

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

日本薬局方 エストリオール錠

ホーリン[®]錠 1mg**HOLIN[®] TABLETS**

剤形	素錠
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 1mg
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：1972年9月27日 薬価基準収載年月日：1974年3月1日 発売年月日：1973年4月23日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あすか製薬株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ http://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2015 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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、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 IF 記載要領 2008 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ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) 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 を掲載する医薬品医療機器総合機構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。

2008 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 A 4 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。

[I F の作成]

- ① I F 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 I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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。

[I F の発行]

- ① 「I F 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、「I F 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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 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ある。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構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

I F 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。I F 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、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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・一部変更)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	11
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	12
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	12
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	13
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	13
5. 化学名（命名法）	3	5. 代謝	13
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	6. 排泄	14
7. CAS登録番号	3	7. トランスポーターに関する情報	14
III. 有効成分に関する項目	4	8. 透析等による除去率	14
1. 物理化学的性質	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 警告内容とその理由	15
3. 有効成分の確認試験法	4	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15
4. 有効成分の定量法	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15
IV. 製剤に関する項目	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
1. 剤形	6	5. 慎重投与内容とその理由	16
2. 製剤の組成	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	6	7. 相互作用	16
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 副作用	17
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	9. 高齢者への投与	18
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	18
7. 溶出性	7	11. 小児等への投与	18
8. 生物学的試験法	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	18
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	13. 過量投与	18
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	14. 適用上の注意	18
11. 力価	7	15. その他の注意	19
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	16. その他	20
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	IX. 非臨床試験に関する項目	21
14. その他	8	1. 薬理試験	21
V. 治療に関する項目	9	2. 毒性試験	21
1. 効能又は効果	9		
2. 用法及び用量	9		
3. 臨床成績	9		

X. 管理的事項に関する項目	23
1. 規制区分	23
2. 有効期間又は使用期限	23
3. 貯法・保存条件	23
4. 薬剤取扱い上の注意点	23
5. 承認条件等.....	23
6. 包装.....	23
7. 容器の材質.....	23
8. 同一成分・同効薬.....	24
9. 国際誕生年月日	24
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	24
11. 薬価基準収載年月日	24
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	24
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びそ の内容	24
14. 再審査期間	24
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	24
16. 各種コード	25
17. 保険給付上の注意	25
X I. 文献.....	26
1. 引用文献	26
2. その他の参考文献.....	27
X II. 参考資料	28
1. 主な外国での発売状況	28
2. 海外における臨床支援情報	28
X III. 備考.....	29

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、妊婦尿中より抽出された卵胞ホルモンである。生体内エストラジオールの代謝産物で、エストロンを経由して生成される。本薬はなお発情作用を有するが作用が弱いため、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び腫に対して作用が特異的なことが明らかにされ、閉経後の女性のエストロゲン欠乏症に用いられるようになった¹⁾。

ホーリン錠 1mg は、帝国臓器製薬（現あすか製薬）がエストリオールの経口剤として開発し、1972 年 9 月に承認を取得後、1973 年 4 月から販売している。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 経口投与で有効な卵胞ホルモンである。
- (2) 重大な副作用として血栓症が報告されている。(頻度不明)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ホーリン®錠 1mg

(2) 洋名

HOLIN® TABLETS

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エストリオール (JAN)

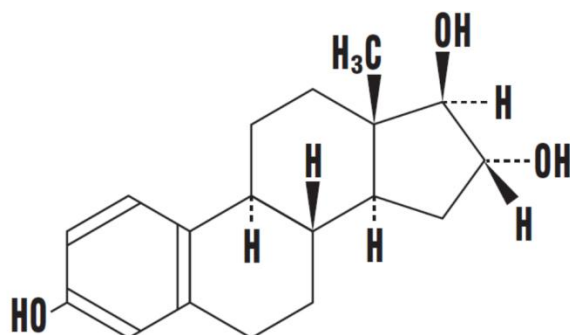
(2) 洋名 (命名法)

Estriol (JAN、INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₈H₂₄O₃

分子量 : 288.38

5. 化学名 (命名法)

Estra-1,3,5(10)-triene-3,16 α ,17 β -triol (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

E₃

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。

本品 1g はメタノール 80mL、エタノール (95) 200mL、1,4-ジオキサン 700mL に溶ける¹⁾。

(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°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) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +54~+62° (乾燥後、40mg、1,4-ジオキサン、10mL、100mm)

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

日本薬局方「エストリオール」の確認試験による。

- (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




日本薬局方「エストリオール」の定量法による。

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

剤形	白色素錠 (割線入り)		
外形	表	側面	裏
			
	直径 8.0mm 厚さ 3.1mm 重量 200mg		

(2) 製剤の物性

崩壊時間：日局崩壊試験法 (1) 錠剤の項により試験を行うときこれに適合する。

(3) 識別コード

TZ266 (錠剤本体及び PTP の表面・裏面に表示)

(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

1 錠中 日局エストリオールを 1mg 含有

(2) 添加物

結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウロモコシデンポン、乳糖水和物

(3) その他

該当しない

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

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	5年	最終包装形態	変化なし

試験項目：性状、崩壊試験、定量

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）

該当資料なし

7. 溶出性

日本薬局方「エストリオール錠」の溶出性の項に従い試験するとき、30分間の溶出率が80%以上で溶出規格に適合した。

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

日本薬局方「エストリオール錠」の確認試験による。

- (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

日本薬局方「エストリオール錠」の定量法による。
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

該当しない

14. その他

該当資料なし

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

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。

<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 カ月～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

該当資料なし

(2) 臨床効果

更年期障害患者 30 例に 1 日 2 錠、14～20 日間経口投与した結果、有効率は 73%で、特に血管運動神経障害様症状、精神神経障害様症状、疲労感などに効果がみられた²⁾。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

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

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

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

該当しない

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

卵胞ホルモン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) 子宮頸部・腔部を軟化させるが、子宮肥大作用は弱い。
(ラット³⁾、モルモット^{4)~6)}、家兎⁴⁾、ヒト^{7~10)})
- 2) 腔粘膜上皮の肥厚・増殖、血管形成を促す。(マウス¹¹⁾、ラット³⁾、ヒト^{7)、12)~14)})
- 3) 子宮頸部のアミノ態窒素及びリンの取込みを増加させる。(モルモット⁶⁾)
- 4) 脳下垂体性ゴナドトロピンの分泌を抑制する。(ラット^{15)、16)}、ヒト¹⁷⁾)
- 5) 卵巣摘出により作製した骨粗鬆症モデルで、骨密度の減少を抑制する。(ラット¹⁸⁾)

(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

<参考>外国人でのデータ¹⁹⁾

閉経後の女性5名にエストリオール6mgを単回投与したとき、血中濃度は投与後15～60分で最高値に達し、その血中濃度は80～220pg/mLであった。

(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動態変動要因

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

消化管

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

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁾

代謝部位：肝臓

代謝経路：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。

(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

尿及び糞中に排泄される。

(2) 排泄率

該当資料なし

(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) 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。]
- (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。]
- (4) 血栓性静脈炎、肺塞栓症又はその既往歴のある患者
[血液凝固能の亢進により、これらの症状が増悪することがある。]
- (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 (「15. その他の注意」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 (「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) 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。]
- (2) 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。]
- (3) 肝障害のある患者（「2. 禁忌内容とその理由」の項参照）
- (4) 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。]
- (5) 子宮内膜症のある患者
[症状が増悪するおそれがある。]
- (6) 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により、これらの症状が増悪するおそれがある。]
- (7) てんかん患者
[体液の貯留により、症状が増悪するおそれがある。]
- (8) 糖尿病患者
[耐糖能が低下することがあるので、十分コントロールを行いながら投与すること。]
- (9) 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。]
- (10) 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（「11. 小児等への投与」の項参照）

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（「15. その他の注意」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
血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の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。	卵胞ホルモン剤の血糖上昇作用による。

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（再審査対象外）。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（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ので、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。

(3) その他の副作用

	頻 度 不 明
過 敏 症 ^{注)}	発疹等
子 宮	不正出血、帯下増加等
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、嘔吐、食欲不振等
そ の 他	めまい、脱力感、全身熱感、体重増加

注) 発現し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

発疹等の過敏症が発現した場合には投与を中止すること。

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。]

11. 小児等への投与

骨成長が終了していない可能性がある患者、思春期前の患者には観察を十分に行い慎重に投与すること。

[骨端の早期閉鎖、性的早熟を来すおそれがある。]

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 時

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²⁰⁾。

(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²¹⁾。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^{22)、23)}。

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象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²⁴⁾。

(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²⁵⁾。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²²⁾。

(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²⁶⁾。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^{22)、27)}。

(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²⁸⁾。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²⁹⁾。

(6) HRT と卵巣癌の危険性

- 1) 卵巣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^{30) ~32)}。
- 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³³⁾。

(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³⁴⁾。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³⁴⁾。

- (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^{35)、36)}。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性を認めたとの報告がある³⁷⁾。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(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

LD₅₀ (mg/kg)

動物	投与経路	経口	皮下	腹腔内
	ddY系マウス (♂♀)	>2000	>2000	>2000
SD系ラット (♂♀)	>2000	>2000	>2000	

(社内資料)

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性³⁸⁾

SD系雌ラットにエストリオール 0.5mg/匹を6週間連日皮下投与した結果、体重、卵巣重量の減少などが認められた。

慢性毒性³⁹⁾

Wistar系雄ラットにエストリオール 0.65~32.5 μg/匹を113~242日間連日皮下投与した結果、若干の体重減少ならびに精巣、前立腺及びクーパー腺重量の減少が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験

妊娠中期のICR系マウスにエストリオールを投与した結果、その胎児に対する致死率は増加したが、催奇形作用は非常に弱いと推測された⁴⁰⁾。

また、Wistar系雌ラットにエストリオール 0.65~32.5 μg/匹を143~316日間連日皮下投与した結果、生殖能は正常以下で、授乳への影響も認められた³⁹⁾。

(4) その他の特殊毒性

催感染性作用

去勢した雌サルに 1 日 10 μ g 又は 1mg/匹のエストリオールを連日投与し、投与 5 日目に *T.vaginalis* を腔内に接種した結果、接種 4 日目、9 日目に運動性のある虫体を認めた⁴¹⁾。また、NMRI 系雌マウスに 0.1mg/匹のエストリオールを 1 週間連日皮下投与し、投与 3 日目にブドウ球菌を静脈内に接種した結果、コントロール群に比較し、生存日数が減少した⁴²⁾。

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：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

気密容器、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

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

100錠（10錠×10）

500錠（10錠×50）

7. 容器の材質

PTPシート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分：エストロール錠（100 γ ・0.5mg・1mg）、ホーリン筋注用 10mg、ホーリンV腔用錠 1mg

同効薬：結合型エストロゲン

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

販売名	承認年月日	承認番号
ホーリン錠 1mg	1972年 9月 27日	14700AMZ02109000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ホーリン錠 1mg	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

1974年 10月：「月経困難症、月経前緊張症」の削除

1993年 6月：「老人性骨粗鬆症」の追加

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再評価

通知年月日：1975年 3月 5日

再評価結果：

有用性が認められた効能・効果

更年期障害、腔炎（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

有効と判定する根拠がないとされた効能・効果

月経前緊張症、月経困難症（月経時障害）

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

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

薬価基準収載医薬品コード	HOT (9桁) コード	レセプト電算コード
2475001F3017	105350004	612470041

17. 保険給付上の注意

該当なし

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書, C-717 (廣川書店, 2011)
- 2) 藤森 博 : 産婦人科の世界, 26 : 495, 1974
- 3) Overbeek,G.A.et al. : Acta Endocrinol., 27 : 73, 1958
- 4) Puck,A.et al. : Acta Endocrinol., 22 : 191, 1956
- 5) Puck,A.et al. : Geburtsh.Frauenh., 20 : 132, 1960
- 6) 安藤 晴弘 他 : 産婦人科の世界, 14 : 1557, 1962
- 7) Puck,A.et al. : Dtsch.Med.Wschr., 82 : 1864, 1957
- 8) Puck,A. : Geburtsh.Frauenh., 18 : 998, 1958
- 9) Puck,A. : Geburtsh.Frauenh., 20 : 775, 1960
- 10) 長崎 康夫 : 日本産科婦人科学会雑誌, 13 : 943, 1961
- 11) Nicol,T.et al. : J.Endocrinol., 34 : 377, 1966
- 12) Borglin,N.E. : Acta Obstet.Gynec.Scand., 38 : 157, 1959
- 13) Kusuda,M.et al. : Kyushu J.Med.Sci., 14 : 1, 1963
- 14) Dapunt,O.et al. : Geburtsh.Frauenh., 28 : 1142, 1968
- 15) 高木 繁夫 他 : ホルモンと臨床, 9 : 145, 1961
- 16) 相沢 義雄 : 臨床薬理学大系 第12巻 ホルモン, P.65 (中山書店1966)
- 17) 赤須 文男 他 : 産婦人科の世界, 12 : 313, 1960
- 18) 曾根 秀行 他 : 診療と新薬, 32 : 2084, 1995
- 19) Englund DE et al., Acta Endocrinologica, 99:136, 1982
- 20) Grady, D. et al. : Obstet. Gynecol., 85 : 304, 1995
- 21) Chlebowski, R. T. et al. : JAMA, 289 : 3243, 2003
- 22) Anderson, G. L. et al. : JAMA, 291 : 1701, 2004
- 23) Stefanick, M. L. et al. : JAMA, 295 : 1647, 2006
- 24) Beral, V. et al. : Lancet, 362 : 419, 2003
- 25) Manson, J. E. et al. : New Engl. J. Med., 349 : 523, 2003
- 26) Wassertheil-Smoller, S. et al. : JAMA, 289 : 2673, 2003
- 27) Hendrix, S. L. et al. : Circulation, 113 : 2425, 2006
- 28) Shumaker, S. A. et al. : JAMA, 289 : 2651, 2003
- 29) Shumaker, S. A. et al. : JAMA, 291 : 2947, 2004
- 30) Rodriguez, C. et al. : JAMA, 285 : 1460, 2001
- 31) Lacey, J. V. Jr. et al. : JAMA, 288 : 334, 2002
- 32) Beral, V. et al. : Lancet, 369 : 1703, 2007
- 33) Anderson, G. L. et al. : JAMA, 290 : 1739, 2003
- 34) Cirillo, D. J. et al. : JAMA, 293 : 330, 2005
- 35) 安田 圭子 他 : 医学のあゆみ, 98 : 537, 1976
- 36) 安田 圭子 他 : 医学のあゆみ, 99 : 611, 1976

- 37) 守 隆夫 : 医学のあゆみ, 95 : 599, 1975
- 38) Liu, F. T. Y. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 124 : 591, 1967
- 39) Wade, N. L. et al. : Endocrinology, 19 : 77, 1935
- 40) 鈴木 稔 他 : 先天異常, 9 : 220, 1969
- 41) 徳田 源市 他 : Chemotherapy, 12 : 487, 1964
- 42) Toivanen, P. : Ann. Med. exp. Fenn., 45 : 138, 1967

2. その他の参考文献

該当資料なし

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

該当資料なし

X Ⅲ . 備考

その他の関連資料

該当資料なし