

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

使用上の注意改訂のお知らせ

経口エストラジオール製剤

エストラジオール錠

処方箋医薬品^{注)}

ジュリナ[®]錠 0.5mg

Julina tablets 0.5mg

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2022年3月

バイエル薬品株式会社

このたび、標記製品の「効能又は効果」及び「用法及び用量」に係る一部変更承認に伴い、「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」を下記のとおり改訂致しましたのでお知らせいたします。今後のご使用に際しまして、「使用上の注意」に十分ご留意くださいますようお願い申し上げます。

記

I. 改訂の概要

改訂項目	改訂概要
4.効能又は効果 6.用法及び用量	「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」及び「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」の効能又は効果、用法及び用量が承認されたことから追記しました。
2.禁忌	効能追加に伴い、効能又は効果に応じた注意事項の書き分けを行いました。また、「授乳婦」と「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」について項目番号を分けて記載しました。
5.効能又は効果に関連する注意	妊娠率や生産率に関する報告を踏まえ、追加効能に対する注意事項を設定しました。
7.用法及び用量に関連する注意	効能追加に伴い、効能又は効果に応じた注意事項の書き分けを行いました。また、「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」における注意事項を設定しました。

改訂項目	改訂概要
8.重要な基本的注意	<p>効能追加に伴い、効能又は効果に応じた注意事項の書き分けを行いました。また、追加効能に対する注意事項として、不妊治療に関する一般的注意、患者への説明について設定しました。</p>
9.特定の背景を有する患者に関する注意	<p>参照先の項目番号の記載整備と、「9.5 妊婦」の注意事項について項目番号を分けて記載しました。</p>
11.副作用 11.1 重大な副作用	<p>参照先の項目番号を記載整備しました。</p>
15.その他の注意	<p>項目番号等の記載整備及び追加効能における臨床的な情報を追記しました。</p>

II. 「効能又は効果」、「用法及び用量」改訂内容

改 訂 後	改 訂 前
<p>4.効能又は効果</p> <p>○更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状 血管運動神経症状(Hot flush 及び発汗)、腔萎縮症状</p> <p>○閉経後骨粗鬆症</p> <p>○生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整</p> <p>○凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期</p>	<p>4.効能又は効果</p> <p>○更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状 血管運動神経症状(Hot flush 及び発汗)、腔萎縮症状</p> <p>○閉経後骨粗鬆症</p>
<p>6.用法及び用量</p> <p>〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状〉 (省略)</p> <p>〈閉経後骨粗鬆症〉 (省略)</p> <p>〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉 通常、エストラジオールとして1日1回0.5又は1.0mgを21～28日間経口投与し、投与期間の後半に黄体ホルモン剤を併用する。</p> <p>〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉 通常、エストラジオールとして1日0.5～4.5mgを経口投与し、子宮内膜の十分な肥厚が得られた時点で、黄体ホルモン剤の併用を開始して、妊娠8週まで本剤の投与を継続する。なお、1回投与量は2.0mgを超えないこと。</p>	<p>6.用法及び用量</p> <p>〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状〉 (省略)</p> <p>〈閉経後骨粗鬆症〉 (省略)</p>

_____ : 下線部改訂箇所

III. 「使用上の注意」改訂内容

改 訂 後	改 訂 前
<p>2.禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>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。] [8.3、8.4参照]</p> <p>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。] [8.3、8.4参照]</p> <p>2.3 乳癌の既往歴のある患者[乳癌が再発するおそれがある。] [8.3参照]</p> <p>2.4(省略)</p> <p>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]</p>	<p>2.禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <p>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、8.3参照]</p> <p>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、8.3参照]</p> <p>2.3 乳癌の既往歴のある患者[乳癌が再発するおそれがある。] [8.2参照]</p> <p>2.4(省略)</p> <p>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 [15.1.4、15.1.5参照]</p> <p>2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性</p>

改訂後	改訂前
<p>2.6 <u>授乳婦 [9.6 参照]</u></p> <p>2.7(省略)</p> <p>2.8 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。] [8.3、8.4参照]</p> <p>2.9(省略)</p> <p><u>〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状、閉経後骨粗鬆症、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉</u></p> <p>2.10 <u>妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5.1 参照]</u></p>	<p>及び授乳婦 [9.5、9.6 参照]</p> <p>2.7(省略)</p> <p>2.8 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、8.3 参照]</p> <p>2.9(省略)</p>
<p>5.効能又は効果に関連する注意</p> <p><u>〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉</u></p> <p><u>妊娠率や生産率の報告を踏まえると、本剤を含む卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤の併用で調節卵巣刺激の開始時期の調整又はホルモン補充周期で凍結融解胚移植を行った場合は、開始時期の調整を行わない場合又は自然排卵周期で凍結融解胚移植を行った場合と比べて、妊娠率や生産率が低下する可能性があるため、このことを患者に説明した上で、本剤の投与の要否は、患者ごとに治療上の必要性及び危険性を考慮して慎重に判断すること。 [15.1.11、15.1.12 参照]</u></p>	<p>(記載なし)</p>
<p>7.用法及び用量に関連する注意</p> <p><u>〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状、閉経後骨粗鬆症〉</u></p> <p>7.1 子宮を有する女性に投与する場合は、子宮内膜癌予防の見地から黄体ホルモン剤の併用が原則である。 [15.1.1、15.1.10 参照]</p> <p>7.2(省略)</p> <p>〈閉経後骨粗鬆症〉</p> <p>7.3(省略)</p> <p><u>〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉</u></p> <p>7.4 <u>本剤の妊娠成立後の投与期間は、本剤投与により予想されるリスクと患者の状態を考慮して慎重に判断し、漫然と投与を継続せず、最長妊娠 10 週を超えないこと。</u></p>	<p>7.用法及び用量に関連する注意</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>7.1 子宮を有する女性に投与する場合は、子宮内膜癌予防の見地から黄体ホルモンの併用が原則である。 [15.1.1、15.1.2 参照]</p> <p>7.2(省略)</p> <p>〈閉経後骨粗鬆症〉</p> <p>7.3(省略)</p>

改訂後	改訂前
<p>8.重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1 本剤の服用により、血栓症があらわれることがあるので、(以下省略) 〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状、閉経後骨粗鬆症〉 8.2 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] 8.3 投与前に病歴、家族素因等の問診、(以下省略) 8.4 投与初期に性器出血が発現した場合、(以下省略) 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉 8.5 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。</p>	<p>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. 3 参照] 8.2 投与前に病歴、家族素因等の問診、(以下省略) 8.3 投与初期に性器出血が発現した場合、(以下省略) 8.4 本剤の服用により、血栓症があらわれることがあるので、(以下省略)</p>
<p>9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 子宮内膜症のある患者 症状が増悪するおそれがある。 [8. 3 参照] 9.1.2 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。 [8. 3 参照] 9.1.3～9.1.5 (省略) 9.1.6 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 症状を悪化させるおそれがある。 [8. 3 参照] 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可能性がある。 [8. 1、11. 1. 1 参照] 9.1.8～9.3.2 (省略) 9.5 妊婦 〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状、閉経後骨粗鬆症、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉</p>	<p>9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 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] 9.1.2 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。 [8. 2 参照] 9.1.3～9.1.5 (省略) 9.1.6 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 症状を悪化させるおそれがある。 [8. 2 参照] 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可能性がある。 [8. 4、11. 1. 1 参照] 9.1.8～9.3.2 (省略) 9.5 妊婦 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。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</p>

改訂後	改訂前
<p>9.5.1 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。[2.10 参照]</p> <p><効能共通></p> <p>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化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、児の成長後膈上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。</p> <p>9.6～9.8(省略)</p>	<p>皮及び子宮内膜の癌性変化を示唆する結果が報告されている。また新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後膈上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。[2.6 参照]</p> <p>9.6～9.8(省略)</p>
<p>11.副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎（いずれも頻度不明）</p> <p>[2.4、8.1、9.1.7 参照]</p>	<p>11.副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎（いずれも頻度不明）</p> <p>[2.4、8.4、9.1.7 参照]</p>
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1 (省略)</p> <p>15.1.2 HRT と乳癌の危険性</p> <p>(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、…（中略）…との報告がある^{3),4)}。[8.2 参照]</p> <p>(2) 英国における疫学調査（Million Women Study (MWS)）の結果、…（中略）…との報告がある⁵⁾。[8.2 参照]</p> <p>15.1.3 HRT と冠動脈性心疾患の危険性 (省略)</p> <p>15.1.4 HRT と脳卒中の危険性 (省略)</p> <p>15.1.5 HRT と認知症の危険性 (省略)</p> <p>15.1.6 HRT と卵巣癌の危険性 (省略)</p> <p>15.1.7 (省略)</p> <p>15.1.8 (省略)</p> <p>15.1.9 HRT と胆のう疾患の危険性 (省略)</p> <p>15.1.10 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状、閉経後骨粗鬆症における黄体ホルモン剤の併用投与については、以下のいずれかの方法で行うことが望ましい。[7.1 参照]</p> <p>(参考)</p> <p>(1) 持続的投与</p> <p><u>連続して本剤と黄体ホルモン剤を投与する。</u></p>	<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1 (省略)</p> <p>15.1.2 黄体ホルモン剤の併用投与については、以下のいずれかの方法で行うことが望ましい。[7.1 参照]</p> <p>(参考)</p> <p>(図 省略)</p> <p>15.1.3 HRT と乳癌の危険性</p> <p>(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、…（中略）…との報告がある^{3),4)}。[8.1 参照]</p> <p>(2) 英国における疫学調査（Million Women Study (MWS)）の結果、…（中略）…との報告がある⁵⁾。[8.1 参照]</p> <p>15.1.4 HRT と冠動脈性心疾患の危険性 (省略)</p> <p>15.1.5 HRT と脳卒中の危険性 (省略)</p> <p>15.1.6 HRT と認知症の危険性 (省略)</p> <p>15.1.7 HRT と卵巣癌の危険性 (省略)</p> <p>15.1.8 卵胞ホルモン剤の長期投与により、肝腫瘍が発生したとの報告がある。</p> <p>15.1.9 高用量の卵胞ホルモン剤の投与により、プロラクチン分泌性の下垂体腫瘍（プロラクチノーマ）が増大したとの報告がある。</p> <p>15.1.10 HRT と胆のう疾患の危険性 (省略)</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p>(2) 周期的投与 黄体ホルモン剤を併用して毎月 12～14 日間投与する。</p> <p>15.1.11 調節卵巣刺激の前周期に低用量黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤を投与した場合の生産率や継続妊娠率は、投与しなかった場合と比較して低かったとの報告がある¹⁶⁾。[5. 参照]</p> <p>15.1.12 ホルモン補充周期での凍結融解胚移植は自然排卵周期での凍結融解胚移植と比較して妊娠率及び生産率が低く、流産率が高かったとの報告がある¹⁷⁾。[5. 参照]</p>	

IV. 改訂理由

今回の改訂は、「効能又は効果」及び「用法及び用量」に係る一部変更承認(自主改訂扱い)によるものです。

● 「2. 禁忌」の項

- 効能追加に伴い、効能又は効果に応じた注意事項の書き分けを行いました。
- 2.1 項から 2.3 項、2.5 項、2.8 項については、参照先の項目番号が変更になったため、記載整備しました。
- 2.6 項は「授乳婦」に対する項とし、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」に対する項は 2.10 項として独立させました。2.10 項については、「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」の効能・効果において、妊娠成立後も黄体ホルモン剤に併用投与される場合があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は「既承認効能」及び「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」に限定した記載としました。

● 「5. 効能又は効果に関連する注意」の項

- 15.1.11 及び 15.1.12 項の妊娠率や生産率に関する報告を踏まえ、本剤投与の要否を患者ごとに慎重に判断し、患者に対する十分な説明を行うことを促すため、追加効能に対する注意事項を設定しました。

● 「7. 用法及び用量に関連する注意」の項

- 効能追加に伴い、効能又は効果に応じた注意事項の書き分けを行いました。
- 7.1 項の参照先の項目番号が変更になったため、記載整備しました。
- 生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果等を踏まえ、7.4 項に「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」の効能・効果における注意事項を設定しました。

● 「8. 重要な基本的注意」の項

- 効能追加に伴い、効能又は効果に応じた注意事項の書き分けを行いました。
- 8.1 項については、効能共通として設定し、項目番号を記載整備しました。
- 8.2 項、8.3 項、8.4 項については、追加効能は既承認効能と異なり、長期投与を前提とするものでないため、長期投与時の注意事項を既承認効能に限定し、項目番号を記載整備しました。
- 8.5 項については、追加効能に対する注意事項として、生殖補助医療に関する一般的注意、患者への説明について設定しました。

● 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項

- 9.1 項については、参照先の項目番号が変更になったため、記載整備しました。
- 9.5.1 項については、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」は「既承認効能」及び「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」において「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」は禁忌であることが明確になるよう、現行記載から注意事項を別の項目番号として独立させ、参照先と項目番号を記載整備しました。また、9.5.2 項については、現行記載の非臨床試験からの情報を別の項目番号として独立させ、「効能共通」の記載であることが明確になるようにしました。

● 「11. 副作用」の「11.1 重大な副作用」の項

- 11.1.1 項の参照先の項目番号が変更になったため、記載整備しました。

● 「15. その他の注意」の項

- 15.1.1 項から 15.1.9 項については、効能共通の注意事項であり、既承認効能に対する黄体ホルモン剤併用に関する注意を 15.1.10 項に移動したため、15.1.2 項から 15.1.9 項の項目番号を記載整備しました。
- 15.1.10 項については、既承認効能に対する注意事項であることが明確になるよう、効能に関する記載を追加しました。また、併用投与方法の参考として図を記載していましたが、文章に変更しました。
- 15.1.11 項については、GnRH アンタゴニスト法による調節卵巣刺激の前周期に低用量エストロゲン・プロゲスチン配合剤を投与した無作為化比較臨床試験 6 試験でのメタアナリシスでは、投与しなかった場合に比べ、生産率及び継続妊娠率が低かったと報告されており、生殖医療ガイドラインにおいて、エストロゲンやプロゲスチン、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合剤を投与しても生殖補助医療の治療成績は向上しないとされていることから設定しました。
引用文献：Farquhar C, et al. : Cochrane Database Syst Rev. 2017; 5: CD006109
- 15.1.12 項については、ホルモン補充周期での凍結融解胚移植は自然排卵周期での凍結融解胚移植と比較して妊娠率及び生産率が低く、流産率が高かったとの国内の報告があることから設定しました。
引用文献：Saito K, et al. : Hum Reprod. 2019; 34: 1567-1575

【保険給付上の注意】

今回追加された「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」及び「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」の効能又は効果については、本年 4 月に保険給付の対象となる見込みであり、それまでは保険給付対象外となります。

改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No. 307(2022年4月)に掲載される予定です。

最新の電子化された添付文書及び医薬品安全対策情報(DSU)は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

「添文ナビ」をダウンロードし、医薬品の外箱等に記載されたGS1バーコードを読み取るとPMDA ウェブサイト上の最新の電子化された添付文書等を閲覧できます。

添文ナビの使い方は、下記の「添文ナビの使い方」をご参照ください。

https://www.dsri.jp/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



製造販売元 **バイエル薬品株式会社**
大阪市北区梅田二丁目4番9号