

薬事・食品衛生審議会  
医薬品部会  
第 一 次 第 一 部 会 議

[ 審 議 事 項 ]

- 議題1 医薬品エムラクリーム<sup>®</sup>の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の可否について
- 議題2 医薬品モディオダール錠100 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題3 医薬品ルネスタ錠1mg、同錠2mg及び同錠3mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の可否について
- 議題4 医薬品ボナロン点滴静注バッグ900 $\mu$ gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の可否について
- 議題5 医薬品ベセルナクリーム5%の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題6 医薬品リバロ錠4mgの毒薬又は劇薬の指定の可否について
- 議題7 医薬品パキシルCR錠25mgの毒薬又は劇薬の指定の可否について
- 議題8 医薬品ロナセン錠2mg、同錠4mg、同錠8mg及び同散2%の再審査期間延長の可否について

[ 報 告 事 項 ]

- 議題1 医薬品ル・エストロジェル0.06%の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品メピロンカプセル250mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医療用医薬品の再審査結果について
- 議題4 ワルファリンカリウムの安全対策のための用法・用量の変更について

[ そ の 他 ]

- 議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行うことが適当と判断された適応外薬の事前評価について

平成 23 年 11 月 7 日医薬品第一部会審議品目・報告品目

| 販 売 名<br>( 会 社 名 )                              | 製造・輸入<br>・製販別     | 承認・<br>一変別        | 成 分 名<br>(下線:新有効成分)        | 備 考                                                                        | 再審査<br>期間        | 毒・劇薬等                                                              |
|-------------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <審議品目>                                          |                   |                   |                            |                                                                            |                  |                                                                    |
| 1 エムラクリーム<br><br>(佐藤製薬(株))                      | 製 販               | 承 認               | リドカイン/ <u>プロピトカ<br/>イン</u> | 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和を効能・効果とする新有効成分含有医薬品および新医療用配合剤                              | 8 年              | 原体：<br>リドカイン<br>：劇薬（済）<br>プロピトカイン<br>：劇薬（予定）<br><br>配合剤：劇薬<br>（予定） |
| 2 モディオダール錠100 mg<br><br>(アルフレッサ ファーマ(株))        | 製 販               | 一 変               | モダフィニル                     | 持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気の効能・効果を追加とする新効能医薬品 | 5 年<br>10 ヶ<br>月 | 原体：劇薬<br>（済）<br>製剤：劇薬<br>（済）                                       |
| 3 ルネスタ錠1mg<br>同 錠2mg<br>同 錠3mg<br><br>(エーザイ(株)) | 製 販<br>製 販<br>製 販 | 承 認<br>承 認<br>承 認 | <u>エスゾピクロン</u>             | 不眠症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品                                                     | 8 年              | 原体：毒薬<br>（予定）<br>製剤：非該当<br>（予定）                                    |
| 4 ボナロン点滴静注バッグ900 μg<br><br>(帝人ファーマ(株))          | 製 販               | 承 認               | アレンドロン酸ナトリウム水和物            | 骨粗鬆症を効能・効果とする新用量・剤型追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）                                   | 4 年              | 原体：毒薬<br>（済）<br>製剤：劇薬<br>（予定）                                      |
| 5 ベセルナクリーム5%<br><br>(持田製薬(株))                   | 製 販               | 一 変               | イミキモド                      | 日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品                                    | 4 年              | 原体：毒薬<br>（済）<br>製剤：非該当<br>（済）                                      |
| <報告品目>                                          |                   |                   |                            |                                                                            |                  |                                                                    |
| 6 ル・エストロジェル0.06%<br><br>(株資生堂)                  | 製 販               | 一 変               | エストラジオール                   | 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）の効能・効果について、用法・用量を変更する新用量医薬品        | —                | 原体：非該当<br>（済）<br>製剤：非該当<br>（済）                                     |
| 7 メトピロンカプセル250mg<br><br>(ノバルティス ファーマ(株))        | 製 販               | 一 変               | メチラポン                      | クッシング症候群の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品<br><br>【事前評価済公知申請】                          | —                | 原体：非該当<br>（済）<br>製剤：非該当<br>（済）                                     |

## 医薬品の再審査期間延長の可否について

### 【医薬品第一部会】

| No. | 品目名                                       | 申請者名        | 根拠及び延長期間                                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | ロナセン錠 2mg<br>同 錠 4mg<br>同 錠 8mg<br>同 散 2% | 大日本住友製薬株式会社 | 小児の用法・用量設定及び小児集団における有効性・安全性を把握する目的で、治験（プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験）を現在計画しており、所要期間等を勘案すると、再審査期間を当初（平成28年1月24日まで）より2年間延長することが適当と考えられる。 |

#### <制度概要>

##### ○ 薬事法第14条の4第2項

厚生労働大臣は、新医薬品又は新医療機器の再審査を適正に行うため特に必要があると認めるときは、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、調査期間を、その製造販売の承認のあつた日後十年（新医療機器にあつては、七年）を超えない範囲内において延長することができる。

##### ○ 医薬安全局長通知（平成12年12月27日付医薬発第1324号）（抜粋）

特に、小児集団における使用経験の情報の収集を図るため、小児への使用が想定される医薬品について承認申請中又は承認後引き続き、小児の用量設定等のための臨床試験を計画する場合にあっては、再審査期間中に行う特別調査等及び臨床試験を勘案し、再審査期間を10年を超えない範囲で一定期間延長することとする。

平成23年11月7日 医薬品第一部会 報告品目(再審査結果)

| 番号 | 販売名        | 申請者名      | 一般名又は有効成分名     | 再審査に係る効能・効果                                        | 再審査期間 | 承認年月日       |
|----|------------|-----------|----------------|----------------------------------------------------|-------|-------------|
| 1  | 注射用オノアクト50 | 小野薬品工業(株) | ランジオロール塩酸塩     | 手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置:<br>心房細動、心房粗動、洞性頻脈           | 8年    | 平成14年7月5日   |
| 2  | プロプレス錠2    | 武田薬品工業(株) | カンデサルタン シレキセチル | 下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合<br>慢性心不全(軽症～中等症) | 4年    | 平成17年10月11日 |
|    | プロプレス錠4    |           |                |                                                    |       |             |
|    | プロプレス錠8    |           |                |                                                    |       |             |

## ワルファリンカリウムの安全対策のための 用法・用量の変更について

### 1. 製品の概要

一般名：ワルファリンカリウム

販売名：ワーファリン錠 0.5mg、同 1mg、同 5mg（エーザイ株式会社）、

錠剤について、他 6 社が製造販売

ワルファリン K 細粒 0.2%「NS」（日新製薬株式会社）

細粒について、他 1 社が製造販売

効能・効果：

血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防

### 2. ワルファリンカリウムの用法・用量について

#### （1）現行の用法・用量の問題点

ワルファリンカリウムは、国内では 1962 年から販売が開始され、血栓塞栓症の治療・予防を効能とした経口抗凝固薬として用いられている。

近年の医療環境、疾病動向、治療方法などの変化に伴い、当時の「用法・用量」からは使用方法が乖離している。特に、初回投与量については、現行で行われている用量に比べ、承認当時の用量が 3～8 倍程度となっており、現行の用法・用量のままで使用した場合、過量投与による出血等の発現が懸念される。

#### （2）使用実態等

エーザイ株式会社により、医療機関に対して使用実態に関するアンケート調査が実施された。この結果、初回投与量及び維持用量とも概ね 1～5mg の範囲で投与されていることが明らかになった。併せて、一般社団法人 日本血栓止血学会により用法・用量の変更に係る要望書が提出されたところ。

### 3. 用法・用量の変更について

現行の用法・用量は、実態に即していないのみならず、過量となっており、万が一投与された場合、出血等の重篤な副作用発現が懸念されることから、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意に関して別添のとおり変更を行うとともに、当該変更について医療機関への周知を図ることとする。

|                     | 現行                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 改正案                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 錠剤<br>顆粒<br>剤<br>共通 | <p>用法・用量</p> <p>投与量や投与回数のコントロールに用いられるのは、Quick 1 段法によるプロトロンビン時間の測定やトロンボテストである。</p> <p>治療域は前者では正常値に対する比が2倍前後、活性に換算して15～30%とするものが多く、後者では10%前後とするものが多い。</p> <p>投与法は、ワルファリンカリウムとして、成人初回 20～40mg を経口投与し、1 両日休薬して凝固能が治療域に入ったのを確認して1～5mg 程度の維持量を毎日1 回経口投与する方法と、初めから5～6mg を毎日1 回経口投与し、数日間をかけて治療域に入れ、以後維持量を経口投与する方法とがある。</p> <p>ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるので、プロトロンビン時間測定、トロンボテストなどを特に治療初期には頻回行い、治療域を逸脱しないよう努力する。</p> <p>抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時ヘパリンを併用することがある。</p> <p>小児における維持投与量 (mg/kg/日) の目安を以下に示す。</p> <p>12 ヶ月未満：0.16mg/kg/日</p> <p>1 歳以上 15 歳未満：0.04～0.10mg/kg/日</p> | <p>用法・用量</p> <p>本剤は、血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）の検査値に基づいて、本剤の投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用する薬剤である。</p> <p>初回投与量を1 日 1 回経口投与した後、数日間かけて血液凝固能検査で目標治療域に入るように用量調節し、維持投与量を決定する。</p> <p>ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるため、定期的に血液凝固能検査を行い、維持投与量を必要に応じて調節すること。</p> <p>抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時ヘパリン等の併用を考慮する。</p> <p>成人における初回投与量は、ワルファリンカリウムとして、通常 1～5mg 1 日 1 回である。</p> <p>小児における維持投与量 (mg/kg/日) の目安を以下に示す。</p> <p>12 ヶ月未満：0.16mg/kg/日</p> <p>1 歳以上 15 歳未満：0.04～0.10mg/kg/日</p> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>(用法・用量に関連する使用上の注意)</p> <p>1. 血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）等に基づき投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用すること。</p> <p>2. プロトロンビン時間及びトロンボテストの測定値は、活性(%)以外の表示方法として、一般的に INR (International Normalized Ratio : 国際標準比) が用いられている。INR を用いる場合、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、年齢、疾患及び併用薬等を勘案して治療域を決定すること。</p> <p>3. ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、出血リスクの高い患者が存在するため、リスクとベネフィットのバランスを考慮して初回投与量を慎重に決定すること。</p> <p>なお、初回投与量は、高用量での出血リスク、年齢、疾患及び併用薬等を勘案し、できる限り少量とすることが望ましい。</p> | <p>(用法・用量に関連する使用上の注意)</p> <p>1. 血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）等に基づき投与量を決定し、治療域を逸脱しないように、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用すること。</p> <p>2. プロトロンビン時間及びトロンボテストの検査値は、活性(%)以外の表示方法として、一般的に INR (International Normalized Ratio : 国際標準比) が用いられている。INR を用いる場合、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、年齢、疾患及び併用薬等を勘案して治療域を決定すること。</p> <p>3. 成人における維持投与量は1 日 1 回 1～5mg 程度となることが多い。</p> |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

平成23年11月7日

薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価が行われ、当該品目について公知申請を行って差し支えないとされた。

記

①インデラル錠（一般名：プロプラノロール塩酸塩）

予定される適応：小児不整脈

②ケイツーシロップ（一般名：メナテトレノン）

予定される適応：新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

(新聞発表用)

|   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 販売名   | ル・エストロジェル 0.06%                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 2 | 一般名   | エストラジオール                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 3 | 申請者名  | 株式会社資生堂                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 4 | 成分・含量 | 1プッシュ (0.9 g) 中, エストラジオール 0.54 mg 含有                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 5 | 用法・用量 | <p>通常, 成人に対しル・エストロジェル2プッシュ (1.8 g, エストラジオールとして 1.08 mg 含有) を1日1回, 両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する. <u>なお, 症状に応じて, 適宜減量する. 減量する場合は, ル・エストロジェル1プッシュ (0.9 g, エストラジオールとして 0.54 mg 含有) を1日1回, 両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する.</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>                                                                                                 |
| 6 | 効能・効果 | 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状 (Hot flush 及び発汗)                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 7 | 備考    | <p>取扱い区分: 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>「添付文書 (案)」は別紙として添付</li> </ul> <p>本剤は, フランス BESINS HEALTHCARE 社により開発された, 卵胞ホルモンであるエストラジオール (<math>E_2</math>) を 0.06% 含有する外用ゲル剤であり, 今回, 低用量による維持療法の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績等に基づき, 既承認用法・用量 (1.8g/日) から減量した際の用法・用量 (0.9g/日) の追加について申請した.</p> <p>[承認条件] なし</p> |

\*\* 2000年0月改訂 (第0版)  
\* 2010年7月改訂 (第7版)

処方せん医薬品<sup>※</sup>

貯 法: 室温保存, 火気を避  
けて保管すること  
使用期限: 外箱等に表示

## 経皮吸収エストラジオール製剤

## ル・エストロジェル 0.06%

(エストラジオール外用ゲル剤)

日本標準品分類番号 872473

|      |               |
|------|---------------|
| 承認番号 | 21800AMY10135 |
| 薬価収載 | 薬価基準未収載       |
| 販売開始 | 2007年8月       |
| 国際誕生 | 1974年3月       |

## Iestrogel 0.06%

## ■禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- \* (1) エストロゲン依存性悪性腫瘍 (例えば, 乳癌, 子宮内膜癌) 及びその疑いのある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある.]
- (2) 乳癌の既往歴のある患者
- \*\* (3) 未治療の子宮内膜増殖症のある患者 [細胞異型を伴う場合がある.]
- (4) 血栓性静脈炎や肺塞栓症のある患者, 又はその既往歴のある患者 [卵胞ホルモン剤は凝固因子を増加させ, 血栓形成傾向を促進するとの報告がある.]
- (5) 動脈性の血栓塞栓疾患 (例えば, 冠動脈性心疾患, 脳卒中) 又はその既往歴のある患者 [「その他の注意」の項参照]
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7) 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]
- (8) 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.]
- (9) 診断の確定していない異常性器出血のある患者 [出血が子宮内膜癌による場合は, 癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある.]
- (10) ボルフィリン症で急性発作の既往歴のある患者

## ■組成・性状

|       |                                       |
|-------|---------------------------------------|
| 販売名   | ル・エストロジェル 0.06%                       |
| 成分・含量 | 1 プッシュ (0.9 g) 中, エストラジオール 0.54 mg 含有 |
| 添加物   | カルボキシビニルポリマー, トリエタノールアミン, エタノール       |
| 剤形    | 外用ゲル剤                                 |
| 色・性状  | 無色の外用ゲル剤                              |

## ■効能・効果

更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状 (Hot flush 及び発汗)。

## \*\* ■用法・用量

通常, 成人に対しル・エストロジェル2 プッシュ (1.8 g, エストラジオールとして1.08 mg 含有) を1日1回, 両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する。なお, 症状に応じて, 適宜減量する。減量する場合は, ル・エストロジェル1 プッシュ (0.9 g, エストラジオールとして0.54 mg 含有) を1日1回, 両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する。

## ■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) 子宮筋腫のある患者 [子宮筋腫の発育を促進するおそれがある.]
- (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) 乳癌家族歴が強い患者, 又は乳房結節, 乳腺症を有する患者, 乳房レントゲン像に異常がみられた患者 [卵胞ホルモン剤投与と乳癌発生の因果関係については未だ明らかではないが, 使用期間と相関性があることを示唆する疫学調査の結果が報告されて

いるので, 定期的に乳房検診を行うなど慎重に使用すること。また, 動物実験において乳腺腫瘍が認められている.]

- (4) 高血圧, 心疾患, 腎疾患のある患者, 又はその既往歴のある患者 [卵胞ホルモン剤の過量投与では体液貯留をきたし, これらの疾患を悪化させるおそれがある.]
- (5) 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.]
- (6) 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.]
- (7) 肝障害のある患者 [肝障害を悪化させるおそれがあるので, 定期的に肝機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと.]
- (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.]
- (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.]

## 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, 漫然と長期投与を行わないこと。[「その他の注意」の項参照]
- (2) 使用前に病歴, 家族歴等の問診, 乳房検診並びに婦人科検診を行い, 使用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。[「慎重投与」の項参照]
- (3) 本剤投与後の血清中エストラジオール濃度の個人間及び個人内変動は大きく, 過度に上昇する場合があります。定期的に血清中エストラジオール及びFSHを測定すること。
- (4) 血清中エストラジオール濃度が過度に上昇していると判断された場合, 副作用の発現に留意し, 本剤の投与中止等の適切な対応をとること。

## 3. 相互作用

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

併用注意 (併用に注意すること)

| 薬剤名等                                                                                                                                               | 臨床症状・措置方法                    | 機序・危険因子                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| リファンピシン<br>抗てんかん剤<br>フェノバルビタール<br>フェニトイン<br>カルバマゼピン<br>HIV 逆転写酵素阻害剤<br>エファビレンツ<br>セイヨウオトギリソウ<br>(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品<br>ステロイドホルモン | 本剤の代謝が促進され, 血中濃度が低下するおそれがある。 | これらの薬剤等は薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP3A4) を誘導することにより, 本剤の代謝を促進し, 血中濃度を低下させる可能性がある。 |

| 薬剤名等                            | 臨床症状・措置方法                   | 機序・危険因子                                                                  |
|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| プロテアーゼ阻害剤<br>リトナビル<br>ネルフィナビル 等 | 本剤の血中濃度が<br>変化するおそれ<br>がある。 | これらの薬剤は<br>薬物代謝酵素チ<br>トクローム<br>P450 (CYP3A4)<br>を誘導又は阻害<br>する可能性があ<br>る。 |

#### 4. 副作用

国内臨床試験において、安全性評価対象例 229 例中 136 例 (59.4%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。

主な副作用は、膣分泌物 34.5% (79/229)、乳房不快感 23.1% (53/229)、性器出血 8.3% (19/229)、骨盤痛 5.7% (13/229)、投与部位痒感 5.7% (13/229) 等であった。(承認時)

米国の臨床試験において、安全性評価対象例 422 例中 189 例 (44.8%) に副作用が認められ、主な副作用は、乳房圧痛 8.5% (36/422)、頭痛 7.8% (33/422)、不正子宮出血 5.5% (23/422) 等であった。(承認時)

※ 国内臨床試験において、安全性評価対象例 209 例中 74 例 (35.4%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な副作用は、骨盤痛 13.4% (28/209)、性器出血 7.2% (15/209) 等であった。(用法・用量追加承認時)

(1) 重大な副作用 (頻度不明) ※

- 1) 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。
- 2) 静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎: 静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢の疼痛・浮腫、胸痛、突然の息切れ、急性視力障害等の初期症状が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。また、患者に対しては、異常が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。

※ 注) 承認時及び用法・用量追加承認時までの国内臨床試験では認められず、自発報告又は外国において認められている。

※ (2) その他の副作用 ※

|       | 1%以上                       | 1%未満                                                | 頻度不明※       |
|-------|----------------------------|-----------------------------------------------------|-------------|
| 生殖器   | 膣分泌物 (18.3%)、性器出血、陰部痒感、骨盤痛 | 消退出血、不正子宮出血、外性器痛、外陰部炎、外陰腫不快感、子宮内腫生検異常、子宮筋腫、子宮頸管ポリープ | 陰乾燥         |
| 乳房    | 乳房不快感 (13.2%)、乳房痛、乳頭痛      | 乳房嚢胞                                                |             |
| 皮膚    | 投与部位: 痒感、紅斑、湿疹             | 色素沈着変化、乾燥、刺激感                                       |             |
| 全身    |                            | 湿疹、紅斑、色素沈着障害、痒感、ざ瘡                                  |             |
| 精神神経系 | めまい、頭痛                     | しびれ感、抑うつ気分、睡眠障害、傾眠                                  | 易刺激性、片頭痛    |
| 循環器   |                            | 動悸、高血圧                                              |             |
| 消化器   | 膨満感                        | 食欲不振、悪心、下痢、腹痛、逆流性食道炎                                | 嘔吐          |
| 肝臓    |                            | 肝機能異常 (AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、ALP 増加)            |             |
| 血液    |                            | 白血球数減少、貧血 (赤血球数減少、ヘモグロビン量減少、ヘマトクリット値低下)             |             |
| 骨・筋肉  |                            | 背部痛、四肢痛、筋骨格硬直、関節炎                                   | 四肢重感        |
| その他   | 血中トリグリセリド増加、浮腫             | 疲労、潮紅、血中Ca減少、アンチトロンビンⅢ減少、耳鳴、耳不快感、鼻出血、血中フィブリノーゲン増加   | コンタクトレンズ不耐性 |

※海外でのみ報告

注) 発現頻度は承認時及び用法・用量追加承認時までの国内臨床試験の結果を合わせて算出した。

#### 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使用すること。

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

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

(3) 卵胞ホルモン剤を妊娠動物に投与した場合、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。

#### 7. 適用上の注意

塗布部位:

- (1) 顔面、乳房、外陰部及び粘膜には塗布しないこと。
- (2) 創傷面又は湿疹、皮膚炎等 (重度の乾燥や日焼けなどによる皮膚炎も含む) がみられる部位は避けて塗布すること。
- (3) 投与後 1 時間以内の投与部位の洗浄は十分な血中濃度が得られない可能性がある。また、投与直後にアルコールを多量に含む化粧品等の使用は避けること。
- (4) 投与後は手を洗うこと。また、投与直後は投与部位を他人に触れさせないこと。

#### 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。

i. 持続的投与方式

持続投与

本剤の投与期間中、黄体ホルモン剤を 1 日 1 回連日併用投与する。

ii. 周期的投与方式

持続投与 28 日

投与期間

黄体ホルモン剤を併用して毎月 12~14 日間投与する。

□ : 本剤投与

■ : 黄体ホルモン剤投与

(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ではない（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、高い傾向がみられた（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>11-13)</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) 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>。

(9) 卵巣ホルモン剤投与と乳癌発生との因果関係については未だ明らかではないが、使用期間と相関性があることを示唆する疫学調査の結果が報告されている<sup>16)</sup>。

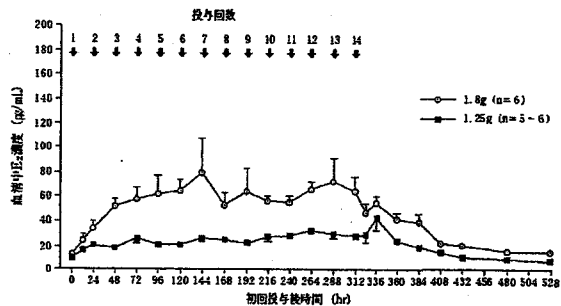
(10) 卵巣ホルモン剤の長期投与により、ヒトで肝腫瘍が発生したとの報告がある。

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

### ■薬物動態

健康閉経後女性に本剤 1.25 及び 1.8 g を反復投与（1 日 1 回、14 日間）したときの血清中エストラジオール（E<sub>2</sub>）濃度は、いずれの投与群においても初回投与 72 時間後（3 回目投与 24 時間後）に定常状態に達した。

定常状態（初回投与 72～336 時間後）の平均血清中 E<sub>2</sub> 濃度は、1.25 及び 1.8 g 群でそれぞれ、26.3 及び 60.8 pg/mL であった。いずれの投与群においても概ね最終投与 120 時間後（初回投与 432 時間後）には、ほぼ投与前値まで回復しており蓄積性は認められなかった<sup>17)</sup>。



反復投与時の血清中エストラジオール（E<sub>2</sub>）濃度推移  
（平均値、標準偏差）

1 日 1 回 14 日間反復投与後の血清中エストラジオール（E<sub>2</sub>）より求めた

薬物動態学的パラメータ

| パラメータ                             | 1.25 g (n=5~6) | 1.8 g (n=6)    |
|-----------------------------------|----------------|----------------|
| C <sub>ss</sub> (pg/mL)           | 26.3 ± 4.8     | 60.8 ± 22.6    |
| AUC <sub>312-336</sub> (pg·hr/mL) | 756.2 ± 233.0  | 1269.4 ± 371.1 |
| C <sub>max</sub> (pg/mL)          | 46.58 ± 25.67  | 59.53 ± 11.02  |
| T <sub>max</sub> (hr)             | 19.2 ± 6.6     | 20.0 ± 6.2     |
| T <sub>1/2</sub> (hr)             | 87.6 ± 27.9    | 94.9 ± 16.8    |

（平均値±標準偏差）

C<sub>ss</sub>：定常状態（初回投与 72～336 時間後）の平均血清中エストラジオール（E<sub>2</sub>）濃度

AUC<sub>312-336</sub>：初回投与 312～336 時間後（最終投与 0～24 時間後）の AUC

C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, T<sub>1/2</sub>：最終投与後の C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> 及び T<sub>1/2</sub>

注）本剤の承認用量は、1 日 1 回 1.8 g である。

更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者に本剤 1.8 g を 1 日 1 回、8 週間投与したときの 8 週後の血清中エストラジオール（E<sub>2</sub>）濃度の平均値±標準偏差は 112.1±68.8 pg/mL、中央値は 91.4 pg/mL であった。

### ■臨床成績

国内で実施した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用量設定試験及び長期投与試験において、本剤の有効性が認められている。また、国内で実施した低用量維持療法試験において、本剤 1.8 g/日で改善効果を示した患者では、0.9 g/日に減量し継続投与すること、治療効果を維持することが認められている。

#### 1. 用量設定試験<sup>18)</sup>

更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者（平均年齢±標準偏差 50.2±5.6）にプラセボ、本剤 1.8 g を 1 日 1 回、8 週間投与した。その結果、Hot flush 回数の最終改善度は、プラセボ群と比較して 1.8 g 群において有意差が認められ（Steel 検定：p=0.0072）、最終改善率（中等度改善以上）は、プラセボ群 70.8%（34/48）に対し、1.8 g 群は 94.3%（50/53）であった。

また、血管運動神経症状の最終改善度（Hot flush 回数の改善度、Hot flush 程度の改善度及び発汗の改善度の総合評価）はプラセボ群と比較して 1.8 g 群において有意差が認められ（Steel 検定：p=0.0026）、最終改善率（中等度改善以上）は、プラセボ群 62.5%（30/48）に対し、1.8 g 群は 90.6%（48/53）であった。

用量設定試験における Hot flush 回数の最終改善度（投与 8 週間又は中止時）

| 投与群     | 著明改善 <sup>a)</sup><br>(%) | 中等度改善 <sup>a)</sup><br>(%) | 軽度改善 <sup>a)</sup><br>(%) | 不変 <sup>a)</sup><br>(%) | 悪化 <sup>a)</sup><br>(%) | 計  | 平均値 <sup>b)</sup> ±<br>標準偏差 | Steel<br>検定 <sup>c)</sup> | 最終改善率<br>(中等度改善以上)<br>(%) |
|---------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|----|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| プラセボ群   | 27<br>(56.3)              | 7<br>(14.6)                | 10<br>(20.8)              | 3<br>(6.3)              | 1<br>(2.1)              | 48 | 2.2<br>±1.10                | —                         | 34/48<br>(70.8)           |
| 1.8 g 群 | 43<br>(81.1)              | 7<br>(13.2)                | 3<br>(5.7)                | 0<br>(0.0)              | 0<br>(0.0)              | 53 | 2.8<br>±0.55                | p=0.0072                  | 50/53<br>(94.3)           |

a)：Hot flush 回数（1 日発現回数）の改善度の判定基準

著明改善：回数が投与前の 1/3 未満に減少

中等度改善：回数が投与前の 1/2 以下に減少

軽度改善：回数が投与前の 1/2 より多いが減少

不変：回数が不変

悪化：回数が増加

b)：著明改善：3、中等度改善：2、軽度改善：1、不変：0、悪化：-1 とスコア化して算出

c)：プラセボ群との比較

用量設定試験における Hot flush 回数

| 時期         | 投与群               | Hot flush 回数         |
|------------|-------------------|----------------------|
| 観察期        | プラセボ群<br>n=48     | 5.3±2.25<br>5 (3~14) |
|            | 1.8 g 投与群<br>n=53 | 5.3±1.87<br>5 (3~11) |
| 8 週後 (中止時) | プラセボ群<br>n=48     | 1.9±2.12<br>1 (0~7)  |
|            | 1.8 g 投与群<br>n=53 | 0.8±1.32<br>0 (0~8)  |

上段：平均値±標準偏差，下段：中央値（範囲）

## 2. 長期投与試験<sup>19)</sup>

更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者（平均年齢±標準偏差 51.5±3.7）に本剤 1.8 g を 1 日 1 回，24 週間投与した。その結果，Hot flush 回数の改善度における時期別の改善率（中等度改善以上）は，投与 4，8，12，16，20 及び 24 週後でそれぞれ 64.2% (43/67)，86.2% (56/65)，88.5% (54/61)，95.2% (59/62)，95.2% (59/62) 及び 96.7% (59/61) であった。

また，血管運動神経症状の改善度における 24 週後の改善率（中等度改善以上）は，95.1% (58/61) であった。

長期投与試験における Hot flush 回数

| 時期          | 投与群               | Hot flush 回数        |
|-------------|-------------------|---------------------|
| 観察期         | 1.8 g 投与群<br>n=68 | 3.9±1.9<br>4 (1~11) |
| 24 週後 (中止時) | 1.8 g 投与群<br>n=61 | 0.3±0.6<br>0 (0~2)  |

上段：平均値±標準偏差，下段：中央値（範囲）

低用量維持療法試験における Hot flush 回数

| 時期             | 投与群                             | Hot flush 回数        |
|----------------|---------------------------------|---------------------|
| 観察期            | プラセボ群 <sup>a)</sup><br>n=89     | 6.4±5.0<br>5 (3~35) |
|                | 0.9 g 投与群 <sup>a)</sup><br>n=88 | 5.8±3.5<br>4 (3~23) |
| 8 週後           | プラセボ群 <sup>a)</sup><br>n=89     | 0.4±1.1<br>0 (0~8)  |
|                | 0.9 g 投与群 <sup>a)</sup><br>n=88 | 0.3±0.7<br>0 (0~4)  |
| 24 週後<br>(中止時) | プラセボ群 <sup>a)</sup><br>n=87     | 1.7±3.8<br>0 (0~24) |
|                | 0.9 g 投与群 <sup>a)</sup><br>n=87 | 0.4±1.1<br>0 (0~6)  |

上段：平均値±標準偏差，下段：中央値（範囲）

a)：投与開始から 8 週後までは，プラセボ群及び 0.9 g 投与群ともに，本剤 1.8 g を投与

## ■薬効薬理

### 1. 薬理作用

ホルモン作用<sup>21)</sup>

卵巣摘出ラットに本剤（エストラジオールとして 0.3，1，3，10，30 µg/kg）を 1 日 1 回，2 週間連続経皮投与した。その結果，卵巣摘出による体重増加及び子宮萎縮を用量依存的に抑制し，また発情期様状態を呈する動物の増加が認められた。

### 2. 作用機序

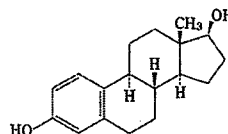
卵巣からのエストロゲン分泌が急激に減少又は消失することにより，Hot flush，発汗等の血管運動神経症状及び泌尿生殖器の萎縮症状等が発現する。本剤は，17β-エストラジオールを経皮より直接全身循環へ供給し，エストラジオールの血中濃度を閉経前女性の卵胞期前期に認められる生理的血中濃度と同レベルに維持することにより，これらの症状を改善する。

## ■有効成分に関する理化学的知見

一般名：エストラジオール Estradiol (JAN)

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

構造式：



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

分子量：272.38

融点：175~180℃

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，ジオキサン又は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，エタノールにやや溶けにくく，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。

## ■取扱い上の注意

- 初めて使用するときには，本剤が出るまでポンプを 2，3 回押してから使用すること。
- 本剤はアルコールを含有するため，投与後は十分換気を行い，ゲルが乾燥するまでは火気及び喫煙を避けること。
- 小児の手の届かないところに保管すること。

## ■包装

外用ゲル

0.06% ボトル 30 g×1，80 g×1  
30 g×5，80 g×5

## \*\*\* 3. 低用量維持療法試験<sup>20)</sup>

更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者（平均年齢±標準偏差 51.7±4.0）に本剤 1.8 g を 1 日 1 回，8 週間投与した後，著明改善（Hot flush 回数が投与前の 1/3 未満に減少）を示した患者をプラセボ群又は本剤の低用量（0.9 g）群に無作為に割り付け，1 日 1 回，16 週間投与した。その結果，Hot flush 回数の最終改善度は，プラセボ群と比較して 0.9 g 群において有意差が認められ（2 標本 Wilcoxon 検定：p=0.0097），最終改善率（中等度改善以上）は，プラセボ群 87.4% (76/87) に対し，0.9 g 群は 97.7% (85/87) であった。

また，血管運動神経症状の最終改善度（Hot flush 回数の改善度，Hot flush 程度の改善度及び発汗の改善度の総合評価）は，プラセボ群と比較して 0.9 g 群において有意差が認められ（2 標本 Wilcoxon 検定：p=0.0031），最終改善率（中等度改善以上）は，プラセボ群 74.7% (65/87) に対し，0.9 g 群は 95.4% (83/87) であった。

低用量維持療法試験における Hot flush 回数の最終改善度（投与 24 週後又は中止時）

| 投与群     | 著明改善 <sup>a)</sup><br>(%) | 中等度改善 <sup>a)</sup><br>(%) | 軽度改善 <sup>a)</sup><br>(%) | 不変 <sup>a)</sup><br>(%) | 悪化 <sup>a)</sup><br>(%) | 判定不能 | 計  | 2 標本<br>Wilcoxon<br>検定 <sup>b)</sup> | 最終改善率<br>(中等度改善<br>以上) (%) |
|---------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|------|----|--------------------------------------|----------------------------|
| プラセボ群   | 67<br>(77.0)              | 9<br>(10.3)                | 4<br>(4.6)                | 2<br>(2.3)              | 5<br>(5.7)              | 2    | 89 | —                                    | 76/87<br>(87.4)            |
| 0.9 g 群 | 79<br>(90.8)              | 6<br>(6.9)                 | 1<br>(1.1)                | 1<br>(1.1)              | 0<br>(0.0)              | 1    | 88 | p=0.0097                             | 85/87<br>(97.7)            |

a)：Hot flush 回数（1 日発現回数）の改善度の判定基準

著明改善：回数が投与前の 1/3 未満に減少

中等度改善：回数が投与前の 1/2 以下に減少

軽度改善：回数が投与前の 1/2 より多いが減少

不変：回数が不変

悪化：回数が増加

b)：プラセボ群との比較

## ■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) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer : Lancet 350(9084), 1047(1997)
- 17) 中道昇 : (株) 資生堂社内資料 [薬物動態] (1997)
- 18) 作間彰 : (株) 資生堂社内資料 [用量設定試験] (2001)
- 19) 筒井信博 : (株) 資生堂社内資料 [長期投与試験] (2003)
- \*\* 20) 梶川善充 : (株) 資生堂社内資料 [低用量維持療法試験] (2010)
- 21) 内山太郎 : (株) 資生堂社内資料 [薬理作用] (1997)

## ■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

エストロジェル及びESTROGELは登録商標です

製造販売元 株式会社資生堂

東京都中央区銀座7丁目5番5号

販売元 バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田二丁目4番9号

(新聞発表用)

|   |           |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 販 売 名     | メトピロンカプセル 250mg                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 2 | 一 般 名     | メチラポン                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 3 | 申 請 者 名   | ノバルティス ファーマ株式会社                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 4 | 成 分 ・ 分 量 | 1 カプセル中メチラポン（日局） 250mg                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | <u>1. 下垂体ACTH分泌予備能の測定</u><br>通常、 <u>成人</u> には、メチラポンとして1回500～750mgを1日6回4時間毎に経口投与する。<br>小児には、1回15mg/kgに相当する量を1日6回4時間毎に経口投与するが、1回の最小量は、メチラポンとして250mgが望ましい。<br><u>2. クッシング症候群</u><br>通常、 <u>成人及び小児</u> には、メチラポンとして1回250mg～1gを1日1～4回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。<br>(下線部は今回追加) |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | <u>1. 下垂体ACTH分泌予備能の測定</u><br><u>2. クッシング症候群</u><br>(下線部は今回追加)                                                                                                                                                                                                          |
| 7 | 備 考       |                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## 貯法：

防湿、室温保存

## 使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること

使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること

## 下垂体ACTH分泌機能検査用薬

## 副腎皮質ホルモン合成阻害剤

処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

**メトピロン<sup>®</sup>カプセル 250mg**  
**Metopiron<sup>®</sup> Capsules 250mg**

|       |                  |
|-------|------------------|
| 承認番号  | 21900AMX00702000 |
| 薬価収載  | 2007年6月          |
| 販売開始  | 1965年9月          |
| 再評価結果 | 1983年4月          |

 **NOVARTIS**

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 副腎皮質機能不全の患者〔急性副腎不全をきたすことがある。〕

## 【組成・性状】

| 品 名    | メトピロンカプセル250mg                                                                  |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 成分・含量  | 1カプセル中メチラポン（日局）250mg                                                            |
| 添 加 物  | グリセリン、マクロゴール<br>カプセル本体にゼラチン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、グリセリン、酸化チタン、香料、エチルパニリン含有 |
| 性 状    | 微帯黄白色～淡黄色の軟カプセル剤                                                                |
| 外 形    | CG 501                                                                          |
| 識別コード  | CG 501                                                                          |
| 大きさ（約） | 長径：18.3mm 短径：7.6mm 質量：0.77g                                                     |

## 【効能又は効果】

1. 下垂体ACTH分泌予備能の測定
2. クッシング症候群

## 【用法及び用量】

## 1. 下垂体ACTH分泌予備能の測定

通常、成人には、メチラポンとして1回500～750mgを1日6回4時間毎に経口投与する。

小児には、1回15mg/kgに相当する量を1日6回4時間毎に経口投与するが、1回の最小量は、メチラポンとして250mgが望ましい。

## 2. クッシング症候群

通常、成人及び小児には、メチラポンとして1回250mg～1gを1日1～4回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。

## 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

## 1. 「下垂体ACTH分泌予備能の測定」に本剤を使用する場合

- (1)メトピロン・テストを行う前に全ての副腎皮質ステロイド療法を中止すること。
- (2)尿中ステロイドの測定に影響を与える薬剤があるので、メトピロン・テスト実施期間中は、他の薬剤は投与しないことが望ましい。特に、本テストに影響の可能性のある薬剤として次のものが報告されている。  
フェニトイン、蛋白同化ステロイド、エストロゲン、クロルプロマジン、バルビツール酸誘導体、アミトリプチリン、抗甲状腺ホルモン剤、アルプラゾラム、シプロヘプタジン

## 【試験法】

第1日目：対照期-24時間尿を集め、17-ヒドロキシコルチコステロイド（17-OHCS）あるいは、17-ケートジェニックスステロイド（17-KGS）を測定する。

第2日目：ACTH負荷試験（副腎皮質機能検査）を実施する。

第3日目及び第4日目：休薬する。

第5日目：本剤を投与する。

第6日目：本剤投与後の期間-24時間尿のステロイドを測定する。本剤投与に対する最大の反応は、この日にみられる。

## （反応の判定）

ACTH及び本剤投与に対する反応の判定は、対照期にみられるステロイド分泌と比較して、これらの薬剤に反応して生じる尿中の17-OHCSあるいは、17-KGSの増加に基づいて行われる。

本剤の反応は、内分泌性ACTHに対する副腎の反応性に基づいているので、メトピロン・テストを行う前に投与したACTHに対して副腎の反応が弱ければ、下垂体の予備能を検査するメトピロン・テストを行っても無意味である。

本剤に対する反応は徐々に起こるので、尿中に排泄されるステロイドが最高値に達するのは、通常本剤の投与が終わった後になる。即ち、24時間にわたって、経口的に本剤を投与すると、ステロイド排泄が頂点に達するのは、本剤投与終了に引続く24時間の採尿期間中である。

(1)正常反応：下垂体機能が正常な場合には、本剤投与によって、17-OHCS排泄が2～4倍に、又は17-KGS排泄が2倍に増加する。

(2)正常以下の反応：ACTHに正常に反応する患者で、本剤に対する反応が正常以下の場合には、下垂体機能の低下を意味する。

(3)過剰反応：本剤投与後の17-OHCS又は17-KGSの正常範囲以上の過剰排泄は、副腎過形成を伴うクッシング症候群を考へさせる。この場合には、安静時にも尿中のステロイドの排泄が増加しており、ほとんど常に、ACTHや本剤に対して過剰の反応を示す。

## 2. 「クッシング症候群」に本剤を使用する場合

血中・尿中コルチゾール値あるいは臨床症状に応じて用量調節を行うこと。

## 【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）

リウマチ性疾患のある患者〔症状の急性化をきたすことがある。〕

## 2. 重要な基本的注意

(1)本剤の投与により急性副腎不全が起こるおそれがある。  
このような場合には、副腎皮質ステロイド補充を行うこと。

(2)めまい、眠気等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

(3)「下垂体ACTH分泌予備能の測定」に本剤を使用する場合

副腎皮質機能が著しく低下している場合には、急性副腎不全を起こすおそれがあり、また、メトピロン・テストを行っても意味がない。

(4)「クッシング症候群」に本剤を投与する場合

1) 原疾患に対する治療として手術等の根治療法を第一に考慮すること。

2) 異所性クッシング症候群の患者では、ニューモシスチス肺炎等の日和見感染が発現する可能性があるため、観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。

3) 血中コルチコステロイド等の濃度をモニターすることが望ましい。

## 3. 相互作用

## 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                            |
|-----------|----------------------------------------------------|------------------------------------|
| アセトアミノフェン | アセトアミノフェンの酸化代謝物（N-アセチルパラベンゾキノニン）による肝毒性が増強するおそれがある。 | 本剤がアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を阻害するとの報告がある。 |

## 4. 副作用

## 下垂体ACTH分泌予備能の測定

本剤を下垂体ACTH分泌予備能の測定に使用した臨床試験の国内論文より副作用の調査を行ったところ、主な副作用は腹部不快感5.0%（19/379）、めまい4.5%（17/379）、悪心4.4%（12/271）、嘔吐1.3%（5/379）、頭痛1.3%（5/379）であった。（下垂体ACTH分泌予備能の測定に関する再評価時のデータより）

## クッシング症候群

クッシング症候群への投与に関しては、副作用の発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (1) 重大な副作用

- 1) ショック (0.1%～5%未満) : 血圧低下、冷汗、四肢冷却等を伴うショックがあらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 副腎皮質機能不全 (頻度不明) : 副腎皮質機能不全があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 骨髄抑制 (頻度不明) <sup>注1)</sup> : 汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (2) その他の副作用

|                    | 頻度不明 <sup>注1)</sup> | 5%以上  | 0.1%～5%未満     |
|--------------------|---------------------|-------|---------------|
| 過敏症 <sup>注2)</sup> | 発疹                  | —     | —             |
| 循環器                | 高血圧                 | —     | 低血圧           |
| 精神神経系              | 鎮静                  | —     | めまい、頭痛、眠気     |
| 消化器                | 腹痛                  | 腹部不快感 | 悪心・嘔吐、食欲不振、下痢 |
| 内分泌                | 男性型多毛症              | —     | —             |
| その他                | 脱毛症                 | —     | —             |

注1) クッシング症候群の効能・効果追加承認時までに外国で認められた副作用。

注2) このような場合には投与を中止すること。

### 5. 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婦人には、本剤による検査又は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、本剤は胎児胎盤系におけるステロイドの生合成を阻害する可能性がある。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

### 6. 小児等への投与

低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

### 7. 過量投与

徴候、症状 : 主な臨床像は消化器系症状と急性副腎不全の徴候である。

臨床検査所見 : 低ナトリウム血症、低クロール血症、高カリウム血症

インスリン又は経口糖尿病用剤で治療中の患者は、本剤による急性中毒の徴候と症状が増悪又は変容することがある。

処置 : 特異的な解毒剤はない。薬剤の排泄と吸収阻害のための一般的方法に加えて、大量のヒドロコルチゾンを生食塩液及びブドウ糖注射液とともに直ちに投与する。血圧、体液及び電解質バランスを数日間モニターする。

### 8. その他の注意

- (1) 肝硬変の患者では本剤に対する反応が遅延することがある。
- (2) 甲状腺機能低下症の患者では尿中ステロイド値の上昇がみられないことがある。
- (3) 「下垂体ACTH分泌予備能の測定」に本剤を使用する場合  
妊婦では正常以下の反応を呈することがある。

### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度<sup>1)</sup>

ヒトに750mgをミルクとともに経口投与した時の血中濃度は1時間後に平均3.7 µg/mLとピークに達し、4時間後には平均0.5 µg/mLに低下する。また、ヒトに600mgを徐々に静注投与した時の血中半減期は20～26

分であり、血中からの消失速度は非常に速い。

(外国人のデータ)

#### 2. 代謝<sup>2)</sup>

尿中に検出される代謝物は、主として遊離型メチラボンと還元型メチラボンのグロクロン酸抱合体である。

(外国人のデータ)

#### 3. 排泄<sup>2)</sup>

主として尿中に排泄され、ヒトに750mgを4時間ごと計4.5gを経口投与した時の投与後3日間までの尿中回収量は平均1.97±0.13gである。 (外国人のデータ)

### 【薬効薬理】<sup>3-5)</sup>

メチラボンは、副腎皮質ステロイドの中の主要な三つ、即ちコルチゾール (ヒドロコルチゾン)、コルチコステロン及びアルドステロンの生合成の過程において、11β-水酸化酵素を特異的かつ可逆的に阻害する。

#### 下垂体ACTH分泌予備能の測定

下垂体前葉からのACTH分泌は、血中のコルチゾールの濃度に影響されるので、メチラボン投与によって、副腎皮質からのコルチゾール分泌が減少すると、下垂体前葉機能が正常であれば、ACTH分泌の増加が起こってくる。

ACTH分泌の増加によって、副腎皮質機能が刺激されるが、メチラボンの阻害作用のために副腎皮質におけるステロイド生合成は、11-デスオキシコルチゾール及び11-デスオキシコルチコステロンの段階で止まる。

この両者の生成は増量し、これらの物質又はその代謝産物は、血中及び尿中に出現し、代謝産物は、17-OHCS又は17-KGSとして定量的に測定される。

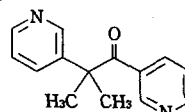
副腎皮質機能が正常で、しかも上記の11-デスオキシコルチゾール、11-デスオキシコルチコステロン又はその代謝産物の尿中排泄が、メチラボン投与に反応して増加しなかった場合には、下垂体前葉のACTH分泌機能不全を意味する。

#### クッシング症候群

クッシング症候群患者において、メチラボンはコルチゾール産生を抑制し高コルチゾール血症を改善する。この薬効は投与2時間後より認められた。なお、クッシング病患者において、本剤の効果は長期投与でも維持された。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式 :



一般名 : メチラボン (Metyrapone)

化学名 : 2-Methyl-1,2-di(pyridin-3-yl)propan-1-one

分子式 : C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O

分子量 : 226.27

性状 : 白色～微黄色の結晶性の粉末で、特異なにおいがあり、味は苦い。メタノール、エタノール (95)、無水酢酸、クロロホルム、ジエチルエーテル又はニトロベンゼンに極めて溶けやすく、水にやや溶けにくい。0.5mol/L硫酸試液に溶ける。

【包装】

メトピロンカプセル250mg 18カプセル (バラ)

【主要文献】

- 1) Sprunt, J. G. et al. : Cambridge Univ. Press, 193, 1968  
[MTPI01140]
- 2) Hannah, D. M. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 21 (12) 877,  
1969 [MTPM01092]
- 3) Liddle, G. W. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 18 (8) ,  
906, 1958 [MTPI00053]
- 4) Schteingart, D. E. : Expert Opin. Emerging Drugs 14 (4) ,  
661, 2009 [MTPS00172]
- 5) Verhelst, J. A. et al. : Clin Endocrinol. 35 (2) , 169, 1991  
[MTPM02085]

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ダイレクト  
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT

☎0120-003-293

受付時間: 月～金 9:00～18:00

[www.novartis.co.jp](http://www.novartis.co.jp)

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社  
東京都港区西麻布4-17-30