

## 審査報告 (2)

平成 18 年 8 月 15 日

### 1. 申請品目

[販売名] エストロジェル 0.06%  
[一般名] エストラジオール  
[申請者] 株式会社資生堂  
[申請年月日] 平成 15 年 12 月 18 日 (輸入承認申請)

### 2. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門協議での議論及びその後の検討を踏まえた審査結果を報告する。

#### (1) 本剤の臨床的位置付け及び有効性について

国内第Ⅱ相試験と米国第Ⅲ相試験の比較に基づいた海外データの外挿は、両試験の用量反応関係の相違等から不可であるとの機構の判断は、専門協議において支持された。

専門委員から、ブリッジングは成立しておらず、他の剤型との比較、及び低用量との比較のための臨床試験を実施すべきとの意見、Hot flush の改善度に用量依存性が見られないということでは薬剤の効果に疑問があるのではないかと意見、1.25g/日投与時の血清中 E<sub>2</sub> 濃度は更年期障害の治療には十分なレベルに達しており、プラセボ群での有効性が高すぎて有効性が示せなかった可能性があるとの意見、1.8g/日での有効性は認められ、市販後の検討等で情報を補完することは可能ではないか等の意見が出された。

専門協議の議論を踏まえ、機構は、更年期障害等における症状改善効果の維持を目的とした低用量投与の検討及び定量ポンプの 1 回吐出量を変更した容器を用いた用量の検討等、1.8g/日より低用量の本剤の有効性を検討する追加臨床試験の実施について、申請者に対応を求めた。

申請者は以下のように回答した。更年期症状又は卵巣欠落症状を有する患者を対象に、1.8g/日による治療後の症状改善効果を、低用量によって必要な期間 (医療現場での更年期障害の治療に要する期間) 維持することができるかという点の検証を目的としたプラセボ対照比較試験を実施する。設定する低用量は ■■■g/日とし、1.8g/日を 2 ヶ月間投与した後、Hot flush 回数が先行治療前の 1/3 未満に減少した被験者をプラセボ群と低用量群に無作為に割付け、4 ヶ月間の観察期間により Hot flush 回数減少の維持を比較検討する。本邦で唯一の低用量 E<sub>2</sub> 製剤 (エストジオール 0.06% ■■■mg) では ■■■g が設定されていること、既存薬において、■■■あるいは■■■とした検討では、推奨用量より劣るものの一定の有効性が報告されていること、また、■■■ (■■■g) の面からも、低用量を ■■■g/日と設定した。本試験の結果によっては、承認事項の一部変更承認申請も検討する。さらに、■■■g 等の ■■■の開発についても並行して検討し、追加臨床試験成績が得られた時点で、市販後の安全性情報も含めて、1.8g/日より低用量の設定に関するその後の対応について検討し、遅くとも再審査期間中を目処に報告する。

機構は、本剤は 1.8g/日より低用量でも有効である可能性はあると考え、申請者の対応は基本的に妥当と考える。また、追加臨床試験成績が得られた時点で低用量の設定を含め、本剤の用法・用量について再検討を行う必要があり、市販後の情報収集が重要であると考え。(「(6) 市販後の情報収集について」参照)

また、専門協議において、経皮投与の剤型として貼付剤があるものの、ゲル剤の追加により更年期障害等の治療における選択肢を広げる意義は大きいとの意見、国内臨床的有用性試験での本剤の投与部位皮膚反応の発現率が比較的低いことは本剤の有用性を示すものと考えられるとの意見が出された一方で、他の剤型と比較してゲル剤にどのような有用性があるのか、有効性及び安全性に関する貼付剤との定量的比較については説得力のあるデータは提出されていないとの意見が出された。

機構は、ゲル剤としての剤型的特徴から、本剤が特に有用と考えられる患者及び本剤の臨床的必要性について、貼付剤と比較して説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤は、貼付剤による皮膚刺激に耐えられない患者等に特に有用と考えられるが、基本的には、全ての更年期障害等の患者に対して、最も適した剤型選択の幅を広げることができ、ホルモン補充療法 (HRT) のコンプライアンス維持に重要な位置付けの製剤であると考える。

機構は、新剤型の本剤は、更年期障害等の治療において、患者の状況に応じた使用薬剤の選択肢の幅を広げる意義はあると考える。なお、国内の既承認 E<sub>2</sub> 貼付剤と比較して、本剤の投与部位皮膚反応性が少ないという試験成績は提出されているものの、有効性の比較は行われておらず、同種同効薬に対する本剤の臨床的位置付けが明確であるとは言い難いが、WHI 試験以前に承認された類薬では最少有効用量について必ずしも十分な検討がなされていないこと、また、本剤の有効成分は既に承認され、HRT に用いられていることから、本剤の用量に関しては更なる検討が必要であるが、既承認の同種同効薬の臨床用量を用いた有効性に関する比較臨床試験は、現時点では実施するよう求める必要はないと判断した。

## (2) 効能・効果について

申請時の効能・効果 (案) は、「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)、陰萎縮症状」であったが、臨床試験成績に基づき、プラセボ群と実薬群の間に有意差を認めなかった陰萎縮症状を効能・効果に設定することは妥当ではなく、適応は血管運動神経症状のみとすべきとの機構の判断は、専門協議において支持された。

機構は、効能・効果の再検討を申請者に求め、申請者より下記の変更案が提出された。

<効能・効果 (案) >

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)

機構は、以上について了承した。

## (3) 用法・用量について

専門協議において、本剤 1.8g/日の有効性は示されているものの、本剤 1.8g/日投与後の血清中 E<sub>2</sub> 濃度は既承認 E<sub>2</sub> 貼付剤で報告されている値より高い傾向を示していること、臨床試験での血清中 E<sub>2</sub> 濃度のばらつきは大きく、実臨床ではさらに変動が大きいことが予想されることから、血清中 E<sub>2</sub> 濃度が高濃度で推移する場合の安全性に懸念があるとの意見、更年期障害等の諸症状の改善の目的で約 6 ヶ月以内の比較的短期間の使用であれば 1.8g/日の用量は妥当であるが、HRT では、6 ヶ月以内と治療期間を限定した用法では難しい症例もある旨の意見が出された。

専門協議の議論を踏まえ、機構は、国内臨床試験において目標とした血清中 E<sub>2</sub> 濃度値 (40~80pg/mL) の上限を持続的に超えた症例の濃度推移及び有害事象発現状況について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内第 II 相試験及び長期投与試験において、投与後の 2 採血時点がいずれも 80pg/mL を超えた症例の割合は、国内第 II 相試験の 1.25、1.8 及び 2.5g/日群でそれぞれ 17.0% (9/53 例)、40.7% (22/54 例) 及び 46.3% (25/54 例)、長期投与試験の 1.8g/日群で 30.9% (21/68 例) であった。各投与群の有害事象全体の発現率及び発現状況において、80pg/mL を超えた場合とそれ以外の場合のそれぞれで一定の傾向は認められず、その程度はほとんどが軽度であった。中等度以上の副作用及び重篤又は投与中止につながる有害事象の発現は、80pg/mL を超えた場合では 2 例、それ以外の場合では 6 例であった。しかし、エストロゲンの薬理作用に起因すると考えられる生殖系及び乳房障害に属する有害事象の発現状況は、80pg/mL を超えた場合に発現頻度が高い傾向であった。これらの殆どは軽度で臨床的に問題となる事象ではなかったが、エストロゲン依存性の副作用発現と血清中 E<sub>2</sub> 濃度に関しては十分留意する必要があると考える。

また、既承認 E<sub>2</sub> 貼付剤の臨床用量 (公表論文) 及び本剤 1.8g/日における血清中 E<sub>2</sub> 濃度の平均値は、健康閉経後女性を対象とした反復投与試験、第 II 相試験及び長期投与試験のいずれの試験においても本剤が他剤を上回る傾向にあり、FSH 濃度は同程度であった。投与部位皮膚反応以外の安全性における本剤の成績は、既承認 E<sub>2</sub> 貼付剤と類似していると考えられた。

以上を踏まえ、機構は、本剤の使用期間について、同種同効薬と同様に、重要な基本的注意において、必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期投与を行わない旨の注意喚起が行われているものの、低用量製剤がない旨、及び血清中 E<sub>2</sub> 濃度に依存した有害事象の発生を防止するため、投与後に定期的な血清中 E<sub>2</sub> 濃度等の測定を行い、過度の E<sub>2</sub> 濃度上昇時には投与中止等の適切な対応が必要である旨の注意喚起が必要であると考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、用法・用量及び関連する使用上の注意を下記のように設定し、注意を喚起すると回答した。

<用法・用量（案）>

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、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する。

<用法・用量に関連する使用上の注意（案）>

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。

<重要な基本的注意（案）>

- (3) 本剤投与後の血清中エストラジオール濃度の個人間及び個人内変動は大きく、過度に上昇する場合があります。定期的に血清中エストラジオール及びFSHを測定すること。
- (4) 血清中エストラジオール濃度が過度に上昇していると判断された場合、副作用の発現に留意し、本剤の投与中止等の適切な対応をとること。

また、申請者は、患者向け説明文書にも定期的な採血に関する注意喚起を記載する旨を回答した。

機構は、本剤については、適切な患者選択を行い、定期的に血清中 E<sub>2</sub> 濃度等の測定を行い、副作用等に留意しつつ、個々人の更年期症状等の治療に必要な最短期間の使用を徹底した上で、高い血清中 E<sub>2</sub> 濃度が持続する場合には投与を中止する等の対応が必要であり、これらを踏まえた上記の注意喚起のもとで、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。

#### (4) 安全性について

専門協議において、安全性情報の提供の重要性を指摘する意見があり、機構は、子宮摘除後の閉経後女性を対象とした試験成績等の最近の文献報告（JAMA 295:1647-57,2006、Arch Intern Med 166:772-80,2006、Arch Intern Med 166:1027-32,2006）に基づき、本剤の安全性に関する情報提供のあり方について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。最近の文献において、子宮摘除後の閉経後女性に対するエストロゲン単独投与は乳癌発症リスクを増大させることはない（JAMA 295:1647-57,2006）、静脈血栓症のリスクは投与開始 2 年以内が最も高いが、エストロゲン単独投与はプロゲスチン併用投与よりもそのリスクは相対的に低い（Arch Intern Med 166:772-80,2006）、前向きコホート研究において、湿潤性乳癌の発症リスクは投与期間が長くなるほど増大する（Arch Intern Med 166:1027-32,2006）との報告がなされている。これらの情報と日本更年期医学会が示した HRT に対する基本的な考え方は矛盾するものではなく、HRT はリスクとベネフィットを個別に考慮した上で慎重に施行されるべきであることに相違ないと考える。HRT の安全性に関する情報は、本剤も含めて今後も様々な形で報告されることが予想され、最新の情報を入手することが重要である。海外の PSUR 及び本邦での市販後の調査等から情報収集に努め、得られた情報は内容を十分精査し、産婦人科専門医や学会、規制当局と協議し、適宜添付文書やインタビューフォームを改訂することにより、医療従事者や患者に最新の情報を適正に提供していく。

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

#### (5) 剤型を踏まえた注意喚起について

専門協議において、本剤は、ゲル剤という特徴から、広範囲に十分擦り込むことが重要であると明確に患者に伝わるよう、用法指示を考慮すべきとの意見、スキンケア製品やクリーム等の使用は皮膚の状態に大きな影響を与え吸収への影響が予想されることから、適正使用のために十分な情報提供が必要であるとの意見が出された。

機構は、剤型を踏まえた用法指示、各種クリームの使用、皮膚表面の乾燥、火気や喫煙等に関する注意喚起について、申請者に検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤を使用する患者に対し、用法指示が直接提供されるよう患者向け説明文書にできるだけ広い範囲に薄く塗る等の情報を追加する。その他の注意喚起として、添付文書の適用上の注意に、顔面、乳房、外陰部及び粘膜には塗布しない旨、重度の乾燥や日焼けなどによる皮膚炎などの部位は避ける旨、投与直後のアルコールを多量に含む化粧品等の使用を避ける旨、投与直後は投与部位の他人との接触を避ける旨を、また、取扱い上の注意に、火気等を避ける旨、小児の手の届かないところに保管する旨の記載を行うとともに、患者向け説明文書にも同様な情報を追加し、記載を整備する。

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

#### (6) 市販後の情報収集について

専門協議での議論を踏まえ、機構は、追加臨床試験及び本剤投与後の血清中  $E_2$  濃度と有害事象に関する情報収集を含めた市販後の調査計画の骨子の提出を求めた。

申請者より、以下の計画案が提出された。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た追加臨床試験を実施し、本剤 1.8g/日投与による症状改善効果を低用量 (  $\square$  g/日) 投与により維持することが可能かどうか、また、血清中  $E_2$  濃度と有害事象の関連性を含め本剤の安全性について検討する。市販後の安全対策として、市販直後調査を実施し、医療機関に対し確実な情報提供及び注意喚起等を行い適正使用に関する理解を促すとともに、重篤な副作用及び感染症の情報を迅速に収集し必要な安全対策を実施し、副作用等の被害を最小限にするよう努める。また、使用成績調査は 300 例を対象に実施することにより、本剤投与後の血清中  $E_2$  濃度と有害事象等の発現に関する検討を行う。

機構は、申請者が提示したこれら追加臨床試験及び市販後の調査の計画案は概ね妥当であると考えているが、追加臨床試験成績が得られた時点で、それまでに得られている情報も踏まえて、低用量の設定を含め本剤の用法・用量等については再検討が必要と考える。(「(1) 本剤の臨床的位置付け及び有効性について」参照)

#### (7) 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない (下線部は訂正箇所)。

3 頁 33 行目  $E_2$  製剤 → エストロゲン製剤

4 頁 21 行目 3600Lx → 3600lx      24 行目 26 カ月 → 36 カ月

4 頁 41 行目 機構は、 → 申請者は、ゲルの粘度に関して、

4 頁 41 行目 いるが、ゲルの → いるが、機構は、ゲルの

5 頁 22 行目 越え → 超え

6 頁 20 行目 5 例中 → 6 例中      38 行目 RR 間隔 → PR 間隔

7 頁 37 行目  $E_1$  濃度 →  $E_1$

8 頁 1 行目 Reprod Fertil → J Reprod Fertil

8 頁 22 行目 機構は、分布の検討において、特定組織への残留性はないとしているが → 申請者は、分布に関して、特定組織への残留性はないと主張しているが、機構は残留性についての検討が不十分と考え

8 頁 23 行目 投与部位に関し、反復投与時の残留性について説明を求めた。 → 投与部位における反復投与時の残留性に関して説明するよう、申請者に求めた。

9 頁 15 行目 12 週齢 → 10 週齢      施し、 → 施し、2 週後に

9 頁 16 行目 希釈調整 → 希釈調製      20 行目 生化学的検査 → 血液生化学的検査

10 頁 17 行目 生殖器の奇形成長後の生殖能 → 成長後の生殖能

10 頁 23 行目 未処置 → 健常

11 頁 20 行目 基材 → 基剤      30 行目 正常 → 健常  
 11 頁 45 行目、33 頁 46 行目、37 頁 6、39 行目 エストラジオール B<sup>®</sup> \* → エストラジオール B<sub>®</sub> \*  
 12 頁 16 行目 卵胞期 → 卵胞期前期  
 12 頁 38 行目 01-01 → 01-02      01-02 → 01-10  
 13 頁 19 行目 49～66 歳 → 49～64 歳  
 14 頁 1 行目、27 頁 32 行目 UMD-91-078 → UMD-01-078  
 14 頁 16 行目 50.85 (21.1～816、n=50) → 50.85 (21.2～816、n=50)  
 14 頁 30 行目 5.0～890 → 5.0～890.0  
 16 頁 2 行目 19 ■ → 19 ■  
 18 頁 35 行目 投与 8 週間後 → 投与 8 週後 (中止時)  
 20 頁 25 行目 5.90±2.78 → 5.90±2.77  
 21 頁 34 行目 (2/66) → (2/66 例)  
 22 頁 26 行目 調整平均±SE → 調整平均±標準誤差  
 26 頁 10～13 行目 乳房緊満感 → 乳房不快感      潮紅 → 全身のほてり感  
 26 頁 11 行目 投与部位腫瘍 → 投与部位腫脹      12 行目 左上腹部に不快感 → 下腹部痛  
 27 頁 41 行目 50% → 50.0%  
 27 頁 41 行目 (4/24 例) が認められた → (4/24 例) が塗布被験者のみに認められた  
 30 頁 12～13 行目 投与前—投与後 → 投与後—投与前  
 33 頁 46 行目 ■mg → ■mg  
 36 頁 11 行目 同成分を含有する経口剤、貼付剤 → 同成分を含有する貼付剤  
 39 頁 25 行目 機構は、 → (削除)  
 39 頁 26 行目 されており、これら → されており、機構は、これら  
 41 頁 26 行目 剤形 → 剤型

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。

なお、本剤は新剤型医薬品に該当することから、再審査期間は 4 年とすることが妥当であると判断する。また、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[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)

[用法・用量] 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、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する。