

審査報告書

平成 26 年 1 月 14 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]	エストラーナテープ 0.72 mg
[一 般 名]	エストラジオール
[申 請 者 名]	久光製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 8 月 30 日
[剤形・含量]	1枚 (9 cm ²) 中にエストラジオール0.72 mgを含有する貼付剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」 (平成 25 年 8 月 2 日付 薬食審査発 0802 第 2 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」 (平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 26 年 1 月 14 日

[販 売 名] エストラナテープ 0.72 mg
[一 般 名] エストラジオール
[申 請 者 名] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 8 月 30 日
[審 査 結 果]

平成25年8月2日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：エストラジオール 性腺機能低下症、性腺摘出、または原発性卵巣不全による低エストロゲン症」に関する事前評価及び提出された資料からエストラナテープ0.72 mgの性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症における有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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下記症状
血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）、泌尿生殖器の萎縮症状
○ 閉経後骨粗鬆症
○ 性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症
(下線部追加・変更)

[用法・用量] ○ 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状
血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）、泌尿生殖器の萎縮症状
○ 閉経後骨粗鬆症
通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72 mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。

○ 性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症
通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72 mg から開始する。下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替え、症状に応じ増減する。
小児では、エストラジオールとして 0.09 mg から開始する。下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。その後、エストラジオールとして 0.18 mg、エストラジオールとして 0.36 mg、エストラジオールとして 0.72 mg へ段階的に増量する。

(下線部追加・変更)

審査報告

平成 26 年 1 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	エストラーナテープ 0.72 mg
[一 般 名]	エストラジオール
[申 請 者 名]	久光製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 8 月 30 日
[剤形・含量]	1枚 (9 cm ²) 中にエストラジオール0.72 mgを含有する貼付剤
[効能・効果]	1. 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状 血管運動神経症状 (Hot flush 及び発汗)、泌尿生殖器の萎縮症状 2. 閉経後骨粗鬆症 3. <u>性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症</u> (下線部追加)
[用法・用量]	<u>効能又は効果 1、2 の場合</u> 通常、成人に対しエストラーナテープ 0.72 mg (エストラジオールとして 0.72 mg 含有) 1 枚を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。 <u>効能又は効果 3 の場合</u> <u>通常、成人に対しエストラーナテープ 0.72 mg 1 枚 (エストラジオールとして 0.72 mg 含有) から開始し、下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替え、症状に応じ増減する。</u> <u>小児では、エストラーナテープ 0.72 mg 1/8 枚 (エストラジオールとして 0.09 mg 含有) から開始し、下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。その後、1/4 枚 (エストラジオールとして 0.18 mg 含有)、1/2 枚 (エストラジオールとして 0.36 mg 含有)、1 枚 (エストラジオールとして 0.72 mg 含有) へ段階的に増量する。</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

エストラーナテープ 0.72 mg (以下、「本剤」) は、1992 年から久光製薬株式会社により開発されたエストラジオールを有効成分とする経皮吸収型製剤である。1995 年に「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)、泌尿生殖器の萎縮症状」を効能・効果として承認され、2002 年に閉経後骨粗鬆症の効能・効果が追加された。

性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症は、いずれも卵巣機能の不全または欠落によりエストロゲン欠乏症状を呈し、若年女性では長期にわたりエストロゲン欠乏状態が続くため、エストロゲンを補充しない場合、骨粗鬆症、血管内皮機能障害による冠動脈疾患のリスクがあるとされる（EBM 小児疾患の治療 中外医学社;2007-2008）。ターナー症候群に代表される原発性卵巣不全では、二次性徴の招来及び性成熟が起きず、また、骨の成長や骨塩量の増加が不十分になる（*Adolesc Pediatr Gynecol* 7: 3-8, 1994、*Therapeutics and Clinical Risk Management* 4: 1177-83, 2008）。米国においては、「性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全」の効能・効果について、本剤とは異なるエストラジオール経皮吸収型製剤が承認されている。欧米においてはエストロゲン製剤を用いたホルモン補充療法が性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全に対する第一選択とされ（*ACOG Technical Bulletin*, 118, 1988、*Maturitas* 67: 91-3, 2010）、さらに、ターナー症候群に対しても、日本、米国、英国の診療ガイドラインにおいて、エストラジオール経皮吸収型製剤の投与が推奨されている（*J Clin Endocrinol Metab* 86: 3061-9, 2001、日本小児科学会雑誌 112: 1048-50, 2008）。

以上のような状況を踏まえ、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において、エストラジオール経皮吸収型製剤の既存データの収集及び評価が行われ、平成 25 年 6 月 19 日開催の第 16 回検討会議において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：エストラジオール（性腺機能低下症、性腺摘出、または原発性卵巣不全による低エストロゲン症）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。当該報告書を基に平成 25 年 8 月 2 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本剤の「性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症」に関する効能・効果、用法・用量、有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成25年8月2日付 薬食審査発 0802第2号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

また、申請者は、「性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症」に対する小児用の製剤として、1 枚中にエストラジオールとして 0.09 mg、0.18 mg 及び 0.36 mg を含む製剤を開発中である。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が提出されている。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）等について、さらに追加・修正すべき点の検討を行った。

(2) 成人での用法・用量について

機構は、本剤の「性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症」に対する成人の用法・用量において、既承認効能・効果での用法・用量にはない「症状に応じ増減する。」を規定することの妥当性を、対象疾患の特徴等を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。生理的に必要とされるホルモンを補充する療法には、エストロゲン欠乏に起因する症状の緩和や疾患の治療を目的として短期的に投与する場合と、エストロゲン欠乏に伴う諸疾患のリスク低下や女性らしさの維持を目的として長期的に投与する場合の2つがある。本剤の既承認効能・効果に対するホルモン補充療法は、「エストロゲン欠乏に起因する症状の緩和や疾患の治療」を目的とするものであり、継続期間は、血管運動神経症状（Hot flush 等）等の更年期症状の経過に合わせるか、もしくは5年間の投与を一つの目安とし、以後はリスクとベネフィットを考慮して、投与期間を決定するとされる（ホルモン補充療法ガイドライン 2012 年度版、日本産科婦人科学会・日本女性医学学会、編集、監修、2012）。一方、今回申請した効能・効果である、性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症については、原因が多様であり、ターナー症候群に代表される染色体異常や、卵巣摘出、抗がん化学療法等による医原性のもの、原因が特定されないもの等がある。このような場合、「エストロゲン欠乏に起因する症状の緩和や疾患の治療」に加えて「エストロゲン欠乏に伴う諸疾患のリスク低下や女性らしさの維持」も目的として投与するため、治療が開始されてから、通常の閉経年齢を考慮して 50 歳頃まで継続することが推奨されており（EBM 小児疾患の治療 中外医学社; 2007-2008）、既承認効能・効果に対するよりも使用が長期にわたる。本邦におけるホルモン補充療法のガイドライン（ホルモン補充療法ガイドライン 2012 年度版、日本産科婦人科学会・日本女性医学学会、編集、監修、2012）にも一般的な注意点として、ホルモン剤に対する反応性には個人差があり、添付文書に記載された用量より少ない投与量で効果を示す場合が少なくなく、副作用の発現予防の観点から少ない用量を用いることが望ましいと記載されていることも踏まえると、今回追加する効能・効果のうち成人に対する用法・用量については、海外における他のエストラジオール経皮吸収型製剤の添付文書も参考に、必要最小限での治療となるよう、「症状に応じ増減する。」と規定し、用法・用量に関連する使用上の注意においても「定期的に中止又は漸減の判断を行い、最少量で治療を行うこと。」と注意喚起した。

機構は、申請者の説明は妥当と判断し、申請用法・用量を基本として用法・用量を設定することが適切と判断した。

(3) 製剤の切断及び低用量製剤について

現時点では、1 枚中にエストラジオールとして 0.72 mg を含む製剤しか存在せず、小児患者においては、本剤を切断して使用する必要があることから、本申請にあたり、本剤を開封後 8 分割した断片の安定性を確認する試験が実施された。申請者は、当該試験の結果から、製剤を 8 分割しても開封後も包材に入れ、開口部を折り曲げて保存することで、14 日間品質が保証されると説明した。また、上記の検討結果を踏まえ、添付文書（案）の、取扱い上の注意の項において、「性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症」の治療を目的に本剤を切って使用する場合、未使用部分は本剤が入っていた袋に戻し、開口部を折り曲げて保管し、2 枚に切り取った場合は開封後 2 日以内に、4 枚に切り取った場合は開封後 6 日以内に、8 枚に切り取った場合は開封後 14 日以内に貼付するように指示すること。」との注意喚起が追記された。

機構は、上記の 8 分割後の本剤の開封保存条件における安定性試験においては、本剤を切断しない

場合との比較検討がなされていないことから、本剤を切断することにより品質及び安定性に対する影響がどの程度生じるのか説明した上で、本剤を切断して使用することに問題はないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の初回の承認申請時においては、未包装の状態で安定性試験（苛酷試験）を実施しており、その結果、放出性以外の試験項目では変化は認められなかったが、湿度の影響で放出の遅延を認め、60%RH 条件下では■■■■、90%RH 条件下では■■■■で放出率が規格下限値を下回った。一方、8 分割後の本剤の開封保存条件における安定性試験においても同様に放出性以外の試験項目では変化は認められなかったが、湿度の影響で放出の遅延が認められた。したがって、未包装と開封保存の違いで放出性の安定性に影響はあるものの、いずれも湿度の影響によって放出が遅延することが明らかであり、切断の影響はないものと考ええる。以上より、本剤を 8 分割に切断した場合は、切断しない場合と同様の品質及び安定性であると考えられ、本剤を切断して使用することに問題はないと判断した。

機構は、以下のように考える。提出された 8 分割後の本剤の開封保存条件における安定性試験成績及び上記の申請者の説明を踏まえると、切断後も包材に入れ、開口部を折り曲げて保存すれば、最長 14 日間は切断した製剤を使用することは可能と考える。ただし、現在開発中の小児用の低用量製剤（1 枚中にエストラジオールとして 0.09 mg、0.18 mg 及び 0.36 mg を含む製剤）が承認された後には、本剤を切断するのではなく、低用量製剤を用いる必要があり、適切に注意喚起を変更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判断

本品目は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 8 月 2 日付 薬食審査発 0802 第 2 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく承認申請されたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

平成25年8月2日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとする。ことで、本申請を承認して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下記症状
血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）、泌尿生殖器の萎縮症状
- ☐ 閉経後骨粗鬆症
- ☐ 性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症
(下線部追加・変更)

[用法・用量]

- ☐ 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状
血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）、泌尿生殖器の萎縮症状
- ☐ 閉経後骨粗鬆症

通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72 mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。

- 性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症
通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72 mg から開始する。下腹部、
臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替え、症状に応じ増減する。
小児では、エストラジオールとして 0.09 mg から開始する。下腹部、臀部
のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。その後、エストラジオールとし
て 0.18 mg、エストラジオールとして 0.36 mg、エストラジオールとして 0.72
mg へ段階的に増量する。

(下線部追加・変更)