

貯法：室温保存

有効期間：4年

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「F」

ESTRIOL tablets

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）

- 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化を促すことがある。〕[8.2 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。〕[8.2 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。〕[8.2 参照]
- 2.4 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。〕[11.1.1 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〔11.1.1、15.1.3、15.1.4 参照〕
- 2.6 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.7 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。〕[8.2 参照]
- 2.8 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	エストリオール錠1mg「F」
有効成分	1錠中 日局 エストリオール 1mg
添加剤	乳糖水和物、パレイショデンプン、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

3.2 製剤の性状

販売名	エストリオール錠1mg「F」	
色・性状	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	FJ02	

4. 効能又は効果

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、老人性骨粗鬆症

6. 用法及び用量

〈更年期障害、腔炎（老人、小児及び非特異性）、子宮頸管炎、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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈老人性骨粗鬆症〉

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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[15.1.2 参照]
- 8.2 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。[2.1-2.3、2.7、9.1.1、9.1.2、9.1.7 参照]

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。[8.2 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。[8.2 参照]

9.1.3 心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。

9.1.4 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。

9.1.5 糖尿病患者

十分管理を行いながら投与すること。糖尿病が増悪するとの報告がある。

9.1.6 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

骨端の早期閉鎖、性的早熟をきたすおそれがある。[9.7 参照]

9.1.7 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。[8.2 参照]

9.1.8 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。[11.1.1 参照]

9.1.9 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。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。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。[2.6 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）

代謝能の低下により、本剤の作用が増強することがある。

9.5 妊婦

9.5.1 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¹⁾。[2.8 参照]

9.5.2 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^{2), 3)}。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⁴⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

[9.1.6 参照]

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

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
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。

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 血栓症（頻度不明）

長期連用により、血栓症が起こることが報告されている。[2.4、2.5、9.1.8 参照]

11.2 その他の副作用

	5%未満 ^{注)}	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒感等	
子宮	不正出血、帯下増加	
乳房	乳房痛、乳房緊満感等	
肝臓		AST・ALT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) 発現頻度は、使用成績調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

14.2 薬剤投与時の注意

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。

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⁵⁾。

15.1.2 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、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^{7), 8)}。[8.1 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⁹⁾。[8.1 参照]

15.1.3 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¹⁰⁾。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⁷⁾。[2.5 参照]

15.1.4 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、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^{7), 12)}。[2.5 参照]

15.1.5 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¹³⁾。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¹⁴⁾。

15.1.6 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¹⁵⁾との疫学調査の結果が報告されている¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。

(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¹⁸⁾。

15.1.7 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¹⁹⁾。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¹⁹⁾。

16. 薬物動態

16.5 排泄

子宮癌あるいは子宮筋腫のため子宮全摘術を行った女性に、術後1～2週間後にエストリオール1mgを1日3錠、1週間連日経口投与^{注)}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²⁰⁾。

注) 本剤の承認用法及び用量は、通常成人1回0.1～1.0mgを1日1～2回経口投与である。

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)

17.1.1 国内一般臨床試験

更年期障害患者並びに術後卵巣機能欠落症26例に対して、エストリオール1mgを1回2錠1日1回20日間単独投与した結果、19例に症状の改善を認め、Maturation indexも大多数例が改善された。また、投与中、投与後を通じて2例の軽度悪心を除いて特記すべき副作用は認めなかった²¹⁾。

(腔炎)

17.1.2 国内二重盲検プラセボ対照比較試験

老人性腔炎又は単純性腔炎を対象としてエストリオール1mg又はプラセボを1日2回14日間投与した結果、エストリオールの有効率78% (29/37例) に対してプラセボ群の有効率55% (21/38例) であり、5%以下の危険率で有意な差を認めた。他覚所見では腔壁発赤と帯下の性状で、自覚症状では帯下感で、エストリオールの効果がプラセボより優れており有意な差を認めた。

副作用はプラセボ投与群で2例の子宮出血と1例の胃腸障害を認めたが、エストリオール投与群では副作用を認めなかった²²⁾。

(子宮腔部びらん)

17.1.3 国内一般臨床試験

エストリオール投与により、子宮腔部びらん患者のびらん面は治癒又は縮小し、臨床症状も改善される²³⁾。

(老人性骨粗鬆症)

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

骨X線像によりSinghの分類で4以下、又は伊丹の分類で2以上と診断された60～85歳の骨粗鬆症患者68例を対象として、エストリオール1mg又はプラセボを1日2回、4週間連続投与後1週間休薬を1クールとして連続9クール (45週間) 投与した。骨塩量変化率は、プラセボ群で1.93%の減少に対し、エストリオール群では2.60%の増加で、エストリオール群が有意に優れていた ($p < 0.05$)。自覚症状 (自発痛、運動痛及び腰部こわばり感) に対するアナログスケール上の平均スコアは、症状が中等度の症例でエストリオール群54.4、プラセボ群33.0とエストリオール群が有意に優れていた ($p < 0.05$)。

副作用発現率はそれぞれエストリオール群17.6%、プラセボ群8.9%であったが、両群間に有意差は認められなかった²⁴⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エストリオールは、エストラジオールの代謝産物で、エストロゲン作用を示す²⁵⁾。

18.2 子宮及び腔に対する作用

18.2.1 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に対し²⁶⁾ (ラット)、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腔に選択的に作用する^{27)、28)} (女性患者)。

18.2.2 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、腔粘膜細胞の角化を促進し、炎症に対する腔抵抗を強める²⁹⁾。

18.2.3 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³⁰⁾ (マウス)。

18.3 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一下垂体が刺激され、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³¹⁾ (ラット、マウス)。

18.4 骨代謝に対する作用

18.4.1 骨吸収抑制作用

*In vitro*試験において、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³²⁾。

18.4.2 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³³⁾。

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³⁴⁾。

18.4.3 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、エストリオール投与により骨塩量は明らかに増加する³⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エストリオール (Estrilol)

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

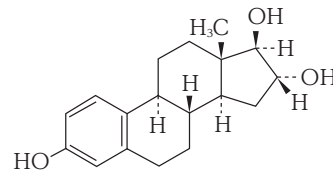
分子式：C₁₈H₂₄O₃

分子量：288.38

性状：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 (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



融点：281～286℃

22. 包装

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

23. 主要文献

- 1) 山下裕国：日本不妊学会雑誌。1966；11(1)：1-11
- 2) 安田佳子他：医学のあゆみ。1976；98(8)：537-538
- 3) 安田佳子他：医学のあゆみ。1976；99(8)：611-612
- 4) 守 隆夫：医学のあゆみ。1975；95(11)：599-602
- 5) Grady, D. et al. : Obstet. Gynecol. 1995；85(2)：304-313
- 6) Chlebowski, R. T. et al. : JAMA. 2003；289(24)：3243-3253
- 7) Anderson, G. L. et al. : JAMA. 2004；291(14)：1701-1712
- 8) Stefanick, M. L. et al. : JAMA. 2006；295(14)：1647-1657
- 9) Beral, V. et al. : Lancet. 2003；362(9382)：419-427
- 10) Manson, J. E. et al. : N. Engl. J. Med. 2003；349(6)：523-534
- 11) Wassertheil-Smoller, S. et al. : JAMA. 2003；289(20)：2673-2684
- 12) Hendrix, S. L. et al. : Circulation. 2006；113(20)：2425-2434
- 13) Shumaker, S. A. et al. : JAMA. 2003；289(20)：2651-2662
- 14) Shumaker, S. A. et al. : JAMA. 2004；291(24)：2947-2958
- 15) Rodriguez, C. et al. : JAMA. 2001；285(11)：1460-1465
- 16) Lacey, J. V. Jr. et al. : JAMA. 2002；288(3)：334-341
- 17) Beral, V. et al. : Lancet. 2007；369(9574)：1703-1710
- 18) Anderson, G. L. et al. : JAMA. 2003；290(13)：1739-1748
- 19) Cirillo, D. J. et al. : JAMA. 2005；293(3)：330-339
- 20) 西香義昭他：産婦人科の世界。1970；22(11)：78-80
- 21) 加藤 俊他：産婦人科の世界。1971；23(2)：90-94
- 22) 唐沢陽介他：産科と婦人科。1974；41(8)：103-108
- 23) 野末源一他：臨床婦人科産科。1961；15(10)：39-42
- 24) 津山直一他：医学のあゆみ。1981；117(8)：470-486

- 25)第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店; 2021. C-859-863
- 26)Sealey, J. L. et al. : Endocrinology. 1941 ; 29(3) : 356-362
- 27)Puck, A. et al. : Dtsch. Med. Wochenschr. 1957 ; 82 (44) : 1864-1866
- 28)Puck, A. : Geburtshilfe Frauenheilkd. 1958 ; 18(8) : 998-1003
- 29)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. 175
- 30)Wicks, A. E. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1956 ; 93(2) : 270-273
- 31)中山徹也他 : ホルモンと臨牀. 1961 ; 9(11) : 25-33
- 32)Atkins, D. et al. : J. Endocrinol. 1972 ; 54 : 107-117
- 33)Igarashi, M. et al. : Endocrinol. Jpn. 1974 ; 21(5) : 387-391
- 34)田中晴人他 : 新薬と臨牀. 1975 ; 24(6) : 21-26
- 35)滝沢 博他 : 日本整形外科学会雑誌. 1980 ; 54(4) : 345-355

24. 文献請求先及び問い合わせ先

富士製薬工業株式会社 くすり相談室
〒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