

再審査報告書

平成 24 年 8 月 3 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ディビゲル 1mg
有 効 成 分 名	エストラジオール
申 請 者 名	株式会社ポーラファルマ
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、成人に対しディビゲル1mg (エストラジオールとして1 mg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400cm ² の範囲に塗布する。
承 認 年 月 日	平成19年7月31日
再 審 査 期 間	4年

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、ディビゲル 1mg (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 20 年 9 月から平成 23 年 3 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 57 施設から 397 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 397 例のうち、再調査未完了症例 10 例及び本剤未投与症例 2 例の計 12 例が除外され、385 例が安全性解析対象症例とされた。観察期間は、「使用開始から 52 週間以上経過」、「症状改善し使用終了」、「患者来院せず」、「有害事象発現し使用終了」、「効果不十分のため使用終了」のいずれかに該当するまでとされた。

副作用発現症例率 (以下、「副作用発現率」) は 4.9% (19/385 例、23 件) であり、承認時までの臨床試験 (第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相長期投与試験) における副作用発現率 55.0% (166/302 例、750 件) と比較して高くなかった。安全性解析対象症例 385 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、一般・全身障害および投与部位の状態 1.6% (6 例 6 件、内訳：適用部位そう痒感及び適応部位湿疹各 2 件、適用部位不快感及び適応部位紅斑各 1 件)、胃腸障害 1.0% (4 例 4 件、内訳：腹部不快感、口内乾燥、悪心および口内炎各 1 件)、生殖系および乳房障害 1.0% (4 例 5 件、内訳：子宮出血 3 件、乳房腫瘍及び乳房不快感各 1 件) であり、重篤な副作用はなかった。

性器出血の発現率は、副作用として報告されていない症例を含めて 14.5% (56 例、内訳：消退出血 47 例、不正出血 10 例) であり、承認時までの臨床試験における性器出血の発現率 24.2% と比較して高くなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、年齢、身長、体重、Body Mass Index (BMI)、患者区分 (入院、外来)、診断名、最終月経から調査開始までの月数、症状発現時期から調査開始までの月数、出産回数、子宮摘出歴の有無、卵巣摘出歴の有無、子宮癌家族歴の有無、乳癌家族歴の有

無、喫煙状況、既往歴の有無、合併症の有無、前治療の有無、アレルギー及び副作用歴の有無、使用開始時の Hot flush 回数 (回/日)、使用開始時の Hot flush の程度、使用開始時の発汗、使用開始時の精神神経症状、使用期間 (日)、黄体ホルモン剤併用の有無、黄体ホルモン剤以外の併用薬の有無が検討された。その結果、身長、子宮癌家族歴の有無、使用開始時の Hot flush 回数 (回/日)、使用期間 (日) 別の副作用発現率に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。

使用期間 (日) 別の副作用発現率は、90 日未満の患者 10.5% (13/124 例)、90 日以上 180 日未満の患者 2.2% (1/46 例)、180 日以上 270 日未満の患者 3.4% (1/29 例)、270 日以上 360 日未満の患者 5.6% (1/18 例)、360 日以上の患者 2.5% (3/122 例) であり、90 日未満の使用期間が短い患者において、副作用発現率が高い傾向が認められたが、副作用の発現 (承認までの臨床試験における初発副作用の好発時期: 投与 1 週から 12 週以内の発現が 63.2%) により本剤の使用を中止した症例が多かったことが一因と考えられた。長期使用による副作用発現率の増加傾向は認められなかったことから、使用上の注意等の記載を変更する必要はないと判断した。

身長別の副作用発現率は 150cm 未満の患者 9.1% (2/22)、150cm 以上 155cm 未満の患者 11.6% (8/69 例)、155 cm 以上 160cm 未満の患者 3.0% (3/99 例)、160cm 以上の患者 2.6% (2/76 例) であった。子宮癌家族歴の有無別の副作用発現率は「有」の患者 33.3% (1/3 例)、「無」の患者 5.5% (16/290 例) であった。使用開始時の Hot flush 回数 (回/日) 別の副作用発現率は、1 回未満の患者 6.6% (6/91 例)、2.1 回以上 4 回以下の患者 6.0% (3/50 例)、10.1 回以上 12 回以下の患者 100% (1/1 例) であり、1 回、1.1 回以上 2 回以下、4.1 回以上 6 回以下、6.1 回以上 8 回以下、8.1 回以上 10 回以下及び 12.1 回以上の患者は 0% であった。これらの要因については、少数例での検討となったこともあり、明確な副作用の要因とまでは判断できなかった。

以上より、申請者は、現時点で使用上の注意等の記載を変更する必要はないと判断したと説明し、医薬品医療機器総合機構 (以下「機構」という。) 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 385 例のうち、再来院なしの症例 45 例が除外され、340 例が有効性解析対象症例とされた。有効性は、総合臨床効果と各自覚症状の改善度により評価された。

総合臨床効果は、患者を総合的に観察した担当医師の判断により「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」の 5 段階で評価され、「著明改善」又は「中等度改善」の症例を有効症例とした。また、Hot flush 程度、発汗、精神神経症状について、担当医師により「無、軽度、中等度、高度」の 4 段階で評価されたものを用いて、各症状の改善度を「明らかに改善 (高度→無、中等度→無)、改善 (高度→軽度、軽度→無)、やや改善 (高度→中等度、中等度→軽度)、不変 (高度→高度、中等度→中等度、軽度→軽度)、悪化 (中等度→高度、軽度→中等度、軽度→高度、無→軽度、無→中等度、無→高度)、無 (無→無)」のように規定し、「明らかに改善」又は「改善」が有効症例とした。

有効性解析対象症例 340 例の総合臨床効果における最終評価時 (観察期間 52 週未満の症例は最終来院日、52 週以上の症例は 52 週以上経過した最初の来院日) の有効率は 70.9% (241/340 例)、そのうち観察期間 52 週以上の症例における有効率は 88.1% (104/118 例) であり、長期使用にお

いても有効性が維持されていると考えられた。有効性解析対象症例 340 例の各症状の改善度における最終評価時の有効率は、Hot flush 程度 52.4% (178/340 例)、発汗 46.8% (159/340 例)、精神神経症状 35.9% (122/340 例)、使用開始後 52 週以上の有効性が評価された症例における有効率は、Hot flush 程度 69.5 % (82/118 例)、発汗 62.7% (74/118 例)、精神神経症状 40.7%(48/118 例) であり、長期使用においても有効性が維持されていると考えられた。なお、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相長期投与試験）では、最終評価時における各症状の改善度の有効率は、Hot flush 程度 82.5%、発汗 69.1%、精神神経症状 33.0%であり、本調査における有効率と同様の傾向を示していた。なお、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相長期投与試験）と比較して、精神神経症状の有効率に顕著な差はなかったが、Hot flush 程度及び発汗の有効率は本調査の方が低かった。これは、承認時までの臨床試験では自覚症状として Hot flush を認める患者を選択基準としていたのに対し、本調査では Hot flush 又は発汗のいずれか一方しか認めていない患者も多く含まれていることが一因であると考えられた。

使用開始時及び有効性評価時（観察期間 52 週未満の症例は最終来院日、52 週以上の症例は 52 週以上経過した最初の来院日）に Hot flush 回数が測定された症例における Hot flush 回数（平均値±標準偏差、以下同様）は、使用開始時 2.62±3.58 回/日から有効性評価時 0.25±0.99 回/日に減少しており、改善が認められた。使用開始後 52 週以上の有効性が評価された症例の Hot flush 回数は、使用開始時 2.80±3.06 回/日から有効性評価時 0.02±0.13 回/日に減少しており、長期使用においても有効性が維持されていると考えられた。承認時までの臨床試験（第Ⅲ相長期投与試験）では、Hot flush 回数は、使用開始時 3.79±3.26 回/日、52 週時 0.20±0.78 回/日であり、承認時までの臨床試験と比較して顕著な差は認められなかった。以上から、現時点では本剤の有効性について、特段の対応が必要となるような問題点は認められなかったと申請者は説明した。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、安全性に影響を及ぼす背景別要因と同じ項目が検討された。その結果、症状発現時期から調査開始時までの月数、子宮癌家族歴の有無、乳癌家族歴の有無、喫煙状況、既往歴の有無、前治療の有無、使用開始時の Hot flush 回数、使用開始時の Hot flush 程度、使用開始時の発汗、使用開始時の精神神経症状及び使用期間別の総合臨床効果における有効率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

症状発現時期から調査開始時までの月数別の有効率は、12 ヶ月未満 84.3% (102/121 例)、12 ヶ月以上 24 ヶ月未満 70.4% (19/27 例)、24 ヶ月以上 36 ヶ月未満 60.7% (17/28 例)、36 ヶ月以上 48 ヶ月未満 60.0% (9/15 例)、48 ヶ月以上 61.0% (25/41 例) であり、12 ヶ月未満と比較して月数が長い患者において有効率が低い傾向が認められた。症状発現時期から調査開始時までの月数が長い患者においては、前治療を行っている症例が多いため、前治療の有無が有効率に影響を与えている可能性が考えられた。

子宮癌家族歴及び乳癌家族歴の有無別の有効率は、それぞれ「有」の患者 50.0% (1/2 例)、「無」の患者 74.1% (195/263 例) 及び「有」の患者 85.7% (6/7 例)、「無」の患者 73.9% (190/257 例) であり、有意差が認められたものの、「有」の患者の有効性解析対象症例数が少なかったことから、このような傾向を示した要因は特定できなかった。

喫煙状況の有無別の有効率は、「有」の患者 78.9% (15/19 例)、「無」の患者 73.3% (203/277 例) であり、結果的に有効性に差が認められたが、このような傾向を示した要因は特定できなかった。

既往歴の有無別の有効率は、「有」の患者 63.3% (93/147 例) であり、「無」の患者 76.9% (143/186 例) と比較して有意に低かった。既往歴の疾患名を器官別大分類別にみると、子宮及び卵巣の摘出理由となった「生殖系および乳房障害」及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」が最も多かった。子宮摘出歴及び卵巣摘出歴の有無では有効性に差は認められておらず、また、他の既往歴の疾患名に明確な傾向は認められず、このような発現傾向を示した要因は特定できなかった。

前治療の有無別の有効率は、「有」の患者 56.5% (70/124 例) であり、「無」の患者 79.6% (164/206 例) と比較して有意に低かった。前治療薬からの切り替えで本剤使用開始時に症状がない症例において改善状態が維持されている場合、総合臨床効果を「不変」と評価された症例があり、前治療「有」の患者にはこのような症例が 17 例含まれていたため有効率が低くなったと考えられた。

使用開始時の 1 日の Hot flush 回数別の有効率は、1 回未満の患者で 50.0% (41/82 例)、1 回の患者で 77.8% (7/9 例)、1.1 回から 2 回以下の患者 91.7% (11/12 例)、2.1 回から 4 回以下の患者 83.3% (40/48 例)、4.1 回から 6 回以下の患者 88.5% (23/26 例)、6.1 回から 8 回以下の患者 100% (8/8 例)、8.1 回から 10 回以下の患者 83.3% (5/6 例)、10.1 回から 12 回以下の患者 100% (1/1 例)、12.1 回以上の患者 100% (3/3 例) であった。使用開始時に Hot flush が 1 回/日未満の症例においては、改善状態が維持されている場合、総合臨床効果が「不変」と評価された症例があり、このような症例が 17 例含まれていることが他の患者層と比較して有効率が低くなった要因であると考えられた。また、使用開始時における Hot flush 程度別の有効率は、「無」の患者 51.3% (41/80 例)、「軽度」の患者 74.7% (71/95 例)、「中等度」の患者 72.7% (88/121 例)、「高度」の患者 93.2% (41/44 例)、使用開始時の発汗別の有効率は、「無」の患者 54.1% (59/109 例)、「軽度」の患者 79.4% (77/97 例)、「中等度」の患者 75.2% (76/101 例)、「高度」の患者 87.9% (29/33 例)、使用開始時における精神神経症状別の有効率は、「無」の患者 63.3% (100/158 例)、「軽度」の患者 77.0% (67/87 例)、「中等度」の患者 75.4% (52/69 例)、「高度」の患者 84.6% (22/26 例) であり、いずれの場合も使用開始時の症状が「無」の患者では他の患者層と比較して有効率が低かったが、これらについても改善状態が維持されており総合臨床効果が「不変」と評価された症例が含まれているために、他の患者層と比較して有効率が低くなった可能性があると考えられた。

使用期間（日）別の有効率は、90 日未満の患者は 49.2% (61/124 例) であり、90 日以上 180 日未満の患者 73.9% (34/46 例)、180 日以上 270 日未満の患者 82.8% (24/29 例)、270 日以上 360 日未満の患者 83.3% (15/18 例)、360 日以上 87.7% (107/122 例) と比較して低かった。90 日未満の患者では、効果不十分又は有害事象発現等にて早期に本剤の使用を中止した結果、有効率が低くなったと推察された。また、使用期間が長いほど有効率が高くなる傾向がみられた。

以上より、有効率が著しく低い患者層はなく、現時点において特段の対応が必要となるような問題点は認められなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

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、妊産婦及び腎機能障害を有する患者の症例は収集されなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として17例が収集された。高齢者での副作用発現率は11.8%（2/17例）であり、非高齢者（65歳未満）での副作用発現率4.6%（17/368例）と比較して高かったが、安全性解析対象症例全体における副作用発現症例数が少なかったため詳細な検討はできなかった。発現した副作用は、いずれも非重篤な適用部位そう痒感及び適用部位湿疹各1件であり、転帰は不明及び軽快であった。有効性解析対象症例として14例が収集され、総合臨床効果における有効率は57.1%（8/14例）であり、非高齢者の71.5%（233/326例）と比較して低い傾向が認められたが、高齢者の有効率が低い要因は見出せなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として、脂肪肝の症例が2例収集されたが、副作用は認められなかった。これら2例における総合臨床効果における評価は著明改善及び不変各1例であった。

長期継続使用患者（52週以上使用）：安全性解析対象症例として118例が収集された。長期使用患者の副作用発現率は1.7%（2/118例）であり、非長期使用患者の副作用発現率6.4%（17/267例）と比較して高くなかった。長期継続使用患者2例で認められた副作用は関節痛2件、適用部位紅斑1件であり、いずれも非重篤で転帰は軽快であった。これら118例の、総合臨床効果における有効率は88.1%（104/118例）であり、非長期使用患者の61.7%（137/222例）と比較して低くなく、長期使用においても有効性が維持されていると考えられた。

以上より、申請者は現時点で特別な背景を有する患者において、特段の対応が必要な問題点は認められなかったと説明し、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として、使用成績調査で4例4件、自発報告で14例20件の計18例24件が報告された。副作用の内訳は、傾眠、色素沈着障害、背部痛及び適用部位疼痛各2件、食欲減退、不安、一過性脳虚血発作、眼瞼障害、眼の異常感、出血、息詰まり感、下痢、口内乾燥、口内炎、大腸炎、顔面感覚鈍麻、皮膚乾燥、胸部不快感、末梢性浮腫及び無力症各1件であった。いずれも非重篤であり、評価に十分な件数ではないことから、今後とも情報の収集に努めるが、現時点で特段の対応は必要ないと考え、使用上の注意改訂等の措置は行っていない。

なお、再審査期間中、感染症に関する報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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、相互作用によると考えら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8月時点において、本邦を含め38カ国で承認され33カ国で販売されている。

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、米国食品医薬品庁（FDA）の有害事象自発報告システム AERS（Adverse Event Reporting

System) データベースで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報に関する四半期報告で、同種同効薬 Premarin による血管浮腫があげられたが、potential safety issue (薬剤安全性懸念事項の可能性) に関する報告であり、リスクが確定された報告ではないと判断したことから、特段の対応は必要無いと判断した。

1 件は、欧州医薬品庁が、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 Summary of Product Characteristics (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、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、同種同効薬 Evamist の小児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、本剤の国内添付文書には既に記載済みのため、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した研究報告は 18 件であり、その内訳は、WHI (Women's Health Initiative) に関する研究報告 7 件、WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study) に関する研究報告 1 件、MWS (Million Women Study) に関する研究報告 2 件及びその他 8 件であった。

18 件の研究報告のうち、「当該医薬品若しくは外国医薬品の副作用若しくはそれらの使用による感染症によりがんその他の重大な疾病、障害若しくは死亡が発生するおそれがあることを示す」に該当する研究報告は、腫瘍に関する報告 5 件、脳への影響に関する報告 1 件、関節置換リスクに関する報告 1 件であった。「当該医薬品若しくは外国医薬品の副作用による症例等若しくはそれらの使用による感染症の発生傾向が著しく変化したことを示す」に該当する研究報告は、静脈血栓塞栓症に関する報告 5 件、冠動脈性心疾患に関する報告 2 件、腫瘍に関する報告 3 件、胆嚢疾患に関する報告 1 件であった。いずれも 17β エストラジオール (E₂) 製剤において既知の事象に関するリスクであった。

これらの研究報告において示唆されたリスクは、主に経口の E₂ 製剤に関するリスクであり、経皮剤に限ったリスクを示唆した研究報告はなかった。経口剤と経皮剤の比較について言及のあった研究報告は 4 件あり、いずれも経皮剤は経口剤と比較してリスクが少ないとの見解であった。

また、研究報告 18 件で示唆されたリスクはいずれも、自発報告、使用成績調査において認められなかった。

なお、これらリスクに関しては、本剤の添付文書の「禁忌」の項に、「エストロゲン依存性悪性腫瘍 (例えば乳癌、子宮内膜癌) 及びその疑いのある患者」、「乳癌の既往歴のある患者」、「血栓性静脈炎や肺塞栓症のある患者、又はその既往歴のある患者」、「動脈性の血栓塞栓疾患 (例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中) 又はその既往歴のある患者」と記載している。また、「その他の注意」の項に、WHI、WHIMS、MWS で示唆されたリスクの引用を行っており、既に注意喚起済みである。

関節置換リスクに該当する注意喚起は行っていないが、発牛理由が不明であること、他のリスクファクター（妊娠歴）の関与も考察されていること、及び同様の研究報告を入手していないことから、現時点では、今後同様の情報収集に努めることとする。

以上のことから、今後とも情報の収集に努めるが、現時点において特段の対応は必要ないと考え使用上の注意改訂等の措置は行っていないと申請者は説明した。

機構は、以上の説明を了承した。

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