

が確認されている。角層剥離による明らかな経皮吸収率及び曝露量の増加はヒトにおいても想定されることから、添付文書の適用上の注意に、「創傷又は湿疹・皮膚炎等（重度の乾燥や日焼けなどによる皮膚炎も含む）がみられる部位は避けて塗布すること。」と記載することとしている。

機構は、以上の回答について了承した。

4. 臨床に関する資料

（i）臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

本剤の薬物動態を評価する資料として、閉経後健康女性を対象に国内試験 2 試験、海外試験 4 試験並びに更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者を対象とした臨床試験における薬物動態の成績が提出された。主な試験の概略は以下のとおりである。

血清濃度は、薬物動態を主要な目的とした国内外試験並びに更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者を対象とした臨床試験ではラジオイムノアッセイ (RIA) 法により測定された。

（1）閉経後健康女性を対象とした試験

1) 単回塗布試験 (PFJ17-P1-02/5.3.3.1 [1])

閉経後日本人女性（8 例、53～59 歳）に本剤 0.5、1.0 及び 1.5g を単回塗布し、血清中 E_2 及び E_1 濃度並びに尿中排泄量を評価した。 C_{max} (pg/mL、平均±標準偏差、以下同様) 及び AUC_{0-72} (pg/mL·h) は、低用量からそれぞれ 17.2 ± 5.8 及び 286.5 ± 169.1 、 31.6 ± 12.8 及び 798.7 ± 303.2 、 41.9 ± 27.4 及び 1190.0 ± 384.9 であった。血清中 E_2 と E_1 の濃度比 (E_2/E_1 比) は、 E_2 の C_{max} 付近で約 0.5～2 の範囲であった。0.5g 群では明確な消失相は観察されなかったが、1.0 及び 1.5g 群における消失半減期は、それぞれ 47.0 ± 16.7 及び 56.3 ± 30.0 時間であった。尿中累積排泄率（総 E_1 及びエストリオールを E_2 に換算して推定）は、用量に依存せず塗布量の 2.18～2.31% であった。（安全性等は、「(ii) 臨床的有効性及び安全性の概要」の項参照）

2) 反復塗布試験 (PFJ17-P1-03/5.3.3.1 [2])

閉経後日本人女性（10 例、54～64 歳）に本剤 0.5、1.0 及び 1.5g を 1 日 1 回 14 日間反復塗布し、血清中 E_2 及び E_1 濃度並びに尿中排泄量を評価した。血清中 E_2 濃度は塗布開始後 3～5 日で定常状態に達し、最終塗布後の C_{max} (pg/mL、平均±標準偏差、以下同様)、平均血清中濃度及び AUC_{0-24} (pg/mL·h) は、低用量からそれぞれ 27.2 ± 8.9 、 12.4 ± 7.0 及び 298.3 ± 167.4 、 40.5 ± 12.6 、 29.7 ± 7.3 及び 712.6 ± 174.5 、 108.7 ± 93.6 、 55.0 ± 33.1 及び 1321.0 ± 795.3 であった。消失半減期（時間）、 E_2/E_1 比及び初回と最終塗布におけるトラフ値（24 時間値）より求めた累積係数は、1.0g 群で 70.1 ± 24.7 、0.4～1.0 及び 2.0 ± 0.8 、1.5g 群で 49.7 ± 26.6 、0.8～1.0 及び 1.6 ± 0.5 であった。尿中累積排泄率は、0.5、1.0 及び 1.5g 群でそれぞれ塗布量の 0.736 ± 0.465 、 1.165 ± 0.679 及び 1.144 ± 0.834 であった。（安全性等は、「(ii) 臨床的有効性及び安全性の概要」の項参照）

3) 反復塗布試験 (0638015/5.3.3.1 [3])

閉経後外国人女性（24 例、49～65 歳）に本剤 0.5、1.0 及び 1.5g を 1 日 1 回 16 日間臀部に反復塗布したとき、最終塗布後の C_{max} (pg/mL、平均±標準偏差、以下同様) 及び AUC_{0-24} (pg/mL·h) は、低用量からそれぞれ 39 ± 41 及び 492 ± 247 、 67 ± 42 及び 813 ± 374 、 159 ± 193

及び 1375 ± 838 であった。

4) 塗布面積・洗浄効果を検討した試験 (0638017/5.3.1.1[2])

閉経後女性 (16 例、53~65 歳) を対象として、本剤 1.0g を異なる部位・面積 (左大腿部 200cm^2 、右大腿部 400cm^2 、最大面積：一方又は両大腿部への可能な限り広い面積) に反復塗布したときの定常状態時の薬物動態の検討が非盲検 3 期クロスオーバー試験により検討された。塗布面積 200cm^2 、 400cm^2 及び最大面積における C_{max} (pmol/L、平均±標準偏差、以下同様) は、 634 ± 109 、 397 ± 80 及び 208 ± 20 、投与間隔 24 時間での AUC (pmol/L·h) は 5827 ± 788 、 4934 ± 1232 及び 2748 ± 222 であり、最大面積では製剤からの E_2 の吸収は明らかに低下した。塗布後 30 分の塗布部位の洗浄により、吸収は低下した。

5) 生物学的同等性試験 (00.037.2/5.3.1.2[1])

閉経後女性 (24 例、50~70 歳) を対象として、処方変更前 (従来処方) 及び処方変更後の 2 製剤 1.0g (いずれも E_2 として 1mg) を大腿部 400cm^2 に 2 週間反復塗布したときの生物学的同等性が単盲検 3 剤 3 期クロスオーバー試験により検討された。2 製剤のうち、従来処方に対して生物学的同等性が認められた製剤を申請処方製剤とした。

(2) 更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者を対象とした臨床試験

なお、(試験デザイン・安全性は、「(ii) 臨床的有効性及び安全性の概要」の項参照)

1) 国内第Ⅱ相用量設定試験 (PFJ17-P2-01/5.3.5.1 [1])

更年期障害及び卵巣欠落症状を有する女性患者 (目標症例数：150 例、37~59 歳) にプラセボ、本剤 1.0g 又は 1.5g を 1 日 1 回 8 週間連日塗布したとき、 E_2 、 E_1 及び FSH の血清中濃度推移は以下のとおりであった。

表 E_2 、 E_1 及び FSH の血清中濃度推移

		観察期開始時 N、平均±標準偏差	投与 4 週後 N、平均±標準偏差	投与 8 週後 N、平均±標準偏差
E_2 (pg/mL)	プラセボ群	50、 8.53 ± 9.58	47、 13.27 ± 17.28	39、 13.70 ± 20.24
	1.0g 群	44、 8.84 ± 13.75	42、 51.29 ± 52.29	38、 65.15 ± 58.86
	1.5g 群	44、 8.98 ± 13.01	42、 83.16 ± 76.86	33、 76.15 ± 44.38
E_1 (pg/mL)	プラセボ群	50、 11.24 ± 10.11	47、 13.17 ± 9.69	39、 16.52 ± 13.07
	1.0g 群	44、 11.73 ± 9.05	42、 49.38 ± 34.98	38、 54.60 ± 45.67
	1.5g 群	44、 12.50 ± 8.63	42、 71.10 ± 58.75	33、 63.63 ± 36.35
FSH (mIU/mL)	プラセボ群	50、 93.8 ± 33.4	47、 87.5 ± 35.4	39、 82.4 ± 29.6
	1.0g 群	44、 93.0 ± 30.1	42、 56.8 ± 26.8	38、 52.6 ± 24.1
	1.5g 群	44、 79.6 ± 29.2	42、 45.2 ± 24.0	33、 40.3 ± 24.5
E_2/E_1	プラセボ群	50、 0.857 ± 0.414	47、 0.926 ± 0.475	39、 0.844 ± 0.645
	1.0g 群	44、 0.807 ± 0.459	42、 1.021 ± 0.428	38、 1.196 ± 0.463
	1.5g 群	44、 0.808 ± 0.514	42、 1.161 ± 0.406	33、 1.215 ± 0.383

2) 国内第Ⅲ相比較試験 (PFJ17-P1-03/5.3.3.1 [2])

更年期障害及び卵巣欠落症状を有する女性患者（目標症例数：210 例、35～59 歳）に本剤 1.0g 又は対照薬 E₂ 貼付剤 A*®を 1 日 1 回 8 週間連日塗布したとき、E₂、E₁ 及び FSH の血清中濃度推移は以下のとおりであった。

表 E₂、E₁ 及び FSH の血清中濃度推移

		観察期開始時 N、平均±標準偏差	投与 4 週後 N、平均±標準偏差	投与 8 週後 N、平均±標準偏差
E ₂ (pg/mL)	本剤	102、13.85±22.16	102、77.38±77.50	102、64.26±49.46
	対照薬	103、11.21±10.91	103、56.98±42.30	102、52.16±47.21
E ₁ (pg/mL)	本剤	102、17.55±18.93	102、68.34±46.01	102、62.11±42.22
	対照薬	103、15.94±11.01	103、38.89±24.02	102、37.63±28.59
FSH (mIU/mL)	本剤	102、91.65±34.11	102、56.13±27.11	102、55.32±29.94
	対照薬	103、86.77±29.83	103、42.32±22.01	103、39.92±22.97
E ₂ /E ₁	本剤	102、0.875±0.591	102、1.156±0.556	102、1.046±0.465
	対照薬	103、0.823±0.610	103、1.546±0.798	102、1.386±0.816

3) 国内長期投与試験 (PFJ17-P1-03/5.3.3.1 [2])

更年期障害及び卵巣欠落症状を有する女性患者（目標症例数：28 週投与終了例数を 60 例以上、36～64 歳）に本剤 1.0g を 1 日 1 回 52 週間連日塗布したとき、E₂、E₁ 及び FSH の血清中濃度推移（平均±標準偏差 (N)）は以下のとおりであった。E₂ (pg/mL)：観察期開始時 11.14±8.09 (98) →28 週後 58.25±55.10 (84) →52 週後 57.71±52.15 (77)、E₁ (pg/mL)：観察期開始時 15.08±10.40 (98) →28 週後 57.36±41.47 (84) →52 週後 56.88±48.20 (77)、FSH (mIU/mL)：観察期開始時 90.02±30.03 (98) →28 週後 49.10±22.65 (84) →52 週後 52.74±30.12 (77)、E₂/E₁：観察期開始時 0.903±0.577 (98) →28 週後 1.011±0.517 (84) →52 週後 1.137±0.896 (77)。

<審査の概略>

(1) 本剤における E₂ の経皮吸収過程について

機構は、本剤からの E₂ の吸収とエタノール含量及び塗布面積の関係について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤のエタノール含量を変化させた場合の吸収挙動は検討していないが、文献報告及び基礎的検討結果から、以下のように考える。In vitro 皮膚に E₂ を含むエタノール水溶液を適用すると、エタノール濃度が 0～60% w/w の範囲では角層のバリア能を低下させることで濃度依存的に E₂ の皮膚透過性を高め、60% w/w を超えると脱水効果により E₂ の皮膚透過速度が低下する。また、角層の水和状態を維持した場合には、エタノール濃度が 20～90% w/w の範囲において、E₂ の皮膚透過速度がエタノール濃度依存的に上昇する (Int J Pharm 116:101-12,1995)。単純溶媒系を用いた基礎検討において、³H-E₂ を 0.1%

w/w 含有する 30、50 及び 70% v/v エタノール水溶液並びに 100% エタノールをラット背部の同一面積 (6cm²) に塗布した結果、AUC₀₋₂₄ はエタノール含量に依存して徐々に増加する傾向が見られた (社内資料)。以上より、本剤のエタノール含量を大きく変動させた場合、同一面積に塗布時の E₂ の吸収量は変化する可能性がある。同一のエタノール含量を異なる面積に塗布した場合、皮膚中の製剤中薬物濃度は一定であることから、吸収量は投与面積に比例すると考えられる。E₂ 貼付剤では製剤適用面積に依存した血中濃度の上昇が観察され、同じ E₂ 含有ゲル剤 (Oestrogel) についても同一用量を塗布した場合、塗布面積を広くすることによって吸収量が増加することが報告されている (Recent Research on Gynecological Endocrinology 2, Parthenon Publishing:317-24,1988)。一方、本剤では、ラット背部に同一の投与量 (20µg/body) を 3 種類の面積 (3、6 及び 9cm²) で塗布した場合、面積の増大により吸収量が減少する傾向が認められ、ヒトにおいても可能な限り広範囲に塗布した場合には、200 及び 400cm² の面積に塗布した場合と比較して、C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の低下が見られた (試験 0638017)。本剤はエタノールを ■■■% 含有し、吸収促進効果による投与後初期の速やかな吸収及び数時間以降の角層リザーバー効果による緩やかな吸収の二つの過程を有するが、速やかな吸収過程において、エタノールの吸収促進効果により E₂ が皮膚を透過して血中に移行するとともに角層中の E₂ 濃度が高くなることにより、角層のリザーバー効果が促進されと考えられ、速やかな吸収過程は、吸収量全体に与える影響が大きいと考える。以上より、本剤の場合、塗布面積を広げることによって、エタノールが皮膚表面から速やかに揮散し、塗布面積を可能な限り広範囲とした場合には、明らかに吸収量が低下すると考える。

機構は、本剤の吸収過程が角層の厚さ、投与部位及び投与面積に依存する可能性について、E₂ 濃度を検討した臨床試験成績を踏まえて考察した上で、本剤の投与部位 (大腿部もしくは下腹部への塗布) 及び塗布面積 (手のひら 2 枚分) の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。E₂ が経皮吸収する過程で、角層は最大のバリアであり、E₂ の皮膚透過性は角層の厚さにより変動を受ける。腹部及び大腿部の角層の枚数及び厚さ並びにモデル薬物 (安息香酸) のヒト皮膚総透過量は近似しているとの報告がなされている (J Invest Dermatol 62(4):415-22,1974、Arch Dermatol Res 291(10):555-9,1999、化粧品・医薬品の経皮吸収、フレグランスジャーナル社、119-32,2005)。本剤の開発において、塗布部位を検討する試験は行っていないが、本剤 1.0g を臀部に手のひら 2 枚分 (400cm² 相当) 塗布時の C_{max} は 67pg/mL、AUC₀₋₂₄ は 813pg・h/mL (試験 0638015) であり、大腿部 400cm² に塗布したときの結果 (C_{max} : 40.3~108pg/mL、AUC₀₋₂₄ : 574~1344pg・h/mL、試験 0638017、00.37.2、PFJ17-P1-03) の範囲内であった。以上より、投与部位として設定した大腿部と下腹部では本剤の吸収量に大きな差異はないと考える。臨床使用において手のひら 1 枚を塗布部位に被せた面積は約 200cm² に相当し、EU の用法 (塗布面積 : 手のひら 1 枚から 2 枚) における塗布面積の範囲は 200~400cm² である。本剤 1.0g を 200 及び 400cm² に塗布したとき、C_{max} では有意差が認められたが、AUC₀₋₂₄ は差を認めず、吸収量に差はないと判断し、用法として手のひら 1 枚から 2 枚との設定となった。一方、可能な限り広い面積 (最大面積) に本剤を塗布したとき、200 及び 400cm² に対して C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は有意に低下した。以上、最大面積塗布での吸収量が低下するという所見を踏まえて、患者内での血清中 E₂ 濃度の変動を小さくする意図から、より厳密に塗布面積を設定することが必要であると考え、塗布面積を手のひ

ら2枚と設定した。なお、本剤は可能な限り広く塗り広げることにより吸収量が低下する旨の注意喚起を、添付文書（適用上の注意）及び患者向け説明文書に明記し情報提供を行う。

以上に加え、機構は、本剤の吸収に影響を及ぼす要因として、類葉の添付文書等で注意喚起がなされている皮膚表面の乾燥、各種クリームの使用、日光の曝露、非曝露者への接触の影響等について、本剤を用いた臨床薬理試験及び関連する文献報告に基づき検討の上、適切な情報提供を行うよう指摘し、添付文書における記載が改められた。

機構は、以下のように考える。本剤はゲル剤であり、患者自身が塗布を行う用法であることから、包装からの押し出し操作、塗布部位の状況及び塗布面積によって投与量及び血中濃度推移が影響され得ると考える。本剤からの E_2 の吸収特性を踏まえ、申請者の回答は、概ね妥当と考えるが、既存の貼付剤やゲル剤との吸収特性の相違を踏まえた適正な使用方法に関する注意喚起全般については、専門協議での議論を踏まえて、最終的に判断したい。

(2) 至適血中濃度について

機構は、申請用量を用いた臨床試験における血清中 E_2 濃度の相違の有無及び相違の原因、更年期障害等の治療を目的にした至適血中濃度について、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内臨床試験における血清中 E_2 濃度は下表のとおりであった。

表 本剤 1.0g の国内臨床試験における血清中 E_2 濃度

	第Ⅰ相反復塗布試験	第Ⅱ相用量設定試験	第Ⅲ相比較試験	長期投与試験
採血時間	塗布後12時間	塗布後12時間前後	塗布後12時間前後	塗布後12時間前後
血清中 E_2 濃度 (pg/mL) (投与期間、例数)	30.9±8.9 (2週、n=10)	51.29±52.29 (4週、n=42)	77.38±77.50 (4週、n=102)	58.25±55.10 (28週、n=84)
		65.15±58.86 (8週、n=38)	64.26±49.46 (8週、n=102)	57.71±52.15 (52週、n=77)

採血時間：第Ⅰ相試験では経時的に採血を実施、塗布後12時間値を示した。(平均±標準偏差)

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では就寝前に本剤を塗布して翌日の来院時に採血を実施しており、およそ塗布12時間前後となっている。

本剤 1.0g 反復塗布後の血清中 E_2 濃度は、第Ⅰ相試験が若干低いものの、第Ⅱ～Ⅲ相試験では約 50～80pg/mL の範囲であり、試験間で明確な相違は認められなかった。各試験の患者背景を第Ⅰ相試験、第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験の順に平均±標準偏差（症例数）で示すと以下のとおりであった。年齢：58.9±3.25 (10)、51.4±3.90 (44)、51.3±3.9 (102) 及び 52.9±4.7 (98)、閉経後年数（最終月経からの月数）：110.4±34.3、32.0±25.51、29.5±25.7 及び 42.1±37.2、投与前の血清中 E_2 濃度：1.8±3.7、8.84±13.75、13.85±22.16 及び 11.14±8.09。第Ⅰ相試験では血清中 E_2 濃度が低値を示したが、閉経後数年間は、個人差はあるものの E_2 の分泌が見られることから、閉経後年数が長い被験者を対象とした第Ⅰ相試験では投与前の血清中 E_2 濃度が低くかつ安定していたためと考える。

更年期障害の治療における血中 E_2 有効濃度域は、閉経前女性の卵胞期初期の正常値 40～60pg/mL、骨量減少及び子宮内膜増殖を最小限とする治療濃度域として 30～50pg/mL、関連文献報告に基づいた効果発現のために維持すべき最低濃度として 35～55pg/mL、 E_2 貼付剤

B*[®] 投与時の Hot flush を完全に改善する血清中 E₂ 濃度として 122pg/mL 等の報告がある (J Cont Release 2:89-97,1985、Am J Obstet Gynecol 166:740-5,1992、Obstet Gynecol Surv 39:230-45,1984、J Clin Endocrinol Metab 61:627-32,1985)。副作用発現濃度域として、70～100pg/mL を超えると破綻出血の頻度が高くなると報告されているが (産婦人科の世界 49:257-63,1997)、HRT における血清中 E₂ 濃度と有効性及び副作用発現の関係については明確なコンセンサスは得られておらず、更年期障害等の治療を目的とした至適血中 E₂ 濃度は明らかにされていないのが現状であると理解している。本剤 1.0g は、第Ⅱ相用量設定試験でプラセボに対して有意な改善効果を示し、第Ⅲ相比較試験で対照薬である E₂ 貼付剤 A*[®] との有効性における非劣性が確認され、長期投与試験では 1 年間投与による安全性を確認し、これらの国内臨床試験より、本剤 1.0g が至適用量と考えており、至適用量 1.0g 投与時の E₂ 濃度は、更年期障害等の治療を目的とした至適 E₂ 濃度に相当する可能性があると考ええる。E₂ 貼付剤 C*[®] については、第Ⅱ相臨床試験より 4.33mg を至適用量としている、本剤 1.0g、E₂ 貼付剤 C*[®] 4.33mg 及び E₂ 貼付剤 A*[®] の国内臨床試験 (下表) における血清中 E₂ 濃度は、本剤 1.0g で 40～80pg/mL、E₂ 貼付剤 C*[®] 4.33mg で 40～60pg/mL、E₂ 貼付剤 A*[®] では 50～140pg/mL であり、これらの値は文献値と乖離するものではない。

表 E₂ 貼付剤 C*[®] 4.33mg の国内臨床試験における血清中 E₂ 濃度 (pg/mL)

	第Ⅰ相反復貼付試験	第Ⅱ相至適用量検索試験	長期投与試験
血清中 E ₂ 濃度 (投与期間、例数)	38.5 (2週、n=12)	58.5±45.4、 <u>45.6</u> (4週、n=56) 53.0±37.6、 <u>45.6</u> (8週、n=57)	53.1±48.2 (26週、n=37) 46.1±48.0 (52週、n=37)

血清中 E₂ 濃度は平均±標準偏差。中央値は下線。第Ⅰ相反復貼付試験は C_{max}、それ以外は治療終了時点。

表 E₂ 貼付剤 A*[®] の国内臨床試験における血清中 E₂ 濃度 (平均±標準偏差：pg/mL)

	第Ⅰ相反復貼付試験	有効性及び安全性の検討 ¹⁾	第Ⅱ相オープン試験 ¹⁾	長期投与試験 ²⁾	第Ⅲ相比較試験 (当社実施)
血清中 E ₂ 濃度 (投与期間、例数)	83.8±53.0 (2週、n=10)	144.2±105.9 (1期3週、n=34) 138.0±92.3 (2期7週、n=33)	85.8±65.5 (1期3週、n=30) 95.8±78.6 (2期7週、n=21)	87.21±73.51 (3期11週、n=37) 73.56±47.54 (7期27週、n=37)	56.98±42.30 (4週、n=103) 52.16±47.21 (8週、n=102)

第Ⅰ相反復貼付試験は C_{max}、それ以外は治療終了時点の血清中 E₂ 濃度

1) 試験期間が 2 期ある。1 期 3 週間。1 期と 2 期の間には 1 週間の休薬期間がある。

2) 試験期間が 7 期ある。1 期 3 週間。各期の間には 1 週間の休薬期間がある。

機構は、更年期障害の治療における有効性の評価にあたっては薬物動態の確認のみでは不十分であることから、更年期障害の治療を目的とした至適血中濃度に基づく評価は参考としての位置付けであるものの、本申請で得られている血清中 E₂ 濃度の情報は臨床的試験成績を支持するものであると考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請にあたり、有効性及び安全性の評価資料として国内臨床試験 6 試験、参考資料として海外臨床試験 3 試験が提出された。提出された国内臨床試験の概略は以下のとおりである (薬物動態に関しては、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照)。

(1) 第 I 相試験

1) 皮膚安全性試験（添付資料番号 5.3.5.4 [1]、試験番号 PFJ17-P1-01、治験期間 19 年 月 月、評価資料、公表論文なし）

20～63 歳の更年期症状を有さない健康女性 20 例を対象とし、本剤又はプラセボ（本剤の基剤）を塗布したときの皮膚安全性を検討するために、オープンパッチテストが実施された。20 例全例に本剤及びプラセボを左前腕屈側 3×3cm の範囲に各々約 50mg ずつ塗布することとし、塗布前及び塗布 1 週間後に皮膚所見の観察を行い、また塗布 24 時間後に治験薬を清拭し、清拭 30 分後、24 時間後に皮膚症状を観察するとともに判定を行った。なお、コントロールとして無塗布の部位も設けられた。

塗布 30 分後に、本剤及びプラセボ塗布部位 2 か所に紅斑が 3 例認められたが、一過性に消失した。採血時のアルコール消毒部位にも同様の反応を認めたことにより、基剤中のアルコールによるものと判断された。その他、観察期間を通して皮膚症状に異常は見られず、判定内容もすべて陰性であった。清拭 30 分後、24 時間後の判定結果に基づき皮膚刺激指数を算出したところ、本剤、プラセボ及び無塗布とも 0.0 であり、皮膚安全性に問題はないと判断された。

安全性において、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。因果関係の否定できない有害事象（副作用）は頭痛 1 例、総ビリルビン値上昇 1 例であった。

2) 単回塗布試験（添付資料番号 5.3.3.1 [1]、試験番号 PFJ17-P1-02、治験期間 19 年 月 ～ 月、評価資料、公表論文なし）

閉経後 3 年以上経過した 53～59 歳の更年期症状を有さない閉経後女性 8 例を対象とし、本剤の 0.5g、1.0g 及び 1.5g の 3 用量について、単回塗布したときの安全性及び薬物動態を検討するために、単回塗布用量漸増試験が実施された。

8 例全例に対し、初回投与量（ステップ 1）を 0.5g とし、0.5g 単回投与時の安全性及び薬物動態を評価した。ステップ 1 の観察期間終了後に治験責任医師が評価を行い、安全性に問題がないと判断された場合、2 週間以上の休薬期間を設けて 1.0g（ステップ 2）、1.5g（ステップ 3）へとそれぞれ用量が漸増された。投与方法は、本剤を被験者自身が左右いずれかの大腿部前面に約 20cm 四方にできるだけ均一に塗布することとされた。8 例全例にステップ 3 までの投与が行われた。

安全性において、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。治験薬を塗布した被験者 24 例（各ステップ 8 例、1～3 ステップは同一被験者）において、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）が認められたのは 13 例（54.2%）であり、因果関係の否定できない有害事象（副作用）は、0.5g/日で頭頸部痛及びフィブリノーゲンの上昇それぞれ 1 例、1.0g/日で頭痛 3 例、下腹痛及び帯下それぞれ 1 例、1.5g/日で頭痛 3 例、下腹部痛 1 例、帯下 3 例、嘔気・下腹部痛 1 例、及び各ステップにおいて尿潜血反応の憎悪各 1 例であった。発現した症状はいずれも軽度で、無処置で消失した。生理学的検査、心電図及び皮膚所見において、いずれの用量においても本剤に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。

3) 反復塗布試験（添付資料番号 5.3.3.1 [2]、試験番号 PFJ17-P1-03、治験期間 19 年 月

■～20■年■月、評価資料、公表論文なし)

閉経後3年以上経過した54～64歳の更年期症状を有さない閉経後女性10例を対象とし、本剤の0.5g/日、1.0g/日及び1.5g/日の3用量について、14日間反復塗布したときの安全性及び薬物動態等を検討するために、反復塗布用量漸増試験が実施された。

10例全例に対し、初回投与量(ステップ1)を0.5g/日として14日間投与し、1期の観察期間終了後に治験責任医師が評価を行い、安全性に問題がないと判断された場合、2週間以上の休薬期間を設けて1.0g/日(ステップ2)へ移行することとされた。1.0g/日から1.5g/日(ステップ3)への移行も同様とした。投与方法は、本剤を被験者自身が左右いずれかの大腿部前面に約20cm四方に(手のひら2倍程度の大きさを目安に)できるだけ均一に塗布することとされた。

安全性において、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。治験薬を塗布した被験者30例(各ステップ10例、1～3ステップは同一被験者)において、有害事象(臨床検査値異常変動を含む)が認められたのは20例(66.7%)であり、因果関係の否定できない有害事象(副作用)は、0.5g/日で塗布部位のほてり、下腹部痛、だるさ(腰部)、のぼせ、肩こり、肩こり・のぼせそれぞれ1例、頭痛4例、頭重感2例であった。1.0g/日で帯下3例、下腹部痛、胃の重圧感、腰痛、頭痛・下腹部痛、頭痛、乳房痛(圧痛)それぞれ1例ずつであった。1.5g/日で下腹部痛3例、帯下5例、頭痛1例、乳房痛(圧痛)1例であった。発現した症状はいずれも軽度で、無処置で消失した。臨床検査値、生理学的検査、心電図及び皮膚所見において、本剤に起因すると思われる異常所見はいずれのステップにおいても認められなかった。

(2) 第Ⅱ相：用量設定試験(添付資料番号 5.3.5.1 [1]、試験番号 PFJ17-P2-01、治験期間 20■年■月～20■年■月、評価資料、公表論文なし)

更年期障害又は卵巣欠落症状を有する37～59歳の女性患者を対象に、本剤の1.0g/日及び1.5g/日の有効性及び安全性を検討し至適用量を設定するために、プラセボ群を対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。

対象は、20歳以上60歳未満の、①最終月経後1ヵ年以上経過した患者、②最終月経後6ヵ月以上経過している患者で観察期開始時に測定した血清中FSH濃度が30mIU/mL以上の患者、③閉経前の子宮摘出(卵巣摘出の有無に関わらない)により閉経時期が不明の患者で、観察期開始時の血清中FSHが30mIU/mL以上、かつ血清中E₂濃度が20pg/mL未満の患者、④両側卵巣摘出後2ヵ月以上経過している患者、のいずれかを満たす患者で、Hot flushが継続的に認められ、1日発現回数がほぼ6回以上で、Hot flushの程度が患者自身の判断で中等度(症状は気になるが、日常生活に支障をきたさない)又は高度(症状が気になり、日常生活に支障をきたす)の患者等と設定された。

登録され無作為割付の対象となったのは155例(プラセボ群53例、1.0g群50例、1.5g群52例)であった。これらのうち、エストロゲン依存性癌合併既往のため割付後に不適格となった1例(1.5g群)及び治験薬未投与症例3例(1.0g群2例、1.5g群1例)を除いたFAS(Full Analysis Set)採用症例は全151例(プラセボ群53例、1.0g群48例、1.5g群50例)であり、全例が安全性評価対象とされた。FASから治験薬投与後に本登録が行われた2例(1.0g群1

例、1.5g 群 1 例)、治験薬総投与期間が 32 日間未満の中止・脱落例 9 例 (プラセボ群 3 例、1.0g 群 3 例、1.5g 群 3 例) 及び治験薬の用法用量違反／不遵守が 2 時点以上あった 2 例 (1.5g 群 2 例) を除いた 138 例 (プラセボ群 50 例、1.0g 群 44 例、1.5g 群 44 例) を有効性 PPS (Per Protocol Set) 採用症例とし、有効性の主要な解析対象とした。投与期間は 8 週間とされ、本剤の 1.0g、1.5g 又はプラセボを 1 日 1 回大腿部の約 20cm 四方の面積に連日塗布することとされた。有効性の主要評価項目は最終評価時の Hot flush 発現回数とされ、主解析として、観察期終了時の Hot flush 発現回数を共変量、薬剤群を要因とし、最終評価時の Hot flush 発現回数を目的変数とする共分散分析を実施し、プラセボと各投与群間の調整済み平均値の 2 群比較 (Dunnett の多重比較、以下同様) が行われた。副次解析として、薬剤群ごとに観察期終了時と最終評価時の Hot flush 発現回数の差 (変化量) 及び変化率の要約統計量を求め、プラセボと各投与群の 2 群比較を行った。観察期終了時 (ベースライン時) の Hot flush 発現回数 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群 8.56±3.32 回/日、1.0g 群 8.48±4.82 回/日、1.5g 群 8.35±4.16 回/日であった。

有効性 PPS における、Hot flush 発現回数に関する解析結果を下表に示す。共分散分析の結果、主要評価項目である最終評価時の Hot flush 発現回数 (調整済み平均値±標準誤差) はプラセボ群、1.0g 群、1.5g 群でそれぞれ、3.13±0.35 回、1.70±0.37 回、1.30±0.37 回であり、薬剤群の主効果が有意 ($p<0.001$) であった。なお、薬剤群と観察期終了時の Hot flush 発現回数の交互作用を含めたモデルでは、交互作用項が有意 ($p=0.028$) であり、治験薬群の主効果は有意ではなかった ($p=0.620$)。

共分散分析に基づく調整済み平均値を算出し、プラセボと各投与群間の 2 群比較を実施したところ、1.0g 群、1.5g 群いずれの実薬群においても有意な減少が認められた。また、最終評価時の Hot flush 発現回数及び、観察期終了時と最終評価時の Hot flush 発現回数の変化率についても、プラセボと各投与群間の 2 群比較を行った結果、プラセボ群と比較して有意差が認められた。Hot flush 発現回数の変化量について、実薬群はプラセボ群よりも、実薬群内では 1.5g 群は 1.0g 群よりも変化量 (減少量) は大きかった。しかし、プラセボ群を対照とした 2 群比較の結果、変化量に有意差は認められなかった。

表 最終評価時の Hot flush 発現回数における解析結果：有効性 PPS

項目		プラセボ群	1.0g群	1.5g群
症例数		50	44	44
共分散分析により算出された調整済み平均値±標準誤差		3.13±0.35回	1.70±0.37回 ($p=0.010$)	1.30±0.37回 ($p<0.001$)
プラセボと各投与量の2群比較	最終評価時のHot flush発現回数 (平均値±標準偏差)	3.16±3.38回	1.70±2.36回 ($p=0.020$)	1.26±2.14回 ($p=0.002$)
	Hot flush発現回数の変化率 (平均値±標準偏差)	-66.37±32.12%	-80.32±25.36% ($p=0.028$)	-84.62±22.82% ($p=0.003$)
	Hot flush発現回数の変化量 (平均値±標準偏差)	-5.40±3.29回	-6.77±4.09回 ($p=0.146$)	-7.09±4.00回 ($p=0.060$)

(Dunnett の多重比較)

副次評価項目のうち、最終評価時の発汗を伴う Hot flush 発現回数に関して、交互作用項のない共分散分析に基づく調整済み平均値を算出し、プラセボと各投与群間の 2 群比較 (有効

性 PPS) を実施したところ、1.0g 群、1.5g 群いずれの実薬群においても有意な減少が認められた。また、その他の副次評価項目である、Hot flush の程度及び各自覚症状の最終評価時の改善割合 (著明改善あるいは中等度改善の症例数の、評価不能を含む判定症例数に対する割合、以下同様) は、プラセボ、1.0g 群、1.5g 群の順でそれぞれ以下の通りであった。Hot flush : 17/50 例 (34.0%)、21/44 例 (47.7%)、27/44 例 (61.4%)、発汗 : 19/50 例 (38.0%)、29/44 例 (65.9%)、27/44 例 (61.4%)、精神神経症状 : 13/50 例 (26.0%)、19/44 例 (43.2%)、18/44 例 (40.9%)、睡眠障害 : 20/50 例 (40.0%)、24/44 例 (54.5%)、19/44 例 (43.2%)、膣萎縮症状 : 9/50 例 (18.0%)、5/44 例 (11.4%)、4/44 例 (9.1%)、排尿障害 : 7/50 例 (14.0%)、6/44 例 (13.6%)、8/44 例 (18.2%)。最終評価時での Hot flush の程度の改善割合は、プラセボ群と比較して 1.5g 群において有意差 ($p=0.016$ 、Dunnett の多重比較、以下同様) が認められた。また、発汗の程度でもプラセボ群と比較して 1.0g 群、1.5g 群において有意差 ($p=0.014$ 、 0.046) が認められたが、その他の自覚症状 (精神神経症状、睡眠障害、膣萎縮症状及び排尿障害) ではプラセボ群と比較して有意差は認められなかった。

また、Hot flush 発現回数及び発汗を伴う Hot flush 発現回数の観察期終了時~8 週間の各時期の経時的推移 (有効性 PPS) は、Hot flush 発現回数 (観察期終了時→2 週→4 週→6 週→8 週、平均±標準偏差) について、プラセボ群 : $8.56 \pm 3.32 \rightarrow 5.29 \pm 3.50 \rightarrow 4.07 \pm 3.56 \rightarrow 3.21 \pm 3.36 \rightarrow 3.09 \pm 3.44$ 、1.0g 群 : $8.48 \pm 4.82 \rightarrow 4.48 \pm 3.03 \rightarrow 3.16 \pm 3.32 \rightarrow 2.15 \pm 2.30 \rightarrow 1.71 \pm 2.36$ 、1.5g 群 : $8.35 \pm 4.16 \rightarrow 5.21 \pm 3.47 \rightarrow 2.86 \pm 2.74 \rightarrow 1.65 \pm 2.24 \rightarrow 1.34 \pm 2.22$ 、発汗を伴う Hot flush 発現回数について、プラセボ群 : $5.92 \pm 3.62 \rightarrow 3.75 \pm 3.30 \rightarrow 2.86 \pm 3.03 \rightarrow 2.31 \pm 2.76 \rightarrow 2.15 \pm 2.79$ 、1.0g 群 : $4.95 \pm 4.67 \rightarrow 2.50 \pm 1.82 \rightarrow 1.65 \pm 2.92 \rightarrow 1.02 \pm 1.79 \rightarrow 0.78 \pm 1.37$ 、1.5g 群 : $5.19 \pm 4.88 \rightarrow 3.33 \pm 3.48 \rightarrow 1.88 \pm 2.42 \rightarrow 0.89 \pm 1.48 \rightarrow 0.75 \pm 1.38$ であり、いずれの群も経時的に減少する傾向がみられた。

安全性において、3 群とも、死亡、未知、重篤又は重度の有害事象は認められなかった。投与群毎のすべての有害事象は、プラセボ群で 43.4% (23/53 例)、1.0g 群で 52.1% (25/48 例)、1.5g 群で 48.0% (24/50 例)、有害事象を全身の症状と塗布部位の症状に分けた場合、全身症状は、プラセボ群で 41.5% (22/53 例)、1.0g 群で 45.8% (22/48 例)、1.5g 群で 40.0% (20/50 例)、塗布部位の症状は、プラセボ群で 9.4% (5/53 例)、1.0g 群で 14.6% (7/48 例)、1.5g 群で 12.0% (6/50 例) であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、実薬群における全身症状の副作用 (器官分類別) の主な症状は、乳房うっ滞、乳房痛、乳房不快感、子宮 (性器) 出血を含む生殖系及び乳房障害であり、プラセボ群 9.4% (5/53 例)、1.0g 群 18.8% (9/48 例)、1.5g 群 14.0% (7/50 例) であった。その他、1.0g 群、1.5g 群において胃腸障害 (それぞれ 6.3% (3/48 例)、4.0% (2/50 例))、頭痛等の神経系障害 (4.2% (2/48 例)、4.0% (2/50 例)) が認められた。いずれの症状発現割合も群間差は認められず、実薬群での用量依存性は認められなかった。性器出血を認めた症例の出血程度は、3 群とも点状又は少量もしくは中等量程度であり、多量の出血は見られなかった。塗布部位の副作用はプラセボ群 9.4% (5/53 例)、1.0g 群 14.6% (7/48 例)、1.5g 群 10.0% (5/50 例) に認められ、群間差及び用量依存性は認められなかった。

子宮内膜生検異常として、「陰性」→「ClassⅢa」となった症例が副作用として 1 例挙げられたが、追跡調査の結果は「陰性」であった。臨床検査値、バイタルサインでは、臨床的に

問題となる変化は見られなかった。子宮内膜厚の観察期開始時からの変化量の平均値±標準偏差は、プラセボ群 $0.19 \pm 1.506\text{mm}$ 、1.0g 群が $2.90 \pm 1.560\text{mm}$ 、1.5g 群が $2.30 \pm 2.855\text{mm}$ の増加であり、各実薬群に開始時からの統計学的に有意な変動が認められた（Wilcoxon 一標本検定、それぞれ $p=0.008$ 及び $p=0.011$ ）。投与群毎の主な副作用（基本語別、発現率 3%以上）は以下の表のとおりであった。

表 いずれかの群で発現率 3%以上の副作用

器官分類	基本語	プラセボ群 (53 例)	1.0g 群 (48 例)	1.5g 群 (50 例)
神経系障害	頭痛 NOS	0 例 (0.0%)	2 例 (4.2%)	2 例 (4.0%)
生殖器系障害及び乳房障害	乳房うっ滞	1 例 (1.9%)	3 例 (6.3%)	1 例 (2.0%)
	乳房不快感	0 例 (0.0%)	2 例 (4.2%)	1 例 (2.0%)
	性器出血 NOS	4 例 (7.5%)	2 例 (4.2%)	3 例 (6.0%)
投与局所様態	投与部位反応 NOS	4 例 (7.5%)	6 例 (12.5%)	4 例 (8.0%)

(3) 第Ⅲ相試験

1) 比較試験（添付資料番号 5.3.5.1 [2]、試験番号 PFJ17-P3-02、治験期間 20 年 月～20 年 月、評価資料、公表論文なし）

更年期又は卵巣欠落症状を有する 35～59 歳の女性患者において、市販エストラジオール貼付剤（E₂ 貼付剤 A*[®]、エストラジオール 0.72mg 含有）を対照とし、本剤 1.0g 投与の有効性における非劣性及び安全性における優越性（投与部位の皮膚刺激性）を検証するために、多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。

選択基準は国内第Ⅱ相用量設定試験（試験番号 PFJ17-P2-01）と同様に設定された。投与期間は 8 週間で、本剤群は第Ⅱ相用量設定試験で至適用量とされた本剤 1.0g を 1 日 1 回就寝前大腿部の約 20cm 四方の面積に連日塗布、E₂ 貼付剤 A*[®]群は下腹部又は臀部に貼付し 2 日に 1 回貼り替え連日貼付することとされた。

登録され無作為割付の対象となったのは 215 例（本剤群 108 例、対照薬群 107 例）であった。このうち、治験薬を 1 回も塗布あるいは貼付されなかった 3 例（本剤群 2 例、対照薬群 1 例）を除く 212 例（本剤群 106 例、対照薬群 106 例）が安全性の解析対象集団及び有効性 FAS の採用症例とされ、有効性 PPS の採用症例は、治験薬使用期間が 32 日未満で中止した 4 例及び 32 日未満で脱落した 3 例の計 7 例（本剤群 4 例、対照薬群 3 例）を除く 205 例（本剤群 102 例、対照薬群 103 例）とされ、主要な解析対象とされた。主要目的は塗布部位の「皮膚刺激性反応」の副作用における本剤の優越性を検証することとされ、有効性に関する非劣性を検証したのちに、安全性における優越性の検証及び医学的考察を行うこととされた。

有効性の主要評価項目である「最終評価時における Hot flush 発現回数」の有効性 PPS における解析の結果、観察期終了時の Hot flush 発現回数を共変量、治験薬群を要因とした共分散分析において、最終評価時の Hot flush 発現回数の調整済み平均値±標準誤差は、本剤群で 1.06 ± 0.16 回/日、対照薬群で 0.79 ± 0.16 回/日であり、調整済み平均値の群間差（本剤群－対照薬群）±標準誤差は 0.27 ± 0.22 回/日、両側 95%信頼区間は、 $-0.17 \sim 0.71$ 回/日となり、信頼区間上限は非劣性マージンとして設定された $\Delta=1.0$ 回/日を下回った。

副次評価項目である最終評価時の発汗を伴う Hot flush 発現回数の調整済み平均値の群間差

は、 0.14 ± 0.17 回/日、両側 95%信頼区間は $-0.19 \sim 0.47$ 回/日であり、主要評価項目と同様の結果が得られた。その他の副次評価項目である Hot flush 発現回数及び発汗を伴う Hot flush 発現回数の観察期終了時～8 週間の各時期の経時的推移は、Hot flush 発現回数（観察期終了時→2 週→4 週→6 週→8 週、平均±標準偏差）について、本剤群： $8.32 \pm 3.02 \rightarrow 4.92 \pm 2.95 \rightarrow 2.42 \pm 2.15 \rightarrow 1.29 \pm 1.58 \rightarrow 1.05 \pm 1.56$ 、対照薬群： $8.10 \pm 2.78 \rightarrow 3.75 \pm 3.03 \rightarrow 1.98 \pm 2.05 \rightarrow 1.11 \pm 1.63 \rightarrow 0.73 \pm 1.49$ 、発汗を伴う Hot flush 発現回数について、本剤群： $5.00 \pm 3.56 \rightarrow 3.06 \pm 2.74 \rightarrow 1.38 \pm 1.77 \rightarrow 0.69 \pm 1.15 \rightarrow 0.52 \pm 1.15$ 、対照薬群： $4.61 \pm 3.39 \rightarrow 2.00 \pm 2.19 \rightarrow 0.95 \pm 1.37 \rightarrow 0.53 \pm 1.04 \rightarrow 0.35 \pm 1.20$ であり、両群共に経時的に減少する傾向がみられた。Hot flush 及び各自覚症状の最終評価時の改善割合は、本剤、対照薬の順でそれぞれ以下の通りであった。Hot flush：67/102 例（65.7%）、72/103 例（69.9%）、発汗：78/102 例（76.5%）、75/103 例（72.8%）、精神神経症状：48/102 例（47.1%）、37/103 例（35.9%）、睡眠障害：43/102 例（42.2%）、42/103 例（40.8%）、陰萎縮症状：17/102 例（16.7%）、16/103 例（15.5%）、排尿障害：24/102 例（23.5%）、17/103 例（16.5%）。

安全性の主要評価項目である治験薬塗布部位の副作用の発現頻度は、本剤群 17.9%（19/106 例）、対照薬群 34.0%（36/106 例）であり、発現割合は本剤群が対照薬群に比べ有意に低かった（ $p=0.011$ 、Fisher 直接確率計算法）。両治験薬群ともに死亡、重篤又は重度及び未知の有害事象は認められなかった。投与群毎のすべての有害事象及び本剤との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現頻度は下表のとおりであり、治験薬群間で有意差は認められなかった。なお、投与終了後に発現した消退出血は集計から除かれた。

表 すべての有害事象及び副作用の発現頻度

	治療薬群	すべての有害事象	因果関係を否定できない有害事象 (副作用)
発現例数 (%)	本剤	77 例 (72.6%)	59 例 (55.7%)
	対照薬	77 例 (72.6%)	64 例 (60.4%)

発現頻度が高かった副作用（全身、器官分類別）は、「生殖系および乳房障害（出血症状を含む）」が本剤群 37.7%（40/106 例）、対照薬群 34.9%（37/106 例）、「神経系障害」が本剤群 1.9%（2/106 例）、対照薬群 6.6%（7/106 例）、「胃腸障害」が本剤群 9.4%（10/106 例）、対照薬群 10.4%（11/106 例）、「全身障害および投与局所様態」が本剤群 17.9%（19/106 例）、対照薬群 36.8%（39/106 例）等であった。HRT 製剤特有の副作用である「子宮出血」、「性器分泌物」、「乳房不快感」、「乳頭痛」及び「乳房痛」の発現例数に治験薬群間で顕著な差は認められなかったが、「腹部膨満」が対照薬群で有意に高かった（ $p=0.029$ 、Fisher 直接確率計算法）。臨床検査値の異常のうち、副作用として取り扱われた症例の程度は、両治験薬群ともにいずれも「軽度」であった。子宮内膜細胞診の結果、Class 分類が進行（陰性→Ⅲa）した症例は、本剤群 1 例、対照薬群 2 例で認められたが、いずれの症例も追跡調査では「陰性」であった。また、治験薬群間で副作用の程度別発現状況に顕著な差は認められなかった。主な副作用（いずれかの群で 3%以上）は以下のとおりであった。

表 いずれかの群で発現率 3%以上の副作用

器官分類	基本語	本剤群 (106例)	対照薬群 (106例)
神経系障害	頭痛	0例 (0.0%)	5例 (4.7%)
胃腸障害	腹部膨満	0例 (0.0%)	6例 (5.7%)
	下腹部痛	4例 (3.8%)	2例 (1.9%)
生殖系及び乳房障害	乳房痛	2例 (1.9%)	5例 (4.7%)
	乳頭痛	4例 (3.8%)	5例 (4.7%)
	乳房不快感	11例 (10.4%)	8例 (7.5%)
	子宮内膜肥厚	4例 (3.8%)	4例 (3.8%)
	子宮出血	22例 (20.8%)	18例 (17.0%)
	性器分泌物	19例 (17.9%)	11例 (10.4%)
投与局所様態	投与部位皮膚炎	3例 (2.8%)	13例 (12.3%)
	投与部位紅斑	7例 (6.6%)	21例 (19.8%)
	投与部位そう痒感	10例 (9.4%)	25例 (23.6%)

2) 長期投与試験 (添付資料番号 5.3.5.2 [1] -2、試験番号 PFJ17-P3-02、治験期間 20 年 月～20 年 月、評価資料、公表論文なし)

更年期又は卵巣欠落症状を有する 36～64 歳の女性患者において、本剤 1.0g を長期投与した場合の安全性及び有効性を検討するために、多施設共同非盲検非対照試験が実施された。

選択基準は国内第Ⅱ相用量設定試験 (試験番号 PFJ17-P2-01) 及び第Ⅲ相比較試験 (試験番号 PFJ17-P3-02) と同様に設定された。本剤 1.0g を 1 日 1 回就寝前大腿部の約 20cm 四方の面積に連日塗布し、子宮が残存する症例については治験投与期間中に酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) を継続的投与 (MPA 5mg を連日 1 日 1 回経口投与) 又は周期的投与 (28 日間を 1 周期として、その後半の 12～14 日間 MPA5mg を 1 日 1 回経口投与) することとされ、MPA は医師の判断により 1 日 10mg まで増量可能とされた。投与期間は 52 週間とされた。

98 例が本登録され、全例が安全性解析対象集団及び有効性 FAS 採用症例とされた。このうち、有効性 PPS として 68 例 (69.4%) が採用され、不採用例は 30 例 (重複集計：中止・脱落した 15 例、治療違反・治療不遵守 17 例) であった。52 週を完了した症例は 75 例 (76.5%) であった。

主要評価項目である安全性において、死亡した症例は認められなかった。重篤な副作用として、同一症例における胆石症及び胆嚢炎が発現し、本剤の投与を中止し摘出手術により治癒した。その他の重篤な有害事象として、腸管閉塞 (絞扼性イレウス) 1 例及び脳新生物 (脳腫瘍) 1 例が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。有害事象の発現頻度は以下のとおりであった。

表 有害事象の発現頻度

		すべての有害事象	因果関係を否定できない有害事象
有害事象 発現例数 (%)	すべての症状	91 例 (92.9%)	72 例 (73.5%)
	全身の症状	91 例 (92.9%)	66 例 (67.3%)
	塗布部位の症状	24 例 (24.5%)	24 例 (24.5%)

主な副作用 (3%以上) は以下の表のとおりであり、ほとんどの副作用は軽度又は中等度であった。

表 発現率3%以上の副作用

器官分類	基本語	発現例数 (%)
胃腸障害	下腹部痛	6 例 (6.1%)
	悪心	3 例 (3.1%)
筋骨格系及び結合組織障害	背部痛	3 例 (3.1%)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	子宮平滑筋腫	4 例 (4.1%)
生殖系及び乳房障害	乳房痛	7 例 (7.1%)
	乳頭痛	7 例 (7.1%)
	子宮出血	42 例 (42.9%)
	乳房不快感	21 例 (21.4%)
	性器分泌物	7 例 (7.1%)
皮膚及び皮下組織障害	発疹 (Rash)	3 例 (3.1%)
全身障害および投与局所様態	投与部位紅斑	17 例 (17.3%)
	投与部位刺激感	5 例 (5.1%)
	投与部位そう痒感	7 例 (7.1%)

有効性について、FAS 採用症例における Hot flush 発現回数 (平均値±標準偏差) は、観察期終了時は 3.79 ± 3.26 回、投与 4 週後で 1.20 ± 1.55 回と減少が認められ、投与 8 週後で 0.54 ± 1.05 回と平均値で 1 回を下回り、投与 52 週後には 0.20 ± 0.78 回、最終評価時には 0.31 ± 0.89 回とその効果が持続していた。変化量及び変化率においても発現回数の結果を支持するものであった。Hot flush の程度の改善割合は最終評価時に 82.5% であった。その他の自覚症状に対する効果に関しては、以下の表のとおりであった。

表 Hot flush 及び各自覚症状の改善症例数、改善割合 (%) (改善割合の 95% 信頼区間)

	投与 4 週後 (97 例)	投与 8 週後 (91 例)	投与 28 週後 (84 例)	投与 52 週後 (74 例)	最終評価時 (97 例)
Hot flush	46 例 47.4% (37.2~57.8%)	64 例 70.3% (59.8~79.5%)	75 例 89.3% (80.6~95.0%)	66 例 89.2% (79.8~95.2%)	80 例 82.5% (73.4~89.4%)
発汗	42 例 43.3% (33.3~53.7%)	52 例 57.1% (46.3~67.5%)	64 例 76.2% (65.7~84.8%)	54 例 73.0% (61.4~82.6%)	67 例 69.1% (58.9~78.1%)
精神神 経症状	22 例 22.7% (14.8~32.3%)	25 例 27.5% (18.6~37.8%)	33 例 39.3% (28.8~50.5%)	29 例 39.2% (28.0~51.2%)	32 例 33.0% (23.8~43.3%)
睡眠 障害	23 例 23.7% (15.7~33.4%)	24 例 26.4% (17.7~36.7%)	31 例 36.9% (26.6~48.1%)	22 例 29.7% (19.7~41.5%)	30 例 30.9% (21.9~41.1%)
膣 萎縮 症状	7 例 7.2% (3.0~14.3%)	12 例 13.2% (7.0~21.9%)	16 例 19.0% (11.3~29.1%)	14 例 18.9% (10.7~29.7%)	16 例 16.5% (9.7~25.4%)
排尿 障害	4 例 4.1% (1.1~10.2%)	4 例 4.4% (1.2~10.9%)	6 例 7.1% (2.7~14.9%)	4 例 5.4% (1.5~13.3%)	5 例 5.2% (1.7~11.6%)

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

本剤は、E₂ を有効成分とする経皮吸収型軟膏 (ゲル製剤) である。更年期障害及び卵巣欠落症状は、加齢による卵巣機能の低下によって起こる症状であり、ホルモン補充療法 (HRT)

は、卵巣機能の低下に伴うエストロゲン欠乏による身体症状に対してエストロゲンを投与することによって症状の緩和を測る治療である。HRTは血管運動神経症状（Hot flush など）の更年期症状の軽減、骨代謝異常の改善、泌尿生殖器粘膜萎縮の改善等の効果が認められている一方で、これまでのコホート研究、ケースコントロール研究、無作為化比較試験、メタアナリシスの結果から、乳癌や子宮体癌の増加、心血管系疾患、血栓症などのリスクを上昇させる可能性が明らかにされている。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、浸潤性乳癌の罹患が試験中止の基準を超えたことから、本試験は中止された。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のリスクとベネフィットのバランスをより慎重に検討して投与すべきであるとする議論が活発になされるようになり、必要最少量を必要最短期間で投与すべきであるとする見解が国内外で提言されている。

機構は、本剤は既承認薬が存在するE₂製剤であり、ゲル剤としての特性以外の有効性及び安全性については、既存のエストロゲン製剤と同様に評価しうるものと考ええる。同時に、血栓症や乳癌罹患のリスクなど、近年報告されているようなHRTとしての安全性上の懸念は本剤でも同様に検討する必要がある。投与にあたり患者個々人でリスクとベネフィットを勘案すること、投与中の管理、投与期間の検討等は同種同効薬と同様に行うべきと考える。

機構は、貼付剤と比較したHRTにおけるゲル剤の有用性及び位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。HRTには結合型エストロゲン（CEE）を含有する経口剤が頻用されてきたが、経口剤は肝初回通過効果による不活性化のため高用量が必要であり、蛋白及び脂質代謝の亢進など肝臓への負担が大きくなる等の問題が指摘されている。一方、E₂を主薬とする経皮吸収製剤は、経口剤に比べて、E₂を直接体循環系に吸収させるため、肝初回通過効果を回避できるとともに、冠動脈疾患及び動脈硬化に関連しては、CEEで上昇する中性脂肪を減少させ、LDLの小粒子化を抑制し、エストロゲンの抗酸化作用を保持していることが示唆されている。また、CEEでは血管炎症マーカーであるhs-CRP値が上昇するのに対し、経皮吸収製剤ではhs-CRPをむしろ低下させる等、経口剤にはないメリットが報告されている。したがって、今後のHRTにおける薬剤選択においては経皮吸収製剤が優先的に選択されていくことも想定され、ゲル剤は経口剤に代わる経皮吸収製剤の一つとして位置付けられるものと考ええる。

経皮吸収製剤の一つである貼付剤としては、当初のE₂貼付剤B*[®]の改良型としてE₂貼付剤D*[®]、E₂貼付剤A*[®]（E₂貼付剤D*[®]（現E₂貼付剤E*）とE₂貼付剤A*[®]は同一製剤）が承認されているが、承認までに実施された国内臨床試験での貼付部位における皮膚刺激症状の発現率は被験者の30.5%に認められている。本剤は、E₂貼付剤A*[®]を対照とした第Ⅲ相比較試験において、対照薬（34.0%）に比べ投与部位における皮膚刺激性反応の発現率（17.9%）は有意に低かった。したがって、本剤は、貼付剤の皮膚刺激（かゆみ、かぶれ等）のため治療の継続が困難な患者、あるいは本人の意向に反し

て経口剤を服用せざるを得ない患者に対して、より安全な治療を提供できる。

機構は、申請者が説明している経口剤と比較した本剤の利点については提出された臨床試験成績からは検討されておらず明確ではないが、既承認の E₂ 貼付剤との比較においては、第Ⅲ相比較試験において E₂ 貼付剤 A*[®] に対し有効性で非劣性、安全性（主として皮膚安全性）で優越性が認められたことから、更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う Hot flush に対する本剤の有効性、及び経皮吸収型のエストロゲン製剤として既存の貼付剤よりも皮膚刺激が少なく投与を継続できるという本剤の有用性は示されていると判断した。

（2）有効性の評価について

第Ⅱ相用量設定試験及び第Ⅲ相比較試験の主要評価項目は、最終評価時における Hot flush 発現回数とされており、副次的評価項目として、最終評価時における発汗を伴う Hot flush 発現回数、Hot flush の程度、各自覚症状の改善度等が設定されている。

申請者は、主要評価項目の設定に関して、以下のように説明した。米国において公表されたガイダンス「FDA 臨床評価ガイダンス：閉経後女性のホルモン補充療法のためのエストロゲン／プロゲステロン配合剤の臨床評価」（1997）で述べられている評価方法を用い、Hot flush 発現回数を主要評価項目として設定した。なお、国内ではこの基準に完全に合致する更年期障害の患者はそれほど多くないことを考慮し、Hot flush のエントリー基準として、発現回数は6回以上、程度は中程度、高度に規定（1日の Hot flush の程度評価とし、発汗を伴うという条件を除いた）した。主要評価項目の主解析として、観察期終了時（ベースライン）での Hot flush 発現回数を共変量とし、薬剤群を要因として、最終評価時の Hot flush 発現回数を目的変数とする共分散分析を行うことにより、ベースラインでの値を考慮した検討を行った。

機構は、設定された評価項目について、Hot flush 及び発汗はエストロゲン欠乏に伴って起こる症状であることから、本剤投与により期待される効果を評価するのに妥当であり、Hot flush 発現回数という数値的に評価ができる指標を用いて評価を行ったことは妥当であると判断した。また、国内外の差異が知られていることから、国内試験の組み入れ基準として、エントリー基準を発現回数6回以上としたことについても妥当と判断した。

機構は、第Ⅱ相用量設定試験の解析において見られた、観察期終了時の Hot flush 発現回数と薬剤群との交互作用に関連し、観察期終了時の Hot flush 発現回数と、最終評価時の Hot flush 発現回数との関係について考察を求めた。

申請者は、以下のように説明した。第Ⅱ相用量設定試験における観察期終了時及び最終評価時の Hot flush 発現回数の関係を検討したところ、観察期終了時の Hot flush 発現回数6回付近では、最終評価時の Hot flush 発現回数におけるプラセボと本剤との明確な差はみられなかったものの、観察期終了時の Hot flush 発現回数が増加するにつれて、最終評価時の Hot flush 発現回数におけるプラセボと本剤との差が大きくなる傾向にあった。また、1.0g 群と1.5g 群との比較においても同様に、観察期終了時の Hot flush 発現回数が増加するにつれて、最終評価時の Hot flush 発現回数に関する両群の差が大きくなる傾向がみられた。本来は Hot Flush 発現回数の治療前後の比がより妥当な指標であったとも考えられるが、今回用いた指標によっても、治験において観察された観察期終了時の Hot flush 発現回数の範囲に関しては、平均的にはプラセボに対する本剤の有効性が示唆されたと考えている。

機構は、第Ⅱ相用量設定試験における本剤投与による Hot flush 発現回数の評価については、指標の性質に即した解析が実施されてはいなかった可能性もあると考えるが、ベースライン値を考慮した検討により、各用量群の効果については一定の比較がなされ、本剤の有効性は示されたものと判断した。

機構は、E₂貼付剤 E₂貼付剤 A*[®]を対照薬とした第Ⅲ相比較試験の有効性の検討において、非劣性マージン (Δ) を 1 回/日と設定したことの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。E₂ 製剤の開発において、Hot flush 発現回数を主要評価項目とした実薬対照試験を行った報告は、現在のところ確認されていない。プラセボ群を用いない非劣性試験においては、対照薬が有効性（プラセボより優れていること）を証明した試験デザインを用いることが推奨されているが、E₂ 貼付剤 A*[®]が有効性を証明した治験における主要評価項目は「全般改善度」であり、評価尺度としての構成と解釈に問題があると考えられるので採用せず、本剤の第Ⅱ相用量設定試験で用いた症例選択基準及び主要評価項目を採用することとした。その理由は、更年期障害の HRT の有効性を示すための FDA の指針に準拠していること、及び有効性を証明できた比較試験のデザインを用いることにより、本治験においても間接的に薬剤効果に対する感度を証明できると判断したことである。以上より、第Ⅱ相用量設定試験における 1 日あたりの Hot flush の調整済み平均回数のプラセボ群と 1.0g 群との差 1.43 回より小さく、臨床的に解釈しやすいことから、非劣性マージンとして 1 回が妥当と考えた。

機構は、対照薬との有効性の比較における非劣性マージンは過去に有効性が証明された対照薬とプラセボとの効果の差を参考に設定されるべきであり、今回設定された Hot flush 発現回数の Δ=1 回/日という差異が臨床的に許容しうる小さい値であるかについては必ずしも十分な説明がなされていないと考えるが、申請者の説明に加え、本剤の推奨用量である 1.0g/日の有効性は第Ⅱ相用量設定試験のプラセボとの比較に基づいて説明がなされていること、第Ⅱ相用量設定試験成績と比較して第Ⅲ相比較試験においても本剤 1.0g/日群は Hot flush 発現回数に関して同程度の有効性を示していると考えられることも踏まえて、第Ⅲ相比較試験において本剤群及び対照薬群はともに一定の効果を示し、本剤の対照薬に対する非劣性は示されていると判断した。

(3) 効能・効果について

1) Hot flush 及び発汗

申請効能・効果である、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）は、更年期障害・卵巣欠落の症状のうちエストロゲン欠乏によっておこる症状であり、エストロゲン投与により症状が軽快することが知られていることから、既承認 E₂ 貼付剤の効能・効果として共通に設定されている。本剤の国内第Ⅱ相用量設定試験において 1.0g/日及び 1.5g/日の用量群でプラセボと比較して Hot flush 発現回数及び発汗を伴う Hot flush 発現回数の有意な改善が認められていること、国内第Ⅲ相比較試験において既承認 E₂ 貼付剤である E₂ 貼付剤 A*[®]との非劣性が検証されていることから、機構は、効能・効果として、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）を設定することは妥当であると判断した。

その他に、副次評価項目として、Hot flush、発汗、精神神経症状、睡眠障害、陰萎縮症状及び排尿障害のそれぞれの改善度が評価されており、それぞれについて、自覚症状の程度の改善度判定基準に基づき、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変及び悪化の5段階で判定し、著明改善あるいは中等度改善を改善とした改善割合が評価されている。Hot flush 及び発汗以外の精神神経症状及び睡眠障害については、プラセボ群と比較して実薬群で改善割合の大きい評価時期も認められるものの、各評価時期において一貫した傾向が見られているとはいえないこと、最終評価時にプラセボ群と比較して有意差が認められていないこと、用量反応性も認められていないことから、明確な有効性が説明されているとは言えないと考える。申請効能・効果に含まれている陰萎縮症状及び排尿障害については次項に記載する。

2) 陰泌尿器の萎縮症状

第Ⅱ相用量設定試験の副次評価項目である陰萎縮症状及び排尿障害等の最終評価時（有効性 PPS）の改善度は、陰萎縮症状ではプラセボ群 18.0%（9/50 例）、1.0g 群 11.4%（5/44 例）、排尿障害ではプラセボ群 14.0%（7/50 例）、1.0g 群 13.6%（6/44 例）であり、本剤 1.0g 群はプラセボ群よりも改善割合が低いことから、機構は、泌尿生殖器の萎縮症状に対する本剤の有用性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅱ相用量設定試験においては、ベースラインである観察期終了時に、泌尿生殖器の萎縮症状が見られた症例数が各群 10 数例ずつと少なく、本剤の有効性を評価するには十分ではなかった。一般に更年期症状の発現は閉経後初期には Hot flush、やや遅れて頭重感・不眠・不安などの精神神経症状が発現し、泌尿生殖器の萎縮症状、骨粗鬆症、心血管系疾患は更に遅れて閉経後数年経過した 50 歳代半ばより増加し、Hot flush と泌尿生殖器の萎縮症状では発現時期に違いのあることが知られている。第Ⅱ相用量設定試験では、主要評価項目である Hot flush 発現回数に重点をおき、組み入れ基準に Hot flush 発現回数を 6 回/日以上に設定したことから、患者集団は閉経後間もない比較的若い患者集団（平均年齢：プラセボ群 50.5 歳、1.0g 群 51.4 歳）であったために、泌尿生殖器の萎縮症状を呈する患者が少なかったことが改善割合の低かった主な原因と考えられる。また、泌尿生殖器の萎縮症状に対する HRT の効果は、改善効果が明確に現れるまでにある程度の治療期間（3～6 ヶ月）を要すると言われており、当該試験の投与期間は 8 週間であるため、治療期間中に明確な改善効果を示すまでに至らなかった可能性が考えられる。エストラジオール貼付剤である E₂ 貼付剤 A*® は泌尿生殖器の萎縮症状を適応症としているが、第Ⅲ相比較試験の観察期終了時に泌尿生殖器の萎縮症状を示さなかった症例を除外した集団を対象にした追加解析では、本剤は対照薬である E₂ 貼付剤 A*® より高い改善割合を示した（下表）。

表 陰萎縮症状の改善度 第Ⅲ相比較試験（有効性 PPS）

改善度	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 6 週後	投与 8 週後	最終 評価時
本剤					
改善症例数/対象症例数	7/27	14/27	16/27	17/27	17/27
改善割合（%）	25.9	51.9	59.3	63.0	63.0
対照薬					
改善症例数/対象症例数	9/34	14/34	16/64	16/34	16/34
改善割合（%）	26.5	41.2	47.1	47.1	47.1

表 排尿障害の改善度 第Ⅲ相比較試験（有効性 PPS）

改善度	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 6 週後	投与 8 週後	最終 評価時
本剤					
改善症例数/対象症例数	10/35	21/35	21/35	24/35	24/35
改善割合（％）	28.6	60.0	60.0	68.6	68.6
対照薬					
改善症例数/対象症例数	11/28	11/28	16/28	17/28	17/28
改善割合（％）	39.3	39.3	57.1	60.7	60.7

したがって、本剤は E₂ 貼付剤 A*[®]と同様、泌尿生殖器の萎縮症状に対して少なくとも同程度の効果を示すと考えても矛盾はないと考えられる。

患者集団は閉経後間もない比較的若い患者集団であったために、泌尿生殖器の萎縮症状を呈する患者が少なかったことが改善割合の低かった主な原因と考えるとの申請者の回答に対し、機構は、第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験のそれぞれについて、観察期終了時に泌尿生殖器の萎縮症状が見られた症例の年齢分布を示し、実際に年齢の高い層で症状を呈する症例が多く見られたか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。各試験に組み入れられた全症例（第Ⅱ相用量設定試験におけるプラセボ群、第Ⅲ相比較試験における対照薬群を含む）について、観察期終了時（ベースライン）に泌尿生殖器の萎縮症状（陰萎縮症状及び排尿障害）を呈していた症例（有症例）の年齢階層別の発現傾向を検討した。泌尿生殖器の萎縮症状は Hot flush の発現時期より遅れて 50 歳代半ばころより増加すると報告されていることから、各試験の組み入れ症例を 54 歳以下例、55 歳以上例に層別した有症状率について比較した。

表 観察期終了時に陰萎縮症状・排尿障害を呈した症例

	症例数	陰萎縮症状 症状を呈した症例数（％）	排尿障害 症状を呈した症例数（％）
第Ⅱ相用量設定試験			
54 歳以下	120	39 (32.5%)	30 (25.0%)
55 歳以上	28	7 (25.0%)	8 (28.6%)
第Ⅲ相比較試験			
54 歳以下	169	52 (30.8%)	51 (30.2%)
55 歳以上	42	11 (26.2%)	14 (33.3%)
長期投与試験			
54 歳以下	65	9 (13.8%)	6 (9.2%)
55 歳以上	33	11 (33.3%)	2 (6.1%)

第Ⅱ相用量設定試験及び第Ⅲ相比較試験において、陰萎縮症状、排尿障害ともに年齢による有症状率に差異は認められなかった。一方、長期投与試験においては、陰萎縮症状に関しては高年齢層で有症状率が高くなる傾向が認められ、排尿障害に関しては、一定の傾向は認められなかった。第Ⅱ相用量設定試験及び第Ⅲ相比較試験では、組み入れ基準として Hot flush 発現回数を 1 日 6 回以上に設定したことから、組み入れられた症例は更年期症状の急性期症例に該当すると考えられ、高年齢の更年期患者に一般的に認められる泌尿生殖器の萎縮症状について発現傾向が確認し得なかった可能性が考えられる。長期投与試験で高年齢層に陰萎縮症状の有症状率が上昇する傾向が見られたのは、第Ⅱ相用量設定試験と第Ⅲ相比較試験と