

がまんしない更年期

—ホルモン補充療法(HRT)—



監 修

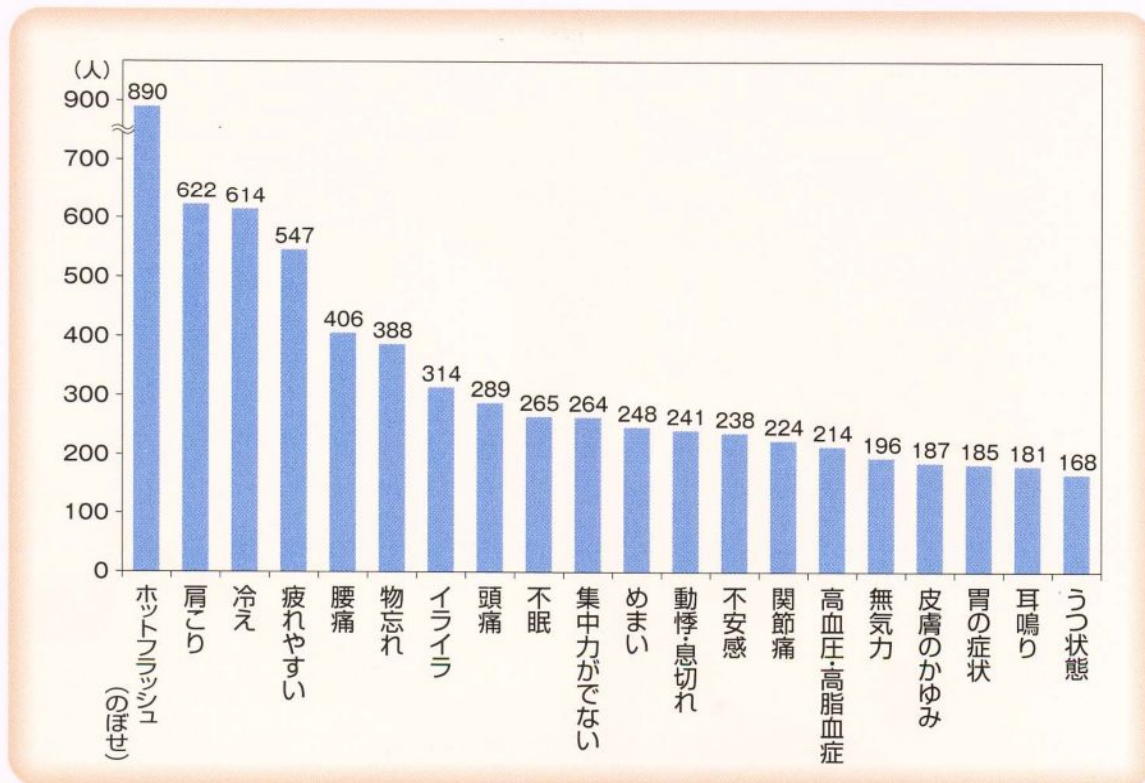
小山嵩夫クリニック 院長 小山 嵩夫 先生



その症状は更年期障害？
対処方法は、きっと見つかります。……▶

更年期のさまざまな症状を知る

のぼせ、疲れやすい、イライラする…
日常生活に支障があるその症状は、
更年期障害かもしれません。



対象：1,119名(35～69歳女性)

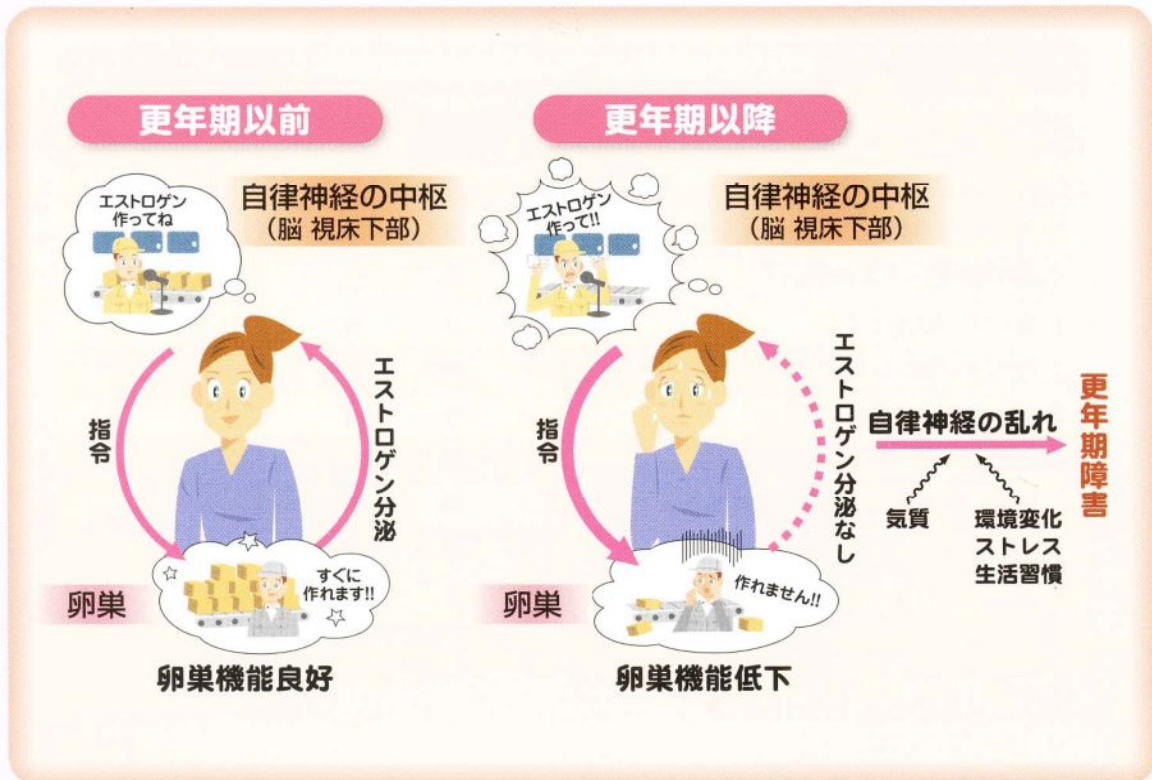
方法：アンケート調査(複数回答)上位20位までを示す。

野末悦子著「すてきな人のいきいき更年期」

更年期(45～55歳)には、女性ホルモン(エストロゲンとプロゲステロン)の分泌量が急激に減少するため、全身的な症状や部分的な症状、精神的な症状など、さまざまな症状が現れます(「更年期症状」)。こうした「更年期症状」のうち、日常生活に支障があるものを「更年期障害」といいます。



更年期症状は、女性ホルモンが減少して自律神経機能が乱れることで現れます。



女性ホルモンは、脳にある自律神経の中枢(視床下部)の指令を受けて、卵巣から分泌されます。しかし、更年期を迎え卵巣の機能が低下すると、女性ホルモンが十分に分泌されないため、自律神経中枢からの指令がさらに強まりますが、卵巣からは十分な女性ホルモンが分泌されないためにパニックに陥ります。こうして自律神経機能の乱れが起こり、さまざまな身体症状や精神症状が現れます。

女性ホルモンの働き

女性ホルモンは、月経や妊娠などの生殖活動にかかわっているほかに、皮膚や粘膜の潤いを保ったり、骨の代謝を活発にして骨を丈夫にする役割を担っています。このほかにも、悪玉コレステロール(LDLコレステロール)を減らし、善玉コレステロール(HDLコレステロール)を増やして、動脈硬化になりにくくするなど、身体機能のバランスを維持する役割を果たしています。

更年期障害の可能性があるときには、
婦人科の受診をお勧めします。

簡略更年期指数(SMI)採点&結果表

症 状	強	中	弱	無	点 数
① 顔かほてる	10	6	3	0	
② 汗をかきやすい	10	6	3	0	
③ 腰や手足が冷えやすい	14	9	5	0	
④ 息切れ、動悸がする	12	8	4	0	
⑤ 寝付きが悪い、眠りが浅い	14	9	5	0	
⑥ 怒りやすく、イライラする	12	8	4	0	
⑦ くよくよしたり、ゆううつになる	7	5	3	0	
⑧ 頭痛、めまい、吐き気がよくある	7	5	3	0	
⑨ 疲れやすい	7	4	2	0	
⑩ 肩こり、腰痛、手足の痛みがある	7	5	3	0	
				合計点	

(小山 嵩夫ら, 1992)

合計点数による自己採点の評価法

- 0~25** 異常なし
- 26~50** 食事、運動に注意を
- 51~65** 更年期・閉経外来を受診すべし
- 66~80** 長期にわたる計画的な治療が必要
- 81~100** 各科の精密検査にもとづいた長期の計画的な治療が必要

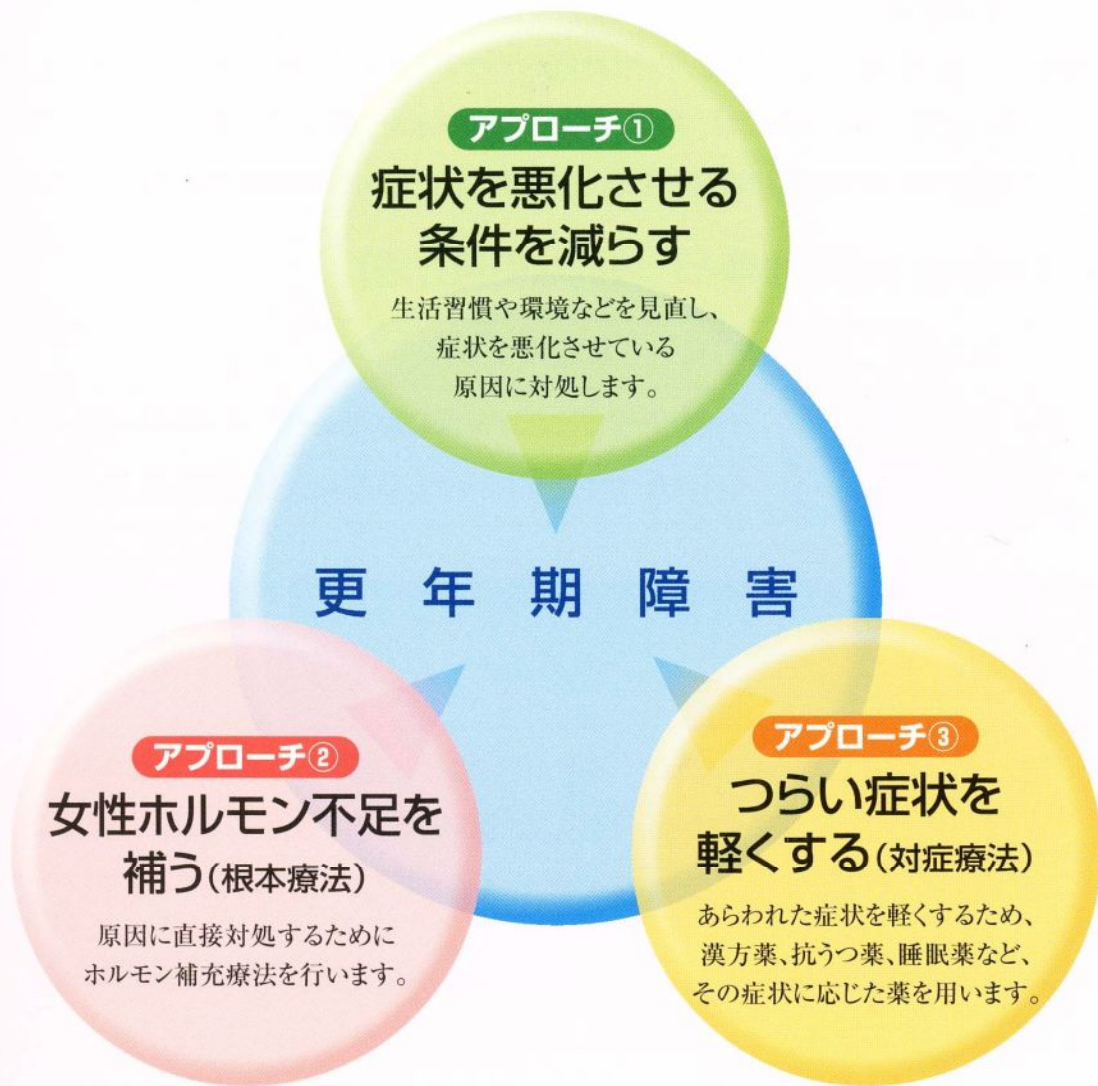
※このテストで異常がなくても、骨粗鬆症や動脈硬化などが隠れていることがあります。

自分の症状が更年期障害かどうかは、簡略更年期指数でチェックすればおおよそわかります。しかし、それらの症状は更年期障害だけが原因とは限りません。

血液検査で血中のエストロゲン濃度が少なければ、更年期障害と考えられます。



更年期障害は、3つの方向から積極的に対処できます。



更年期の症状は、適切に対処すれば軽くすることができます。今では治療法が進歩して、選択肢も広がりました。治療法は、それぞれの症状や状態に合わせて選択、あるいは組み合わせます。更年期の症状を加齢のためとがまんしないで、婦人科を受診して、自分に合った対処法を見つけましょう。

ホルモン補充療法(HRT)について 知りましょう。

ホルモン補充療法(Hormone Replacement Therapy: HRT)は、更年期を迎えて減少した女性ホルモンを薬で補うことで、自律神経のバランスを整え、更年期症状を軽くする治療法です。女性ホルモン剤には、飲み薬や貼り薬のほか、最近では肌に塗るタイプの軟膏(ゲル剤)があります。症状などを含め、治療方法については医師に相談してください。

【女性ホルモン剤の種類と代表的な使用方法】

飲み薬	1日1～2錠服用する
貼り薬(パッチ)	1枚を下腹部または臀部に貼り、2日ごとに貼りかえる
塗り薬(ゲル)	1日1回、左右どちらかの大腿部もしくは下腹部に塗る

効果は?

個人や薬の種類によって差はありますが、ほてりや発汗などの症状は比較的早く軽減します。不眠などは3か月くらいで効果を実感できます。骨量の減少や、膣の乾燥・萎縮が抑えられ、性交痛が緩和することも証明されています。

副作用は?

乳房の張りや痛み、下腹部の痛み、性器出血が起こることがあります。乳房の張りは、薬の種類や量を調節すると改善できますので、主治医と相談してください。むくみや消化器症状が現れる場合もあります。

治療を続けたときの影響は？

- エストロゲンを補充する際は、子宮体癌のリスクを防止するために、黄体ホルモンを併用します。
- 黄体ホルモンを併用すると、月経に似た出血が起こります。
- 60歳以上の人が初めてHRTを実施する場合、心筋梗塞などの冠動脈疾患のリスクが高まる可能性があります
- HRTを5年以上続けた場合、1万人当たり1年間に8人の乳癌自然発生数が11人に増えると報告されています。
- 5年以上続ける場合は、一般にQOL改善(予防医療)目的が多いとされています。



ホルモン補充療法の適正使用の指針として「HRTガイドライン2009年度版」が策定されました。(日本産科婦人科学会、日本更年期医学会より)

HRTの標準的な治療指針が作成されたことによって、HRTはより身近な治療法になり、更年期症状の治療の一つの選択肢として受け入れやすい環境ができました。

ご自分がHRTに適しているかどうかなど、詳しいことは医師に相談して、疑問点を解消してから治療に臨みましょう。

更年期の過ごし方

更年期をいきいきと過ごすための 「運動・食事・リラクゼーション」

生活習慣を見直し、改善・工夫すれば、ホルモンバランスの崩れた時期であっても、つらい症状をある程度防ぎ、快適に過ごすことができます。

運動

ストレッチやウォーキングなどの適度な運動は、気分転換やストレス解消につながります。



食事

魚や野菜、大豆製品を積極的に摂って、“バランスよく適量に”を心がけましょう。



リラクゼーション

物事を前向きに受け止めるよう心がけ、自分に合った趣味やリラックス法を見つけましょう。

病医院名



肌に塗る
ゲルタイプの治療薬

DIVIGEL



DIVIGEL

経皮吸収エストラジオール製剤

処方せん医薬品^{注)}

ディビゲル® 1mg

DIVIGEL® 1mg エストラジオール軟膏(ゲル)剤 薬価基準収載

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【効能・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)

禁 忌 (次の患者には使用しないこと)

- (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。]
- (2) 乳癌の既往歴のある患者
- (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 [卵巣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。]
- (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 ([8. その他の注意]の項参照)
- (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 ([6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項参照)
- (7) 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。]
- (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を促すことがある。]
- (9) ポルフィリン症で急性発作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

血管運動神経症状〔Hot flush (のぼせ、ほてり) 及び発汗〕の改善に



経皮吸収エストラジオール製剤

ディビゲル® 1mg

エストラジオール軟膏(ゲル)剤

ローマ字入力



効能・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)

用法・用量

通常、成人に対しディビゲル1mg (エストラジオールとして1mg含有) 1包 (1.0g) を1日1回左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、約400cm²の範囲に塗布する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

副作用等の発現により本剤の減量が必要と判断された場合、本剤には低用量製剤がないので、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

包装

ディビゲル1mg : (分包品) 1.0g × 140包



特 性

- 1 有効成分は天然型エストロゲンである17β-エストラジオール(エストラジオール)です。
- 2 肝臓での初回通過効果を受けない経皮吸収型製剤(ゲル剤)です。
- 3 塗布することにより、血清中エストラジオール濃度を高め、効果が得られます。
添加物(エタノール)の経皮吸収促進効果による速やかなエストラジオールの吸収と角層に貯留したエストラジオールが徐々に血中に移行することにより、血清中エストラジオール濃度を高めます。
- 4 1日1回の塗布で、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 (のぼせ、ほてり) 及び発汗〕を改善します。
- 5 副作用は国内臨床試験における調査対象例数 302例中、166例(55.0%)に認められました。
主な副作用の発現頻度は全身性症状として子宮出血 73例(24.2%)、乳房緊満感 39例(12.9%)、帯下 27例(8.9%)等でした。また、局所性の皮膚症状(塗布部位)としては、紅斑 34例(11.3%)、そう痒感 19例(6.3%)等でした。また、ディビゲル1mg 塗布によると思われる主な臨床検査値の異常変動は、トリグリセリド上昇 6例(2.0%)、総コレステロール上昇 2例(0.7%)等でした。
 また、重大な副作用注1) (頻度不明)としてアナフィラキシー様症状、静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎があらわれることがあります。
注1) 国内の臨床試験では認められず、自発報告あるいは外国において認められている。
- 6 塗布後皮膚からの吸収は速やかで、数分以内に乾き、使用法が簡便です。

●「禁忌を含む使用上の注意」はDI頁、副作用の詳細につきましては5頁をご覧ください。

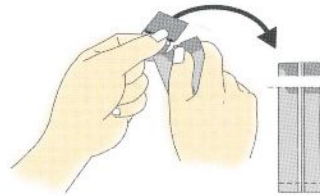
① デイビゲル® 1mgの使用方法

用法・用量

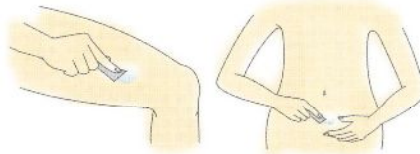
通常、成人に対しデイビゲル1mg(エストラジオールとして1mg含有) 1包(1.0g)を1日1回左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、約400cm²の範囲に塗布する。

使用方法

1. 分包(銀色の小袋)をタテに持ち、切れ目に沿って完全に切り取ってください。

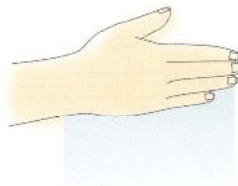


2. 左右どちらかの大腿部(ふともも)、または下腹部に直接、または手に取って、中のお薬をすべてしぼり出してください。



※患者さまご自身の手で塗ってください。

3. 速やかに、400cm²程度に均一に塗り広げてください。



取扱い上の注意

- 1) 小児の手の届かない所に保管すること。
- 2) デイビゲル1mgはアルコールを含有するため、塗布後は十分換気を行い、ゲルが乾燥するまでは火気及び喫煙を避けること。

有効性

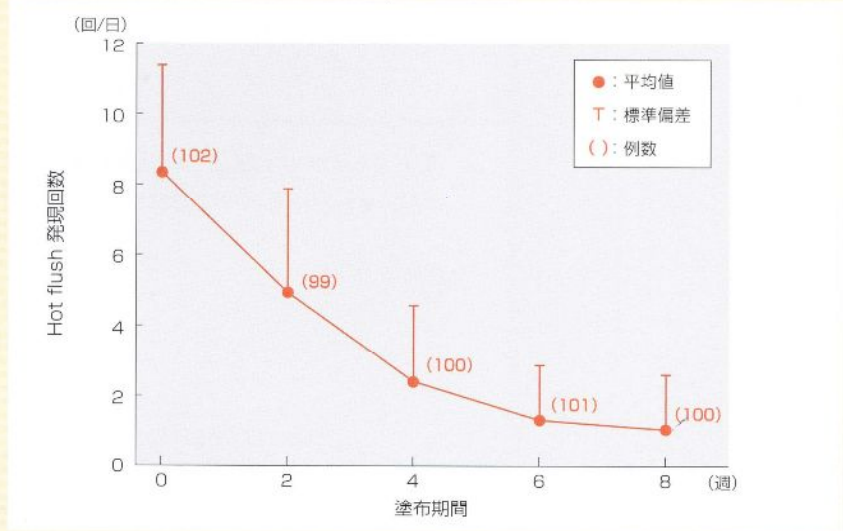
ダイゲル1mg(1包1.0g)の8週間塗布及び52週間塗布において、血管運動神経症状(Hot flush及び発汗)の改善効果が認められ、塗布52週後においても臨床効果は維持されました。

1. 血管運動神経症状(Hot flush及び発汗)に対する臨床効果¹⁾(第Ⅲ相比較試験)

対象患者: 更年期障害または卵巢欠落症状を有する患者(102例、35~59歳の女性)
投与方法: ダイゲル1mg(1包1.0g)を1日1回大腿部の約20cm四方の面積(400cm²)に塗布
塗布期間: 8週間
有効性評価項目: Hot flushの発現回数及び発汗の改善率
 (著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、なしの6段階評価)

1) Hot flush発現回数の推移

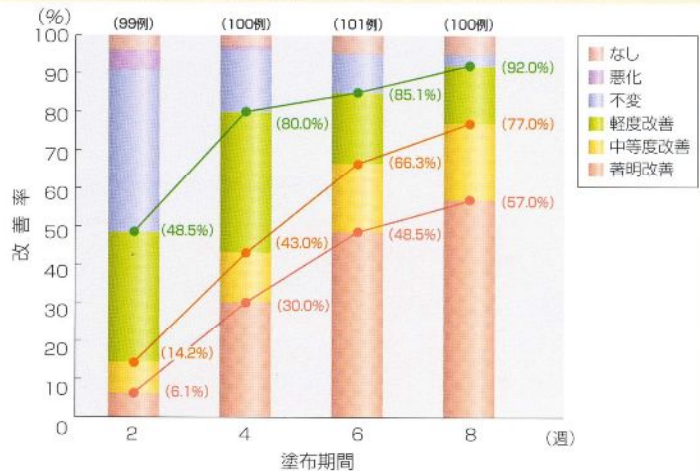
塗布開始時(0週)、塗布4及び8週後におけるHot flush発現回数(平均値±標準偏差)は、それぞれ8.32±3.02、2.42±2.15及び1.05±1.56回/日と経時的な減少が認められました。



2) 発汗の改善効果

塗布8週後において、発汗の改善率(「中等度改善」以上)は77.0%(77/100例)でした。

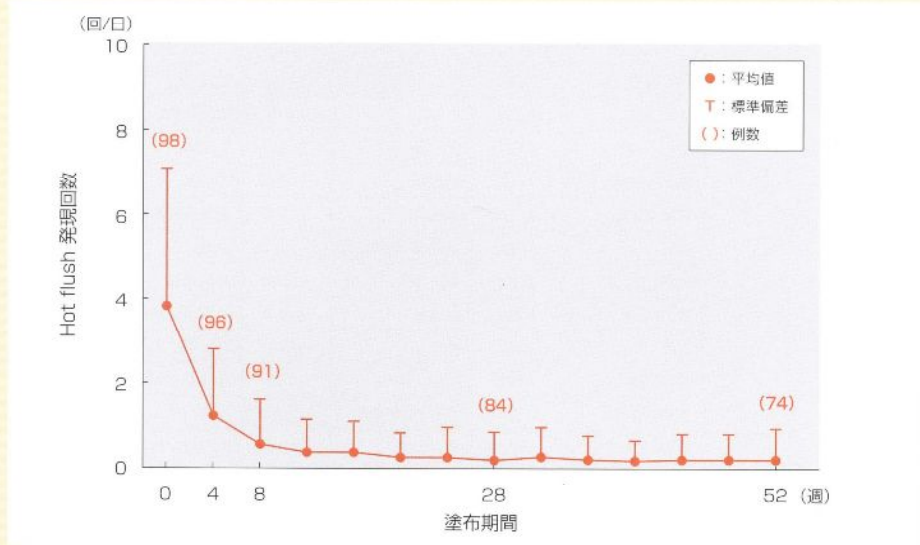
評価基準	
自覚症状の程度の基準	
0. なし	症状は全くない
1. 軽度	症状はあるが、あまり気にならない
2. 中等度	症状は気になるが、日常生活に支障をきたさない
3. 高度	症状が気になり、日常生活に支障をきたす
自覚症状改善度の判定基準	
① 著明改善	高度→なし、中等度→なし
② 中等度改善	高度→軽度、軽度→なし
③ 軽度改善	高度→中等度、中等度→軽度
④ 不変	高度→高度、中等度→中等度、軽度→軽度
⑤ 悪化	中等度→高度、軽度→中等度、軽度→高度、なし→軽度、なし→中等度、なし→高度
⑥ なし	なし→高度→なし、なし→中等度→なし、なし→軽度→なし



2. 長期投与試験におけるHot flush発現回数²⁾

対象患者：更年期障害または卵巣欠落症状を有する患者（98例、36～64歳の女性）
 投与方法：ディビゲル1mg（1包1.0g）を1日1回大腿部の約20cm四方の面積（400cm²）に塗布
 塗布期間：52週間
 有効性評価項目：Hot flushの発現回数
 併用療法：子宮を有する症例については、ディビゲル1mg投与期間中に酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）を併用

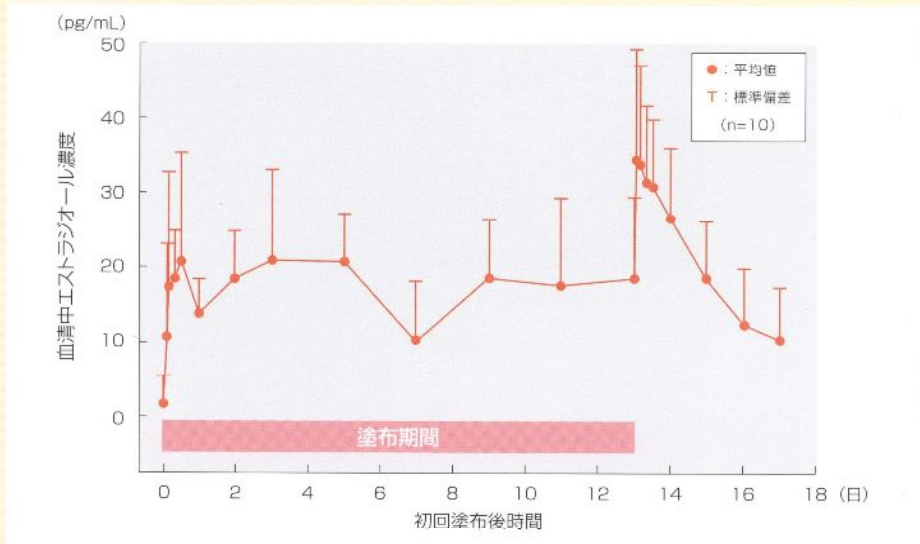
塗布開始時（0週）、塗布4、8、28及び52週後におけるHot flush発現回数（平均値±標準偏差）は、それぞれ3.79±3.26、1.20±1.55、0.54±1.05、0.18±0.66及び0.20±0.78回/日でした。塗布8週後においてHot flush発現回数が1回/日以下となり、塗布52週後においても治療効果は維持されました。



2) 株式会社ポーラファルマ 社内資料：臨床試験（長期投与試験）

3. 薬物動態（血清中エストラジオール濃度推移）³⁾

閉経後女性にディビゲル1mg（1包1.0g）を1日1回14日間反復塗布した時の血清中エストラジオール濃度は、最終塗布後の最高血清中濃度（C_{max}）が40.5±12.6pg/mL、最終塗布後24時間での血清中エストラジオール濃度が26.4±9.6pg/mLで、以降約70時間の半減期で消失しました。



3) 株式会社ポーラファルマ 社内資料：薬物動態試験（反復塗布）

〔使用上の注意〕（一部抜粋）

2. 重要な基本的注意

(1) 外国において、卵巣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的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。〔B. その他の注意〕の項参照

副作用

1) 副作用発現状況

更年期障害及び卵巣欠落症状に対する国内臨床試験において、副作用調査対象例数302例中、臨床症状として166例(55.0%)に副作用が認められました。

2) 全身性及び局所性(塗布部位)の副作用

主な副作用の発現頻度は全身性症状として子宮出血73例(24.2%)、乳房緊満感39例(12.9%)、帯下27例(8.9%)等であり、局所性(塗布部位)の皮膚症状としては、紅斑34例(11.3%)、そう痒感19例(6.3%)等でした。

全身性の副作用

種類	例数(%)	種類	例数(%)	種類	例数(%)	種類	例数(%)
消化器系		肝臓・呼吸器系		乳房		その他	
下腹部痛	10 (3.3)	脂肪肝	1 (0.3)	乳房緊満感	39 (12.9)	体重の増加	4 (1.3)
悪心	5 (1.7)	胆石症	1 (0.3)	乳頭痛	12 (4.0)	背部痛	3 (1.0)
腹部不快感	3 (1.0)	胆嚢炎	1 (0.3)	乳房痛	11 (3.6)	筋骨格硬直	2 (0.7)
腹部膨満感	3 (1.0)	鼻出血	1 (0.3)	乳汁様分泌物	1 (0.3)	四肢痛	2 (0.7)
便秘	3 (1.0)	循環器・電解質代謝		乳腺症	1 (0.3)	高脂血症	2 (0.7)
腹痛	2 (0.7)	血圧上昇	1 (0.3)	乳房腫瘍	1 (0.3)	関節痛	1 (0.3)
胃ポリープ	1 (0.3)	高血圧	1 (0.3)	乳房良性腫瘍	1 (0.3)	胸痛	1 (0.3)
胃炎	1 (0.3)	動悸	1 (0.3)	過敏症		倦怠感	1 (0.3)
胃不快感	1 (0.3)	顔面浮腫	1 (0.3)	全身のそう痒	4 (1.3)	貧血	1 (0.3)
萎縮性胃炎	1 (0.3)	泌尿・生殖器系		発疹	3 (1.0)	腋窩痛	1 (0.3)
結腸ポリープ	1 (0.3)	子宮出血	73 (24.2)	蕁麻疹	1 (0.3)		
口唇炎	1 (0.3)	帯下	27 (8.9)	皮膚(塗布部位以外)			
精神神経系		子宮内膜肥厚	6 (2.0)	ざ瘡	2 (0.7)		
頭痛	6 (2.0)	子宮筋腫	5 (1.7)	紅斑	1 (0.3)		
めまい	2 (0.7)	外陰部そう痒感	3 (1.0)	湿疹	1 (0.3)		
顔面痙攣	1 (0.3)	外陰腫不快感	2 (0.7)	皮下出血	1 (0.3)		
不眠	1 (0.3)	子宮体部細胞診異常	1 (0.3)				
片頭痛	1 (0.3)	腔出血	1 (0.3)				
		乏尿	1 (0.3)				

局所性(塗布部位)の副作用

種類	例数(%)	種類	例数(%)	種類	例数(%)	種類	例数(%)
紅斑	34 (11.3)	熱感	3 (1.0)	不快感	2 (0.7)	塗布部位反応	1 (0.3)
そう痒感	19 (6.3)	発疹	2 (0.7)	湿疹	1 (0.3)		
刺激感	6 (2.0)	皮膚炎	2 (0.7)	色素沈着	1 (0.3)		

3) 臨床検査値の異常変動

主な臨床検査値の異常変動は、トリグリセリド上昇6例(2.0%)、総コレステロール上昇2例(0.7%)等でした。

項目	例数(%)	項目	例数(%)	項目	例数(%)
ヘモグロビン減少	1 (0.3)	ALT(GPT)上昇	1 (0.3)	トリグリセリド低下	1 (0.3)
白血球数減少	1 (0.3)	ALP上昇	1 (0.3)	トリグリセリド上昇	6 (2.0)
フィブリノーゲン増加	1 (0.3)	総コレステロール上昇	2 (0.7)	カリウム低下	1 (0.3)
AST(GOT)上昇	1 (0.3)	HDL上昇	1 (0.3)	血糖値上昇	1 (0.3)

4) 長期投与試験における副作用の発現状況²⁾

長期投与試験(52週)において、塗布部位を含めた主な副作用の内容及び程度は治療早期とそれ以降で顕著な差異は認められませんでした。

2) 株式会社ポーラファルマ 社内資料: 臨床試験(長期投与試験)

商品名	和名 ディビゲル®1mg	規制区分	処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること	承認年月	2007年7月
	洋名 DIVIGEL® 1mg	製造販売元	株式会社ボーマファルマ	販売開始年月	2008年7月
日本標準品分類番号	872473	販売	持田製薬株式会社	再審査期間	4年(満了する年月:2011年7月)
薬効分類名	経皮吸収エストロゲン製剤	承認番号	21900AMY00037	薬価基準収載年月	2007年9月

【禁忌(次の患者には使用しないこと)】

- (1)エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば乳癌、子宮内腺癌)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。]
- (2)乳癌の既往歴のある患者¹⁾
- (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[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。]
- (4)動脈性の血栓塞栓症(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〔(8、その他の注意)の項参照〕
- (5)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (6)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)
- (7)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。〕
- (8)診断の確定していない異常性器出血のある患者[出血が子宮内腺癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある。]
- (9)ポルフィリン症で急性発作の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ディビゲル1mg
成分・含量	1包(1.0g)中エストロゲン1mg
添加物	エタノール、プロピレングリコール、カルボキシニルポリマー、トリエタノールアミンを含有する。
性状	本品は乳白色透明の軟膏(ゲル)剤である。
識別コード	なし

【効能・効果】

更年期障害及び卵巣欠落症に伴う血管運動神経症状(Hot flush及び発汗)

【用法・用量】

通常、成人に対しディビゲル1mg(エストロゲンとして1mg含有)1包(1.0g)を1日1回左右いづれかの大腿部もしくは下腹部に、約400cm²の範囲に塗布する。
 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
 副作用等の発現により本剤の減量が必要と判断された場合、本剤には低用量製剤がないので、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (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。〕
 - (2)子宮内腺症のある患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
 - (3)乳癌家族歴が強い患者、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。〕
 - (4)高血圧、心疾患、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、これらの疾患を悪化させるおそれがある。〕
 - (5)糖尿病患者〔耐糖能を低下させるおそれがあること十分管理を行いながら使用すること。〕
 - (6)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。〕
 - (7)肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがあるため、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。〕
 - (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。〕
 - (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。〕
- 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ため、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。(「8、その他の注意」の項参照)
 - (2)使用前に病歴、家族歴等の問診、乳房検診ならびに婦人科検診を行い、使用開始後は定期的に血圧、乳房検診ならびに婦人科検診(子宮を有する患者においては子宮内腺細胞診及び超音波検査による子宮内腺厚の測定を含む)を行うこと。(「1、慎重投与」の項(1)~(4)参照)
- 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。

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 フェニバルビタール フェニトイン カルバマゼピン HIV逆転写酵素阻害剤 エファレンツ ネビラピン 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 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しおそれがある。	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。

4. 副作用

〈国内データ〉
 更年期障害及び卵巣欠落症に対する国内臨床試験において、副作用調査対象例数302例中、臨床症状として166例(55.0%)に副作用が認められた。主な副作用の発現頻度は全身性症状として子宮出血73例(24.2%)、乳房緊満感39例(12.9%)、帯下27例(8.9%)等であった。
 また局所性の皮膚症状(塗布部位)としては、紅斑34例(11.3%)、そう痒症19例(6.3%)等であった。また本剤塗布によると思われる主な臨床検査値の異常変動は、トリグリセリド上昇6例(2.0%)、総コレステロール上昇2例(0.7%)等であった。

〈外国データ〉

外国における更年期障害に対する臨床試験(計461例)において、主な副作用の発現頻度は乳房痛24例(5.2%)、頭痛20例(4.3%)、子宮出血15例(3.3%)等であった。

(1)重大な副作用¹⁾

- 1) アナフィラキシー様症状(頻度不明)
 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。
- 2) 静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎(頻度不明)
 このような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。また、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。

注1) 国内の臨床試験では認められず、自発報告あるいは外国において認められている。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

〈国内データ〉

種類	副作用発現頻度			
	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満	
皮膚	塗布部位	紅斑、そう痒感	刺激感	皮膚炎、色素沈着、塗布部位反応、湿疹、発疹、熱感、不快感
	塗布部位以外			ざ瘡、湿疹、紅斑、皮下出血
生殖器	子宮出血、帯下	子宮内膜厚、子宮筋腫	子宮内腺肥厚、子宮筋腫	膣出血、外陰部そう痒感、外陰部不快感、子宮体部細胞診異常
乳房	乳房緊満感	乳房痛、乳頭痛	乳房腫痛、乳汁様分泌物、乳腺症、乳房良性腫瘍	
精神神経系		頭痛	片頭痛、顔面痙攣、めまい、不眠	
循環器			血圧上昇、高血圧、動悸	
消化器		下腹部痛、悪心		便秘、胃炎、萎縮性胃炎、胃ポリープ、結腸ポリープ、腹部不快感、胃不快感、腹部膨満感、腹痛、口唇炎
電解質代謝				顔面浮腫、カリウム低下
過敏症		全身のそう痒		発疹、蕁麻疹
肝臓				胆石症、胆嚢炎、脂肪肝、AI-P上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇
呼吸器系				鼻出血
泌尿器系				乏尿
その他		トリグリセリド上昇、体重の増加		関節痛、背部痛、四肢痛、筋骨格硬直、胸痛、腰痛、高脂血症、倦怠感、白血球数減少、貧血、ヘモグロビン減少、フィブリノーゲン増加、総コレステロール上昇、トリグリセリド低下、HDL上昇、血糖値上昇

〈外国データ〉

種類	副作用発現頻度			
	頻度不明	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満
皮膚	皮膚刺激感		そう痒感	湿疹、ざ瘡、肝斑、多汗症、腫脹
生殖器	子宮内腺症		子宮出血	子宮痛、子宮筋腫、子宮頸管ポリープ、陰道出血
乳房	乳房痛		乳房痛	
精神神経系	片頭痛		頭痛、めまい	うつ病、攻撃性、回転性眩暈、感覚減退
循環器	高血圧、静脈血栓塞栓症、上行大動脈の拡張、肺塞栓症			大脳血栓症、深部静脈血栓症、静脈血栓症、狭心症、不整脈
消化器	嘔吐、胃痙攣		腹痛	悪心
電解質代謝	眼瞼浮腫、顔面浮腫		全身浮腫	
過敏症	斑状発疹			発疹、過敏症
肝臓	肝機能及び胆汁流量の変化、胆嚢炎、胆石症			
その他	リビドーや気分の変化、急性肺炎		疲労感	背部痛、体重増加、はてり

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ため、患者の状態を観察しながら慎重に使用すること。

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。[卵胞ホルモン剤であるジェナリスチルベストロールを妊娠動物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。]
- (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。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、児の成長後乳房上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。]
- (3) 卵胞ホルモン剤を妊娠動物に投与した場合、児の成長後、乳房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、児の成長後乳房上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。

7. 適用上の注意

塗布部位

- (1) 毎日塗布部位を変えて塗布することが望ましい。
- (2) 胸部、顔、外陰部及び粘膜には塗布しないこと。
- (3) 創傷又は湿疹・皮膚炎等（重度の乾燥や日焼けなどによる皮膚炎も含む）がみられる部位は避けて塗布すること。

塗布時

- (1) 本剤は開封後速やかに患者自身で塗布すること。
- (2) 本剤は、用法・用量に記載した範囲を大きく超えて塗り広げると吸収量が低下するので用法・用量にしたがって塗布すること。
- (3) 塗布後、ゲルを数分間乾かし、塗布部位は1時間以内に洗浄しないこと。
- (4) 塗布直後は塗布部位を他人に触れさせないこと。
- (5) 塗布後手を洗うこと。
- (6) 眼に入らないように注意すること。
- (7) 飲用しないこと。
- (8) 本剤は、アルコールを含有するため、アルコール過敏症の患者に使用した場合、かぶれ、発疹等の過敏症状があらわれることがあるので使用に際し注意すること。
- (9) 保湿クリーム、日焼け止めクリーム等の影響については確認を行っているため、可能な限り同時使用を避けること。

8. その他の注意

- (1) 本剤は、持続的あるいは周期的治療に用いることができる。子宮を有する患者に対しては、エストロゲン刺激性の子宮内腺増殖症を防ぐために適当な期間、1ヵ月に少なくとも12から14日間、持続的に適当量の黄体ホルモン剤を併用することが推奨される。併用方法は、以下に示す持続的投与方法又は周期的投与方法のいずれかの方法で行うことが望ましい。
- ① 持続的投与方法
黄体ホルモン剤を原則として毎日経口投与する。

ディビゲル1mg	持続投与
黄体ホルモン剤	持続投与

② 周期的投与方法

28日間を一周期として、その後半の12～14日間に、黄体ホルモン剤を経口投与する。

ディビゲル1mg	持続投与28日
黄体ホルモン剤	12～14日間

(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（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⁾。

(3) 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⁾。
- 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⁾。
- (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⁶⁾。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⁷⁾。

(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⁸⁾。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⁹⁾。

(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¹⁰⁾。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¹¹⁾。

(7) HRTと卵巣癌の危険性

- ① 卵胞ホルモン剤を長期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^{12,13)}。
- 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¹⁴⁾。

(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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。

(9) 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¹⁷⁾。

(10) 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。

(11) 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。

【 取 扱 い 上 の 注 意 】

<注 意>

- 1. 本剤はアルコールを含有するため、塗布後は十分換気を行い、ゲルが乾燥するまでは火気及び喫煙を避けること。
- 2. 小児の手の届かないところに保管すること。

<規制区分>

処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）

<貯 法>

室温保存

<使用期限>

- 3年（包装に使用期限を表示）
- 包装に表示の使用期限内に使用すること
- 開封後は速やかに使用すること

【 包 装 】

ディビゲル1mg：（分包品）1.0g×140包

【 主 要 文 献 】

- 1) Holmberg, L. et al. : Lancet 363, 453, 2004
- 2) Grady, D. et al. : Obstet. Gynecol. 85, 304, 1995
- 3) Chlebowski, R.T. et al. : JAMA 289, 3243, 2003
- 4) Anderson, G.L. et al. : JAMA 291, 1701, 2004
- 5) Stefanick, M.L. et al. : JAMA 295, 1647, 2006
- 6) Beral, V. et al. : Lancet 362, 419, 2003
- 7) Manson, J.E. et al. : N. Engl. J. Med. 349, 523, 2003
- 8) Wassertheil-Smolter, S. et al. : JAMA 289, 2673, 2003
- 9) Hendrix S.L. et al. : Circulation 113, 2425, 2006
- 10) Shumaker, S.A. et al. : JAMA 289, 2651, 2003
- 11) Shumaker, S.A. et al. : JAMA 291, 2947, 2004
- 12) Rodriguez, C. et al. : JAMA 285, 1460, 2001
- 13) Lacey, J.V. et al. : JAMA 288, 334, 2002
- 14) Beral, V. et al. : Lancet 369, 1703, 2007
- 15) Anderson, G.L. et al. : JAMA 290, 1739, 2003
- 16) Cirillo D.J. et al. : JAMA 293, 330, 2005
- 17) Beral, V. et al. : Lancet 350, 1047, 1997

【 文 献 請 求 先 】

持田製薬株式会社 学術
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL (03)5229-3906 0120-189-522 FAX (03)5229-3955

●その他「薬物動態」「臨床成績」等については、添付文書をご参照ください。
●「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意ください。

(2010年6月 D1改訂)