

＜日本産科婦人科学会 見解＞
スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	エストラジオール・酢酸ノルエチステロン
	効能・効果	更年期症状の改善
	OTC としての ニーズ	更年期障害のセルフメディケーションにおいて安全 な薬剤であるため
	OTC 化され た際の使わ れ方	—

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの賛否について 結論：反対 〔上記と判断した根拠〕 【薬剤特性の観点から】 ・ メノエイドコンビパッチを用いたエストロゲン・プロゲステンの持続併用投与法では、副作用として不正性器出血を生じやすい。ただし、不正性器出血は子宮悪性腫瘍など他の原因で認めることもあり、婦人科的診察による鑑別が必要不可欠となる。それらの判断を含め、担当医が不在の状況で本剤を管理することは困難と思われる。 ・ 使用開始前ならびに使用中において定期的な婦人科検診や乳がん検診が必要となるが、担当医が不在の状況で需要者が自発的にこれらを受ける可能性は低く、本剤を漫然と使用するケースが増えることが予想される。また、禁忌・慎重投与に該当するにもかかわらず、使用を開始するケースが生じることが危惧される。 ・ 本剤の使用にあたっては、リスクとベネフィットのバランスなど多くの要素を考慮する必要がある、需要者自身が的確に判断することは困難と考えられる。 ・ 上記事項は国際的なコンセンサスでもあり、本剤への安易なアクセス向上は需要者の不利益へとつながりかねない。 【対象疾患の観点から】 ・ 更年期障害を自己診断するためのツールは存在せず、その診断には医師による診察を必要とする。
-----------------------	--

	【適正使用の観点から】 ・ 本剤を過量投与した場合には、乳がんリスクに加えて血栓症や子宮体がんのリスクが高まることが予想される。また、高齢や閉経後10年以上経過してからのホルモン補充療法では心血管リスクが高まることも知られており、開始時期の見極めにも医師の判断が必要である。 ・ 使用期間については、患者の症状や閉経後期間などから個別に判断すべきであり、一般化して設定することは困難である。 【スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 ・ 更年期障害の病態は複雑で、診断は容易ではなく治療法も多岐にわたる。ホルモン補充療法のみで全ての症状が解決するとは限らず、不適切な治療法を選択した場合、症状軽快までにかえって長い時間を要してしまうことも考えられる。 2. その他
備考	

<日本産婦人科医会 見解>
スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の 情報	成分名 (一般名)	エストラジオール・酢酸ノルエチステロン
	効能・効果	更年期症状の改善
	OTC としての ニーズ	更年期障害のセルフメディケーションにおいて安全な薬剤であるため
	OTC 化された 際の使われ方	—

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの賛否について 結論：反対 〔上記と判断した根拠〕 【薬剤特性の観点から】 メノエイドコンビパッチがエストロゲンとしてエストラジオール、黄体ホルモンとして酢酸ノルエチステロンとの合剤の貼付剤であるという特性の観点から、以下の理由で OTC とすることは不適切である。 1) 本剤はホルモン補充療法（HRT）の持続的併用投与法に用いる薬剤である。この投与方法における最頻の有害事象は不正子宮出血であり、種々ある薬剤の組み合わせの中で本剤が最も不正子宮出血発現頻度が高い(JH Pickar, et al. Climacteric. 2020;23(6):550-558)。不正子宮出血発現時には、速やかな子宮内膜癌との鑑別が必須である。また患者の自己判断による使用の中断は薬剤の消退による出血の増加を来す可能性があるため、使用継続可否について即日の対応が必要であり、診断・治療が遅れた場合の安全性が担保されない。 2) 酢酸ノルエチステロンは HRT に使用する黄体ホルモン製剤のなかでは乳癌リスクが高い薬剤に分類される。処方にあたってはこの事を患者に伝え、本剤使用の対象患者を判別し、薬剤選択の適否について説明と同意の下で処方を行っている。さらに、過去に指摘された乳房所見・乳癌検診の結果により、必要と判断した場合乳腺専門医へ紹介し連携の上慎重に処方を行う必要がある。
-----------------------	---

	【対象疾患の観点から】 更年期障害の症状は定型的でなく、ホルモン検査等の他覚的所見での診断は難しく、産婦人科医師のなかでも専門性を必要とする疾患である。 本邦でも一般健康診断に更年期障害を含む女性特有の健康課題の早期発見に資する項目を加える予定であったが、問診や血液検査では診断できないことから、<u>中間とりまとめでは検査の実施は見送り、更年期障害で職場において困っていることがあるか、ないかだけを問う形式が検討されている。</u> 更年期医療の先進国である英国でも、プライマリケア医のトレーニングでは担い手になりえないとして、専門的医療サービスの域に止まっている。 すなわち、医師であっても専門性が問われる疾患であり、自己判断および薬剤師等が質問紙等により適応を判断することは、不適切である。 【適正使用の観点から】 以下の理由により、適切な対象に適切な期間安全に投与するためには、専門医の判断が必要であり、OTC とすることは不適切である。 1) HRT に用いる薬剤の用量には、通常量と低用量とがある。この用量設定は、患者の年齢、子宮筋腫や子宮内膜症などの併存疾患の有無と程度、既往歴、家族歴など、経験のある医師による問診および診察所見の総合判断で決定することが必須であり、薬剤師等による判断または症状による患者の自己判断では適応の判断が不可能であり、アンダートリージによる有害事象、オーバートリージによる治療機会の逸失が懸念される。 2) 子宮を有する女性のみが対象となり、子宮を有しない女性や類似の症状を来す更年期障害ではない患者が使用することによりオーバーユースが起こる恐れがある。 3) HRT には周期的併用投与法と持続的併用投与法とがあり本剤は後者投与法の薬剤である。この二つの投与法の選択は患者が閉経移行期・周閉経期・閉経後のいずれのライフステージに属するか、また子宮筋腫や子宮内膜症などの併存疾患の有無と程度などの総合判断で決定することが必須であり、不適切な対象および時期での使用により併存疾患や子宮出血の悪化を来す。 【スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 1. 各国のガイドラインでは更年期障害の複雑性と HRT 施行中の管理に迅速な対応の必要性が課題とされ、専門的知識と技術を有する医師の育成が必要とされている。米国・英国・EU・豪州・NZ においても HRT は処方箋薬であり、本邦が OTC 化すれば世界で前例
--	--

	のない政策となる。具体的な社会への影響として、 1) 更年期障害の原因である卵巣機能低下が起こる年齢には大きな幅があり、一方でその症状も多様で画一的でないことから、類似症状を来すうつ病や月経前症候群の女性が、年齢や症状による自己判断で適応のない誤った治療を開始した場合、自殺や過剰なホルモンによる薬害が予測される。 2) 最頻の有害事象である不正子宮出血により、医療機関が緊急対応を求められ、婦人科のみならず救急医療へも重い負担を強いることが予想される。 2. 厚労省評価検討会議が示す「スイッチ OTC 化する上で満たすべき基本的要件」において、要件に合致していないポイントと懸念される社会的影響と責任について。 1) 要件 2. 「初発時は、使用者のみでは自己判断が難しい症状であるものの、一定期間内の診断情報、服薬指導等といった医師、薬剤師による一定の関与により、使用者が適正に購入し使用できる医薬品であること」 ⇒ 懸念事項：①適応となる「更年期」「閉経」の判断は、非専門医や健康診断での血液検査や市販が検討されている毛髪等によるホルモン値の測定では鑑別できない。②閉経または禁忌である子宮体癌の診断において、不正出血と月経の鑑別は専門医でなければ困難（緊急避妊薬スイッチ OTC 化に向けた薬剤師研修において、薬剤師が月経と不正出血の鑑別を行うことは極めて難しく、ほとんどが専門医への紹介に至るスキームとなることが判明）。 2) 要件 3. 「原疾患以外の症状をマスクするリスク等を含め、医療機関への受診が遅れることによって生じるリスクについて、講じる対策により許容可能なリスクにできること」 ⇒ 懸念事項：更年期障害の最大の鑑別疾患はうつ病であり、受診の遅れにより自殺に至るリスクがある。 3) 要件 4. 「スイッチ OTC 化した際に懸念される公衆衛生上のリスク（医薬品の濫用等）について、講じる対策により許容可能なリスクにできる」 ⇒ 懸念事項：更年期障害は長い場合 10 年以上使用が必要。その間乳がんリスクは上昇することから、専門医が用量調節を行う必要がある。 2. その他
備考	

<日本OTC医薬品協会 見解>
スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の 情報	成分名 (一般名)	エストラジオール・ 酢酸ノルエチステロン
	効能・効果	更年期症状の改善
	OTC としての ニーズ	更年期障害のセルフメディケーションにおいて安全 な薬剤であるため
	OTC 化され た際の使わ れ方	－

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの賛否について 結論：賛成 本剤のスイッチ化に関しては、下記に示した解決すべき課題がある。一方、更年期症状による女性の QOL の低下や社会的・経済的損失などを考慮すると、OTC 化が望まれる重要な薬剤とも考えられる。 〔上記と判断した根拠〕 【薬剤特性の観点から】 ● 更年期症状に対するホルモン補充療法（HRT）は有効性に優れた治療法で歴史がある。 ● 本剤は、1 回 1 枚、週 2 回（3～4 日毎）の下腹部に貼付する使用方法で更年期症状を改善する。 ● エストラジオールを有効成分とし、その効能・効果に「更年期障害諸症状」を持つ一般用医薬品の軟膏剤が長らく使用されている。 ● 安全性 ➢ 再審査報告書によると、再審査期間中（2008 年 10 月～2014 年 10 月）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）であり、そのうち、既知・重篤な副作用は 3 例 3 件で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、未知・重篤な副作用は肝炎、貧血、うつ病及び子宮癌各 1 件であった。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
-----------------------	--

	ないとされた。 ➤ PMDA 医薬品副作用データベース「副作用が疑われる症例報告に関する情報」（2020 年～直近）によると、自発報告として乳癌（7 件）等が報告されている。また、乳癌については、投与後約 9 か月～2 年程度で報告されている。 再審査報告書、PMDA 医薬品副作用データベースの報告から、本剤を OTC 化する場合において、長期投与する場合には、安全性を考慮し、定期的な医療機関での婦人科検診を受けるよう注意喚起する必要がある。 【対象疾患の観点から】 更年期に伴う諸症状に対する、OTC 医薬品としては、女性保健薬、漢方製剤、ビタミン E 主薬製剤などが使用されており、OTC でも対処可能であることが生活者に浸透している。 更年期に伴う症状は、女性のライフステージの中の一時期（閉経前後の合計約 10 年間）で起こる一過性の愁訴で、それ自体が生命に係わる重篤な症状であることは少ないが、症状が長引いたり、うつ症状や不安感が強くなると、生活の質が著しく低下する場合がある。 このため、新たな女性ホルモン製剤がスイッチ化されることでセルフメディケーションの選択肢拡大に寄与するものと考えられる。 【適正使用の観点から】 本剤は HRT に使用する薬剤であり、対象者の選定、使用前及び使用中の定期検診、リスク等を総合的に判断し、薬剤師のサポートを受けながら使用する必要がある。 【スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 ● 女性特有の健康課題による労働損失等の経済損失は、社会全体で年間約 3.4 兆円と推計され、そのうち、更年期症状は 1.9 兆円と高い¹⁾。 また、更年期症状を自覚し始めてから医療機関を受診するまでの期間では、すぐに受診した～3 か月程度してからが 40 歳代で 9.1%、50 歳代で 11.6%、受診していないが 40 歳代で 81.7%、50 歳代で 78.9%と高い²⁾。 ● 本剤のスイッチ化により、受診しないで我慢していたような生活者に対して、新たな治療法を提案することで、更年期症状による経済損失や受診率に低さを改善する一助となり得る可能性がある。 1) 経済産業省における女性の健康支援について 2024 年 3 月経済産業省 2) 「更年期症状・障害に関する意識調査」基本集計結果（2022 年 7 月 26 日）厚生労働省
--	--

	2. OTC とする際の課題点について ● 使用前、使用中の定期的な検診 本剤は中等度～重度の更年期症状がある方が使用するもので、すでに閉経しているか、子宮はあるか、症状は更年期障害であるか、甲状腺機能亢進症やうつ病、自己免疫疾患など別の疾患ではないかなど、本剤の使用前、使用開始後の定期的な婦人科検診が必要とされている。 ● 本剤の保管 本剤の貯蔵方法は $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ ($5\pm 3^{\circ}\text{C}$ においてのみ 3 年間の安定性が確認されている) であるため、販売店及び使用者は適切な温度で保管する必要がある。 ● スイッチ化された場合の効能・効果 要望された効能・効果は「更年期症状の改善」であり、症状を限定していないが、医療用の効能・効果を踏まえ、血管運動神経系症状 (Hot flush 及び発汗) に限定する必要がある。 3. その他
備考	第 33 回医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議において、「エストラジオール」については、「更年期障害諸症状」の効能・効果を持つ一般用医薬品として、既に承認前例及び使用実態があることから、改めて議論する必要性は高くないと判断され、候補成分から除外された。