2022年7月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号　872473

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成

経皮吸収エストラジオール製剤

ル・エストロジェル 0.06%

エストラジオール外用ゲル剤

l'estrogel 0.06%

剤形	外用ゲル剤
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プッシュ（0.9g）中、エストラジオール0.54mg含有
一般名	和名：エストラジオール（JAN） 洋名：Estradiol（JAN, INN）
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：2006年10月20日 薬価基準収載年月日：2012年 5月31日 発売年月日：2007年 8月 9日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	担当者氏名： 所属： 連絡先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社　学術情報課 TEL:0120-956-792、FAX:076-478-0336（電話受付時間9:00～17:00、土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ　http://www.fujipharma.jp/

本IFは、2022年3月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページでご確認ください。

医薬品インタビューフォーム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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 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 IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

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。

IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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 の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 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利用者自らが内容を充実させ、IF 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、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

IF を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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020 年 4 月改訂）

目　次

略語表 …… 1
Ⅰ．概要に関する項目 …… 2
1．開発の経緯 …… 2
2．製品の治療学的特性 …… 4
3．製品の製剤学的特性 …… 4
4．適正使用に関して周知すべき特性 …… 4
5．承認条件および流通・使用上の制限事項 4
6．RMP の概要 …… 4
Ⅱ．名称に関する項目 …… 5
1．販売名 …… 5
2．一般名 …… 5
3．構造式又は示性式 …… 5
4．分子式及び分子量 …… 5
5．化学名（命名法） …… 5
6．慣用名、別名、略号、記号番号 …… 5
Ⅲ．有効成分に関する項目 …… 6
1．物理化学的性質 …… 6
2．有効成分の各種条件下における安定性 … 6
3．有効成分の確認試験法、定量法 …… 6
Ⅳ．製剤に関する項目 …… 7
1．剤形 …… 7
2．製剤の組成 …… 7
3．添付溶解液の組成及び容量 …… 7
4．力価 …… 7
5．混入する可能性のある夾雑物 …… 7
6．製剤の各種条件下における安定性 …… 7
7．調製法及び溶解後の安定性 …… 8
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） … 8
9．溶出性 …… 8
10．容器・包装 …… 8
11．別途提供される資材類 …… 8
12．その他 …… 8
Ⅴ．治療に関する項目 …… 9
1．効能又は効果 …… 9
2．効能又は効果に関連する注意 …… 9
3．用法及び用量 …… 9
4．用法及び用量に関連する注意 …… 10
5．臨床成績 …… 10
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 15
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群15
2．薬理作用 …… 15
Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 16
1．血中濃度の推移・測定法 …… 16
2．薬物速度論的パラメータ …… 18
3．母集団（ポピュレーション）解析 …… 18
4．吸収 …… 18
5．分布 …… 18
6．代謝 …… 19
7．排泄 …… 20
8．トランスポーターに関する情報 …… 21
9．透析等による除去率 …… 21
10．特定の背景を有する患者 …… 21
11．その他 …… 21
Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 … 22
1．警告内容とその理由 …… 22
2．禁忌内容とその理由 …… 22
3．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 …… 23
4．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 …… 23
5．重要な基本的注意とその理由 …… 24
6．特定の背景を有する患者に関する注意 … 25
7．相互作用 …… 29
8．副作用 …… 29
9．臨床検査結果に及ぼす影響 …… 36
10．過量投与 …… 36
11．適用上の注意 …… 36
12．その他の注意 …… 36
Ⅸ．非臨床試験に関する項目 …… 39
1．薬理試験 …… 39
2．毒性試験 …… 39
Ⅹ．管理的事項に関する項目 …… 43
1．規制区分 …… 43
2．有効期間又は使用期限 …… 43
3．貯法・保存条件 …… 43
4．取扱い上の注意点 …… 43
5．患者向け資材 …… 43
6．同一成分・同効薬 …… 43
7．国際誕生年月日 …… 43
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 …… 44
9．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 …… 44
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 44
11．再審査期間 …… 44
12．投薬期間制限に関する情報 …… 44
13．各種コード …… 44
14．保険給付上の注意 …… 44
ⅩⅠ．文献 …… 45
1．引用文献 …… 45
2．その他の参考文献 …… 46
ⅩⅡ．参考資料 …… 47
1．主な外国での発売状況 …… 47
2．海外における臨床支援情報 …… 47
ⅩⅢ．備考 …… 47
その他の関連資料 …… 47

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ALT（GPT）	L-alanine aminotransferase (glutamic pyruvic acidtransaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
APD	action potential duration	活動電位持続時間
ART	assisted reproductive technology	生殖補助医療
AST（GOT）	L-aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic acid transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
COMT	Catechol O-methyltransferase	カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ
COS	controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
E_1	Estron	エストロン
E_2	Estradiol	エストラジオール
E_3	Estriol	エストリオール
FET	frozen-thawed embryo transfer	凍結融解胚移植
HRT	Hormone replacement therapy	ホルモン補充療法
HSD	Hydroxysteroid dehydrogenase	ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ
MWS	Million Women Study	
NOS	Not otherwise specified	他に特定されない
T_{max}	time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
$T_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
WHI	Women's Health Initiative	

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

〈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)〉

更年期障害は、卵巣機能の低下によるエストロゲン欠乏、特にエストラジオールの欠乏に基づく症状であることから、その症状の改善にエストロゲンの補充が有効であることが知られており、一般にホルモン補充療法（HRT）と呼ばれている。

エストロゲン製剤としては、欧米諸国においては経口剤、注射剤、貼付剤、ゲル剤及び点鼻剤等があるが、開発当時本邦においてはゲル剤、点鼻剤等は発売に至っておらず、医師及び使用する女性からみた選択肢が少ない状況であった。

国内初のエストラジオール外用ゲル剤である「ル・エストロジェル」は、肝初回通過効果を受けないという経皮吸収剤のもつメリットや、安定した血中濃度が得られること、また、皮膚刺激の軽減や、肌の上に残らないという剤形的な特長が期待され、本邦における開発が進められ、2006 年 10 月本邦において承認された。294 例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2011 年 11 月薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。さらに、低用量維持療法の用法・用量が 2011 年 11 月に追加承認された。

なお、海外において、エストラジオール外用ゲル剤（チューブ容器）は、1974 年にフランスにおいて初めて承認・発売され（製品名：OESTROGEL®)、その後、使用の簡便性向上のために開発された定量吐出式のポンプ容器の製剤が 1995 年に承認された(製品名:OESTRODOSE®)。現在では、両タイプ併せて 71 の国・地域（2010 年 3 月現在）で承認され、多くの国の女性に使用されている。2020 年 1 月より、富士製薬工業株式会社が製造販売承認を承継した。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

ART における COS は、月経開始日を起点として、COS に使用する薬剤の開始時期が規定されている。しかしながら、COS が実施される不妊患者には、排卵障害により規則的な月経がない患者が一定数存在する。加えて、ART を受けるには、処置や検査を適時実施するために、一定期間内に頻回な通院が必要となるが、患者が置かれる状況によっては、そのようなスケジュールに合わせた通院が困難なこともある。そのため、卵胞ホルモンと黄体ホルモンを一定期間投与した後に両薬剤を中止することで生じる消退出血を利用して COS の開始時期を調整することが、国内外で実施されている実態があり、本邦では、ART における COS の開始時期の調整の目的で本剤も使用されている。

〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉

子宮内膜は月経周期を通じて卵胞ホルモンと黄体ホルモンにより様々な状態を呈するが、胚移植は､胚の分割段階に応じて排卵 2～5 日後の状態を呈する子宮内膜に行う必要がある｡FET は、国内外ともに自然排卵周期又はホルモン補充周期のいずれかで実施され、その手技は国内外で共通している。自然排卵周期は、基本的には自発的な排卵後に胚移植を行う方法であり、排卵を確認するために通院回数が多くなるとともに排卵日の数日前にならないと移植日が決定できない。これに対し、ホルモン補充周期は、卵胞ホルモンと黄体ホルモンを補充することで子宮内膜を排卵後の状態にした後に胚移植を行う方法であり、内因性の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの分泌が抑制されるため胚移植後も一定期間のホルモン補充が必要となるものの、周期開始時点で胚移植日が決定でき、通院回数も少ない。

先般、本邦では、不妊治療の経済的負担の軽減を目的として、適応症と効果が明らかな治療には広く医療保険の適用を検討し、支援を拡充することが閣議決定（少子化社会対策大綱、令和 2 年 5 月 29 日付け）され、第 138 回社会保障審議会医療保険部会（令和 2 年 12 月 23 日実施）において、不妊治療に標準的に用いられる医薬品について令和 4 年度当初から保険適用すると結論付けられた。このような状況から、一般社団法人日本生殖医学会より、本剤の「生殖補助医療における周期調整」及び「凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期」について薬事承認に係る要望書が提出されている。申請者は、以上の状況及び「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」（令和 3 年 7 月 30 日付け医政研発 0730 第 1 号、薬生薬審発 0730 第 4 号）を踏まえ、令和 3 年に取りまとめられた生殖医療ガイドライン（一般社団法人日本生殖医学会）の作成に係る公的な研究事業で得られた調査結果、国内外の診療ガイドライン及び成書、並びに公表文献等を検討し、「適応ル・エストロジェル_富士製薬工業株式会社_審査報告書 4 外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号）に基づき、ART における COS の開始時期の調整及び FET におけるホルモン補充周期に対する本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断し、今般、新たな臨床試験を実施することなく、「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」及び「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」の効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2022 年 3 月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

●日本で初めて承認されたエストラジオール外用ゲル剤である。
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）を適応としたエストラジオール外用ゲル剤である。（9 ページ参照）

●生体内でもっとも生理活性の高い天然型エストロゲンである 17β-エストラジオール（E_2）を有効成分としている。（5 ページ参照）

●血中エストラジオール濃度を維持する。
ル・エストロジェルを塗擦すると、エストラジオール（E_2）は速やかに投与部位の皮膚、特に角質層に浸透し、角質層が E_2 の連続的放出のための貯蔵場所としての役割を果たすことにより血中濃度が維持され、定常状態の平均血中 E_2 濃度は 60.8±22.6pg/mL（平均値±標準偏差）であった。（16 ページ参照）

●経皮吸収剤であるため、肝初回通過効果を受けない。（18 ページ参照）

●重大な副作用として、アナフィラキシー、静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎が報告されている。（30 ページ参照）

3. 製品の製剤学的特性

●皮膚刺激を軽減するために開発されたゲル剤である。（13 ページ参照）

●毎日の塗擦のために一定量のゲルが取り出せるプッシュ式のボトルを採用している。

●症状に応じて 1 日 1 回、1 プッシュまで適宜減量することが可能である。（9 ページ参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適応上の留意事項通知	無

（2021 年 6 月時点）

5. 承認条件および流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件
該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

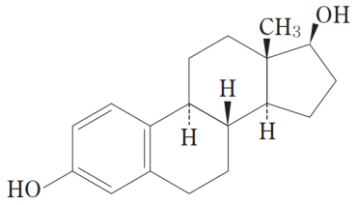
1. 販売名

(1) 和　　名　：ル・エストロジェル 0.06％
(2) 洋　　名　：l'estrogel 0.06％
(3) 名称の由来：エストラジオール（Estradiol）とジェル（Gel）に由来するエストロジェルを基本とし、光かがやくという意味の接頭語「ルミノ（Lumino)」の頭文字及びフランス語定冠詞である「ル」を冠して、命名された。

2. 一般名

(1) 和　名（命名法）：エストラジオール（JAN）
(2) 洋　名（命名法）：Estradiol（JAN, INN）
(3) ステム：エストロゲン　estr-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{18}H_{24}O_2$
分子量：272.38

5. 化学名（命名法）

Estra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：SL-1100

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～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
(2) 溶解性　　：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。
(3) 吸湿性　　：吸湿性である。
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：融点：175～180℃
(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$[\alpha]_D^{20}$：+75～+82°（乾燥後，0.1g，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、定量法

確認試験法
(1) 不飽和ステロイドの硫酸呈色反応による確認
(2) エタノール溶液の紫外可視吸収スペクトル
(3) 赤外吸収スペクトル

定量法
吸光度測定法

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：外用剤（ゲル剤）

(2) 製剤の外観及び性状：下記表参照

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 エストラジオール 0.54mg
添加物	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
剤形及び色・性状	無色の外用ゲル剤

(3) 識別コード：なし

(4) 製剤の物性：該当資料なし

(5) その他：該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：上記表参照

(2) 電解質の濃度　　：該当しない

(3) 熱量　　：該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

9,11-デヒドロエストラジオール

17α-エストラジオール

エストロン

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/40%RH	プラスチック容器	36ヵ月	36ヵ月まで変化なし
加速試験	40℃	プラスチック容器	6ヵ月	6ヵ月まで変化なし

過酷試験

過酷試験	熱	50℃	プラスチック容器	3ヵ月	不純物増加、定量値上昇（水分等の損失）
	光	白色蛍光ランプ及び近紫外ランプの同時照射	プラスチック容器（紙箱入り）	3週間	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

0.06%ボトル　80g×１

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ポ ン プ：ポリプロピレン、ブチルゴム、金属（スチール）
外装容器：ポリプロピレン
内　　袋：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

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ので、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]。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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、エストラジオールとして 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、エストラジオールとして 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 1.8 g、エストラジオールとして 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（1.8～9.0 g、エストラジオールとして 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。

（解説）
本剤は限局した面積に投与すると吸収性が低下する可能性があるため、広く延ばすのに十分な面積に塗擦する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠
「Ⅴ．5. (3)用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

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、本剤投与に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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009 年 4 月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) パッチテスト [1)]

皮膚安全性及び皮膚刺激性を評価するため、健康成人女性 12 名を対象として、オープンパッチテスト、クローズドパッチテスト、うち 6 名に光パッチテストを実施した。その結果、オープンパッチテスト及び光パッチテストでは皮膚反応は全例陰性であり、クローズドパッチテストでは投与 24 時間後の判定で実薬及び基剤共に 12 例中 3 例に軽い紅斑が認められたが、投与 48 時間後の判定ではすべて消失しており、皮膚刺激性は 12.50 で須貝の基準 [2)] によればいずれも安全品であった。以上より、本剤の皮膚刺激性は低いことが示された。

2) 単回投与試験 [3)]

単回投与後の安全性、皮膚刺激性及び薬物動態を評価するため、健康閉経後女性 6 名を対象とし、本剤 1.25、2.5 及び 3.75g を用量漸増法で単回投与した。その結果、安全性、皮膚刺激性において問題となる所見は認められなかった。

3) 反復投与試験 [4)]

反復投与後の安全性、皮膚刺激性及び薬物動態を評価するため、健康閉経後女性、24 名を対象とし、本剤 1.25g（n＝6）、1.8g（n＝6）及び 2.5g（n＝12）をそれぞれ 1 日 1 回、14 日間反復投与した。その結果、E_2 に起因すると考えられる随伴症状が認められたが、重篤な症状はなく、安全性及び皮膚刺激性において問題となる所見は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験[5)]

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。

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。

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。

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)

①長期投与試験[6)]

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。

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。

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）

②低用量維持療法試験[7)]

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。

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。

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

(4) 検証的試験

1)有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

「Ⅴ．5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

②比較試験 [8)]

エストラジオール（貼付）を対照としたクロスオーバー法にて、投与部位皮膚反応性（投与部位の副作用発現例数）及び皮膚一次刺激性について検討した。健康閉経後女性 40 名を対象に、本剤 1.8g（E_2 として 1.08mg）を 1 日 1 回 14 日間投与した結果、本剤の投与部位皮膚反応性は 0.0%（0/40）、皮膚一次刺激性は、30 分後判定及び 24 時間後判定のいずれも全例（－）[反応なし]であり、皮膚刺激指数は 0.0 であった。

③安全性試験

更年期障害及び卵巣欠落症状に対する用量設定試験及び長期投与試験により、本剤の安全性が確認された。両試験を併合した成績における副作用の発現率は、プラセボ群 44.2%（23/52）に対し、実薬群 59.4%（136/229）で、実薬群で発現した副作用 136 例中、高度 2 例、中等度 6 例以外は、ほとんどが軽度であり、重篤な副作用は認められなかった。また、投与部位以外に発現した副作用については、ほとんどがエストロゲン製剤で既に報告されている事象であった。

(5) 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）

使用成績調査

本剤の投与を1回以上受け、安全性評価が可能であった270例を安全性評価対象とした。副作用は17例21件に認められ、副作用発現率は6.3%（17/270例）であった。副作用は、不正子宮出血が1.5%(4/270例)、適用部位そう痒感が0.7%(2/270例)、蕁麻疹が0.7%（2/270例)、子宮内膜症（子宮内膜症の再燃)、骨盤痛、腟分泌物、乳房不快感、適用部位発疹、倦怠感、適用部位湿疹、鼻咽頭炎、頭痛、過換気、排便痛、湿疹、背部痛がそれぞれ0.4%（各1/270例）であった。

本剤投与前と比較して本剤投与後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（Hot flush及び発汗）が改善した例は、267例中223例で、判定不能及び不明例を除いた改善率は89.6%（223/249例）であった。不変例は26例で無効率は10.4%（26/249例)、また症状が悪化した症例は認められなかった。

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

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

エストラジオール吉草酸エステル、エストラジオールプロピオン酸エステル、エストラジオール安息香酸エステル、結合型エストロゲン、エストリオール

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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〉

E_2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、E_2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、E_2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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績[9)]

11 週齢の SD 系雌性ラットに卵巣摘出術（一部偽手術）を施行し、術後 14 日目から本剤の経皮投与（0.3～30μg/kg：エストラジオール（E_2）換算）を行った。

体重増加に及ぼす影響

卵巣摘出（非投与）群の体重は偽手術（非投与）群に比べ経時的に増加し、手術後 28 日の体重増加率は偽手術（非投与）群で 6.4±3.8%であるのに対し、卵巣摘出（非投与）群で 34.1±5.5%であった。本剤の用量に依存して卵巣摘出による体重増加は抑制された。14 日間投与後で評価すると 3～30μg/kg の経皮投与で有意であった。

子宮萎縮に及ぼす影響

卵巣摘出後、子宮は萎縮し、子宮重量が低下した。14 日間、本剤を投与すると、用量に依存して子宮の萎縮を抑制し、3～30μg/kg で有意であった。

性周期に及ぼす影響

ラットは通常 4 日間の性周期を有しているが、卵巣摘出により性周期は消失し、腟スメアでは休止期様を呈するようになる。卵巣摘出によって消失した性周期に対するE_2の効果を連続 4 日間の腟スメアで検討すると、E_2として 3～30μg/kg の経皮投与によりすべての動物が発情期様を呈した。

(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：

1) 単回投与試験 〈参考〉[3)]

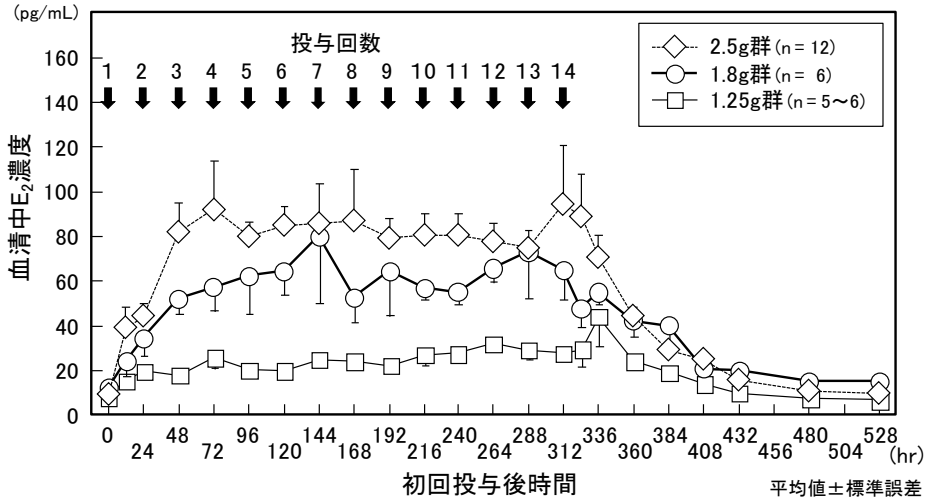
健康閉経後女性 6 名（52～62 歳）を対象に、本剤の外国における承認用量である 1 日 1 回、2.5g を中心用量とし、1.25、2.5 及び 3.75g（エストラジオール（E_2）として 0.75、1.5 及び 2.25mg）を用いて、同一被験者に対して用量漸増法により検討した。血清中 E_2 濃度はいずれの投与群においても投与前値に対して有意な上昇が認められ、投与 12～24 時間後までは緩やかに上昇した後、投与 24 時間後以後は 1.25g 群で約 30pg/mL、2.5 及び 3.75g 群で約 40pg/mL でほぼ安定して推移した。

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（Hot flush 及び発汗）」に対する承認用量は 1.8g(E_2 として 1.08mg)、減量する場合は 0.9g(E_2 として 0.54mg)である。

2) 反復投与試験 [4)]

健康閉経後女性 24 名（53～64 歳）を対象に、本剤の 1.25g（n＝6）、1.8g（n＝6）及び 2.5g（n＝12）を、1 日 1 回、14 日間反復投与した。血清中 E_2 濃度は、いずれの投与群においても投与前値に対して有意な上昇が認められ、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（3 回目投与 24 時間後～最終投与 24 時間後））の平均血清中 E_2 濃度（C_{ss}）は、1.25、1.8 及び 2.5g 群でそれぞれ 26.3、60.8 及び 82.4pg/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。

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（Hot flush 及び発汗）」に対する承認用量は 1.8g(E_2 として 1.08mg)、減量する場合は 0.9g(E_2 として 0.54mg)である。



反復投与試験における血清中 E_2 濃度の推移

※1.25g 群の 1 例において 9 回目以降投薬を中止したため、8 回目投与 24 時間後までのデータを部分採用

注）国内における本剤の「更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）」に対する承認用法・用量：通常、成人に対しル・エストロジェル 2 プッシュ（1.8g、エストラジオールとして 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、エストラジオールとして 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。

3）**用量設定試験** [5)]

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(E_2)濃度の平均値±標準偏差は 112.1±68.8 pg/mL、中央値は 91.4pg/mL であった。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

1）**単回投与試験** 〈参考〉 [3)]

健康閉経後女性 6 名（52～62 歳）を対象に、本剤の外国における承認用量である 1 日 1 回、2.5g を中心用量とし、1.25、2.5 及び 3.75g(E_2 として 0.75、1.5 及び 2.25mg)を用いて、同一被験者に対して用量漸増法により検討した。

パラメータ ＼ 投与量		1.25g	2.5g	3.75g
血清中 E_2 濃度	AUC_{0-24} (pg･hr/mL)	350.7±174.8	645.4±574.5	739.0±547.1
	AUC_{0-48} (pg･hr/mL)	921.2±423.5	1418.4±973.9	1542.8±1036.0
	C_{max} (pg/mL)	29.4±14.1	51.9±40.7	76.8±70.2
	T_{max} (hr)	36.1±13.2	37.0±18.0	20.3±21.7

平均値±標準偏差

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（Hot flush 及び発汗)」に対する承認用量は 1.8g(E_2 として 1.08mg)、減量する場合は 0.9g(E_2 として 0.54mg)である

2）**反復投与試験** [4)]

健康閉経後女性 24 名（53～64 歳）を対象に、本剤の 1.25g（n＝6)、1.8g（n＝6）及び 2.5g（n＝12）を、1 日 1 回、14 日間反復投与した。

パラメータ ＼ 投与量		1.25g (n＝5～6[d)])	1.8g (n＝6)	2.5g (n＝12)
血清中 E_2 濃度	C_{ss}[a)] (pg/mL)	26.3±4.8	60.8±22.6	82.4±29.4
	$AUC_{312-336}$[b)] (pg･hr/mL)	756.2±233.0	1269.4±371.1	2048.6±1450.3
	C_{max}[c)] (pg/mL)	46.6±25.7	59.5±11.0	90.7±60.5
	T_{max}[c)] (hr)	19.2±6.6	20.0±6.2	16.0±5.9
	$T_{1/2}$[c)] (hr)	87.6±27.9	94.9±16.8	79.6±34.0

平均値±標準偏差

a）C_{ss}：定常状態（初回投与 72～336 時間後（3 回目投与 24 時間後～最終投与 24 時間後））の平均血清中濃度

b）$AUC_{312-336}$：初回投与 312～336 時間後（最終投与 0～24 時間後）の AUC

c）C_{max}、T_{max} 及び $T_{1/2}$：最終投与後の C_{max}、T_{max} 及び $T_{1/2}$

d）1 例において 9 回目以降投薬を中止したため 8 回目投与 24 時間後までのデータを部分採用

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（Hot flush 及び発汗)」に対する承認用量は 1.8g(E_2 として 1.08mg)、減量する場合は 0.9g(E_2 として 0.54mg)である

注）国内における本剤の「更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗)」に対する用法・用量：通常、成人に対しル・エストロジェル 2 プッシュ（1.8g、エストラジオールとして 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、エストラジオールとして 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。

(3) 中毒域：該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：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) 消失速度定数　　：該当資料なし
(4) クリアランス　　：該当資料なし
(5) 分布容積　　：該当資料なし
(6) その他

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法　　：該当資料なし
(2) パラメータ変動要因　　：該当資料なし

4. 吸収

経皮吸収

5. 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

〈参考：ラット〉

E_2には胎児に対する影響が報告されている[10), 11)]ことから、E_2は胎盤を通過し、胎児に移行すると推察される。

(3) 乳汁への移行性　　：該当資料なし

ヒトにおいてE_2は乳汁中に分泌されていることが報告されている[12), 13)]。

〈参考：マウス〉

新生児に卵胞ホルモン剤を投与した場合､児の成長後腟上皮の癌性変化を認めたと報告がある[14)]

(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
(6) 血漿蛋白結合率　　：

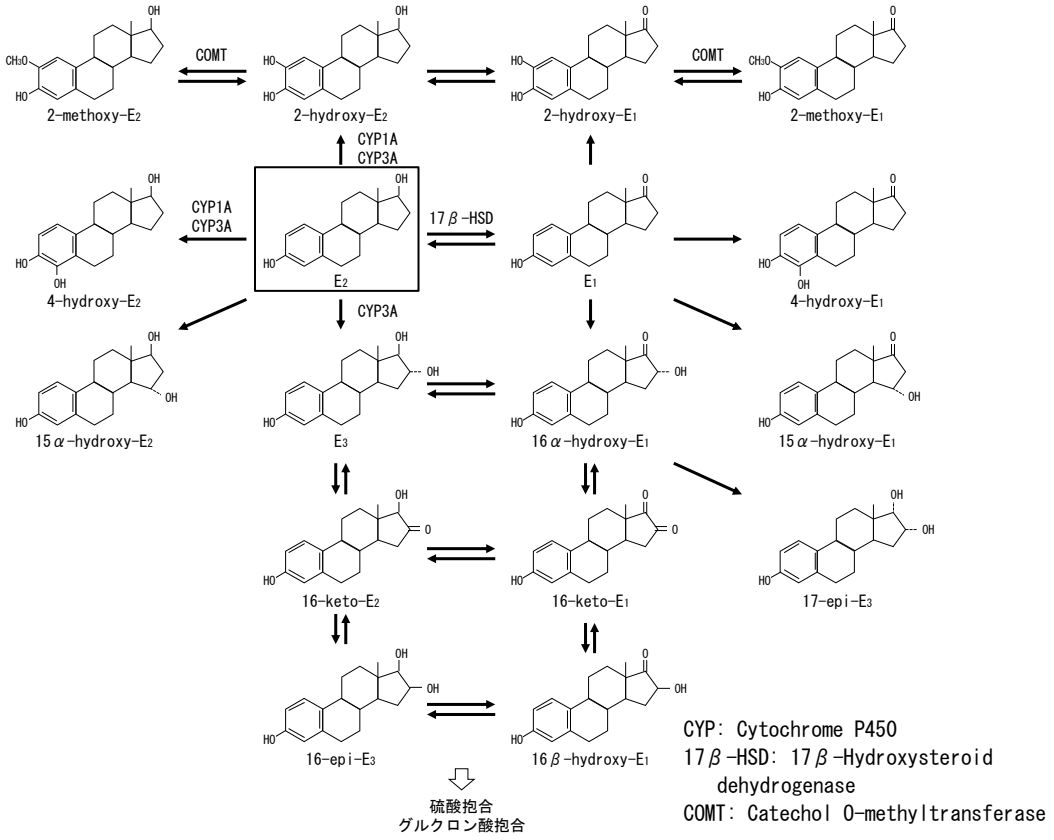
〈参考〉[15)～17)]

E_2の血液中蛋白結合率は98%以上で、遊離型は約2%である。特異的蛋白である性ホルモン結合グロブリンはE_2に高い親和性があり、血清中E_2の約40%と結合している。残りのE_2はアルブミンと非特異的に結合していると報告されている。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

主に肝で代謝される。E_2の代謝経路は多岐にわたり、数種の代謝酵素により代謝される。E_2は主に肝の17β-HSDにより17位が脱水素されたエストロン（E_1）に相互変換される。また、これらのエストロゲンはヒトでは主にCYP1A及びCYP3Aサブファミリーにより、2位、4位又は16α位などが水酸化され、これらは更にグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体となると報告[18)～20)]されている。また、生成したカテコール体の一部はCOMTによりメトキシエストロゲンに代謝されると報告されている。



E_2の推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種、寄与率：CYP3A4

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

本剤は経皮適用剤であるため肝初回通過効果を受けない[21), 22)]。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：尿中及び糞中

1) 単回投与試験〈参考〉[3)]

健康閉経後女性6名（52～62歳）を対象に、本剤の外国における承認用量である1日1回、2.5gを中心用量とし、1.25、2.5及び3.75g（E_2として0.75、1.5及び2.25mg）を用いて、同一被験者に対して用量漸増法により検討した。

いずれの投与群においても、尿中総E_2、総E_1排泄量は投与24～36時間後に最大となり、その後減少した。

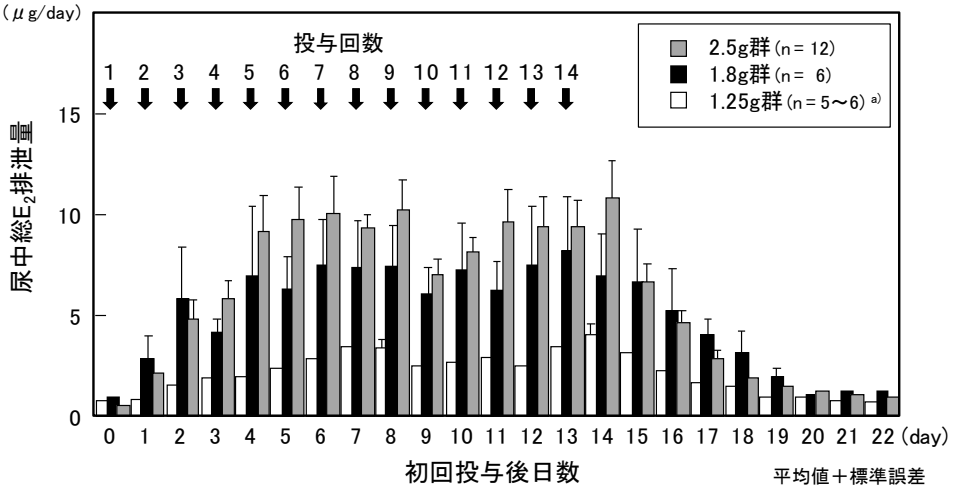
注：本剤の「更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（Hot flush及び発汗）」に対する承認用量は1.8g（E_2として1.08mg）、減量する場合は0.9g（E_2として0.54mg）である

2) 反復投与試験[4)]

健康閉経後女性24名（53～64歳）を対象に、本剤の1.25g（n＝6）、1.8g（n＝6）及び2.5g（n＝12）を、1日1回、14日間反復投与した。

尿中総E_2、総E_1排泄量はそれぞれ血清中E_2、E_1濃度とほぼ同様に推移した。

注：本剤の承認用量は1.8g（E_2として1.08mg）、減量する場合は0.9g（E_2として0.54mg）である



反復投与時の尿中総E_2排泄量

a）1例において9回目以降投薬を中止したため8回目投薬24時間後までのデータを部分採用

注）国内における本剤の「更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（Hot flush及び発汗）」に対する用法・用量：通常、成人に対しル・エストロジェル2プッシュ（1.8g、エストラジオールとして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、エストラジオールとして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。

(2) 排泄率　　：上記参照

(3) 排泄速度　　：上記参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

【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化を促すことがある。］［8.5 参照］
2.2 乳癌の既往歴のある患者［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ため。］［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化を促すことがある。］［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 妊娠又は妊娠している可能性のある女性［9.5.1 参照］

（解説）
2.1 外国の添付文書及び国内のエストラジオール製剤の使用上の注意をもとに設定した。エストラジオール製剤共通の注意事項である。
エストロゲンは乳癌や子宮内膜癌等の増殖に対して、促進作用を示す可能性があることが知られている。このため、エストロゲン依存性腫瘍及びその疑いのある患者には本剤の投与は禁忌とした。

2.2 外国の添付文書及び国内のエストラジオール製剤の使用上の注意をもとに設定した。エストラジオール製剤共通の注意事項である。
ホルモン補充療法（HRT）による乳癌再発リスクを検討したプロスペクティブな無作為化試験（Hormonal replacement therapy after breast cancer –is it safe?：HABITS）が実施され、その中間解析において、乳癌の既往歴のある女性は HRT により乳癌再発リスクが増加することが示されたため、2003 年 12 月に中止された[23)]。HABITS 試験では 2003 年 9 月までに 434 例が HRT 施行群と非 HRT 群に割り付けられ、345 例において 1 回以上の追跡調査を行った。その結果、中央値 2.1 年の追跡調査後 HRT 施行群 174 例中 26 例、非 HRT 群 171 例中 7 例に新たな乳癌が発現した。このため乳癌の既往歴のある患者には本剤の投与は禁忌とした。

2.3 企業中核データシートの禁忌に基づき設定した。

2.4 外国の添付文書及び国内のエストラジオール製剤の使用上の注意をもとに設定した。エストラジオール製剤共通の注意事項である。
HRT での卵胞ホルモン剤の使用が血液凝固因子に与える影響は少ないと考えられているが、高用量の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。卵胞ホルモン剤は血小板凝集能を高め、血液凝固因子（第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子）の産生を亢進させるほか、血小板凝集を抑制するプロスタサイクリンの産生を抑制し、アンチトロンビンⅢ等の抗凝固系活性を低下させること等が考えられている。
また、米国における HRT に関する大規模臨床試験（Women's Health Initiative：WHI）において、結合型エストロゲンと黄体ホルモン（酢酸メドロキシプロゲステロン）の配合剤を長期連続使用（平均投与期間：5.2 年）した場合、静脈血栓症の危険性がプラセボ群と比較して増加した(ハザード比:2.11、95%信頼区間(CI)1.58～2.82)との報告がある[24]。

2.5 外国の添付文書及び国内のエストラジオール製剤の使用上の注意をもとに設定した。エストラジオール製剤共通の注意事項である。
米国における HRT に関する大規模臨床試験（Women's Health Initiative：WHI）において、結合型エストロゲンと黄体ホルモン（メドロキシプロゲステロン酢酸エステル）の配合剤を長期連続使用（平均投与期間：5.2 年）した場合、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、95%CI 1.09～3.01）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、95%CI 0.75～1.12）との報告がある[26]。
また、WHI の結果、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、95%CI 1.02～1.68）との報告がある[27]。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、95% CI 1.10～1.77）との報告がある[26]。

2.6 一般的な注意として禁忌に設定した。本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、過敏症が再発する可能性が高いと考えられたため、本剤を投与しないこと。

2.7 外国の添付文書及び国内のエストラジオール製剤の使用上の注意をもとに設定した。エストラジオール製剤共通の注意事項である。「Ⅷ-6.(5)、(6) 妊婦、授乳婦への投与」の項参照。

2.8 外国の添付文書及び国内のエストラジオール製剤の使用上の注意をもとに設定した。エストラジオール製剤共通の注意事項である。

2.9 外国の添付文書及び国内のエストラジオール製剤の使用上の注意をもとに設定した。エストラジオール製剤共通の注意事項である。

2.10 外国の添付文書及び国内のエストラジオール製剤の使用上の注意をもとに設定した。エストロゲン製剤によりポルフィリン症の悪化が認められたとの報告がある。

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
該当しない

5. 重要な基本的注意とその理由

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ラ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、定期的に血清中エストラジオール及び FSH を測定すること。
8.3 血清中エストラ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。

（解説）
国内用量設定試験において、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濃度の平均値±標準偏差は 112.1±68.8pg/mL、中央値は 91.48pg/mL であり、本剤投与後の血清中エストラジオール濃度については個人差が大きく、過度に上昇する可能性も懸念されたことから、本剤投与後の血清中エストラジオール濃度及び FSH 濃度を定期的に測定するように注意喚起した。
また、過度に血清中エストラジオール濃度が上昇していると判断された場合には、エストラジオールに起因すると考えられる副作用（乳房不快感、腟分泌物等）の発現にも影響を与える可能性が懸念されることから、副作用の発現状況に留意し、場合によっては本剤の投与中止等の適切な対応、措置をとるように注意喚起した。

8. 重要な基本的注意
〈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 flash 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]

（解説）
外国の添付文書及び国内のエストラジオール製剤の使用上の注意をもとに記載した。エストラジオール製剤共通の注意事項である。
英国の大規模疫学調査（Million Women Study）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の発生リスクが増加し（2.00 倍）、かつそ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）と報告されている[28)]。
また、乳癌におけるホルモンの要因に関する共同グループが行った 21 カ国 51 文献の再解析結果では、使用期間との相関について、HRT を 5 年以上行った場合、乳癌のリスクが 1.35 倍（95%CI 1.21～1.49）となり、そのリスクは HRT を中止すると減少し、中止後 5 年にはリスクはなくなるという疫学調査の結果が報告されている[29)]。

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]

（解説）
外国の添付文書及び国内のエストラジオール製剤の使用上の注意をもとに記載した。エストラジオール製剤共通の注意事項である。
卵胞ホルモン剤投与と乳癌発生との因果関係は未だ明確ではない。ホルモン補充療法（HRT）による乳癌再発リスクを検討したプロスペクティブな無作為化試験（Hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?：HABITS）が実施され、その中間解析において、乳癌の既往歴のある女性はHRTにより乳癌再発リスクが増加することが示されたため、2003年12月に中止された[23)]。HABITS試験では2003年9月までに434例がHRT施行群と非HRT群に割り付けられ、345例において1回以上の追跡調査を行った。その結果、中央値2.1年の追跡調査後HRT施行群174例中26例、非HRT群171例中7例に新たな乳癌が発現した。
また、エストロゲン単独での使用により子宮内膜癌発生の相対危険率は報告により異なるが、子宮内膜癌発生の危険性が高くなることは一致している。エストロゲン補充療法と子宮内膜癌発生に関するメタアナリシスによれば、結合型エストロゲン単独投与により子宮内膜癌の相対危険率は投与期間が1～5年で2.8(95%CI 2.3～3.5)、10年以上で9.5(95% CI 7.4～12.3）であった。それに対して、黄体ホルモン剤併用においては、相対危険率は0.8（95%CI 0.6～1.2）となっており、黄体ホルモン剤の併用により子宮内膜癌の危険性が低下することが報告されている[30)]。
子宮筋腫、子宮内膜症等エストロゲン依存性の疾患を増悪させるおそれがあるため、使用前並びに使用後の定期的な検診を行うよう注意喚起した。

〈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。

（解説）
「Ⅷ-12. その他の注意」の項参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意
(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

（解説）
外国の添付文書及び国内エストラジオール製剤の使用上の注意をもとに設定した。エストラジオール製剤共通の注意事項である。
子宮筋腫はエストロゲン依存性の疾患であり、本剤投与により症状の悪化あるいは再燃させるおそれがあることから、子宮筋腫のある患者には慎重に投与することとした。

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]

（解説）
外国の添付文書及び国内エストラジオール製剤の使用上の注意をもとに設定した。エストラジオール製剤共通の注意事項である。
子宮内膜組織はエストロゲンによって増殖するため、本剤投与により子宮内膜症の症状増悪のおそれがあることから、慎重に投与することとした。

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。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］

（解説）

外国の添付文書及び国内エストラジオール製剤の使用上の注意をもとに設定した。エストラジオール製剤共通の注意事項である。

卵胞ホルモン剤投与と乳癌発生との因果関係は未だ明確ではない。乳癌におけるホルモンの要因に関する共同グループが行った 21 カ国 51 文献の再解析結果では、使用期間との相関については、HRT を 5 年以上行った場合、乳癌のリスクが 1.35 倍（95%CI 1.21～1.49）となり、その危険性は HRT を中止すると減少し、中止後 5 年には危険性はなくなるという疫学調査の結果が報告されている[29]。

9.1.4 高血圧、心疾患、腎疾患のある患者、又はその既往歴のある患者

卵胞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。

（解説）

外国の添付文書及び国内エストラジオール製剤の使用上の注意をもとに設定した。エストラジオール製剤共通の注意事項である。

経口卵胞ホルモン剤は肝臓においてレニン基質の合成を刺激することが知られており、その結果アルドステロン分泌を亢進させ、高血圧を生じる可能性が考えられる。なお、本剤は肝臓での初回通過効果を受けないため、経口剤に比べ肝臓への影響は少ないと考えられる。本剤を閉経後女性に投与した結果、血漿中レニン基質には変化が認められないことを報告している[31]。

卵胞ホルモンには水分とナトリウムの貯留作用があるため、浮腫をきたすことがある。したがって、それらに影響をうける疾患（心疾患、腎疾患等）を有する患者はそれらの症状を増悪させる可能性があるため、慎重に投与することとした。

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。

（解説）

国内エストラジオール製剤の使用上の注意をもとに設定した。エストラジオール製剤共通の注意事項である。

天然型エストロゲン製剤は耐糖能には影響しないと考えられているが、経口避妊薬についての FDA 添付文書ガイダンスでは、耐糖能への影響が認められるため糖尿病及び耐糖能異常の患者に投与する場合は、慎重に観察するよう注意を促していることから記載した。

9.1.6 片頭痛、てんかんのある患者

観察を十分に行うこと。症状を悪化させることがある。

（解説）

外国の添付文書及び国内エストラジオール製剤の使用上の注意をもとに設定した。エストラジオール製剤共通の注意事項である。

てんかん、片頭痛がある患者は HRT により症状が悪化することがある。

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ことがある。[8.1、11.1.2参照]

（解説）
外国の添付文書及び国内エストラジオール製剤の使用上の注意をもとに記載した。エストラジオール製剤共通の注意事項である。
エストロゲンの使用により術前又は長期臥床状態の患者の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。

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。

（解説）
外国の添付文書及び国内エストラジオール製剤の使用上の注意をもとに記載した。エストラジオール製剤共通の注意事項である。
エストロゲンの使用により、全身性エリテマトーデスの患者では症状を悪化させることがあるといわれている。

(2) 腎機能障害患者

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
卵胞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。

（解説）
「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者
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 肝機能障害のある患者（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。

（解説）
外国の添付文書及び国内エストラジオール製剤の使用上の注意をもとに設定した。エストラジオール製剤共通の注意事項である。なお、本剤は肝臓での初回通過効果を受けないため、経口剤と比較し肝臓への影響は少ないと考えられる。

(4) 生殖能を有する患者
設定されていない

(5) 妊婦

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 卵胞ホルモン剤であるジエチルスチ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、腟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、児の成長後腟上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

使用しないこと。

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

(7) 小児等

該当しない

(8) 高齢者

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。

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

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。

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 　エファビレンツ 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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状（頻度不明）

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]

(3) その他の副作用

11.2 その他の副作用

		1%以上	1%未満	頻度不明*
生殖器		腟分泌物(18.3%)、性器出血、陰部瘙痒症、骨盤痛	消退出血、不正子宮出血、外性器痛、外陰部炎、外陰腟不快感、子宮内膜生検異常、子宮筋腫、子宮頸管ポリープ	腟乾燥、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	瘙痒感、紅斑、湿疹	色素沈着変化、乾燥、刺激感	
	全身		湿疹、紅斑、色素沈着障害、瘙痒症、痤瘡	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	
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（GOT)増加、ALT(GPT)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

国内臨床試験における副作用一覧（承認時）

症例数		229
副作用等の発現症例数		136
副作用等の発現件数		275
副作用等の発現症例率		59.4％
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数（%）	
心臓障害	動悸	1 (0.4)
胃腸障害	腹部膨満	1 (0.4)
全身障害及び投与局所様態	投与部位紅斑	7 (3.1)
	投与部位色素沈着変化	1 (0.4)
	投与部位瘙痒感	13 (5.7)
	投与部位発疹	2 (0.9)
	無力症	1 (0.4)
	膨満感 NOS*	5 (2.2)
	疲労	1 (0.4)
	末梢性浮腫	1 (0.4)
	投与部位乾燥	1 (0.4)
	投与部位湿疹	5 (2.2)
代謝及び栄養障害	食欲不振	1 (0.4)
筋骨格系及び結合組織障害	背部痛	2 (0.9)
	四肢痛	1 (0.4)
	筋骨格硬直	1 (0.4)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	子宮類線維症	2 (0.9)
神経系障害	浮動性めまい	3 (1.3)
	体位性めまい	1 (0.4)
	頭痛	2 (0.9)
	感覚減退	2 (0.9)
生殖系及び乳房障害	乳房嚢胞	1 (0.4)
	乳房痛	8 (3.5)
	機能障害性子宮出血	2 (0.9)
	性器出血 NOS*	19 (8.3)
	陰部瘙痒症 NOS*	4 (1.7)
	外性器痛	1 (0.4)
	不正子宮出血	1 (0.4)
	乳頭痛	10 (4.4)
	骨盤痛 NOS*	13 (5.7)
	腟カンジダ症	2 (0.9)
	腟分泌物	79 (34.5)
	外陰部炎	1 (0.4)
	外陰腟不快感	1 (0.4)
	乳房不快感	53 (23.1)
皮膚及び皮下組織障害	湿疹	1 (0.4)
	紅斑	1 (0.4)
	発疹	1 (0.4)
	顔面浮腫	2 (0.9)
	色素沈着障害 NOS*	1 (0.4)
	瘙痒症	2 (0.9)
	全身性瘙痒症	1 (0.4)
血管障害	潮紅	1 (0.4)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数（%）	
臨床検査	子宮内膜生検異常	2 (0.9)
	白血球数減少	1 (0.4)
	赤血球数減少	1 (0.4)
	アンチトロンビンⅢ減少	1 (0.4)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.3)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)
	血中トリグリセリド増加	5 (2.2)
	血中カルシウム減少	1 (0.4)

＊：NOS＝not otherwise specified 他に特定されない

米国臨床試験における副作用一覧

症例数	422	
副作用等の発現症例数	189	
副作用等の発現症例率	44.8％	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数（%）	
胃腸障害	悪心	18 (4.3)
	胃炎 NOS*	1 (0.2)
	下腹部痛	1 (0.2)
	下痢 NOS*	1 (0.2)
	鼓腸	1 (0.2)
	口内乾燥	1 (0.2)
	痔核	1 (0.2)
	消化不良	1 (0.2)
	舌痛	1 (0.2)
	排便回数増加	1 (0.2)
	腹痛 NOS*	1 (0.2)
	腹部硬直	6 (1.4)
	腹部不快感	1 (0.2)
	腹部膨満	19 (4.5)
	便秘	2 (0.5)
	嘔吐 NOS*	2 (0.5)
	膵炎 NOS*	1 (0.2)
感染症及び寄生虫症	真菌感染 NOS*	1 (0.2)
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	2 (0.5)
	筋痛	2 (0.5)
	筋痙攣	3 (0.7)
	頚部痛	1 (0.2)
	四肢痛	4 (0.9)
	背部痛	5 (1.2)
血管障害	起立性低血圧	1 (0.2)
	高血圧 NOS*	2 (0.5)
	潮紅	2 (0.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難	1 (0.2)
	鼻出血	2 (0.5)
傷害、中毒及び処置合併症	擦過傷	1 (0.2)
心臓障害	動悸	3 (0.7)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数（%）	
神経系障害	会話障害	1 (0.2)
	感覚減退	2 (0.5)
	口の錯感覚	1 (0.2)
	錯感覚	1 (0.2)
	頭痛	33 (7.8)
	浮動性めまい	3 (0.7)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.2)
	片頭痛 NOS*	7 (1.7)
	痙攣 NOS*	1 (0.2)
腎及び尿路障害	多尿	1 (0.2)
	尿失禁	1 (0.2)
	尿路感染 NOS*	1 (0.2)
生殖系及び乳房障害	リビドー減退	1 (0.2)
	萎縮性外陰腟炎	1 (0.2)
	外陰腟乾燥	4 (0.9)
	外陰腟不快感	1 (0.2)
	月経過多	1 (0.2)
	月経困難症	5 (1.2)
	骨盤痛 NOS*	9 (2.1)
	細菌性腟炎 NOS*	1 (0.2)
	子宮頚管狭窄	1 (0.2)
	子宮頚部上皮異形成	1 (0.2)
	子宮内膜障害 NOS*	14 (3.3)
	子宮内膜増殖症	2 (0.5)
	子宮内膜肥厚	1 (0.2)
	子宮痙攣	3 (0.7)
	女性陰部瘙痒症	6 (1.4)
	乳頭痛	4 (0.9)
	乳房うっ滞	4 (0.9)
	乳房圧痛	36 (8.5)
	乳房腫瘤 NOS*	1 (0.2)
	乳房線維化	4 (0.9)
	乳房痛	14 (3.3)
	乳房肥大	1 (0.2)
	乳房微細石灰化	1 (0.2)
	不正子宮出血	23 (5.5)
	卵巣腫大	1 (0.2)
	腟感染 NOS*	1 (0.2)
	腟刺激感	1 (0.2)
	腟灼熱感	1 (0.2)
	腟腫脹	2 (0.5)
	腟出血	5 (1.2)
	腟真菌症 NOS*	4 (0.9)
	腟痛	2 (0.5)
	腟分泌物	10 (2.4)
精神障害	うつ病	7 (1.7)
	易刺激性	6 (1.4)
	気分動揺	2 (0.5)
	気分変動 NOS*	1 (0.2)
	泣き	1 (0.2)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数（%）	
精神障害	緊張	1 (0.2)
	激越	1 (0.2)
	情動障害 NOS*	1 (0.2)
	不安	1 (0.2)
	不機嫌	1 (0.2)
	不眠症	7 (1.7)
	涙ぐむ	1 (0.2)
全身障害及び投与局所様態	胸痛	1 (0.2)
	口渇	1 (0.2)
	投与部位瘙痒感	5 (1.2)
	投与部位乾燥	4 (0.9)
	投与部位紅斑	1 (0.2)
	投与部位擦過傷	1 (0.2)
	投与部位刺激感	4 (0.9)
	投与部位色素沈着変化	1 (0.2)
	投与部位発疹	6 (1.4)
	熱感	1 (0.2)
	発熱	1 (0.2)
	疲労	6 (1.4)
	末梢性浮腫	4 (0.9)
	無力症	1 (0.2)
	嗜眠	1 (0.2)
代謝及び栄養障害	食欲亢進 NOS*	3 (0.7)
	体液貯留	5 (1.2)
	低カリウム血症	1 (0.2)
皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡 NOS*	8 (1.9)
	瘙痒症	8 (1.9)
	アクロコルドン	1 (0.2)
	顔面浮腫	1 (0.2)
	紅斑性皮疹	1 (0.2)
	色素沈着障害 NOS*	3 (0.7)
	全身性瘙痒症	1 (0.2)
	多毛症	2 (0.5)
	脱毛症	1 (0.2)
皮膚及び皮下組織障害	発疹 NOS*	5 (1.2)
	皮膚乾燥	1 (0.2)
	皮膚変色	1 (0.2)
	表皮母斑	1 (0.2)
	貧毛症	1 (0.2)
	網状皮斑	1 (0.2)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	子宮類線維症	1 (0.2)
	乳腺線維腺腫	1 (0.2)
臨床検査	肝機能検査値異常	1 (0.2)
	血中トリグリセリド増加	1 (0.2)
	子宮頚部スミア異常	3 (0.7)
	体重増加	11 (2.6)
	乳房撮影異常	3 (0.7)

＊：NOS＝not otherwise specified 他に特定されない

国内臨床試験における副作用一覧（用法・用量追加承認時）

症例数		209
副作用等の発現症例数		74
副作用等の発現件数		121
副作用等の発現症例率		35.4％
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数（%）	
感染症及び寄生虫症	外陰部炎	1（0.5）
血液及びリンパ系障害	貧血	1（0.5）
精神障害	抑うつ気分	1（0.5）
	睡眠障害	1（0.5）
神経系障害	浮動性めまい	4（1.9）
	頭痛	3（1.4）
	傾眠	1（0.5）
耳及び迷路障害	耳鳴	2（1.0）
	回転性めまい	1（0.5）
	耳不快感	1（0.5）
心臓障害	動悸	3（1.4）
血管障害	高血圧	1（0.5）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	1（0.5）
胃腸障害	腹部膨満	7（3.3）
	下腹部痛	1（0.5）
	上腹部痛	1（0.5）
	下痢	1（0.5）
	悪心	2（1.0）
	逆流性食道炎	1（0.5）
肝胆道系障害	肝機能異常	1（0.5）
皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡	2（1.0）
	湿疹	1（0.5）
	黒子	1（0.5）
	そう痒症	1（0.5）
	色素沈着障害	1（0.5）
筋骨格系及び結合組織障害	関節炎	1（0.5）
	背部痛	1（0.5）
	四肢痛	1（0.5）
	筋骨格不快感	1（0.5）
生殖系及び乳房障害	子宮頚管ポリープ	1（0.5）
	骨盤痛	28（13.4）
	腟分泌物	1（0.5）
	外陰浮腫	1（0.5）
	乳房不快感	5（2.4）
	外陰腟そう痒症	1（0.5）
	性器出血	15（7.2）
全身障害及び投与局所様態	適用部位紅斑	3（1.4）
	適用部位刺激感	1（0.5）
	適用部位そう痒感	3（1.4）
	適用部位発疹	5（2.4）
	適用部位熱感	1（0.5）
	全身性浮腫	1（0.5）
	倦怠感	1（0.5）
	末梢性浮腫	4（1.9）
	適用部位湿疹	2（1.0）
臨床検査	子宮内膜生検異常	1（0.5）
	血中フィブリノゲン増加	2（1.0）

国内臨床試験における副作用一覧（使用成績調査）

症例数		270
副作用等の発現症例数		17
副作用等の発現件数		21
副作用等の発現症例率		6.3％
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数（%）	
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	1（0.4）
神経系障害	頭痛	1（0.4）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	過換気	1（0.4）
胃腸障害	排便痛	1（0.4）
皮膚及び皮下組織障害	湿疹	1（0.4）
	蕁麻疹	2（0.7）
筋骨格系及び結合組織障害	背部痛	1（0.4）
生殖系及び乳房障害	子宮内膜症#	1（0.4）
	不正子宮出血	4（1.5）
	骨盤痛	1（0.4）
	膣分泌物	1（0.4）
	乳房不快感	1（0.4）
全身障害及び投与局所様態	適用部位そう痒感	2（0.7）
	適用部位発疹	1（0.4）
	倦怠感	1（0.4）
	適用部位湿疹	1（0.4）

#：子宮内膜症の再燃

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14.適応上の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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[30]。

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日間	
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[32]。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[26),33)]。[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[28]。[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[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[26]。[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[27]。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[26,34)]。[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[35]。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[36]。

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[37)~39)]。

(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[40)]。

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[41)]。

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[29)]。[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[42)]。[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[43)]。[5. 参照]

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

実験動物に卵胞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。

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

体重増加に及ぼす影響

子宮萎縮に及ぼす影響

性周期に及ぼす影響

(2) 安全性薬理試験　：

中枢神経系（一般症状及び行動、並びに体温）、呼吸器系及び心血管系（活動電位、心拍及び心電図）に対する作用についてそれぞれ評価を行った結果、本剤の投与の影響と考えられる所見は認められなかった[44)～48)]。

	動物種	投与方法	E_2投与量[a)] (mg/kg)	性別 (n)/群	試験成績
中枢神経系	ラット	経皮	0.03、0.3、3	雌（6）	一般症状及び行動観察に影響なし
	ラット	経皮	0.03、0.3、3	雌（6）	体温に影響なし
呼吸器系	ラット	経皮	0.03、0.3、3	雌（6）	1回換気量、1分間の呼吸数、1分間あたりの換気量に影響なし
心血管系	カニクイザル	経皮	0.03、0.3	雄（4）	血圧、心拍数及び心電図（PR、QT間隔、QRS時間及びQTc）に影響なし
	モルモット乳頭筋	*In vitro*	100、300、1000 (pg/mL)	雄（6）	静止膜電位、活動電位振幅、APD_{50}、APD_{90}及び最大立ち上がり速度に影響なし

a)：単回投与

(3) 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[49), 50)]

動物種	投与方法	E_2投与量 (mg/kg)	性別 (n)/群	最大非致死量 E_2 (mg/kg)	概略の致死量 E_2 (mg/kg)	試験成績
ラット	経皮	0、3	雄（5）、雌（5）	3	＞3	雄に投与翌日以降体重増加抑制、4/5例の雄に精嚢及び前立腺の萎縮
ウサギ	経皮	0、1.2	雌（5）	1.2	＞1.2	なし

(2) 反復投与毒性試験 [51), 52)]

動物種	投与期間 ・経路	E_2投与量 (μg/kg/day)	無毒性量 (μg/kg/day)	試験成績
ラット	3ヵ月間 反復経皮投与	0.3 3 30	3	30μg/kg でヘモグロビン及びヘマトクリットの減少を伴う赤血球数の減少、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、総コレステロールの増加が認められた。病理学的検査では、下垂体前葉の出血を伴うびまん性過形成及び乳腺の過形成が認められた。
ウサギ	13週間 反復経皮投与	1.8 18 180	1.8	18μg/kg 以上の群で子宮内膜壊死及び子宮筋層壊死、腟粘膜固有層の水腫及び粘膜萎縮が認められた。

(3) 遺伝毒性試験
該当資料なし

(4) がん原性試験
該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験 [10),11), 53)～55)]

E_2の生殖発生毒性試験については、動物で種々の検討がなされ、明らかになっている。よって、新たな試験は行っていない。

E_2の文献による生殖発生毒性試験一覧（参考データ）

動物種	投与期間	投与経路	E_2投与量	結　果
ラット	交配前 70 日 交配期間 妊娠期間 哺育期間 F_1 生後 77 日まで	経口 （混餌）	0.05、2.5、 10、50ppm	交尾率の低下 受胎率の低下 生存児数の減少 4、7 日生存児数の減少 F_1 雄：包皮腺分離日齢の延長 雌：腟開口日齢の短縮 卵巣萎縮 子宮の扁平上皮化生 乳腺過形成 離乳後の体重減少
ラット	交尾成立後 1～9 日	皮下	1.7～15μg/kg	着床数の減少 吸収胚の増加 生存胎児数の減少
ラット	妊娠 19 日	胎児 ・腹腔 皮下	10～100μg/rat 2.5、25mg/kg	F_1：陰茎裂 卵管構造異常 尿道下裂
ラット	妊娠 16～20 日	皮下	50、250、 1250μg/rat	出生児数減少 出生児体重減少 F_1 雌雄：交尾率・受胎率低下 尿道下裂 F_1 雄　：前立腺形成不全 精嚢形成不全 停留精巣 F_1 雌　：性器形成不全 黄体消失 持続的発情期
ラット	生後 5 日	皮下	10、100μg/rat	成長後の持続的発情期、 黄体消失

(6) 局所刺激性試験

1) 皮膚一次刺激性試験 [56)]

雌雄ウサギの毛刈りした背部の健常及び損傷部位に0.5gの本剤を24時間閉塞塗布した。塗布後 24 及び 72 時間に皮膚反応を Draize 法に従い判定した。
その結果、皮膚刺激スコアは 0.4 で皮膚一次刺激性はないと判断された。

2) 皮膚累積刺激性試験 [57)]

雌性ウサギの右側腹部に 0.25 及び 0.5mL/body/day の本剤を 28 日間反復経皮投与した。また、0.5mL の本剤基剤を投与する対照群を設けた。
その結果、いずれの群においても投与部位皮膚に対して肉眼的にも、また顕微鏡下においても変化は認められなかった。また、被験物質投与群の子宮重量の増加は認められたが、投与部位の皮膚は肥厚することはなく、全身毒性の徴候も誘発されなかった。

3) 眼刺激性試験 [58)]

雄性ウサギの右眼に 0.1g の本剤又は本剤基剤を投与した。非洗浄群及び洗浄群を設定し、投与前、投与後 1、24、48 及び 72 時間に無処置対照眼（左眼）と比較して刺激性を判定した。
その結果、本剤の非洗浄群で軽度刺激物と判定されたが、本剤の洗浄群、本剤基剤の洗浄群及び非洗浄群では無刺激物と判定された。

(7) その他の特殊毒性：

1) 皮膚感作性試験 [59)]

雌雄モルモットを用いて皮膚感作性を Maguire 変法に従って検討した。
その結果、皮膚反応は認められず、モルモットに対して感作性はないものと判断された。

2) 皮膚光感作性試験 [60)]

雌性モルモットを用いて皮膚光感作性を Adjuvant and Strip 法に従って検討した。
その結果、本剤又は本剤基剤の光感作誘導した群において本剤又は本剤基剤の光惹起により紫外線照射部位及び非照射部位ともに皮膚反応は認められず、本試験条件下では本剤はモルモットに対し光感作性がないものと考えられた。

3) 光毒性試験 [61)]

雌性モルモットを用いて光毒性について Morikawa の方法に従って検討した。
その結果、本剤又は本剤基剤の紫外線照射部位及び非照射部位ともに皮膚反応は認められず、本試験条件下では、本剤はモルモットにおいて光毒性はないと判定された。

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：規制区分なし

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 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

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。

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有
くすりのしおり：有
その他患者向け資材：有

6. 同一成分・同効薬

＜同一成分薬＞

経口製剤

ジュリナ錠 0.5mg（バイエル薬品）

経皮製剤

エストラーナテープ 0.72mg（久光製薬）
ディビゲル 1mg（サンファーマ＝持田）

7. 国際誕生年月日

1974 年 3 月 11 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造承認年月日：2006 年 10 月 20 日
承　認　番　号：21800AMY10135000
薬価基準収載日：2012 年 5 月 31 日
販売開始年月日：2007 年 8 月 9 日

9. 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

2011 年 11 月 25 日　低用量維持療法
2022 年 3 月 11 日　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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2012 年 6 月 29 日
内容：薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハ（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

4 年（2006 年 10 月 20 日～2010 年 10 月 19 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
ル・エストロジェル 0.06%	121592201	2473700M2026	622159201

14. 保険給付上の注意

特になし

ＸⅠ．文献

1. 引用文献

1) 社内資料［パッチテスト］
2) 須貝哲郎, 皮膚 1985; 27(4): 793-803
3) 社内資料［単回投与試験］
4) 社内資料［反復投与試験］
5) 社内資料［用量設定試験］
6) 社内資料［長期投与試験］
7) H Mizunuma, Climacteric 2011;14(5):581-589 (PMID: 21848497)
8) 社内資料［皮膚刺激性比較試験］
9) 社内資料［薬理作用］
10) EC Henry *et al.*, Teratology 1984;29(2):297-304 (PMID: 6740514)
11) B Vannier *et al.*, J Reprod Fertil 1980;59(1):43-49 (PMID: 7401044)
12) HH McGarrigle *et al.*, J Steroid Biochem 1983;18(5):607-611 (PMID: 6304426)
13) S Nilsson *et al.*, Am J Obstet Gynecol 1978;132(6):653-657 (PMID: 717472)
14) 守隆夫, 医学のあゆみ 1975; 95(11):599-602
15) QG Li *et al.*, J Steroid Biochem 1990; 35(2):319-326 (PMID: 2137890)
16) DR Koritnik *et al.*, J Steroid Biochem 1986;25(1):135-141 (PMID: 3747511)
17) WM Pardridge, Endcr Rev 1981;2(1):103-123 (PMID: 7028469)
18) BT Zhu *et al.*, Carcinogenesis 1998;19(1):1-27 (PMID: 9472688)
19) H Yamazaki *et al.*, Chem Res Toxicol 1998;11(6):659-665 (PMID: 9625734)
20) CP Martucci *et al.*, Pharmacol Ther 1993;57(2-3):237-257 (PMID: 8361994)
21) RT Scott Jr *et al.*, Obstet Gynecol 1991;77(5):758-764 (PMID: 2014092)
22) S Lyrenäs *et al.*, Br J Obstet Gynaecol 1981;88(2):181-187 (PMID: 7459307)
23) Holmberg L. *et al.*, Lancet 2004;363(9407):453-455 (PMID: 14962527)
24) Rossouw JE. *et al.*, JAMA 2002;288(3):321-333 (PMID: 12117397)
25) JE Manson. *et al.*, N Engl J Med 2003;349(6):523-534 (PMID: 12904517)
26) GL Anderson *et al.*, JAMA 2004;291(14):1701-1712 (PMID: 15082697)
27) S Wassertheil-Smoller *et al.*, JAMA 2003;289(20),2673-2684 (PMID: 12771114)
28) V Beral *et al.*, Lancet 2003;362(9382):419-427 (PMID: 12927427)
29) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Lancet 1997;350(9084):1047-1059 (PMID: 10213546)
30) D Grady *et al.*, Obstet Gynecol 1995;85(2):304-313 (PMID: 7824251)
31) F Elkik *et al.*, Am J Obstet Gynecol 1982;143(8):888-892 (PMID: 6285744)
32) RT Chlebowski *et al.*, JAMA 2003; 289(24): 3243-3253 (PMID: 12824205)
33) ML Stefanick *et al.*, JAMA 2006; 295(14): 1647-1657 (PMID: 16609086)
34) SL Hendrix *et al.*, Circulation 2006; 113(20):2425-2434 (PMID: 16702472)
35) SA Shumaker *et al.*, JAMA 2003;289(20):2651-2662 (PMID: 12771112)
36) SA Shumaker *et al.*, JAMA 2004;291(24):2947-2958 (PMID: 15213206)
37) C Rodriguez *et al.*, JAMA 2001;285(11):1460-1465 (PMID: 11255422)
38) JV Lacey Jr *et al.*, JAMA 2002;288(3):334-341 (PMID: 12117398)
39) V Beral *et al.*, Lancet 2007;369(9574):1703-1710 (PMID: 17512855)
40) GL Anderson *et al.*, JAMA 2003;290(13):1739-1748 (PMID: 14519708)
41) DJ Cirillo *et al.*, JAMA 2005;293(3):330-339 (PMID: 15657326)
42) C Farquhar *et al.*, Cochrane Database Syst Rev 2017;5(5):CD006109 (PMID: 28540977)
43) K Saito et al., Hum Reprod 2019;34(8):1567-1575 (PMID: 31299081)

44) 社内資料［安全性薬理試験］
45) 社内資料［安全性薬理試験］
46) 社内資料［安全性薬理試験］
47) 社内資料［安全性薬理試験］
48) 社内資料［安全性薬理試験］
49) 社内資料［毒性試験］
50) 社内資料［毒性試験］
51) 社内資料［反復投与毒性試験］
52) 社内資料［反復投与毒性試験］
53) LB Biegel *et al.*, Toxicol Sci 1998;44(2):116-142 (PMID: 9742652)
54) T Giannina *et al.*, Contraception 1971;3(5):347-359
55) S Kumagai *et al.*, Arch Toxicol 1982;50(3-4):279-286 (PMID: 6216874)
56) 社内資料［皮膚一次刺激性試験］
57) 社内資料［皮膚累積刺激性試験］
58) 社内資料［眼刺激性試験］
59) 社内資料［皮膚感作性試験］
60) 社内資料［皮膚光感作性試験］
61) 社内資料［光毒性試験］

2. その他の参考文献

なし

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

フランス：1974 年 3 月 11 日（承認年月日）
カ ナ ダ：1999 年 12 月 3 日
イギリス：1997 年 9 月 1 日
ド イ ツ：1997 年 9 月 17 日
アメリカ：2004 年 2 月 9 日 など

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報
該当資料なし

(2) 小児への投与に関する情報
該当資料なし

ⅩⅢ. 備考

その他の関連資料

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