

日本標準商品分類番号	
872473	
承認番号	21800AMY10135
販売開始	2007年8月

貯法：室温保存

有効期間：3年

経皮吸収エストロジオール製剤

エストロジオール外用ゲル剤

ル・エストロジェル® 0.06%

l'estrojel 0.06%

 処方箋医薬品^(注)

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

- ** 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**
〈効能共通〉
- 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。〕 [8.5 参照]
 - 2.2 乳癌の既往歴のある患者〔乳癌が再発するおそれがある。〕 [8.5 参照]
 - 2.3 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。〕 [8.5 参照]
 - 2.4 血栓性静脈炎や肺塞栓症のある患者、又はその既往歴のある患者〔卵胞ホルモン剤は凝固因子を増加させ、血栓形成傾向を促進するとの報告がある。〕 [11.1.2 参照]
 - 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]
 - 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 2.7 授乳婦 [9.6 参照]
 - 2.8 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]
 - 2.9 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。〕 [8.5 参照]
 - 2.10 ポルフィリン症で急性発作の既往歴のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（Hot flush及び発汗）、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉**
- ** 2.11 妊婦又は妊娠している可能性のある女性** [9.5.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ル・エストロジェル0.06%
有効成分	1プッシュ (0.9g) 中 エストロジオール0.54mg
添加剤	カルボキシビニルポリマー、2,2',2''-ニトリロトリエタノール、エタノール

3.2 製剤の性状

販売名	ル・エストロジェル0.06%
剤形及び色・性状	無色の外用ゲル剤

** 4. 効能又は効果

- 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（Hot flush及び発汗）
- 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

** 5. 効能又は効果に関連する注意

〈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〉

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]

** 6. 用法及び用量

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（Hot flush及び発汗）〉

通常、成人に対しル・エストロジェル2プッシュ（1.8g、エストロジオールとして1.08mg含有）を1日1回、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する。なお、症状に応じて、適宜減量する。減量する場合は、ル・エストロジェル1プッシュ（0.9g、エストロジオールとして0.54mg含有）を1日1回、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する。

〈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、ル・エストロジェル1又は2プッシュ（0.9又は1.8g、エストロジオールとして0.54又は1.08mg含有）を1日1回、21～28日間、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦し、投与期間の後半に黄体ホルモン剤を併用する。

〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉

通常、ル・エストロジェル2～10プッシュ（1.8～9.0g、エストロジオールとして1.08～5.40mg含有）を1日1回、両腕の手首から肩、腹部、大腿部及び腰部の広い範囲に塗擦し、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。

** 7. 用法及び用量に関連する注意

〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉

本剤の妊娠成立後の投与期間は、本剤投与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。

** 8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎があらわれることがあるので、患者に対しては、異常が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。 [9.1.7、11.1.2 参照]
 - 8.2 本剤投与後の血清中エストロジオール濃度の個人間及び個人内変動は大きく、過度に上昇する場合があります。定期的に血清中エストロジオール及びFSHを測定すること。
 - 8.3 血清中エストロジオール濃度が過度に上昇していると判断された場合、副作用の発現に留意し、本剤の投与中止等の適切な対応をとること。
- 〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（Hot flush及び発汗）〉
- 8.4 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、漫然と長期投与を行わないこと。 [15.1.3、15.1.9 参照]

8.5 使用前に病歴、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、使用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。[2.1-2.3、2.9、9.1.1-9.1.3 参照]

〈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〉

**8.6 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。

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。[8.5 参照]

9.1.2 子宮内膜症のある患者

症状が増悪するおそれがある。[8.5 参照]

**9.1.3 乳癌家族素因が強い患者、又は乳房結節、乳腺症を有する患者、乳房レントゲン像に異常がみられた患者

定期的に乳房検診を行うなど慎重に使用すること。卵巣ホルモン剤投与と乳癌発生との因果関係については未だ明らかではないが、使用期間と相関性があることを示唆する疫学調査の結果が報告されている。また、動物実験において乳腺腺腫が認められている。[8.5 参照]

9.1.4 高血圧、心疾患、又はその既往歴のある患者

卵巣ホルモン剤の過量投与では体液貯留をきたし、これらの疾患を悪化させるおそれがある。

9.1.5 糖尿病患者

十分管理を行いながら使用すること。耐糖能を低下させるおそれがある。

9.1.6 片頭痛、てんかんの患者

観察を十分に行うこと。症状を悪化させることがある。

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、11.1.2 参照]

9.1.8 全身性エリテマトーデスの患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎疾患のある患者又はその既往歴のある患者

卵巣ホルモン剤の過量投与では体液貯留をきたし、これらの疾患を悪化させるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

使用しないこと。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。[2.8 参照]

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

定期的に肝機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。肝障害を悪化させるおそれがある。

**9.5 妊婦

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（Hot flush及び発汗）、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないこと。[2.11 参照]

〈効能共通〉

9.5.2 卵巣ホルモン剤であるジエチルステルベストロールを妊娠動物（マウス）又は妊婦に投与したとき、出生児に生殖器系臓器の異常が報告されている。エストラジオールのヒトにおける催奇形性の報告はないが、妊娠動物（ラット）への投与によって児の生殖器系臓器に異常が起こることが報告されている。ヒトにおいて、妊娠中の女性ホルモン剤（経口避妊薬等）投与によって児の先天性異常（先天性心臓奇形及び四肢欠損症）のリスク増加の報告がある。

9.5.3 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。

*9.6 授乳婦

使用しないこと。

ヒトにおいて、母乳中への移行が報告されている。また、動物実験（マウス）で新生児に卵巣ホルモン剤を投与した場合、児の成長後膈上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。[2.7 参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に使用すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は主に薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP3A4）で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して使用すること。

10.2 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
リファンピシン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン HIV逆転写酵素阻害剤 エファピレンツ セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 ステロイドホルモン	本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP3A4）を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。
プロテアーゼ阻害剤 リトナビル ネルフィナビル等	本剤の血中濃度が変化するおそれがある。	これらの薬剤は薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP3A4）を誘導又は阻害する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

11.1.2 静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎（いずれも頻度不明）

下肢の疼痛・浮腫、胸痛、突然の息切れ、急性視力障害等の初期症状が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。[2.4、8.1、9.1.7 参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
生殖器	膈分泌物（18.3%）、性器出血、陰部痒痒症、骨盤痛	消退出血、不正子宮出血、外性器痛、外陰部炎、外陰腔不快感、子宮内膜生検異常、子宮筋腫、子宮頸管ポリープ	膈乾燥、陰部そう痒症、子宮内膜症（再燃）
乳房	乳房不快感（13.2%）、乳房痛、乳頭痛	乳房嚢胞	
皮膚投与部位	痒痒感、紅斑、湿疹	色素沈着変化、乾燥、刺激感	
皮膚全身		湿疹、紅斑、色素沈着障害、痒痒症、瘡瘡	じん麻疹
精神神経系	めまい、頭痛	しびれ感、抑うつ気分、睡眠障害、傾眠	易刺激性、片頭痛
循環器		動悸、高血圧	

	1%以上	1%未満	頻度不明
消化器	膨満感	食欲不振、悪心、下痢、腹痛、逆流性食道炎	嘔吐、排便痛
肝臓		肝機能異常（AST増加、ALT増加、ALP増加）	
血液		白血球数減少、貧血（赤血球数減少、ヘモグロビン量減少、ヘマトクリット値低下）	
骨・筋肉		背部痛、四肢痛、筋骨格硬直、関節炎	四肢重感
その他	血中トリグリセリド増加、浮腫	疲労、潮紅、血中Ca減少、アンチトロンビンIII減少、耳鳴、耳不快感、鼻出血、血中フィブリノゲン増加	コンタクトレンズ不耐性、鼻咽頭炎、過換気

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 塗布部位

- (1) 顔面、乳房、外陰部及び粘膜には塗布しないこと。
- (2) 創傷面又は湿疹、皮膚炎等（重度の乾燥や日焼けなどによる皮膚炎も含む）がみられる部位は避けて塗布すること。
- (3) 投与後1時間以内の投与部位の洗浄は十分な血中濃度が得られない可能性がある。また、投与直後にアルコールを多量に含む化粧品等の使用は避けること。
- (4) 投与後は手を洗うこと。また、投与直後は投与部位を他人に触れさせないこと。

14.1.2 塗布時

- (1) 初めて使用するときには、本剤が出るまでポンプを数回押してから使用すること。
- (2) 本剤はアルコールを含有するため、投与後は十分換気を行い、ゲルが乾燥するまでは火気及び喫煙を避けること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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¹¹。

**** 15.1.2 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状に対す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。**

(1) 持続的投与方式

本剤	持続投与
黄体ホルモン剤	持続投与

本剤の投与期間中、黄体ホルモン剤を1日1回連日併用投与する。

(2) 周期的投与方式

本剤	持続投与28日	
黄体ホルモン剤	投与なし	12～14日間

黄体ホルモン剤を併用して毎月12～14日間投与する。

15.1.3 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³。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^{3,4}。[8.4 参照]
- (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⁵。[8.4 参照]

15.1.4 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⁶。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³。[2.5 参照]

15.1.5 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⁷。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^{3,8}。[2.5 参照]

15.1.6 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、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¹⁰。

15.1.7 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¹¹⁻¹³。
- (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¹⁴。

15.1.8 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¹⁵。

15.1.9 卵胞ホルモン剤投与と乳癌発生との因果関係については未だ明らかではないが、使用期間と相関性があることを示唆する疫学調査の結果が報告されている¹⁶。[8.4 参照]

15.1.10 卵胞ホルモン剤の長期投与により、ヒトで肝腫瘍が発生したとの報告がある。

**** 15.1.11 調節卵巣刺激の前周期に低用量卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤を投与した場合の生産率及び継続妊娠率は、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¹⁷。[5. 参照]**

**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¹⁸⁾。[5. 参照]

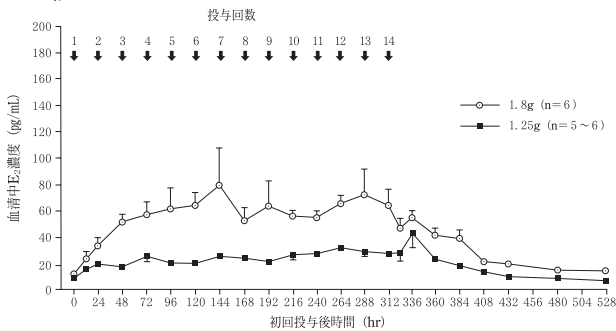
15.2 非臨床試験に基づく情報

実験動物に卵巣ホルモン剤を皮下投与（埋め込み投与を含む）したとき、マウスにおけるリンパ系腫瘍、ラットの下垂体腺腫及びハムスターにおいては腎腫瘍の発生が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康閉経後女性に本剤1.25及び1.8gを反復投与（1日1回、14日間）したときの血清中エストラジオール（E₂）濃度は、いずれの投与群においても初回投与72時間後（3回目投与24時間後）に定常状態に達した。定常状態（初回投与72～336時間後）の平均血清中E₂濃度は、1.25及び1.8g群でそれぞれ、26.3及び60.8pg/mLであった。いずれの投与群においても概ね最終投与120時間後（初回投与432時間後）には、ほぼ投与前値まで回復しており蓄積性は認められなかった¹⁹⁾。



反復投与時の血清中エストラジオール（E₂）濃度推移（平均値、標準誤差）

1日1回14日間反復投与後の血清中エストラジオール（E₂）より求めた薬物動態学的パラメータ

パラメータ	投与量	
	1.25g ^(注) (n=5~6)	1.8g (n=6)
Css (pg/mL)	26.3±4.8	60.8±22.6
AUC ₃₁₂₋₃₃₆ (pg・hr/mL)	756.2±233.0	1269.4±371.1
Cmax (pg/mL)	46.58±25.67	59.53±11.02
Tmax (hr)	19.2±6.6	20.0±6.2
T _{1/2} (hr)	87.6±27.9	94.9±16.8

(平均値±標準偏差)

Css：定常状態（初回投与72～336時間後）の平均血清中エストラジオール（E₂）濃度

AUC₃₁₂₋₃₃₆：初回投与312～336時間後（最終投与0～24時間後）のAUC

Cmax、Tmax、T_{1/2}：最終投与後のCmax、Tmax及びT_{1/2}

更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者に本剤1.8gを1日1回、8週間投与したときの8週後の血清中エストラジオール（E₂）濃度の平均値±標準偏差は112.1±68.8pg/mL、中央値は91.4pg/mLであった。

注）本剤の更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状に対する承認用量は、1日1回1.8gである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（Hot flush及び発汗）〉

国内で実施した更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者を対象とした用量設定試験及び長期投与試験において、本剤の有効性が認められている。また、国内で実施した低用量維持療法試験において、本剤1.8g/日で改善効果を示した患者では、0.9g/日に減量し継続投与することで、治療効果を維持することが認められている。

17.1.1 国内用量設定試験

更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者（平均年齢±標準偏差50.2±5.6）にプラセボ、本剤1.8gを1日1回、8週間投与した。その結果、Hot flush回数の最終改善度は、プラセボ群と比較して1.8g群において有意差が認められ（Steel検定：p=0.0072）、最終改善率（中等度改善以上）は、プラセボ群70.8%（34/48）に対し、1.8g群は94.3%（50/53）であった²⁰⁾。

また、血管運動神経症状の最終改善度（Hot flush回数の改善度、Hot flush程度の改善度及び発汗の改善度の総合評価）はプラセボ群と比較して1.8g群において有意差が認められ（Steel検定：p=0.0026）、最終改善率（中等度改善以上）は、プラセボ群62.5%（30/48）に対し、1.8g群は90.6%（48/53）であった²⁰⁾。

用量設定試験におけるHot flush回数の最終改善度（投与8週後又は中止時）

投与群	著明改善 ^{a)} (%)	中等度改善 ^{a)} (%)	軽度改善 ^{a)} (%)	不変 ^{a)} (%)	悪化 ^{a)} (%)	計	平均値 ^{b)} ±標準偏差	Steel 検定 ^{c)}	最終改善率 (中等度 改善以上) (%)
プラセボ群	27 (56.3)	7 (14.6)	10 (20.8)	3 (6.3)	1 (2.1)	48	2.2 ±1.10	—	34/48 (70.8)
1.8g群	43 (81.1)	7 (13.2)	3 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	53	2.8 ±0.55	p=0.0072	50/53 (94.3)

a)：Hot flush回数（1日発現回数）の改善度の判定基準

著明改善：回数が投与前の1/3未満に減少

中等度改善：回数が投与前の1/2以下に減少

軽度改善：回数が投与前の1/2より多いが減少

不変：回数が不変

悪化：回数が増加

b)：著明改善：3、中等度改善：2、軽度改善：1、不変：0、悪化：-1とスコア化して算出

c)：プラセボ群との比較

用量設定試験におけるHot flush回数

時期	投与群	Hot flush回数
観察期	プラセボ群 n=48	5.3±2.25 5 (3~14)
	1.8g投与群 n=53	5.3±1.87 5 (3~11)
8週後 (中止時)	プラセボ群 n=48	1.9±2.12 1 (0~7)
	1.8g投与群 n=53	0.8±1.32 0 (0~8)

上段；平均値±標準偏差、下段；中央値（範囲）

安全性評価対象例161例中108例（67.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、膣分泌物46.0%（74/161）、乳房不快感31.7%（51/161）、性器出血NOS8.1%（13/161）、投与部位そう痒感6.8%（11/161）、乳頭痛5.0%（8/161）、乳房痛4.3%（7/161）、投与部位紅斑4.3%（7/161）等であった²⁰⁾。

17.1.2 国内長期投与試験

更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者（平均年齢±標準偏差51.5±3.7）に本剤1.8gを1日1回、24週間投与した。その結果、Hot flush回数の改善度における時期別の改善率（中等度改善以上）は、投与4、8、12、16、20及び24週後でそれぞれ64.2%（43/67）、86.2%（56/65）、88.5%（54/61）、95.2%（59/62）、95.2%（59/62）及び96.7%（59/61）であった²¹⁾。

また、血管運動神経症状の改善度における24週後の改善率（中等度改善以上）は、95.1%（58/61）であった²¹⁾。

長期投与試験におけるHot flush回数

時期	投与群	Hot flush回数
観察期	1.8g投与群 n=68	3.9±1.9 4 (1~11)
24週後 (中止時)	1.8g投与群 n=61	0.3±0.6 0 (0~2)

上段；平均値±標準偏差、下段；中央値（範囲）

安全性評価対象例68例中28例(41.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、骨盤痛NOS11.8% (8/68)、性器出血NOS8.8% (6/68)、腔分泌物7.4% (5/68)、腔カンジダ症2.9% (2/68)、乳頭痛2.9% (2/68)、乳房不快感2.9% (2/68)、投与部位そう痒感2.9% (2/68)、投与部位湿疹1.5% (1/68)、投与部位発疹1.5% (1/68) 等であった²¹⁾。

17.1.3 国内低用量維持療法試験

更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者(平均年齢±標準偏差51.7±4.0)に本剤1.8gを1日1回、8週間投与した後、著明改善(Hot flush回数が投与前の1/3未満に減少)を示した患者をプラセボ群又は本剤の低用量(0.9g)群に無作為に割り付け、1日1回、16週間投与した。その結果、Hot flush回数の最終改善度は、プラセボ群と比較して0.9g群において有意差が認められ(2標本Wilcoxon検定:p=0.0097)、最終改善率(中等度改善以上)は、プラセボ群87.4% (76/87)に対し、0.9g群は97.7% (85/87)であった²²⁾。

また、血管運動神経症状の最終改善度(Hot flush回数の改善度、Hot flush程度の改善度及び発汗の改善度の総合評価)は、プラセボ群と比較して0.9g群において有意差が認められ(2標本Wilcoxon検定:p=0.0031)、最終改善率(中等度改善以上)は、プラセボ群74.7% (65/87)に対し、0.9g群は95.4% (83/87)であった²²⁾。

低用量維持療法試験におけるHot flush回数の最終改善度(投与24週後又は中止時)

投与群	著明改善 ^{a)} (%)	中等度改善 ^{a)} (%)	軽度改善 ^{a)} (%)	不変 ^{a)} (%)	悪化 ^{a)} (%)	判定不能	計	2標本Wilcoxon検定 ^{b)}	最終改善率 (中等度改善以上) (%)
プラセボ群	67 (77.0)	9 (10.3)	4 (4.6)	2 (2.3)	5 (5.7)	2	89	—	76/87 (87.4)
0.9g群	79 (90.8)	6 (6.9)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	1	88	p=0.0097	85/87 (97.7)

a): Hot flush回数(1日発現回数)の改善度の判定基準

- 著明改善: 回数が投与前の1/3未満に減少
- 中等度改善: 回数が投与前の1/2以下に減少
- 軽度改善: 回数が投与前の1/2より多いが減少
- 不変: 回数が不変
- 悪化: 回数が増加

b): プラセボ群との比較

低用量維持療法試験におけるHot flush回数

時期	投与群	Hot flush回数
観察期	プラセボ群 ^{a)} n=89	6.4±5.0 5 (3~35)
	0.9g投与群 ^{a)} n=88	5.8±3.5 4 (3~23)
8週後	プラセボ群 ^{a)} n=89	0.4±1.1 0 (0~8)
	0.9g投与群 ^{a)} n=88	0.3±0.7 0 (0~4)
24週後 (中止時)	プラセボ群 n=87	1.7±3.8 0 (0~24)
	0.9g投与群 n=87	0.4±1.1 0 (0~6)

上段: 平均値±標準偏差、下段: 中央値(範囲)

a): 投与開始から8週後までは、プラセボ群及び0.9g投与群ともに、本剤1.8gを投与

また、安全性評価対象例209例中74例(35.4%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、骨盤痛13.4% (28/209)、性器出血7.2% (15/209) 等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状(Hot flush及び発汗)〉

卵巣からのエストロゲン分泌が急激に減少又は消失することにより、Hot flush、発汗等の血管運動神経症状及び泌尿生殖器の萎縮症状等が発現する。本剤は、17β-エストラジオールを経皮より直接全身循環へ供給し、エストラジオールの血中濃度を閉経前女性の卵胞期前期に認められる生理的血中濃度と同レベルに維持することにより、これらの症状を改善する。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

E₂による子宮内膜の増殖は、黄体ホルモンにより抑制され、子宮内膜が分泌期像へと変化する。その後、E₂及び黄体ホルモンの血中濃度を急激に低下させることにより子宮内膜がはく落し、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期を規定する消退出血が生じる。

〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉

ホルモン補充周期において、E₂により子宮内膜を肥厚させた後、黄体ホルモンにより子宮内膜を分泌期像へと変化させることで、妊娠の成立及び維持が可能な子宮内膜が形成される。

18.2 女性ホルモン作用

卵巣摘出ラットに本剤(エストラジオールとして0.3、1、3、10、30 μg/kg)を1日1回、2週間連続経皮投与した。その結果、卵巣摘出による体重増加及び子宮萎縮を用量依存的に抑制し、また発情期様状態を呈する動物の増加が認められた²³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: エストラジオール(Estradiol)

化学名: Estra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol

分子式: C₁₈H₂₄O₂

分子量: 272.38

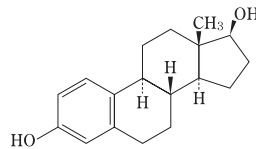
性状: 白色~微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、おおいではない。

ジオキサン又はジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、エーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

硫酸に溶ける。

吸湿性である。

構造式:



融点: 175~180°C

20. 取扱い上の注意

20.1 火気を避けて保管すること。

20.2 小児の手の届かないところに保管すること。

22. 包装

ボトル 80 g×1

23. 主要文献

- 1) Grady, D., et al.: Obstet. Gynecol. 1995; 85(2): 304
- 2) Chlebowski, R. T., et al.: JAMA. 2003; 289(24): 3243
- 3) Anderson, G. L., et al.: JAMA. 2004; 291(14): 1701
- 4) Stefanick, M. L., et al.: JAMA. 2006; 295(14): 1647
- 5) Beral, V., et al.: Lancet. 2003; 362(9382): 419
- 6) Manson, J. E., et al.: New Engl. J. Med. 2003; 349(6): 523
- 7) Wassertheil-Smoller, S., et al.: JAMA. 2003; 289(20): 2673
- 8) Hendrix, S. L., et al.: Circulation. 2006; 113(20): 2425
- 9) Shumaker, S. A., et al.: JAMA. 2003; 289(20): 2651
- 10) Shumaker, S. A., et al.: JAMA. 2004; 291(24): 2947
- 11) Rodriguez, C., et al.: JAMA. 2001; 285(11): 1460

- 12) Lacey, J. V. Jr., et al.: JAMA. 2002; 288(3): 334
- 13) Beral, V., et al.: Lancet. 2007; 369(9574): 1703
- 14) Anderson, G. L., et al.: JAMA. 2003; 290(13): 1739
- 15) Cirillo, D. J., et al.: JAMA. 2005; 293(3): 330
- 16) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Lancet. 1997; 350(9084): 1047
- 17) Cochrane Database Syst Rev 2017; 5: CD006109
- 18) Human Reprod 2019; 34: 1567-75
- 19) 社内資料: 国内反復投与試験/国内反復投与試験Ⅱ (薬物動態) (2006年10月20日承認、CTD2.7.6.5)
- 20) 社内資料: 国内用量設定試験 (2006年10月20日承認、CTD2.7.6.9)
- 21) 社内資料: 国内長期投与試験 (2006年10月20日承認、CTD2.7.6.13)
- 22) Mizunuma, H.: Climacteric. 2011; 14(5): 581
- 23) 社内資料: 効力を裏付ける試験 (薬理作用) (2006年10月20日承認、CTD2.6.2.2)

*** 24. 文献請求先及び問い合わせ先**

富士製薬工業株式会社 富山工場 学術情報課
〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地
(TEL) 0120-956-792
(FAX) 076-478-0336

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



富士製薬工業株式会社

富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地

ル・エストロジェル、L' ESTROGEL、エストロジェル及び
ESTROGELは登録商標です