

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。

「効能又は効果」、「用法及び用量」一部変更及び
「使用上の注意」等改訂のお知らせ

製造販売元 富士製薬工業株式会社

経皮吸収エストロジオール製剤
エストロジオール外用ゲル剤

ル・エストロジェル® 0.06%
l'estrojel 0.06%

処方箋医薬品[※]

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

謹啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社医薬品につきまして、格別のお引き立てを賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度令和4年3月11日付にて、標記製品の「効能又は効果」、「用法及び用量」の一部変更が承認され、これに伴い関連する「使用上の注意」等事項につきましても本紙の通り改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、本紙の内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

謹白

記

[1] 改訂内容

(該当箇所のみ抜粋)

改訂後 (下線部改訂箇所)	改訂前 (一部削除箇所)
<p>2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) 〈効能共通〉 2.7 授乳婦[9.6参照]</p> <p>〈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 妊婦又は妊娠している可能性のある女性。[9.5.1参照]</p>	<p>2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <p>2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [9.5、9.6参照]</p> <p>← (追加)</p>
<p>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</p>	<p>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)</p> <p>← (追加)</p>
<p>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]</p>	<p>(新設)</p>

(次ページへ続く)

改訂後（下線部改訂箇所）	改訂前（部削除箇所）
<p>6. 用法及び用量 <u>〈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)〉</u> 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。</p> <p><u>〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉</u> 通常、ル・エストロジェル1又は2プッシュ(0.9又は1.8g、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。</p> <p><u>〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉</u> 通常、ル・エストロジェル2～10プッシュ(1.8～9.0g、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。</p>	<p>6. 用法及び用量 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。</p> <p>←（追加）</p> <p>←（追加）</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 <u>〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉</u> 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。</p>	<p>（新設）</p>
<p>8. 重要な基本的注意 <u>〈効能共通〉</u></p> <p>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]</p> <p>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ます、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。</p> <p>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。</p> <p><u>〈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)〉</u></p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p><u>〈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〉</u></p> <p>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。</p>	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>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]</p> <p>8.2 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]</p> <p>8.3 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]</p> <p>8.4 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ます、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。</p> <p>8.5 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。</p> <p>←（追加）</p>

改訂後（下線部改訂箇所）	改訂前（部削除箇所）
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>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 <u>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]</u></p> <p>9.5 妊婦 <u>〈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〉</u></p> <p>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。<u>[2.11参照]</u></p> <p><u>〈効能共通〉</u></p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>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 卵胞ホルモン剤投与と乳癌発生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ので、定期的に乳房検診を行うなど慎重に使用すること。また、動物実験において乳腺腺腫が認められている。[8.2参照]</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>←（追加）</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。<u>[2.7参照]</u></p>
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.2 <u>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。</u></p> <p>(1) 連続的投与方式:省略(変更なし)</p> <p>(2) 周期的投与方式:省略(変更なし)</p> <p>15.1.11 <u>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¹⁷⁾。</u> <u>[5.参照]</u></p> <p>15.1.12 <u>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¹⁸⁾。</u><u>[5.参照]</u></p>	<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.2 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。</p> <p>(1) 連続的投与方式:省略</p> <p>(2) 周期的投与方式:省略</p> <p>←（追加）</p>
<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>…(中略)…</p> <p>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(E₂)濃度の平均値±標準偏差は 112.1±68.8pg/mL、中央値は 91.4pg/mL であった。</p> <p>注) 本剤の<u>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承認用量は、1日1回1.8gである。</u></p>	<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>…(中略)…</p> <p>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(E₂)濃度の平均値±標準偏差は 112.1±68.8pg/mL、中央値は 91.4pg/mL であった。</p> <p>注) 本剤の承認用量は、1日1回1.8gである。</p>

改訂後（下線部改訂箇所）	改訂前（部削除箇所）
<p>17.臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>〈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)〉</p> <p>:省略</p>	<p>17.臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>:省略</p>
<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.1 作用機序</p> <p>〈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)〉</p> <p>:省略</p> <p>〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉</p> <p><u>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。</u></p> <p>〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉</p> <p><u>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。</u></p> <p>18.2 女性ホルモン作用</p> <p>:省略</p>	<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.1 作用機序</p> <p>:省略</p> <p>←（追加）</p> <p>←（追加）</p> <p>18.2 ホルモン作用</p> <p>:省略</p>
<p>23. 主要文献</p> <p>1)～16):省略(変更なし)</p> <p>17) Cochrane Database Syst Rev 2017;5:CD006109</p> <p>18) Human Reprod 2019;34: 1567-75</p> <p>19)～23):省略(変更なし)</p>	<p>23. 主要文献</p> <p>1)～16):省略</p> <p>←（追加）</p> <p>17)～21):省略</p>

◆改訂理由

令和4年3月11日に本剤の効能効果として「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」の承認を取得したことに伴い、改訂を行いました。

[2] 添付文書改訂年月

2022年3月改訂

[3] DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報(DSU)掲載

No. 308 (2022年6月発行予定)

以上

最新の電子化された添付文書は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)及び弊社ホームページ「医療関係者の皆さまへ」(<https://www.fuji-pharma.jp/confirm/index>)でご覧いただくことができます。

また、添付文書閲覧アプリ「添文ナビ」を利用し、GS1バーコードを読み取ることでご覧いただくこともできます。

ル・エストロジェル 0.06%



(01)14987431320040

問い合わせ先 富士製薬工業株式会社 安全管理グループ
〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂 1515 番地
TEL:076-479-9175 FAX:076-479-1989