

	プラセボ群	本剤			プラセボ群との比較 (Steel 検定)
		1.25g 群	1.8g 群	2.5g 群	
例数 (PPS)	48 例	52 例	53 例	52 例	
Hot flush 回数の最終改善度 (±標準偏差)	2.2±1.10	2.3±1.08	2.8±0.55^{*1)}	2.6±0.66	^{*1)} p=0.0072
Hot flush 回数の最終改善率 (95%信頼区間)	70.8% (34/48) (55.9~83.0)	82.7% (43/52) (69.7~91.8)	94.3% (50/53) (84.3~98.8)	90.4% (47/52) (79.0~96.8)	
血管運動神経症状の最終改善度 (±標準偏差)	1.9±1.00	2.1±1.10	2.5±0.72^{*2)}	2.4±0.70^{*3)}	^{*2)} p=0.0026 ^{*3)} p=0.0086
血管運動神経症状の最終改善率 (95%信頼区間)	62.5% (30/48) (47.4~76.0)	75.0% (39/52) (61.1~86.0)	90.6% (48/53) (79.3~96.9)	88.5% (46/52) (76.6~95.6)	
各自覚症状の最終改善度					
Hot flush 程度	1.5±1.27	1.8±1.29	1.9±1.24	1.9±1.19	
発汗	1.2±1.30	1.8±1.32	2.2±1.02^{*4)}	2.3±1.10^{*5)}	^{*4)} p=0.0002 ^{*5)} p=0.0003
精神神経症状	1.5±1.66	2.2±1.32	2.2±1.28	2.1±1.43	
睡眠障害	1.7±1.51	2.0±1.34	2.1±1.37	2.1±1.38	
膣萎縮症状	1.9±1.45	2.4±1.36	2.4±1.30	2.7±0.95	
排尿障害	2.4±1.51	1.2±1.69	2.2±1.20	1.6±1.63	
肩こり	1.3±1.56	1.6±1.40	2.0±1.50	2.3±1.10	

太字はプラセボ群との有意差を示した項目

主要評価項目とした Hot flush 回数の最終改善度は、プラセボ群と比較して 1.8g 群において有意差が認められた。Hot flush 回数の最終改善率 (「中等度改善 (回数が投与前の 1/2 以下に減少)」以上) における用量反応関係は「用量線形性」又は「定常 (1.8g、2.5g)」いずれも有意であった (p=0.0007、p=0.0003、Cochran-Armitage 検定)。Hot flush 回数は 1.8g 群で 4 週以降のすべての観測週 (4、6 及び 8 週 (又は中止時)) においてプラセボ群との有意差が認められた。

安全性について、本試験中に発現したすべての有害事象 (臨床検査値の異常変動を含む) の発現率は、プラセボ群 67.3% (35/52 例)、1.25g 群 84.9% (45/53 例)、1.8g 群 81.5% (44/54 例)、2.5g 群 88.9% (48/54 例) であり、塗布部位における有害事象の発現率は、プラセボ群 5.8% (3/52 例)、1.25g 群 5.7% (3/53 例)、1.8g 群 13.0% (7/54 例)、2.5g 群 14.8% (8/54 例)、塗布部位以外における有害事象の発現率は、プラセボ群 63.5% (33/52 例)、1.25g 群 77.4% (41/53 例)、1.8g 群 75.9% (41/54 例)、2.5g 群 85.2% (46/54 例) であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で子宮肉腫の再発、腹痛及び胃潰瘍各 1 例、2.5g 群で子宮頸部上皮内癌 1 例に認められた。プラセボ群に認められた事象はいずれも治験責任医師により因果関係は否定された。2.5g 群で認められた子宮頸部上皮内癌については、治験登録以前より細胞診異常 (classIII) として時々認められていた事象であったが、仮登録時の子宮内膜細胞診では class I であったため本登録に至っており、8 週後の頸部細胞診の結果が classIIIb であったが、切除手術後の追跡調査では class I と診断された。病状の進行から考えて本治験薬投与により発症したとは考えられず、時期を同じくして上皮内癌 (0 期) 又は高度異形成が診断されたとの判断により、本件については治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現率は、プラセボ群 44.2% (23/52 例)、1.25g 群 60.4% (32/53 例)、1.8g 群 72.2% (39/54 例)、2.5g 群 68.5% (37/54 例) であり、塗布部位における副作用の発現率は、プラセボ群 5.8% (3/52 例)、1.25g 群 5.7% (3/53 例)、1.8g 群 13.0% (7/54 例)、2.5g 群 14.8% (8/54 例)、塗布部位以外における副作用の発現率は、プラセボ群 38.5% (20/52 例)、1.25g 群 56.6% (30/53 例)、1.8g 群 64.8% (35/54 例)、2.5g 群 66.7% (36/54 例) であった。塗布部位における副作用は、実薬群では、投与部位そう痒感 6.8% (11/161 例)、投与部位紅斑 4.3% (7/161 例)、投与部位湿疹 2.5% (4/161 例)、投与部位色素沈着変化 0.6% (1/161 例)、投与部位発疹 0.6% (1/161 例) 及び投与部位乾燥 0.6% (1/161 例) が認められ、高度の 1 例 (2.5g 群で投与部位そう痒感、投与部位湿疹及び

投与部位紅斑が同一症例にて発現) 以外はすべて軽度であった。プラセボ群においては、投与部位湿疹 3.8% (2/52 例)、投与部位反応 1.9% (1/52 例) 及び投与部位紅斑 1.9% (1/52 例) が認められ、中等度の投与部位湿疹が発現した 1 例以外はすべて軽度であった。塗布部位以外における主要な副作用として、実薬群では、膣分泌物 46.0% (74/161 例)、乳房障害 39.8% (64/161 例)、性器出血 9.3% (15/161 例) が認められた。これらの副作用の程度は、1.25g 群に認められた中等度の性器出血 1 例以外はすべて軽度であった。プラセボ群では、塗布部位以外における主要な副作用として膣分泌物 15.4% (8/52 例)、乳房障害 25.0% (13/52 例) 及び性器出血 7.7% (4/52 例) が認められ、その程度はすべて軽度であった。

臨床検査値異常変動の発現率はプラセボ群で 13.5% (7/52 例)、1.25g 群で 15.1% (8/53 例)、1.8g 群で 14.8% (8/54 例) 及び 2.5g 群で 20.4% (11/54 例) であった。重篤な臨床検査値異常変動 (LDH 増加) がプラセボ群で 1 例認められたが、これは重篤な有害事象「子宮肉腫の再発」が発現した症例であった。臨床検査値異常変動のうち副作用と判定されたものは、プラセボ群においてアンチトロンビンⅢ減少、トリグリセライド増加及び尿沈渣異常が各 1.9% (1/52 例)、1.25g 群において GPT 増加、トリグリセライド増加及び Ca 減少が各 1.9% (1/53 例)、1.8g 群においてトリグリセライド増加が 3.7% (2/54 例)、2.5g 群において白血球減少、アンチトロンビンⅢ減少、GPT 増加及び ALP 増加が各 1.9% (1/54 例) 並びにトリグリセライド増加 3.7% (2/54 例) であった。これらの異常変動はいずれも重篤ではないと判定された。

観察期開始時及び 8 週後 (又は中止時) に乳房検査及び子宮内膜検査を実施した。8 週後の乳房検査 (マンモグラフィ及び超音波検査) において 1.8g 群の 1 例に「乳房のう胞」で 8mm 程度の低エコー領域が認められたが 1 ヶ月後の追跡調査では正常であった。子宮内膜細胞診の結果で異常と判定された症例は 2 例あり、2.5g 群の 1 例「子宮頸部上皮癌」は重篤な有害事象と判断された (重篤な有害事象症例、上述)。1.25g 群の 1 例「子宮内膜生検異常」は、8 週後の体部細胞診の結果が classⅢa、2 週後の追跡体部細胞診は classⅡであり、治験薬の投与中止を考慮すべき有害事象であり、関連性は否定できない有害事象 (高度) と判断された。観察期及び 8 週後 (中止時) の子宮内膜厚 (mm: 平均±標準偏差) は、プラセボ群で 3.76 ± 3.30 (n=21) 及び 3.70 ± 2.81 (n=24)、1.25g 群で 2.63 ± 1.61 (n=17) 及び 5.12 ± 4.17 (n=17)、1.8g 群で 2.81 ± 1.72 (n=19) 及び 5.90 ± 2.78 (n=19)、2.5g 群で 2.73 ± 1.12 (n=18) 及び 4.81 ± 3.12 (n=24) であった。

以上より、申請者は、本剤の更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者に対する有効性と安全性が確認され、至適用量を 1 日あたり 1.8g と設定することは妥当であると考えたとしている。

2) 国内長期投与試験 (01-31,97SL1302/5.3.5.2-1<20 年 月~20 年 月>)

本試験は、更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者を対象として、本剤 1.8g/日の長期投与 (24 週間) 時の安全性及び有効性を評価する目的で行われた非盲検非対照試験である。患者の選択及び除外基準には国内第Ⅱ相試験 (01-20 試験) とほぼ同様の基準が用いられたが、Hot flush の発現回数については、観察期間 1 週間内における平均的な 1 日発現回数として 1 回以上と設定された。投与方法は、本剤 1.8g (2 プッシュ分: E₂ として 1.08mg) を 1 日 1 回 (入浴する場合は入浴後)、両腕のできるだけ広い範囲に均一に被験者自身が塗擦することとされ、投与期間は 6 ヶ月 (24 週間) とされた。子宮残存例 (34 例) については、E₂ による子宮内膜癌の発生の危険性を減少させるために酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) を、連続同時投与方法の場合は 1 日 1 回 2.5mg、周期的投与方法の場合は本剤投与 28 日あたり 12~14 日間、1 日 1 回 5mg 経口投与することと規定された。主要評価項目は有害事象及び副作用の発現頻度とされ、副次的評価項目として Hot flush 回数の改善度、Hot flush 回数、血管運動神経症状の改善度、各自覚症状の改善度、長期投与完了例における有害事象及び副作用の発現頻度、時期別における有害事象、副作用の発現頻度等が設定された。

本試験には 68 例が登録され、全例が安全性評価対象例とされた。長期投与の安全性評価対象例は、中止例 3 例 (被験者からの辞退の申し出による)、脱落 3 例 (来院せず)、治療違反・不遵守例 2 例 (外用不良) を除いた 60 例とされた。有効性評価対象例は、このうち治療違反・不遵守例 1 例 (併用禁止薬の併用) を除いた 59 例とされた。

有効性について、Hot flush 回数の改善度における時期別の改善率（「中等度改善（回数が投与前の 1/2 以下に減少）」以上の症例の割合）は、投与 4、8、12、16、20 及び 24 週後でそれぞれ 64.2%（43/67 例、95%信頼区間：51.5～75.5）、86.2%（56/65 例、同：75.3～93.5）、88.5%（54/61 例、同：77.8～95.3）、95.2%（59/62 例、同：86.5～99.0）、95.2%（59/62 例、同：86.5～99.0）及び 96.7%（59/61 例、同：88.7～99.6）であった。Hot flush 回数（平均±標準偏差）は、観察期、投与 4、8、12、16、20 及び 24 週後でそれぞれ 3.9±1.9 回、1.7±1.7 回、0.7±1.0 回、0.5±1.0 回、0.5±0.9 回、0.4±0.7 回及び 0.3±0.6 回であった。血管運動神経症状改善度における時期別の改善率（「中等度改善」以上の症例の割合）は、投与 4、8、12、16、20 及び 24 週後でそれぞれ 61.2%（41/67 例、95%信頼区間：48.5～72.9）、75.4%（49/65 例、同：63.1～85.2）、83.6%（51/61 例、同：71.9～91.8）、93.5%（58/62 例、同：84.3～98.2）、96.8%（60/62 例、同：88.8～99.6）及び 95.1%（58/61 例、同：86.3～99.0）であった。各自覚症状について、投与 24 週後の改善率（「中等度改善」以上の症例の割合）は、Hot flush 程度 82.0%（50/61 例）、発汗 86.2%（50/58 例）、精神神経症状 69.8%（30/43 例）、睡眠障害 85.3%（29/34 例）、膣萎縮症状 81.8%（9/11 例）、排尿障害 75.0%（9/12 例）及び肩こり 56.8%（25/44 例）であった。

安全性について、本試験中に発現したすべての有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現率は 77.9%（53/68 例、95%信頼区間：66.2～87.1）であり、塗布部位における有害事象の発現率は 7.4%（5/68 例、同：2.4～16.3）、塗布部位以外における有害事象の発現率は 77.9%（53/68 例、同：66.2～87.1）であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、乳房膿瘍 1 例が認められたが、乳腺炎にて同様の箇所を切開した病歴があること、及び化膿性疾患であることから治験薬との因果関係は否定された。他の重要な有害事象として、子宮に発現した有害事象 2 例（子宮内膜生検異常及び子宮頸線維症各 1 例）があった。子宮内膜生検異常の症例は、24 週後の細胞診の結果が class IIIa であったが、観察期及び投与終了 2 週後の追跡時には class II であり、投与前後の変化はなかったものと考えられたが、class IIIa の所見には hyperplasia の可能性も考えられるとされ、関連性は否定できない有害事象と判断された。子宮頸線維症の症例は、観察期に子宮筋腫核を認めたが、治験参加は問題ないとされ、24 週後では観察期とほぼ同サイズかやや増大していたため、追加調査を行い回復を確認した（関連性は否定できないとされた）。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率は 41.2%（28/68 例、95%信頼区間：29.4～53.8）であった。塗布部位における副作用の発現率は 5.9%（4/68 例、同：1.6～14.4）であり、投与部位そう痒症 2 例（2.9%）、投与部位発疹 1 例（1.5%）及び投与部位湿疹 1 例（1.5%）であった。塗布部位以外における副作用の発現率は 38.2%（26/68 例、同：26.7～50.8）で、骨盤痛 11.8%（8/68 例）、性器出血 8.8%（6/68 例）、膣分泌物 7.4%（5/68 例）、膣カンジダ症、乳頭痛、乳房不快感が 2.9%（2/68 例）、乳房痛、陰部そう痒症、不正子宮出血、外陰部炎、子宮内膜生検異常、子宮頸線維症、動悸、腹部膨満、無力症、膨満感、末梢性浮腫、背部痛、筋骨格硬直、浮動性めまい、頭痛、発疹、そう痒症が 1.5%（1/68 例）であった。

臨床検査値異常変動の発現率は 6.1%（4/66 例、95%信頼区間：1.7～14.8）であり、尿沈渣異常が 3.0%（2/66）、赤血球数減少、GOT 増加、GPT 増加が 1.5%（1/66 例）で、いずれも重篤ではなかった。また、これら異常変動のうち副作用と判定された事象は 3.0%（2/66 例、95%信頼区間：0.4～10.5）であり、赤血球数減少、GOT 増加、GPT 増加が 1.5%（1/66 例）であった。

安全性評価対象集団 68 例のうち MPA が併用された症例は 34 例（50%）、32 例が連続同時投与法であり、周期的投与法及び連続同時投与から途中で周期的投与法に切り替えられた症例が各 1 例であった。MPA 併用有無別の有害事象は、併用有で 85.3%（29/34 例）であり、併用なし 70.6%（24/34 例）に比べ高かったが、主なものは「性器出血」及び「骨盤痛」等の子宮に対する症状が多く発現しており、被験者背景における子宮の有無に起因するものと考えられた。

観察期及び 24 週後（又は中止時）に乳房検査及び子宮内膜検査を実施した。乳房検診において、24 週後に 3 例で異常が認められたが、細胞診検査及び追跡調査により、いずれも異常なしと確認された。子宮残存例 1 例において、24 週後の子宮内膜細胞診の結果が class IIIa（観察期は class II）となったが、追跡調査の結果、正常が確認された（重要な有害事象症例、上述）。観察期、12 週後及び 24 週後（中止時）の子宮内膜厚（mm：平均±標準偏差）は、それぞれ 2.85±1.74（n=34）、3.81±1.84（n=30）及び

3.59±1.70 (n=28) であった。

以上より、申請者は、本剤の長期投与における安全性は特に問題なく、有効性についても十分な治療効果を示すことが確認されたとしている。

3) 米国第Ⅲ相試験：プラセボ対照試験 (CV141-001/5.3.5.1-3<19■■年■■月～19■■年■■月>)

本試験は、米国において更年期症状を有する閉経後女性を対象として行われた無作為化二重盲検プラセボ対照群間比較試験である。選択基準は、1) 自然閉経後 6 ヶ月以上経過した閉経後女性又は両側卵巣摘出術を伴う子宮摘出を受けた症例とされ、2) 中等度から高度の Hot flush を 1 日あたり 7 回以上もしくは 1 週間あたり 60 回以上有する、3) 血清中 E₂ 濃度が 20pg/mL 以下かつ血清中 FSH 濃度が 40mIU/mL 以上である等とされた。投与方法は本剤 1.25g、2.5g 又はプラセボ (各々チューブ入り) を 1 日 1 回連日ほぼ同時刻に、両腕に各チューブに対応した定量アプリケーターを用い、チューブからアプリケーターにゲルを線まで押し入れ、アプリケーターから腕に直接押し出し均一に広く延ばすこととされ、塗擦は被験者自身により行われることとされた。投与群は、プラセボ群、本剤 1.25g 群及び 2.5g 群が設定され、観察期間は 3 週間、投与期間は 12 週間とされた。主要評価項目として、有効性の評価として中等度から高度の Hot flush 回数の変化、安全性の評価として乳房緊満感 (乳房痛、乳房圧痛) の発生率が、副次的評価項目として、すべての Hot flush 回数の変化、Hot flush 程度の変化、自覚症状、臨床検査値、性器出血、有害事象、副作用の発現率等が設定された。

本試験には 221 例 (プラセボ群 73 例、1.25g 群 75 例、2.5g 群 73 例) が登録され、全例が安全性解析症例とされ、このうち脱落 5 例 (1.25g 群の 3 例及び 2.5g 群の 2 例) を除外した 216 例が有効性解析対象とされた。

有効性について、投与 12 週後の中等度から高度の Hot flush 回数の変化量 (平均±標準偏差) は、プラセボ群-5.8±4.5 回、1.25g 群-7.5±3.5 回、2.5g 群-8.6±5.1 回であったが、ベースラインと投与群の交互作用が有意であったため、投与群、施設を固定効果、ベースラインを共変量とした共分散分析モデルに基づく調整平均について、ベースラインの 25%分位点 (7.93)、50%分位点 (9.39) 及び 75%分位点 (11.50) それぞれにおいてプラセボ群との対比較を行った。その結果、投与 12 週後の Hot flush 回数の変化量 (調整平均±SE) は、25%分位点では、プラセボ群-5.4±0.55 回、1.25g 群-6.4±0.62 回、2.5g 群-6.4±0.60 回、50%分位点では、プラセボ群-5.6±0.50 回、1.25g 群-7.1±0.51 回、2.5g 群-7.6±0.51 回、75%分位点では、プラセボ群-5.9±0.48 回、1.25g 群-8.1±0.51 回、2.5g 群-9.4±0.50 回となり、2.5g 群では 50%及び 75%分位点で、1.25g 群では 75%分位点でプラセボとの有意差が認められた (それぞれ p=0.0087、p<0.0001、p=0.0047 : Dunnett 検定)。

安全性について、有害事象の発現率はプラセボ群、1.25g 群、2.5g 群でそれぞれ 69.9% (51/73 例)、78.7% (59/75 例)、83.6% (61/73 例) であった。重篤な有害事象は 1.25g 群で腎結石症及び心筋梗塞 1 例、2.5g 群で視神経の新生物 1 例及び「上腹部痛、胆嚢炎、胆石症、下痢、悪心」1 例が認められたが、すべて治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止につながる有害事象は実薬群で 2.7% (4/148 例) に認められたが、すべて治験薬との因果関係は否定された。副作用の発現率はプラセボ群、1.25g 群、2.5g 群でそれぞれ 30.1% (22/73 例)、34.7% (26/75 例)、45.2% (33/73 例) であり、発現率 5%以上の副作用は、乳房圧痛 8.8% (13/148 例)、頭痛 6.1% (9/148 例) であった。

以上より、申請者は、プラセボ群との比較において、中等度から高度の Hot flush 回数を減少するうえで、本剤 2.5g 群が最も有効な用量であることが明らかとなったとしている。また、本剤 1.25g 群でもプラセボ群に対する改善が得られたが、その有効率は 2.5g 群に対し低かったとしている。

4) 国内臨床的有用性試験 (01-30,97SL1301/5.3.5.1-2<20■■年■■月～■■月>)

本試験は、健康閉経後女性を対象として、本剤 1.8g/日を投与した場合の臨床的有用性 (投与部位皮膚反応性) について、エストロゲン E[®]* (E₂ 貼付剤) を対照とした無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験である。選択基準として、同意取得時に閉経後 (卵巣摘出による閉経を含む) 1 年以上経過しており、年齢が 65 歳未満の者 (ただし、閉経前の子宮摘出により閉経時期が不明の者については事前検査におけ

る血清中 FSH 濃度が 30mIU/mL 以上の者)等が設定された。主要評価項目として投与部位皮膚反応性、副次的評価項目として、投与部位皮膚反応性(程度別)、皮膚一次刺激性、被験者の印象、有害事象等が設定された。投与方法は、本剤 1.8g (2 プッシュ分: E₂として 1.08mg)を 1 日 1 回(入浴する場合は入浴後)、両腕のできるだけ広い範囲に均一に塗擦し、又はエストラジオール E[®]*1枚(E₂を [] mg 含有)を下腹部に貼付し、[]日ごとに貼り替えた。いずれの投与期間も 14 日間とし、休薬期間は原則として 2 週間とした。本試験には 40 例(本剤 1.8g 群 20 例、エストラジオール E[®]*群 20 例)が登録され、全例が安全性評価対象例とされた。

主要評価項目である投与部位皮膚反応性は、本剤群ではその発現率が 0% (0/40 例)、エストラジオール E[®]*群では 47.5% (19/40 例)であり、有意差が認められた(McNemar 検定: p<0.0001)。エストラジオール E[®]*群で認められた 19 例の投与部位皮膚反応の程度は、軽度が 18 例、中等度が 1 例であった。

安全性について、有害事象の発現率は、本剤群で 55.0% (22/40 例)、エストラジオール E[®]*群で 90.0% (36/40 例)であり、有意差が認められた(Fisher 直接確率法: p=0.0009)。有害事象の程度は、いずれも軽度か中等度であり、高度と判定された有害事象はなかった。副作用の発現率は、本剤群で 50.0% (20/40 例)、エストラジオール E[®]*群で 90.0% (36/40 例)であり、副作用の発現率に治験薬間で有意差が認められた(Fisher 直接確率法: p=0.0002)。臨床検査値異常変動の発現率は、本剤群で 2.5% (1/40 例: 尿沈渣異常)であったが、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。エストラジオール E[®]*群では臨床検査値異常変動はなかった。

以上より、申請者は、国内における既存薬であるエストラジオール E[®]*と比較して、本剤の投与部位皮膚反応の発現率は有意に低いことから、本剤が国内において臨床上有用な製剤であることが確認されたとしている。

5) 米国第Ⅲ相試験: 実薬対照試験 (CV141-002/5.3.5.1-4<19[]年[]月~19[]年[]月>)

本試験は、中等度から高度の血管運動神経症状を有する閉経後女性を対象として、本剤 3 用量(本剤 0.625g/日、1.25g/日及び 2.5g/日)の有効性及び安全性を比較した無作為化二重盲検実薬対照群間比較試験(本剤 3 用量は二重盲検)である。同時に、これらの症状に対する本剤 1.25g の有効性及び本剤 3 用量の安全性をエストラジオール MD[®]* (E₂ 貼付剤) []cm² (エストラジオール MD[®]*は非盲検)と比較した。選択基準として、1) 無月経の患者(自然閉経後 6 ヶ月以上又は両側卵巣摘出を伴う子宮摘出術を受けた患者)で、閉経前に両側卵巣摘出を伴わない子宮摘出術を受けた患者の場合は 45 歳以上で以下の 3) を満たす患者、2) 中等度から高度の Hot flush を 7~8 回/日以上又は 60 回/週以上有する患者(薬剤投与前 2 週間の被験者日誌より定量化)、3) 血清中 E₂濃度が 20pg/mL 以下かつ血清中 FSH 濃度が 40mIU/mL 以上である患者等が設定された。主要評価項目は、有効性として中等度から高度の Hot flush 回数の変化、安全性として有害事象及び副作用の発現率、副次的評価項目は、有効性としてすべての Hot flush 回数の変化、Hot flush 程度の変化、発汗及び不眠を伴う更年期障害の変化、自覚症状、膈上皮の状態と性器出血、膈萎縮の改善、安全性として有害事象及び副作用の発現率(程度及び因果関係)、臨床検査、婦人科、理学検査(血圧、マンモグラフィ、子宮内膜生検を含む)、12 週の投与後にプロゲスチン処方を受けた子宮摘出していない患者の不正出血の追跡、E₂高値例における安全性評価、子宮残存例における安全性評価が設定された。投与方法は、本剤群は 0.625g、1.25g 又は 2.5g を 1 日 1 回、両肩から腕に 12 週間投与し、エストラジオール MD[®]*投与群は []cm²製剤を []週間に []枚腹部に貼付した。

本試験には 361 例(本剤 0.625g 群 92 例、1.25g 群 93 例、2.5g 群 89 例及びエストラジオール MD[®]*群 87 例)が登録され、全例が安全性評価対象例とされた。有効性評価対象例は、このうち ITT 有効性解析除外例 10 例を除いた 351 例(本剤 0.625g 群 91 例、1.25g 群 90 例、2.5g 群 84 例及びエストラジオール MD[®]*群 86 例)とされた。

有効性について、主要評価項目である中等度から高度の Hot flush 回数の減少について、本剤 0.625、1.25 及び 2.5g 群は同程度の有効性を示した(12 週目においてそれぞれ -9.8±10.00 回、-8.9±5.74 回、-9.5±5.63 回)。しかし、12 週目において Hot flush が全く無いか又は軽度の Hot flush のみになった患者の比率は、エストラジオール MD[®]*群 47.7%、本剤 2.5g 群 47.6%、1.25g 群 34.4% 及び 0.625g 群 28.6% であった。

安全性について、有害事象の発現率は、本剤 0.625、1.25、2.5g 群及び本剤群全体でそれぞれ 82.6% (76/92 例)、81.7% (76/93 例)、76.4% (68/89 例) 及び 80.3% (220/274 例) であり、副作用の発現率はそれぞれ 42.4% (39/92 例)、49.5% (46/93 例)、50.6% (45/89 例) 及び 47.4% (130/274 例) であった。重篤な有害事象は 1.5% (4/274 例) に認められた。0.625g 群で肺炎 1 例、1.25g 群で胸痛 1 例、2.5g 群で卵巣嚢胞及び子宮内膜症 1 例、手根管除圧 1 例が認められた。肺炎の 1 例を除きすべて治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止につながる有害事象は 4.0% (11/274 例) に認められた。そのうち、副作用と判定されたのは、0.625g 群で 4 例（うつ病、「口の錯感覚、涙ぐむ、うつ病、潮紅、情動障害、動悸」、高血圧及び肺炎がそれぞれ 1 例）、1.25g 群で 3 例（投与部位発疹、「うつ病、背部痛、筋痙攣、乳房痛、乳房うっ滞、乳頭痛」及び「網状皮斑、筋痛」がそれぞれ 1 例）であり、2.5g 群では認められなかった。発現率 5% 以上の副作用は、頭痛 8.8% (24/274 例)、乳房圧痛 8.4% (23/274 例)、不正子宮出血 6.2% (17/274 例)、腹部膨満 6.2% (17/274 例) 及び悪心 5.1% (14/274 例) であった。生殖系及び乳房障害に関する副作用発現率は、0.625g、1.25g 及び 2.5g 群でそれぞれ 16.3% (15/92 例)、25.8% (24/93 例) 及び 36.0% (32/89 例) であり、用量依存的に増加する傾向が認められた。

以上より、申請者は、本剤の開始用量は 1.25g/日であり、治療用量は 2.5g/日であることが示されたとしている。また、安全性において、本剤のすべての用量における忍容性が認められたとしている。

6) スウェーデン長期投与試験 (LE122-94573/5.3.5.2-2<19 年 月～19 年 月>)

本試験は、更年期症状を有する閉経後女性を対象として、本剤 2.5g/日と エストラール®* (E₂ 貼付剤) の有効性及び安全性の比較を主要目的、プログステロン(酢酸メドロキシプロゲステロン*)の周期的併用における本剤の子宮内膜刺激作用の検討を副次目的とした無作為化二重盲検実薬対照群間比較試験 (12 週間二重盲検後、36 週間非盲検) である。選択基準として、1) 最終月経後 6 ヶ月以上経過した閉経後女性で、FSH 濃度が 30IU/L 以上の患者又は以前から経口 HRT を実施している患者、2) Hot flush が認められる患者、3) 子宮を有する患者、4) 収縮期血圧 160mmHg 以下、拡張期血圧 95mmHg 以下の患者等が設定された。主要評価項目は、有効性として Hot flush 及び発汗の軽減、安全性として子宮内膜の過形成、副次的評価項目は、有効性として血清中 E₂ 濃度、安全性として有害事象、重篤な有害事象、婦人科検査、子宮頸管スミア、経膈超音波検査、ヘモグロビン、血圧、体重、服薬遵守状況が設定された。投与方法は、本剤群は本剤 2.5g を 1 日 1 回両腕に塗布し、同時にプラセボパッチを週 回 (), 就寝前、臍より下部 (腹部、大腿部、臀部等) に貼付した。エストラール®*群は cm² 製剤を週 回 (), 就寝前、臍より下部 (腹部、大腿部、臀部等) に貼付し、同時にプラセボゲルを 1 日 1 回、就寝前、両腕に塗布した。酢酸メドロキシプロゲステロン*は周期的投与方法で、mg を 1 日 1 回、1 サイクル (28 日間) の 15 日目からその後 14 日間服用することとした。3 サイクル終了後開鍵し、本剤群に割付けられた群はそのまま治療を継続し 12 サイクルまで治療を行った。一方、エストラール®*群は 3 サイクルで投与を終了することとした。

本試験には 147 例 (本剤 2.5g 群 71 例、エストラール®*群 76 例) が登録され、研究者であった 1 例が除外された 146 例が安全性評価対象例とされた。有効性評価対象例は、このうち PPS 除外例 5 例 (BMI 32 以上 4 例、FSH 30IU/L 未満 1 例) を除いた 141 例 (本剤 2.5g 群 68 例、エストラール®*群 73 例) とされた。

有効性について、試験開始時から 3 サイクル終了時まで Hot flush の減少率が 90% を超え 100% 未満であった被験者の割合は、本剤群とエストラール®*群でそれぞれ 52.9% 及び 56.6% と同様であった。Hot flush に関する VAS スコアの減少率の中央値は、1 サイクル目及び 3 サイクル目までで、本剤群では 79% 及び 92%、エストラール®*群では 81% 及び 94% であった。その後の Hot flush の減少率の中央値は、本剤群において試験開始時から 6 サイクル目で 93%、12 サイクル目で 88% であり、発汗の減少率の中央値も 6 サイクル目では 92%、12 サイクル目では 85% であった。

安全性について、有害事象の発現率は、本剤群で 45.7% (32/70 例) であり、副作用と判定されたものは 27.1% (19/70 例) であった。発現頻度の高い有害事象は、乳房痛 5.7% (4/70 例)、乳房圧痛 4.3% (3/70 例)、不正子宮出血 2.9% (2/70 例)、膣出血 2.9% (2/70 例)、尿路感染 2.9% (2/70 例) で、尿路感染以外はすべて副作用と判定された。死亡例はなく、2 例の重篤な有害事象 (非ホジキンリンパ腫、肺新生物) が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験の中止にいたる有害事象は 8.6%

(6/70 例) に認められ、副作用と判定されたのは 5 例（膣出血 2 例、不正子宮出血、血栓症及び蕁麻疹がそれぞれ 1 例）であった。有害事象全体の発現時期別の発現率は、12 週未満、12 週～24 週未満、24 週～36 週未満、36 週～48 週未満及び 48 週以上のそれぞれの時期で、21.4%（15/70 例）、14.3%（10/70 例）、8.6%（6/70 例）、5.7%（4/70 例）及び 4.3%（3/70 例）であり、投与継続に伴って発現頻度が増加するような傾向はなかった。48 週間の長期投与時の子宮内膜への影響は、若干子宮内膜厚が増加したものの、投与継続に伴う子宮内膜厚の異常な増加は認められなかった。また、子宮内膜増殖症が認められた症例はなかった。本剤群はエストロゲン®*群と比較して皮膚刺激性が低かった。

以上より、申請者は、更年期症状を有する閉経後女性において、本剤の有効性は エストロゲン®*と同程度であることが示され、また、本剤の長期投与（48 週間）時の忍容性が確認されたとしている。

7) 国内パッチテスト (01-01/5.3.3.1-1<19 年 月>)

本試験は、本剤の皮膚安全性及び皮膚刺激性について検討する目的で、健康成人女性を対象として国内で行われた試験である。対象は健康成人女性 12 例で、本剤とその基剤のオープンパッチテスト、クローズドパッチテストが行われ、6 名に対しては光パッチテストが行われた。評価項目として皮膚刺激性、理学的所見、臨床検査、有害事象が設定された。皮膚刺激性について、オープンパッチテストにおいては、投与 30 分後、24 時間後及び 48 時間後の判定では皮膚反応は認められなかった。クローズドパッチテストでは、投与 24 時間後の判定において、本剤投与部位及び基剤投与部位ともに 12 例中 3 例に軽い紅斑が認められたが、投与 48 時間後の判定ではすべて消失した。光パッチテストにおいては、UVA 照射 30 分後及び 24 時間後の判定において、皮膚反応は認められなかった。また、理学的検査及び随伴症状については、特記すべき異常所見は認めず、臨床検査値については本剤に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。

8) 国内単回投与試験 (01-02/5.3.3.1-2<19 年 月～ 月>)

本試験は、本剤を単回投与したときの安全性、皮膚刺激性及び薬物動態について検討する目的で、健康閉経後女性を対象として行われた非盲検用量漸増試験である。対象は、閉経後 3 年以上で年齢 65 歳未満、肥満度が BMI 法にて $\pm 20\%$ の範囲内とされ、除外基準として治験開始前 8 週間以内にエストロゲン製剤の投与を受けた場合等が設定された。投与方法は、低用量（1 プッシュ：1.25g）は左腕及び左肩に、中用量（2 プッシュ：2.5g）及び高用量（3 プッシュ：3.75g）は両腕及び両肩のできる限り広い範囲に均一に被験者自身が塗擦するとされた。なお、低用量から投与開始し、14 日間の休薬期間で安全性を確認した後、順次、中用量、高用量の順に投与が行われた。評価項目として、皮膚刺激性、理学的所見、臨床検査、薬物動態検査、有害事象等が設定された。本試験には 6 例が登録され、全例が安全性評価対象とされた。皮膚刺激性について、いずれの投与群においても、投与 24 及び 48 時間後の判定では全例陰性であった。また、理学的検査及び随伴症状については、特記すべき異常所見は認めず、臨床検査値については本剤に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。（薬物動態に関しては、「(1) 臨床薬物動態及び臨床薬理」の項参照）

9) 国内単回投与試験Ⅱ (01-10/5.3.3.1-3<19 年 月～ 月>)

本試験は、本剤を単回投与したときの安全性、皮膚刺激性及び薬物動態（消失相の確認）について検討する目的で、健康閉経後女性を対象として行われた非盲検試験である。対象は健康閉経後女性 6 例で、選択除外基準は国内単回投与試験と同様に設定された。投与方法は、本剤 3.75g（3 プッシュ）を両腕及び両肩にできる限り広い範囲に均一に被験者自身が塗擦するとされた。評価項目として、皮膚刺激性、理学的所見、臨床検査、薬物動態検査、有害事象等が設定された。皮膚刺激性について、いずれの投与群においても、投与 24 及び 48 時間後の判定では全例陰性であった。また、理学的検査及び随伴症状については、特記すべき異常所見は認めず、臨床検査値については本剤に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。（薬物動態に関しては、「(1) 臨床薬物動態及び臨床薬理」の項参照）

10) 国内反復投与試験 (01-11/5.3.3.1-4<19 年 月 月>)

本試験は、健康閉経後女性を対象として、本剤 1.25g/日、1.8g/日及び 2.5g/日を反復投与したときの安全性、皮膚刺激性及び薬物動態について検討した無作為化非盲検群間比較試験である。対象は閉経後 3 年以上で年齢 65 歳未満、肥満度が BMI 法にて±20%の範囲内とされ、除外基準として治験開始前 8 週間以内にエストロゲン製剤の投与を受けた場合等が設定された。投与方法は、本剤 1.25g 群 (1 プッシュ分) は左腕に、2.5g 群 (2 プッシュ分) 及び 1.8g 群 (電子天秤にて秤量) は両腕に 1 日 1 回、できるだけ広い範囲に均一に被験者自身が塗擦することとされ、投与期間は 2 週間とされた。本試験には 18 例 (本剤 1.25g 群 6 例、1.8g 群 6 例、2.5g 群 6 例) が登録され、全例が安全性評価対象とされた。

有害事象は本剤 1.25g 群で 6 例中 6 例 31 件、1.8g 群で 6 例中 4 例 20 件、2.5g 群で 6 例中 6 例 29 件に認められた。副作用は本剤 1.25g 群で乳房緊満感、膣分泌物、潮紅が各 3 例、発汗が 2 例、頭重感、顔面のほてり感、投与部位反応、投与部位腫瘍が各 1 例、1.8g 群で頭痛、潮紅が各 3 例、乳房緊満感、膣分泌物、乳頭痛が各 2 例、嘔気、左上腹部に不快感が各 1 例、2.5g 群で膣分泌物が 4 例、乳房緊満感、頭痛、乳頭痛が各 3 例、下腹部痛、下腹部膨満感、潮紅、乳頭先端搔痒感が各 2 例、嘔気、腰痛、発汗、顔面のほてり感が各 1 例であった。臨床検査値はいずれの投与群においても、基準値からの若干の逸脱が散見されたが、本剤に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。(薬物動態に関しては、「(1) 臨床薬物動態及び臨床薬理」の項参照)

11) 国内反復投与試験Ⅱ (01-12/5.3.3.1-5<19 年 月 月>)

本試験は、健康閉経後女性を対象として、本剤 2.5g/日を反復投与した場合の安全性、皮膚刺激性及び薬物動態について検討した無作為化非盲検群間比較試験であり、反復投与試験 (01-11 試験) の 2.5g 群における血清中 E₂ 濃度推移のばらつきが大きかったことから、これを補完することを目的に実施された。選択除外基準は国内反復投与試験と同様に設定された。投与方法は、本剤 2.5g (2 プッシュ) を両腕に 1 日 1 回、できるだけ広い範囲に均一に被験者自身が塗擦することとされ、投与期間は 2 週間とされた。本試験には 6 例が登録され、全例が安全性評価対象とされた。

有害事象は、乳房不快感が 5 例、乳頭痛及び膣分泌物各 4 例、頭痛が 2 例、頭重感、頭がふらつく、嘔気、嘔吐、腰痛、両側大腿部背面痛、両側肘関節部疼痛、乳首の腫れ、胸部のほてり感が各 1 例であった。このうち副作用は、乳房不快感が 5 例、乳頭痛及び膣分泌物が各 4 例、頭痛が 2 例、腰痛、乳首の腫れ、胸部のほてり感が各 1 例であった。臨床検査値はいずれの投与群においても、基準値からの若干の逸脱が散見されたが、本剤に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。(薬物動態に関しては、「(1) 臨床薬物動態及び臨床薬理」の項参照)

12) 国内臨床薬理試験 (01-21,97SL1101/5.3.3.1-6<19 年 月 月>)

本試験は、健康閉経後女性を対象として、本剤 1.8g/日を反復投与した後の投与部位の洗浄の有無並びに洗浄までの時間が血清中 E₂ 濃度に及ぼす影響について検討した無作為化非盲検群間比較試験である。対象は閉経後 3 年以上で年齢 65 歳未満、除外基準として治験開始前 8 週間以内にエストロゲン製剤の投与を受けた場合等が設定された。投与方法は、本剤 1.8g (2 プッシュ) を両腕に 1 日 1 回、できるだけ広い範囲に均一に被験者自身が塗擦することとされ、投与期間は 1 週間とし、観察期間を 16 日間とした。本試験には 36 例 (コントロール群、投与直後洗浄群、投与 1 時間後洗浄群、投与 3 時間後洗浄群、投与 7 時間後洗浄群、非洗浄群各 6 例) が登録され、全例が安全性評価対象とされた。

有害事象 (臨床検査値異常変動を除く) は 38.9% (14/36 例) に認められ、程度はいずれも軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。副作用は 33.3% (12/36 例) に認められ、その内訳は膣分泌物 7 例 (19.4%)、骨盤痛 5 例 (13.9%)、乳房痛 2 例 (5.6%)、乳房不快感 2 例 (5.6%)、頭痛 2 例 (5.6%)、乳頭痛 1 例 (2.8%)、背部痛 1 例 (2.8%) であった。臨床検査値異常変動は 11.1% (4/36 例) に認められたが、重篤なものは認められなかった。副作用と判断された異常変動は 2.8% (1/36 例) に認められ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 例 (2.8%) であった。理学的検査及び臨床検査値については、治験薬投与後の検査値を事前検査及び治験