2026年8月作成（第3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（2019年更新版）に準拠して作成

経口エストラジオール製剤
エストラジオール錠

エストラジオール錠0.5mg「F」

ESTRADIOL tablets

剤　　形	フィルムコーティング錠
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、エストラジオール0.5mg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・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年2月15日 薬価基準収載年月日：2023年6月16日 販売開始年月日：2023年7月28日
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 くすり相談室 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　https://www.fuji-pharma.jp/

本IFは、2025年10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。

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－

（2020 年 4 月改訂）

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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（https://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、医師・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造販売又は販売に携わる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 に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、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が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 を利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。

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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2
3. 製品の製剤学的特性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性・・・・・・ 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項・・ 2
6. RMP の概要 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2
Ⅱ．名称に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3
1. 販売名・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3
2. 一般名・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3
3. 構造式又は示性式・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3
4. 分子式及び分子量・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3
5. 化学名（命名法）又は本質・・・・・・・・・・・・ 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号・・・・・・・・ 3
Ⅲ．有効成分に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
1. 物理化学的性質・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性・・ 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法・・・・・・・・ 4
Ⅳ．製剤に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
1. 剤形・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
2. 製剤の組成・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
3. 添付溶解液の組成及び容量・・・・・・・・・・・・ 5
4. 力価・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
5. 混入する可能性のある夾雑物・・・・・・・・・・ 6
6. 製剤の各種条件下における安定性・・・・・・ 6
7. 調製法及び溶解後の安定性・・・・・・・・・・・・ 6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）・・ 6
9. 溶出性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7
10. 容器・包装・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
11. 別途提供される資材類・・・・・・・・・・・・・・・ 9
12. その他・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
Ⅴ．治療に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
1. 効能又は効果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
2. 効能又は効果に関連する注意・・・・・・・・・ 10
3. 用法及び用量・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
4. 用法及び用量に関連する注意・・・・・・・・・ 11
5. 臨床成績・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 11
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 14
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群14
2. 薬理作用・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 14
Ⅶ．薬物動態に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 15
1. 血中濃度の推移・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 15
2. 薬物速度論的パラメータ・・・・・・・・・・・・・ 17
3. 母集団（ポピュレーション）解析・・・・・ 17
4. 吸収・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17
5. 分布・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17
6. 代謝・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 18
7. 排泄・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 18
8. トランスポーターに関する情報・・・・・・・ 18
9. 透析等による除去率・・・・・・・・・・・・・・・・・ 18
10. 特定の背景を有する患者・・・・・・・・・・・・ 18
11. その他・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 18
Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目・・ 19
1. 警告内容とその理由・・・・・・・・・・・・・・・・・ 19
2. 禁忌内容とその理由・・・・・・・・・・・・・・・・・ 19
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由19
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由19
5. 重要な基本的注意とその理由 ・・・・・・・・・ 19
6. 特定の背景を有する患者に関する注意・ 20
7. 相互作用・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 21
8. 副作用・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 22
9. 臨床検査結果に及ぼす影響・・・・・・・・・・・ 23
10. 過量投与・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
11. 適用上の注意・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
12. その他の注意・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 24
Ⅸ．非臨床試験に関する項目・・・・・・・・・・・・・・・ 26
1. 薬理試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 26
2. 毒性試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 26
Ⅹ．管理的事項に関する項目・・・・・・・・・・・・・・・ 27
1. 規制区分・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
2. 有効期間・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
3. 包装状態での貯法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
4. 取扱い上の注意・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
5. 患者向け資材・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
6. 同一成分・同効薬・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
7. 国際誕生年月日・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
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・・・・・・・ 27
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・・・・・・・・・・・・・ 28
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28
11. 再審査期間・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28
12. 投薬期間制限に関する情報・・・・・・・・・・ 28
13. 各種コード・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28
14. 保険給付上の注意・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28
ⅩⅠ．文献 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 29
1. 引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 29
2. その他の参考文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 29
ⅩⅡ．参考資料 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30
1. 主な外国での発売状況・・・・・・・・・・・・・・・ 30
2. 海外における臨床支援情報・・・・・・・・・・・ 30
ⅩⅢ．備考 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31
2. その他の関連資料・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 32

略語表

AUC	Area under the Serum (Plasama) Concentration-time Curve	血清（血漿）中薬物濃度-時間曲線下面積
Cmax	Maximum Serum (Plasama)　concentration	最高血清（血漿）中薬物濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DEXA	Dual-energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX 線吸収測定法
E1	Estron	エストロン
E2	Estradiol	エストラジオール
Tmax	Time to reach maximum serum (plasma) concentration	最高血清（血漿）中薬物濃度到達時間
$T_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
WHI	Women's Health Initiative	ホルモン補充療法の大規模前向き臨床試験

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤の有効成分は天然型エストロゲンの中で、最も生理活性の高い17β-エストラジオールである。更年期障害及び卵巣欠落症状と閉経後骨粗鬆症の両方の適応を持ち、いずれもエストロゲンの補充が有効であることが知られている。

また、「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」における「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加について公知申請を行い、2022年12月に承認された。

本剤 エストラジオール錠0.5mg「F」は、富士製薬工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第0229第10号（平成24年2月29日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し2022年2月に承認を取得した。

また、本剤は日本生殖医学会の要望を踏まえ、「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・効果で公知申請を行い、2022年12月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

・ 重大な副作用として静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎（いずれも頻度不明）があらわれることがある。

（「Ⅴ．5.(4) 検証的試験」、「Ⅷ．8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

・ 該当しない

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
保険適用上の留意事項通知	無

（2026年8月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(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

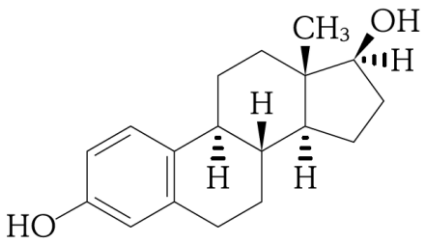
1. 販売名

（1）和　　名　：エストラジオール錠 0.5mg「F」
（2）洋　　名　：Estradiol tablets
（3）名称の由来：有効成分に係る一般名＋剤型＋含量＋会社名（屋号）に基づく。「F」は富士製薬工業株式会社の屋号

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（stem）　：エストラジオール、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）又は本質

Estra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

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　　：1,4-ジオキサン又はN,N-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（95）にやや溶けにくく、ジエチル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〔α〕$^{20}_{D}$：+75～+82°　（乾燥後、0.1g、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

＜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

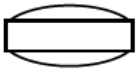
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

色・剤形	明るい灰黄色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面 
直径	6mm		
厚さ	2.85mm		
質量	82mg		

(3) 識別コード

表示部位：PTP シート、錠剤

表示内容：FJ75

(4) 製剤の物性

該当しない

(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　エストラジオール 0.5mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

(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

（1）加速試験[1)]

最終包装製品を用いた加速試験（温度 40℃±2℃、相対湿度 75%RH±5%RH、6 ヵ月）の結果、エストラジオール錠 0.5mg「F」は全ての試験において規格を満たし、通常の市場流通下において 3 年間安定であると推測された。

	0 ヵ月	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状	明るい灰黄色のフィルムコーティング錠であった.			
確認試験	適合	－	－	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	－	－	適合
溶出性	適合	適合	適合	適合
定量値（%）	98.81	99.17	99.33	99.20

（2）特殊安定性試験[2)]

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
温度	50℃±2℃	無包装（褐色ガラス瓶、密閉）	1 ヵ月	規格内
湿度	30℃±2℃、80%RH±5%RH	無包装（シャーレ開放）	1 ヵ月	規格内
光	総照度 120 万 lux･hr 近紫外放射エネルギー 200W・hr・m^2 25℃±2℃、60±5%RH	最終包装形態	2500lux、20 日	規格内
		PTP		規格内
		無包装（シャーレ開放）		規格内

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）

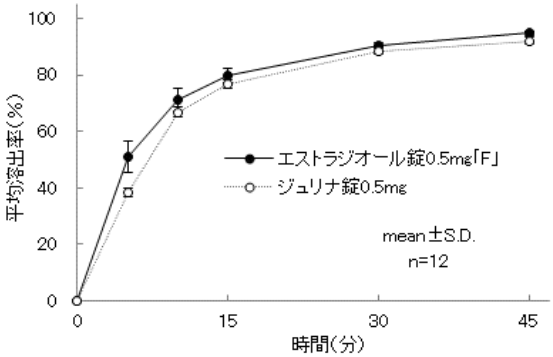
該当資料なし

9. 溶出性

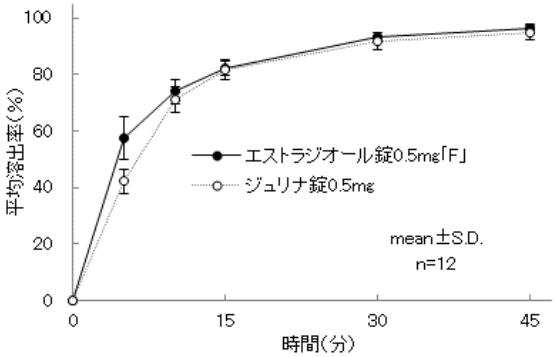
溶出挙動における類似性[3)]

エストラジオール錠 0.5mg「F」の医薬品製造承認申請にあたり、標準製剤と試験製剤について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部の改正について」（令和 2 年 3 月 19 日　薬生薬審発 0319 第 1 号）に従い、以下の試験を行った。

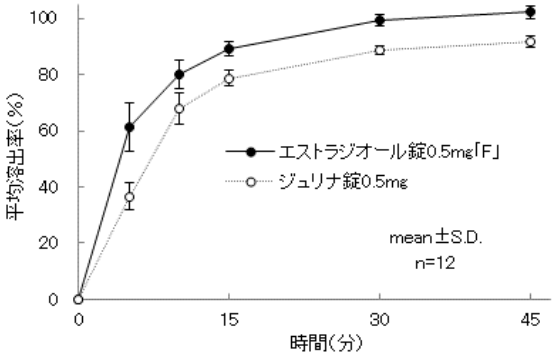
エストラジオール錠 0.5mg「F」
試験法：日本薬局法 一般試験法 溶出試験法 パドル法
回転数：毎分 50 回転及び 100 回転（第 1 液 pH1.2 のみ）
試験液量：900mL
試験液：1）日局 溶出試験第 1 液（pH1.2）
　　2）薄めた McIlvaine の緩衝液（pH4.0）
　　3）日局 溶出試験第 2 液（pH6.8）
　　4）日局 精製水（水）
ベッセル数：各 12 ベッセル
測定方法：液体クロマトグラフィー



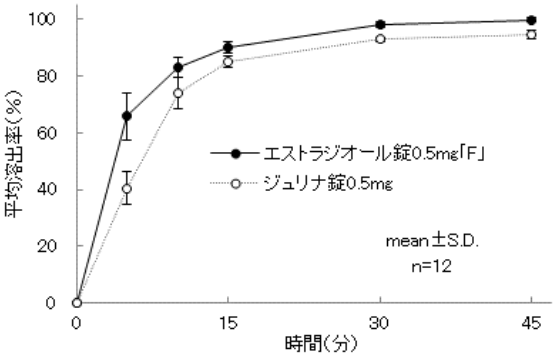
溶出試験結果（pH1.2, 50rpm）



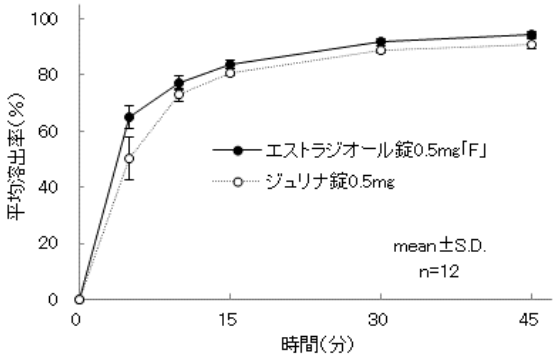
溶出試験結果（pH3.0, 50rpm）



溶出試験結果（pH6.8, 50rpm）



溶出試験結果（水, 50rpm）



溶出試験結果（pH1.2，100rpm）

溶出試験の判定結果

回転数	試験液	ガイドラインの判定区分	採取時点（分）	平均溶出率(%)			判定基準	判定
				標準製剤	試験製剤	差（絶対値）		
50rpm	1)	②	10	66.8	71.2	4.4	±15%以内	適合
			30	88.4	90.5	2.1		
	2)	②	10	71.2	73.9	2.7	±15%以内	適合
			15	81.7	82.1	0.4		
	3)	②	10	67.9	80.0	12.1	±15%以内	適合
			30	88.7	99.2	10.5		
	4)	①	15	85.1	90.2	-	85%以上溶出	適合
100rpm	1)	②	5	50.3	64.9	14.6	±15%以内	適合
			30	89.0	92.1	3.1		

試験製剤及び標準製剤を用いて溶出試験を実施した(n=12)。その結果、両製剤の溶出性は判定基準に適合であることが確認され、両製剤の溶出挙動に類似性が認められた。

《溶出挙動の類似性及び同等性の判定》

① 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合
試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

② 標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合
標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

③ 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合
以下のいずれかの基準に適合する。

ａ．規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

ｂ．規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。

c．規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

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

140 錠［28 錠（PTP）×5］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート：UV カットポリ塩化ビニル・アルミニウム箔

外箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

4. 効能又は効果
○更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状
　血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）、腟委縮症状
○閉経後骨粗鬆症
○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症状〉
通常、成人に対しエストラジオールとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。
なお、増量する場合は、エストラジオールとして 1 日 1 回 1.0mg を経口投与することができる。
〈閉経後骨粗鬆症〉
通常、成人に対しエストラジオールとして 1 日 1 回 1.0mg を経口投与する。
〈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、エストラジオールとして 1 日 1 回 0.5 又は 1.0mg を 21～28 日間経口投与し、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、エストラジオールとして 1 日 0.5～4.5mg を経口投与し、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。なお、1 回投与量は 2.0mg を超えないこと。

(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

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状、閉経後骨粗鬆症〉

7.1 子宮を有する女性に投与する場合は、子宮内膜癌予防の見地から黄体ホルモン剤の併用が原則である。[15.1.1、15.1.10 参照]

7.2 他のホルモン補充療法から本剤に切り替える場合、周期的投与法では治療周期の最終日以降、また逐次的投与法では休薬の後、本剤の投与を開始すること。

〈閉経後骨粗鬆症〉

7.3 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。

〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉

7.4 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

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性試験：

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状〉

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者 211 例にプラセボ、エストラジオール 0.5mg 及び 1.0mg を 1 日 1 回、8 週間反復経口投与した無作為化二重盲検試験において、投与 8 週後（又は中止時）の血管運動神経症状（Hot flush、発汗）及び腟乾燥感の各症状は、プラセボに比して 0.5mg 群及び 1.0mg 群で有意に改善した。また、投与 8 週後（又は中止時）の Hot flush の 1 日平均回数の投与前値からの減少率は、0.5mg 群で 79.6%、1.0mg 群で 82.5%であり、プラセボ群の 57.9%と比して有意差が認められた[4)]。

副作用（臨床検査値異常を含む）はエストラジオール 0.5mg あるいは 1.0mg 投与した 143 例中 44 例（30.8%）に認められた。主な副作用は、性器分泌物 24 例（16.8%）、乳房腫脹 9 例（6.3%）、腹痛 7 例（4.9%）、性器出血 6 例（4.2%）、腹部膨満 6 例（4.2%）等であった[5)]。

〈閉経後骨粗鬆症〉

17.1.2 国内後期第Ⅱ/Ⅲ相試験

自然閉経又は両側卵巣摘出に伴う骨粗鬆症患者 309 例（子宮摘出例を含む）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験（基礎治療薬としてカルシウム 500mg、ビタミン D3 200IU/日を全例投与）において、エストラジオール 1.0mg 含有製剤を投与した患者（下表脚注参照）の腰椎骨密度はプラセボ対照群に比して有意に増加した（下表参照）。骨代謝マーカーは閉経前女性の基準値内に回復し、最小有意変化を超える投与前からの変化率を示した[6)-8)]。

		28 週	52 週	80 週	104 週
腰椎骨密度	プラセボ投与	＋0.80	＋0.11	－	－
（L_{2-4}、DEXA 法）	E2 1.0mg 投与	＋6.16	＋7.95	＋9.60	＋10.15

※：子宮を有する患者にエストラジオール 1.0mg/レボノルゲストレル 0.04mg 配合剤、子宮摘出例にエストラジオール 1.0mg 単剤を投与したときの平均変化率を示す。

副作用（臨床検査値異常を含む）はエストラジオール 1.0mg 単剤投与した 56 例（プラセボからの切り替え症例を含む）中 34 例（60.7%）に認められた。主な副作用は、乳房不快感 12 例（21.4%）、乳頭痛 8 例（14.3%）、性器分泌物 5 例（8.9%）、乳房痛 5 例（8.9%）等であった[9)]。

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

該当しない

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

結合型エストロゲン、エストリオール、エストラジオール吉草酸エステル

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

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症状〉

18.1.1 卵巣機能の急激な低下に伴いエストロゲンの分泌が低下すると、エストロゲン依存性の機能及び組織の変化が引き起こされる。この持続的なエストロゲン低下による障害の代表的なものとして、のぼせ、発汗などがあげられる。本剤はE2を経口投与することにより血中エストロゲン濃度を上昇させ、これらの症状を軽減させる[10)]。

〈閉経後骨粗鬆症〉

18.1.2 閉経に伴うエストロゲンの欠乏により、骨形成を上回る骨吸収の亢進が生じ、骨量が減少する。本剤はE2を経口投与することにより血中エストロゲン濃度を上昇させ、骨密度の減少を抑制させる[11)]。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

18.1.3 E2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、E2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[12)]。

〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉

18.1.4 ホルモン補充周期において、E2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[12)]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 卵胞ホルモン作用

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状〉

E2は腟上皮の角化、腟及び子宮のシアル酸含有量の減少、腟及び子宮重量の増加を引き起こし、黄体化ホルモンや卵胞刺激ホルモンの分泌や排卵及び着床を抑制した[10)]。

18.3 骨に対する作用

18.3.1 ラットに卵巣摘出手術日からE2 1.5μg/kg/日を28日間皮下投与したとき、E2は卵巣摘出による脛骨海綿骨骨密度の減少に対して予防効果を示した[13)]。

18.3.2 ラットに卵巣摘出手術日からE2 4μg/kg/日を28日間皮下投与したとき、E2は卵巣摘出による脛骨海綿骨骨密度の減少に対して予防効果を示した[14)]。

18.3.3 卵巣摘出29日後のラットにE2 5μg/kg/日を24週間皮下投与したとき、E2は卵巣摘出による脛骨及び腰椎海綿骨骨密度の減少に対して治療効果を示した[15)]。

(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：

16.1.1 単回投与

閉経後の健康女性10例に、エストラジオール（E2）1.0mgを単回経口投与したとき、E2は経口投与後2時間以内に速やかに吸収され、血漿中E2濃度は投与後6～8時間後に最高血漿中濃度（Cmax）に達した。その後12時間後までその血漿中濃度はほぼ一定であった。また、血漿中エストロン（E1）濃度の経時的変化はE2で認められたものと類似していた[16)]。

測定物質	Cmax(pg/mL)	tmax(h)	AUC(0-48h) (ng・h/mL)	$t_{1/2}$(h)
E2（10例）	37.2±13.0	8.1±6.9	1.01±0.49	23.9±10.7
E1（10例）	193.1±72.0	4.8±2.5	4.22±1.55	17.2±6.8

算術平均±標準偏差

tmax：最高血漿中濃度到達時間、AUC：血漿中濃度曲線下面積、$t_{1/2}$：消失半減期

16.1.2 反復投与

閉経後の健康女性9例にE2 1.0mgを1日1回28日間反復経口投与したとき、血漿中E2濃度は投与開始後第17日目までに定常状態に達し、定常状態のE2の血漿中平均トラフ濃度は約30pg/mLであった。28日間反復経口投与した場合のE2の蓄積係数は2.2であった。血漿中E1濃度は、血漿中E2濃度と類似した血漿中濃度推移を示した[17)]。

	測定物質	投与第1日目 （初回投与）	投与第28日目 （最終投与）
Cmax (pg/mL)	E2（9例）	33.08±16.33	57.66±17.20
	E1（9例）	197.99±57.38	485.60±175.81
tmax (h)	E2（9例）	6.22±3.23	4.44±1.94
	E1（9例）	6.22±2.73	4.22±1.56
AUC（0-12h） (pg・h/mL)	E2（9例）	276.10±99.46	576.50±187.02
	E1（9例）	1660±560	4300±1610

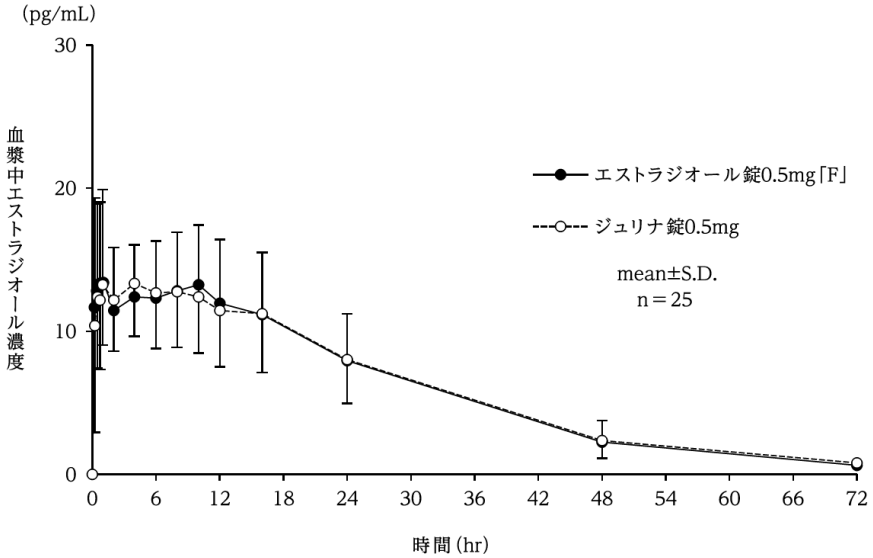
算術平均±標準偏差

更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者にエストラジオール（E2）0.5mg及び1.0mgを1日1回、8週間反復経口投与したとき、平均血清中E2濃度は0.5mg投与群（72例）で投与前値（3.10pg/mL）から投与8週後（又は中止時）で21.41pg/mL、1.0mg投与群（71例）で投与前値（2.25pg/mL）から44.95pg/mLに上昇した[18)]。

16.1.3 生物学的同等性試験

エストラジオール錠 0.5mg「F」とジュリナ錠 0.5mg をクロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（エストラジオールとして 0.5mg）日本人閉経後健康女性に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（ΔAUC、ΔCmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[19]。

血漿中濃度並びにΔAUC、ΔCmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。



薬物動態パラメータ（単回経口投与）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	ΔAUC_t※ (pg・hr/mL)	ΔCmax※ (pg/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
エストラジオール錠 0.5mg「F」	427.29±160.04	18.44±7.42	4.46±4.75	13.05±3.15
ジュリナ錠 0.5mg	432.73±142.73	18.30±6.29	4.02±4.38	13.74±4.21

(mean±S.D.,n=25)

※血漿中エストラジオール濃度及び薬物動態パラメータの算出には、投与前の血漿中エストラジオール濃度（内因性エストラジオール濃度）を差し引いた値を用いた。

(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

E2 を経口投与したとき、E2 は投与後 2 時間以内に Cmax に近い血中濃度に達することから、投与後速やかに吸収されると考えられる。

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
ヒトにおいて E2 は乳汁中に分泌されていることが報告されている[20)、21)]。

(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
経口投与されたE2は消化管及び肝臓において初回通過効果により広範囲の代謝を受ける。E2の主な代謝物はE1とE1の硫酸抱合体である[22)]。

(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

^{14}C標識したE2を白人女性に静脈内投与した場合、抱合化されていない血漿中の遊離ステロイド画分は投与後24時間以内に検出下限以下となった。投与された放射活性の約50%が硫酸抱合体として胆汁中に排泄され、その大部分は腸肝循環により再吸収された。最終的に約7%が糞中に排泄され、残りは尿中に主にグルクロン酸抱合体として排泄された。抱合化されていない遊離のステロイドの尿中排泄割合は4%以下であった。E2の腎臓からの排泄と糞中への排泄の比率は約9対1であると報告されている[23)]。

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）

〈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。］［8.3、8.4 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。］［8.3、8.4 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。］［8.3 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［エストロゲン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。］［11.1.1 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［15.1.3、15.1.4 参照］

2.6 授乳婦［9.6 参照］

2.7 重篤な肝障害のある患者［9.3.1 参照］

2.8 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。］［8.3、8.4 参照］

2.9 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状、閉経後骨粗鬆症、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

2.10 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

「Ⅴ．2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

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

〈効能共通〉

8.1 本剤の服用により、血栓症があらわれることがあるので、次のような症状・状態があらわれた場合は投与を中止すること。また、患者に対しては次のような症状・状態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、11.1.1 参照］

・下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢の麻痺等）、急性視力障害等

・血栓症のリスクが高まる状態
体を動かせない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状、閉経後骨粗鬆症〉

8.2 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、漫然と長期使用を行わないこと。[15.1.2 参照]

8.3 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、2.8、9.1.1、9.1.2、9.1.6 参照]

8.4 投与初期に性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、頻発する場合又は持続する場合には、必要に応じて子宮内膜検査を行うこと。[2.1、2.2、2.8 参照]

〈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〉

8.5 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往症等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 子宮内膜症のある患者

症状が増悪するおそれがある。[8.3 参照]

9.1.2 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。[8.3 参照]

9.1.3 高血圧、心疾患又はその既往歴のある患者

エストロゲンの過量投与では体液貯留を来し、疾患を悪化させるおそれがある。

9.1.4 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。

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。

9.1.6 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

症状を悪化させるおそれがある。[8.3 参照]

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、11.1.1 参照]

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。

9.1.9 ポルフィリン症の患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.10 重篤な高トリグリセリド血症の患者

急性膵炎を発症するおそれがある

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害患者

エストロゲンの過量投与では体液貯留を来し、疾患を悪化させるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

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。[2.7 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）

肝障害を悪化させることがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状、閉経後骨粗鬆症、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投与しないこと。[2.10 参照]

〈効能共通〉

9.5.2 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。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

授乳中の女性には投与しないこと。ヒトにおいて、母乳中への移行が報告されている。[2.6 参照]

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 授乳婦

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。なお、臨床試験では 75 歳を超える高齢者は除外されている。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

(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
マクロライド系抗生物質 　エリスロマイシン等 イミダゾール系抗真菌剤 　ケトコナゾール等 トリアゾール系抗真菌剤 　イトラコナゾール等	本剤の血中濃度が増加し、作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害することにより、本剤の代謝を阻害すると考えられる。
リファンピシン バルビツール酸系製剤 　フェノバルビタール等 カルバマゼピン 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 　ネビラピン、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	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導することにより、本剤の代謝を促進すると考えられる。
HIV プロテアーゼ阻害剤 　リトナビル等	本剤の血中濃度が変化するおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害又は誘導する可能性がある。

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 静脈血栓症、血栓性静脈炎（いずれも頻度不明）

［2.4、8.1、9.1.7 参照］

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
生殖器	性器分泌物	性器出血	外陰腟不快感、子宮頸管ポリープ	月経困難症（性器出血時の腹痛）、女性陰部そう痒症、腟真菌症
乳房	乳房不快感	乳房痛、乳頭痛		乳房のう胞、乳房障害（乳腺症）
消化器		腹部膨満感、腹痛、悪心	便秘、腹部不快感、下痢、胃炎	
精神神経系		浮動性めまい	頭痛、不眠症、感覚減退（四肢のしびれ感等）	
循環器			血圧上昇、動悸	
電解質代謝		浮腫		
内分泌・代謝物		血中トリグリセリド増加	TSH 増加	
筋・骨格系		背部痛、筋骨格硬直（肩又は手のこわばり等）		
皮膚			湿疹	
その他				倦怠感

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

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

15.1 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[24]。［7.1参照］

15.1.2 HRTと乳癌の危険性

HRTと乳癌発生との因果関係については明らかではないが、次のような報告がある。

(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[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、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),27]。［8.2参照］

(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]。［8.2参照］

(3) 閉経後女性を対象とした大規模な疫学調査のメタアナリシスの結果、閉経期ホルモン補充療法（MHT）として卵胞ホルモン剤を単独投与又は卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用した女性は、乳癌になる危険性がMHTの期間とともに高くなり（調整リスク比［95%信頼区間］は1～4年間の卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤併用：1.60［1.52-1.69］、卵胞ホルモン剤単独：1.17［1.10-1.26］、5～14年間の卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤併用：2.08［2.02-2.15］、卵胞ホルモン剤単独：1.33［1.28-1.37］）、MHT非使用者に対する調整リスク比はMHT過去使用者よりMHT現使用者の方が高かった。また、MHT過去使用者において、投与中止後も過去の投与期間に依存して乳癌になる危険性が10年以上持続する場合があるとの報告がある[29]。［8.2参照］

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[30]。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］

15.1.4 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[31]。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),32]。［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[33]。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[34]。

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[35)-37)]。

（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[38]。

15.1.7 卵胞ホルモン剤の長期投与により、肝腫瘍が発生したとの報告がある。

15.1.8 高用量の卵胞ホルモン剤の投与により、プロラクチン分泌性の下垂体腫瘍（プロラクチノーマ）が増大したとの報告がある。

15.1.9 HRT と胆のう疾患の危険性

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、胆のう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、胆のう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[39]。

15.1.10 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状、閉経後骨粗鬆症におけ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。[7.1 参照]

〈参考〉

（1）持続的投与

連続して本剤と黄体ホルモン剤を投与する。

（2）周期的投与

黄体ホルモン剤を併用して毎月 12～14 日間投与する。

15.1.11 調節卵巣刺激の前周期に低用量黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤を投与した場合の生産率や継続妊娠率は、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[40]。[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[41]。[5.参照]

（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：該当資料なし
(2) 反復投与毒性試験：該当資料なし
(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：該当資料なし
(6) 局所刺激性試験：該当資料なし
(7) その他の特殊毒性:該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：エストラジオール錠 0.5mg「F」　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

有効成分：規制区分なし

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

「Ⅷ-11. 適応上の注意」を参照すること

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：作成中

6. 同一成分・同効薬

＜同一成分薬＞

ジュリナ錠 0.5mg（バイエル）、ル・エストロジェル 0.06%（富士製薬工業）、エストラーナテープ 0.09mg、0.18mg、0.36mg、0.72 mg（久光製薬）、ディビゲル 1mg（サンファーマ＝持田製薬）

＜同効薬＞

プレマリン錠 0.625mg（ファイザー）、ウェールナラ配合錠（バイエル）、メノエイドコンビパッチ（久光製薬）、プロギノン・デポー筋注 10mg（富士製薬工業）、プリモジアン・デポー筋注（富士製薬工業）

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	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エストラジオール錠 0.5mg「F」	2022 年 2 月 15 日	30400AMX00111	2023 年 6 月 16 日	2023 年 7 月 28 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

2022 年 12 月 28 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」の適応追加
用法用量：通常、エストラジオールとして 1 日 1 回 0.5 又は 1.0mg を 21～28 日間経口投与し、投与期間の後半に黄体ホルモン剤を併用する。

2022 年 12 月 28 日：「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」の適応追加
用法用量：通常、エストラジオールとして 1 日 0.5～4.5mg を経口投与し、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。なお、1 回投与量は 2.0mg を超えないこと。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

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	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）番号	レセプト 電算処理 システム用 コード
エストラジオール 錠 0.5mg「F」	2473001F1036	2473001F1036	129449101	622944901

14. 保険給付上の注意

本品は保険診療上の後発医薬品に該当する。

ＸＩ.文献

1. 引用文献

1) 富士製薬工業株式会社　社内資料（加速試験）
2) 富士製薬工業株式会社　社内資料（特殊安定性試験）
3) 富士製薬工業株式会社　社内資料（溶出試験）
4) 後期第Ⅱ相試験（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試験）（ジュリナ錠：2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.3.2）
5) 後期第Ⅱ相試験（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試験）（ジュリナ錠：2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.4.2）
6) 骨粗鬆症患者を対象とした二重盲検試験（ジュリナ錠：2008 年10月16日承認、申請概要資料2.7.6.3.1）
7) 腰椎骨密度（後期第Ⅱ/Ⅲ相試験）（ジュリナ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要2.7.3.3）
8) 骨代謝マーカー（後期第Ⅱ/Ⅲ相試験）（ジュリナ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要2.7.3.3）
9) 後期第Ⅱ/Ⅲ相試験（自然閉経後又は両側卵巣摘出に伴う骨粗鬆症患者を対象とした試験）（ジュリナ錠：2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.4.2）
10) 薬理試験の概要（ジュリナ錠：2008年4月16日承認、申請資料概要2.6.2.2）
11) 臨床に関する概括評価（ジュリナ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要2.5）
12) 機構における審査の概略（ジュリナ錠：2022年3月11承認、審査報告書）
13) 薬効薬理（ジュリナ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要2.6.2.2.4.2.1）
14) 薬効薬理（ジュリナ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要2.6.2.2.4.2.2）
15) 薬効薬理（ジュリナ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要2.6.2.2.4.2.4）
16) 薬物動態（単回投与）（ジュリナ錠：2008年4月16日承認、申請資料概要.7.2.2.2.1）
17) 薬物動態（反復投与）（ジュリナ錠：2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.2）
18) 後期第Ⅱ相試験（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試験）（ジュリナ錠：2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.2.2）
19) 富士製薬工業株式会社　社内資料（生物学的同等性試験）
20) McGarrigle HH. et al., J Steroid Biochem. 1983;18(5):607-611 (PMID:6304426)
21) Nilsson S. et al., Am J Obstet Gynecol. 1978;132(6):653-657 (PMID:717472)
22) H Kuhl, Climacteric. 2005;8(Suppl 1):3-63 (PMID:16112947)
23) AA Sandberg, WR Slaunwhite Jr, J Clin Invest. 1957;36(8):1266-78 (PMID:13463090)
24) Grady D et al., Obstet Gynecol. 1995;85(2):304-13 (PMID:7824251)
25) Chlebowski RT et al., JAMA. 2003; 289(24):3243-3253 (PMID:12824205)
26) Anderson GL et al., JAMA. 2004;291(14):1701-1712 (PMID:15082697)
27) Stefanick ML et al., JAMA. 2006;295(14):1647-1657 (PMID:16609086)
28) Beral V et al., Lancet. 2003;362(9382):419-427 (PMID: 12927427)
29) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer : Lancet. 2019 ; 394 : 1159-1168 (PMID: 31474332)
30) Manson JE et al., New Engl J Med. 2003;349(6):523-534 (PMID:12904517)
31) Wassertheil-Smoller S et al., JAMA. 2003;289(20):2673-2684 (PMID:12771114)
32) Hendrix SL et al., Circulation. 2006;113(20):2425-2434 (PMID:16702472)
33) Shumaker SA et al., JAMA. 2003; 289(20):2651-2662 (PMID:12771112)
34) Shumaker SA et al., JAMA. 2004;291(24):2947-2958 (PMID:15213206)
35) Rodriguez C et al., JAMA. 2001;285(11):1460-1465 (PMID:11255422)
36) Lacey JV Jr et al., JAMA. 2002;288(3):334-341 (PMID:12117398)
37) Beral V et al., Lancet. 2007;369(9574):1703-1710 (PMID:17512855)
38) Anderson GL et al., JAMA. 2003;290(13):1739-1748 (PMID:14519708)
39) Cirillo DJ et al., JAMA. 2005;293(3):330-339 (PMID:15657326)
40) Farquhar C, et al.: Cochrane Database Syst Rev. 2017; 5: CD006109 (PMID:28540977)
41) Saito K, et al.: Hum Reprod. 2019; 34: 1567-1575 (PMID:31299081)

2. その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅡ.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

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（掲載根拠：「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する QA について（その 3）」令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

（1）粉砕

温度：25℃±2℃，湿度：60%RH±5%RH　遮光、薬包紙中

試験項目	開始時	2 週間	1 ヵ月
性状	やや灰黄色を帯びた白色の粉体であった.*		
純度試験	適合	適合	適合
定量値(%)	100.34	101.56	100.15

＊：フィルムコーティング部は「明るい灰黄色」，素錠部は「白色」である.
粉砕したことにより色が混ざり合った際の性状を「やや灰黄色を帯びた白色」と表現した

本剤の承認された用法・用量は「〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状〉通常、成人に対しエストラジオールとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。なお、増量する場合は、エストラジオールとして 1 日 1 回 1.0mg を経口投与することができる。
〈閉経後骨粗鬆症〉通常、成人に対しエストラジオールとして 1 日 1 回 1.0mg を経口投与する。
〈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、エストラジオールとして 1 日 1 回 0.5 又は 1.0mg を 21～28 日間経口投与し、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、エストラジオールとして 1 日 0.5～4.5mg を経口投与し、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。なお、1 回投与量は 2.0mg を超えないこと。」である。粉砕して投与する方法は、本剤の承認された用法・用量ではない。また、本剤を粉砕した状態での薬物動態、有効性及び安全性試験等は実施しておらず、それらの評価データはないため、本剤の粉砕投与は推奨しない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

【試験方法】(倉田式を準用)

① 崩壊懸濁試験

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻しディスペンサーに55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置した。5分後にディスペンサーを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、同様の操作を行った。

② 通過性試験崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーに吸い取り、経管栄養チューブの注入端より約2～3mL/秒の速度で注入した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30cmの高さにセットした。サイズ8Fr.(フレンチ)のチューブに注入し、通過性を観察した。薬を注入した後に水20mLを注入してチューブ内を洗った。

フレンチ:気管内チューブや経管栄養チューブなどの太さをあらわす数字. 外径×3がフレンチサイズ. 1フレンチ(Fr.)=約0.33mmの外径

[使用機器]・ディスペンサーExacta-Medオーラルディスペンサー(自立式チップキャップ付)(Baxa社)・経管栄養チューブニューエントラルフィーディングチューブ(8Fr.)(日本シャーウッド社)

[試験結果]

試験	結果	
崩壊懸濁試験	水[約55℃]	10分経過時点で完全に崩壊・懸濁した。
通過性試験 (通過サイズ)	8Fr.チューブを通過した。	

本剤の承認された用法・用量は「〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状〉通常、成人に対しエストラジオールとして1日1回0.5mgを経口投与する。なお、増量する場合は、エストラジオールとして1日1回1.0mgを経口投与することができる。
〈閉経後骨粗鬆症〉通常、成人に対しエストラジオールとして1日1回1.0mgを経口投与する。
〈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、エストラジオールとして1日1回0.5又は1.0mgを21～28日間経口投与し、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、エストラジオールとして1日0.5～4.5mgを経口投与し、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。なお、1回投与量は2.0mgを超えないこと。」である。懸濁して投与する方法は、本剤の承認された用法・用量ではない。また、本剤を懸濁した状態での薬物動態、有効性及び安全性試験等は実施しておらず、それらの評価データはないため、本剤の簡易懸濁投与は推奨しない。

問い合わせ窓口:
富士製薬工業株式会社　くすり相談室
TEL:0120-956-792、
FAX:076-478-0336
(電話受付時間9:00～17:00、土日祝日および当社休業日を除く)

2. その他の関連資料

患者向け資材は、製品情報サイト(https://www.fuji-pharma.jp)から入手可能である。

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