

再審査報告書

平成 29 年 12 月 26 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	ウェールナラ配合錠
有効成分名	エストラジオール、レボノルゲストレル
申請者名	バイエル薬品株式会社
承認の 効能・効果	閉経後骨粗鬆症
承認の 用法・用量	通常、成人に対し1日1錠を経口投与する。
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、ウェールナラ配合錠（以下、「本剤」）について、使用実態下における既知の副作用に係る発生頻度や発生傾向、長期投与例での重篤な副作用及びその関連事象の発生状況、安全性・有効性等に影響を与えると考えられる要因の確認を目的に、目標症例数を400例とし、平成21年2月から平成26年8月までの5年6カ月間に中央登録方式にて実施され、国内51施設から404例の症例が収集された。

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

安全性については、収集された404例から、計52例（初診以降来院のない49例（登録違反例1例含む）、登録違反3例）を除外した352例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は21.6%（76/352例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率57.9%（150/259例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

本調査で発現した器官別大分類別における副作用発現率は、生殖系および乳房障害17.6%（62/352例）、胃腸障害1.4%（5/352例）、神経系障害1.1%（4/352例）、一般・全身障害および投与部位の状態0.9%（3/352例）、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）0.9%（3/352例）、血管障害0.9%（3/352例）、臨床検査0.6%（2/352例）であった。発現した主な副作用は、性器出血27件、不正子宮出血27件、乳房不快感8件、乳房痛4件、乳癌2件、乳房腫瘍2件、乳頭痛2件、悪心2件であった。乳癌2件（いずれも重篤）及び乳房腫瘍2件（いずれも非重篤）を除き、承認時までの試験と同様な傾向であった（乳癌については、「5. 副作用及び感染症」の項で後述）。なお、安全性解析対象除外例の副作用の状況等について、49例は初診以降来院がなく調査不能であり、登録違反の3例では有害事象は認められなかった。

安全性に影響があると考えられる患者背景要因として、年齢、体格指数（以下、「BMI」）、前治

療薬、併用薬剤及び投与状況等について Fisher の正確検定又は χ^2 検定にて検討され、妊娠歴の有無、骨密度測定の有無、平均 1 日投与量と合併症の有無との関連が示唆されたため、これらについてさらに検討がなされた。

妊娠歴の有無については、妊娠歴ありの症例の副作用発現率 25.3% (66/261 例) が、妊娠歴なしの症例の 11.2% (10/89 例) に比べて高かった。妊娠歴ありの症例において合併症を有していた割合が 46.0% (120/261 例) であり、妊娠歴なしの症例において合併症を有していた割合 15.7% (14/89 例) と比較し高かったことから、要因として、合併症の有無が交絡因子となっている可能性が考えられた。

骨密度測定の有無についても、骨密度測定ありの症例の副作用発現率 37.1% (66/178 例) が、骨密度測定なしの症例の 5.8% (10/174 例) に比べて高かった。骨密度測定ありの症例において合併症を有していた割合が 46.1% (82/178 例) であり、骨密度測定なしの症例において合併症を有していた割合 30.5% (53/174 例) と比較し高かったことから、要因として、合併症の有無が交絡因子となっている可能性が考えられた。

平均 1 日投与量について、1 錠未満の副作用発現率 77.8% (14/18 例) が 1 錠の 18.7% (61/327 例) に比べて高く、有意差が認められた。1 錠未満の 18 例中 14 例は初回 1 日投与量 1 錠からの減量であり、そのうち 13 例に出血症状が認められていたため、要因として、出血症状の発現により減量されたことが交絡因子となっている可能性が考えられた。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、卵胞ホルモン製剤については、乳癌及び子宮内膜癌のリスクが知られていることから、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に注意喚起されている乳房検診及び婦人科検診の実施を含む適正使用の遵守状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。安全性解析対象 352 例のうち、乳房検診の実施が確認できたのは投与前 72 例 (20.5%)、投与後 106 例 (30.1%) であり、子宮を有する患者における婦人科検診の実施が確認できたのは投与前 140 例 (41.8%)、投与後 206 例 (61.5%) に留まった。また、「重要な基本的注意」の項にて「本剤は、子宮のない患者には使用しないこと」とされているが、子宮摘出をうけた 17 例で本剤が投与されていた。さらに、月経ありの患者が 27 例含まれ、閉経前とも思われる患者への投与例も認められた。本調査で確認されたこれらの使用実態については、医療機関に情報提供した上で、医療関係者に対して改めて使用上の注意の周知徹底を促していく。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、「重要な基本的注意」を含む使用上の注意の周知徹底を図る必要があるものの、その他、現時点で新たな対応は必要ないものと判断した。

2-2. 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 53 例（調査対象疾患外使用 45 例、ジュリナ併用／交互投与症例 8 例、月経あり 27 例）を除いた 299 例が解析対象とされた。有効性の評価は、担当医により「改善、不変、悪化」の 3 段階で総合評価され、「改善」を有効例として、その症例比率が有効率とされた。本調査での有効率は 56.2% (168/299 例) であり、有効性評価基準が本調査とは異なっていることから、有効率を直接比較することは困難と考えるが、承認時までの試験における投与 104 週時点での腰椎骨密度が骨粗鬆症診断基準以上に回復したものを有効として算出した有効率 60.0% (69/115 例) と同様であった。

有効性解析対象症例 299 例のうち、本剤の投与前後で骨密度が測定された 89 例について、本剤投与前後で測定値に 5%以上の改善が認められたものは 50.6% (45/89 例) であった。評価基準が本調査とは異なっていることから直接比較することは困難と考えるが、承認時までの試験では、二重 X 線吸収法 (DXA 法) で測定した腰椎 (L₂₋₄) 骨密度が骨粗鬆症患者の骨密度の診断基準 (若年成人平均値の -2.5 標準偏差) 以上に回復した患者の割合で評価され、投与 28 週後 43.7%、52 週後 49.6%、80 週後 53.4%、104 週後 60.0%の患者で効果が認められており、本調査での改善率はこの結果と大きく異なるような傾向は示さなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、BMI、前治療歴、併用薬剤及び投与状況等について検討された。その結果、平均 1 日投与量では「1 錠未満」38.5% (5/13 例) が「1 錠」81.6% (62/76 例) より低い傾向が認められた。平均 1 日投与量の少ない症例において改善率が低かったのは、用量が有効性を示すに十分な量に満たなかったためと推測された。また、1 日投与量変更の有無では「有」38.5% (5/13 例) が「無」81.6% (62/76 例) より低い傾向にあった。これは 1 日投与量の変更内容が減量であり、用量が有効性を示すに十分な量に満たなかったためと推測された。

また、「用法・用量に関連する使用上の注意」として、「本剤を投与する場合、投与後 6 カ月～1 年後に骨密度を測定し、効果が認められない場合には投与を中止し、他の療法を考慮すること」と記載されているが、このとおりの骨密度測定が実施されていない症例が散見されたことから、今後、本調査結果を医療機関に情報提供し、医療関係者に対して添付文書に沿って使用するようあらためて注意喚起する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について添付文書に沿って使用するようあらためて注意喚起を行うことのほか、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

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、長期使用患者) については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた (長期使用患者については安全性についてのみ)。なお、本調査において小児、妊産婦、腎機能障害を有する患者、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 352 例中、65 歳以上の高齢者は 27 例であった。高齢者での副作用発現率は 25.9% (7/27 例、11 件) であり、非高齢者 (65 歳未満) 21.2% (69/325 例) と比べて差は認められなかった。なお、高齢者で認められた副作用は、性器出血 4 件、乳房不快感 3 件、乳房痛、乳房腫瘍、血栓性静脈炎、局所腫脹が各 1 件で、血栓性静脈炎を除き非重篤な副作用であった。血栓性静脈炎の症例は、本剤投与開始後 1 年 4 カ月において足に力が入らず重い感じが発現したため血栓性静脈炎の可能性ありとされたものだが、その後来院がないまま本剤の投与が中止され、その後の転帰は不明であり、詳細な検討はできなかった。有効性について、有効性解析対象症例のうち高齢者は 27 例であった。調査担当医による総合評価における改善率は、高齢者 44.4% (12/27 例) であり、非高齢者 (65 歳未満) 57.4% (156/272 例) と比べて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 352 例中、肝機能障害を有する症例は 2 例（C 型肝炎、脂肪肝、各 1 例）あった。脂肪肝の症例にて副作用として非重篤な肝機能異常が認められたが、本剤投与中止により軽快した。有効性について、調査担当医による総合評価で、1 例は「改善」、もう 1 例は調査対象外疾患（閉経期症状）への投与例であったため、有効性解析除外症例として取り扱った（総合評価は「判定不能」）。

長期使用患者：安全性解析対象症例 352 例中、2 年以上の長期使用患者は 162 例（46.0%）であった。投与期間別の副作用発現率は、「投与後 1 年未満」30.9%（46/149 例）、「1 年以上 3 年未満」26.0%（19/73 例）、「3 年以上」8.5%（11/130 例）であった。本剤投与開始後 2 年を経過してから認められた副作用は 3 例 4 件であり、その内訳は乳癌が 2 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）異常とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）異常が 1 例であった。乳癌 2 例については「2-1 安全性」の項にて述べたとおり、いずれも年齢との関連性による偶発的な発現とも考えるため、現時点では特に安全対策上の対応の必要はないと考える。ALT 異常と AST 異常が同一症例に見られたが、いずれも非重篤な副作用であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、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、長期使用患者）について、安全性において現時点で特段の問題はないと判断した。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は 10 例 10 件（使用成績調査 4 例 4 件、自発報告 6 例 6 件）であった。

器官別大分類でみると、「良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」5 例 5 件、「血管障害」3 例 3 件、「神経系障害」及び「肝胆道系障害」各 1 例 1 件であった。再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は、「血栓性静脈炎」、「血栓症」、「塞栓症」、「小脳梗塞」各 1 件であったが、いずれも症例数が少なく、発生傾向・発現状況の変化などは確認できないことから、新たな安全確保措置は不要と考える。

「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は、「乳癌」5 例 5 件、「肝障害」1 例 1 件であった。乳癌 5 例 5 件について、1 例目は 60 歳代女性で、本剤投与前より他剤によるホルモン補充療法を約 9 年間行っており、本剤を約 2 年間投与後に乳癌（2.8cm）と診断された。2 例目は 50 歳代女性で、本剤を約 1 年半投与後に乳癌と診断された。3 例目は 60 歳代女性で、本剤を約 1 年半投与後に乳癌と診断された。4 例目は 50 歳代女性で、本剤投与前より他剤によるホルモン補充療法を約 2 年間行っており、本剤を約 3 年間投与後に乳癌と診断された。5 例目は 50 歳代女性で、本剤を約 2 年半投与後に乳癌と診断された。時間経過より本剤との関連性は完全には否定できないものの、いずれも乳癌の一般的な進行や年齢との関連性を考慮すると、偶発的な発現とも考えるため、現時点では特に安全対策上の対応の必要はないと考える。

肝障害 1 例 1 件について、本剤を 4 カ月間投与後に肝障害を認め、本剤及び併用薬を中止後に軽快した症例である。肝障害は 1 例のみの集積であることから、現時点では特に対応の必要はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、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判断した。

6. 相互作用

再審査期間中に、本剤の相互作用に関する報告はなかった。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 29 年 11 月時点で、本邦以外では骨粗鬆症の適応は承認されておらず、ホルモン補充療法の効能ではドイツで承認、販売されている。

再審査期間中に、国内外における重大な措置はなかった。

8. 研究報告

再審査期間中、安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

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