

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「科薬」
 (一般名：エストリオール)
使用上の注意改訂のお知らせ

製造販売元

株式会社 ポーラファルマ
 東京都品川区西五反田 8-9-5

謹啓 時下益々ご盛栄のこととお慶び申し上げます。

弊社製品につきましては、平素より格別のご芳情を賜り、厚くお礼申し上げます。

この度、卵胞ホルモン製剤『エストリオール錠1mg「科薬」』に関しまして、【使用上の注意】を改訂いたしました。

今後のご使用の際には、下記内容にご留意下さいますようお願い申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品が、お手元に届くまでに若干の日時を要しますので、何卒ご了承下さいますようお願い申し上げます。 謹白

記

1. 改訂内容

品名：エストリオール錠1mg「科薬」

添付文書：【使用上の注意】の改訂箇所のみ記載

(下線部 事務連絡に基づく改訂箇所)

改訂後	改訂前
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) <省略></p> <p>(2) 投与前に病歴、家族要因等の問診、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。</p> <p>9. その他の注意</p> <p>(1) <u>ホルモン補充療法 (HRT) と子宮内膜癌の危険性</u> 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³⁾。</p> <p>(2) <u>HRT と乳癌の危険性</u> 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 (<u>Women's Health Initiative (WHI) 試験</u>) 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⁴⁾。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^{5,6)}。 ②英国における疫学調査 (<u>Million Women Study (MWS)</u>) 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⁷⁾。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) <省略></p> <p>(2) 投与前に病歴、家族要因等の問診、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を行うこと。</p> <p>9. その他の注意</p> <p>(1) 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、使用量に相関して上昇し、黄体ホルモン剤の併用により抑えられることを示す疫学調査の結果が報告されている。</p> <p>(2) <u>ホルモン補充療法 (HRT) と乳癌の危険性</u> 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。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:0.77)との報告がある。 ②英国における疫学調査の結果、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用服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。</p>

改訂後

(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⁸⁾。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⁵⁾。

(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、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^{5,10)}。

(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、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¹²⁾。

(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^{13,14,15)}。

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¹⁶⁾。

(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¹⁷⁾。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¹⁷⁾。

(8)

<省略>

改訂前

(3) HRTと冠動脈性心疾患の危険性

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。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。

(4) HRTと脳卒中の危険性

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。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：1.39）との報告がある。

(5) HRTと痴呆の危険性

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痴呆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。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痴呆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。

(6)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。また、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。

←新規追加

(7)

<省略>

2. 改訂理由

厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡（平成 20 年 9 月 19 日）により、以下のとおり改訂しました。

「2. 重要な基本的注意」の項（2）：婦人科検診におきまして、子宮を有する患者の検診内容を追記しました。

「9. その他の注意」の項（1）：「1～5 年間で 2.8 倍、10 年以上で 9.5 倍」や「対照群の女性と比較して 0.8 倍」と具体的なデータを追記しました。

「9. その他の注意」の項（2）、（4）：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（WHI 試験）の追跡結果に基づきハザード比を記載変更しました。

「9. その他の注意」の項（5）：痴呆の表記を認知症に改めました。

「9. その他の注意」の項（7）：HRT と胆嚢疾患の危険性を新規記載しました。

また、「9. その他の注意」の項におきまして、小項目の表題として「(1)ホルモン補充療法（HRT）と子宮内膜癌の危険性」や「(6)HRT と卵巣癌の危険性」を追記し、臨床試験や調査の英名と略語として「Women's Health Initiative (WHI) 試験」、「Million Women Study (MWS)」や「WHI Memory Study (WHIMS)」を追記するなどの記載整備を行いました。

追加主要文献(下記の文献番号は改訂添付文書（2008 年 9 月改訂）に記載の文献番号を示す。)

- 6) Stefanick, M. L., et al. : JAMA **295**, 1647, 2006
- 10) Hendrix, S. L. et al. : Circulation **113**, 2425, 2006
- 13) Rodriguez, C., et al. : JAMA **285**, 1460, 2001
- 15) Beral, V., et al. : Lancet **369**, 1703, 2007
- 17) Cirillo, D. J., et al. : JAMA **293**, 330, 2005

次頁に【使用上の注意】全文を記載しておりますので、併せてご覧下さい。

項目	内容	備考
1	子宮がんの発生率	子宮がんの発生率は、閉経後女性のリスクが低い。
2	卵巣がんの発生率	卵巣がんの発生率は、閉経後女性のリスクが高い。
3	乳がんの発生率	乳がんの発生率は、閉経後女性のリスクが高い。
4	心臓病の発生率	心臓病の発生率は、閉経後女性のリスクが高い。
5	糖尿病の発生率	糖尿病の発生率は、閉経後女性のリスクが高い。
6	認知症の発生率	認知症の発生率は、閉経後女性のリスクが高い。
7	胆嚢疾患の発生率	胆嚢疾患の発生率は、閉経後女性のリスクが高い。

3. 改訂後の【使用上の注意】全文

【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^{1,2)}
- (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(「9. その他の注意」の項(3)(4)参照)
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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。]

(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) 思春期前の患者(「7. 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可能性がある。]
- (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。(「9. 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。

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	血糖降下作用が减弱することがある。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

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)

(1) 重大な副作用

血栓症(頻度不明): 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。

(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。

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	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、嘔吐等
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。]

7. 小児等への投与

思春期前の患者には慎重に投与すること。[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。]

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³⁾。

(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⁴⁾。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^{5,6)}。
- 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⁷⁾。

(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⁸⁾。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⁵⁾。

(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、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^{5,10)}。

(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、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¹²⁾。

(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^{13,14,15)}。
- 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¹⁶⁾。

(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¹⁷⁾。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¹⁷⁾。

(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^{18,19)}。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²⁰⁾。

2008年9月改訂(下線部 改訂箇所)