

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

経皮吸収型 卵胞・黄体ホルモン製剤

エストラジオール・酢酸ノルエチステロン経皮吸収型製剤

メノエイドコンビ®パッチ

MENOAIDCOMBI® Patches

剤形	貼付剤	
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）	
規格・含量	1枚（9cm <sup>2</sup> ）中：エストラジオール 0.62mg 酢酸ノルエチステロン 2.70mg	
一般名	和名：エストラジオール（JAN） 酢酸ノルエチステロン（JAN） 洋名：Estradiol（JAN） Norethisterone Acetate（JAN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	メノエイドコンビ®パッチ	
	製造販売承認年月日	2008年10月16日
	薬価基準収載年月日	2008年12月12日
	販売開始年月日	2009年2月5日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：久光製薬株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	久光製薬株式会社 お客様相談室 〒135-6008 東京都江東区豊洲三丁目3番3号 TEL. 0120-381332 FAX. (03)5293-1723 受付時間／9:00－17:50（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.hisamitsu.co.jp/medical/index.html">https://www.hisamitsu.co.jp/medical/index.html</a>	

®：登録商標

本IFは2024年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

# IF利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ

(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

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

## 2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

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

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

## 4. 利用に際しての留意点

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

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2
6. RMP の概要.....	2
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>
1. 販売名.....	3
2. 一般名.....	3
3. 構造式又は示性式.....	3
4. 分子式及び分子量.....	3
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>
1. 物理化学的性質.....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>
1. 剤形.....	6
2. 製剤の組成.....	6
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6
4. 力価.....	6
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7
9. 溶出性.....	7
10. 容器・包装.....	7
11. 別途提供される資材類.....	7
12. その他.....	8
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>9</b>
1. 効能又は効果.....	9
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9
3. 用法及び用量.....	9
4. 用法及び用量に関連する注意.....	9
5. 臨床成績.....	10
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>25</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	25
2. 薬理作用.....	25
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>26</b>
1. 血中濃度の推移.....	26
2. 薬物速度論的パラメータ.....	28
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	29
4. 吸収.....	29
5. 分布.....	29
6. 代謝.....	30
7. 排泄.....	32
8. トランスポーターに関する情報.....	32
9. 透析等による除去率.....	32
10. 特定の背景を有する患者.....	32
11. その他.....	32
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..	<b>33</b>
1. 警告内容とその理由.....	33
2. 禁忌内容とその理由.....	33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由...34	34
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由...34	34
5. 重要な基本的注意とその理由.....	34
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	35
7. 相互作用.....	37
8. 副作用.....	38
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	43
10. 過量投与.....	43
11. 適用上の注意.....	43
12. その他の注意.....	44
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>46</b>
1. 薬理試験.....	46
2. 毒性試験.....	46
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>49</b>
1. 規制区分.....	49
2. 有効期間.....	49
3. 包装状態での貯法.....	49
4. 取扱い上の注意.....	49
5. 患者向け資材.....	49
6. 同一成分・同効薬.....	49
7. 国際誕生年月日.....	49
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 記載年月日、販売開始年月日.....	49
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容.....	49
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	49
11. 再審査期間.....	50
12. 投薬期間制限に関する情報.....	50
13. 各種コード.....	50
14. 保険給付上の注意.....	50
<b>XI. 文献</b> .....	<b>51</b>
1. 引用文献.....	51
2. その他の参考文献.....	52
<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>53</b>
1. 主な外国での発売状況.....	53
2. 海外における臨床支援情報.....	55
<b>XIII. 備考</b> .....	<b>57</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報.....	57
2. その他の関連資料.....	57

## 略語表

略語	略語内容
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-72hr</sub>	投与後 72 時間までの AUC
AUC <sub>0-132hr</sub>	投与後 132 時間までの AUC
AUC <sub>240-336hr</sub>	投与後 240~336 時間までの AUC
CEE	結合型エストロゲン
CI	信頼区間
C <sub>ave</sub>	平均血漿中濃度
C <sub>max</sub>	最高血漿中薬物濃度
CYP	チトクローム P450
E	エストロゲン
E <sub>1</sub>	エストロン
E <sub>2</sub>	エストラジオール
E <sub>3</sub>	エストリオール
ERT	エストロゲン補充療法
FAS	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration
FSH	卵胞刺激ホルモン
G	グルクロン酸抱合体
GOT	グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ
HABITS	Hormonal replacement therapy after breast cancer - is it safe?
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HSA	ヒト血清アルブミン
HR	ハザード比
HRT	ホルモン補充療法
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
MPA	メドロキシプロゲステロン酢酸エステル
MWS	Million Women Study
NET	ノルエチステロン
NETA	酢酸ノルエチステロン
P	プロゲストーゲン
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団
RH	相対湿度
RMP	医薬品リスク管理計画
RR	相対危険度
S.D.	標準偏差
SHBG	性ホルモン結合グロブリン
SLE	全身性エリテマトーデス
T <sub>max</sub>	最高血漿中薬物濃度到達時間
UVA	A 領域紫外線
WHI	Women's Health Initiative
WHIMS	Women's Health Initiative Memory Study

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

更年期障害や卵巣欠落症状には、エストロゲン補充療法（Estrogen Replacement Therapy ; ERT）が有効である。しかし、ERT では子宮内膜癌リスクが高まるとの報告があり、またその一方でプロゲステロン併用時にはエストロゲンによる子宮内膜癌の発生リスクが軽減するとの報告があるため、子宮を有する女性にはエストロゲンとプロゲステロンを併用するホルモン補充療法（Hormone Replacement Therapy ; HRT）が行われている。

HRT に使用されるエストロゲン製剤には、肝初回通過効果の回避、ホルモンの低用量化、有効血中濃度の安定化、投与回数の減少を目的に開発された貼付剤があり、国内外で使用されている。しかし、プロゲステロン製剤には貼付剤がなく、エストロゲン貼付剤による HRT では、投与経路や投与間隔が異なるプロゲステロン製剤を併用しなければならず、服薬が複雑であった。

このような背景から、欧米でローヌ・プーランローラー社（現サノフィ社）等にてエストラジオール（E<sub>2</sub>）と酢酸ノルエチステロン（NETA）を含有する経皮吸収型製剤「メノエイドコンビ®パッチ」が開発され、あすか製薬株式会社がこれを日本国内で製造販売承認取得した。本剤は、世界 6 カ国以上で販売されている。

また、承認時に指定された再審査（2008 年 10 月から 6 年間）に対する結果が 2016 年 6 月に通知され、承認された効能又は効果及び用法及び用量に変更はなかった。

なお、2019 年 9 月 1 日にあすか製薬株式会社から久光製薬株式会社へ本剤の製造販売承認が承継された。

## 2. 製品の治療学的特性

- ① 1 回 1 枚の貼付で、エストラジオールと酢酸ノルエチステロンを同時に投与できる。〔「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照〕
- ② 週 2 回（3～4 日毎）の貼付で安定した血中濃度が得られる。〔「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照〕
- ③ 経皮吸収型製剤であるため、肝での初回通過効果を受けない。〔「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」「VII. 6. (3) 初回通過効果の有無及びその割合」の項参照〕
- ④ 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状（Hot flush 及び発汗）を改善する。〔「V. 5. (3) 用量反応探索試験 ①第Ⅱ相臨床試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）（Study 203）」「V. 5. (4) 2) 安全性試験 ②第Ⅲ相臨床試験（実薬対照非盲検比較試験）（Study 305）」の項参照〕
- ⑤ 重大な副作用として、アナフィラキシー、静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎があらわれることがある（いずれも頻度不明）。主な副作用（発現頻度 5% 以上）として、そう痒（20.8%）、発赤、皮膚炎、帯下、乳房緊満感、乳房痛、下腹部痛が報告されている。〔「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照〕

## 3. 製品の製剤学的特性

- ① 国内初のエストロゲン（E）・プロゲステロン（P）配合貼付剤である。  
〔更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状（Hot flush 及び発汗）に対し効能又は効果を有する経皮吸収型製剤として（当社調べ）〕〔「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照〕

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

該当しない。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

メノエイドコンビ®パッチ

#### (2) 洋名

MENOAIDCOMBI®Patches

#### (3) 名称の由来

menopause（更年期）を aid（助ける）するため、エストロゲンとプロゲステロンを combi（配合）した patch（貼付剤）

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

エストラジオール（JAN）

酢酸ノルエチステロン（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Estradiol（JAN、INN）

Norethisterone Acetate（JAN）

#### (3) ステム

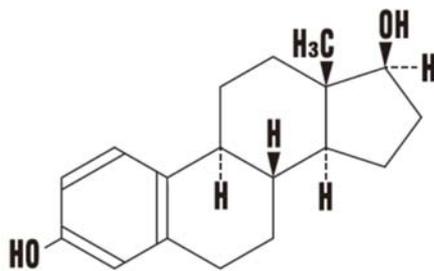
エストラジオール

エストロゲン：estr

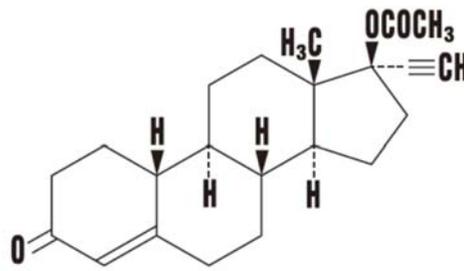
酢酸ノルエチステロン

不明

### 3. 構造式又は示性式



エストラジオール



酢酸ノルエチステロン

### 4. 分子式及び分子量

エストラジオール

分子式：  $C_{18}H_{24}O_2$

分子量： 272.38

酢酸ノルエチステロン

分子式：  $C_{22}H_{28}O_3$

分子量： 340.46

### 5. 化学名（命名法）又は本質

化学名：エストラジオール：Estra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol（IUPAC）

化学名：酢酸ノルエチステロン：3-Oxo-19-nor-17α-pregn-4-en-20-yn-17-yl acetate（IUPAC）

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

エストラジオール : エストラジオール-17 $\beta$ 、E<sub>2</sub>

酢酸ノルエチステロン : NETA

開発コード : RPR106522

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

エストラジオール : 白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。  
酢酸ノルエチステロン : 白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

##### (2) 溶解性

エストラジオール : 1,4-ジオキサン又は *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶解やすく、アセトンにやや溶解やすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。硫酸に溶ける。  
酢酸ノルエチステロン : メタノール、アセトン、クロロホルム、1,4-ジオキサン又はテトラヒドロフランに溶解やすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにやや溶解やすく、水にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

エストラジオール : 吸湿性である。  
酢酸ノルエチステロン : 該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点 : エストラジオール : 175～180℃  
酢酸ノルエチステロン : 158～164℃

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

エストラジオール :  $\log P=2.70$   
酢酸ノルエチステロン : 該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度 :

エストラジオール  $[\alpha]_D^{20} : +75 \sim +82^\circ$  (乾燥後、0.1g、1,4-ジオキサン、10mL、100mm)  
酢酸ノルエチステロン  $[\alpha]_D^{20} : -32 \sim -38^\circ$  (乾燥後、0.2g、1,4-ジオキサン、10mL、100mm)

吸光度 :

酢酸ノルエチステロン  $E_{1\%}^{1\text{cm}}(239\text{nm}) : 490 \sim 520$  (乾燥後、1mg、エタノール、100mL)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法 :

エストラジオール : (1) 吸光度測定法  
(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)  
酢酸ノルエチステロン : 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

定量法 :

エストラジオール : 紫外可視吸光度測定法 (波長281nm)  
酢酸ノルエチステロン : 電位差滴定法

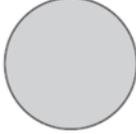
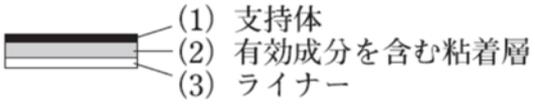
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

貼付剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

剤形・性状	白色半透明の円形の経皮吸収型製剤	
外形	平面図	断面図
		
直径約 34mm		

#### (3) 識別コード

識別コード	HP3220T
記載場所	箱、包装袋

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	メノエイドコンビパッチ
有効成分	1枚 (9 cm <sup>2</sup> ) 中 エストラジオール 0.62mg 酢酸ノルエチステロン 2.70mg
添加剤 (エストラジオール、 酢酸ノルエチステロン を含む粘着層中)	アクリル酸 2-エチルヘキシル・アクリル酸 2-ヒドロキシエチル・酢酸ビニル・メタクリル酸グリシジル共重合体、オレイン酸、ジプロピレングリコール、シリコン樹脂、ポビドン

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

エストロン、ノルエチステロンなど

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	最終包装形態*	36 カ月	規格内
加速試験	25±2℃ 60±5%RH	最終包装形態*	6カ月	1 カ月までいずれの項目も規格内であった。 経時的な類縁物質の増加と含量の減少が見られ、純度試験で、3 カ月後に規格を外れるものがあった。
光安定性試験	温度：25±3℃ 光：D65 ランプ (約2000lx)	最終包装形態*	60 万 lx・hr、 100w・hr/m <sup>2</sup> 以上	規格内
		未包装		E <sub>2</sub> 及び NETA 含量が減少 (規格外) E <sub>2</sub> 及び NETA 由来の類縁物質が増加 (規格外)
	温度：25±3℃ 光：D65 ランプ (約2000lx)	最終包装形態*	120 万 lx・hr、 200w・hr/m <sup>2</sup> 以上	規格内
		未包装		やや黄色に着色 E <sub>2</sub> 及び NETA 含量が減少 (規格外) E <sub>2</sub> 及び NETA 由来の類縁物質が増加 (規格外)

試験項目：性状、確認試験、定量、純度試験、溶出試験、粘着力試験

\*：包装袋（紙/ポリエチレン/アルミニウム箔/ポリエチレンからなる四層構造のアルミニウム箔フィルム）

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

## 9. 溶出性

日局溶出試験法（パドル法）

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報  
該当資料なし。

(2) 包装

メノエイドコンビ®パッチ：24 枚 [1 枚/1 袋×24 袋]、48 枚 [1 枚/1 袋×48 袋]、96 枚 [1 枚/1 袋×96 袋]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装袋：アルミニウム箔フィルム（紙/ポリエチレン/アルミニウム箔/ポリエチレンの四層構造）

## 11. 別途提供される資材類

特になし

## 12. その他

＜刺激性＞

健康成人女性 12 名を対象に本剤（9cm<sup>2</sup>）及びプラセボ、経皮吸収エストラジオール製剤、日局絆創膏をそれぞれ 0.28cm<sup>2</sup> に裁断して 48 時間単純閉鎖貼付し、除剤 30 分後及び 24 時間後の皮膚刺激指数\*を算出した結果、皮膚刺激指数は下表のとおりであり、臨床上許容範囲内であった<sup>1)</sup>。

	除剤 30 分後				除剤 24 時間後			
	9cm <sup>2</sup> 製剤		経皮吸収 エストラジ オール製剤	日局 絆創膏	9cm <sup>2</sup> 製剤		経皮吸収 エストラジ オール製剤	日局 絆創膏
	メノエイド コンビ® パッチ	プラセボ			メノエイド コンビ® パッチ	プラセボ		
－	11	10	10	11	12	12	12	11
±	0	0	1	0	0	0	0	1
+	1	2	1	1	0	0	0	0
⦿	0	0	0	0	0	0	0	0
⦿⦿	0	0	0	0	0	0	0	0
⦿⦿⦿	0	0	0	0	0	0	0	0
指数*	8.3	16.7	12.5	8.3	0	0	0	4.2

\*皮膚刺激指数

皮膚刺激性の判定結果を評点化し、下記の式を用いて算出した。

$$\left[ \begin{array}{l}
 \text{－：反応なし } 0、\pm：\text{軽い紅斑 } 0.5、+：\text{紅斑 } 1.0、\text{⦿：紅斑＋浮腫 } 2.0、 \\
 \text{⦿⦿：紅斑＋浮腫＋丘疹～小水疱 } 3.0、\text{⦿⦿⦿：大水疱 } 4.0 \\
 \text{皮膚刺激指数} = \frac{\text{各試料の評点総数}}{\text{被験者総数}} \times 100
 \end{array} \right]$$

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、子宮のない患者には使用しないこと。

(解説)

黄体ホルモンの配合目的は子宮内膜増殖抑制であることから、子宮がない患者には本剤による有益性はないため、子宮のない患者には使用しないこと。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人に対し、メノエイドコンビパッチ 1 枚を 3～4 日ごとに 1 回（週 2 回）下腹部に貼付する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

ホルモン補充療法において主たる成分として効果を発揮するエストラジオール（E<sub>2</sub>）の用量（1 日放出量）については、既承認 E<sub>2</sub> 貼付剤における多数の臨床試験成績等より、すでに確立しているため、E<sub>2</sub> に関する新たな用量反応試験は行わなかった。参考として E<sub>2</sub> による子宮内膜増殖症を抑制する目的で配合される酢酸ノルエチステロン（NETA）の用量設定のために実施した試験成績について示す。

第I相臨床試験において、9cm<sup>2</sup> 製剤（E<sub>2</sub> : NETA 各放出量 50μg/日 : 140μg/日）、16cm<sup>2</sup> 製剤（50μg/日 : 250μg/日）及び 26cm<sup>2</sup> 製剤（50μg/日 : 400μg/日）の 3 又は 4 日ごとに 1 回（週 2 回）の貼り替えで、血清中 E<sub>2</sub> の C<sub>ave</sub> は約 50～70pg/mL と目標範囲内ではほぼ一定した濃度を維持した。一方、血清中ノルエチステロン（NET）濃度は NETA の放出量に依存して上昇が見られた。

第II相臨床試験において、9cm<sup>2</sup> 製剤、16cm<sup>2</sup> 製剤及び 26cm<sup>2</sup> 製剤は Hot flush 及び発汗といった更年期障害に対する効果、子宮内膜増殖に対する抑制効果、概括的安全性についてほぼ同等の製剤と考えられた。しかし、副作用発現率は 9cm<sup>2</sup> 製剤に比べ 16cm<sup>2</sup> 製剤及び 26cm<sup>2</sup> 製剤がやや高い傾向を示したことから、最小有効量の観点からも NETA 放出量が最も少ない 9cm<sup>2</sup> 製剤が推奨されると判断され、以後の第III相臨床試験の用量として設定した。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

## 5. 臨床成績

### 17. 臨床成績

#### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

##### 17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験

更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者を対象に、国内で実施した第Ⅱ相臨床試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）において、投与16週後（又は中止時）の血管運動神経系症状（Hot flush及び発汗）は、プラセボに比較して有意に改善した。副作用発現頻度は、全身症状が35.7%（30/84例）、投与部位症状が33.3%（28/84例）であった。主な副作用は、適用部位そう痒感23.8%（20/84例）、適用部位紅斑14.3%（12/84例）、下腹部痛8.3%（7/84例）、乳房圧痛7.1%（6/84例）であった<sup>2)</sup>。

##### 17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験

更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者を対象に、国内で実施した第Ⅲ相臨床試験（実薬対照非盲検比較試験）において、投与52週後（又は中止時）の血管運動神経系症状（Hot flush及び発汗）に対し有効性が認められた<sup>3)</sup>。

Hot flushの1日平均回数の推移

試験 (投与期間)	投与群	Hot flushの1日平均回数			
		例数	投与前	例数	投与後
第Ⅱ相臨床試験 (16週間)	本剤	54	3.94±2.75	54	0.50±1.14
	プラセボ	58	4.23±3.37	57	1.54±2.13
第Ⅲ相臨床試験 (52週間)	本剤	344	2.93±2.62	342	0.26±0.70

(mean±S.D.)

Hot flush及び発汗の程度の改善率

試験 (投与期間)	投与群	Hot flushの程度の改善率*	発汗の程度の改善率*
第Ⅱ相臨床試験 (16週間)	本剤	85.2% (46例/54例)	81.4% (35例/43例)
	プラセボ	52.6% (30例/57例)	57.7% (30例/52例)
第Ⅲ相臨床試験 (52週間)	本剤	81.3% (278例/342例)	76.1% (248例/326例)

※改善率：投与終了後又は中止時の「中等度改善」以上の改善度を示した症例の割合

国内で実施した第Ⅲ相臨床試験（実薬対照非盲検比較試験）において、投与期間（52週間）中の子宮内膜厚の推移は下表のとおりであり、このうち子宮内膜組織診の評価対象331例において、子宮内膜増殖症が発現した症例はみられなかった<sup>3)</sup>。

子宮内膜厚の推移

試験 (投与期間)	投与前		投与後	
	例数	内膜厚 (mm)	例数	内膜厚 (mm)
第Ⅲ相臨床試験 (52週間)	364	2.53±1.25	363	3.04±1.54

(mean±S.D.)

副作用発現頻度は、全身症状が45.1%（164/364例）、投与部位症状が25.5%（93/364例）であった。主な副作用は、適用部位そう痒感17.3%（63/364例）、下腹部痛12.4%（45/364例）、乳房圧痛10.2%（37/364例）、適用部位紅斑9.3%（34/364例）であった<sup>3)</sup>。

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

##### ① 皮膚刺激性、光毒性試験 (Study 107) <sup>1)</sup>

健康成人女性12名を対象に製剤（9cm<sup>2</sup>製剤、16cm<sup>2</sup>製剤、26cm<sup>2</sup>製剤）<sup>※)</sup>、これら3製剤のプラセボ、日局絆創膏及び経皮吸収エストロジオール製剤をそれぞれ0.28cm<sup>2</sup>に裁断し、各被験者の上背部に同一貼付剤が対称となるよう2列に貼付し、左側で皮膚刺激性（48時間貼付）、右側で光毒性（24時間貼付後にUVAを照射し、さらに24時間遮光）の検討を行った。

皮膚刺激性：除剤後30分及び24時間の皮膚刺激指数を判定した結果、いずれの製剤も皮膚刺激指数が許容範囲とされる30以下であり、臨床上許容範囲内であった。

光毒性：光蕁麻疹の発生もなく、浮腫、痂皮形成、色素沈着などを示す皮膚所見も認められず、光毒性もなかった。

② 単回貼付試験 (Study 108) <sup>4)</sup>

閉経後又は両側卵巣摘出後の健康成人女性 8 名を対象に、下記のスケジュールで下腹部に貼付した。

薬剤 <sup>※)</sup>	観察期間	9cm <sup>2</sup> 製剤+ プラセボ	wash- out	16cm <sup>2</sup> 製剤 +プラセボ	休薬	26cm <sup>2</sup> 製剤 +プラセボ	wash- out	16cm <sup>2</sup> 製剤 2枚
貼付期間	7日間	4日間	7日間	4日間	1カ月	4日間	7日間	4日間

発現した副作用の程度は全て「軽度」であり、処置を必要とせず消失し、各製剤とも臨床的に特に問題となる症状は認められなかった。薬物動態については、1回の貼付で4日間にわたりほぼ一定の濃度が維持された。

③ 反復貼付試験 (Study 109) <sup>5)</sup>

閉経後又は両側卵巣摘出後の健康成人女性 48 名 (各製剤群 12 名、4 群) を対象に、9cm<sup>2</sup>製剤<sup>※)</sup>、16cm<sup>2</sup>製剤<sup>※)</sup>、26cm<sup>2</sup>製剤<sup>※)</sup> は 1 回 1 枚、16cm<sup>2</sup>製剤 2 枚群は同製剤を 1 回 2 枚、それぞれ 3 日間、4 日間、3 日間、4 日間の順に同一製剤を貼り替え、14 日間、下腹部に連続貼付した。

発現した副作用の程度は全て「軽度」であり、処置を必要とせず消失し、各製剤とも臨床的に特に問題となるものではなかった。薬物動態については、1 週間に 2 回の貼付で临床上十分な血清中濃度が維持されることが確認された。

※) 製剤の薬物放出量一覧表

製剤名	薬物放出量 (µg/枚/日)	
	E <sub>2</sub>	NETA
9cm <sup>2</sup> 製剤	50	140
16cm <sup>2</sup> 製剤	50	250
26cm <sup>2</sup> 製剤	50	400

注意：本剤の承認された製剤は、1日あたり E<sub>2</sub> 50µg、NETA 140µg を放出する面積 9cm<sup>2</sup> の貼付剤である。

(3) 用量反応探索試験

① 第Ⅱ相臨床試験 (Study 203) <sup>2)</sup>

目的	更年期障害又は卵巣欠落症に対するメノエイドコンビ <sup>®</sup> パッチの有効性、安全性及び有用性をプラセボと比較検討する。また、子宮内膜に対する影響、出血状況などを評価し、NETA の必要量を検索する。
試験デザイン	多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
対象	更年期障害又は両側卵巣摘出による卵巣機能欠落症患者 (メノエイドコンビ <sup>®</sup> パッチ群 247 例、対照群 84 例)
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 子宮を有する患者</li> <li>2. 下記症状が少なくとも 1 つあり、治験担当医師が更年期障害又は両側卵巣摘出による卵巣欠落症と判断した患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hot flush</li> <li>・ 発汗</li> <li>・ 腔萎縮症状 (性交障害、乾燥感、膣炎など)</li> </ul> </li> <li>3. 最終月経後 6 箇月以上又は両側卵巣摘出後 1 箇月以上経過した患者</li> <li>4. 治験開始 (投与開始) の 4 週間以内にホルモン薬 [ただし、Hot flush が強い (5 回/日以上) 場合、2 週間でも可とする]、1 週間以内に自律神経調整薬、向精神薬、睡眠薬及び更年期障害の適応を有する漢方薬を服用していない患者</li> <li>5. 20 歳以上 65 歳未満の患者</li> </ol>

主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 子宮内膜増殖症、子宮体癌の患者、又はその既往のある患者、若しくはその疑いのある患者</li> <li>2. 乳癌、乳腺症、良性乳房腫瘍、子宮頸癌、子宮筋腫、子宮内膜症、不正性器出血、良性卵巣腫瘍などを有する患者、又はその疑いのある患者</li> <li>3. 悪性腫瘍を有する、又はその疑いのある患者</li> <li>4. 塞栓症又は血栓症である患者、若しくはその既往のある患者</li> </ol>
試験方法	<p>用法及び用量： 各群で製剤1枚及びプラセボ1枚、又はプラセボ2枚を、3又は4日ごと（週2回）下腹部に貼付する。</p> <p>治験薬：  <ol style="list-style-type: none"> <li>1. メノエイドコンビ®パッチ 9cm<sup>2</sup> 製剤：面積 9cm<sup>2</sup> の貼付剤で1日あたり E<sub>2</sub>50µg、NETA 140µg を放出する製剤</li> <li>2. メノエイドコンビ®パッチ 16cm<sup>2</sup> 製剤：面積 16cm<sup>2</sup> の貼付剤で1日あたり E<sub>2</sub>50µg、NETA 250µg を放出する製剤</li> <li>3. メノエイドコンビ®パッチ 26cm<sup>2</sup> 製剤：面積 26cm<sup>2</sup> の貼付剤で1日あたり E<sub>2</sub>50µg、NETA 400µg を放出する製剤</li> <li>4. プラセボ製剤：上記1、2及び3と外観上識別不能な製剤</li> </ol> </p> <p>投与期間：16週間</p>
評価項目	<p>主要評価項目：最終全般改善度  副次評価項目：臨床症状効果判定（Hot flush の1日平均回数と程度、発汗）等  安全性評価項目：有害事象及び副作用の発現等  子宮内膜に対する影響の解析：子宮内膜細胞診、子宮内膜組織診等</p>
評価基準	<p>最終全般改善度：6段階*1の判定基準に従い判定した。  臨床症状の程度の改善度：評価時点における程度を投与前と比較し、6段階*2の判定基準に従って判定した。</p> <p>*1  <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 著明改善：半数以上の症状が著明改善と判定され、悪化と判定された症状がないもの。あるいは著明改善が存在し、すべての症状が中等度改善以上の場合。</li> <li>2. 中等度改善：半数以上の症状が中等度改善以上と判断され、悪化と判定された症状のないもの。かつ著明改善の基準を満たさない場合。</li> <li>3. 軽度改善：少なくとも1つ以上の軽度改善以上が存在し、その数が悪化と判定された数より多い。又は中等度改善以上の数が悪化・不変の合計数以上の場合。</li> <li>4. 不変：1~3又は5のいずれにも判定されない場合。</li> <li>5. 悪化：半数以上の症状が悪化と判定され軽度改善の基準にも満たない場合。</li> <li>6. 判定不能</li> </ol> </p> <p>*2  「著明改善」：「高度」又は「中等度」→「全くなし」  「中等度改善」：「高度」→「軽度」、「軽度」→「全くなし」  「軽度改善」：「高度」→「中等度」、「中等度」→「軽度」  「不変」：投与前に比べて変化なし  「悪化」：投与前に比べて1段階以上の悪化  「投与前より症状なし」</p>
解析計画	<p>最終全般改善度：「中等度改善」以上の改善率を製剤群ごとに算出し、その95%信頼区間を推定し、プラセボ群とメノエイドコンビ®パッチ群の3群それぞれとの2群比較を<math>\chi^2</math>検定にて実施する。</p> <p>臨床症状：Hot flush の程度、発汗等の程度及び効果判定について、効果判定は「中等度改善」以上の改善率を製剤群ごとに算出し、16週時又は中止時においてプラセボ群との2群比較を<math>\chi^2</math>検定にて行う。また、これら有効性に対する検定及び信頼区間の算出において、一部を除き Dunnett 型の多重性の調整を行う。</p>

結果

**最終全般改善度（主要評価項目、PPS）：**

投与後 16 週時又は中止時に評価された投与群別の最終全般改善度を検討した結果、「中等度改善」以上の改善率はプラセボ群で 56.9%であったが、メノエイドコンビ®パッチ 9cm<sup>2</sup>群で 84.6%、16cm<sup>2</sup>群で 82.0%、26cm<sup>2</sup>群で 75.9%と、いずれもプラセボ群と比較して優越性が認められた（ $\chi^2$  検定：各々 p=0.001、p=0.003、p=0.039）。なお、FAS を対象とした解析においても有効性の PPS での結果と同様に、メノエイドコンビ®パッチ各群もプラセボ群と比較し、最終全般改善度において有意な改善が認められた。

最終全般改善度（PPS）

評価時期	投与群		「中等度改善」以上の改善率*	95% 信頼区間	$\chi^2$ 検定
投与後 16 週時 又は中止時	コン メ ビ ノ ® エ パ イ ド パ ッ チ	9cm <sup>2</sup> 製剤	84.6% (55 例/65 例)	75.8-93.4%	p=0.001
		16cm <sup>2</sup> 製剤	82.0% (50 例/61 例)	72.3-91.6%	p=0.003
		26cm <sup>2</sup> 製剤	75.9% (41 例/54 例)	64.5-87.3%	p=0.039
	プラセボ		56.9% (37 例/65 例)	44.9-69.0%	

\* 改善率：投与終了後又は中止時の「中等度改善」以上の改善度を示した症例の割合

**Hot flush の 1 日平均回数（副次評価項目、PPS）：**

投与後 4 週時、8 週時、12 週時及び 16 週時又は中止時の Hot flush の 1 日平均回数を、プラセボ群と比較した結果、メノエイドコンビ®パッチ各群はすべての評価時点において著しい減少が見られ、投与後 16 週時又は中止時における Hot flush の 1 日平均回数の平均値は、プラセボ群では 1.54 回であったのに対し、9cm<sup>2</sup>群、16cm<sup>2</sup>群及び 26cm<sup>2</sup>群では、それぞれ 0.50 回、0.40 回及び 0.45 回であり、いずれも有意な差を示した（Dunnett 型多重比較：各々 p<0.001）。なお、FAS を対象とした解析においても、26cm<sup>2</sup>群でプラセボ群と比較して有意な差が認められなかったことを除き、PPS を対象とした解析と同様の傾向が認められた。

Hot flush の 1 日平均回数（PPS）

投与群		投与前			4 週時			8 週時		
		例数	平均値±標準偏差	検定 a)	例数	平均値±標準偏差	検定 a)	例数	平均値±標準偏差	検定 a)
コン メ ビ ノ ® エ パ イ ド パ ッ チ	9cm <sup>2</sup> 製剤	54	3.94±2.75	—	51	1.23±1.58	p=0.007	42	0.58±1.28	p<0.001
	16cm <sup>2</sup> 製剤	51	4.64±4.47	—	50	0.54±1.10	p<0.001	44	0.34±0.97	p<0.001
	26cm <sup>2</sup> 製剤	49	4.29±4.61	—	45	1.06±2.09	p=0.002	38	0.46±1.15	p<0.001
プラセボ		58	4.23±3.37	—	56	2.33±2.41	—	49	1.91±2.39	—

a)Dunnett 型多重比較

投与群	12 週時			16 週時又は中止時			
	例数	平均値±標準偏差	検定 a)	例数	平均値±標準偏差	検定 a)	
コンメ ビノ® エ パイ ッド チ	9cm <sup>2</sup> 製剤	38	0.36±0.68	p<0.001	54	0.50±1.14	p<0.001
	16cm <sup>2</sup> 製剤	43	0.22±0.81	p<0.001	49	0.40±0.96	p<0.001
	26cm <sup>2</sup> 製剤	35	0.53±1.25	p=0.004	49	0.45±0.97	p<0.001
プラセボ	47	1.54±2.16	—	57	1.54±2.13	—	

a)Dunnett 型多重比較

**Hot flush の程度に対する効果（副次評価項目、PPS）：**  
Hot flush の程度の改善度において、投与後 16 週時又は中止時の「中等度改善」以上の改善率は、プラセボ群の 52.6%に対し、9cm<sup>2</sup> 群 85.2%、16cm<sup>2</sup> 群 82.0%、26cm<sup>2</sup> 群 75.5%といずれも有意であった（ $\chi^2$  検定：各々p<0.001、p=0.002、p=0.020）。なお、FAS を対象とした解析においても、PPS を対象とした解析と同様の傾向が認められた。

**Hot flush の程度の改善率（PPS）**

評価時期	投与群	Hot flush の程度の改善率*	$\chi^2$ 検定 a)	
投与後 16 週時 又は中止時	コンメ ビノ® エ パイ ッド チ	9cm <sup>2</sup> 製剤	85.2% (46 例/54 例)	p<0.001
	16cm <sup>2</sup> 製剤	82.0% (41 例/50 例)	p=0.002	
	26cm <sup>2</sup> 製剤	75.5% (37 例/49 例)	p=0.020	
	プラセボ	52.6% (30 例/57 例)		

\* 改善率：投与終了後又は中止時の「中等度改善」以上の改善度を示した症例の割合  
a) Dunnett 型の多重性の調整による片側検定

**発汗の程度に対する効果（副次評価項目、PPS）：**  
発汗の程度の改善度の検討において、投与後 16 週時又は中止時の「中等度改善」以上の改善率は、プラセボ群の 57.7%に対し、9cm<sup>2</sup> 群 81.4%、16cm<sup>2</sup> 群 85.4%、26cm<sup>2</sup> 群 82.9%といずれも有意な差が認められた（ $\chi^2$  検定：各々p=0.018、p=0.006、p=0.013）。なお、FAS を対象とした解析においても、PPS を対象とした解析と同様の傾向が認められた。

**発汗の程度の改善率（PPS）**

評価時期	投与群	発汗の程度の改善率*	$\chi^2$ 検定 a)	
投与後 16 週時 又は中止時	コンメ ビノ® エ パイ ッド チ	9cm <sup>2</sup> 製剤	81.4% (35 例/43 例)	p=0.018
	16cm <sup>2</sup> 製剤	85.4% (35 例/41 例)	p=0.006	
	26cm <sup>2</sup> 製剤	82.9% (34 例/41 例)	p=0.013	
	プラセボ	57.7% (30 例/52 例)		

\* 改善率：投与終了後又は中止時の「中等度改善」以上の改善度を示した症例の割合  
a) Dunnett 型の多重性の調整による片側検定

結果	<p><b>安全性：</b>          安全性の解析対象集団とした 318 例中、全身症状の副作用は、9cm<sup>2</sup> 群 35.7% (30/84 例)、16cm<sup>2</sup> 群 43.2% (35/81 例)、26cm<sup>2</sup> 群 38.9% (28/72 例)、プラセボ群 23.5% (19/81 例) であった。投与部位症状は、9cm<sup>2</sup> 群 33.3% (28/84 例)、16cm<sup>2</sup> 群 42.0% (34/81 例)、26cm<sup>2</sup> 群 43.1% (31/72 例)、プラセボ群 28.4% (23/81 例) であった。          高頻度に認められた全身症状の副作用は乳房圧痛、乳房痛、乳頭痛、下腹部痛であった。また、投与部位症状としてはそう痒感、紅斑、皮膚炎の発現頻度が高かった。          本試験において死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象として、16cm<sup>2</sup> 群で乳癌 1 例、26cm<sup>2</sup> 群でめまい 1 例、子宮体癌 1 例、発熱 1 例が認められた。子宮体癌及び発熱は治験薬との因果関係は否定され、乳癌及びめまいは治験薬との因果関係は否定されなかった。未完了例 99 例のうち副作用による中止例は 29 例（プラセボ群 3 例、9cm<sup>2</sup> 群 8 例、16cm<sup>2</sup> 群 9 例、26cm<sup>2</sup> 群 9 例）であり、中止の原因は、投与部位症状として皮膚炎及びそう痒感並びに全身症状として乳房緊満感及び頭痛などであった。</p> <p><b>子宮細胞診及び子宮内膜組織診：</b>          子宮細胞診（頸部、膣部及び内膜）の結果、異常所見（classIIIb 以上）は認められなかった。子宮内膜組織診においても、投与期間が 16 日と短く治験薬との因果関係が否定された子宮体癌の 1 例を除き、異常所見は認められなかった。</p>
----	--

注意：本剤の承認された製剤は、1 日あたり E<sub>2</sub> 50µg、NETA 140µg を放出する面積 9cm<sup>2</sup> の貼付剤である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

「V. 5. (3) 用量反応探索試験 ①第Ⅱ相臨床試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）(Study 203)」

「V. 5. (4) 2) 安全性試験 ②第Ⅲ相臨床試験（実薬対照非盲検比較試験）(Study 305)」

の項参照

##### 2) 安全性試験

###### ① 第Ⅱ相臨床試験 (Study 205) <sup>6)</sup>

目的	更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象として、メノエイドコンビ®パッチを 52 週間投与した際の子宮内膜に対する影響及び出血状況などを中心に安全性を検討し、併せて有効性についても検討する。
試験デザイン	無作為化非盲検試験
対象	更年期障害又は両側卵巣摘出による卵巣欠落症患者 PPS：113 例 (9cm <sup>2</sup> 製剤群 55 例、16cm <sup>2</sup> 製剤群 58 例) FAS：117 例 (9cm <sup>2</sup> 製剤群 56 例、16cm <sup>2</sup> 製剤群 61 例)
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 子宮を有する患者</li> <li>2. 下記症状が少なくとも 1 つあり、治験責任医師又は治験分担医師が更年期障害又は両側卵巣摘出による卵巣欠落症と判断した患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hot flush</li> <li>・ 発汗</li> <li>・ 膣萎縮症状（性交障害、乾燥感、膣炎など）</li> </ul> </li> <li>3. 20 歳以上 65 歳未満の患者</li> <li>4. 治験開始（投与開始）の 2 週間以内にホルモン剤（ただし、デポ剤は 4 週間とする）、1 週間以内に自律神経調整薬、向精神薬、睡眠薬及び更年期障害の適応を有する漢方薬を服用していない患者</li> </ol>

主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 子宮内膜増殖症、子宮体癌、乳癌の患者若しくはその既往のある患者、又はその疑いのある患者</li> <li>2. 乳腺症、良性乳房腫瘍、子宮頸癌、子宮筋腫、子宮内膜症、不正性器出血、良性卵巣腫瘍などを有する患者、又はその疑いのある患者</li> <li>3. 悪性腫瘍を有する患者、又はその疑いのある患者</li> <li>4. 塞栓症及び血栓症である患者、又はその既往のある患者</li> </ol>
試験方法	<p>用法及び用量： 9cm<sup>2</sup>製剤又は16cm<sup>2</sup>製剤1枚を、3又は4日ごとに週2回下腹部に貼付する。</p> <p>治験薬：  <ol style="list-style-type: none"> <li>1. メノエイドコンビ®パッチ 9cm<sup>2</sup>製剤：面積9cm<sup>2</sup>の貼付剤で1日あたりE<sub>2</sub>50µg、NETA140µgを放出する製剤</li> <li>2. メノエイドコンビ®パッチ 16cm<sup>2</sup>製剤：面積16cm<sup>2</sup>の貼付剤で1日あたりE<sub>2</sub>50µg、NETA250µgを放出する製剤</li> </ol> </p> <p>投与期間：52週間</p>
評価項目	<p><b>【有効性】</b> 最終全般改善度、臨床症状効果判定（Hot flushの1日平均回数、Hot flush、発汗などの程度）等</p> <p><b>【安全性】</b>  <b>主要評価項目：</b>有害事象の発現率、臨床検査値の異常変動の発現率  <b>副次的評価項目：</b>子宮内膜への影響（経膈エコーによる子宮内膜の厚み）等  等</p>
評価基準	<p><b>最終全般改善度：</b>6段階*<sup>1</sup>の判定基準に従い判定した。  <b>臨床症状の程度の改善度：</b>評価時点における程度を投与前と比較し、6段階*<sup>2</sup>の判定基準に従って判定した。</p> <p>*1  <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 著明改善：半数以上の症状が著明改善と判定され、悪化と判定された症状がないもの。あるいは著明改善が存在し、すべての症状が中等度改善以上の場合。</li> <li>2. 中等度改善：半数以上の症状が中等度改善以上と判断され、悪化と判定された症状のないもの。かつ著明改善の基準を満たさない場合。</li> <li>3. 軽度改善：少なくとも1つ以上の軽度改善以上が存在し、その数が悪化と判定された数より多い。又は中等度改善以上の数が悪化・不変の合計数以上の場合。</li> <li>4. 不変：1~3又は5のいずれにも判定されない場合。</li> <li>5. 悪化：半数以上の症状が悪化と判定され軽度改善の基準にも満たない場合。</li> <li>6. 判定不能</li> </ol> </p> <p>*2  「著明改善」：「高度」又は「中等度」→「全くなし」  「中等度改善」：「高度」→「軽度」、「軽度」→「全くなし」  「軽度改善」：「高度」→「中等度」、「中等度」→「軽度」  「不変」：投与前に比べて変化なし  「悪化」：投与前に比べて1段階以上の悪化  「投与前より症状なし」</p>
解析計画	<p><b>主要評価項目：</b>  ・FASを対象に、有害事象の発現率、臨床検査値の異常変動の発現率等の解析を行う。</p>

解析計画	<p><b>副次的評価項目：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ FAS 及び PPS を対象に、子宮内膜への影響、最終全般改善度等の解析を行う。</li> <li>・ PPS を対象に、臨床症状効果判定の解析を行う。</li> <li>・ 子宮内膜に対する影響については、経膈エコーによる子宮内膜の厚み等について探索的に検討する。</li> <li>・ 最終全般改善度は、群ごとに集計し、2 標本 Wilcoxon 検定により群間の比較を行う。その際、最終全般改善率（「中等度改善」以上の割合）と両側 95%信頼区間を算出する。</li> <li>・ 臨床症状の一部である Hot flush の平均回数、Hot flush の程度、発汗の程度等については、投与前及び評価時期別に基礎統計量の算出又は程度を経時的に示す。各症状別の投与前から治験終了時への変化については、1 標本 Wilcoxon 検定により群ごとに群内比較を行う。統計学的有意水準は、すべて両側 5%を採用する。</li> </ul>
------	---

結果	有効性	<p><b>最終全般改善度（FAS 及び PPS）：</b></p> <p>投与終了時又は中止時の投与群別の最終全般改善度において、「中等度改善」以上の症例の割合（改善率）は FAS 及び PPS 共に両群間で 48.1～57.8%の範囲を示した。投与群間の比較を <math>\chi^2</math> 検定で行った結果、有意な差は認められなかった。</p>																																												
		<p>最終全般改善度（FAS 及び PPS）</p>																																												
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>評価時期</th> <th>解析対象集団</th> <th>投与群</th> <th>「中等度改善」以上の改善率*</th> <th>2 標本 Wilcoxon 検定</th> <th>95% 信頼区間</th> <th><math>\chi^2</math> 検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center;">終了時 又は中 止時</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">FAS</td> <td style="text-align: center;">メノエイド コンビ® パッチ 9cm<sup>2</sup> 製剤</td> <td style="text-align: center;">48.1% (26 例/54 例)</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">p= 0.444</td> <td style="text-align: center;">34.8- 61.5%</td> <td rowspan="4" style="text-align: center;">p=0.524</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">16cm<sup>2</sup> 製剤</td> <td style="text-align: center;">54.1% (33 例/61 例)</td> <td style="text-align: center;">41.6- 66.6%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">PPS</td> <td style="text-align: center;">メノエイド コンビ® パッチ 9cm<sup>2</sup> 製剤</td> <td style="text-align: center;">54.8% (23 例/42 例)</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">p= 0.933</td> <td style="text-align: center;">39.7- 69.8%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">16cm<sup>2</sup> 製剤</td> <td style="text-align: center;">57.8% (26 例/45 例)</td> <td style="text-align: center;">43.3- 72.2%</td> </tr> </tbody> </table>		評価時期	解析対象集団	投与群	「中等度改善」以上の改善率*	2 標本 Wilcoxon 検定	95% 信頼区間	$\chi^2$ 検定	終了時 又は中 止時	FAS	メノエイド コンビ® パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤	48.1% (26 例/54 例)	p= 0.444	34.8- 61.5%	p=0.524	16cm <sup>2</sup> 製剤	54.1% (33 例/61 例)	41.6- 66.6%	PPS	メノエイド コンビ® パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤	54.8% (23 例/42 例)	p= 0.933	39.7- 69.8%	16cm <sup>2</sup> 製剤	57.8% (26 例/45 例)	43.3- 72.2%																		
		評価時期	解析対象集団	投与群	「中等度改善」以上の改善率*	2 標本 Wilcoxon 検定	95% 信頼区間	$\chi^2$ 検定																																						
終了時 又は中 止時	FAS	メノエイド コンビ® パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤	48.1% (26 例/54 例)	p= 0.444	34.8- 61.5%	p=0.524																																								
		16cm <sup>2</sup> 製剤	54.1% (33 例/61 例)		41.6- 66.6%																																									
	PPS	メノエイド コンビ® パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤	54.8% (23 例/42 例)	p= 0.933	39.7- 69.8%																																									
		16cm <sup>2</sup> 製剤	57.8% (26 例/45 例)		43.3- 72.2%																																									
<p>* 改善率：投与終了後又は中止時の「中等度改善」以上の改善度を示した症例の割合</p>																																														
<p><b>Hot flush の 1 日平均回数（PPS）：</b></p> <p>投与後 26 週時及び終了時又は中止時と投与前とを比較した結果、両群共に Hot flush の平均発現回数に有意な改善が認められた（1 標本 Wilcoxon 検定：各々 p&lt;0.001）。</p>																																														
<p>Hot flush の 1 日平均回数（PPS）</p>																																														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>評価時期</th> <th>投与群</th> <th>評価例数</th> <th>欠測例数<sup>a)</sup></th> <th>平均値</th> <th>標準偏差</th> <th>1 標本 Wilcoxon 検定<sup>b)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">投与前</td> <td style="text-align: center;">メノエイド コンビ® パッチ 9cm<sup>2</sup> 製剤</td> <td style="text-align: center;">39</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">3.71</td> <td style="text-align: center;">3.12</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">/</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">16cm<sup>2</sup> 製剤</td> <td style="text-align: center;">39</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">3.74</td> <td style="text-align: center;">4.17</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">26 週時</td> <td style="text-align: center;">メノエイド コンビ® パッチ 9cm<sup>2</sup> 製剤</td> <td style="text-align: center;">34</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">0.60</td> <td style="text-align: center;">1.03</td> <td style="text-align: center;">p&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">16cm<sup>2</sup> 製剤</td> <td style="text-align: center;">32</td> <td style="text-align: center;">13</td> <td style="text-align: center;">0.25</td> <td style="text-align: center;">0.49</td> <td style="text-align: center;">p&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">終了時又は 中止時</td> <td style="text-align: center;">メノエイド コンビ® パッチ 9cm<sup>2</sup> 製剤</td> <td style="text-align: center;">39</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">0.47</td> <td style="text-align: center;">1.29</td> <td style="text-align: center;">p&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">16cm<sup>2</sup> 製剤</td> <td style="text-align: center;">38</td> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">0.18</td> <td style="text-align: center;">0.47</td> <td style="text-align: center;">p&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table>		評価時期	投与群	評価例数	欠測例数 <sup>a)</sup>	平均値	標準偏差	1 標本 Wilcoxon 検定 <sup>b)</sup>	投与前	メノエイド コンビ® パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤	39	3	3.71	3.12	/	16cm <sup>2</sup> 製剤	39	6	3.74	4.17	26 週時	メノエイド コンビ® パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤	34	8	0.60	1.03	p<0.001	16cm <sup>2</sup> 製剤	32	13	0.25	0.49	p<0.001	終了時又は 中止時	メノエイド コンビ® パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤	39	3	0.47	1.29	p<0.001	16cm <sup>2</sup> 製剤	38	7	0.18	0.47	p<0.001
評価時期	投与群	評価例数	欠測例数 <sup>a)</sup>	平均値	標準偏差	1 標本 Wilcoxon 検定 <sup>b)</sup>																																								
投与前	メノエイド コンビ® パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤	39	3	3.71	3.12	/																																								
	16cm <sup>2</sup> 製剤	39	6	3.74	4.17																																									
26 週時	メノエイド コンビ® パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤	34	8	0.60	1.03	p<0.001																																								
	16cm <sup>2</sup> 製剤	32	13	0.25	0.49	p<0.001																																								
終了時又は 中止時	メノエイド コンビ® パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤	39	3	0.47	1.29	p<0.001																																								
	16cm <sup>2</sup> 製剤	38	7	0.18	0.47	p<0.001																																								
<p>a) 投与前に 0 回であった症例はすべて欠測として取り扱った。 b) 投与前からの変化量についての検定を行った。</p>																																														
<p><b>Hot flush の程度（PPS）：</b></p> <p>PPS における Hot flush の程度は、両群共に投与後に軽減が認められ、「高度」を示す症例は投与前に 9cm<sup>2</sup> 製剤群 7 例、16cm<sup>2</sup> 製剤群 6 例であったが、投与後 8 週時以降は両群とも 0～2 例となった。投与前と投与後 26 週時及び終了時又は中止時とを比較した結果、両群共に Hot flush の程度に関して有意な改善が認められた（1 標本 Wilcoxon 検定：各々 p&lt;0.001）。</p>																																														

有効性	<p><b>発汗の程度 (PPS) :</b> PPS における発汗の程度は、両群共に投与後に軽減が認められ、「高度」を示す症例は投与前に 9cm<sup>2</sup> 製剤群 8 例、16cm<sup>2</sup> 製剤群 7 例であったが、投与後 8 週時以降は両群とも 0~2 例となった。投与前と投与後 26 週時及び終了時又は中止時を比較した結果、両群共に発汗の程度に関して有意な改善が認められた (1 標本 Wilcoxon 検定: 各々 p&lt;0.001)。</p>																																																																	
	<p><b>有害事象及び有害事象発現率 (主要評価項目、FAS) :</b> FAS における有害事象のうち、全身症状の発現率は 9cm<sup>2</sup> 製剤群で 73.2% (41/56 例)、16cm<sup>2</sup> 製剤群で 72.1% (44/61 例)、投与部位症状の発現率はそれぞれ 26.8% (15/56 例) 及び 36.1% (22/61 例) であった。有害事象の程度について「中等度」以上の有害事象で分類した結果、両群共に全身症状の発現率は 39.3%、投与部位症状の発現率は約 12% であった。全身症状及び投与部位症状の発現率は全体又は「中等度」以上のいずれにおいても両群間でほぼ同等であり、Fisher の直接確率計算法により有意な差は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">有害事象発現率 (FAS)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">有害事象</th> <th>投与群</th> <th>症例数</th> <th>発現症例数</th> <th>発現率</th> <th>95%信頼区間</th> <th>Fisher の直接確率計算法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">全身症状</td> <td rowspan="2">全体</td> <td>メノエイド コンビ® パッチ 9cm<sup>2</sup> 製剤</td> <td>56</td> <td>41</td> <td>73.2%</td> <td>61.6-84.8%</td> <td rowspan="2">p=1.000</td> </tr> <tr> <td>16cm<sup>2</sup> 製剤</td> <td>61</td> <td>44</td> <td>72.1%</td> <td>60.9-83.4%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">「中等度」以上</td> <td>メノエイド コンビ® パッチ 9cm<sup>2</sup> 製剤</td> <td>56</td> <td>22</td> <td>39.3%</td> <td>26.5-52.1%</td> <td rowspan="2">p=1.000</td> </tr> <tr> <td>16cm<sup>2</sup> 製剤</td> <td>61</td> <td>24</td> <td>39.3%</td> <td>27.1-51.6%</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">投与部位症状</td> <td rowspan="2">全体</td> <td>メノエイド コンビ® パッチ 9cm<sup>2</sup> 製剤</td> <td>56</td> <td>15</td> <td>26.8%</td> <td>15.2-38.4%</td> <td rowspan="2">p=0.323</td> </tr> <tr> <td>16cm<sup>2</sup> 製剤</td> <td>61</td> <td>22</td> <td>36.1%</td> <td>24.0-48.1%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">「中等度」以上</td> <td>メノエイド コンビ® パッチ 9cm<sup>2</sup> 製剤</td> <td>56</td> <td>7</td> <td>12.5%</td> <td>3.8-21.2%</td> <td rowspan="2">p=1.000</td> </tr> <tr> <td>16cm<sup>2</sup> 製剤</td> <td>61</td> <td>7</td> <td>11.5%</td> <td>3.5-19.5%</td> </tr> </tbody> </table> <p>9cm<sup>2</sup> 製剤群及び 16cm<sup>2</sup> 製剤群の両群間において、又はいずれか一方の群において高頻度 (5%以上) に認められた全身症状の有害事象は鼻咽頭炎 (9cm<sup>2</sup> 製剤群 25.0%、16cm<sup>2</sup> 製剤群 19.7% ; 以下、同様の記載を行う)、乳房圧痛 (25.0%、18.0%)、性器分泌物 (16.1%、16.4%)、下腹部痛 (12.5%、11.5%)、腹部不快感 (16.1%、9.8%)、乳頭痛 (7.1%、8.2%)、性器出血 (8.9%、4.9%)、頭痛 (10.7%、3.3%)、季節性アレルギー (5.4%、3.3%)、背部痛 (5.4%、3.3%)、線維嚢胞性乳腺疾患 (5.4%、1.6%)、乳房痛 (3.6%、8.2%)、悪心 (3.6%、6.6%) 及び下痢 (5.4%、6.6%) であった。また高頻度 (5%以上) の投与部位症状の有害事象は適用部位そう痒感 (19.6%、27.9%)、適用部位紅斑 (7.1%、11.5%) 及び適用部位皮膚炎 (1.8%、6.6%) であった。なお、両群間で発現率に有意差が認められた有害事象はなかった。</p> <p>本治験において死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象が 2 件発現した。9cm<sup>2</sup> 製剤群の 1 例に発現した脳梗塞は治験薬との因果関係について「関連ないともいえない」、16cm<sup>2</sup> 製剤群の 1 例に発現した左上腕骨骨折は「関連なし」と判断された。</p>									有害事象		投与群	症例数	発現症例数	発現率	95%信頼区間	Fisher の直接確率計算法	全身症状	全体	メノエイド コンビ® パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤	56	41	73.2%	61.6-84.8%	p=1.000	16cm <sup>2</sup> 製剤	61	44	72.1%	60.9-83.4%	「中等度」以上	メノエイド コンビ® パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤	56	22	39.3%	26.5-52.1%	p=1.000	16cm <sup>2</sup> 製剤	61	24	39.3%	27.1-51.6%	投与部位症状	全体	メノエイド コンビ® パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤	56	15	26.8%	15.2-38.4%	p=0.323	16cm <sup>2</sup> 製剤	61	22	36.1%	24.0-48.1%	「中等度」以上	メノエイド コンビ® パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤	56	7	12.5%	3.8-21.2%	p=1.000	16cm <sup>2</sup> 製剤	61	7	11.5%
有害事象		投与群	症例数	発現症例数	発現率	95%信頼区間	Fisher の直接確率計算法																																																											
全身症状	全体	メノエイド コンビ® パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤	56	41	73.2%	61.6-84.8%	p=1.000																																																											
		16cm <sup>2</sup> 製剤	61	44	72.1%	60.9-83.4%																																																												
	「中等度」以上	メノエイド コンビ® パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤	56	22	39.3%	26.5-52.1%	p=1.000																																																											
		16cm <sup>2</sup> 製剤	61	24	39.3%	27.1-51.6%																																																												
投与部位症状	全体	メノエイド コンビ® パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤	56	15	26.8%	15.2-38.4%	p=0.323																																																											
		16cm <sup>2</sup> 製剤	61	22	36.1%	24.0-48.1%																																																												
	「中等度」以上	メノエイド コンビ® パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤	56	7	12.5%	3.8-21.2%	p=1.000																																																											
		16cm <sup>2</sup> 製剤	61	7	11.5%	3.5-19.5%																																																												

結果	安全性	臨床検査値の異常変動の発現率（主要評価項目、FAS）： FASにおける治験薬との因果関係が否定されない臨床検査値異常変動は9cm <sup>2</sup> 製剤群で3例7件（赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板数減少及び尿糖定性異常の1例、総コレステロール上昇の1例、白血球数減少の1例）、16cm <sup>2</sup> 製剤群で2例4件（ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少及び赤血球数減少の1例、ヘモグロビン減少の1例）が認められた。						
		臨床検査値の異常変動の発現率（FAS）						
		臨床検査値異常変動	投与群	例数	異常変動発現例数	異常変動発現率	95%信頼区間	
		「因果関係なし」を除いた場合	メノエイドコンビ®パッチ	9cm <sup>2</sup> 製剤	54	3	5.6%	-0.6-11.7%
				16cm <sup>2</sup> 製剤	53	2	3.8%	-1.4-8.9%
「因果関係なし」を含めた場合	メノエイドコンビ®パッチ	9cm <sup>2</sup> 製剤	54	3	5.6%	-0.6-11.7%		
		16cm <sup>2</sup> 製剤	53	4	7.5%	0.4-14.7%		
経腔エコーによる子宮内膜の厚み（副次評価項目、FAS）： 投与前との差を検討した結果、9cm <sup>2</sup> 製剤群及び16cm <sup>2</sup> 製剤群共に投与後26週時及び終了時又は中止時において、子宮内膜肥厚の傾向は認められず(-0.29~0.58mm)、2標本Wilcoxon検定の結果、両群間に有意な差は見られなかった。								
子宮内膜厚の測定値の投与前との差(mm)（FAS）								
評価時期	投与群	例数	欠測例数	平均値	標準偏差	2標本Wilcoxon検定		
26週時	メノエイドコンビ®パッチ	9cm <sup>2</sup> 製剤	29	27	0.58	3.04	p=1.000	
		16cm <sup>2</sup> 製剤	26	35	0.43	1.97		
終了時又は中止時	メノエイドコンビ®パッチ	9cm <sup>2</sup> 製剤	43	13	-0.29	3.25	p=0.629	
		16cm <sup>2</sup> 製剤	40	21	0.11	1.33		

注意：本剤の承認された製剤は、1日あたりE<sub>2</sub> 50µg、NETA 140µgを放出する面積9cm<sup>2</sup>の貼付剤である。

## ② 第Ⅲ相臨床試験（Study 305）<sup>3)</sup>

目的	閉経後女性を対象に子宮内膜増殖症発現率を主たる評価項目として、メノエイドコンビ®パッチの安全性（NETA配合意義）を既存のHRT〔E <sub>2</sub> 単独貼付剤にMPAを併用〕と比較する。また、更年期障害に対する有効性についても検討する。
試験デザイン	実薬対照非盲検比較試験
対象	更年期障害又は卵巣欠落症患者 PPS：488例 （メノエイドコンビ®パッチ群333例、実薬対照群155例） FAS：548例 （メノエイドコンビ®パッチ群364例、実薬対照群184例） 安全性の解析対象集団：548例 （メノエイドコンビ®パッチ群364例、実薬対照群184例）

<p>主な登録基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 子宮を有する患者</li> <li>2. 自然閉経患者（最終月経後 1 年以上経過している患者）又は両側卵巣摘出患者（摘出後 1 箇月以上経過している患者）</li> <li>3. 子宮内膜組織診で内膜組織が得られ、経膈エコーにて子宮内膜の厚さが 8mm 未満であることが確認できた患者。ただし、内膜組織が採取不十分又は判定不適である場合は経膈エコーにて子宮内膜の厚さが 5mm 未満であることが確認できた患者</li> <li>4. Hot flush（平均 1 日 1 回以上）、発汗及び膈萎縮症状のうち少なくとも 1 つの症状を有する患者</li> <li>5. 同意取得時に 20 歳以上 65 歳未満の患者</li> <li>6. 血清中 FSH 濃度が 30mIU/mL 以上の患者</li> </ol>
<p>主な除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 投与前検査（子宮内膜組織診、子宮細胞診、経膈エコー、血清中ホルモン濃度）時が性ステロイドホルモン剤の前治療終了後 2 週間（14 日）未満の患者〔ただし、デポー剤は 4 週間（28 日）未満の患者とする〕</li> <li>2. 子宮内膜増殖症、子宮内膜癌の患者、又はその疑いのある患者若しくはその既往のある患者</li> <li>3. 臨床で明らかな子宮筋腫、子宮内膜症を有する患者</li> <li>4. 子宮頸癌、原因不明の不正性器出血を有する患者又はその疑いのある患者</li> <li>5. 乳癌の患者、又はその疑いのある患者若しくはその既往のある患者</li> </ol>
<p>試験方法</p>	<p>使用薬剤：</p> <p>[被験薬] メノエイドコンビ®パッチ 9cm<sup>2</sup> 製剤：面積 9cm<sup>2</sup> の貼付剤で、1 日あたり E<sub>2</sub> 50µg、NETA140µg を放出する製剤</p> <p>[実薬対照薬] 経皮吸収エストラジオール製剤 A：面積 14.5cm<sup>2</sup> の貼付剤で、1 日あたり E<sub>2</sub> 50µg を放出する製剤</p> <p>[実薬対照群の併用薬] メドロキシプロゲステロン酢酸エステル製剤 A：メドロキシプロゲステロン酢酸エステル（MPA）2.5mg を含有する橙色の錠剤（実薬対照群の併用薬として市販薬を治験依頼者から治験実施医療機関に交付）</p> <p>用法及び用量：</p> <p>[メノエイドコンビ®パッチ製剤群] メノエイドコンビ®パッチ 9cm<sup>2</sup> 製剤 1 枚を 3 及び 4 日ごと（週 2 回）に下腹部に貼付する。</p> <p>[実薬対照群] 経皮吸収エストラジオール製剤 A 1 枚を 3 及び 4 日ごと（週 2 回）に下腹部に貼付する。また、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル製剤 A を 1 日 1 錠、服薬する。</p> <p>投与期間：52 週間</p>
<p>評価項目</p>	<p><b>【有効性】</b> 副次的評価項目：臨床症状効果判定（Hot flush の 1 日平均回数、Hot flush、発汗などの程度）等</p> <p><b>【安全性】</b> 主要評価項目：子宮内膜増殖症発現率 副次的評価項目：経膈エコーによる子宮内膜の厚み、有害事象の発現率（全身症状、投与部位症状）等</p> <p style="text-align: right;">等</p>

<p>評価基準</p>	<p><b>臨床症状の程度の改善度</b>：評価時点における程度を投与前と比較し、6段階*の判定基準に従って判定した。</p> <p>*  「著明改善」：「高度」又は「中等度」→「全くなし」  「中等度改善」：「高度」→「軽度」、「軽度」→「全くなし」  「軽度改善」：「高度」→「中等度」、「中等度」→「軽度」  「不変」：投与前に比べて変化なし  「悪化」：投与前に比べて1段階以上の悪化  「投与前より症状なし」</p>																																					
<p>解析計画</p>	<p><b>主要評価項目</b>：子宮内膜増殖症の発現率については、PPSを対象とし、PPS以外で発現した子宮内膜増殖症例（未投与例と対象外例を除く）については、それらも含めて投与群ごとに集計・解析を行い、発現率及び片側95%信頼区間の上限を求める。  発現率={ [子宮内膜増殖症発現数（未投与例と対象外例を除く）] / [PPS+PPS 以外の子宮内膜増殖症発現数（未投与例と対象外例を除く）] }×100</p> <p><b>副次的評価項目</b>：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・経膈エコーによる子宮内膜の厚みについてはFASを対象に、測定値を投与群ごとに経時的（投与前、投与後24週時、52週時又は中止時）に集計する。</li> <li>・有害事象の発現率は安全性の解析対象集団を対象に算出した。</li> <li>・Hot flushの1日平均回数についてはFASを対象として、投与群ごとに経時的に算出する。臨床症状（Hot flush、発汗）の程度の解析については、改善度を判定し、「中等度改善」以上の割合を算出する。</li> </ul>																																					
<p>結果</p> <p>有効性</p>	<p><b>Hot flushの1日平均回数（副次評価項目、FAS）</b>：</p> <p>投与開始時との群内比較の結果、Hot flushの1日平均回数は投与後24週時、52週時又は中止時のいずれにおいても、有意な減少が認められた（1標本Wilcoxon検定：p&lt;0.001）。</p> <p>また、実薬対照群もメノエイドコンビ®パッチ9cm<sup>2</sup>製剤群と同様の推移を示し、群間比較の結果、投与後24週時、52週時又は中止時で両群間に有意な差は認められなかった（Wilcoxon順位和検定：各々p=0.086、p=0.169）。</p> <p style="text-align: center;"><b>Hot flushの1日平均回数の推移（FAS）</b></p> <table border="1" data-bbox="418 1205 1437 1653"> <thead> <tr> <th>評価時期</th> <th>項目</th> <th>メノエイドコンビ®パッチ9cm<sup>2</sup>製剤群</th> <th>実薬対照群</th> <th>群間比較 Wilcoxon順位和検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">投与開始時</td> <td>例数</td> <td>344</td> <td>172</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">/</td> </tr> <tr> <td>平均値±標準偏差</td> <td>2.93±2.62</td> <td>3.20±4.05</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">24週時</td> <td>例数</td> <td>321</td> <td>150</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">p=0.086</td> </tr> <tr> <td>平均値±標準偏差</td> <td>0.38±0.80</td> <td>0.24±0.58</td> </tr> <tr> <td>投与開始時との群内比較 1標本Wilcoxon検定</td> <td>p&lt;0.001</td> <td>p&lt;0.001</td> <td style="text-align: center;">/</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">52週時又は中止時</td> <td>例数</td> <td>342</td> <td>169</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">p=0.169</td> </tr> <tr> <td>平均値±標準偏差</td> <td>0.26±0.70</td> <td>0.33±0.77</td> </tr> <tr> <td>投与開始時との群内比較 1標本Wilcoxon検定</td> <td>p&lt;0.001</td> <td>p&lt;0.001</td> <td style="text-align: center;">/</td> </tr> </tbody> </table>	評価時期	項目	メノエイドコンビ®パッチ9cm <sup>2</sup> 製剤群	実薬対照群	群間比較 Wilcoxon順位和検定	投与開始時	例数	344	172	/	平均値±標準偏差	2.93±2.62	3.20±4.05	24週時	例数	321	150	p=0.086	平均値±標準偏差	0.38±0.80	0.24±0.58	投与開始時との群内比較 1標本Wilcoxon検定	p<0.001	p<0.001	/	52週時又は中止時	例数	342	169	p=0.169	平均値±標準偏差	0.26±0.70	0.33±0.77	投与開始時との群内比較 1標本Wilcoxon検定	p<0.001	p<0.001	/
評価時期	項目	メノエイドコンビ®パッチ9cm <sup>2</sup> 製剤群	実薬対照群	群間比較 Wilcoxon順位和検定																																		
投与開始時	例数	344	172	/																																		
	平均値±標準偏差	2.93±2.62	3.20±4.05																																			
24週時	例数	321	150	p=0.086																																		
	平均値±標準偏差	0.38±0.80	0.24±0.58																																			
	投与開始時との群内比較 1標本Wilcoxon検定	p<0.001	p<0.001	/																																		
52週時又は中止時	例数	342	169	p=0.169																																		
	平均値±標準偏差	0.26±0.70	0.33±0.77																																			
	投与開始時との群内比較 1標本Wilcoxon検定	p<0.001	p<0.001	/																																		

有効性	<p>Hot flush の程度（副次評価項目、FAS）： Hot flush の程度の改善率は、両群間で有意な差は認められなかった（<math>\chi^2</math> 検定：p=0.202）。</p> <p style="text-align: center;">Hot flush の程度の改善率（FAS）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価時期</th> <th>投与群</th> <th>Hot flush の程度の改善率*</th> <th><math>\chi^2</math> 検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">投与後 52 週時 又は中止時</td> <td>メノエイド コンビ®パッチ 9cm<sup>2</sup> 製剤群</td> <td>81.3% (278 例/342 例)</td> <td rowspan="2">p=0.202</td> </tr> <tr> <td>実薬対照群</td> <td>76.5% (130 例/170 例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*改善率=（「著明改善」又は「中等度改善」の例数/有効性評価対象例）×100</p> <p>発汗の程度（副次評価項目、FAS）： 発汗の程度の改善率は、両群間で有意な差は認められなかった（<math>\chi^2</math> 検定：p=0.548）。</p> <p style="text-align: center;">発汗の程度の改善率（FAS）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価時期</th> <th>投与群</th> <th>発汗の程度の改善率*</th> <th><math>\chi^2</math> 検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">投与後 52 週時 又は中止時</td> <td>メノエイド コンビ®パッチ 9cm<sup>2</sup> 製剤群</td> <td>76.1% (248 例/326 例)</td> <td rowspan="2">p=0.548</td> </tr> <tr> <td>実薬対照群</td> <td>73.5% (114 例/155 例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*改善率=（「著明改善」又は「中等度改善」の例数/有効性評価対象例）×100</p>	評価時期	投与群	Hot flush の程度の改善率*	$\chi^2$ 検定	投与後 52 週時 又は中止時	メノエイド コンビ®パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤群	81.3% (278 例/342 例)	p=0.202	実薬対照群	76.5% (130 例/170 例)	評価時期	投与群	発汗の程度の改善率*	$\chi^2$ 検定	投与後 52 週時 又は中止時	メノエイド コンビ®パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤群	76.1% (248 例/326 例)	p=0.548	実薬対照群	73.5% (114 例/155 例)																				
	評価時期	投与群	Hot flush の程度の改善率*	$\chi^2$ 検定																																					
投与後 52 週時 又は中止時	メノエイド コンビ®パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤群	81.3% (278 例/342 例)	p=0.202																																						
	実薬対照群	76.5% (130 例/170 例)																																							
評価時期	投与群	発汗の程度の改善率*	$\chi^2$ 検定																																						
投与後 52 週時 又は中止時	メノエイド コンビ®パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤群	76.1% (248 例/326 例)	p=0.548																																						
	実薬対照群	73.5% (114 例/155 例)																																							
結果	<p>子宮内膜増殖症発現率（主要評価項目、PPS）： 子宮内膜増殖症発現率は、メノエイドコンビ®パッチ 9cm<sup>2</sup> 製剤群及び実薬対照群のいずれも 0.0%であり、発現率の差は 0.0%であった。</p> <p style="text-align: center;">子宮内膜増殖症発現率（PPS）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>評価対象例数</th> <th>発現例数</th> <th>発現率* (%)</th> <th>片側 95%信頼区間 上限</th> <th>発現率の差 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>メノエイド コンビ®パッチ 9cm<sup>2</sup> 製剤群</td> <td>331</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0.81</td> <td rowspan="2">0.0</td> </tr> <tr> <td>実薬対照群</td> <td>153</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>1.74</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 評価対象例数：PPS+PPS 以外の子宮内膜増殖症発現数。ただし、未投与例と対象外例は除く。 * 発現率= { [子宮内膜増殖症発現数 (未投与例と対象外例を除く)] / [PPS+PPS 以外の子宮内膜増殖症発現数 (未投与例と対象外例を除く)] } ×100</p> <p>安全性</p> <p>経膈エコーによる子宮内膜の厚み（副次評価項目、FAS）： 子宮内膜の厚みは、投与後 24 週時にやや増加し、その後、投与後 52 週時又は中止時に至るまでほとんど変動がなかった。いずれも臨床上問題となる変化ではなく、また、実薬対照群との間にほとんど差は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">子宮内膜の厚み（FAS）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>投与前</th> <th>24 週時</th> <th>52 週時又は 中止時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">メノエイド コンビ®パッチ 9cm<sup>2</sup> 製剤群</td> <td>例数 (欠測数)</td> <td>364 (0)</td> <td>340 (24)</td> <td>363 (1)</td> </tr> <tr> <td>平均値 (mm) ±標準偏差</td> <td>2.53±1.25</td> <td>3.18±1.48</td> <td>3.04±1.54</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">実薬対照群</td> <td>例数 (欠測数)</td> <td>184 (0)</td> <td>159 (25)</td> <td>180 (4)</td> </tr> <tr> <td>平均値 (mm) ±標準偏差</td> <td>2.56±1.16</td> <td>3.42±1.57</td> <td>3.18±1.62</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	評価対象例数	発現例数	発現率* (%)	片側 95%信頼区間 上限	発現率の差 (%)	メノエイド コンビ®パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤群	331	0	0.0	0.81	0.0	実薬対照群	153	0	0.0	1.74			投与前	24 週時	52 週時又は 中止時	メノエイド コンビ®パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤群	例数 (欠測数)	364 (0)	340 (24)	363 (1)	平均値 (mm) ±標準偏差	2.53±1.25	3.18±1.48	3.04±1.54	実薬対照群	例数 (欠測数)	184 (0)	159 (25)	180 (4)	平均値 (mm) ±標準偏差	2.56±1.16	3.42±1.57	3.18±1.62
投与群	評価対象例数	発現例数	発現率* (%)	片側 95%信頼区間 上限	発現率の差 (%)																																				
メノエイド コンビ®パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤群	331	0	0.0	0.81	0.0																																				
実薬対照群	153	0	0.0	1.74																																					
		投与前	24 週時	52 週時又は 中止時																																					
メノエイド コンビ®パッチ 9cm <sup>2</sup> 製剤群	例数 (欠測数)	364 (0)	340 (24)	363 (1)																																					
	平均値 (mm) ±標準偏差	2.53±1.25	3.18±1.48	3.04±1.54																																					
実薬対照群	例数 (欠測数)	184 (0)	159 (25)	180 (4)																																					
	平均値 (mm) ±標準偏差	2.56±1.16	3.42±1.57	3.18±1.62																																					

結果	安全性	<p><b>有害事象の発現率（全身症状、投与部位症状）（副次評価項目）：</b> 有害事象の発現率は、メノエイドコンビ®パッチ群で 81.0% (295/364 例)、実薬対照群で 85.3% (157/184 例) であった。そのうち、治験薬との因果関係が否定されない有害事象（副作用）の発現率は、メノエイドコンビ®パッチ群で 58.0% (211/364 例)、実薬対照群で 59.8% (110/184 例) であった。</p> <p>全身症状の有害事象のうち、発現率が高かったのは、メノエイドコンビ®パッチ群及び実薬対照群のいずれも鼻咽頭炎、下腹部痛、背部痛、乳房圧痛、頭痛、乳房痛などであり、発現率は両群間で同様であった。鼻咽頭炎は全例で治験薬との因果関係が否定されたが、下腹部痛、乳房圧痛、乳房痛は多くの症例で、また、背部痛は約半数の症例で、頭痛は半数近くの症例で、両群共に治験薬との因果関係が否定されなかった。</p> <p>投与部位症状の有害事象はいずれも治験薬との因果関係の否定されない症状であった。投与部位症状の副作用の発現率はメノエイドコンビ®パッチ群で 25.5% (93/364 例)、実薬対照群で 17.9% (33/184 例) であり、メノエイドコンビ®パッチ群でやや発現率が高かった。投与部位症状の副作用のうち発現率が高かったのは、メノエイドコンビ®パッチ群及び実薬対照群のいずれにおいても適用部位そう痒感、適用部位紅斑、適用部位皮膚炎であった。</p> <p>本治験では死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象は、メノエイドコンビ®パッチ群で 8 例に 9 件、実薬対照群で 6 例に 7 件発現した。そのうち因果関係が否定されない重篤な有害事象は、メノエイドコンビ®パッチ群で、「左乳癌」、「乳管癌（左）」、「卵巣癌」の 3 例 3 件、実薬対照群で「右乳癌」の 1 例に 1 件発現した。</p>

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

使用成績調査：

再審査指定を受けて、使用成績調査により有効性と安全性の確認を行った。

Hot flush の程度及び発汗の状況について 4 段階（生活に支障がある、気になるが生活に支障はない、あまり気にならない、なし）を基準とし、投与前後における効果判定（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化）を行った結果、有効性が確認された。

Hot flush の程度及び発汗の状況の改善率

試験	Hot flush の程度	発汗の状況	有効性判定の有効率
使用成績調査	76.9% (610/793 例)	77.5% (558/720 例)	92.4% (834/903 例)

$$\text{改善率} = [(\text{著明改善} + \text{中等度改善}) / (\text{有効性解析対象症例} - \text{評価対象外})] \times 100$$

$$\text{有効率} = [\text{有効症例} / (\text{有効性解析対象症例} - \text{評価対象外})] \times 100$$

投与前後の超音波検査データが得られた症例の子宮内膜厚は以下のとおりであった。

子宮内膜厚の推移

試験	例数	投与前	投与後	検定
使用成績調査	411 例	3.50±2.96mm	3.28±2.47mm	p=0.104 (NS)

平均値±標準偏差 NS：有意差なし

副作用は、1,108 例中 277 例 (25.0%) に認められた。主な副作用は、不正子宮出血 150 件 (13.54%) 等の生殖系および乳房障害 191 例 (17.24%)、適用部位皮膚炎 35 件 (3.16%)、適用部位そう痒感 15 件 (1.35%) 等の一般・全身障害および投与部位の状態 62 例 (5.60%) 等であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要  
該当しない

(7) その他  
該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

#### エストラジオール:

卵胞ホルモン剤

一般名: エストラジオール吉草酸エステル、結合型エストロゲン、エストリオールなど

注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

#### 酢酸ノルエチステロン:

黄体ホルモン剤

一般名: プロゲステロン、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、ジドロゲステロン、レボノルゲステロールなど

注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

卵巣機能の急激な低下に伴うエストロゲンの欠乏により、Hot flush、発汗等の血管運動神経系症状が引き起こされる。エストロゲンの補充によりこれらの症状は軽減するが、エストロゲンの子宮内膜に対する増殖刺激を抑制するために、黄体ホルモン剤の併用投与が行われている。

本剤は、エストラジオールと黄体ホルモンである酢酸ノルエチステロンを経皮的に直接全身循環へ供給し、エストラジオール及びノルエチステロンの血中濃度を持続的に維持させることによって、Hot flushや発汗の症状を軽減させるとともに、エストロゲンによる子宮内膜の増殖性変化を抑制させる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 子宮内膜に対する作用 (サル)<sup>7)</sup>

卵巣摘出サルにエストラジオール 50 $\mu$ g/日相当を4週間経皮投与すると、子宮内膜は卵胞期(増殖期)に類似した組織像に変化した。エストラジオール 50 $\mu$ g/日相当及び酢酸ノルエチステロン 140 $\mu$ g/日相当を4週間経皮あるいは皮下投与すると、子宮内膜は黄体ホルモン作用に基づく黄体期又は妊娠期に類似した組織像に変化した。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

<参考><sup>8)</sup>

更年期障害及び卵巣欠落症の改善に必要な血清中エストラジオール濃度は、約 35~70pg/mL 必要とされている。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1. 単回投与(閉経後健康女性)<sup>4)</sup>

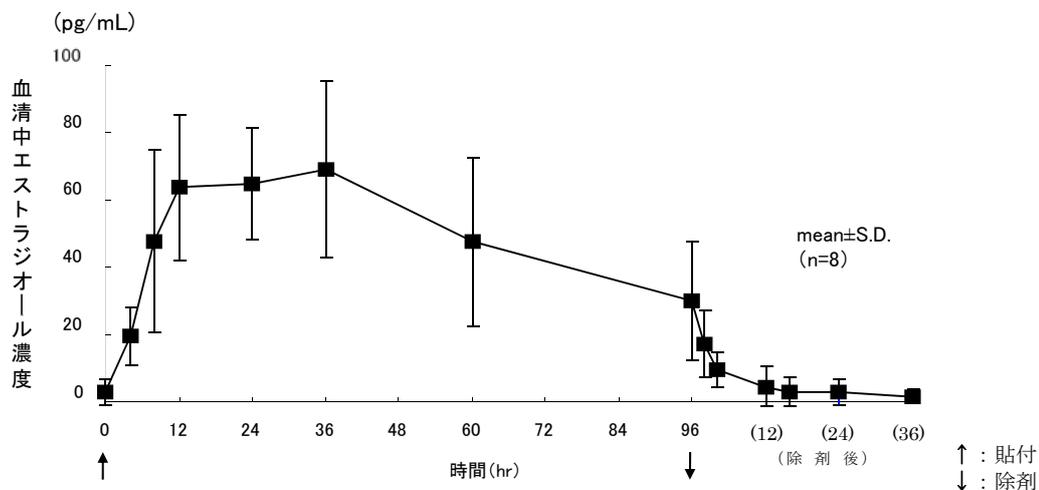
閉経後又は両側卵巣摘出後の健康成人女性8名に単回投与(96時間貼付)した際の血清中エストラジオール濃度は、貼付後4~8時間には上昇し、貼付後23.5時間で $C_{max}$ に到達し、貼付後96時間(貼付終了時)までほぼ一定に維持された。除剤後24時間までに速やかに減少し、貼付前値に戻った。

血清中ノルエチステロン濃度は貼付後4~8時間には上昇し、貼付後58.5時間で $C_{max}$ に到達し、貼付後96時間までほぼ一定濃度が維持され、除剤後、徐々に減少した。

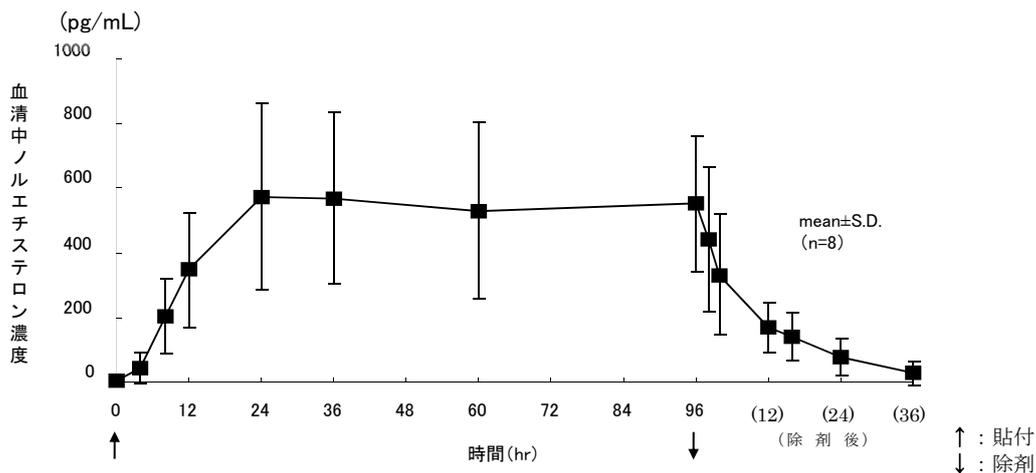
血清中薬物動態パラメータ

	エストラジオール	ノルエチステロン
$C_{max}$ (pg/mL)	77.5±21.2	651.5±254.0
AUC <sub>0-132hr</sub> (pg·hr/mL)	4973.8±1970.6	52265±23133
$T_{max}$ (hr)	23.5±11.8	58.5±26.8

(mean±S.D.,n=8)



単回貼付時の血清中エストラジオール濃度の推移



単回貼付時の血清中ノルエチステロン濃度の推移

2. 反復投与(閉経後健康女性)<sup>5)</sup>

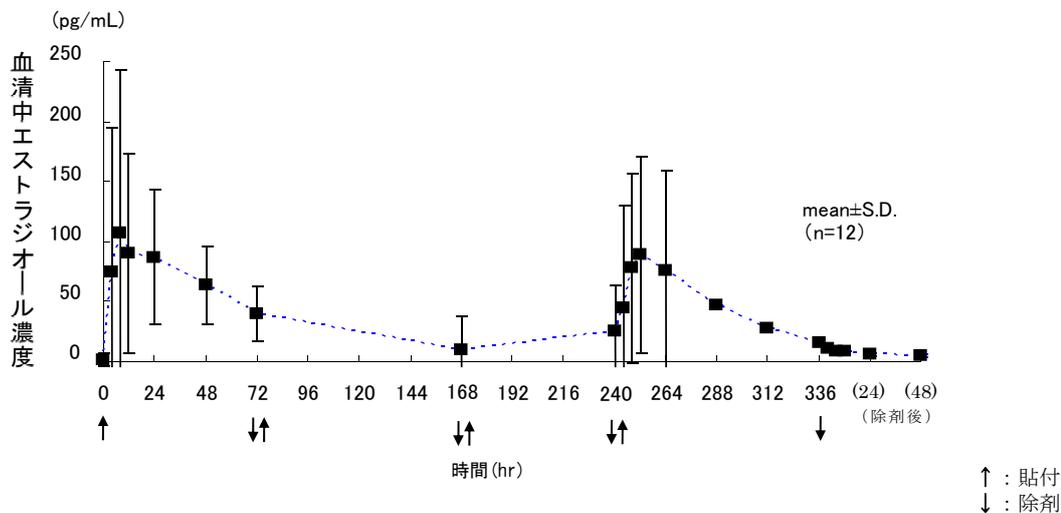
閉経後又は両側卵巣摘出後の健康成人女性12名に反復投与(3~4日毎に貼り替え、14日間貼付)した際の血清中エストラジオール濃度は、1回目貼付後4~8時間で速やかに上昇し、貼付後22.7時間でC<sub>max</sub>に到達した。1回目貼付後24時間以降は最終除剤時まで168時間後を除き、すべての測定時点で貼付直前よりも有意な上昇を示した。なお、最終除剤後24時間までに速やかに低下した。

血清中ノルエチステロン濃度は1回目貼付後4時間までに速やかに上昇し、貼付後35.0時間でC<sub>max</sub>に到達した。1回目貼付後48時間以降はすべての測定時点で貼付直前よりも有意な上昇を示し、除剤後の血清中濃度は徐々に低下した。

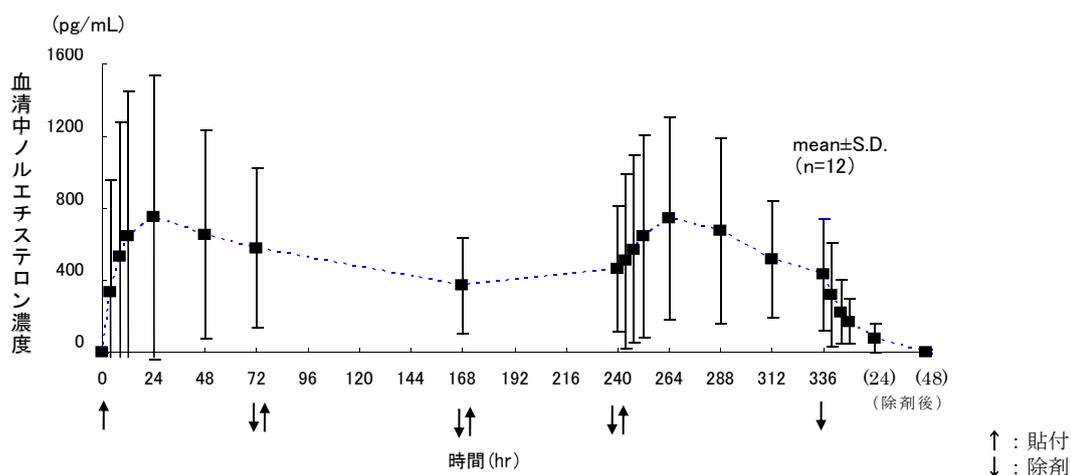
血清中薬物動態パラメータ

		エストラジオール	ノルエチステロン
1 回 目	C <sub>max</sub> (pg/mL)	127.2±133.5	805.7±760.7
	AUC <sub>0-72hr</sub> (pg·hr/mL)	4925.5±3637.5	44846.5±44680.6
	T <sub>max</sub> (hr)	22.7±14.1	35.0±17.3
4 回 目	C <sub>max</sub> (pg/mL)	94.0±86.1	773.1±575.2
	AUC <sub>240-336hr</sub> (pg·hr/mL)	4547.3±5432.6	57424.0±42392.6
	T <sub>max</sub> (hr)	254.3±6.0	276.0±18.4

(mean±S.D.,n=12)



反復貼付時の血清中エストラジオール濃度の推移



反復貼付時の血清中ノルエチステロン濃度の推移

### 3. 反復投与(更年期障害又は卵巣欠落症患者)<sup>2)</sup>

更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者に、本剤を3～4日ごとに下腹部に貼付した場合、平均血清中エストラジオール濃度は投与前11.55pg/mL、投与8週後71.73pg/mL、投与16週後(又は中止時)41.91pg/mLであった。また、平均血清中ノルエチステロン濃度は、投与8週後463.49pg/mL、投与16週後(又は中止時)400.15pg/mLであった。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

<参考>

##### 1. 食事の影響

本剤は経皮吸収型製剤であることから、食事の有無及び食事時間に配慮する必要はない。

##### 2. 併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

経皮吸収（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット><sup>9)</sup>

卵巣摘出ラットに [<sup>14</sup>C] E<sub>2</sub>+NETA ([<sup>14</sup>C] E<sub>2</sub> : 184+NETA : 376μg/kg) 及び E<sub>2</sub>+ [<sup>14</sup>C] NETA (E<sub>2</sub> : 184+ [<sup>14</sup>C] NETA : 188+ NETA : 189μg/kg) を単回皮下投与後の脳内放射能濃度及び血漿中放射能濃度を下表に示す。

	投与後 2 時間		投与後 8 時間		投与後 24 時間		投与後 96 時間	
	脳	血漿	脳	血漿	脳	血漿	脳	血漿
E <sub>2</sub>	4.69	2.60	3.07	3.37	検出限界以下	2.49	検出限界以下	検出限界以下
NETA	13.0	41.6	検出限界以下	19.1	検出限界以下	12.6	検出限界以下	検出限界以下

(単位 : ng eq./g or mL)

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット><sup>9)</sup>

妊娠 18 日目のラットに [<sup>14</sup>C] E<sub>2</sub>+NETA ([<sup>14</sup>C] E<sub>2</sub> : 181+NETA : 374μg/kg) 及び E<sub>2</sub>+ [<sup>14</sup>C] NETA (E<sub>2</sub> : 179+ [<sup>14</sup>C] NETA : 189+NETA : 186μg/kg) を単回皮下投与した。

エストラジオール

胎児中の放射能濃度は、投与 2 時間後は母獣血漿中濃度の 5.88 倍であったが、8 時間後に最高値を示し母獣血漿中濃度の 13.4 倍となり、24 時間後には 8.74 倍であった。

酢酸ノルエチステロン

胎児中の放射能濃度は、投与 2 時間後に最高値を示し母獣血漿中濃度の 0.207 倍、8 時間後は母獣血漿中濃度の 0.159 倍であったが、24 時間後には検出限界未満となった。

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> 「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット><sup>9)</sup>

エストラジオール

卵巣摘出ラットに [<sup>14</sup>C] E<sub>2</sub>+NETA ([<sup>14</sup>C] E<sub>2</sub> : 184+NETA : 376μg/kg) を単回皮下投与した結果、放射能濃度は、肝臓、小腸、大腸、膵臓、副腎、子宮等で高くなった。投与後 96 時間では肝臓以外の組織は定量下限未満となった。

酢酸ノルエチステロン

卵巣摘出ラットに E<sub>2</sub>+ [<sup>14</sup>C] NETA (E<sub>2</sub> : 180+ [<sup>14</sup>C] NETA : 189+NETA : 188μg/kg) を単回皮下投与した結果、放射能濃度は、肝臓、小腸、大腸、副腎、腎臓、白色脂肪等で高くなった。投与後 96 時間では腎臓及び肝臓以外の組織は定量下限未満となった。

(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)<sup>9)</sup>

エストラジオール

ヒト血漿、血清アルブミン (HSA) 及び性ホルモン結合グロブリン (SHBG) 溶液中での E2 (0.04~4ng/mL) の蛋白結合率は、それぞれ 98.4~98.6%、97.5~97.9%及び 21.4~23.1%であった。

ノルエチステロン

ヒト血漿、血清アルブミン (HSA) 及び性ホルモン結合グロブリン (SHBG) 溶液中での NET (0.2~20ng/mL) の蛋白結合率は、それぞれ 94.4~95.2%、90.4~90.8%及び 7.2~10.8%であった。

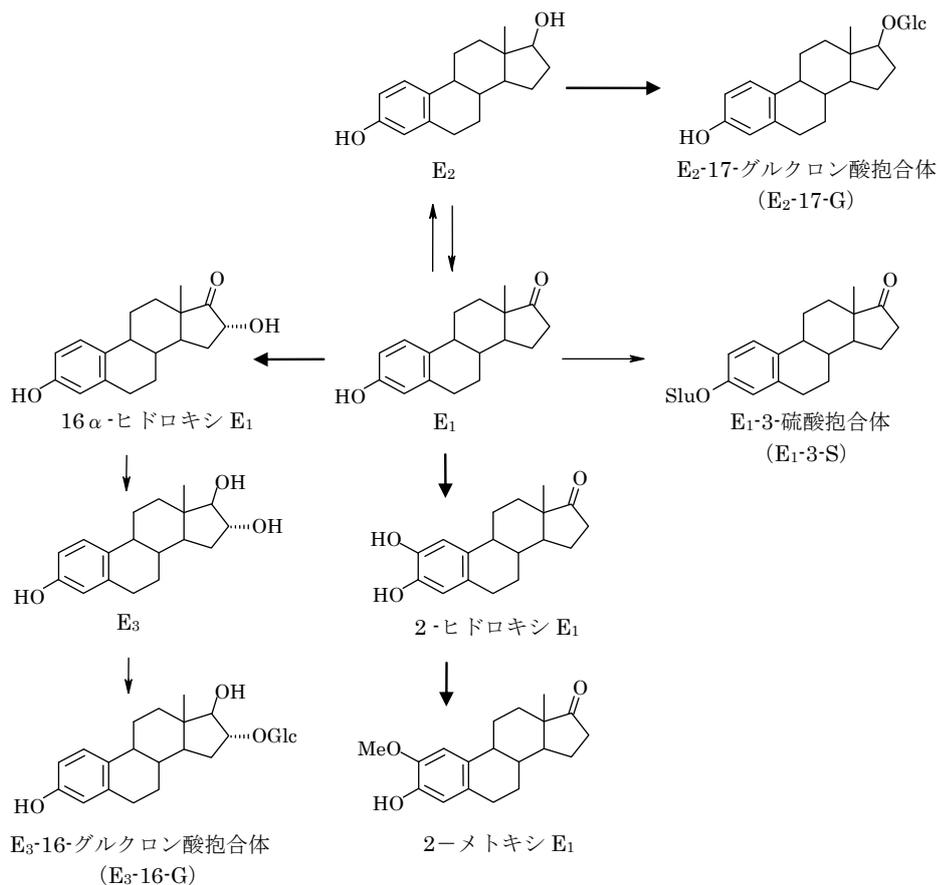
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考> (*in vitro*)

エストラジオール<sup>10)</sup>

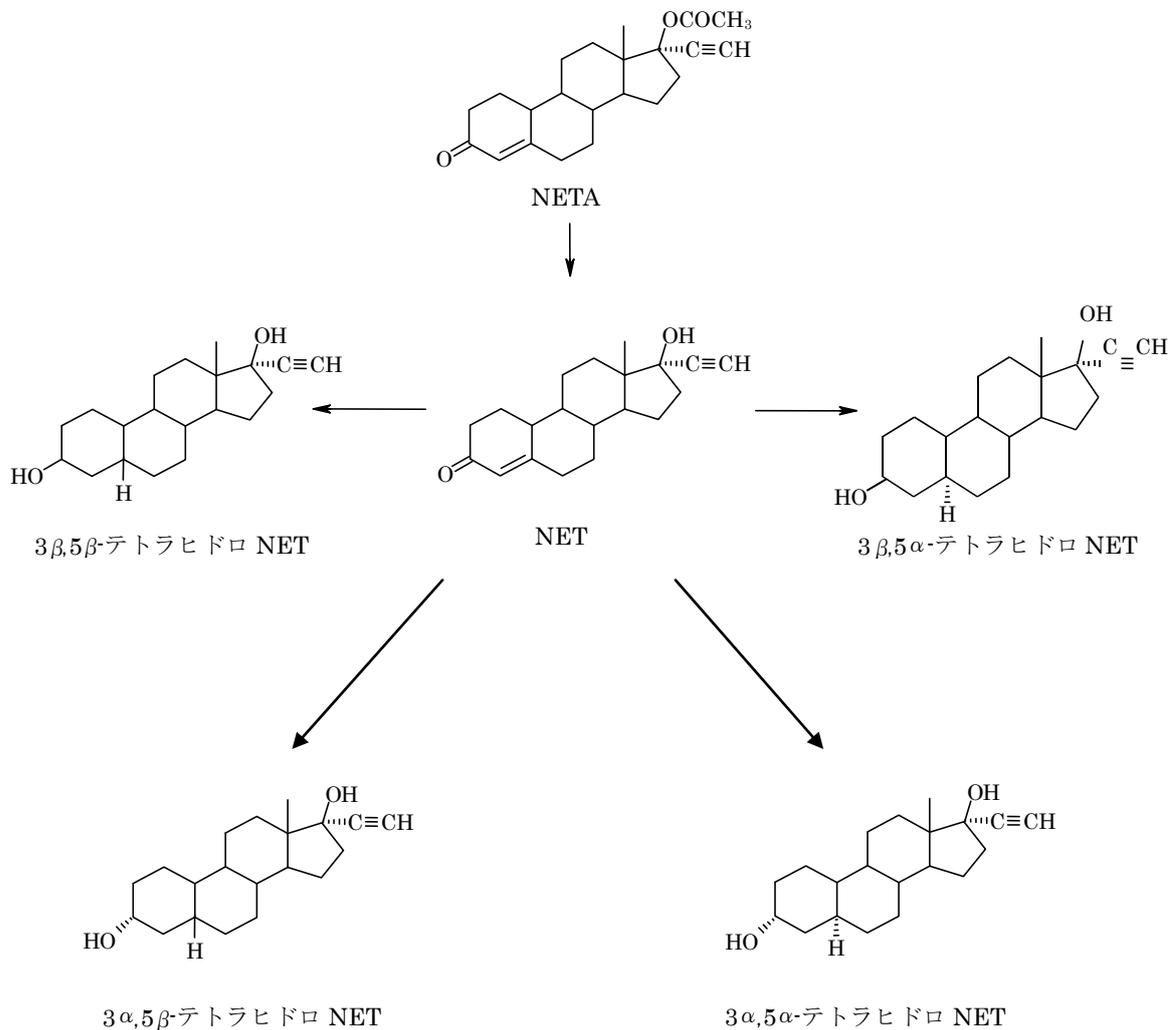
主に肝臓で 17β-hydroxysteroid dehydrogenase によりエストロン (E<sub>1</sub>) へ可逆的に変換され、その後 E<sub>1</sub> は 16α-ヒドロキシ E<sub>1</sub> を経由し、エストリオール (E<sub>3</sub>) から E<sub>3</sub>-16-グルクロン酸抱合体 (E<sub>3</sub>-16-G) となる経路 [一部は E<sub>3</sub>-3-硫酸-16-グルクロン酸抱合体 (E<sub>3</sub>-3-S-16-G) に代謝される] と、2-ヒドロキシ E<sub>1</sub> を介して 2-メトキシ E<sub>1</sub> に至る経路及び E<sub>1</sub> から E<sub>1</sub>-3-硫酸抱合体 (E<sub>1</sub>-3-S) に至る 3 経路に主として分かれる。一方、E<sub>1</sub> への変換を受けなかった E<sub>2</sub> は腎臓において E<sub>2</sub>-17 グルクロン酸抱合体 (E<sub>2</sub>-17-G) へと代謝され、一部は尿中へ排泄され、残りは再び血中に戻り、肝臓において E<sub>2</sub>-3-硫酸-17 グルクロン酸抱合体 (E<sub>2</sub>-3-S-17-G) へ代謝される。E<sub>3</sub>-3-S-16-G 及び E<sub>2</sub>-3-S-17-G は胆汁中へ排泄された後、腸管で加水分解、再抱合を受け E<sub>1</sub>-3-G あるいは E<sub>2</sub>-3-G となり一部は腸肝循環を受けると考えられている。



E<sub>2</sub> の推定代謝経路

酢酸ノルエチステロン<sup>11),12),13)</sup>

体内でノルエチステロン (NET) に加水分解され、主に肝臓で  $\Delta^4$ -5-reductase 及び  $3\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase により還元され  $3\alpha,5\beta$ -テトラヒドロ NET やこの立体異性体に代謝された後、硫酸及びグルクロン酸抱合を受ける。また、NET の一部はエチニル  $E_2$  にも代謝されると考えられている。



NET の推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

経皮吸収型製剤のため、肝臓での初回通過効果を受けない。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

エストラジオール<sup>14)</sup>

主な代謝物はエストロン ( $E_1$ ) 及びエストリオール ( $E_3$ ) である。それぞれの活性については以下の報告がある。

卵巣摘出ラットの膈上皮角化を指標に、 $E_1$ 、 $E_2$ 、 $E_3$  の力価を比較した。皮下投与での最小発情量 (膈上皮の角化) は、 $E_1$   $0.5\mu\text{g}$ 、 $E_2$   $0.25\mu\text{g}$ 、 $E_3$   $5\mu\text{g}$  であった。脾内投与 (初回通過効果を受ける) での最小発情量は、 $E_1$   $50\mu\text{g}$ 、 $E_2$   $10\mu\text{g}$ 、 $E_3$   $40\mu\text{g}$  であった。皮下投与及び脾内投与 (初回通過効果を受ける) での最小発情量 (膈上皮の角化) は、 $E_2$  は最も力価が強かった。

酢酸ノルエチステロン  
該当資料なし

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

糞、尿

### (2) 排泄率

<参考：ラット><sup>9)</sup>

卵巣摘出ラットに [<sup>14</sup>C] E<sub>2</sub>+NETA ([<sup>14</sup>C] E<sub>2</sub> : 182+NETA : 374µg/kg) 及び E<sub>2</sub>+ [<sup>14</sup>C] NETA (E<sub>2</sub> : 177+ [<sup>14</sup>C] NETA : 187+NETA : 187µg/kg) を皮下投与したときの尿及び糞中の排泄について検討した。

エストラジオール

投与後 96 時間までに排泄はほぼ終了し、投与後 168 時間までの尿及び糞中の排泄率はそれぞれ 23.1%及び 72.4%であった。

酢酸ノルエチステロン

投与後 72 時間までに排泄はほぼ終了し、投与後 168 時間までの尿及び糞中の排泄率はそれぞれ 16.1%及び 80.0%であった。

### (3) 排泄速度

#### 1) 単回投与<sup>4)</sup>

閉経後又は両側卵巣摘出後の健康成人女性 8 名に単回投与 (96 時間貼付) した際の尿中 E<sub>2</sub> 及び NET の排泄量は、全測定時点において貼付前値と比較して有意な増加が認められた (Wilcoxon 符号付順位検定 : p<0.01)。

#### 2) 反復投与<sup>5)</sup>

閉経後又は両側卵巣摘出後の健康成人女性 12 名に反復投与 (3~4 日毎に貼り替え、14 日間貼付) した。貼付前と貼付後の各測定時点における尿中 E<sub>2</sub> 及び NET それぞれの排泄量について比較したところ、いずれも貼付前値と比較して有意な増加が認められた (Wilcoxon 符号付順位検定 : p<0.001)。また、除剤後は貼付中に比較し排泄量が減少した。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者  
[腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。] [8.2 参照]
- 2.2 未治療の子宮内膜増殖症のある患者  
[子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合がある。] [8.2 参照]
- 2.3 乳癌の既往歴のある患者  
[乳癌が再発することがある。] [8.2 参照]
- 2.4 血栓性静脈炎や肺塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者  
[エストロゲンは凝固因子を増加させ、血栓形成傾向を促進するとの報告がある。] [11.1.2 参照]
- 2.5 動脈性の血栓塞栓疾患（例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中）又はその既往歴のある患者 [15.1.3、15.1.4 参照]
- 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [9.5.1、9.6 参照]
- 2.8 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.9 診断の確定していない異常性器出血のある患者  
[出血が子宮内膜癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性を促すことがある。] [8.2 参照]
- 2.10 ポルフィリン症の患者 [症状が増悪することがある。]

(解説)

- 2.1 外国の添付文書及び国内のエストラジオール製剤の「注意事項等情報」をもとに記載した。エストラジオール製剤に共通の記載事項である。  
乳癌や子宮内膜癌等の増殖についてエストロゲンは促進効果を示すことが知られており、エストロゲン依存性腫瘍及びその疑いのある患者では腫瘍増殖を招くおそれがあることから「禁忌」とした。乳癌、子宮内膜癌の発生に関する外国の臨床試験の結果については、「15. その他の注意」の項参照。
- 2.2 エストロゲンと黄体ホルモンとの配合剤のうち更年期障害又は閉経後骨粗鬆症の効能又は効果を有する製剤に共通の記載事項である。
- 2.3 外国の添付文書及び国内のエストラジオール製剤の「注意事項等情報」をもとに記載した。エストラジオール製剤に共通の記載事項である。  
海外において HRT による乳癌再発リスクを検討するためにプロスペクティブ無作為化臨床試験（Hormonal replacement therapy after breast cancer - is it safe? - : HABITS）が実施され、乳癌の既往歴のある女性は、既往歴のない女性に比較して HRT による乳癌再発の危険性が高くなることが認められ、2003 年に中止された。この結果を受けて乳癌の既往歴のある患者は「禁忌」に設定した。  
HABITS では、442 例の女性が無作為に HRT 群と非 HRT 群に割り付けられ、4 年半の追跡調査後、HRT 群で 23 例/221 例に、非 HRT 群で 17 例/221 例に新たな乳癌が発現し、相対危険度（95%CI）は 2.4（1.3-4.2）であった。
- 2.4 外国の添付文書及び国内のエストラジオール製剤の「注意事項等情報」をもとに記載した。エストラジオール製剤に共通の記載事項である。  
卵胞ホルモン剤は、血小板凝集能を高め、血液凝固因子の産生を亢進させるため、血栓形成傾向を促進するとの報告がある。また、血栓性静脈炎や肺塞栓症を合併又は既往とする患者では、もともと血液凝固能が亢進している可能性があり、このような患者が本剤を投与されると血栓症が発現する可能性があるため、「禁忌」とした。
- 2.5 外国で実施された臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群又は結合型エストロゲン単独投与群において、動脈性の血栓塞栓疾患の危険性が高くなるとの報告があるため、「禁忌」とした。冠動脈性心疾患、脳卒中の発生に関する外国の臨床試験の結果については、「15. その他の注意」の項参照。

2.6 一般的な注意事項として記載した。

2.7 本剤の臨床試験では妊婦又は妊娠している可能性のある患者及び授乳婦は除外されており、その安全性は確立していないことから「禁忌」とした。〔「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項参照〕

2.8 エストロゲン、プロゲステロゲン等は主に肝臓で代謝されることから、「肝障害のある患者」については「特定の背景を有する患者に関する注意」としているが、「重篤な肝障害のある患者」は特に注意が必要であることから「禁忌」とした。

本剤の投与に際しては、事前に肝機能を確認し、重大な異常がないことを確認すること。

なお、本剤の臨床試験において肝障害の副作用はみられていない。

2.9 診断の確定していない出血が子宮内膜癌による場合、癌の悪化あるいは顕性化を促すおそれがあることから、「禁忌」とした。

2.10 エストロゲン及びプロゲステロゲンがポルフィリン症の症状を促進するおそれがあるため、「禁忌」とした。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

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

8.2 使用前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診（子宮を有する患者においては子宮内膜細胞診及び超音波検査による子宮内膜厚の測定を含む）を行い、使用開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診を行うこと。〔2.1-2.3、2.9、9.1.1-9.1.3参照〕

8.3 本剤を使用しても効果が認められない場合には、本剤の使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

（解説）

8.1 英国で実施された大規模疫学調査（Million Women Study）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を行うこと。  
また、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。

8.2 海外の臨床試験・疫学調査において、ホルモン補充療法により乳癌及び子宮内膜癌発生の危険性が上昇するとの報告がある。

本剤の使用に際しては、患者の病歴、家族素因等を含め問診で把握し、投与前及び投与後（少なくとも1年に1回）は、乳房検診（マンモグラフィー等）及び婦人科検診（子宮頸部細胞診、子宮内膜細胞診、超音波による子宮内膜の観察等）を行うこと。

また、子宮内膜細胞診や超音波による子宮内膜の観察によって、異常がみられた場合には、必要に応じて、子宮内膜組織診を実施すること。

8.3 本剤を使用しても効果が認められない場合に関する一般的な注意事項として記載した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 子宮筋腫を有する患者  
子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。[8.2 参照]
  - 9.1.2 子宮内膜症のある患者  
症状が増悪するおそれがある。[8.2 参照]
  - 9.1.3 乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者  
症状が増悪するおそれがある。[8.2 参照]
  - 9.1.4 高血圧、心疾患のある患者又はその既往歴のある患者  
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。
  - 9.1.5 糖尿病の患者  
十分管理を行いながら使用すること。耐糖能を低下させるおそれがある。
  - 9.1.6 片頭痛、てんかんの患者  
症状が増悪するおそれがある。
  - 9.1.7 術前又は長期臥床状態の患者  
血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることもある。[11.1.2 参照]
  - 9.1.8 全身性エリテマトーデスの患者  
症状が増悪するおそれがある。

(解説)

- 9.1.1 エストロゲンの投与により、子宮筋腫の症状が増悪するおそれがあり、十分に注意する必要があることから設定した。
- 9.1.2 エストロゲンの投与により、子宮内膜症の症状が増悪するおそれがあり、十分に注意する必要があることから設定した。
- 9.1.3 乳癌の増殖についてエストロゲンは促進効果を示すことが知られている。  
一般的に乳癌の発生要因として、未婚者、少産婦、高年初産、遺伝的要因としての家族歴等があり、家族歴では母親又は姉妹が閉経前両側乳癌であった場合、高率に乳癌が発症すると言われている。乳癌の初発症状は無痛性の乳房腫瘍が大部分を占めるので、腫瘍の初発時期、症状等を聴取することが重要であるとの報告もある。
- 9.1.4 エストロゲン、プロゲステロゲンにはナトリウム、水分を貯留する作用がある。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では、体液貯留による症状の悪化に十分に注意して投与すること。
- 9.1.5 経口避妊剤（ピル）において、耐糖能を悪化させるとの報告もあり、本剤においても十分な観察が必要であることから設定した。
- 9.1.6 経口避妊剤（ピル）において、月経時に片頭痛、てんかんの症状が悪化したとの報告もあり、本剤においても十分な観察が必要であることから設定した。
- 9.1.7 本剤が血液凝固因子に与える影響は不明だが、エストロゲン（特に経口剤）は肝臓での血液凝固因子の産生を増加させ、アンチトロンビンⅢの産生を低下させることにより、血液凝固能を亢進させる作用があることが知られている。  
貼付剤は、肝臓での初回通過効果を受けないことから経口剤とは異なると考えられるが、一般的に術前及び長期臥床状態の患者においては、血栓が形成されやすい状態であり、本剤投与に際して十分な観察が必要であることから設定した。
- 9.1.8 本剤が自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス（SLE）に与える影響は不明だが、外国においてホルモン補充療法（HRT）はSLEのリスクファクターであるとの報告、HRTを受けた女性はSLEの発症リスクが高くなるとの報告もみられ、本剤がSLEを増悪する可能性は否定できないことから設定した。

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 腎疾患のある患者又はその既往歴のある患者

体液貯留をきたし、疾患を悪化させるおそれがある。

(解説)

エストロゲン、プロゲステロゲンにはナトリウム、水分を貯留する作用がある。腎疾患のある患者又はその既往歴のある患者では、本剤の使用により体液貯留をきたし、疾患を悪化させるおそれがあることから、設定した。

## (3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重篤な肝障害のある患者

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

#### 9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

症状が増悪するおそれがある。

(解説)

エストロゲン、プロゲステロゲン等は主に肝臓で代謝されることから、本剤の使用により症状が増悪するおそれがあるため、設定した。なお、本剤の臨床試験において肝障害の副作用はみられていない。

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないこと。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）あるいは妊婦に投与したとき、出生児に生殖器系臓器の異常が報告されている。エストラジオールのヒトにおける催奇形性の報告はないが、妊娠動物（ラット）への投与によって児の生殖器系臓器に異常が起こることが報告されている。ヒトにおいて、妊娠中の女性ホルモン剤（経口避妊薬等）投与によって児の先天性異常（先天性心臓奇形及び四肢欠損症）のリスク増加の報告がある。黄体ホルモン剤を妊娠初期・中期に投与した場合、女子胎児の外性器の男性化又は男子胎児の女性化が起こることがある。黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている。[2.7 参照]

9.5.2 卵胞ホルモン剤を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後膈上皮及び子宮内膜の癌性変性を示唆する結果が報告されている<sup>15)</sup>、<sup>16)</sup>。新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後膈上皮の癌性変性を認めたとの報告がある<sup>17)</sup>。

(解説)

#### 9.5.1

- ・本剤の臨床試験では妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦は除外されており、その安全性は確立していない。[「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照]  
なお、エストロゲン及びプロゲステロゲン等のホルモン製剤において、以下のような報告がある。
- ・ジエチルスチルベストロール（卵胞ホルモン）を妊娠動物あるいは妊婦に投与した場合、出生児の生殖器系臓器に異常が起こる。
- ・エストラジオールの妊娠動物への投与によって児の生殖器系臓器に異常が起こる。
- ・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）のリスクが増加する。
- ・黄体ホルモン剤を妊娠初期・中期に投与した場合、女子胎児の外性器の男性化又は男子胎児の女性化が起こることがある。
- ・黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査がある。

9.5.2

- ・国内のエストラジオール製剤の「注意事項等情報」をもとに記載した。エストラジオール製剤に共通の注意事項である。
- ・エチニルエストラジオールを妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後膈上皮及び子宮内膜の癌性変性を示唆する結果が報告されている<sup>15),16)</sup>。また、新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後膈上皮の癌性変性を認めたとの報告がある<sup>17),18)</sup>。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

使用しないこと。乳汁中に移行する可能性がある。[2.7 参照]

(解説)

- ・本剤の臨床試験では妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦は除外されており、その安全性は確立していない。[「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照]

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に使用すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者に関する一般的な注意事項として記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン メプロバメート フェニルブタゾン リファンピシン HIV 逆転写酵素阻害剤 ネビラピン エファビレンツ プロテアーゼ阻害剤 リトナビル ネルフィナビル セイヨウオトギリソウ （セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進されることによって効果が減弱する可能性がある。	これらの薬剤が肝薬物代謝酵素チトクローム P-450 を誘導することによって、本剤の代謝を促進する。

(解説)

本剤の国内臨床試験では相互作用はみられていない。

海外の添付文書及び国内の他のエストラジオール貼付剤・外用剤を参考に設定した。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

呼吸困難、血圧低下等の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。

###### 11.1.2 静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎（いずれも頻度不明）

[2.4、9.1.7参照]

（解説）

11.1.1 海外添付文書及び国内における他の卵胞ホルモン含有製剤の添付文書を参考に記載した。

11.1.2 海外添付文書及び国内における他の卵胞ホルモン含有製剤の添付文書を参考に記載した。

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

種類 \ 頻度	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満
皮膚 (貼付部位)	そう痒 (20.8%)、 発赤、皮膚炎	紅斑	色素沈着、水疱、発疹
生殖器	帯下	不正出血、膣炎、子宮頸 部ポリープ、外陰部そう 痒感	子宮平滑筋腫
乳房	乳房緊満感、乳房 痛	乳頭痛	乳腺症、乳房腫瘤
精神神経系		頭痛・片頭痛、めまい	眠気、しびれ
循環器		動悸	血圧上昇
消化器		腹部膨満感、悪心、腹部 不快感、腹痛	便秘、下痢、胃痛
電解質		浮腫	
過敏症		発疹	全身のそう痒、蕁麻疹
血液		貧血（赤血球、ヘモグロ ビン、ヘマトクリット減 少）	白血球減少
肝臓			肝機能障害（AST、 ALT、ALP 上昇等）
その他	下腹部痛	腰痛、倦怠感	耳鳴、体重増加、背部 痛、関節痛、筋骨格硬 直、下肢痛、フィブリ ノーゲン上昇、トリグ リセリド上昇、総コレ ステロール上昇

（解説）

本剤における承認時までの臨床試験を基に、また国内における他の卵胞ホルモン含有製剤の添付文書を参考に記載した。

<参考資料>

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<承認時>

承認時における調査症例 718 例の副作用発現状況及び臨床検査値異常は下記のとおりである。

1) 副作用発現率

副作用発現状況一覧

安全性解析対象症例	718 例
副作用発現症例数	439 例
副作用発現件数	1,266 件
副作用発現症例率	61.1%

副作用	件数	発現率
<b>胃腸障害</b>	<b>137</b>	<b>19.1%</b>
悪心	19	2.6%
胃炎	1	0.1%
胃不快感	2	0.3%
下腹部痛	81	11.3%
下痢	2	0.3%
鼓腸	1	0.1%
口の感覚鈍麻	1	0.1%
口内炎	1	0.1%
歯肉炎	1	0.1%
歯肉腫脹	1	0.1%
消化不良	1	0.1%
上腹部痛	2	0.3%
舌痛	1	0.1%
腹痛	7	1.0%
腹部不快感	8	1.1%
腹部膨満	37	5.2%
便秘	3	0.4%
<b>感染症及び寄生虫症</b>	<b>12</b>	<b>1.7%</b>
子宮内膜炎	1	0.1%
膀胱炎	1	0.1%
外陰部炎	4	0.6%
膣カンジダ症	6	0.8%
膣感染	1	0.1%
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>	<b>37</b>	<b>5.2%</b>
関節痛	2	0.3%
筋骨格硬直	2	0.3%
筋痛	1	0.1%
筋痙縮	1	0.1%
肩部痛	1	0.1%
四肢痛	1	0.1%
四肢不快感	1	0.1%
背部痛	27	3.8%
腱鞘炎	1	0.1%
<b>血液及びリンパ系障害</b>	<b>9</b>	<b>1.3%</b>
鉄欠乏性貧血	1	0.1%
貧血	8	1.1%
<b>血管障害</b>	<b>3</b>	<b>0.4%</b>
ほてり	1	0.1%
高血圧	1	0.1%
血圧上昇	1	0.1%
脳梗塞	1	0.1%
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	<b>1</b>	<b>0.1%</b>
鼻出血	1	0.1%
<b>耳及び迷路障害</b>	<b>6</b>	<b>0.8%</b>
耳鳴	6	0.8%
<b>心臓障害</b>	<b>9</b>	<b>1.3%</b>
動悸	9	1.3%

副作用	件数	発現率
<b>神経系障害</b>	<b>42</b>	<b>5.8%</b>
感覚減退	2	0.3%
傾眠	3	0.4%
頭痛	24	3.3%
体位性めまい	4	0.6%
浮動性めまい	9	1.3%
片頭痛	1	0.1%
末梢性ニューロパシー	1	0.1%
<b>腎及び尿路障害</b>	<b>1</b>	<b>0.1%</b>
尿閉	1	0.1%
<b>生殖系及び乳房障害</b>	<b>194</b>	<b>27.0%</b>
外陰浮腫	1	0.1%
子宮頸管ポリープ	9	1.3%
子宮頸部上皮異形成	1	0.1%
子宮出血	1	0.1%
性器出血	11	1.5%
不正子宮出血	3	0.4%
子宮内膜肥厚	2	0.3%
女性陰部そう痒症	9	1.3%
性器分泌物	37	5.2%
線維嚢胞性乳腺疾患	5	0.7%
乳頭障害	2	0.3%
乳頭痛	35	4.9%
乳房腫瘍	3	0.4%
乳房圧痛	1	0.1%
乳房痛	49	6.8%
乳房腫脹	5	0.7%
乳房不快感	85	11.8%
卵巣嚢胞	1	0.1%
膣分泌物	1	0.1%
<b>精神障害</b>	<b>1</b>	<b>0.1%</b>
抑うつ症状	1	0.1%

(続く)

(続き)

副作用	件数	発現率
<b>全身障害及び投与局所様態</b>	246	34.3%
悪寒	1	0.1%
胸痛	1	0.1%
胸部不快感	2	0.3%
局所腫脹	1	0.1%
倦怠感	10	1.4%
口渇	1	0.1%
投与部位そう痒感	149	20.8%
投与部位紅斑	87	12.1%
投与部位刺激感	1	0.1%
投与部位小水疱	1	0.1%
投与部位内出血	1	0.1%
投与部位熱感	1	0.1%
投与部位反応	1	0.1%
投与部位皮膚炎	53	7.4%
投与部位湿疹	2	0.3%
投与部位変色	2	0.3%
投与部位疼痛	1	0.1%
浮腫	5	0.7%
末梢性浮腫	7	1.0%
無力症	1	0.1%
冷感	1	0.1%
腋窩痛	2	0.3%

副作用	件数	発現率
<b>代謝及び栄養障害</b>	3	0.4%
食欲不振	3	0.4%
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	11	1.5%
全身性そう痒症	1	0.1%
円形脱毛症	1	0.1%
接触性皮膚炎	1	0.1%
湿疹	4	0.6%
発疹	3	0.4%
蕁麻疹	1	0.1%
<b>良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)</b>	8	1.1%
子宮平滑筋腫	3	0.4%
乳癌	3	0.4%
乳房の良性新生物	1	0.1%
卵巣癌	1	0.1%
<b>臨床検査</b>	9	1.3%
子宮頸部スミア異常	2	0.3%
子宮内膜生検異常	1	0.1%
体重増加	5	0.7%

MedDRA/J version 11.0 で表記

## 2) 臨床検査値異常一覧

項目	発現率	項目	発現率
赤血球数減少	0.6% (4/698)	ALT(GPT)上昇	0.6% (4/699)
白血球数増加・減少	0.4% (3/698)	ALP上昇・低下	0.4% (3/699)
血小板数増加・減少	0.3% (2/698)	総ビリルビン上昇	0.6% (4/698)
ヘモグロビン減少	1.3% (9/698)	トリグリセライド上昇・低下	0.4% (3/698)
ヘマトクリット減少	0.9% (6/698)	総コレステロール上昇	0.3% (2/699)
フィブリノゲン増加・減少	0.4% (3/697)	血糖(グルコース)	0.3% (1/363)
AST(GOT)上昇	0.4% (3/699)	糖	0.3% (1/333)

発現率 (発現例数/対象例数)

<製造販売後調査>

使用成績調査 1,108 例の副作用発現状況は下記のとおりである。

副作用発現状況一覧

安全性解析対象症例	1,108 例
副作用発現症例数	277 例
副作用発現件数	341 件
副作用発現症例率	25.0%

副作用	件数	発現率
<b>胃腸障害</b>	9	0.81%
腹部膨満	2	0.18%
下腹部痛	2	0.18%
下痢	1	0.09%
悪心	4	0.36%
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	62	5.60%
無力症	1	0.09%
胸部不快感	1	0.09%
浮腫	1	0.09%
末梢性浮腫	1	0.09%
適用部位皮膚炎	35	3.16%
適用部位紅斑	10	0.90%
適用部位そう痒感	15	1.35%
適用部位湿疹	3	0.27%
適用部位過敏反応	1	0.09%
適用部位硬結	1	0.09%
<b>感染症および寄生虫症</b>	1	0.09%
外陰部炎	1	0.09%
<b>肝胆道系障害</b>	1	0.09%
肝機能異常	1	0.09%
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	1	0.09%
背部痛	1	0.09%
<b>血液およびリンパ系障害</b>	3	0.27%
貧血	3	0.27%
<b>血管障害</b>	2	0.18%
高血圧	1	0.09%
ほてり	1	0.09%
<b>神経系障害</b>	6	0.54%
浮動性めまい	2	0.18%
頭痛	2	0.18%
感覚鈍麻	2	0.18%
<b>生殖系および乳房障害</b>	191	17.24%
乳房嚢胞	1	0.09%
乳房腫大	1	0.09%
乳房腫瘍	1	0.09%
乳房痛	2	0.18%
乳房腫脹	3	0.27%
乳頭痛	1	0.09%
乳房石灰化	2	0.18%
乳房不快感	3	0.27%
乳房障害	1	0.09%
不正子宮出血	150	13.54%

副作用	件数	発現率
性器出血	19	1.71%
子宮出血	7	0.63%
機能不全性子宮出血	1	0.09%
消退出血	1	0.09%
月経困難症	1	0.09%
子宮内膜増殖症	1	0.09%
子宮内膜肥厚	2	0.18%
子宮肥大	1	0.09%
子宮内膜形成異常	2	0.18%
外陰腫痛	1	0.09%
外陰腫紅斑	1	0.09%
外陰腫腫脹	1	0.09%
<b>精神障害</b>	2	0.18%
うつ病	1	0.09%
不眠症	1	0.09%
<b>代謝および栄養障害</b>	2	0.18%
高コレステロール血症	2	0.18%
高脂血症	1	0.09%
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	31	2.80%
ざ瘡	1	0.09%
皮膚炎	2	0.18%
接触性皮膚炎	19	1.71%
皮膚乾燥	1	0.09%
湿疹	1	0.09%
紅斑	2	0.18%
そう痒症	5	0.45%
発疹	1	0.09%
色素沈着障害	1	0.09%
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）</b>	2	0.18%
子宮癌	1	0.09%
限局性結節性過形成	1	0.09%
<b>臨床検査</b>	1	0.09%
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0.09%
血中クレアチニン増加	1	0.09%
血中トリグリセリド増加	1	0.09%
高比重リポ蛋白減少	1	0.09%
低比重リポ蛋白増加	1	0.09%
アンチトロンビンIII減少	1	0.09%

MedDRA/J version 17.1 で表記

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

患者背景別の副作用発現状況（使用成績調査 抜粋）

使用期間別において有意差が認められたが、これは「不正子宮出血」等の性器出血が投与早期に高い頻度で発現したためと考えられた。

項目	対象例数	発現例数	発現件数	発現率	検定	
年齢	30歳未満	2	1	1	50.00%	p=0.092 N.S.
	30歳以上40歳未満	13	6	13	46.15%	
	40歳以上50歳未満	362	80	96	22.10%	
	50歳以上60歳未満	643	174	207	27.06%	
	60歳以上70歳未満	81	14	22	17.28%	
	70歳以上	7	2	2	28.57%	
合併症	合併症なし	730	174	199	23.84%	p=0.209 N.S.
	合併症あり	365	100	138	27.40%	
	不明・未記載	13	3	4	23.08%	
腎機能障害	腎機能障害なし	1091	273	336	25.02%	p=1.000 N.S.
	腎機能障害あり	4	1	1	25.00%	
	不明・未記載	13	3	4	23.08%	
肝機能障害	肝機能障害なし	1077	272	335	25.26%	p=0.270 N.S.
	肝機能障害あり	18	2	2	11.11%	
	不明・未記載	13	3	4	23.08%	
本剤投与前のHRT歴	HRT歴なし	846	210	254	24.82%	p=0.806 N.S.
	HRT歴あり	261	67	87	25.67%	
	不明・未記載	1	0	0	0.00%	
使用期間	30日間未満	129	29	36	22.48%	p<0.000 **
	30日間以上90日間未満	220	78	87	35.45%	
	90日間以上180日間未満	161	54	69	33.54%	
	180日間以上360日間未満	178	53	61	29.78%	
	360日間以上540日間未満	123	29	37	23.58%	
	540日間以上720日間未満	87	15	25	17.24%	
	720日間以上900日間未満	53	2	3	3.77%	
	900日間以上	157	17	23	10.83%	
併用薬剤	併用薬剤なし	586	156	181	26.62%	p=0.210 N.S.
	併用薬剤あり	518	120	159	23.17%	
	不明・未記載	4	1	1	25.00%	
併用療法	併用療法なし	1034	261	322	25.24%	p=0.558 N.S.
	併用療法あり	66	14	17	21.21%	
	不明・未記載	8	2	2	25.00%	

\*\*：p<0.01 N.S.：有意差なし

「不正子宮出血」等（177例）使用期間別副作用発現率

使用期間	対象例数	発現件数	発現率
30日間未満	129	10	7.75%
30日間以上 90日間未満	220	59	26.82%
90日間以上 180日間未満	161	38	23.60%
180日間以上 360日間未満	178	30	16.85%
360日間以上 540日間未満	123	21	17.07%
540日間以上 720日間未満	87	8	9.20%
720日間以上 900日間未満	53	1	1.89%
900日間以上	157	10	6.37%

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

##### 14.1.1 貼付部位

- (1) 衣服との摩擦ではがれるおそれがあるため、ベルトラインを避け下腹部の滑らかな部分に貼付すること。また、乳房には貼付しないこと。
- (2) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。
- (3) 皮膚刺激を避けるため、毎回、貼付部位を変えることが望ましい。[14.1.2 (3) 参照]

##### 14.1.2 貼付時

- (1) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。[14.1.2 (3) 参照]
- (2) 開封後速やかに貼付すること。
- (3) 貼付後に本剤がはがれた場合、再貼付又は必要に応じて新しいものを使用すること。[14.1.1 (3)、14.1.2 (1) 参照]
- (4) 本剤を半分などに切って使用しないこと。

(解説)

##### 14.1.1 貼付部位

衣服との摩擦によりはがれやすいベルトライン及び、皮膚刺激感受性が高い創傷面、湿疹、皮膚炎がみられる部位、並びにエストラジオールは乳腺組織・乳癌細胞の増殖を刺激するおそれがあることから乳房には貼付しないこと。また、本剤による局所性の皮膚症状を避けるため、毎回貼付部位を変更すること。

##### 14.1.2 貼付時

貼付する部位の皮膚を綺麗に拭いて、水分などが付着していない清潔な状態にし、開封後は速やかに貼付すること。貼付後に本剤がはがれた場合には、再度貼付するか、必要に応じて新しいものを使用すること。また、有効成分の血中濃度が適切でなくなるので、本剤を半分などに切って使用しないこと。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

##### 15.1.1 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>19)</sup>。

##### 15.1.2 HRTと乳癌の危険性

(1) 米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験〔Women's Health Initiative（WHI）試験〕の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.24）との報告がある<sup>20)</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>21) 22)</sup>。〔8.1参照〕

(2) 英国における疫学調査〔Million Women Study（MWS）〕の結果、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用している女性では、乳癌になる危険性が対照群と比較して有意に高くなり（2.00倍）、この危険性は、併用期間が長期になるに従って高くなる（1年未満：1.45倍、1～4年：1.74倍、5～9年：2.17倍、10年以上：2.31倍）との報告がある<sup>23)</sup>。〔8.1参照〕

##### 15.1.3 HRTと冠動脈性心疾患の危険性

米国におけるWHI試験の結果、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>24)</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>22)</sup>。〔2.5参照〕

##### 15.1.4 HRTと脳卒中の危険性

米国におけるWHI試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、脳卒中（主として脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.31）との報告がある<sup>25)</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>22), 26)</sup>。〔2.5参照〕

##### 15.1.5 HRTと認知症の危険性

米国における65歳以上の閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験〔WHI Memory Study（WHIMS）〕の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：2.05）との報告がある<sup>27)</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>28)</sup>。

##### 15.1.6 HRTと卵巣癌の危険性

(1) 卵胞ホルモン剤を長期間使用した閉経期以降の女性では、卵巣癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなるとの疫学調査の結果が報告されている<sup>29),30)31)</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>32)</sup>。

##### 15.1.7 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<sup>33)</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、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>33)</sup>。

15.1.8 黄体・卵胞ホルモン配合剤の長期服用により肝腫瘍が発生したとの報告がある。また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。

(解説)

15.1.1 報告により相対危険度 (RR) は異なるが、エストロゲン単独投与において子宮内膜癌の発生リスクが高くなることが知られている。

HRT と子宮内膜癌の進展リスクについて、適切に管理、リスク評価された 30 試験 (1970~1994 年公表文献) に関するメタアナリシスでは、エストロゲン未使用群と比較して、エストロゲン使用経験のある群では子宮内膜癌の RR は増加 (2.3) し、期間が長期になるに従い RR は増加した。一方、黄体ホルモンと併用した場合の RR は 0.8 であった<sup>19)</sup>。

	相対危険度	95%CI
エストロゲン使用経験あり	2.3	2.1-2.5
使用期間 <1 年	1.4	1.0-1.8
1-5 年	2.8	2.3-3.5
5-10 年	5.9	4.7-7.5
10 年<	9.5	7.4-12.3
黄体ホルモン併用	0.8	0.6-1.2

15.1.2~7

米国で実施された大規模臨床試験 (Women's Health Initiative : WHI)、WHI 試験のサブ試験 (Women's Health Initiative Memory Study : WHIMS) 及び英国で実施された大規模疫学調査 (Million Women Study : MWS) の結果をもとに HRT (結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤又は結合型エストロゲン単独投与) における各種疾患の発生リスクについて注意喚起を行っている。

疾患	試験	投与薬剤等	標本数	対プラセボ群 又は非 HRT 群	95%CI	文献
乳癌	WHI	CEE+MPA	16,608	HR 1.24	1.01-1.54	20)
		CEE 単独 (子宮摘出女性)	10,739	HR 0.80	0.62-1.04	21)
	MWS	エストロゲン+プロゲステロゲン	1,084,110	RR 2.00	1.88-2.12	23)
		エストロゲン単独		RR 1.30	1.21-1.40	
冠動脈性 心疾患	WHI	CEE+MPA	16,608	HR 1.24	1.00-1.54	24)
		CEE+MPA 使用 1 年以内		HR 1.81	1.09-3.01	
		CEE 単独 (子宮摘出女性)	10,739	HR 0.91	0.75-1.12	22)
脳卒中	WHI	CEE+MPA	16,608	HR 1.31	1.02-1.68	25)
		CEE 単独 (子宮摘出女性)	10,739	HR 1.37	1.09-1.73	26)
認知症	WHIMS	CEE+MPA	4,532	HR 2.05	1.21-3.48	27)
		CEE 単独 (子宮摘出女性)	2,947	HR 1.49	0.83-2.66	28)
卵巣癌	WHI	CEE+MPA	16,608	HR 1.58	0.77-3.24	32)
胆嚢疾患	WHI	CEE+MPA	14,203	HR 1.59	1.28-1.97	33)
		CEE 単独 (子宮摘出女性)	8,376	HR 1.67	1.35-2.06	

CEE : 結合型エストロゲン、MPA : メドロキシプロゲステロン酢酸塩

HR : ハザード比、RR : 相対危険度、95%CI : 95%信頼区間

15.1.8 黄体・卵胞ホルモン配合剤に共通の記載事項である。

合成女性ホルモンの長期投与によって肝癌を発生したとの報告がみられる。

## (2) 非臨床使用に基づく情報

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

実験動物にエストロゲンを皮下投与 (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。

(解説)

国内のエストラジオール製剤の「注意事項等情報」をもとに記載した。エストラジオール製剤に共通の注意事項である。

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>34)</sup>

卵巣摘出ラットに、E<sub>2</sub>+NETA 混合液 (E<sub>2</sub> : 30、150、750+NETA : 60、300、1500μg/kg) を単回皮下投与し、中枢神経系、呼吸系に対する作用を検討した結果、影響は認められなかった。

卵巣摘出カニクイザルに製剤 (9、27、108cm<sup>2</sup>/head) を単回貼付して心血管系に対する作用を検討した結果、108cm<sup>2</sup>/head で心拍数の一過性の増加傾向が認められた以外、影響は認められなかった。

卵巣摘出カニクイザルに製剤 (0.56、1.13、2.25、9cm<sup>2</sup>/head) を4週間及び39週間反復貼付し、血液凝固系、脂質代謝系への作用を検討した結果、血液凝固系に影響は認められず、脂質代謝系では総コレステロール、リン脂質等に弱い用量依存的な低下傾向を示したが、トリグリセリドに影響は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験 (ラット、ウサギ、サル)<sup>35)</sup>

ラット、ウサギ及び卵巣摘出カニクイザルに製剤 (29、87、108cm<sup>2</sup>/head) を単回貼付した結果、死亡は認められなかった。また、ウサギでは投与の初期に体重減少が認められ、カニクイザルでは摂餌量の減少と一部可逆的な変化が認められたが、いずれにも一般状態の変化や組織学的な変化は認められなかった。

#### (2) 反復投与毒性試験 (ラット、サル)<sup>36)</sup>

動物種	投与経路 (期間)	投与量		結果
雄ラット	経皮* 経口 (4W)	製剤 : 0.4、1.29、3.2cm <sup>2</sup> 懸濁液 : E <sub>2</sub> : 1+NETA : 2mg/kg/日		E <sub>2</sub> の作用によると考えられる臨床パラメータの変化や肝臓、乳腺、子宮、膣、胸腺、下垂体等における病理組織学的変化が認められた。
卵巣摘出ラット	皮下 (4W)	E <sub>2</sub> (μg/kg/日)	NETA (μg/kg/日)	卵巣摘出による影響の軽減作用が認められた他、E <sub>2</sub> の作用によると考えられる臨床パラメータの変化や、下垂体、子宮、乳腺、骨髄、腎臓、肝臓、胸腺等における病理組織学的変化が認められた。NETA 併用投与による影響は、性周期に伴って認められる変化と同様の膣の異常角化像と粘膜固有層における好酸球の増加が認められた。 無毒性量 (E <sub>2</sub> : 1.5+NETA : 3.0μg/kg/日)
		1.5	3.0	
		15	30	
		150	300	
卵巣摘出ラット	皮下 (52W)	E <sub>2</sub> (μg/kg/日)	NETA (μg/kg/日)	卵巣摘出による影響の軽減作用が認められた他、E <sub>2</sub> の作用によると考えられる臨床パラメータの変化や、下垂体、乳腺、腎臓、副腎等における病理組織学的変化が認められた。NETA 投与に起因した毒性所見は認められず、E <sub>2</sub> とNETAの併用投与による新たな毒性所見も認められなかった。 無毒性量 (E <sub>2</sub> : 0.6+NETA : 1.2μg/kg/日)
		0.6	1.2	
		3.0	6.0	
		15	30	
卵巣摘出カニクイザル	経皮* (4W)	製剤 : 0.56、1.13、2.25、9cm <sup>2</sup>		卵巣摘出による影響の軽減作用が認められた他、特記すべき所見は認められなかった。但し、9cm <sup>2</sup> 群では総コレステロールとリン脂質が生理的な変動範囲を超えて減少した。NETA 併用投与による影響としては、子宮で期待される併用効果 (月経期、黄体期又は妊娠期に類似した組織像) が認められた。 無毒性量 (E <sub>2</sub> : 0.155+NETA : 0.675mg/head)
	卵巣摘出カニクイザル	経皮* (39W)		

\* : 3~4日間隔で貼り替え

### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>37)</sup>

#### 1) 交配前投与試験（ラット）

ラットに（E<sub>2</sub> : 0.2、1、5+NETA : 0.4、2、10μg/kg/日）を交配開始前2週間及び交尾確認前日まで皮下投与した結果、母体重の減少（無毒性量 : E<sub>2</sub> 1+NETA 2μg/kg/日）、性周期の延長、発情回数の減少、及び受胎率の減少傾向、黄体数の減少傾向並びに交尾所要日数の短縮あるいは短縮傾向（無毒性量 : E<sub>2</sub> 0.2+NETA 0.4μg/kg/日）が認められた。初期胚の発生に及ぼす影響については、被験物質投与の影響は認められなかった（無毒性量 : E<sub>2</sub> 5+NETA 10μg/kg/日）。

NETA 併用投与による影響は認められなかった。また、7週間の休薬により、速やかな回復性を示した。

#### 2) 妊娠初期投与試験（ラット）

ラットに（E<sub>2</sub> : 0.2、1、5+NETA : 0.4、2、10μg/kg/日）を妊娠0～6日に皮下投与した結果、母動物では体重と摂餌量の減少並びに不妊（無毒性量 : E<sub>2</sub> 0.2+NETA 0.4μg/kg/日）が認められ、初期胚の発生に及ぼす影響では黄体数と着床数の減少、未着床率の増加、死亡胚率の増加及び生存胚数の減少（無毒性量 : E<sub>2</sub> 0.2+NETA 0.4μg/kg/日）が認められた。NETA 併用投与による影響は認められなかった。

#### 3) 胚・胎児発生への影響（ラット、ウサギ）

ラットに（E<sub>2</sub> : 12.5、25、50+NETA : 25、50、100μg/kg/日）を妊娠6～17日皮下投与した結果、膣からの出血、体重の増加抑制、摂餌量の減少、全胚吸収、総胎児死亡率の増加、生存胎児数の減少、着床数の減少及び未着床率の増加が認められた（無毒性量 : E<sub>2</sub> 12.5+NETA 25μg/kg/日）。しかし、催奇形作用はいずれの群においても認められなかった。また、NETA 併用投与による影響は認められなかった。

ウサギに製剤（0.04、0.09、0.18cm<sup>2</sup>/head）を3日に1回の頻度で貼り替えて妊娠6～18日に反復貼付した結果、膣からの出血、体重及び摂餌量の減少、全胚吸収と総胎児死亡率及び早期吸収胚率の増加、生存胎児数の減少、未着床率の増加あるいは増加傾向が認められた（無毒性量 : 0.04cm<sup>2</sup>/head）。しかし、催奇形作用はいずれの群においても認められなかった。また、NETA 併用投与による影響は認められなかった。

### (6) 局所刺激性試験<sup>38)</sup>

#### 1) 一次刺激試験（ウサギ）

ウサギの背部皮膚（健全皮膚と損傷皮膚）に、製剤（9cm<sup>2</sup>/head）を24時間貼付し、除去後の皮膚反応を Draize らの基準に従って評価した結果、健全皮膚及び損傷皮膚ではごく軽度の紅斑が認められ、「弱い刺激物」と評価された。

#### 2) 累積刺激性試験（ウサギ）

ウサギの背部皮膚（健全皮膚と損傷皮膚）に、製剤（9cm<sup>2</sup>/head）を3～4日間隔で貼り替えて同一部位に4週間反復貼付し、Draize らの基準に従って評価した結果、初回貼付の72時間後に健全皮膚と損傷皮膚共にごく軽度の紅斑が認められたが、貼付開始7日以降の皮膚反応は増強し、「中等度刺激物」と評価された。

ウサギの耳介（健全皮膚と損傷皮膚）に、製剤（7.2cm<sup>2</sup>/head）を3～4日間隔で貼付場所を変更しながら4週間反復貼付した結果では、貼付剤除去の3～4時間後に中等度の紅斑が認められたものの、全例で浮腫は認められず、製剤除去後3～4日で回復する可逆的な変化であった。

### (7) その他の特殊毒性<sup>39)</sup>

#### 1) 皮膚感作性試験（モルモット）

モルモットの背部皮膚に製剤（3.6cm<sup>2</sup>/head）及びプラセボパッチ（3.6cm<sup>2</sup>/head）を貼付して検討した結果、製剤及びプラセボパッチに皮膚感作性は認められなかった。

モルモットの背部皮膚に製剤（9cm<sup>2</sup>/head）及びプラセボパッチ（9cm<sup>2</sup>/head）を貼付して検討した結果、光照射による有意な皮膚反応は見られず、製剤及びプラセボパッチに皮膚光感作性は認められなかった。

## 2) 光毒性試験（ウサギ）

ウサギの背部皮膚に製剤（9cm<sup>2</sup>/head）及びプラセボパッチ（9cm<sup>2</sup>/head）を貼付して検討した結果、貼付部位にはいずれも紅斑及び浮腫は認められず、製剤及びプラセボパッチに光毒性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）  
有効成分：エストラジオール：該当しない  
酢酸ノルエチステロン：該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：36 カ月

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり  
くすりのしおり：あり  
その他の患者向け資料：患者指導箋「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当なし  
同 効 薬：（エストラジオールとして）エストラジオール、結合型エストロゲン、エストリオール  
（酢酸ノルエチステロンとして）プロゲステロン  
先発医薬品名：該当しない  
一物二名称の製品名：該当しない

### 7. 国際誕生年月日

1998年3月6日（スウェーデン）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
メノエイド コンビ®パッチ	2008年10月16日	22000AMX02367000	2008年12月12日	2009年2月5日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2016年6月24日  
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年：2008年10月16日～2014年10月15日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
メノエイド コンビ®パッチ	2482800S1026	2482800S1026	118933902	620008569

14. 保険給付上の注意

該当しない

# X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 久光製薬社内資料. メノエイドコンビ®パッチ承認時評価資料, 第 I 相臨床試験 (皮膚刺激性及び光毒性試験) (2008 年 10 月 16 日承認、CTD2.7.6.2.6) .
- 2) 久光製薬社内資料. メノエイドコンビ®パッチ承認時評価資料, 第 II 相臨床試験 (プラセボ対照二重盲検比較試験) (2008 年 10 月 16 日承認、CTD2.7.6.2.7) .
- 3) 久光製薬社内資料. メノエイドコンビ®パッチ承認時評価資料, 第 III 相臨床試験 (実薬対照非盲検比較試験) (2008 年 10 月 16 日承認、CTD2.7.6.2.8) .
- 4) 久光製薬社内資料. メノエイドコンビ®パッチ承認時評価資料, 第 I 相臨床試験 (単回投与試験) (2008 年 10 月 16 日承認、CTD2.7.2.2) .
- 5) 久光製薬社内資料. メノエイドコンビ®パッチ承認時評価資料, 第 I 相臨床試験 (反復投与試験) (2008 年 10 月 16 日承認、CTD2.7.2.2) .
- 6) 久光製薬社内資料. メノエイドコンビ®パッチ承認時評価資料, 第 II 相臨床試験 (一般臨床オープン試験) (2008 年 10 月 16 日承認、CTD2.7.6.2.16) .
- 7) 久光製薬社内資料. メノエイドコンビ®パッチ承認時評価資料, 薬効薬理試験 (子宮内膜に対する作用) (2008 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.2.2) .
- 8) 青野敏博 ほか: 更年期外来診療プラクティス 第 1 版. 医学書院; 1996. p. 36.
- 9) 久光製薬社内資料. メノエイドコンビ®パッチ承認時評価資料, 薬物動態試験 (血漿蛋白結合率、組織への移行性、排泄試験) (2008 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.4.4、2.6.4.6、2.7.2.2) .
- 10) 本庄英雄: 日本臨床 1979; 37(6): 1186-92.
- 11) Singh H, et al.: Am J Obstet Gynecol 1979; 135(3): 409-14. (PMID: 484634)
- 12) Stanczyk FZ, et al.: Contraception 1990; 42(1): 67-96. (PMID: 2143719)
- 13) Braselton WE, et al.: J Steroid Biochem 1977; 8(1): 9-18. (PMID: 853745)
- 14) 中山徹也 ほか: 産科と婦人科 1973; 40(5): 635-42.
- 15) 安田佳子 ほか: 医学のあゆみ 1976; 98(8): 537-8.
- 16) 安田佳子 ほか: 医学のあゆみ 1976; 99(8): 611-2.
- 17) 守 隆夫: 医学のあゆみ 1975; 95(11): 599-602.
- 18) Takasugi N, et al.: J Natl Cancer Inst 1964; 33: 855-65. (PMID: 14231158)
- 19) Grady D, et al.: Obstet Gynecol 1995; 85(2): 304-13. (PMID: 7824251)
- 20) Chlebowski RT, et al.: JAMA 2003; 289(24): 3243-53. (PMID: 12824205)
- 21) Stefanick ML, et al.: JAMA 2006; 295(14): 1647-57. (PMID: 16609086)
- 22) Anderson GL, et al.: JAMA 2004; 291(14): 1701-12. (PMID: 15082697)
- 23) Beral V, et al.: Lancet 2003; 362(9382): 419-27. (PMID: 12927427)
- 24) Manson JE, et al.: N Engl J Med 2003; 349(6): 523-34. (PMID: 12904517)
- 25) Wassertheil-Smoller S, et al.: JAMA 2003; 289(20): 2673-84. (PMID: 12771114)
- 26) Hendrix SL, et al.: Circulation 2006; 113(20): 2425-34. (PMID: 16702472)
- 27) Shumaker SA, et al.: JAMA 2003; 289(20): 2651-62. (PMID: 12771112)
- 28) Shumaker SA, et al.: JAMA 2004; 291(24): 2947-58. (PMID: 15213206)
- 29) Rodriguez C, et al.: JAMA 2001; 285(11): 1460-5. (PMID: 11255422)
- 30) Lacey JV Jr, et al.: JAMA 2002; 288(3): 334-41. (PMID: 12117398)
- 31) Beral V, et al.: Lancet 2007; 369(9574): 1703-10. (PMID: 17512855)
- 32) Anderson GL, et al.: JAMA 2003; 290(13): 1739-48. (PMID: 14519708)
- 33) Cirillo DJ, et al.: JAMA 2005; 293(3): 330-9. (PMID: 15657326)
- 34) 久光製薬社内資料. メノエイドコンビ®パッチ承認時評価資料, 安全性薬理試験 (2008 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.2.4) .
- 35) 久光製薬社内資料. メノエイドコンビ®パッチ承認時評価資料, 単回投与毒性試験 (2008 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.6.2) .
- 36) 久光製薬社内資料. メノエイドコンビ®パッチ承認時評価資料, 反復投与毒性試験 (2008 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.6.3) .
- 37) 久光製薬社内資料. メノエイドコンビ®パッチ承認時評価資料, 生殖発生毒性試験 (2008 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.6.6) .
- 38) 久光製薬社内資料. メノエイドコンビ®パッチ承認時評価資料, 局所刺激性試験 (2008 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.6.7) .

39) 久光製薬社内資料. メノエイドコンビ®パッチ承認時評価資料, その他の毒性試験 (2008年10月16日承認、CTD2.6.6.8) .

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、アメリカなど6カ国以上の国で販売されている。  
海外での承認状況は以下のとおりである。(2024年1月時点)

国名	米国
販売名	CombiPatch®
剤形	transdermal patch
販売企業名	Noven Pharmaceuticals, Inc.
規格・用量	System Size : 9 cm <sup>2</sup> round estradiol : 0.62 mg (0.05mg/24hr) norethindrone acetate : 2.70mg (0.14mg/24hr)  System Size : 16 cm <sup>2</sup> round estradiol : 0.51 mg (0.05mg/24hr) norethindrone acetate : 4.80 mg (0.25mg/24hr)
承認年	1998年
効能又は効果	<b>INDICATIONS AND USAGE</b> CombiPatch is indicated in a woman with a uterus for: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment of moderate to severe vasomotor symptoms due to menopause.</li> <li>• Treatment of moderate to severe symptoms of vulvar and vaginal atrophy due to menopause. When prescribing solely for the treatment of symptoms of vulvar and vaginal atrophy, topical vaginal products should be considered.</li> <li>• Treatment of hypoestrogenism due to hypogonadism, castration, or primary ovarian failure.</li> </ul>
用法及び用量	<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> Generally, when estrogen therapy is prescribed for a postmenopausal woman with a uterus, a progestin should be considered to reduce the risk of endometrial cancer. A woman without a uterus generally does not need a progestin. In some cases, however, hysterectomized women with a history of endometriosis may need a progestin. Use of estrogen-alone or in combination with a progestin, should be with the lowest effective dose and for the shortest duration consistent with treatment goals and risks for the individual woman. Postmenopausal women should be reevaluated periodically as clinically appropriate to determine whether treatment is still necessary. Adequate diagnostic measures, such as directed or random endometrial sampling, when indicated, should be undertaken to rule out malignancy in a postmenopausal woman with a uterus with undiagnosed persistent or recurring abnormal genital bleeding.  <b>Initiation of Therapy</b> Patients should be started at the lowest dose. Estrogens with or without progestins should be prescribed at the lowest effective doses and for the shortest duration consistent with treatment goals and risks for the individual woman. The lowest effective dose of CombiPatch has not been determined in clinical trials. Women not currently using continuous estrogen or combination estrogen plus progestin therapy may start therapy with CombiPatch at any time. However, women currently using continuous estrogen or combination estrogen plus progestin therapy should complete the current cycle of therapy, before initiating CombiPatch therapy. Women often experience withdrawal bleeding at the completion of the cycle. The first day of this bleeding would be an appropriate time to begin CombiPatch therapy.  <b>Therapeutic Regimens</b> Combination estrogen plus progestin regimens are indicated for women with an intact uterus. Two CombiPatch (estradiol/NETA) transdermal delivery systems are available: 0.05 mg estradiol with 0.14 mg NETA per day (9 cm <sup>2</sup> ) and 0.05 mg estradiol with 0.25 mg NETA per day (16 cm <sup>2</sup> ). The lowest effective dose should be used. For all regimens, women should be reevaluated at 3-to 6-month intervals to determine if changes in hormone therapy or if continued hormone therapy is appropriate.

用法及び用量	<p><i>Continuous Combined Regimen</i> CombiPatch 0.05 mg estradiol/0.14 mg NETA per day (9 cm<sup>2</sup>) matrix transdermal system is used for continuous uninterrupted treatment applied twice weekly on the lower abdomen. A new system should be applied to the skin every 3 to 4 days (twice weekly) during a 28-day cycle. Additionally, a dose of 0.05 mg estradiol/0.25 mg NETA (16 cm<sup>2</sup> system) is available if a greater progestin dose is desired. Irregular bleeding may occur particularly in the first six months, but generally decreases with time, and often to an amenorrheic state.</p> <p><i>Continuous Sequential Regimen</i> CombiPatch can be applied as a sequential regimen in combination with an estradiol-only transdermal delivery system. In this treatment regimen, a 0.05 mg per day (nominal delivery rate) estradiol transdermal system (Vivelle-Dot®) is worn for the first 14 days of a 28-day cycle, replacing the system every 3 to 4 days (twice weekly) according to product directions. For the remaining 14 days of the 28-day cycle, CombiPatch 0.05 mg estradiol/0.14 mg NETA per day (9 cm<sup>2</sup>) transdermal system should be worn continuously on the lower abdomen. The CombiPatch system should be replaced every 3 to 4 days (twice weekly) during this 14-day period in the 28-day cycle. Additionally, a dose of 0.05 mg estradiol/0.25 mg NETA (16 cm<sup>2</sup> system) is available if a greater progestin dose is desired. Women should be advised that monthly withdrawal bleeding often occurs.</p> <p><b>Application of the System</b> <i>Site Selection</i> CombiPatch should be placed on a smooth (fold-free), clean, dry area of the skin on the lower abdomen. <b>CombiPatch should not be applied to or near the breasts.</b> The area selected should not be oily (which can impair adherence of the system), damaged, or irritated. The waistline should be avoided, since tight clothing may rub the system off or modify drug delivery. The sites of application must be rotated, with an interval of at least one week allowed between applications to the same site.</p> <p><i>Application</i> After opening the pouch, remove 1 side of the protective liner, taking care not to touch the adhesive part of the transdermal delivery system with the fingers. Immediately apply the transdermal delivery system to a smooth (fold-free) area of skin on the lower abdomen. Remove the second side of the protective liner and press the system firmly in place with the hand for at least 10 seconds, making sure there is good contact, especially around the edges. Care should be taken that the system does not become dislodged during bathing and other activities. If a system should fall off, the same system may be reapplied to another area of the lower abdomen. If necessary, a new transdermal system may be applied, in which case, the original treatment schedule should be continued. <b>Only 1 system should be worn at any 1 time during the 3-to 4-day dosing interval.</b> Once in place, the transdermal system should not be exposed to the sun for prolonged periods of time.</p> <p><i>Removal of the System</i> Removal of the system should be done carefully and slowly to avoid irritation of the skin. Should any adhesive remain on the skin after removal of the system, allow the area to dry for 15 minutes. Then gently rub the area with an oil-based cream or lotion to remove the adhesive residue.</p>
--------	---

国名	販売名
オーストラリア	Estalis®
ブラジル	Estalis®
カナダ	Estalis®
スイス	Estalis®
南アフリカ	Estalis®

注) Estalis®については、ライセンス関係のない企業が販売している。

本邦における添付文書の「4.効能又は効果」、「6.用法及び用量」は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 効能又は効果

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

#### 6. 用法及び用量

通常、成人に対し、メノエイドコンビパッチ 1 枚を 3～4 日ごとに 1 回（週 2 回）下腹部に貼付する。

## 2. 海外における臨床支援情報

### 1. 妊婦に関する海外情報

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

FDA（米国添付文書）及びオーストラリア分類（estradiol、norethisterone）を列記する。但し、本邦記載とは異なるので注意すること。

◇本邦における「注意事項等情報」「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項

#### 9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないこと。卵胞ホルモン剤であるジェチルスチルベストロールを妊娠動物（マウス）あるいは妊婦に投与したとき、出生児に生殖器系臓器の異常が報告されている。エストラジオールのヒトにおける催奇形性の報告はないが、妊娠動物（ラット）への投与によって児の生殖器系臓器に異常が起こることが報告されている。ヒトにおいて、妊娠中の女性ホルモン剤（経口避妊薬等）投与によって児の先天性異常（先天性心臓奇形及び四肢欠損症）のリスク増加の報告がある。黄体ホルモン剤を妊娠初期・中期に投与した場合、女子胎児の外性器の男性化又は男子胎児の女性化が起こることがある。黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている。[2.7 参照]

9.5.2 卵胞ホルモン剤を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後脛上皮及び子宮内膜の癌性変性を示唆する結果が報告されている<sup>15)</sup>、<sup>16)</sup>。新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後脛上皮の癌性変性を認めたとの報告がある<sup>17)</sup>。

#### 9.6 授乳婦

使用しないこと。乳汁中に移行する可能性がある。[2.7 参照]

◇米国の同成分貼付剤（CombiPatch® : (estradiol/norethindrone acetate transdermal system)）の添付文書（2017年11月1日）：（FDA, FDA-Approved Drugs, <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/020870s023lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020870s023lbl.pdf)>, 2024年1月23日アクセス）

#### F. Pregnancy

CombiPatch should not be used during pregnancy. (See CONTRAINDICATIONS.) There appears to be little or no increased risk of birth defects in children born to women who have used estrogens and progestins as an oral contraceptive inadvertently during early pregnancy.

#### G. Nursing Mothers

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

◇オーストラリアの分類：An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy (2023年5月17日 database) (TGA, Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy,

< <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database> >, 2024年1月23日アクセス)

分類：Category B3 (estradiolとして検索した結果)

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

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

分類：Category D (norethisteroneとして検索した結果)

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

## 2. 小児等に関する海外情報

本邦における「注意事項等情報」「9.7 小児等」の項は設定されていない。

FDA (米国添付文書) を記載する。

◇米国の同成分貼付剤 (CombiPatch<sup>®</sup>: (estradiol/norethindrone acetate transdermal system)) の添付文書 (2017年11月1日): (FDA, FDA-Approved Drugs,

< [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/020870s023lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020870s023lbl.pdf) >, 2024年1月23日アクセス)

H. Pediatric Use

CombiPatch is not indicated in children. Clinical studies have not been conducted in the pediatric population.

## XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報  
該当資料なし

2. その他の関連資料

[製品患者指導箋：メノエイドコンビ®パッチ]

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

