

以上より、維持療法としての低用量の有効性及び安全性を検証する試験デザイン、すなわち更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者を対象に本剤低用量の維持療法としての有効性及び安全性について、プラセボ群を対照とした無作為化二重盲検群間比較法により検討する。

機構は、臨床現場では、本剤の減量を必要とする場合が想定されるが、低用量の投与ができない状態であることを踏まえた安全対策の詳細、及び追加臨床試験成績が得られた場合の対応方針について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。同様に低用量投与ができない既存の貼付剤（エストロール[®]* / エストラジオール[®]*）の添付文書の記載にならい、副作用記載欄に下線部分を追記する。

「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。」

また、低用量（ g/日）の有効性が検証された場合には、上記記載を削除し、低用量投与ができる既存の貼付剤の添付文書の記載にならい、用法・用量に下線部分を追記する。

「通常、成人に対しエストロジェル2プッシュ（1.8g、エストラジオールとして1.08mg含有）を1日1回、両腕に塗擦する。なお、症状に応じて適宜減量してもよい。減量する場合は、成人に対しエストロジェル プッシュ（ g、エストラジオールとして mg含有）を1日1回、両腕に塗擦する。」

機構は、申請者の回答について以下のように考える。申請者が実施するとしている追加臨床試験から得られる情報により、臨床現場での本剤の使用法の妥当性は確認できることから有益と考えるが、減量すべき用量としている g/日は の観点から設定されており、臨床的な観点から検討すべき他の適切な用量が存在する可能性は否定できない。国内用量設定試験において、1.25g群はプラセボ群との差を見出せなかったこと及び血清中 E₂ 濃度が治療域に達していないことより確実な効果が期待できず、推奨用量には成り得ないと判断する旨回答しながら、追加臨床試験において g/日での有効性が確認された場合に、用法・用量中に症状に応じて g/日に減量できる旨追加規定することを想定することには疑問もある。申請者が提案した追加臨床試験で得られる情報からは、1.8g/日で有効性が認められた症例に限定して維持量として g/日の投与が可能であるか検討し得るのみである。WHI 試験以降の状況から、国内外で低用量（必要最少量）による必要最短期間の使用を推奨する旨の具体的な指針が示されていることを踏まえると、プラセボ及び1.8g/日を含め、1.8g/日よりも低用量で有効性が示される用量を設定した群間比較試験を実施し、それにより検証された低用量を1.8g/日に加えて、用法・用量を改めて設定すべきと考える。この問題については専門協議における議論を踏まえ、更に検討したい。

ii) 投与期間について

機構は、症状が再発した場合の再投与及び再投与までの休薬期間、再投与を含めた総投与期間、治療中止時の減量方法等を含め、本剤の投与期間について申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のように説明した。治療期間として、日本産婦人科学会 生殖・内分泌委員会において、「HRT 有効（即効型）症候群」（血管運動神経症状等）では HRT 開始後 1 ヶ月、また、「HRT 有効（緩徐型）症候群」（手足のしびれ、腔乾燥感等）では HRT 開始後 6 ヶ月で症状は改善すると報告されている。WHI 試験の結果を受けた FDA の勧告でも「治療目標に到達するために必要とされる最低用量及び最短治療期間でホルモン製剤を使用すること」とされている。高齢女性のためのホルモン補充ガイドラインでも、更年期障害は 1～数ヵ月投与して反応をみて、その後の療法を考えることとされている。したがって、急性期の症状に対して症状の改善が認められるかどうかを始める数ヵ月で見極め、症状が安定した時期には安全性を考慮の上、投与継続の可否について主治医と検討すべきと考える。腔の萎縮等の晩発症状は中止後 2～3 ヶ月程度の休薬期間での再発例もあり、この場合は、患者の了解を得て HRT を再開する可能性がある。再投与までの休薬期間がどれくらいかは個々の患者によって様々であるが、再投与の有無の判断のためには中止休薬後も定期的な診察が必要である。また、HRT では、症状の消失をもって治療を中止するのが原則であり、そのまま治療を中止しても、あるいは徐々に減量しても症状の再発の頻度は変わらないとされ、減量しながら治療を中止する必要はないと考えるが、実際の医療現

場では、急に治療を止めてしまうことに対する患者の不安感等も考慮して徐々に減量する場合もあるので、治療を中止する際には、担当医とよく相談することが重要と考える。

治療効果、再発率及び WHI 試験後の見解を踏まえ、総じて 6 ヶ月間が本剤の更年期障害に対する治療期間の一応の目安と考える。

機構は、投与期間の考え方については妥当なものと考えているが、本剤の用量設定の妥当性及び追加臨床試験の内容も含め、本剤の用法・用量については、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

6) 安全性について

機構は、本剤の安全性を検討するにあたり、以下のように考えた。本剤の主成分は E₂ であるが、国内において同成分を含有する経口剤、貼付剤及び注射剤が既に存在し、臨床現場で用いられ、安全性については既に一定の情報が存在している。一方、経皮吸収により全身的な作用を生じる製剤としては、E₂ 貼付剤が既に承認されているが、他に経皮吸収による全身作用を目的とした既承認の製剤はない。また、「1) ホルモン補充療法 (HRT) について」及び「2) 本剤の臨床的位置付けについて」に記載したように、HRT については、近年、様々な知見が明らかになっており、特に長期投与における安全性が問題と考える。

以上から、機構は、i) E₂ によると考えられる有害事象・副作用、ii) 投与経路に関する有害事象・副作用、iii) その他の有害事象・副作用、iv) 長期投与における有害事象・副作用について重点的に検討した。

i) E₂ によると考えられる有害事象・副作用について

エストロゲン製剤において、一般にエストロゲンの薬理作用に起因する有害事象として比較的良好に認められる乳房や子宮に対する有害事象については以下のように説明がなされている。

国内で実施した臨床試験の実薬群において、乳房障害が 30.6% (70/229 例) に認められ、副作用と判定されたものは 30.1% (69/229 例) であった。治験薬との因果関係が否定された 1 例 (乳房不快感) は、併用した MPA の副作用と判断された。乳房障害に該当した有害事象は発現率の高い順に、乳房不快感 23.6% (54/229 例)、乳頭痛 4.4% (10/229 例) 及び乳房痛 3.5% (8/229 例) であった。程度はいずれも軽度であり、重篤又は治験薬の投与中止につながる有害事象は認められなかった。膣分泌物が 34.5% (79/229 例) に認められ、すべて副作用と判定された。なお、1 例は治験薬との因果関係が否定された膣分泌物も発現した重複例であった。程度はいずれも軽度であり、重篤又は治験薬の投与中止につながる有害事象は認められなかった。性器出血が子宮残存例において 18.3% (22/120 例) に認められ、すべて副作用と判定された。性器出血に該当した有害事象は発現率の高い順に、性器出血 15.8% (19/120 例)、機能障害性子宮出血 1.7% (2/120 例) 及び不正子宮出血 0.8% (1/120 例) であった。程度は中等度と判定された 2 例を除きいずれも軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。中等度と判定された 2 例は、筋腫分娩による出血が認められ切除を施行した 1 例 (1.25g 群) 及び止血剤及び鉄剤が処方された 1 例 (1.8g 群) であった。軽度と判定されたが、治験薬の投与中止につながる性器出血が 1 例あった。

国内臨床の有用性試験において、投与部位以外に発現した有害事象の発現率は本剤群で 52.5% (21/40 例)、エストジオール E[®] 群で 67.5% (27/40 例) であり、副作用の発現率は本剤群で 50.0% (20/40 例)、エストジオール E[®] 群で 67.5% (27/40 例) であった。いずれも投与群間で有意差は認められなかった (Fisher 直接確率法: それぞれ $p=0.2537$, $p=0.1726$)。本剤群で認められた投与部位以外の有害事象は、膣分泌物、乳房痛、膨満感、骨盤痛、乳房不快感、乳頭痛、機能障害性子宮出血、外陰腔不快感、頭痛及び尿沈渣陽性であり、エストジオール E[®] 群で認められた投与部位以外の有害事象は、膣分泌物、乳房痛、膨満感、機能障害性子宮出血、骨盤痛、乳房不快感、乳頭痛、子宮頸部生検異常、片頭痛、陰部そう痒症及び外陰腔不快感であった。本剤群及びエストジオール E[®] 群に共通して認められた有害事象は、膨満感、乳房痛、機能障害性子宮出血、乳頭痛、骨盤痛、膣分泌物、外陰腔不快感、乳房不快感であり、これらはいずれも E₂ の薬理作用に起因する副作用と判定され、発現率の高い症状順に膣分泌物 (本剤群: 30.0% (12/40

例)、エストロゲン E[®]*群: 40.0% (16/40 例)、乳房痛 (本剤群: 17.5% (7/40 例)、エストロゲン E[®]*群: 25.0% (10/40 例)、膨満感 (本剤群: 12.5% (5/40 例)、エストロゲン E[®]*群: 20.0% (8/40 例)) であり、両群で同程度の発現率を示した。

なお、既存の E₂ 貼付剤の更年期障害及び卵巣欠落症状を対象とした臨床試験で認められた発現頻度の高い全身性の副作用 (発現率 5%以上) は、エストロゲン E[®]* / エストロゲン F[®]* では、乳房緊満感 16.1% (62/386 例)、帯下 10.4% (40/386 例)、子宮出血 8.8% (34/386 例) であり、エストロゲン B[®]*では、乳房緊満感 14.5% (122/839 例)、帯下 8.3% (70/839 例)、下腹部痛・緊迫感 6.0% (50/839 例)、子宮出血 5.2% (44/839 例) である。

米国で実施された臨床試験においては、乳房障害が 14.2% (60/422 例) に認められ、副作用と判定されたものは 12.3% (52/422 例) であった。乳房障害の程度は、ほとんどが軽度 (47/60 例) 又は中等度 (12/60 例) であり、1 例高度と判定された。高度と判定された事象 (乳房圧痛、乳房うっ滞及び乳頭痛が同一症例に発現) は副作用と判定されたが、重篤又は治験薬の投与中止につながる事象ではなかった。重篤な有害事象はなく、治験薬の投与中止につながる有害事象が 1 例 (乳房痛、乳房うっ滞及び乳頭痛が同一症例に発現) に認められ副作用と判定された。膣分泌物が 3.6% (15/422 例) に認められ、副作用と判定されたものは 2.4% (10/422 例) であった。膣分泌物の程度は、すべて軽度 (13/15 例) 又は中等度 (2/15 例) であり、高度と判定されたものは認められなかった。また、重篤又は治験薬の投与中止につながる有害事象は認められなかった。子宮残存例において、性器出血が 17.0% (29/171 例) に認められ、副作用と判定されたものは 15.8% (27/171 例) であった。性器出血の程度は、すべて軽度 (24/29 例) 又は中等度 (5/29 例) であり、高度と判定されたものは認められなかった。また、重篤又は治験薬の投与中止につながる有害事象は認められなかった。

ii) 投与経路に関する有害事象・副作用について

外用剤に特有な症状として、投与部位に生じる皮膚症状については以下のように説明がなされている。

国内で実施した臨床試験の実験群において、投与部位皮膚反応が 10.0% (23/229 例) に認められ、副作用と判定されたものは 9.6% (22/229 例) であった。治験薬との因果関係が否定された 1 例 (投与部位湿疹) は、農作業に伴い発現した接触性の湿疹と判断された。投与部位皮膚反応に該当した有害事象は発現率の高い順に、投与部位そう痒感 5.7% (13/229 例)、投与部位紅斑 3.1% (7/229 例)、投与部位湿疹 2.6% (6/229 例)、投与部位発疹 0.9% (2/229 例)、投与部位乾燥 0.4% (1/229 例) 及び投与部位色素沈着変化 0.4% (1/229 例) であった。投与部位皮膚反応の程度は、高度と判定された 1 例 (投与部位そう痒感、投与部位湿疹及び投与部位紅斑が同一症例に発現) を除きいずれも軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。高度と判定された 1 例は治験薬の投与中止につながる有害事象であった。

国内臨床的有用性試験で発現した投与部位皮膚反応の発現率は、本剤群で 2.5% (1/40 例)、エストロゲン E[®]*群で 47.5% (19/40 例) であった。本剤群で認められた「投与部位擦過傷」は、バラのとげにひっかけたものであり、治験薬との因果関係は否定された。一方、エストロゲン E[®]*群で認められた投与部位皮膚反応は、すべて副作用と判定された。副作用と判定された投与部位皮膚反応の発現率は、本剤群で 0.0% (0/40 例) であり、エストロゲン E[®]*群で 47.5% (19/40 例) であった。

なお、既存の E₂ 貼付剤の更年期障害及び卵巣欠落症状を対象とした臨床試験で認められた投与部位における局所性の副作用 (紅斑、そう痒等) の発現率は、エストロゲン E[®]* / エストロゲン F[®]* で 28.8% (111/386 例)、エストロゲン B[®]*で 27.5% (231/839 例) である。

米国で実施された試験においては、投与部位皮膚反応が 9.5% (40/422 例) に認められ、副作用と判定されたものは 4.5% (19/422 例) であった。投与部位皮膚反応に該当した副作用は発現率の高い順に、投与部位発疹 1.4% (6/422 例)、投与部位そう痒感 1.2% (5/422 例)、投与部位乾燥、投与部位刺激感 0.9% (4/422 例)、投与部位擦過傷、投与部位色素沈着変化、投与部位紅斑 0.2% (1/422 例) であった。投与部位皮膚反応の程度は、すべて軽度 (34/40 例) 又は中等度 (6/40 例) であり、高度と判定されたものは認められなかった。また、重篤な有害事象はなく、治験薬の投与中止につながる有害事象が 3 例に認められ、1 例 (投与部位発疹) が副作用と判定された。

iii) その他の有害事象・副作用について

その他の有害事象・副作用については以下のように説明がなされている。

提出したすべての臨床試験において、試験期間中に死亡した症例は認められなかった。国内のすべての臨床試験を併合した成績として、実薬群で0.9% (2/229 例) に、プラセボ群で5.8% (3/52 例) に重篤な有害事象が認められたが、すべて治験薬との因果関係は否定されている。重篤な有害事象は、国内用量設定試験において、2.5g 群で1例「上皮内癌」、プラセボ群で3例「新生物再発」、「腹痛」及び「胃潰瘍」が、国内長期投与試験では1.8g 群で1例「乳房膿瘍」が認められた。重篤な臨床検査値異常変動としては、国内用量設定試験のプラセボ群で1例「血中乳酸脱水素酵素増加」が認められた。米国で実施された臨床試験において、実薬群で1.7% (7/422 例) に重篤な有害事象が認められ、一方、プラセボ群では重篤な有害事象は認められなかった (0/73 例)。重篤な有害事象は1例「膵炎」を除きすべて治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、米国プラセボ対照試験において、1.25g 群で1例「腎結石症及び心筋梗塞」、2.5g 群で2例「視神経の新生物」及び「上腹部痛、胆嚢炎、胆石症、下痢及び悪心」が、米国実薬対照試験では0.625g 群で1例「膵炎」、1.25g 群で1例「胸痛」、2.5g 群で2例「卵巣嚢胞及び子宮内膜症」及び「手根管除圧」であった。スウェーデン長期投与試験においては、2.9% (2/70 例) に重篤な有害事象が認められた。2.5g/日投与で2例「肺新生物」及び「非ホジキンリンパ腫」が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他の重要な有害事象について、国内の臨床試験で認められた治験薬の投与中止につながる有害事象は、実薬群で1.3% (3/229 例)、プラセボ群で5.8% (3/52 例) であり、副作用と判定されたのは、国内用量設定試験2.5g 群の1例「投与部位そう痒感、投与部位湿疹、投与部位紅斑」及び国内長期投与試験1.8g 投与の1例「性器出血」であった。国内臨床的有用性試験において、対照薬の エストジオール E[®] 投与により2.5% (1/40 例) に治験薬の投与中止につながる有害事象が認められた。これは投与部位皮膚反応が原因で投与開始から7日目に中止となったものであった。米国で実施された臨床試験において、実薬群で3.6% (15/422 例) に治験薬の投与中止につながる有害事象が認められ、一方、プラセボ群では治験薬の投与中止につながる有害事象は認められなかった (0/73 例)。実薬群で見られた治験薬の投与中止につながる有害事象のうち、副作用と判定されたのは、0.625g 群で4例（「うつ病」、「口の錯感覚、涙ぐむ、うつ病、潮紅、情動障害、動悸」、「高血圧」及び「膵炎」がそれぞれ1例ずつ発現）、1.25g 群で3例（「投与部位発疹」、「うつ病、背部痛、筋痙攣、乳房痛、乳房うつ滞、乳頭痛」及び「網状皮斑、筋痛」がそれぞれ1例ずつ発現）であった。スウェーデン長期投与試験の2.5g/日投与において8.6% (6/70 例) に治験薬の投与中止につながる有害事象が認められ、副作用と判定されたのは5例（「陰出血」が2例、「血栓症」、「不正子宮出血」及び「蕁麻疹」がそれぞれ1例ずつ発現）であった。米国単回投与試験の1.25g 群において4.2% (1/24 例) に治験薬の投与中止につながる有害事象（「四肢痛及び関節腫脹」）が認められ副作用と判定された。

機構は、臨床試験で報告されている E₂ によると考えられる有害事象・副作用、投与経路に関する有害事象・副作用及びその他の有害事象・副作用は、他の E₂ 製剤と同じ程度で大きな問題は無いと考える。しかしながら、本剤が投与された国内の患者数は限られており、安全性の評価には限界があることから、引き続き市販後に安全性に係る情報収集を行なうことが必要と考える。

iv) 長期投与における有害事象・副作用について

①長期投与試験における安全性について

国内長期投与試験における安全性については、以下のとおり説明されている。

国内長期投与試験で発現した有害事象及び副作用について、発現時期は、投与期前半（投与開始～83日；12週未満）の発現が多く、投与継続に伴って発現頻度が増加するような有害事象及び副作用は認められなかった。投与期後半（投与84日～投与終了後；12週以降）に初めて発現が認められた有害事象は、便秘、耳下腺腫大、熱感、単純ヘルペス、齲歯、背部損傷、子宮内膜生検異常、関節痛、子宮頸線維症、陰部そう痒症、鼻出血、上気道の炎症、脱毛症であった。副作用と判定された有害事象は、子宮

内膜生検異常、子宮頸線維症、陰部そう痒症であった。ただし、これら副作用の程度はいずれも軽度で無処置にて消失しており、臨床上問題となるものではなかった。

(1) 国内長期投与試験における有害事象及び副作用の発現時期（臨床検査値異常変動を除く）

区分	全体 ^{a)}	投与開始 ～27日	28～55日	56～83日	84～111日	112～139日	140日～ 投与終了日	投与 終了後
有害事象	131	48	30	28	22	29	17	5
副作用	46	24	12	8	6	5	3	4

a)：発現時期の集計にあたり、同一症例内で同一の症状が複数ある場合、同じ発現時期では最も重い程度で1例として、異なる発現時期ではそれぞれ1例として集計したが、「全体」は全期間を通して同一症例内で同じ症状がある場合、最も重い程度で1例として集計しているため、「全体」と「発現時期ごとの累計」は一致しない。

国内長期投与試験で発現したすべての有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の発現率は、77.9%（53/68例）で、発現した有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であり、高度なものはなく、すべて消失を確認した。なお、重篤な有害事象は1例（乳房膿瘍）に発現したが、治験薬との因果関係はなかった。副作用の発現率は41.2%（28/68例）であり、いずれもエストロゲン製剤において既に報告されている事象であった。子宮残存例ではMPAとの併用療法を行っており、MPAの併用なし例の有害事象及び副作用発現率が70.6%（24/34例）及び29.4%（10/34例）であるのに対し、MPAの併用あり例では85.3%（29/34例）及び52.9%（18/34例）と、MPAの併用あり例の発現率の方が高かった。この主な要因は、被験者背景である「子宮の有無」に起因する事象（「性器出血」、「骨盤痛」等）の発現率の相違であり、MPA併用により特に問題となる有害事象は認められなかった。投与24週後（又は中止時）における乳房検診異常は3例に認められたが、他の検診方法及び追跡調査により、いずれも「異常なし」と確認された。子宮残存例において、投与24週後（又は中止時）の細胞診（子宮内膜）でClass IIIa（疑陽性）又は判定不能がそれぞれ1例ずつ認められたが、追跡調査の結果、正常であることが確認された。また、投与12及び24週後の子宮内膜厚は、観察期と比べ若干の増加が認められたが、投与の継続に伴う子宮内膜厚の増大は認められなかった。

②WHI試験と日本人女性における本剤の長期投与の安全性について

機構は、HRTの長期投与における安全性については、海外においてWHI試験等の大規模な検討が実施されており、これら安全性に関する海外で実施された試験成績に関し、製剤の違いや試験背景の違いを踏まえ、国内長期投与試験成績とも比較の上、日本人女性患者での安全性について見解を求めた。

申請者は以下のように説明した。2002年7月に米国で報告された試験は、WHI試験のHRT trialのうち子宮を有する女性に対し結合型エストロゲンとプロゲステロン（黄体ホルモン）の合剤（経口剤）を長期併用（5年間）した群において、プラセボ群に対し骨折（相対リスク0.66）や結腸・直腸がん（同0.63）の発生を減らすものの、冠動脈疾患（同1.29）と浸潤性乳がん（同1.26）の危険性は増加し、総合評価においてリスクがベネフィットを上回るとして試験が計画半ばで中止となったものである。

WHI試験の直接の中止理由は、浸潤性乳がんがプラセボ群に比べ有意に増加したことであるが、これはHRTの長期投与における乳がん発症リスクとして既に報告されている（相対リスク1.3～1.4）ことと矛盾しない。注目すべき点は、従来多くの観察研究で有効との報告が多かったHRTの心血管系、QOLへの影響、痴呆への効果に対する有用性が今回のWHI試験で否定されたことである。WHI試験の投与法は結合型エストロゲン0.625mgとMPA2.5mgの持続併用療法であり、他剤や他投与法には言及されていない。エストロゲンの経口投与は肝臓の血液凝固系因子を増加させ、アンチトロンビンⅢ活性を抑制するために凝固系亢進を惹起するが、経皮投与では肝初回通過効果を回避しアンチトロンビンⅢ活性の抑制が起こらない等、凝固系の活性はわずかであると考えられ、エストロゲンの経口投与で見られる血栓症のリスクが経皮投与では認められないとの報告もある。本剤を用いた国内長期投与試験成績と比較したところ、子宮を有する更年期障害患者34名にはMPA併用投与として、子宮のない更年期患者34名には単独投与としてそれぞれ6ヵ月間（24週）投与されたが、いずれの投与法でもWHI試験における乳がんや冠動脈疾患、痴呆症状は発症しなかった。

WHI 試験は大規模研究であるが、その結果が HRT 全体を示すものではなく、一定の条件下におけるエビデンスデータとして受け止めている専門家は多い。したがって、製剤の違いや肥満 (BMI 平均 28.5)、高年齢 (平均 63~68 歳) 及び生活習慣に問題がある (喫煙率が高い、高血圧が多い等) 症例が多く、平均的な HRT 投与対象者とはかなり異なっている等の試験背景の違いを踏まえると、日本人の更年期女性に今回の WHI 試験の安全性に関する情報が直接当てはまるものではないと考える。但し、WHI 試験は従来の HRT の投与法には長所だけでなく短所もあるという注意喚起として考えるべきである。HRT を心血管系疾患の予防に用いるべきではなく、HRT の適応をきちんと守り目的を達するための最少量、最短期間の使用を心がけなければならないことを示唆していると考ええる。

③痴呆症状の誘発について

機構は、エストロゲンは閉経期の記憶学習能の低下抑制効果、神経保護作用等を有することが示唆される一方、WHI 試験においてエストロゲン/プロゲステンの併用により痴呆症状を発現したとの報告を踏まえ、非臨床及び臨床面から本剤が痴呆症状を誘発する可能性について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。WHI 試験は、65 歳以上の閉経後健康女性に限定されていること、使用薬剤が結合型エストロゲンとプロゲステンの配合剤による長期投与 (平均 4 年以上) であり、他のエストロゲン/プロゲステンの併用や用量、投与経路には言及されていない。エストロゲンは閉経後女性の脳血流量を増加させ、記憶や認知機能を改善させることが示唆されているが、一方で黄体ホルモン剤はうつ状態を招き中枢神経機能、特に記憶機能を抑制させるとの見解もあり、WHI 試験の結果は黄体ホルモンの長期連日投与による影響も考えられる。WHI 試験は対象者が高齢であり、閉経後早期の HRT の痴呆に及ぼす影響について北米更年期学会の指針 (2003 年 9 月) では、「65 歳以上の女性に痴呆の予防目的で HRT は薦められない。しかし、早期の閉経婦人あるいは閉経周辺期から開始された HRT の痴呆に及ぼす影響についてのエビデンスはない。」と報告されている。また、非臨床試験において、安全性薬理試験のひとつとして中枢神経系に対する作用を確認している。すなわち、卵巣摘出ラットの一般症状及び行動に及ぼす本剤の影響を検討した安全性薬理試験の結果、臨床投与量よりはるかに高い投与量 (E_2 として投与可能な最大量である 3mg/kg まで) においても異常を示す個体は認められず、中枢神経系に影響を及ぼさないことが示されている。

本剤の適応は更年期障害であることから、対象の中心は閉経 (45~55 歳) 前後の患者となり、WHI 試験のような高齢者を対象とすることはほとんどない。また、本剤の治療期間も 6 ヶ月を一つの目安としており、WHI 試験のように長期連日投与されることはほとんどなく、痴呆症状を誘発するリスクは低いと考える。なお、海外の市販後において痴呆症状を発症したとの報告はない。

機構は、以上の申請者の回答に対して以下のように考える。本剤は更年期症状の治療を目的とした外用剤であり、適切な患者選択を行い、治療後の有効性及び安全性を十分確認するとともに、既存の剤形である貼付剤との違いを踏まえた注意喚起が適切になされることで更年期障害等の短期の適応において大きな問題はないと判断している。しかしながら、本剤の長期投与に関する国内のデータは、24 週間投与された国内長期投与試験のみである。申請者は、本剤が長期にわたって使用されることはないと主張するが、繰り返し使用されることにより結果として長期投与されることがあり得るため、これまで得られている情報を適切に医療現場に提供することに加え、本剤の長期投与時の安全性に関する市販後の情報収集は必須であると考ええる。

以上を踏まえ、機構は、WHI 試験の結果を踏まえた本剤の適正使用に係る情報提供について、申請者の対応を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。医療従事者に対しては、投与前に投与禁忌もしくは慎重投与となる疾患に該当しているか否かについて確認すること、使用中に乳房検診及び婦人科検診を定期的に行うこと、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について添付文書等を通じて徹底するとともに患者用の説明文書

を作成する。

機構は、安全性の評価について、特に WHI 試験以降に重視されるべき点を中心に、専門協議における議論を踏まえて、最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題となる違反は認められなかったことから、機構としては、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.3.1-1、5.3.3.1-2、5.3.3.1-3、5.3.3.1-4、5.3.3.1-5、5.3.3.1-6、5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、モニタリングの不備 (以上治験依頼者) 並びに個別症例における治験実施計画書からの逸脱 (有害事象の記載漏れ、検査時期、症例報告書と原資料の不整合、以上実施医療施設) などが指摘されたが、大きな問題は認められていないことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、申請者の主張するブリッジングによる海外データの外挿は、国内データと海外データの相違から不可と判断するが、本剤の主成分である E₂ は、更年期障害等に伴う血管運動神経症状 (Hot flush 及び発汗) に対して有効であることは明らかであり、国内用量設定試験におけるプラセボとの比較において、本剤 1.8g/日の有効性は示されていると考える。したがって、適切な患者選択を行い、治療後の有効性及び安全性を十分確認するとともに、既存の剤形である貼付剤との違いを踏まえた注意喚起が適切になされることで、申請用法・用量による比較的短期間の投与に関しては大きな問題はないと考える。

しかしながら、機構は、提出されている資料からは本剤の用量反応関係及び既承認の E₂ 製剤との関係は明確ではないこと、2002 年以降に公表された WHI 試験を代表とする複数の臨床試験の結果を基に、HRT においては必要最小量を必要最短期間で用いることが推奨されていること、及び米国では 1.8g/日より低用量での用量設定がなされていることを踏まえると、本剤に関する最少有効用量の検討は不十分であり、本剤を承認する場合には、より低用量における有効性を検討する追加臨床試験を実施すべきと考える。また、安全性に関して、HRT の長期施行によるリスクについて国内外で得られているエビデンスを適切に情報提供すること及び本剤の安全性に関する情報を市販後にも継続して収集することが必要であると考ええる。

以上の問題点等については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。