

男性・卵胞ホルモン混合製剤

処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

# ダイホルモン・デポー注

**DIHORMON DEPOT Inj.**

貯法：室温保存

使用期限：直接容器及び外箱に表示

注)注意 一医師等の処方箋により使用すること

承認番号	(55AM)第529号
薬価収載	1980年4月
販売開始	1980年4月
再評価結果	1979年7月

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- アンドロゲン依存性悪性腫瘍(例えば前立腺癌)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。]
- 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。]
- 乳癌の既往歴のある患者[乳癌が再発するおそれがある。]
- ※ 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ため。]
- 血栓性静脈炎、肺塞栓症又はその既往歴のある患者[血栓形成傾向が増強するおそれがある。]
- 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(「その他の注意」の項(3)(4)参照)
- 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。]
- 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。]
- ※ 脂質代謝障害のある患者[症状が増悪するおそれがある。]
- ※ 妊娠中に悪化した耳硬化症の既往歴のある患者[症状の悪化又は再発のおそれがある。]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照)
- 小児等(「小児等への投与」の項参照)

## 【組成・性状】

### 1. 組成

本剤は1管(1mL)中に下記成分を含む。

成分		含量
有効成分	日局 テストステロンエナント酸エステル	90.2mg
	エストラジオール吉草酸エステル	4mg
添加物	ゴマ油	適量

### 2. 製剤の性状

本剤は無色～微黄色澄明の油性注射液である。

## 【効能・効果】

更年期障害、卵巣欠落症状、骨粗鬆症

## 【用法・用量】

通常、2～4週ごとに1回1mLを筋肉内注射する。なお、症状により適宜増減する。

### (用法・用量に関連する使用上の注意)

「骨粗鬆症」に本剤を投与する場合、投与後6ヵ月～1年後に骨密度を測定し、効果が認められない場合には投与を中止し、他の療法を考慮すること。

## 【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) 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[症状が増悪するおそれがある。]
- (2) 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。]
- (3) 肝障害のある患者[代謝能の低下により、本剤の作用が増強することがある。]
- (4) 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。]
- (5) 子宮内膜症のある患者[症状が増悪するおそれがある。]
- (6) 前立腺肥大のある患者[前立腺はアンドロゲン依存性であるため、症状が増悪することがある。]
- (7) 心疾患・腎疾患又はその既往歴のある患者[ナトリウムや体液の貯留により症状が増悪するおそれがある。]
- (8) 癌の骨転移のある患者[高カルシウム血症があらわれるおそれがある。]
- (9) てんかん患者[体液貯留を起こし、てんかんが増悪するおそれがある。]
- (10) 糖尿病患者[糖尿病が増悪することがあるので、十分管理を行いながら投与すること。]
- (11) 全身性エリテマトーデスの患者[症状が増悪するおそれがある。]
- (12) 耳硬化症の患者[症状が増悪するおそれがある。]
- (13) 多発性硬化症の患者[症状が増悪するおそれがある。]
- (14) ポルフィリン症の患者[症状が増悪するおそれがある。]
- (15) テタニーのある患者[症状が増悪するおそれがある。]
- (16) 高血圧症の患者[症状が増悪するおそれがある。]
- (17) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

### ※ 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は骨粗鬆症を除き、男性に対する適応は認められていない。なお、男性に投与する場合には、定期的に前立腺の検査を行うこと。
- (2) 女性に投与する場合には、変声の可能性のあることを告げておき、投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。通常、月経異常が先発

する例が多いとの報告がある。

- (3) 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、本剤の投与にあたっては、患者に対し本剤のリスクとベネフィットについて十分な説明を行うとともに必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期投与を行わないこと(「その他の注意」の項(2)参照)。
- (4) 女性に投与する場合には、投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診(子宮を有する患者においては子宮内膜細胞診及び超音波検査による子宮内膜厚の測定を含む)を行い、投与開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診を行うこと。
- (5) 更年期障害に投与する場合は、治療を要する症状が残存しているかどうかを確かめるために、約6ヵ月毎に治療を中断すること。
- (6) 投与中に妊娠することがあってはならないので、月経のある患者には、適切な非ホルモン法による避妊を行うよう注意すること。また投与中に、通常の間隔で月経が起らない場合は、妊娠を考慮すべきであり、鑑別診断により状況が明らかになるまで、投与を中止すること。
- (7) 月経出血以外の子宮出血があらわれた場合は、その原因を明らかにすること。

### 3. 相互作用

#### 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
抗凝血剤 ワルファリン 等	抗凝血作用が増強することがある。凝血能の変動に十分注意しながら投与すること。	テストステロンが凝固因子の合成を抑制あるいは分解を促進すると考えられている。
血糖降下剤 グリベンクラミド グリクラジド アセトヘキサミド 等	血糖降下作用が減弱することがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意すること。	卵胞ホルモン(主に結合型エストロゲン、合成エストロゲン)は耐糖能を変化させ血糖を上昇させる作用が認められている。

### 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

#### (1) 重大な副作用(頻度不明)

##### 血栓症

卵胞ホルモン剤の長期連用により、血栓症が起ることが報告されている<sup>1)</sup>。

#### (2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹等
肝臓 <sup>注2)</sup>	AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等
電解質代謝 <sup>注2)</sup>	特に大量継続投与により高カルシウム血症、ナトリウムや体液の貯留

	頻度不明	
内分泌	女性	回復しがたい嘔声・多毛 <sup>注1)</sup> 、陰核肥大 <sup>注1)</sup> 、性欲亢進、月経異常、消退出血、不正出血、経血量の変化、乳房痛、乳房緊満感、体重増加
	男性 <sup>注2)</sup>	陰茎肥大、持続性勃起、特に大量継続投与により睾丸機能抑制(睾丸萎縮・精子減少・精液減少等)
精神神経系	多幸感	
皮膚	痤瘡、色素沈着、脱毛、紅斑等	
投与部位	疼痛、発赤、硬結等	
その他	頭痛	

注1)このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2)観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。

### 5. 高齢者への投与

高齢者ではアンドロゲン依存性腫瘍の潜在している可能性があること、及び一般に生理機能が低下している(ナトリウムや体液の貯留、高カルシウム血症があらわれることがある)ので慎重に投与すること。

### 6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[女性胎児の男性化を起こすことがある。]

### 7. 小児等への投与

骨端の早期閉鎖、性的早熟をきたすことがあるので、骨成長が終了していない可能性がある患者、思春期前の患者には投与しないこと。

### 8. 適用上の注意

#### (1) 投与経路

筋肉内注射にのみ使用すること。

#### (2) 投与時

筋肉内注射にあたっては組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

##### 1) 神経走行部位を避けること。

注射針を刺入した時、神経に当たったと思われるような激痛を訴えた場合には直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

##### 2) 繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど、注射部位を変えること。

##### 3) 注射器の内筒を軽くひき、血液の逆流がないことを確かめて注射すること。

#### (3) その他

アンプルカット時の異物混入を避けるため、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすること。

### 9. その他の注意

#### (1) 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<sup>2)</sup>。

#### (2) 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<sup>3)</sup>。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<sup>4,5)</sup>。

- 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<sup>6)</sup>。
- (3) 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<sup>7)</sup>。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<sup>9)</sup>。
- (4) 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<sup>8)</sup>。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<sup>4,9)</sup>。
- (5) 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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。
- (6) 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<sup>12~14)</sup>。
  - 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<sup>15)</sup>。
- (7) 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<sup>16)</sup>。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<sup>16)</sup>。
- (8) 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性を示唆する結果が報告されている<sup>17,18)</sup>。また、新生児に投与した場合、児の成長後、膈上皮の癌性変性を認めたとの報告がある<sup>19)</sup>。
- (9) 蛋白同化・男性ホルモン剤を長期大量に投与された再生不良性貧血の患者等に肝腫瘍の発生が観察されたとの報告がある。

## 【薬効薬理】

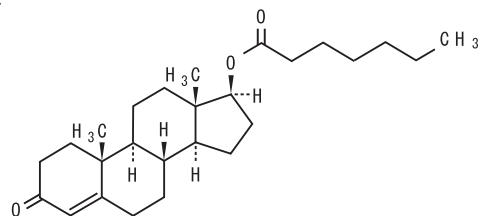
1. アンドロゲンとエストロゲンは下垂体前葉機能の抑制、蛋白同化や代謝機能の促進及び膀胱膜の増殖に対し協調的に作用するが、子宮粘膜に対しては拮抗的に作用する。従って、両者を一定の比率で混合すると下垂体前葉機能抑制作用及び蛋白同化作用は相乗的に増強される一方、アンドロゲンによる男性化作用やエストロゲンによる子宮内膜増殖作用は軽減される<sup>20)</sup>。
2. 更年期障害の治療にエストロゲンを用いることは、主として卵巣機能の低下を補う意味と間脳視床下部に存在する自律神経中枢の作用を抑制することにある<sup>20,21)</sup>。また、アンドロゲン療法は間脳刺激作用、ゴナドトロピン分泌抑制作用、老年期におけるアンドロゲン優位の内分泌状態に早期に移行する作用、蛋白同化作用、精神発揚作用等によるものと考えられ<sup>22)</sup>、両者併用により下垂体抑制作用は相乗的に増強され、末梢作用は相殺される<sup>22,23)</sup>。
3. エストロゲンはカルシウム並びにリンの貯留をもたらすが、窒素の貯留はきたさないのに対し、アンドロゲンはカルシウム並びにリンのみならず窒素の貯留も認められる<sup>24)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: テストステロンエナント酸エステル  
(Testosterone Enanthate)

化学名: 3-Oxoandrost-4-en-17 $\beta$ -yl heptanoate

構造式:



分子式: C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>

分子量: 400.59

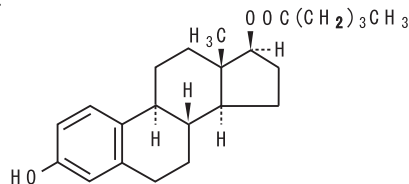
性状: テストステロンエナント酸エステルは白色~微黄色の結晶若しくは結晶性の粉末又は微黄褐色の粘稠な液で、においはないか、又はわずかに特異なおいがある。本品はエタノール(95)、1,4-ジオキサン又はジエチルエーテルに極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

融点: 約36°C

一般名: エストラジオール吉草酸エステル  
(Estradiol Valerate)

化学名: 1,3,5(10)-Estratriene-3,17 $\beta$ -diol 17-pentanoate

構造式:



分子式: C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>

分子量: 356.50

性状: エストラジオール吉草酸エステルは白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。本品はエタノール(95)、1,4-ジオキサン又はジエチルエーテルに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、ゴマ油にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 143~150°C

## 【包装】

1mL: 10管

## 【主要文献】

- 1) 伊藤昭夫: 臨床婦人科産科 24(8), 86(1970)
- 2) Grady, D. et al.: Obstet. Gynecol. 85(2), 304(1995)
- 3) Chlebowski, R. T. et al.: JAMA 289(24), 3243(2003)
- 4) Anderson, G. L. et al.: JAMA 291(14), 1701(2004)
- 5) Stefanick, M. L. et al.: JAMA 295(14), 1647(2006)
- 6) Beral, V. et al.: Lancet 362(9382), 419(2003)

- 7) Manson, J. E. et al. : N. Engl. J. Med. **349**(6), 523(2003)
- 8) Wassertheil-Smoller, S. et al. : JAMA **289**(20), 2673(2003)
- 9) Hendrix, S. L. et al. : Circulation **113**(20), 2425(2006)
- 10) Shumaker, S. A. et al. : JAMA **289**(20), 2651(2003)
- 11) Shumaker, S. A. et al. : JAMA **291**(24), 2947(2004)
- 12) Rodriguez, C. et al. : JAMA **285**(11), 1460(2001)
- 13) Lacey, J. V. Jr. et al. : JAMA **288**(3), 334(2002)
- 14) Beral, V. et al. : Lancet **369**(9574), 1703(2007)
- 15) Anderson, G. L. et al. : JAMA **290**(13), 1739(2003)
- 16) Cirillo, D. J. et al. : JAMA **293**(3), 330(2005)
- 17) 安田佳子 他：医学のあゆみ **98**(8), 537(1976)
- 18) 安田佳子 他：医学のあゆみ **99**(8), 611(1976)
- 19) 守 隆夫：医学のあゆみ **95**(11), 599(1975)
- 20) 三宅 儀 他編：内分泌学Ⅱ, 1354, 朝倉書店(1964)
- 21) 梅原千治 他：ステロイドホルモン；Ⅲ 卵胞ホルモン, 170, 南江堂(1966)
- 22) 小林 隆 他編：現代産科婦人科学大系；第13巻F 薬物療法各論, 297, 中山書店(1972)
- 23) 小林 隆 他編：現代産科婦人科学大系；第4巻D 臨床内分泌学各論, 378, 中山書店(1971)
- 24) 小林 隆 他編：現代産科婦人科学大系；第12巻 女性好発疾患, 328, 中山書店(1972)

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

持田製薬株式会社 [<すり相談窓口](#)  
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

N21D

製造販売元



**持田製薬株式会社**  
MOCHIDA 東京都新宿区四谷1丁目7番地