

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。

2021-15

2022年3月

経皮吸収エストラジオール製剤
エストラジオールゲル剤

ディビゲル®1mg

効能・効果、用法・用量の追加及び 使用上の注意改訂のご案内

製造販売元：サンファーマ株式会社/ 販売：持田製薬株式会社

この度、標記製品の効能追加承認に伴い、＜効能・効果＞、＜用法・用量＞の追加及び「使用上の注意」を改訂しましたのでお知らせ致します。

今後のご使用に際しましては、下記内容にご留意くださいますようお願い致します。

また、改訂後の「使用上の注意」全文につきましては、改訂添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

なお、保険給付上の注意の記載は本改訂には含まれていませんが、追加された＜効能・効果＞に対する保険適用は2022年4月1日からとなりますので、ご注意ください。

■ 改訂内容（改訂箇所のみ抜粋）

_____部：追記、_____部：変更、_____部：削除

改訂後	改訂前
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） （効能共通）</p> <p>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を促すことがある。〕 [8.3 参照]</p> <p>2.2 乳癌の既往歴のある患者〔乳癌再発リスク増加の報告がある¹⁾。〕 [8.3 参照]</p> <p>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]</p> <p style="text-align: center;">（省略）</p> <p>2.7 授乳婦 [9.6 参照]</p> <p style="text-align: center;">（省略）</p> <p>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を促すことがある。〕 [8.3 参照]</p> <p style="text-align: center;">（省略）</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＞</p> <p>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>2.1 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。〕 [8.2 参照]</p> <p>2.2 乳癌の既往歴のある患者〔乳癌再発リスク増加の報告がある¹⁾。〕 [8.2 参照]</p> <p>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。〕 [8.2 参照]</p> <p style="text-align: center;">（省略）</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 style="text-align: center;">（省略）</p> <p>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を促すことがある。〕 [8.2 参照]</p> <p style="text-align: center;">（省略）</p>

■ 改訂内容（改訂箇所のみ抜粋）

部：追記

改訂後	改訂前
<p>4. 効能・効果</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>○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>○凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期</p>	<p>4. 効能・効果</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>5. 効能・効果に関連する注意</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、凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉</p> <p>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>5. 効能・効果に関連する注意</p> <p>（記載なし）</p>
<p>6. 用法・用量</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>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。</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>通常、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、21～28日間、左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、約400cm²の範囲に塗布し、投与期間の後半に黄体ホルモン剤を併用する。</p> <p>〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉</p> <p>通常、ディビゲル1mg（エストラジオールとして1mg含有）2～4包（2.0～4.0g）を1日2回左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、1包あたり約400cm²の範囲に塗布し、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・用量</p> <p>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。</p>
<p>7. 用法・用量に関連する注意</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>7.1 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。</p> <p>〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉</p> <p>7.2 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>7. 用法・用量に関連する注意</p> <p>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。</p>

■ 改訂内容（改訂箇所のみ抜粋）

部：追記、部：変更

改訂後	改訂前
<p>8. 重要な基本的注意 <u>〈効能共通〉</u> <u>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〕</u> <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> <u>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、15.1.9参照〕</u> <u>8.3 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（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、乳房検診なら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〕</u> <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> <u>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。</u></p>	<p>8. 重要な基本的注意 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、漫然と長期使用を行わないこと。〔15.1.3、15.1.9参照〕 8.2 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（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、乳房検診なら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〕 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>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。〔8.3 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〕 (省略) 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ことがある。〔8.1、11.1.2 参照〕 (省略)</p>	<p>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。〔8.2 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。〔8.2 参照〕 9.1.3 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。〔8.2 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。〔8.2 参照〕 (省略) 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ことがある。〔8.3、11.1.2 参照〕 (省略)</p>

■ 改訂内容（改訂箇所のみ抜粋）

部：追記、部：変更、部：削除

改訂後	改訂前
<p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>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、この疾患を悪化させるおそれがある。[8.3 参照] (省略)</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がある女性には使用しないこと。[2.11参照] <u>〈効能共通〉</u></p> <p>9.5.2 卵胞ホルモン剤であるジェ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。 (省略)</p>	<p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>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、この疾患を悪化させるおそれがある。[8.2 参照] (省略)</p> <p>9.5 妊婦</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ェ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。[2.7 参照] (省略)</p>
<p>11. 副作用</p> <p>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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）</p> <p>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] (省略)</p>	<p>11. 副作用</p> <p>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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）</p> <p>11.1.2 静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎（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、8.3、9.1.7 参照] (省略)</p>

■ 改訂内容（改訂箇所のみ抜粋）

部：追記、部：変更

改訂後	改訂前
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1 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して本剤は、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。</p> <p style="text-align: center;">(省略)</p> <p>15.1.3 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)}。 [8.2 参照]</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⁾。 [8.2 参照]</p> <p style="text-align: center;">(省略)</p> <p>15.1.9 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⁾。 [8.2 参照]</p> <p style="text-align: center;">(省略)</p> <p>15.1.11 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¹⁸⁾。 [5. 参照]</p> <p>15.1.12 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¹⁹⁾。 [5. 参照]</p> <p style="text-align: center;">(省略)</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>15.1.1 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。</p> <p style="text-align: center;">(省略)</p> <p>15.1.3 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)}。 [8.1 参照]</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⁾。 [8.1 参照]</p> <p style="text-align: center;">(省略)</p> <p>15.1.9 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⁾。 [8.1 参照]</p> <p style="text-align: center;">(省略)</p>

■ 改訂理由

「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」及び「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」の効能追加承認（令和4年3月11日）、用法・用量の一部変更承認に伴い、使用上の注意を改訂・記載整備致しました。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

<効能共通>

2.1～2.10

効能共通の注意事項として追記しました。

<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

本剤の効能・効果のうち、「凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期」を対象とする患者は、妊娠することを期待して本剤を塗布するため、当該効能・効果に使用する患者を除くこととしました。

5. 効能・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〉
調節卵巣刺激の前周期に卵胞ホルモン－黄体ホルモン剤を投与した場合、前周期投与をしなかった場合に比べて生産率及び継続妊娠率が低いとのメタアナリシスの報告があります。このメタアナリシスの対象とされた臨床試験において、妊娠率、継続妊娠率、生産率は、卵胞ホルモン－黄体ホルモン剤を投与した場合と比べて、投与しなかった場合の方が高い傾向がみられましたが、多くの臨床試験で採卵数は同程度でした。以上から、本剤を国内の診療ガイドラインと同様の方法で黄体ホルモンと併用する場合においても、妊娠率、継続妊娠率、生産率への影響について留意する必要があるため、追記しました。

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1

効能共通の注意事項として追記しました。

〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉

7.2

凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期では、排卵が起こらないことにより黄体が形成されないため、移植周期の約1か月、及び妊娠成立後も、胎盤からの卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの分泌が安定する妊娠7～8週までは、卵胞ホルモンを黄体ホルモンとともに継続投与する必要があります。一方で、内因性のエストラジオール（E2）濃度が上昇してきている妊娠8週以降の投与の可否については、本剤が高曝露条件下で児の生殖器の癌性変化を含む生殖発生毒性の潜在的なリスクを有することも考慮すると、漫然と投与した場合の児への影響の顕在化は完全には否定できないことから、慎重に判断する必要があるため、追記しました。

国内においても、大半は妊娠10週までの投与であり、加えて、生殖医療に係る国内使用実態調査の結果から、本剤及び本剤以外の卵胞ホルモン剤について投与実績が確認できたのは妊娠10週まででした。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1

効能共通の注意事項として項立てを変更しました。

〈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〉

8.4

患者背景（月経異常の有無、生活環境等）に応じて本剤投与を含むホルモン補充周期の可否を慎重に判断する必要があるため、追記しました。

9.5 妊婦

〈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〉

9.5.1

2.11と同理由で追記しました。

〈効能共通〉

9.5.2～9.5.3

効能共通の注意事項として項立てしました。

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 対象疾患を追記しました。

15.1.11 黄体補充の有用性が評価された94件のランダム化比較試験（RCT）のメタアナリシスで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ため、追記しました。

引用文献：Cochrane Database Syst Rev 2017；5

15.1.12 日本における生殖補助医療の登録データの解析から、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ため、追記しました。

引用文献：Saito, K. et al.：Human Reproduction 2019；(34)：1567-75

【この「使用上の注意改訂」の内容は、医薬品安全対策情報（DSU）No.307に掲載される予定です。】

- ・ 医薬品医療機器総合機構ホームページ（<https://www.pmda.go.jp/>）に最新の添付文書並びに DSU が掲載されます。
- ・ 最新の添付文書は弊社ホームページ（<https://www.mochida.co.jp/>）にてご覧いただけます。