

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

経口卵胞ホルモン剤  
日本薬局方 エストリオール錠  
**エストリオール錠 1mg「F」**  
ESTRIOL tablets

剤形	錠剤（裸錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中、日局エストリオールとして1mg含有
一般名	和名：エストリオール（JAN） 洋名：Estriol（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2006年7月10日 薬価基準収載年月日：2006年12月8日 発売年月日：1974年3月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者連絡先	担当者氏名： 所属： 連絡先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 学術情報課 TEL：076-478-0032、FAX：076-478-0336（電話受付時間 9:00～17:00、 土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.fujipharma.jp/">http://www.fujipharma.jp/</a>

本 IF は、2013 年 2 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>11</b>
1. 開発の経緯 .....	1	1. 警告内容とその理由 .....	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	11
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	11
1. 販売名 .....	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	11
2. 一般名 .....	2	5. 慎重投与内容とその理由 .....	11
3. 構造式又は示性式 .....	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	12
4. 分子式及び分子量 .....	2	7. 相互作用 .....	12
5. 化学名（命名法） .....	2	8. 副作用 .....	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	2	9. 高齢者への投与 .....	13
7. CAS登録番号 .....	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	13
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>3</b>	11. 小児等への投与 .....	13
1. 物理化学的性質 .....	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	3	13. 過量投与 .....	13
3. 有効成分の確認試験法 .....	3	14. 適用上の注意 .....	13
4. 有効成分の定量法 .....	3	15. その他の注意 .....	13
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>4</b>	16. その他 .....	14
1. 剤形 .....	4	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>15</b>
2. 製剤の組成 .....	4	1. 薬理試験 .....	15
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	4	2. 毒性試験 .....	15
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	5	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>16</b>
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	5	1. 規制区分 .....	16
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	5	2. 有効期間又は使用期限 .....	16
7. 溶出性 .....	6	3. 貯法・保存条件 .....	16
8. 生物学的試験法 .....	6	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	16
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	6	5. 承認条件等 .....	16
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	6	6. 包装 .....	16
11. 力価 .....	6	7. 容器の材質 .....	16
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	6	8. 同一成分・同効薬 .....	16
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	6	9. 国際誕生年月日 .....	16
14. その他 .....	6	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	17
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>7</b>	11. 薬価基準収載年月日 .....	17
1. 効能又は効果 .....	7	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 .....	17
2. 用法及び用量 .....	7	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	17
3. 臨床成績 .....	7	14. 再審査期間 .....	17
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>8</b>	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	17
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	8	16. 各種コード .....	17
2. 薬理作用 .....	8	17. 保険給付上の注意 .....	17
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>9</b>	<b>XI. 文献</b> .....	<b>18</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	9	1. 引用文献 .....	18
2. 薬物速度論的パラメータ .....	9	2. その他の参考文献 .....	18
3. 吸収 .....	9	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>19</b>
4. 分布 .....	9	1. 主な外国での発売状況 .....	19
5. 代謝 .....	9	2. 海外における臨床支援情報 .....	19
6. 排泄 .....	10	<b>XIII. 備考</b> .....	<b>19</b>
7. トランスポーターに関する情報 .....	10	その他の関連資料 .....	19
8. 透析等による除去率 .....	10		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

エストリオールは1930年、妊娠尿中より抽出された卵胞ホルモンである。

生体内代謝産物で、エストロンを経由して生成される。なお、本成分は発情作用を有するが弱いため、従来は単なる代謝産物とされていたが、1956年 Ruck らにより子宮頸及び膣に対して作用が特異的なことが明らかにされ、閉経後の婦人のエストロゲン欠乏症に用いられるようになった。<sup>1)</sup>

本剤は富士製薬工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、1971年に販売名エストリオール錠1mgとして製造承認を得て、1974年に発売を開始した。

その後、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成12年9月19日付医薬発第935号)に基づき、医療事故防止対策として、販売名をエストリオール錠1mg「F」に変更し、2006年に製造販売承認を受けた。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・ エストリオールは、エストラジオールが肝臓で代謝されて出来る物質で、エストロゲンとしての作用を現す。
- ・ エストリオールは下垂体のゴナドトロピン分泌増加を抑え、中枢性の興奮を抑制する。
- ・ エストリオールはエストロゲンの分泌不足による膣の自浄作用の低下を回復させ、角化を促進し、炎症に対する膣抵抗を強める。
- ・ 骨代謝に対する作用として、骨吸収抑制作用、骨形成促進作用、骨塩量増加作用を有する。
- ・ 重大な副作用として、血栓症がある。その他、発疹などに注意が必要である。

## Ⅱ. 名称に関する項目

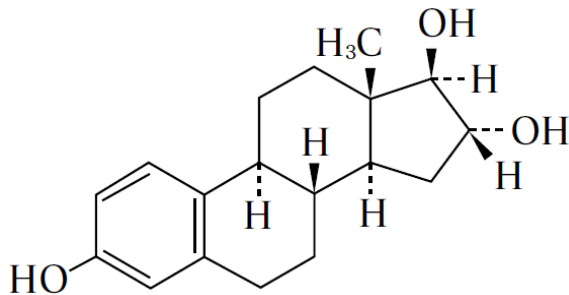
### 1. 販売名

- (1) 和名 : エストリオール錠 1mg 「F」
- (2) 洋名 : Estriol tablets
- (3) 名称の由来 : 有効成分に係る一般名+剤型+含量+会社名(屋号)に基づく。  
「F」は富士製薬工業株式会社の屋号である。

### 2. 一般名

- (1) 和名(命名法) : エストリオール (JAN)
- (2) 洋名(命名法) : Estriol (JAN)
- (3) ステム : エストロゲン estr

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{18}H_{24}O_3$   
分子量 : 288.38

### 5. 化学名(命名法)

Estra-1, 3, 5(10)-triene-3, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -triol

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

E<sub>3</sub>

### 7. CAS 登録番号

50-27-1

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状：白色の結晶性の粉末で、においはない。
- (2) 溶解性：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。
- (3) 吸湿性：該当資料なし
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：融点 281～286℃
- (5) 酸塩基解離定数：該当資料なし
- (6) 分配係数：該当資料なし
- (7) その他の主な示性値：  
旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ ：+54～+62°（乾燥後、40mg、1,4-ジオキサン、10mL、100mm）<sup>1)</sup>

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法<sup>1)</sup>

- (1) *p*-フェノールスルホン酸ナトリウムのリン酸溶液による呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

#### 4. 有効成分の定量法<sup>1)</sup>

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	エストリオール錠 1mg 「F」	
有効成分	日局 エストリオール	
含量 (1錠中)	1mg	
添加物	乳糖水和物 バレイショデンプン カルメロースカルシウム ヒドロキシプロピルセルロース タルク ステアリン酸マグネシウム	
色・剤形	白色の割線入り素錠	
外形		
大きさ	直径	8mm
	厚さ	2.9mm
	質量	200mg
識別コード (PTP シート)	FJ02	

(2) 製剤の物性：該当資料なし

(3) 識別コード：上記表参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等：該当しない

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：上記表参照

(2) 添加物：上記表参照

(3) その他：なし

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない



#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

##### (1) 長期保存試験<sup>2)</sup>

最終包装製品を用いた長期保存試験（室温、なりゆき湿度、4年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、エストリオール錠 1mg「F」は、通常の市場流通下において4年間安定であることが確認された。

試験項目	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月
性状	(注-1)	(注-1)	(注-1)	(注-1)
定量値(%)	99.1	99.1	99.0	97.2
溶出試験	適合	適合	適合	適合

(注-1) 白色円型の錠剤であった

##### (2) 加速試験<sup>3)</sup>

最終包装製品を用いた加速試験（温度 40℃、湿度 80%、6ヵ月）の結果、エストリオール錠 1mg「F」は、いずれの試験項目においても規格を大きく逸脱する変化を認めなかった。

試験項目	0ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
性状	(注-1)	(注-1)	(注-1)	(注-1)
確認試験 (1)	(注-2)	(注-2)	(注-2)	(注-2)
確認試験 (2)	適合	適合	適合	適合
定量値(%)	100.5	100.2	100.6	100.7
質量偏差試験	適合	適合	適合	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合

(注-1) 白色円型の錠剤であった

(注-2) 281nm 付近に吸収の極大を認めた

##### (3) 無包装状態での安定性試験<sup>4)</sup>

エストリオール錠 1mg「F」について、下記試験条件での無包装状態における安定性試験実施し、各試験項目について安定性を検討した。

試験条件	①温度 40℃, 湿度 なりゆき (3ヵ月)	②温度 30℃, 湿度 70%RH (3ヵ月)	③光 (60 万 Lux・hr)
性状	変化なし	変化なし	変化なし
硬度	変化なし	低下	変化なし
崩壊試験	変化なし	変化なし	変化なし
定量値 (%)	99.0	98.5	97.8

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

## 7. 溶出性

### 溶出挙動

エストリオール錠 1mg 「F」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。

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法<sup>1)</sup>

- (1) *p*-フェノールスルホン酸ナトリウムのリン酸溶液による呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法

## 10. 製剤中の有効成分の定量法<sup>1)</sup>

液体クロマトグラフィー

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

## 14. その他

なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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、老人性骨粗鬆症

### 2. 用法及び用量

1. 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には、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。
2. 老人性骨粗鬆症には、エストリオールとして、通常1回1mgを1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

#### 《用法・用量に関する使用上の注意》

「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。

### 3. 臨床成績

- (1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）  
該当資料なし
- (2) 臨床効果  
該当資料なし
- (3) 臨床薬理試験：忍容性試験  
該当資料なし
- (4) 探索的試験：用量反応探索試験  
該当資料なし
- (5) 検証的試験
  - 1) 無作為化並行用量反応試験
  - 2) 比較試験
  - 3) 安全性試験
  - 4) 患者・病態別試験  
いずれも該当資料なし
- (6) 治療的使用
  - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）  
該当資料なし
  - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要  
該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

エストラジオール、エストロン

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

1. エストリオールの子宮内膜増殖作用は、エストラジオールやエストロンより弱い、頸管粘液の分泌の増加や子宮口の開大等の向子宮作用及び腔粘膜への作用は他のエストロゲンより強い。<sup>5~11)</sup>
2. 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 antiestrogenic の作用を有する。<sup>5~11)</sup>
3. エストリオールは分娩時の子宮頸部の収縮性緊張を和らげ、頸管を柔軟化させる。<sup>7~10)</sup>
4. エストリオールは下垂体のゴナドトロピン分泌増加を抑え、中枢性の興奮を抑制する。<sup>8~14)</sup>
5. エストリオールはエストロゲンの分泌不足による腔の自浄作用の低下を回復させ、角化を促進し、炎症に対する腔抵抗を強める。<sup>8)</sup>
6. 骨代謝に対する作用として、骨吸収抑制作用、骨形成促進作用、骨塩量増加作用を有する。<sup>15~18)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

エストリオール錠 1mg 「F」と標準製剤の生物学的同等性について、幼若雌ラットに1匹あたりエストリオール 1mg を経口投与した時の子宮質量の経日推移を指標として比較検討した。プラセボとして、エストリオール錠 1mg 「F」からエストリオールを除いた錠剤を用いた。

その結果、両製剤投与後の子宮質量の経過日数による増減は同様の推移を示し、本剤と標準製剤は生物学的に同等であると確認された。<sup>19)</sup>

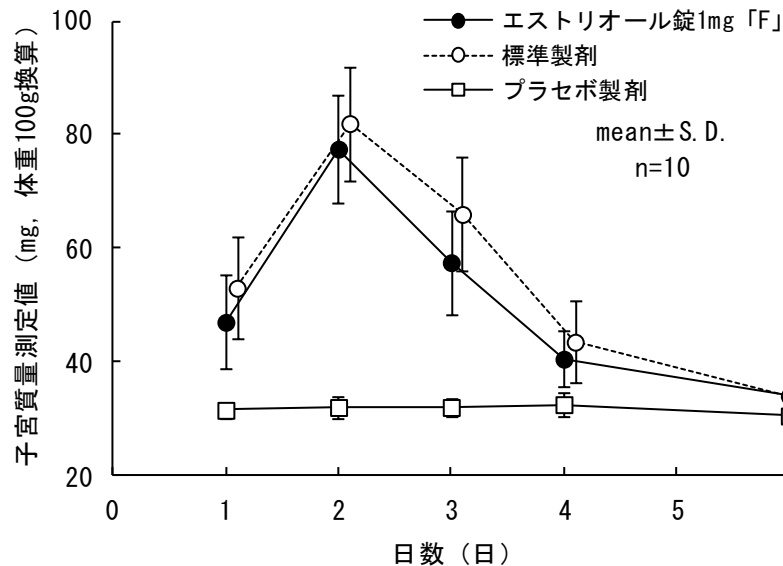


図. 子宮質量の経日推移

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## **Ⅶ. 薬物動態に関する項目**

### **1. 血中濃度の推移・測定法**

- (1) 治療上有効な血中濃度：該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間：  
卵巣摘除婦人 4 例に 50mg を筋注すると、血中エストリオール値は 12 時間までに最高値に達した。<sup>20)</sup>
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度：該当資料なし
- (4) 中毒域：該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響：該当資料なし
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内変動要因：該当資料なし

### **2. 薬物速度論的パラメータ**

- (1) 解析方法：該当資料なし
- (2) 吸収速度定数：該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ：該当資料なし
- (4) 消失速度定数：該当資料なし
- (5) クリアランス：該当資料なし
- (6) 分布容積：該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率：該当資料なし

### **3. 吸収**

該当資料なし

### **4. 分布**

- (1) 血液－脳関門通過性：該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性：該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性：該当資料なし
- (4) 髄液への移行性：該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性：  
<sup>14</sup>C 標識エストリオール静脈内注射の 15 分後に妊娠中絶術により摘出した胎児においては、肝、心および副腎への取り込みがみられた。<sup>21)</sup>

### **5. 代謝**

- (1) 代謝部位及び代謝経路：肝臓  
3 位水酸基のグルクロン酸抱合などを受けた後、胆汁排泄などにより消失する。<sup>1)</sup>
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種：該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合：該当資料なし
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率：該当資料なし
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：該当資料なし

## 6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：主に尿中

(2) 排泄率：

<sup>14</sup>C 標識エストリオールをヒトに静脈内注射したとき、投与後 72 時間に胆汁中に排泄された放射能は 23%であり、尿中へは約 85%が排泄された。<sup>22)</sup> (外国データ)

(3) 排泄速度：該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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. 乳癌の既往歴のある患者[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（「Ⅷ-15. その他の注意」(3) (4)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（「Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

### 5. 慎重投与内容とその理由

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[体液貯留を起こし、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（「Ⅷ-11. 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。]

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。（「Ⅷ-15. その他の注意」(2)の項参照）
- (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。

## 7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由  
該当しない

- (2) 併用注意とその理由

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
<b>血糖降下剤</b> 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。

## 8. 副作用

- (1) 副作用の概要

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。

- (2) 重大な副作用と初期症状（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。

- (3) 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
<b>過敏症</b> <sup>注)</sup>	発疹、そう痒感等
<b>子宮</b>	不正出血、帯下増加
<b>乳房</b>	乳房痛、乳房緊満感等
<b>肝臓</b>	AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等
<b>消化器</b>	悪心、食欲不振、嘔吐等
<b>その他</b>	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。

- (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：該当資料なし  
 (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：該当資料なし  
 (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：「Ⅷ-8. (3) その他の副作用」の項参照



## 9. 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。

## 10. 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ロールを経口投与したところ、着床障害が認められた。]

## 11. 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、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上の注意

- (1) 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。
- (2) 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、更には穿孔を起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)

## 15. 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。
- (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。<sup>23)</sup> 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。<sup>24)</sup>
  - 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。<sup>25)</sup>

- (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。<sup>26)</sup> 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。<sup>24)</sup>
- (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。<sup>27)</sup> 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。<sup>24)</sup>
- (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。<sup>28)</sup> 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。<sup>29)</sup>
- (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。
  - 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。<sup>30)</sup>
- (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。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。
- (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、膣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、新生児に投与した場合、児の成長後、膣上皮の癌性変性を認めたとの報告がある。

## 16. その他 なし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 :<sup>10)</sup>

性器作用	腔に対する作用 (最小発情量)	5 $\gamma$	Estradiol の 1/20
	子宮作用 (最小有効量)	0.1 $\gamma$	Estradiol の 1/100~1/200
中枢作用	最小有効量	1 $\gamma$	Estradiol の 1/100
抗 Estrogen 作用	子宮重量 (マウス)		Estradiol 0.5 $\gamma$ を 0.1~10 $\gamma$ で抑制
	Phenolstimulated DPNH 酸化酵素 (ラット)		Estrone 1~10 $\gamma$ を Estriol 3 $\gamma$ で抑制
抗 Gestagen 作用	炭酸脱水酵素 (家兎)		抑制作用は Estradiol の 1/6
肝臓に対する抵抗性	Estradiol の 5 倍強力		

estradiol よりはやや弱い、子宮筋の電氣的活性を高める。オキシトシンに対する子宮筋の感受性を高める。大量投与によって、予定日超過の発現頻度を半分以下に減少させる。

<sup>31)</sup>

連続投与で結合型 estrogen と同程度の血中 cortisol 値の増加が認められた。<sup>32)</sup>

- (2) 副次的薬理試験 : 該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験 : 該当資料なし
- (4) その他の薬理試験 : 該当資料なし

### 2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験 : 該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験 : 該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験 : 該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性 :

妊娠直後のラットにエストリオールを 1 日 10~50  $\mu$ g/body 3 日間経口投与したところ、10  $\mu$ g 及び 20  $\mu$ g でかなりの着床障害が認められ、30  $\mu$ g 以上ではより顕著であった。<sup>33)</sup>

## **X. 管理的事項に関する項目**

### **1. 規制区分**

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：規制区分なし

### **2. 有効期間又は使用期限**

使用期限 4 年（安定性試験結果に基づく）

### **3. 貯法・保存条件**

室温保存

### **4. 薬剤取扱い上の注意点**

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

特になし

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

特になし

### **5. 承認条件等**

該当しない

### **6. 包装**

100 錠（PTP）、1200 錠（PTP）

### **7. 容器の材質**

外箱                   ：紙

PTP シート           ：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

### **8. 同一成分・同効薬**

<同一成分薬>

エストリール錠 100  $\gamma$ /0.5mg/1mg（持田）、ホーリン錠 1mg（あすか＝武田）

エストリオール錠 1mg「科薬」（ポーラファルマ）

<同効薬>

卵胞ホルモン製剤

### **9. 国際誕生年月日**

不明

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

製造承認年月日：2006年7月10日  
承認番号：21800AMX10492000

※（旧販売名）

エストリオール錠 1mg  
製造承認年月日：1971年3月4日 承認番号：14600AMZ00422000

**11. 薬価基準収載年月日**

2006年12月8日

※（旧販売名）

エストリオール錠 1mg 薬価基準収載年月日：1974年3月1日

**12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

1978年10月12日 効能・効果削除（月経困難症、月経前緊張症）  
1988年6月28日 効能・効果追加（老人性骨粗鬆症）

**13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**14. 再審査期間**

該当しない

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品」に該当しない。

**16. 各種コード**

販売名	HOT（9桁） 番号	厚生労働省薬価基準収 載医薬品コード	レセプト電 算コード
エストリオール錠 1mg 「F」	105350006	2475001F3017	620004457

**17. 保険給付上の注意**

本品は銘柄収載の日本薬局方医薬品群であるため、保険診療上の後発医薬品に該当しない。

## **X I . 文 献**

### **1. 引用文献**

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書 廣川書店 2011; C-717-723.
- 2) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (長期保存試験)
- 3) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (加速試験)
- 4) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (無包装状態安定性試験)
- 5) 林 勲, 日本内分泌学会雑誌, 1960; 36(8): 1379-1395.
- 6) 藤井久四郎 他, 臨床婦人科産科, 1962; 16(2): 125-134.
- 7) 中山徹也 他, 日本産科婦人科学会雑誌, 1965; 17(8): 713-722.
- 8) 梅原千治 他, ステロイドホルモン; III 卵胞ホルモン 南江堂 1966; p375, p482, p487.
- 9) 中山徹也 他, 第17回日本不妊学会関東地方部会 (東京), 1960年7月7日
- 10) 中山徹也 他, ホルモンと臨床, 1961; 9(11): 797-805.
- 11) 白石恕人, 日本産科婦人科学会雑誌, 1968; 20(4): 403-412.
- 12) 高木繁夫 他, ホルモンと臨床, 1961; 9(2): 145-149.
- 13) 東条伸平 他, 日本内分泌学会雑誌, 1962; 38(2): 120-121.
- 14) 森永寛 他, 岡山医学会誌, 1963; 75: 23-24.
- 15) Atkins D. *et al.*, J Endocrinol, 1972; 54(1): 107-117.
- 16) Igarashi M. *et al.*, Endocrinol Jpn, 1974; 21(5): 387-391.
- 17) 田中晴人 他, 新薬と臨床, 1975; 24(6): 909-914.
- 18) 滝沢博 他, 日本整形外科学会雑誌, 1980; 54(4): 345-355.
- 19) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)
- 20) 高橋諄 他, 日本産科婦人科学会雑誌, 1979; 31(5): 615-624.
- 21) 川田肇, 産科と婦人科, 1970; 37(9): 1153-1156.
- 22) Sandberg AA. *et al.*, J Clin Invest, 1965; 44(4): 694-702.
- 23) Chlebowski RT. *et al.*, JAMA, 2003; 289(24): 3243-3253.
- 24) Anderson GL. *et al.*, JAMA, 2004; 291(14): 1701-1712.
- 25) Beral V. *et al.*, Lancet, 2003; 362(9382): 419-427.
- 26) Manson JE. *et al.*, N Engl J Med, 2003; 349(6): 523-534.
- 27) Wassertheil-Smoller S. *et al.*, JAMA, 2003; 289(20): 2673-2684.
- 28) Shumaker SA. *et al.*, JAMA, 2003; 289(20): 2651-2662.
- 29) Shumaker SA. *et al.*, JAMA, 2004; 291(24): 2947-2958.
- 30) Anderson GL. *et al.*, JAMA, 2003; 290(13): 1739-1748.
- 31) 千葉良二郎, 日本産科婦人科学会雑誌, 1969; 21(5): 583-592.
- 32) 森憲正 他, 臨床婦人科産科, 1972; 26(11): 1019-1023.
- 33) 山下裕国, 日本不妊学会雑誌, 1966; 11(1): 1-11.

### **2. その他の参考文献**

なし

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

該当しない

### **2. 海外における臨床支援情報**

(1) 妊婦への投与に関する情報

(2) 小児への投与に関する情報

## **X III. 備考**

その他の関連資料