

審査報告書

平成 23 年 10 月 25 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ル・エストロジェル 0.06%
[一 般 名]	エストラジオール
[申 請 者 名]	株式会社資生堂
[申請年月日]	平成 23 年 1 月 27 日
[申 請 区 分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 23 年 10 月 25 日

[販 売 名] ル・エストロジェル 0.06%
[一 般 名] エストラジオール
[申 請 者 名] 株式会社資生堂
[申請年月日] 平成 23 年 1 月 27 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、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）の
効能・効果に対する、ル・エストロジェル 0.06% 1.8g1 日 1 回で効果が認められた場合に 0.9g1 日 1 回に
減量する用法・用量の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断
する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、ル・エストロジェル 0.06%については、以下の
効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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、成人に対しル・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。
なお、症状に応じて、適宜減量する。減量する場合は、ル・エストロジェル 1 プ
ッシュ（0.9g、エストラジオールとして 0.54mg 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。

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 23 年 9 月 7 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ル・エストロジェル 0.06%
〔一 般 名〕	エストラジオール
〔申 請 者 名〕	株式会社資生堂
〔申請年月日〕	平成 23 年 1 月 27 日
〔剤形・含量〕	1 プッシュ (0.9g) 中、エストラジオール 0.54mg を含有する外用ゲル剤
〔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)
〔申請時用法・用量〕	通常、成人に対しル・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。 <u>なお、症状に応じて適宜減量してもよい。</u> <u>減量する場合は、成人に対しル・エストロジェル 1 プッシュ (0.9g、エストラジオールとして 0.54mg 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。</u>

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ル・エストロジェル 0.06%（以下、「本剤」）は、フランス BESINS HEALTHCARE 社により開発された、卵巣ホルモン（以下、「エストロゲン」）であるエストラジオール（以下、「E₂」）を 0.06% 含有する外用ゲル剤であり、1974 年にフランスで承認され（チューブ容器）、2010 年 3 月現在、71 の国・地域で承認されている。本邦では、2006 年 10 月に「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)」を効能・効果として、「通常、成人に対しル・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。」の用法・用量で承認されている。この初回申請時の承認審査において、国内臨床試験で見られた血清中 E₂ 濃度推移や米国臨床試験で 1.25g/日の有効性が確認されたこと等から、1.8g/日より低用量でも有効である可能性があると判断され、また、Women's Health Initiative (WHI) 試験に関する報告 (JAMA 288: 321-33, 2002) 等を基に、ホルモン補充療法においては必要最小量を必要最短期間で投与することが推奨されていたことを踏まえ、本剤 1.8g/日より低用量の有効性を検討する追加臨床試験を製造販売後に実施し、減量が必要な場合等に対応可能な用量を設定する必要があるとされた。

以上を踏まえ、今般、低用量による維持療法の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績等に基づき、既承認用法・用量 (1.8g/日) から減量した際の用法・用量 (0.9g/日) を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請にあたり、新たな臨床薬物動態試験は実施されていないが、第Ⅲ相低用量維持療法試験（01-32 試験）において血清中 E₂ 濃度が測定された。

(1) 第Ⅲ相低用量維持療法試験（添付資料 5.3.5.1-1、試験番号 01-32、実施時期 20●●年●月～20●●年●月、評価資料）

更年期障害及び/又は卵巣欠落症状を有する日本人女性患者 209 例に、先行治療期（以下、「Ⅰ期」）として本剤 1.8g が 1 日 1 回 8 週間反復経皮投与された後、Ⅰ期で中止・脱落した症例及び著明改善に至らなかった症例が除外され、計 177 例が比較投与期（以下、「Ⅱ期」）に移行し、プラセボ（89 例）又は本剤 0.9g（88 例）が 1 日 1 回 16 週間反復経皮投与された。

Ⅰ期の症例における、観察期開始時及びⅠ期開始後 8 週（又は中止時）の血清中 E₂ 濃度（中央値〔範囲〕、以下同様）は、10.0 [10～150] pg/mL（209 例）及び 80.0 [10～682] pg/mL（207 例）であった。Ⅱ期へ移行した症例における、Ⅰ期開始前の観察期開始時、Ⅰ期開始後 8 週、Ⅱ期開始後 8 週、及びⅡ期開始後 16 週（又は中止時）の血清中 E₂ 濃度は、プラセボ群で 10.0 [10～150] pg/mL（89 例）、89.0 [10～577] pg/mL（89 例）、10.0 [10～106] pg/mL（76 例）及び 10.0 [10～140] pg/mL（87 例）であり、本剤 0.9g 群で 10.0 [10～103] pg/mL（88 例）、78.0 [10～657] pg/mL（87 例）、43.0 [10～641] pg/mL（84 例）及び 38.0 [10～238] pg/mL（87 例）であった。

<審査の概略>

申請者は、01-32 試験における血清中 E₂ 濃度の測定結果を踏まえ、本剤投与時の E₂ の血清中濃度推移について以下のように考察している。

I 期における本剤 1.8g/日投与後の血清中 E₂ 濃度の中央値は、観察期開始時に 10.0pg/mL であり、I 期開始後 8 週には 80.0pg/mL に増加した。II 期へ移行した症例の血清中 E₂ 濃度の中央値は、プラセボ群では II 期開始後 8 週及び II 期開始後 16 週（又は中止時）にいずれも 10.0pg/mL となり、観察期開始時の水準まで戻った。一方、本剤 0.9g/日群では、II 期開始後 8 週に 43.0pg/mL、II 期開始後 16 週（又は中止時）に 38.0pg/mL となり、本剤 1.8g/日の I 期開始後 8 週における血清中 E₂ 濃度のほぼ半量を維持した。

機構は、以下のように考える。今回申請された用法・用量における薬物動態試験として新たな試験は実施されていないが、01-32 試験の血清中 E₂ 濃度の測定結果から、本剤の減量に伴う E₂ 濃度の用量比例的な減少が確認できる試験成績は得られていると考える。その成績より、本剤を減量することによるホルモン補充量の調節は可能であると考ええる。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、有効性及び安全性の評価のために提出された資料は以下のとおりであった。

(1) 第Ⅲ相低用量維持療法試験（添付資料 5.3.5.1-1、試験番号 01-32、実施時期 20●●年●月～20●●年●月、評価資料）

更年期障害及び/又は卵巣欠落症状を有する患者を対象とし、本剤低用量維持療法（0.9g/日）の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（目標症例数 I 期 200 例、II 期 156 例）が、国内 14 施設で実施された。主な組み入れ基準として、治験薬投与開始前の 1 週間における平均的な 1 日の Hot flush 発現回数が 3 回以上の患者で、かつ①最終月経後 6 ヶ月以上又は観察期に測定した血中 FSH 濃度が 30mIU/mL 以上の患者、あるいは②両側卵巣摘出後 2 ヶ月以上の患者であること等が設定された。

試験に組み入れられた全例に本剤 1.8g を 1 日 1 回 8 週間投与され（I 期）、I 期開始時の Hot flush 回数（以下、「Hot flush 回数」は通院前 1 週間における 1 日あたりの平均的な Hot flush 回数を整数値で表した値を示す。）と比較して 8 週後の Hot flush 回数が 1/3 未満に減少した著明改善例をプラセボ群又は低用量群（本剤 0.9g/日）に無作為に割り付け、1 日 1 回、16 週間投与することとされた（II 期）¹。

I 期に組み入れられた 209 例全例に治験薬が投与され、安全性及び有効性の評価データが得られたため、209 例全例が I 期の安全性評価対象集団及び有効性評価対象集団とされた。I 期中止・脱落となった 12 例（治験開始後、被験者が対象外であることが判明した症例 1 例、重篤な有害事象が発現し、投与継続が困難と判断された症例 1 例、症状が悪化した又は治験薬の有効性が認められず、投与継続が困難と判断された症例 1 例、被験者から辞退の申し出があった症例 9 例）及び I 期の 8 週後の改善度が「著明改善」に至らなかった 20 例を除く 177 例が II 期に組み入れられ、プラセボ群に 89 例、低用量群に 88 例割り付けられた。II 期に組み入れられた 177 例全例に治験薬が投与され、安全性及び有効性の評価データが得られたため、177 例全例が II 期の安全性評価対象集団及び有効性の主要な評価対象集団とされ

¹ 以下、各評価時期については、I 期開始からの投与週数を示す。

た。Ⅱ期で中止・脱落となった症例は、プラセボ群で 15 例（被験者から辞退の申し出があった症例 11 例、治験期間中の偶発事故又は罹病等により投与継続が困難と判断された症例 3 例、脱落：来院しなかった症例 1 例）、低用量群で 4 例（被験者から辞退の申し出があった症例 4 例）であった。

なお、子宮残存例では、治験薬投与期間中下記のいずれかの用法・用量で酢酸メドロキシプロゲステロン（以下、「MPA」）錠を併用投与（プラセボ群では MPA のプラセボ錠を併用投与）することとされた。

- (1) 連続同時投与：Ⅰ期及びⅡ期*の低用量群で MPA2.5mg/日、Ⅱ期*のプラセボ群で MPA のプラセボ錠を各々1日1回経口投与
- (2) 周期的投与：28日を1周期としてその前半又は後半の12～14日間に、Ⅰ期又はⅡ期*の低用量群で MPA5mg/日、Ⅱ期*のプラセボ群で MPA のプラセボ錠を各々1日1回経口投与

*Ⅱ期では MPA 又は MPA のプラセボ錠を 1/2 量（連続同時投与で 1.25mg/日、周期的投与で 2.5mg/日）に減量することが許容された。

有効性の主要評価項目は Hot flush 回数の最終改善度（24 週後又は中止時の改善度）と設定され、改善度の判定には下記の評価基準が用いられた。

著明改善	：1日発現回数が投与開始前の 1/3 未満に減少
中等度改善	：1日発現回数が投与開始前の 1/2 以下に減少
軽度改善	：1日発現回数が投与開始前の 1/2 より多いが減少
不変	：1日発現回数が不変
悪化	：1日発現回数が増加

Ⅱ期各評価時期の Hot flush 回数の改善度は下表のとおりであり、主要評価項目である Hot flush 回数の最終改善度（24 週後又は中止時の改善度）について、低用量群では、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（ $p=0.0097$ 、2 標本 Wilcoxon 検定）。

表 1 Ⅱ期各評価時期の Hot flush 回数の改善度（FAS/Ⅱ期移行例、01-32 試験）

	評価時期	投与群	例数	著明改善 (%)	中等度改善 (%)	軽度改善 (%)	不変 (%)	悪化 (%)	判定不能	2 標本 Wilcoxon 検定
第Ⅰ期	8 週後	プラセボ群	89	89 (100.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	—
		低用量群	88	88 (100.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	
第Ⅱ期	12 週後	プラセボ群	81	60 (74.1)	12 (14.8)	7 (8.6)	0 (0.0)	2 (2.5)	0	$p=0.0123$
		低用量群	84	75 (89.3)	5 (6.0)	3 (3.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	0	
	16 週後	プラセボ群	76	55 (72.4)	12 (15.8)	5 (6.6)	2 (2.6)	2 (2.6)	0	$p=0.0046$
		低用量群	84	76 (90.5)	2 (2.4)	5 (6.0)	0 (0)	1 (1.2)	0	
	20 週後	プラセボ群	74	57 (77.0)	7 (9.5)	7 (9.5)	1 (1.4)	2 (2.7)	0	$p=0.0062$
		低用量群	84	77 (92.8)	3 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.2)	1	
	24 週後 又は 中止時	プラセボ群	89	67 (77.0)	9 (10.3)	4 (4.6)	2 (2.3)	5 (5.7)	2	$p=0.0097$
		低用量群	88	79 (90.8)	6 (6.9)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0)	1	

有害事象は、Ⅰ期で 116/209 例（55.5%）に、Ⅱ期のプラセボ群で 61/89 例（68.5%）及び低用量群で 58/88 例（65.9%）にそれぞれ発現した。Ⅰ期で 5%以上の症例に発現した有害事象及びその発現率は、骨盤痛 12.4%（26/209 例）、鼻咽頭炎 9.1%（19/209 例）、性器出血 6.7%（14/209 例）であった。Ⅱ期で 5%以上に発現した有害事象及びその発現率は、プラセボ群では、鼻咽頭炎 27.0%（24/89 例）、性器出血 9.0%（8/89 例）、頭痛 6.7%（6/89 例）、浮動性めまい 5.6%（5/89 例）、低用量群では、鼻咽頭炎 23.9%（21/88 例）、頭痛 6.8%（6/88 例）、骨盤痛 6.8%（6/88 例）、浮動性めまい 5.7%（5/88 例）、下痢 5.7%（5/88 例）、背部痛 5.7%（5/88 例）であった。投与部位に関する有害事象の発現率は、Ⅰ期 8.1%（17/209 例）、Ⅱ期プラセボ群 2.2%（2/89 例）、Ⅱ期低用量群 4.5%（4/88 例）であった。有害事象の程度は軽度又は中等度であり、高度の有害事象は認められなかった。

死亡例はなかった。重篤な有害事象は 5 例に発現し、その内訳は、Ⅰ期では甲状腺癌及び腸閉塞が各 1 例、Ⅱ期プラセボ群では転移性直腸癌及び結腸ポリープが各 1 例、Ⅱ期低用量群では子宮頸部扁平上皮癌が 1 例であった。重篤な有害事象の 5 例のうち、結腸ポリープのみ治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、子宮頸部扁平上皮癌の 1 例は、観察期開始時の標本の再検査により観察期開始時からの存在が判明し、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。5 例とも消失又は軽快が確認された。有害事象のために投与が中止された症例は、Ⅰ期 1 例（甲状腺癌）、Ⅱ期プラセボ群 3 例（肝機能異常、蕁麻疹及び突発難聴各 1 例）であり、このうち肝機能異常は治験薬との因果関係を否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

1) Hot flush に対する有効性について

申請者は、01-32 試験における有効性の主要評価項目及び試験成績について次のとおり説明した。

01-32 試験における有効性の主要評価項目は、初回申請時に提出した国内用量設定試験と同じ Hot flush 回数の最終改善度を設定した。

01-32 試験で主要評価項目とされた Hot flush 回数の最終改善度について、プラセボ群と低用量群の間に有意差が認められている（表 1 参照）。また、Ⅱ期の Hot flush 回数の改善率及びⅠ期及びⅡ期の Hot flush 回数（平均値±標準偏差）は表 2、3 のとおりであった。

表 2 各評価時期の Hot flush 回数の改善率*（FAS、01-32 試験）

	評価時期	プラセボ群	低用量群	χ^2 検定
第Ⅰ期	8 週後	100% (89/89 例)	100% (88/88 例)	-
第Ⅱ期	12 週後	88.9% (72/81 例)	95.2% (80/84 例)	p=0.1302
	16 週後	88.2% (67/76 例)	92.9% (78/84 例)	p=0.3085
	20 週後	86.5% (64/74 例)	96.4% (80/83 例)	p=0.0247
	24 週後又は中止時	87.4% (76/87 例)	97.7% (85/87 例)	p=0.0095

*著明改善及び中等度改善の症例割合

表 3 各評価時期の Hot flush 回数の推移及び 8 週後からの変化量（FAS、01-32 試験）

評価時期		プラセボ群			低用量群			2 標本 t 検定**
		n	回数*	8 週後からの変化量*	n	回数*	8 週後からの変化量*	
Ⅰ期開始前		89	6.4±5.0	-	88	5.8±3.5	-	-
第Ⅰ期	8 週後	89	0.4±1.1	-	88	0.3±0.7	-	-
第Ⅱ期	12 週後	81	1.2±1.9	0.8±1.8	84	0.6±1.2	0.3±1.0	p=0.0373

評価時期	プラセボ群			低用量群			2 標本 t 検定**
	n	回数*	8 週後からの変化量*	n	回数*	8 週後からの変化量*	
16 週後	76	1.3±2.0	0.9±2.2	84	0.6±1.5	0.3±1.4	p=0.0369
20 週後	74	1.3±2.2	1.0±2.4	83	0.5±1.8	0.2±1.7	p=0.0348
24 週後又は中止時	89	1.7±3.8	1.3±3.4	88	0.4±1.1	0.1±0.9	p=0.0032

*値は平均値±標準偏差

**8 週後からの変化量の比較に基づく

機構は、01-32 試験の主要評価項目である Hot flush 回数の最終改善度について、本剤の低用量による維持療法の有効性が示されたことに加え、最終評価時の Hot flush 回数の改善率（Hot flush 回数が投与前の 1/2 以下に減少した患者割合）は、低用量群でプラセボ群と比較して有意に高く、最終評価時における Hot flush 回数の 8 週時からの変化量では、プラセボ群と低用量群の間に有意差があり、両群間に点推定値で 1 回以上の差が認められていたことから、プラセボ群と低用量群との間には臨床的意義のある差が認められていると判断する。以上、機構は、本剤 1.8g で投与を開始して Hot flush 回数の改善が認められた患者において本剤を 0.9g に減量した場合にも、Hot flush に対する有効性は継続して認められるものと判断した。

2) その他の症状に対する有効性について

01-32 試験において、有効性の副次評価項目として設定された血管運動神経症状の改善度¹、Hot flush 程度の改善度²及び発汗の改善度³の推移は下表のとおりであり、これらの症状の 24 週後（又は投与中止時）における改善度については、プラセボ群と低用量群との間に有意差が認められ、低用量による維持療法でも有効性が継続することが確認された。なお、初回申請時に提出された臨床試験において、本剤 1.8g/日群とプラセボ群との間に有意差が認められなかった有効性評価項目である、その他の自覚症状（精神神経症状、睡眠障害、腔萎縮症状、排尿障害及び肩こり）の 24 週後（又は投与中止時）における改善度については、いずれも両群間に有意差が認められなかった。

表 4 II 期の血管運動神経症状、Hot flush 程度、発汗の改善度（FAS/II 期移行例、01-32 試験）

評価項目	評価時期	投与群	対象 例数	著明 改善 (%)	中等度 改善 (%)	軽度 改善 (%)	不変 (%)	悪化 (%)	判定 不能	2 標本 Wilcoxon 検定
血管運動 神経症状 の改善度	8 週後	プラセボ 群	89	75 (84.3)	13 (14.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	—
		低用量群	88	64 (72.7)	22 (25.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	
	24 週後又は 中止時	プラセボ 群	89	51 (58.6)	14 (16.1)	15 (17.2)	1 (1.1)	6 (6.9)	2	p=0.0031
		低用量群	88	66 (75.9)	17 (19.5)	3 (3.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	1	
Hot flush 程度の 改善度	8 週後	プラセボ 群	89	71 (79.8)	3 (3.4)	12 (13.5)	3 (3.4)	0 (0.0)	0	—
		低用量群	88	69 (78.4)	3 (3.4)	13 (14.8)	3 (3.4)	0 (0.0)	0	

¹各評価時点における Hot flush の回数の改善度、Hot flush 程度の改善度、発汗の改善度を総合し、「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」の 5 段階で評価した。

^{2 3} 各評価時点における自覚症状の程度を「なし、軽度、中等度、高度」の 4 段階で評価し、投与開始前の症状の程度からの変化に基づき、「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」の 5 段階で評価した。

発汗の改善度	24 週後又は中止時	プラセボ群	89	53 (60.9)	1 (1.1)	13 (14.9)	15 (17.2)	5 (5.7)	2	p=0.0035
		低用量群	88	69 (79.3)	0 (0.0)	12 (13.8)	6 (6.9)	0 (0.0)	1	
	8 週後	プラセボ群	87	51 (58.6)	7 (8.0)	25 (28.7)	3 (3.4)	1 (1.1)	0	—
		低用量群	86	49 (57.0)	5 (5.8)	19 (22.1)	11 (12.8)	2 (2.3)	0	
	24 週後又は中止時	プラセボ群	87	40 (47.1)	5 (5.9)	18 (21.2)	17 (20.0)	5 (5.9)	2	p=0.0022
		低用量群	84	57 (68.7)	4 (4.8)	13 (15.7)	8 (9.6)	1 (1.2)	1	

以上の結果を踏まえ、機構は、本剤 1.8g で投与を開始して Hot flush 回数の改善が認められた場合に、本剤を 0.9g に減量する用法・用量を用いても、既承認効能・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））に対する有効性は認められると判断した。

(2) 安全性について

申請者は、0.9g/日投与時の安全性について、以下のとおり説明した。

初回申請時に提出された臨床試験において、投与部位に関する有害事象以外の本剤の安全性プロファイルは他のエストロゲン製剤と同様であり、投与部位に関する有害事象を含めて 1.8g/日の忍容性は確認されており、承認後に実施された製造販売後調査においても特に新たな懸念は認められていない。

01-32 試験では、死亡例は認められず、重篤な有害事象は 5 例に発現したが、いずれも消失又は軽快した。有害事象発現率は、I 期では 55.5% (116/209 例) で、II 期ではプラセボ群 68.5% (61/89 例)、低用量群 65.9% (58/88 例) であった。エストロゲンの薬理作用に起因する有害事象（乳房障害、性器出血、膣分泌物）及び投与部位に関する有害事象の発現状況は下表のとおりであり、初回申請時に提出された国内用量設定試験及び国内長期投与試験の 1.8g/日投与時の有害事象の発現状況と特に異なるものではなかった。

表 5 エストロゲンの薬理作用に起因する有害事象
及び投与部位に関する有害事象の発現状況（01-32 試験）

	Ⅰ期（209 例）		Ⅱ期	
			プラセボ群（89 例）	低用量群（88 例）
乳房障害	5 例（2.4%）		5 例（5.6%）	3 例（3.4%）
		乳房不快感 5 例	乳房腫瘍、乳房痛、線維嚢胞性乳腺疾患、乳房不快感、乳房障害各 1 例	線維嚢胞性乳腺疾患、乳汁漏出症及び乳房不快感各 1 例
性器出血	14 例（6.7%）		8 例（9.0%）	3 例（3.4%）
		子宮摘出例 0/36 例（0%）、子宮残存例 14/173 例（8.1%）	子宮摘出例 0/10 例（0%）、子宮残存例 8/79 例（10.1%）	子宮摘出例 0/20 例（0%）、子宮残存例 3/68 例（4.4%）
膣分泌物に関する有害事象	1 例（0.5%）		0 例（0%）	0 例（0%）
		膣分泌物 1 例（0.5%）		
投与部位に関する有害事象	17 例（8.1%）		2 例（2.2%）	4 例（4.5%）
		適用部位発疹 6 例、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位湿疹各 4 例、適用部位刺激感及び適用部位熱感各 1 例	適用部位湿疹及び適用部位びらん各 1 例	適用部位そう痒感 3 例、適用部位発疹 2 例、適用部位湿疹 1 例

なお、子宮残存例には MPA が併用投与されたが、MPA 併用の有無で有害事象の発現率は同様であった（Ⅰ期：MPA 投与あり 56.6%（98/173 例）、MPA 投与なし 50.0%（18/36 例）、Ⅱ期実薬群：MPA 投与あり 61.8%（42/68 例）、MPA 投与なし 80.0%（16/20 例））。MPA の用法は連続同時投与（2.5mg/日、1.25mg/日に減量可能）及び周期的投与（5mg/日、2.5mg/日に減量可能）が選択可能であったが、規定された範囲の MPA の用法・用量間で、出血等の有害事象の発現状況に差異は認められず、子宮内膜厚が特に問題となる症例もなかった。

機構は、以下のように判断した。01-32 試験の結果から本剤 0.9g/日の安全性は忍容可能と考える。また、本剤の有効成分である E₂ を含むエストロゲンの使用経験は、剤形や投与経路は異なるものの、十分に蓄積されており、漫然と長期間の投与を行うことなく、適切な患者選択や定期的な検査を行い、必要最小用量を可能な限り短期間投与することで、ホルモン補充療法（hormone replacement therapy、以下、「HRT」）によるベネフィットがリスクを上回るものと考ええる。

一方、本剤 0.9g/日の投与であれば、1.8g/日の投与より安全であるという明確な臨床試験成績等はないことから、0.9g/日に減量した後も可能な限り短期間の投与となるよう、1.8g/日投与時と同様に本剤投与によるリスク・ベネフィットバランスを勘案した投与継続の適否に関する判断が定期的になされることが重要と考える。用法・用量の変更後も、引き続き自発報告の収集や、HRT に関する文献調査、海外情報の収集等の安全監視を継続し、本剤の安全性や HRT に関する新たな知見が得られた際には速やかに情報提供等を行うことが必要と考える。なお、海外の本剤に関する COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS) において、「未治療の子宮内膜増殖症のある患者」が禁忌と設定されたとの報告（外国における製造等の中止、回収、廃棄等の措置報告（市販後）、平成 20 年 11 月 25 日）を踏まえた注意喚起等の必要性について、専門協議での議論を踏まえ判断したい。

（3）臨床的位置付け及び用法・用量について

初回承認の審査時に、本剤 1.8g/日の有効性及び安全性は認められるが、以下の点を踏まえ、1.8g/日より低用量の開発を行う必要があると判断された。

- ・ 海外では本剤 1.25g/日の有効性が認められていることや、国内臨床試験で見られた血清中 E₂ 濃度推移を考慮すると、日本人患者においても 1.8g/日より低用量でも有効性が認められる可能性があること
- ・ Women's Health Initiative (WHI) 試験に関する報告等を踏まえ、HRT は必要最小量を必要最短期間で投与することが推奨されていること

以上を踏まえ、申請者は、本剤 1.8g/日で投与を開始し改善が認められた患者において 0.9g/日に減量した際に本剤の有効性が維持されるかを検討する 01-32 試験を実施した。その結果、0.9g/日に減量しても本剤の有効性が継続して認められ、かつ忍容可能であることが確認されたことから、機構は、HRT では可能な限り低用量を最短期間投与することが望ましいとされていることを考慮し、本剤 1.8g/日で投与開始後に改善効果が認められている患者において、症状や状態を確認しつつ 0.9g/日に減量することは、HRT を有効かつ安全に実施する観点から意義あるものと判断した。

以上の検討結果から、機構は、本剤の用法・用量を次のとおり設定することが妥当と判断した。

「通常、成人に対しル・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。なお、効果が認められた場合、減量してもよい。減量する場合は、ル・エストロジェル 1 プッシュ (0.9g、エストラジオールとして 0.54mg 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。」

(下線部追加)

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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

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 (5.3.5.1-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱 (臨床検査項目の一部欠測) が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の「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)」の効能・効果に対する、1.8g1 日 1 回で効果が認められた場合に 0.9g1 日 1 回に減量する用法・用量の有効性は示されており、HRT では必要最少量を必要最短期間で投与することが推奨されていることから、一定の臨床的意義はあると考える。また、本剤による HRT で得られるベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 10 月 25 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ル・エストロジェル 0.06%
[一 般 名]	エストラジオール
[申 請 者 名]	株式会社資生堂
[申請年月日]	平成 23 年 1 月 27 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

第Ⅲ相低用量維持療法試験（以下、「01-32 試験」）の主要評価項目である Hot flush 回数の最終改善度（24 週後又は中止時の改善度）の比較で、本剤 0.9g/日群（以下、「低用量群」）では、プラセボ群と比較して有意な改善が認められたことに加え、副次評価項目等の成績も踏まえ、機構は、プラセボ群と低用量群との間には臨床的意義のある差が認められていると判断し、本剤 1.8g/日で投与を開始して Hot flush 回数の改善が認められた場合に、本剤を 0.9g/日に減量する用法・用量を用いても、既承認効能・効果である「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）」に対する有効性は認められると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 安全性について

1) 安全性について

01-32 試験で認められた有害事象の発現状況は、初回申請時に提出された国内用量設定試験及び国内長期投与試験の 1.8g/日投与時と特に異なるものではなかったことから、本剤 0.9g/日の安全性は忍容可能とした機構の判断、0.9g/日に減量した後も可能な限り短期間の投与となるよう、1.8g/日投与時と同様に投与継続の適否を定期的に評価すべきとした機構の判断は、専門委員より支持された。

2) 子宮内膜増殖症について

海外の本剤に関する COMPANY CORE DATA SHEET（以下、「CCDS」）において、国内では禁忌とされていない「未治療の子宮内膜増殖症のある患者」が禁忌とされ、また、フランス、カナダ、イギリス及びドイツの添付文書でも同様に「未治療の子宮内膜増殖症のある患者」が禁忌とされている（外国における製造等の中止、回収、廃棄等の措置報告（市販後）、平成 20 年 11 月 25 日）。

機構は、子宮内膜増殖症には細胞異型を伴うものも含まれ、子宮体癌の前駆病変である可能性があること、エストロゲンの作用機序、及び本剤は QOL の改善を目的とした薬剤であることを考慮すると、

CCDS において子宮内膜増殖症患者が禁忌に設定されたことは妥当と考えたが、一律に子宮内膜増殖症患者を禁忌に設定することについては、細胞異型が認められず、既に子宮内膜増殖症に対して適切な治療がなされている等、本剤の投与が可能と考えられる患者も含めて本剤投与が制限されることになるため、必ずしも適切ではないと考えた。以上を踏まえ、機構は、禁忌とすべき子宮内膜増殖症患者を適切に規定することが可能であれば、本邦においても CCDS と同様に当該患者を禁忌に設定することが適切と考え、子宮内膜増殖症に対する注意喚起の内容について専門委員に意見を求めた。

専門委員から、細胞異型に関しては、悪性化の誘因である点を考慮しただけでも細胞異型を伴う子宮内膜増殖症が本剤の使用禁忌とされることは理解できるとの意見、CCDS の取り扱いのように、未治療の子宮内膜増殖症については、すべて禁忌とするのが適切と判断するとの意見、組織学的に細胞異型を伴わない子宮内膜増殖症が悪性化することは殆どないが、細胞異型を伴う子宮内膜異型増殖症のおよそ 20%は癌化することが知られており、子宮内膜異型増殖症はわが国の子宮体癌進行期分類では 0 期に分類されていることから、子宮内膜異型増殖症は本剤の禁忌とするべきと考える等の意見が出された。

専門協議の議論を踏まえ、機構は、細胞異型を伴う子宮内膜増殖症は本剤の投与対象とすべきではないと判断し、細胞異型を伴うか否かが不明な子宮内膜増殖症患者にも本剤を投与すべきではないと考え、禁忌の項に「未治療の子宮内膜増殖症のある患者〔細胞異型を伴う場合がある。〕」を追記するよう申請者に求めたところ、以下のように記載するとの回答が得られたことから、申請者の回答を了承した。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(3) 未治療の子宮内膜増殖症のある患者〔細胞異型を伴う場合がある。〕

(3) 臨床的位置付け及び用法・用量について

機構は、01-32 試験の結果から 0.9g/日に減量しても本剤の有効性が継続して認められ、かつ忍容可能であることが確認されたこと、ホルモン補充療法（以下、「HRT」）では可能な限り低用量を最短期間投与することが望ましいとされていることを考慮し、本剤 1.8g/日で投与開始後に改善効果が認められている患者では、症状や状態を確認しつつ 0.9g/日に減量して、効果が持続していれば 0.9g/日で維持することは、HRT を有効かつ安全に実施する観点から意義ある治療の選択枝であると判断した。以上を踏まえて本剤の用法・用量を検討し、最終的に、次のとおりとすることが適切と判断した。

「通常、成人に対しル・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。なお、症状に応じて、適宜減量する。減量する場合は、ル・エストロジェル 1 プッシュ（0.9g、エストラジオールとして 0.54mg 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。」

（下線部追加）

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
4	39	本剤 0.9g 群	本剤 0.9g/日群
5	5	I 期開始後 8 週	I 期開始後 8 週（又は中止時）
7	29	(FAS、01-32 試験)	(FAS/II 期移行例、01-32 試験)
7	32	(FAS、01-32 試験)	(FAS/II 期移行例、01-32 試験)
8	表 3	(最下段、プラセボ群症例数) n=89	n=87
8	表 3	(最下段、低用量群症例数) n=88	n=87
8	5	Hot flush 回数が投与前の	Hot flush 回数が投与開始前の
8	脚注	¹ 各評価時点における Hot flush の回数	¹ 各評価時点における Hot flush 回数

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認しても差し支えないと判断する。

- [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、成人に対しル・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。なお、症状に応じて、適宜減量する。減量する場合は、ル・エストロジェル 1 プッシュ（0.9g、エストラジオールとして 0.54mg 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。

（下線部追加）