

男性ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤
(水性結晶浮遊剤)

処方箋医薬品^(注)

ボセルモン[®]水懸注

BOTHERMON[®] AQUEOUS SUSPENSION

承認番号	22100AMX00791
薬価収載	2009年9月
販売開始	1953年4月
再評価結果	1993年9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を促すことがある.]
- 8. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

- (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) 癌の骨転移のある患者
[高カルシウム血症があらわれるおそれがある.]
- (8) 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.]
- (9) 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つつ投与すること.]
- (10) 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.]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、男性に対する適応は認められていない。したがって、男性に対する注意は記載していない。
- (2) 外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、本剤の投与にあたっては、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)。
- * (3) 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。
- (4) 投与する場合には、変声の可能性のあることを告げておき、投与に際しては観察を十分に行い、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、ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱することがある。 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：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。

【組成・性状】

販 売 名	ボセルモン水懸注
成分・含量	1管1mL中 テストステロン4.76mg, エストラジオール0.24mg
添 加 物	1管1mL中 カルメロースナトリウム2mg, ポリソルベート80 0.5mg, pH調節剤, 等張化剤
剤形・性状	アンプル(白色の水懸濁注射液)
pH	5.5~8.0
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

更年期障害

【用法・用量】

通常、1日1回又は隔日に1回1~2mLを筋肉内注射又は皮下注射する。

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、乳癌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
[子宮筋腫の発育を促進するおそれがある.]

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^(注1)	過敏症状
肝臓 ^(注2)	肝機能異常
電解質代謝 ^(注3)	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
内分泌 ^(注4)	子宮 月経異常、消退出血、不正出血、経血量変化等 乳房 乳房痛、乳房緊満感、乳房腫脹等 その他 回復しがたい嗄声・多毛、陰核肥大、性欲亢進
精神神経系	多幸感
皮膚	痤瘡、色素沈着、脱毛、皮膚色調の変化(紅斑等)等
投与部位	発赤、腫脹、疼痛
その他	頭痛

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、発現した場合には休薬等適切な処置を行うこと。
 注3) 観察を十分に行い、発現した場合には減量又は休薬等適切な処置を行うこと。
 注4) 観察を十分に行い、発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。
 [女性胎児の男性化を起こすことがある.]

6. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は静脈内には投与しないこと。

(2) 調製方法

本剤は用時振盪し、均一化させて使用すること。

(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) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。
 なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。
- 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プルであるが、アンプ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⁾。

【薬効薬理】¹⁹⁻²⁴⁾

男性ホルモンと卵胞ホルモンとを適当な比率に配合すると、それぞれのホルモンがもつ特有な作用の一部(例えば卵胞ホルモンの子宮等に対する作用,男性ホルモンの男性化作用等)は互いに抑制し合い,両ホルモンに共通した作用(例えば脳下垂体に対する抑制作用,蛋白同化作用等)は協力的に強められる。

【有効成分に関する理化学的知見】

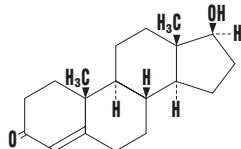
一般名：テストステロン

Testosterone [JAN]

化学名：17 β -Hydroxyandrost-4-en-3-one

分子式：C₁₉H₂₈O₂

化学構造式：



分子量：288.42

融点：153～157°C

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。エタノール(95)、1,4-ジオキサン又はクロロホルムに溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。光によって徐々に変化する。

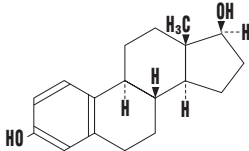
一般名：エストラジオール

Estradiol [JAN]

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

分子式：C₁₈H₂₄O₂

化学構造式：



分子量：272.38

融点：175～180°C

性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。1,4-ジオキサン又はN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。硫酸に溶ける。吸湿性である。

【包装】

ポセルモン水懸注：10管、50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) Hecht-Lucari, G. : Gynecologia, **140** : 169, 1955
- 20) Boschann, H. W. et al. : Ärztl. Wschr., **9** : 833, 1954
- 21) Greenblatt, R. B. et al. : J. Clin. Endocrinol., **10** : 1547, 1950
- 22) Pots, P. : Ärztl. Wschr., **8** : 1194, 1953
- 23) Ufer, J. : Geburtsh. Frauenhk., **14** : 650, 1954
- 24) Salmon, U. J. : Progress Gynec., **2** : 284, 1950

【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

大阪府中央区道修町四丁目1番1号