

※※2013年2月改訂(第10版)

※2010年6月改訂

貯法：室温保存

使用期限：外装に使用期限を表示

規制区分：処方せん医薬品

注意-医師等の処方せんにより使用すること。

日本標準商品分類番号

872475

承認番号	21100AMZ00218
薬価収載	1999年3月
販売開始	1999年4月
再評価結果	1975年3月

卵胞ホルモン製剤

日本薬局方 エストリオール錠

エストリオール錠1mg「科薬」

ESTRIOL Tablets

【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)乳癌の既往歴のある患者^{1,2)}[乳癌が再発するおそれがある。]
- ※※(3)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。]
- (4)血栓性静脈炎、肺塞栓症又はその既往歴のある患者[血栓形成傾向が増強するおそれがある。]
- (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(「9. その他の注意」の項(3)(4)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)妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

「老人性骨粗鬆症」に本剤を投与する場合、投与後6ヵ月～1年後に骨密度を測定し、効果が認められない場合には投与を中止し、他の療法を考慮すること。

【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)肝障害のある患者[代謝能の低下により、本剤の作用が増強することがある。]
- (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。]
- (3)子宮内膜症のある患者[症状が増悪するおそれがある。]
- (4)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、高カルシウム血症により症状が増悪するおそれがある。]
- (5)てんかん患者[体液貯留を起し、てんかんが増悪するおそれがある。]
- (6)糖尿病患者[糖尿病が増悪するとの報告があるので、十分管理を行いながら投与すること。]
- ※(7)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(「7. 小児等への投与」の項参照)
- (8)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。]
- (9)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がある。]
- (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)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。(「9. その他の注意」の項(2)参照)
- ※※(2)女性に投与する場合には、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。

【組成・性状】

販売名	エストリオール錠1mg「科薬」		
成分・含量 (1錠中)	日本薬局方 エストリオール 1mg		
添加物	クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース		
色調・形状	白色・割線入り素錠		
外形			
	直径8.0(mm)	重量200(mg)	厚さ3.2(mm)
識別コード (包装コード)	KY07 (KY・ES-1)		

【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
更年期障害、膣炎(老人、小児及び非特異性)、子宮頸管炎並びに子宮腔部びらん	エストリオールとして、通常成人1回0.1～1.0mgを1日1～2回経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。
老人性骨粗鬆症	エストリオールとして、通常1回1.0mgを1日2回経口投与する。 なお、症状により適宜増減する。

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 グリベンクラミド グリクラジド アセトヘキサミド等	血糖降下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 注意すること。	卵胞ホルモン(主に 結合型エストロゲン、 合成エストロゲン) は耐糖能を変化させ 血糖を上昇させる作用 が認められている。

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

血栓症(頻度不明): 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。

(2)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、痒痒感等
子宮	不正出血、帯下増加
乳房	乳房痛、乳房緊満感等
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等
消化器	悪心、食欲不振、嘔吐等
その他	めまい、脱力感、全身熱感、体重増加

注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

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ので減量するなど注意すること。

6. 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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、妊娠直後のラットにエストリオールを経口投与したところ、着床障害が認められた。]

※7. 小児等への投与

卵胞ホルモン剤の投与により骨端の早期閉鎖、性的早熟をきたすおそれがあるので、骨成長が終了していない可能性がある患者、思春期前の患者に投与する場合には、観察を充分に行い、慎重に投与すること。

8. 適用上の注意

- 投与方法: 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。
- 薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

9. 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。³⁾

(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。⁴⁾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。^{5,6)}

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。⁷⁾

(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。⁸⁾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。⁹⁾

(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。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、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。^{5,10)}

(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。¹¹⁾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。¹²⁾

(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。^{13,14,15)}

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。¹⁶⁾

(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。¹⁷⁾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。¹⁷⁾

(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。^{18,19)} また、新生児に投与した場合、児の成長後、膈上皮の癌性変性を認めたとの報告がある。²⁰⁾

【薬物動態】

溶出挙動²¹⁾

エストリオール錠 1 mg「科薬」は日本薬局方医薬品各条に定められたエストリオール錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

1. 子宮及び膈に対する作用

- (1)エストリオールは子宮頸部及び膈に選択的に作用し、頸管粘液の分泌増加、膈部の軟化、血管形成等の作用が認められている(ラット²²⁾、ヒト²³⁾)。
- (2)エストリオールは膈粘膜細胞の角化を促進し、炎症に対する膈抵抗を強めることが認められている。²⁴⁾
- (3)エストリオールは他のエストロゲンによる子宮内膜の増殖を抑制する“anti-estrogenic”作用を有する(マウス)。²⁵⁾

2. 上位の性ホルモンに対する抑制作用

エストリオールはエストロゲン欠乏による乱れたフィードバック機構に対し、下垂体のゴナドトロピンの分泌を抑え、中枢性の興奮を抑制する(ヒト)。²⁶⁾

3. 骨代謝に対する作用

- (1)エストリオールは副甲状腺ホルモンにより惹起される骨カルシウムの放出を抑制する(マウス)。²⁷⁾
- (2)エストリオールは骨不溶性コラーゲンの架橋を正常化し、骨カルシウム量の減少を著明に抑制する(ラット)。²⁸⁾ また、軟骨組織に著明にCa沈着を呈する(ウサギ)。²⁹⁾

4. 生物学的同等性試験³⁰⁾

エストリオール錠 1 mg「科薬」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ0.5錠(エストリオールとして0.5mg)をビーグル犬(n=20)に経口投与した。血清中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0~24}、C_{max})について検討した結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

【有効成分に関する理化学的知見】

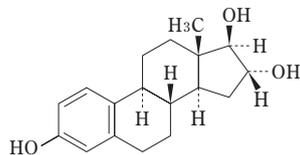
一般名：エストリオール(Estriol)

化学名：Estra-1, 3, 5(10)-triene-3, 16 α , 17 β -triol

分子式：C₁₈H₂₄O₃

分子量：288.38

構造式：



性状：本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)又は1,4-ジオキサンに溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：281~286℃

【取扱い上の注意】

安定性試験³¹⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、本品は通常の流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

エストリオール錠 1 mg「科薬」：100錠、1,000錠(PTP)

【主要文献】

- 1) Holmberg, L. et al. : Lancet 363, 453(2004)
- 2) Kerlikawske, K. et al. : J. Clin. Oncol. 21(23), 4314(2003)
- 3) Grady, D. et al. : Obstet. Gynecol. 85(2), 304(1995)
- 4) Chlebowski, R. T. et al. : JAMA 289(24), 3243(2003)
- 5) Anderson, G. L. et al. : JAMA 291(14), 1701(2004)
- 6) Stefanick, M. L. et al. : JAMA 295(14), 1647(2006)
- 7) Beral, V. et al. : Lancet 362(9382), 419(2003)
- 8) Manson, J. E. et al. : N. Engl. J. Med. 349(6), 523(2003)
- 9) Wassertheil-Smoller, S. et al. : JAMA 289(20), 2673(2003)
- 10) Hendrix, S. L. et al. : Circulation 113(20), 2425(2006)
- 11) Shumaker, S. A. et al. : JAMA 289(20), 2651(2003)
- 12) Shumaker, S. A. et al. : JAMA 291(24), 2947(2004)
- 13) Rodriguez, C. et al. : JAMA 285(11), 1460(2001)
- 14) Lacey, J. V. Jr. et al. : JAMA 288(3), 334(2002)
- 15) Beral, V. et al. : Lancet 369(9574), 1703(2007)
- 16) Anderson, G. L. et al. : JAMA 290(13), 1739(2003)
- 17) Cirillo, D. J. et al. : JAMA 293(3), 330(2005)
- 18) 安田 佳子 他：医学のあゆみ 98(8), 537(1976)
- 19) 安田 佳子 他：医学のあゆみ 99(8), 611(1976)
- 20) 守 隆夫：医学のあゆみ 95(11), 599(1975)
- 21) 株式会社ポーラファルマ 社内資料(溶出試験)
- 22) Overbeek, G. A. et al. : Acta Endocrinol. 27, 73(1958)
- 23) Kusuda, M. et al. : Kyushu J. Med. Sci. 14, 1(1963)
- 24) 梅原 千治 他：ステロイドホルモン, III 卵胞ホルモン P.175 南江堂(1966)
- 25) Wicks, A. E. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 93, 270(1956)
- 26) 赤須 文男 他：産婦人科の世界 12(3), 313(1960)
- 27) Atkins, D. et al. : J. Endocrinol. 54, 107(1972)
- 28) Igarashi, M. et al. : Endocrinol. Jpn. 21(5), 387(1974)
- 29) 田中 晴人 他：新薬と臨床 24(6), 21(1975)
- 30) 株式会社ポーラファルマ 社内資料(生物学的同等性試験)
- 31) 株式会社ポーラファルマ 社内資料(安定性試験)

【文献請求先】

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下さい。

株式会社ポーラファルマ 学術

〒141-0031 東京都品川区西五反田8-9-5

TEL 03-5436-2725

FAX 03-5496-9718

製造販売元
株式会社 ポーラファルマ
東京都品川区西五反田 8-9-5