

※※ 2015年12月改訂（第12版）  
 ※ 2013年2月改訂

日本標準商品分類番号  
 8 7 2 4 7 5

卵巣ホルモン製剤  
 処方箋医薬品<sup>※</sup>

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.**

	100 $\gamma$	0.5mg	1mg
承認番号	(東薬) 第10199号	(39A) 第3120号	(39A) 第3121号
薬価収載	1961年12月	1984年6月	1970年8月
販売開始	1960年11月	1984年8月	1969年8月
		再評価結果	1975年3月
		効能追加	1983年3月

貯 法：室温保存  
 使用期限：外箱に表示  
 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【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（「その他の注意」の項(3)(4)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（「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）

【効能・効果】【用法・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。

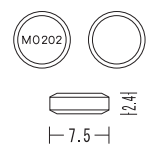
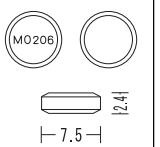
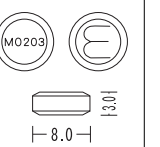
（用法・用量に関連する使用上の注意）

「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。

【使用上の注意】

1. 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、思春期の患者（「小児等への投与」の項参照）

【組成・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	MO202	MO206	MO203

- (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〔血液凝固能が進進され、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。〕

※ 2. 重要な基本的注意

- (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) 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。

3. 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。

4. 副作用

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（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<sup>1)</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。

5. 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。

6. 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>2)</sup>。〕

7. 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。

8. 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）。

9. 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<sup>3)</sup>。

(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>4)</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>5,6)</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>7)</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>8)</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>9)</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>9)</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>5,10)</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>11)</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>12)</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>13~15)</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>16)</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>17)</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>17)</sup>。

#### (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、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<sup>18,19)</sup>。また、新生児に投与した場合、児の成長後、膈上皮の癌性変性を認めたとの報告がある<sup>20)</sup>。

### 【薬物動態】

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>21)</sup>。

### 【臨床成績】

#### 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>22,23)</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>24)</sup>。

#### 3. 膣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>25)</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>26)</sup>。

また、腰背部痛を主訴とする自他覚症状も改善される<sup>26)</sup>。

### 【薬効薬理】

#### 1. 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合成して女性ホルモンとしての作用を発現する<sup>27)</sup>。

#### 2. 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ものに対し（ラット）<sup>28)</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>29,30)</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>31)</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>32)</sup>。

#### 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-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>33)</sup>。

#### 4. 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>34)</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>35)</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>36)</sup>。

#### (3) 骨塩量増加作用

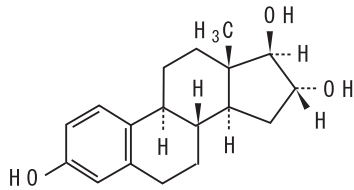
骨粗鬆症患者の骨塩量をBone mineral analyzerにより測定すると、エストリオール投与により骨塩量は明らかに増加する<sup>37)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エストリオール (Estriol)

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

構造式：



分子式：C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>

分子量：288.38

性状：エストリオールは白色の結晶性の粉末で、においはない。本品は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。

融点：281～286℃

## 【包装】

100 $\gamma$  (PTP)：100錠、500錠

0.5mg (PTP)：100錠、500錠

1mg (PTP)：100錠、500錠

## 【主要文献】

- 1) 伊藤昭夫：臨床婦人科産科 24 (8), 86 (1970)
- 2) 山下裕国：日本不妊学会誌 11 (1), 1 (1966)
- 3) Grady, D. et al. : Obstet. Gynecol. 85 (2), 304 (1995)
- 4) Chlebowski, R. T. et al. : JAMA 289 (24), 3243 (2003)
- 5) Anderson, G. L. et al. : JAMA 291 (14), 1701 (2004)
- 6) Stefanick, M. L. et al. : JAMA 295 (14), 1647 (2006)
- 7) Beral, V. et al. : Lancet 362 (9382), 419 (2003)
- 8) Manson, J. E. et al. : N. Engl. J. Med. 349 (6), 523 (2003)
- 9) Wassertheil-Smoller, S. et al. : JAMA 289 (20), 2673 (2003)
- 10) Hendrix, S. L. et al. : Circulation 113 (20), 2425 (2006)
- 11) Shumaker, S. A. et al. : JAMA 289 (20), 2651 (2003)
- 12) Shumaker, S. A. et al. : JAMA 291 (24), 2947 (2004)
- 13) Rodriguez, C. et al. : JAMA 285 (11), 1460 (2001)
- 14) Lacey, J. V. Jr. et al. : JAMA 288 (3), 334 (2002)
- 15) Beral, V. et al. : Lancet 369 (9574), 1703 (2007)
- 16) Anderson, G. L. et al. : JAMA 290 (13), 1739 (2003)
- 17) Cirillo, D. J. et al. : JAMA 293 (3), 330 (2005)
- 18) 安田佳子 他：医学のあゆみ 98 (8), 537 (1976)
- 19) 安田佳子 他：医学のあゆみ 99 (8), 611 (1976)
- 20) 守 隆夫：医学のあゆみ 95 (11), 599 (1975)
- 21) 香西義昭 他：産婦人科の世界 22 (11), 78 (1970)
- 22) 高木繁夫 他：成人病シリーズ17：更年期障害, 65, 医学図書出版 (1980)
- 23) 加藤 俊 他：産婦人科の世界 23 (2), 90 (1971)
- 24) 唐沢陽介 他：産科と婦人科 41 (8), 103 (1974)
- 25) 野末源一 他：臨床婦人科産科 15 (10), 39 (1961)
- 26) 津山直一 他：医学のあゆみ 117 (8), 470 (1981)
- 27) 松本圭史：日本医事新報 3034, 126 (1982)
- 28) Sealey, J. L. et al. : Endocrinology 29, 356 (1941)
- 29) Puck, A. et al. : Dtsch. Med. Wochenschr. 82, 1864 (1957)
- 30) Puck, A. et al. : Geburtshilfe Frauenheilkd. 18, 998 (1958)
- 31) 梅原千治 他：ステロイドホルモン, III 卵胞ホルモン, 175, 南江堂 (1966)
- 32) Wicks, A. E. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 93, 270 (1956)
- 33) 中山徹也 他：ホルモンと臨床 9 (11), 25 (1961)

34) Atkins, D. et al. : J. Endocrinol. 54, 107 (1972)

35) Igarashi, M. et al. : Endocrinol. Jpn. 21 (5), 387 (1974)

36) 田中晴人 他：新薬と臨床 24 (6), 21 (1975)

37) 滝沢 博 他：日本整形外科学会誌 54 (4), 345 (1980)

## ※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

持田製薬株式会社 くすり相談窓口

東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515

TEL 03-5229-3906

0120-189-522

FAX 03-5229-3955

N 38 D

製造販売元



**持田製薬株式会社**  
東京都新宿区四谷1丁目7番地