2025年10月改訂（第13版）

日本標準商品分類番号　872473

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

DIVIGEL®1mg

剤形	ゲル剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1包（1.0g）中にエストラジオール1mg含有
一般名	和名：エストラジオール（JAN） 洋名：Estradiol（JAN）、estradiol（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2007年7月31日 薬価基準収載年月日：2007年9月21日 販売開始年月日：2007年11月20日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：オリオンファーマ・ジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	オリオンファーマ コールセンター 受付時間　平日9:00～17:30　TEL：0120-8686-37 （土・日・祝日並びに当社指定休業日を除く） ホームページ：https://www.orionpharma.co.jp/

本IFは2025年10月改訂（第9版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

®：登録商標

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，ＩＦと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け，ＩＦ記載様式，ＩＦ記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

ＩＦ記載要領 2008 以降，ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，ＩＦ記載要領 2018 が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

２．IF とは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたＩＦは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

ＩＦの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．IF の利用にあたって

電子媒体のＩＦは，ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが，ＩＦの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，ＩＦの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，ＩＦが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，ＩＦの使用にあたっては，最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「XII．参考資料」，「XIII．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．ＩＦは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　次

I. 概要に関する項目 ･･････････････････････････ 1
　１．開発の経緯 ･･････････････････････････ 1
　２．製品の治療学的特性 ･･････････････････ 1
　３．製品の製剤学的特性 ･･････････････････ 1
　４．適正使用に関して周知すべき特性 ･･････ 1
　５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 ･･･ 1
　６．ＲＭＰの概要 ･･････････････････････ 2

II. 名称に関する項目 ･･････････････････････ 3
　１．販売名 ･･････････････････････････････ 3
　２．一般名 ･･････････････････････････････ 3
　３．構造式又は示性式 ････････････････････ 3
　４．分子式及び分子量 ････････････････････ 3
　５．化学名（命名法）又は本質 ････････････ 3
　６．慣用名、別名、略号、記号番号 ････････ 3

III. 有効成分に関する項目 ････････････････ 4
　１．物理化学的性質 ･･････････････････････ 4
　２．有効成分の各種条件下における安定性 ･･･ 4
　３．有効成分の確認試験法、定量法 ････････ 4

IV. 製剤に関する項目 ･･････････････････････ 5
　１．剤形 ････････････････････････････････ 5
　２．製剤の組成 ･･････････････････････････ 5
　３．添付溶解液の組成及び容量 ････････････ 5
　４．力価 ････････････････････････････････ 5
　５．混入する可能性のある夾雑物 ･･････････ 5
　６．製剤の各種条件下における安定性 ･･････ 6
　７．調製法及び溶解後の安定性 ････････････ 6
　８．他剤との配合変化（物理化学的変化） ･･･ 6
　９．溶出性 ･･････････････････････････････ 6
　10. 容器・包装 ･･････････････････････････ 6
　11. 別途提供される資材類 ････････････････ 6
　12. その他 ･･････････････････････････････ 7

V. 治療に関する項目 ･･････････････････････ 8
　１．効能又は効果 ････････････････････････ 8
　２．効能又は効果に関連する注意 ･･････････ 8
　３．用法及び用量 ････････････････････････ 8
　４．用法及び用量に関連する注意 ･･････････ 9
　５．臨床成績 ････････････････････････････ 10

VI. 薬効薬理に関する項目 ･･････････････････ 15
　１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ･･･ 15
　２．薬理作用 ････････････････････････････ 15

VII. 薬物動態に関する項目 ･･････････････････ 17
　１．血中濃度の推移 ･･････････････････････ 17
　２．薬物速度論的パラメータ ･･････････････ 18
　３．母集団（ポピュレーション）解析 ･･････ 19
　４．吸収 ････････････････････････････････ 19
　５．分布 ････････････････････････････････ 20
　６．代謝 ････････････････････････････････ 20
　７．排泄 ････････････････････････････････ 22
　８．トランスポーターに関する情報 ････････ 23
　９．透析等による除去率 ･･････････････････ 23
　10. 特定の背景を有する患者 ･･････････････ 23
　11. その他 ･･････････････････････････････ 23

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ･･････ 24
　１．警告内容とその理由 ･･････････････････ 24
　２．禁忌内容とその理由 ･･････････････････ 24
　３．効能又は効果に関連する注意とその理由 ･･･ 25
　４．用法及び用量に関連する注意とその理由 ･･･ 25
　５．重要な基本的注意とその理由 ･･････････ 26
　６．特定の背景を有する患者に関する注意 ･･････ 27
　７．相互作用 ････････････････････････････ 29
　８．副作用 ･･････････････････････････････ 30
　９．臨床検査結果に及ぼす影響 ････････････ 34
　10. 過量投与 ････････････････････････････ 34
　11. 適用上の注意 ････････････････････････ 34
　12. その他の注意 ････････････････････････ 37

IX. 非臨床試験に関する項目 ･･････････････ 40
　１．薬理試験 ････････････････････････････ 40
　２．毒性試験 ････････････････････････････ 40

X. 管理的事項に関する項目 ････････････････ 42
　１．規制区分 ････････････････････････････ 42
　２．有効期間 ････････････････････････････ 42
　３．包装状態での貯法 ････････････････････ 42
　４．取扱い上の注意 ･･････････････････････ 42
　５．患者向け資材 ････････････････････････ 42
　６．同一成分・同効薬 ････････････････････ 42
　７．国際誕生年月日 ･･････････････････････ 42
　８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ･･････ 42
　９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 ･･････････ 43
　10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ･･････････････････････ 43
　11. 再審査期間 ･･････････････････････････ 43
　12. 投薬期間制限に関する情報 ････････････ 43
　13. 各種コード ･･････････････････････････ 43
　14. 保険給付上の注意 ････････････････････ 43

XI. 文献 ･･････････････････････････････････ 44
　１．引用文献 ････････････････････････････ 44
　２．その他の参考文献 ････････････････････ 45

XII. 参考資料 ･･････････････････････････････ 46
　１．主な外国での発売状況 ････････････････ 46
　２．海外における臨床支援情報 ････････････ 47

XIII. 備考 ･････････････････････････････････ 48
　１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 ･･････････ 48
　２．その他の関連資料 ････････････････････ 48

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

エストロゲン補充療法は、更年期障害の直接の原因に対する治療法であり、Hot flush（のぼせ、ほてり）や発汗等の血管運動神経症状に対して効果的な治療法である。

経皮吸収型のエストラジオール製剤は、経口剤と異なり肝臓の初回通過効果を受けずに血中のエストラジオール濃度を生理的レベルに近づけることができ、肝臓への負担、脂質代謝への影響が軽減される。

ディビゲル 1mg は、フィンランド国オリオン社（Orion Corporation ORION PHARMA）で開発された経皮吸収型のエストラジオール含有ゲル剤で、ゲル剤にすることにより、既存の経皮吸収製剤のもつメリットを維持し、かつ同等の有効性を有しながら、皮膚刺激性を低減させることを目的として開発された。ディビゲルは2024年10月現在、日本を含めて世界33ヵ国で承認され、その有効性は世界各国で広く検証されている。

ディビゲル 1mg の国内における臨床試験については、1998 年より第Ⅰ相臨床試験を開始し、2000 年から 2006 年にかけて、第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅲ相比較試験、長期投与試験を実施した。その結果、更年期障害における血管運動神経症状（Hot flush、発汗）の改善効果が認められたため、2007 年 7 月にディビゲル 1mg の製造販売承認を取得した。その後、使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2012 年 10 月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。2022 年 3 月に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効能又は効果が追加された。

２．製品の治療学的特性

(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）である。（「Ⅲ.有効成分に関する項目」を参照）
(2) 第Ⅲ相比較試験において、最終評価時の Hot flush 発現回数にて、エストラジオール貼付剤に対する非劣性が検証された。（「Ⅴ.5.臨床成績」の項参照）
(3) 1 回使い切りで、持ち運びが簡便な分包品である。
(4) 重大な副作用（頻度不明）としてアナフィラキシー、静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎があらわれることがある。（「Ⅷ.8.副作用」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

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）である。（「Ⅶ. 6. 代謝」の項参照）

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（1）和名

ディビゲル® 1 mg

（2）洋名

DIVIGEL® 1 mg

（3）名称の由来

Divine（神の、神聖な、神から授かった）と剤形を表す gel が由来である。

２．一般名

（1）和名（命名法）

エストラジオール（JAN）

（2）洋名（命名法）

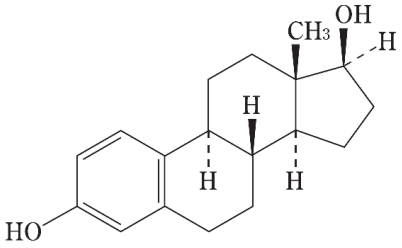
Estradiol（JAN）

estradiol（INN）

（3）ステム

卵胞ホルモン薬：estr

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{18}H_{24}O_2$

分子量：272.38

５．化学名（命名法）又は本質

Estra-1, 3, 5(10)-triene-3, 17β-diol

６．慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：PFJ-17

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（1）外観・性状

エストラジオールは白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

（2）溶解性

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（95）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。

（3）吸湿性

吸湿性である。

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：175～180℃

（5）酸塩基解離定数

該当資料なし

（6）分配係数

該当資料なし

（7）その他の主な示性値

旋光度：〔α〕$^{20}_{D}$：＋75～＋82°　（乾燥後、0.1g、1,4-ジオキサン、10mL、100mm）

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方外医薬品規格による

（1）硫酸第二鉄アンモニウムによる呈色反応

本品に硫酸を加えて溶かした試料溶液に硫化アンモニアウム試液を加えるとき、液は濃緑色となり、水を加えると赤色に変わる。

（2）紫外可視吸度測定法（波長 279~283nm）

（3）赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

3450cm^{-1}、1610cm^{-1}、1500cm^{-1}、1450cm^{-1}、1250cm^{-1}、1231cm^{-1}、1055cm^{-1}、819cm^{-1} 付近に吸収を認める。

定量法：日本薬局方外医薬品規格による

（1）吸光度測定法により定量する。

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（1）剤形の区別

ゲル剤

（2）製剤の外観及び性状

乳白色透明のゲル剤

（3）識別コード

該当しない

（4）製剤の物性

該当資料なし

（5）その他

該当しない

２．製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ディビゲル 1mg
有効成分	1 包（1.0g）中　エストラジオール 1mg
添加剤	エタノール、プロピレングリコール、カルボキシビニルポリマー、トリエタノールアミン

（2）電解質等の濃度

該当しない

（3）熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

17α-エストラジオール、エストロン

６．製剤の各種条件下における安定性

試験	温湿度保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃60％RH	アルミラミネート分包/紙箱	0，3，6，9，12，18，24，36 箇月	規格内
加速試験	40℃75％RH	アルミラミネート分包/紙箱	0，3，6 箇月	規格内
苛酷試験	60℃	アルミラミネート分包/紙箱	0，1，2 箇月	規格内
	－20℃以下	アルミラミネート分包/紙箱	0，1，2 箇月	規格内
	25℃ 白色蛍光灯照射後、近紫外蛍光灯を照射	透明ガラス瓶（密栓）むき出し品	白色蛍光灯 ：120 万 lux・hr 近紫外蛍光灯 ：200W・h/m^2	規格内

測定項目：性状、確認試験、粘度、pH、純度試験、放出試験、定量法

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

該当しない

10．容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

分包品：1.0g×91 包

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アルミラミネート：PE、金属

11．別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

注意事項：火気厳禁、引火性固体、危険等級Ⅲエタノール

Ⅴ．治療に関する項目

１．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

２．効能又は効果に関連する注意

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〉
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ので、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。［15.1.10、15.1.11 参照］

［解説］
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る。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たが、多くの臨床試験で採卵数は同程度であった。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記載した。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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）〉
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 400cm^2 の範囲に塗布する。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉
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 400cm^2 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。

〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉
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 400cm^2 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈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）〉
国内第Ⅱ相用量設定試験において、プラセボ群、1.0g 群、1.5g 群が設定され、有効性及び安全性の検討が行われた。

その結果、有効性においては、主要評価項目である最終評価時の Hot flush 発現回数は、プラセボ群と比較して、1.0g 群、1.5g 群いずれも有意差が認められた。Hot flush 発現回数の変化量については、1.0g 群より 1.5g 群の方が大きい結果が得られたが、プラセボ群との Hot flush 発現回数の差及び最終評価時の Hot flush 発現回数から判断して、1.0g/日群も臨床上において有効であるものと考察した。
また、安全性については、出血症状（性器出血）を含む副作用の発現割合に関して 3 群間に有意差は認められなかった（p＝0.257、Fisher 直接確率計算法、以下同様）。副作用を全身症状及び塗布部位の症状に分けて同様の解析を行った結果、それぞれ 3 群間に有意差は認められなかった（p＝0.264 及び p＝0.728）。
以上より、1.0g 群及び 1.5g 群は同様の安全性を有するものと考えられた。
HRT 製剤については、FDA の臨床評価ガイダンス（1995 年）において副作用発現リスクを勘案してより低用量での開発が望ましいとの指針が示されている状況を踏まえて、本剤の至適用量を 1 日 1.0g とした。
（「Ⅴ. 5.（3）用量反応探索試験」の項参照）

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉
生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査では、6%（10/172 名）の産婦人科医が本剤を含む E2 ゲル剤を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。主な使用法として、「通常、成人に対しディビゲル 1 mg（エストラジオールとして 1 mg 含有）1 包（1.0 g）を 1 日 1 回左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、約 400 cm^2 の範囲に塗布する」が挙げられている。また、この用量は、国内の診療ガイドラインで推奨されている用量と一致する。
国内の診療ガイドラインに記載されているような卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤の併用投与による周期調整では、一般的な月経周期である 28 日前後が 1 周期になるよう使用されていると考えることから、国内の診療ガイドラインに記載があるように投与期間は 21～28 日間とし、本剤投与の後半 12～14 日間黄体ホルモン剤を併用することとした。

〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉
生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査では、10%（17/173 名）の産婦人科医等が本剤を使用していた。本剤が主に 1 回 2～4 包（エストラジオールとして 2～4 mg）を 1 日 2 回で使用されている実態が確認できたことから、当該用法・用量は、本剤の有効かつ安全な用法・用量として国内で既に確立したものであるため、1 回 2～4 包（エストラジオールとして 2～4 mg）を 1 日 2 回と設定した。

4．用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意
〈効能共通〉
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。
〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉
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。

［解説］
7.1 本剤には低用量製剤がないため記載した。
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 ヵ月、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る。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 週以降の投与の要否については、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、記載した。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 週までであった。

５．臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当しない

（2）臨床薬理試験

1）単回塗布試験 [1)]

閉経後日本人女性 8 例にディビゲル 1mg の 0.5g、1.0g 及び 1.5g を単回塗布した。自覚症状として頭痛、下腹部痛、嘔気、帯下、頭頸部痛、咳・鼻汁等の症状が認められたが、咳・鼻汁を除きいずれの症状も軽度で無処置にて消失した。これらの症状はエストロゲンの生理作用の範疇を超えるものではなかった。また、臨床検査所見に影響は認められず、皮膚刺激性も認められなかった。

注）本剤の承認されている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）の用法・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 400cm^2 の範囲に塗布する。

2）反復塗布試験 [2)]

閉経後日本人女性 10 例にディビゲル 1mg の 0.5、1.0 及び 1.5g を 1 日 1 回 14 日間反復塗布した。重篤な有害事象は発生しなかった。自他覚症状については、塗布部位のほてり、下腹部痛、頭痛、胃不快感、腰痛、帯下、乳房痛等エストロゲンの生理作用に起因した症状が認められた。生理学的検査、心電図及び皮膚所見においてディビゲル 1mg に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。臨床検査値についても、ディビゲル 1mg に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。

注）本剤の承認されている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）の用法・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 400cm^2 の範囲に塗布する。

3）皮膚安全性試験（パッチテスト）[3)]

20～63 歳の更年期症状を有しない健康な日本人女性 20 人を対象にして、ディビゲル 1mg 及びディビゲル 1mg の基剤の安全性を検討するためにオープンパッチテストを実施した。ディビゲル 1mg 及び基剤（約 50mg ずつ塗布）の塗布前ならびに塗布 1 週間後に皮膚症状の観察を行い、また塗布 24 時間後に塗布部位を清拭し、清拭後 30 分、24 時間に皮膚症状を観察し判定を行った。皮膚症状では、塗布 30 分後に 3 例でディビゲル 1mg 及び基剤の塗布部位に軽い紅斑が認められたが、いずれも製剤中のアルコールによる一過性のものであった。また、観察期間を通して皮膚症状に異常は見られず、判定内容も全て陰性であった。皮膚刺激指数は、ディビゲル 1mg 及び基剤のいずれも 0.0 であった。

注）本剤の承認されている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）の用法・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 400cm^2 の範囲に塗布する。

(3) 用量反応探索試験

国内第Ⅱ相用量設定試験（PFJ17-P2-01）[4)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者を対象にプラセボを対照としてディビゲル 1mg の 1.0g 及び 1.5g の有効性及び安全性について検討し至適用量を設定する</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、二重盲検、無作為化、3 群間並行比較試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>更年期障害又は卵巣欠落症状を有する 37～59 歳の患者（日本人）155 例</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>Hot flush が継続的に認められ、1 日発現回数がほぼ 6 回以上で Hot flush の程度が中等度、高度であることが見込める患者
なお、Hot flush の選択基準は、「FDA の臨床評価ガイダンス」に準じた。</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>1） エストロゲン依存性癌（例えば乳癌、性器癌）を合併または疑いのある患者、あるいはその既往を有する患者
2） 静脈血栓症、血栓塞栓症を合併している患者あるいはその既往のある患者
3） 良性乳房腫瘍、下垂体腫瘍を合併または疑いのある患者
4） 治療を要する子宮筋腫、乳腺症、子宮内膜症を合併している患者</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>ディビゲル 1mg（1 包 1.0g または 1.5g）またはプラセボ（1 包 1.0g）を 1 日 1 回大腿部の約 20cm 四方の面積に 8 週間塗布した。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>最終評価時における Hot flush 発現回数</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>有効性：
プラセボ群とディビゲル 1mg の 1.0g 群及び 1.5g 群の最終評価時の Hot flush 発現回数における解析結果は、表に示す通りであり、プラセボ群と比較して 1.0g 群、1.5g 群のいずれも有意な差が認められた（Dunnett の多重比較、p＝0.010、p＜0.001）。

表　最終評価時の Hot flush 発現回数における解析結果
<table>
<tr><td>項目</td><td>プラセボ群</td><td>1.0g 群</td><td>1.5g 群</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>50</td><td>44</td><td>44</td></tr>
<tr><td>共分散分析により算出された調整済み平均値±標準誤差</td><td>3.13±0.35 回</td><td>1.70±0.37 回
（p＝0.010）</td><td>1.30±0.37 回
（p＜0.001）</td></tr>
</table>
（Dunnett の多重比較）
安全性：
151 例（プラセボ群 53 例、ディビゲル 1mg の 1.0g 群 48 例、1.5g 群 50 例）を評価対象とした。副作用発現頻度は、ディビゲル 1mg の 1.0g 群で 37.5%（18/48 例）であった。そのうち塗布部位での副作用発現率は 12.5%（6/48 例）であった。主な副作用は、乳房うっ滞 6.3%（3/48 例）、頭痛、乳房不快感及び子宮出血がいずれも 4.2%（2/48 例）であった。
副作用の発現に関して、全身症状・塗布部位別の集計で、いずれも 3 群間に有意な差は認められなかった。死亡、未知、重篤または重度の有害事象及び有害事象による中止・脱落例は認められなかった。

以上の結果より、副作用発現リスクを勘案してより低用量での開発が望まれること、また海外での使用実績も 1.0g を中心用量としていることから、本邦におけるディビゲル 1mg の至適用量は 1.0g であると判断した。</td></tr>
</table>

注）本剤の承認されている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）の用法・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 400cm^2 の範囲に塗布する。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

国内第Ⅲ相比較試験（PFJ17-P3-01）[5)]

目的	更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者を対象に、エストラジオール貼付剤を対照薬とし、ディビゲル 1mg の有効性における非劣性及び安全性における優越性を検証する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、2 群間並行比較試験
対象	更年期障害又は卵巣欠落症状を有する 35～59 歳の患者（日本人）215 例
主な選択基準	Hot flush が継続的に認められ、1 日発現回数がほぼ 6 回以上で Hot flush の程度が中等度、高度であることが見込める患者 なお、Hot flush の選択基準は、「FDA の臨床評価ガイダンス」に準じた。
主な除外基準	1） エストロゲン依存性癌（例えば乳癌、性器癌）を合併または疑いのある患者 2） 静脈性血栓症、血栓塞栓症を合併している患者あるいはその既往歴のある患者 3） 動脈性の血栓塞栓疾患（例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中）またはその既往歴のある患者 4） 良性乳房腫瘍、下垂体腫瘍を合併または疑いのある患者 5） 治療を要する子宮筋腫、乳腺症、子宮内膜症を合併している患者
試験方法	塗布期間は 8 週間で、ディビゲル 1mg（1 包 1.0g）を 1 日 1 回大腿部の約 20cm 四方の面積に連日塗布し、エストラジオール貼付剤は下腹部または臀部に貼付し、2 日に 1 回貼り替え連日貼付した。
主要評価項目	有効性： 最終評価時における Hot flush 発現回数 安全性： 投与部位の皮膚刺激性反応
副次評価項目	有効性： 経時的な Hot flush 発現回数 安全性： 有害事象及び副作用の発現状況
結果	有効性： 〈主要評価項目〉 最終評価時の Hot flush 発現回数（調整済み平均値±標準誤差）は、ディビゲル群で 1.06±0.16 回/日、エストラジオール貼付剤群で 0.79±0.16 回/日であり、両側 95%信頼区間の上限値（0.71 回/日）が非劣性マージンΔ＝1.0 回/日を下回ったことから、ディビゲル群がエストラジオール貼付剤群に劣らないことが示された。 〈副次評価項目〉 ディビゲル群における観察期終了時、塗布 4、8 週後における Hot flush 発現回数は、それぞれ 8.32±3.02、2.42±2.15 及び 1.05±1.56 回/日であった。 安全性： 〈主要評価項目〉 212 例（ディビゲル群：106 例、エストラジオール貼付剤群：106 例）を評価対象とした。皮膚刺激性反応の副作用の発現頻度は、表の通りであり、エストラジオール貼付剤群に比べディビゲル群が有意に低かった（p=0.011）。

表　皮膚刺激性の評価結果

	対象症例数	発現頻度（件数）	発現頻度（例数（割合））	発現割合の両側95%信頼区間	Fisher 直接確率計算法
ディビゲル 1mg	106	24	19（17.9）	11.2～26.6	p=0.011
エストラジオール貼付剤	106	65	36（34.0）	25.0～43.8	

〈副次評価項目〉

ディビゲル群の副作用発現頻度は 55.7%（59/106 例）であった。主な副作用は、子宮出血 20.8%（22/106 例）、性器分泌物 17.9%（19/106 例）、乳房不快感 10.4%（11/106 例）、そう痒 9.4%（10/106 例）、紅斑 6.6%（7/106 例）、下腹部痛、子宮内膜肥厚及び乳頭痛はいずれも 3.8%（4/106 例）であった。

以上の結果、ディビゲル 1mg の 1.0g 塗布において、対照薬に対する有効性（最終評価時における Hot flush 発現回数）における非劣性が、また、安全性（使用部位の皮膚刺激性反応）における優越性が検証された。

2）安全性試験

国内第Ⅲ相長期投与試験（PFJ17-P3-02）[6)]

目的	更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者にディビゲル 1mg を 1 日 1 回 52 週間塗布したときの安全性及び有効性を検討する
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	更年期障害又は卵巣欠落症状を有する 36～64 歳の患者（日本人）98 例
主な選択基準	投与開始直前 1 週間（観察期間中）の 4 日以上で Hot flush の 1 日発現回数が 1 回以上見込める患者
主な除外基準	1）乳癌、子宮内膜癌を合併または疑いのある患者、あるいはその既往のある患者 2）静脈性血栓症、血栓塞栓症を合併している患者、あるいはその既往のある患者 3）動脈性の血栓塞栓疾患（例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中）またはその既往歴のある患者 4）良性乳房腫瘍、下垂体腫瘍を合併または疑いのある患者 5）治療を要する子宮筋腫、乳腺症、子宮内膜症を合併している患者
試験方法	ディビゲル 1mg（1 包 1.0g）を 1 日 1 回大腿部の約 20cm 四方の面積に 52 週間、連日塗布した。子宮残存例については、治験薬塗布期間中に酢酸メドロキシプロゲステロン（1 日 1 回 5mg を原則とした）を併用した。
主要評価項目	安全性： 副作用
副次評価項目	有効性： 28 週時ならびに最終評価時における Hot flush 発現回数
結果	有効性： 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/日であった。塗布 8 週後において Hot flush 発現回数は 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た。 安全性： 本剤の副作用発現頻度は、73.5%（72/98 例）であった。そのうち塗布部位での副作用

	発現率は 24.5%（24/98 例）、それ以外の症状が 67.3%（66/98 例）であった。主な副作用は、子宮出血 42.9%（42/98 例）、乳房不快感 21.4%（21/98 例）、紅斑 17.3%（17/98 例）、乳房痛、乳頭痛、性器分泌物の増加及びそう痒感がいずれも 7.1%（7/98 例）、下腹部痛 6.1%（6/98 例）、刺激感 5.1%（5/98 例）であった。

重要な基本的注意（一部抜粋）

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］

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査

○ 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）

本調査に登録された 397 例のうち、投与実績なし 2 例及び再調査未完了 10 例を除く 385 例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例のうち投与後の有効性が評価された 340 例を有効性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例 385 例において、19 例に 23 件の副作用が認められ、副作用発現症例率は 4.9%（19 例/385 例）であった。重篤な副作用は認められなかった。

有効性解析対象症例 340 例において、総合臨床効果の有効率は 70.9%であった。有効性評価時点が 52 週以上の症例における有効率は 88.1%であり、長期使用においても有効性が維持されていると考えられた。

以上から、本剤の安定性及び有効性について、現時点において特段の対応が必要となるような問題点は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

卵胞ホルモン剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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（Hot flush 及び発汗）

更年期あるいは卵巣摘出による卵巣機能の急激な低下に伴ったエストロゲンの分泌低下によって、全身の組織及び機能の種々の病的変化（更年期障害）が生じる。更年期障害の代表的な症状に、Hot flush（のぼせ、ほてり）、発汗などの血管運動神経症状及び泌尿生殖器の萎縮症状があり、直接の原因に対する治療法であるホルモン補充療法が最も効果的で、治療の早期から症状の改善が見られる。ディビゲル 1mg は、経皮投与によりエストラジオールを直接全身循環系に到達させることによって血清中エストラジオール濃度を維持させ、これらの症状を軽減させる。

2) 生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

エストラジオール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、エストラジオール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。

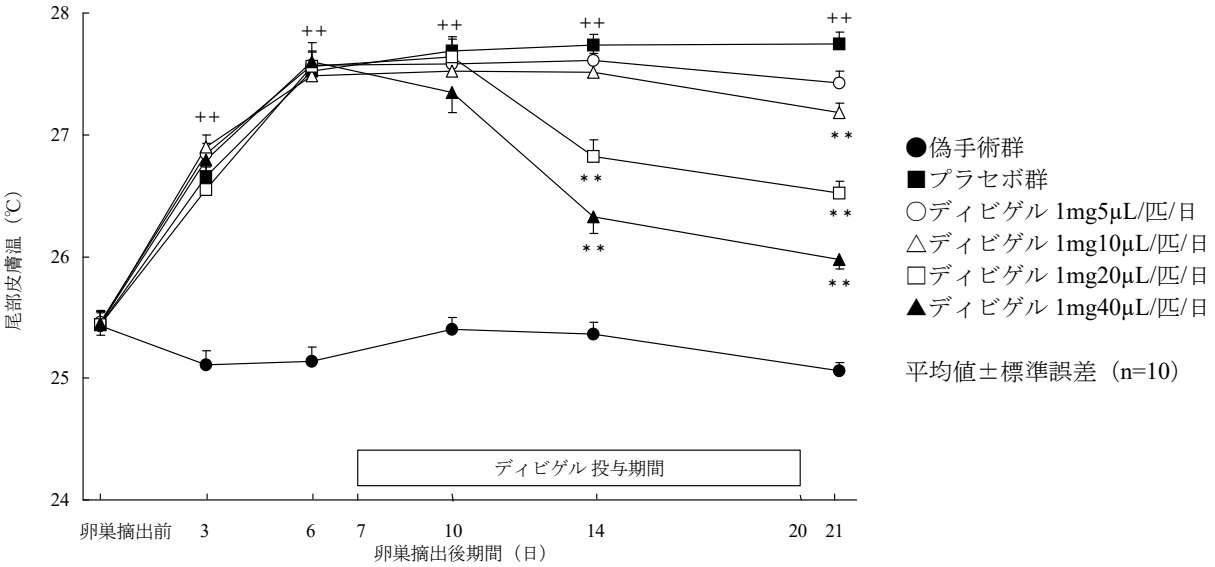
3) 凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期

ホルモン補充周期において、エストラジオール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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績 [7)]

1) 血管運動神経症状に対する作用（ラット）

エストロゲン欠乏モデルである卵巣摘出ラットの尾部皮膚温は、偽手術群と比較してプラセボ群では卵巣摘出後 3 日目より有意に上昇し、21 日目まで持続した。ディビゲル 1mg（5～40μL：エストラジオールとして 4.7～37.5μg）を卵巣摘出後 7 日目より 14 日間連続経皮投与したところ、卵巣摘出による尾部皮膚温の上昇を用量に依存して抑制することが確認された。



++：P<0.01, vs 偽手術（Welch 法）

**：P<0.01, vs プラセボ（Dunnett の多重比較検定）

2）生殖器に対するエストロゲン作用（ラット）

エストロゲン欠乏モデルである卵巣摘出ラットにディビゲル 1mg（5～40μL：エストラジオールとして 4.7～37.5μg）を卵巣摘出後 7 日目より 14 日間連続経皮投与したところ、卵巣摘出による子宮重量の低下を用量に依存して抑制することが確認された。また、ディビゲル 1mg 投与により発情期の持続が観察された。

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度 [5),8),9)]

更年期障害治療における有効血清中エストラジオール濃度は、文献情報より 30～60pg/mL と推察されている。

第Ⅲ相比較試験において、更年期障害及び卵巣欠落症状を有する日本人女性 102 例にディビゲル 1mg（1 包 1.0g）を 1 日 1 回反復塗布したとき、血清中エストラジオール濃度は推定される有効血清中濃度に達していた。

第Ⅲ相比較試験における血清中エストラジオール濃度（102 例）

	塗布開始時	塗布 4 週後	塗布 8 週後
血清中エストラジオール濃度（pg/mL）	13.9±22.2	77.4±77.5	64.3±49.5

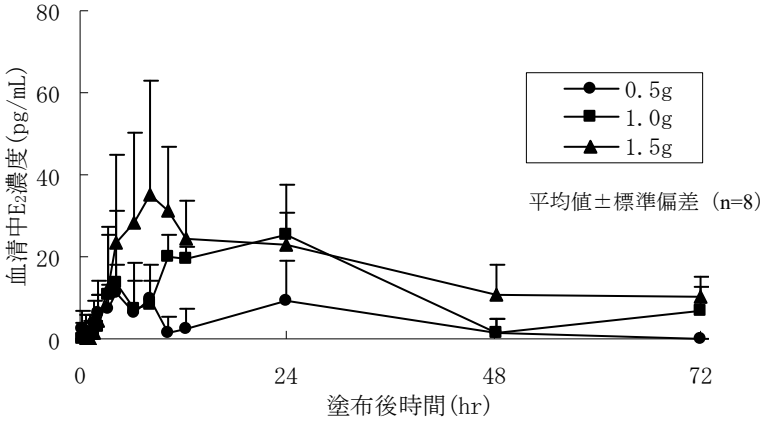
（平均値±標準偏差）

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1）単回塗布試験 [1)]

閉経後日本人女性 8 例にディビゲル 1mg の 0.5g、1.0g 及び 1.5g を大腿部の約 20cm 四方に単回塗布したとき Cmax 及び $AUC_{0\text{-}72}$ は塗布量に相関した増加が認められた。

単回塗布時の血清中エストラジオール濃度推移及び薬物動態パラメータ



薬物動態パラメータ	0.5g 塗布	1.0g 塗布	1.5g 塗布
Tmax（hr）	9.5±9.1	12.9±9.6	13.8±8.7
Cmax（pg/mL）	17.2±5.8	31.6±12.8	41.9±27.4
$AUC_{0\text{-}72}$（pg・hr/mL）	286.5±169.1	798.7±303.2	1190.0±384.9
$T_{1/2}$（hr）	－	47.0±16.7*	56.3±30.0

－：全例において消失相が観察されていないため、評価できなかった。
*　：n=5

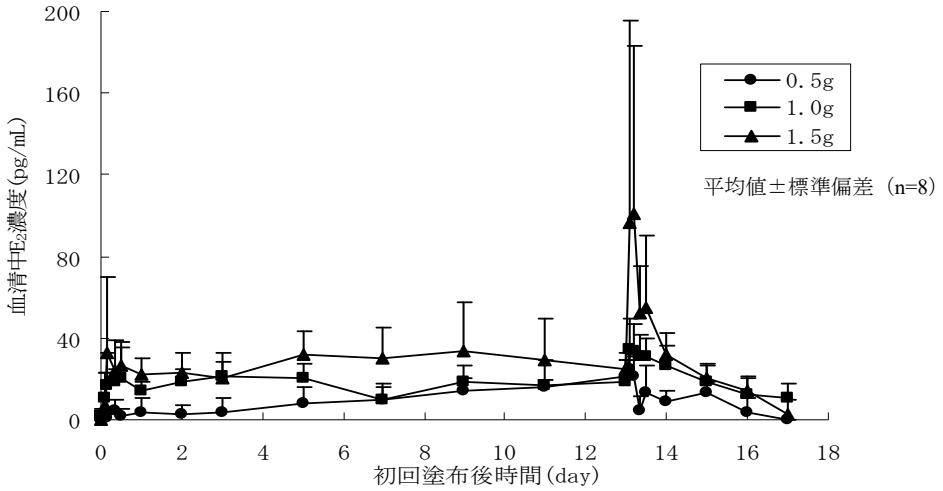
注）本剤の承認されている更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）の用法・用量

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 400cm^2 の範囲に塗布する。

2）反復塗布試験[2)]

閉経後日本人女性 10 例にディビゲル 1mg の 0.5g、1.0g 及び 1.5g を大腿部の約 20cm 四方 1 日 1 回 14 日間反復塗布した。血清中エストラジオール濃度は 3 日から 5 日で定常状態に達するものと推定された。最終塗布後の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は塗布量に相関した増加が認められ、平均血清中濃度は、それぞれの塗布量で 12.4±7.0、29.7±7.3 及び 55.0±33.1pg/mL であった。また、最終塗布後 24 時間値はそれぞれ 8.4±6.1、26.4±9.6 及び 31.8±10.9pg/mL であった。初回塗布後と最終塗布後のトラフ値の比較により求めた蓄積係数は 1.0g 塗布で 2.0、1.5g 塗布で 1.6 であった。

反復塗布時の血清中エストラジオール濃度推移及び薬物動態パラメータ



薬物動態パラメータ	0.5g 塗布	1.0g 塗布	1.5g 塗布
Tmax（hr）	3.6±3.2	10.0±8.4	4.0±3.0
Cmax（pg/mL）	27.2±8.9	40.5±12.6	108.7±93.6
$AUC_{0\text{-}24}$（pg・hr/mL）	298.3±167.4	712.6±174.5	1321.0±795.3
$AUC_{0\text{-}96}$（pg・hr/mL）	800.7±452.0	1870.9±557.7	2557.6±1129.5
$T_{1/2}$（hr）	－	70.1±24.7	49.7±26.6

－：全例において消失相が観察されていないため、評価できなかった。

注）本剤の承認されている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）の用法・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 400cm^2 の範囲に塗布する。

（3）中毒域

該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響

該当資料なし

２．薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス
該当資料なし

(5) 分布容積
該当資料なし

(6) その他
該当しない

3．母集団（ポピュレーション）解析
(1) 解析方法
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4．吸収
バイオアベイラビリティ[10),11)]

生物学的利用率について、既報のエストラジオールの単回静脈内投与あるいは貼付剤使用時の試験結果との比較により、ディビゲル 1mg は塗布量の 5%程度がエストラジオールとして全身循環系へ移行するものと推定された。

＜参考＞　ラットにおける正常皮膚及び損傷皮膚における吸収率

雌性ラットに ^{3}H-エストラジオールゲル剤（エストラジオールとして 17.4μg/body）を正常皮膚に単回投与したときの吸収率に対して、角層を除去した損傷皮膚に単回投与したときの吸収率は約 1.8 倍であった[12)]。

腸肝循環

「Ⅶ. 6.代謝」の項参照

５．分布

（1）血液－脳関門通過性

該当資料なし

（2）血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

妊娠動物にエストラジオールを投与したとき、出生児に生殖器系臓器の異常などが報告されていることから、胎盤、胎児への移行性が推定される。また、エストラジオールは胎盤を通過するので、妊娠時の投与はさけるべきとの報告がある[12)]。

（3）乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞

微量ではあるが、エストラジオールは乳汁中へ移行するとの報告がある[12)]。

（4）髄液への移行性

該当資料なし

（5）その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞

雌性ラットに ^{3}H-エストラジオールゲル剤（エストラジオールとして 17.4μg/body）を単回投与したときの全身オートラジオグラフィーの結果から、投与部位に最も高い放射能が認められ、肝臓、小腸内容物、膀胱尿に放射能が認められた[13)]。

（6）血漿蛋白結合率

該当資料なし

＜参考＞

エストラジオールの血漿蛋白結合率は、98.1～98.7%であり、SHBG（性ホルモン結合グロブリン）及びアルブミンに結合していることの報告がある[14),15)]。

６．代謝

（1）代謝部位及び代謝経路

1）皮膚での代謝[16)]

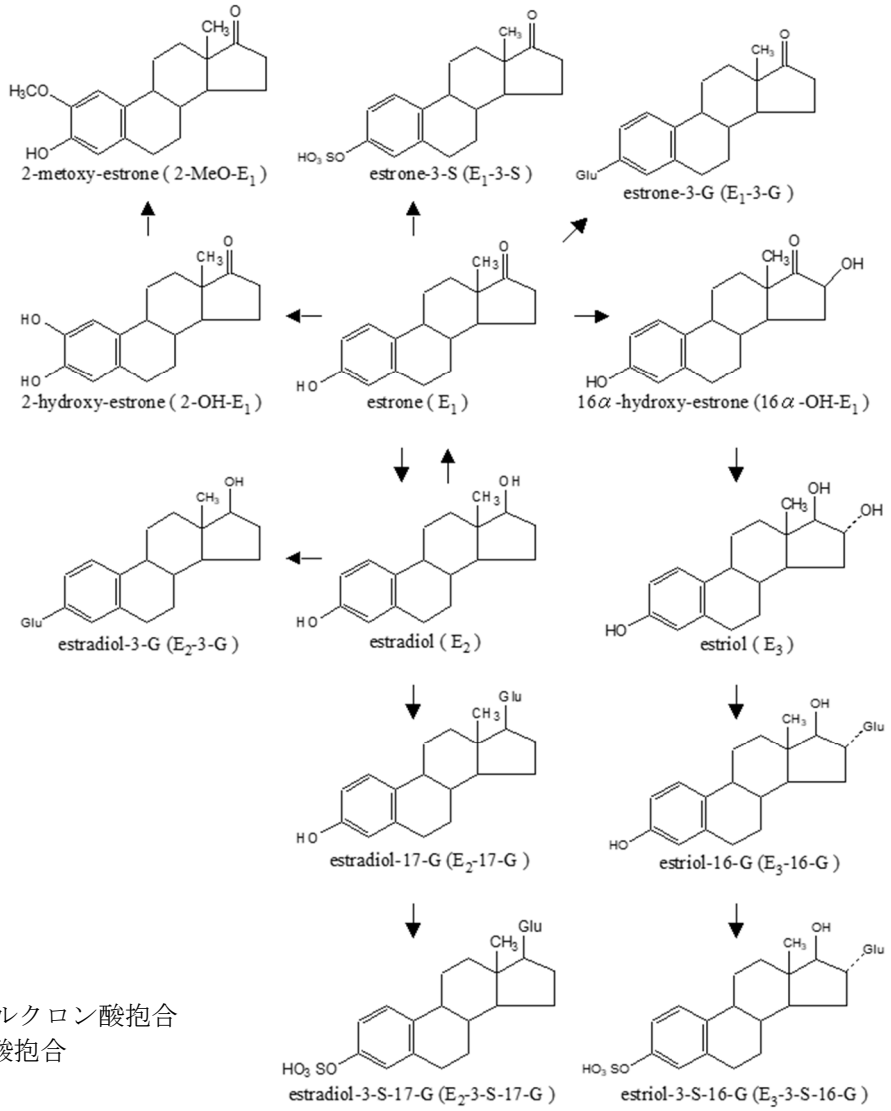
ヘアレスラットの皮膚ホモジネートとエストラジオールをインキュベートし、高速液体クロマトグラフィで分析した結果、エストロンが主代謝物であることの報告がある。

2）肝臓及び腎臓での代謝[17)]

エストラジオール（E_2）はエストロン（E_1）へ主に肝臓で可逆的に変換される。その後、E_1 は 16α-hydroxy-E_1 を経由し、エストリオール（E_3）から E_3-16-グルクロン酸抱合体となる経路（一部は E_3-3-硫酸-16-グルクロン酸抱合体に代謝される）、2-hydroxy-E_1 を介して 2-methoxy-E_1 に至る経路、ならびに E_1 から E_1-3-硫酸抱合体に至る 3 経路に主として分かれる。血中では主に E_1-3-硫酸抱合体として存在し、排泄では肝臓において E_3 から E_3-16-グルクロン酸抱合体となり尿中へ排泄される経路が主要と考えられる。一方、

E_1への変換を受けなかったE_2は腎臓においてE_2-17-グルクロン酸抱合体へと代謝され、一部は尿中に排泄され、残りは再び血中に戻り、肝臓において E_2-3-硫酸-17-グルクロン酸抱合体に代謝される。E_3-3-硫酸-16-グルクロン酸抱合体及び E_2-3-硫酸-17-グルクロン酸抱合体は胆汁中に排泄された後、腸管で加水分解、再抱合を受け E_1-3-グルクロン酸抱合体または E_2-3-グルクロン酸抱合体となり一部は再吸収後腸肝循環する。

エストラジオールの推定代謝経路



G：グルクロン酸抱合
S：硫酸抱合

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率 [18)]

エストラジオールは主に薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP3A4）で代謝されることが報告されていることから、薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP3A4）を誘導または阻害する薬物とディビゲル 1mg を併用する場合には、薬物動態学的薬物相互作用に注意して使用する必要があるものと考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

経皮投与であるため肝臓での初回通過効果は受けない。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率[19)]

主な代謝物はエストロン及びエストリオールである。それぞれの活性については以下の報告がある。

卵巣摘出ラットの腟上皮角化を指標として、エストラジオールの力価をエストロン及びエストリオールと比較した。皮下投与での最小発情量（腟上皮の角化）において、エストラジオールが最も力価が高く、続いてエストロン、エストリオールの順であった。

各エストロゲンの最小発情量（μg）

エストロン	0.5
エストラジオール	0.25
エストリオール	5

7．排泄

(1) 排泄部位及び経路

グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として尿中及び胆汁中に排泄される。胆汁中に排泄されたものは腸管で加水分解、再抱合を受け、一部は再吸収後腸肝循環する。

(2) 排泄率

1) 単回塗布試験[1)]

閉経後日本人女性 8 例にディビゲル 1mg の 0.5g、1.0g 及び 1.5g を大腿部の約 20cm 四方に単回塗布したときのエストロン（E_1）、エストラジオール（E_2）及びエストリオール（E_3）の尿中総排泄量（総＜非抱合型＋抱合型＞E_1、総 E_2 及び総 E_3）から、総 E_1 及び総 E_3 の排泄量を E_2 に換算して、24 時間間隔での総 E_2 としての総排泄量を求めた。尿中累積排泄率は塗布量に依存せず塗布量の 2.18～2.31％とほぼ一定の値を示した。

注）本剤の承認されている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）の用法・用量

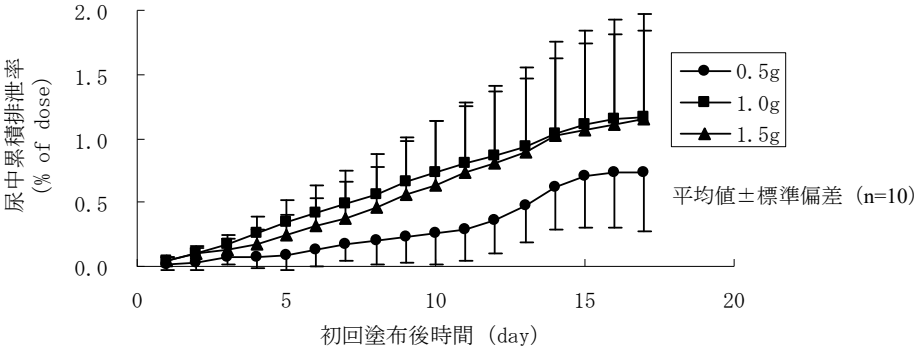
通常、成人に対しディビゲル 1mg（エストラジオールとして 1mg 含有）1 包（1.0g）を 1 日 1 回左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、約 400cm^2 の範囲に塗布する。

2）反復塗布試験[2)]

閉経後日本人女性 10 例にディビゲル 1mg の 0.5g、1.0g 及び 1.5g を大腿部の約 20cm 四方に 1 日 1 回 14 日間反復塗布した。

尿中累積排泄率は、塗布回数に応じて直線的に変化し、排泄速度は一定であることが推測された。尿中累積排泄率は塗布量に依存せず、塗布量の 0.736～1.165％とほぼ一定であった。

反復塗布時の尿中累積排泄率



注）本剤の承認されている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）の用法・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 400cm^2 の範囲に塗布する。

（3）排泄速度

該当資料なし

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10．特定の背景を有する患者

該当資料なし

11．その他

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

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化を促すことがある。］［8.3 参照］

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[20]。］［8.3 参照］

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］

2.4 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。］［11.1.2 参照］

2.5 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［15.1.4、15.1.5 参照］

2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.7 授乳婦［9.6 参照］

2.8 重篤な肝障害のある患者［9.3.1 参照］

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化を促すことがある。］［8.3 参照］

2.10 ポルフィリン症で急性発作の既往歴のある患者［発作を誘発する可能性があるとの報告がある。］

〈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］

［解説］

2.1 外国の製品概要及び類薬の使用上の注意を参考に記載した。卵胞ホルモン剤共通の注意事項である。エストロゲン依存性悪性腫瘍においては卵胞ホルモン投与により腫瘍を増殖させるおそれがある。

2.2 外国の製品概要及び類薬の使用上の注意を参考に記載した。卵胞ホルモン剤共通の注意事項である。無作為化臨床試験において乳癌の既往歴のある女性において乳癌再発のリスク増加が示されている。

2.3 卵胞ホルモン剤（黄体ホルモンとの配合剤は除く）のうち更年期障害、閉経後骨粗鬆症または閉経後の末期乳癌の効能効果を有する製剤共通の注意事項である。子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合があり、細胞異型を伴う場合は卵胞ホルモン剤投与により子宮内膜癌を発症するおそれがある。

2.4 外国の製品概要及び類薬の使用上の注意を参考に記載した。卵胞ホルモン剤共通の注意事項である。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。

2.5 外国の製品概要及び類薬の使用上の注意を参考に記載した。卵胞ホルモン剤共通の注意事項である。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。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では、脳卒中（主として脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群に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。［「Ⅷ.12.その他の注意」の項参照］

2.6 一般的な注意として記載した。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を再投与した場合、

過敏症状が発現する可能性があるので使用しないこと。

2.7 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、児の成長後腟上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。卵胞ホルモン剤を妊娠動物に投与した場合、児の成長後、腟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、児の成長後腟上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。

2.8 外国の製品概要及び類薬の使用上の注意を参考に記載した。重篤な肝障害のある患者では代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、本剤使用により症状が増悪することがある。

2.9 外国の製品概要及び類薬の使用上の注意を参考に記載した。出血が子宮内膜癌による場合は、本剤使用により癌の悪化あるいは顕在化を促すことがある。

2.10 外国の製品概要及び類薬の使用上の注意を参考に記載した。

2.11 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）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。

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た。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4. 用法及び用量に関連する注意」の参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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]

〈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）〉

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 参照]

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]

〈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 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。

[解説]

8.1 類薬の使用上の注意を参考に記載した。術前又は長期臥床状態の患者では血栓が形成されやすく、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。

8.2 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に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[21)]。また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[22)]。

8.3 外国の製品概要及び類薬の使用上の注意を参考に記載した。
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、患者の危険因子について確認するとともに、使用期間中は定期的に血圧、乳房検診ならびに婦人科検診を行うなど、有害事象の発現に注意すること。

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要否を慎重に判断する必要がある。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

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］

9.1.5 糖尿病患者

十分管理を行いながら使用すること。耐糖能を低下させるおそれがある。

9.1.6 片頭痛、てんかんのある患者

観察を十分に行うこと。症状を悪化させることがある。

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］

9.1.8 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。

［解説］

9.1.1 類薬の使用上の注意を参考に記載した。子宮筋腫は卵胞ホルモン依存性の良性腫瘍であり、子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。

9.1.2 類薬の使用上の注意を参考に記載した。子宮内膜は卵胞ホルモンにより増殖することから、子宮内膜症のある患者においては症状が増悪するおそれがある。

9.1.3 類薬の使用上の注意を参考に記載した。HRT 使用による乳癌発生の相対的リスクは大規模疫学調査（51 文献の再解析結果）[23] では 1.35 倍（95%信頼区間：1.21～1.49）、英国の大規模観察研究 MWS（Million Women's Study）の疫学調査では 1.30 倍（95%信頼区間：1.21～1.40）である [22]。

9.1.4 類薬の使用上の注意を参考に記載した。体液貯留により、高血圧、心疾患、腎疾患を悪化させるおそれがある。

9.1.5 類薬の使用上の注意を参考に記載した。耐糖能を低下させるおそれがあるため、十分な管理が必要である。

9.1.6 類薬の使用上の注意を参考に記載した。片頭痛、てんかんの症状を悪化させることがあるので十分な観察が必要である。

9.1.7 類薬の使用上の注意を参考に記載した。術前又は長期臥床状態の患者では血栓が形成されやすく、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。

9.1.8 類薬の使用上の注意を参考に記載した。全身性エリテマトーデスの症状を悪化させることがあるので十分な観察が必要である。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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］

［解説］

類薬の使用上の注意を参考に記載した。体液貯留により腎疾患を悪化させるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

使用しないこと。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。［2.8 参照］

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

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。肝障害を悪化させるおそれがある。

［解説］

9.3.2 類薬の使用上の注意を参考に記載した。肝障害を悪化させることがあるので、定期的に肝機能検査を実施するなど十分な観察が必要である。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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 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。[2.11 参照]

〈効能共通〉

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）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。

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、腟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、児の成長後腟上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。

[解説]

9.5.1 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いた。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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、児の成長後腟上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。[2.7 参照]

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に使用すること。一般に生理機能が低下している。

[解説]

一般に、高齢者では、肝機能、腎機能等の生理機能が低下していることが多く、副作用も発現しやすいといわれている。したがって、高齢者への本剤投与においては慎重に投与する等の配慮が必要である。

7．相互作用

10. 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。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 　エファビレンツ 　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。

［解説］

外国の製品概要及び類薬の使用上の注意を参考に記載した。

８．副作用

11. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **アナフィラキシー**（頻度不明）

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］

［解説］

11.1.1 類薬でアナフィラキシーが発現したとの報告がある。

11.1.2 ホルモン補充療法と血栓塞栓症に関する海外の大規模な疫学調査によれば、ホルモン補充療法施行中の患者で血栓塞栓症のリスクは上昇するとの報告がある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明
皮膚 塗布部位	紅斑（11.9%）、そう痒感	刺激感、熱感	皮膚炎、色素沈着、塗布部位反応、湿疹、発疹、不快感	皮膚刺激感[注)]、そう痒感[注)]、ざ瘡[注)]、肝斑[注)]、多汗症[注)]、腫脹[注)]
皮膚 塗布部位以外			ざ瘡、湿疹、紅斑、皮下出血	
生殖器	子宮出血（27.4%）、帯下（10.7%）	子宮内膜肥厚、子宮筋腫、外陰部そう痒感	腟出血、外陰腟不快感、子宮体部細胞診異常	子宮内膜症、子宮癌、子宮頚管ポリープ
乳房	乳房緊満感（14.7%）	乳房痛、乳頭痛	乳房腫瘤、乳汁様分泌物、乳腺症、乳房良性腫瘍	乳癌
精神神経系		頭痛	顔面痙攣、めまい、不眠	片頭痛、うつ病、攻撃性、回転性眩暈、感覚減退
循環器			血圧上昇、高血圧、動悸	上行大動脈の拡張、肺塞栓症、大脳血栓症、狭心症、不整脈
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	嘔吐、胃痙攣
電解質代謝			カリウム低下	顔面浮腫、眼瞼浮腫、全身浮腫
過敏症		全身のそう痒、発疹	じん麻疹	斑状発疹、過敏症
肝臓			胆石症、胆嚢炎、脂肪肝、Al-P 上昇、ALT 上昇、AST 上昇	肝機能及び胆汁流量の変化
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、背部痛	関節痛、四肢痛、筋骨格硬直、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	胸痛、リビドーや気分の変化、急性膵炎、疲労感、ほてり

注）症状の発現は塗布部位か塗布部位以外であるか不明。

［解説］

発現頻度は国内の臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の調査[注)]	使用成績調査 2008 年 9 月～2011 年 3 月
調査症例数	302	385
副作用発現症例数	166	19
副作用発現症例率	55.0%	4.9%

注）承認時迄の臨床試験（第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相長期投与試験）

副作用の種類※	発現例数（発現率%）	
消化器系		
下腹部痛	10 (3.3)	
悪心	5 (1.7)	1 (0.3)
腹部不快感	3 (1.0)	
腹部膨満感	3 (1.0)	1 (0.3)
便秘	3 (1.0)	
腹痛	2 (0.7)	
胃ポリープ	1 (0.3)	
胃炎	1 (0.3)	
胃不快感	1 (0.3)	
萎縮性胃炎	1 (0.3)	
結腸ポリープ	1 (0.3)	
口唇炎	1 (0.3)	
口内乾燥		1 (0.3)
口内炎		1 (0.3)
精神神経系		
頭痛	6 (2.0)	1 (0.3)
めまい	2 (0.7)	
顔面痙攣	1 (0.3)	
不眠	1 (0.3)	
片頭痛	1 (0.3)	
傾眠		1 (0.3)
不安		1 (0.3)
肝臓・呼吸器系		
脂肪肝	1 (0.3)	
胆石症	1 (0.3)	
胆嚢炎	1 (0.3)	
AST（GOT）上昇	1 (0.3)	
ALT（GPT）上昇	1 (0.3)	
AL-P 上昇	1 (0.3)	
鼻出血	1 (0.3)	
循環器・電解質代謝		
血圧上昇	1 (0.3)	
高血圧	1 (0.3)	
動悸	1 (0.3)	1 (0.3)

副作用の種類※	発現例数（発現率%）	
顔面浮腫	1 (0.3)	
カリウム低下	1 (0.3)	
泌尿・生殖器系		
子宮出血	73 (24.2)	3 (0.8)
帯下	27 (8.9)	
子宮内膜肥厚	6 (2.0)	
子宮筋腫	5 (1.7)	
外陰部そう痒感	3 (1.0)	
外陰腟不快感	2 (0.7)	
子宮体部細胞診異常	1 (0.3)	
腟出血	1 (0.3)	
乏尿	1 (0.3)	
乳房		
乳房緊満感	39 (12.9)	1 (0.3)
乳頭痛	12 (4.0)	
乳房痛	11 (3.6)	
乳汁様分泌物	1 (0.3)	
乳腺症	1 (0.3)	
乳房腫瘤	1 (0.3)	1 (0.3)
乳房良性腫瘍	1 (0.3)	
過敏症		
全身のそう痒	4 (1.3)	
発疹	3 (1.0)	
じん麻疹	1 (0.3)	
皮膚（塗布部位）		
紅斑	34 (11.3)	1 (0.3)
そう痒感	19 (6.3)	2 (0.5)
刺激感	6 (2.0)	
熱感	3 (1.0)	
発疹	2 (0.7)	
皮膚炎	2 (0.7)	
不快感	2 (0.7)	1 (0.3)
湿疹	1 (0.3)	2 (0.5)
色素沈着［毛根部の黒ずみ］	1 (0.3)	
塗布部位反応［塗布部位の異常］	1 (0.3)	
皮膚（塗布部位以外）		
ざ瘡	2 (0.7)	
紅斑	1 (0.3)	
湿疹	1 (0.3)	
皮下出血	1 (0.3)	
その他		
トリグリセリド上昇	6 (2.0)	
体重の増加	4 (1.3)	

副作用の種類※	発現例数（発現率%）	
背部痛	3　(1.0)	
筋骨格硬直	2　(0.7)	
四肢痛	2　(0.7)	
高脂血症	2　(0.7)	
総コレステロール上昇	2　(0.7)	
関節痛	1　(0.3)	2　(0.5)
胸痛	1　(0.3)	
倦怠感	1　(0.3)	
貧血	1　(0.3)	
腋窩痛	1　(0.3)	
ヘモグロビン減少	1　(0.3)	
白血球数減少	1　(0.3)	
フィブリノーゲン増加	1　(0.3)	
HDL 上昇	1　(0.3)	
トリグリセリド低下	1　(0.3)	
血糖値上昇	1　(0.3)	
ほてり		1　(0.3)
多汗症		1　(0.3)

※副作用の分類名、副作用名は添付文書分類、添付文書記載名を用いて表示。
［ ］内の表記は、医師記載副作用名。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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) 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。

(5) 塗布直後は塗布部位を他人に触らせず、特に子供が触れないように、必要に応じて衣服で塗布部位を覆うこと。子供への偶発曝露により、乳房の発育、その他の性的変化の兆候や症状が見られるおそれがある。

(6) 塗布後手を洗うこと。

(7) 眼に入らないように注意すること。

(8) 飲用しないこと。

(9) 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。

(10) 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。

［解説］

14.1.1 塗布部位

(1) 局所性の皮膚症状を避けるために記載した。

(2) 胸部への塗布は、エストラジオールに乳腺組織・乳癌細胞の細胞増殖を刺激するおそれがある。また、皮膚刺激感受性が高い顔面、外陰部及び粘膜への塗布は、皮膚症状及び吸収性に影響を及ぼす可能性があるために記載した。

(3) 皮膚刺激感受性が高い創傷または湿疹・皮膚炎等（重度の乾燥や日焼けなどによる皮膚炎も含む）がみられる部位については、局所性の皮膚症状を避けるために記載した。

14.1.2 塗布時

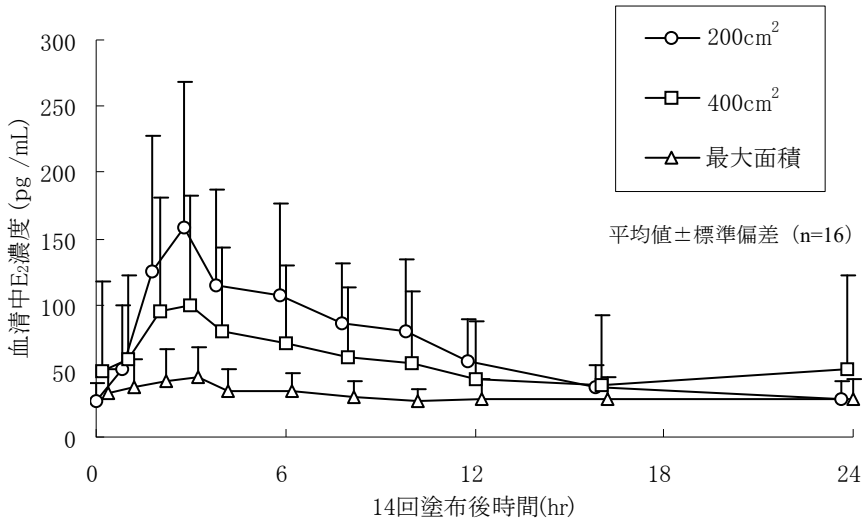
(1) 開封後時間が経過すると含有するアルコールが揮発し、吸収性に影響を及ぼすため記載した。また、他人が塗布することによる塗布者への曝露を避けるため記載した。

(2) 海外（欧州）におけるディビゲルの塗布方法は、大腿部もしくは下腹部に、手のひらの大きさ 1 から 2 枚に塗布することとしている。しかし、塗布面積の影響を検討した試験で、ディビゲル 1.0g（0.1%）を 200cm^2（手のひら 1 枚に相当）、400cm^2（手のひら 2 枚に相当）ならびに可能な限り広い塗布面積（最大面積）に反復塗布したとき、200cm^2 と 400cm^2 では $AUC_{0\text{-}24}$ に統計的な有意差はないものの、塗布後初期の血清中エストラジオール濃度に差が認められた。最大面積では 200cm^2 及び 400cm^2 に比べて低い血清中エストラジオール濃度推移を示した [24)]。また、ディビゲル 1mg（1 包 1.0g）を 340cm^2 及び 460cm^2 に反復塗布したときの吸収量は同程度であり、400cm^2 付近での塗布面積の変動による薬物動態への影響は小さいものと考えられた [25)]。したがって、ディビゲル 1mg 塗布時の患者内での血清中エストラジオール濃度の変動を小さくするため、塗布面積は、国内臨床試験で用いた塗布面積である「約 400cm^2」に設定した。

340cm^2 及び 460cm^2 に反復塗布した時の薬物動態パラメータ

	Cmax（pg/mL）	$AUC_{0\text{-}24}$（pg・hr/mL）
340cm^2（n=27）	130±150	1580±1400
460cm^2（n=28）	87±46	1320±545

（平均値±標準偏差）



200cm²、400cm² ならびに最大面積に反復塗布した時の
血清中エストラジオール濃度推移

(3) 塗布直後に塗布部位を洗浄すると吸収を低下させるおそれがあるため記載した。
ディビゲル 1.0g（0.1%）を 400cm² の塗布面積に 1 日 1 回 15 日間反復塗布し、15 回目塗布後 30 分に塗布部位を洗浄した。14 回目塗布後（非洗浄）及び 15 回目塗布後（洗浄）の薬物動態を比較した。洗浄によって $AUC_{0\text{-}24}$ は２割程度低下したが、Cmax はほとんど変化しなかったことから、塗布後 30 分以降であれば塗布部位の洗浄は薬物動態に大きく影響しないと考えられた [24)]。したがって、海外（欧州）の添付文書に記載されている「塗布後１時間以内は塗布部位を洗浄しないこと」に従うことにより、塗布後１時間での洗浄による影響は、さらに小さくなるものと考えられる。

反復塗布した時の非洗浄及び洗浄時の薬物動態パラメータ

	Cmax（pg/mL）	$AUC_{0\text{-}24}$（pg・hr/mL）
非洗浄	120± 96	1503±1518
洗浄	125±124	1216±1414

（n=12、平均値±標準偏差）

(4) アルコールを含有するため注意喚起として記載した。
(5) 他人への曝露を避けるため記載した。特に小児に対する偶発的な曝露に伴う注意喚起について、CCDS [注)] の記載内容に基づき記載した。
注）CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）
各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書で、安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されている。
(6) 他人への曝露を避けるため記載した。
(7) 目に対する刺激性があるため記載した。
(8) 誤飲される可能性があるため記載した。
(9) アルコール過敏症の患者に対する注意喚起として記載した。
(10) 保湿クリーム、日焼け止めクリーム等の影響について確認を行っていないため記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

併用方法は、以下に示す持続的投与法又は周期的投与法のいずれかの方法で行うことが望ましい。

(1) 持続的投与法

黄体ホルモン剤を原則として連日経口投与する。

本剤 1mg	持続投与
黄体ホルモン剤	持続投与

(2) 周期的投与法

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。

本剤 1mg	持続投与 28 日	
黄体ホルモン剤		12～14 日間

15.1.2 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 [26]。

15.1.3 HRT と乳癌の危険性

HRT と乳癌発生との因果関係については明らかではないが、次のような報告がある。

(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 [21]。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 [27),28)]。［8.2 参照］

(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 [22]。［8.2 参照］

(3) 閉経後女性を対象とした大規模な疫学調査のメタアナリシスの結果、閉経期ホルモン補充療法（MHT）として卵胞ホルモン剤を単独投与又は卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用した女性は、乳癌になる危険性が MHT の期間とともに高くなり（調整リスク比［95%信頼区間］は 1～4 年間の卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤併用：1.60［1.52-1.69］、卵胞ホルモン剤単独：1.17［1.10-1.26］、5～14 年間の卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤併用：2.08［2.02-2.15］、卵胞ホルモン剤単独：1.33［1.28-1.37］）、MHT 非使用者に対する調整リスク比は MHT 過去使用者より MHT 現使用者の方が高かった。また、MHT 過去使用者において、投与中止後も過去の投与期間に依存して乳癌になる危険性が 10 年以上持続する場合があるとの報告がある [29]。［8.2 参照］

15.1.4 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 [30]。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 [27]。［2.5 参照］

15.1.5 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 [31]。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 [27),32)]。[2.5 参照]

15.1.6 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 [33]。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 [34]。

15.1.7 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 [35)-37)]。

(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 [38]。

15.1.8 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 [39]。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 [39]。

15.1.9 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。

15.1.10 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 [40]。[5.参照]

15.1.11 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 [41]。[5.参照]

［解説］

15.1.3（3）閉経期女性のホルモン補充療法と乳癌との因果関係は明らかではないものの、海外における大規模疫学調査の以下の結果が専門委員で協議され、改訂が適切と判断されたため、記載した（令和7年 10 月 22 日付厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知）。

・腟剤を除く全ての閉経期ホルモン補充療法は乳癌リスク増加と関連し、使用期間が長いほどリスクが増加し、過去使用者において投与中止後も過去の投与期間に依存して乳癌になる危険性が持続したとの報告。

15.1.10 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、記載した。

15.1.11 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、記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

エストラジオールを有効成分とする医薬品は、海外を含め国内においても広く用いられ、その薬理学的特性及び毒性学的特性については既知であることから、ディビゲル 1mg に関する副次的薬理、安全性薬理、薬力学的薬物相互作用、一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性及びがん原性については、新たな非臨床試験は実施しなかった。局所刺激性試験については、ディビゲル 1mg を用いて実施した。

１．薬理試験

（1）薬効薬理試験

「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照

（2）安全性薬理試験 [42)]

＜参考＞

エストラジオールは、一般行動（10mg/kg, s.c.）、中枢神経系（10mg/kg, s.c.）、呼吸器・循環器系（1mg/kg, s.c.）、平滑筋・自律神経系（1μg/mL）、消化器系（10mg/kg, s.c.）及び腎機能（10mg/kg, s.c.）に対して問題となる影響を及ぼさなかった。

（3）その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

（1）単回投与毒性試験 [43)]

該当資料なし

＜参考＞

エストラジオールのラットへの単回皮下投与試験における最小致死量は、2000mg/kg 以上であった。また、イヌへの単回皮下投与試験において、1mg/kg で死亡例は認められず、10mg/kg で 3 例中 1 例、100mg/kg で 3 例全例が死亡した。

（2）反復投与毒性試験 [43)]

該当資料なし

＜参考＞

エストラジオールのラットへの 1 年間反復皮下投与試験やイヌへの 9 ヵ月間反復皮下投与試験にて、造血器系（貧血、好中球比率増加、リンパ球比率低下等）、生殖器系（子宮内膜の肥厚、乳腺腺房過形成～乳腺腺腫の頻度増加等）、内分泌系（下垂体腫瘍、プロラクチン陽性細胞増加、LH 陽性細胞減少等）及び肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）に対する影響が確認された。

（3）遺伝毒性試験 [44)～49)]

該当資料なし

＜参考＞

エストラジオールの遺伝毒性については、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *Escherichia coli* WP2*uvrA* を用いた復帰突然変異試験で、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株でも陰性であった。

哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化の有無にかかわらず数的異常細胞の増加が認められた。また、マウス骨髄による小核試験は陰性であったが、陽性とする報告もある。

エストラジオールを dimethyldioxirane でエポキシ化すると、DNA 付加体を形成するという報告もあり、これらの情報から、エストラジオールが遺伝毒性を有することは否定できないと考えられた。

(4) がん原性試験 [50]

該当資料なし

＜参考＞

エストラジオールのがん原性については、長期反復皮下投与したマウスで乳腺、下垂体、子宮、腟、リンパ系及び精巣間細胞における腫瘍発生率増加や、ラットで乳腺及び下垂体の腫瘍発生率増加が報告されており、エストラジオールはがん原性を有するものと判断されている。

(5) 生殖発生毒性試験 [51]

該当資料なし

＜参考＞

エストラジオールの生殖発生毒性については、ラットの妊娠前及び妊娠初期皮下投与試験においては性周期異常や受胎率・着床数の低下、ラット及びウサギの器官形成期皮下投与試験においては流産及び死亡胚数増加や出産率の低下、ラットの周産期から授乳期皮下投与試験においては死産児率の増加傾向や腟開口遅延、乳腺未発達などの影響が確認された。

(6) 局所刺激性試験 [52]

1) ウサギ皮膚一次刺激性試験

健常及び損傷皮膚でディビゲル 1mg 及びプラセボによる皮膚反応は認められず、皮膚一次刺激性は認められなかった。

2) ウサギ 28 日間皮膚累積刺激性試験

健常及び損傷皮膚でディビゲル 1mg 及びプラセボ共に極軽度の紅斑が認められたが、その皮膚反応は軽微で一過性の変化であったことから、累積投与による皮膚刺激性の増加は認められないと判断された。

3) ウサギ眼刺激性試験

ディビゲル 1mg 及びプラセボは、いずれもウサギの眼粘膜に対し軽度な刺激性を有するものと判断されたが、その刺激性は洗眼によって軽減することが確認された。

(7) その他の特殊毒性 [53]

1) 皮膚感作性

モルモットを用いた、アジュバントにより感受性を高めた皮膚感作性試験（Adjuvant & Patch Test 法）の結果、ディビゲル 1mg に弱い皮膚反応が観察され、皮膚感作性陽性と判断されたが、アジュバントを用いない皮膚感作性試験（Buehler Test 法）では、ディビゲル 1mg の皮膚感作性は陰性と判断された。

以上より、動物の感受性を高めた試験条件下において、ディビゲル 1mg は皮膚感作性を示すが、通常の条件下では陰性であることから、皮膚感作性に問題はないものと判断された。

2) 皮膚光毒性

モルモットを用いた皮膚光毒性試験の結果、ディビゲル 1mg 及びプラセボは皮膚光毒性を示さなかった。

3) 皮膚光感作性（堀尾法）

モルモットを用いた皮膚光感作性試験の結果、ディビゲル1mg及びプラセボに皮膚反応は認められず、皮膚光感作性はないものと判断された。

X．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製剤：ディビゲル 1mg　　処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エストラジオール 該当しない

２．有効期間

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

小児の手の届かないところに保管すること。

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：ディビゲル 1mg を処方された患者さんへ（「XIII.備考 その他の関連資材」の項参照）

６．同一成分・同効薬

・同一成分：エストラーナテープ 0.72mg、ジュリナ錠 0.5mg、ル・エストロジェル 0.06％等

・同効薬：結合型エストロゲン、エストリオール

・先発医薬品名：該当しない

・一物二名称の製品名：該当しない

７．国際誕生年月日

1994 年 4 月 25 日（フィンランドでの承認日）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ディビゲル 1mg	2007 年 7 月 31 日	21900AMY00037	2007 年 9 月 21 日	2007 年 11 月 20 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能追加及び用法用量の追加：2022 年 3 月 11 日

追加された効能・効果

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

追加された用法・用量

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整の場合〉

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 400cm^2 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。

〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期の場合〉

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 400cm^2 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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2012 年 10 月 1 日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

4 年：2007 年 7 月 31 日～2011 年 7 月 30 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（13 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ディビゲル 1mg	2473700M1020	2473700M1020	1181944030101	620005832

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

１．引用文献

1）社内資料：薬物動態試験（単回塗布）（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.7.2.2）
2）社内資料：薬物動態試験（反復塗布）（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.7.2.2）
3）社内資料：皮膚安全性（オープンパッチテスト）（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.7.6）
4）社内資料：臨床試験（第Ⅱ相用量設定試験）（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.7.6）
5）太田博明 他：日本更年期医学会雑誌, 2010；18（1）：37-48
6）太田博明 他：日本女性医学学会雑誌, 2011；19（2）：227-236
7）社内資料：非臨床試験（薬効薬理）（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.2.2）
8）Good, W.R. et al.：J. Control. Release. 1985；2：89
9）Barbieri, R.L. et al.：Am. J. Obstet. Gynecol. 1992；166（2）：740-745（PMID：1536260）
10）Kuhnz, W. et al.：Arzneim. Forsch. 1993；43（9）：966-973（PMID：8240460）
11）中道昇. CH-003 第Ⅰ相臨床試験－単回貼付試験－. 臨床医薬 1996；12（16）：3477-3495
12）Dollery, C.：Therapeutic Drugs. “Estradiol” 1999；p.E58
13）社内資料：非臨床試験（オートラジオグラフィー）（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.4.4）
14）Steinberg, K. K. et al.：J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989；69（3）：533-539（PMID：2527242）
15）Longcope, C. et al.：J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987；64（3）：513-518（PMID：3102538）
16）Liu, P. et al.：Int. J. Pharmaceutics 1990；64：7
17）本庄英雄：日本臨床 1979；37（6）：1186-1192
18）Martucci, C.P. et al.：Pharmacol. Ther. 1993；57（2-3）：237-257（PMID：8361994）
19）中山徹也ほか：産科と婦人科 1965；32（5）：635
20）Holmberg, L. et al.：Lancet 2004；363（9407）：453-455（PMID：14962527）
21）Chlebowski, R.T. et al.：JAMA 2003；289（24）：3243-3253（PMID：12824205）
22）Beral,V. et al.：Lancet 2003；362（9382）：419-427（PMID：12927427）
23）Beral,V. et al.：Lancet 1997；350（9084）：1047-1059（PMID：10213546）
24）社内資料：薬物動態試験（塗布面積・洗浄による影響）（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.7.1.2）
25）社内資料：薬物動態試験（塗布面積による影響）（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.7.1.2）
26）Grady, D. et al.：Obstet. Gynecol. 1995；85（2）：304-313（PMID： 7824251）
27）Anderson, G.L. et al.：JAMA 2004；291（14）：1701-1712（PMID：15082697）
28）Stefanick, M.L. et al.：JAMA 2006；295（14）：1647-1657（PMID：16609086）
29）Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer：Lancet 2019；394（10204）：1159-1168（PMID：31474332）
30）Manson, J.E. et al.：N. Engl. J. Med. 2003；349（6）：523-534（PMID：12904517）
31）Wassertheil-Smoller, S. et al.：JAMA 2003；289（20）：2673-2684（PMID：12771114）
32）Hendrix, S.L. et al.：Circulation 2006；113（20）：2425-2434（PMID：16702472）
33）Shumaker, S.A. et al.：JAMA 2003；289（20）：2651-2662（PMID：12771112）
34）Shumaker, S.A. et al.：JAMA 2004；291（24）：2947-2958（PMID：15213206）
35）Rodriguez, C. et al.：JAMA 2001；285（11）：1460-1465（PMID：11255422）
36）Lacey, J.V. Jr. et al.：JAMA 2002；288（3）：334-341（PMID：12117398）
37）Beral,V. et al.：Lancet 2007；369（9574）：1703-1710 （PMID：17512855）
38）Anderson, G.L. et al.：JAMA 2003；290（13）：1739-1748（PMID： 14519708）
39）Cirillo, D.J. et al.：JAMA 2005；293（3）：330-339（PMID：15657326）
40）Cochrane Database Syst. Rev. 2017；5（PMID：28540977）

41）Saito, K. et al.：Human Reproduction. 2019；34（8）：1567-1575（PMID：31299081）
42）社内資料：非臨床試験（一般薬理）（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.2.4）
43）社内資料：非臨床試験（一般毒性）（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.6.2、2.6.6.3）
44）社内資料：非臨床試験（遺伝毒性）（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.6.4）
45）Lang, R. et al.：Environ. Mol. Mutagen. 1993；21（3）：272-304（PMID：8462531）
46）Dhillon, V.S. et al.：Mutat. Res. 1995；345（1-2）：87-95（PMID：8524359）
47）Reimann, R. et al.：Environ. Mol. Mutagen. 1996；28（2）：133-144（PMID：8844995）
48）Ashby, J. et al.：Mutat. Res. 1997；395（1）：83-88（PMID：9465916）
49）Yu, F.L. et al.：Chem. Biol. Interact. 1998；110（3）：173-187（PMID：9609385）
50）IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1999；72：Hormanal contraception and post-menopausal hormonal therapy, 465
51）社内資料：非臨床試験（生殖発生毒性）（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.6.6）
52）社内資料：非臨床試験（局所刺激性）（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.6.7）
53）社内資料：非臨床試験（その他の毒性）（2007 年 7 月 31 日承認、CTD2.6.6.8）

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

2024 年 10 月現在 33 カ国で許可を受けている。

外国での許可状況

国名	販売名	許可年月日	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
フィンランド	Divigel	1994年4月25日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害、閉経後骨粗鬆症の予防	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
デンマーク	Divigel	1997年3月13日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害、閉経後骨粗鬆症の予防	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
	Ercostrol	1995年8月29日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
フランス	Délidose	1996年12月27日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
アイルランド	Divigel	1996年12月3日	0.1% gel/ 1.0 g	更年期障害、閉経後骨粗鬆症の予防	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
スウェーデン	Divigel	1996年11月8日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
スイス	Divigel	1996年12月20日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g, 1.5 g	更年期障害	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
イギリス	Sandrena	1996年11月19日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
ドイツ	Sisare Gel	1997年2月20日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
イタリア	Sandrena	1997年5月17日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
韓国	Divigel	1997年7月12日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
オーストラリア	Sandrena	1998年8月31日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
ブラジル	Sandrena	1998年4月8日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害、閉経後骨粗鬆症の予防	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
チリ	Sandrena	1998年2月4日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害、閉経後骨粗鬆症の予防	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
エストニア	Divigel	1998年4月30日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害、閉経後骨粗鬆症の予防	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
ハンガリー	Divigel	1998年4月10日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害、閉経後骨粗鬆症の予防	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
リトアニア	Divigel	1998年8月26日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害、閉経後骨粗鬆症の予防	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
メキシコ	Sandrena	1998年4月22日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害、閉経後骨粗鬆症の予防	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
ロシア	Divigel	1998年7月13日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
ウクライナ	Divigel	1998年3月24日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
ポーランド	Divigel	1999年10月22日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害、閉経後骨粗鬆症の予防	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
マレーシア	Divigel	2000年10月30日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害、閉経後骨粗鬆症の予防	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
シンガポール	Divigel	2001年8月21日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害、閉経後骨粗鬆症の予防	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
タイ	Divigel	2001年7月31日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害、閉経後骨粗鬆症の予防	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
ウズベキスタン	Divigel	2005年1月14日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
アルメニア	Divigel	2005年1月17日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
カザフスタン	Divigel	2005年12月28日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
台湾	Divigel	2006年12月26日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
アメリカ合衆国	Divigel	2007年6月5日	0.1% gel/ 0.25g, 0.5g, 1.0g	更年期障害	0.25g、0.5gあるいは1.0gを1日1回塗布

国名	販売名	許可年月日	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
カナダ	Divigel	2011年12月1日	0.1% gel/ 0.25g, 0.5g, 1.0g	更年期障害	0.25g、0.5gあるいは1.0gを1日1回塗布
ベラルーシ	Divigel	2013年12月2日	0.1% gel/ 0.5g, 1.0g	更年期障害、閉経後骨粗鬆症の予防	0.5g、1.0gあるいは1.5gを1日1回塗布
アゼルバイジャン	Divigel	2010年3月9日	0.1% gel	更年期障害、閉経後骨粗鬆症の予防	1.0gを1日1回塗布
ジョージア	Divigel	2005年5月4日	0.1% gel	更年期障害、閉経後骨粗鬆症の予防	1.0gを1日1回塗布

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【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）

○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

【用法・用量】

〈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）〉

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 400cm^2 の範囲に塗布する。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

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 400cm^2 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。

〈凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期〉

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 400cm^2 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。

２．海外における臨床支援情報

該当資料なし

ＸⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（1）粉砕

該当しない

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

２．その他の関連資料

患者向け資材：

・ディビゲル®1mg を処方された患者さんへ

（最新情報は弊社医療関係者向けホームページ https://www.orionpharma.co.jp/hcp/productslist/参照）

オリオンファーマ・ジャパン株式会社
〒100-0004
東京都千代田区大手町1-6-1 大手町ビルSPACES大手町