

開始日のものと比較して、臨床上特に問題となる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)

13) 米国単回投与試験 (S1661002/5.3.3.1-7<19 年 月～ 月>)

本試験は、健康閉経後女性を対象として、本剤 0.625g/日、1.25g/日及び 2.5g/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 E_2 濃度に及ぼす影響について検討した無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験である。対象は健康閉経後女性で、最終月経後 12 ヶ月以上、又は両側卵巣摘出後 6 週間以上、年齢が 21 歳以上 70 歳以下とされた。投与方法は、本剤 0.625g 群及び 1.25g 群は片腕に、2.5g 群は両腕に 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し、観察期間を 22 日間とした。本試験には 24 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 66.7% (16/24 例) に認められ、各用量の本剤投与時に発現した有害事象は、0.625g 群、1.25g 群及び 2.5g 群でそれぞれ 34.8% (8/23 例)、29.2% (7/24 例) 及び 26.1% (6/23 例) であった。有害事象の程度はすべて軽度又は中等度であり、高度なものはなかった。死亡例や重篤な有害事象は認められなかった。1.25g→0.625g→2.5g の順で投与する予定であった 1 例において、1.25g 投与後 8 日目 (0.625g 投与前) に有害事象 (四肢痛及び関節腫脹、治験薬との因果関係は関連の可能性あり) が見られ本剤投与中止に至った。(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)

14) ドイツ反復投与試験 (MKL2593/5.3.3.1-8<19 年 月～19 年 月>)

本試験は、健康閉経後女性を対象として、本剤及び エストラオール C[®]* (E_2 貼付剤) を反復投与したときのバイオアベイラビリティの比較を目的とした無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験である。対象は健康閉経後女性で、1) 最終月経後 12 ヶ月以上で、年齢が 52 歳以上 75 歳以下、2) 事前検査の血清中 E_2 濃度 <10pg/mL (RIA 法)、3) 事前検査の血清中 LH、FSH 濃度 >20IU/L の者とされた。投与方法は、本剤 2.5g を両腕に 1 日 1 回 11 日間連続してできるだけ広い範囲に均一に被験者自身が塗擦、又は エストラオール C[®]* を投与開始 日目、 日目及び 日目の計 回臀部に貼付し、観察期間を 18 日間とした。本試験には 24 例が登録され、全例が安全性評価対象とされた。

有害事象は本剤群で 37.5% (9/24 例)、エストラオール C[®]* 群で 25.0% (6/24 例) に認められた。死亡例及び治験薬の投与中止につながる有害事象は認められなかった。エストラオール C[®]* 投与後の心電図で 1 例に「第二度房室ブロック」が認められ、試験終了後すぐに心臓ペースメーカーが埋め込まれた (重篤な有害事象として「心臓ペースメーカー挿入」) が、治験薬との因果関係は否定された。(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)

15) 米国反復投与試験 (UMD-91-078、参考資料として追加提出<20 年 月～20 年 月>)

本試験は、本剤 1.25g を塗布した閉経後女性と皮膚接触後の非塗布閉経後女性の血清中 E_2 濃度を検討した無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験である。対象は健康閉経後女性で、最終月経後 12 ヶ月以上、又は両側卵巣摘出後 6 週間以上、年齢 70 歳未満とされた。投与方法は、本剤 1.25g を塗布した被験者について、塗布 1 時間後に塗布部位から本剤を洗浄又は非洗浄との条件とし、本剤の非塗布閉経後女性との皮膚接触後の E_2 移行量を評価し、投与期間は 28 日間とした。本試験には 48 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 68.8% (33/48 例) に認められ、本剤の塗布被験者で 75.0% (18/24 例)、非塗布被験者で 62.5% (15/24 例) であった。重篤な有害事象は認められなかった。便秘が最も多く認められ (塗布被験者 62.5% (15/24 例)、非塗布被験者 50% (12/24 例))、次いで頭痛 16.7% (4/24 例) が認められた。(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)

<機構における審査の概略>

機構は、以下のような内容を中心に審査を行った。

1) ホルモン補充療法 (HRT) について

本剤は、E₂を主成分とした外用塗布剤で、経皮吸収により全身的な効果を期待するものである。更年期障害及び卵巣欠落症状に対するホルモン補充療法 (HRT) に用いられる同種の薬剤として、国内では、経口剤2種類、貼付剤3種類が承認され、臨床現場で用いられている。

HRT は、加齢による卵巣機能の低下に伴う卵胞ホルモン (エストロゲン) の低下と、ゴナドトロピン (FSH、LH) の上昇という体内ホルモン環境の変化に対して、エストロゲンを投与することにより症状の改善を図る治療であり、エストロゲン欠乏による身体症状の緩和に有効であることが示されている。また、骨代謝に対する作用、脂質代謝に対する作用、精神神経系に対する作用が報告されていることから、骨粗鬆症の治療とそれによる骨折の予防、心血管系疾患の予防、痴呆やうつ病等の予防や改善などの好ましい効果への期待があったが、一方でエストロゲンの標的臓器である乳腺や子宮内膜への影響から、乳癌及び子宮体癌の増加の恐れや、心血管系疾患を増加させる懸念等の好ましくない効果に対する危惧も存在する。これまでコホート研究、ケースコントロール研究、無作為化比較試験、メタアナリシス等が行われているが、心血管系疾患の予防や、痴呆やうつ病等の精神神経症状への好ましい効果は示されていない。また、無作為化比較試験においては、骨粗鬆症への有効性は示されているものの、乳癌等のリスクの上昇も存在していることが分かっている。2002 年、米国で施行されていた HRT の大規模無作為化比較試験である Women's Health Initiative (WHI) 試験が、浸潤性乳癌の罹患が試験中止の基準を超え、リスクがベネフィットを上回るとされ、試験は中止された。WHI 試験は、HRT と冠動脈心疾患リスクの関連を検討する目的で健康な閉経後女性を対象として実施されていたが、中間解析において、大腸癌、大腿骨骨折のリスクは低下するものの、冠動脈心疾患、乳癌、脳卒中、肺塞栓等の血栓症のリスクは上昇するとされた。観察研究ではなく介入研究でこれらのリスクが明らかになったことから、この WHI 試験の中止以降、HRT のリスク・ベネフィットのバランスをさらに慎重に検討して投与すべきであるとする議論が国内外で活発になされるようになった。一方、これらは海外データであり、ベースラインリスクの異なる集団 (米国白人) と日本人におけるリスク・ベネフィットのバランスは異なると考えられること、経皮吸収製剤を用いた低用量のエストロゲン投与の場合の長期的検討はなされていないこと、個々のリスクに応じた検討はなされていないこと等、HRT への E₂ 製剤の適用に関連する様々な問題が今なお議論されている。

機構は、本剤の審査にあたり、HRT の現状について情報を収集した結果、現時点では、HRT の目的及び投与方法については、血管運動神経症状等の自覚症状を対象として、必要最少量を必要最短期間とすべきであると考えられていると理解した。そのため、HRT に用いられる薬剤は、自覚症状の改善が得られる最少用量での必要最小限の期間の使用を想定して用いられることが妥当と判断した。

機構は、本剤の主成分である E₂ の効果に関し、これまで様々な研究がなされて検討されており、本剤特有のものはないと考える。また、機構は、経口剤は肝による初回通過効果を受けることから、静脈内投与と比較して投与量は相対的に多くなること、貼付剤は肝による初回通過効果を受けることはないが、皮膚の状態による吸収の変化及び皮膚に対する刺激性 (接触性皮膚炎等) があること等、剤型に関連する特徴があり、本剤については肝での初回通過効果は受けないが、患者自身の手により塗布される用法であり、患者の用法が薬効の発現に影響する可能性がある点が他の薬剤と異なると考える。機構は、以上の理由から、本剤の審査では、E₂ が有効性を示す吸収が得られる用法・用量が設定されているかどうか、用量が有効性を示す最少の用量に設定されているかどうか、及び患者自身による皮膚への塗擦という既存の E₂ 製剤と異なる用法により生じる可能性がある問題点を中心に審査を行った。

2) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の有効性に関し、国内臨床試験で類薬との直接比較がなされていないことから、HRT で用いられている既承認の E₂ 製剤と比較した本剤の有効性は、提出された資料からは明確ではないと考え、本剤の臨床的位置付けについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の点から、本剤 1.8g/日の有効性は、国内で既存の E₂ 貼付剤と同程度であると判断したとの説明を行った。

- ① HRT に用いられている既承認の類薬 (E_2 貼付剤) は、本剤と同一成分及び同一投与経路であり、更年期障害、特に血管運動神経症状における E_2 の治療効果は血清中 E_2 濃度に依存すると考えられていること。
- ② 本剤の日本人における平均血清中 E_2 濃度は 60.8pg/mL で、更年期障害に有効と考えられるレベルにあり、類薬の血清中 E_2 濃度もほぼ同様と考えられることから、同程度の有効性を有すると考えられること。
- ③ 国内における本剤の有効性データでは、プラセボ群との有意差及び用量反応性が見出されており、Hot flush 回数の最終改善率が高いことから、臨床的に十分な有効性を有すると考えられること。
- ④ 類薬における有効性データについて、すべての製剤で採用されていた Hot flush 回数を指標に比較考察したところ、同程度の有効性を有すると考えられたこと。

機構は、上記 1) にて述べたように、本剤は E_2 を主成分とする製剤であり、既承認の E_2 貼付剤と本質的に異なることはないという点については申請者と同様の考えである。また、機構は、血管運動神経症状は必ずしも血清中 E_2 濃度の上昇のみにより改善するわけではなく、ゴナドトロピン (FSH、LH) の関与等、他の機序も考えられているものの、一般的に血清中 E_2 濃度の上昇に伴い改善度が高まるとする申請者の説明についてはほぼ妥当なものとする。

加えて、機構は、国内反復投与試験において、本剤の平均血清中 E_2 濃度が更年期障害に有効と考えられるレベルにあるとする点についても確認したが、当該試験は医師の立ち会い（指導）下で施設にて被験者自身により塗擦するという確実に塗擦される状況で行われており、市販後に想定される使用状況とは異なると考えられることから、当該試験において、類薬と比較して同様な血清中 E_2 濃度を示したことから、本剤が市販後においても類薬と同程度の有効性を有するという説明に対しては、本剤の投与が患者自身の用法に依存する点が類薬と異なるという点に留意すべきと考える。国内用量設定試験において、1.8g 群でプラセボ群と比較して主要評価項目の Hot flush 回数の最終改善度で有意な改善が認められているものの、2.5g 群ではプラセボ群と差を認めていないこと、及び 1.8g 群の血清中 E_2 濃度の中央値は 91.4pg/mL となっており、同試験での本剤 1.25g 群及び 2.5g 群の血清中 E_2 濃度の中央値はそれぞれ 53.8pg/mL 及び 93.2pg/mL となっていることから、本剤の有効性の評価は薬物動態の確認だけでは不十分であり、本剤が使用される状況において、臨床的な指標を評価項目とした試験で有効性等を検討する必要があることを示しているものとする。

機構は、本邦において本剤 1.8g/日での有効性については検証されたとする申請者の説明については了承するが、国内における類薬 (E_2 貼付剤) と比較した臨床的位置付けについては、本剤の投与部位皮膚反応性が比較的少ないという試験成績はあるが、有効性の比較は行われておらず、必ずしも明確ではないと判断する。一方、2002 年以前には、HRT に用いる薬剤について必要最小量を必要最短期間投与することを推奨するガイドライン等はなく、既承認の同種同効薬の用法・用量の決定は有効性を主として検討されており、また、HRT に用いられる薬剤について、著しい高用量でなければ短期的には安全性に大きな問題は生じにくいこともあり、国内では、WHI 試験後も既承認の同種同効薬の最少有効用量について臨床試験で再検討することは行われていない。機構は、本剤に関しては、投与方法は相違するが、その有効成分は既に承認され、HRT に用いられていることもあり、既承認の同種同効薬との有効性に関する同等性（非劣性）を検証するための臨床試験の実施は必ずしも必要ではないと考える。

機構の上記判断の妥当性については、専門協議における議論を踏まえて更に検討したい。なお、用法・用量の設定については、「5) 用法・用量の設定について」に記載する。

3) 有効性の評価について

有効性の評価資料として、国内用量設定試験、国内長期投与試験及び米国プラセボ対照試験が提出されている。

米国プラセボ対照試験では、有効性の主要評価項目として中等度から高度の Hot flush 回数の変化、副次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、発汗及び不眠を伴う更年期障害の変化、自覚症状等が設定された。国内用量設定試験では、有効性の主要評価項目として Hot flush 回数

の最終改善度、副次評価項目として血管運動神経症状改善度（Hot flush 回数の最終改善度、Hot flush 程度の改善度及び発汗の改善度の3つの改善度を総合して算出）、各自覚症状の改善度等が設定された。国内長期投与試験では、主要評価項目として有害事象及び副作用の発現頻度、副次評価項目として Hot flush 回数の改善度、Hot flush 回数、血管運動神経症状改善度、各自覚症状の改善度等が設定された。

機構は、主要評価項目とした Hot flush 回数について、回数の差ではなく変化率を用いることの妥当性を尋ねた。

申請者は以下のように説明した。国内用量設定試験での選択基準では「Hot flush 回数が1日3回以上」であるが、米国プラセボ対照試験では「中等度から高度の Hot flush 回数が1日7回以上又は1週60回以上」である。この選択基準の違いに起因し、米国と日本のベースライン Hot flush 回数には差が認められた。各々の試験における中等度から高度の Hot flush 回数のベースラインと8週後の値、8週後の値とベースラインとの差又は比をプロットし検討したところ、両国ともベースラインの回数が多いほどベースラインとの差（変化量：投与前－投与後）が大きくなる傾向が示唆された。ベースラインとの比（変化率：（投与前－投与後）/投与前×100）を指標とした場合は、ベースライン値の大小によらず比は一般的な分布を示し、ベースライン値の影響を受け難いものと考えた。したがって、有効性の比較を行う上で比（変化率）が妥当な指標と判断した。なお、ベースライン及び観察期間の Hot flush 回数は各評価時点の直前1週間の平均値を用いていた。

機構は、Hot flush 回数以外の評価項目の評価基準及び改善度判定の妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。有効性の評価基準及び改善度は Hot flush 回数に関わる項目以外にも治験実施計画書で明確に規定した。被験者の通院手帳への自覚症状の有無の記載をもとに医師が問診を行い、通院前1週間における平均的な程度を一定の評価基準に基づき4段階（なし、軽度、中等度、高度）で評価し、改善度判定も一定の判定基準を設けることで評価のばらつきをできるだけ排除した。

機構は、主要評価項目として設定された内容は、回数の変化という数値化した内容を評価することで主観的な症状を可能な限り客観的に評価するための設定と考えられること、及び副次評価項目を含め更年期障害における重要な臨床症状が評価項目として設定されていると考えられることから、妥当なものであると判断した。

4) 効能・効果について

本剤の有効性を検証するために行われた臨床試験は、閉経後又は卵巣摘除を受けた血管運動神経症状を有する女性を対象としている。日本産科婦人科学会編産科婦人科用語集・用語解説集（金原出版、2005年）によると、閉経は、「通常は、女性が性成熟期の終わりに達し、更年期になって卵巣の活動性がだいに消失し、ついに月経が永久に停止するのを閉経といい、その時期を閉経期という」と記載され、更年期は、「生殖期から老年期への移行期である」とされている。更年期障害は、「更年期に現れる多種多様の症候群で、器質的变化に相応しない自律神経失調症を中心とした不定愁訴を主訴とする症候群」とされ、更年期障害の症状について、「のぼせ、冷汗、冷え性、心悸亢進など主として血管運動神経障害、精神神経症状が特徴的である。その他、性器の変化、関節痛、腰痛など骨粗鬆症を含む」との記載がなされている。

機構は、更年期障害とは卵巣機能が低下し、卵巣からのエストロゲン分泌が低下することを契機として生じる症候群であり、対象を閉経後女性に限定することは適切ではないこと、更年期障害に含まれるとされる精神神経症状や骨粗鬆症については、本剤の臨床試験では検証されていないこと、及び近年の HRT に関する知見から、骨粗鬆症は HRT 以外の薬物治療を考慮することが第一と考えられていること等を踏まえ、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）に本剤を適用することについては、妥当なものと判断する。

なお、HRT に対して使用される既承認貼付剤では、血管運動神経症状はいずれも効能・効果に設定されているが、その他の症状は製剤毎に異なる。本剤の国内用量設定試験は、Hot flush を主要評価項目とした客観的な評価による臨床試験として実施され、本試験でプラセボ群と実薬群との間に有意差が認められた症状は血管運動神経症状のみであり、副次評価項目とされた陰萎縮症状はプラセボ群との間に有

意差を認めなかった。

以上を踏まえ、機構は、提出された臨床試験成績に基づき、「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）」と効能・効果を設定することが妥当と判断している。効能・効果については、提出された国内用量設定試験の成績、及び既承認類薬の効能・効果も参考に、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

5) 用法・用量の設定について

i) 用量について

①用量設定の妥当性について

機構は、申請用法・用量は国内用量設定試験を基に設定されているが、本試験では主要評価項目である Hot flush 回数の改善度についてプラセボ群と 1.8g 群に統計学的有意差を認めているものの、2.5g 群では差が認められていないことから、本剤の用量反応関係の検討やその結果に基づく用量設定の妥当性についての検討が必要であると考えた。機構は、申請者に対して、上記事項について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。副次評価項目である Hot flush 回数の最終改善率は 1.8g 群で 94.3%、2.5g 群で 90.4% となっており、プラセボ群との対比較において 1.8g 群は有意差が認められたものの、2.5g 群では認められなかった。しかしながら、各週の改善度の推移は、効果発現時期に多少の変動はあるものの軽度改善以上の改善度において 1.8g 群と 2.5g 群では同様の挙動を示している。8 週後では中等度以上の改善率は 1.8g 群と 2.5g 群でともに 90% を超えており（軽度改善を含めると共に 100%）、改善率（有効性）は 1.8g 群でほぼ定常状態に達していると考えられる。また、Hot flush 回数の最終改善率における用量反応関係において、「用量線形性」、「定常（1.8g、2.5g）」及び「二次曲線」の検討を行ったところ、「用量線形性」及び「定常（1.8g、2.5g）」では有意であり、「二次曲線」では有意ではなかった。一方、国内用量設定試験における血中薬物濃度推移については、1.8g 群と 2.5g 群での 8 週時の血清中 E₂ 濃度の中央値は同程度の値（1.8g 群：91.4pg/mL、2.5g 群：93.2pg/mL）を示していた。そこで、1.8g 群と 2.5g 群の有効性の結果に影響を及ぼしていると考えられる要因に関して、吐血量、背景因子、血清中 E₂ 濃度、外用状況等の影響について検討した。吐血量については、使用した製剤の吐血量試験の結果に基づき適正な吐血量であったかどうかを再確認し、影響を及ぼした可能性は考え難いと判断した。背景因子についても、群間に影響を与えるような違いがないことを確認した。血清中 E₂ 濃度に関して、各被験者の投与後の E₂ 濃度から観察期の E₂ 濃度を引いた（ベースライン調整）値を算出したところ、1.8g 群（中央値 79.7pg/mL）と 2.5g 群（同 83.4pg/mL）の血中濃度の差が若干見られた。外用状況完全例における血清中 E₂ 濃度推移は、実測値及び観察期 E₂ 濃度を差し引いたベースライン調整値ともに、投与量に伴い増加しており、8 週後の時点での実測値（中央値）は、1.8 及び 2.5g 群でそれぞれ 85.6 及び 104.0pg/mL と血中濃度に差が認められた。なお、外用状況完全例のみの解析では、1.8g 群、2.5g 群ともにプラセボ群に対して統計学的有意差をもって有効性が認められた。今回の臨床試験の血清中 E₂ 濃度のばらつきは、少なくとも内因性 E₂ 濃度や外用状況等に起因している可能性があることが推察されるものの、これらの要因を排除しても有効性の結果に影響を与えず、1.8g/日以上で有効性は同程度であることも確認されたと考える。更年期障害等に対する E₂ の至適血中濃度範囲は 40～80pg/mL と考えており、本剤については、国内第 I 相反復投与試験の結果から、1.25g、1.8g 及び 2.5g の 1 日 1 回投与における定常状態時平均血清中 E₂ 濃度は、それぞれ 26.3、60.8 及び 82.4pg/mL と投与量に伴い増加することを確認し、国内用量設定試験において 1.8g 群以上で有効性に十分な血清中 E₂ 濃度が得られていたことから、改善率もほぼ定常状態に達していると考えられ、2.5g 群は 1.8g 群と臨床的に同程度の有効性を有するものと考えられる。

また、以下の点から国内の推奨用量を 1.8g/日とすることは妥当であると考えられる。

- ・ 国内用量設定試験の主要評価項目として設定した用量群間比較において、1.8g 群でプラセボ群との統計学的有意差が確認されていること（Steel 検定：p=0.0072）。
- ・ 国内用量設定試験の副次評価項目として設定したプラセボを含む用量反応の検討において、各用量群間で用量反応関係が確認されていること。
- ・ 1.8g 群と 2.5g 群の臨床的な有効性は 90% 以上でほぼ定常状態にあること（Cochran-Armitage 検定：

p=0.0003)。

- ・ 国内第 I 相反復投与試験の結果から、1.25g、1.8g 及び 2.5g の 1 日 1 回投与における定常状態時の平均血清中 E₂ 濃度はそれぞれ 26.3、60.8 及び 82.4pg/mL と投与量に伴い増加しており、国内用量設定試験の 1.8g 群以上で更年期障害の治療域に達していること。
- ・ 安全性に関して、問題がなかったこと（詳細については「6）安全性について」の項参照）。

機構は、申請者の説明のうち、本剤の吐出量のばらつき及び背景因子に問題はないことについての説明については、妥当なものとして了承する。また、機構は、国内第 I 相試験における血清中 E₂ 濃度は投与量に伴い増加するということについても確認した。機構は、国内臨床試験において、1.8g/日という用量で有効性が示されているとの説明については了承するが、1.8g/日以上で有効性に十分な血清中 E₂ 濃度が得られ、Hot flush 回数の改善度及び改善率もほぼ定常状態に達したことから、2.5g 群と 1.8g 群は臨床的に同程度の有効性を有するとの申請者の説明を妥当とした場合、本剤の国内用量として、推奨用量 1.8g/日のみを設定することに関して、以下の点から問題があると考えている。

- ・ WHI 試験が報告された 2002 年 7 月以降、現時点では、更年期症状に対する HRT の施行は必要最小量を必要最短期間とすることが海外のみならず国内においても指摘されていること。
- ・ 国内用量設定試験での本剤 1.25g 群の血清中 E₂ 濃度の中央値は 53.8pg/mL であり、更年期障害等に対する E₂ の至適血中濃度範囲（40～80pg/mL）に含まれること。
- ・ 米国第 III 相試験では、本剤 2.5g/日まで有効性に線形性が認められ、定常状態に達していないとされている。Hot Flush 回数の改善度について、1.25g 群及び 2.5g 群共にプラセボ群と差が認められ、国内の被験者の定常状態より低い用量である 1.25g/日で有効性が認められ、米国における承認用量とされ、さらに添付文書中に本剤の最少有効用量は決定されていない旨も記載されていること。
- ・ 国内の被験者において定常に達する用量が米国の被験者よりも低いとするならば、最少有効用量は 1.8g/日未満である可能性が高いと考えられること。
- ・ 国内においては、同種同効薬（経口剤及び貼付剤）との比較試験は実施されず、本剤 1.8g/日の有効性について、HRT に用いられている国内の他の製剤との位置付けが明確になっていないこと。

機構は、本剤が HRT に用いられた場合、繰り返し長期間にわたって使用される可能性を否定できないことに加え、国内における長期の安全性に関するデータが存在しない以上、これまで得られているエビデンスに基づいた HRT に対する世界的な考え方の変化に則して、本剤の用量の設定において、有効性が示される最少用量（最少有効用量）も設定されるべきと考える。

②最少有効用量について

機構は、本剤の最少有効用量について、申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。日本更年期医学会が提示した本邦における HRT のあり方に関する見解中の「必要最小量」は、患者に対し確実に有効性を発揮できる最少用量で、患者個々の状態により異なる用量であり、薬剤別にそれぞれ規定された最少有効用量をすべての患者に用いるという主旨ではないと理解する。1.25g/日の有効性について、国内用量設定試験はもともと 1.8g/日以上用量についての有効性の検証を目的として計画され、1.25g/日は症例数設定の対象とはならなかったこと、また、国内ではプラセボと有意差が認められなかった 1.25g/日について言及する必要はないと考えたこと、さらに米国 1.25g/日の有効性は、プラセボとの有意差は認められているものの臨床効果としては弱く、当該試験の総括報告書における考察と同様に推奨用量としての有効性は有していないと判断した。

国内外の用量について、血清中 E₂ 濃度は日本人の 1.8g/日が外国人の 2.5g/日に相当し、Hot flush 回数の変化率（未調整）も同様の傾向を示したことから、血中濃度との関連性を重視し、有効性について、日本人の 1.8g/日が外国人の 2.5g/日であると考察した。しかし、この考察では国内で 1.25g/日に有意差がないことが説明しにくく矛盾があったと考える。これは、日米患者の Hot flush 回数のベースラインの差が影響していると認識した。米国における患者のベースライン Hot flush 回数の平均値 10.6 回に対し、日本における患者の平均値は 5.3 回と差があり、ベースラインは有効性に影響を及ぼす因子と考える。両国のデータを併合し、ベースラインを調整する共分散分析（ブリッジング解析計画書中に計画及び実施）

では、国内外の2.5g/日同士の成績は、国内1.8g/日と米国2.5g/日に比べて明らかに近似した。また、米国第Ⅲ相試験では1.25g/日が有効であるが、ベースラインのHot flush回数と投与群の間の交互作用に有意差があり、ベースラインのHot flush回数が多い重症の患者の方が効果を確認しやすく、それらが多く登録されている米国では有効性が認められたと判断される。日本における患者層はベースラインのHot flush回数が少なく、このためプラセボの有効性も高かったため、用量設定試験の1群約50例では有意差が検出されなかったと考える。国内の用量反応関係は、HRTに必要とされるホルモンの補充量には個人差が大きいこと、副次的指標である発汗や陰萎縮症状では1.8g/日より2.5g/日の方が高い有効性を示していること、1.8g/日以上でHot flush回数の変化率が9割以上となる可能性は否定できず、必ずしも9割近くでプラトーとなるとは限らないこと、本剤は欧州を始めとする殆どの国で2.5g/日を中心用量に1.25～5g/日まで用量調整幅を有し、国内のみ1.8g/日が最大有効用量であるとの解釈は妥当性を欠くこと、全症例の解析より、用量反応性の傾きが日米ではほぼ同様であることが確認されたとの検討結果及び臨床的判断を加味し、国内外の用量反応関係は線形であると判断する。したがって、当初計画した判断基準（有効性及び用量反応関係）並びに有効性の経時推移は各同一用量同士で整合し、有効性について国内外の比較考察は妥当と考える。

以上を踏まえ、国内で検討した用量の中で更年期障害等の治療を目的としたE₂の至適血中濃度範囲（40～80pg/mL）が得られる最少用量は1.8g/日であること、国内用量設定試験において1.8g群では有意差をもって有効性が認められたが1.25g群は有効性を得るには十分な用量ではなかったことから、国内における本剤の最少有効用量は1.8g/日であると考ええる。

機構は、以上の申請者の回答に対して以下のように考える。提出された資料から、国内の用量反応曲線は1.8g群で有効性がプラトーである可能性は否定できず、推奨用量としている1.8g/日は米国第Ⅲ相試験では検討されていなかったことから、国内外の臨床用量の関係並びに国内における用量反応曲線が海外における用量反応曲線のどの位置に相当するのかは明確ではない。また、日米患者のHot flush回数のベースラインの相違、1.25g/日投与後の血清中E₂濃度は米国人が日本人より低い、日本では認められなかったプラセボに対する有効性が米国では認められ、1.25g/日が米国の承認用量となっていること等にも留意する必要がある。したがって、提出された資料からは、国内用量設定試験と米国第Ⅲ相試験の比較に基づいた国内外の用量反応関係の類似性の検討は困難であると考ええる。申請者は、国内用量設定試験をブリッジング試験とし、海外データを外挿する臨床データパッケージによる申請を行ったが、上述したように国内データと海外データの相違から、ブリッジングは困難であると判断する。一方、国内用量設定試験の成績については、1.8g群はプラセボ群との間に主要評価項目で有意差が認められ、より高用量である2.5g群ではプラセボ群との間に有意差は認められていないが、副次的評価項目を含めた評価における2.5g群の有効性は1.8g群と同程度と考えられ、1.8g群と2.5g群の間の有効性に関する用量依存性が明確ではない。本試験の症例数は主に1.8g群とプラセボ群の比較に基づいて設定されており、試験自体が用量反応関係を検討するために必要十分な症例数で実施されたといえるか疑問である。以上より、提出された国内用量設定試験は、最少有効用量を含めた用量の検討を行なうには十分ではなく、HRTに関し、本剤の最少有効用量の検討成績はないと判断する。

③1.25g/日の位置付けについて

米国第Ⅲ相試験において、1.25g/日は有効な開始用量であり、2.5g/日は有効な治療用量であることが示される旨の判断がなされていることを踏まえ、機構は、1.25g/日の用量設定の必要性も含め、本剤の開始用量について申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のように説明した。米国第Ⅲ相試験では、当該2試験において、1.25g/日の有効性が低かったため低用量として認識し、開始用量と位置付ける考えがあったものと推察している。外国におけるHRT製剤は、低用量、推奨用量及び高用量が認められており、一般的に効果が確実で最も汎用される推奨用量を中心に、XXXXXXXXXXと位置付けられ、本剤の場合、EUでは、推奨用量を中心に低用量から高用量まで承認されている。米国は、例外的に低用量のみ承認されたと考える。一方、国内では、結合型エストロゲン*は推奨用量XXXXmg及び高用量XXXXmg、貼付剤はエストジオールB*XXXXmgが

推奨用量、 $\blacksquare$ mg が低用量製剤に該当する。エストロゲン[®]*の用法・用量の記載は、推奨用量 $\blacksquare$ mg での治療を基本とし、症状に応じて低用量 $\blacksquare$ mg に適宜減量してもよい旨の記載であり、推奨用量を開始用量と位置付けていると考える。エストロゲン[®]*は $\blacksquare$ mg 製剤が推奨用量に該当する製剤である。低用量と開始用量の位置付けについては、国内外ともに未だ一貫性がないのが現状である。

推奨用量から低用量に減量した場合の治療効果の検討は少ないが、推奨用量で十分に治療効果を得た後に低用量へ切り替えた場合、約 8 割の被験者は症状が悪化せず、血管運動神経症状の再発により脱落（推奨用量へ復帰）した被験者は全体の 6.5%であったとの報告（Obstet Gynecol 98:205-11,2001）がある。また、更年期障害を対象としたエストロゲン製剤の 8 つの臨床試験結果を併合し、中等度から高度の Hot flush 回数の変化率は 4～12 週まで用量相関が認められたが、各用量間の差は 4 週で最も顕著で、8～12 週までに徐々に差が縮小していく傾向を認め、少数被験者での試験やベースラインの症状の程度によっては統計学的有意差が得られない可能性があること、低用量の 12 週における効果はプラセボを上回るが、推奨用量に対して 10～20%程度低くなり、低用量で治療を開始した場合、適切なレスポンスが得られない可能性が高いため、用量を漸減する治療法が重要であること、低用量製剤の使用法或使用時期について検討する段階に来ていることが指摘されている（Am J Med 118:74S-78S,2005）。

WHI 試験で示唆されている安全性情報は、5 年以上の長期投与時における心血管系疾患や乳がん等のリスクに関するものであり、更年期障害治療のような比較的短期投与における安全性情報を提供しているわけではなく、またそれらが低用量化で回避できるというエビデンスを示しているわけではないと考える。

以上より、申請者は、更年期障害治療に対する HRT の開始用量は、各々の患者の状態や処方目的に応じて臨床的に決められるべきであるが、基本的には、より速やかに確実な効果が得られ、血中濃度も十分であり、安全性が確認されている推奨用量から開始することが患者にとって好ましく、本剤の場合には 1.8g/日が開始用量として妥当であると考え。1.25g/日の用量設定の必要性については、国内用量設定試験において、1.25g 群はプラセボ群との差を見出せなかったこと及び血清中 E_2 濃度が治療域に達していないことより確実な効果が期待できず、推奨用量には成り得ないと判断する。また、1.25g/日を用量として加えると、実際には 2 つの規格の容器（0.9g、1.25g 吐出容器）が市場に出ることによる混乱や取り扱い等の恐れがあることから臨床上好ましくない。したがって、申請者は、推奨用量として 1.25g/日の用量設定の必要性はないと判断する。

機構は、用量の検討は十分でないが、更年期障害等に対する E_2 の薬理作用そのものは明確で、国内用量設定試験における 1.8g/日群ではプラセボ群との間に主要評価項目で有意差があり、有効性は認められると判断する。また、最少有効用量の検討が必要であるとした場合に、提出された国内臨床試験成績からは、申請者が主張するように 1.25g/日の投与を推奨すべき根拠はなく、1.8g/日未満の本剤の最少有効用量は判明していないと判断する。HRT の現在の状況を踏まえると、提出された資料に基づき本剤を承認する場合は、用法・用量として低用量の追加設定を行なうための検討を行うべきであると考え（「④追加臨床試験について」の項参照）が、詳細については、専門協議における議論を踏まえ、更に検討したい。

④追加臨床試験について

機構は、1.8g/日未満の有効用量を検討する追加臨床試験が必要であり、申請者にその実施時期、試験の内容の詳細を含め、見解を説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。追加臨床試験を行なう必要はあると考える。実施を予定している追加臨床試験は、市販後に推奨用量 1.8g/日で改善した更年期障害の症状を低用量製剤で維持することが可能かどうかという点を検証する試験である。国内患者の治療に必要な用量（推奨用量）は 1.8g/日であり、当該用量の有効性（用量反応性を含め）及び安全性については、現申請データにて十分確認できているものとする。また、医療現場での治療において、HRT の投与方法としては、患者にとって確実な効果が得られる用量から開始することが重要であり、初回投与量として推奨用量よりも低用量から開始することは、治療効果が発揮できない可能性が大きく、患者にとって不利益になる可能性もある。