

(新聞発表用)

1	販 売 名	ジュリナ錠 0.5mg
2	一 般 名	エストラジオール
3	申 請 者 名	日本シエーリング株式会社 (現、バイエル薬品株式会社)
4	成 分 ・ 分 量	1錠中, エストラジオールを 0.5mg 含有する経口剤
5	用 法 ・ 用 量	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.
6	効 能 ・ 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), 陰萎縮症状
7	備 考	取扱区分: 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品 本剤は, エストラジオールを有効成分とする経口剤である. 添付文書 (案): 別紙として添付

(案)

2008年 月作成 (新様式第1版)

経口エストラジオール製剤

日本標準商品分類番号 872473

貯法：室温保存  
使用期限：外箱に表示

指定医薬品  
処方せん医薬品<sup>※</sup>

ジュリナ<sup>®</sup>錠 0.5mg  
(エストラジオール錠)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

Julina<sup>®</sup>0.5mg

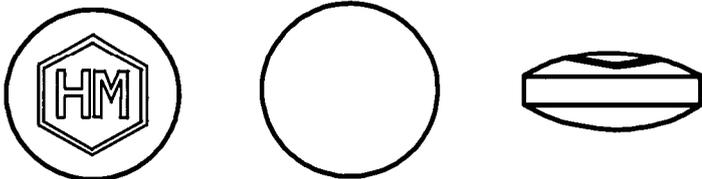
D1

■禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1) エストロゲン依存性腫瘍 (例えば乳癌、子宮内膜癌) 及びその疑いのある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。]
- (2) 乳癌の既往歴のある患者 [乳癌が再発するおそれがある。]
- (3) 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。]
- (4) 動脈性の血栓塞栓疾患 (例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中) 又はその既往歴のある患者 [「その他の注意」の項参照]
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (6) 重篤な肝障害のある患者 [代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。]
- (7) 診断の確定していない異常性器出血のある患者 [出血が子宮内膜癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性を促すことがある。]
- (8) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

## ■組成・性状

販売名	ジュリナ錠 0.5mg
成分・含量 (1錠中)	エストラジオール 0.5mg
添加物	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, 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
色・剤形	明るい灰黄色のフィルムコーティング錠
外形 (識別コード)	
直径(mm)	6
厚さ(mm)	2.85
重さ(mg)	82

## ■効能・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) , 膣萎縮症状

## ■用法・用量

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。

## ■使用上の注意

### 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝障害のある患者[肝障害を悪化させることがある。]
- (2) 子宮内膜症のある患者[症状が増悪するおそれがある。]
- (3) 子宮筋腫を有する患者[子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。]
- (4) 高血圧, 心疾患, 腎疾患, 又はその既往症のある患者[エストロゲン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。]
- (5) 片頭痛, てんかんのある患者[症状を悪化させることがあるので, 観察を十分に行うこと。]
- (6) 糖尿病患者[耐糖能を低下させるおそれがあるので, 十分管理を行いながら使用すること。]
- (7) 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) 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。]
- (9) 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。]
- (10) ホルフィリン症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- (11) 重篤な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. 重要な基本的注意

- (1) 外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、本剤の使用にあたっては、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。（「その他の注意」の項参照）
- (2) 投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診ならびに婦人科検診を行い、投与開始後は定期的に乳房検診ならびに婦人科検診を行うこと。
- (3) 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。
- (4) 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。
  - 1) 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
  - 2) 血栓症のリスクが高まる状態  
体を動かさない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等
- (5) 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の併用が原則である。（「その他の注意」(1)の項参照）
- (6) 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。

## 3. 相互作用

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

**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
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等 イミダゾール系抗生物質 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 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、作用が减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。

#### 4. 副作用

総症例 88 例中 27 例 (30.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、性器分泌物 14 例 (15.9%)、乳房不快感 4 例 (4.5%)、腹部膨満 4 例 (4.5%)、腹痛 4 例 (4.5%) 等であった。(承認申請時)

##### (1) 重大な副作用

**静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎** (頻度不明) : 静脈血栓塞栓症や血栓性静脈炎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し、適切な処置を行うこと。

##### (2) 重大な副作用 (類薬)

**アナフィラキシー様症状** : アナフィラキシー様症状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し、適切な処置を行うこと。

##### (3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	頻度不明
生殖器	性器分泌物	性器出血	外陰腔不快感、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、膣真菌症
乳房		乳房不快感、乳房痛、乳頭痛、	乳房嚢胞、乳房障害 (乳腺症)
消化器		腹部膨満、腹痛、便秘、悪心、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	

	5%以上	1~5%未満	頻度不明
電解質代謝		浮腫	
内分泌・代謝系			TSH 増加, 血中トリグリセリド増加
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

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。卵胞ホルモン剤を妊娠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。]

(2) 授乳中の女性には使用しないこと。[ヒトにおいて、母乳中への移行が報告されている。]

## 7. 適用上の注意

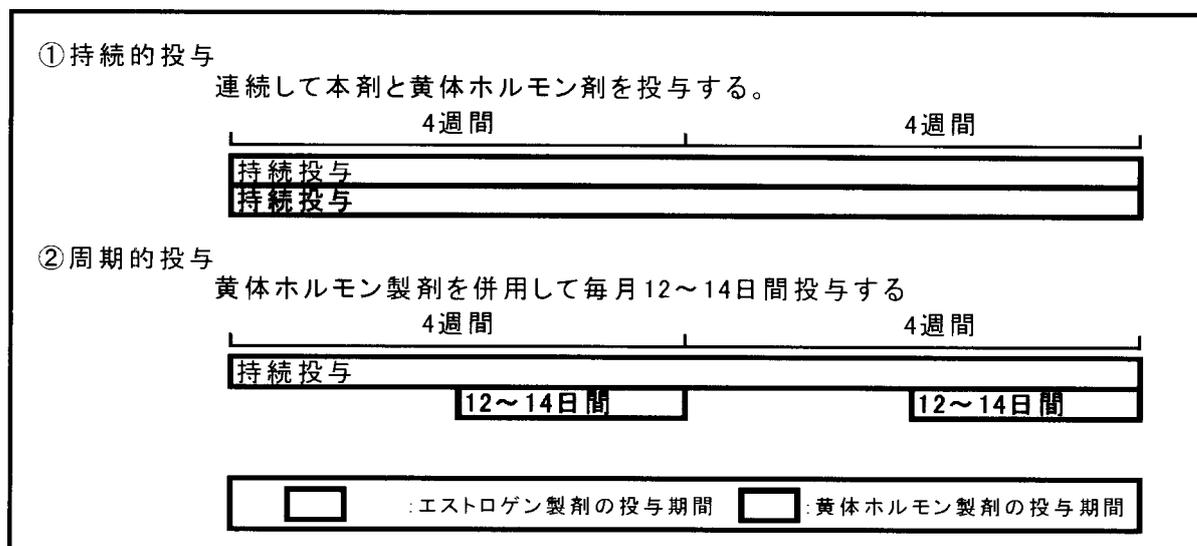
**薬剤交付時：**PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている]

## 8. その他の注意

(1) 卵胞ホルモン剤を長期間(約1年以上)使用した閉経期以降の女性では、子宮内膜癌になる危険性が対照群の女性と比較して高く、この危険性は、使用期間、使用量に相関して上昇し、黄体ホルモン剤の併用により抑えられることを示す疫学調査の結果が報告されている<sup>1)</sup>。

(2) 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。

<参考>



### (3) ホルモン補充療法 (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>2)</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>3), 4)</sup>。
- 2) 英国における疫学調査の結果、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用服用している女性では、乳癌になる危険性が対照群と比較して有意に高くなり (2.00 倍)、この危険性は、併用期間が長期になるに従って高くなる (1 年未満: 1.45 倍, 1~4 年: 1.74 倍, 5~9 年: 2.17 倍, 10 年以上: 2.31 倍) との報告がある<sup>5)</sup>。

### (4) HRT と冠動脈性心疾患の危険性

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して高い傾向にあり、特に服用開始 1 年後では有意に高くなる (ハザード比: 1.81) との報告がある<sup>6)</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>3)</sup>。

### (5) HRT と脳卒中の危険性

米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、脳卒中 (主として脳梗塞) の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる (ハザード比: 1.31) との報告がある<sup>7)</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>3), 8)</sup>。

### (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>9)</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、高い傾向が見られた (ハザード比: 1.49) との報告がある<sup>10)</sup>。

- (7) 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>11), 12)</sup>。また、米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において、卵巣癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意ではないが、高い傾向がみられた (ハザード比: 1.58) との報告がある<sup>13)</sup>。

- (8) 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。

- (9) 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。

- (10) 卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用服用した閉経期以降の女性では、胆嚢疾患の発生の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。

## ■薬物動態

### 単回投与<sup>14)</sup>

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 時間後に血漿中最大薬物濃度 (C<sub>max</sub>) 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。血漿中 E2 濃度は投与 48 時間後には、ほぼ投与前値まで減少した。また、血漿中エストロン (E1) 濃度の経時的变化は E2 で認められたものと類似していた。

E2 1.0mg を単回経口投与したときの血漿中 E2 及び E1 の薬物動態学的パラメータ

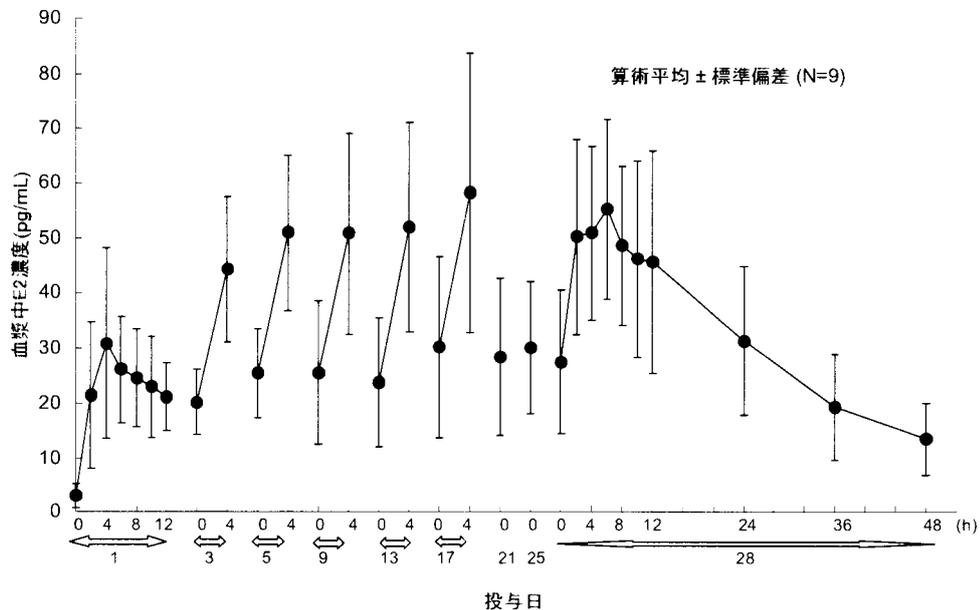
測定物質	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC (0-48h) (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
E2 (10 例)	37.2 ± 13.0	8.1 ± 6.9	1.01 ± 0.49	23.9 ± 10.7
E1 (10 例)	193.1 ± 72.0	4.8 ± 2.5	4.22 ± 1.55	17.2 ± 6.8

算術平均値 ± 標準偏差

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, T<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間, AUC: 血漿中濃度曲線下面積, t<sub>1/2</sub>: 消失半減期

### 反復投与<sup>15)</sup>

閉経後の健康女性 9 例にエストラジオール (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。血漿中エストロン (E1) 濃度は、血漿中 E2 の 6~8 倍の濃度で、E2 と類似した血漿中濃度推移を示した。



E2 1.0mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの血漿中 E2 濃度の推移

E2 1.0mg を反復経口投与したときの血漿中 E2 及び E1 の薬物動態学的パラメータ

	測定物質	投与第 1 日目 〈初回投与〉	投与第 28 日目 〈最終投与〉
C <sub>max</sub> [pg/mL]	E2 (9 例)	33.08 ± 16.33	57.66 ± 17.20
	E1 (9 例)	197.99 ± 57.38	485.60 ± 175.81
t <sub>max</sub> [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

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, T<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間, AUC: 血漿中濃度曲線下面積  
算術平均値 ± 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 1mg 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, 1mg 投与群 (71 例) で投与前値 (2.25pg/mL) から 44.95pg/mL に上昇した<sup>16)</sup>.

■臨床成績

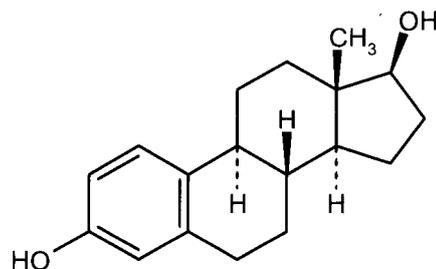
更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者 211 例にプラセボ, エストラジオール 0.5mg 及び 1mg を 1 日 1 回, 8 週間反復経口投与した無作為化二重盲検試験において, 投与 8 週後 (又は中止時) の血管運動神経症状 (Hot flush, 発汗) 及び腔乾燥感の各症状は, プラセボに比して 0.5mg 群及び 1mg 群で有意に改善した. また, 投与 8 週後 (又は中止時) の Hot flush の 1 日平均回数の投与前値からの減少率は, 0.5mg 群で 79.6%, 1mg 群で 82.5%であり, プラセボ群の 57.9%と比して有意差が認められた<sup>16)</sup>.

■薬効薬理

1. E2 は膣上皮の角化, 膣及び子宮のシアル酸含有量の減少, 膣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.
2. 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.

■有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: エストラジオール (estradiol)

化学名：Estra-1, 3, 5(10)-triene-3, 17 $\beta$ -diol

分子式：C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

分子量：272.38

融 点：175～180℃

性 状：本品は白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

本品は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。

## ■包装

錠剤

0.5mg PTP包装 280錠 (28錠×10) , 1400錠 (28錠×50)

## ■主要文献

- 1) Grady, D., et al. : Obstet Gynecol 85 (2), 304 (1995)
- 2) Chlebowski R. T., et al. : JAMA 289 (24), 3243 (2003)
- 3) Anderson, G. L., et al. : JAMA 291 (14), 1701 (2004)
- 4) Stefanick, M. L., et al. : JAMA 295 (14), 1647 (2006)
- 5) Beral, V. : Lancet 362 (9382), 419 (2003)
- 6) Manson, J. E., et al. : New Engl J Med, 349 (6), 523 (2003)
- 7) Wassertheil-Smoller, S., et al. : JAMA 289 (20), 2673 (2003)
- 8) Hendrix S. L. et al. : Circulation 113(20), 2425 (2006)
- 9) Shumaker, S. A., et al. : JAMA 289 (20), 2651 (2003)
- 10) Shumaker, S. A., et al. : JAMA 291 (24), 2947 (2004)
- 11) Rodriguez, C., et al. : JAMA 285 (11), 1460 (2001)
- 12) Lacey, J. V. Jr., et al. : JAMA 288 (3), 334 (2002)
- 13) Anderson, G.L., et al. : JAMA 290 (13), 1739 (2003)
- 14) 金子真紀：バイエル薬品社内資料 (1995)
- 15) 長澤俊樹：バイエル薬品社内資料 (2000)
- 16) 小嶋祐子：バイエル薬品社内資料 (2002)

## ■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・学術情報

〒532-8577 大阪市淀川区宮原三丁目5番36号

製造販売元 バイエル薬品株式会社  
大阪市淀川区宮原三丁目5番36号