリナ錠 1mg）を閉経後骨粗鬆症の適応で申請するに至った。ウェルナラ錠については申請後、医療安全確保の観点から販売名をウェルナラ配合錠に変更した。更年期障害患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（用量設定試験）は 20■■年に終了している。

今回 E2/LNG 配合剤の承認申請と併せて一部変更承認申請するジュリナ錠 0.5mg（SH T 546）は、2008 年 4 月 16 日に「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）、膣萎縮症状」を効能・効果として承認を取得した。その際、専門協議審議を踏まえ、承認申請時の用法・用量であった 0.5mg/日に加え、効果不十分な場合 1.0mg/日に増量するという選択肢を設けることが推奨された。これに伴い用法・用量を「通常、成人に対しエストラジオールとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、増量する場合は、エストラジオールとして 1 日 1 回 1.0mg を経口投与できる。」に変更することが了承された。

このことにより、ジュリナ錠 0.5mg の承認用法・用量が本剤 2 錠服用することで E2 用量として 1mg を服用可能としていること、一部変更承認申請に際し追加で実施した溶出試験の結果から、ジュリナ錠 0.5mg を 2 錠服用する場合とジュリナ錠 1mg を 1 錠服用する場合の溶出挙動が同等であることが確認され両者が生物学的に同等であると判断されたこと（2.7.1.2.3 E2 0.5mg 単剤（処方 TE：ジュリナ錠 0.5mg）2 錠及び E2 1.0mg 単剤（処方 KC）1 錠の生物学的同等性の項参照）により、ジュリナ錠 0.5mg によるジュリナ錠 1mg の代替が可能と判断した。

また、ジュリナ錠 0.5mg の承認時に、閉経後骨粗鬆症の適応症で承認審査中であったジュリナ錠 1mg はジュリナ錠 0.5mg と同じ商標、同一の錠剤の形状、色調であったことから、刻印及び PTP シート等の包装印刷デザインにより両剤の識別性を考慮することを検討していたが、類似した製剤が医療現場に混乱を来す可能性は完全に否定できないと考えられた。従って、ウェルナラ配合錠/

Nihon Schering K.K.

ジュリナ錠 1mg 申請時データ及び上記の追加溶出試験の結果を基にジュリナ錠 0.5mg の閉経後骨粗鬆症の追加効能・効果に対する一部変更承認申請を 2008 年 7 月 7 日に行い、同時に、ジュリナ錠 1mg の承認申請を取り下げた。

本剤開発の経緯図を図 1.5.2- 1 に示す。

### 1.5.2.1 非臨床試験

本剤の有効成分である E2 は、更年期障害及び閉経後骨粗鬆症を適応とした貼付剤として本邦で既に承認されており、E2 の薬理作用、薬物動態及び毒性については多くの学術論文で報告されている。また、LNG の非臨床試験の一部は経口避妊薬トリキュラー-21 及びトリキュラー-28 (本邦では 1999 年に低用量経口避妊薬として承認された) を含む経口避妊薬の開発時に Schering AG 社及び日本シエーリング社で実施された。従って、これら非臨床に関する知見に加え、E2/LNG 配合剤及び E2 単剤の臨床試験実施及び製造販売承認申請に際して必要な非臨床試験を日本シエーリング社で実施した。

#### 1.5.2.1.1 薬理試験

骨代謝回転が亢進している閉経後骨粗鬆症に対し E2 は骨吸収を抑制し、骨量を増加させる骨吸収抑制薬に分類される。E2 の骨に対する薬理作用については国内外の学術論文で報告されており、その効果及び作用機序は十分に検討されている。E2/LNG 配合剤並びに E2 単剤の閉経後骨粗鬆症を適応症とする承認申請に際し、効力を裏付ける試験として、卵巣摘出 (Ovariectomy : ovx) ラットを用い、骨密度を指標に E2 及び E2/LNG 併用投与時の骨に対する作用を検討した。また、E2 と LNG の併用投与が E2 の単剤投与で引き起こされる子宮内膜過形成の発現を抑制する可能性について、N-メチル-N-ニトロソ尿素投与マウスを用いて検討した。その結果、E2 は ovx ラットの頸骨、大腿骨及び第四腰椎の海綿骨骨密度の減少を抑制し、骨量を増加させること、LNG は E2 の骨密度に対する作用に影響を及ぼさないことが確認された。また、LNG は子宮に対して、E2 による子宮重量の増加を抑制すること、LNG の併用投与は、N-メチル-N-ニトロソ尿素投与マウスにおいて、E2 により増加する子宮内膜過形成及び子宮内膜癌の発生頻度を減少させることが確認された。

生命維持に必要な器官系 (中枢神経系、呼吸・循環器系)、腎機能、消化器系及び摘出回腸に対する E2 及び LNG の各単剤及び E2/LNG 配合剤の作用については、安全性薬理試験において雌マウス、雌ラット及び雌モルモットを用いて検討した。その結果、E2 及び LNG の各単剤及び E2/LNG 併用に重大な安全性上の問題は認められないことが確認された。

#### 1.5.2.1.2 薬物動態及び薬物代謝試験

E2 及び LNG の各単剤、E2 及び LNG を併用投与したときの薬物動態を、主に雌ラットを用いて検討した。E2/LNG を併用で単回又は反復投与したとき、それぞれの薬物の血漿中放射能濃度推移及び薬物動態パラメータに相互に影響を及ぼさなかったことから、主な薬物動態試験では E2 又は LNG を単剤で投与した。なお、LNG については経口避妊薬トリキュラーに含まれる有効成分であり、経口投与時の薬物動態はトリキュラー承認時に評価されていることから、その初回承認時資料に基づき評価した。

ラットを用いた薬物動態試験から、E2 は経口投与後速やかにかつほぼ完全に吸収され、血漿中 E2 の最高血中濃度 (maximum concentration :  $C_{max}$ ) 及び血中薬物濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve : AUC) に用量依存性が認められた。ラットの経口投与時の生物学的利用率は約 2% であった。 $^{14}C$ -E2 を用いた組織分布試験の結果から、主に肝臓、腎臓、脂

Nihon Schering K.K.

肪及び胃腸管に分布し、速やかに消失することが示めされた。ラット血漿蛋白との結合率は 95%以上であった。経口投与時の主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄で、投与 48 時間後までに尿糞中へほぼ完全に排泄された。また、反復投与しても E2 の動態に蓄積傾向は認められなかった。

### 1.5.2.1.3 毒性試験

E2 及び LNG の臨床使用の歴史は古く、それぞれの毒性プロファイルについては、これまで多くの報告がなされており、また、その毒性及びヒトへの安全性はじゅうぶんに確認されている。さらに、LNG の毒性についてはトリキュラー承認時に評価されている。これらのことから、E2 並びに LNG の毒性プロファイルは、文献及びトリキュラー承認申請時の評価資料に基づき評価し、E2 について一部実施した試験を除き、新たな毒性試験は実施しなかった。E2 の単回投与毒性及び生殖発生毒性については文献情報のみでは不十分と考えられたことから、本剤開発時に、ラット単回経口投与毒性試験、ラット妊娠前及び妊娠初期経口投与試験、ラット及びウサギ器官形成期経口投与試験、及びラット周産期及び授乳期投与経口投与試験を実施した。

E2 及び LNG の配合剤の毒性評価は、「配合剤の毒性試験要領 (1968 年 7 月 22 日、薬製第 431 号)」及び「医薬品の承認申請について (2005 年 3 月 31 日、薬食発第 0331015 号)」に基づき、ラット単回経口投与毒性試験及びラット 4 週間並びに 6 箇月間反復経口投与毒性試験を実施し、配合剤における遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験は実施しなかった。E2/LNG 配合剤の非げっ歯類での反復経口投与毒性試験については、E2 及び LNG の併用による相互作用の有無を確認するには、これらホルモンに感受性を有する 1 種の動物で評価可能と考え、E2 及び LNG の薬理試験に頻用されるラットでのみ実施した。E2/LNG 配合剤の毒性評価は、臨床試験における E2 配合比率が 90.9~97.6% (E2/LNG の配合比 10 : 1, 12 : 1, 25 : 1, 40 : 1) と計画されていたことから、E2 と LNG の相互作用の有無を検出するためには LNG の配合比率が高い条件が好ましいと考え、LNG の配合比率が最も高い配合比 (E2/LNG の配合比 10 : 1, E2 配合率 90.9%) で試験を実施した。なお、E2 単剤及び E2/LNG 配合剤について実施した試験は雌動物を用い、ラット 4 週間反復経口投与毒性試験以外の試験は全て GLP に則って実施した。

単回経口投与毒性試験における概略の致死量はラットにおいて E2 2000mg/kg を超える量、LNG 5000mg/kg を超える量及び E2/LNG 2.0g/kg (E2 1.818/LNG 0.182g/kg) を超える量であり、単回投与毒性は非常に弱いと考えられた。E2/LNG 配合剤のラットへの反復経口投与毒性試験では、体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球数などの減少、血清脂質、血液凝固系、肝臓、卵巣、子宮及び乳腺などに対する影響が観察された。これらの所見は E2 単剤で認められたものとほとんど同じであったことから、配合剤中の E2 に起因するものと判断され、LNG の配合は、E2 の毒性プロファイル以外の新たな毒性発現を来たさないことが示唆された。

E2 の遺伝毒性は陰性もしくは弱いと推測され、また LNG は遺伝毒性を示さなかったことから、E2/LNG 配合剤のヒトに対する変異原性のリスクは低いものと考えられる。

がん原性について、E2 はげっ歯類で子宮を含む特定のホルモン依存性組織及び器官に腫瘍を発生させることが報告されている。

生殖発生毒性試験では、E2 及び LNG とともにげっ歯類及びウサギにおいて一般にホルモンの不均衡によるものと考えられる生殖機能及び次世代への影響が認められた。しかしながら、これら薬剤のヒトでの長期使用経験からは、治療用量における生殖毒性は示されていない。

Nihon Schering K.K.

### 1.5.2.2 臨床試験

臨床試験に先立って実施された非臨床試験の結果から、E2/LNG 配合剤及び E2 単剤に臨床使用時に懸念されるような安全性上の問題はなかったこと、ovx ラットにおける E2 の骨密度増加効果に対する LNG 併用の影響はなく、LNG 併用による子宮内膜保護効果が認められたことから、本邦における臨床開発を開始した。

19■年に開始した健康閉経後女性を対象とした第 I 相臨床試験で薬物動態及び安全性を確認後、19■年から閉経後骨粗鬆症並びに更年期障害の適応を目的として第 II 相試験を開始した。臨床試験の一覧を表 1.5.2.2- 1に示す。

なお、HRT では通常、エストロゲンとプロゲステロンを持続的に併用して、無出血を誘導する投与方法（持続的投与方法）と、周期（28 日周期）の後半 10～14 日のみプロゲステロンを併用して、周期的出血を誘導する投与方法（周期的投与方法）が行われている。このことから本邦での臨床開発の初期においては両投与方法が検討された。しかしながら、閉経後骨粗鬆症患者を対象として長期にわたる HRT を施行する場合、周期的出血を誘導する周期的投与方法よりも、無出血を誘導する持続的投与方法のほうがコンプライアンスの点から望ましいと考え、後期第 II 相臨床試験以降の臨床試験は持続的投与方法を用いることとした。

表 1.5.2.2- 1 臨床試験の一覧

試験の種類	国内試験		海外試験
第 I 相	<ul style="list-style-type: none"> <li>●単回投与，健康閉経後女性（試験 010559）</li> <li>●反復投与，健康閉経後女性（試験 010561）</li> <li>●食事の影響，健康閉経後女性（試験 010560）</li> </ul>		
臨床薬理試験	●薬物動態の民族差（日本人，白人）の検討/健康閉経後女性（試験 305044）		
	閉経後骨粗鬆症（国内試験）	更年期障害（国内試験）	更年期障害（海外試験）
前期第 II 相	<Step 1> ●非盲検，E2 用量探索，SC（試験 010568）	<Step 1> ●非盲検，E2 用量探索，SC（試験 010646 <sup>#</sup> ） <Step 2> ●二重盲検，LNG 用量探索，CC（試験 10730） ●二重盲検，LNG 用量探索，SC（試験 10731 <sup>#</sup> ）	
後期第 II 相	●プラセボ対照，二重盲検，用量反応性，患者での薬物動態，CC（試験 300103）	●プラセボ対照，二重盲検，E2 用量反応性（試験 300107）	●オープン，長期，CC（試験 ■216 <sup>#</sup> ） ●オープン，長期，CC（試験 ■216 の延長試験 <sup>#</sup> ）
第 III 相			●オープン，実薬対照，比較試験，CC（試験 ■065 <sup>#</sup> ）

SC：周期的投与方法，CC：持続的投与方法

#：参考資料

Nihon Schering K.K.

### 1.5.2.2.1 第 I 相臨床試験

#### 本邦における第 I 相臨床試験

健康閉経後女性を対象とし、E2 1.0mg, 2.0mg を単独及び E2 1.0mg と LNG 40 $\mu$ g 又は E2 2.0mg と LNG 80 $\mu$ g の併用で、単回投与又は反復投与後の薬物動態及び安全性の検討を行った。また、E2 2.0mg と LNG 80 $\mu$ g の単回併用投与により食事の影響を検討した。

E2 を単回投与後の血漿中 E2 濃度は投与後 2 時間以内に速やかに吸収され、投与 12 時間後までほぼ一定に維持された。E2 と LNG の併用投与後の血漿中 LNG 濃度は投与 1 時間後に  $C_{max}$  に達した。E2 及び LNG 濃度は用量に依存して増加した。E2 の血漿中濃度推移に LNG 併用の影響は認められなかった。

E2 1.0mg 単剤を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与後の血漿中 E2 のトラフ濃度は 17 日目までに定常状態に達し、そのトラフ濃度は約 30pg/mL であった。E2 1.0mg/LNG 40 $\mu$ g 投与後 5 日目までに定常状態に達し、そのトラフ濃度は約 20pg/mL であった。血漿中 E2 濃度は用量に依存して上昇した。一方、E2/LNG 併用投与時の血漿中 E2 濃度は、E2 単独投与に比しわずかに低かった。反復投与 28 日目の E2 の AUC と血清中性ホルモン結合グロブリン (Sex hormone-binding globulin: SHBG) 濃度に正の相関が認められていることから、E2 単独投与時と LNG 併用投与時の E2 濃度の差は、たん白結合型 E2 による血漿クリアランスの差によるものと示唆された。しかしながら、薬理的に活性を有するたん白非結合型 E2 の血漿中濃度は E2 単剤及び E2 と LNG の併用投与で類似していると推定されたことから、この事象は臨床的に重要でないと考えられた。

健康閉経後女性に E2 2.0mg と LNG 80 $\mu$ g を空腹時及び食後投与した時、食事により E2 及び LNG の最高血漿中濃度のわずかな低下及び最高血中濃度到達時間の遅延が認められたが、いずれの AUC (0-48h) も食事の有無にかかわらず同様の値を示した。したがって、本剤は食前又は食後のいずれにおいても経口投与可能であると考えた。

また、これらの試験から E2 1.0mg 又は 2.0mg 単独、E2 1.0mg と LNG 40 $\mu$ g の併用又は E2 2.0mg と LNG 80 $\mu$ g を併用して、健康閉経女性に 28 日間まで反復投与した場合の安全性が確認された。

以上、閉経後女性に対する 1.0mg 及び 2.0mg の E2 単独投与、又は LNG との併用投与により、E2 血中濃度は閉経後骨粗鬆症及び更年期障害に対する治療効果を期待できる濃度に達し、臨床使用において安全性に大きな問題がないことが確認され、閉経後骨粗鬆症及び更年期障害を対象とする第 II 相試験を開始することは妥当であると考えられた。

#### 民族差を検討した臨床薬理試験

本試験は、欧州で実施した閉経後女性を対象とした第 II 相 (試験 ■216) 及び第 III 相臨床試験 (試験 ■065) で得られた 318 例の子宮内膜組織診データを、本剤承認申請の補完データとして用いるため、20■年 ■月の医薬品機構との個別相談 (受付番号 ■番) の助言に基づき実施された。E2 及び LNG の薬物動態における民族差の影響を検討する目的で、32 名の健康日本人女性及び 32 名の健康白人女性に E2 1.0mg/LNG 40 $\mu$ g 配合剤を単回及び反復投与後の血清中 E2 及び LNG 濃度を比較検討した。

E2/LNG 配合剤を 28 日間反復経口投与後の日本人女性の血清中 E2 濃度は白人女性と比較して  $C_{max}$  で 1.5 倍 (90%信頼区間: 1.216~1.784) 及び AUC (0-24h) で 1.7 倍 (90%信頼区間: 1.335~2.080) 高い値を示した。非結合型 E2 濃度の比 (日本人/白人) は  $C_{max}$  で 1.2 (90%信頼区間: 0.979~1.534) 及び AUC (0-24h) で 1.4 (90%信頼区間: 1.084~1.777) であった。一方、血清中

Nihon Schering K.K.

LNG の民族間の比は  $C_{max}$  で 1.1 (90%信頼区間: 0.915~1.205), AUC(0-24h)で 1.1 (90%信頼区間: 0.939~1.297) であり, LNG の血清中濃度には民族間に差が認められなかった.

この試験の結果をもとに 20■■年 ■月に医薬品機構と個別相談(受付番号■■番)を行った結果, E2 薬物動態の民族間の類似性を証明できなかったことから, 白人女性における子宮内膜安全性データを日本人女性に外挿することは困難と判断した. 従って, 海外臨床試験データは参考とし, 日本人女性における子宮内膜安全性については後期第Ⅱ/Ⅲ相試験の成績をもって評価することとした.

### 1.5.2.2.2 前期第Ⅱ相臨床試験

19■■年から 19■■年にかけて実施された前期第Ⅱ相臨床試験<Step1>(試験 010568)では, 退行期骨粗鬆症患者及び卵巣機能欠落に伴う骨量減少例 103 例を対象とし, E2 の至適用量を探索的に検討した. その結果, 24 週間後までの腰椎骨密度の増加率, 骨代謝マーカーの変化率及び安全性からおおむねの至適用量は 1.0mg と推察された. 更年期障害, 卵巣欠落症状を有する患者を対象として, E2 の至適用量探索を目的に, 19■■年から前期第Ⅱ相臨床試験<Step 1>(試験 010646)を実施し, ホットフラッシュの減少などの有効性及び安全性を評価した. 更に血中 E2 濃度も考慮して, E2 の至適用量はおおむね 1.0mg と推察された. なお, これらの試験では子宮を有する被験者には  $40\mu\text{g}$  の LNG を周期的に併用した. これは, 前臨床試験及び第Ⅰ相臨床試験の結果から E2 の有効性の評価に対して LNG の影響がないことが示唆されており, LNG 併用方法が E2 の至適用量探索に影響しないと考えられたためである.

以上の結果を踏まえ, 19■■年から 19■■年に自然閉経後の更年期障害及び両側卵巣摘出による卵巣欠落症患者 268 例を対象として, 前期第Ⅱ相臨床試験<Step 2>(試験 10730)を実施し, E2 1.0mg 投与時の子宮内膜に対する LNG の至適用量を LNG の持続的投与方法により検討した. 24 週間投与後の子宮内膜組織診, 性器出血の発現率並びに脂質代謝に及ぼす影響を考慮し, E2 1.0mg に対する LNG の至適用量は  $40\mu\text{g}$  であることが確認された. 本試験の対象者は後期第Ⅱ/Ⅲ相試験の対象となった閉経後骨粗鬆症患者と同様に血中エストロゲン濃度の低下している閉経女性であり, 投与前の子宮内膜厚, 性器出血プロファイルが類似していることから, この試験結果は閉経後骨粗鬆症患者にも外挿可能と考えられた.

これらの試験により本剤の有効性, 安全性及び概略の至適用量が確認されたことから, 19■■年 ■月に更年期障害の適応に関して, 医薬品機構と第Ⅱ相試験終了後相談(受付番号■■番)を実施したところ, E2 の用量設定試験を実施するよう助言を受けた. また, 20■■年 ■月の医薬品機構と個別相談(受付番号■■番)の助言により, 閉経後骨粗鬆症の適応に関して後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験並びに薬物動態の民族差を検討する目的で臨床薬理試験(1.5.2.2.1 民族差を検討した臨床薬理試験の項参照)を実施した.

### 1.5.2.2.3 後期第Ⅱ相臨床試験

#### 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした試験

20■■年から 20■■年にかけて, 自然閉経又は両側卵巣摘出に伴う骨粗鬆症患者 309 例を対象とした後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験を実施した. 本試験は 104 週間投与により無作為割付二重盲検法においてプラセボを対照とした 3 群間比較試験により, E2 の骨量増加に対する至適用量を検討し, 且つ検証試験として本剤の有用性を検討した. 1999 年に「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン」が通知され, エストロゲン製剤は骨密度の改善効果と骨折抑制効果の相関について多くの文献

Nihon Schering K.K.

報告があることから、骨密度を主要評価項目とすることが可能であることが示された。従って、検証試験の主要評価項目を骨密度の改善効果とした。E2 の用量は 0.5mg 又は 1.0mg とし、子宮を有する被験者には E2 1.0mg/LNG 40 $\mu$ g 配合剤又は E2 0.5mg/LNG 40 $\mu$ g 配合剤を投与した。子宮を有さない被験者には E2 単剤を投与した。

52 週後の腰椎骨密度変化率は、プラセボ群 0.11%に対し、E2 用量 0.5mg 群 (E2 0.5mg 及び E2 0.5mg/LNG 40 $\mu$ g) 6.57%及び E2 1.0mg 群 (E2 1.0mg 及び E2 1.0mg/LNG 40 $\mu$ g) 7.95%とそれぞれ有意に増加し、骨折予防効果を期待できる十分な骨密度増加効果が認められた。腰椎骨密度の増加は 2 年間経時的に増加した。また、LNG の配合の有無 (子宮の有無) による有効性に違いは認められなかった。用量間の比較に関しては、104 週間の腰椎骨密度一時間推移に用量間で有意な差 ( $p=0.058$ ) ではなかったが、1.0mg 群の平均骨密度変化率はいずれの測定時点でも 0.5mg 群を上回り、104 週後の腰椎骨密度変化率は 0.5mg 群に比して 1.0mg 群が有意に高いことが確認された ( $p=0.010$ )。特に 28 週までに 1.0mg 群の平均骨密度変化率は約 6%に達し、WHO ガイドラインで規定された骨粗鬆症患者と診断される骨密度、YAM  $-2.5SD$  を超えた被験者の比率は 1.0mg 群の 43.7%と 0.5mg 群の 34.8%を上回っていたことから、0.5mg 群に比し、より速やかに治療効果が現れている可能性が示唆された。0.5mg 群及び 1.0mg 群において骨代謝パラメータは正常化傾向を示し、過剰な骨代謝の抑制は認められなかった。さらに、本試験において測定された定常状態の平均血清中 E2 濃度は 1.0mg 群で 33pg/mL に達することが確認され、ほぼ閉経前卵胞初期の E2 濃度を維持できる用量であった。以上より、0.5mg 群に比し 1.0mg 群により速やかな骨密度改善効果及び高い治療効果が認められたことから有効性の面から見た E2 の至適用量は 1.0mg であることが確認された。

本試験における E2 1.0mg/LNG 40 $\mu$ g 配合剤の 2 年間の継続率は 75.2%と良好であった。52 週までの副作用の発現率は、E2 1.0mg/LNG 40 $\mu$ g 配合剤投与群で 66.7%であり、E2 0.5mg/LNG 40 $\mu$ g 配合剤投与群 (47.4%) 及びプラセボ群 (39.0%) よりやや高い傾向を示したが、重症度はほとんど軽度～中等度であり、主な副作用は乳房緊満感、乳房痛、乳頭痛、性器分泌物、性器出血などエストロゲンの投与に伴って発現することが知られている生殖器系及び乳房障害の事象であったことから、管理可能であると考えられた。性器出血等、子宮に関する副作用を除き、E2/LNG 配合剤投与群 (子宮を有する被験者) と E2 単剤投与群 (子宮を有さない被験者) 間に安全性プロファイルの違いはなく、E2/LNG 配合剤の安全性データを E2 単剤に外挿することは妥当と考えられた。また E2 1.0mg/LNG 40 $\mu$ g 配合剤を投与した子宮を有する被験者の子宮内膜組織 (1 年目 118 例、2 年目 76 例から採取) に過形成は認められず、日本人患者においても E2/LNG 配合剤の子宮内膜に対する安全性が確認された。

以上、後期第Ⅱ/Ⅲ相試験の成績をもって、閉経後骨粗鬆症に対する E2/LNG 配合剤と E2 単剤の治療上の有用性が証明されたと判断した。

### 更年期障害患者を対象とした試験

前期第Ⅱ相試験の成績をもとに 19■■年■■月に、更年期障害領域における第Ⅲ相試験のデザインについて医薬品機構と第Ⅱ相試験終了後相談(受付番号■■■番)を実施した。医薬品機構は、(i)更年期障害における E2 の至適用量を、プラセボ、0.5mg、1.0mg の 3 用量比較試験においてホットフラッシュを主要評価項目として確認すること、(ii)適切な実薬対照との比較試験を実施すること、などを助言した。医薬品機構の助言(i)に従い、後期第Ⅱ相試験 (試験 300107) においては、自然閉経後の更年期障害・両側卵巣摘出による卵巣欠落症状を対象に、0.5mg、1.0mg の E2 単剤又はプラセボを 8 週間投与して、ホットフラッシュなどの更年期症状への効果を比較し、E2 の至適用量が 1.0mg であることを確認することとした。この試験では、投与期間が短かく、子宮内膜癌のリスクが少ないと考えられたため LNG との併用は行わなかった。その結果、有効性の観点から 1.0mg が至適用量であることが明らかとなり、0.5mg でもプラセボに対して優れた有効性が認められた。

Nihon Schering K.K.

### 1.5.2.2.4 海外臨床試験

E2 1.0mg/LNG 40 $\mu$ g 配合剤の海外臨床試験は、Asche AG 社(ドイツ, 現 Schering AG)により 3 試験実施された。閉経後女性(167 症例)を対象とした第Ⅱ相臨床長期投与試験(52 週投与：試験 ■216, 最長 104 週投与：試験 ■216 の延長試験)では E2/LNG 配合剤の長期の安全性を検討した。CEE/MPA#®(CEE 0.625mg/MPA 2.5mg 配合剤)を比較対象とした第Ⅲ相比較臨床試験(オープン試験, 試験 ■065)では, 更年期症状を有する閉経女性(359 例：E2 1.0mg/LNG 40 $\mu$ g 配合剤投与群 237 例, CEE/MPA# 投与群 122 例)を対象とし, E2 1.0mg/LNG 40 $\mu$ g 配合剤の 52 週間投与における有効性, 安全性を検討した。

両試験で得られた 318 症例(1 年間投与)の子宮内膜組織診において複雑型子宮内膜増殖症 1 例が認められた。その発現率の推定値は 0.31%, 95%信頼区間(片側)の上限は 1.48%であり, 欧州 Committee for Proprietary Medical Products (CPMP)の HRT ガイドラインで要求されている 2%を上回らないことが確認された。また, E2 1.0mg/LNG 40 $\mu$ g 配合剤投与後, 萎縮内膜と評価された症例は 89%であり, これらの結果より E2/LNG 配合剤の子宮内膜に対する安全性は高いと推察された。

### 1.5.2.2.5 治験相談

本剤の臨床開発は 19■年(第Ⅱ相臨床試験終了後相談：受付番号 ■番), 20■年(個別相談：受付番号 ■番)及び 20■年(個別相談：受付番号 ■番)に実施した医薬品機構との 3 回の治験相談における助言に基づき進めた。閉経後骨粗鬆症を対象とした後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の結果が得られたことから, 20■年に医薬品機構と医薬品申請前相談(受付番号 ■)を実施し, 申請パッケージの妥当性について助言を得た。

### 1.5.2.2.6 申請に用いる臨床試験データパッケージ

本申請資料として提出する臨床データパッケージは, 海外及び国内で実施された第Ⅰ相臨床試験(試験 010559, 010560, 010561, 305044)並びに国内第Ⅱ相臨床試験(試験 010568, 010730, 300103, 300107)を評価資料とした。その他の国内臨床試験は参考資料とした。

E2/LNG 配合剤投与後の E2 薬物動態における民族間の類似性を証明できなかったこと, 本邦で実施した第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(300103)で 1 年間 118 例 2 年間 88 例の子宮内膜組織診データから日本人における子宮内膜に対する安全性を確認できたことから, 海外で実施された第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験の子宮内膜安全性評価については参考資料とした。

これらの臨床試験成績を申請パッケージとし, 下記の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

申請品目	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg*
製剤コード	SHT 594	SHT 546
原薬一般名	エストラジオール レボノルゲストレル	エストラジオール
1 錠中の含量	E2 : 1mg LNG : 0.04mg	E2 : 0.5mg
効能・効果	閉経後骨粗鬆症	
用法・用量	通常, 成人に対し 1 日 1 錠を経口投与する	通常, 成人に対しエストラジオールとして 1 日 1 回 1.0mg を経口投与する

\*: 一部変更承認申請(効能・効果, 用法・用量追加)

Nihon Schering K.K.

### 1.5.3 外国における開発状況

海外ではAsche AG社(ドイツ)が、19■年からE2/LNG配合剤の開発を開始した。チェコ及びハンガリーで実施した3つの臨床試験と本邦で実施した第I相臨床試験及び更年期障害患者を対象とした第II相臨床試験の成績で、Wellnara®錠(E2 1mg/LNG 40 $\mu$ g配合剤)をドイツ連邦医薬品医療用具研究所に承認申請し、2006年2月に「閉経女性のエストロゲン欠乏症に対するホルモン補充療法」の適応症で承認された。

ジュリナ錠0.5mg(E2単剤)は本邦のみで開発され、海外では開発されていない。

### 1.5.4 本剤の特徴及び有用性

本剤の開発に際し実施した非臨床試験及び臨床試験において確認された本剤の特徴及び有用性を以下に示す。

#### 1.5.4.1 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性

- 卵巣摘出ラットにおいてE2は頸骨、大腿骨及び腰椎骨密度を増加させた。
- LNGの併用はE2の骨密度改善作用に影響を及ぼさなかった。
- LNGはE2の子宮内膜過形成の発現を抑制した。

#### 1.5.4.2 臨床試験成績からみた特徴及び有用性

- E2/LNG配合剤及びE2単剤は腰椎骨密度を増加させる。
  - プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験(後期第II/III相臨床試験)において、二重エネルギーX線吸収測定(Dual energy X-ray absorptiometry: DXA)法による腰椎骨密度平均変化率は52週後でプラセボ投与群0.11%に対し、E2用量1.0mg投与群7.95%(E2/LNG配合剤投与群: 8.44%, E2単剤投与群: 6.55%)であり、プラセボ群に比し有意な骨密度の増加を認めた。
  - 腰椎骨密度は2年間の投与期間中経時的に増加した。
  - プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験において、E2用量1.0mg投与群の閉経後骨粗鬆症患者の43.7%で投与28週における腰椎骨密度は骨粗鬆症の診断基準(YAM -2.5SD)を超え、速やかに高い治療効果が認められた。
- E2/LNG配合剤及びE2単剤はエストロゲン消退又は欠如により亢進されていた骨代謝回転を適正範囲に改善する。
  - プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験(後期第II/III相臨床試験)において、骨吸収マーカー(尿中NT-x, 尿中DPD)及び骨形成マーカー(血清中OC, 血清中骨型ALP)は減少し、投与前からの平均変化率は52週後においてプラセボ投与群と比して有意であった。
  - 投与前に基準値上限を超えていた骨代謝マーカーの平均値はいずれも基準値範囲内に回復し、最小有意変化を超える変化が認められた。
- 骨折予防効果が期待できる。
  - エストロゲン投与による骨に対する効果は海外臨床試験及びいくつかのメタアナリシスにより確立されている。国内臨床試験で認められた本剤の腰椎骨密度増加率7.95%(1年)及び

Nihon Schering K.K.

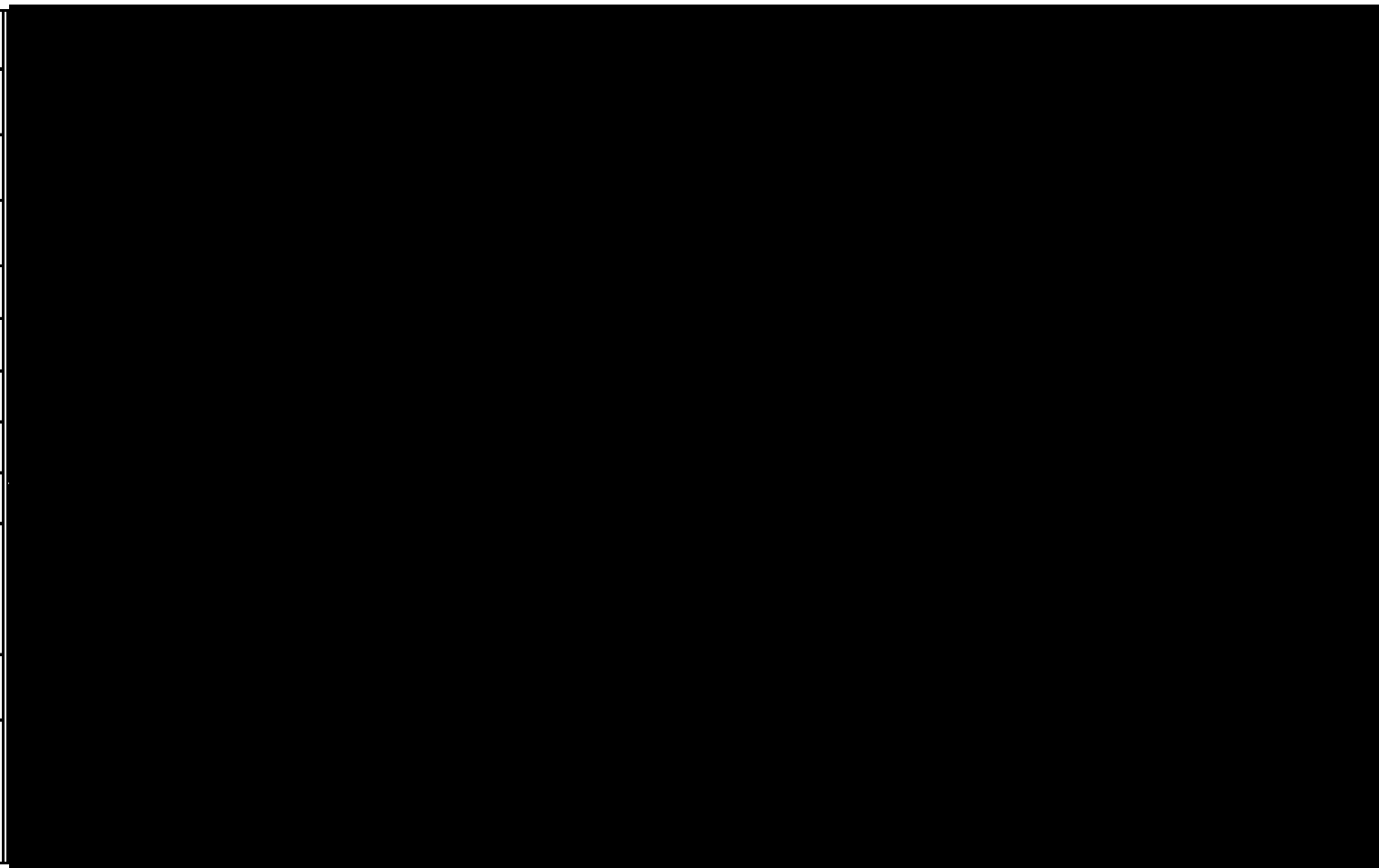
10.15% (2年) は、骨折予防効果が認められている類薬の骨密度増加率 (Module 2.5.4.5) を参考にすれば、骨折予防効果を期待できるものであった

- 更年期症状 (ホットフラッシュ, 膣乾燥感) に対する軽減効果を有する。
  - 自然閉経後の更年期障害又は両側卵巣摘出による卵巣欠落症状を対象とした後期第Ⅱ相試験において, プラセボに対して E2 0.5mg 及び 1.0mg 単剤は有意にホットフラッシュなどの更年期症状を改善した。
- E2/LNG の子宮内膜に対する安全性が確認されている。
  - E2/LNG 配合剤の国内臨床試験において, E2 1.0mg に対して併用する LNG の用量が検討され, 子宮内膜保護効果 (過形成の発現率), 性器出血率及び脂質代謝への影響を考慮し LNG の至適用量は 40  $\mu$ g であることが確認された。
  - 国内で実施した後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験で検討した 1 年間投与 118 例及び 2 年間投与 76 例において子宮内膜過形成は認められなかった。
- 安全性の高い薬剤である。
  - 国内で実施した後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験における E2 1.0mg/LNG 40  $\mu$ g 配合剤の 2 年間の継続率は 75.2% (117 例中 88 例) と良好であった。主な中止理由は性器出血であった。E2 1.0mg 単剤の 2 年間の継続率も 75.0% (40 例中 30 例) と良好であった。
  - 閉経後骨粗鬆症患者並びに更年期障害を有する被験者を対象とした国内臨床試験における副作用の発現頻度は E2/LNG 配合剤群 259 例中 150 例 (57.9%), E2 単剤群 127 例中 60 例 (47.2%) であった。主な副作用は乳房緊満感, 乳房痛, 乳頭痛, 性器分泌物, 性器出血などエストロゲンの投与に伴って発現することが知られている生殖器系及び乳房障害の事象で, 重症度は軽度～中等度であった。E2/LNG 配合剤及び E2 単剤を 2 年間投与した結果, 重大な安全性上の問題は認められず忍容性は良好であった。
- E2/LNG 配合剤は, 子宮を有する患者におけるプロゲステンの飲み忘れがなく, 子宮内膜に対する副作用の管理が容易になることが期待される。
  - 子宮を有する患者にエストロゲンを投与する場合, エストロゲンの長期投与に伴う子宮内膜癌の発現リスクを軽減するためプロゲステンが併用投与されるのが一般的である。本邦では, エストロゲンとプロゲステンの配合剤は上市されていない。「エストロゲン補充療法時の子宮内膜保護」の適応を有するプロゲステンはなく, MPA を含有する経口錠が通常処方されている。配合剤である本剤は 2 剤を併用することに比べ服薬の利便性が高く, プロゲステンの飲み忘れがないことで服薬コンプライアンスを維持し, 子宮内膜に対する副作用の管理が容易になることが期待される。

Nihon Schering K. K.

図 1.5.2- 1 開発の経緯図

試験項目		年
品質に関する試験	原薬 製剤	
薬理試験		
吸収, 分布, 代謝, 排泄の試験		
毒性	単回投与	
	反復投与	
	遺伝毒性	
	がん原性	
	生殖発生毒性	
臨床	第I相試験	単回投与試験 反復投与試験 食事の影響 民族差の検討
	骨粗鬆症	前期第II相 後期第II/III相
	更年期障害	前期第II相 後期第II相  第III相試験



海外試験(評価資料) ════════════

国内試験(評価資料) : ════════════

参考資料: .....

Nihon Schering K.K.

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

Nihon Schering K.K.

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

SHT 594 (E2/LNG 配合剤) は 2006 年 2 月にドイツ連邦医薬品医療用具研究所 (BfArM) により下記の適応で承認された。

販売名：Wellnara

適応：閉経後 1 年以上経過した閉経女性のエストロゲン欠乏症に対するホルモン補充療法

## 1. Name of the Medicinal Product

**Wellnara® 1 mg / 0.04 mg film-coated tablets**

## 2. Qualitative and quantitative composition

Active pharmaceutical ingredients: Estradiol hemihydrate and Levonorgestrel

Each film-coated tablet contains:

Estradiol hemihydrate 1.03 mg  
(which corresponds to 1.0 mg Estradiol) Levonorgestrel 0.04 mg

The excipients: Lactose 47.6 mg

For a full list of excipients, see section 6.1.

## 3. Dosage form

Film-coated tablet, red

## 4. Clinical particulars

### 4.1. Indications

Hormone replacement therapy (HRT) for the treatment of Estrogen-deficiency symptoms in postmenopausal women, whose menopause was more than a year ago.

There is only limited experience in treating women older than 65.

### 4.2. Posology and method of administration

per os

One tablet is taken daily. One treatment cycle covers the administration over a period of 28 days.

The treatment is continuous. Start the next blister pack directly, without any break, after finishing one blister pack. Take the tablets whole with sufficient liquid. **Wellnara® can be taken with or without food.**

Women, who have not yet received hormone replacement therapy, or women, who are switching from another continuous, combined hormone replacement therapy to **Wellnara®**, can start treatment on any day.

Women, who are being changed from a cyclic sequential combined hormone replacement therapy should begin treatment the day after they have concluded the treatment cycle of the previous therapy.

Take the tablets always as close as possible to the same time each day.

#### *Forgotten tablet intake*

If a tablet has been forgotten, take it as soon as possible. If more than 24 hours have lapsed since the last tablet was forgotten, the tablet does not have to be taken. If several tablets have been forgotten, bleeding can result.

Both for starting and for continuing a treatment of postmenopausal symptoms, use the lowest effective dose for the shortest possible therapy duration (see also section 4.4).

#### **4.3. Contraindications**

- unspecific genital bleeding,
- existing or previous breast cancer and/or an adequate suspicion,
- estrogen-dependent malignant tumor and/or an adequate suspicion (suspected endometrial carcinoma),
- untreated endometrial hyperplasia,
- previous idiopathic or existing venous thromboembolic diseases (suspected deep vein thrombosis, pulmonary embolism),
- existing or recent arterial thromboembolic disease (suspected angina pectoris, myocardial infarction),
- acute liver disease or previous liver disease and for as long as the liver enzyme values have not returned to normal,
- porphyria,
- hypersensitivity to the active substances or one of the excipients.

#### **4.4. Special warnings and precautions for use**

A hormone replacement therapy for the treatment of those postmenopausal complaints, that impair the quality of life. The risks and benefits should be carefully weighed against each other at least once a year in each individual case. The hormone replacement therapy should only be continued for as long as the benefit outweighs the risks.

This medicinal product contains lactose. Patients with the rare hereditary galactose intolerance, Lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take **Wellnara**<sup>®</sup>.

##### *Medical examinations / check-ups*

Before beginning or resuming a hormone replacement therapy, conduct a complete individual and family medical history of the patient. The physical examination (including abdomen and chest) should orient itself toward this compilation of patient histories, as well as the contraindications and warnings relevant to the administration of this medicinal product. During treatment, regular check-ups are recommended, the frequency and type of which depend upon the woman's individual risk status.

The women should be informed about what changes in their breasts, they have to report to their physician or to the nurse (see "Breast cancer" further below). Conduct the examinations, including mammography, according to the state-of-the-art preventive measures and the clinical necessity of the woman's individual health status.

##### *Situations, that require monitoring:*

Close monitoring of the patient is necessary, in the event that one of the following situations or illnesses do exist or did exist previously and/or worsened during a pregnancy or prior hormone treatment. This also applies, if one of the situations, specified in the following, should occur and/or become worse in the course of the hormone replacement treatment with **Wellnara**<sup>®</sup>.

- leiomyoma (uterine myoma) or endometriosis
- thromboembolisms in the medical history or adequate risk factors (see below)
- risk factors for estrogen-dependent tumors, such as the occurrence of mammary carcinoma in first-degree relatives
- hypertonia
- liver diseases (e.g. hepatic adenoma)
- diabetes mellitus with or without involvement of the vessels

- cholelithiasis
- migraine or (strong) headaches
- systemic lupus erythematosus (SLE)
- endometrial hyperplasia in the medical history (see below)
- epilepsy
- asthma
- otosklerosis.

#### *Reasons for an immediate discontinuation of therapy*

Therapy has to be stopped if a contraindication occurs, as well as in the following situations:

- icterus or deterioration of the liver function
- significant increase in blood pressure
- first occurrence of migraine-like headaches
- pregnancy.

#### *Endometrial hyperplasia*

There is an increased risk of endometrial hyperplasia and carcinoma posed by long-term estrogen monotherapy (see section 4.8). This risk is reduced to a large extent in women, who have not had a hysterectomy, through the administration of a progestogen for at least 12 days per cycle. Wellnara® already contains this progestogen in each tablet.

Breakthrough bleeding and spotting can occur in the first months of treatment. If such bleeding should occur sometime later during the course of treatment and/or persist after the end of therapy, the cause has to be found and, if necessary, a biopsy conducted on the endometrium in order to rule out malignant degeneration of the endometrium.

#### *Breast cancer*

A randomized, placebo-controlled clinical study, the Women's Health Initiative Study (hereafter, WHI Study), and in epidemiological studies, including the Million Women Study (MWS) have determined that women, who took estrogen, estrogen-progestogen combinations or Tibolone within the scope of hormone replacement therapy for several years, were at higher risk of contracting breast cancer (see section 4.8).

An increased risk was seen for all variants of a hormone replacement therapy after several years of use, which rises with the increasing length of treatment, but returns a number of years (at the latest five) after the end of treatment again to the basic risk appropriate to the individual age.

The relative risk of breast cancer in the MWS was greater for hormone replacement therapy with conjugated equine estrogens or estradiol, when a progestogen was added, irrespective of the type of the progestogen and the regimen of the hormone replacement therapy (continuous or sequential administration of the progestogen). There was no indication of any differences in risk regarding the different methods of administration.

While using the product consisting of conjugated equine estrogens continuously combined with medroxyprogesterone acetate in the WHI study, breast tumors occurred, which were slightly larger and formed local lymph node metastases more frequently than did placebo.

Hormone replacement therapy, in particular a combined treatment with estrogens and progestogens, results in an increased density of the breast tissue, which can unfavorably affect mammography in the radiological diagnosis of breast cancer.

#### *Venous thromboembolism*

Hormone replacement therapy is connected to an increased relative risk for venous thromboembolisms (VTE), suspected deep vein thromboses or pulmonary embolisms.

There was a two to three times higher risk seen in users of this therapy when compared to non-users in a randomized, controlled clinical study and in epidemiological investigations.

It is estimated that among 1,000 non-users over a 5-year period about 3 cases of VTE occur in the age group of 50 to 59 years and 8 cases in the age group of 60 to 69 years.

Among 1,000 healthy women using medicinal products for hormone replacement therapy over a 5-year period, according to this estimate, there would be an additional 2 to 6 (best estimator = 4) cases of VTE occurring in the age group of 50 to 59 years and 5 to 15 cases (best estimator = 9) in the age group of 60 to 69 years. The occurrence of a VTE is more probable in the first year of hormone replacement therapy than it is later.

Among the generally recognized VTE risk factors are

- a comparable personal or family predisposition
- substantial excess weight (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), as well as
- systemic lupus erythematosus (SLE)

There is no consensus about the role of varicose veins in VTE.

Patients with VTE in their medical histories or a known thrombophilia are at an increased risk of VTE. Hormone replacement therapy can increase this risk. Any personal or strong family tendency toward thromboembolisms or repeated spontaneous abortions in the medical history should be clarified in order to rule out a predisposition to thrombophilia. Hormone replacement therapy is contraindicated until there is an exact assessment of the thrombophilic factors or up to the beginning of treatment with anticoagulation agents. The benefit and risk of hormone replacement therapy must be carefully weighed against each other in women who are already being treated with anticoagulation agents.

The VTE risk can be temporarily increased in the event of longer immobilization, serious trauma or major surgery. As in the case of all post-operative patients the preventive measures for avoiding a VTE following surgery have to be exactly adhered to. If surgery is planned, with which lengthy immobilization can be reckoned, above all in the event of surgery in the abdominal region or orthopedic surgery on the lower extremities, it should be taken into consideration, whether it is possible to discontinue the hormone replacement therapy temporarily for four to six weeks prior to surgery. Only restart this treatment, if need be, when the woman has become completely mobile, again.

Discontinue the use of the medicinal product, should a VTE develop after the start of hormone replacement therapy. Inform the patient that she has to immediately contact a physician, if she notices possible symptoms of a thromboembolism (in particular painful swelling of a leg, sudden pain in the thorax, difficulty in breathing).

#### Coronary heart disease

Randomized, controlled clinical studies have provided no indication that there is any cardiovascular benefit from a continuously combined hormone replacement therapy with conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate.

Two large clinical studies (WHI Study and HERS [= Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study]) have shown a possibly increased risk of cardiovascular morbidity in the first year of use and no benefit at all.

With regard to other medicinal products used in hormone replacement therapy, there is only a small amount of data from randomized, controlled studies, in which the effect on cardiovascular morbidity or mortality was examined. Therefore, it is unclear whether these

results can also be applied to other medicinal products used in hormone replacement therapy.

### *Stroke*

An increased risk of an ischemic stroke (as secondary endpoint) was found in healthy women participating in a large, randomized, clinical study (WHI study) during continuously combined hormone replacement therapy with conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate.

It is estimated that among 1,000 women who do not use any hormone replacement therapy over a 5-year period about 3 cases of stroke occur in the age group of 50 to 59 years and 11 cases in the age group of 60 to 69 years. In the case of 1,000 women, who used conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate for 5 years, the number of additional cases of stroke at the age group of 50 to 59 years is 0 to 3 (best estimator = 1) and at an age of between 60 and 69 years, 1 to 9 (best estimator = 4).

It is unknown whether this increased risk is also associated with other medicinal products used in hormone replacement therapy.

### *Ovarian carcinoma*

Long-term use (at least 5 to 10 years) of estrogen single-substance medicinal product for hormone replacement therapy in women, who have had hysterectomies is connected an increased risk ovarian carcinoma, according to the results of some epidemiological studies. At present, it cannot be assessed with certainty, whether the long-term use of estrogen progestogen combination medicinal products for hormone replacement therapy presents any other risk when compared to estrogen single-substance medicinal products.

### *Other pathological conditions*

Estrogens can cause fluid retention; therefore, the patients must be carefully monitored with respect to cardiac or renal malfunctions. Patients with terminal kidney insufficiency must be closely monitored, since it has to be expected that there are increased plasma levels of the circulating active substances of **Wellnara**<sup>®</sup>.

Women with previously existing hypertriglyceridemia have to be closely monitored during estrogen or estrogen-progestogen hormone replacement therapy, because, in similar circumstances, there have been reports of infrequent cases involving a serious increase of triglycerides in plasma resulting in pancreatitis in connection with an estrogen therapy.

Estrogens increase the concentration of the thyroxine-binding globulin (TBG), whereby there is an increase in the entire circulating thyroid hormone, which is measured on the basis of the protein-bound iodine (PBI), of the T4 level (by column separation or by radioimmunoassay) or the T3 level (radioimmunoassay). The T3 resin uptake is diminished, which reflects an increase in TBG. The free T4 and T3 concentrations do not change. Other binding proteins can be increased in serum, such as the corticoid-binding globulin (CBG) and the sex-hormone-binding globulin (SHBG), which causes an increase in the circulating corticoids and/or sex hormones. Free or biologically active hormone concentrations remain unchanged.

Other plasma proteins can be elevated (angiotensinogen/renin substrate,  $\alpha$ 1-antitrypsin, ceruloplasmin).

There is no conclusive evidence of an improvement in cognitive abilities brought about by hormone replacement therapy. There are indications from the WHI study about an increased risk for a probable dementia in women, who start a continuously combined hormone replacement therapy consisting of conjugated equine estrogens and

medroxyprogesterone acetate after the age of 65. It is not known whether these data are also valid for younger postmenopausal women or for other products used in hormone replacement therapy.

In women with an hereditary angioedema, exogenously administered estrogens can trigger or aggravate symptoms of an angioedema.

Occasionally, chloasma can occur, in particular in the case of women with Chloasma gravidarum in their medical histories. Women with a proclivity for chloasma should avoid direct sunlight and UV light irradiation taking a medicinal product for hormone replacement therapy.

#### **4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

##### *Medicinal product interactions*

The metabolism of estrogens and progestogens can be induced by the simultaneous use of active substances, known enzymes, which metabolize medicinal products, above all Cytochrome P<sub>450</sub> Enzymes; among these active substances are anticonvulsives (e.g. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepine) and antiinfectives (e.g. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapine, Efavirenz).

Ritonavir and Nelfinavir have enzyme-inducing characteristics, if they are used at the same time as steroid hormones, although they are actually known as strong enzyme inhibitors.

Herbal products, which contain St. John's wort (*Hypericum perforatum*), can induce the metabolism of the estrogen and the progestogen.

Clinically speaking, an increased estrogen and progestogen metabolism can lead to a decreased effect of these hormones and to changes of the uterine bleeding pattern.

#### **4.6. Pregnancy and breast-feeding**

##### *Pregnancy*

The use of **Wellnara**<sup>®</sup> during pregnancy is not indicated. If a pregnancy occurs while on Wellnara<sup>®</sup>, discontinue treatment immediately.

So far, the limited number of pregnancies, which have been exposed to levonorgestrel alone, have provided no clinically relevant information, indicating unfavorable effects to the fetus. The results of the majority of epidemiological studies available up to now, which are relevant with respect to the unintentional fetal exposure to combinations of estrogens and progestogens, show no teratogenic or fetotoxic effect.

##### *Breast-feeding*

The use of **Wellnara**<sup>®</sup> is not indicated while breast feeding.

#### **4.7. Effects on ability to drive and use machines**

**Wellnara**<sup>®</sup> does not influence the ability to drive and use machines.

#### **4.8. Undesirable effects**

Serious adverse reactions that can occur while on hormone replacement therapy, are also specified in section 4.4.

The side effects most frequently mentioned in clinical trials, in which 507 women were treated with **Wellnara**<sup>®</sup>, were feelings of tension / chest pain (5 %) and breakthrough bleeding. Breakthrough bleeding and/or spotting occurred in 52.3 % of the women during

the first three months of treatment and in 18.8 % of the women in their 10th to 12th month of treatment.)

### Breast cancer

According to numerous epidemiological studies and a randomized, placebo-controlled study, the WHI study, the overall risk of breast cancer rises with increasing duration of the hormone replacement therapy in women, who do or did, a short while back, use a hormone replacement therapy.

The assessments of the relative risk (RR) posed by hormone replacement therapy with estrogen single-substance products resulting from a reanalysis of original data from 51 epidemiological studies (in which more than 80 % of the hormone replacement therapy was carried out with estrogen single-substance products) and from the epidemiological Million Women study (MWS) with 1.35 (95 % KI 1.21 – 1.49) or respectively 1.30 (95 % KI 1.21 - 1.40) are similar.

organ system	Frequency of side effects	
	common >1 %-<10%	uncommon >0.1%<1%
Nervous system		Headaches, vertigo, depression, sleeplessness, dizziness
Cardiovascular system		Hypertonia/ deterioration of hypertonia, hypotonia, rapid heart beat, tachycardia, superficial thrombophlebitis
Gastrointestinal tract	Abdominal pain	Flatulence, nausea, gastritis, cholecystitis
Skin and adnexa of skin,		Skin rash, acne, herpes simplex
Genitals and breasts	Enlargement of uterine myomas	Leucorrhea, cystitis, cervical polyp, endometrial hyperplasia, endometrial polyp, fibroadenoma, cysts of the breast, menorrhagia, milk flow, painful menstruation , vaginitis/ vulvovaginitis, irritable vulva
Entire organism		Pain, asthenia, chest pain, tiredness, fever, bleeding, decrease of libido, malaise, pain in the extremities.
Metabolic system and nutrition		peripheral edemas, gamma GT increase, weight gain, hyperglycemia
Muscle and skeletal system		Lumbar/back pain, tiredness in the legs, arthralgia.
Endocrine system		hyperthyreosis.

In numerous epidemiological studies, a higher total risk of breast cancer was determined for a combined hormone replacement therapy consisting of estrogen plus progestogen than there was for estrogen alone.

It was reported in the MWS, that, when compared to women who had never received hormone replacement therapy, the use of different kinds of estrogen-progestogen combinations for hormone replacement therapy was connected to a higher risk of breast cancer (RR = 2.00; 95 % KI 1.88 - 2.12) than was the use of estrogen alone (RR = 1.30; 95 % KI 1.21 - 1.40) or the use of Tibolone (RR = 1.45; 95 % KI 1.25 - 1.68).

In the WHI study, there was a risk quantification of 1.24 (95 % KI 1.01 - 1.54) indicated after 5.6 years of using a combined estrogen-progestogen replacement therapy (conjugated equine estrogens + medroxyprogesterone acetate) for all users as compared to placebo.

The absolute risks, calculated on the basis of the MWS and the WHI study, are presented in the following:

Based on the known average of breast cancer incidence in industrialized countries, the MWS estimated that

- breast cancer is diagnosed between the ages of 50 and 64 in about 32 of 1,000 women, who did not receive hormone replacement therapy.
- among 1,000 women, who are now undergoing or recently underwent hormone replacement therapy, the following number of additional cases results during the relative period:

- For users of a estrogen monotherapy
- between 0 and 3 (best estimator = 1.5) with 5 years of use
- between 3 and 7 (best estimator = 5) with 10 years of use.
- For users of a combined estrogen-progestogen replacement therapy
- between 5 and 7 (best estimator = 6) with 5 years of use
- between 18 and 20 (best estimator = 19) with 10 years of use.

According to estimates of the WHI study, there are 8 additional cases of invasive breast cancer per 10,000 women contributed to a combined estrogen-progestogen replacement therapy (conjugated equine estrogens + medroxyprogesterone acetate) after 5.6 years of observing women between the ages of 50 and 79 years.

Based on calculations using the study data, it is estimated that

- among 1,000 women in the placebo group, approximately 16 cases of invasive breast cancer will be diagnosed in 5 years.
- among 1,000 women, who had received a combined estrogen-progestogen replacement therapy (conjugated equine estrogens + medroxyprogesterone acetate), the number of the additional cases lies between 0 and 9 (best estimator = 4) in the case of 5 years of use.

The number of additional cases of breast cancer in women, who received hormone replacement therapy, is essentially similar in all women, who start hormone replacement therapy, irrespective of age at the of beginning of the hormone replacement therapy (between 45 and 65 years) (see section 4.4).

#### *Endometrial carcinoma*

In the case of women with an intact uterus the risk of an endometrial hyperplasia and an endometrial carcinoma increases with lengthening duration of an estrogen monotherapy. According to data from epidemiological studies, the best risk estimate implies that an endometrial carcinoma is diagnosed in about 5 out of 1,000 women between the ages of 50 and 65 who do not receive hormone replacement therapy. In women who use an estrogen monotherapy, the risk of endometrial carcinoma increases by the factor of two to twelve fold when compared to non-users, depending on the length of the treatment and the estrogen dose. By adding a progestogen to the estrogen monotherapy clearly reduces this increased risk.

Further adverse effects were specified in connection with estrogen-progestogen treatment:

- estrogen-dependent benign as well as malignant neoplasms, e.g. endometrial carcinoma
- venous thromboembolisms, i.e. thromboses of the deep leg and/or pelvic veins, as well as pulmonary embolism occur in users of a hormone replacement therapy more frequently than in the case of non-users. More detailed information in sections 4.3 and 4.4.
- Myocardial infarction and stroke (also see section 4.4)
- Disease of the gallbladder
- Diseases of the dermal and subdermal tissue: Chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vascular purpura
- probable dementia (see section 4.4)
- In women with an hereditary angioedema, exogenously administered estrogens can trigger or aggravate symptoms of an angioedema.

#### **4.9. Overdose**

Acute toxicity testing point out that no acute toxicity risk is to be expected, even in the event of inadvertently taking several times the therapeutic dose. Overdosing can cause nausea and vomiting, and in some women it can cause withdrawal bleeding. A specific antidote is not known.

## 5. Pharmacological properties

### 5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Progestogens and estrogens, regular combinations,  
ATC-Code: G03F A

#### *Estradiol*

Estradiol is chemically and biologically identical to the estradiol occurring endogenously in humans. It replaces the lost estrogen production in menopausal women and reduces the associated complaints.

#### *Levonorgestrel*

Levonorgestrel is a nortestosterone derivative, the in-vitro affinity to the progesterone receptor of which is 30 times higher than that of progesterone. *In-vivo* data from animal experiments show a strong progestogen effect. Levonorgestrel does not have an anti-androgen, mineralocorticoid or glucocorticoid effect *in vivo*, but an androgen and anti-estrogen effect.

Since estrogens promote the growth of the endometrium, the administration of estrogen alone increases the risk of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. The addition of levonorgestrel does, to a large extent, reduce the estrogen-induced risk of an endometrial hyperplasia in women, who have not had a hysterectomy.

An alleviation of menopausal complaints was able to be achieved in the first weeks of treatment.

Amenorrhea occurred in 81.2 % of the women during the 10th to 12th month of treatment. Breakthrough bleeding and/or spotting occurred in 52.3 % of the women during the first three months of treatment and in 18.8 % of the women in their 10th to 12th month of treatment.)

### 5.2. Pharmacokinetic properties

#### Estradiol

##### Absorption

Estradiol is completely absorbed after one oral administration up to a dose of 4 mg. Maximum serum levels of about 16 pg/mL were reached about 6 hours after oral administration of a single dose of 1 mg estradiol in combination with 0.040 mg levonorgestrel.

During absorption and the first-pass liver metabolism, estradiol is subject to extended metabolism, whereby the absolute bioavailability is reduced by estradiol after oral administration to about 5 % of the dose. Eating meals did not have any influence on the bioavailability.

##### Distribution

Estradiol binds nonspecifically to serum albumin and specifically to sex-hormone-binding globulin (SHBG). Only about 1 - 2 % of the circulating estradiol is available as free steroid, 40 - 45 % is bound to SHBG. Orally administered estradiol induces the formation of SHBG, which influences distribution regarding serum proteins affected and causes a rise of the fraction bound to the SHBG, as well as a decrease in the fraction bound to albumin and the unbound fraction. This points to a non-linearity of the pharmacokinetics of estradiol. The

apparent distribution volume of estradiol after the single intravenous administration is about 1 L/kg.

### Metabolization

Estradiol is rapidly metabolized and aside from estrone and estrone sulfate results in a large number of other metabolites and conjugates. Metabolic clearance from plasma was determined to be approximately 10 to 30 mL/kg. Estrone and estriol are known pharmacologically active metabolites of estradiol; however, only estrone appears in relevant concentrations in plasma. Estrone reaches about a 5-fold higher plasma concentration than does estradiol. The serum levels of the estrogen conjugates are 50-fold higher than the corresponding concentrations of free estrone.

### Elimination

The metabolites of estradiol are eliminated via the urine and bile with a half-life by about one day. The relationship of renal to fecal elimination lies at 9:1.

### Steady-state conditions

After repeated oral administration, the estradiol levels in serum accumulate to about 2-fold. The most important pharmacodynamic parameters of estradiol in steady state have been summarized in Table 1.

Table 1: Pharmacokinetic parameters of estradiol under steady state conditions

Parameter	Estradiol
<b>C<sub>max</sub> (pg/mL)</b>	<b>27.5</b>
<b>t<sub>max</sub> (h)</b>	<b>3</b>
<b>C<sub>av</sub> (pg/mL)</b>	<b>17.2</b>
<b>C<sub>min</sub> (pg/mL)</b>	<b>14.3</b>

## Levonorgestrel

### Absorption

Levonorgestrel is absorbed rapidly and completely following oral administration. After single administration, maximum serum levels of about 1.1 ng/mL are attained approximately 1 hour following intake of 0.040 mg levonorgestrel. The bioavailability of levonorgestrel after single oral administration of 0.030 mg to 0.270 mg varies within the range of 82 to 87 %. A concurrent intake of nourishment did not have any influence on the bioavailability.

### Distribution

After oral administration, the levonorgestrel levels in serum drop in two phases, which are characterized by a mean terminal half-life of about 20 hours.

Levonorgestrel binds nonspecifically to serum albumin and specifically to sex-hormone-binding globulin (SHBG). Binding to serum protein depends strongly on the concentration of SHBG. Only about 1 - 2 % of the circulating Levonorgestrel is available as free steroid. The apparent distribution volume of Levonorgestrel amounts to 85 -1101.

### Metabolization

Levonorgestrel after oral administration is metabolized to the greatest possible extent. The main metabolites in plasma are the conjugated and the non-conjugate form 3 $\alpha$ , 5 $\beta$  tetrahydrolevonorgestrel. *In-vivo* and *in-vitro* studies confirm, that levonorgestrel is mainly metabolized by cytochrome P450 3A4 and only to a small extent by CYP2E1, CYP2C19 and CYP2C9.

### Elimination

The metabolic clearance rate of levonorgestrel in serum amounts to 1.0 mL/kg. Levonorgestrel is eliminated in unchanged form only in traces. The metabolites are eliminated in feces and urine at an excretion ratio of approximately 1.2 to 1.4.

### Steady-state conditions

After repeated oral administration, the levonorgestrel levels in serum accumulate to about 2-fold. The most important pharmacodynamic parameters of levonorgestrel in steady state have been summarized in Table 2.

Table 2: Pharmacokinetic parameters of levonorgestrel under steady-state conditions

Parameter	Levonorgestrel
<b>C<sub>max</sub> (pg/mL)</b>	<b>1421</b>
<b>t<sub>max</sub> (h)</b>	<b>1</b>
<b>C<sub>av</sub> (pg/mL)</b>	<b>514</b>
<b>C<sub>min</sub> (pg/mL)</b>	<b>366</b>

### 5.3. Preclinical safety data

The acute toxicity of estradiol and levonorgestrel is small. Because of the pronounced differences in species, results from animal experimental testing with estrogens only possess a limited predictive value for administration to humans.

In experimental animals, estradiol has already shown an embryo-lethal effect in relatively small dosage; malformations of the urogenital system and feminization of male fetuses were observed. Levonorgestrel showed an embryo-lethal effect in animal experiments and, in high doses, a virilizing effect on female fetuses. Reproduction-toxicological studies in rats, mice and rabbits did not furnish any indication of a teratogenic effect.

Preclinical data for estradiol and levonorgestrel from conventional studies on the chronic toxicity, genotoxicity and to the carcinogenic potential do not show relevant risks for humans except those, that have already been described in other sections of the data sheet.

## 6. Pharmaceutical particulars

### 6.1. List of excipients

#### *Tablet core*

Lactose monohydrate, maize starch, pregelatinized maize starch, polyvidone 25 000, magnesium stearate (Ph.Eur.) [plant-based]

#### *Tablet coating*

Hypromellose, macrogol 6,000, talc, titanium dioxide (E 171), red iron oxide (E 172)

### 6.2. Incompatibilities

Not applicable

### 6.3. Shelf life

5 years

### 6.4. Special precautions for storage

This medicinal product does not require special storage conditions.

### 6.5. Nature and contents of container

Blister pack (Polyvinylchloride / Aluminum) with 28 film-coated tablets in folding box.

Pack of 28 film-coated tablets N1  
pack of 3x28 film-coated tablets N2

**6.6. Special precautions for disposal**

There are no special instructions

**7. Marketing authorisation holder**

Jenapharm GmbH & Co. KG  
Otto-Schott-Straße 15  
07745 Jena

Telefon 01804 574 496  
Telefax 01804 536 232  
(20 Cent/Anruf aus dem deutschen Festnetz)  
E-Mail: [gynaekologie@jenapharm.de](mailto:gynaekologie@jenapharm.de)

**8. Authorization Number:**

52201.00.00

**9. Date of first authorisation**

16 Feb 2006

**10. Date of revision of the text**

March 2007

**11. General classification for supply**

Medicinal product subject to medical prescription.

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Wellnara® 1 mg/0,04 mg Filmtabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Wirkstoffe: Estradiolhemihydrat und Levonorgestrel

Jede Filmtablette enthält:

Estradiolhemihydrat	1,03 mg
(entsprechend 1,0 mg Estradiol)	
Levonorgestrel	0,04 mg

Sonstiger Bestandteil: Lactose 47,6 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Filmtablette, rot

**4. Klinische Angaben**

**4.1. Anwendungsgebiete**

Hormonsubstitutionstherapie (HST) zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren Menopause länger als ein Jahr zurückliegt.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor.

**4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Zum Einnehmen

Es wird täglich eine Tablette eingenommen. Ein Behandlungszyklus umfasst die Anwendung über 28 Tage.

Die Behandlung erfolgt kontinuierlich. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird unmittelbar, d. h. ohne Pause, nach Aufbrauchen der vorherigen Blisterpackung begonnen. Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. **Wellnara®** kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Bei Frauen, die bisher keine Hormonsubstitutionstherapie erhalten haben, oder Frauen, die von einer anderen kontinuierlichen, kombinierten Hormonsubstitutionstherapie zu **Wellnara®** wechseln, kann die Behandlung an jedem beliebigen Tag begonnen werden.

Bei Frauen, die von einer zyklischen sequenziellen kombinierten Hormonsubstitutionstherapie umgestellt werden, soll die Behandlung am Tag nach Abschluss des Behandlungszyklus der vorherigen Therapie begonnen werden.

Die Tabletteneinnahme sollte möglichst jeweils zur gleichen Tageszeit erfolgen.

*Vergessene Tabletteneinnahme*

Wurde die Einnahme einer Tablette vergessen, sollte diese so schnell wie möglich nachgeholt werden. Sind seit der letzten vergessenen Einnahme mehr als 24 Stunden vergangen, braucht keine zusätzliche Tablette eingenommen zu werden. Ist die Einnahme mehrerer Tabletten vergessen worden, kann es zu Blutungen kommen.

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

**4.3. Gegenanzeigen**

- nicht abgeklärte Blutungen im Genitalbereich,
- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht,
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (v. a. Endometriumkarzinom),
- unbehandelte Endometriumhyperplasie,
- frühere idiopathische oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v. a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie),
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (v. a. Angina pectoris, Myokardinfarkt),
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben,
- Porphyrie,
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

**4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Eine Hormonsubstitutionstherapie sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine Hormonsubstitutionstherapie sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Wellnara®** nicht einnehmen.

*Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen*

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Gegenanzeigen und Warnhinweisen für die Anwendung dieses Arznei-

mittels orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten.

Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen ihrer Brüste sie dem Arzt oder der Krankenschwester mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

*Situationen, die eine Überwachung erfordern*

Die Patientin sollte engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen vorliegt oder früher vorlag und/oder sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen im Laufe der Hormonsubstitutionstherapie mit **Wellnara®** auftritt bzw. sich verschlechtert, insbesondere:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Thromboembolien in der Anamnese oder entsprechende Risikofaktoren (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Anamnese (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose.

*Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch*

Die Therapie ist bei Auftreten einer Gegenanzeige sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- erstmaliges Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft.

*Endometriumhyperplasie*

Das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom ist bei längerfristiger Estrogenmonotherapie erhöht (siehe Abschnitt 4.8). Bei nicht hysterektomierten Frauen wird dieses Risiko durch die zusätzliche Gabe eines Gestagens für mindestens 12 Tage pro Zyklus weitgehend reduziert. **Wellnara®** enthält dieses Gestagen bereits in jeder Tablette.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten bzw. nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine bösartige Entartung des Endometriums auszuschließen.

#### Brustkrebs

In einer randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie, der Women's Health Initiative Studie (im Folgenden WHI-Studie), und in epidemiologischen Studien einschließlich der Million Women Study (MWS) wurde bei Frauen, die im Rahmen einer Hormonsubstitutionstherapie über mehrere Jahre Estrogene, Estrogen-Gestagen-Kombinationen oder Tibolon eingenommen hatten, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko festgestellt (siehe Abschnitt 4.8).

Für alle Varianten einer Hormonsubstitutionstherapie zeigt sich ein erhöhtes Risiko nach einigen Anwendungsjahren, das mit zunehmender Behandlungsdauer ansteigt, aber einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurückkehrt.

In der MWS war das relative Brustkrebsrisiko bei einer Hormonsubstitutionstherapie mit konjugierten equinen Estrogenen oder Estradiol größer, wenn ein Gestagen hinzugefügt wurde, und zwar unabhängig von der Art des Gestagens und des Anwendungsregimes der Hormonsubstitutionstherapie (kontinuierliche oder sequenzielle Gabe des Gestagens). Es gab keinen Hinweis auf Unterschiede im Risiko hinsichtlich der verschiedenen Applikationsarten.

In der WHI-Studie kam es unter dem verwendeten Produkt aus konjugierten equinen Estrogenen kontinuierlich kombiniert mit Medroxyprogesteronacetat zu Brusttumoren, die leicht größer waren und häufiger lokale Lymphknotenmetastasen ausgebildet hatten als unter Placebo.

Eine Hormonsubstitutionstherapie, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, führt zu einer erhöhten Brustgewebsdichte, was sich in der Mammographie nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

#### Venöse Thromboembolie

Eine Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem erhöhten relativen Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie und in epidemiologischen Untersuchungen zeigte sich ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko bei Anwenderinnen dieser Therapie gegenüber Nichtanwenderinnen.

Es wird geschätzt, dass bei 1.000 Nichtanwenderinnen in einem Zeitraum von 5 Jahren etwa 3 Fälle von VTE in der Altersgruppe von 50 bis 59 Jahren auftreten und 8 Fälle in der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren.

Unter 1.000 gesunden Frauen, die Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie über einen Zeitraum von 5 Jahren anwenden, treten nach dieser Schätzung zusätzlich 2 bis 6 (bester Schätzer = 4) Fälle von VTE in der Altersgruppe von 50 bis 59 Jahren auf und 5 bis 15 Fälle (bester Schätzer = 9) in der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren. Im ersten Jahr einer Hormonsubstitutionstherapie ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später.

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören

- eine entsprechende persönliche oder familiäre Belastung
- ein erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) sowie
- ein Systemischer Lupus erythematoses (SLE).

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Patientinnen mit VTE in der Anamnese oder bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine Hormonsubstitutionstherapie kann dieses Risiko erhöhen. Eine persönliche oder starke familiäre Belastung in Bezug auf Thromboembolien oder wiederholte Spontanaborte in der Anamnese sollten zum Ausschluss einer thrombophilen Prädisposition abgeklärt werden. Bis zur genauen Bewertung der Thrombophiliefaktoren oder bis zum Beginn einer Behandlung mit Antikoagulanzen ist eine Hormonsubstitutionstherapie kontraindiziert. Bei Frauen, die bereits mit Antikoagulanzen behandelt werden, müssen Nutzen und Risiko einer Hormonsubstitutionstherapie sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Das VTE-Risiko kann bei längerer Immobilisierung, einem schwereren Trauma oder einer größeren Operation zeitweilig erhöht sein. Wie bei allen postoperativen Patienten müssen die prophylaktischen Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach einer Operation äußerst genau eingehalten werden. Wenn nach einer vorgesehenen Operation, vor allem im abdominalen oder im orthopädischen Bereich an den unteren Extremitäten, mit einer längeren Immobilisierung zu rechnen ist, sollte erwogen werden, ob eine zeitweilige Unterbrechung der Hormonsubstitutionstherapie 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff möglich ist. Diese Behandlung sollte ggf. erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der Hormonsubstitutionstherapie entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellen eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

#### Koronare Herzkrankheit

Aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien gibt es keine Hinweise auf

einen kardiovaskulären Nutzen einer kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionstherapie mit konjugierten equinen Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat.

Zwei große klinische Studien (WHI-Studie und HERS [= Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study]) zeigten ein möglicherweise erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Morbidität im ersten Jahr der Anwendung und insgesamt keinen Nutzen.

Für andere Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie gibt es nur wenige Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien, in denen die Wirkung auf die kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität untersucht wurde. Daher ist es unklar, ob diese Ergebnisse auch auf andere Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie übertragen werden können.

#### Schlaganfall

In einer großen, randomisierten, klinischen Studie (WHI-Studie) wurde ein erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall (als sekundärer Endpunkt) bei gesunden Frauen während einer kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionstherapie mit konjugierten equinen Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat gefunden.

Es wird geschätzt, dass bei 1.000 Frauen, die keine Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie anwenden, in einem Zeitraum von 5 Jahren etwa 3 Fälle von Schlaganfall in der Altersgruppe von 50 bis 59 Jahren auftreten und 11 Fälle in der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren. Bei 1.000 Frauen, die konjugierte equine Estrogene und Medroxyprogesteronacetat 5 Jahre lang anwenden, beträgt demnach die Anzahl der zusätzlichen Fälle von Schlaganfall im Alter von 50 bis 59 Jahren 0 bis 3 (bester Schätzer = 1) und im Alter zwischen 60 und 69 Jahren 1 bis 9 (bester Schätzer = 4).

Es ist nicht bekannt, ob dieses erhöhte Risiko auch mit anderen Arzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie assoziiert ist.

#### Ovarialkarzinom

Langzeitanwendung (mindestens 5 bis 10 Jahre) von Estrogenmonoarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie bei hysterektomierten Frauen ist nach Ergebnissen einiger epidemiologischer Studien mit einem erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. Derzeit kann nicht sicher beurteilt werden, ob die Langzeitanwendung von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie im Vergleich zu Estrogenmonoarzneimitteln ein anderes Risiko mit sich bringt.

#### Sonstige Erkrankungszustände

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden. Patientinnen mit terminaler Niereninsuffizienz müssen engmaschig überwacht werden, weil davon auszugehen ist, dass die Plasmaspiegel der zirkulierenden Wirkstoffe von Wellnara® erhöht sind.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Estrogen-Gestagen-Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (über Säulentrennung oder durch Radioimmunoassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunoassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das corticoidbindende Globulin (CBG) und das sexualhormonbindende Globulin (SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Corticoide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert.

Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat,  $\alpha$ 1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

Es gibt keinen schlüssigen Hinweis auf eine Verbesserung kognitiver Fähigkeiten durch eine Hormonsubstitutionstherapie. Aus der WHI-Studie gibt es Hinweise über ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die mit einer kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionstherapie bestehend aus konjugierten equinen Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat nach dem 65. Lebensjahr beginnen. Es ist nicht bekannt, ob diese Erkenntnisse auch für jüngere postmenopausale Frauen oder andere Produkte zur Hormonsubstitutionstherapie gelten.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Gelegentlich kann Chloasma auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit einer Neigung zu Chloasma sollen während der Einnahme eines Arzneimittels zur Hormonsubstitutionstherapie direkte Sonnen- und UV-Lichtbestrahlung meiden.

#### 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Arzneimittelwechselwirkungen

Der Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen kann durch die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen verstärkt werden, die bekanntlich arzneimittelmetabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P<sub>450</sub>-Enzyme, induzieren; zu diesen Wirkstoffen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzyminduzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind.

Pflanzenpräparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus des Estrogens und des Gestagens induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogen- und Gestagen-Metabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

#### 4.6. Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Die Anwendung von Wellnara® in der Schwangerschaft ist nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Wellnara® zur Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Bisher haben sich klinisch aus einer beschränkten Anzahl von Schwangerschaften, die Levonorgestrel allein ausgesetzt waren, keine Hinweise auf nachteilige Effekte auf den Fetus ergeben. Die Ergebnisse der meisten bis heute vorliegenden epidemiologischen Studien, die für die unbeabsichtigte fetale Exposition gegenüber Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen relevant sind, zeigen keinen teratogenen oder fetotoxischen Effekt.

##### Stillzeit

Die Anwendung von Wellnara® in der Stillzeit ist nicht indiziert.

#### 4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wellnara® hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen, die unter einer Hormonsubstitutionstherapie auftreten können, sind auch im Abschnitt 4.4 aufgeführt.

Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen, in denen 507 Frauen mit Wellnara® behandelt wurden, waren Spannungsgefühl/Schmerzen in der Brust (5 %) und Durchbruchblutungen. Durchbruchblutungen und/oder Schmierblutungen traten bei 52,3 % der Frauen während der ersten drei Behandlungsmonate und bei 18,8 % der Frauen im 10. - 12. Behandlungsmonat auf.

Organsystem	Nebenwirkungshäufigkeit	
	Häufig $\geq 1\%$ - $<10\%$	Gelegentlich $\geq 0,1\%$ - $<1\%$
Nervensystem		Kopfschmerz, Schwindel, Depression, Schlaflosigkeit, Benommenheit
Herz-Kreislauf-System		Hypertonie/Verschlechterung einer Hypertonie, Hypotonie, Herzklopfen, Tachykardie, oberflächliche Thrombophlebitis
Magen-Darm-Trakt	Bauchschmerzen	Blähungen, Übelkeit, Gastritis, Cholezystitis
Haut und Hautanhangsgebilde		Hautausschlag, Akne, Herpes simplex
Fortpflanzungsorgane und Mamma	Vergrößerung von Uterusmyomen	Leukorrhoe, Zystitis, Zervikalpolyp, Endometriumhyperplasie, Endometriumpolyp, Fibroadenom, Zysten der Brust, Menorrhagie, Milchfluss, schmerzhafte Blutung, Vaginitis/Vulvovaginitis, Missempfinden der Vulva
Gesamtorganismus		Schmerzen, Asthenie, Schmerzen im Brustraum, Müdigkeit, Fieber, Blutung, Abnahme der Libido, Unwohlsein, Schmerz in den Extremitäten
Metabolisches System und Ernährung		periphere Ödeme, Gamma-GT-Erhöhung, Gewichtszunahme, Hyperglykämie
Muskel- und Skelettsystem		Lenden-/Rückenschmerzen, Müdigkeit der Beine, Arthralgie
Endokrines System		Hyperthyreose

### Brustkrebs

Laut zahlreicher epidemiologischer Studien und einer randomisierten, placebokontrollierten Studie, der WHI-Studie, steigt bei Frauen, die eine Hormonsubstitutionstherapie anwenden oder vor kurzem angewendet haben, das Brustkrebsrisiko insgesamt mit zunehmender Dauer der Hormonsubstitutionstherapie an.

Für eine Hormonsubstitutionstherapie mit Estrogenmonopräparaten sind die Schätzungen für das relative Risiko (RR) aus einer Reanalyse von Originaldaten aus 51 epidemiologischen Studien (bei denen zu mehr als 80 % die Hormonsubstitutionstherapie mit Estrogenmonopräparaten durchgeführt wurde) und aus der epidemiologischen Million Women Study (MWS) mit 1,35 (95 % KI 1,21 - 1,49) bzw. 1,30 (95 % KI 1,21 - 1,40) ähnlich.

Für eine kombinierte Hormonsubstitutionstherapie aus Estrogen plus Gestagen wurde in zahlreichen epidemiologischen Studien ein höheres Gesamtrisiko für Brustkrebs als mit Estrogen allein ermittelt.

In der MWS wurde berichtet, dass, verglichen mit Frauen, die nie eine Hormonsubstitutionstherapie erhalten hatten, die Verwendung verschiedener Arten von Estrogen-Gestagen-Kombinationen zur Hormonsubstitutionstherapie mit einem höheren Brustkrebsrisiko verbunden war (RR = 2,00; 95 % KI 1,88 - 2,12) als die Verwendung von Estrogen allein (RR = 1,30; 95 % KI 1,21 - 1,40) oder die Verwendung von Tibolon (RR = 1,45; 95 % KI 1,25 - 1,68).

In der WHI-Studie wurde eine Risikoschätzung von 1,24 (95 % KI 1,01 - 1,54) nach 5,6-jähriger Anwendung einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Substitutionstherapie (konjugierte equine Estrogene + Medroxyprogesteronacetat) für alle Anwenderinnen gegenüber Placebo angegeben.

Die absoluten Risiken, berechnet auf der Grundlage der MWS und der WHI-Studie, sind nachfolgend dargestellt:

In der MWS wurde, basierend auf der bekannten durchschnittlichen Inzidenz von Brustkrebs in Industrieländern, geschätzt, dass

- bei ca. 32 von 1.000 Frauen, die keine Hormonsubstitutionstherapie erhalten, zwischen ihrem 50. und 64. Lebensjahr ein Brustkrebs diagnostiziert wird.
- unter 1.000 Frauen, die gegenwärtig oder in jüngster Vergangenheit eine Hormonsubstitutionstherapie erhalten haben, sich folgende Anzahl zusätzlicher Fälle im entsprechenden Zeitraum ergibt:
  - Für Anwenderinnen einer Estrogenmonotherapie
    - zwischen 0 und 3 (bester Schätzer = 1,5) bei 5-jähriger Anwendung
    - zwischen 3 und 7 (bester Schätzer = 5) bei 10-jähriger Anwendung.
  - Für Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Substitutionstherapie

- zwischen 5 und 7 (bester Schätzer = 6) bei 5-jähriger Anwendung
- zwischen 18 und 20 (bester Schätzer = 19) bei 10-jähriger Anwendung.

Nach Schätzung der WHI-Studie treten aufgrund einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Substitutionstherapie (konjugierte equine Estrogene + Medroxyprogesteronacetat) nach 5,6-jähriger Beobachtungszeit von Frauen im Alter zwischen 50 und 79 Jahren 8 zusätzliche Fälle von invasivem Brustkrebs pro 10.000 Frauenjahre auf.

- Basierend auf Berechnungen mit den Studiendaten wird geschätzt, dass
- unter 1.000 Frauen in der Placebogruppe ungefähr 16 Fälle von invasivem Brustkrebs in 5 Jahren diagnostiziert werden.
  - unter 1.000 Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Substitutionstherapie (konjugierte equine Estrogene + Medroxyprogesteronacetat) erhalten hatten, die Zahl der zusätzlichen Fälle zwischen 0 und 9 (bester Schätzer = 4) bei 5-jähriger Anwendung liegt.

Die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle bei Frauen, die eine Hormonsubstitutionstherapie erhalten, ist im Wesentlichen ähnlich bei allen Frauen, die eine Hormonsubstitutionstherapie beginnen, unabhängig vom Alter bei Beginn der Hormonsubstitutionstherapie (zwischen 45 und 65 Jahren) (siehe Abschnitt 4.4).

### Endometriumkarzinom

Bei Frauen mit intaktem Uterus steigt das Risiko einer Endometriumhyperplasie und eines Endometriumkarzinoms mit zunehmender Dauer einer Estrogenmonotherapie an. Nach den Daten aus epidemiologischen Studien besagt die beste Risikoschätzung, dass bei 5 von 1.000 Frauen, die keine Hormonsubstitutionstherapie erhalten, zwischen ihrem 50. und 65. Lebensjahr ein Endometriumkarzinom diagnostiziert wird. In Abhängigkeit von der Behandlungsdauer und Estrogendosis erhöht sich dieser Anstieg des Endometriumkarzinomrisikos bei Anwenderinnen einer Estrogenmonotherapie um den Faktor 2 bis 12 gegenüber Nichtanwenderinnen. Durch die Zugabe eines Gestagens zu der Estrogenmonotherapie reduziert sich dieses erhöhte Risiko deutlich.

Weitere unerwünschte Wirkungen wurden im Zusammenhang mit der Estrogen-Gestagen-Behandlung genannt:

- estrogenabhängige gutartige sowie bösartige Neoplasien, z. B. Endometriumkarzinom
- venöse Thromboembolie, d. h. Thrombosen der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen sowie Lungenembolie tritt bei Anwenderinnen einer Hormonsubstitutionstherapie häufiger auf als bei Nichtanwenderinnen. Weiterführende Informationen in den Abschnitten 4.3 und 4.4.
- Myokardinfarkt und Schlaganfall (siehe auch Abschnitt 4.4)
- Erkrankung der Gallenblase
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vasculäre Purpura

- wahrscheinliche Demenz (siehe Abschnitt 4.4)
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

### 4.9. Überdosierung

Untersuchungen zur akuten Toxizität deuten darauf hin, dass auch im Fall einer versehentlichen Einnahme eines Vielfachen der therapeutischen Dosis kein akutes Toxizitätsrisiko zu erwarten ist. Eine Überdosierung kann Übelkeit und Erbrechen hervorrufen und bei einigen Frauen kann es zu einer Abbruchblutung kommen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

### 5. Pharmakologische Eigenschaften

#### 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, feste Kombinationen, ATC-Code: G03F A

#### Estradiol

Estradiol ist chemisch und biologisch mit dem beim Menschen endogen vorkommenden Estradiol identisch. Es substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

#### Levonorgestrel

Levonorgestrel ist ein Nortestosteronderivat, dessen In-vitro-Affinität zum Progesteronrezeptor 30mal höher ist als die von Progesteron. In-vivo-Daten aus Tierversuchen zeigten eine starke gestagene Wirkung. Levonorgestrel hat *in vivo* keine antiandrogene, mineralokortikoide oder glukokortikoide Wirkung, aber eine androgene und antiestrogene Wirkung.

Da Estrogene das Wachstum des Endometriums fördern, erhöht die alleinige Estrogengabe das Risiko von Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom. Die Zugabe von Levonorgestrel reduziert weitgehend das estrogeninduzierte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei nicht hysterektomierten Frauen.

Eine Linderung der Wechseljahrebeschwerden konnte in den ersten Wochen der Behandlung erreicht werden.

Eine Amenorrhoe trat bei 81,2 % der Frauen während des 10. - 12. Behandlungsmonates ein. Durchbruchblutungen und/oder Schmierblutungen traten bei 52,3 % der Frauen während der ersten drei Behandlungsmonate und bei 18,8 % der Frauen im 10. - 12. Behandlungsmonat auf.

#### 5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Estradiol

#### Resorption

Estradiol wird nach einmaliger oraler Gabe bis zu einer Dosis von 4 mg vollständig resorbiert. Maximale Serumspiegel von circa

16 pg/ml wurden circa 6 Stunden nach oraler Gabe einer Einmaldosis von 1 mg Estradiol in Kombination mit 0,040 mg Levonorgestrel erreicht. Während der Resorption und der ersten Leberpassage unterliegt Estradiol einem ausgedehntem Metabolismus, wobei die absolute Bioverfügbarkeit von Estradiol nach oraler Gabe auf circa 5 % der Dosis reduziert wird. Die Einnahme von Mahlzeiten hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit.

Verteilung

Estradiol bindet unspezifisch an Serumalbumin und spezifisch an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG). Nur circa 1 - 2 % des zirkulierenden Estradiols liegen als freies Steroid vor, 40 - 45 % sind an SHBG gebunden. Oral verabreichtes Estradiol induziert die Bildung von SHBG, was die Verteilung im Hinblick auf die Serumproteine beeinflusst und einen Anstieg der SHBG gebundenen Fraktion sowie einen Abfall der Albumin-gebundenen und ungebundenen Fraktion bewirkt. Dies deutet auf eine Nichtlinearität der Pharmakokinetik von Estradiol hin. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Estradiol nach einmaliger intravenöser Gabe liegt bei circa 1 l/kg.

Metabolisierung

Estradiol wird rasch metabolisiert und neben Estron und Estronsulfat fällt eine große Zahl von anderen Metaboliten und Konjugaten an. Es wurde eine metabolische Clearance aus Plasma von etwa 10 bis 30 ml/min/kg ermittelt. Estron und Estriol sind bekanntermaßen pharmakologisch aktive Metaboliten von Estradiol, jedoch tritt lediglich Estron in relevanten Konzentrationen im Plasma auf. Estron erreicht circa eine 5fach höhere Plasmakonzentration als Estradiol. Die Serumspiegel der Estrogenkonjugate sind 50mal höher als die entsprechenden Konzentrationen des freien Estrons.

Elimination

Die Metaboliten von Estradiol werden über den Urin und die Galle mit einer Halbwertszeit von circa einem Tag ausgeschieden. Das Verhältnis von renaler zu fäkaler Ausscheidung liegt bei 9:1.

Steady-State-Bedingungen

Nach wiederholter oraler Gabe akkumulieren die Estradiolspiegel im Serum um das circa 2fache. Die wichtigsten pharmakodynamischen Parameter von Estradiol im Steady-State sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Pharmakokinetische Parameter von Estradiol unter Steady-State-Bedingungen

Parameter	Estradiol
C <sub>max</sub> (pg/ml)	27,5
t <sub>max</sub> (h)	3
C <sub>av</sub> (pg/ml)	17,2
C <sub>min</sub> (pg/ml)	14,3

Levonorgestrel

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Levonorgestrel rasch und vollständig resorbiert. Nach einmaliger Anwendung werden maxi-

male Serumspiegel von circa 1,1 ng/ml ungefähr 1 Stunde nach der Einnahme von 0,040 mg Levonorgestrel erreicht. Die Bioverfügbarkeit von Levonorgestrel nach einmaliger oraler Gabe von 0,030 mg bis 0,270 mg variiert im Bereich von 82 bis 87 %. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit.

Verteilung

Nach oraler Anwendung sinken die Levonorgestrelspiegel im Serum in zwei Phasen ab, die gekennzeichnet sind durch eine mittlere terminale Halbwertszeit von circa 20 Stunden.

Levonorgestrel bindet unspezifisch an Serumalbumin und spezifisch an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG). Die Bindung an Serumprotein hängt stark von der Konzentration an SHBG ab. Nur circa 1 - 2 % des zirkulierenden Levonorgestrels liegen als freies Steroid vor.

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt 85 - 110 l.

Metabolisierung

Levonorgestrel wird nach oraler Anwendung weitestgehend metabolisiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind die konjugierte und nicht konjugierte Form des 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ -Tetrahydrolevonorgestrel. *In vivo*- und *in vitro*-Studien belegen, dass Levonorgestrel hauptsächlich von Zytochrom-P450 3A4 metabolisiert wird und nur in geringen Ausmaß von CYP2E1, CYP2C19 und CYP2C9.

Elimination

Die metabolische Clearance-Rate von Levonorgestrel im Serum beträgt 1,0 ml/min/kg. Levonorgestrel wird nur in Spuren in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden mit den Fäces und dem Urin bei einem Exkretionsverhältnis von ungefähr 1,2 bis 1,4 ausgeschieden.

Steady-State-Bedingungen

Nach wiederholter oraler Gabe akkumulieren die Levonorgestrelspiegel im Serum um das circa 2fache. Die wichtigsten pharmakodynamischen Parameter von Levonorgestrel im Steady-State sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter von Levonorgestrel unter Steady-State-Bedingungen

Parameter	Levonorgestrel
C <sub>max</sub> (pg/ml)	1421
t <sub>max</sub> (h)	1
C <sub>av</sub> (pg/ml)	514
C <sub>min</sub> (pg/ml)	366

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Estradiol und Levonorgestrel ist gering. Wegen ausgeprägter Speziesunterschiede besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Bei Versuchstieren zeigte Estradiol bereits in relativ geringer Dosierung einen embryonalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Levonorgestrel zeigte im Tierexperiment einen embryonalen Effekt und, in hohen Dosen, eine virilisierende Wirkung auf weibliche Feten. Reproduktionstoxikologische Studien in Ratten, Mäusen und Kaninchen erbrachten keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung.

Präklinische Daten für Estradiol und Levonorgestrel aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential zeigen keine relevanten Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschrieben sind.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

*Tablettenkern*

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, vorverkleisterte Maisstärke, Povidon K 25, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

*Tablettenhülle*

Hypromellose, Macrogol 6.000, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3. Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (Polyvinylchlorid/Aluminium) mit 28 Filmtabletten in Faltschachtel.

Packung zu 28 Filmtabletten N1  
Packung zu 3 x 28 Filmtabletten N2

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

Jenapharm GmbH & Co. KG  
Otto-Schott-Straße 15  
07745 Jena

Telefon 01804 574 496  
Telefax 01804 536 232

(20 Cent/Anruf aus dem deutschen Festnetz)

E-Mail: gynaekologie@jenapharm.de

Wellnara® 1 mg/0,04 mg Filmtabletten

**8. Zulassungsnummer**

52201.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung**

16.02.2006

**10. Stand der Information**

März 2007

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Nihon Schering K.K.



















## 1.7 同種同効品一覽表

Nihon Schering K.K.

1.7 同種同効品一覧表

Nihon Schering K.K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤																																		
一般的名称	エストラジオール・レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠																																
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg																																		
会社名	バイエル薬品株式会社	バイエル薬品株式会社																																		
規制区分		指定医薬品 処方せん医薬品																																		
分子式	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>																																		
組成・性状	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>ウェールナラ配合錠</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>成分・含量</td> <td>1錠中、エストラジオール1mg及びレボノルゲストレル0.04mg含有</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td>乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファヘ化デンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、三酸化鉄</td> </tr> <tr> <td>色・剤形</td> <td>淡赤色のフィルムコーティング錠</td> </tr> <tr> <td>外形(識別コード)</td> <td>  </td> </tr> <tr> <td>直径(mm)</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>厚さ(mm)</td> <td>2.85</td> </tr> <tr> <td>重さ(mg)</td> <td>82</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	ウェールナラ配合錠	成分・含量	1錠中、エストラジオール1mg及びレボノルゲストレル0.04mg含有	添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファヘ化デンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、三酸化鉄	色・剤形	淡赤色のフィルムコーティング錠	外形(識別コード)	  	直径(mm)	6	厚さ(mm)	2.85	重さ(mg)	82	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>ジュリナ錠0.5mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>成分・含量</td> <td>1錠中、エストラジオール0.5mg含有</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td>乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファヘ化デンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄</td> </tr> <tr> <td>色・剤形</td> <td>明るい灰黄色のフィルムコーティング錠</td> </tr> <tr> <td>外形(識別コード)</td> <td>  </td> </tr> <tr> <td>直径(mm)</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>厚さ(mm)</td> <td>2.85</td> </tr> <tr> <td>重さ(mg)</td> <td>82</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	ジュリナ錠0.5mg	成分・含量	1錠中、エストラジオール0.5mg含有	添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファヘ化デンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄	色・剤形	明るい灰黄色のフィルムコーティング錠	外形(識別コード)	  	直径(mm)	6	厚さ(mm)	2.85	重さ(mg)	82		
	販売名	ウェールナラ配合錠																																		
成分・含量	1錠中、エストラジオール1mg及びレボノルゲストレル0.04mg含有																																			
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファヘ化デンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、三酸化鉄																																			
色・剤形	淡赤色のフィルムコーティング錠																																			
外形(識別コード)	  																																			
直径(mm)	6																																			
厚さ(mm)	2.85																																			
重さ(mg)	82																																			
販売名	ジュリナ錠0.5mg																																			
成分・含量	1錠中、エストラジオール0.5mg含有																																			
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファヘ化デンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄																																			
色・剤形	明るい灰黄色のフィルムコーティング錠																																			
外形(識別コード)	  																																			
直径(mm)	6																																			
厚さ(mm)	2.85																																			
重さ(mg)	82																																			
効能・効果	◇閉経後骨粗鬆症	◇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) , 膣萎縮症状 ◇閉経後骨粗鬆症																																		

Nihon Schering K.K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤		
一般的名称	エストラジオール・レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg		
用法・用量	通常、成人に対し1日1錠を経口投与する。 (用法・用量に関連する使用上の注意) 本剤を投与する場合、投与後6カ月～1年後に骨密度を測定し、効果が認められない場合には投与を中止し、他の療法を考慮すること。	◇ 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状 通常、成人に対しエストラジオールとして1日1回0.5mgを経口投与する。 なお、増量する場合は、エストラジオールとして1日1回1.0mgを経口投与することができる。 ◇ 閉経後骨粗鬆症 通常、成人に対しエストラジオールとして1日1回1.0mgを経口投与する。  (用法・用量に関連する使用上の注意) 閉経後骨粗鬆症に対して本剤を投与する場合、投与後6カ月～1年後に骨密度を測定し、効果が認められない場合には投与を中止し、他の療法を考慮すること。		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤			
一般的名称	エストラジオール・レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠	
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg			
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) エストロゲン依存性腫瘍（例えば乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者[腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。]</p> <p>(2) 乳癌の既往歴のある患者[乳癌が再発するおそれがある。]</p> <p>(3) 血栓性静脈炎や肺塞栓症のある患者、又はその既往歴のある患者[エストロゲンは凝固因子を増加させ、血栓形成傾向を促進するとの報告がある。]</p> <p>(4) 動脈性の血栓塞栓疾患（例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中）又はその既往歴のある患者 [「その他の注意」の項参照]</p> <p>(5) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>(6) 重篤な肝障害のある患者 [代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。]</p>	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) エストロゲン依存性腫瘍（例えば乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者[腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。]</p> <p>(2) 乳癌の既往歴のある患者[乳癌が再発するおそれがある。]</p> <p>(3) 血栓性静脈炎や肺塞栓症のある患者、又はその既往歴のある患者[エストロゲンは凝固因子を増加させ、血栓形成傾向を促進するとの報告がある。]</p> <p>(4) 動脈性の血栓塞栓疾患（例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中）又はその既往歴のある患者 [「その他の注意」の項参照]</p> <p>(5) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>(6) 重篤な肝障害のある患者 [代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。]</p>			

Nihon Schering K. K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤		
一般的名称	エストラジオール・レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg		
禁忌 (続き)	(7) 診断の確定していない異常性器出血のある患者[出血が子宮内膜癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある.] (8) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	(7) 診断の確定していない異常性器出血のある患者[出血が子宮内膜癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある.] (8) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤		
一般的名称	エストラジオール・レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg		
使用上の注意	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 肝障害のある患者[肝障害を悪化させることがある。]</p> <p>(2) 子宮内膜症のある患者[症状が増悪するおそれがある。]</p> <p>(3) 子宮筋腫を有する患者[子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。]</p> <p>(4) 高血圧, 心疾患, 腎疾患, 又はその既往歴のある患者[エストロゲンの過量投与では体液貯留を来し, これらの疾患を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(5) 片頭痛, てんかんのある患者[症状を悪化させることがあるので, 観察を十分に行うこと。]</p> <p>(6) 糖尿病患者[耐糖能を低下させるおそれがあるので, 十分管理を行いながら使用すること。]</p> <p>(7) 乳癌家族素因が強い患者, 乳房結節のある患者, 乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者[症状を悪化させるおそれがある。]</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 肝障害のある患者[肝障害を悪化させることがある。]</p> <p>(2) 子宮内膜症のある患者[症状が増悪するおそれがある。]</p> <p>(3) 子宮筋腫を有する患者[子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。]</p> <p>(4) 高血圧, 心疾患, 腎疾患, 又はその既往歴のある患者[エストロゲンの過量投与では体液貯留を来し, これらの疾患を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(5) 片頭痛, てんかんのある患者[症状を悪化させることがあるので, 観察を十分に行うこと。]</p> <p>(6) 糖尿病患者[耐糖能を低下させるおそれがあるので, 十分管理を行いながら使用すること。]</p> <p>(7) 乳癌家族素因が強い患者, 乳房結節のある患者, 乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者[症状を悪化させるおそれがある。]</p>		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤		
一般的名称	エストラジオール・レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg		
使用上の注意 (続き)	(8) 術前又は長期臥床状態の患者[血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。] (9) 全身性エリテマトーデスの患者[症状を悪化させるおそれがある。] (10) ポルフィリン症の患者[症状を悪化させるおそれがある。] (11) 重篤な高トリグリセリド血症の患者[急性膵炎を発症するおそれがある。]	(8) 術前又は長期臥床状態の患者[血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。] (9) 全身性エリテマトーデスの患者[症状を悪化させるおそれがある。] (10) ポルフィリン症の患者[症状を悪化させるおそれがある。] (11) 重篤な高トリグリセリド血症の患者[急性膵炎を発症するおそれがある。]		

Nihon Schering K.K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤		
一般的名称	エストラジオール・レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg		
使用上の注意 (続き)	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、本剤の使用にあたっては、患者に対し本剤のリスクとベネフィットについて十分な説明を行うとともに必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期使用を行わないこと。（「その他の注意」の項参照）</p> <p>(2) 投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診ならびに婦人科検診を行い、投与開始後は定期的に乳房検診ならびに婦人科検診（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）を行うこと。</p> <p>(3) 投与初期に性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、頻発する場合又は持続する場合には、必要に応じて子宮内膜検査を行うこと。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、本剤の使用にあたっては、患者に対し本剤のリスクとベネフィットについて十分な説明を行うとともに必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期使用を行わないこと。（「その他の注意」の項参照）</p> <p>(2) 投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診ならびに婦人科検診を行い、投与開始後は定期的に乳房検診ならびに婦人科検診（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）を行うこと。</p> <p>(3) 投与初期に性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、頻発する場合又は持続する場合には、必要に応じて子宮内膜検査を行うこと。</p>		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤		
一般的名称	エストラジオール・レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg		
使用上の注意 (続き)	<p>(4) 本剤の服用により、血栓症があらわれることがあるので、次のような症状・状態があらわれた場合は投与を中止すること。また、患者に対しては次のような症状・状態が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。</p> <p>1) 下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢の麻痺等）、急性視力障害等</p> <p>2) 血栓症のリスクが高まる状態 体を動かさない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等</p> <p>(5) 他のホルモン補充療法から本剤に切り替える場合、周期的投与方法では治療周期の最終日以降、また逐次的投与方法では休薬の後、本剤の投与を開始すること。</p> <p>(6) 本剤は、子宮のない患者には使用しないこと</p>	<p>(4) 本剤の服用により、血栓症があらわれることがあるので、次のような症状・状態があらわれた場合は投与を中止すること。また、患者に対しては次のような症状・状態が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。</p> <p>1) 下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢の麻痺等）、急性視力障害等</p> <p>2) 血栓症のリスクが高まる状態 体を動かさない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等</p> <p>(5) 子宮を有する女性に投与する場合は、子宮内膜癌予防の見地から黄体ホルモンの併用が原則である。（「その他の注意」(1)の項参照）</p> <p>(6) 他のホルモン補充療法から本剤に切り替える場合、周期的投与方法では治療周期の最終日以降、また逐次的投与方法では休薬の後、本剤の投与を開始すること。</p>		

Nihon Schering K.K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤			
一般的名称	エストラジオール・レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠	
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg			
使用上の注意 (続き)	3. 相互作用 本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。		3. 相互作用 本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。		
	併用注意(併用に注意すること)		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	薬剤名等	臨床症状・措置方法
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等 イミダゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール等 トリアゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等	本剤の血中濃度が増加し、作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害することにより、本剤の代謝を阻害すると考えられる。	HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等 マクロライド系抗生物質エリスロマイシン等 イミダゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール等 トリアゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等	本剤の血中濃度が増加し、作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害することにより、本剤の代謝を阻害すると考えられる。
リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が減少し、作用が减弱されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導することにより、本剤の代謝を促進すると考えられる。	リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が減少し、作用が减弱されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導することにより、本剤の代謝を促進すると考えられる。

Nihon Schering K. K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤		
一般的名称	エストラジオール・レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg		
使用上の注意 (続き)	<p>4. 副作用</p> <p>総症例 259 例中 150 例 (57.9%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、乳房不快感 61 例 (23.6%)、乳房痛 26 例 (10.0%)、性器分泌物 25 例 (9.7%)、性器出血 15 例 (5.8%)、腹痛 15 例 (5.8%)、乳頭痛 13 例 (5.0%) 等であった。(承認申請時)</p>	<p>4. 副作用</p> <p>&lt;更年期障害及び卵巣欠落症状&gt;</p> <p>更年期障害及び卵巣欠落症状に対する国内試験において、エストラジオール 0.5mg あるいは 1.0mg 投与した総症例 143 例中 44 例 (30.8%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、性器分泌物 24 例 (16.8%)、乳房不快感 9 例 (6.3%)、腹痛 7 例 (4.9%)、性器出血 6 例 (4.2%)、腹部膨満 6 例 (4.2%) 等であった。(承認時)</p> <p>&lt;閉経後骨粗鬆症&gt;</p> <p>閉経後骨粗鬆症に対する国内試験において、総症例 56 例中 34 例 (60.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、乳房不快感 12 例 (21.4%)、乳頭痛 8 例 (14.3%)、性器分泌物 5 例 (8.9%)、乳房痛 5 例 (8.9%) 等であった。(効能追加承認申請時)</p>		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤		
一般的 名称	エストラジオール・ レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg		
使用上の 注意 (続き)				

Nihon Schering K. K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤		
一般的名称	エストラジオール・レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg		
使用上の注意 (続き)	<p>(1) 重大な副作用  <b>静脈血栓塞栓症, 血栓性静脈炎</b>(頻度不明): 静脈血栓塞栓症や血栓性静脈炎があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には使用を中止し, 適切な処置を行うこと.</p> <p>(2) 重大な副作用 (類薬)  <b>アナフィラキシー様症状</b>: アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には使用を中止し, 適切な処置を行うこと.</p>	<p>(1) 重大な副作用  <b>静脈血栓塞栓症, 血栓性静脈炎</b>(頻度不明): 静脈血栓塞栓症や血栓性静脈炎があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には使用を中止し, 適切な処置を行うこと.</p> <p>(2) 重大な副作用 (類薬)  <b>アナフィラキシー様症状</b>: アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には使用を中止し, 適切な処置を行うこと.</p>		

Nihon Schering K.K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

	卵胞・黄体ホルモン配合剤		卵胞ホルモン製剤			
一般的名称	エストラジオール・レボノルゲストレル経口配合剤		エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠	
販売名	ウェールナラ配合錠		ジュリナ錠 0.5mg			
使用上の注意 (続き)	(3) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと		(3) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと			
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明		
生殖器	生殖器分泌物, 生殖器出血	外陰腫不快感, 子宮頸管ポリープ, 月経困難症 (性器出血時の腹痛), 女性陰部痒痒症, 膺真菌症				
乳房	乳房不快感, 乳房痛, 乳頭痛	乳房嚢胞, 乳房障害 (乳腺症)				
消化器	腹痛	腹部膨満, 便秘, 悪心, 胃炎				下痢, 腹部不快感
精神神経系		頭痛, 浮動性めまい				感覚減退 (四肢のしびれ感等), 不眠症
循環器		血圧上昇				動悸
電解質代謝						浮腫
内分泌・代謝系						TSH 増加
筋・骨格系						血中トリグリセリド増加
皮膚						背部痛, 筋骨格硬直 (肩又は手のこわばり等)
その他						皮膚 湿疹 その他 倦怠感

Nihon Schering K.K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤		
一般的名称	エストラジオール・レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg		
使用上の注意 (続き)				
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、本剤は、75歳を超える高齢者での使用経験はない。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、本剤は、75歳を超える高齢者での使用経験はない。		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤		
一般的名称	エストラジオール・レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg		
使用上の注意 (続き)	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。卵胞ホルモン剤を妊娠マウスに投与した場合、児の成長後、膈上皮及び子宮内膜の癌性変化を示唆する結果が報告されている。また新生児に投与した場合、児の成長後膈上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。]</p> <p>(2) 授乳中の女性には使用しないこと。 [ヒトにおいて、母乳中への移行が報告されている。]</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。卵胞ホルモン剤を妊娠マウスに投与した場合、児の成長後、膈上皮及び子宮内膜の癌性変化を示唆する結果が報告されている。また新生児に投与した場合、児の成長後膈上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。]</p> <p>(2) 授乳中の女性には使用しないこと。 [ヒトにおいて、母乳中への移行が報告されている。]</p>		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤		
一般的名称	エストラジオール・レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg		
使用上の注意 (続き)	7. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている] .	7. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている] .		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤		
一般的名称	エストラジオール・レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg		
使用上の注意 (続き)	<p>8. その他の注意</p> <p>(1) ホルモン補充療法 (HRT) と子宮内膜癌の危険性</p> <p>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。</p>	<p>8. その他の注意</p> <p>(1) ホルモン補充療法 (HRT) と子宮内膜癌の危険性</p> <p>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。</p> <p>(2) 黄体ホルモン剤の併用投与については、以下のいずれかの方法で行うことが望ましい。</p> <p>&lt;参考&gt;</p> <p>① 持続的投与 連続して本剤と黄体ホルモン剤を投与する。 4週間 4週間 持続投与 持続投与</p> <p>② 周期的投与 黄体ホルモン剤を併用して毎月12~14日間投与する。 4週間 4週間 持続投与 12~14日間 12~14日間</p> <p><input type="checkbox"/> エストロゲン製剤の投与期間 <input type="checkbox"/> 黄体ホルモン製剤の投与期間</p>		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤		
一般的 名称	エストラジオール・ レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg		
使用上の 注意 (続き)				

Nihon Schering K. K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤		
一般的名称	エストラジオール・レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg		
使用上の注意 (続き)	<p>(2)HRT と乳癌の危険性</p> <p>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. 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.</p> <p>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.</p>	<p>(3)HRT と乳癌の危険性:</p> <p>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. 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.</p> <p>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.</p>		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤		
一般的名称	エストラジオール・レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg		
使用上の注意 (続き)	<p>(3) HRT と冠動脈性心疾患の危険性</p> <p>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. 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.</p>	<p>(4) HRT と冠動脈性心疾患の危険性</p> <p>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. 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.</p>		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤		
一般的名称	エストラジオール・レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤	日本薬局方エストリオール錠
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg		
使用上の注意 (続き)	<p>(4) HRT と脳卒中の危険性 米国における WHI 試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、脳卒中（主として脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.31）との報告がある。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。</p> <p>(5) HRT と認知症の危険性 米国における 65 歳以上の閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験（WHI memory study (WHIMS)）の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：2.05）との報告がある。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。</p>	<p>(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。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。</p> <p>(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。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。</p>		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

	卵胞・黄体ホルモン配合剤	卵胞ホルモン製剤		
一般的名称	エストラジオール・レボノルゲストレル経口配合剤	エストラジオール錠	エストラジオール貼付剤 日本薬局方エストリオール錠	
販売名	ウェールナラ配合錠	ジュリナ錠 0.5mg		
使用上の注意 (続き)	<p>(6) HRT と卵巣癌の危険性</p> <p>1) 卵胞ホルモン剤を長期間使用した閉経期以降の女性では、卵巣癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなるとの疫学調査の結果が報告されている。</p> <p>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。</p> <p>(7) 卵胞ホルモン剤の長期投与により、肝腫瘍が発生したとの報告がある。</p> <p>(8) 高用量の卵胞ホルモン剤の投与により、プロラクチン分泌性の下垂体腫瘍（プロラクチノーマ）が増大したとの報告がある。</p> <p>(9) HRT と胆嚢疾患の危険性</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>(7) HRT と卵巣癌の危険性</p> <p>1) 卵胞ホルモン剤を長期間使用した閉経期以降の女性では、卵巣癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなるとの疫学調査の結果が報告されている。</p> <p>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。</p> <p>(8) 卵胞ホルモン剤の長期投与により、肝腫瘍が発生したとの報告がある。</p> <p>(9) 高用量の卵胞ホルモン剤の投与により、プロラクチン分泌性の下垂体腫瘍（プロラクチノーマ）が増大したとの報告がある。</p> <p>(10) HRT と胆嚢疾患の危険性</p> <p>米国における WHI 試験の結果、結合型エストロゲン剤・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。</p> <p>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。</p>		
備考	2008年9月作成	2008年9月作成		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-2 同種同効品一覧表

分類	ビスホスホネート系薬剤			選択的エストロゲン受容体調整薬
一般的 名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	エチドロン酸二ナトリウム錠	塩酸ラロキシフェン
販売名				
会社名				
規制 区分				
分子式				
組成 ・ 性状				

Nihon Schering K. K.

表 1.7-2 同種同効品一覧表(続き)

分類	ビスホスホネート系薬剤			選択的エストロゲン受容体調整薬
一般的 名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	エチドロン酸二ナトリウム錠	塩酸ラロキシフェン
販売名 効能 ・ 効果				

Nihon Schering K. K.

表 1.7-2 同種同効品一覧表(続き)

分類	ビスホスホネート系薬剤			選択的エストロゲン受容体調整薬
一般的 名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	エチドロン酸二ナトリウム錠	塩酸ラロキシフェン
販売名 用法 ・ 用量				

Nihon Schering K. K.

表 1.7-2 同種同効品一覧表(続き)

分類	ビスホスホネート系薬剤			選択的エストロゲン受容体調整薬
一般的 名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	エチドロン酸二ナトリウム錠	塩酸ラロキシフェン
販売名 用法 ・ 用量 (続き)				

Nihon Schering K. K.

表 1.7-2 同種同効品一覧表(続き)

分類	ビスホスホネート系薬剤			選択的エストロゲン受容体調整薬
一般的 名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	エチドロン酸二ナトリウム錠	塩酸ラロキシフェン
販売名				
禁忌				

Nihon Schering K. K.

表 1.7-2 同種同効品一覧表(続き)

分類	ビスホスホネート系薬剤			選択的エストロゲン受容体調整薬
一般的 名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	エチドロン酸二ナトリウム錠	塩酸ラロキシフェン
販売名				
使用上の 注意				

Nihon Schering K. K.

表 1.7-2 同種同効品一覧表(続き)

分類	ビスホスホネート系薬剤			選択的エストロゲン受容体調整薬
一般的 名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	エチドロン酸二ナトリウム錠	塩酸ラロキシフェン
販売名				
使用上の 注意 (続き)				

Nihon Schering K. K.

表 1.7-2 同種同効品一覧表(続き)

分類	ビスホスホネート系薬剤			選択的エストロゲン受容体調整薬
一般的 名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	エチドロン酸二ナトリウム錠	塩酸ラロキシフェン
販売名				
使用上の 注意 (続き)				

Nihon Schering K. K.

表 1.7-2 同種同効品一覧表(続き)

分類	ビスホスホネート系薬剤			選択的エストロゲン受容体調整薬
一般的 名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	エチドロン酸二ナトリウム錠	塩酸ラロキシフェン
販売名				
使用上の 注意 (続き)				

Nihon Schering K. K.

表 1.7-2 同種同効品一覧表(続き)

分類	ビスホスホネート系薬剤			選択的エストロゲン受容体調整薬
一般的 名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	エチドロン酸二ナトリウム錠	塩酸ラロキシフェン
販売名				
使用上の 注意 (続き)				

Nihon Schering K. K.

表 1.7-2 同種同効品一覧表(続き)

分類	ビスホスホネート系薬剤			選択的エストロゲン受容体調整薬
一般的 名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	エチドロン酸二ナトリウム錠	塩酸ラロキシフェン
販売名				
使用上の 注意 (続き)				

Nihon Schering K. K.

表 1.7-2 同種同効品一覧表(続き)

分類	ビスホスホネート系薬剤			選択的エストロゲン受容体調整薬
一般的 名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	エチドロン酸二ナトリウム錠	塩酸ラロキシフェン
販売名				
使用上の 注意 (続き)				

Nihon Schering K. K.

表 1.7-2 同種同効品一覧表(続き)

分類	ビスホスホネート系薬剤			選択的エストロゲン受容体調整薬
一般的 名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	エチドロン酸二ナトリウム錠	塩酸ラロキシフェン
販売名				
使用上の 注意 (続き)				

Nihon Schering K. K.

表 1.7-2 同種同効品一覧表(続き)

分類	ビスホスホネート系薬剤			選択的エストロゲン受容体調整薬
一般的 名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	エチドロン酸二ナトリウム錠	塩酸ラロキシフェン
販売名				
使用上の 注意 (続き)				

Nihon Schering K. K.

表 1.7-2 同種同効品一覧表(続き)

分類	ビスホスホネート系薬剤			選択的エストロゲン受容体調整薬
一般的 名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	エチドロン酸二ナトリウム錠	塩酸ラロキシフェン
販売名				
使用上の 注意 (続き)				

Nihon Schering K. K.

表 1.7-2 同種同効品一覧表(続き)

分類	ビスホスホネート系薬剤			選択的エストロゲン受容体調整薬
一般的 名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	エチドロン酸二ナトリウム錠	塩酸ラロキシフェン
販売名				
使用上の 注意 (続き)				

Nihon Schering K. K.

表 1.7-2 同種同効品一覧表(続き)

分類	ビスホスホネート系薬剤			選択的エストロゲン受容体調整薬
一般的 名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	エチドロン酸二ナトリウム錠	塩酸ラロキシフェン
販売名				
使用上の 注意 (続き)				

Nihon Schering K. K.

表 1.7-2 同種同効品一覧表(続き)

分類	ビスホスホネート系薬剤			選択的エストロゲン受容体調整薬
一般的 名称	アレンドロン酸ナトリウム水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	エチドロン酸二ナトリウム錠	塩酸ラロキシフェン
販売名				
使用上の 注意 (続き)				
備考				

Nihon Schering K. K.

表 1.7-3 同種同効品一覧表

分類	活性型ビタミン D3 剤	
一般的 名称	アルファカルシドール	カルシトリオール
販売名		
会社名		
規制 区分		
分子式		
組成 ・ 性状		
効能 ・ 効果		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

分類	活性型ビタミン D3 剤	
一般的 名称	アルファカルシドール	カルシトリオール
販売名		
用法 ・ 用量		
禁忌		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

分類	活性型ビタミン D3 剤	
一般的 名称	アルファカルシドール	カルシトリオール
販売名	[Redacted]	
使用上の 注意		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

分類	活性型ビタミン D3 剤	
一般的 名称	アルファカルシドール	カルシトリオール
販売名		
使用上の 注意 (続き)		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

分類	活性型ビタミン D3 剤	
一般的 名称	アルファカルシドール	カルシトリオール
販売名		
使用上の 注意 (続き)		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

分類	活性型ビタミン D3 剤	
一般的 名称	アルファカルシドール	カルシトリオール
販売名	[Redacted]	
使用上の 注意 (続き)		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

分類	活性型ビタミン D3 剤	
一般的 名称	アルファカルシドール	カルシトリオール
販売名	[Redacted]	
使用上の 注意 (続き)		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

分類	活性型ビタミン D3 剤	
一般的 名称	アルファカルシドール	カルシトリオール
販売名		
使用上の 注意 (続き)		

Nihon Schering K. K.

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

分類	活性型ビタミン D3 剤	
一般的 名称	アルファカルシドール	カルシトリオール
販売名		
使用上の 注意 (続き)		
備考		

Nihon Schering K.K.

## 1.8 添付文書（案）

Nihon Schering K.K.

## 1.8 添付文書 (案) の目次

1.8.1	効能・効果及びその設定根拠 .....	2
1.8.2	用法・用量及びその設定根拠 .....	3
1.8.3	使用上の注意 (案) 及びその設定根拠 .....	5
添付文書 (案) ウェールナラ配合錠 .....		別添
添付文書 (案) ジュリナ錠 0.5mg .....		別添

Nihon Schering K.K.

## 1.8 添付文書 (案)

E2/LNG 配合剤 (ウェールナラ配合錠) 及び E2 0.5mg 単剤 (ジュリナ錠 0.5mg) の添付文書案を以下に添付し, その効能・効果, 用法・用量及び使用上の注意 (案) の設定根拠についてそれぞれ示した。

### 1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

E2/LNG 配合剤 (ウェールナラ配合錠) 及び E2 0.5mg 単剤 (ジュリナ錠 0.5mg) の添付文書 (案) に共通の事項として記載した。

効能・効果	設定根拠
閉経後骨粗鬆症	<p>卵巣の摘出あるいは閉経により生じた卵巣機能の消退によりエストロゲンが欠乏した状態では, 骨形成を上回る骨吸収亢進がおこり, 骨量が減少する。国内後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験で閉経後骨粗鬆症患者を対象に本剤を投与した結果, 腰椎骨密度は1年間で7.95%, 2年間で10.15%増加した。骨密度の増加は少なくとも2年後まで継続し, 投与を継続する限り効果が持続するものと予想される。骨代謝マーカーは閉経前女性の基準値内に回復し, 最小有意変化を超える投与前からの変化率を示した。本剤の骨密度増加効果は既存の骨粗鬆症治療薬とほぼ同等と考えられ, 骨折予防効果が期待できることから, 本剤の効能・効果を「閉経後骨粗鬆症」と設定した。</p>

Nihon Schering K.K.

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

E2/LNG 配合剤 (ウェールナラ配合錠) 及び E2 0.5mg 単剤 (ジュリナ錠 0.5mg) の添付文書 (案) に共通の事項として記載した。

用法・用量	設定根拠
<p>ウェールナラ配合錠 通常，成人に対し 1 日 1 錠を経口投与する。</p> <p>ジュリナ錠 0.5mg 通常，成人に対しエストラジオールとして 1 日 1 回 1.0mg を経口投与する。</p>	<p>[エストラジオール用量] 国内で実施した前期第Ⅱ相臨床試験(Step1)ではエストラジオールの用量として 0.5mg, 1mg 及び 2mg の有効性及び安全性を探索的に検討した。その結果，エストラジオールの至適用量はおおむね 1mg と推察された。後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験ではエストラジオールの用量として 0.5mg, 1mg の用量比較を行うとともに，1mg の有効性をプラセボを対照に検証した。その結果，平均腰椎骨密度増加率並びに骨粗鬆症が治癒した患者 (YAM-2.5SD 以上に骨密度が回復した患者) の割合から，エストラジオールの至適用量は 1mg であることが確認された。安全性については，本剤を 2 年間投与した結果，重大な安全性上の問題は認められなかった。</p> <p>[レボノルゲストレル用量] 前期第Ⅱ相臨床試験(Step2)の子宮内膜組織診，出血状況及び脂質代謝検査値の結果から，子宮を有する被験者に対してエストラジオール 1mg を投与する場合，持続的併用法によるレボノルゲストレルの至適用量を 0.04mg と設定した。後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験で本剤を投与した閉経後骨粗鬆症患者に，投与 1 年後及び 2 年後で子宮内膜過形成は認められず，子宮内膜増殖抑制効果を確認した。また，無出血率は投与 1 年後で 69.8%，投与 2 年後で 78.8%と既存の HRT と同程度で，出血の程度は点状出血～軽度出血と許容可能範囲と考えられた。</p> <p>以上の臨床試験の結果から，本剤の用法・用量を「通常，成人に対し 1 日 1 錠を経口投与する。」とした。</p>

Nihon Schering K.K.

用法・用量	設定根拠
<p><b>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</b>            (閉経後骨粗鬆症に対して)本剤を投与する場合、投与後6カ月～1年後に骨密度を測定し、効果が認められない場合には投与を中止し、他の療法を考慮すること。</p> <p>( )はジュリナ錠0.5mgの添付文書案のみ記載</p>	<p>類薬の使用上の注意を参考に記載した。            閉経後骨粗鬆症に対する治療においては、投与期間の延長に伴い骨密度の増加が認められており、長期投与となることが予想される。一方、卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤の長期投与による乳癌などの副作用のリスク上昇の報告もあることから、投与開始6カ月～1年後に骨密度を測定し、治療効果が得られないと判断された場合には本剤の使用を中止し、他の治療方法への変更を考慮する必要がある。</p>

Nihon Schering K.K.

1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

E2/LNG 配合剤 (ウェールナラ配合錠) 及び E2 0.5mg 単剤 (ジュリナ錠 0.5mg) の臨床試験成績、外国並びに本邦における類薬の添付文書の内容を考慮し、添付文書 (案) 中の記載を設定した。

添付文書 (案)	設定根拠
<p><b>【禁忌】</b> (次の患者には投与しないこと)</p>	
<p>(1) <b>エストロゲン依存性腫瘍 (例えば乳癌, 子宮内膜癌) 及びその疑いのある患者</b> [腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある.]</p>	<p>卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意(使用上の注意の改訂指示 H17. 6. 15 付)に基づき記載した。エストロゲン依存性腫瘍においては卵胞ホルモン剤投与により腫瘍発育がさらに促進される可能性があり、乳癌、性器癌 (子宮内膜癌) の患者及びその疑いのある患者には本剤の投与は禁忌とした。</p>
<p>(2) <b>乳癌の既往歴のある患者</b> [乳癌が再発するおそれがある.]</p>	<p>卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意 (使用上の注意の改訂指示 H17. 6. 15 付) に基づき記載した。 米国で実施された無作為化臨床試験において、結合型エストロゲン・黄体ホルモン剤投与により対照群に比べ乳癌の発生リスクが増加することが報告されている。乳癌の既往歴のある患者はホルモン補充療法により乳癌が再発するおそれがあるため本剤の投与を禁忌とした。</p>
<p>(3) <b>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</b> [エストロゲンは凝固因子を増加させ、血栓形成傾向を促進するとの報告がある.]</p>	<p>卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意に基づき記載した。 一般に卵胞ホルモンは血小板凝集能を高め、血液凝固因子の産生を抑制し、アンチトロンビンⅢをはじめとする抗凝固系活性を低下させると考えられていることから、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、本剤の投与を禁忌とした。</p>

Nihon Schering K.K.

添付文書 (案)	設定根拠
<p>(4) 動脈性の血栓塞栓疾患 (例えば, 冠動脈性心疾患, 脳卒中) 又はその既往歴のある患者 [「その他の注意」の項参照]</p>	<p>卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意 (医薬品・医療用具等安全性情報 197 号) に基づき記載した。 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との報告があることから, 本剤の投与を禁忌とした。また, 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) との報告があることから, 本剤の投与を禁忌とした。</p>
<p>(5) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照]</p>	<p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。卵胞ホルモン剤を妊娠マウスに投与した場合, 児の成長後, 膈上皮及び子宮内膜の癌性変化を示唆する結果が報告されている。また新生児に投与した場合, 児の成長後膈上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。 (2) 授乳婦 ヒトにおいて, 母乳中への移行が報告されている。 以上より, 本剤の投与を禁忌とした。</p>
<p>(6) 重篤な肝障害のある患者 [代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため, 症状が増悪することがある。]</p>	<p>卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意 (使用上の注意の改訂指示 H17.6.15 付) に基づき記載した。 本剤は経口剤であるため肝での初回通過効果を受けることから, 肝臓への負担増加による症状の増悪の可能性を否定できないことから, 本剤の投与を禁忌とした。</p>
<p>(7) 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。]</p>	<p>卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意 (使用上の注意の改訂指示 H17.6.15 付) に基づき記載した。 子宮内膜に対する卵胞ホルモンの増殖促進効果により子宮内膜過形成, 子宮内膜癌の危険性が知られているため, 診断の確定していない異常性器出血のある患者には本剤の投与を禁忌とした。</p>
<p>(8) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に対しては投与を避ける必要がある。</p>

Nihon Schering K.K.

添付文書 (案)	設定根拠
<b>【使用上の注意】</b> 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)	
<b>(1) 肝障害のある患者</b> [肝障害を悪化させることがある。]	卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意 (薬発第159号) に基づき記載した。 肝障害を悪化させることがあるので、慎重投与とした。
<b>(2) 子宮内膜症のある患者</b> [症状が増悪するおそれがある。]	卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意 (医薬品・医療用具等安全性情報197号) に基づき記載した。 子宮内膜組織はエストロゲン依存性の増殖を示すため、子宮内膜症のある患者は症状が増悪するおそれがあることから、慎重投与とした。
<b>(3) 子宮筋腫を有する患者</b> [子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。]	卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意に基づき記載した。 子宮筋腫はエストロゲン依存性の良性腫瘍であることから、子宮筋腫を持つ患者での卵胞ホルモンの投与は子宮筋腫の発育を促進するおそれがあることから、慎重投与とした。
<b>(4) 高血圧, 心疾患, 腎疾患, 又はその既往歴のある患者</b> [エストロゲンの過量投与では体液貯留を来し, これらの疾患を悪化させるおそれがある。]	卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意に基づき記載した。 高血圧, 心疾患, 腎疾患, 又はその既往歴のある患者では, これらの疾患を悪化させるおそれがあることから, 慎重投与とした。
<b>(5) 片頭痛, てんかんの患者</b> [症状を悪化させることがあるので, 観察を十分に行うこと。]	外国の類薬の添付文書, 類薬の使用上の注意を参考に記載した。 片頭痛, てんかんの症状を悪化させることがあるので, 慎重投与とした。
<b>(6) 糖尿病患者</b> [耐糖能を低下させるおそれがあるため, 十分管理を行いながら使用すること。]	卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意に基づき記載した。 卵胞ホルモンは耐糖能を低下させるおそれがあり, その場合血糖が上昇することから, 慎重投与とした。
<b>(7) 乳癌家族素因が強い患者, 乳房結節のある患者, 乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者</b> [症状を悪化させるおそれがある。]	卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意 (医薬品・医療用具等安全性情報197号) に基づき記載した。 卵胞ホルモンにより症状を悪化させるおそれがあることから, 慎重投与とした。
<b>(8) 術前又は長期臥床状態の患者</b> [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。]	卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意 (使用上の注意の改訂指示 H15. 11. 26 付) に基づき記載した。 卵胞ホルモン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可能性があるため, 慎重投与とした。

Nihon Schering K.K.

添付文書 (案)	設定根拠
<p><b>(9) 全身性エリテマトーデスの患者</b> [症状を悪化させるおそれがある.]</p>	<p>卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意 (医薬品・医療用具等安全性情報 197 号) に基づき記載した。 症状を悪化させるおそれがあることから、慎重投与とした。</p>
<p><b>(10) ポルフィリン症の患者</b> [症状を悪化させるおそれがある.]</p>	<p>外国における類薬の添付文書を参考に記載した。 卵胞ホルモン剤の投与により、症状を悪化させるとの報告があることから、慎重投与とした。</p>
<p><b>(11) 重篤な高トリグリセリド血症の患者</b> [急性膵炎を発症するおそれがある.]</p>	<p>卵胞ホルモンの経口投与により血中トリグリセリド濃度が増加する可能性がある。重篤な高トリグリセリド血症の患者は血中トリグリセリド濃度が増加した場合、急性膵炎発症の危険性が高くなることが報告されていることから、本剤の投与を禁忌とした。</p>

Nihon Schering K.K.

添付文書 (案)	設定根拠
<b>2. 重要な基本的注意</b>	
<p>(1) 外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、本剤の使用にあたっては、患者に対し本剤のリスクとベネフィットについて十分な説明を行うとともに必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期使用を行わないこと。（「その他の注意」の項参照）</p>	<p>卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意（医薬品・医療用具等安全性情報 197 号）に基づき記載した。 類薬で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ことから、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と、必要最小限の使用にとどめる必要がある。</p>
<p>(2) 投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診を行い、投与開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診（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）を行うこと。</p>	<p>卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意（使用上の注意の改訂指示 H20.9.19 付）に基づき記載した。 類薬で乳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報告があることから、投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診ならびに婦人科検診を行い、投与開始後は定期的に乳房検診ならびに婦人科検診を行う必要がある。</p>
<p>(3) 投与初期に性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、頻発する場合又は持続する場合には、必要に応じて子宮内膜検査を行うこと。</p>	<p>本剤の投与初期に性器出血が発現する可能性があるが、通常は投与継続中に消失する。頻発又は持続する場合は、子宮内膜ポリープや、悪性疾患によるものでないことを確認するために適切な検査を考慮する必要がある。</p>
<p>(4) 本剤の服用により、血栓症があらわれることがあるので、次のような症状・状態があらわれた場合は投与を中止すること。また、患者に対しては次のような症状・状態が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢の麻痺等）、急性視力障害等</li> <li>2) 血栓症のリスクが高まる状態 体を動かさない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等</li> </ol>	<p>国内外臨床試験で 3 例が有害事象（非重篤）として報告されたことから、血栓症の初期症状及びリスクが高まる状態について記載し、これらの症状・状態があらわれた場合は投与を中止する必要があるため記載した。</p>
<p>(5) 他のホルモン補充療法から本剤に切り替える場合、周期的投与法では治療周期の最終日以降、また逐次的投与法では休薬の後、本剤の投与を開始すること。</p>	<p>卵胞ホルモンの投与により子宮内膜が肥厚している場合があるので、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの併用法が周期的投与法においては周期最後の投与の後、逐次的投与法においては休薬を経過した後に本剤の投与を開始することが望ましい。</p>

Nihon Schering K.K.

添付文書 (案)		設定根拠									
<b>ウェルナラ配合錠の添付文書 (案) のみ記載した項目</b> (6) 本剤は、子宮のない患者には使用しないこと		本剤は、子宮内膜保護を目的として黄体ホルモンを配合していることから、子宮を有する女性を対象としており、子宮のない患者を対象としていないため記載した。									
<b>ジュリナ錠 0.5mg の添付文書 (案) のみ記載した項目</b>  子宮を有する女性に投与する場合は、子宮内膜癌予防の見地から黄体ホルモンの併用が原則である。（「その他の注意」(1)の項参照）		子宮を摘出していない患者の場合、ジュリナ錠 0.5mg を単独投与で用いることは子宮内膜癌予防の見地から望ましくないため記載した。									
<b>3. 相互作用</b>											
本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 <b>併用注意 (併用に注意すること)</b>		エストラジオール並びにレボノルゲストレルは主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されることから、本酵素の活性を誘導または阻害することが報告されている薬剤と併用する場合には、注意して使用する必要があるため記載した。									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>                     HIV プロテアーゼ阻害剤                      リトナビル等                      マクロライド系抗生物質                      エリスロマイシン等                      イミダゾール系抗真菌剤                      ケトコナゾール等                      トリアゾール系抗真菌剤                      イトラコナゾール等                 </td> <td>                     本剤の血中濃度が増加し、作用が増強されるおそれがある。                 </td> <td>                     これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害することにより、本剤の代謝を阻害すると考えられる。                 </td> </tr> <tr> <td>                     リファンピシン                      バルビツール酸系製剤                      フェノバルビタール等                      カルバマゼピン                      セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品                 </td> <td>                     本剤の血中濃度が減少し、作用が减弱されるおそれがある。                 </td> <td>                     これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導することにより、本剤の代謝を促進すると考えられる。                 </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子	HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等 イミダゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール等 トリアゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等	本剤の血中濃度が増加し、作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害することにより、本剤の代謝を阻害すると考えられる。	リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が減少し、作用が减弱されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導することにより、本剤の代謝を促進すると考えられる。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法		機序・危険因子								
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等 イミダゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール等 トリアゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等	本剤の血中濃度が増加し、作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害することにより、本剤の代謝を阻害すると考えられる。									
リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が減少し、作用が减弱されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導することにより、本剤の代謝を促進すると考えられる。									

Nihon Schering K.K.

添付文書 (案)	設定根拠
<p><b>4. 副作用</b></p> <p><b>ウェールナラ配合錠添付文書 (案)</b>            総症例 259 例中 150 例 (57.9%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、乳房不快感 61 例 (23.6%)、乳房痛 26 例 (10.0%)、性器分泌物 25 例 (9.7%)、性器出血 15 例 (5.8%)、腹痛 15 例 (5.8%)、乳頭痛 13 例 (5.0%) 等であった。(承認申請時)</p> <p><b>ジュリナ錠 0.5mg 添付文書 (案)</b>            &lt;更年期障害及び卵巣欠落症状&gt;            更年期障害及び卵巣欠落症状に対する国内試験において、エストラジオール 0.5mg あるいは 1.0mg 投与した総症例 143 例中 44 例 (30.8%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、性器分泌物 24 例 (16.8%)、乳房不快感 9 例 (6.3%)、腹痛 7 例 (4.9%)、性器出血 6 例 (4.2%)、腹部膨満 6 例 (4.2%) 等であった。(承認時)            &lt;閉経後骨粗鬆症&gt;            閉経後骨粗鬆症に対する国内試験において、総症例 56 例中 34 例 (60.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、乳房不快感 12 例 (21.4%)、乳頭痛 8 例 (14.3%)、性器分泌物 5 例 (8.9%)、乳房痛 5 例 (8.9%) 等であった。(効能追加承認申請時)</p>	<p>国内の臨床試験における副作用発現例に基づいた。</p> <p>E2 0.5mg 及び 1.0mg 単剤を投与した国内の臨床試験における副作用発現例に基づいた。</p>
<p><b>(1) 重大な副作用</b>  <b>静脈血栓塞栓症, 血栓性静脈炎(頻度不明):</b>            静脈血栓塞栓症や血栓性静脈炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>本剤で静脈血栓塞栓症, 血栓性静脈炎等の重大な副作用が報告されているため記載した。</p>
<p><b>(2) 重大な副作用 (類薬)</b>  <b>アナフィラキシー様症状:</b> アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>類薬でアナフィラキシー様症状及び静脈血栓塞栓症, 血栓性静脈炎等の重大な副作用が報告されているため記載した。</p>

Nihon Schering K.K.

添付文書 (案)					設定根拠
<b>(3) その他の副作用</b>					<p><b>【ウェールナラ配合錠】</b> 国内で実施した第Ⅱ～Ⅲ相臨床試験 (計 259 例) で見られた副作用の発現頻度に基づき記載した。外国で実施した臨床試験及び国内で実施した第Ⅱ～Ⅲ相臨床試験において E2 単剤投与で見られた副作用を頻度不明として表中に記載した。</p>
下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと <b>ウェールナラ配合錠添付文書 (案)</b>					
	5%以上	1～5%未 満	1%未満	頻度不明	
生殖器	性器分泌物, 性器出血	外陰腔不快感, 子宮頸管ポリープ, 月経困難症 (性器出血時の腹痛), 女性陰部癢痒症, 膺真菌症			
乳房	乳房不快感, 乳房痛, 乳頭痛	乳房嚢胞, 乳房障害 (乳腺症)			
消化器	腹痛	腹部膨満, 便秘, 悪心, 胃炎		下痢, 腹部不快感	
精神神経系		頭痛, 浮動性めまい	感覚減退 (四肢のしびれ感等), 不眠症		
循環器		血圧上昇	動悸		
電解質代謝			浮腫		
内分泌・代謝系		TSH 増加		血中トリグリセリド増加	
筋・骨格系		背部痛		筋骨格硬直 (肩又は手のこわばり等)	
皮膚			湿疹		
その他		倦怠感			

Nihon Schering K.K.

添付文書 (案)					設定根拠
<b>ジュリナ錠 0.5mg 添付文書 (案)</b>					<b>【ジュリナ錠 0.5mg】</b> 国内で実施した第Ⅱ～Ⅲ相臨床試験 (計 215 例) で見られた副作用の発現頻度に基づき記載した。 国内で実施した第Ⅱ～Ⅲ相臨床試験においてウェールナラ配合錠 (E2/LNG 配合剤) 投与で見られた副作用を頻度不明として表中に記載した。
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	
生殖器	性器分泌物	性器出血	外陰腔不快感, 子宮頸管ポリープ	月経困難症 (性器出血時の腹痛), 女性陰部痒痒症, 陰真菌症	
乳房	乳房不快感	乳房痛, 乳頭痛		乳房嚢胞, 乳房障害 (乳腺症)	
消化器		腹部膨満, 腹痛, 悪心	便秘, 腹部不快感, 下痢, 胃炎		
精神神経系		浮動性めまい	頭痛, 不眠症, 感覚減退 (四肢のしびれ感等)		
循環器			血圧上昇, 動悸		
電解質代謝		浮腫			
内分泌・代謝系		血中トリグリセリド増加	TSH 増加		
筋・骨格系		背部痛, 筋骨格硬直 (肩又は手のこわばり等)			
皮膚			湿疹		
その他				倦怠感	

Nihon Schering K.K.

添付文書 (案)	設定根拠
<p><b>5. 高齢者への投与</b></p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているの で、患者の状態を観察しながら慎重に投与す ること。なお、本剤は、75歳を超える高齢者 での使用経験はない。</p>	<p>国内試験で閉経後骨粗鬆症患者に本剤投与後、エ ストラジオール及びレボノルゲストレルの血中濃 度に年齢 (48~73歳) による違いは認められて いない。</p> <p>国内臨床試験において、高齢者 (65歳以上) 又 は閉経10年以上経過した被験者で、主として乳 房症状 (乳房不快感, 乳房痛) や生殖器症状 (帯 下, 性器出血) などの副作用発現率が高年齢層に 高い傾向が示されている。しかしながら、高齢者 で見られた副作用の種類及び重症度は低年齢層と ほぼ同様であり、副作用発現に注意して本剤を使 用することにより確実な骨密度増加効果が期待で きることから、本剤の使用を制限する必要はない。</p> <p>一方、75歳以上の被験者は本剤の臨床試験に含 まれておらず安全性を評価していないことから、 75歳を超える高齢者での使用経験はないことを 記載した。</p>

Nihon Schering K.K.

添付文書 (案)	設定根拠
<p><b>6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与</b></p>	
<p>(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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。卵胞ホルモン剤を妊娠マウスに投与した場合、児の成長後、膈上皮及び子宮内膜の癌性変化を示唆する結果が報告されている。また新生児に投与した場合、児の成長後膈上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。〕</p> <p>(2) 授乳中の女性には使用しないこと。〔ヒトにおいて、母乳中への移行が報告されている。〕</p>	<p>類薬の使用上の注意を参考に記載した。妊婦, 産婦, 授乳婦等を対象とした試験を実施していないため, 平成9年4月25日薬発第607号通知に基づいた。</p> <p>動物またはヒトで本薬の乳汁中移行が報告されている。</p>
<p><b>7. 適用上の注意</b></p>	
<p>薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 〔PTPシートの誤飲により, 硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し, 更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている〕</p>	<p>本剤はPTP包装の経口用製剤であることから, 投与時の注意を具体的に示した。</p>
<p><b>8. その他の注意</b></p>	
<p>(1) ホルモン補充療法 (HRT) と子宮内膜癌の危険性 卵胞ホルモン剤を長期間 (約1年以上) 使用した閉経期以降の女性では, 子宮内膜癌になる危険性が対照群の女性と比較して高く, この危険性は, 使用期間に相関して上昇し (1~5年間で2.8倍, 10年以上で9.5倍), 黄体ホルモン剤の併用により抑えられる (対照群の女性と比較して0.8倍) との疫学調査の結果が報告されている。</p>	<p>卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意 (使用上の注意の改訂指示 H20.9.19 付) に基づき記載した。 子宮内膜は卵胞ホルモンの作用により増殖し, 黄体ホルモンの作用により分化することが知られている。外因性に卵胞ホルモンをを投与することにより, 卵胞ホルモン優位の状態が持続すると子宮内膜の分化機能に異常が起こり, 子宮内膜癌が発生する可能性がある。しかし, 卵胞ホルモンの子宮内膜への生物作用に拮抗する黄体ホルモンを併用することにより子宮内膜癌の発生率が低下し, 卵胞ホルモンによる子宮内膜癌の発生を防止できることが知られている。E2/LNG 配合剤を2年間投与した国内臨床試験において, 子宮内膜過形成の発現は認められなかった。</p>
<p>(2) HRT と乳癌の危険性</p>	<p>卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意 (使用上の注意の改訂指示 H20.9.19 付) に基づき記載した。</p>


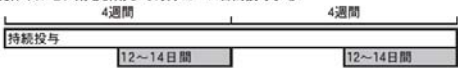
Nihon Schering K.K.

添付文書 (案)	設定根拠
<p>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. 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.</p>	<p>米国で実施された結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロン配合剤の大規模無作為化臨床試験の結果報告に基づいた.</p>
<p>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.</p>	<p>英国で実施された類薬の大規模疫学調査の結果報告に基づいた.</p>
<p>(3) HRT と冠動脈性心疾患の危険性 米国における WHI 試験の結果, 結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では, 冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して高い傾向にあり, 特に服用開始 1 年後では有意に高くなる (ハザード比: 1.81) との報告がある. 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.</p>	<p>卵胞ホルモン剤に共通の使用上の注意 (使用上の注意の改訂指示 H20.9.19 付) に基づき記載した. 米国で実施された結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロン配合剤の大規模無作為化臨床試験, 並びに結合型エストロゲンの大規模無作為化臨床試験の結果報告に基づいた. WHI 試験のサブ解析において閉経から HRT 開始までの期間が冠動脈性心疾患の危険性に影響することが示唆されています.</p>
<p>(4) HRT と脳卒中の危険性 米国における WHI 試験の結果, 結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では, 脳卒中 (主として脳梗塞) の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる (ハザード比: 1.31) との報告がある. 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.</p>	<p>8. (3) の項に同じ</p>

Nihon Schering K.K.

添付文書 (案)	設定根拠
<p>(5) HRT と認知症の危険性            米国における 65 歳以上の閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験 (WHI memory study (WHIMS)) の結果, 結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では, アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる (ハザード比: 2.05) との報告がある. 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.</p>	<p>8. (3) の項に同じ</p>
<p>(6) 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.            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.</p>	<p>卵巣ホルモン剤に共通の使用上の注意 (使用上の注意の改訂指示 H20. 9. 19 付) に基づき記載した.            疫学調査及び米国で実施された結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロン配合剤の大規模無作為化臨床試験の結果報告に基づいた.</p>
<p>(7) 卵巣ホルモン剤の長期投与により, 肝腫瘍が発生したとの報告がある.</p>	<p>外国で類薬の長期投与により肝腫瘍が発生したとの報告があることから, 本剤においても記載した.</p>
<p>(8) 高用量の卵巣ホルモン剤の投与により, プロラクチン分泌性の下垂体腫瘍 (プロラクチノーマ) が増大したとの報告がある.</p>	<p>外国で高用量の類薬によりプロラクチン分泌性の下垂体腫瘍 (プロラクチノーマ) の増大を促進したとの報告があることから, 本剤においても記載した.</p>
<p>(9) HRT と胆嚢疾患の危険性            米国における WHI 試験の結果, 結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において, 胆嚢疾患になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる (ハザード比: 1.59) との報告がある. 並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果, 結合型エストロゲン単独投与群では, 胆嚢疾患になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる (ハザード比: 1.67) との報告がある.</p>	<p>米国で実施された結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロン配合剤の大規模無作為化臨床試験, 並びに結合型エストロゲンの大規模無作為化臨床試験の結果報告に基づいた.</p>

Nihon Schering K.K.

添付文書 (案)	設定根拠
<p><b>ジュリナ錠 0.5mg の添付文書 (案) のみ記載した項目</b></p> <p>(2) 黄体ホルモン剤の併用投与については、以下のいずれかの方法で行うことが望ましい。</p> <p>&lt;参考&gt;</p> <div data-bbox="119 591 659 880" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>① 持続的投与 連続して本剤と黄体ホルモン剤を投与する。</p>  <p>② 周期的投与 黄体ホルモン剤を併用して毎月12~14日間投与する。</p>  <p><input type="checkbox"/> : エストロゲン製剤の投与期間    <input checked="" type="checkbox"/> : 黄体ホルモン製剤の投与期間</p> </div>	<p>子宮を摘出していない患者の場合、本剤を単独投与で用いることは子宮内膜癌予防の見地から望ましくないため、参考として黄体ホルモンの一般的な投与方法を記載した。</p>

# (案)

2008 年 月作成 (新様式第 1 版)

経口エストラジオール・プロゲステン配合  
閉経後骨粗鬆症治療剤

日本標準商品分類番号 872482

貯法：室温保存  
使用期限：外箱に表示

指定医薬品  
処方せん医薬品<sup>注)</sup>

## ウェールナラ配合錠

(エストラジオール・レボノルゲストレル錠)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	



Wellnara®

D1

### ■禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1) エストロゲン依存性腫瘍 (例えば乳癌, 子宮内膜癌) 及びその疑いのある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある.]
- (2) 乳癌の既往歴のある患者 [乳癌が再発するおそれがある.]
- (3) 血栓性静脈炎や肺塞栓症のある患者, 又はその既往歴のある患者 [エストロゲンは凝固因子を増加させ, 血栓形成傾向を促進するとの報告がある.]
- (4) 動脈性の血栓塞栓疾患 (例えば, 冠動脈性心疾患, 脳卒中) 又はその既往歴のある患者 [「その他の注意」の項参照]
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照]
- (6) 重篤な肝障害のある患者 [代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため, 症状が増悪することがある.]
- (7) 診断の確定していない異常性器出血のある患者 [出血が子宮内膜癌による場合は, 癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある.]
- (8) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### ■組成・性状

販売名	ウェールナラ配合錠
成分・含量	1錠中, エストラジオール1mg 及びレボノルゲストレル 0.04mg 含有
添加物	乳糖水和物, トウモロコシデンプン, アルファ化デンプン, ポビドン, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, マクロゴール 6000, タルク, 酸化チタン, 三酸化鉄
色・剤形	淡赤色のフィルムコーティング錠
外形 (識別コード)	
直径 (mm)	6
厚さ (mm)	2.85
重さ (mg)	82

### ■効能・効果

閉経後骨粗鬆症

### ■用法・用量

通常, 成人に対し 1 日 1 錠を経口投与する.

### ■用法・用量に関連する使用上の注意

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

### ■使用上の注意

#### 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝障害のある患者 [肝障害を悪化させることがある.]
- (2) 子宮内膜症のある患者 [症状が増悪するおそれがある.]
- (3) 子宮筋腫を有する患者 [子宮筋腫の発育を促進するおそれがある.]
- (4) 高血圧, 心疾患, 腎疾患, 又はその既往歴のある患者 [エストロゲンの過量投与では体液貯留を来し, これらの疾患を悪化させるおそれがある.]
- (5) 片頭痛, てんかんの患者 [症状を悪化させることがあるので, 観察を十分に行うこと.]
- (6) 糖尿病患者 [耐糖能を低下させるおそれがあるため, 十分管理を行いながら使用すること.]
- (7) 乳癌家族素因が強い患者, 乳房結節のある患者, 乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者 [症状を悪化させるおそれがある.]
- (8) 術前又は長期臥床状態の患者 [血液凝固能が亢進され, 心血管系の副作用の危険性が高くなる可能性がある.]
- (9) 全身性エリテマトーデスの患者 [症状を悪化させるおそれがある.]

(10) ポルフィリン症の患者[症状を悪化させるおそれがある.]

(11) 重篤な高トリグリセリド血症の患者[急性膵炎を発症するおそれがある.]

## 2. 重要な基本的注意

(1) 外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、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。（「その他の注意」の項参照）

(2) 投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診を行い、投与開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診（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）を行うこと。

(3) 投与初期に性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、頻発する場合又は持続する場合には、必要に応じて子宮内膜検査を行うこと。

(4) 本剤の服用により、血栓症があらわれることがあるので、次のような症状・状態があらわれた場合は投与を中止すること。また、患者に対しては次のような症状・状態が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。

1) 下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢の麻痺等）、急性視力障害等

2) 血栓症のリスクが高まる状態  
体を動かせない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等

(5) 他のホルモン補充療法から本剤に切り替える場合、周期的投与方法では治療周期の最終日以降、また逐次的投与方法では休薬の後、本剤の投与を開始すること。

(6) 本剤は、子宮のない患者には使用しないこと。

## 3. 相互作用

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

**併用注意**（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等 イミダゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール等 トリアゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等	本剤の血中濃度が増加し、作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害することにより、本剤の代謝を阻害すると考えられる。
リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が減少し、作用が减弱されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導することにより、本剤の代謝を促進すると考えられる。

## 4. 副作用

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

### (1) 重大な副作用

**静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎**（頻度不明）：静脈血栓塞栓症や血栓性静脈炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

### (2) 重大な副作用（類薬）

**アナフィラキシー様症状**：アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

### (3) その他の副作用

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

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
生殖器	性器分泌物, 性器出血	外陰腫不快感, 子宮頸管ポリープ, 月経困難症(性器出血時の腹痛), 女性陰部瘙癢症, 膺真菌症		
乳房	乳房不快感, 乳房痛, 乳頭痛	乳房嚢胞, 乳房障害(乳腺症)		
消化器	腹痛	腹部膨満, 便秘, 悪心, 胃炎		下痢, 腹部不快感
精神神経系		頭痛, 浮動性めまい	感覚減退(四肢のしびれ感等), 不眠症	
循環器		血圧上昇	動悸	
電解質代謝			浮腫	
内分泌・代謝系		TSH 増加		血中トリグリセリド増加
筋・骨格系		背部痛		筋骨格硬直(肩又は手のこわばり等)
皮膚			湿疹	
その他		倦怠感		

### 5. 高齢者への投与

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

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。卵胞ホルモン剤を妊娠マウスに投与した場合、児の成長後膈上皮及び子宮内膜の癌性変化を示唆する結果が報告されている。また新生児に投与した場合、児の成長後膈上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。〕

(2) 授乳中の女性には使用しないこと。〔ヒトにおいて、母乳中への移行が報告されている。〕

### 7. 適用上の注意

**薬剤交付時:** PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔

をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

### 8. その他の注意

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

(2) HRTと乳癌の危険性

1) 米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験(Women's Health Initiative (WHI)試験)の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:1.24)との報告がある<sup>2)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意差はない(ハザード比:0.80)との報告がある<sup>3),4)</sup>。

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

(3) HRTと冠動脈性心疾患の危険性

米国におけるWHI試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して高い傾向にあり、特に服用開始1年後では有意に高くなる(ハザード比:1.81)との報告がある<sup>6)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して有意差はない(ハザード比:0.91)との報告がある<sup>3)</sup>。

(4) HRTと脳卒中の危険性

米国におけるWHI試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、脳卒中(主として脳梗塞)の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:1.31)との報告がある<sup>7)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、脳卒中(主として脳梗塞)の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:1.37)との報告がある<sup>3),8)</sup>。

(5) HRT と認知症の危険性  
 米国における 65 歳以上の閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験 (WHI Memory Study (WHIMS)) の結果, 結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では, アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる (ハザード比: 2.05) との報告がある<sup>9)</sup>. 並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果, 結合型エストロゲン単独投与群では, アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意ではないが, 高い傾向がみられた (ハザード比: 1.49) との報告がある<sup>10)</sup>.

(6) 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>11), 12), 13)</sup>.
- 2) 米国における WHI 試験の結果, 結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において, 卵巣癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意ではないが, 高い傾向がみられた (ハザード比: 1.58) との報告がある<sup>14)</sup>.

(7) 卵巣ホルモン剤の長期投与により, 肝腫瘍が発生したとの報告がある.

(8) 高用量の卵巣ホルモン剤の投与により, プロラクチン分泌性の下垂体腫瘍 (プロラクチノーマ) が増大したとの報告がある.

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

## ■薬物動態

### 単回投与<sup>16)</sup>

閉経後の健康女性 10 例に, エストラジオール (E2) 1.0mg 及びレボノルゲストレル (LNG) 0.04mg を併用して単回経口投与したとき, E2 は経口投与後 2 時間以内に速やかに吸収され, 血漿中 E2 濃度は投与 6~8 時間後に血漿中最大薬物濃度 (C<sub>max</sub>) に達した. その後 12 時間後までその血漿中濃度はほぼ一定であった. 血漿中 E2 濃度は投与 48 時間後には, ほぼ投与前値まで減少した. また, 血漿中エストロン (E1) 濃度の経時的変化は E2 で認められたものと類似していた. 血漿中 LNG 濃度は投与 1 時間後に血漿中最大薬物濃度 (C<sub>max</sub>) に達し, その後二相性の消失を示した.

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

測定物質	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC(0-48h) (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
E2 (9 例)	32.4 ± 7.5	7.3 ± 2.9	0.82 ± 0.22	18.0 ± 6.2
E1 (9 例)	209.4 ± 56.6	7.3 ± 2.5	4.49 ± 1.44	13.2 ± 5.2
LNG (10 例)	1210 ± 490	1.1 ± 0.4	7.7 ± 5.6	39.1 ± 19.7

算術平均値 ± 標準偏差

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

### 反復投与<sup>17)</sup>

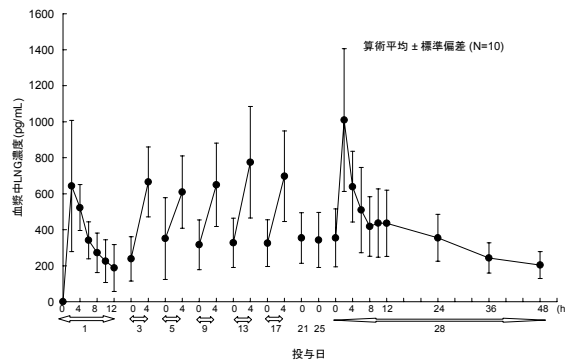
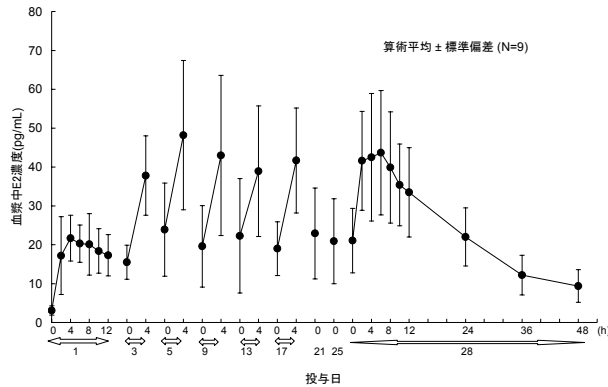
閉経後の健康女性 10 例にエストラジオール (E2) 1.0mg 及びレボノルゲストレル (LNG) 0.04mg を併用して 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき, 血漿中 E2 濃度は投与開始後第 5 日目までに定常状態に達し, 定常状態の E2 の血漿中平均トラフ濃度は約 20pg/mL であった. 28 日間反復経口投与した場合の E2 の蓄積係数は約 2 であった. 血漿中エストロン (E1) 濃度は, 血漿中 E2 の 6~7 倍の濃度で, E2 と類似した血漿中濃度推移を示した. 血清中 LNG 濃度は投与開始後第 5 日目までに定常状態に達し, 定常状態下の LNG の血清中平均トラフ濃度は約 330pg/mL であった. 28 日間反復経口投与した場合の LNG の蓄積係数は約 2 であった.

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

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

算術平均値 ± 標準偏差

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



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

**■臨床成績**

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

**表. 腰椎骨密度の変化率 (%)**

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

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

子宮内膜組織診を1年間投与後に実施した 118 例、2 年間投与後に実施した 76 例に、子宮内膜増殖症は認められなかった。投与1年後の発現率は 0.0% (95%信頼区間: 0.0~3.1) であった。また、投与前に 1.87mm であ

った平均子宮内膜厚は、1 年後には 2.75mm (N=98) , 2 年後には 3.04mm (N=88) に増加した。

**■薬効薬理**

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

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

**■有効成分に関する理化学的知見**

	エストラジオール	レボノルゲストレル
構造式		
一般名 (JAN)	エストラジオール (Estradiol)	レボノルゲストレル (Levonorgestrel)
化学名	Estra-1, 3, 5(10)-triene-3, 17β-diol	(-)-13-Ethyl-17-hydroxy-18, 19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-one
分子式	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>
分子量	272.38	312.45
融点	175~180℃	235~241℃
性状	本品は白色~微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、おいはない。 本品は 1, 4-ジオキサン又は N, N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は硫酸に溶ける。本品は吸湿性である。	本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品はテトラヒドロフラン又はクロロホルムにやや溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、エタノール (99.5)、アセトン又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

## ■包装

錠剤

PTP 包装 140 錠 (28 錠×5) , 280 錠 (28 錠×10)

## ■主要文献

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

## ■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・学術情報

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

## ■バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談

フリーダイヤル 0120-106-398

製造販売元(輸入) バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田二丁目4番9号

(案)

2008年 月改訂(第〇版)

経口エストラジオール製剤

日本標準商品分類番号 872473

貯法：室温保存  
使用期限：外箱に表示

指定医薬品  
処方せん医薬品<sup>注)</sup>

ジュリナ<sup>®</sup>錠 0.5mg  
(エストラジオール錠)

承認番号	22000AMX01595
薬価収載	2008年6月
販売開始	
効能追加	
国際誕生	2008年4月



Julina<sup>®</sup>0.5mg

■禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1) エストロゲン依存性腫瘍 (例えば乳癌, 子宮内膜癌) 及びその疑いのある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある.]
- (2) 乳癌の既往歴のある患者 [乳癌が再発するおそれがある.]
- (3) 血栓性静脈炎や肺塞栓症のある患者, 又はその既往歴のある患者 [エストロゲンは凝固因子を増加させ, 血栓形成傾向を促進するとの報告がある.]
- (4) 動脈性の血栓塞栓疾患 (例えば, 冠動脈性心疾患, 脳卒中) 又はその既往歴のある患者 [「その他の注意」の項参照]
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照]
- (6) 重篤な肝障害のある患者 [代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため, 症状が増悪することがある.]
- (7) 診断の確定していない異常性器出血のある患者 [出血が子宮内膜癌による場合は, 癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある.]
- (8) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■効能・効果

- 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状  
血管運動神経症状 (Hot flush 及び発汗), 膈萎縮症状
- 閉経後骨粗鬆症

■用法・用量

● 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状

通常, 成人に対しエストラジオールとして1日1回0.5mgを経口投与する.  
なお, 増量する場合は, エストラジオールとして1日1回1.0mgを経口投与することができる.




● 閉経後骨粗鬆症

通常, 成人に対しエストラジオールとして1日1回1.0mgを経口投与する.

用法・用量に関連する使用上の注意

閉経後骨粗鬆症に対して本剤を投与する場合, 投与後6カ月~1年後に骨密度を測定し, 効果が認められない場合には投与を中止し, 他の療法を考慮すること.

■組成・性状

販売名	ジュリナ錠 0.5mg
成分・含量	1錠中, エストラジオール 0.5mg 含有
添加物	乳糖水和物, トウモロコシデンプン, アルファー化デンプン, ポビドン, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, マクロゴール 6000, タルク, 酸化チタン, 黄色三二酸化鉄, 三二酸化鉄
色・剤形	明るい灰黄色のフィルムコーティング錠
外形 (識別コード)	  
直径 (mm)	6
厚さ (mm)	2.85
重さ (mg)	82

■使用上の注意

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝障害のある患者 [肝障害を悪化させることがある.]
- (2) 子宮内膜症のある患者 [症状が増悪するおそれがある.]
- (3) 子宮筋腫を有する患者 [子宮筋腫の発育を促進するおそれがある.]
- (4) 高血圧, 心疾患, 腎疾患, 又はその既往歴のある患者 [エストロゲンの過量投与では体液貯留を来し, これらの疾患を悪化させるおそれがある.]

- (5) 片頭痛，てんかんのある患者[症状を悪化させることがあるので，観察を十分に行うこと。]
- (6) 糖尿病患者[耐糖能を低下させるおそれがあるので，十分管理を行いながら使用すること。]
- (7) 乳癌家族素因が強い患者，乳房結節のある患者，乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- (8) 術前又は長期臥床状態の患者[血液凝固能が亢進され，心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。]
- (9) 全身性エリテマトーデスの患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- (10) ポルフィリン症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- (11) 重篤な高トリグリセリド血症の患者[急性膵炎を発症するおそれがある。]

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 外国において，卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では，乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり，その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので，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。（「その他の注意」の項参照）
- (2) 投与前に病歴，家族素因等の問診，乳房検診並びに婦人科検診を行い，投与開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診（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）を行うこと。
- (3) 投与初期に性器出血が発現した場合，通常は投与継続中に消失するが，頻発する場合又は持続する場合には，必要に応じて子宮内膜検査を行うこと。
- (4) 本剤の服用により，血栓症があらわれることがあるので，次のような症状・状態があらわれた場合は投与を中止すること。また，患者に対しては次のような症状・状態が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう，あらかじめ説明すること。
  - 1) 下肢の疼痛・浮腫，突然の呼吸困難，息切れ，胸痛，中枢神経症状（めまい，意識障害，四肢の麻痺等），急性視力障害等
  - 2) 血栓症のリスクが高まる状態  
体を動かさない状態，顕著な血圧上昇がみられた場合等

- (5) 子宮を有する女性に投与する場合は，子宮内膜癌予防の見地から黄体ホルモンの併用が原則である。（「その他の注意」（1）の項参照）
- (6) 他のホルモン補充療法から本剤に切り替える場合，周期的投与方法では治療周期の最終日以降，また逐次的投与方法では休薬の後，本剤の投与を開始すること。

**3. 相互作用**

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

**併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等 マクロライド系 抗生物質 エリスロマイシン等 イミダゾール系 抗真菌剤 ケトコナゾール等 トリアゾール系 抗真菌剤 イトラコナゾール等	本剤の血中濃度が増加し，作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害することにより，本剤の代謝を阻害すると考えられる。
リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が減少し，作用が減弱されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導することにより，本剤の代謝を促進すると考えられる。

**4. 副作用**

＜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国内試験において，エストラジオール 0.5mg あるいは 1.0mg 投与した総症例 143 例中 44 例 (30.8%) に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は，性器分泌物 24 例 (16.8%)，乳房不快感 9 例 (6.3%)，腹痛 7 例 (4.9%)，性器出血 6 例 (4.2%)，腹部膨満 6 例 (4.2%) 等であった。（承認時）

＜閉経後骨粗鬆症＞

閉経後骨粗鬆症に対する国内試験において，総症例 56 例中 34 例 (60.7%) に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は，乳房不快感 12 例 (21.4%)，乳頭痛 8 例 (14.3%)，性器分泌

物 5 例 (8.9%)，乳房痛 5 例 (8.9%) 等であった。  
(効能追加承認申請時)

### (1) 重大な副作用

**静脈血栓塞栓症，血栓性静脈炎** (頻度不明)：静脈血栓塞栓症や血栓性静脈炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には使用を中止し，適切な処置を行うこと。

### (2) 重大な副作用 (類薬)

**アナフィラキシー様症状**：アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には使用を中止し，適切な処置を行うこと。

### (3) その他の副作用

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

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
生殖器	性器分泌物	性器出血	外陰陰不快感，子宮頸管ポリープ	月経困難症 (性器出血時の腹痛)，女性陰部痒痒症，膣真菌症
乳房	乳房不快感	乳房痛，乳頭痛		乳房嚢胞，乳房障害 (乳腺症)
消化器		腹部膨満，腹痛，悪心	便秘，腹部不快感，下痢，胃炎	
精神神経系		浮動性めまい	頭痛，不眠症，感覚減退 (四肢のしびれ感等)	
循環器			血圧上昇，動悸	
電解質代謝		浮腫		
内分泌・代謝系		血中トリグリセリド増加	TSH 増加	
筋・骨格系		背部痛，筋骨格硬直 (肩又は手のこわばり等)		
皮膚			湿疹	
その他				倦怠感

## 5. 高齢者への投与

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

## 6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。卵胞ホルモン剤を妊娠マウスに投与した場合，児の成長後腫上皮及び子宮内膜の癌性変化を示唆する結果が報告されている。また新

生児に投与した場合，児の成長後腫上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。]

- (2) 授乳中の女性には使用しないこと。[ヒトにおいて，母乳中への移行が報告されている。]

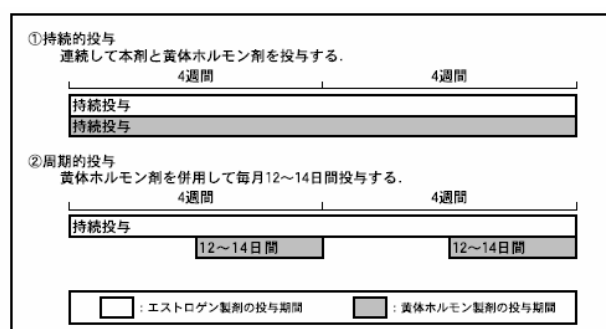
## 7. 適用上の注意

**薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている]

## 8. その他の注意

- (1) ホルモン補充療法 (HRT) と子宮内膜癌の危険性  
卵胞ホルモン剤を長期間 (約 1 年以上) 使用した閉経期以降の女性では，子宮内膜癌になる危険性が対照群の女性と比較して高く，この危険性は，使用期間に相関して上昇し (1~5 年間で 2.8 倍，10 年以上で 9.5 倍)，黄体ホルモン剤の併用により抑えられる (対照群の女性と比較して 0.8 倍) との疫学調査の結果が報告されている<sup>1)</sup>。
- (2) 黄体ホルモン剤の併用投与については，以下のいずれかの方法で行うことが望ましい。

<参考>



### (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>2)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果，結合型エストロゲン単独投与群では，乳癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意差はない (ハザード比：0.80) との報告がある<sup>3),4)</sup>。
- 2) 英国における疫学調査 (Million Women Study (MWS)) の結果，卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用している女性では，乳癌になる危険性が対照群と比較して有意に高くなり (2.00 倍)，この危険性は，併用期間が長期

になるに従って高くなる(1年未満:1.45倍, 1~4年:1.74倍, 5~9年:2.17倍, 10年以上:2.31倍)との報告がある<sup>5)</sup>。

- (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>6)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果, 結合型エストロゲン単独投与群では, 冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して有意差はない(ハザード比:0.91)との報告がある<sup>3)</sup>。
- (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>7)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果, 結合型エストロゲン単独投与群では, 脳卒中(主として脳梗塞)の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:1.37)との報告がある<sup>3), 8)</sup>。
- (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>9)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果, 結合型エストロゲン単独投与群では, アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意ではないが, 高い傾向が見られた(ハザード比:1.49)との報告がある<sup>10)</sup>。
- (7) HRTと卵巣癌の危険性
- 1) 卵胞ホルモン剤を長期間使用した閉経期以降の女性では, 卵巣癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなるとの疫学調査の結果が報告されている<sup>11, 12, 13)</sup>。
  - 2) 米国におけるWHI試験の結果, 結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において, 卵巣癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意ではないが, 高い傾向がみられた(ハザード比:1.58)との報告がある<sup>14)</sup>。
- (8) 卵胞ホルモン剤の長期投与により, 肝腫瘍が発生したとの報告がある。
- (9) 高用量の卵胞ホルモン剤の投与により, プロラクチン分泌性の下垂体腫瘍(プロラクチノーマ)が増大したとの報告がある。

(10) 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>15)</sup>。

■薬物動態  
単回投与<sup>16)</sup>

閉経後の健康女性10例に, エストラジオール(E2)1.0mgを単回経口投与したとき, E2は経口投与後2時間以内に速やかに吸収され, 血漿中E2濃度は投与後6~8時間後に血漿中最大薬物濃度(C<sub>max</sub>)に達した。その後12時間後までその血漿中濃度はほぼ一定であった。血漿中E2濃度は投与48時間後には, ほぼ投与前値まで減少した。また, 血漿中エストロン(E1)濃度の経時的変化はE2で認められたものと類似していた。

E2 1.0mgを単回経口投与したときの血漿中E2及びE1の薬物動態学的パラメータ

測定物質	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC(0-48h) (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
E2(10例)	37.2±13.0	8.1±6.9	1.01±0.49	23.9±10.7
E1(10例)	193.1±72.0	4.8±2.5	4.22±1.55	17.2±6.8

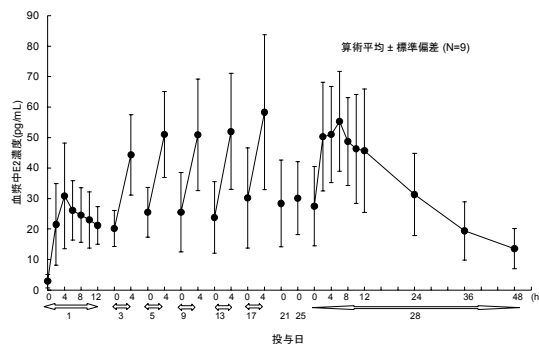
算術平均値±標準偏差

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間,

AUC: 血漿中濃度曲線下面積, t<sub>1/2</sub>: 消失半減期

反復投与<sup>17)</sup>

閉経後の健康女性9例にエストラジオール(E2)1.0mgを1日1回28日間反復経口投与したとき, 血漿中E2濃度は投与開始後第17日目までに定常状態に達し, 定常状態のE2の血漿中平均トラフ濃度は約30pg/mLであった。28日間反復経口投与した場合のE2の蓄積係数は2.2であった。血漿中エストロン(E1)濃度は, 血漿中E2の6~8倍の濃度で, E2と類似した血漿中濃度推移を示した。



E2 1.0mgを1日1回28日間反復経口投与したときの血漿中E2濃度の推移

## E2 1.0mg を反復経口投与したときの血漿中 E2 及び E1 の薬物動態学的パラメータ

	測定物質	投与第 1 日目 〈初回投与〉	投与第 28 日目 〈最終投与〉
C <sub>max</sub> [pg/mL]	E2 (9 例)	33.08 ± 16.33	57.66 ± 17.20
	E1 (9 例)	197.99 ± 57.38	485.60 ± 175.81
t <sub>max</sub> [h]	E2 (9 例)	6.22 ± 3.23	4.44 ± 1.94
	E1 (9 例)	6.22 ± 2.73	4.22 ± 1.56
AUC(0-12h) [pg-h/mL]	E2 (9 例)	276.10 ± 99.46	576.50 ± 187.02
	E1 (9 例)	1660 ± 560	4300 ± 1610

算術平均値±標準偏差

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間,

AUC: 血漿中濃度曲線下面積

更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者にエストラジオール (E2) 0.5mg及び1.0mgを1日1回, 8週間反復経口投与したとき, 平均血清中E2濃度は0.5mg投与群(72例)で投与前値(3.10pg/mL)から投与8週後(又は中止時)で21.41pg/mL, 1.0mg投与群(71例)で投与前値(2.25pg/mL)から44.95pg/mLに上昇した<sup>18)</sup>.

### ■臨床成績

更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者211例にプラセボ, エストラジオール0.5mg及び1.0mgを1日1回, 8週間反復経口投与した無作為化二重盲検試験において, 投与8週後(又は中止時)の血管運動神経症状(Hot flush, 発汗)及び腔乾燥感の各症状は, プラセボに比して0.5mg群及び1.0mg群で有意に改善した。また, 投与8週後(又は中止時)のHot flushの1日平均回数の投与前値からの減少率は, 0.5mg群で79.6%, 1.0mg群で82.5%であり, プラセボ群の57.9%と比して有意差が認められた<sup>18)</sup>.

自然閉経又は両側卵巣摘出に伴う骨粗鬆症患者 309 例(子宮摘出例を含む)を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験(基礎治療薬としてカルシウム500mg, ビタミンD3 200IU/日を全例投与)において, エストラジオール1.0mg含有製剤を投与した患者(下表脚注参照)の腰椎骨密度はプラセボ対照群に比して有意に増加した(下表参照)。骨代謝マーカーは閉経前女性の基準値内に回復し, 最小有意変化を超える投与前からの変化率を示した<sup>19)</sup>。

表. 腰椎骨密度の変化率 (%)

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

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

### ■薬効薬理

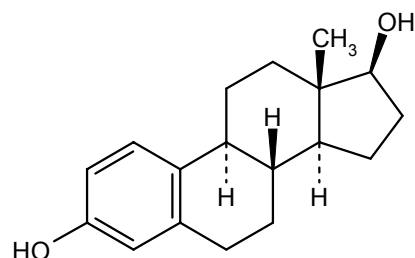
- E2 は腔上皮の角化, 腔及び子宮のシアル酸含有量の減少, 腔及び子宮重量の増加を引き起こし,

黄体化ホルモンや卵胞刺激ホルモンの分泌や排卵及び着床を抑制した。

- 卵巣機能の急激な低下に伴いエストロゲンの分泌が低下すると, エストロゲン依存性の機能及び組織の変化が引き起こされる。この持続的なエストロゲン低下による障害の代表的なものとして, のぼせ, 発汗などがあげられる。本剤はE2を経口投与することにより血中エストロゲン濃度を上昇させ, これらの症状を軽減させる。
- ラットに卵巣摘出手術日からエストラジオール1.5µg/kg/日を28日間皮下投与したとき, エストラジオールは卵巣摘出による脛骨海綿骨骨密度の減少に対して予防効果を示した<sup>20)</sup>。
- ラットに卵巣摘出手術日からエストラジオール4µg/kg/日を28日間皮下投与したとき, エストラジオールは卵巣摘出による脛骨海綿骨骨密度の減少に対して予防効果を示した<sup>21)</sup>。
- 卵巣摘出29日後のラットにエストラジオール5µg/kg/日を24週間皮下投与したとき, エストラジオールは卵巣摘出による脛骨及び腰椎海綿骨骨密度の減少に対して治療効果を示した<sup>22)</sup>。

### ■有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: エストラジオール (Estradiol)

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

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

分子量: 272.38

融点: 175~180°C

性状: 本品は白色~微黄色の結晶又は結晶性の粉末で, においはない。

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

### ■包装

錠剤

0.5mg PTP包装 140錠(28錠×5), 280錠(28錠×10)

### ■主要文献

- Grady, D., et al.: Obstet. Gynecol. 85 (2), 304 (1995)

- 2) Chlebowski R. T., et al. : JAMA **289** (24), 3243 (2003)
- 3) Anderson, G. L., et al. : JAMA **291** (14), 1701 (2004)
- 4) Stefanick, M. L., et al. : JAMA **295** (14), 1647 (2006)
- 5) Beral, V. et al. : Lancet **362** (9382), 419 (2003)
- 6) Manson, J. E., et al. : New Engl. J. Med. **349** (6), 523 (2003)
- 7) Wassertheil-Smoller, S., et al. : JAMA **289** (20), 2673 (2003)
- 8) Hendrix S. L. et al. : Circulation **113** (20), 2425 (2006)
- 9) Shumaker, S. A., et al. : JAMA **289** (20), 2651 (2003)
- 10) Shumaker, S. A., et al. : JAMA **291** (24), 2947 (2004)
- 11) Rodriguez, C., et al. : JAMA **285** (11), 1460 (2001)
- 12) Lacey, J. V. Jr., et al. : JAMA **288** (3), 334 (2002)
- 13) Beral, V., et al. : Lancet **369** (9574), 1703 (2007)
- 14) Anderson, G.L., et al. : JAMA **290** (13), 1739 (2003)
- 15) Cirillo D. J. et al. : JAMA **293** (3), 330 (2005)
- 16) 金子真紀：バイエル薬品社内資料 [薬物動態 (単回投与)] (1995)
- 17) 長澤俊樹：バイエル薬品社内資料 [薬物動態 (反復投与)] (2000)
- 18) 小嶋祐子：バイエル薬品社内資料 [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二重盲検試験] (2002)
- 19) 石田小津枝：バイエル薬品社内資料 [骨粗鬆症患者を対象とした二重盲検試験] (2005)
- 20) Kollenkirchen, U : バイエル薬品社内資料 [薬効薬理] (2004)
- 21) Malmström, C : バイエル薬品社内資料 [薬効薬理] (2004)
- 22) Knauthe, R : バイエル薬品社内資料 [薬効薬理] (1998)

#### ■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・学術情報  
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

#### ■バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談  
フリーダイヤル 0120-106-398

製造販売元(輸入) バイエル薬品株式会社  
大阪市北区梅田二丁目4番9号

Nihon Schering K.K.

## 1.9 一般的名称に係る文書

Nihon Schering K.K.

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 エストラジオール

一般的名称 日本名： エストラジオール

英名： Estradiol

化学名 日本名： エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17 $\beta$ -ジオール

英名： Estra-1,3,5(10)-triene-3,17 $\beta$ -diol

### 1.9.2 レボノルゲストレルの一般的名称及び化学名

一般的名称 日本名： レボノルゲストレル

英名： Levonorgestrel

化学名 日本名： (-)-13-エチル-17-ヒドロキシ-18,19-ジノル-17 $\alpha$ -プレグナ-4-エン-20-イン-3-オン

英名： (-)-13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20-yn-3-one

本邦におけるレボノルゲストレルの一般的名称及び化学名は、1990年9月27日第8回医薬品名称調査会審議結果による。なお、levonorgestrelはINNに登録された国際一般名（r-INN）である。

Nihon Schering K.K.

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Nihon Schering K.K.

1.10 毒薬・劇薬などの指定審査資料のまとめ (案)

1.10.1 ウェールナラ配合錠

化学名・別名	エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-3, 17 β-ジオール (別名: エストラジオール) 及びその製剤	(-)-13-エチル-17-ヒドロキシ-18, 19-ジノル-17 アルファ-プレグナ-4-エン-20-イン-3-オン (別名: レボノルゲストレル) 及びその製剤												
構造式														
効能・効果	閉経後骨粗鬆症													
用法・用量	通常、成人に対し 1 日 1 錠を経口投与する。													
劇薬等の指定	該当せず													
市販名及び有効成分・分量	ウェールナラ配合錠: 1 錠中にエストラジオール 1mg, レボノルゲストレル 0.04mg 含有													
毒性	<p>エストラジオール</p> <p>急性 概略の致死量(mg/kg)                      経口投与 ラット ♀    &gt;2000</p> <p>亜急性</p> <table border="1" data-bbox="470 1187 1492 1601"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット (♀)</td> <td>4 週</td> <td>経口</td> <td>18.2</td> <td>—</td> <td>体重増加抑制, 摂餌量の減少, 赤血球パラメータの減少, 血清脂質の減少, 凝固時間 (APTT) の延長, 子宮・肝臓・副腎及び下垂体重量の増加, 子宮水腫, 黄体数減少, 膣偽妊娠様変化, 乳腺過形成, 胸腺萎縮, 肝臓脂肪変性, 副腎束状帯肥大など。</td> </tr> </tbody> </table>		動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット (♀)	4 週	経口	18.2	—	体重増加抑制, 摂餌量の減少, 赤血球パラメータの減少, 血清脂質の減少, 凝固時間 (APTT) の延長, 子宮・肝臓・副腎及び下垂体重量の増加, 子宮水腫, 黄体数減少, 膣偽妊娠様変化, 乳腺過形成, 胸腺萎縮, 肝臓脂肪変性, 副腎束状帯肥大など。
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見									
ラット (♀)	4 週	経口	18.2	—	体重増加抑制, 摂餌量の減少, 赤血球パラメータの減少, 血清脂質の減少, 凝固時間 (APTT) の延長, 子宮・肝臓・副腎及び下垂体重量の増加, 子宮水腫, 黄体数減少, 膣偽妊娠様変化, 乳腺過形成, 胸腺萎縮, 肝臓脂肪変性, 副腎束状帯肥大など。									

## Nihon Schering K.K.

毒性 (続き)						
慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット (♀)	6 箇月	経口	2.73	—	体重増加抑制, 摂餌量の減少, 赤血球パラメータの減少, 血清脂質の減少, 凝固時間 (APTT, PT) の延長, 肝臓・副腎及び下垂体重量の増加, 黄体数減少, 乳腺過形成, 副腎束状帯過形成など.
<u>レボノルゲストレル</u>						
急性						
概略の致死量 (mg/kg)			経口投与		腹腔内投与	
ラット ♂, ♀			>5000		>5000	
サル ♀			>250		—	
亜急性						
慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット (♂, ♀)	14 週	経口	0.16 0.8 4 20	4	20mg/kg で血清コレステロール及びビリルビン質量の減少, 肝重量の増加傾向並びに血液凝固系への影響が認められたが, 3 週間の休薬後に回復する可逆的な変化であった.
	サル (♀)	12 週	経口	0.005 0.05 0.5	0.05	0.5mg/kg で副腎重量減少. その他, 主薬効による変化: 性周期の異常 (全群), 卵胞閉鎖, 子宮頸・膣角化像消失, 卵巣重量減少及び体重増加 (0.05mg/kg 以上), 子宮内膜の脱落膜化 (0.5mg/kg) .
慢性						
慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	イヌ (♀)	6 箇月	経口	0.05 0.1 0.5	<0.05	全群で流涙, 性周期消失, 乳腺肥大, 陰核の赤色化と肥大, 子宮頸・膣上皮の菲薄化及び卵巣黄体欠損, 0.1mg/kg 以上で乳状膣分泌物及び体重増加, 0.5mg/kg でコレステロール値減少, 赤血球数減少など.
	イヌ (♀)	7 年	経口	0.01 0.05 0.125	<0.01	全群で乳腺分泌物減少及び卵巣成熟黄体減少, 0.05mg/kg 以上で赤色膣分泌物減少, 陰核突出, 外陰幅減少, フィブリノーゲン量増加, 卵巣重量減少など.

Nihon Schering K.K.

<p>毒性 (続き)</p>	<p>サル 10年 経口 1 -</p> <p>(♀)</p>				<p>薬剤の薬理作用による体重増加, 乳頭肥大, GOT (AST) 値上昇, 卵巣重量減少, 子宮萎縮, 卵巣黄体欠損など.</p>
<p><u>エストラジオール/レボノルゲストレル配合剤</u></p>					
<p>急性</p>					
<p>概略の致死量 (g/kg) 経口投与</p>					
<p>ラット ♀ &gt;2.0 (E2 1.8/LNG 0.18)</p>					
<p>亜急性</p>					
<p>動物種</p>	<p>投与</p>	<p>投与</p>	<p>投与量</p>	<p>無毒性量</p>	<p>主な所見</p>
<p>ラット</p>	<p>4週</p>	<p>経口</p>	<p>0.02</p>	<p>0.02</p>	<p>0.4mg/kg 以上で血清脂質の減少, ALP 活性の上昇, 肝臓の白色斑, 膾偽妊娠様変化.</p>
<p>(♀)</p>			<p>(E2 0.018/LNG 0.0018)</p>		
			<p>0.4</p>		
			<p>(E2 0.36/LNG 0.036)</p>		
			<p>20.0</p>		<p>20.0mg/kg で体重増加抑制, 摂餌量の減少, 赤血球パラメータの減少, 凝固時間 (APTT) の延長, 子宮・肝臓・副腎及び下垂体重量の増加, 子宮水腫, 黄体数減少, 胸腺萎縮, 乳腺過形成, 肝臓脂肪変性, 副腎束状帯肥大など</p>
			<p>(E2 1.8/LNG 0.18)</p>		
<p>慢性</p>					
<p>動物種</p>	<p>投与</p>	<p>投与</p>	<p>投与量</p>	<p>無毒性量</p>	<p>主な所見</p>
<p>ラット</p>	<p>6箇月</p>	<p>経口</p>	<p>0.0012</p>	<p>0.0012</p>	<p>0.06mg/kg 以上で APTT の延長, 下垂体及び副腎重量の増加, 黄体数減少.</p>
<p>(♀)</p>			<p>(E2 0.0011/LNG 0.0001)</p>		
			<p>0.06</p>		
			<p>(E2 0.054/ LNG 0.0054)</p>		
			<p>3.0</p>		<p>3.0mg/kg で, 体重増加抑制, 摂餌量の減少, 赤血球パラメータの減少, 凝固時間 (APTT, PT) の延長, 血清脂質の減少, 肝臓重量の増加, 乳腺過形成, 副腎束状帯過形成など</p>
			<p>(E2 2.730/LNG 0.273)</p>		
<p>副作用</p>	<p>副作用発現率 (臨床検査異常変動を含む)</p>				
<p>150/259=57.9%</p>					
<p>臨床症状の種類 例数 臨床検査異常変動の種類 例数</p>					
<p>乳房不快感又は乳房腫脹 61 例 TSH 増加 4 例</p>					
<p>性器出血, 子宮出血又は不正子宮出血 27 例 血圧上昇 3 例 等</p>					
<p>性器分泌物 26 例</p>					
<p>乳頭痛 13 例</p>					
<p>乳房痛 3 例 等</p>					
<p>会社</p>	<p>バイエル薬品株式会社 製剤: 輸入</p>				

Nihon Schering K.K.

1.10.2 ジュリナ錠 0.5mg

化学名・別名	エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-3, 17 β-ジオール (別名：エストラジオール) 及びその製剤																	
構造式																		
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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), 膣萎縮症状</li> <li>● 閉経後骨粗鬆症</li> </ul>																	
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状 通常, 成人に対しエストラジオールとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する. なお, 増量する場合は, エストラジオールとして 1 日 1 回 1.0mg を経口投与することができる.</li> <li>● 閉経後骨粗鬆症 通常, 成人に対しエストラジオールとして 1 日 1 回 1.0mg を経口投与する.</li> </ul>																	
劇薬等の指定	該当せず																	
市販名及び有効成分・分量	ジュリナ錠 0.5mg : 1 錠中にエストラジオール 0.5mg 含有																	
毒性	<p>急性 概略の致死量 (mg/kg)                      経口投与 ラット ♀    &gt;2000</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット (♀)</td> <td>4 週</td> <td>経口</td> <td>18.2</td> <td>—</td> <td>体重増加抑制, 摂餌量の減少, 赤血球パラメータの減少, 血清脂質の減少, 凝固時間 (APTT) の延長, 子宮・肝臓・副腎及び下垂体重量の増加, 子宮水腫, 黄体数減少, 膣偽妊娠様変化, 乳腺過形成, 胸腺萎縮, 肝臓脂肪変性, 副腎束状帯肥大など.</td> </tr> </tbody> </table>						動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット (♀)	4 週	経口	18.2	—	体重増加抑制, 摂餌量の減少, 赤血球パラメータの減少, 血清脂質の減少, 凝固時間 (APTT) の延長, 子宮・肝臓・副腎及び下垂体重量の増加, 子宮水腫, 黄体数減少, 膣偽妊娠様変化, 乳腺過形成, 胸腺萎縮, 肝臓脂肪変性, 副腎束状帯肥大など.
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見													
ラット (♀)	4 週	経口	18.2	—	体重増加抑制, 摂餌量の減少, 赤血球パラメータの減少, 血清脂質の減少, 凝固時間 (APTT) の延長, 子宮・肝臓・副腎及び下垂体重量の増加, 子宮水腫, 黄体数減少, 膣偽妊娠様変化, 乳腺過形成, 胸腺萎縮, 肝臓脂肪変性, 副腎束状帯肥大など.													

Nihon Schering K.K.

<p>毒性 (続き)</p>	<table border="1"> <tr> <th>慢性動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> <tr> <td>ラット (♀)</td> <td>6 箇月</td> <td>経口</td> <td>2.73</td> <td>—</td> <td>体重増加抑制, 摂餌量の減少, 赤血球パラメータの減少, 血清脂質の減少, 凝固時間 (APTT, PT) の延長, 肝臓・副腎及び下垂体重量の増加, 黄体数減少, 乳腺過形成, 副腎束状帯過形成など.</td> </tr> </table>	慢性動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット (♀)	6 箇月	経口	2.73	—	体重増加抑制, 摂餌量の減少, 赤血球パラメータの減少, 血清脂質の減少, 凝固時間 (APTT, PT) の延長, 肝臓・副腎及び下垂体重量の増加, 黄体数減少, 乳腺過形成, 副腎束状帯過形成など.								
慢性動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																
ラット (♀)	6 箇月	経口	2.73	—	体重増加抑制, 摂餌量の減少, 赤血球パラメータの減少, 血清脂質の減少, 凝固時間 (APTT, PT) の延長, 肝臓・副腎及び下垂体重量の増加, 黄体数減少, 乳腺過形成, 副腎束状帯過形成など.																
<p>副作用</p>	<p>副作用発現率 (臨床検査異常変動を含む) 27/88=30.7%</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>臨床症状の種類</th> <th>例数</th> <th>臨床検査異常変動の種類</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>性器分泌物</td> <td>14 例</td> <td>血中ブドウ糖減少</td> <td>1 例</td> </tr> <tr> <td>乳房不快感又は乳房腫脹</td> <td>4 例</td> <td>血圧上昇</td> <td>1 例</td> </tr> <tr> <td>腹部膨満</td> <td>4 例</td> <td>高脂血症</td> <td>1 例</td> </tr> <tr> <td>腹痛</td> <td>4 例 等</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	臨床症状の種類	例数	臨床検査異常変動の種類	例数	性器分泌物	14 例	血中ブドウ糖減少	1 例	乳房不快感又は乳房腫脹	4 例	血圧上昇	1 例	腹部膨満	4 例	高脂血症	1 例	腹痛	4 例 等		
臨床症状の種類	例数	臨床検査異常変動の種類	例数																		
性器分泌物	14 例	血中ブドウ糖減少	1 例																		
乳房不快感又は乳房腫脹	4 例	血圧上昇	1 例																		
腹部膨満	4 例	高脂血症	1 例																		
腹痛	4 例 等																				
<p>会社</p>	<p>バイエル薬品株式会社 製剤：輸入</p>																				

下線部は一部変更承認申請による追加を示す.

Nihon Schering K.K.

## 1.12 添付資料一覧

## 1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.1.1.1 (E2, Schering AG社)	変更なし	エストラジオールの名称及び構造 Estradiol / ZK 00005018 / Nomenclature and Structure of the drug substance	A32136	■■■■■	20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.2.1 (E2, Schering AG社) (3.2.S.1.1.1(E2, Schering AG社)と同じ)	変更なし	エストラジオールの名称及び構造 Estradiol / ZK 00005018 / Nomenclature and Structure of the drug substance	A32136	■■■■■	20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.1.1 (E2, Schering AG社) (3.2.P.3.1.1(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	変更なし	SH T00594B / 陳述 SH T00594B / Statement	A27234	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.1 (E2, Schering AG社)	変更なし	エストラジオールの製造工程の流れ図 (日本用) Estradiol hemihydrate / Japan / ZK 00210681 / Flow Chart of the manufacturing process	A32127	-	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.2 (E2, Schering AG社)	変更なし	エストラジオールの合成の記述 (日本用) Estradiol hemihydrate / Japan / ZK 00210681 / Description of the synthesis	A32126	-	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.1 (E2, Schering AG社)	変更なし	クリーム状エストロンの工程内管理試験方法 Estrone, creamy / ZK 00005019 / IPC Testing Standard	0010H	■■■■■	19■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.2 (E2, Schering AG社) (3.2.S.2.2.2(E2, Schering AG社)と同じ)	新規追加	エストラジオールの合成の記述 (日本用) Estradiol hemihydrate / Japan / ZK 00210681 / Description of the synthesis	A32126	-	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.1 (E2, Schering AG社) (3.2.S.2.2.2(E2, Schering AG社)と同じ)	新規追加	エストラジオールの合成の記述 (日本用) Estradiol hemihydrate / Japan / ZK 00210681 / Description of the synthesis	A32126	-	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.4.1.1 (E2, Schering AG社)	新規追加	エストラジオールの品質規格 Estradiol hemihydrate (EP and USP) / ZK00005018 / Quality Specification	K371E2D0	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.1 (E2, Schering AG社)	新規追加	エストラジオールの試験方法 Estradiol hemihydrate (EP, USP) / ZK00005018 / Testing Standard	K371E170	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.1 (E2, Schering AG社)	新規追加	類縁物質の分析法バリデーション Estradiol hemihydrate / ZK 00005018 / Report on development and validation of the analytical test methods	A04330	■■■■■	20■■■■ - 20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.2 (E2, Schering AG社)	新規追加	エタノールの分析法バリデーション Determination of the Content of Residual Solvents in Estradiolhemihydrate via GC	AE3015-4-■■	■■■■■	19■■■■ - 19■■■■ - 19■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.3 (E2, Schering AG社)	新規追加	エストラジオール1/2水和物 (EP) の液体クロマトグラフィー定量法のバリデーション Validation of the HPLC assay method for Estradiol hemihydrate (EP)	AE2-033-1-■■	■■■■■	19■■■■ - 19■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.1 (E2, Schering AG社)	新規追加	エストラジオール (ロット■■■■■) の分析証明書 Certificate of Analysis / Estradiol hemihydrate, micro 20 (EP, USP), Batch 84393170	E2 CoA #■■■■■	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.2 (E2, Schering AG社)	新規追加	エストラジオール (ロット■■■■■) の分析証明書 Certificate of Analysis / Estradiol hemihydrate, micro 20 (EP, USP), Batch 85190220	E2 CoA #■■■■■	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.3 (E2, Schering AG社)	新規追加	エストラジオール (ロット■■■■■) の分析証明書 Certificate of Analysis / Estradiol hemihydrate, micro 20 (EP, USP), Batch 86303250	E2 CoA #■■■■■	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.4 (E2, Schering AG社) (3.2.S.4.5.1 (E2, Schering AG社) と同じ)	新規追加	エストラジオールの規格の妥当性 (日本用) Estradiol / ZK00005018 / Justification of Specification (for Japan)	A40542	■■■■■	20■■■■	バイエル薬品社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5.1 (E2, Schering AG社)	新規追加	エストラジオールの規格の妥当性 (日本用) Estradiol / ZK00005018 / Justification of Specification (for Japan)	A40542	■■■■■	20■■■■	バイエル薬品社	国内	社内報告書	評価資料

## 1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.6.1 (E2, Schering AG社)	変更なし	バルク及び原薬用の袋の包装規格 Bag for Bulk and Drug Substance / Packaging Specification	4863R-A19426	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.2 (E2, Schering AG社)	変更なし	バルク及び原薬用の袋の試験方法 (包装) Bags for Bulk and Drug Substance / Testing Standard (Packaging)	A19238EP20-TS1148	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.3 (E2, Schering AG社)	変更なし	二次包装の材料の記述 Description of a Secondary Packaging Component	4930R-A19373	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.1.1 (LNG, Schering AG社) (3.2.P.3.1.1(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	変更なし	SH T00594B / 陳述 SH T00594B / Statement	A27234	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.1 (LNG, Schering AG社)	変更なし	レボノルゲストレルの製造工程の流れ図 (日本用) Levonorgestrel (THF/Methanol) (SO) / Japan / ZK 00018206 // Flow Chart of the manufacturing process	A32118	-	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.2 (LNG, Schering AG社)	変更なし	レボノルゲストレルの合成の記述 (日本用) Levonorgestrel (THF/Methanol) (SO) / Japan / ZK 00018206 / Description of the synthesis	A32120	-	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.1 (LNG, Schering AG社)	変更なし	D-Et-トリエノールの工程内管理試験方法 D-Et-trienol (SO) / ZK 46060 / IPC Testing Standard	M186B	■■■■■	19■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.2 (LNG, Schering AG社) (3.2.S.2.2.2(LNG, Schering AG社)と同じ)	新規追加	レボノルゲストレルの合成の記述 (日本用) Levonorgestrel (THF/Methanol) (SO) / Japan / ZK 00018206 / Description of the synthesis	A32120	-	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.1 (LNG, Schering AG社) (3.2.S.2.2.2(LNG, Schering AG社)と同じ)	新規追加	レボノルゲストレルの合成の記述 (日本用) Levonorgestrel (THF/Methanol) (SO) / Japan / ZK 00018206 / Description of the synthesis	A32120	-	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.4.1 (LNG, Schering AG社)	新規追加	レボノルゲストレル(ロット■■■■)の分析証明書 Certificate of Analysis / Levonorgestrel, micro 20, Batch ■■■■	LNG CoA #■■■■	■■■■	19■■.■■	Schering AG社	海外(ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2 (LNG, Schering AG社)	新規追加	レボノルゲストレル(ロット■■■■)の分析証明書 Certificate of Analysis / Levonorgestrel, micro 20, Batch ■■■■	LNG CoA #■■■■	■■■■	19■■.■■	Schering AG社	海外(ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3 (LNG, Schering AG社)	新規追加	レボノルゲストレル(ロット■■■■)の分析証明書 Certificate of Analysis / Levonorgestrel, micro 20, Batch ■■■■	LNG CoA #■■■■	■■■■	19■■.■■	Schering AG社	海外(ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4 (LNG, Schering AG社)	新規追加	レボノルゲストレル(ロット■■■■)の分析証明書 Certificate of Analysis / Levonorgestrel, micro 20, Batch ■■■■	LNG CoA #■■■■	■■■■	19■■.■■	Bayer Schering Pharma AG社	海外(ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5 (LNG, Schering AG社)	新規追加	レボノルゲストレル/原薬中に認められた不純物 Levonorgestrel / ZK 00018206 / Actual Impurities Found in the Drug Substance	A41876	■■■■	20■■.■■	Bayer Schering Pharma AG社	海外(ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.6 (LNG, Schering AG社) (3.2.P.5.4.1(SHT59 4, フィルムコーティング錠)と同じ)	新規追加	SH T00594のロット分析報告書(日本用) SH T00594 / Batch analysis report (for Japan)	A32341	■■■■	20■■.■■	Bayer Schering Pharma AG社	海外(ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.7 (LNG, Schering AG社)	新規追加	レボノルゲストレル(ロット■■■■)の分析証明書 Certificate of Analysis / Levonorgestrel, micro 20, Batch ■■■■	LNG CoA #■■■■	■■■■	20■■.■■	Schering AG社	海外(ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.8 (LNG, Schering AG社)	新規追加	レボノルゲストレル(ロット■■■■)の分析証明書 Certificate of Analysis / Levonorgestrel, micro 20, Batch ■■■■	LNG CoA #■■■■	■■■■	20■■.■■	Schering AG社	海外(ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.9 (LNG, Schering AG社)	新規追加	レボノルゲストレル(ロット■■■■)の分析証明書 Certificate of Analysis / Levonorgestrel, micro 20, Batch ■■■■	LNG CoA #■■■■	■■■■	20■■.■■	Schering AG社	海外(ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.10 (LNG, Schering AG社)	新規追加	レボノルゲストレル(ロット■■■■)の分析証明書 Certificate of Analysis / Levonorgestrel, micro 20, Batch ■■■■	LNG CoA #■■■■	■■■■	20■■.■■	Schering AG社	海外(ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.4.11 (LNG, Schering AG社)	新規追加	レボノルゲストレル (ロット■■■■) の分析証明書 Certificate of Analysis / Levonorgestrel, micro 20, Batch ■■■■	LNG CoA #■■■■	■■■■	20■■.■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.12 (LNG, Schering AG社)	新規追加	レボノルゲストレル (ロット■■■■) の分析証明書 Certificate of Analysis / Levonorgestrel, micro 20, Batch ■■■■	LNG CoA #■■■■	■■■■	20■■.■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.13 (LNG, Schering AG社)	新規追加	レボノルゲストレル (ロット■■■■) の分析証明書 Certificate of Analysis / Levonorgestrel, micro 20 (THF/methanol, S0), Batch ■■■■	LNG CoA #■■■■	■■■■	20■■.■■	Bayer Schering Pharma AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.1 (LNG, Schering AG社) (3.2.S.6.1(E2, Schering AG社) と同じ)	変更なし	バルク及び原薬用の袋の包装規格 Bags for Bulk and Drug Substance / Packaging pecification	4863R-A19426	■■■■	20■■.■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.2 (LNG, Schering AG社) (3.2.S.6.2(E2, Schering AG社) と同じ)	変更なし	バルク及び原薬用の袋の試験方法 (包装) Bags for Bulk and Drug Substance / Testing Standard (Packaging)	A19238EP20-TS1148	■■■■	20■■.■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.3 (LNG, Schering AG社) (3.2.S.6.3(E2, Schering AG社) と同じ)	変更なし	二次包装の材料の記述 Description of a Secondary Packaging Component	4930R-A19373	■■■■	20■■.■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1 (LNG, Schering AG社)	新規追加	レボノルゲストレルの安定性試験 Levonorgestrel (THF/methanol) (S0) / ZK 00018206 / Stability report on drug substance	A00697	■■■■	19■■.■■ - 20■■.■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.2 (LNG, Schering AG社)	新規追加	レボノルゲストレルの試験方法 Levonorgestrel / ZK 00018206 / Testing Standard	KV99E120	■■■■	19■■.■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.1.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.3.1.1(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	変更なし	SH T00594B / 陳述 SH T00594B / Statement	A27234	■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.3.1.1(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	変更なし	SH T00594B / 陳述 SH T00594B / Statement	A27234	■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.2 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	SH T 594 Bフィルムコーティング錠－処方及び製造工程の開発 SH T 594 B Film-coated Tablets - Development of Formulation and Manufacturing Process	A00723	■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.5.4.1(SHT594, フィルムコーティング錠)と同じ)	改訂	SH T00594のロット分析報告書(日本用) SH T00594 / Batch analysis report (for Japan)	A32341	■■■■	20■■■■	Bayer Schering Pharma AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.2 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	SH T00594B/溶出における同等性の検討 Wellnara / SH T00594B / Working report / Equivalence studies in dissolution	A27079	■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.3.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.5.6.2(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	変更なし	SH T00594B/分析開発レポート/溶出試験/溶出試験条件の確立(試験液の選定) SH T 00594 B / Analytical development report / Dissolution Test / Establishment for dissolution test conditions (selection of dissolution medium)	A25153	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.3.1.1(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	変更なし	SH T00594B / 陳述 SH T00594B / Statement	A27234	■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.2.4.2 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.8.3.1(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	変更なし	SH T00594Bの安定性試験 SH T00594B / Stability report on drug product	A31135	■■■■	19■■■■ - 20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.3 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.8.3.2(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	変更なし	SH T00594Bフィルムコーティング錠の安定性試験 /25°C/60%RH条件下, 12, 24, 36, 48及び60ヵ月間保存されたSH T00594Bの溶出試験 SH T00594B / Stability report / Dissolution test of SH T00594B film-coated tablet stored at 25°C / 60%RH for 12, 24, 36, 48 and 60 months	A30220	■■■■	20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.4 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.8.3.3(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	変更なし	SH T00594Bフィルムコーティング錠の苛酷試験 (光) SH T00594B / Stress test of SH T00594B, film-coated tablet / Light	A30201	■■■■	20■■■■ - 20■■■■ - 20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.5.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.3.1.1(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	変更なし	SH T00594B / 陳述 SH T00594B / Statement	A27234	■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.1.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	SH T00594B / 陳述 SH T00594B / Statement	A27234	■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.3.3.1(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	変更なし	ウェルナラ/日本/SHT594B製造の記述 Wellnara / Japan / SH T 594 B / Manufacturing description	A09371	-	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	ウェルナラ/日本/SHT594B製造の記述 Wellnara / Japan / SH T 594 B / Manufacturing description	A09371	-	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.3.4.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.3.3.1(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	変更なし	ウェルナラ／日本／SHT594B製造の記述 Wellnara / Japan / SH T 594 B / Manufacturing description	A09371	-	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	SH T 594 Bフィルムコーティング錠 -実生産スケールの製造工程におけるバリデーションに関する報告 SH T 594 B Film-coated Tablets - Report on Validation of the Manufacturing Process at Production Scale	A01532	■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.3.1.1(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	変更なし	SH T00594B / 陳述 SH T00594B / Statement	A27234	■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	新規追加	マクロゴール6000の品質規格 Macrogol 6000 / ZK 00056536 / Quality Specification	K211E260	■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.2.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.4.1.1(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	新規追加	マクロゴール6000の品質規格 Macrogol 6000 / ZK 00056536 / Quality Specification	K211E260	■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.3.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.4.1.1(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	新規追加	マクロゴール6000の品質規格 Macrogol 6000 / ZK 00056536 / Quality Specification	K211E260	■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.4.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.4.1.1(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	新規追加	マクロゴール6000の品質規格 Macrogol 6000 / ZK 00056536 / Quality Specification	K211E260	■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

## 1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.4.5.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.A.2.1(SH T 594及びSH T 546, フィルムコーティング錠, Schering AG社)と同じ)	変更なし	TSEに関する医薬発第1069号通知への準拠 Declaration of Compliance with the PMSB Notification No. 1069 regarding to TSE	A32268	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	SH T 594 Bフィルムコーティング錠の品質規格 (日本用) Wellnara, film-coated tablet (for Japan) / SH T 594 B / Quality Specification	LN16EG10	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	SH T 594 Bフィルムコーティング錠の試験方法 Wellnara, film-coated tablet / SH T 594 B / Testing standard	LN16E130	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.5.4.1(SHT594, フィルムコーティング錠)と同じ)	改訂	SH T00594のロット分析報告書 (日本用) SH T00594 / Batch analysis report (for Japan)	A32341	■■■■■	20■■■■	Bayer Schering Pharma AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.2 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	SH T00594A, B, C及びD/分析試験法の開発並び にバリデーションに関する報告 SH T00594A, B, C, D / Report on development and validation of the analytical test methods	A02490	■■■■■	19■■■■ - 20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.3 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	SH T00594B/分析法バリデーションレポート/分 解生成物の分析法の併行精度及び室内再現精度 SH T00594B / Analytical method validation report / Repeatability and intermediate precision of analytical procedure for decomposition product	A28726	■■■■■	20■■■■	日本シエーリング 社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.4 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	SH T00594B/溶出試験のバリデーションに関する 報告/特異性 SH T 00594 B / Report on validation of dissolution test / Specificity	A27747	■■■■■	20■■■■	日本シエーリング 社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.5 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	SH T00594B/溶出試験のバリデーションに関する 報告/直線性 SH T 00594 B / Report on validation of dissolution test / Linearity	A27748	■■■■■	20■■■■	日本シエーリング 社	国内	社内報告書	評価資料

## 1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.3.6 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	SH T00594B／溶出試験のバリデーションに関する報告／真度 SH T 00594 B / Report on validation of dissolution test / Accuracy	A27749	■■■■■	20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.7 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	SH T00594B／分析法バリデーションレポート／溶出試験の分析法の併行精度及び室内再現精度 SH T 00594 B / Analytical method validation report / Repeatability and intermediate precision of analytical procedure for dissolution test	A28627	■■■■■	20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.8 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	エストラジオール及びレボノルゲストレルを含有するSH T 594フィルムコーティング錠の液体クロマトグラフィーによる定量法のバリデーション Validation of the HPLC assay method for SH T 594 film-coated tablets containing Estradiol and Levonorgestrel	AE2-013.1-■■	■■■■■	19■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.9 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	SH T00594B／エストラジオール及びレボノルゲストレルの定量法の分析法バリデーションに関する報告／併行精度及び室内再現精度 SH T 00594 B / Report on validation of analytical procedure for assay of estradiol and levonorgestrel / Repeatability and intermediate precision	A28698	■■■■■	20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	改訂	SH T00594のロット分析報告書 (日本用) SH T00594 / Batch analysis report (for Japan)	A32341	■■■■■	20■■■■	Bayer Schering Pharma AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.5.4.1(SHT594, フィルムコーティング錠)と同じ)	改訂	SH T00594のロット分析報告書 (日本用) SH T00594 / Batch analysis report (for Japan)	A32341	■■■■■	20■■■■	Bayer Schering Pharma AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	ウェルナラフィルムコーティング錠／規格値の妥当性 (日本用) Wellnara, film-coated tablet / SH T00594B / Justification of Specification (for Japan)	A28566	■■■■■	20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.6.2 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	SH T00594B / 分析開発レポート / 溶出試験 / 溶出試験条件の確立 (試験液の選定) SH T 00594 B / Analytical development report / Dissolution Test / Establishment for dissolution test conditions (selection of dissolution medium)	A25153	■■■■■	20■■■■ - 20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6.3 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	SH T00594B / 分析試験方法のバリデーションに関する報告 / 溶出試験 / 規格の設定 SH T00594B / Report on validation of the analytical test methods / Dissolution Test / Specification set-up	A30200	■■■■■	20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.3.1.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠) と同じ)	変更なし	SH T00594B / 陳述 SH T00594B / Statement	A27234	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.2 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	ポリ塩化ビニル / ポリ塩化ビニリデンにシール可能なアルミニウム箔の試験方法 (包装) Aluminium Foil, sealable to PVC/PVDC / Testing Standard (Packaging)	A20716EP10-TS1078	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.3 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	プリスター包装用硬質ポリ塩化ビニルの試験方法 (包装) Rigid PVC foil, for blister packs / Testing Standard (Packaging)	LJ96EP10-TS1084	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.4 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.3.3.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠) と同じ)	変更なし	ウェルナラ / 日本 / SHT594B製造の記述 Wellnara / Japan / SH T 594 B / Manufacturing description	A09371	-	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.8.3.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠) と同じ)	変更なし	SH T00594Bの安定性試験 SH T00594B / Stability report on drug product	A31135	■■■■■	19■■■■ - 20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

## 1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.8.1.2 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.8.3.2(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	変更なし	SH T00594Bフィルムコーティング錠の安定性試験 /25°C/60%RH条件下, 12, 24, 36, 48及び60ヵ月間保存されたSH T00594Bの溶出試験 SH T00594B / Stability report / Dissolution test of SH T00594B film-coated tablet stored at 25°C / 60%RH for 12, 24, 36, 48 and 60 months	A30220	■■■■■	20■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.3 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.8.3.3(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	変更なし	SH T00594Bフィルムコーティング錠の苛酷試験 (光) SH T00594B / Stress test of SH T00594B, film-coated tablet / Light	A30201	■■■■■	20■■■ - 20■■■ 20■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.4 (SH T 594, フィルムコーティング錠) ((3.2.P.8.3.6(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ))	新規追加	SH T00594Bフィルムコーティング錠の苛酷試験 (温度及び湿度) SH T00594B / Stress test of SH T00594B, film-coated tablet / Temperature and Humidity	A27779	■■■■■	20■■■ - 20■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.5 (SH T 594, フィルムコーティング錠) ((3.2.P.8.3.7(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ))	新規追加	SH T00594Bフィルムコーティング錠の苛酷試験/ 50°C及び30°C/80%RH条件下, 1ヵ月間保存されたSH T00594Bの溶出試験 SH T00594B / Stress test / Dissolution test of SH T00594B film-coated tablet stored at 50°C and 30°C/80%RH for 1 month	A33528	■■■■■	20■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.1 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	SH T00594Bの安定性試験 SH T00594B / Stability report on drug product	A31135	■■■■■	19■■■ - 20■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.2 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	SH T00594Bフィルムコーティング錠の安定性試験 /25°C/60%RH条件下, 12, 24, 36, 48及び60ヵ月間保存されたSH T00594Bの溶出試験 SH T00594B / Stability report / Dissolution test of SH T00594B film-coated tablet stored at 25°C / 60%RH for 12, 24, 36, 48 and 60 months	A30220	■■■■■	20■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.3 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	SH T00594Bフィルムコーティング錠の苛酷試験 (光) SH T00594B / Stress test of SH T00594B, film-coated tablet / Light	A30201	■■■■■	20■■■ - 20■■■ 20■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.8.3.4 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	変更なし	SH T594Bフィルムコーティング錠の試験方法 SH T 594 B, film-coated tablet / Testing Standard	LN16E110	■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.5 (SH T 594, フィルムコーティング錠) (3.2.P.5.2.1(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	変更なし	SH T 594 Bフィルムコーティング錠の試験方法 Wellnara, film-coated tablet / SH T 594 B / Testing standard	LN16E130	■■■■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.6 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	新規追加	SH T00594Bフィルムコーティング錠の苛酷試験 (温度及び湿度) SH T00594B / Stress test of SH T00594B, film-coated tablet / Temperature and Humidity	A27779	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.7 (SH T 594, フィルムコーティング錠)	新規追加	SH T00594Bフィルムコーティング錠の苛酷試験 / 50°C及び30°C/80%RH条件下, 1ヵ月間保存されたSH T00594Bの溶出試験 SH T00594B / Stress test / Dissolution test of SH T00594B film-coated tablet stored at 50°C and 30°C/80%RH for 1 month	A33528	■■■■■■■■	20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.3.1.1(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	SH T00546KC / 陳述 SH T00546KC / Statement	A27238	■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.3.1.1(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	SH T00546KC / 陳述 SH T00546KC / Statement	A27238	■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.2.1.2 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SHT546KC, SHT546L, SHT546M及びSHT546Sフィルムコーティング錠のパイロットスケールにおける処方開発及び製造工程の最適化 SH T 546 KC, SH T 546 L, SH T 546 M and SH T 546 S Film-coated Tablets – Development of the Formulation and Optimization of the Manufacturing Process at Pilot Scale	L796E010	■■■■	19■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.5.4.1(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	SH T00546のロット分析報告書(日本用) SH T00546 / Batch analysis report (for Japan)	A32342	■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.2 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SH T00546KCフィルムコーティング錠/溶出における同等性の検討 Avaden-1, film-coated tablet (part I) / SH T00546KC / Working report / Equivalence studies in dissolution	A27080	■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.3.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.5.6.2(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	SH T00546KC/溶出試験条件の確立/試験液の選択 SH T00546KC / Establishment for Dissolution Test Conditions / Selection of dissolution medium	A30198	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.3.1.1(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	SH T00546KC / 陳述 SH T00546KC / Statement	A27238	■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.2 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.8.3.1(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	SH T00546KCフィルムコーティング錠の長期安定性試験(36ヵ月) SH T00546KC / Long-Term Storage Testing Data for SH T00546KC, film-coated tablet (36 months)	A27750	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	バイエル薬品社	国内	社内報告書	評価資料

## 1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.2.4.3 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.8.3.2(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	SH T00546KCフィルムコーティング錠の加速試験 SH T00546KC / Accelerated stability testing report on SH T00546KC, film-coated tablet	A26836	■■■■■	20■■■■ - 20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.4 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.8.3.3(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	SH T00546KCフィルムコーティング錠の苛酷試験(光) SH T00546KC / Stress test of SH T00546KC, film-coated tablet / Light	A27778	■■■■■	20■■■■ - 20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.5.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.3.1.1(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	SH T00546KC / 陳述 SH T00546KC / Statement	A27238	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.1.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SH T00546KC / 陳述 SH T00546KC / Statement	A27238	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.3.3.1(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	ジュリナ／日本／SH T546KC製造の記述 Julina / Japan / SH T 546 KC / Manufacturing description	A08912	-	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2.2 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	製造工程への追加情報(ロットサイズ352kg) Additional information to the manufacturing process (batch size 352 kg)	A10946App	-	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	ジュリナ／日本／SH T546KC製造の記述 Julina / Japan / SH T 546 KC / Manufacturing description	A08912	-	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.3.4.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.3.3.1(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	ジュリナ／日本／SH T546KC製造の記述 Julina / Japan / SH T 546 KC / Manufacturing description	A08912	-	20■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	アバデン®フィルムコーティング錠－実生産スケールにおける製造工程のバリデーションに関する報告 Avaden® Film-coated Tablets – Report on Validation of the Manufacturing Process at Production Scale	A03051	■■■	■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.3.1.1(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	SH T00546KC / 陳述 SH T00546KC / Statement	A27238	■■■■	20■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.4.1.1(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	マクロゴール6000の品質規格 Macrogol 6000 / ZK 00056536 / Quality Specification	K211E260	■■■■	20■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.2.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.4.1.1(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	マクロゴール6000の品質規格 Macrogol 6000 / ZK 00056536 / Quality Specification	K211E260	■■■■	20■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.3.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.4.1.1(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	マクロゴール6000の品質規格 Macrogol 6000 / ZK 00056536 / Quality Specification	K211E260	■■■■	20■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.4.4.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.4.1.1(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	マクロゴール6000の品質規格 Macrogol 6000 / ZK 00056536 / Quality Specification	K211E260	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.5.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.A.2.2(SH T 594及びSH T 546, フィルムコーティング錠, Schering AG社)と同じ)	削除	TSEに関する医薬発第1069号通知への準拠 Declaration of Compliance with the PMSB Notification No. 1069 regarding to TSE	A32269	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SH T546KCフィルムコーティング錠の品質規格 (日本用) Avaden-1, film-coated tablet (part I) (for Japan) / SH T 546 KC / Quality specification	K432EG20	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SH T546KCフィルムコーティング錠の試験方法 Avaden-1, film-coated tablet (part I) / SH T 546 KC / Testing standard	K432EQ10	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.5.4.1(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	SH T00546のロット分析報告書 (日本用) SH T00546 / Batch analysis report (for Japan)	A32342	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.2 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	エストラジオール及びゲステーデンを含有するSH T00546フィルムコーティング錠の薄層クロマトグラフィーによる確認試験のバリデーション Validation of the TLC Identity Test for SH T00546 Film-coated Tablets containing Estradiol hemihydrate and Gestodene	AE2-105.1-99	■■■■■	19■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

## 1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.3.3 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SHT546フィルムコーティング錠中の分解生成物の測定法のバリデーション Validation of the determination of decomposition products in SH T 546 film-coated tablets	AE2-031.1-■	■	19■■ - 19■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.4 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SH T00546KC／分析法バリデーションレポート／分解生成物分析法の併行精度及び室内再現精度 SH T00546KC / Analytical method validation report / Repeatability and intermediate precision of analytical procedure for decomposition products	A26557	■	20■■ - 20■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.5 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SH T00546KC, SH T00546TE／溶出試験のバリデーションに関する報告／特異性 SH T 00546 KC, SH T 00546 TE / Report on validation of dissolution test / Specificity	A27210	■	20■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.6 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SH T00546KC, SH T00546TE／溶出試験のバリデーションに関する報告／直線性 SH T 00546 KC, SH T 00546 TE / Report on validation of dissolution test / Linearity	A27211	■	20■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.7 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SH T00546KC, SH T00546TE／溶出試験のバリデーションに関する報告／真度 SH T 00546 KC, SH T 00546 TE / Report on validation of dissolution test / Accuracy	A27214	■	20■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.8 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SH T00546KC／溶出試験のバリデーションに関する報告／併行精度及び室内再現精度 SH T00546KC / Report on validation of dissolution test / Repeatability and intermediate precision	A27215	■	20■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.9 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SHT546フィルムコーティング錠の液体クロマトグラフィーによる定量法の選択性のバリデーション Validation of selectivity of the HPLC assay method for SHT546 film-coated tablets	AE2-030.2-■	■	19■■ - 19■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.10 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SH T00546KC及びSH T00546TE／定量法のバリデーションに関する報告／直線性 SH T00546KC and SH T00546TE / Report on validation of the assay / Linearity	A30203	■	20■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.3.11 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SH T00546KC及びSH T00546TE／定量法のバリデーションに関する報告／真度 SH T00546KC and SH T00546TE / Report on validation of the assay test / Accuracy	A30204	■■■■■	20■■.■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.12 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SH T00546KC／分析法バリデーションレポート／定量法の併行精度及び室内再現精度 SH T 00546 KC / Analytical method validation report / Repeatability and intermediate precision of analytical procedure for assay	A26863	■■■■■	20■■.■■ - 20■■.■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SH T00546のロット分析報告書（日本用） SH T00546 / Batch analysis report (for Japan)	A32342	■■■■■	20■■.■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.5.4.1(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	SH T00546のロット分析報告書（日本用） SH T00546 / Batch analysis report (for Japan)	A32342	■■■■■	20■■.■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	ジュリナ1mgフィルムコーティング錠／規格値の妥当性（日本用） Julina 1 mg, film-coated tablet / SH T00564KC / Justification of Specification (for Japan)	A28567	■■■■■	20■■.■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6.2 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SH T00546KC／溶出試験条件の確立／試験液の選択 SH T00546KC / Establishment for Dissolution Test Conditions / Selection of dissolution medium	A30198	■■■■■	20■■.■■ - 20■■.■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6.3 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SH T00546KC／分析試験方法のバリデーション／溶出試験／規格の設定 SH T00546KC / Report on validation of the analytical test methods / Dissolution Test / Specification set-up	A30199	■■■■■	20■■.■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.7.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.3.1.1(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	SH T00546KC / 陳述 SH T00546KC / Statement	A27238	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.2 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.7.2(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデンにシール可能なアルミニウム箔の試験方法 (包装) Aluminium Foil, sealable to PVC/PVDC / Testing Standard (Packaging)	A20716EP10-TS1078	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.3 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.7.3(SH T 594, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	ブリストア包装用硬質ポリ塩化ビニルの試験方法 (包装) Rigid PVC foil, for blister packs / Testing Standard (Packaging)	LJ96EP10-TS1084	■■■■■	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.4 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.3.3.1(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	ジュリナ／日本／SH T546KC製造の記述 Julina / Japan / SH T 546 KC / Manufacturing description	A08912	-	20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.8.3.1(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	SH T00546KCフィルムコーティング錠の長期安定性試験 (36ヵ月) SH T00546KC / Long-Term Storage Testing Data for SH T00546KC, film-coated tablet (36 months)	A27750	■■■■■	20■■■■ - 20■■■■	バイエル薬品社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.2 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.8.3.2(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	SH T00546KCフィルムコーティング錠の加速試験 SH T00546KC / Accelerated stability testing report on SH T00546KC, film-coated tablet	A26836	■■■■■	20■■■■ - 20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.8.1.3 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.8.3.3(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	SH T00546KCフィルムコーティング錠の苛酷試験(光) SH T00546KC / Stress test of SH T00546KC, film-coated tablet / Light	A27778	■■■■■	20■■■■ - 20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.4 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.8.3.5(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	SH T00546KCフィルムコーティング錠の苛酷試験(温度及び湿度) SH T00546KC / Stress test of SH T00546KC, film-coated tablet / Temperature and Humidity	A27780	■■■■■	20■■■■ - 20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.2.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.8.3.1(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	SH T00546KCフィルムコーティング錠の長期安定性試験(36ヵ月) SH T00546KC / Long-Term Storage Testing Data for SH T00546KC, film-coated tablet (36 months)	A27750	■■■■■	20■■■■ - 20■■■■	バイエル薬品社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.1 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SH T00546KCフィルムコーティング錠の長期安定性試験(36ヵ月) SH T00546KC / Long-Term Storage Testing Data for SH T00546KC, film-coated tablet (36 months)	A27750	■■■■■	20■■■■ - 20■■■■	バイエル薬品社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.2 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SH T00546KCフィルムコーティング錠の加速試験 SH T00546KC / Accelerated stability testing report on SH T00546KC, film-coated tablet	A26836	■■■■■	20■■■■ - 20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.3 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SH T00546KCフィルムコーティング錠の苛酷試験(光) SH T00546KC / Stress test of SH T00546KC, film-coated tablet / Light	A27778	■■■■■	20■■■■ - 20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.8.3.4 (SH T 546, フィルムコーティング錠) (3.2.P.5.2.1(SH T 546, フィルムコーティング錠)と同じ)	削除	SH T546KCフィルムコーティング錠の試験方法 Avaden-1, film-coated tablet (part 1) / SH T 546 KC / Testing standard	K432E140	■■■■■	20■■.■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.5 (SH T 546, フィルムコーティング錠)	削除	SH T00546KCフィルムコーティング錠の苛酷試験 (温度及び湿度) SH T00546KC / Stress test of SH T00546KC, film-coated tablet / Temperature and Humidity	A27780	■■■■■	20■■.■■ - 20■■.■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.1 (SH T 594及びSH T 546, フィルムコーティング錠, Schering AG社)	変更なし	TSEに関する医薬発第1069号通知への準拠 Declaration of Compliance with the PMSB Notification No. 1069 regarding to TSE	A32268	■■■■■	20■■.■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.2 (SH T 594及びSH T 546, フィルムコーティング錠, Schering AG社)	削除	TSEに関する医薬発第1069号通知への準拠 Declaration of Compliance with the PMSB Notification No. 1069 regarding to TSE	A32269	■■■■■	20■■.■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

## 1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの 変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1.1		ERβ及びERα依存性転写活性試験におけるZK 281738の活性 Activity of ZK 281738 in ER beta and ER alpha dependent transactivation assays	A07956	■■■■	19■■■ - 20■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2		ERβ及びERα依存性転写活性試験におけるZK 283197の活性 Activity of ZK 283197 in ER beta- and ER alpha dependent transactivation assays	A18919	■■■■	20■■■ - 20■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.3		エストロゲン受容体親和性及びエストロゲン受容体転写活性試験におけるZK 235244 (J861)の作用, ZK 5018 及びZK 156901 (ZM 182780)との比較 Estrogen receptor binding affinity and potency in estrogen receptor transactivation assays of ZK 235244 (J861) in comparison to ZK 5018 and ZK 156901 (ZM 182780), respectively	A00548	■■■■	19■■■ - 19■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.4		ZK 186619 及びそのエナンチオマー ZK 206746 と ZK 206747の in vitro のIL-6 レポーター遺伝子転写活性試験における協力及び拮抗作用 Agonistic and antagonistic activity of ZK 186619 and its enantiomers ZK 206746 and ZK 206747 in vitro in the IL-6 reporter gene assay	A01251	■■■■	19■■■ - 19■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.5		レボノルゲストレル及びL-ノルゲストレルのプロゲステン受容体サイトソル及び血清たん白に対する結合親和性 (Prof. M. Pollowの成績) Binding of Levonorgestrel and L-norgestrel to the cytosolic progestin receptor and to serum proteins (Data from Prof. Pollow, Mainz)	7368	■■■■	19■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.6		ゲストデン, 3-ケト-デソゲストレル及びレボノルゲストレルの性ホルモン受容体結合親和性 Profile of steroid hormone receptor affinities of Gestodene, 3-Keto-Desogestrel and Levonorgestrel	8533	■■■■	19■■■ - 19■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.7		成熟ウサギの子宮内膜組織変化の観点からC1水酸化ステロイド類の内分秘薬理学的プロファイルの検討 Investigation of the endocrine pharmacological profile of C1-hydroxylated steroids from the point of view of destructive effects on the endometrium in the adult rabbit	2067	■■■■	19■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.8		ZK 95.818 (Tibolone)の内分秘薬理学的特性：エストロゲン及びたん白同化アンドロゲン作用に関して Endocrine pharmacological characterisation of ZK 95.818 (Tibolone): Concerning estrogenic and anabolic-androgenic properties	5297	■■■■	19■■■ - 19■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.9		実験動物におけるZK 5104及びZK 5410の内分秘薬理学的特性 Endocrino pharmacological characterization of ZK 5104 and ZK 5410 with experimental animals	7213	■■■■	19■■■ - 19■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.10		ラジオイムノアッセイによる血清エストリオール (E3) 濃度の測定とともに実施した E3-3, 17-diester のエストロゲン作用強度及びその持続時間のラットにおける検討 Investigations in the rat of the estrogenic strength and duration of action of selected estriol (E3)-3, 17-diester with concomitant measurement of the E3 concentrations in the serum using RIA	6944	■■■■	19■■■ - 19■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.11		エストラジオール (ZK No. 5018), 吉草酸エストラジオール (ZK No. 5104) 及びエストリオール (ZK No. 5312) の協力作用及び拮抗作用 Synergism and antagonism of oestradiol (ZK No. 5018) and/or oestradiol valerate (ZK No. 5104) and estriol (ZK No. 5312)	2576	■■■■	19■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.12		ZK 186619: 幼若ラットにおける子宮肥大試験－塩酸ラロキシフェンとの比較 ZK 186619: Uterine growth assay in the immature rat- a comparison with raloxifene hydrochloride	A01939	■■■■ ■	20■■■ - 20■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.13		卵巣摘出成熟ラットにおける子宮肥大及び肝, 下垂体, 胸腺に対するERβ agonist ZK 283197の影響 Uterotrophic activity and effects on liver, pituitary gland and thymus of the ERβ agonist ZK 283197 in ovariectomized (OVX) adult rats	A19980	■■■■	20■■■ - 20■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.14		卵巣摘出カニクイザルにおけるZK 186619皮下投与後のゴナドトロピン活性及び子宮肥大作用 Gonadotropic and uterotrophic activity of ZK 186619 in the ovariectomized cynomolgus monkey after s.c. treatment	A02112	■■■■■	19■■■ - 19■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.15		無処置成熟ラットの排卵率に対する ZK 281471及びZK 281738の作用 (17β エストラジオール皮下投与との比較) Effect of ZK 281471 and ZK 281738 on ovulation rate in intact adult rats after s.c. administration in comparison to 17β-estradiol	A07962	■■■■■	20■■■ - 20■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.16		下垂体切除幼若ラットにおけるZK 281738及びZK 281471の卵巣発育と排卵率に対する作用 (17β エストラジオールとの比較) Effect of ZK 281738 and ZK 281471 on ovarian growth and ovulation rate in hypophysectomized juvenile rats in comparison to 17β-estradiol	A07961	■■■■■	20■■■ - 20■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.17		下垂体切除幼若ラットにおけるZK 281738, ZK 281695及びZK 281471の濾胞形成に対する作用 (17β エストラジオールとの比較) Effect of ZK 281738, ZK 281695 and ZK 281471 on folliculogenesis in hypophysectomized, juvenile rats in comparison to 17β-estradiol	A07960	■■■■■	20■■■ - 20■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.18		下垂体切除幼若ラットにおけるZK 283197及びZK 281738 の濾胞形成に対する作用 (17β エストラジオールとの比較) Effect of ZK 283197 and ZK 281738 on folliculogenesis in hypophysectomized juvenile rats in comparison to 17β-estradiol	A19657	■■■■■	20■■■ - 20■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.19		卵巣摘出成熟ラットにおける脛骨海綿骨の骨密度及び骨組織形態計測パラメータに対するZK 186619及び17β エストラジオールの4週間反復皮下投与の作用 Effects of a 4 weeks s.c. treatment with ZK 186619 or 17β-estradiol on bone mineral density and histomorphometrical parameters of the tibia spongiosa in adult ovariectomized rats	A02219	■■■■■	19■■■ - 19■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

## 1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.20		卵巣摘出ラットにおける骨密度及び子宮重量に対するZK 186619/エストラジオール配合投与の影響 The effect of combined ZK 186619/estradiol treatment on bone mineral density and uterine weights of ovariectomized rats	A11650	■■■■	20■■■ - 20■■■	Schering Oy社	海外 (フィンランド)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.21		卵巣摘出雌ラットにおけるホルモン欠乏で誘発した海綿骨骨量低下に及ぼすZK30595単剤及びZK5018 (17-β エストラジオール) との配合の影響 Effects of ZK30595 alone or in combination with ZK5018 (17-β estradiol) on hormone deficiency-induced trabecular bone loss in ovariectomized female rats	AW63	■■■■	19■■■ - 19■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.22		骨量減少が進展した卵巣摘出成熟ラットの脛骨骨密度に対するZK 186619及び塩酸ラロキシフェン経口投与の影響 Effects of ZK 186619 and raloxifene hydrochloride on tibia bone mineral density in established osteopenia of ovariectomized adult rats after oral administration	A02296	■■■■	20■■■ - 20■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.23		卵巣摘出成熟ラットにおけるERβ-agonist ZK 281738 の評価 Assessment of ERβ-agonist ZK 281738 in ovariectomized (OVX) adult rats	A09136	■■■■	19■■■ - 19■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.24		卵巣摘出ラットにおけるPRM J 867 (ZK 187908), プロゲステロン, エストラジオールの生殖器及び肝臓のエストロゲン依存性機能に及ぼす影響に関する相互作用 Interaction with respect to effects on genital organs and hepatic estrogen dependent functions of PRM J 867 (ZK 187908) or progesterone and estradiol in OVX rats	A02109	■■■■	20■■■ - 20■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.25		スルファミン酸エストロゲン：経口エストロゲン療法への新しいアプローチ Estrogen sulfamates: a new approach to oral estrogen therapy	Reprod Fertil Dev 2001-13-297	Elger W	2001	Friedrich-Schiller 大学	海外 (ドイツ)	Reprod Fertil Dev 2001:13: 297-305	参考資料
4.2.1.1.26		雌性ラットにおける肝エストロゲンレセプターαの制御及び血清アンジオテンシンノーゲン濃度に及ぼすエストロゲンの影響 Estrogenic influence on the regulation of hepatic estrogen receptor-α and serum level of angiotensinogen in female rats	J Steroid Biochem Mol Biol 2001-78-83	Stavrėus-Evers A	2001	カロリンスカ研究所	海外 (スウェーデン)	J Steroid Biochem Mol Biol 2001:78:83-88	参考資料

## 1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの 変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1.27		卵巣摘除ラットの子宮重量及び子宮内膜面積に及ぼすエストラジオール（経口）およびレボノルゲストレル（皮下）反復投与の影響 Effect of repeated administration of estradiol (p.o.) and levonorgestrel (s.c.) on the uterine weight and the endometrial area	AW53	■■■■	19■■■■ - 19■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.28		N-メチル-N-ニトロソウレア処置マウスにおけるエストラジオール及びレボノルゲストレルの子宮内膜及び子宮頸に及ぼす影響 Effect of estradiol (E2) and levonorgestrel (LNG) on the uterine endometrium and cervix in N- methyl-N-nitrosourea (MNU) treated mice	B499	■■■■	19■■■■ - 19■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.29		プロゲステロンの生理作用及びプロゲステゲンの薬理作用（ショートレビュー） The physiological action of progesterone and the pharmacological effects of progestogens—a short review	Postgraduate Medical J 1978-54-11	Neumann F	1978	Schering AG社	海外（ドイツ）	Postgraduate Medical J:1978:54:supple 2:11-24	参考資料
4.2.1.1.30		ラットにおけるNorgestimate, レボノルゲストレル-オキシム, レボノルゲストレルのプロゲステン活性の比較及びプロゲステロン受容体に対するこれら化合物の結合能 Comparative Progestational Activity of Norgestimate, Levonorgestrel-Oxime and Levonorgestrel in the Rat and Binding of these Compounds to the Progesterone Receptor	Contraception 1995-51-131	Kuhnz W	1995	Schering AG社	海外（ドイツ）	Contraception 1995:51:131-139	参考資料
4.2.1.1.31		卵巣摘除ラットの子宮重量及び子宮内膜面積に及ぼすエストラジオール/Levonorgestrelの影響 Effect of Estradiol/Levonorgestrel on bone metabolism in ovariectomized rats	B500	■■■■	19■■■■ - 19■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.32		卵巣摘除ラットの子宮重量及び子宮内膜面積に及ぼすエストラジオール（経口）およびレボノルゲストレル（皮下）反復投与の影響 Effect of repeated administration of estradiol (p.o.) and levonorgestrel (s.c.) on the uterine weight and the endometrial area	AW53	■■■■	19■■■■ - 19■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.33		N-メチル-N-ニトロソウレア処置マウスにおけるエストラジオール及びレボノルゲストレルの子宮内膜及び子宮頸に及ぼす影響 Effect of estradiol (E2) and levonorgestrel (LNG) on the uterine endometrium and cervix in N- methyl-N-nitrosourea (MNU) treated mice	B499	■■■■	19■■■■ - 19■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.2.1		Estradiol -17β-valerate 及びNorethisterone Enanthate のステロイド受容体試験 (Short report) Steroid Receptor Studies with Estradiol -17β-valerate and Norethisterone Enanthate (Short report)	7470	■■■■	19■■■ - 19■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.2		ゲストデン, 3-ケト-デソゲストレル及びレボノルゲストレルのステロイドホルモン受容体親和性 Profile of steroid hormone receptor affinities of Gestodene, 3-Keto-Desogestrel and Levonorgestrel	8533	■■■■	19■■■ - 19■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.3		サイトソルプロゲステン受容体及び血清たん白に対するLevonorgestrel 及びL-norgestrel の結合 (Data from Prof. Pollow, Mainz) Binding of Levonorgestrel and L-norgestrel to the cytosolic progestin receptor and to serum proteins (Data from Prof. Pollow, Mainz)	7368	■■■■	19■■■ - 19■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.4		卵巣摘除ラットの子宮重量及び子宮内膜面積に及ぼすエストラジオール (経口) およびレボノルゲストレル (皮下) 反復投与の影響 Effect of repeated administration of estradiol (p.o.) and levonorgestrel (s.c.) on the uterine weight and the endometrial area	AW53	■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.1		E2/LNGの呼吸循環器系に及ぼす影響 Effect of estradiol (E2)/levonorgestrel (LNG) on respiratory and cardiovascular system after single intravenous injection to anesthetized female rats	BC76	■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.2		E2/LNG (経口投与) の一般薬理作用: マウス, ラット及びモルモットを用いた一般症状及び行動, 中枢神経系, 自律神経系, 平滑筋, 消化器系及び腎機能に及ぼす影響 General Pharmacological effects of estradiol (E2) and levonorgestrel (LNG): Effects on general behavior, the central nervous system, the autonomic nervous system, smooth muscle, the gastrointestinal tract and the renal function in mice, rats and guinea pigs	BC55	■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料

## 1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.3.3		覚醒テレメトリラットにおけるZK 5018単回経口投与の血圧・心拍数に及ぼす影響 Effects of a single oral administration of ZK 5018 on blood pressure and heart rate in conscious telemetered rats	A25011	■■■■■	20■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.4		HERGを介したカリウム電流に及ぼすZK 283197及び17β-エストラジオールの影響 Effects of ZK 283197 and 17β-estradiol on HERG-mediated potassium current recorded from stably transfected CHO cells	A25650	■■■■■	20■■■- 20■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.5		in vitroにおけるZK 283197のヒト血小板凝集能に及ぼす影響 17β-エストラジオールとの比較 Effect of ZK 283197 on human platelet aggregation in vitro in comparison with 17β-estradiol	A24432	■■■■■	20■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.1		卵巣摘除ラットの骨代謝に及ぼすEstradiol/Levonorgestrelの影響 Effect of Estradiol/Levonorgestrel on bone metabolism in ovariectomized rats	B500	■■■■■	19■■■- 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.2		卵巣摘除ラットの子宮重量及び子宮内膜面積に及ぼすエストラジオール(経口)およびレボノルゲストレル(皮下)反復投与の影響 Effect of repeated administration of estradiol(p.o.) and levonorgestrel(s.c.) on the uterine weight and the endometrial area	AW53	■■■■■	19■■■- 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.3		N-メチル-N-ニトロソウレア処置マウスにおけるエストラジオール及びレボノルゲストレルの子宮内膜及び子宮頸に及ぼす影響 Effect of estradiol (E2) and levonorgestrel (LNG) on the uterine endometrium and cervix in N- methyl-N-nitrosourea (MNU) treated mice	B499	■■■■■	19■■■- 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.1		雌ラット単回静脈内投与 (E2 1mg/kg) 及び単回胃内投与 (E2 1, 5及び10 mg/kg) 後の血漿中エストラジオール (E2) 及びエストロン (E1) 濃度 Plasma levels of estradiol (E2) and estrone (E1) after a single intravenous administration of 1mg E2/kg and a single intragastric administration of 1, 5 and 10 mg E2/kg to female rats	BC67	■■■■■	19■■■- 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料

## 1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの 変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.1.2		雌ラット単回胃内投与 (E2 5mg/kg) 後のエスト ラジオール (E2), エストロン (E1) 及び総エスト ロン (総E1) の血漿中濃度に対する摂餌の影響 Effect of food on plasma levels of estradiol (E2), estrone (E1) and total estrone (total E1) after a single intragastric administration of 5 mg E2/kg to female rats	BC66	■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.3		ラット血漿中エストラジオール (E2) 及びエスト ロン (E1) の測定法バリデーショ ン Method validation for determination of estradiol (E2) and estrone (E1) in rat plasma	A00376	■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.4		雌ラット4週間エストラジオール単剤又はレボノル ゲストレル配合剤反復胃内投与後の血清中エスト ラジオール (E2), エストロン (E1) 及びレボノル ゲストレル (LNG) 濃度 Serum concentrations of estradiol (E2), estrone (E1) and levonorgestrel (LNG) after once-daily repeated intragastric administration of estradiol alone or in combination with levonorgestrel for 4weeks to female rats	B838	■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.5		ZK 5018の生殖発生毒性試験－ラットにおける出生 前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試 験－ ZK 5018: Reproductive and developmental toxicity study -Study for effects on pre- and postnatal development, including maternal function in rats-	A02596	■■■■	19■■■ - 20■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.6		ウサギ血清中エストラジオール (E2) の分析バリ デーショ ン Assay validation of estradiol (E2) in rabbit serum	A00109	■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.7		ZK 5018の生殖発生毒性試験－ウサギにおける胚・ 胎児発生に関する試験－ ZK 5018: Reproductive and developmental toxicity study -Study for effects on embryo- fetal development in rabbits-	A02202	■■■■	19■■■ - 20■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.8		ラット血漿中エストラジオール (E2), エストロ ン (E1) 及びレボノルゲストレル (LNG) の分析バリ デーショ ン: 安定性試験 Assay validation of estradiol (E2), estrone (E1) and levonorgestrel (LNG) in rat plasma: Stability test	BC53	■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料

## 1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの 変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.2.1		雌ラットE2 (0.5mg/kg) 単剤又はE2 (0.5mg/kg) 及びLNG (0.05mg/kg) 配合剤胃内投与後の血漿中E2及びその代謝物に対するLNGの影響 Effect of levonorgestrel (LN) on plasma levels of estradiol (E2) and its metabolites after intragastric administration of 0.5 mg/kg E2 or a combination of 0.5 mg/kg E2 and 0.05 mg/kg LN to female rats	AF16	■■■■	19■■■■ - 19■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.2		雌ラット単回胃内投与 (14C標識エストラジオール 0.5mg/kg) 後の放射能の血漿中濃度及び胆汁排泄に対する摂餌の影響 Effect of food on plasma levels and biliary excretion of radioactivity after a single intragastric administration of 0.5 mg 14C-estradiol/kg to female rats	A00554	■■■■	19■■■■ - 19■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.3		雌ラット単回静脈内投与 (E2 1mg/kg) 及び単回胃内投与 (E2 1, 5及び10 mg/kg) 後の血漿中エストラジオール (E2) 及びエストロン (E1) 濃度 Plasma levels of estradiol (E2) and estrone (E1) after a single intravenous administration of 1mg E2/kg and a single intragastric administration of 1, 5 and 10 mg E2/kg to female rats	BC67	■■■■	19■■■■ - 19■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.4		雌ラット単回胃内投与 (E2 5mg/kg) 後のエストラジオール (E2), エストロン (E1) 及び総エストロン (総E1) の血漿中濃度に対する摂餌の影響 Effect of food on plasma levels of estradiol (E2), estrone (E1) and total estrone (total E1) after a single intragastric administration of 5 mg E2/kg to female rats	BC66	■■■■	19■■■■ - 19■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.5		雌ラット21日間反復胃内投与 (14C標識E2 0.5mg/kg) 後の放射能の血漿中濃度, 組織分布及び排泄 Plasma levels, tissue distribution and excretion of radioactivity after once a daily repeated intragastric administration of 0.5 mg 14C-estradiol (E2)/kg for 21 days to female rats	A00217	■■■■	19■■■■ - 19■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料

## 1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.2.6		雌ラット4週間エストロジオール単剤又はレボノルゲストレル配合剤反復胃内投与後の血清中エストロジオール (E2)、エストロン (E1)及びレボノルゲストレル (LNG)濃度 Serum concentrations of estradiol (E2), estrone (E1) and levonorgestrel (LNG) after once-daily repeated intragastric administration of estradiol alone or in combination with levonorgestrel for 4weeks to female rats	B838	■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.7		雌ラットLNG(0.05mg/kg)単剤又はLNG(0.05mg/kg)及びE2(1.25-2.0mg/kg)配合剤胃内投与後の血漿中LNG及びその代謝物に対するE2の影響 Effect of estradiol (E2) on plasma levels of levonorgestrel (LN) and its metabolites after intragastric administration of 0.05 mg/kg LN or a combination of 0.05 mg/kg LN and 1.25-2.0 mg/kg E2 to female rats	AF17	■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.1		雌ラット単回胃内投与 (14C標識エストロジオール 0.5mg/kg) 後の薬物動態 Pharmacokinetics after single intragastric administration of 0.5 mg/kg 14C-estradiol to female rats	AF21	■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.2		雌ラット21日間反復胃内投与 (14C標識E2 0.5mg/kg) 後の放射能の血漿中濃度、組織分布及び排泄 Plasma levels, tissue distribution and excretion of radioactivity after once a daily repeated intragastric administration of 0.5 mg 14C-estradiol (E2)/kg for 21 days to female rats	A00217	■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.3		妊娠ラット(妊娠15日後)胃内投与 (14C標識E2 0.5mg/kg) 後の胎盤通過性及び胎児胎盤への分布 Placental transfer and distribution of radiolabel into feto-placental unit after intragastric administration of 0.5 mg 14C-estradiol/kg to pregnant rats(15 days p.c.)	AF23	■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.4		妊娠ラット単回胃内投与 (14C標識エストロジオール 0.5mg/kg) 後の全身オートラジオグラフィ Whole body autoradiographic study after a single intragastric administration of 0.5 mg 14C-estradiol to pregnant rats	A00527	■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの 変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.4.1		雌ラット肝ミクロソームによる17β-エストラジオールの代謝に対するフェノバルビタール、デキサメタゾン及び3-メチルコラントレン投与の影響 Effects of phenobarbital, dexamethasone, and 3-methylcholanthrene administration on metabolism of 17β-estradiol by liver microsomes from female rats	Endocrinology 1996-137-663	Suchar LA	1996	The State University of New Jersey	海外 (米国)	Endocrinology 1996:137:663-676	参考資料
4.2.2.4.2		雌ラット単回胃内投与 (14C標識エストラジオール 0.5mg/kg) 後のエストラジオール代謝に対する摂餌の影響 Effect of food on metabolism of estradiol after a single intragastric administration of 0.5 mg 14C-estradiol/kg to female rats	A00636	■■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.3		合成及び天然エストロゲンの代謝 Metabolism of estrogens-natural and synthetic	Pharmac Ther 1979-4-155	Bolt HM	1979	University of Tübingen	海外 (ドイツ)	Pharmac Ther 1979:4:155-181	参考資料
4.2.2.4.4		外因性の天然及び合成エストロゲン及びアンチエストロゲンの薬物動態 Pharmacokinetics of exogenous natural and synthetic estrogens and antiestrogens	Handbook 1999-261	Kuhnz W	1999	Schering AG社	海外 (ドイツ)	Handbook of Experimental Pharmacology Springer-Verlag 1999:261-322	参考資料
4.2.2.4.5		経口17β-エストラジオールの薬物動態 Pharmacokinetics of oral 17β-estradiol	J Reprod Med 1992-37-77	Lobo RA	1992	University of Southern California School of Medicine	海外 (米国)	J Reprod Med 1992:37:77-84	参考資料
4.2.2.4.6		エストロゲン代謝のP450酵素 P450 enzymes of estrogen metabolism	Pharmac Ther 1993-57-237	Martucci CP	1993	Strang-Cornell Cancer Research Laboratory	海外 (米国)	Pharmac Ther 1993:57:237-257	参考資料
4.2.2.4.7		カテコールエストロゲンの形成、代謝及び生理学的な重要性 Formation, metabolism, and physiologic importance of catecholestrogens	Am J Obstet Gynecol 1990-163-2163	Ball P	1990	Medizinische Universität zu Lübeck	海外 (ドイツ)	Am J Obstet Gynecol 1990:163:2163-2170	参考資料
4.2.2.4.8		ヒト肝ミクロソームにおける2-/4-位水酸化エストラジオールに関するチトクロムP450の性質 Nature of cytochromes P450 involved in the 2-/4-hydroxylations of estradiol in human liver microsomes	Biochem Pharmacol 1992-44-1745	Kerlan V	1992	Laboratoire de Biochimie, Faculté de Médecine	海外 (フランス)	Biochem Pharmacol 1992:44(9):1745-1756	参考資料
4.2.2.4.9		動物における避妊薬の代謝 Metabolism of contraceptive steroids in animals	Pharmacol NY 1994-53	Stanczyk FZ	1994	University of Southern California School of Medicine	海外 (米国)	Pharmacology of the Contraceptive Steroids: New York Raven Press 1994:53-80	参考資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.4.10		経口避妊薬との薬物動態学的薬物相互作用 Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives	Steroid Contra and Women's Response NY 1994-103	Back DJ	1994	The University of Liverpool	海外 (英国)	Steroid Contraceptives and Women's Response New York Plenum Press 1994:103-123	参考資料
4.2.2.5.1		雌ラット単回胃内投与 ( <sup>14</sup> C標識エストラジオール 0.5mg/kg) 後の薬物動態 Pharmacokinetics after single intragastric administration of 0.5 mg/kg <sup>14</sup> C-estradiol to female rats	AF21	■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.2		雌ラット単回胃内投与 ( <sup>14</sup> C標識エストラジオール 0.5mg/kg) 後の放射能の血漿中濃度及び胆汁排泄に対する摂餌の影響 Effect of food on plasma levels and biliary excretion of radioactivity after a single intragastric administration of 0.5 mg <sup>14</sup> C-estradiol/kg to female rats	A00554	■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.3		雌ラット21日間反復胃内投与 ( <sup>14</sup> C標識E2 0.5mg/kg) 後の放射能の血漿中濃度, 組織分布及び排泄 Plasma levels, tissue distribution and excretion of radioactivity after once a daily repeated intragastric administration of 0.5 mg <sup>14</sup> C-estradiol (E2)/kg for 21 days to female rats	A00217	■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.4		授乳ラット胃内投与 ( <sup>14</sup> C標識エストラジオール 0.5mg/kg) 後の放射能の乳汁移行 Transfer of radioactivity to milk after intragastric administration of 0.5 mg <sup>14</sup> C-estradiol/kg to lactating rats	AF22	■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.1		雌ラット肝ミクロソームによる17β-エストラジオールの代謝に対するフェノバルビタール, デキサメタゾン及び3-メチルコラントレン投与の影響 Effects of phenobarbital, dexamethasone, and 3-methylcholanthrene administration on metabolism of 17β-estradiol by liver microsomes from female rats	Endocrinology 1996-137-663	Suchar LA	1996	The State University of New Jersey	海外 (米国)	Endocrinology 1996:137:663-676	参考資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.6.2		メストラノール及び17β-エストラジオールの胆汁排泄及び腸肝循環に対するネオマイシンの影響 Effects of neomycin on the biliary excretion and enterohepatic circulation of mestranol and 17β-oestradiol	Biochem Pharmacol 1977-26-943	Brewster D	1977	University of Surrey	海外(英国)	Biochem Pharmacol 1977:26:943-946	参考資料
4.2.3.1.1		エストラジオールの雌ラットにおける単回経口投与毒性試験 A single oral dose toxicity study of Estradiol in female rats	B064	■■■■■	19■■■-20■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.2		エストラジオール及びレボノルゲストレル配合剤(配合比10:1)の雌ラットにおける単回経口投与毒性試験 A single oral dose toxicity study of a combined preparation of estradiol and levonorgestrel (combination ratio, 10:1) in female rats	B202	■■■■■	19■■■-20■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.1		ステロイド性避妊薬を用いた毒性試験とヒトリスク評価の関連性 Experimental toxicity studies with contraceptive steroids and their relevance for human risk estimation	Advan. Appl. Tox. 1989-51	Lehmann M	1989	Schering AG社	海外(ドイツ)	Advances in Applied Toxicology Taylor & Francis Ltd London 1989:51-79	参考資料
4.2.3.2.2		エストロゲンの実験毒性学 The experimental toxicology of estrogens	Pharmacol Ther 1980-8-125	Heywood R	1980	Huntingdon Research Centre	海外(英国)	Pharmacol Ther 1980:8:125-142	参考資料
4.2.3.2.3		エストロゲンの内分泌病理学：種差 Endocrine pathology of estrogens: Species differences	Pharmacol Ther 1990-47-203	Hart JE	1990	University of Surrey	海外(英国)	Pharmacol Ther 1990:47:203-218	参考資料
4.2.3.2.4		注射用避妊薬Mesigyna®のリスク評価のために行われた毒性試験 Animal toxicity studies performed for risk assessment of the once-a-month injectable contraceptive Mesigyna®	Contraception 1994-49-303	Seibert B	1994	Schering AG社	海外(ドイツ)	Contraception 1994:49:303-333	参考資料
4.2.3.2.5		エストラジオール及びレボノルゲストレル配合剤(配合比10:1)の雌ラットにおける4週間反復経口投与毒性試験 4-week repeated-dose oral toxicity study of a combination of estradiol and levonorgestrel (combination ratio 10:1) in female rats	B294	■■■■■	19■■■-20■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.2.6		EstradiolおよびLevonorgestrelの配合剤のラットを用いる6か月間経口投与による反復投与毒性試験 Repeated dose toxicity study of a combination of estradiol and levonorgestrel by 6-month oral administration in rats	A02939	■■■■	19■■■ - 20■■■	■■■■	国内	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.1		ステロイドホルモンの遺伝毒性 Genotoxicity of hormonal steroids	Toxicology Letters 2004-151-113	Joosten HEP	2004	Organon社	海外 (オランダ)	Toxicology Letters 2004:151:113-134	参考資料
4.2.3.3.1.2		レボノルゲストレルのin vitro ラット肝細胞における不定期DNA合成誘発能評価のための試験 Study to evaluate the potential of levonorgestrel to induce unscheduled DNA synthesis in isolated rat hepatocytes in vitro	A195	■■■■	19■■■ - 19■■■	■■■■	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.3.3.1.3		レボノルゲストレル (ZK 18.206) のin vitro雌ラットの初代肝細胞における不定期DNA合成 Unscheduled DNA synthesis in primary hepatocytes of female rats in vitro with levonorgestrel (ZK 18.206)	A417	■■■■	19■■■ - 19■■■	■■■■	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.3.3.1.4		In vitroヒト肝スライスにおける性ステロイド剤のDNA付加体形成 DNA adduct formation of selected sex steroids in human liver slices in vitro	Toxicology in Vitro 1998-12-353	Feser W	1998	A & M Service GmbH社	海外 (ドイツ)	Toxicology in Vitro 1998:12:353-364	参考資料
4.2.3.4.1.1	削除 (参考資料変更のため)	IARCモノグラフプログラムで評価された医薬品の発癌性 Carcinogenic properties of pharmaceutical agents evaluated in the IARC Monographs programme	Carcinogenesis 1991-12-1751	Marselos M	1991	International Agency for Research on Cancer	海外 (フランス)	Carcinogenesis 1991:12(10):1751-1766	参考資料
4.2.3.4.1.2	新規追加	化学物質のヒト発癌性評価に関するIARCモノグラフ IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans	IARC Monogr 1979-21-279	-	1979	International Agency for Research on Cancer	海外 (フランス)	IARC Monographs 1979:21:279-326	参考資料
4.2.3.4.1.3	新規追加	経口避妊薬 Combined oral contraceptives	IARC Monogr Suppl 7 1987-297	-	1987	International Agency for Research on Cancer	海外 (フランス)	IARC Monographs Suppl 7 1987:297-308	参考資料

## 1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.5.1.1		ZK 5018の生殖発生毒性試験－雌ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験－ ZK 5018: Reproductive and developmental toxicity study -Prior to and in the early stages of pregnancy in female rats-	B795	■■■■■	19■■■ - 20■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.1.2		ラットの交尾行動、受胎及び生殖能力に及ぼす各種ステロイドの影響 The effect of various steroids on mating behavior, fertility, and fecundity of rats	Int J Fertil 1965-10-327	Peterson DL	1965	Wyeth Laboratories, Inc.	海外(米国)	Int J Fertil 1965:10(4):327-332	参考資料
4.2.3.5.2.1		ZK 5018の生殖・発生毒性試験 ラットの器官形成期投与試験の為に用量設定試験	SG/122	■■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.2.2		ZK 5018の生殖発生毒性試験－ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験－ ZK 5018: Reproductive and developmental toxicity study -Study for effects on pre- and postnatal development, including maternal function in rats-	A02596	■■■■■	19■■■ - 20■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.3		ZK 5018の生殖・発生毒性試験 ウサギの器官形成期投与試験の為に用量設定試験	SG/123	■■■■■	19■■■ - 19■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.2.4		ZK 5018の生殖発生毒性試験－ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験－ ZK 5018: Reproductive and developmental toxicity study -Study for effects on embryo-fetal development in rabbits-	A02202	■■■■■	19■■■ - 20■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.5		dl-Norgestrel経口投与のラットおよびマウス胎仔発生と生後発育におよぼす影響	薬物療法 1971-4-105	江角吉造	1969.05 - 1969.12	日本シエーリング社	国内	薬物療法 1971:4(12):105-117	参考資料
4.2.3.5.2.6		ノルゲストレル、エチニルエストラジオール及びその配合剤 (Ovral)の妊娠ラットに及ぼす影響 The effects of norgestrel, ethinyl estradiol, and their combination (Ovral) on the young of female rats treated during pregnancy	Int J Fertil 1968-13-209	Edgren RA	1968	Wyeth Laboratories, Inc.	海外(米国)	Int J Fertil 1968:13(3):209-214	参考資料
4.2.3.5.2.7		STS 557の出生前毒性作用 II. ウサギにおける試験-予備的な結果- Prenatal toxic effects of STS 557 II. Investigation in rabbits -Preliminary results-	Exp Clin Endocrinol 1983-81-206	Heinecke H	1983	Central Institute of Microbiology and Experimental Therapy	海外(ドイツ)	Exp Clin Endocrinol 1983:81(2):206-209	参考資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの 変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.5.3.1		ZK 5018の生殖発生毒性試験－ラットにおける周産期及び授乳期投与試験－ ZK 5018: Reproductive and developmental toxicity study -Peri- and postnatal study in rats-	B796	■■■■■	19■■■ - 20■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.3.2		ノルゲストレル, エチニルエストラジオール及びその配合剤Ovralのラットへの授乳期間中投与による授乳及び出生児に及ぼす影響 The effects of norgestrel, ethinyl estradiol, and their combination, Ovral on lactation and the offspring of rats treated during lactation	Int J Fertility 1968-13-133	Clancy DP	1968	Wyeth Laboratories, Inc.	海外 (米国)	Int J Fertility 1968:13(2):133-141	参考資料

## 1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料 番号	初回申請から の変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.1.1		<ul style="list-style-type: none"> <li>若年女性への静注あるいは経口での17β-E2の単回投与におけるE2、E1-free、E1総量の薬物動態</li> <li>Pharmacokinetics of estradiol, free and total estrone, in young women following single intravenous and oral administration of 17β-estradiol</li> </ul>	Arznei-Forsch /Drug Res 1993-43-966	Kuhnz W	1993	Schering AG社	海外 (ドイツ)	Arznei- Forsch/Drug Res 1993:43 (9):966-973	参考資料
5.3.1.1.2		<ul style="list-style-type: none"> <li>健康な若年白人女性18名を対象にMICROLUT由来のLNGの絶対的生物学的利用率及びLNGの薬物動態の用量比例性の検討</li> <li>Absolute bioavailability of levonorgestrel from MICROLUT and dose linearity of levonorgestrel pharmacokinetics in 18 healthy, young women</li> </ul>	A229	■■■■■	19■■■■ - 19■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.1.2.1		<ul style="list-style-type: none"> <li>ジュリナ錠0.5mg, ジュリナ錠1mg / SH T00546TE, SH T00546KC /ジュリナ錠0.5mg (2錠) 及びジュリナ錠1mg (1錠) の生物学的同等性試験</li> <li>Julina 0.5mg, Julina 1mg / SH T00546TE, SH T00546KC / Bioequivalence study between Julina 0.5mg (2 tablets) and Julina 1mg (1 tablet)</li> </ul>	A43278	■■■■■	20■■■■	バイエル薬 品社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.1		簡易逆相ミニカラムを用いた血中エストラジオール抽出による高感度測定法の基礎的検討	医学と薬学 1997-37-137	関山勝好	1997, 01	ビー・エム・ エル社	国内	医学と薬学1997: 37(1) :137-141	参考資料
5.3.1.4.2		E1・高感度E2測定のパリデーション試験検討結果報告書	A32027	■■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■■ ■■■■■	国内	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.3		GC/MS法によるヒト血清及び血漿中17β-エストラジオール及びエストロンの測定 Determination of 17β-estradiol and estrone in human plasma and human serum by GC/MS	A16485	■■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■■ ■■■■■	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

## 1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.1.4.4		<ul style="list-style-type: none"> <li>放射線免疫学的手法によるヒト血清中のLNGの定量的測定法のバリデーション</li> </ul> Validation of a radioimmunological method for the quantitative determination of levonorgestrel in human serum	B678	■■■■	19■■.■■ - 19■■.■■	ScheringAG社	海外(ドイツ)	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.5		放射線免疫学的手法によるヒト血清中のLNGの定量的測定法のパーシャルバリデーション <ul style="list-style-type: none"> <li>Partial validation of a radioimmunoassay for the quantitative determination of levonorgestrel (LNG) in human serum</li> </ul>	A05720	■■■■	20■■.■■	ScheringAG社	海外(ドイツ)	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.1		ZK230211及びZK5018のヒト、ラット、イヌ、及びミニブタ肝ミクロソームによる代謝パターン及びヒト肝ミクロソームによる酵素反応速度論の検討 <ul style="list-style-type: none"> <li>Metabolite patterns of ZK230211 and ZK5018 with liver microsomes from human, rat, dog and minipig and determination of enzyme kinetic parameters with human liver microsomes</li> </ul>	A01696	■■■■ ■■■■	19■■.■■ - 20■■.■■	ScheringAG社	海外(ドイツ)	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.2		<ul style="list-style-type: none"> <li>ZK230211及びZK5018の代謝に主に関与するチトクロームP450分子種の同定と薬物相互作用の可能性の評価</li> </ul> Identification of the main cytochrome P450 isozymes involved in the metabolism of ZK23011 and ZK5018. Evaluation of potential drug-drug interactions	A03056	■■■■ ■■■■	20■■.■■ - 20■■.■■	ScheringAG社	海外(ドイツ)	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.3		<ul style="list-style-type: none"> <li>LNG (ZK18206)のヒト肝ミクロソームによるinvitro代謝試験</li> </ul> in vitro metabolic studies of levonorgestrel (ZK18206) with human liver microsomes	A02495	■■■■ ■■■■	20■■.■■ - 20■■.■■	ScheringAG社	海外(ドイツ)	社内報告書	評価資料
5.3.3.1.1		<ul style="list-style-type: none"> <li>第I相臨床試験 単回投与試験 (1)</li> </ul>	B866	■■■■	19■■.■■ - 19■■.■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料

添付資料 番号	初回申請から の変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.1.2		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後日本人女性へのE2単剤あるいはLNGとの併用経口投与におけるE2、E1-free、E1総量及びLNGの血漿中動態</li> </ul> Plasma kinetics of estradiol (E2), estrone (E1), total estrone (total E1) and levonorgestrel (LNG) following single oral administration of E2 alone or in combination with LNG to postmenopausal Japanese women	B188	■■■■	19■■.■■ - 19■■.■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.3.1.3		<ul style="list-style-type: none"> <li>第I相臨床試験 単回投与試験 (2): 食事の影響</li> </ul>	B867	■■■■	19■■.■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.3.1.4		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後の日本人女性へのE2及びLNGの併用による単回経口投与後のE2、E1、総E1及びLNGの血漿濃度への食事による影響について</li> </ul> Effect of meal on plasma levels of estradiol (E2), estrone (E1), total estrone (total E1) and levonorgestrel (LNG) following single combined oral administration of E2 and LNG to postmenopausal Japanese women	B187	■■■■	19■■.■■ - 19■■.■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.3.1.5		<ul style="list-style-type: none"> <li>第I相臨床試験 連続投与試験</li> </ul>	B868	■■■■	19■■.■■ - 19■■.■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.3.1.6		<ul style="list-style-type: none"> <li>日本人閉経後女性へのE2単剤あるいはLNGとの併用で4週間にわたる連日反復経口投与における、血漿中E2、E1-free、E1総量及びLNG濃度</li> </ul> Plasma levels of estradiol (E2), estrone (E1), total E1 and levonorgestrel (LNG) after once-daily repeated oral administration of E2 alone or in combination with LNG for 4 weeks to Japanese postmenopausal women	B067	■■■■	19■■.■■ - 19■■.■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料

添付資料 番号	初回申請から の変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.1.7		<ul style="list-style-type: none"> <li>若年女性への静注あるいは経口での17β-E2の単回投与におけるE2、E1-free、E1総量の薬物動態</li> </ul> Pharmacokinetics of estradiol, free and total estrone, in young women following single intravenous and oral administration of 17β-estradiol	Arznei-Forsch /Drug Res 1993-43-966	Kuhnz W	1993	Schering AG社	海外	Arznei- Forsch/Drug Res 1993:43 (9):966-973	参考資料
5.3.3.1.8		<ul style="list-style-type: none"> <li>健康な若年白人女性18名を対象にMICROLUT由来のLNGの絶対的生物学的利用率及びLNGの薬物動態の用量比例性の検討</li> </ul> Absolute bioavailability of levonorgestrel from MICROLUT and dose linearity of levonorgestrel pharmacokinetics in 18 healthy, young women	A229	■■■■■	19■■.■■ - 19■■.■■	Schering AG社	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.2.1		<ul style="list-style-type: none"> <li>多施設共同試験による自然閉経後又は両側卵巣摘出に伴う骨粗鬆症に対して無作為割付二重盲検法でプラセボを対照としSH T 594 (E2/LNG配合剤)又はSH T 546 (E2単剤)を104週間投与した場合のE2の骨量増加に対する至適用量の検討</li> </ul> A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of optimal dose of estradiol administered for 104 weeks as SH T 594 (estradiol and levonorgestrel) or SH T 546 (estradiol alone) for treatment of osteoporosis occurring after natural menopause or associated with bilateral oophorectomy	A23185	■■■■■	20■■.■■ - 20■■.■■	日本シエー リング社	国内	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.3.1		<p>・閉経後の健康な日本人女性及び白人女性を対象に、SH T 594 B (E2 1mg /LNG 40<math>\mu</math>g 配合剤) の単回経口投与並びに28日間の反復経口投与を行い、E2及びLNGの薬物動態における人種間の類似性を検討することを目的とした多施設共同、多国籍、非対照、オープン試験</p> <p>A multicenter, multinational, uncontrolled, open-label study to evaluate interethnic comparability of estradiol (E2) and levonorgestrel (LNG) pharmacokinetics after single and 28-day multiple oral administration of SH T 594 B (1mg E2 + 40<math>\mu</math>g LNG) in healthy postmenopausal Japanese and Caucasian women</p>	A06581	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.1		<p>・前期第Ⅱ相臨床試験 Step1 [退行期骨粗鬆症、卵巣機能欠落に伴う骨量減少例]</p>	B006	■■■■	19■■■■ - 19■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.2		<p>・多施設共同試験による自然閉経後又は両側卵巣摘出に伴う骨粗鬆症に対して無作為割付二重盲検法でプラセボを対照としSH T 594 (E2/LNG配合剤) 又はSH T 546 (E2単剤) を104週間投与した場合のE2の骨量増加に対する至適用量の検討</p> <p>A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of optimal dose of estradiol administered for 104 weeks as SH T 594 (estradiol and levonorgestrel) or SH T 546 (estradiol alone) for treatment of osteoporosis occurring after natural menopause or associated with bilateral oophorectomy</p>	A23185	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.3		<p>・多施設共同二重盲検試験によりプラセボを対照として連続2周期(8週間)投与した場合の自然閉経後の更年期障害及び両側卵巣摘出による卵巣欠落症状に対するSH T 546の至適用量の検討</p> <p>Placebo-controlled, double-blind, randomized, multicenter study to investigate the optimal dose of SH T 546 in patients with naturally occurring climacteric symptoms or ovarian deficiency symptoms after bilateral oophorectomy over two continuous cycles (8 weeks)</p>	BC69	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	日本シエーリング社	国内	社内報告書	評価資料

添付資料 番号	初回申請から の変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1.4		▪ 前期第Ⅱ相臨床試験 Step2 [持続的投与方法] ▪	A02614	■■■■	19■■.■■ - 19■■.■■	日本シエー リング社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.4.1		▪ 前期第Ⅱ相臨床試験 Step1 [更年期障害、卵巣欠落症状] ▪	B123	■■■■	19■■.■■ - 19■■.■■	日本シエー リング社	国内	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.2		▪ 前期第Ⅱ相臨床試験 Step2 [周期的投与方法] ▪	A02103	■■■■	19■■.■■ - 19■■.■■	日本シエー リング社	国内	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.3		<p>▪ 170例の閉経後女性を対象にE2 1mg 及びLNG 40<math>\mu</math>g を、28日間を1周期とする13周期間連続投与し、子宮内膜、性器出血パターン、更年期症状、骨代謝及び凝固・線溶系に及ぼす影響を検討することを目的とした多施設共同、オープン試験 ▪</p> <p>An open multicenter study to investigate the effect of a continuous oral combination of 1mg 17<math>\beta</math>-estradiol and 40<math>\mu</math>g levonorgestrel over 13, 28-day cycles on the endometrium, bleeding patterns, menopausal symptoms, bone metabolism and coagulation function in 170 postmenopausal women</p>	A00403	■■■■	19■■.■■ - 20■■.■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.4		<p>▪ 170例の閉経後女性を対象にE2 1mg及びLNG 40<math>\mu</math>gを、28日間を1周期とする13周期間連続投与し、子宮内膜、性器出血パターン、更年期症状、骨代謝及び血液凝固・線溶系に及ぼす影響を検討することを目的とした多施設共同、オープン試験 - (1年延長) 追跡報告書 ▪</p> <p>An open multicenter study to investigate the effect of a continuous oral combination of 1mg 17<math>\beta</math>-estradiol and 40<math>\mu</math>g levonorgestrel over 13, 28-day cycles on the endometrium, bleeding patterns, menopausal symptoms, bone metabolism and coagulation function in 170 postmenopausal women</p>	A06276	■■■■	19■■.■■ - 20■■.■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.4.5		<ul style="list-style-type: none"> <li>390例の閉経後女性を対象に E2 1mg及びLNG 40<math>\mu</math>g、又は対照薬として結合型エストロゲン 0.625mg及びMPA 2.5mgを、28日間を1周期とする13周期間連続投与し、子宮内膜、更年期症状、性器出血パターンに及ぼす影響を検討することを目的とした多施設共同、無作為化、オープン、並行群間比較試験</li> </ul> <p>An open multicenter study to investigate the effect of a continuous oral combination of 1mg 17<math>\beta</math>-estradiol and 40<math>\mu</math>g levonorgestrel over 13, 28-day cycles on the endometrium, bleeding patterns, menopausal symptoms, bone metabolism and coagulation function in 170 postmenopausal women_follow-up report</p>	A00404	■■■■■	19■■■■ - 20■■■■	Schering AG社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.4.1		<ul style="list-style-type: none"> <li>機構相談記録第1回目_第II相試験終了後相談 (医機治発第■■■号 平成■■年■■月■■日)</li> </ul>	機構相談記録第1回目	-	-	-	-	-	参考資料
5.4.2		<ul style="list-style-type: none"> <li>機構相談記録第2回目_個別相談 (医機治発 第■■■号 平成■■年■■月■■日)</li> </ul>	機構相談記録第2回目	-	-	-	-	-	参考資料
5.4.3		<ul style="list-style-type: none"> <li>機構相談記録第3回目_個別相談 (医機治発 第■■■号 平成■■年■■月■■日)</li> </ul>	機構相談記録第3回目	-	-	-	-	-	参考資料
5.4.4		<ul style="list-style-type: none"> <li>機構相談記録第4回目_医薬品申請前相談 (薬機審長発第■■■■■号 平成■■年■■月■■日)</li> </ul>	機構相談記録第4回目	-	-	-	-	-	参考資料
5.4.5		<ul style="list-style-type: none"> <li>コンセンサス開発会議: 骨粗鬆症の診断、予防、および治療</li> </ul> <p>Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis</p>	Am J Med 1993-94-646	Consensus Development Conference	1993	Washington University	海外 (米国)	Am J Med 1993:94:646-650	参考資料
5.4.6		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後骨量減少の自然史に関する研究とその対策</li> </ul>	日本更年期医学会雑誌 1999-7-34	水沼英樹	1994	群馬大学	国内	日本更年期医学会雑誌 1999:7(1):34-41	参考資料

## 1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料 番号	初回申請から の変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.7		▪ 閉経後骨粗鬆症のためのホルモン補充療法 ▪ Hormone replacement therapy for postmenopausal osteoporosis	Clin Geriatr Med 2003-19-361	Cranney A	2003	Queen's University	海外 (カナダ)	Clin Geriatr Med 2003:19:361- 370	参考資料
5.4.8		▪ EBMからみた女性ホルモンと骨粗鬆症 ▪	Clinical Calcium 2002-12-43	太田博明	2002	東京女子医 科大学	国内	Clinical Calcium 2002:12(9) :43-48	参考資料
5.4.9		▪ 薬物療法 骨粗鬆症治療薬 エストロゲン ▪	日本臨牀 2004-62-397	水沼英樹	2004	群馬大学	国内	日本臨牀 2004:62(S2) :397-403	参考資料
5.4.10		▪ ホルモン補充療法の用法と出血 ▪ Hormonal replacement regimens and bleeding	Maturitas 2000-34-17	Doren M	2000	King's College Hospital	海外 (イギリス)	Maturitas 2000:34(S1) :17-23	参考資料
5.4.11		▪ 低用量の微細化17β- エストラジオールは閉経後女性の骨量減少を抑制する ▪ Low-dosage micronized 17 beta-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women	Am J Obstet Gynecol 1992-166-479	Ettinger B	1990	University of California	海外 (米国)	Am J Obstet Gynecol 1992:166(2) :479-488	参考資料
5.4.12		▪ 閉経後女性の性ホルモンと皮膚コラーゲン含有量 ▪ Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women	BMJ 1983-287-1337	Brincat M	1983	King's College Hospital	海外 (イギリス)	BMJ 1983:287 :1337-1338	参考資料
5.4.13		▪ 加齢及びホルモン補充療法皮膚コラーゲンの変化 ▪ Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy	Maturitas 1992-15-113	Castelo- Branco C	1991	University of Barcelona	海外 (スペイン)	Maturitas 1992:15 :113-119	参考資料
5.4.14		▪ 吉草酸エストラジオールの薬物動態と薬理学的特徴 ▪ Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate	Maturitas 1982-4-315	Duesterberg B	1982	Schering AG社	海外 (ドイツ)	Maturitas 1982:4:315-324	参考資料

## 1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料 番号	初回申請から の変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.15		<ul style="list-style-type: none"> <li>低用量のエストロゲン単独の使用と関連する子宮内膜癌のリスク</li> </ul> Risk of endometrial cancer in relation to use of low-dose, unopposed estrogens	Obstet Gynecol 1998-91-35	Cushing KL	1985 - 1991	University of Washington	海外 (米国)	Obstet Gynecol 1998:91:35-39	参考資料
5.4.16		<ul style="list-style-type: none"> <li>更年期におけるエストロゲンとプロゲステロン治療後の子宮内膜疾患</li> </ul> Endometrial disease after treatment with oestrogens and progestogens in the climacteric	BMJ 1980-22-822	Paterson MEL	1980	Birmingham and Midland Hospital for Women	海外 (イギリス)	BMJ 1980:22 :822-824	参考資料
5.4.17		<ul style="list-style-type: none"> <li>エストロゲン療法, エストロゲン/プロゲステロン療法を施行中の更年期女性の子宮内膜の組織学と生化学</li> </ul> Endometrial histology and biochemistry in climacteric women during oestrogen and oestrogen/progestogen therapy	J R Soc Med 1979-72-322	Whitehead MI	1979	King's College Hospital	海外 (イギリス)	J R Soc Med 1979:72 :322-327	参考資料
5.4.18		<ul style="list-style-type: none"> <li>ホルモン補充療法と血液凝固・線溶系機能</li> </ul> Hormone replacement therapy and haemostatic function	Thromb Haemost 1997-78-765	Meade TW	1997	The Royal London School of Medicine and Dentistry	海外 (イギリス)	Thromb Haemost 1997:78(1) :765-769	参考資料
5.4.19		<ul style="list-style-type: none"> <li>エストロゲンとプロゲステロンの薬物動態学</li> </ul> Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens	Maturitas 1990-12-171	Kuhl H	1990	J. W. Goethe University	海外 (ドイツ)	Maturitas 1990:12:171-197	参考資料
5.4.20		<ul style="list-style-type: none"> <li>ステロイドの吸収と腸肝循環</li> </ul> Steroid absorption and enterohepatic recycling	Contraception 1979-20-201	Adlercreutz H	1979	University of Helsinki	海外 (フィンランド)	Contraception 1979:20(3) :201-223	参考資料
5.4.21		<ul style="list-style-type: none"> <li>女性における初回通過効果の可能性を考慮したレボノルゲストレルの薬物動態</li> </ul> Investigations of pharmacokinetics of levonorgestrel to specific consideration of a possible first-pass effect in women	Contraception 1978-17-207	Huempel M	1978	Schering AG社	海外 (ドイツ)	Contraception 1978:17(3) :207-220	参考資料

添付資料 番号	初回申請から の変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.22		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒトを対象としたフェノールステロイドに関する研究。</li> <li>2. 女性におけるC14-エストロンとC14-エストラジオールの肝臓-胆汁-腸の循環と代謝運命</li> <li>▪ Studies on phenolic steroids in human subjects. II. The metabolic fate and hepato-biliary-enteric circulation of C14-estrone and C14-estradiol in women</li> </ul>	J Clin Invest 1957-36-1266	Sandberg AA	1957	Roswell Park Memorial Institute	海外 (米国)	J Clin Invest 1957:36:1266- 1278	参考資料
5.4.23		<ul style="list-style-type: none"> <li>・レボノルゲストレル、ノルエチンドロン、および構造的に関連がある避妊ステロイドの代謝</li> <li>▪ Metabolism of levonorgestrel, norethindrone, and structurally related contraceptive steroids</li> </ul>	Contraception 1990-42-67	Stanczyk FZ	1990	University of Southern California	海外 (米国)	Contraception 1990:42(1) :67-96	参考資料
5.4.24		<ul style="list-style-type: none"> <li>・経口避妊薬との薬物動態における薬物相互作用</li> <li>▪ Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives</li> </ul>	Steroid Contraceptives and Women's Response 1994-103	Back DJ	1994	University of Liverpool	海外 (イギリス)	Steroid Contraceptives and Women's Response 1994:103-123	参考資料
5.4.25		<ul style="list-style-type: none"> <li>・プロゲストゲン、ゲストゲン、3-ケトデソゲストレル、レボノルゲストレル、ノルエチステロン及びノルゲスチメイトによるヒト肝ミクロソームによるエチニルエストラジオールと他の基質の酸化に及ぼす効果</li> <li>▪ Effect of the progestogens, gestodene, 3-keto desogestrel, levonorgestrel, norethisterone and norgestimate on the oxidation of ethinyloestradiol and other substrates by human liver microsomes</li> </ul>	J Steroid Biochem Mol Biol 1991-38- 219	Back DJ	1991	University of Liverpool	海外 (イギリス)	J Steroid Biochem Mol Biol 1991:38 (2):219-225	参考資料
5.4.26		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ゲストゲンによるヒト肝ミクロソームのチトクロームP-450 IIIA4の作用機序に基づいた不活化</li> <li>▪ Mechanism-based inactivation of human liver microsomal cytochrome P-450 IIIA4 by gestodene</li> </ul>	Chem Res Toxicol 1990-3-363	Guengerich FP	1990	Vanderbilt University	海外 (米国)	Chem Res Toxicol 1990:3:363-371	参考資料
5.4.27		<ul style="list-style-type: none"> <li>・母乳へのエストラジオールの移行</li> <li>▪ Transfer of estradiol to human milk</li> </ul>	Am J Obstet Gynecol 1978-132-653	Nilsson S	1978	The Swedish Medical Research Council	海外 (スウェーデン)	Am J Obstet Gynecol 1978 :132:653-657	参考資料

添付資料 番号	初回申請から の変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.28		<ul style="list-style-type: none"> <li>6人の女性のd-ノルゲストレル、リネストレノール、および酢酸シプロテロンの薬物動態パラメータの個人差の比較</li> <li>Intraindividual comparison of pharmacokinetic parameters of d-norgestrel, lynestrenol and cyproterone acetate in 6 women</li> </ul>	Contraception 1977-16-199	Huempel M	1977	Schering AG社	海外 (ドイツ)	Contraception 1977:16(2) :199-215	参考資料
5.4.29		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後女性のエストロゲンへのアルコール摂取の影響</li> <li>Effects of alcohol ingestion on estrogens in postmenopausal women</li> </ul>	JAMA 1996-276-1747	Ginsburg ES	1996	Brigham and Women's Hospital	海外 (米国)	JAMA 1996:276(21) :1747-1751	参考資料
5.4.30		<ul style="list-style-type: none"> <li>骨密度測定による骨粗鬆症による骨折発生の予測可能性に関するメタ分析</li> <li>Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures</li> </ul>	BMJ 1996-312-1254	Marshall D	1996	Swedish Council on Technology Assessment	海外 (スウェーデン)	BMJ 1996:312 :1254-1259	参考資料
5.4.31		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後の日本人女性の骨密度と椎体骨折のリスクの決定要因</li> <li>Determinants of bone mineral density and spinal fracture risk in postmenopausal Japanese women</li> </ul>	Osteoporosis Int 2001-12-548	Nakaoka D	2001	神戸大学	国内	Osteoporosis Int 2001:12 :548-554	参考資料
5.4.32		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後骨粗鬆症の治療法のメタ分析 第9章: 閉経後骨粗鬆症の治療法のメタ分析に関する概要</li> <li>Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis</li> </ul>	Endocr Rev 2002-23- 570	Cranney A	2002	University of Ottawa	海外 (カナダ)	Endocr Rev 2002:23(4) :570-578	参考資料
5.4.33		<ul style="list-style-type: none"> <li>ホルモン補充療法と非椎体骨折の予防: 無作為化臨床試験のメタ分析</li> <li>Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials</li> </ul>	JAMA 2001-285-2891	Torgerson DJ	1997 - 2000	University of York	海外 (イギリス)	JAMA 2001:285(22) :2891-2897	参考資料
5.4.34		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後女性に対するホルモン補充療法の使用方法と骨折発生率の関連性</li> <li>Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women</li> </ul>	JAMA 2004-291-2212	Banks E	1996 - 1998	Cancer Research UK	海外 (イギリス)	JAMA 2004:291(18) :2212-2220	参考資料

添付資料 番号	初回申請から の変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.35		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後女性の骨密度に対する特定の閉経後ホルモン療法の効果：メタ分析</li> </ul> Effects of specific post-menopausal hormone therapies on bone mineral density in post-menopausal women: a meta-analysis	Hum Reprod 2003-18-1737	Doren M	1990 - 2002	Free University of Berlin	海外 (ドイツ)	Hum Reprod 2003:18(8) :1737-1746	参考資料
5.4.36		<ul style="list-style-type: none"> <li>低用量エストロゲン/プロゲステンの持続的投与方法により子宮出血を低減した場合の閉経後骨量減少の抑制：2年間の前向き試験</li> </ul> Prevention of postmenopausal bone loss with minimal uterine bleeding using low dose continuous estrogen/progestin therapy: a 2-year prospective study	Maturitas 1997-27-69	Mizunuma H	1977	群馬大学	国内	Maturitas 1997:27:69-76	参考資料
5.4.37		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後早期の骨量減少はエストロゲンにより抑制，1<math>\alpha</math>-OH-ビタミンD3によりある程度抑制される：エストロゲンおよび1<math>\alpha</math>-OH-ビタミンD3の治療効果</li> </ul> Early postmenopausal bone loss is prevented by estrogen and partially by 1 $\alpha$ -OH-vitamin D3: therapeutic effects of estrogen and/or 1 $\alpha$ -OH-vitamin D3	Calcif Tissue Int 1999-65-16	Gorai I	1999	横浜市立大学	国内	Calcif Tissue Int 1999:65 :16-22	参考資料
5.4.38		<ul style="list-style-type: none"> <li>骨密度に対するホルモン療法の効果：閉経後のエストロゲン/プロゲステン介入(PEPI)試験の結果</li> </ul> Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI	JAMA 1996-276-1389	The Writing Group for the PEPI Trial	1989.11- 1991.02	Eli Lilly and Company	海外 (米国)	JAMA 1996:276 :1389-1396	参考資料
5.4.39		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後女性の骨代謝回転と脂質代謝に対する持続的投与方法によるHRTの長期効果</li> </ul> Long-term effects of continuous combined HRT on bone turnover and lipid metabolism in postmenopausal women	Osteoporosis Int 1998-8-326	Hart DM	1998	North Glasgow University	海外 (イギリス)	Osteoporosis Int 1998:8 :326-332	参考資料

添付資料 番号	初回申請から の変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.40		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後女性の骨量減少に対するエストロゲン療法の長期効果：23年間の前向き試験</li> </ul> Long term effects of oestrogen therapy on bone loss in postmenopausal women: a 23 year prospective study	BJOG 2004-111-335	Ahlborg HG	1978 - 2001	Malmö University	海外 (スウェーデン)	BJOG 2004:111 :335-339	参考資料
5.4.41		<ul style="list-style-type: none"> <li>日本人男性と女性の血清トリグリセライドと冠動脈心疾患のリスク</li> </ul> Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women	Am J Epidemiol 2001-153-490	Iso H	1982 - 1997	筑波大学	国内	Am J Epidemiol 2001:153(5) :490-499	参考資料
5.4.42		<ul style="list-style-type: none"> <li>血漿トリグリセライド値は高比重リポ蛋白コレステロール値の如何にかかわらず心血管疾患の危険因子である：人口集団ベースの前向き試験のメタ分析</li> </ul> Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies.	J Cardiovasc Risk 1996-3-213	Hokanson JE	1996	University of Washington	海外 (米国)	J Cardiovasc Risk 1996 :3:213-219	参考資料
5.4.43		<ul style="list-style-type: none"> <li>健康な閉経後女性におけるエストロゲンとプロゲステン併用投与のリスクとベネフィット</li> </ul> Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women	JAMA 2002-288-321	Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators	1993 - 1998	National Heart, Lung, and Blood Institute	海外 (米国)	JAMA 2002:288 (3):321-333	参考資料
5.4.44		<ul style="list-style-type: none"> <li>更年期後のエストロゲン、プロゲステン、リポ蛋白(a)と、再発性冠動脈心疾患のリスク</li> </ul> Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause	JAMA 2000-283-1845	Shlipak MG	1993.01- 1998.07	University of California	海外 (米国)	JAMA 2000:283 (14):1845-1852	参考資料
5.4.45		<ul style="list-style-type: none"> <li>ホルモン補充療法とC反応性タンパクの血漿濃度の増加</li> </ul> Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein	Circulation 1999-100-713	Ridker PM	1999	Brigham and Women's Hospital	海外 (米国)	Circulation 1999:100 :713-716	参考資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.46		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後女性における結合型エストロゲン経口剤と経皮投与エストロゲン補充療法の、低比重リポ蛋白粒子のサイズと酸化感受性に対する影響の違い</li> </ul> Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women	Circulation 2002-106-1771	Wakatsuki A	2002	Kochi Medical School	国内	Circulation 2002:106 : 1771-1776	参考資料
5.4.47		<ul style="list-style-type: none"> <li>HRT継続のコンプライアンス向上のために：中止例と長期継続例の比較から</li> </ul>	日本更年期医学会雑誌 2003-11-106	岡野浩哉	2003	東京女子医科大学	国内	日本更年期医学会雑誌 2003:11(11) :106-113	参考資料
5.4.48		<ul style="list-style-type: none"> <li>低用量の結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロンの子宮内膜出血に対する影響</li> </ul> Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding	Fertil Steril 2001-75-1080	Archer DF	2001	Jones Institute for Reproductive Medicine	海外(米国)	Fertil Steril 2001:75(6) :1080-1087	参考資料
5.4.49		<ul style="list-style-type: none"> <li>長期のホルモン補充療法を中止後の骨量反応：閉経後のエストロゲン/プロゲステン介入 (PEPI)の安全性追跡研究</li> </ul> Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-up Study	Arch Intern Med 2002-162-665	Greendale GA	1989.12 - 1991.02	University of California	海外(米国)	Arch Intern Med 2002 :162:665-672	参考資料
5.4.50		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後のホルモン使用と結腸直腸がんと腺腫のリスク</li> </ul> Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma	Ann Intern Med 1998-128-705	Grodstein F	1980 - 1994	Harvard Medical School	海外(米国)	Ann Intern Med 1998:128(9) :705-712	参考資料
5.4.51		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後女性のエストロゲンのプロゲステン併用と結腸直腸癌</li> </ul> Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women	N Engl J Med 2004-350-991	Chlebowski RT	1993 - 1998	University of California, Los Angeles	海外(米国)	N Engl J Med 2004:350 :991-1004	参考資料

## 1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料 番号	初回申請から の変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.52		<ul style="list-style-type: none"> <li>プロゲスチン併用の有無によるエストロゲン補充療法後の子宮内膜癌のリスク</li> </ul> Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins	J Natl Cancer Inst 1999-91-1131	Weiderpass E	1994.01 - 1995.12	Karolinska Institutet	海外 (スウェーデン)	J Natl Cancer Inst 1999:91 (13):1131-1137	参考資料
5.4.53		<ul style="list-style-type: none"> <li>ホルモン補充療法と子宮内膜癌のリスク：メタ分析</li> </ul> Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis	Obstet Gynecol 1995-85-304	Grady D	1970 - 1994.04	University of California	海外 (米国)	Obstet Gynecol 1995:85(2) :304-313	参考資料
5.4.54		<ul style="list-style-type: none"> <li>婦人科癌と関連する診断手順に対するエストロゲンとプロゲスチンの影響：WHI無作為化試験</li> </ul> Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial	JAMA 2003-290-1739	Anderson GL	1993.09 - 1998.10	Fred Hutchinson Cancer Research Center	海外 (米国)	JAMA 2003:290(13) :1739-1748	参考資料
5.4.55		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後女性におけるエストロゲンとプロゲスチンの使用と乳癌のリスク</li> </ul> The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women	N Engl J Med 1995-332-1589	Colditz GA	1976 - 1992	Brigham and Women's Hospital	海外 (米国)	N Engl J Med 1995:332(24) :1589-1593	参考資料
5.4.56		<ul style="list-style-type: none"> <li>Million Women Studyにおける乳癌とホルモン補充療法</li> </ul> Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study	Lancet 2003-362-419	Million Women Study Collaborators	1996 - 2001	Cancer Research UK	海外 (イギリス)	Lancet 2003 :362:419-427	参考資料
5.4.57		<ul style="list-style-type: none"> <li>更年期の過渡期と閉経後の女性のホルモン療法のためのガイドライン</li> </ul> Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond	Climacteric 2004-7-8	The Executive Committee of the International Menopause Society	2004	Yale University	海外 (米国)	Climacteric 2004:7:8-11	参考資料
5.4.58		<ul style="list-style-type: none"> <li>100万人の女性を対象とした研究（そして望まれる少ない過ち）</li> </ul> The study with a million women (and hopefully fewer mistakes)	Gynecol Endocrinol 2003-17-359	Gambacciani M	1996 - 2001	University of Pisa	海外 (イタリア)	Gynecol Endocrinol 2003:17 :359-362	参考資料
5.4.59		<ul style="list-style-type: none"> <li>Million Women Studyと乳癌</li> </ul> The Million Women Study and breast cancer	Maturitas 2003-46-1	Speroff L	1996 - 2001	Oregon Health Sciences University	海外 (ポーランド)	Maturitas 2003:46:1-6	参考資料

添付資料 番号	初回申請から の変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.60		<ul style="list-style-type: none"> <li>子宮摘出した閉経後女性の結合型エストロゲンの影響</li> </ul> Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy	JAMA 2004-291-1701	The Women's Health Initiative Steering Committee	1993 - 2003	Fred Hutchinson Cancer Research Center	海外 (米国)	JAMA 2004:291(14) :1701-1712	参考資料
5.4.61		<ul style="list-style-type: none"> <li>エストロゲン補充療法のメタ分析と上皮性卵巣癌のリスク</li> </ul> A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer	J Clin Epidemiol 2000-53-367	Coughlin SS	1966.01 - 1998.03	Centers for Disease Control and Prevention	海外 (米国)	J Clin Epidemiol 2000:53 :367-375	参考資料
5.4.62		<ul style="list-style-type: none"> <li>スウェーデン人女性におけるホルモン補充療法と浸潤性上皮性卵巣癌のリスク</li> </ul> Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women	J Natl Cancer Inst 2002-94-497	Riman T	1993 - 1995	Falu Hospital	海外 (スウェーデン)	J Natl Cancer Inst 2002:94(7) :497-504	参考資料
5.4.63		<ul style="list-style-type: none"> <li>米国人女性における大規模前向き試験でのエストロゲン補充療法と卵巣癌死亡率</li> </ul> Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women	JAMA 2001-285-1460	Rodriguez C	1982 - 1996	American Cancer Society	海外 (米国)	JAMA 2001:285(11) :1460-1465	参考資料
5.4.64		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後のホルモン補充療法は静脈血栓塞栓症のリスクを増加する。心臓とエストロゲン/プロゲスチン補充の研究</li> <li>Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study</li> </ul>	Ann Intern Med 2000-132-689	Grady D	2000	University of California	海外 (米国)	Ann Intern Med 2000:132(9) :689-696	参考資料
5.4.65		<ul style="list-style-type: none"> <li>カリフォルニアの民族集団における特発性深部静脈血栓症と二次血栓塞栓の発生</li> </ul> Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California	Ann Intern Med 1998-128-737	White RH	1991 - 1994	University of California	海外 (米国)	Ann Intern Med 1998:128 :737-740	参考資料

## 1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.66		<ul style="list-style-type: none"> <li>45-64歳女性の血液凝固因子と特発性静脈血栓症のリスク</li> <li>ホルモン補充療法との関連性</li> <li>Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45-64 years.</li> <li>Relationships to hormone replacement therapy</li> </ul>	Thromb Haemost 2000-83-530	Lowe G	1990.04 - 0994.12	University of Glasgow	海外 (イギリス)	Thromb Haemost 2000:83 :530-535	参考資料
5.4.67		<ul style="list-style-type: none"> <li>静脈血栓症における活性型プロテインCの遺伝的抵抗と第V因子遺伝子変異の関連性</li> <li>Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis</li> </ul>	Lancet 1994-343-1536	Zoller B	1994	University of Lund	海外 (スウェーデン)	Lancet 1994 :343:1536-1538	参考資料
5.4.68		<ul style="list-style-type: none"> <li>ホルモン療法と血液凝固・線溶系遺伝子の相互作用：閉経後女性の動脈血栓症について説明する新しい洞察</li> <li>Interaction of hemostatic genetics with hormone therapy: new insights to explain arterial thrombosis in postmenopausal women</li> </ul>	Chest 2002-121-906	Braunstein JB	2002	Johns Hopkins Hospital	海外 (米国)	Chest 2002:121 :906-920	参考資料
5.4.69		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後女性の冠動脈性心疾患の二次予防効果に対するエストロゲンとプロゲステンの無作為化試験</li> <li>Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women</li> </ul>	JAMA 1998-280-605	Hulley S	1998	University of California	海外 (米国)	JAMA 1998:280 (7):605-613	参考資料
5.4.70		<ul style="list-style-type: none"> <li>6.8年間のホルモン療法中の心血管疾患の発現</li> <li>Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy</li> </ul>	JAMA 2002-288-49	Grady D	2002	University of California	海外 (米国)	JAMA 2002:288 (1):49-57	参考資料
5.4.71		<ul style="list-style-type: none"> <li>ホルモン補充療法とその後の脳梗塞の関連性：メタ分析</li> <li>Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis</li> </ul>	BMJ 2005-330-342	Bath PMW	2004	University of Nottingham	海外 (イギリス)	BMJ 2005:330 :342-345	参考資料
5.4.72		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後の経口ホルモン補充療法のアテローム性動脈硬化症の進展に及ぼす影響：無作為化比較試験</li> <li>Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial</li> </ul>	Arteroscler Thromb Vasc Biol 2001-21-262	Angerer P	1995.03 - 1996.09	Klinikum der Universitat	海外 (ドイツ)	Arteroscler Thromb Vasc Biol 2001:21 :262-268	参考資料

添付資料 番号	初回申請から の変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.73		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後女性におけるホルモン療法と冠動脈アテローム性動脈硬化症の進展</li> </ul> Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women	N Engl J Med 2003-349-535	Hodis HN	1995.06 - 2000.10	University of Southern California	海外 (米国)	N Engl J Med 2003:349 :535-545	参考資料
5.4.74		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後女性におけるエストロゲン・プロゲスチン投与と認知症、軽度認知障害の発現：無作為化比較試験</li> </ul> Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: a randomized controlled trial	JAMA 2003-289-2651	Shumaker SA	2003	Wake Forest University	海外 (米国)	JAMA 2003:289 (20) :2651-2662	参考資料
5.4.75		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後女性における結合型エストロゲン投与と認知症の疑い、軽度認知障害の発現</li> </ul> Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women	JAMA 2004-291-2947	Shumaker SA	1995.06 - 2004.02	Wake Forest University	海外 (米国)	JAMA 2004:291 (24) :2947-2958	参考資料
5.4.76		<ul style="list-style-type: none"> <li>大規模前向き研究における閉経後ホルモン使用と胆嚢摘出術</li> </ul> Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study	Obstet Gynecol 1994-83-5	Grodstein F	1976 - 1988	Brigham and Women's Hospital	海外 (米国)	Obstet Gynecol 1994:83 (1) :5-11	参考資料
5.4.77		<ul style="list-style-type: none"> <li>ホルモン補充療法と閉経後早期の女性のビタミンD3による大腿骨と腰椎の骨量減少の抑制：人口ベースの5年間無作為化試験</li> </ul> Prevention of femoral and lumbar bone loss with hormone replacement therapy and vitamin D3 in early postmenopausal women: a population-based 5-year randomized trial	J Clin Endocrinol Metab 1999-84-546	Komulainen M	1989 - 1991	University of Kuopio	海外 (フィンランド)	J Clin Endocrinol Metab 1999 :84:546-552	参考資料
5.4.78		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経前後の女性におけるエストロゲン治療の奏効率：デンマーク骨粗鬆症予防試験（DOPS）の5年間データ</li> </ul> Response rates to oestrogen treatment in perimenopausal women: 5-year data from the Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS)	Maturitas 2004-48-307	Rejnmark L	2004	Aarhus University Hospital	海外 (デンマーク)	Maturitas 2004:48 :307-320	参考資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.79		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経前、閉経後の女性へのエストロゲンとプロゲステロゲンの使用の提言：北米更年期学会の2004年10月の見解声明</li> <li>Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: October 2004 position statement of The North American Menopause Society</li> </ul>	Menopause 2004-11-589	The North American Menopause Society	2002 - 2004	Eastern Virginia Medical School	海外 (米国)	Menopause 2004:11(6) :589-600	参考資料
5.4.80		<ul style="list-style-type: none"> <li>「WHIにおけるエストロゲン単独投与群試験の早期終了の報告」に対する見解と現時点での本邦におけるHRTのあり方</li> </ul>	日本更年期医学会雑誌 2004-12-120	日本更年期医学会	-	-	国内	日本更年期医学会雑誌 2004:12(1) :120-123	参考資料
5.4.81		<ul style="list-style-type: none"> <li>WHI臨床試験の再検討：不明確な科学的方法論は研究成果の不相当と見なされる</li> <li>WHI clinical trial revisit: imprecise scientific methodology disqualifies the study's outcomes</li> </ul>	Am J Obstet Gynecol 2005-193-1599	Ostrzenski A	2005	University of South Florida	海外 (米国)	Am J Obstet Gynecol 2005 :193:1599-1604	参考資料
5.4.82		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後のホルモン併用療法と心血管疾患：観察研究とWHI臨床試験の不一致の解決に向けて</li> <li>Combined postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: toward resolving the discrepancy between observational studies and the Women's Health Initiative clinical trial</li> </ul>	Am J Epidemiol 2005-162-404	Prentice RL	2005	Fred Hutchinson Cancer Research Center	海外 (米国)	Am J Epidemiol 2005:162(5) :404-414	参考資料
5.4.83		<ul style="list-style-type: none"> <li>WHI研究とは？その意義と意味するところ</li> </ul>	骨粗鬆症治療 2005-4-18	林邦彦	2005	群馬大学	国内	骨粗鬆症治療 2005:4(1) :18-24	参考資料
5.4.84		<ul style="list-style-type: none"> <li>KEEPS：Kronosが実施する早期エストロゲン使用による予防研究</li> <li>KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study</li> </ul>	Climacteric 2005-8-3	Harman SM	2005	Kronos Longevity Research Institute	海外 (米国)	Climacteric 2005:8:3-12	参考資料
5.4.85		<ul style="list-style-type: none"> <li>乳癌</li> </ul>	癌と化学療法 2001-28-168	黒石哲生	2001	愛知県がんセンター	国内	癌と化学療法 2001:28(2) :168-173	参考資料

## 1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料 番号	初回申請から の変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.86		<ul style="list-style-type: none"> <li>・エストロゲンとプロゲステロンの薬理作用：異なった投与経路の影響</li> </ul> Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration	Climacteric 2005-8(S1)-3	Kuhl H	2005	University of Frankfurt	海外 (ドイツ)	Climacteric 2005:8(S1) :3-63	参考資料
5.4.87		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ホルモン治療に使用する性ステロイドはトロンビン受容体(PAR-1)発現を引き起こすことにより、血管凝固作用を亢進する：糖質コルチコイド受容体の役割</li> <li>・Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor</li> </ul>	Circulation 2001-104-2826	Herkert O	2001	Klinikum der Universität	海外 (ドイツ)	Circulation 2001:104 :2826-2831	参考資料
5.4.88		<ul style="list-style-type: none"> <li>・エストロゲン投与中の閉経後女性の血管の炎症性マーカーに対する酢酸メドロキシプロゲステロンの影響</li> <li>・Effect of medroxyprogesterone acetate on vascular inflammatory markers in postmenopausal women receiving estrogen</li> </ul>	Circulation 2002-105-1436	Wakatsuki A	2002	高知医科大学	国内	Circulation 2002:105 :1436-1439	参考資料
5.4.89		<ul style="list-style-type: none"> <li>・プロゲステロンの種類による標的臓器に対する効果の質的・量的相違とその発現機構</li> </ul>	日本産科婦人科 学会雑誌 2005-57-384	北脇城	2005	京都府立医 科大学	国内	日本産科婦人科 学会雑誌 2005:57(2) :384-385	参考資料
5.4.90		<ul style="list-style-type: none"> <li>・血清とエストラジオール刺激によるヒト乳癌細胞増殖に対するプロゲステロンと合成プロゲステロンの影響</li> <li>・The effect of progesterone and synthetic progestins on serum- and estradiol-stimulated proliferation of human breast cancer cells</li> </ul>	Horm Metab Res 2003-35-76	Seeger H	2003	University of Tübingen	海外 (ドイツ)	Horm Metab Res 2003:35:76-80	参考資料
5.4.91		<ul style="list-style-type: none"> <li>・より若年女性，より高齢女性におけるホルモン補充療法による死亡率：メタ分析</li> <li>・Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis</li> </ul>	J Gen Intern Med 2004-19-791	Salpeter SR	1966 - 2002	Santa Clara Valley Medical Center	海外 (米国)	J Gen Intern Med 2004:19 (7):791-804	参考資料
5.4.92		<ul style="list-style-type: none"> <li>・更年期とホルモン補充療法--ヨーロッパでの現状</li> <li>・Menopause and HRT--the state of the art in Europe</li> </ul>	Maturitas 2005-51-40	Barlow DH	2005	University of Glasgow	海外 (イギリス)	Maturitas 2005:51:40-47	参考資料

## 1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料 番号	初回申請から の変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.93		<ul style="list-style-type: none"> <li>ビスフォスフォネート製剤の長期安全性</li> </ul> Long-term safety of bisphosphonates	J Clin Endocrinol Metab 2005-90-1897	Ott SM	2005	University of Washington	海外 (米国)	J Clin Endocrinol Metab 2005:90 (3):1897-1899	参考資料
5.4.94		<ul style="list-style-type: none"> <li>骨代謝の過剰抑制：アレンドロネート療法による合併症の可能性</li> </ul> Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy	J Clin Endocrinol Metab 2005-90-1294	Odvin CV	2005	University of Texas	海外 (米国)	J Clin Endocrinol Metab 2005:90 :1294-1301	参考資料
5.4.95		<ul style="list-style-type: none"> <li>ビスフォスフォネート製剤による顎骨壊死：63例のケース報告</li> </ul> Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases	J Oral Maxillofac Surg 2004:62:527-534	Ruggiero SL	2001.02 - 2003.11	Long Island Jewish Medical Center	海外 (米国)	J Oral Maxillofac Surg 2004:62 :527-534	参考資料
5.4.96		<ul style="list-style-type: none"> <li>ラロキシフェン8年投与後の骨への効果：Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) 研究からの結果</li> </ul> Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study	J Bone Miner Res 2005-20-1514	Siris ES	2005	Columbia University	海外 (米国)	J Bone Miner Res 2005:20 (9):1514-1524	参考資料
5.4.97		<ul style="list-style-type: none"> <li>ホルモン補充療法からラロキシフェンへの直接変更時、女性ホルモン投与量が短期の継続率と更年期障害（ほてりと発汗）に及ぼす影響に関する検討</li> </ul>	日本骨粗鬆症 学会雑誌 2005-13-632	新谷雅史	2005	奈良県立 三室病院	国内	日本骨粗鬆症 学会雑誌 2005:13(3) :632-636	参考資料
5.4.98		<ul style="list-style-type: none"> <li>ホルモン補充療法から塩酸ラロキシフェンへの直接変更が更年期障害、骨代謝マーカー及び骨密度に与える影響に関する考察</li> </ul>	日本骨粗鬆症 学会雑誌 2005-13-711	新谷雅史	2005	奈良県立 三室病院	国内	日本骨粗鬆症 学会雑誌 2005:13(3) :711-714	参考資料
5.4.99		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後女性の乳癌のリスクに対するラロキシフェンの効果：MORE無作為化試験の結果、ラロキシフェン評価の多様効果</li> </ul> The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation	JAMA 1999-281-2189	Cummings SR	1994 - 1998	University of California	海外 (米国)	JAMA 1999:281(23) :2189-2197	参考資料

添付資料 番号	初回申請から の変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.100		<ul style="list-style-type: none"> <li>健康閉経後女性志願者に17β-エストラジオール1mg又は17β-エストラジオール1mg/gestodene 25μg配合剤を単回又は28日間反復投与したときの薬物動態</li> </ul> Pharmacokinetics after single and multiple (28 days) oral administration of 17β-estradiol 1mg and a combination preparation of 17β-estradiol 1 mg/gestodene 25μg in healthy postmenopausal volunteers	A911	■■■■■■■■■■	19■■■■.■■ - 19■■■■.■■	Schering AG	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.4.101		<ul style="list-style-type: none"> <li>健康閉経後女性にエストラジオール (E2)/drospirenone (DRSP) 配合剤を28日間反復投与したときの薬物動態及び相互作用 (配合剤の継続レジメン)</li> </ul> Pharmacokinetics and interaction of combined estradiol (E2) and drospirenone (DRSP) after multiple administration (28 days) in healthy postmenopausal women (continuous combined regimen)	AP01	■■■■■■■■■■	19■■■■.■■ - 19■■■■.■■	Schering AG	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.4.102		<ul style="list-style-type: none"> <li>レボノルゲストレル 臨床薬物動態</li> </ul> Levonorgestrel Clinical Pharmacokinetics	Clin Pharmacokinet 1995-28-203	Fotherby K	1995	Royal Poostgradua te Medical School	海外 (イギリス)	Clin Pharmacokinet 1995:28(3) :203-215	参考資料
5.4.103		<ul style="list-style-type: none"> <li>エストロンの代謝活性化におけるヒト肝チトクロームP450 1A2及び3A4の役割</li> </ul> Role of human hepatic cytochrome P450 1A2 and 3A4 in the metabolic activation of estrone	Carcinogenesis 1997-18-207	Shou M	1997	National Cancer Institute	海外 (米国)	Carcinogenesis 1997:18(1) :207-214	参考資料
5.4.104		<ul style="list-style-type: none"> <li>女性におけるdl-, d-, 及びl-ノルゲストレルの排泄及び立体選択的代謝</li> </ul> Excretion and stereoselective biotransformations of dl-, d- and l-norgestrel in women	Drug Metab Dispos 1975-3-180	Sisenwine SF	1975	Wyeth Lavoratorie s, Inc.	海外 (米国)	Drug Metab Dispos 1975:3 (3):180-188	参考資料

添付資料 番号	初回申請から の変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.105		<ul style="list-style-type: none"> <li>ヒト肝ミクロソームによるエストラジオール及び17<math>\alpha</math>-エチニルエストラジオールの代謝に及ぼすリファンピシン投与の影響</li> <li>Effect of rifampicin treatment on the metabolism of oestradiol and 17<math>\alpha</math>-ethinyloestradiol by human liver microsomes</li> </ul>	Eur J Clin Pharmacol 1975-8-301	Bolt HM	1975	University of Tuebingen	海外 (ドイツ)	Eur J Clin Pharmacol 1975:8:301-307	参考資料
5.4.106		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後女性におけるエストロゲンとジランチンの相互作用</li> <li>Interaction between estrogen and dilantin in a menopausal woman</li> </ul>	N Engl J Med 1981-304-788	Notelovitz M	1981	University of Florida Medical School	海外 (米国)	N Engl J Med 1981:304(13):788-789	参考資料
5.4.107		<ul style="list-style-type: none"> <li>セイヨウオトギリソウ：薬物相互作用と臨床的な影響</li> <li>St John's wort (Hypericum perforatum): drug interactions and clinical outcomes</li> </ul>	Br J Clin Pharmacol 2002-54-349	Henderson L	2002	Medicines Control Agency	海外 (イギリス)	Br J Clin Pharmacol 2002:54:349-356	参考資料
5.4.108		<ul style="list-style-type: none"> <li>プロテアーゼ阻害剤であるリトナビル、サクイナビルおよびインジナビルによるチトクロームP450異性体の異なった阻害</li> <li>Differential inhibition of cytochrome P450 isoforms by the protease inhibitors, ritonavir, saquinavir and indinavir</li> </ul>	Br J Clin Pharmacol 1997-44-190	Eagling VA	1997	University of Liverpool	海外 (イギリス)	Br J Clin Pharmacol 1997:44:190-194	参考資料
5.4.109		<ul style="list-style-type: none"> <li>骨に対するプロゲステンの効果の概説</li> <li>Overview on the effects of progestins on bone</li> </ul>	Maturitas 2003-46-77	Thijssen JHH	2003	University Medical Center Utrecht KE.	海外 (オランダ)	Maturitas 2003:46, S1:77-87	参考資料
5.4.110		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後早期の女性の骨に対する酢酸メドロキシプロゲステロンの有無による低用量結合型エストロゲンの効果</li> <li>Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women</li> </ul>	JAMA 2002-287-2668	Lindsay R	1995.08 - 2000.10	Helen Hayes Hospital	海外 (米国)	JAMA 2002:287(20):2668-2676	参考資料

## 1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料 番号	初回申請から の変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.111		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後女性の骨粗鬆症の予防と治療におけるホルモン補充療法の効果のメタ分析</li> <li>V. meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women</li> </ul>	Endocr Rev 2002-23-529	Wells G	1977 - 1995	-	海外 (米国)	Endocr Rev 2002:23(4) :529-539	参考資料
5.4.112		<ul style="list-style-type: none"> <li>女性に経口投与されたプロゲステンの有効性の評価</li> <li>Assessment of the potency of orally administered progestins in women</li> </ul>	Fertil Steril 1986-46-1062	King RJB	1986	King's College School	海外 (イギリス)	Fertil Steril 1986:46 :1062-1066	参考資料
5.4.113		<ul style="list-style-type: none"> <li>予防的なホルモン療法に関する閉経後女性へのカウンセリングのためのガイドライン</li> <li>Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy</li> </ul>	Ann Intern Med 1992-117-1038	American College of Physicians	1992	University of California	海外 (米国)	Ann Intern Med 1992:117(12) :1038-1041	参考資料
5.4.114		<ul style="list-style-type: none"> <li>低用量エストロゲンとプロゲステンの持続的投与方法によるホルモン補充療法の無作為化試験</li> <li>Continuous low-dose oestrogen and progestogen hormone replacement therapy: a randomised trial</li> </ul>	Med J Aust 1993-159-102	MacLennan AH	1993	University of Adelaide	海外 (オーストラ リア)	Med J Aust 1993:159 :102-106	参考資料
5.4.115		<ul style="list-style-type: none"> <li>妊娠三ヶ月以内に性ホルモンの曝露を受けた胎児の生殖器への影響: メタ分析</li> <li>Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a meta-analysis</li> </ul>	Obstet Gynecol 1995-85-141	Raman-Wilms L	1995	University of Toronto	海外 (カナダ)	Obstet Gynecol 1995:85(1) :141-149	参考資料
5.4.116		<ul style="list-style-type: none"> <li>経口避妊と次世代の先天性奇形: 前向き研究の再調査とメタ分析</li> <li>Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies</li> </ul>	Obstet Gynecol 1990-76-552	Bracken MB	1990	Yale University Medical School	海外 (米国)	Obstet Gynecol 1990:76 :552-557	参考資料
5.4.117		<ul style="list-style-type: none"> <li>低用量プロゲステロン避妊と授乳婦</li> <li>Low-dose progestogen contraception and the nursing mother</li> </ul>	Advances in Contraception 1995-11-285	Toddywalla VS	1995	Institute for Research in Reproductio n	海外 (インド)	Advances in Contraception 1995:11 :285-294	参考資料

添付資料 番号	初回申請から の変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.118		<ul style="list-style-type: none"> <li>授乳中における混合型経口避妊薬の使用の是非</li> </ul> To use or not use combined hormonal oral contraceptives during lactation	Fam Plan Perspect 1994-26-26	Erwin PC	1994	Tennessee Department of Health	海外 (米国)	Fam Plan Perspect 1994:26(1) :26-30	参考資料
5.4.119		<ul style="list-style-type: none"> <li>どの乳幼児期であれば授乳婦に対してレボノルゲストレルによる避妊を推奨できるか？</li> </ul> At what 'infant-age' can levonorgestrel contraceptives be recommended to nursing mothers?	Advances in Contraception 1994-10-249	Patel SB	1994	Indian Council of Medical Research	海外 (インド)	Advances in Contraception 1994:10 :249-255	参考資料
5.4.120		<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後女性に17βエストラジオールを経口又は経皮投与したときのエストロゲン、ゴナドトロピン及びSHBG</li> </ul> Oestrogens, gonadotrophins and SHBG during oral and cutaneous administration of oestradiol-17beta	Acta-Endocrinol 1982-101-592	Fahraeus L	1982	University Hospital Linköping	海外 (スウェーデン)	Acta-Endocrinol 1982:101 :592-596	参考資料
5.4.121		<ul style="list-style-type: none"> <li>性ホルモン結合グロブリン及びセルロプラスミンの血清中濃度に及ぼす経口避妊薬の効果</li> </ul> Effect of some oral contraceptives on serum concentrations of sex hormone binding globulin and ceruloplasmin	Contraception 1989-39-385	Song S	1989	Institute of planned parenthood research	海外 (中国)	Contraception 1989:39 :385-399	参考資料
5.4.122		<ul style="list-style-type: none"> <li>健康な閉経後女性にエストラジオール/レボノルゲストレルの30cm<sup>2</sup>又は22cm<sup>2</sup>の配合経皮パッチ剤で1週間毎に4週間連続投与をしたときの17βエストラジオール、エストロン、エストロン硫酸抱合体、レボノルゲストレルの薬物動態学的特性を検討するオープンラベル、平行群間比較試験</li> </ul> An open-label, parallel group study to determine the pharmacokinetic properties of 17beta-estradiol, estrone, estrone sulfate and levonorgestrel following repeated weekly application of estradiol/levonorgestrel 30cm <sup>2</sup> or 22cm <sup>2</sup> transdermal combination patches for four consecutive weeks in healthy postmenopausal women	B819	██████████	19██.██ - 19██.██	Berlex Laboratorie s, Inc.	海外 (米国)	社内報告書	参考資料

添付資料番号	初回申請からの変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.123	新規追加	選択的に発現させたチトクロームP450分子種により形成された17β-エストラジオール及びエストロンの酸化代謝物の特定 Characterization of the Oxidative Metabolites of 17β-Estradiol and Estrone Formed by 15 Selectively Expressed Human Cytochrome P450 Isoforms	Endocrinol 2003-144-3382	Lee AJ	2003	University of South Carolina	海外(米国)	Endocrinol 2003:144:3382-3398	参考資料
5.4.124	新規追加	女性におけるエチニルエストラジオールの薬物動態に対するリファンピシンの影響 The effect of rifampicin on the pharmacokinetics of ethynylestradiol in women	Contraception 1980-21-135	Back DJ	1980	University of Liverpool	海外(イギリス)	Contraception 1980:21:135-143	参考資料
5.4.125	新規追加	フェニトイン及びカルバマゼピンと経口避妊ステロイド配合剤との相互作用 The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids	Br J Clin Pharmacol 1990-30-892	Crawford P	1990	Walton hospital	海外(イギリス)	Br J Clin Pharmacol 1990:30:892-896	参考資料
5.4.126	新規追加	経口避妊ステロイド治療におけるフェノバルビタール及びその他の抗けいれん薬の相互作用 The interaction of phenobarbital and other anticonvulsants with oral contraceptive steroid therapy	Contraception 1980-22-495	Back DJ	1980	University of Liverpool	海外(イギリス)	Contraception 1980:22:495-503	参考資料
5.4.127	新規追加	ビラセプト(メシル酸ネルフィナビル). UK製剤説明書 2006年6月 Viracept (nelfinavir mesilate). UK Summary of product characteristics, June 2006		Roche products Ltd.	2006	Roche products Ltd.	海外(イギリス)		参考資料
5.4.128	新規追加	健康女性被験者におけるエチニルエストラジオールの薬物動態に対するリトナビルの影響 Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers	Br J Clin Pharmacol 1998-46-111	Ouellet D	1998	Abbott Laboratories	海外(米国)	Br J Clin Pharmacol 1998:46:111-116	参考資料
5.4.129	新規追加	ブレーブフルーツジュースはエチニルエストラジオールの生物学的利用能に影響を及ぼすか? Can grapefruit juice influence ethinylestradiol bioavailability?	Contraception 1996-53-41	Weber A	1996	Friedrich Schiller University	海外(ドイツ)	Contraception 1996:53:41-47	参考資料
5.4.130	新規追加	女性における経口避妊ステロイドに対するコトリキサゾールの影響 The effect of cotrimoxazole on oral contraceptive steroids in women	Contraception 1983-28-53	Grimmer SFM	1983	University of Liverpool	海外(イギリス)	Contraception 1983:28:53-59	参考資料

## 1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料 番号	初回申請から の変更事項	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.131	新規追加	経口避妊薬を服用中の女性における循環血中エチニルエストラジオール濃度に対するフルコナゾールの影響 The effect of fluconazole on circulating ethinyl estradiol levels in women taking oral contraceptives	Am J Obstet Gynecol 1998-178-300	Sinofsky FE	1998	University of medicine and Densitry of New Jersey	海外 (米国)	Am J Obstet Gynecol 1998:178:300-304	参考資料
5.4.132	新規追加	健康女性におけるフルコナゾールと経口避妊薬間の相互作用の評価 Evaluation of Interaction Between Fluconazole and an Oral Contraceptive in Healthy Women	Obstet Gynecol 2001-98-218	Hilbert J	2001	Pfizer Inc.	海外 (米国)	Obstet Gynecol 2001:98:218-223	参考資料