

経皮吸収エストロジオール製剤

ディビゲル®1mg

(一般名：エストロジオール)

使用上の注意改訂のお知らせ

製造販売元

株式会社 ポーラファルマ

東京都品川区西五反田 8-9-5

謹啓 時下益々ご盛栄のこととお慶び申し上げます。

弊社製品につきましては、平素より格別のご芳情を賜り、厚くお礼申し上げます。

この度、**経皮吸収エストロジオール製剤『ディビゲル1mg』**に関しまして、【使用上の注意】を改訂いたしました。

今後のご使用の際には、下記内容にご留意下さいますようお願い申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品が、お手元に届くまでに若干の日時を要しますので、何卒ご了承下さいますようお願い申し上げます。

謹白

記

1. 改訂内容

品名：ディビゲル1mg

添付文書：【使用上の注意】の改訂箇所のみ記載

(下線部 事務連絡に基づく改訂箇所)

改訂後	改訂前
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) <省略></p> <p>(2)使用前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診ならびに婦人科検診を行い、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）を行うこと。（「1.慎重投与」の項(1)～(4)参照）</p> <p>8. その他の注意</p> <p>(1) <省略></p> <p>(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⁾。</p> <p>(3) HRTと乳癌の危険性</p> <p>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^{4,5)}。</p> <p>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⁶⁾。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) <省略></p> <p>(2)使用前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診ならびに婦人科検診を行い、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を行うこと。（「1.慎重投与」の項(1)～(4)参照）</p> <p>8. その他の注意</p> <p>(1) <省略></p> <p>(2)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、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（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。</p> <p>(3)ホルモン補充療法（HRT）と乳癌の危険性</p> <p>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。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：0.77）との報告がある。</p> <p>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。</p>

改訂後

(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⁴⁾。

(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^{4,9)}。

(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卵巣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^{12,13,14)}。
- 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¹⁵⁾。

(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¹⁶⁾。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)~(11) <省略>

改訂前

(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。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。

(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。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：1.39）との報告がある。

(6) HRT と痴呆の危険性

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痴呆の危険性がプラセボ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。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痴呆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。

(7)卵巣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。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。

←新規追記

(8)~(10) <省略>

2. 改訂理由

厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡（平成20年9月19日）により、以下のとおり改訂しました。

「2. 重要な基本的注意」の項（2）：婦人科検診におきまして、子宮を有する患者の検診内容を追記しました。

「8. その他の注意」の項（2）：「長期間（約1年以上）」と「長期間」のあとに具体的使用期間の「（約1年以上）」を追記しました。

「8. その他の注意」の項（3）、（5）：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（WHI試験）の追跡結果に基づきハザード比を記載変更しました。

「8. その他の注意」の項（6）：痴呆の表記を認知症に改めました。

「8. その他の注意」の項（8）：HRTと胆嚢疾患の危険性を新規記載しました。

また、「8. その他の注意」の項におきまして、小項目の表題として「(2)ホルモン補充療法（HRT）と子宮内膜癌の危険性」や「(7)HRTと卵巣癌の危険性」を追記し、臨床試験や調査の英名と略語として「Women's Health Initiative (WHI) 試験」、「Million Women Study (MWS)」や「WHI Memory Study (WHIMS)」を追記するなどの記載整備を行いました。

追加主要文献(下記の文献番号は改訂添付文書（2008年9月改訂）に記載の文献番号を示す。)

- 5) Stefanick, M. L., et al. : JAMA **295**, 1647, 2006
- 9) Hendrix, S. L. et al. : Circulation **113**, 2425, 2006
- 12) Rodriguez, C., et al. : JAMA **285**, 1460, 2001
- 14) Beral, V., et al. : Lancet **369**, 1703, 2007
- 16) Cirillo, D. J., et al. : JAMA **293**, 330, 2005

ご使用に際しまして、次の2点につきご留意を、また、詳細は添付文書等を参照願います。

- 治療継続の判断にあたっては具体的な投与期間を設定するものではなく、必要に応じて効果の判定及び安全性の確認を行いながら、個々の患者のリスクとベネフィットを考慮して決定する。
- 安全性を確認するための留意事項として、乳房検診、婦人科検診、血圧測定、脂質や凝固線溶系の血液検査等を必要に応じて実施し、HRTの長期投与において留意すべき重要な有害事象やその他の異常所見の有無を確認する。

次頁に【使用上の注意】全文を記載しておりますので、併せてご覧下さい。

3. 改訂後の【使用上の注意】全文

【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。〕
- (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

〈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】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 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。〕
- (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) 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。〕
- (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ので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可能性がある。〕
- (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。〕

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。(「8. その他の注意」の項参照)
- (2) 使用前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診ならびに婦人科検診を行い、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)を行うこと。(「1. 慎重投与」の項(1)～(4)参照)

3. 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 エファピレンツ 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。
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。

4. 副作用

〈国内データ〉

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%)、そう痒感 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^{注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	子宮内膜肥厚、子宮筋腫		膣出血、外陰部そう痒感、外陰陰不快感、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、Al-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、腋窩痛、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	子宮内膜症		子宮出血	子宮癌、子宮筋腫、子宮頸管ポリープ、膣出血
乳房	乳癌	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、急性膵炎		疲労感	背部痛、体重増加、ほてり

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ので、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エチル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。]

- (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、児の成長後膣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、膣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、児の成長後膣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ないため、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膜増殖症を防ぐために適当な期間、1カ月に少なくとも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連日経口投与する。

デイビゲル 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。

デイビゲル 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⁾。

(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^{4,5)}。

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⁶⁾。

(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⁴⁾。

(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^{4,9)}。

(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^{12,13,14)}。

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¹⁵⁾。

(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¹⁶⁾。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と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。

2008年9月改訂(下線部 改訂箇所)