

再審査報告書

平成 24 年 4 月 6 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	ル・エストロジェル 0.06%
有効成分名	エストラジオール
申請者名	株式会社資生堂
承認の効能・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）
承認の用法・用量*	通常、成人に対しル・エストロジェル 2 プッシュ（1.8 g、エストラジオールとして 1.08 mg 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（0.9 g、エストラジオールとして 0.54 mg 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。
承認年月日	平成 18 年 10 月 20 日
承認事項一部変更年月日	平成 23 年 11 月 25 日
再審査期間	4 年
備考	*再審査申請後、下記の用法・用量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、平成 23 年 11 月 25 日に承認された。 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（0.9 g、エストラジオールとして 0.54 mg 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：再審査対象

調査の概要

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ル・エストロジェル 0.06%（以下、「本剤」）の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集することを目的に、中央登録方式にて平成 19 年 9 月から平成 22 年 5 月までの期間に目標症例数を 300 例として実施された。国内 29 施設において 302 例が登録され、そのうち 28 施設から 294 例の調査票が収集された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 294 例のうち、初回以降来院がなかった症例 19 例、契約違反症例 5 例及び本剤未投与症例 2 例の計 24 例（除外理由の重複有り）が除外され、270 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 6.3%（17/270 例、21 件）であり、承認時の国内臨床試験（用量設定試験及び長期投与試験）における副作用発現率 59.4%（136/229 例、244 件）と比較して高くなかった。安全性解析対象症例 270 例における主な器官別大分類別の副作用及び副作用発現率は、生殖系および乳房障害 3.0%（8 例 8 件、内訳：不正子宮出血 4 件、子宮内膜症（再燃）、骨盤痛、膣分泌物及び乳房不快感各 1 件）、全身障害および投与局所様態 1.9%（5 例 5 件、内訳：適用部位そう痒感 2 件、適用部位発疹、倦怠感及び適用部位湿疹各 1 件）、皮膚および皮下組織障害 1.1%（3 例 3 件、内訳：蕁麻疹 2 件及び湿疹 1 件）であり、重篤な副作用はなかった。なお、安全性評価対象除外症例のうち、契約違反症例 5 例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子の検討にあたり、年齢、出産経験、体重、Body Mass Index (BMI)、診断名、閉経後期間、罹病期間、投与前重症度、子宮摘出歴の有無、卵巣摘出歴の有無、乳癌家

族歴の有無、子宮癌家族歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、過敏性素因の有無、前治療薬の有無、併用薬（黄体ホルモン）の有無、併用薬（黄体ホルモン以外の医薬品、以下、「その他医薬品」）の有無、用法・用量のそれぞれの各患者背景別の副作用発現状況が比較検討された。その結果、併用薬（その他医薬品）の有無及び用法・用量別の副作用発現率に有意差が認められた。有意差が認められたこれらの背景因子について、申請者は以下のように説明した。

併用薬（その他医薬品）「有」の症例 96 例の副作用発現率は 11.5%（11/96 例、15 件）であり、併用薬（その他医薬品）「無」の症例 174 例の副作用発現率 3.4%に比べ高かった。併用薬（その他医薬品）「有」の症例で認められた副作用は蕁麻疹 2 件、鼻咽頭炎、頭痛、過換気、排便痛、湿疹、背部痛、子宮内膜症（再燃）、不正子宮出血、骨盤痛、乳房不快感、適用部位そう痒感、適用部位発疹及び適用部位湿疹各 1 件であった。このうち蕁麻疹及び頭痛各 1 件は、発現した各症例が使用していた併用薬の添付文書に副作用として記載されている（蕁麻疹：エストラーナテープ 0.72mg（エストラジオール）、頭痛：サイレース錠 1mg/サイレース錠 2mg（フルニトラゼパム））事象であることから、併用薬が原因とも考えられた。併用薬（その他医薬品）「有」の症例のうち副作用発現が認められた症例において、複数の症例で併用されていた薬剤として、オルメテック錠/オルメテック錠 5mg/オルメテック錠 10mg/オルメテック錠 20mg/オルメテック錠 40mg（オルメサルタンメドキシミル）及びエビスタ錠 60mg（ラロキシフェン塩酸塩）があり、それぞれ 3 例及び 2 例で併用されていたが、これらの症例で認められた副作用に重複はなかった。なお、使用成績調査において、本剤の添付文書において相互作用が注意喚起されている薬剤が併用されていた症例はなかった。以上、併用薬の有無で副作用発現率に有意差が認められたものの、副作用の発現件数も少なく特定の併用薬によって副作用が発現するような傾向は認められないことから新たな注意喚起を要する事項はないと考える。

用法・用量は、調査期間を通じて用いられた方法について「①1.8 g/day」、「②0.9 g/day」、「①②混在」及び「その他」で層別された。各用法・用量における副作用発現率は、「①1.8 g/day」7.1%（13/182 例）、「②0.9 g/day」1.7%（1/59 例）、「①②混在」0%（0/19 例）、「その他」60.0%（3/5 例）であった。「その他」に分類された症例は 1.8 g/day から 0.9 g/day、或いは 0.9 g/day から 0.45 g/day に減量した症例であり、このうち 5 例中 3 例での減量理由が副作用発現であったため、「その他」の副作用発現率が高くなったと考える。また、安全性解析対象症例 270 例を副作用発現時点での用法・用量毎に再度層別したところ、「①1.8 g/day」の副作用発現率 8.2%（15/184 例）は「②0.9 g/day」の副作用発現率 3.3%（2/60 例）に比し高かったものの投与量間に有意差は認められず、用法・用量が副作用発現に及ぼす影響について明確な傾向は認められなかったことから、新たな注意喚起を要する事項はないと考える。

以上より、申請者は、安全性について現時点で特段の対応が必要な問題はないと考えるが、今後も慎重に情報収集に努めると説明し、機構は、申請者の説明を了承した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例 270 例のうち、診断名が「卵巢機能欠落症」とされた症例 3 例が除外され、267 例が有効性解析対象症例とされた。有効性は、使用成績調査の標準的な観察期間（8 週間）終了時に、本剤投与後の更年期障害及び卵巢欠落症状に伴う血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）

について、担当医師により「改善、不変、悪化、判定不能」の4段階で評価された。有効性解析対象症例267例のうち、改善例は223例、不変例は26例、悪化例は0例、判定不能例は18例であり、有効性解析対象症例から判定不能例を除いた集団における、改善率（改善例の割合）及び無効率（不変例及び悪化例の割合）は、それぞれ89.6%（223/249例）及び10.4%（26/249例）であった。なお、承認時までの国内臨床試験のうち、用量設定試験における本剤投与8週後のHot flush回数の最終改善率（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化のうち、中等度改善以上の割合）は94.3%（50/53例）、血管運動神経症状の最終改善率（中等度改善以上の割合）は90.6%（48/53例）であった。また、長期投与試験におけるHot flush回数の時期別の改善率（中等度改善以上の割合）は、本剤投与4、8、12、16、20及び24週後でそれぞれ64.2%（43/67例）、86.2%（56/65例）、88.5%（54/61例）、95.2%（59/62例）、95.2%（59/62例）及び96.7%（59/61例）であり、本剤投与24週後の血管運動神経症状の改善率（中等度改善以上の割合）は95.1%（58/61例）であった。申請者は、使用成績調査における改善率と承認時までの国内臨床試験における改善率の違いについて、改善率の判定基準は異なっているが、問題となる差は認められていないと考えたと説明した。

有効性に影響を及ぼす背景因子の検討にあたり、安全性の項と同一の患者背景について、各患者背景別の有効性が比較検討された。その結果、卵巣摘出歴の有無、併用薬（黄体ホルモン）の有無、併用薬（その他医薬品）の有無及び用法・用量別の改善率に有意差が認められた。有意差が認められたこれらの背景因子について、申請者は以下のように説明した。

用法・用量別の改善率は、再審査の対象である1.8 g/day使用例では93.9%（169/180例）、0.9 g/day使用例では77.8%（49/63例）、その他では66.7%（2/3例）であった。用法・用量と改善率の関係については、承認時の用量設定試験における用法・用量別のHot flush回数の最終全般改善率は、1.8 g/day投与例：94.3%、1.25g/day投与例：82.7%であり、用法・用量は有効性に影響を及ぼす要因ではあるが、改めて問題視する必要がある改善率ではないと考える。なお、1.8 g/day使用例のみを対象に、有効性に影響を及ぼす背景因子（用法・用量以外）を検討した結果、いずれの背景因子においても改善率に対する有意な影響は認められなかった。

卵巣摘出歴の有無については、左右の卵巣のいずれかを摘出している場合を「有」とした。卵巣摘出歴「有」の症例における改善率は100%（32/32例）、卵巣摘出歴「無」の症例における改善率は87.9%（189/215例）であった。卵巣摘出歴の有無別の用法・用量について、卵巣摘出歴「有」の症例では1.8 g/day使用例が88.2%（30/34例）、0.9 g/day使用例が11.8%（4/34例）であったのに対し、卵巣摘出歴「無」の症例では1.8g/day使用例が71.7%（165/230例）、0.9 g/day使用例が25.7%（59/230例）であり、卵巣摘出歴「無」の症例で0.9g/day使用例が多かったことから、卵巣摘出歴の有無における用法・用量の差が改善率の差の一因と推察される。また、卵巣摘出歴の有無により改善率に有意差が認められたものの、卵巣摘出歴「有」及び「無」の症例における改善率はそれぞれ100%及び87.9%でありいずれも臨床効果として特段の問題はないと考えられ、卵巣摘出歴の有無について新たな注意喚起は必要ないと考える。

併用薬（黄体ホルモン）「有」の症例における改善率は94.6%（105/111例）、併用薬（黄体ホルモン）「無」の症例における改善率は85.5%（118/138例）であった。併用薬（黄体ホルモン）の有無別の用法・用量について、併用薬（黄体ホルモン）「有」の症例では1.8g/day使用例が78.0%

(92/118 例)、0.9g/day 使用例が 19.5% (23/118 例) であったのに対し、併用薬（黄体ホルモン）「無」の症例では 1.8g/day 使用例が 70.5% (105/149 例)、0.9g/day 使用例が 27.5% (41/149 例) であり、併用薬（黄体ホルモン）「無」の症例で 0.9g/day 使用例が多かったことから、併用薬（黄体ホルモン）の有無における用法・用量の差が改善率の差の一因と推察される。また、併用薬（黄体ホルモン）の有無により改善率に有意差が認められたものの、改善率はそれぞれ「有」94.6%及び「無」85.5%であり、いずれも臨床効果として特段の問題はないと考えられ、黄体ホルモンの併用について新たな注意喚起は必要ないとする。

併用薬（その他医薬品）「有」の症例における改善率は 82.8% (72/87 例)、併用薬（その他医薬品）「無」の症例における改善率は 93.2% (151/162 例) であったが、併用薬（その他医薬品）「有」の症例において、特定の薬剤の併用が改善率に影響を及ぼす傾向は認められなかった。また、併用薬（その他医薬品）の有無別の用法・用量について、併用薬（その他医薬品）「有」の症例では 1.8 g/day 使用例が 68.7% (66/96 例)、0.9 g/day 使用例が 27.1% (26/96 例) であったのに対し、併用薬（その他医薬品）「無」の症例では 1.8 g/day 使用例が 76.6% (131/171 例)、0.9 g/day 使用例が 22.2% (38/171 例) であり、併用薬（その他医薬品）「有」の症例で 0.9g/day 使用例が多かったことから、併用薬（その他医薬品）の有無における用法用量の差が改善率の差の一因と推察される。また、併用薬（その他医薬品）有無により改善率に有意差が認められたものの、改善率はそれぞれ「有」82.8%及び「無」93.2%であり、いずれも臨床効果として特段の問題はないと考えられ、その他医薬品の併用について新たな注意喚起は必要ないとする。

以上より、申請者は有効性について現時点で特段の対応が必要な問題点はないと説明し、機構は、申請者の説明を了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者及び長期使用患者）について、使用成績調査で収集された症例より抽出し、それぞれの安全性及び有効性について検討された。なお、小児及び妊産婦の症例は本剤の適応対象外であるため収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例として 12 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 8.3% (1/12 例) であり、非高齢者（65 歳未満）の副作用発現率 6.2% (16/258 例) と比較して有意差は認められなかった。高齢者の 1 例で認められた副作用の乳房不快感 1 件の重症度は中等度であり、転帰は軽快であった。申請者は、本剤の高齢者への使用については、使用上の注意において「一般に高齢者では生理機能が低下しているので患者の状態を観察しながら慎重に投与すること」と記載しており、新たな注意喚起は不要と考えたと説明した。また、高齢者の改善率は 81.8% (9/11 例) であり、非高齢者の改善率 89.9% (214/238 例) と比較して有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として、器官別大分類で「肝胆道系障害」に分類される合併症を有する症例が 1 例、肝炎の既往歴のある症例が 2 例収集されたが、副作用は認められなかった。これら 3 例における有効性評価はいずれも「改善」であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として、器官別大分類で「腎および尿路障害」

に分類される合併症を有する症例が 3 例収集されたが、副作用は認められなかった。これら 3 例における有効性評価はいずれも「改善」であった。

長期使用患者（6 ヶ月以上使用）：安全性解析対象症例として 65 例が収集された。長期使用患者の副作用発現率は 4.6%（3/65 例）であり、非長期使用患者（6 ヶ月未満使用）の副作用発現率 6.8%（14/205 例）と比較して有意差は認められなかった。長期使用患者 3 例で認められた副作用は不正子宮出血、乳房不快感（高齢者で認められた副作用と同一）及び倦怠感各 1 件であり、重症度はいずれも中等度、転帰は回復又は軽快であった。申請者は、本剤の長期使用については、使用上の注意において「本剤の使用にあたっては、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」と記載しており、新たな注意喚起は不要と考えると説明した。また、使用成績調査において、6 ヶ月以上使用した患者の有効性情報は収集していないため、長期と非長期の使用における有効性を直接比較することはできないが、本剤の使用を中止した症例（6 ヶ月未満使用症例 135 例、6 ヶ月以上使用症例 14 例）の中止理由を比較したところ、6 ヶ月未満使用症例及び 6 ヶ月以上使用症例で「症状改善」を理由に中止した症例はそれぞれ 34.1%（46/135 例）及び 42.9%（6/14 例）、「不変」を理由に中止した症例はそれぞれ 8.9%（12/135 例）及び 0%、「症状悪化」を理由に中止した症例はいずれも 0%であったことから、使用期間において有効性に特段の差はないと推察したと説明した。

以上より、機構は、本剤を長期使用した場合の有効性の検討は十分とはいえないものの、特別な背景を有する患者（高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者及び長期使用患者）の安全性及び有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題は認められていないと判断した。

2-4 重点調査項目

本剤 1.8 g/day 反復使用時の定常状態での血清中エストラジオール（以下、「E₂」）濃度は、本剤承認時の既承認 E₂ 貼付剤で報告されている値より高い傾向を示しているとの機構からの審査時の指摘を踏まえ、使用成績調査における重点調査項目として、本剤使用後の血清中 E₂ 濃度と副作用発現の関連性についての情報が収集された。

安全性解析対象症例において、本剤使用後に血清中 E₂ 濃度を測定した症例は 150 例であり、血清中 E₂ 濃度の測定時期は、投与開始から 31～60 日が最も多く（60 例）、次いで 30 日以内（58 例）、61～90 日（24 例）であった。本剤使用後の血清中 E₂ 濃度別の症例割合は、50 pg/mL 以下の症例が 44.7%（67/150 例）、50～100 pg/mL 以下の症例が 30.0%（45/150 例）、100～200 pg/mL 以下の症例が 15.3%（23/150 例）、200～400 pg/mL 以下の症例が 6.0%（9/150 例）、400 pg/mL を超えた症例が 4.0%（6/150 例）であった。また、使用成績調査期間を通じて用いられた用法用量別の血清中 E₂ 濃度（中央値（範囲））は、「①1.8 g/day」、「②0.9 g/day」、「①②混在」及び「その他（1.8 g/day から 0.9 g/day、或いは 0.9 g/day から 0.45 g/day に減量した症例）」で 78.0 pg/mL（8.4～680.0 pg/mL、96 例）、47.5 pg/mL（10.0～253.0 pg/mL、36 例）、64.8 pg/mL（10.0～157.5 pg/mL、12 例）、及び 20.0 pg/mL（10.0～36.0 pg/mL、4 例）であった。国内用量設定試験における本剤使用開始 8 週間後の血清中 E₂ 濃度（中央値（範囲））は、1.25、1.8 及び 2.5 g/day、1 日 1 回の用法・用量でそれぞれ 53.8 pg/mL（10.0～334.0 pg/mL、53 例）、91.4 pg/mL（10.0～320.0 pg/mL、53 例）及び 93.2 pg/mL

(10.0～856.0 pg/mL、53 例) であった。申請者は、使用成績調査及び国内臨床試験における本剤 1.8g/day 使用後の血清中 E₂ 濃度はほぼ同程度であったと説明した。

本剤投与後に血清中 E₂ 濃度を測定した症例のうち、副作用が 10 例に認められており、血清中 E₂ 濃度別の副作用発現率は、50 pg/mL 以下、50～100 pg/mL 以下、100～200 pg/mL 以下、200～400 pg/mL 以下、400 pg/mL を超える症例でそれぞれ 6.0% (4/67 例)、6.7% (3/45 例)、4.3% (1/23 例)、22.2% (2/9 例)、0% (0/6 例) であった。申請者は、本剤使用により血清中 E₂ 濃度が高値となる場合はあるものの、血清中 E₂ 濃度の高値が副作用を発現させる傾向は認められず、また、血清中 E₂ 濃度が 400 pg/mL を超えた症例における本剤投与前の血清中 E₂ 値は把握できていないため、本剤投与による血清中 E₂ 濃度の変化量は不明であるが、本剤投与により吸収された E₂ に内因性 E₂ が相加して一過性に高値となった可能性も考えられると説明した。

以上より、申請者は、本剤使用後の血清中 E₂ 濃度に関して安全性上の問題は認められず、使用上の注意には定期的な血清中 E₂ 濃度の測定及び血清中 E₂ 濃度が過度に上昇していると判断された場合の措置について既に記載していることから、新たな注意喚起は不要と考えたと説明し、機構は、申請者の説明を了承した。

3 副作用及び感染症

再審査期間中に既知・重篤な副作用は機構に報告されなかった。

再審査期間中の未知の副作用は、使用成績調査で 4 例 7 件、自発報告で 4 例 4 件の計 8 例 11 件が報告された。副作用の種類の内訳は、蕁麻疹 2 件、皮膚乾燥、冷感、倦怠感、振戦、子宮内膜症（再燃）、排便痛、過換気、不眠症及び鼻咽頭炎各 1 件であり、いずれも非重篤であった。未知の副作用について、特徴的な発生傾向は認められなかったことから、現時点では新たに使用上の注意への反映は行わず、今後も同様の症例収集に努め、適切に安全性評価を行うと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

なお、再審査期間中、感染症に関する報告はなかった。

4. 相互作用

再審査期間中、使用成績調査、自発報告又は文献報告等の調査結果から、相互作用によると思われる副作用発現症例はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 22 年 3 月時点において、本邦を含め 71 カ国で承認・販売されている。再審査期間中に機構に報告された措置は 3 件あり、いずれも海外における措置であった。これらの措置報告について申請者は以下のように説明した。

1 件は、フランスにおいて、本剤の製造元である Besins Healthcare 社が Company Core Data Sheet (CCDS) を新規作成し、従来の Summary of Product Characteristics (SPC) から警告、禁忌及び使用上の注意が改訂され、Women's Health Initiative (WHI) 試験の結果、米国の臨床試験結果における有害事象発現状況、製造販売後の副作用発現状況を記載する等内容の充実が図られたとの報告

であった。これを受け、平成 23 年 11 月、使用上の注意の禁忌の項に CCDS に記載されている「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。]」を追加した。1 件は欧州 EMEA は、WHI 試験、Million Women Study 等の研究結果の最新情報に基づき、ホルモン補充療法（エストロゲン単独及びプロゲステロン併用）製品の Core SPC の警告、禁忌及び使用上の注意について追加又は修正する第 3 回改訂を実施したとの報告であった。改訂内容は、国内の添付文書に既に記載している範囲と考えられたことから、国内添付文書の改訂は不要と判断した。1 件は米国 FDA が、他社同種同効薬 Evamist の小児及びペットへの意図しない曝露についての注意喚起を行ったとの報告であった。本剤の国内添付文書及び患者向け医薬品ガイドには既に塗布部位の接触に関する注意喚起を記載しており、意図しない曝露に関する報告は国内では入手していないことから、国内添付文書の改訂は不要と判断した。

機構は以上の措置報告について、今後も同様の報告、関連する副作用等について留意する必要があると考えるが、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。なお、再審査期間中に国内において重大な措置はなかった。

6. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告は 3 報であり、その内訳は、発癌のリスクに関する研究報告が 2 件（*Lancet* 374: 1243-1251, 2009、*J Clin Oncol* 28: 1540-1546, 2010）及び心血管系疾患のリスクに関する研究報告が 1 件（*Ann Intern Med* 152: 211-217, 2010）であり、いずれも安全性に関する報告であった。これらの研究報告について、申請者は以下のように説明した。

癌に関する研究報告の 2 件は、いずれもエストロゲンとプロゲステロンとの併用ホルモン補充療法による肺癌リスク上昇に関する報告であった。肺癌とエストロゲンとの関連性については従来から研究されているが、明確な結論には至っておらず、これまでに国内において本剤の副作用として肺癌は報告されていない。心血管系疾患に関する研究報告の 1 件は、ホルモン補充療法による冠動脈性心疾患リスク上昇に関する報告であり、既に国内添付文書に記載している内容である。なお、これまでに国内において本剤の副作用として冠動脈性心疾患は報告されていない。

以上より、現時点では上記研究報告を踏まえた新たな対応は必要ないと判断したが、引き続き情報の集積を継続し、集積状況に応じた適切な対応を行う。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上