

は異なり、組み入れ基準として Hot flush 発現回数を 1 日 1 回以上と設定し、組み入れられた症例がより一般診療の実態に近いことを反映したものと考えられる。

機構は、泌尿生殖器の萎縮症状に対する効能・効果を持つ既承認薬 E₂ 貼付剤 A*[®]との第Ⅲ相比較試験において、本剤 1.0g は膣萎縮症状と排尿障害について対照薬と同様の改善割合を示したこと、及び膣萎縮症状に関しては長期投与試験成績から判断して一定の有効性が期待できる可能性はあるものと考え、第Ⅱ相用量設定試験では本剤 1.0g 群とプラセボ群の両症状の改善割合に差は認められなかった。第Ⅱ相用量設定試験及び第Ⅲ相比較試験において、両症状ともに年齢による有症状率に差異は認められていないことから、組み入れられた症例の年齢層が低かったために効果が認められなかったとの申請者の回答は、試験成績からは説明されていないと機構は考える。排尿障害については有無のみを尋ねた結果であり、排尿障害の種類や頻度、程度などについて詳細な検討が行われているとは言えず、どのような排尿障害の患者に対し本剤を投与すべきかの情報が試験結果からは得られていないと考える。また、第Ⅱ相用量設定試験及び第Ⅲ相比較試験は、組み入れ基準や試験期間などが泌尿生殖器の萎縮症状に対する有効性を検討できるデザインになっているとはいえず、得られた結果からこれらの症状に対する本剤の有効性を検討することは困難であるとする。

本剤の効能・効果について、機構は以下のように考える。提出された臨床試験成績に基づき、効能・効果を「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）」とすることは妥当と判断している。また、泌尿生殖器の萎縮症状を含めるか否かについて、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

（4）用法・用量の設定について

1) 用量設定の妥当性について

WHI 試験等の結果を受けて、関連学会等から、更年期障害及び卵巣欠落症状に対する HRT を目的とした薬剤の投与は最少有効用量を最短期間投与すべきとの見解が示されている。国内第Ⅱ相用量設定試験では、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結果、主要評価項目である最終評価時の Hot flush 発現回数において、プラセボ群と比較して、1.0g 群、1.5g 群いずれの実薬群においても有意差が認められている。Hot flush 発現回数の変化量について、実薬群はプラセボ群よりも、実薬群内では 1.5g 群は 1.0g 群よりも変化量（減少量）は大きかった。有効性に関して 1.0g 群及び 1.5g 群ともに主要及び複数の副次的評価項目についてプラセボ群との比較で有意な改善が認められ、安全性に関して用量依存的な問題は認められなかったが、エストロゲン製剤では一般に低用量製剤の開発が望まれること、また本剤の海外での使用実績が 1.0g を中心用量としていることを勘案し、本剤の至適用量を 1 日 1.0g 塗布としたと説明されている。

機構は、主要評価項目である最終評価時の Hot flush 発現回数において、1.0g 群がプラセボ群と比較して有意な改善を示していることから、1.0g 群の有効性は示されていると考えるものの、1.5g 群では更に改善が期待されるとも考えられるため、1.5g 群ではなく 1.0g 群を推奨用量として選択した根拠について有効性及び安全性の点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性においては、最終評価時の Hot flush 発現回数（交

相互作用項のない共分散分析に基づく調整済み平均値±標準誤差)は1.0g群の1.70±0.37回に対して1.5g群では1.30±0.37回と、1.0g群より1.5g群の方がHot flush発現回数が少ない結果が得られたが、事後的に実施した解析では1.0g群と1.5g群間に有意差はなく(p=0.340、共分散分析)、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された。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(95%信頼区間)はそれぞれプラセボ群22.6%(12.3~36.2%)、1.0g群37.5%(24.0~52.6%)及び1.5g群32.0%(19.5~46.7%)と、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(臨床検査値異常を含む塗布部位以外に発現した症状)と塗布部位の症状に分けて同様の解析を行った結果、全身症状の発現割合(95%信頼区間)はプラセボ群13.2%(5.5~25.3%)、1.0g群25.0%(13.6~39.6%)及び1.5g群24.0%(13.1~38.2%)であり(p=0.264)、塗布部位症状についても、プラセボ群9.4%(3.1~20.7%)、1.0g群14.6%(6.1~27.8%)及び1.5g群10.0%(3.3~21.8%)であり、それぞれ3群間に有意差は認められなかった(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、本邦における本剤の至適用量を1.0g/日と判断した。

機構は、検討された用量のうち1.0g/日を推奨用量とする申請者の説明は有効性及び安全性の面から妥当であると考え、提出された国内臨床試験は1.0g/日、1.5g/日の用量のみの検討であり、1.0g/日より低い用量に関しては国内試験で検討されておらず、国内外のガイダンス及び学会見解等で示されている最少有効用量についての検討は十分実施されているとはいえないと考える。また、本邦臨床現場の実態として、改善具合・症状等に応じて、同一薬剤の減量により対応する場合が比較的多いと考えられる。本剤は、既に海外において使用されているが、海外では申請製剤の他に、申請製剤よりも含量の少ない製剤(0.5g/日)も使用されているのに対し、本申請における申請用量は1用量(1.0g/日)、申請製剤は1規格(1.0g 1包)のみであることから、減量が必要と判断された場合には不便である。また、本剤の使用にあたっては、臨床現場にHRTを適切に行う上で必要とされる用量に関する情報も十分に提供すべきと考える。

2) 低用量製剤の必要性について

機構は、本剤の国内における最少有効用量を検討する上で、1.0g/日以下の用量における国内臨床試験成績が必要と考え、低用量製剤の必要性及び国内臨床試験の実施について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の海外での使用状況を踏まえると、本邦における本剤による治療においても、減量塗布が必要な場合があるものと考えられる。本剤の1.0g塗布以下の用量での有効性については、本剤の承認申請時点では国内及び欧州ともにプラセボ対照により有効性を検証する試験は実施されていなかったが、米国において、プラセボを対照とした本剤■g、■g及び■g塗布の4群による有効性の検証試験(以下、米国用量比較試験)が実施され、主要評価項目である中等度から高度の血管運動神経症状(Hot flush)頻度及び程度の変化量について用量に相関した改善効果が認められ、本剤1.0g群のみならず

■g 群においても FDA ガイダンス案にある閉経に伴う血管運動神経症状治療薬としての基準を満たす結果が得られた。■g 群については ■週でプラセボ群に対し有意差が認められるものの、塗布開始後 ■週では Hot flush の頻度及び程度の改善が認められず、治療薬としての効果は不十分であると考えられた。国内外の試験は、試験構成、組み入れ基準、評価項目等がいずれも類似しており、有効性及び安全性についても国内外で類似した成績が得られていること、更に、国内外の薬物動態の成績も類似しており、米国用量比較試験成績を用いて本邦における本剤の低用量での有効性を考察することは妥当であるとする。以上、本剤の最少有効用量は 1 日 1 回 ■g 塗布であり、本邦における本剤の治療においては、1 日 1 回 ■g 塗布を開始用量として治療を開始し、症状等に応じて減量が必要な患者については ■g 塗布に減量することが望ましいと考える。

機構は、申請データパッケージには含まれていないが、米国用量比較試験において、■g/日でも改善効果が認められていることから、国内でも ■g/日より低い用量での有効性が同様に認められる可能性はあり、低用量の有効性及び安全性を評価し、適切な用量の製剤を開発することは必要と考える。しかしながら、同試験における Hot flush 発現回数のベースライン時の平均値は各群いずれも 10 回以上であり、国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験におけるベースライン時の平均値とは差異があると考えられ、症状の発現の程度のみならず本剤投与による症状の改善等にも国内外で差異がある可能性も否定できず、「有効性及び安全性についても国内試験成績と類似した成績が得られている」として米国での試験成績をそのまま利用することは適切ではないと考える。また、本邦での本剤 ■g/日塗布による臨床試験成績は得られていないことから、国内においても、本剤の低用量の有効性を検討する必要があると考える。

以上を踏まえ、機構は、国内における低用量製剤の開発に関する今後の計画を提示するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤による治療においても一部の患者では減量塗布が必要な場合があるものと考え、1 日 1 回 ■g 塗布を開始用量として治療を開始し、症状等に応じて減量が必要な患者については ■g 塗布に減量することが望ましいと考える。したがって、本剤 ■g 製剤の本邦における有効性を検討し、一部変更承認申請を行う予定である。なお、■g 製剤の開発中は、HRT の安全性に関して添付文書に十分反映する等の安全対策に努めた上で、1.0g 製剤を上市したい。

機構は、第Ⅱ相用量設定試験で推奨用量とされた 1.0g/日は、第Ⅲ相比較試験において既承認 E₂ 貼付剤に対し有効性で非劣性、安全性（皮膚安全性）で優越性が検証され、その他の安全性についても同程度であったことから、更年期障害等の血管運動神経症状に対する申請用法・用量による本剤の臨床的意義は認められると判断した。一方、本邦では 1.0g/日より低用量での有効性及び安全性のデータは得られていないことから、最少有効用量の更なる検討の余地があり、WHI 試験中止以降の HRT 施行における安全性全般の議論も踏まえ、今後、■g/日等の有効性及び安全性の検討を臨床試験として実施し、低用量製剤の開発を検討することは必要と考える。検討する用量等、実施を予定する試験デザインについては、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

3) 投与期間について

機構は、本剤の投与を継続するにあたって、推奨される投与期間、投与継続を判断する際の検討事項、及び投与中に留意すべき事項（診察・検査内容とその間隔等）に関する臨床現場への情報提供内容について、申請者の説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は長期投与においても効果を持続し、安全性については既存の HRT 製剤と類似していると考えられることから、本剤の投与期間、投与継続を判断する際の検討事項及び投与中に留意すべき事項（診察・検査内容とその間隔等）については、これまでの関連学会の見解を踏まえて以下のように考える。すなわち、

- ・ 治療継続の判断にあたっては具体的な投与期間を設定するものではなく、必要に応じて効果の判定及び安全性の確認を行いながら、個々の患者のリスクとベネフィットを考慮して決定する。
- ・ 安全性を確認するための留意事項として、乳房検診、婦人科検診、血圧測定、脂質や凝固線溶系の血液検査等を必要に応じて実施し、HRT の長期投与において留意すべき重要な有害事象やその他の異常所見の有無を確認する。

上記が適切に行われるよう、医療現場に対しては、従来の医薬品情報の提供に加えて、上記の HRT 製剤投与時の留意点を重要な適正使用情報として継続的な伝達を行う。なお、乳房検診については、HRT とは別に「がん予防重点健康教育及び検診実施のための指針」（厚生労働省）、「乳がん検診のあり方」（日本産婦人科医会）等が示されており、HRT 施行時においてもこれらの指針に沿った検診が実施されるよう、併せて情報提供を行うことを考えている。

機構は、安全性の面から、上述の申請者の考察は妥当と考える。一方で、有効性の面から、投与継続を必要としない判断をいかに行うかという観点での考察は十分とはいえないと考える。以上より、機構は、今後予定されている低用量製剤の開発のあり方、本剤の望ましい投与期間や継続投与の判断、適切な情報提供について、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(5) 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 E_2 であり、国内において同成分を含有する製剤が既に臨床現場で使用されていることから、安全性については既に一定の情報が存在している。一方、本剤の E_2 製剤としての特徴は、経皮吸収により全身的な作用を生じるという点にある。また、HRT については、「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」及び「(4) 用法・用量の設定について 1) 投与期間について」に記載したように、特に長期投与における安全性が問題と考える。

以上を踏まえ、機構は、1) E_2 によると考えられる有害事象及び副作用、2) 投与経路に関する有害事象及び副作用、3) 長期投与における有害事象及び副作用、4) その他の有害事象及び副作用について重点的に検討した。

1) E_2 によると考えられる有害事象及び副作用

機構は、国内第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験におけるエストロゲ

ンの薬理作用に起因すると考えられる乳房や生殖器系の有害事象及び副作用を比較し、本剤の安全性が既存のエストロゲン製剤と異ならないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。エストロゲンの薬理作用に起因すると考えられる乳房や生殖器系の有害事象及び副作用について、国内第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験の実薬群の結果の併合集計結果と、既存のエストロゲン製剤の開発臨床試験における副作用発現状況（経皮吸収 E₂ 製剤である E₂ 貼付剤 A*[®]及び E₂ 貼付剤 C*[®]の製造発売元が提供する医薬品インタビューフォーム）との対比を行った。

本剤総投与例 302 例の乳房及び生殖器系の有害事象は 555 件 114 例（発現率 37.7%）であり、そのうち副作用は 545 件 112 例（37.1%）であった。主な副作用の内容は出血症状（子宮出血、性器出血、不正性器出血、膣出血）、乳房症状（乳房不快感、乳房痛、乳頭痛、乳房腫脹）、性器分泌物、外陰部症状（搔痒感、不快感）等であり、既存のエストロゲン製剤と類似していた。発現率に関しては、出血症状を除いて、顕著な差は認められなかった。一方、出血症状については、本剤では 20%以上（子宮出血 21.2%、性器出血 1.7%、消退出血 1.3%、不正子宮出血 0.3%、膣出血 0.3%）、E₂ 貼付剤 A*[®]では約 10%（子宮出血 8.8%、性器出血 0.3%）、E₂ 貼付剤 C*[®]では 5.2%と、本剤において高い発現率が認められた。しかし、本剤と E₂ 貼付剤 A*[®]との直接比較を行った第Ⅲ相比較試験においては、E₂ 貼付剤 A*[®]の出血症状発現率は 20%以上（子宮出血 17.0%、消退出血 5.7%）であり、インタビューフォームに記載されている発現率よりも高く、本剤の発現率 20%以上（子宮出血 20.8%、消退出血 3.8%）と同程度であった。本剤及び第Ⅲ相比較試験の E₂ 貼付剤 A*[®]において出血症状の発現率が高かった理由は、出血症状に対する積極的な情報収集による影響と考えられる。本剤の第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験においては、子宮出血の発現状況を詳細に把握することを目的に、治験中のモニタリングにおいて子宮出血有無の確認を積極的に行った。このため、第Ⅲ相比較試験の対照薬である E₂ 貼付剤 A*[®]においても、インタビューフォームに記載されている E₂ 貼付剤 A*[®]の成績に比べ、高値となったものとする。以上の結果から、本剤の安全性は既存のエストロゲン製剤と同程度と考える。

2) 投与経路に関する有害事象及び副作用

本剤の塗布部位における副作用については、臨床試験から以下のような結果が得られている。国内第Ⅱ相用量設定試験において、実薬群での塗布部位の副作用発現割合は 12.2%（12/98 例）であり、内訳は投与部位そう痒感（2.0%、2/98 例）、投与部位反応 NOS（10.2%、10/98 例）であった。また、E₂ 貼付剤である E₂ 貼付剤 A*[®]を対照薬とした国内第Ⅲ相比較試験においては、主要評価項目である治験薬塗布部位の副作用の発現頻度は、本剤群 17.9%（19/106 例）、対照群 34.0%（36/106 例）であり、発現割合は本剤群が対照群に比べ有意に低かった（p=0.011、Fisher 直接確率計算法）。本剤群で観察された塗布部位の副作用は、塗布部位皮膚炎 2.8%（3/106 例）、投与部位紅斑 6.6%（7/106 例）、投与部位そう痒感 9.4%（10/106 例）などであり、いずれも対照群より発現頻度が低くなっていた。国内長期投与試験においては、24.5%（24/98 例）に投与部位の副作用が認められ、投与部位紅斑 17.3%（17/98 例）、投与部位刺激感 5.1%（5/98 例）、投与部位そう痒感 7.1%（7/98 例）、投与部位不快感 2.0%（2/98 例）などであった。初発の発現時期については、発現（初発）の多くが治療早期（投与 4 週後）に認められ、24 例中 20 例が投与 16 週後までに初めての発現（初発）を認め、以降投与

52 週までの初発例数は 4 例であった。いずれの試験においても、観察された副作用は軽度又は中等度であり、重度又は重篤と判断された塗布部位の副作用は認められなかった。

3) 長期投与における有害事象及び副作用

国内長期投与試験では本剤が 52 週投与され、長期投与時の安全性に関する検討が行われている。副作用の発現（初発）は投与初期に多く認められ、その傾向は、すべての症状、全身の症状、塗布部位の症状と同様であったと説明されている。治療期毎の副作用発現状況について、生命表法による累積発現割合として以下の結果が得られている。

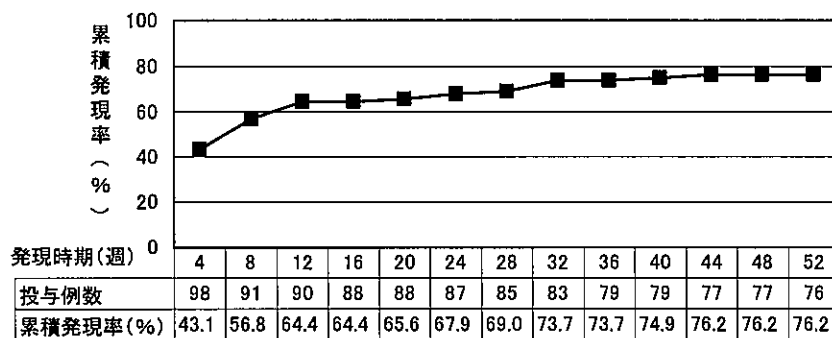


図 すべての症状（出血症状を含む）

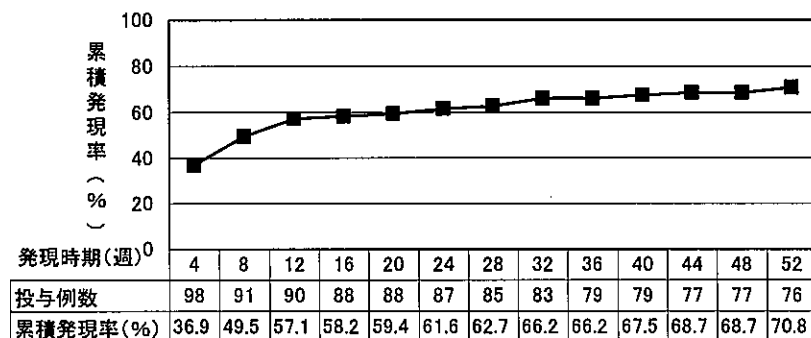


図 全身の症状（出血症状を含む）

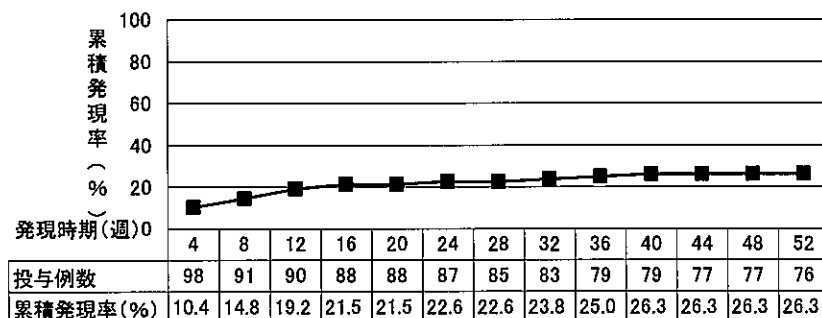


図 塗布部位の症状

当該の治療期で発現（初発）した副作用は、多くが投与 4 週までに認められた。その傾向は、すべての症状、全身の症状及び塗布部位の症状において同様であった。以上より、本剤

による副作用は、投与期間が長期になるに従って増加する傾向は認められなかったと申請者は説明した。

機構は、治療の比較的早期に初発した副作用とそれ以降に初発した副作用の内容及び程度に差異がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。長期投与試験における全副作用の初発例数（全治療期を通じて初めて副作用を発現した症例数）について、全治療期を、投与 1 週～投与 12 週、投与 13 週～投与 24 週、投与 25 週～投与 36 週、投与 37 週～投与 48 週及び投与 49 週以降の五つに区分し、副作用初発例数を区分毎に集計したところ、すべての副作用の初発例数（重複症例あり）は、それぞれの区分で 115 例、22 例、23 例、14 例及び 8 例であり、治療早期に多く、それ以降は減少傾向を示した。全治療期における発現割合が 5%以上であった副作用については、いずれの副作用も投与 1 週～投与 12 週に最も多く発現し、それ以降は減少傾向を示した。副作用の程度に関しては、全治療期における発現割合が 5%以上であった副作用において、中等度及び高度のものが投与期間に伴って多く発現するような傾向は認められなかった。また、副作用の内容（種類）に関して、投与後半（投与 25 週以降）で新たに発現した副作用（貧血、結腸ポリープ、腋窩痛等）の初発例数は、いずれも全治療期を通じて 1 例のみであり、投与期間に伴って発現する特徴的な副作用は認められなかった。以上の結果から、本剤の投与期間に伴う初発した副作用の内容及び程度は、治療早期とそれ以降で顕著な差異は認められなかった。

機構は、HRT では最少有効量を最短期間の投与とすべきとされていることを踏まえ、本剤の長期投与における有効性及び安全性について、HRT に関する国内外のガイドラインや臨床実態を参考にし、臨床試験で得られているデータから考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。HRT の長期投与において安全性上留意すべきものとして、乳がん、子宮内膜がん、冠動脈疾患、血栓症発現等のリスクが示唆されており、日本更年期医学会及び日本産婦人科医学会は、治療継続の判断に対して以下の見解を示している。

- ・ HRT は薬物療法の一つの選択肢であり、これを選択するに当たっては、一人一人の女性について、そのリスクとベネフィットを慎重に判断する。
- ・ HRT の第一の適応は更年期症状（Hot flush、発汗などの血管運動神経症状、陰萎縮などの泌尿生殖器萎縮症状）である。更年期症状に対する HRT の効果は明らかであるので、治療前に禁忌でないことを確認し、また治療開始後には、その効果を判定するとともに、乳がんやその他の異常所見の有無をチェックして安全性を確認しながら治療の継続・中止を判断する。施行にあたっては必要最少量を必要最短期間とする。
- ・ 子宮の有る女性に対する HRT には、子宮内膜がんの予防の見地からプロゲステンの併用が必要である。プロゲステンの併用方法については、同時連続療法であれ、周期的療法であれ、それに伴うリスクを十分に説明し、納得を得た上で行う。治療開始後は乳房検診、血圧測定、脂質や凝固線溶系の血液検査などを行い、慎重に治療経過を観察する。

また、武谷（厚生労働省・長寿科学総合研究 第Ⅱ期「老年期に対するホルモン補充療法に関する総合的研究」班 班長）、大内（厚生労働省・長寿科学総合研究 第Ⅰ期「高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法に関する総合的研究」班 班長）らが中心となり作成した「高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン」においても、「一般に何年間の実

施が限度とか何歳で中止すべきというコンセンサスはなく、個別的に各時点でリスク・ベネフィットを勘案して使用する。」と記載されており、実際の医療現場においても投与期間及び投与継続の判断について具体的な年数、検討事項の目安はなく、主治医が患者個々のリスクとベネフィットを考慮して対応しているのが現状と思われる。

本剤の有効性及び安全性については、第Ⅲ相比較試験において経皮吸収 E₂ 製剤である E₂ 貼付剤 A*®との比較を行っており、8 週間の投与期間において更年期症状の改善傾向が E₂ 貼付剤 A*®と同様に推移すること、有害事象及び副作用の発現状況に E₂ 貼付剤 A*®との顕著な違いは見られないことを確認している。また、長期投与試験においては、本剤を 52 週間連続投与し、本剤投与 8 週間までの有効性の推移は第Ⅲ相比較試験と同様であり、その後投与 52 週間まで効果の持続を確認している。一方、安全性については、副作用は投与初期（8 週間以内）に発現する例が多く、それ以後の副作用初発例は著しく減少する傾向が見られ、投与継続に伴う有害事象及び副作用の顕著な増加傾向を認めなかった。さらに、長期投与におけるリスクとされている乳がん、子宮内膜がん、冠動脈疾患、血栓症等の兆候（血液凝固パラメータ、乳房検診、子宮内膜検査等の異常所見）も認められなかった。以上の結果から、本剤の長期投与時の安全性は既存の HRT 製剤と同様であると考ええる。

以上の申請者の回答に対して機構は以下のように考える。本剤の長期投与時の安全性は既存の HRT 製剤と同様であるとする申請者の主張は了承できると考える。一方で、これまでに報告されている HRT と乳癌、子宮内膜癌、冠動脈疾患等の罹患については、投与期間が長くなるほど罹患リスクが上昇することが知られており、WHI 試験での安全性面からの試験中止までの平均投与期間は 5.2 年である。長期投与試験で経験された投与期間が 52 週にとどまることから、長期投与試験においてこれら副作用の増加傾向が認められなかったとの結果が本剤の更なる長期投与における安全性を担保しうるものではなく、本剤についても投与期間が長くなるにつれて乳癌等のリスクが上昇する可能性がある。したがって、漫然と長期にわたって投与されることを避け、定期的に患者個々人におけるリスクとベネフィットについて評価を行い、投与継続を判断する必要がある旨の適切な情報提供を行うべきと考える。

4) その他の有害事象及び副作用

提出された試験で見られた死亡例、重篤及び重度の有害事象及び副作用については、以下のような説明がなされている。

国内で行われたすべての治験で死亡例は見られなかった。海外臨床試験において急性心筋梗塞による死亡が 1 例認められたが、治験との因果関係はないと判断されている。

重篤な有害事象については、国内試験では、長期投与試験において重篤な有害事象が 4 件 3 例（イレウス 1 件、同一症例における胆嚢炎 1 件及び胆石症 1 件、脳新生物（脳腫瘍）1 件）が認められた。このうち同一症例における胆嚢炎 1 件及び胆石症 1 件が副作用と判定された。海外の治験では、因果関係が否定できない重篤な有害事象として、静脈血栓症、発疹、子宮癌（乳頭状腺癌）、回転性眩暈が各 1 例に認められている。

治験中止及び投薬中止に至った有害事象及び副作用については以下のような説明がなされている。

第Ⅱ相用量設定試験では、治験中止に至った有害事象（全身）はプラセボ群 1 例、1.0g 群 1 例、1.5g 群 1 例であり、治験薬投与中止後発現した片頭痛 NOS 及び治験薬投与期間中に発現・消失した頭痛 NOS を除き、いずれも治験中止により症状は消失した。第Ⅲ相比較試験では、塗布部位の有害事象のうち投薬中止に至った有害事象は、中等度の投与部位皮膚炎、軽度の投与部位紅斑であった。いずれの症状も治験薬との因果関係は関連ありと判断され、投薬中止後に症状は消失した。塗布部位以外の有害事象のうち投薬中止に至った有害事象は、同一症例における軽度の悪心及び浮動性めまいであり、治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断され、投薬中止後に症状は消失した。長期投与試験において副作用により治験薬の投与を中止した症例は 5 例であり、胆嚢炎及び胆石症の 1 例のほか、頭痛、子宮出血、発疹（Rash）及び塗布部位の紅斑が 1 例ずつであった。また、副作用以外で治験薬の投与を中止した症例は 2 例であり、同一症例における浮動性めまい及び脳新生物（脳腫瘍）と、合併症の高血圧悪化であった。

機構は、本剤投与による有害事象及び副作用については、他の E₂ 製剤と同程度であり、E₂ 製剤として安全性面で既存の製剤と大きな差異はないとする申請者の説明は妥当であると判断した。また、塗布部位における副作用については、既存の経皮吸収剤と比較しても許容可能な範囲であると判断した。長期投与における安全性についても本剤特有のものはないと考えるが、全身及び塗布部位の症状いずれにおいても、比較的投与早期で副作用が発現することが多く、投与早期における有害事象の観察を詳細に行う旨の情報提供は必要と考える。また、臨床試験で得られた投与経験は 52 週にとどまり、投与された患者数も限られていることから、更に長期の投与期間に伴い発現が懸念される乳癌や血栓症などの副作用については、十分な注意喚起を行い、市販後も情報を収集する必要があると考える。

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、大きな問題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]、5.3.5.1 [1]、5.3.5.1 [2]、5.3.5.2 [1]、5.3.5.4 [1]）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療施設、治験依頼者及び開発業務受託会社間において、モニタリング業務の一部委託に関する契約が締結されていなかった。また、治験実施計画書からの逸脱、症例報告書と原資料の不整合等（以上、実施医療施設）、及びこれらの事項に対する治験依頼者のモニタリング手順書の不遵守による未確認（以上、治験依頼者）等が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、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、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、第Ⅱ相用量設定試験におけるプラセボとの比較において本剤 1.0g/日の有効性は示されていると考える。また、既承認の E₂ 貼付剤 E₂ 貼付剤 A*[®]との第Ⅲ相比較試験において本剤 1.0g/日は有効性で非劣性、安全性（主に皮膚安全性）で優越性が検証され、E₂ 製剤としての全般的な安全性は既承認製剤と同程度であり、経皮吸収剤としての 1.0 g 製剤の臨床的意義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った上で、治療後の有効性及び安全性を十分確認するとともに、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。

なお、機構は、提出されている資料からは、申請時効能・効果に設定している泌尿生殖器の萎縮症状に対する有効性は十分説明されていないと考える。また、用量に関しては、WHI 試験中止以降の HRT 施行における安全性全般の議論を踏まえ、申請用法・用量に加え、今後、より低用量における有効性を検討する臨床試験を実施し、低用量製剤の開発を検討する必要があると考える。さらに、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。

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。

審査報告 (2)

平成 19 年 5 月 11 日

1. 申請品目

[販 売 名] ディビゲル 1mg
[一 般 名] エストラジオール
[申 請 者] 株式会社ポーラファルマ
[申請年月日] 平成 17 年 1 月 27 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。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、国内第Ⅱ相用量設定試験及び第Ⅲ相比較試験成績より、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) に対して本剤 1.0g/日は有効であり、既存の貼付剤よりも皮膚刺激が少なく、患者の状態に応じた経皮吸収型の E₂ 製剤としての選択肢を増やすとの臨床的意義は示されていると判断した。以上の機構の判断は、専門協議において支持された。

(2) 効能・効果について

提出された試験成績から、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) との効能・効果の設定は妥当であるとの機構の判断は、専門協議において支持された。一方、泌尿生殖器の萎縮症状については、本効能・効果を有する既承認貼付剤を対照薬とした第Ⅲ相比較試験等から一定の有効性は期待されるとの意見もあったが、各臨床試験における本剤の有効性に一貫した傾向が見られているとは言い難いこと、国内第Ⅱ相用量設定試験及び第Ⅲ相比較試験は、組み入れ基準や試験期間等が泌尿生殖器の萎縮症状に対する有効性を検討できるデザインではないこと等に基づき、専門協議の結論として、泌尿生殖器の萎縮症状を効能・効果に含めることは妥当ではないとの判断がなされた。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、本剤の効能・効果の再検討を求め、申請者は、効能・効果を「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)」とする と回答した。

機構は、申請者の回答について了承した。

(3) 用法・用量について

機構は、提出された臨床試験成績から、申請用量である本剤 1.0g/日の臨床的意義は認められると考えるものの、WHI 試験等以降の HRT 施行における安全性全般の議論を踏まえ、今後、国内で 1.0g/日より低用量の有効性及び安全性の更なる検討が必要であると判断した。以上の機構の判断は専門協議において支持された。

機構は、低用量製剤に関する今後の開発計画を説明するよう求めた。

申請者は、本剤は1mg 製剤(1.0g/包)を至適用量とした有効性が確認されていることから、今後検討する臨床試験においては、 $\blacksquare$ g/日で治療を開始し、Hot flush 発現回数の低下が確認された症例において $\blacksquare$ g/日による効果の持続を確認する等の試験デザインによって、低用量製剤の有効性及び安全性を確認することを検討していると回答した。

機構は、低用量製剤の開発に関しては更なる検討が必要であると考え、提出された試験成績に基づき、申請用量を認めることは妥当であると判断した。今後、追加臨床試験成績が得られた時点で、減量に関する設定を含め、本剤の用量について再検討を行う必要はあると考える。

専門協議において、本剤には低用量製剤がないので、副作用等で減量が必要となるような場合の注意喚起を、添付文書上において用法・用量と関連させて記載する必要があるのではないかと意見が出された。

機構は、副作用等で減量が必要となるような場合の注意喚起について検討するよう求めた。

申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意の項を新たに設け、副作用欄に記載されている「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。」を記載すると回答した。

専門協議において、本剤は広範囲に塗り広げると吸収が低下し、既承認の経皮吸収型製剤とは塗布面積と吸収量の関係が異なる点について、患者向け説明文書等で適切な用法指示及び十分な注意喚起を行うことが必要であるとの意見、また、添付文書の用法・用量欄におけるより適切な用法指示の記載を検討すべきとの意見が出された。機構は、用法・用量に関する記載及び用法遵守のための情報提供について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。用法・用量は「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400cm²の範囲に塗布する」とする。また、患者向け説明文書を作成し、添付文書の適用上の注意同様、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旨を明記し、更に、説明文書中の用紙面積を約400cm²に設定し、具体的な塗布面積を提示する。

機構は、以上の申請者の回答について了承した。

(4) 安全性について

HRTの長期施行によるリスクを含め患者に対して十分な説明を行うこと、患者個々人のリスク・ベネフィットの適切な評価が定期的に行われ、漫然と長期投与を行うことを避けること、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の機構の判断は専門協議において支持された。

機構は、HRT施行における安全性に関する情報提供について、申請者の対応を確認した。

申請者は、添付文書への類薬同様の注意喚起に加え、患者向け説明文書においても、HRTのリスクとベネフィット、治療中に留意すべき事項及び治療継続・中止に関わる留意点等について情報提供を行うと回答した。

機構は、申請者の回答について了承した。

(5) 市販後の情報収集について

機構は、専門協議における議論を踏まえ、市販後の調査計画を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。使用実態下における安全性及び有効性の把握を目的として使用成績調査を実施し、調査症例 300 例、調査実施予定期間 2.5 年（観察期間 1 年）にて情報収集を行う。また、追加臨床試験を実施し、低用量製剤の開発について検討する。以上の内容を含めた調査計画の骨子が提出された。

機構は、低用量製剤の開発に係る追加臨床試験のデザイン及び調査計画の具体的な内容については、更に検討する必要があるものの、市販後の情報収集に関する基本方針については概ね妥当であるとする。

(6) 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。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 23 行目 上市 → 承認

4 頁 12 行目 []、[]、 → []、

4 頁 32 行目 []（[]% []～[]% []） → []（[]% []～[]% []）

5 頁 8～9 行目 []℃・[]ヵ月保存後に []℃・[]ヵ月、及び []℃・[]ヵ月保存後に []℃・[]% RH・[]ヵ月） → 及び []℃・[]ヵ月保存後に []℃・[]ヵ月）

5 頁 10 行目 []℃・[]ヵ月保存後に []℃・[]% RH・[]ヵ月 → []℃・[]ヵ月保存後に []℃・[]ヵ月

9 頁 5 行目 $^3\text{H-E}_2$ ゲル $20\mu\text{L}/6\text{cm}^2/\text{body}$ ($17.4\mu\text{gE}_2/\text{body}$) → $^3\text{H-E}_2$ $20\mu\text{g}/\text{body}$

15 頁 5 行目 皮膚中の → 皮膚上の

15 頁 9 行目 $20\mu\text{g}/\text{body}$ → $20\mu\text{L}/\text{body}$

15 頁 29 行目 $67\text{pg}/\text{mL}$ → $67.3\text{pg}/\text{mL}$

26 頁 2 行目 緩和を測る → 緩和を図る

29 頁 33 行目 表中 16/64 → 16/34

39 頁 8～12 行目 長期投与試験～合併症の高血圧悪化であった。 → 長期投与試験では、副作用により治験薬の投与を中止（休薬後投与中止も含む）した症例は、重篤な副作用（胆石症及び胆嚢炎）1例の他は6例、すなわち発疹（Rash）、全身性そう痒症、紅斑、投与部位皮膚炎、投与部位そう痒感、および投与部位紅斑を発現した1例、さらに各1件1例ずつ発現した投与部位紅斑、頭痛、体重増加、高血圧、発疹（Rash）であった。これらの症例の中止後の経過はいずれも良好であった。また、副作用以外により治験薬の投与を中止（休薬後投与中止も含む）した症例は4例、すなわち浮動性めまい及び脳新生物（脳腫瘍）を発現した1例、合併症の高血圧悪化1例、血圧上昇1例、子宮頸部上皮異形成1例であった。

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年とすることが適当であると判断する。また、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品又は特定生物由来製品に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 400cm² の範囲に塗布する。