

	エストラーナテープ 0.09mg	エストラーナテープ 0.18mg	エストラーナテープ 0.36mg	エストラーナテープ 0.72mg
承認番号	22700AMX00357000	22700AMX00356000	22700AMX00355000	21900AMX01357000
販売開始	2015年9月	2015年9月	2015年9月	2000年2月

経皮吸収型 エストラジオール製剤

エストラジオール経皮吸収型製剤

エストラーナ®テープ° 0.09mg ESTRANA® Tapes 0.09mg

エストラーナ®テープ° 0.18mg ESTRANA® Tapes 0.18mg

エストラーナ®テープ° 0.36mg ESTRANA® Tapes 0.36mg

エストラーナ®テープ° 0.72mg ESTRANA® Tapes 0.72mg

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

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。][8.3参照]
 - 2.2 乳癌の既往歴のある患者¹⁾[乳癌を再発させる可能性がある。][8.3参照]
 - 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。][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[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。][8.3参照]
- 〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状(血管運動神経症状(Hot flush及び発汗)、泌尿生殖器の萎縮症状)、閉経後骨粗鬆症、性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症、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 妊娠又は妊娠している可能性のある女性[9.5.1参照]

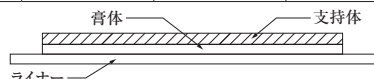
3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エストラーナ テープ 0.09mg	エストラーナ テープ 0.18mg	エストラーナ テープ 0.36mg	エストラーナ テープ 0.72mg
有効成分	1枚中 エストラジ オール 0.09mg	1枚中 エストラジ オール 0.18mg	1枚中 エストラジ オール 0.36mg	1枚中 エストラジ オール 0.72mg
添加剤	クロタミトン、ジブチルヒドロキシトルエン、水素添加ロジングリセリンエステル、ステレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、流動パラフィン、その他1成分を含有する。			

3.2 製剤の性状

販売名	エストラーナ テープ 0.09mg	エストラーナ テープ 0.18mg	エストラーナ テープ 0.36mg	エストラーナ テープ 0.72mg
外観・性状	無色の膏体をうすいだい色に支持体に展延した楕円形のテープ剤である。			

販売名	エストラーナ テープ 0.09mg	エストラーナ テープ 0.18mg	エストラーナ テープ 0.36mg	エストラーナ テープ 0.72mg
外形				
大きさ	13.0mm(長径) 11.0mm(短径)	18.5mm(長径) 15.5mm(短径)	26.1mm(長径) 22.0mm(短径)	37.0mm(長径) 31.0mm(短径)
面積	1.125cm ²	2.25cm ²	4.5cm ²	9cm ²
識別コード	HP374T	HP373T	HP372T	HP371T

4. 効能又は効果

〈製剤共通〉

- 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)、泌尿生殖器の萎縮症状
- 閉経後骨粗鬆症
- 性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症
- 〈エストラーナテープ°0.72mg〉
- 生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整
- 〈エストラーナテープ°0.36mg、同テープ°0.72mg〉
- 凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期

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ため、このことを患者に説明した上で、本剤の投与の要否は、患者毎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。[15.1.10、15.1.11参照]

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(血管運動神経症状(Hot flush及び発汗)、泌尿生殖器の萎縮症状)、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0.72mgを下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2日毎に貼り替える。
〈性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症〉
通常、成人に対しエストラジオールとして0.72mgから開始する。下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2日毎に貼り替え、症状に応じ増減する。小児では、エストラジオールとして0.09mgから開始する。下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2日毎に貼

り替える。その後、エストラジオールとして0.18mg、エストラジオールとして0.36mg、エストラジオールとして0.72mgへ段階的に増量する。

〈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0.72mgを下腹部、臀部のいずれかに貼付し、21～28日間、2日毎に貼り替え、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0.72～5.76mgを下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2日毎に貼り替え、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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈閉経後骨粗鬆症〉

7.1 使用後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使用を中止し、他の療法を考慮すること。

〈性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症〉

7.2 成人に使用する場合は、定期的に中止又は漸減の判断を行い、最少量で治療を行うこと。

7.3 小児に使用する場合は、使用後6カ月～1年を目処に増量を検討すること。また、定期的に症状や血中エストラジオール濃度等を確認し、増量や中止又は漸減の判断を行うこと。

〈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。

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]

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状(血管運動神経症状(Hot flush及び発汗)、泌尿生殖器の萎縮症状)、閉経後骨粗鬆症、性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症〉

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。[15.1.3参照]

8.3 使用前に病歴、家族要因等の問診、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血圧、乳房検診並びに婦人科検診を行うこと。[2.1-2.3、2.9、9.1.1-9.1.4、9.2.1参照]

〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

8.4 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。

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。[8.3参照]

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。[8.3参照]

9.1.3 乳癌家族要因が強い患者、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]

9.1.4 高血圧、心疾患のある患者、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。[8.3参照]

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 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。

9.1.7 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可能性がある。[8.1、11.1.2参照]

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。

9.2 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、腎疾患を悪化させるおそれがある。[8.3参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

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、症状が増悪する可能性がある。[2.8参照]

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)

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。

9.5 妊婦

〈更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状(血管運動神経症状(Hot flush及び発汗)、泌尿生殖器の萎縮症状)、閉経後骨粗鬆症、性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症、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使用しないこと。[2.10参照]

〈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)あるいは妊婦に投与したとき、出生児に生殖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、膈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、児の成長後膈上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。

9.6 授乳婦

使用しないこと。ヒトにおいて、母乳中への移行が報告されている。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、児の成長後膈上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。[2.7参照]

9.7 小児等

思春期前の小児に対し卵胞ホルモン剤を長期間にわたり、大量に反復投与した場合は、骨端閉鎖が起こり低身長となるおそれがある。

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。

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。

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
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

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使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

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]

11.2 その他の副作用

部位別	頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚	一次刺激性の接触皮膚炎（紅斑、そう痒等）	かぶれ、水疱、色素沈着			
生殖器	不正出血、消退出血	帯下、外陰部腫脹感、外陰部そう痒感、子宮内膜増殖			
乳房	乳房緊満感	乳房痛、乳頭痛、乳腺症			
精神神経系		頭痛、眠気、めまい	不眠	片頭痛	
循環器		動悸	胸部不快感、血圧上昇	静脈瘤の悪化、血栓症	
消化器		嘔吐、嘔気、下痢、腹部膨満感、便秘、心窩部痛			
電解質代謝		浮腫		体液貯留	
過敏症		全身のそう痒、発疹、顔面そう痒、顔面紅斑	じん麻疹	アレルギー性接触皮膚炎	
肝臓		肝機能障害（AST、ALT、Al-P、LDH上昇等）		胆石症、胆嚢疾患、胆汁うっ滞性黄疸	
その他		腹痛、下腹部痛、関節痛、腰痛、耳鳴、体重の増加、背部痛、けん怠感、トリグリセライド上昇、フィブリノーゲン増加	体重の減少、発熱	下肢痛、ポルフィリン症の悪化、喘息の悪化、耳硬化症	

注）発現頻度は使用成績調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 患者には包装のまま本剤を渡し、使用するとき包装から取り出すように指示すること。

14.1.2 貼付部位

(1) 本剤を背部に貼付した場合、下腹部に比べて

エストラジオールの血中濃度が高くなることがある。

- (2) 衣服との摩擦ではがれるおそれがあるため、ベルトラインを避けること。また、胸部に貼付しないこと。
- (3) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。
- (4) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。

14.1.3 貼付時

- (1) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。
- (2) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。

*14.1.4 0.09mg製剤及び0.18mg製剤を使用する場合、未使用分は本剤が入っていた袋に戻し、開口部を2回折り曲げて保管し、開封後30日以内に貼付するように指示すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状、閉経後骨粗鬆症に対する本剤の投与方法としては、連続投与方法あるいは周期的投与方法（3週間連続貼付し、1週間休薬するなど）がある。

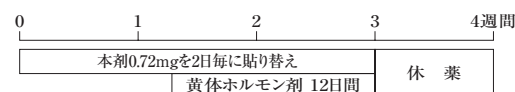
[参考] 黄体ホルモン剤の併用投与方法については、以下の方法がある。

(1) 国内臨床試験での投与方法

・下記の投与方法にて、本剤0.72mgの更年期障害及び卵巣欠落症状に対する有効性・安全性が認められている。

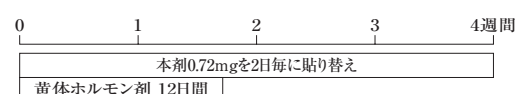
○長期投与（6カ月以上）

本剤0.72mgを2日毎に貼り替え3週間連続貼付し、1週間休薬。本剤0.72mg貼付期間の後半12日間は黄体ホルモン剤を併用。黄体ホルモン剤は原則として酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)5mg/日を投与。



・下記の投与方法にて、本剤0.72mgの閉経後骨粗鬆症に対する有効性・安全性が認められている。

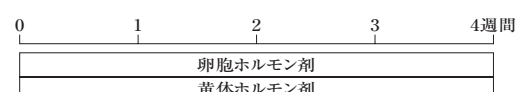
○本剤0.72mgを2日毎に貼り替え休薬期間を入れずに連続貼付し、4週間の前半12日間に黄体ホルモン剤を併用。黄体ホルモン剤は原則として酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)5mg/日を投与。



(2) その他の投与方法

上記臨床試験で使用された投与方法の他、下記の投与方法がある。

○卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤連続投与方法
卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を連続して投与する方法。



15.1.2 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²⁾。

15.1.3 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³⁾。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⁴⁾。[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⁵⁾。[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では、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年以上持続する場所があるとの報告がある⁶⁾。[8.2参照]**

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⁷⁾。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⁸⁾。[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⁹⁾。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、脳卒中(主として脳梗塞)の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:1.37)との報告がある¹⁰⁾。[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^{11, 12)}。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^{13, 14)}。

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に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¹⁵⁻¹⁷⁾。
- (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¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。

15.1.9 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。

15.1.10 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²⁰⁾。[5.参照]

15.1.11 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²¹⁾。[5.参照]

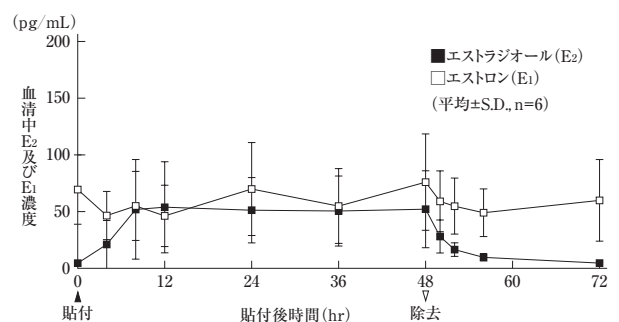
15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

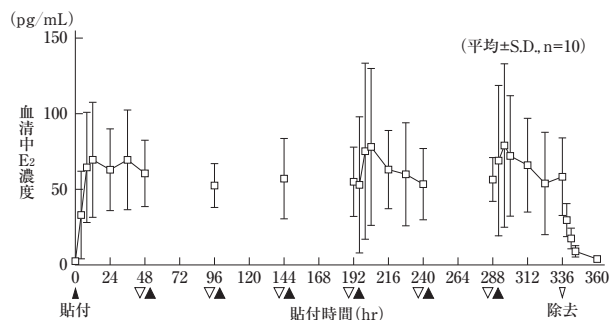
閉経後の健康女性に本剤0.72mg1枚を48時間単回貼付したとき、血清中エストラジオール(E_2)濃度は貼付後緩やかに上昇し、貼付後8～12時間後から除去時までほぼ一定の E_2 濃度(52.0～53.8pg/mL)を維持し、除去後は速やかに減少した。血清中エストロン(E_1)濃度については、貼付前から内因性の E_1 濃度が検出され、本剤0.72mgの貼付による明らかな濃度の上昇は認められなかった。また、除去後の E_2 消失半減期は約2時間であった²²⁾。



16.5 排泄

16.5.1 蓄積性

閉経後の健康女性に本剤0.72mg1枚を7回(14日間)反復貼付したとき、血清中 E_2 濃度は第2回貼付以降から定常状態に達し、各貼付時の貼付48時間後の濃度は平均で52.5～60.5pg/mLであった。また、尿中排泄においても第1回目の排泄量に対する第7回目との比は平均でそれぞれ 1.21 ± 0.24 (総 E_2)、 1.34 ± 0.37 (総 E_1)であり、蓄積傾向は認められなかった²³⁾。



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〉

17.1.1 国内臨床試験

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本剤0.72mgの一般臨床試験及び比較試験において、診断名別の全般改善度(中等度改善以上)は、更年期障害で86.5%(211/244)、卵巣欠落症状では84.2%(85/101)であり、評価したすべての症状項目(血管運動神経症状、泌尿生殖器の萎縮症状)に高い改善率が認められた²⁴⁻²⁷⁾。

〈閉経後骨粗鬆症〉

17.1.2 国内臨床試験

DXA法による骨密度の変化率は、閉経後骨粗鬆症146例で平均 $4.83 \pm 0.389\%$ の増加を示し、骨密度の改善が確認された²⁸⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

卵巣機能の低下または消失によるエストロゲン欠乏により、Hot flush、発汗等の血管運動神経症状、泌尿生殖器の萎縮症状等を引き起こす。
また、「性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全」は、いずれも卵巣機能の不全又は欠落によりエストロゲン欠乏症状を呈し、加えて若年女性では長期にわたりエストロゲン欠乏状態が続くため、骨粗鬆症の危険が高く、血管内皮機能障害もみられることから、冠動脈疾患の危険性の高さも推測され、エストロゲンの補充が必須とされている。また、ターナー症候群に代表される原発性卵巣不全では、視床下部・脳下垂体の異常にはよらない卵巣機能そのものの不全によりエストロゲン生成・分泌が不足し、これにより二次性徴の招来から性的成熟がもたらされず、また骨の成長や骨塩量が不十分となることから、臨床的に重要な問題とされている。本剤は 17β エストラジオールを経皮的に直接全身循環中へ供給し、エストラジオールの血中濃度を適正濃度に維持することにより、これらの症状を軽減させる。調節卵巣刺激において、エストラジオール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、エストラジオール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。ホルモン補充周期において、エストラジオール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。

18.2 血管運動神経症状に対する作用

18.2.1 卵巣摘出ラットに $E_2 0.3$ 又は $1.0\mu g$ /匹/日を浸透圧ミニポンプにより持続皮下投与すると、卵巣摘出による尾部皮膚温上昇を有意に抑制する²⁹⁾。

18.2.2 更年期症状を有する閉経後の女性にエストラジオール貼付剤を貼付したとき、Hot flushの発現頻度と血清中 E_2 濃度との間に負の相関が認められ、回帰直線から求めたHot flushを50%及び100%減少させる血清 E_2 濃度は、それぞれ61及び122pg/mLである³⁰⁾(外国人でのデータ)。

18.3 骨代謝に対する作用

18.3.1 卵巣摘出ラットに $E_2 10\mu g/kg$ /日を35日間皮下投与したとき、破骨細胞面、骨芽細胞面及び骨形成率を正常化し、海綿骨量の減少を抑制した³¹⁾。

18.3.2 卵巣摘出ラット(6, 12, 30カ月齢)に $E_2 10\mu g/kg/48$ 時間を59日間皮下投与した実験で、卵巣摘出による骨代謝回転の亢進を抑制することにより骨量減少を抑制し、また、加齢により減少した骨量を増加させることが示された³²⁾。

18.3.3 E_2 は、単核骨髄細胞、骨芽細胞並びに骨髄間質細胞に作用して骨吸収性サイトカイン産生を抑制した。その結果として破骨細胞の分化形成及び活性を抑制し、アポトーシスを促進することが示唆された。さらに破骨細胞に直接作用して骨吸収活性を抑制すると考えられた。これらの作用を通して骨吸収を抑制することにより、 E_2 はエストロゲン欠乏により亢進した骨代謝回転を調節し、骨密度を改善すると推察される³³⁻³⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

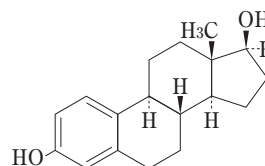
一般的名称: エストラジオール(Estradiol)

化学名: Estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol

分子式: $C_{18}H_{24}O_2$

分子量: 272.38

構造式:



性状: 白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末ではない。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。吸湿性である。

融点: $175 \sim 180^\circ C$

分配係数: 12(鉱油/水、 $30^\circ C$)

22. 包装

〈エストラーナテープ0.09mg〉

35枚[(7枚/1袋)×5袋]

〈エストラーナテープ0.18mg〉

35枚[(7枚/1袋)×5袋]

〈エストラーナテープ0.36mg〉

70枚[(1枚/1袋)×70袋]

〈エストラーナテープ0.72mg〉

70枚[(1枚/1袋)×70袋]

140枚[(1枚/1袋)×140袋]

23. 主要文献

- Holmberg L, et al: Lancet 2004; 363(9407): 453-5.
- Grady D, et al: Obstet Gynecol 1995; 85(2): 304-13.
- Chlebowski RT, et al: JAMA 2003; 289(24): 3243-53.
- Stefanick ML, et al: JAMA 2006; 295(14): 1647-57.
- Beral V, et al: Lancet 2003; 362(9382): 419-27.
- ** Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Lancet 2019; 394: 1159-68.
- Manson JE, et al: N Engl J Med 2003; 349(6): 523-34.
- Anderson GL, et al: JAMA 2004; 291(14): 1701-12.
- Wassertheil-Smoller S, et al: JAMA 2003; 289(20): 2673-84.
- Hendrix SL, et al: Circulation 2006; 113(20): 2425-34.
- Shumaker SA, et al: JAMA 2003; 289(20): 2651-62.
- Rapp SR, et al: JAMA 2003; 289(20): 2663-72.
- Shumaker SA, et al: JAMA 2004; 291(24): 2947-58.
- Espeland MA, et al: JAMA 2004; 291(24): 2959-68.
- Rodriguez C, et al: JAMA 2001; 285(11): 1460-5.
- Lacey JV Jr, et al: JAMA 2002; 288(3): 334-41.
- Beral V, et al: Lancet 2007; 369(9574): 1703-10.
- Anderson GL, et al: JAMA 2003; 290(13): 1739-48.
- Cirillo DJ, et al: JAMA 2005; 293(3): 330-9.
- Farquhar C, et al: Cochrane Database Syst Rev 2017; Issue 5.
- Saito H, et al: Human Reproduction 2019; 34(8): 1567-75.
- 中道昇: 臨床医薬 1996; 12(16): 3477-95.

- 23) 中道昇: 臨床医薬 1996; 12(16): 3497-534.
- 24) 友田豊 ほか: 臨床医薬 1996; 12(16): 3535-49.
- 25) 武谷雄二 ほか: 臨床医薬 1996; 12(18): 4047-80.
- 26) 武谷雄二 ほか: 臨床医薬 1996; 12(18): 4097-121.
- 27) 伊吹令人 ほか: 臨床医薬 1996; 12(18): 4081-96.
- 28) 久光製薬社内資料. 閉経後骨粗鬆症の臨床試験のまとめ(2002年4月11日承認、申請資料概要ト.2.1).
- 29) 久光製薬社内資料. 卵巣摘出ラットの尾部皮膚温上昇に対する17 β -estradiolの作用.
- 30) Steingold KA, et al.: J Clin Endocrinol Metab 1985; 61(4): 627-32.
- 31) Wronski TJ, et al.: Endocrinology 1988; 123(2): 681-6.
- 32) Gaumet N, et al.: Gerontology 1998; 44(3): 132-9.
- 33) Kimble RB, et al.: Endocrinology 1995; 136(7): 3054-61.
- 34) Kimble RB, et al.: J Biol Chem 1996; 271(46): 28890-7.
- 35) Jilka RL, et al.: Science 1992; 257(5066): 88-91.
- 36) Girasole G, et al.: J Clin Invest 1992; 89(3): 883-91.
- 37) Hughes DE, et al.: Nat Med 1996; 2(10): 1132-6.
- 38) Mano H, et al.: Biochem Biophys Res Commun 1996; 223(3): 637-42.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

久光製薬株式会社 お客様相談室

〒135-6008 東京都江東区豊洲三丁目3番3号

TEL.0120-381332

FAX.(03)5293-1723

受付時間／9:00-17:50(土日・祝日・会社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大官町408番地