

(新聞発表用)

1	販売名	メノエイドコンビパッチ
2	一般名	エストラジオール／酢酸ノルエチステロン
3	申請者名	あすか製薬株式会社
4	成分・含量	1枚 (9 cm ²) 中 エストラジオール 0.62mg 含有 酢酸ノルエチステロン 2.70mg 含有
5	用法・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.
6	効能・効果	更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状 (Hot flush 及び発汗)
7	備考	本剤はエストラジオール及び酢酸ノルエチステロンを配合した経皮吸収型製剤である. 添付文書 (案) を別紙として添付



2008年x月 作成 (第1版)

 指定医薬品
 処方せん医薬品^{注)}

案

経皮吸収卵胞・黄体ホルモン製剤

メノエイド[®] コンビパッチ
 MENO AID[®] COMBIPATCH
 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

日本標準商品分類番号 87248

承認番号	薬価収載	販売開始

国際誕生日	1998年3月
-------	---------

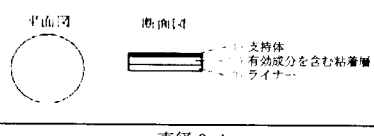
 貯 法：2～8℃保存
 使用期限：外箱等に表示

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

- エストロゲン依存性腫瘍(例えば乳癌、子宮内膜癌)及びその疑いのある患者
[腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある.]
- 乳癌の既往歴のある患者
[乳癌が再発することがある.]
- 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.]
- 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)
- 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 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.]
- 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.]
- ポルフィリン症の患者

【組成・性状】

販売名	メノエイドコンビパッチ
成分・含量	1枚(9cm ²)中 エストラジオール 0.62mg 酢酸ノルエチステロン 2.70mg
添加物 (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の添加物)	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溶液、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
剤形・性状	白色半透明の円形の経皮吸収型製剤
外形	 直径 3.4cm
識別コード	なし

【効能・効果】

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

【用法・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。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 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.]
 - 子宮内膜症のある患者
[症状が増悪するおそれがある.]
 - 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.]
 - 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
[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.]
 - 糖尿病の患者

[耐糖能を低下させるおそれがあるので十分管理を行いながら使用すること.]

- 片頭痛、てんかんの患者
[症状が増悪するおそれがある.]
- 肝障害のある患者
[症状が増悪するおそれがある.]
- 術前又は長期臥床状態の患者
[血液凝固能が進進され、心血管系の副作用の危険性が高くなる可能性がある.]
- 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

- 本剤は、子宮のない患者には使用しないこと。
- 外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、本剤の使用にあたっては、患者に対し本剤のリスクとベネフィットについて十分な説明を行うとともに必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期投与を行わないこと(「その他の注意」の項参照)。
- 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を行い、使用開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診(子宮を有する患者においては子宮内膜細胞診及び超音波検査による子宮内膜厚の測定を含む)を行うこと(「慎重投与」の項参照)。
- 貼付部位に皮膚症状(紅斑、痒疹、色素沈着等)を起こすことがある。このような場合には、貼付部位を変更すること。
- 本剤を使用しても効果が認められない場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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
抗てんかん剤 フェニバル [®] タール フェニトイン カルバマゼピ [®] ン メプロバ [®] メート フェル [®] ブ [®] タ [®] ン リファンピシ [®] ン HIV 逆転写酵素阻害剤 ネビ [®] ラ [®] ビ [®] ン エファ [®] ビ [®] レン [®] ツ プロテ [®] ア [®] ゼ [®] 阻 [®] 害 [®] 剤 リト [®] ナ [®] ビ [®] ル ネ [®] ル [®] フ [®] イ [®] ビ [®] ル セイ [®] ヨ [®] ト [®] キ [®] リ [®] ガ [®] (セ [®] 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コ [®] P-450 を誘導することによって、本剤の代謝を促進する。

4. 副作用

承認時までの国内臨床試験において、解析対象症例718例中439例(61.1%)に副作用が認められた。主な症状は、乳房緊満感90例(12.5%)、下腹部痛81例(11.3%)、乳房痛49例(6.8%)、帯下37例(5.2%)等であった。また、局所性の皮膚症状(貼付部位)が222例(30.9%)に認められ、主な症状は痒疹149例(20.8%)、発赤56例(7.8%)、皮膚炎50例(7.0%)等であった。本剤貼付によると考えられる主な臨床検査値の異常変動は、ヘモグロビン減少1.3%(9例/698例)、ヘマトクリット減少0.9%(6例/698例)等であった。

(1) 重大な副作用

- アナフィラキシー様症状(頻度不明): アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下等の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) 静脈血栓塞栓症, 血栓性静脈炎 (頻度不明): 静脈血栓塞栓症, 血栓性静脈炎があらわれることがあるので, 観察を十分にを行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満
皮膚 ²⁾ (貼付部位)	痒痒, 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, 外陰部痒痒感	子宮平滑筋腫
乳房	乳房緊満感, 乳房痛	乳頭痛	乳腺症, 乳房腫瘍
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	全身の痒痒, 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(GOT),ALT(GPT),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, フィブリンゲン上昇, トリグリセリド上昇, 総コレステロール上昇

注): このような症状を避けるため, 毎回貼付部位を変えることが望ましい。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。卵胞ホルモン剤であるジエチルスチルベストロールを妊娠動物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。また, 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。なお, 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未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) 授乳中の女性には投与しないこと。

[乳汁中に移行する可能性がある。]

7. 適用上の注意

(1) 貼付部位

- 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。
- 創傷面または湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。
- 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。

(2) 貼付時

- 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。
- 開封後速やかに貼付すること。
- 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 (「適用上の注意」の項 (1) 貼付部位 3) 及び (2) 貼付時 1) 参照)

- 4) 本剤を半分などに切って使用しないこと。

8. その他の注意

- (1) ホルモン補充療法 (HRT) と子宮内膜癌の危険性
卵胞ホルモン剤を長期間 (約 1 年以上) 使用した閉経期以降の女性では, 子宮内膜癌になる危険性が対照群の女性と比較して高く, この危険性は, 使用期間, 使用量に相関して上昇し (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, 12), 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 (ハザード比: 1.59), 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) 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。

- (9) 卵胞ホルモン剤を妊娠動物 (マウス) に投与した場合, 児の成長後腫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。また, 新生児 (マウス) に投与した場合, 児の成長後腫上皮の癌性変性を認めたとの報告がある。

(10) 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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁶⁾

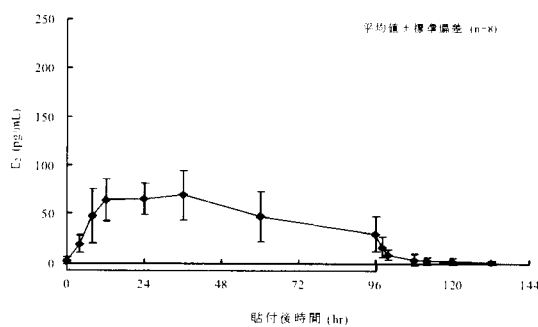
閉経後又は両側卵巣摘出後の健康女性8名に単回投与(96時間貼付)した際の血清中エストラジオール濃度は、貼付後4~8時間には上昇し、貼付後23.5時間でC_{max}に到達し、貼付後96時間(貼付終了時)までほぼ一定に維持された。除剤後24時間までに速やかに減少し、貼付前値に戻った。

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時間まではほぼ一定濃度が維持され、除剤後、徐々に減少した。

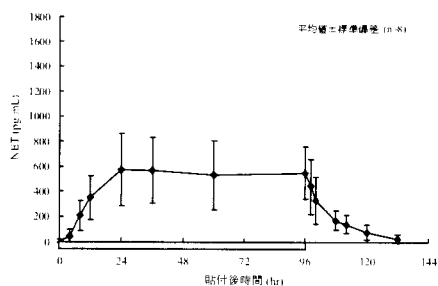
血清中薬物動態パラメータ

	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 _{0-192h} (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¹⁷⁾

閉経後又は両側卵巣摘出後の健康女性12名に反復投与(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_{max}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、35.0時間までにC_{max}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
I [日]	C _{max} (pg/mL)	127.2 ± 133.5	805.7 ± 760.7
	AUC _{0-72h} (pg·hr/mL)	4925.5 ± 3637.5	44846.5 ± 44680.6
	T _{max} (hr)	22.7 ± 14.1	35.0 ± 17.3
II [回]	C _{max} (pg/mL)	94.9 ± 86.1	773.1 ± 575.2
	AUC _{2h-336h} (pg·hr/mL)	4547.3 ± 5432.6	57424.0 ± 42392.6
	T _{max} (hr)	254.3 ± 6.9	276.0 ± 18.4

(Mean ± S. D., n=12)

(3) 第II相臨床試験¹⁸⁾

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11.55 pg/mL、投与8週後71.73 pg/mL、投与16週後(又は中止時)41.91 pg/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463.49 pg/mL、投与16週後(又は中止時)400.15 pg/mLであった。

【臨床成績】

1. 第II相臨床試験¹⁸⁾

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、プラセボと比較して有意に改善した。

2. 第III相臨床試験¹⁹⁾

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。

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 (Mean ± S. D.)			
		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

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見した症例はみられなかった。

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) (Mean ± S. D.)	例数	内膜厚 (mm) (Mean ± S. D.)
第III相臨床試験 (52週間)	364	2.93 ± 1.25	363	3.04 ± 1.54

【薬効薬理】

1. 薬理作用

子宮内膜に対する作用

卵巣摘出サルにエストラジオール50 µg/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 µg/日相当及び酢酸ノルエチステロン140 µg/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²⁰⁾。

2. 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、発汗など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。

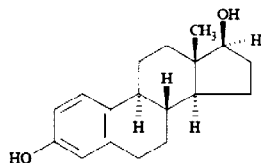
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エストラジオール

estradiol [JAN]

化学名：Estra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol

化学構造式：



分子式：C₁₈H₂₄O₂

分子量：272.38

融点：175～180°C

旋光度：[α]_D²⁰：+75～+82°（乾燥後，0.1g，1,4-ジオキサン，10mL，100mm）

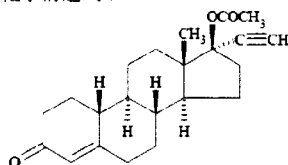
性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で，においはない，1,4-ジオキサン又はN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく，アセトンにやや溶けやすく，エタノール(95)にやや溶けにくく，ジエチルエーテルに溶けにくく，水にほとんど溶けない，硫酸に溶ける，吸湿性である。

一般名：酢酸ノルエチステロン

norethisterone acetate [JAN]

化学名：3-Oxo-19-nor-17α-pregn-4-en-20-yn-17-yl acetate

化学構造式：



分子式：C₂₂H₂₈O₃

分子量：340.46

融点：158～164°C

旋光度：[α]_D²⁰：-32～-38°（乾燥後，0.2g，1,4-ジオキサン，10mL，100mm）

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で，においはない，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けやすく，エタノール(95)又はジエチルエーテルにやや溶けやすく，水にほとんど溶けない。

【包装】

モノイドコンビパッチ：（分包品）24枚，48枚，96枚

【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) The Women's Health Initiative Steering Committee : JAMA, **291** : 1701, 2004.
- 4) Stefanick, M.L. et al. : JAMA, **295** : 1647, 2006.
- 5) Million Women Study Collaborators : 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) 社内資料（薬物動態試験：単回投与）
- 17) 社内資料（薬物動態試験：反復投与）
- 18) 社内資料（第II相臨床試験：プラセボ対照二重盲検比較試験）
- 19) 社内資料（第III相臨床試験：実薬対照非盲検比較試験）
- 20) 社内資料（薬効薬理：子宮内膜に対する作用）

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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 03-5484-8339 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

大阪市道修町四丁目1番1号