

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018 に準拠して作成

卵胞ホルモン製剤

日本薬局方 エストリオール錠

**ホーリン<sup>®</sup>錠 1mg****HOLIN<sup>®</sup> TABLETS**

剤形	素錠
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錠中 日局エストリオール 1mg
一般名	和名：エストリオール（JAN） 洋名：Estriol（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1972年9月27日 薬価基準収載年月日：1974年3月1日 販売開始年月日：1973年4月23日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あすか製薬株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html">https://www.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html</a>

本 IF は 2022 年 2 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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確認してください。

## IF 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は紙媒体の冊子としての提供方式から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と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008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に審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

### 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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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

I Fを薬剤師等の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。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 開発の経緯	2	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 製品の治療学的特性	2	2. 薬理作用	12
3. 製品の製剤学的特性	2	VII. 薬物動態に関する項目	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 血中濃度の推移	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 薬物速度論的パラメータ	13
6. RMPの概要	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	14
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収	14
1. 販売名	3	5. 分布	14
2. 一般名	3	6. 代謝	15
3. 構造式又は示性式	3	7. 排泄	15
4. 分子式及び分子量	3	8. トランスポーターに関する情報	15
5. 化学名（命名法）又は本質	4	9. 透析等による除去率	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	10. 特定の背景を有する患者	15
III. 有効成分に関する項目	5	11. その他	15
1. 物理化学的性質	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 警告内容とその理由	16
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	2. 禁忌内容とその理由	16
IV. 製剤に関する項目	7	3. 効能又は効果に関連する注意と その理由	16
1. 剤形	7	4. 用法及び用量に関連する注意と その理由	16
2. 製剤の組成	7	5. 重要な基本的注意とその理由	17
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	17
4. 力価	8	7. 相互作用	19
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 副作用	19
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	10. 過量投与	20
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	11. 適用上の注意	20
9. 溶出性	8	12. その他の注意	21
10. 容器・包装	8	IX. 非臨床試験に関する項目	23
11. 別途提供される資材類	9	1. 薬理試験	23
12. その他	9	2. 毒性試験	23
V. 治療に関する項目	10	X. 管理的事項に関する項目	25
1. 効能又は効果	10	1. 規制区分	25
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. 有効期間	25
3. 用法及び用量	10	3. 包装状態での貯法	25
4. 用法及び用量に関連する注意	10	4. 取扱い上の注意	25
5. 臨床成績	11		

5. 患者向け資材 .....	25
6. 同一成分・同効薬.....	25
7. 国際誕生年月日 .....	25
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 .....	25
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 .....	25
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 .....	26
11. 再審査期間 .....	26
12. 投薬期間制限に関する情報.....	26
13. 各種コード .....	26
14. 保険給付上の注意 .....	26
X I. 文献.....	27
1. 引用文献 .....	27
2. その他の参考文献.....	28
X II. 参考資料 .....	29
1. 主な外国での発売状況 .....	29
2. 海外における臨床支援情報 .....	29
X III. 備考.....	30
その他の関連資料.....	30

## 略語集

略語	フルスペル <使用法>	略語の内容
ICR	<ICR 系マウス>	スイス系マウスを起源とするアルビノマウス
SD	<ICR 系マウス>	Hooded と Wistar 系を起源とするラット
WHI	Women's Health Initiative	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
WHS	Million Women Study	英国における疫学調査
WHIMS	WHI memory study	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

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

エストリオールは 1930 年、妊婦尿中より抽出された卵胞ホルモンである。生体内エストラジオールの代謝産物で、エストロンを経由して生成される。本薬はなお発情作用を有するが作用が弱いため、従来は単なる代謝産物とされていたが、1956 年 Ruck らにより子宮頸及び膣に対して作用が特異的なことが明らかにされ、閉経後の女性のエストロゲン欠乏症に用いられるようになった<sup>1)</sup>。

ホーリン錠 1mg は、帝国臓器製薬（現あすか製薬）がエストリオールの経口剤として開発し、1972 年 9 月に承認を取得後、1973 年 4 月から販売している。

### 2. 製品の治療学的特性

- ①経口投与で有効な卵胞ホルモンである。
- ②重大な副作用として血栓症が報告されている。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

特になし

### 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料、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料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

設定されていない

#### (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

ホーリン®錠 1mg

#### (2) 洋名

HOLIN® TABLETS

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

エストリオール（JAN）

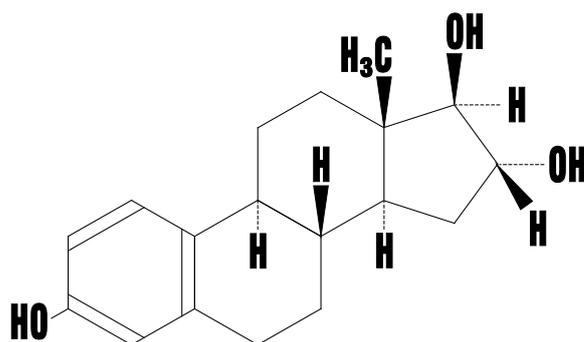
#### (2) 洋名（命名法）

Estriol（JAN、INN）

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

分子量：288.38

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

E<sub>3</sub>

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはない。

##### (2) 溶解性

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。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：281～286℃

##### (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  $[\alpha]_D^{20}$  : +54～+62°（乾燥後、40mg、1,4-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

#### ①確認試験法

日本薬局方「エストリオール」の確認試験による。

p-フェノールスルホン酸ナトリウムのリン酸溶液による呈色反応

紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

#### ②定量法

日本薬局方「エストリオール」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

錠剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

剤形	白色素錠（割線入り）		
外形	表	側面	裏
			
	直径 8.0mm	厚さ 3.1mm	質量 200mg

#### (3) 識別コード

TZ266（錠剤本体及び PTP の表面・裏面に表示）

#### (4) 製剤の物性

崩壊時間：日局崩壊試験法（1）錠剤の項により試験を行うときこれに適合する。

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム

#### (2) 電解質等の濃度

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

該当資料なし

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	5年	最終包装形態	変化なし

試験項目：性状、崩壊試験、定量

### 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（物理化学的变化）

該当資料なし

### 9. 溶出性

日本薬局方「エストリオール錠」の溶出性の項に従い試験するとき、30分間の溶出率が80%以上で溶出規格に適合した。

### 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

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

#### (3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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、老人性骨粗鬆症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈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 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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 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

〈老人性骨粗鬆症〉

投与後 6 カ月～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。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

<参考>

更年期障害患者 30 例に 1 日 2 錠、14～20 日間経口投与した結果、有効率は 73%で、特に血管運動神経障害様症状、精神神経障害様症状、疲労感などに効果がみられた<sup>2)</sup>。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

卵胞ホルモン

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

エストラジオールが肝臓で代謝されて出来る物質で、エストロゲンとしての作用を現す<sup>1)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### ①子宮及び膣に対する作用

i) 子宮頸部・膣部を軟化させるが、子宮肥大作用は弱い。

(ラット<sup>3)</sup>、モルモット<sup>4)~6)</sup>、家兎<sup>4)</sup>、ヒト<sup>7)~10)</sup>)

ii) 膣粘膜上皮の肥厚・増殖、血管形成を促す。(マウス<sup>11)</sup>、ラット<sup>3)</sup>、ヒト<sup>7)、12)~14)</sup>)

iii) 子宮頸部のアミノ態窒素及びリンの取込みを増加させる。(モルモット<sup>6)</sup>)

##### ②ゴナドトロピン分泌抑制作用

脳下垂体性ゴナドトロピンの分泌を抑制する。(ラット<sup>15)、16)</sup>、ヒト<sup>17)</sup>)

##### ③骨密度減少抑制作用

卵巣摘出により作製した骨粗鬆症モデルで、骨密度の減少を抑制する。(ラット<sup>18)</sup>)

#### (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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ<sup>19)</sup>

閉経後の女性 5 名にエストリオール 6mg を単回投与したとき、血中濃度は投与後 15～60 分で最高値に達し、その血中濃度は 80～220pg/mL であった。

#### (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

該当資料なし

### 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

消化管

### 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

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>1)</sup>

代謝部位：肝臓

代謝経路：3位水酸基のグルクロン酸抱合などを受けた後、胆汁排泄などにより消失する。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (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

尿及び糞中に排泄される。

子宮全摘出を行った女性に、摘出1～2週間後、1日3mg<sup>注)</sup>、1週間連日経口投与を行ったところ、尿中エストリオール値の著しい上昇が認められた<sup>1)</sup>。

注) 本剤の承認最大用量は1日2mgである。

## 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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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を促すことがある。] [8.2 参照]

2.2 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]

2.3 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]

2.4 血栓性静脈炎、肺塞栓症又はその既往歴のある患者

[血液凝固能の亢進により、これらの症状が増悪することがある。] [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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 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、9.1.3、9.1.4 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

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 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]
- 9.1.2 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]
- 9.1.3 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]
- 9.1.4 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]
- 9.1.5 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により、症状が増悪するおそれがある。
- 9.1.6 てんかん患者  
体液の貯留により、症状が増悪するおそれがある。
- 9.1.7 糖尿病患者  
十分コントロールを行いながら投与すること。耐糖能が低下することがある。
- 9.1.8 全身性エリテマトーデスの患者  
症状が増悪するおそれがある。
- 9.1.9 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、性的早熟を来すおそれがある。[9.7 参照]

(2) 腎機能障害患者

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により、症状が増悪するおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。[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<sup>20), 21)</sup>。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<sup>22)</sup>。

(6) 授乳婦

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。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。

(7) 小児等

9.7 小児等

[9.1.9 参照]

(8) 高齢者

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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 インスリン製剤、 スルフォニル尿素系製剤、 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の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。	卵胞ホルモン剤の血糖上昇作用による。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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、9.1.2 参照]

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	頻度不明
過敏症	発疹等
子宮	不正出血、帯下増加等
乳房	乳房痛、乳房緊満感等
肝臓	AST、ALTの上昇等
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振等
その他	めまい、脱力感、全身熱感、体重増加

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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。

#### 14.2 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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 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<sup>23)</sup>。

###### 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<sup>24)</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>25), 26)</sup>。[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<sup>24)</sup>。[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<sup>28)</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>25)</sup>。[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<sup>29)</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>25), 30)</sup>。[2.5 参照]

(続く)

(続き)

#### 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<sup>31)</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>32)</sup>。

#### 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との疫学調査の結果が報告されている<sup>33)-35)</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>36)</sup>。

#### 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<sup>37)</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>37)</sup>。

## (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (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

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物	投与経路	経口	皮下	腹腔内
	ddY 系マウス (♂♀)		>2000	>2000
SD 系ラット (♂♀)		>2000	>2000	>2000

(社内資料)

#### (2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性<sup>38)</sup>

SD 系雌ラットにエストリオール 0.5mg/匹を 6 週間連日皮下投与した結果、体重、卵巣重量の減少などが認められた。

慢性毒性<sup>39)</sup>

Wistar 系雄ラットにエストリオール 0.65~32.5 μg/匹を 113~242 日間連日皮下投与した結果、若干の体重減少ならびに精巣、前立腺及びクーパー腺重量の減少が認められた。

#### (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

妊娠中期の ICR 系マウスにエストジオールを投与した結果、その胎児に対する致死率は増加したが、催奇形作用は非常に弱いと推測された<sup>40)</sup>。

また、Wistar 系雌ラットにエストジオール 0.65~32.5  $\mu$ g/匹を 143~316 日間連日皮下投与した結果、生殖能は正常以下で、授乳への影響も認められた<sup>39)</sup>。

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

催感染性作用

去勢した雌サルに 1 日 10  $\mu$ g 又は 1mg/匹のエストジオールを連日投与し、投与 5 日目に *T.vaginalis* を腔内に接種した結果、接種 4 日目、9 日目に運動性のある虫体を認めた<sup>41)</sup>。

また、NMRI 系雌マウスに 0.1mg/匹のエストジオールを 1 週間連日皮下投与し、投与 3 日目にブドウ球菌を静脈内に接種した結果、コントロール群に比較し、生存日数が減少した<sup>42)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ホーリン錠 1mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：5年（安定性試験に基づく）

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

①患者向医薬品ガイド：あり

②くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：エストリール錠（100 $\gamma$ ・0.5mg・1mg）、ホーリンV腔用錠 1mg

同 効 薬：結合型エストロゲン

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 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

販売名	承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ホーリン錠 1mg	1972年9月27日	14700AMZ02109	1974年3月1日	1973年4月23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

1974年10月：「月経困難症、月経前緊張症」の削除

1993年6月：「老人性骨粗鬆症」の追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価

通知年月日：1975年3月5日

再評価結果：

有用性が認められた効能・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  
有効と判定する根拠がないとされた効能・効果

月経前緊張症、月経困難症（月経時障害）

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) コード	レセプト電算処理 システム用コード
ホーリン錠 1mg	2475001F3017	2475001F3017	105350004	612470041

14. 保険給付上の注意

該当なし

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書 (廣川書店) 2016: C804-807
- 2) 藤森 博: 産婦人科の世界.1974; 26 (4) : 495-497
- 3) Overbeek, GA. et al.: Acta Endocrinol.1958; 27 (1) : 73-76 (PMID: 13497520)
- 4) Puck, A. et al.: Acta Endocrinol.1956; 22 (3) : 191-202 (PMID: 13339060)
- 5) Puck, A. et al.: Geburtshilfe Frauenheilkd.1960; 20: 132-141 (PMID: 14435225)
- 6) 安藤 晴弘 他: 産婦人科の世界.1962; 14 (12) : 1557-1560
- 7) Puck, A. et al.: Dtsch Med Wochenschr.1957; 82 (44) : 1864-1866 (PMID: 13480158)
- 8) Puck, A.: Geburtshilfe Frauenheilkd.1958; 18 (8) : 998-1003 (PMID: 13574413)
- 9) Puck, A.: Geburtsh.Frauenh.1960; 20: 775-779 (PMID: 14435227)
- 10) 長崎 康夫: 日本産科婦人科学会雑誌.1961; 13 (8) : 943-951
- 11) Nicol, T. et al.: J Endocrinol.1966; 34 (3) : 377-386 (PMID: 5931915)
- 12) Borglin, NE.: Acta Obstet Gynecol Scand.1959; 38: 157-171 (PMID: 13802807)
- 13) Kusuda, M. et al.: Kyushu J Med Sci.1963; 14: 1-5 (PMID: 13927633)
- 14) Dapunt, O. et al.: Geburtshilfe Frauenheilkd.1968; 28 (12) : 1142-1157 (PMID: 5711412)
- 15) 高木 繁夫 他: ホルモンと臨床.1961; 9 (2) : 145-149
- 16) 相沢 義雄: 臨床薬理学大系 第12巻 ホルモン (中山書店) 1966: P.65-67
- 17) 赤須 文男 他: 産婦人科の世界.1960; 12 (3) : 313-318
- 18) 曾根 秀行 他: 診療と新薬.1995; 32 (11) : 2084-2093
- 19) Englund, DE. et al.: Acta Endocrinol.1982; 99 (1) : 136-140 (PMID: 7058673)
- 20) 安田 圭子 他: 医学のあゆみ.1976; 98 (8) : 537-538
- 21) 安田 圭子 他: 医学のあゆみ.1976; 99 (8) : 611-612
- 22) 守 隆夫: 医学のあゆみ.1975; 95 (11) : 599-602
- 23) Grady, D. et al.: Obstet. Gynecol.1995; 85 (2) : 304-313 (PMID: 7824251)
- 24) Chlebowski, RT. et al.: JAMA.2003; 289 (24) : 3243-3253 (PMID: 12824205)
- 25) Anderson, GL. et al.: JAMA.2004; 291 (14) : 1701-1712 (PMID: 15082697)
- 26) Stefanick, ML. et al.: JAMA.2006; 295 (14) : 1647-1657 (PMID: 16609086)
- 27) Beral, V. et al.: Lancet.2003; 362 (9382) : 419-427 (PMID: 12927427)
- 28) Manson, JE. et al.: New Engl J Med.2003; 349 (6) : 523-534 (PMID: 12904517)
- 29) Wassertheil-Smoller, S. et al.: JAMA.2003; 289 (20) : 2673-2684 (PMID: 12771114)
- 30) Hendrix, SL. et al.: Circulation.2006; 113: 2425-2434 (PMID: 16702472)
- 31) Shumaker, SA. et al.: JAMA.2003; 289 (20) : 2651-2662 (PMID: 12771112)
- 32) Shumaker, SA. et al.: JAMA.2004; 291 (24) : 2947-2958 (PMID: 15213206)
- 33) Rodriguez, C. et al.: JAMA.2001; 285 (11) : 1460-1465 (PMID: 11255422)
- 34) Lacey, JV Jr. et al.: JAMA.2002; 288 (3) : 334-341 (PMID: 12117398)
- 35) Beral, V. et al.: Lancet.2007; 369 (9574) : 1703-1710 (PMID: 17512855)

- 36) Anderson, GL. et al.: JAMA.2003; 290 (13) : 1739-1748 (PMID: 14519708)
- 37) Cirillo, DJ. et al.: JAMA.2005; 293 (3) : 330-339 (PMID: 15657326)
- 38) Liu, FTY.: Proc Soc Exp Biol Med.1967; 124 (2) : 591-595 (PMID: 6019899)
- 39) Wade, NL. et al.: Endocrinology.1935; 19: 77-87
- 40) 鈴木 稔 他: 先天異常.1969; 9: 220
- 41) 徳田 源市 他: Chemotherapy.1964; 12 (6) : 487-488
- 42) Toivanen, P.: Ann.Med.exp.Fenn.1967; 45 (2) : 138-146 (PMID: 6049270)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XⅢ. 備考

#### その他の関連資料

該当資料なし