

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	ジュリナ錠 0.5 mg
有効成分名	エストラジオール
申請者名	バイエル薬品株式会社
承認の 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）、陰萎縮症状 ② 閉経後骨粗鬆症
承認の 用法・用量	① 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状 通常、成人に対しエストラジオールとして 1 日 1 回 0.5 mg を経口投与する。 なお、増量する場合は、エストラジオールとして 1 日 1 回 1.0 mg を経口投与することができる。 ② 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 1 日 1 回 1.0 mg を経口投与する。
承認年月日	① 平成 20 年 4 月 16 日 ② 平成 20 年 10 月 16 日
再審査期間	① 6 年 ② ①の残余期間（平成 20 年 10 月 16 日～平成 26 年 4 月 15 日）

1. 製造販売後調査全般について

ジュリナ錠 0.5 mg（以下、「本剤」）の使用成績調査は、「更年期障害」に関する調査及び「閉経後骨粗鬆症」に関する調査がそれぞれ実施された。「更年期障害」に関する調査は、本剤の未知の副作用、使用実態下での副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を与える要因について検討することを目的とし、中央登録方式により、調査予定症例数を 400 例、観察期間を 1 年間として、平成 20 年 9 月から平成 23 年 9 月まで実施された。国内 64 施設から 480 例が収集された。「閉経後骨粗鬆症」に関する調査は、本剤の使用実態下における既知の副作用にかかる発生頻度や発生傾向、長期投与例において懸念される重篤な副作用、及び安全性・有効性等に影響を与える要因について検討することを目的とし、中央登録方式により、調査予定症例数を 100 例（子宮摘出歴のある患者）、観察期間を最長 3 年間として、平成 20 年 12 月から平成 25 年 12 月まで実施された。国内 22 施設から 171 例（子宮摘出歴を有さない患者を含む）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 「更年期障害」に関する使用成績調査

2-1-1 安全性

収集された 480 例から、初回以降来院のない 29 例を除外した 451 例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 7.1%（32/451 例）であり、承認時までの臨床

試験（後期第Ⅱ相試験）の副作用発現率 30.8%（44/143 例）と比べて高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率は、「生殖系および乳房障害」4.0%（18/451 例）、「胃腸障害」0.9%（4/451 例）及び「神経系障害」0.9%（4/451 例）であった。発現した副作用は、不正子宮出血が 11 件、頭痛及び性器出血が各 3 件、子宮出血及び乳房不快感が各 2 件、腹部膨満、下腹部痛、上腹部痛、便秘、倦怠感、脂肪肝、血中乳酸脱水素酵素増加、血中トリグリセリド増加、筋肉疲労、子宮癌、味覚異常、乳房痛、光線過敏性反応、蕁麻疹、血管拡張及びほてりが各 1 件であり、32 例に計 38 件認められた。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、Body Mass Index（以下、「BMI」）、患者区分（入院・外来）、診断名、Hot flush の有無及び程度、発汗の有無及び程度、膣萎縮症状の有無、更年期障害・卵巣欠落症状に伴う症状の有無、過敏性素因の有無、家族歴の有無、妊娠歴の有無、子宮摘出歴の有無及び子宮摘出歴なしの症例のうち黄体ホルモン剤併用の有無、卵巣摘出歴の有無、閉経の有無、既往歴の有無、合併症の有無、前治療薬の有無、併用薬剤（黄体ホルモン含有製剤、黄体ホルモン含有製剤以外）の有無、初回 1 日投与量、平均 1 日投与量及び 1 日投与量変更の有無について検討された。その結果、子宮摘出歴なしの症例のうち黄体ホルモン含有製剤併用の有無別、併用薬剤（黄体ホルモン含有製剤）の有無別及び初回 1 日投与量別の副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

子宮摘出歴なしの症例のうち、黄体ホルモン含有製剤を併用された症例における副作用発現率は、9.4%（29/308 例）であり、併用されなかった症例 2.0%（2/98 例）と比較して有意に高かった。黄体ホルモン含有製剤を併用された症例において発現した主な副作用は、不正子宮出血 11 件、性器出血及び頭痛 各 3 件、子宮出血及び乳房不快感 各 2 件であり、「生殖系および乳房障害」の副作用が多く認められた。併用されなかった症例には「生殖系および乳房障害」の副作用は認められなかったことから、黄体ホルモン含有製剤の併用により「生殖系および乳房障害」の副作用が多く認められたことが影響したと考えた。

黄体ホルモン含有製剤を併用された症例における副作用発現率は 9.4%（29/310 例）であり、併用されなかった症例 2.1%（3/141 例）と比較して高かった。黄体ホルモン含有製剤を併用された症例で副作用が発現した 29 例は、子宮摘出歴なしの症例のうち、黄体ホルモン含有製剤を併用された症例で副作用が発現した 29 例と同一であり、黄体ホルモン含有製剤が有する生殖系及び乳房に関わる作用により、「生殖系および乳房障害」の副作用が黄体ホルモン含有製剤の併用された症例で多く認められたと考えた。

初回 1 日投与量別の副作用発現率は、本剤 0.5 mg が投与された症例で 5.9%（23/389 例）であり、1.0 mg が投与された症例 15.8%（9/57 例）と比較して低かった。発現した主な器官別大分類別副作用である「生殖系および乳房障害」の副作用発現率は、0.5 mg が投与された症例で 3.6%（14/389 例）であり、1.0 mg が投与された症例の 7.0%（4/57 例）と比較して低かったことが影響したと考えた。使用成績調査（更年期障害）において 1 日投与量の変更がなかった症例は 451 例中 410 例であり、大部分の症例で初回用量が継続投与されていた。用量を固定して実施した承認時までの臨床試験（後期第Ⅱ相試験）における副作用発現率は、1 日投与量 0.5 mg 投与群で 25.0%（18/72 例）、1.0 mg 投与群で 36.6%（26/71 例）であり、「生殖系および乳房障害」の副作用発現率は、1.0 mg 投与群の 26.8%（19/71 例）と比較して 0.5 mg 投与群 20.8%（15/72 例）で低かった。本調査における大部分の症例（410/451 例）で初回 1 日投与量が継続されており、1.0 mg が投与さ

れた症例と比較して0.5 mg が投与された症例における副作用発現率が低いという承認時までの臨床試験（後期第Ⅱ相試験）と同様の傾向が示された。

以上より、申請者は、安全性について現時点で新たな対応が必要な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。

2-1-2 有効性

安全性解析対象症例 451 例のうち、調査対象疾患外使用（14 例）、有効性評価不能（13 例、うち 1 例は調査対象疾患外使用）及びエストラジオール・レボノルゲストレル配合錠併用/交互投与（14 例、うち 1 例は調査対象疾患外使用）の理由（重複あり）により計 39 例を除いた 412 例が有効性解析対象とされた。有効性（総合評価）は、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）並びに陰萎縮症状の改善度を調査医師が総合的に判断することにより、「改善」、「不変」、「悪化」の 3 段階で判定された。

総合評価において、有効性解析対象症例に占める「改善」の割合（以下、「改善率」）は 86.4%（356/412 例）であり、「不変」の割合は 12.1%（50/412 例）、「悪化」の割合は 1.5%（6/412 例）であった。承認時までの臨床試験では総合評価は実施していない。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子として検討された因子と同じ因子について検討され、年齢層別、診断名別、本剤投与前の Hot flush の有無別、本剤投与前の発汗の有無別及び発汗の程度別、本剤投与前の陰萎縮症状の有無別、更年期障害・卵巣欠落症状に伴う症状の有無別、子宮摘出歴なしのうち黄体ホルモン含有製剤併用の有無別、前治療薬の有無別の改善率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

年齢層別（40 歳未満、40 歳以上 50 歳未満、50 歳以上 60 歳未満、60 歳以上 70 歳未満及び 70 歳以上）の改善率はそれぞれ、100%（3/3 例）、92.4%（122/132 例）、84.5%（212/251 例）、72.0%（18/25 例）及び 100%（1/1 例）であった。40 歳以上 50 歳未満、50 歳以上 60 歳未満及び 60 歳以上 70 歳未満の症例における本剤投与前に Hot flush 及び発汗があった割合はそれぞれ、40 歳以上 50 歳未満で 79.5%（105/132 例）及び 74.2%（98/132 例）、50 歳以上 60 歳未満で 78.1%（196/251 例）及び 66.9%（168/251 例）、60 歳以上 70 歳未満で 60.0%（15/25 例）及び 56.0%（14/25 例）であり、40 歳以上 50 歳未満の症例では 50 歳以上 60 歳未満及び 60 歳以上 70 歳未満の症例と比較して Hot flush 及び発汗の症状があった割合が高く、改善を示す症例が多かった可能性があると考えた。

診断名別の改善率は、更年期障害 87.3%（344/394 例）、卵巣欠落症状 77.8%（7/9 例）、更年期障害+卵巣欠落症状 50.0%（1/2 例）及び更年期障害+その他 57.1%（4/7 例）であり、更年期障害以外の症例では更年期障害の症例と比較して改善率が低い値を示したが、更年期障害以外の診断名の患者数が非常に少なく、十分な検討は出来なかった。

本剤投与前の Hot flush ありの症例での改善率は 94.1%（301/320 例）であり、Hot flush なしの症例の 59.3%（54/91 例）と比較して高かった。また、本剤投与前の発汗ありの症例の改善率は 92.9%（263/283 例）で、発汗なしの症例の 72.1%（93/129 例）と比較して高く、発汗ありの症例における発汗の程度別の改善率は、軽度で 86.6%（71/82 例）、中等度で 94.7%（144/152 例）及び高度で 97.9%（47/48 例）であり、本剤投与前の発汗の程度が中等度及び高度であった症例と比較して軽

度であった症例の改善率が低い傾向を示した。さらに、本剤投与前の膣萎縮症状ありの症例での改善率は97.4% (112/115 例) であり、膣萎縮症状なしの症例の82.1% (243/296 例) と比較して高かった。更年期障害の症状 (Hot flush、発汗及び膣萎縮症状) が消失あるいは軽快すれば改善と判定されるため、本剤投与前に症状がある場合、総合評価における改善率が高くなったと考えた。

更年期障害・卵巣欠落症状に伴う症状別の改善率は、症状が「全て」の症例で98.7% (78/79 例)、「Hot flush+発汗」の症例で94.1% (176/187 例)、「Hot flush+膣萎縮症状」の症例で100% (14/14 例)、「発汗+膣萎縮症状」の症例で100% (3/3 例) であり、「発汗のみ」の症例の42.9% (6/14 例) と比較して高かった。発汗のみの症例数が14例と少数のため、その理由を見いだすことは困難であるが、総合評価が「改善」ではなかった8例のうち、6例が「不変」(本剤投与前の発汗の程度：軽度5例、中等度1例)、2例が「悪化」(本剤投与前の発汗の程度：すべて軽度) と判定されており、本剤投与前の発汗の程度が軽度であった症例が多かったため、変化を捉えがたかった可能性もあると考えた。

子宮摘出歴なしの症例のうち黄体ホルモン含有製剤併用なしの症例での改善率は95.5% (85/89 例) であり、併用ありの症例の84.2% (235/279 例) と比較して高かった。黄体ホルモン含有製剤の併用なし89例において、本剤投与前にHot flushがあった症例は93.3% (83/89 例)、発汗があった症例は80.9% (72/89 例)、膣萎縮症状があった症例は40.4% (36/89 例) であった。一方、黄体ホルモン含有製剤の併用あり279例においては、本剤投与前にHot flushがあった症例は72.4% (202/279 例)、発汗があった症例は64.2% (179/279 例)、膣萎縮症状があった症例は22.6% (63/279 例) であった。黄体ホルモン含有製剤の併用なしの症例では本剤投与前に各症状 (Hot flush、発汗及び膣萎縮症状) があった症例の割合が高かったことが改善率に影響した可能性があると考えた。

前治療薬なしの症例での改善率は90.1% (283/314 例) であり、前治療薬ありの症例での改善率74.5% (73/98 例) と比較して高かった。前治療薬なし314例において、本剤投与前にHot flushがあった症例は83.8% (263/314 例)、発汗があった症例は73.9% (232/314 例) であった。一方、前治療薬あり98例においては、Hot flushがあった症例は56.1% (55/98 例)、発汗があった症例は51.0% (50/98 例) であった。前治療薬ありの症例については、総合評価が「不変」と評価された割合が22.4% (22/98 例) であり、前治療薬なしの症例8.9% (28/314 例) と比較して高く、本剤投与前に治療を受けたことで既に症状がある程度改善されていた可能性があり、本剤の投与による更なる改善が得られる症例の割合が前治療なしの症例よりも低くなったものと考えた。

以上より、申請者は、患者背景因子別に総合評価の改善率を検討した結果、患者背景因子において特段問題となる影響は認められず、現時点对対応が必要と考えられる事項はなかったと説明し、機構はこれを了承した。

2-1-3 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) について、使用成績調査におい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された。申請者は、特別な背景を有する患者の安全性及び有効性について以下のように説明した。

高齢者 (65歳以上) : 安全性解析対象症例として4例収集され、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例として2例収集され、いずれも有効性の総合評価は「改善」であった。

腎機能障害を有する患者：合併症に腎臓に関連する疾患等を有する安全性及び有効性解析対象症例として、血清クレアチニン増加を有する 1 例が収集された。この症例に副作用は認められなかった。また、有効性の総合評価は「改善」であった。

肝機能障害を有する患者：合併症に肝胆道系障害を有する安全性及び有効性解析症例として、肝機能異常、脂肪肝を有する症例が各 1 例収集されたが、いずれも副作用は認められなかった。また、各々の有効性の総合評価は、肝機能異常を有する症例は「不変」、脂肪肝を有する症例は「改善」と評価された。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者において、現時点では特段の対応が必要な問題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。

2-2 「閉経後骨粗鬆症」に関する使用成績調査

本剤は卵胞ホルモン含有の単剤であることから、本調査計画当初は、子宮内膜癌の発現リスク回避のために、子宮摘出歴のある患者には主に本剤の単独使用、黄体ホルモン剤の併用が原則である子宮を有する患者には卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤の使用が想定されていた。そのため、本調査の実施計画書では、調査予定例数は子宮摘出歴のある患者が 100 例、また、子宮を有する患者は子宮摘出歴のある患者が 100 例に達するまでに得られる症例数とし、解析に際しては、子宮摘出歴のある患者、子宮を有する患者及びこれらの患者の合算例において解析を行うこととされていた。しかしながら、使用実態下での本調査において子宮摘出のある患者の収集例数が少数であったことから、合算症例で解析を行い、子宮摘出歴の有無による層別解析項目は副作用発現率と有効性評価のみ行うこととされた。

2-2-1 安全性

安全性については、収集された 171 例から、初診以降来院のない症例 17 例を除外した 154 例（子宮摘出歴あり 30 例、子宮摘出歴なし 124 例）が解析対象とされた。副作用発現率は 5.8% (9/154 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、承認時の副作用発現率 60.7% (34/56 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における副作用発現率は、生殖系および乳房障害 2.6% (4/154 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）、神経系障害、筋骨格系および結合組織障害、肝胆道系障害及び胃腸障害が各 0.6% (1/154 例) であった。副作用の内訳は、乳房腫瘍 2 件、乳房新生物、乳房不快感、不正子宮出血、頭痛、筋肉痛、肝機能異常及び悪心各 1 件であり、このうち重篤な副作用は乳房新生物の 1 件であった（乳房新生物については、「3. 副作用及び感染症」の項で後述）。転帰が未回復の副作用は乳房腫瘍の 2 件及び筋肉痛の 1 件であり、転帰不明の副作用は乳房新生物及び肝機能異常各 1 件であったが、これら以外の副作用 4 件は回復又は軽快が確認された。承認時に指摘されたホルモン補充療法に関連したリスク（乳癌、卵巣癌、冠動脈性心疾患、脳卒中、静脈血栓塞栓症、痴呆、認知障害、胆嚢疾患等）について調査が実施され、本調査で認められた事象は、前述の乳房腫瘍 2 件及び乳房新生物 1 件の計 3 件であった。

副作用の発現状況に影響を及ぼす患者背景要因として、年齢、BMI、前治療薬、併用薬剤及び投与状況等について検討され、BMI、妊娠歴の有無、前治療薬の有無、併用薬剤（黄体ホルモン含有製剤を除く）の有無において副作用発現率の差が認められた。なお、治療期間については、有害事

象の発現にて本剤を中止する等、治療期間が他の要因に影響されるため、検討対象とされなかった。副作用発現率において、BMI では「25kg/m²以上」23.1% (3/13 例) が「18.5kg/m²以上 25kg/m²未満」3.6% (4/111 例) と「18.5kg/m²未満」7.1% (1/14 例) より、妊娠歴では「有」10.1% (9/89 例) が「無」0% (0/65 例) より、前治療薬の有無では、「有」14.3% (5/35 例) が「無」3.4% (4/119 例) より高い傾向にあった。その要因は明らかではないが、Fisher の正確検定において 95% 信頼区間に重なりが認められていることから、特定の区分が副作用発現に与える影響は大きくはないと考えた。併用薬剤（黄体ホルモン含有製剤を除く）の有無では、「有」16.3% (8/49 例) が「無」1.0% (1/105 例) より高い傾向が認められたが、併用薬剤の薬効群別に副作用発現率をみた場合に特定の薬効群に副作用発現が偏る傾向は認められなかったことから、現時点で新たな対応が必要な特段の問題点は認められなかった。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 154 例のうち、乳房検診の実施が確認できたのは投与前 26 例、投与後 56 例であり、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 48 例、投与後 84 例に留まった。「重要な基本的注意」の項にて「子宮を有する女性に投与する場合は、子宮内膜癌予防の見地から黄体ホルモンの併用が原則である」と注意喚起されているが、子宮摘出歴なしの症例 124 例のうち、黄体ホルモン含有製剤が併用されたのは 74 例 (59.7%、74/124 例) であった。黄体ホルモン含有製剤の併用がない子宮摘出歴なし症例 50 例に、副作用及び子宮内膜癌は認められなかった。このように、本剤投与前後での乳房検診及び婦人科検診の実施が確認できなかった症例があったこと、投与後にこれらの検診が実施されていても検査が 1 回のみで定期的に実施されていることが確認できなかった症例があったこと、子宮を有する女性において黄体ホルモン含有製剤の併用が確認できなかった症例があったことから、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が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 154 例から計 62 例（調査対象疾患外使用 50 例、月経あり 30 例、エストラジオール・レボノルゲストレル配合錠併用・交互投与 12 例、重複あり）を除いた 92 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」及び「悪化」の 3 段階で総合評価され、「改善」の割合を改善率としてなされた。投与開始から 24 カ月での改善率は 66.3% (61/92 例) であった。なお、承認時までの臨床試験では総合評価は実施されていない。

有効性に影響を及ぼす背景要因として、妊娠歴の有無と併用薬剤（黄体ホルモン含有製剤を除く）の有無において総合評価の改善率に差が認められた。妊娠歴の有無では、妊娠歴「有」51.7% (30/58 例) が「無」91.2% (31/34 例) より低い傾向が認められた。その要因としては、投与後に

骨密度測定が実施されず総合評価が判定不能となった 17 例を含む 19 例の判定不能症例が含まれていた。妊娠歴「有」の判定不能症例を除いた 39 例の改善率は 76.9% (30/39 例) であった。併用薬剤 (黄体ホルモン含有製剤を除く) の有無では、「有」 41.9% (13/31 例) が「無」 78.7% (48/61 例) より低い傾向が認められた。その要因としては、「有」の症例では総合評価が不変又は悪化の 9 例のうち 6 例で前治療薬が投与されていたため、前治療薬で既に症状がある程度改善されていた可能性が考えられた。以上のことから、本調査結果では現段階で有効性に影響を与える特定の要因は認められなかった。

また、「用法・用量に関連する使用上の注意」として、「閉経後骨粗鬆症に対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、投与前に骨密度が測定された 48 例のうち、本剤投与後 6 カ月～1 年後に骨密度測定されたのは 24 例、全投与期間において骨密度測定されたのは 30 例であり、「用法・用量に関連する使用上の注意」のとおり骨密度測定が実施されていない症例が散見された。これについても「2-2-1 安全性」の項で述べた内容とともに、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。

2-2-3 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) 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。なお、本調査において小児、妊産婦、腎機能異常、肝機能異常を有する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のうち 65 歳以上の高齢者は 13 例であったが、いずれも副作用は認められなかった。有効性について、総合評価の改善率は 58.3% (7/12 例) 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) 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。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構へ報告された重篤な副作用は 11 例 14 件 (使用成績調査 2 例 2 件、自発報告 9 例 12 件) であった。

使用上の注意から予測できる重篤な副作用 (既知・重篤副作用) は、3 例 4 件 (すべて自発報告) 収集された。その内訳は、「血管障害」 (血栓症 1 件、四肢静脈血栓症 1 件)、「神経系障害」 (脳梗塞 1 件)、「腎および尿路障害」 (腎動脈血栓症) であった。血栓症、四肢静脈血栓症、脳梗塞の症例は患者の要因 (高血圧症、脂質異常症、肥満などのメタボリックな背景、子宮筋腫による骨盤内静脈圧迫・血液鬱滞) が考えられ、腎動脈血栓症は詳細な情報が入手できなかった。症例経過等より考え、発生傾向・発生状況の変化などは確認されておらず、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（未知・重篤副作用）は、9例10件（使用成績調査2例2件、自発報告7例8件）収集された。その内訳は、「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）」（子宮癌、乳癌、乳房新生物各1件）、「皮膚および皮下組織障害」（蕁麻疹2件、血管浮腫1件）、「臨床検査」（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加各1件）、「肝胆道系障害」（肝障害1件）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（肺塞栓症1件）であった。

子宮癌については、本剤投与前に約8年間結合型エストロゲンを用いていた50歳女性で、最初の7年間は黄体ホルモンを併用していなかった。時間経過より本剤との因果関係は完全には否定できないが、卵巣ホルモン剤を長期間使用した閉経期の女性では、子宮癌になる危険性が対照群の女性と比較して高いとの疫学調査の結果が報告されており、本剤投与前の結合型エストロゲン単独投与との関連性もあると考えた。

乳癌及び乳房新生物について、乳癌を発現した症例は、本剤を約6カ月間服用していた50歳女性で、本剤の投与期間が短いことから本剤との関連性は考えにくい。乳房新生物を発現した症例は、本剤を約2年3カ月服用していた50歳女性で、乳癌検診後の精査結果等の情報が不足しているため、因果関係を否定することは困難である。乳癌の発生率は40歳以降から増加すると言われており、両症例とも乳癌の発生率の増加する年齢であったことや、本剤の投与期間は一般的な乳癌の進行に要する年数と比較すると短いこと等から、偶発的に発現した可能性もあると考えた。

蕁麻疹については、発現した2例のうち1例はメドロキシプロゲステロン酢酸エステルが併用投与されておりその影響も考えられるが、いずれも本剤投与と本事象発現の時間的経過から判断して、因果関係は否定できないと考える。血管浮腫を発現した1例は、詳細情報が確認されず、本剤との因果関係を判断することは困難と考えられた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は同一症例で発現した。長年エストロゲン製剤を使用して特に有害事象を認めなかったが、本剤に切り換えた約2カ月後に発現したことから、因果関係は否定できない。肝障害を発現した1例は、本剤投与開始から約7カ月後、エストラジオール・レボノルゲストレル配合錠の投与を開始してから約3カ月後に薬剤性肝障害が発現した。本剤及びエストラジオール・レボノルゲストレル配合錠の投与中止により軽快しており、時間経過により本剤との因果関係は否定できない。これらの副作用はいずれも各1件又は2件のみの収集であり、現時点では新たな安全確保措置は不要と考える。

肺塞栓症については、四肢静脈血栓症（既知重篤）を発現した症例と同一症例である。本剤に切り替えられた約1年後に労作時の息切れが出現し、近医にて感冒薬を処方されていたが、症状増悪のため本剤及び併用薬の投与が中止された。精査加療目的の搬送先にて、肺塞栓症と下肢から下大静脈にかけての深部静脈血栓症が認められ、カテーテルによる血栓除去並びに血栓溶解療法が施行されたが、翌日に酸素飽和度低下、心停止となり無呼吸状態となった。意識状態は改善されず、その後、多臓器不全を呈し、死亡が確認された。本患者には骨盤腔を占拠する巨大な子宮筋腫があり、これが骨盤内の静脈を圧迫し、血流が鬱滞していたために発症した可能性があると考えたが、本剤を含む使用薬剤が関連した可能性も否定できない。転帰が死亡となったため、未知・重篤事象として評価を行ったが、「重要な基本的注意」の項及び「重大な副作用」の項において血栓症、静脈血栓塞栓症等について注意喚起しており、新たな安全確保措置は不要と考える。

また、使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は 62 件収集された。3 件以上収集された副作用は、脱毛及び味覚異常が各 4 件、肝機能異常及び四肢痛が各 3 件であった。いずれの副作用も、詳細な情報が入手できていない症例、本剤以外の関与がより強く疑われる他の要因が存在する症例が含まれており、本剤と副作用との因果関係の有無を明確に評価することは困難であり、新たな安全確保措置は不要と考える。

以上より、申請者は、再審査期間中に収集した副作用について、本剤との関連性、重篤性を踏まえた集積状況、現在の使用上の注意における記載状況を考慮し、現時点では使用上の注意における改訂等の対応は不要と判断した。なお、再審査期間中に、本剤による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、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。

4. 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。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 29 年 11 月時点で、本邦においてのみ承認及び販売されている。再審査期間中に、国内において緊急安全性情報の配布等の安全性に関する措置は行われなかったが、輸入している原薬に関して海外における措置が 1 件報告された。申請者は以下のように説明した。

ドイツ Bayer Pharma AG が製造したエストラジオール 1/2 水和物の 1 ロットにおいて異物混入（主にエチニルエストラジオール）が判明した。Bayer Pharma AG は予防措置として、影響を受けた原薬ロット全てを回収した。製造工程の記録を調査し、製造プラントは当時改修中であり、微粉化装置の洗浄が正しく実施されていなかったために、当該ロット製造に先行して微粉化されたエチニルエストラジオールの残渣が混入したものと結論付けた。本邦では、当該原薬ロットから製造された本剤 2 ロットを輸入しているが、国内には流通しておらず、当該 2 ロットは廃棄することとした。

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、報告された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 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