—Note—

ディビゲル® 1 mg 使用中の患者の理解度と使用感調査

曾田 翠,^{*,a} 小川 香,^{a,b} 原田八恵子,^c 川本鈴子,^c 田中美葉子,^b 山口真結子,^b
高橋智恵,^{a,b} 上野朝子,^c 長田孝司,^a 小栗明子,^d 山村恵子^a

The Investigation of Understanding and Comfort of Patients Taking Divigel® 1 mg

Midori Soda,^{*,a} Kaori Ogawa,^{a,b} Yaeko Harada,^c Suzuko Kawamoto,^c
Miyoko Tanaka,^b Mayuko Yamaguchi,^b Chie Takahashi,^{a,b} Asako Ueno,^c
Takashi Osada,^a Akiko Oguri,^d and Keiko Yamamura^a

^aDepartment of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Aichi Gakuin University; 1-100 Kusumoto-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8650, Japan; ^bSuzuken Co., LTD.; 8 Higashikataha-machi, Higashi-ku, Nagoya 461-8701, Japan; ^cLiaison Pharmacy; 2-12 Asahi-machi, Kasugai, Aichi 486-0929, Japan; and ^dAkiko Wellness Clinic; 3-35 Hakkou-cho, Kasugai, Aichi 486-0916, Japan.

(Received October 22, 2013; Accepted December 5, 2013)

Hormone replacement therapy (HRT) given by injection or administered orally or topically can improve the QOL of patients with menopausal symptoms. Because patient comfort is influenced largely by the dosage form, pharmacists should understand the properties of each dosage form and provide appropriate information to individual patients. In this study, we investigated the understanding of medicines and diseases of patients receiving HRT and discuss the approaches pharmacists can take to improve patients' adherence. Thirty-seven patients (mean age 51.7 ± 3.6 years) taking estradiol gel (Divigel® 1 mg) completed a questionnaire asked by their pharmacist. Responses indicated 70% of patients failed to use the gel as prescribed, and they had poor knowledge of both the sites where the gel shouldn't be applied and appropriate measures to take if having forgotten to apply the gel (43% and 11% correct understanding, respectively). Since the duration of HRT treatment for menopausal symptom is 2–5 years, patients should be administered the minimum effective dose in the shortest amount of time. Hence it is important to maintain patients' adherence particularly in this limited administration period. HRT guidelines define HRT outcome as not only improvement of menopausal symptoms but also suppression of bone resorption, improvement of glucose and lipid metabolism, and reduced prevalence of Alzheimer's disease. Accordingly, pharmacists should facilitate proper adherence to HRT to improve and maintain women's QOL in the perimenopausal period, necessitating they actively provide pharmaceutical care such as preparing useful instructions patients can repeatedly use and periodically checking patients' understanding of their HRT medications.

Key words—hormone replacement therapy; adherence; menopausal symptom; estradiol; Divigel®

緒 言

ホルモン補充療法 (hormone replacement therapy; HRT) は、エストロゲン欠乏に伴う諸症状の悪化防止あるいはエストロゲン欠乏疾患の治療を目的に考案された療法で、閉経後女性の健康維持や改善に有効かつ有用な療法として期待されていた。し

かし、2002年、Women's Health Initiative (WHI) が HRT は冠動脈疾患や乳がん等の危険性を増大させ、総合的にリスクがベネフィットを上回ると報告して以降、¹⁾ HRT が制限されるようになった。それでも HRT の意義と効果について再解析・再評価され、日本産科婦人科学会・日本女性医学学会は、より安心して HRT を行えることを目的とした『ホルモン補充療法ガイドライン』を 2009 年度、2012 年度にまとめ、公表している。²⁾

HRT は更年期障害の諸症状治療に重点をおいた短期投与と、骨代謝・脂質代謝への効果に重点をおいた長期投与に大別される。更年期障害に対する

The authors declare no conflict of interest.

^a愛知学院大学薬学部臨床薬剤学講座, ^b株式会社スズケン, ^cリエゾンファーマシー, ^d明子ウェルネス・クリニック

*e-mail: msoda@dpc.agu.ac.jp

HRT は、のぼせ・ほてり・発汗等の血管運動神経症状、憂うつ・不安等の精神神経症状や睡眠障害に効果があり、更年期障害を有する女性の QOL 改善に効果的であると報告されている。³⁾ HRT で使用される薬剤の剤形として、日本では経口剤、注射剤、経皮吸収型製剤があるが、注射剤はエビデンスが乏しいため積極的に推奨されていない。²⁾ また、経口剤は肝初回通過効果を受けるため、高用量投与が必要であり、代謝産物による副作用の発生が指摘されている。⁴⁾ 一方、経皮吸収型製剤は肝初回通過効果を受けないことから投与量を制限することができ、代謝産物による副作用・リスクを軽減するなど経口投与と比べて経皮投与の有用性は大きい。⁵⁾ HRT に用いられる経皮吸収型製剤には、エストラジオール (E2) を有効成分とするゲル剤 (ル・エストロジェル® 0.06%, ディビゲル® 1 mg) や貼付剤 (エストラーナ®テープ 0.72 mg) がある。剤形により快適性が異なるとの報告もあることから、^{6,7)} それぞれの

剤形の特性を知った上で患者に情報提供を行い、アドヒアランスを向上し、QOL を改善することが重要であると考えられる。そこで、HRT 施行患者の E2 製剤に関する理解度調査及び使用感調査を行い、HRT 施行患者のアドヒアランス向上を指向した薬剤師の介入方法とその効果について検討した。

方 法

リエゾンファーマシーにおいて E2 ゲル剤 (ディビゲル® 1 mg, 以下、ディビゲル®) を交付されている女性患者を対象として、E2 製剤に関する理解度調査及び使用感調査を対面式アンケートにて実施した [Fig. 1(1)]. 調査期間は 2012 年 2-4 月とし、調査項目は以下の通りとした。

1. ディビゲル®使用状況 ディビゲル®の使用状況として、ディビゲル®の使用期間 (Q1)、他のホルモン剤の使用経験 (Q2)、アルコールの敏感度 (Q3) を調査した。また、患者が治療目的を理解し

1)

アンケート 1

ディビゲルをお使いの皆様へ

- ディビゲルの使用期間を教えてください。
□今回が初めて □1ヶ月以内 □3ヶ月以内 □半年以内 □1年以内 □それ以上
- 今まで婦人科の疾患治療のためホルモン剤を使用したことはありますか？
□エストラーナ □リキエラ □ディナゲスト □他() □ディビゲルがはじめて
- 注射の消毒の際、赤く腫れたり痛いですか？(アルコールに敏感ですか？)
□はい □いいえ
- お薬を使用している理由は知っていますか？
□十分理解している □まあまあ理解している □少くわらない □全くわからない
- お薬の作用は知っていますか？ □はい □いいえ
- お薬の副作用は知っていますか？ □はい □いいえ
- 今、1日に何回使っていますか？
□1日1回 □1日2回 □1日3回 □2日に1回 □週に2回
- 塗る部位を知っていますか？ □はい □いいえ
- 塗る部位を毎日替えずにいいと思いますか？ □はい □いいえ
- 胸元に塗ってはいけない事を知っていますか？ □はい □いいえ
- 塗ってから入浴(シャワー)まで、どれくらいの時間を空ければよいか知っていますか？
□はい □いいえ
- 間11ではいとお答えの方にお尋ねします。
塗ってから入浴(シャワー)までどれくらいの時間を空ければよいと思いますか？
□すぐに入浴してもよい □5~10分程度 □10~20分程度 □30分程度 □1時間以上
- 塗った後、手指を洗う事は知っていますか？ □はい □いいえ
- 塗った感じはどうですか？また、夏と冬で使用感は違いますか？
□特に感じない □べとべと □冷たい □赤くなる □痛い □しみる □腫れる
□臭い □痒い □気持ち悪くなる □その他()
- それはまだ感じますか？使い続けるうちに気にならなくなりましたか？
□まだ感じる □気にならない
- 今まで忘れたことはありますか？(あてはまるものに○をつけて下さい)
□全くない □極稀にある □月に1,2回忘れる □週に1,2回忘れる
□週に3~5回忘れる □それ以上
- どれくらい忘れてしまうと薬の効果がなくなってしまうか知っていますか？
□1日 □3,4日 □1週間 □1ヶ月 □すぐに効かなくなることはない
- 忘れた場合の対応法を知っていますか？ □はい □いいえ
(対応法)
- 使い心地に満足していますか？その理由も記載してください。 □はい □いいえ
(理由)
- 効果の実感がありますか？(あてはまるものに○をつけて下さい)
□とても良い □まあまあ良い □よくわからない* □悪い* □とても悪い*
*「よくわからない」「悪い」「とても悪い」とお答えの方にお尋ねします。理由を教えてください。
(理由)

2)

アンケート 2

エストラーナを使ったことのある方へ

- エストラーナと比較して、ディビゲルの効果はいかがですか？
□ディビゲルが良い □ディビゲルがやや良い □あまりよくわからない
□エストラーナがやや良い □エストラーナが良い
(詳しい理由)
- エストラーナと比較して、ディビゲルの使い心地はいかがですか？
□ディビゲルが良い □ディビゲルがやや良い □あまりよくわからない
□エストラーナがやや良い □エストラーナが良い
(エストラーナのよい点:)
(エストラーナの悪い点:)
(ディビゲルのよい点:)
(ディビゲルの悪い点:)
(わからない理由:)
- エストラーナと比較して、どちらが忘れやすいですか？
□エストラーナ □ディビゲル □どちらも忘れやすい □どちらも忘れにくい □どちらも変わらない
(詳しい理由)
- エストラーナと比較して、総合的にどちらが満足ですか？
□エストラーナ □ディビゲル □どちらも不満 □どちらも満足 □どちらも変わらない

Fig. 1. Questionnaires Used in This Study

1) The questionnaire for patients taking Divigel®, 2) The questionnaire for patients having an experience in taking Estrana®.

て自ら積極的に薬物治療に取り組める状況、すなわち、患者のアドヒアランスが維持されている状態であれば、塗布忘れは少ないと考えられるため、塗布忘れ (Q16) について調査した。

2. 理解度 (薬識・病識) E2 製剤に関する理解度として、薬の作用・副作用 (Q5, 6), 用法 (Q7, 8), 使用上の注意点 (Q9-13, 17, 18) を調査した。

また、治療目的 (Q4) についても調査した。

3. ディビゲル®の使用感 使用感として、塗布時の感想 (Q14, 15), 使い心地 (Q19), 効果の実感度 (Q20) について調査した。

4. エストラナ®とディビゲル®との比較 E2 貼付剤 (エストラナ®テープ 0.72 mg, 以下、エストラナ®) の使用経験のある患者に対して、上記の項目に加えて、エストラナ®と比較した場合のディビゲル®の使用感、効果、忘れやすさ及び総合的満足度について調査した [Fig. 1 (2)]。

なお、E2 製剤に関する理解度及び使用感調査は服薬指導の一環として行い、今回、本研究の発表にあたって愛知学院大学薬学部臨床研究倫理委員会の承認を得て解析を実施した (承認番号 39)。

結 果

リエゾンファーマシーにおいてディビゲル®を交付されている女性患者に、E2 製剤に関する理解度・使用感調査を行うこと、及びその調査結果を匿名化したうえで学術的に応用する可能性があることについて説明を行い、同意の得られた 37 名 (51.7 ± 3.6 歳) に対して理解度調査及び使用感調査を実施した。また、すべての回答を有効回答として集計した。

1. ディビゲル®使用状況 ディビゲル®を半年以上継続使用している患者は 23 名 (62.2%) であった [Fig. 2 (1)]。ディビゲル®以外のホルモン剤の使用経験がある患者は 17 名 (45.9%) であり、そのうち 11 名はエストラナ®を使用した経験があった [Fig. 2 (2)]。また、7 割を超える患者がディビゲル®の塗布忘れを経験していた [Fig. 2 (3)]。

2. 理解度 (薬識・病識) ディビゲル®の塗布部位を知っていると回答した患者は 36 名 (97.3%) であったが、胸元を塗布禁止部位であると理解していた患者は 16 名 (43.2%) であった。塗布後の対応として洗浄 (シャワーを浴びる) までの時間を知

1) 「ディビゲルの使用期間はどれくらいですか？」

2) 「今まで婦人科の疾患治療のためホルモン剤を使用したことはありますか？」

3) 「今まで忘れたことはありますか？」

Fig. 2. Answers to Questionnaires

1) Period of using Divigel®, 2) Experience of hormone preparation, 3) Experience of failure to use Divigel®.

っていると回答した患者は 15 名 (40.5%) であり、そのうち「塗布後洗浄まで 1 時間以上の時間を設けることが望ましい」と正しく認識している患者は 10 名 (27.0%) であり、「1 時間以内に洗浄してもよい」と回答した患者は 2 名 (5.4%) であった (Fig. 3)。ディビゲル®を塗布している理由を「十分理解している」と回答した患者は 10 名 (27.0%)、「まあまあ理解している」と回答した患者は 21 名 (56.8%)、「少し理解している」と回答した患者は

Fig. 3. Answers to Questionnaire Asking the Time to Take a Bath after Applying Divigel®

3名(8.1%)であった。一方、塗布忘れ時の対処法を知っていると回答した患者は4名だけであり、その中で正しく「翌日から今まで通りに塗る」と回答した患者は1名のみであった。その他の患者は「すぐ塗る」「翌日2日分塗る」と回答した。さらに、塗布忘れによる効果減弱について「3~4日で薬の効果がなくなる」と正しく認識している患者は1名であった。

3. ディビゲル®の使用感 ディビゲル®の使用感をFig. 4に示した。ディビゲル®の使用感に「満足」と回答した患者は6名(16.2%)、「どちらでもない」と回答した患者は15名(40.5%)、「不満足」と回答した患者は3名(8.1%)であった。ディビゲル®の使用感について「満足」と回答した患者からは「塗布するだけなので面倒ではない」、「特に問題を感じない」、「塗布後に塗布部位の違和感がない」といった意見(各1名)が挙げられた。「どちらでもない」と回答した患者からは「塗布後乾くまで待つことが面倒」、「塗布後塗布部位がベタつく」といった意見が挙げられた。また、「不満足」と回答した患者からは「冬季に限り塗布後、すぐに服を着ると服に薬がつく」といった意見(1名)が挙げられた。

4. エストラーナ®とディビゲル®との比較 エストラーナ®の使用経験がある患者11名より、エストラーナ®と比較した場合のディビゲル®の使用感、効果、忘れやすさ及び総合的満足度について回答を得た(Fig. 5)。使用感については、「ディビゲル®

「使い心地に満足していますか?」

Fig. 4. Answers to Questionnaire Asking the Comfort of Divigel®

の方が良い・やや良い」と回答した患者が6名(54.5%)、「エストラーナ®の方が良い・やや良い」と回答した患者が1名(9.0%)であった。効果については、「ディビゲル®が良い」と回答した患者が4名(36.4%)、「よくわからない」と回答した患者が4名(36.4%)であり、「エストラーナ®が良い」と回答した患者はいなかった。忘れやすさについては、「エストラーナ®の方が忘れやすい」と回答した患者は3名であったが、「ディビゲル®の方が忘れやすい」と回答した患者はいなかった。総合的満足度については、「どちらも満足」「どちらも変わらない」と回答した患者がそれぞれ1名、「ディビゲル®が良い」と回答した患者が4名(36.4%)であり、「エストラーナ®が良い」と回答した患者はいなかった。

考 察

E2製剤に関する理解度のうち、薬の作用・副作用、用法についての理解度は高かったが、塗布禁止部位や塗布忘れ時の具体的な対処法に関する理解度は5割を下回ったことより、項目によって理解度に差があることが示された。さらに、ディビゲル®の使用期間により理解度及び塗布忘れの頻度を比較すると、半年以上使用している患者(23名)は、半年以内の患者(14名)と比べて治療目的及び塗布禁止部位について理解度の低下が認められた。また、塗布忘れを「全くしない」と回答した患者は使用期間が半年以内の患者で6名(42.9%)であったのに対して、半年以上使用している患者では4名(17.4%)であった。以上のことより、ディビゲル®を半年以上使用している患者の理解度は低く、塗布忘れの頻度が増えることが示されたため、定期的に理解度を確認し、患者に合わせて理解度の低い項目を重点的に指導する必要があると考えられた。さらに、治療目的に関する理解度の低下と塗布忘れの頻

Fig. 5. Results of the Comparison Divigel® (D) with Estrana® (E) in 1) Comfort, 2) Effects, 3) Forgetfulness and 4) Overall Satisfaction Level

度の増加は、アドヒアランスの低下を示唆していると考えられる。更年期障害治療の投与期間は2-5年とされており、HRTは副作用予防の観点から最小有効量を必要最短期間行うべきである。²⁾ このように投与期間が限られている場合の薬物使用については、投与期間中の服薬状況が治療効果やその予後に影響するため、アドヒアランス向上を目指した集中的な支援が必要であると考えられる。

更年期障害患者へのE2経口剤・経皮吸収型製剤の投与は症状緩和に対してどちらも有用で薬剤間に有意な差はないことは既に示されているが、²⁾ それぞれのメリット、デメリットをよく理解して妥当性のある剤形選択が必要である。⁷⁾ HRT施行患者の貼付剤に対する要望は、皮膚刺激の少ないこと、剥がれないこと、痕が残らないこと等が挙げられているが、⁸⁾ E2貼付剤では3割近い患者が貼付部位の局所性皮膚症状（紅斑・掻痒等）を感じている。⁷⁾ 一方、E2ゲル剤は貼付剤と同等の有効性を有し、皮膚刺激性軽減や使用感向上を目的として開発された製剤であり、貼付剤と比較して皮膚刺激症状が有意に少

ないとされている。⁸⁾ 今回の比較調査では、ゲル剤の使用感について「塗布部位の違和感がない」という意見があり、皮膚刺激症状の少なさが使用時の満足度を高めていると考えられた。その一方で、ゲル剤の欠点である塗布後のベタつきや乾燥に要する時間に対して不満が認められた。エストラナ®とディビゲル®との比較調査を実施した11名の患者からは、使用感においてゲル剤の方が比較的好評価の回答が得られたが、「1日おきで簡単である」「手軽に貼れる」といった貼付剤のメリットも挙げられるなど、患者の好みは満足度に影響することが示唆された。したがって、ゲル剤及び貼付剤それぞれのデメリットがアドヒアランスの低下を招かないように、患者に合った剤形を選択・提案し、適切な使用方法、薬識・病識についての指導を行うとともに、使用状況の確認を行うことが重要であると考えられた。

HRTガイドラインでは、HRTに期待される作用・効果として、更年期症状緩和だけでなく、骨吸収抑制、糖・脂質代謝改善、血管機能改善、中枢神経機能維持（認知機能改善・アルツハイマー病発症

のリスク軽減、抑うつ症状改善)等が挙げられており,²⁾ 更年期以降の女性の QOL を維持するうえでも適切に HRT を推進していく必要があると考えられる。そして、HRT を確実に施行するためには、薬剤師が E2 製剤のアドヒアランスの維持・向上に向けて積極的に介入することが不可欠であり、具体的には、定期的に患者の理解度及び服薬状況を確認し、各患者の状態に合わせて指導箋や資料を用いて服薬指導を行うことが重要であると考えられる。今後、HRT 施行患者が繰り返し活用できる指導箋を作成し、患者の理解度の維持できる薬学的工夫を模索したいと考える。

謝辞 アンケートにご協力頂きました諸氏に、心より感謝申し上げます。

REFERENCES

- 1) Rossouw J. E., Anderson G. L., Prentice R. L., LaCroix A. Z., Kooperberg C., Stefanick M. L., Jackson R. D., Beresford S. A., Howard B. V., Johnson K. C., Kotchen J. M., Ockene J.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, *JAMA*, **288**, 321–333 (2002).
- 2) “The Guidelines for the Hormone Replacement Therapy,” ed. by the Japan Society of Obstetrics and Gynecology, the Japan Society for Menopause and Women's Health, The Japan Society of Obstetrics and Gynecology, Tokyo, 2012.
- 3) Wakatsuki A., *Sanfujinka Chiryō*, **100**, 383–388 (2010).
- 4) Minakami H., *Obstetrical and Gynecological Practice*, **45**, 1137–1142 (1996).
- 5) Wada S., *Hormone Frontier in Gynecology*, **18**, 328–332 (2011).
- 6) Shibata Y., Ikeda H., Kondou Y., Kihara K., *Yakugaku Zasshi*, **125**, 397–404 (2005).
- 7) Tanaka E., Miura A., Kuratomo H., *Hormone Frontier in Gynecology*, **9**, 365–369 (2002).
- 8) Nozawa A., *Yakuzaigaku*, **68**, 325–331 (2008).