

再審査報告書

平成 28 年 5 月 18 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	メノエイドコンビパッチ
有 効 成 分 名	エストラジオール／酢酸ノルエチステロン
申 請 者 名	あすか製薬株式会社
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系症状（Hot flush 及び発汗）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人に対し、メノエイドコンビパッチ 1 枚を 3～4 日ごとに 1 回（週 2 回）下腹部に貼付する。
承 認 年 月 日	平成 20 年 10 月 16 日
再 審 査 期 間	6 年

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、メノエイドコンビパッチ（以下、「本剤」）の使用実態下における子宮内膜増殖症の発現状況、子宮内膜厚の推移、並びに患者背景等の安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を把握することを目的に、中央登録方式にて平成 21 年 2 月から平成 26 年 5 月までの期間に目標症例数を 500 例として実施された。標準的な観察期間は設定されず、投与継続状況を 6 ヶ月ごとに確認し、投与継続症例については、最大 3 年間の追跡調査が行われた。国内 213 施設から 1,241 例が収集された。

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 1,241 例のうち、初回処方以降に来院しなかった 89 例、本剤の投与歴があった 21 例、登録違反（本剤の処方後 14 日以内に登録されなかった）10 例、本剤の投与が確認できなかった 8 例、及び有害事象の有無が確認できなかった 5 例の計 133 例が除外され、1,108 例が安全性解析対象症例とされた。

安全性解析対象症例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 25.0%（277/1,108 例、341 件）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）における副作用発現率 61.1%（439/718 例、916 件）と比較して高くなかった。主な器官別大分類別の副作用及びその発現率は、「生殖系および乳房障害」17.2%（191/1,108 例、内訳：不正子宮出血 150 件、性器出血 19 件、子宮出血 7 件等）、「一般・全身障害および投与部位の状態」5.6%（62/1,108 例、内訳：適用部位皮膚炎 35 件、適用部位そう痒感 15 件、適用部位紅斑 10 件等）、「皮膚および皮下組織障害」2.8%（31/1,108 例、内訳：接触性皮膚炎 19 件、そう痒症 5 件等）であった。また、重篤な副作用は 3 例 3 件（内訳：うつ病、色素沈着障害及び子宮癌（子宮体癌）各 1 件）であった。なお、安全性解析除外症例に認められた副作用は 11 例 11 件（内訳：不正子宮出血 5 件、性器出血 2 件、不整脈、アレルギー皮膚炎、湿疹及び接触性皮膚炎各 1 件）であり、重篤な副作用はなかった。

本調査における不正子宮出血の副作用（150 例）及びそれに関連する副作用（性器出血 19 例、子宮出血 7 例、消退出血及び機能不全性子宮出血各 1 例）の発現率は 16.0%（177/1,108 例）であり、承認時までの臨床試験における不正子宮出血等の副作用の発現率 2.1%（15/718 例）と比較して高かったことについて、申請者は以下のように説明した。

承認時までの臨床試験では、「性器出血の状況」が観察・評価項目として設定され、第Ⅲ相試験では 96.2%（350/364 例）の被験者で性器出血が認められたことから、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの持続的併用投与によるホルモン補充療法（以下、「HRT」）で一般的にみられる性器出血については「性器出血の状況」の項目で評価されたことにより、改めて副作用として報告されなかったと考えられ、本調査と承認時までの臨床試験の副作用発現率の差は、情報収集方法の違いに起因するものと考えた。なお、HRT を受ける患者では、本剤の投与によるホルモンバランスの変化により、投与開始早期では約 90%の患者で不正性器出血を経験するため十分な説明が必要であるとされており（日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編、*産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編* 2014, 2014）、当該事象については本剤の添付文書の「副作用」の項において既に注意喚起していることから、新たな措置は不要と考える。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、年齢、体重、入院外来の別、Body Mass Index（BMI）、月経の有無、閉経後の期間、過敏性素因の有無、家族歴（乳癌、子宮体癌等）の有無、喫煙歴の有無、飲酒歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、本剤投与前の HRT 歴の有無、本剤投与前 1 ヶ月以内の HRT 歴の有無、本剤の使用期間、併用薬剤の有無及び併用療法の有無が検討された。その結果、本剤の使用期間別の副作用発現率に有意差が認められ（ χ^2 検定）、この要因について申請者は以下のように説明した。

使用期間別の副作用発現率は、30 日間未満の患者 22.5%（29/129 例）、30 日間以上 90 日間未満の患者 35.5%（78/220 例）、90 日間以上 180 日間未満の患者 33.5%（54/161 例）、180 日間以上 360 日間未満の患者 29.8%（53/178 例）、360 日間以上 540 日間未満の患者 23.6%（29/123 例）、540 日間以上 720 日間未満の患者 17.2%（15/87 例）、720 日間以上 900 日間未満の患者 3.8%（2/53 例）、900 日間以上の患者 10.8%（17/157 例）であり、「30 日間以上 90 日間未満」の患者及び「90 日間以上 180 日間未満」の患者において、副作用発現率が高い傾向が認められた。使用期間別の副作用発現率に相違がみられたのは、本調査において発現した副作用の過半数（52.2%、178/341 件）を占める不正子宮出血等の性器出血の使用期間別の発現率が、30 日未満の患者 7.8%（10/129 例）、30 日以上 90 日未満の患者 26.8%（59/220 例）、90 日以上 180 日未満の患者 23.6%（38/161 例）、180 日以上 360 日未満の患者 16.9%（30/178 例）、360 日以上 540 日未満の患者 17.1%（21/123 例）、540 日以上 720 日未満の患者 9.2%（8/87 例）、720 日以上 900 日未満の患者 1.9%（1/53 例）、900 日以上 1080 日未満の患者 6.4%（10/157 例）であり、「30 日間以上 90 日間未満」の患者及び「90 日間以上 180 日間未満」の患者で高かったことに起因すると考えた。不正子宮出血等の性器出血は本剤の添付文書の「副作用」の項において既に注意喚起しており、それ以外の副作用については使用期間別の発現率に特筆すべき差異はみられなかったことから、現時点では新たな対応は不要と考えた。

更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状（Hot flush 及び発汗）に対する HRT では、エストロゲンの子宮内膜増殖作用により子宮内膜癌の発生リスクが増加することが懸念されていることから、本調査において子宮内膜増殖に関連する副作用の発現状況及び本剤投与前後の子宮内膜厚の推移が調査され、その結果について申請者は以下のように説明した。

安全性解析対象症例において、子宮内膜増殖症 1 例（副作用発現率：0.09%）及びそれに関連する副作用として子宮内膜形成異常 2 例（副作用発現率：0.18%）が報告された。これらの症例では、いずれも本剤の投与が中止され、中止後の転帰は回復又は軽快であった。これらの副作用は、承認時までの臨床試験では認められなかったものの、本調査における発現率 0.27%（3/1,108 例）は、2013 年度に東京都内の市区町村が実施した子宮体癌検診（細胞診）の陽性率 0.12%（13/10,703 例）と子宮内膜増殖症等を含む疑陽性率 1.16%（124/10,703 例）とを合わせた値より高くなく（*東京都予防医学協会年報*, 44: 206-226, 2015）、本調査においても黄体ホルモンを配合する本剤の投与により子宮内膜増殖に関連する副作用の増加は認められていないと考えた。また、本調査において本剤投与前後の子宮内膜厚のデータが得られた 411 例について、本剤投与後の子宮内膜厚（平均値±標準偏差）は 3.28 ± 2.47 mm であり、投与前の 3.50 ± 2.96 mm と比較して増加する傾向は認められなかった。さらに、本調査における副作用として子宮内膜肥厚が 2 例報告されたが、1 例では本剤の継続投与により子宮内膜厚の減少がみられており、もう 1 例では本剤投与開始時点の子宮内膜厚データが得られておらず、いずれも本剤との因果関係は明確ではなく、また、本調査における子宮内膜肥厚の発現率は 0.18%（2/1,108 例）であり、承認時までの臨床試験における発現率 0.28%（2/718 例）と比較して高くなかった。なお、本剤投与前に子宮内膜細胞診や超音波検査による子宮内膜厚の測定が行われていなかった症例が見受けられたことから、引き続き、添付文書において本剤投与前にこれらの婦人科検査を行うよう注意喚起していく必要があるが、以上の子宮内膜への影響に関する検討を踏まえると、承認時と比べて子宮内膜に関連する副作用の増加は認められていないことから、現時点では安全性上の新たな対応はとらず、今後も、同様の情報収集に注力することとした。

以上より、申請者は、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）はこれを了承した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例 1,108 例のうち、「Hot flush の程度」及び「発汗の程度」の評価がいずれも得られなかった 204 例が除外され、904 例が有効性解析対象症例とされた。本調査における Hot flush 及び発汗に対する有効性は、投与前及び最終評価時の Hot flush 及び発汗の程度の評価結果からそれぞれ表 1 の基準に従って判定された。

表 1. Hot flush 及び発汗に対する有効性の判定基準

		最終評価時			
		なし	あまり気にならない	気になるが生活に支障はない	生活に支障がある
投与前	なし	評価対象外 ¹ 又は有効 ²	無効	無効	無効
	あまり気にならない	有効	無効 ¹ 又は有効 ²	無効	無効
	気になるが生活に支障はない	有効	有効	無効	無効
	生活に支障がある	有効	有効	有効	無効

1：本剤投与前に HRT の実施がない場合

2：本剤投与前に HRT の実施がある場合

Hot flush に対する有効性について、有効性解析対象症例 904 例のうち、投与前後の評価が得られた 895 例における最終評価時の判定は、有効 845 例、無効 48 例及び評価対象外 2 例であり、有効率（有効症例／（有効性解析対象症例－評価対象外症例）×100）は 94.6%（845/893 例）であった。また、第Ⅲ相試験と同様の判定基準を用いて判定した結果は、著明改善 435 例、中等度改善 175 例、軽度改善 129 例、不変 43 例、悪化 11 例及び評価対象外（投与前及び最終評価時のいずれも症状なし）102 例、改善率（（著明改善症例＋中等度改善症例）／（有効性解析対象症例－評価対象外症例）×100）は 76.9%（610/793 例）であり、第Ⅲ相試験における改善率 81.3%（278/342 例）と比較してやや低いものの、大きな差異は認められなかった。

発汗に対する有効性について、有効性解析対象症例 904 例のうち、投与前後の評価が得られた 837 例における最終評価時の判定は、有効 786 例、無効 48 例、評価対象外 3 例であり、有効率は 94.2%（786/834 例）であった。また、第Ⅲ相試験と同様の判定基準を用いて判定した結果は、著明改善 368 例、中等度改善 190 例、軽度改善 105 例、不変 52 例、悪化 5 例及び評価対象外 117 例、改善率は 77.5%（558/720 例）であり、第Ⅲ相試験における改善率 76.1%（248/326 例）と同程度であった。

有効性解析対象症例 904 例における Hot flush 及び発汗に対する有効性の最終評価時の判定から、表 2 に従って症例ごとに有効性を評価した結果、有効 834 例、無効 69 例、評価対象外 1 例であり、有効率は 92.4%（834/903 例）であった。

表 2. 症例ごとの有効性の判定基準

		発汗			
		有効	評価対象外	評価欠測	無効
Hot flush	有効	有効	有効	有効	無効
	評価対象外	有効	—	評価対象外	無効
	評価欠測	有効	評価対象外	—	無効
	無効	無効	無効	無効	無効

症例ごとの有効性に影響を及ぼす背景別要因として、安全性の項と同様の背景因子が検討された。その結果、本剤投与前の HRT 歴の有無別、本剤投与前 1 ヶ月以内の HRT 投与歴の有無別、本剤の使用期間別及び 50 歳で区分した場合の年齢別の有効率に有意差が認められた（Fisher の直接確率法又は χ^2 検定）。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

本剤投与前の HRT 歴の有無別の有効率は、HRT 歴ありの患者 96.0%（217/226 例）及び HRT 歴なしの患者 91.1%（617/677 例）であり、本剤投与前 1 ヶ月以内の HRT 歴の有無別の有効率は、HRT 歴ありの患者 96.9%（124/128 例）及び HRT 歴なしの患者 91.6%（710/775 例）であった。HRT 歴がある患者では、本剤投与前の Hot flush 及び発汗の程度が「なし」であった患者の割合はそれぞれ 45.6%（103/226 例）及び 51.8%（116/224 例）であり、約半数の患者は本剤の投与前に受けた HRT により、Hot flush、発汗等の更年期症状が抑制されていた。これらの患者における Hot flush 及び発汗に対する有効率は、それぞれ 97.1%（100/103 例）及び 98.3%（114/116 例）であり、ほとんどの患者で本剤投与後もそのまま症状の抑制が維持された。そのため、HRT 歴ありの患者では、HRT 歴なしの患者と比較して有効率が高くなったと考えた。一方、HRT 歴なしの患者では、本剤投与前の Hot flush 及び発汗の程度が「なし」であった患者の割合はそれぞれ 0.6%（4/669 例）及

び 0.7% (4/613 例)、「あまり気にならない」であった患者は 14.3% (96/669 例) 及び 20.6% (126/613 例)、「気になるが生活に支障はない」であった患者は 47.7% (319/669 例) 及び 47.0% (288/613 例)、「生活に支障がある」であった患者は 37.4% (250/669 例) 及び 31.8% (195/613 例) であり、本剤投与前の Hot flush 及び発汗の程度が「なし」であった患者はほとんどいなかった。本剤投与前の Hot flush 及び発汗の程度が「あまり気にならない」であった患者の有効率はそれぞれ 83.3% (80/96 例) 及び 84.1% (106/126 例)、「気になるが生活に支障はない」であった患者の有効率は 95.0% (303/319 例) 及び 94.8% (273/288 例)、「生活に支障がある」であった患者の有効率は 97.2% (243/250 例) 及び 96.9% (189/195 例) であり、HRT 歴なしの患者で有効率が低くなった要因として、本剤投与前の Hot flush 及び発汗の程度が「あまり気にならない」であった患者で有効率が低かったことが挙げられるが、軽微な症状では本剤投与による症状改善を感じにくいためと考えられたこと、及び重症度が高い患者ほど有効率が高くなる傾向が示されたことから、現時点で新たな対応は不要と考えた。

使用期間別の有効率は、30 日間未満の患者 62.9% (39/62 例)、30 日間以上 90 日間未満の患者 88.9% (136/153 例)、90 日間以上 180 日間未満の患者 92.0% (126/137 例)、180 日間以上 360 日間未満の患者 96.9% (156/161 例)、360 日間以上 540 日間未満の患者 97.4% (113/116 例)、540 日間以上 720 日間未満の患者 92.3% (72/78 例)、720 日間以上 900 日間未満の患者 98.0% (49/50 例)、900 日間以上の患者 97.9% (143/146 例) であった。第Ⅲ相試験では、Hot flush の 1 日平均回数、Hot flush 及び発汗の程度は投与 12 週後に大きく減少し、投与 24 週後に有意な低下が認められたことから、更年期障害に伴う症状 (Hot flush 等) を評価するには概ね 90 日間が必要であり、本調査で使用期間別の有効率に有意差が認められたのは、本剤の使用日数が少ない「30 日間未満の患者」及び「30 日間以上 90 日間未満」の患者において有効率が低い傾向であったためと考えた。

50 歳で区分した場合の年齢別の有効率は、50 歳未満 88.8% (269/303 例) 及び 50 歳以上 94.2% (565/600 例) であり、50 歳未満の患者では有効率が有意に低かった。50 歳未満の患者と 50 歳以上の患者では、月経の有無や閉経後の期間が異なり、それらの要因が有効率に影響を及ぼす一因と考えた。月経の有無別の有効率は、月経ありの患者で 91.7% (198/216 例)、月経なしの患者で 92.6% (634/685 例)、月経なしの患者の閉経後の期間別の有効率は、閉経後 1 年未満の患者で 89.6% (163/182 例)、1 年以上 3 年未満の患者で 93.9% (154/164 例)、3 年以上 5 年未満の患者で 95.1% (58/61 例)、5 年以上の患者で 96.8% (90/93 例) であり、月経ありの患者及び閉経後 1 年未満の患者で有効率が低い傾向であった。50 歳未満の患者では、月経ありの患者及び閉経後 1 年未満の患者の割合はそれぞれ 42.6% (129/303 例) 及び 27.1% (82/303 例) であり、50 歳以上の患者における割合 (月経ありの患者 : 14.5% (87/600 例)、閉経後 1 年未満の患者 : 16.7% (100/600 例)) よりも高かったため、50 歳未満の患者で有効率が低くなったと考えた。月経ありの患者及び閉経後 1 年未満の患者で有効率が低い傾向がみられたものの、その差はわずかであり、現時点で新たな対応は不要と考えた。

以上より、申請者は、本剤の有効性について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、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び長期使用患者）は、使用成績調査で収集された症例より抽出された。申請者は、それぞれの患者における安全性及び有効性について、以下のように説明した。なお、小児及び妊産婦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30例が収集された。高齢者での副作用発現率は16.7%（5/30例）であり、非高齢者（65歳未満）での副作用発現率25.2%（272/1,078例）と比較して高くなかった。高齢者で発現した副作用は、不正子宮出血2件、適用部位そう痒感、適用部位皮膚炎、紅斑及びそう痒症各1件であり、高齢者に特異的な副作用は認められなかった。有効性解析対象症例として19例が収集され、有効率は94.7%（18/19例）であり、非高齢者の92.3%（816/884例）と同程度であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例のうち腎機能障害ありの症例は4例であり、罹患する腎疾患の内訳は、血液透析2件、重複尿管、腎炎、腎不全及び腎移植各1件であった。腎機能障害ありの患者における副作用発現率は25.0%（1/4例）であり、腎機能障害なしの患者における副作用発現率25.0%（273/1,091例）と同程度であった。腎機能障害ありの患者で発現した副作用は、不正子宮出血1件であり、腎機能障害患者に特異的な副作用は認められなかった。有効性解析対象症例として腎機能障害ありの症例は2例収集され、有効性の評価はいずれも有効であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例のうち肝機能障害ありの症例は18例であり、罹患する肝疾患の内訳は、肝機能異常及び脂肪肝各3件、肝炎及び肝障害各2件、アルコール性肝疾患、胆汁性肝硬変、胆石症、胆汁うっ滞、肝臓血管腫、アルコール性肝炎、B型肝炎、高脂血症及び薬物性肝障害各1件であった。肝機能障害ありの患者における副作用発現率は11.1%（2/18例）であり、肝機能障害なしの患者における副作用発現率25.3%（272/1,077例）と比較して高くなかった。肝機能障害ありの患者で発現した副作用は、肝機能障害及び不正子宮出血各1件であり、いずれも本剤の副作用として肝機能障害の有無にかかわらず発現が認められている事象であった。有効性解析対象症例として肝機能障害ありの症例は13例収集され、有効性の評価はいずれも有効であった。

長期使用患者（投与期間が360日間以上の患者）：安全性解析対象症例として420例が収集された。長期使用患者の副作用発現率は15.0%（63/420例）であり、非長期使用患者の副作用発現率31.1%（214/688例）と比較して高くなかった。長期使用患者で認められた主な副作用は、不正子宮出血35件、適用部位皮膚炎8件、接触性皮膚炎6件、適用部位そう痒感及び性器出血各4件であり、いずれも長期使用患者に特異的な副作用ではなく、また、HRTの長期投与により発現が懸念される血栓症は報告されなかった。有効性解析対象症例として390例収集された。長期使用患者における有効率は96.7%（377/390例）であり、非長期使用患者の89.1%（457/513例）と比較して低くなかった。

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

再審査期間中に報告された重篤な副作用は 7 例 7 件（使用成績調査 3 例 3 件、自発報告 4 例 4 件）であった。そのうち、既知・重篤な副作用は 3 例 3 件であり、内訳は機能不全性子宮出血、色素沈着障害及び乳癌各 1 件であった。

再審査期間中に収集された未知の副作用は 30 例 36 件であった。副作用の内訳は、外陰腔腫脹、子宮内膜形成異常、子宮内膜肥厚及び乳房石灰化各 2 件、舌痛、胸部不快感、適用部位硬結、胃腸炎、膈炎、肝炎、関節腫脹、出血性関節症、貧血、ほてり、不整脈、外陰腔紅斑、外陰腔痛、月経困難症、子宮内膜増殖症、子宮肥大、うつ病、不眠症、高脂血症、ざ瘡、皮膚乾燥、限局性結節性過形成、子宮癌（子宮体癌）、アンチトロンビンⅢ減少、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血中クレアチニン増加、高比重リポ蛋白減少及び低比重リポ蛋白増加各 1 件であった。そのうち、重篤な副作用は肝炎、貧血、うつ病及び子宮癌各 1 件であり、肝炎及び貧血の転帰は回復、うつ病の転帰は軽快、子宮癌は転帰不明であった。申請者は、再審査期間中に集積された未知の副作用はいずれも 2 件以下であり、原疾患、合併症、併用薬等の本剤以外の要因も考えられることから、現時点で使用上の注意改訂等の措置を講じる必要性はないと考えるが、今後も同様の副作用の発現に注視すると説明した。

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、本剤の相互作用によると考えられる副作用は収集されなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

国内において、再審査期間中に回収等の重大な措置は実施されていない。

本剤は平成 27 年 1 月時点において、本邦を含め 23 カ国で承認され 20 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海外における措置報告は 1 件であり、申請者は以下のように説明した。

本剤と同一成分（エストラジオール/酢酸ノルエチステロン）の経皮パッチ製剤の企業中核データシート（CCDS）が改訂され、“Warnings and precautions”に「血管浮腫」の項が追記され、「心血管系疾患」及び「認知症」の項に当該疾患の発現リスクに関する情報が追記された。血管浮腫については、国内での報告はみられていないことから、現時点で対応は不要と判断したが、今後も関連する情報の収集に努める。心血管系疾患及び認知症の危険性については、本剤の添付文書の「その他の注意」の項にて既に注意喚起を行っている。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告 2 件について、申請者は以下のように説明した。

1 件は、米国の閉経女性（50～79 歳）を対象とした無作為化臨床試験（Women’s Health Initiative、以下、「WHI 試験」）において、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンによる HRT は、肺癌の発生率に影響を及ぼさなかったが、肺癌（特に、非小細胞癌）による死亡率を増加させる可能性が示唆され

たとの報告（*Lancet* 374: 1243-1251, 2009）であった。HRT は肺癌の生存率に影響を及ぼさないとの報告（*Cancer* 115: 4167-75, 2009、*Curr Oncol* 16: 21-5, 2009）もあり、現時点で対応は不要と考えるが、今後も同様の情報収集に努める。もう 1 件は、WHI 試験で追跡調査情報が得られた 12,788 名を対象にした事後解析において、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンによる HRT は乳癌発生率を増加させ、発現した乳癌はリンパ節浸潤陽性率が高く、乳癌による死亡率も増加させたとの報告（*JAMA* 304: 1684-1692, 2010）であった。HRT と乳癌の危険性に関しては、本剤の添付文書の「その他の注意」の項において注意喚起しており、新たな措置は不要と考えるが、今後も同様の情報収集に努める。

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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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