

持続性卵胞ホルモン製剤

処方箋医薬品^注 **オバホルモンデポ[®]筋注5mg**

OVAHORMON DEPOT[®] INTRAMUSCULAR INJECTION

エストラジオールプロピオン酸エステル注射液

| | |
|-------|---------------|
| 承認番号 | 22100AMX01091 |
| 薬価収載 | 2009年9月 |
| 販売開始 | 1952年9月 |
| 再評価結果 | 1975年3月 |

貯 法：室温保存

使用期限：外箱等に表示

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

【禁 忌】 (次の患者には投与しないこと)

1. エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば、乳癌、子宮内膜癌)及びその疑いのある患者
[腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある.]
- * 2. 未治療の子宮内膜増殖症のある患者
[子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合があるため.]
3. 乳癌の既往歴のある患者
[乳癌が再発するおそれがある.]
4. 血栓性静脈炎、肺塞栓症又はその既往歴のある患者
[血液凝固能の亢進により、これらの症状が増悪することがある.]
5. 動脈性の血栓塞栓疾患 (例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中) 又はその既往歴のある患者 (「その他の注意」の項参照)
6. 重篤な肝障害のある患者
[代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある.]
7. 診断の確定していない異常性器出血のある患者
[出血が子宮内膜癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある.]

- (8) 糖尿病患者
[耐糖能が低下することがあるので、十分コントロールを行いながら投与すること.]
- (9) 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.]
- (10) 骨成長が終了していない可能性がある患者、思春期前の患者(「小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性に比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、本剤の投与にあたっては、患者に対し本剤のリスクとベネフィットについて十分な説明を行うとともに必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期投与を行わないこと(「その他の注意」の項参照)。
- * (2) 投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診(子宮を有する患者においては子宮内膜細胞診及び超音波検査による子宮内膜厚の測定を含む)を行い、投与開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診を行うこと。

3. 相互作用

【併用注意】(併用に注意すること)

| 薬 剤 名 等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|--------------------|
| 血糖降下剤 インスリン製剤、スルフォニル尿素系製剤、ビッグアナイド系製剤等 | 血糖降下剤の作用が减弱することがある。 血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。 | 卵胞ホルモン剤の血糖上昇作用による。 |

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない(再審査対象外)。

- (1) **重大な副作用** (頻度不明)
血栓症：卵胞ホルモン剤の長期連用により、血栓症が起こることが報告されているので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- (2) **その他の副作用**

| | 頻 度 不 明 |
|----------------------|----------------------------------|
| 過 敏 症 ^{注1)} | 過敏症状 |
| 子 宮 | 消退出血、不正出血、経血量変化等 |
| 乳 房 | 乳房痛、乳房緊満感等 |
| 電解質代謝 ^{注2)} | 特に大量継続投与により、高カルシウム血症、ナトリウムや体液の貯留 |
| 消 化 器 | 悪心、嘔吐、下痢等 |
| 精神神経系 ^{注1)} | 精神障害の再発 (精神障害の既往のある患者) |
| 皮 膚 | 多形性紅斑、出血性発疹、アレルギー性皮膚疹、痒疹、肝斑等 |
| 肝 臓 | 胆汁うっ滞性黄疸 |
| 投 与 部 位 | 疼痛、硬結 |
| そ の 他 | 頭痛、めまい、倦怠感、抑うつ |

注1) 発現した場合には投与を中止すること。

注2) 観察を十分に行い、発現した場合には適切な処置を行うこと。

【組成・性状】

| | |
|-------|------------------------------|
| 販 売 名 | オバホルモンデポ筋注5mg |
| 成分・含量 | 1管1mL中 エストラジオールプロピオン酸エステル5mg |
| 添 加 物 | 1管1mL中 安息香酸ベンジル0.2mL、ゴマ油適量 |
| 剤形・性状 | アンプル(無色～微黄色の澄明な油性注射液) |

【効能・効果】

無月経、月経周期異常(稀発月経、多発月経)、月経量異常(過少月経、過多月経)、月経困難症、機能性子宮出血、子宮發育不全症、卵巣欠落症状、更年期障害、不妊症

【用法・用量】

エストラジオールプロピオン酸エステルとして、通常成人1回1.0～10 mgを1週～1カ月ごとに筋肉内注射する。
なお、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 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.]
- (2) 術前又は長期臥床状態の患者
[血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなる可能性がある.]
- (3) 肝障害のある患者 (「禁忌」の項参照)
- (4) 子宮筋腫のある患者
[子宮筋腫の發育を促進するおそれがある.]
- (5) 子宮内膜症のある患者
[症状が増悪するおそれがある.]
- (6) 心疾患、腎疾患又はその既往歴のある患者
[ナトリウムや体液の貯留により、これらの症状が増悪するおそれがある.]
- (7) てんかん患者
[体液の貯留により、症状が増悪するおそれがある.]

5. 小児等への投与

骨成長が終了していない可能性がある患者、思春期前の患者には観察を十分に行い慎重に投与すること。

[骨端の早期閉鎖、性的早熟を来すおそれがある。]

6. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は筋肉内注射にのみ使用すること。

(2) 投与时

生理的月経の発現に障害を及ぼすような投与を避けること。

(3) 筋肉内注射時

筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- 1) 同一部位への反復注射は行わないこと。
特に乳児、幼児、小児には注意すること。
- 2) 神経走行部位を避けること。
- 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(4) その他

本品はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

7. その他の注意

(1) ホルモン補充療法 (HRT) と子宮内膜癌の危険性

卵胞ホルモン剤を長期間 (約1年以上) 使用した閉経期以降の女性では、子宮内膜癌になる危険性が対照群の女性と比較して高く、この危険性は、使用期間に相関して上昇し (1~5年間で2.8倍, 10年以上で9.5倍), 黄体ホルモン剤の併用により抑えられる (対照群の女性と比較して0.8倍) との疫学調査の結果が報告されている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²⁾。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^{3,4)}。

- 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⁵⁾。

(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⁶⁾。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³⁾。

(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⁷⁾。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^{3,8)}。

(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⁹⁾。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¹⁰⁾。

(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^{11~13)}。
- 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¹⁴⁾。

(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¹⁵⁾。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¹⁵⁾。

- 8) 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^{16,17)}。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¹⁸⁾。

【臨床成績】¹⁹⁾

卵巣摘出女性 (3例) に5mgを筋注したところ、血中E₂値は1~2日目に最高値に達し、4~6日目においても前値より高い値を持続した。E₁値も6日目まで比較的高値を示したが、E₃値には変動はみられなかった。FSH, LH値は片側卵巣摘出例の1例を除き抑制がみられた。

【薬効薬理】

1. 卵胞ホルモンは雌性動物の性器系を发育させるとともに、第二次性徴の発現に関与し^{20,21)}、次の作用を示す。
 - (1) 去勢又は幼若動物において発情作用を示し、腔粘膜細胞の角化現象を起こさせる^{21,22)}。
 - (2) 子宮内膜を増殖させ筋層の肥大を促す^{20,21,23)}。
 - (3) 脳下垂体性ゴナドトロピンの分泌を抑制する^{24,25)}。
 - (4) 乳管发育を促進する^{21,26)}。
2. エストラジオールプロピオン酸エステルは、生体内での分解排泄が遅く、その作用は1~2週間持続する (去勢、更年期後女性^{27,28)})。

【有効成分に関する理化学的知見】

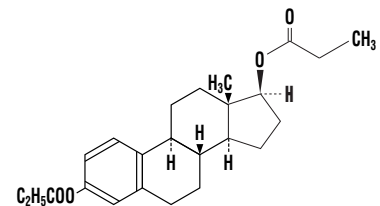
一般名: エストラジオールプロピオン酸エステル

Estradiol Dipropionate [JAN]

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

分子式: C₂₄H₃₂O₄

化学構造式:



分子量: 384.51

融点: 104~109°C

性状: 白色~微灰白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

アセトン又は1,4-ジオキサンに溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、メタノール又はゴマ油に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

オバホルモンデポー筋注 5mg：10管

【主要文献】

- 1) Grady, D. et al. : Obstet. Gynecol., **85** : 304, 1995
- 2) Chlebowski, R.T. et al. : JAMA, **289** : 3243, 2003
- 3) Anderson, G.L. et al. : JAMA, **291** : 1701, 2004
- 4) Stefanick, M.L. et al. : JAMA, **295** : 1647, 2006
- 5) Beral, V. et al. : Lancet, **362** : 419, 2003
- 6) Manson, J.E. et al. : New Engl. J. Med., **349** : 523, 2003
- 7) Wassertheil-Smoller, S. et al. : JAMA, **289** : 2673, 2003
- 8) Hendrix, S.L. et al. : Circulation, **113** : 2425, 2006
- 9) Shumaker, S.A. et al. : JAMA, **289** : 2651, 2003
- 10) Shumaker, S.A. et al. : JAMA, **291** : 2947, 2004
- 11) Rodriguez, C. et al. : JAMA, **285** : 1460, 2001
- 12) Lacey, J.V. Jr. et al. : JAMA, **288** : 334, 2002
- 13) Beral, V. et al. : Lancet, **369** : 1703, 2007
- 14) Anderson, G.L. et al. : JAMA, **290** : 1739, 2003
- 15) Cirillo, D.J. et al. : JAMA, **293** : 330, 2005
- 16) 安田佳子 他：医学のあゆみ, **98** : 537, 1976
- 17) 安田佳子 他：医学のあゆみ, **99** : 611, 1976
- 18) 守 隆 夫：医学のあゆみ, **95** : 599, 1975
- 19) 高橋 諄 他：日本産科婦人科学会雑誌, **31** : 615, 1979
- 20) 加藤 順 三 他：ホルモンと臨床, **23** (増刊) : 196, 1975
- 21) 梅原千治 他：ステロイドホルモンⅢ 卵胞ホルモン, P.55 (南江堂 1971)
- 22) Allen, E. et al. : JAMA, **81** : 819, 1923
- 23) 相沢 義雄：臨床薬理学大系第12巻 ホルモン, P.63 (中山書店 1966)
- 24) 神岡 順次：北関東医学, **19** : 96, 1969
- 25) 倉智 敬一：現代産科婦人科学大系第4巻B 基礎内分泌Ⅱ, P.429 (中山書店 1971)
- 26) 石郷岡 隆：弘前医学, **11** : 537, 1960
- 27) 安藤 晴弘：ホルモンと臨床, **2** : 11, 1954
- 28) Vogel, M. et al. : Am. J. Obst. & Gynec., **58** : 147, 1949

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

あすか製薬株式会社 くすり相談室
〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号
TEL 0120-848-339
FAX 03-5484-8358

製造販売元

あすか製薬株式会社

東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

武田薬品工業株式会社

大阪市中央区道修町四丁目1番1号