

# 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(1998年9月)に準拠して作成

## 卵胞ホルモン製剤

#処方せん医薬品

日本薬局方 エストリオール錠

# エストリール錠 100 $\gamma$

# エストリール錠 0.5mg

# エストリール錠 1mg

## ESTRIEL Tab.

剤形	素錠
規格・含量	1錠中 日局 エストリオール 0.1mg、0.5mg、1mg
一般名	和名：エストリオール(JAN、日局) 洋名：Estriol(JAN、JP、USP)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	エストリール錠 100 $\gamma$ 製造販売承認年月日：1960年11月18日 薬価基準収載年月日：1961年12月1日 発売年月日：1960年11月18日 エストリール錠 0.5mg 製造販売承認年月日：1964年5月29日 薬価基準収載年月日：1984年6月2日 発売年月日：1984年8月15日 エストリール錠 1mg 製造販売承認年月日：1964年5月29日 薬価基準収載年月日：1970年8月1日 発売年月日：1969年8月1日
開発・製造販売・ 提携・販売会社名	製造販売元：持田製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・ FAX番号	TEL — — FAX — —

本IFは2010年6月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

# 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

### 3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

### 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 .....1
- 2. 製品の特徴及び有用性 .....1

## II. 名称に関する項目

- 1. 販売名 .....3
- 2. 一般名 .....3
- 3. 構造式又は示性式 .....3
- 4. 分子式及び分子量 .....3
- 5. 化学名(命名法) .....3
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....3
- 7. CAS登録番号 .....3

## III. 有効成分に関する項目

- 1. 有効成分の規制区分 .....4
- 2. 物理化学的性質 .....4
- 3. 有効成分の各種条件下における安定性 .....4
- 4. 有効成分の確認試験法 .....4
- 5. 有効成分の定量法 .....4

## IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤 形 .....5
- 2. 製剤の組成 .....5
- 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....5
- 4. 製剤の各種条件下における安定性 .....6
- 5. 調製法及び溶解後の安定性 .....6
- 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) .....6
- 7. 混入する可能性のある夾雑物 .....6
- 8. 溶出試験 .....6
- 9. 生物学的試験法 .....6
- 10. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....6
- 11. 製剤中の有効成分の定量法 .....6
- 12. 力 価 .....6
- 13. 容器の材質 .....6
- 14. その他 .....6

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	7

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 薬理作用	9

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	11
2. 薬物速度論的パラメータ	11
3. 吸 収	11
4. 分 布	11
5. 代 謝	12
6. 排 泄	13
7. 透析等による除去率	13

## 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	14
2. 禁忌内容とその理由	14
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	14
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	14
5. 慎重投与内容とその理由	14
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
7. 相互作用	15
8. 副作用	15
9. 高齢者への投与	17
10. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与	17
11. 小児等への投与	17
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
13. 過量投与	17
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	17
15. その他の注意	17

IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 一般薬理	20
2. 毒性	20
X. 取扱い上の注意等に関する項目	
1. 有効期間又は使用期限	21
2. 貯法・保存条件	21
3. 薬剤取扱い上の注意点	21
4. 承認条件	21
5. 包装	21
6. 同一成分・同効薬	21
7. 国際誕生年月日	21
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	21
9. 薬価基準収載年月日	21
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	22
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
12. 再審査期間	22
13. 長期投与の可否	22
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	22
15. 保険給付上の注意	22
XI. 文 献	
1. 引用文献	23
2. その他の参考文献	24
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	25
XIII. 備 考	
1. その他の関連資料	26

## 1. 開発の経緯

## ●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

エストリオールは、エストラジオール、エストロンについて1930年Marrianによって尿中に発見され、ついで1931年Browneによってヒト胎盤組織中に見出された卵胞ホルモンである。1957年Puckらはエストリオールが膣及び子宮頸管に対する特異的な作用を有することを見出した。すなわち、エストリオールは子宮頸部ならびに膣粘液の増量をきたし、膣の清浄化をもたらすが、他の卵胞ホルモンであるエストラジオール、エストロンとは異なり、子宮内膜に対する作用はきわめて弱いことが明らかとなった。さらに海外にて、更年期障害、老人性膣炎などに使用し好成績を得たと報告され、毒性についての検討でも何ら異常所見を認めなかった。

以上の背景から、本邦においても、エストリオールの薬理作用ならびに臨床適応が検討され、1960年11月「更年期障害、月経前緊張、月経困難、子宮頸管炎、膣炎、膣びらん」の適応症で許可発売された。その後、1975年3月医薬品再評価結果第四次公示により、適応症が現在の「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」となり、その用法・用量は、「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。」となった。

## ●骨粗鬆症

1940年Albrighらにより、閉経後の婦人に骨粗鬆症が多発することから、その病因がエストロゲンの欠乏にあることが提起されて以来、エストロゲンの骨代謝における役割について研究されてきた。エストリオールの骨粗鬆症に対する作用機序については、副甲状腺ホルモン(PTH)の骨吸収作用を抑制したというAtkinsらの報告、骨の有機質を形成するコラーゲンの架橋化を促進したという五十嵐らの報告、カルシウムの沈着を促進するという田中らの報告があり、これらの作用が相まってエストリオールは骨粗鬆症に対し有効であろうと考えられた。これらの薬理試験に基づき1973年より臨床試験が開始され、1981年12月に「老人性骨粗鬆症」の適応が追加された。

## 2. 製品の特徴及び有用性

## 1) 子宮及び膣に対する作用

頸管粘液分泌増加作用・頸管軟化作用、及び膣粘膜細胞の角化促進作用・膣の自浄作用の低下回復作用・炎症に対する膣抵抗強化作用を有している。

## 2) 性中枢に対する作用

下垂体のゴナドトロピン分泌を抑制し、中枢性の興奮を抑制する。

## 3) 骨代謝に対する作用

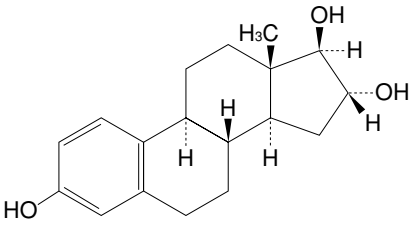
骨吸収抑制作用・骨形成促進作用・骨塩量増加作用により、骨形成と骨吸収のアンバランスを改善する。

#### 4) 副作用

開発段階及び使用成績調査における副作用は、骨粗鬆症 1,234例中、60例 (4.9%)に認められた。主なものは性器出血、乳房痛、乳房緊満感等であった。(1983年までの集計)

また、臨床文献に報告されている症例 1,036例中、44例 (4.2%)に副作用が認められており、主なものは悪心、食欲不振等の消化器症状、不正出血等の性器出血、乳房緊満感等、掻痒感等の過敏症状であった。(再評価結果)

## II 名称に関する項目

1.販売名	
(1) 和 名	エストリール錠 100 $\gamma$ 、エストリール錠 0.5mg、エストリール錠 1mg
(2) 洋 名	ESTRIEL Tab.
(3) 名称の由来	成分名「Estriol」に由来する。
2.一般名	
(1) 和 名(命名法)	エストリオール (JAN、日局)
(2) 洋 名(命名法)	Estriol (JAN、JP、USP)
3.構造式又は示性式	
4.分子式及び分子量	分子式：C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> 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

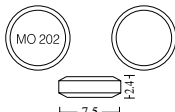
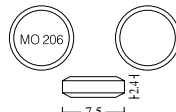
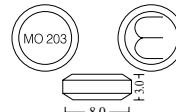
#1. 有効成分の規制区分	なし
2. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	白色の結晶性の粉末で、においはない。
(2) 溶解性	メタノールにやや溶けにくく、エタノール (95) 又は1,4-ジオキサンに溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
(3) 吸湿性	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	融点：281～286°C
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性式	旋光度： $[\alpha]_D^{20} = +54^{\circ} \sim +62^{\circ}$ (乾燥後、0.04g、ジオキサン、10mL、100mm)
3. 有効成分の各種条件下における安定性	該当資料なし
4. 有効成分の確認試験法	日局「エストリオール」確認試験による。 (呈色反応、吸光度測定法、赤外吸収スペクトル法)
5. 有効成分の定量法	日局「エストリオール」定量法による。 (液体クロマトグラフ法)

# IV

## 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

販売名	エストリール錠100 $\gamma$	エストリール錠0.5mg	エストリール錠1mg
成分・含量	1錠中 日局 エストリオール 0.1mg	1錠中 日局 エストリオール 0.5mg	1錠中 日局 エストリオール 1mg
添加物	乳糖水和物、リン酸水素カルシウム水和物、結晶セルロース、合成ケイ酸アルミニウム、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム		
色調・剤形	白色・素錠		
外形(mm)			
重量(mg)	150	150	200
識別コード	MO 202	MO 206	MO 203

#### (2) 製剤の物性

#### (3) 識別コード

錠剤の表面に表示。「(1)剤形の区別及び性状」の項参照。

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の有無及び安定なpH域等

該当しない

#### (5) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

1錠中に日局 エストリオールを0.1mg、0.5mg又は1mgを含有する。

#### (2) 添加物

エストリール錠100 $\gamma$ 、0.5mg、1mgには添加物として乳糖水和物、リン酸水素カルシウム水和物、結晶セルロース、合成ケイ酸アルミニウム、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

### 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

試 験		保存条件	保存形態	期 間	試験項目	結 果
長期保存試験		室温	PTP包装	3.5年	性状、含量 崩壊試験	変化なし
加速試験		40℃ 75% RH	PTP包装	6ヵ月	性状、含量 確認試験 崩壊試験	やや崩壊遅延が認められたが規格内であった。
過酷試験	温度・湿度	40℃ 75% RH	ガラス容器 (茶色・気密) プラスチック容器 (ポリエチレン)	3ヵ月	性状、含量 確認試験 崩壊試験	変化なし
	光	室温 120万lux・hr	非包装 (シャーレ、樹脂 フィルムで覆う)	50日	性状、含量 硬 度 崩壊試験 溶出試験	含量の低下が認められたが規格内であった。

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  
(物理化学的变化)

資料なし

7. 混入する可能性のある夾  
雑物

8. 溶出試験

日局「エストリオール錠」による。

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認  
試験法

日局「エストリオール錠」による。

11. 製剤中の有効成分の定量法

日局「エストリオール錠」による。

12. 力 価

本剤は力価表示に該当しない。

13. 容器の材質

14. その他

1. 効能又は効果  
2. 用法及び用量

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 （エストリール錠100 $\gamma$ 、0.5mg、1mg）	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 （エストリール錠0.5mg、1mg）	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。

（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。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

1. 更年期障害

更年期障害に対しては、Kupperman Index並びにのぼせ、頭痛、不眠、心悸亢進等の臨床症状が改善される<sup>1,2)</sup>。

2. 膣炎（老人、小児及び非特異性）

エストリオール投与により、膣清浄度、膣壁発赤、帯下等が改善されるとともに、Smear testでも良好な成績が得られている<sup>3)</sup>。

3. 腔部びらん並びに子宮頸管炎

エストリオール投与により、びらん面は治癒又は縮小し、臨床症状も改善される<sup>4)</sup>。

4. 老人性骨粗鬆症（適応は0.5mg・1mg錠）

二重盲検試験の結果、対照群では骨塩量の有意な減少が認められるのに対し、エストリオール投与群では骨塩量の減少を抑制するだけでなく、むしろ増加させる傾向が認められた<sup>5)</sup>。

また、腰背部痛を主訴とする自覚症状も改善される<sup>5)</sup>。

(2) 臨床薬理試験：忍容試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

<参考>

骨粗鬆症に対する一般臨床試験において、エストリール錠1mgを1日1錠<sup>6)</sup>、1日2錠<sup>7-9)</sup>及び1日3錠投与した結果<sup>10, 11)</sup>、1日1錠投与例の有効率は41.7%であったのに対し、1日2錠及び3錠投与例では67.1%、62.8%であった。一方副作用の発現率は、1日1錠投与例で0%、1日2錠投与例で4.9%、1日3錠投与例で7.0%であった。これらを考慮し、骨粗鬆症の用法・用量は1日2錠を2回にわけて服用する方法が妥当であると考えられた。

なお、老人性骨粗鬆症の承認された用法・用量は、「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。」である。

(「1. 効能又は効果」「2. 用法及び用量」の項参照)

(4) 検証的試験

1. 無作為化並行用量反応試験

<骨粗鬆症>

老人性骨粗鬆症患者を対象に多施設二重盲検試験を行った結果、骨塩量が有意に減少したプラセボ投与群に比し、エストリオール投与群では骨塩量の増加傾向が認められた。また、疼痛を主訴とした自・他覚症状でも、中等度以上の重症例でエストリオール投与群がプラセボ投与群に比し有意に優れ、有用性判定においてもプラセボ投与群37.8%に対しエストリオール投与群71.0%と有意に優れていた。なお副作用発現率及び副作用判定において両群間に有意差は認められなかった<sup>5)</sup>。

[津山直一 他：医学のあゆみ 117 (8), 470~486 (1981)]

2. 比較試験

該当資料なし

3. 安全性試験

更年期障害あるいは卵巣欠落症状を有する閉経後婦人16例を対象に、エストリール錠1mgを長期投与した時の安全性について検討した。エストリール錠1mgを1日1錠、1日2回、12ヵ月～60ヵ月、平均27ヵ月(2年3ヵ月)投与した結果、副作用は全例に認められず、一般臨床検査にも影響は認められなかった。また、婦人科的検査として実施した子宮頸部擦過細胞診、子宮内膜細胞診及び乳房触診についても異常所見は認められなかった<sup>12)</sup>。

[青木孝允 他：基礎と臨床 16 (1), 343~348 (1982)]

4. 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1. 使用成績調査・特別調査・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

## 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

性ステロイドホルモン

## 2. 薬理作用

## (1) 作用部位・作用機序

## エストロゲンの作用機序

卵巣から分泌されたエストロゲンは血流を介して標的細胞に入り、エストロゲン レセプターと特異的に結合して標的細胞内に集められる。このエストロゲン レセプターとの結合物は細胞質内で活性化されて核内に入り、核を活性化してm-RNA、次いで特定な蛋白を生合成して女性ホルモンとしての作用を発現する<sup>13)</sup>。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

## 1. 子宮及び膣に対する作用

- ①子宮体部に対するエストリオールの作用はエストラジオールに比べてはるかに弱いのに対し(ラット)<sup>14)</sup>、頸管粘液の分泌増加や子宮口開大等の作用は強く、エストラジオールが主として子宮体部に作用するのに対し、エストリオールは子宮頸部及び膣に選択的に作用する(ヒト)<sup>15,16)</sup>。
- ②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、膣粘膜細胞の角化を促進し、炎症に対する膣抵抗を強める<sup>17)</sup>。
- ③エストリオールは他のエストロゲンとともに少量用いると、相手のエストロゲン作用を抑制する“anti-estrogenic”作用を有する(マウス)<sup>18)</sup>。

## 2. 性上位部に対する抑制作用

エストロゲンは性ステロイドの中で最も性中枢に対する調節作用が強く、血中のエストロゲン レベルが下がると性上位の間脳-下垂体が刺激され、卵巣からのエストロゲン分泌が促進される。逆に血中のエストロゲン レベルが上がると下垂体性のゴナドトロピン分泌がおさえられて中枢性の興奮が抑制される(ラット、マウス)<sup>19)</sup>。

## 3. 骨代謝に対する作用

加齢に伴い多発する骨粗鬆症の成因は骨形成と骨吸収のアンバランスによるものと考えられる。

## ①骨吸収抑制作用

*In vitro*において、エストリオールは副甲状腺ホルモン(PTH)により惹起される骨カルシウムの放出及びクエン酸の蓄積を抑制する<sup>20)</sup>。

## ②骨形成促進作用

低カルシウム飼料により誘発した骨粗鬆症ラットにおいて、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<sup>21)</sup>。

また、卵巣摘出により人工的に作製した骨粗鬆症ウサギにエストリオールを投与すると、軟骨全層にカルシウム沈着が著明に認められる<sup>22)</sup>。

③骨塩量増加作用

骨粗鬆症患者の骨塩量をBone mineral analyzerにより測定すると、エストロール投与により骨塩量は明らかに増加する<sup>23)</sup>。

## 1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 通常用量での血中濃度
- (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

<参考>

ヒト(海外)：健常女性5例にエストリオール6mgを単回経口投与した時、血中濃度は投与後1時間以内に最高値に達した<sup>24)</sup>。

ラット(雌)：<sup>3</sup>H-エストリオールを経口投与後、血中放射能は速やかに上昇し、投与後7.5～15分後に最高値に達した。また、投与放射能の約1%が血中に検出された<sup>25)</sup>。

マウス(雌)：<sup>3</sup>H-エストリオールを経口投与後、血中放射能は7.5分後に最高値に達し、投与放射能の約2%が血中に検出された<sup>25)</sup>。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

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

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

<参考>

ヒト(海外)：<sup>14</sup>C-エストリオールを静脈内注射したときの血漿中非結合型の半減期は、約20分及び60分の2相性を示した<sup>26)</sup>。

## 3. 吸収

該当資料なし

## 4. 分布

- (1) 血液—脳関門通過性
- (2) 胎児への移行性

該当資料なし

該当資料なし

<参考>

ヒト(海外)：<sup>14</sup>C-エストリオールを妊娠中絶患者に静脈内注射した時、30分後に摘出した羊水、胎児及び胎盤に0.5%以下の放射能を認め<sup>27)</sup>。

ヒト(国内)：<sup>14</sup>C-エストリオールを中絶時に臍静脈注入し、15分間胎児胎盤系を循環させた後摘出した胎児においては、肝、心及び副腎への取り込みがみられた<sup>28)</sup>。



- (3) 乳汁中への移行性
- (4) 髄液への移行性
- (5) その他の組織への移行性

該当資料なし  
 該当資料なし  
 該当資料なし  
 <参考>

ラット(雌)：<sup>3</sup>H-エストリオール経口投与後の放射能分布は肝に最も高く、投与後7.5分では投与放射能の29.7%が認められた。肝以外の臓器では投与15～30分後に最高値を示したが、心、腎、肺及び脳放射能はいずれも投与放射能の1%以下、その他の臓器ではいずれも0.1%以下であり96時間後にはほぼ消失した。また、各臓器の放射能濃度を吸収率較差で表すと、肝への著しい局在を認めるとともに卵巣及び下垂体でも血液に比べかなり高い値を示し、心及び肺よりも高値であった<sup>25)</sup>。

マウス(雌)：<sup>3</sup>H-エストリオール経口投与したときのオートラジオグラフィーでは、投与後7.5分で肝、消化管及び胆のうに高濃度の放射能を認めた。2時間後には肝の放射能はかなり低下したが、胆のう及び腎に高濃度の放射能の分布がみられた<sup>25)</sup>。

## 5.代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路
- (2) 代謝に關与する酵素(CYP450等)の分子種
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし  
 該当資料なし  
 該当資料なし  
 該当資料なし  
 該当資料なし

<参考>

ヒト(海外)：<sup>14</sup>C-エストリオールを子宮腺維症患者2例に筋肉内投与し尿中代謝産物を酵素加水分解した結果、大部分はグルクロン酸化合物で、非結合型及び硫酸塩は僅かであった<sup>29)</sup>。

ラット(雌)：<sup>3</sup>H-エストリオール経口投与後6時間にわたって胆汁を採取し胆汁中代謝物のグルクロン酸抱合物を定量的に検討した。グルクロン酸抱合物中に全放射活性の66.4%が見出され、遊離ステロイドには2.9%しか見出されなかった。さらにグルクロン酸抱合物分画を薄層クロマトグラフィーで分離したところ、16-Oxoestradiolに放射活性の50%が見出され主要代謝物であることがわかった。また2-Hydroxy-16-Oxoestradiol Methyl Ether及び<sup>3</sup>2-Hydroxyestriol Methyl Etherにそれぞれ27%、8%の放射活性が認められた<sup>30)</sup>。

6. 排泄	肝臓、腎臓
(1) 排泄部位	肝臓、腎臓
(2) 排泄率	該当資料なし
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. 透析等による除去率	該当資料なし
(1) 腹膜透析	該当資料なし
(2) 血液透析	該当資料なし
(3) 直接血液灌流	該当資料なし

<参考>

ヒト(国内)：子宮癌あるいは子宮筋腫のため子宮全剝術を行った婦人の術後1～2週間後に、エストリオール錠1mgを1日3錠、1週間連日経口投与したところ、全例に尿中エストリオール値の著しい上昇が認められた<sup>31)</sup>。

ヒト(海外)：<sup>14</sup>C-エストリオールを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>26)</sup>。

ラット(雌)：<sup>3</sup>H-エストリオールを経口投与したとき、胆汁排泄率は30分後で26%、2時間後で63.5%、24時間後で82.1%であった。なお、4時間後までに得られた胆汁では約66%の放射能がグルクロン酸抱合体分画に由来するものであった。尿及び糞中への排泄率は24時間後までで8.9%及び76.1%、144時間後までの総排泄率は96.8%であった<sup>25)</sup>。

## 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

## 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. 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。]
4. 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(3)(4)参照)
5. 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。]
6. 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。]
7. 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)

## 3. 効能・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・用量に関連する使用上の注意とその理由

## (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。

## ##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(「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（「その他の注意」の項(2)参照）。
- (2)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（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。

7.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。

8.副作用

(1) 副作用の概要

臨床文献中に報告されている症例1,036例中、44例（4.2%）に副作用が認められている。その主なものは悪心、食欲不振等の消化器症状（1.8%）、不正出血等の性器出血（0.4%）、乳房緊満感等（0.3%）、痒痒感等の過敏症状（0.2%）であった。（再評価結果）

また、副作用集計の対象となった骨粗鬆症患者1,234例中、60例（4.9%）に副作用が認められている。その主なものは性器出血（3.1%）、乳房痛、乳房緊満感等（1.0%）であった。（1983年までの集計）

(1)重大な副作用

卵胞ホルモン剤の長期連用により、**血栓症**（頻度不明）が起こることが報告されている<sup>32)</sup>。

(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。

	5%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>	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、食欲不振等	嘔吐
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。

(2) 項目別副作用発現頻度  
及び臨床検査値異常  
一覧

●副作用発現状況(骨粗鬆症)

時 期	承 認 時 迄 験 成 績	使用成績調査 S56.12 ～ S58. 3	計
症 例 数	214	1,020	1,234
副作用発現症例数	17	43	60
副作用発現件数	22	51	73
副作用発現症例率	7.94%	4.22%	4.86%

●種類別副作用発現状況(骨粗鬆症)

副作用の種類	承 認 時 迄 験 成 績	使用成績調査 S56.12 ～ S58. 3	計
子宮出血	8例(3.74)	30例(2.94)	38例(3.08)
性器出血	4 (1.87)	30 (2.94)	34 (2.76)
不正出血	3 (1.40)		3 (0.24)
消褪出血	1 (0.47)		1 (0.08)
子宮	2例(0.93)	2例(0.20)	4例(0.32)
帯下増加	2 (0.93)	2 (0.20)	4 (0.32)
乳房刺激	5例(2.34)	7例(0.02)	12例(0.97)
乳房痛	2 (0.93)	2 (0.20)	4 (0.32)
乳頭痛	1 (0.47)		1 (0.08)
乳痛	1 (0.47)		1 (0.08)
乳嘴過敏	1 (0.47)		1 (0.08)
乳房腫脹	1 (0.47)		1 (0.08)
乳房緊満感		5 (0.49)	5 (0.41)
過敏症		2例(0.20)	2例(0.16)
発疹		2 (0.20)	2 (0.16)
癢痒(感)		2 (0.20)	2 (0.16)
消化器	2例(0.93)	4例(0.39)	6例(0.49)
胃痛	1 (0.47)	2 (0.20)	3 (0.24)
腹部膨満感	1 (0.47)		1 (0.08)
嘔気		3 (0.29)	3 (0.24)
下痢		1 (0.10)	1 (0.08)
その他	4例(1.87)	2例(0.20)	6例(0.49)
脱力感	1 (0.47)		1 (0.08)
体重増加	1 (0.47)		1 (0.08)
めまい	1 (0.47)		1 (0.08)
全身熱感	1 (0.47)		1 (0.08)
会陰部腫脹		1 (0.10)	1 (0.08)
下肢の疼痛		1 (0.10)	1 (0.08)

(3) 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
(4) 薬物アレルギーに対 する注意及び試験法	該当資料なし
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リオールを経口投与したところ、着床障害が認められた <sup>33)</sup> 。]
##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. 適用上及び薬剤交付時の 注意(患者等に留意すべ き必須事項等)	<p>(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。</p> <p>(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)。</p>
15. その他の注意	<p>(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<sup>34)</sup>。</p> <p>(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</p>

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>35)</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>36,37)</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>38)</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>39)</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>36)</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>40)</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>36,41)</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>42)</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>43)</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<sup>44-46)</sup>。

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>47)</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<sup>48)</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、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<sup>48)</sup>。

(8)卵巣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<sup>49,50)</sup>。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<sup>51)</sup>。



## 1. 一般薬理

該当資料なし

## 2. 毒性

## (1) 単回投与毒性試験

ラット(雌雄)にエストリオールを2g/kg経口投与し、1週間後対照群と比較した結果、雄ラットでは体重の減少を認めたが、雌ラットでは異常は認められなかった。また、死亡したものはなかった<sup>52,53)</sup>。

## (2) 反復投与毒性試験

雌ラットにエストリオールを0.5mg/匹を6週間投与したところ、体重減少が認められた<sup>54)</sup>。

<参考>

雄ラットにエストリオール0.625~32.5 $\gamma$ /匹の投与量で113~242日皮下注射したところ、対照ラットに対し、平均23%の体重減少を認めた<sup>55)</sup>。

## (3) 生殖発生毒性試験

妊娠中期のマウスにエストリオールを投与したとき、その胎児に対する作用として、致死作用・催奇作用は非常に弱いものと推測される<sup>33, 55~57)</sup>。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投与群にかなりの着床障害が認められ、30 $\mu$ g以上の投与群ではより顕著であった<sup>33)</sup>。

## (4) その他の特殊毒性

1.有効期間又は使用期限	使用期限：シート及び外箱に表示 (3.5年)
2.貯法・保存条件	室温
3.薬剤取扱い上の注意点	医師等の処方せんにより使用すること。
4.承認条件	該当しない
5.包装	エストリール錠100 $\gamma$ (PTP)：100錠、500錠 エストリール錠0.5mg (PTP)：100錠、500錠 エストリール錠1mg (PTP)：100錠、500錠
6.同一成分・同効薬	同一成分：エストリオール錠(富士製薬)、ホーリン錠(あすか製薬) 同効薬：プレマリン(旭化成ーワイスレダリー) <骨粗鬆症> ワンアルファ錠(帝人)、アルファロールカプセル(中外)、オステ ン錠(武田)、ダイドロネル錠(大日本住友製薬)
7.国際誕生年月日	不明
8.製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日： エストリール錠100 $\gamma$ 1960年11月18日 エストリール錠0.5mg 1964年5月29日 エストリール錠1mg 1964年5月29日  製造承認番号： エストリール錠100 $\gamma$ (東薬) 第10199号 エストリール錠0.5mg (39A) 第3120号 エストリール錠1mg (39A) 第3121号
9.薬価基準収載年月日	エストリール錠100 $\gamma$ 1961年12月1日 エストリール錠0.5mg 1984年6月2日 エストリール錠1mg 1970年8月1日

<p>10. 効能・効果追加、用法・用量 変更追加等の年月日及び その内容</p>	<p>(一変承認年月日) エストリール錠0.5mg      1983年3月29日      [老人性骨粗鬆症] エストリール錠1mg      1981年12月28日      [老人性骨粗鬆症]</p>
<p>11. 再審査結果、再評価結果 公表年月日及びその内容</p>	<p>再評価公表年月日：1975年3月5日(薬審第12号) ①有効であることが実証されているもの： 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 ②有効と判定する根拠がないもの： 月経前緊張症、月経困難症</p>
<p>12. 再審査期間</p>	
<p>13. 長期投与の可否</p>	<p>本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」 に該当しない。</p>
<p>14. 厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード</p>	<p>エストリール錠100<math>\gamma</math> : 2475001 F 1014 エストリール錠0.5mg : 2475001 F 2010 エストリール錠1mg : 2475001 F 3017</p>
<p>15. 保険給付上の注意</p>	

## 1. 引用文献

- 1) 高木繁夫 他：“成人病シリーズ17 更年期障害” p65～69 医学図書出版 (1980)
- 2) 加藤俊 他：産婦人科の世界 23 (2), 90～94 (1971)
- 3) 唐沢陽介 他：産科と婦人科 41 (8), 103～108 (1974)
- 4) 野末源一 他：臨床婦人科産科 15 (10), 39～42 (1961)
- 5) 津山直一 他：医学のあゆみ 117 (8), 470～486 (1981)
- 6) 松尾陽壮 他：社内資料
- 7) 中村千行 他：社内資料
- 8) 漆谷英礼 他：基礎と臨床 12 (5), 1238～1242 (1978)
- 9) 五十嵐三都男 他：日本整会誌 54, 345～355 (1980)
- 10) 湯浅昭一 他：エストリール錠1mg 文献集第3集 p.142～145
- 11) 丸茂仁 他：エストリール錠1mg 文献集骨粗鬆症編 p.22～24
- 12) 青木孝允 他：基礎と臨床 16 (1), 343～348 (1982)
- 13) 松本圭史：日本医事新報 No. 3034, p126～127 (昭57.6.19)
- 14) Sealey, J. L. et al. : Endocrinology 29, 356～362 (1941)
- 15) Puck, A. et al. : Dtsch. Med. Wochenschr. 82, 1864～1866 (1957)
- 16) Puck, A. et al. : Geburtshilfe Frauenheilkd. 18, 998～1003 (1958)
- 17) 梅原千治 他：“ステロイドホルモン, III 卵胞ホルモン” p175 南江堂 (1966)
- 18) Wicks, A. E. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 93, 270～273 (1956)
- 19) 中山徹也 他：ホルモンと臨床 9 (11), 25～33 (1961)
- 20) Atkins, D. et al. : J. Endocrinol. 54, 107～117 (1972)
- 21) Igarashi, M. et al. : Endocrinol. Jpn. 21 (5), 387～391 (1974)
- 22) 田中晴人 他：新薬と臨床 24 (6), 21～26 (1975)
- 23) 滝沢博 他：日本整形外科学会誌 54 (4), 345～355 (1980)
- 24) Englund, D.E. et al. : Acta Endocrinologica. 99, 136～140 (1982)
- 25) 田島英男 他：社内資料
- 26) Sandberg, A. A. et al. : J. Clin. Invest. 44 (4), 694～702 (1965)
- 27) Wilson, R. et al. : Acta Endocrinologica. 46, 525～543 (1964)
- 28) 川田肇：産科と婦人科 37 (9), 1153～1156 (1970)
- 29) Levits, M. et al. : J. Biol. Chem 231, 787～797 (1958)
- 30) Nambara, T. et al. : Chem. Pharm. Bull 22 (4), 889～893 (1974)
- 31) 香西義昭 他：産婦人科の世界 22 (11), 71～80 (1970)
- 32) 伊藤昭夫：臨床婦人科産科 24 (8), 86～88 (1970)
- 33) 山下裕国：日本不妊学会誌 11 (1), 1～11 (1966)
- 34) Grady, D. et al. : Obstet. Gynecol. 85 (2), 304～313 (1995)
- 35) Chlebowski, R. T. et al. : JAMA 289 (24), 3243～3253 (2003)
- 36) Anderson, G. L. et al. : JAMA 291 (14), 1701～1712 (2004)
- 37) Stefanick, M. L. et al. : JAMA 295 (14), 1647～1657 (2006)
- 38) Beral, V. et al. : Lancet 362 (9382), 419～427 (2003)
- 39) Manson, J. E. et al. : N. Engl. J. Med. 349 (6), 523～534 (2003)
- 40) Wassertheil-Smoller, S. et al. : JAMA 289 (20), 2673～2684 (2003)
- 41) Hendrix, S. L. et al. : Circulation 113 (20), 2425～2434 (2006)

- 
- 42) Shumaker, S. A. et al. : JAMA 289 (20), 2651~2662 (2003)
  - 43) Shumaker, S. A. et al. : JAMA 291 (24), 2947~2958 (2004)
  - 44) Rodriguez, C. et al. : JAMA 285 (11), 1460~1465 (2001)
  - 45) Lacey, J. V. Jr. et al. : JAMA 288 (3), 334~341 (2002)
  - 46) Beral, V. et al. : Lancet 369 (9574), 1703~1710 (2007)
  - 47) Anderson, G. L. et al. : JAMA 290 (13), 1739~1748 (2003)
  - 48) Cirillo, D. J. et al. : JAMA 293 (3), 330~339 (2005)
  - 49) 安田佳子 他 : 医学のあゆみ 98 (8), 537~538 (1976)
  - 50) 安田佳子 他 : 医学のあゆみ 99 (8), 611~612 (1976)
  - 51) 守隆夫 : 医学のあゆみ 95 (11), 599~602 (1975)
  - 52) Kampen, H. J. T : Research Release Report No. 204 (1972)
  - 53) Kochakian, C. D. : Am. J. Physiol, 151, 126~129 (1947)
  - 54) Liu, F. T. Y. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 124 (2), 591~595 (1967)
  - 55) Wada, N. L. : Endocrinology 19, 77 (1935)
  - 56) 安藤晴弘 他 : 日本薬理学会雑誌 61, 89 (1965)
  - 57) 鈴木稔 他 : 先天異常 9, 220 (1969)

## 2. その他の参考文献

**1. 主な外国での発売状況**

エストリール錠は海外で発売していない。

## XIII 備考


---

### 1. その他の関連資料

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

持田製薬株式会社 学術

〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地

 **0120-189-522**

TEL : 03 (5229) 3906 FAX : 03 (5229) 3955



