

審議結果報告書

平成 20 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ジュリナ錠 0.5mg

〔一 般 名〕 エストラジオール

〔申 請 者〕 日本シエーリング株式会社（現、バイエル薬品株式会社）

〔申請年月日〕 平成 18 年 7 月 14 日

〔審 議 結 果〕

平成 20 年 1 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

本剤の添付文書の使用上の注意の変更について、最新の文献情報等を踏まえ、検討することとした。

審査報告書

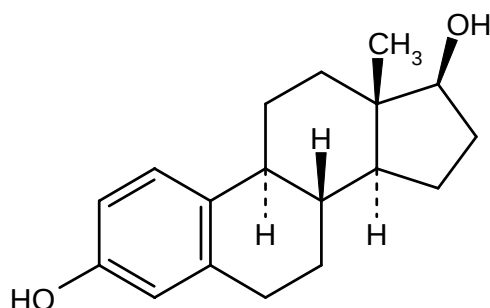
平成 20 年 1 月 15 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ジュリナ錠 0.5mg
[一 般 名] エストラジオール
[申 請 者] 日本シエーリング株式会社（現、バイエル薬品株式会社）
[申請年月日] 平成 18 年 7 月 14 日（医薬品製造販売承認申請）
[剤型・含量] 1 錠中、エストラジオールを 0.5mg 含有する経口剤
[化 学 構 造]



分子式：C₁₈H₂₄O₂

分子量：272.38

[化 学 名] 日本名：エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17β-ジオール
英 名：Estra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol

[申 請 区 分] 医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 20 年 1 月 15 日

[販 売 名] ジュリナ錠 0.5mg
[一 般 名] エストラジオール
[申 請 者] 日本シエーリング株式会社（現、バイエル薬品株式会社）
[申請年月日] 平成 18 年 7 月 14 日（医薬品製造販売承認申請）

[審査結果]

国内で実施された後期第Ⅱ相試験において、主要評価項目とした最終評価時（8 週間又は中止時）の Hot flush 回数の減少率について、ジュリナ錠（以下「本剤」）0.5mg の 1 日 1 回 0.5mg 投与時の成績は、プラセボに対して有意差が認められ、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）に対する本剤の臨床的有用性は示されていると判断した。また、提出された試験成績を踏まえ、膣萎縮症状を効能・効果に含めることが妥当であると判断した。

本剤の用法・用量については、提出された試験成績等より、通常用量の 0.5mg/日に加え、1.0mg/日に増量するという選択肢を設ける必要があると判断した。また、製造販売後の調査として、ホルモン補充療法（HRT）との関連が懸念されているリスク等に関する情報収集、脱落例及び本剤の投与終了後の追跡調査、1.0mg/日に増量した患者における有効性及び安全性等を実施する必要があると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果] 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）、膣萎縮症状

[用法・用量] 通常、成人に対し、エストラジオールとして 1 日 1 回 0.5mg 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 1.0mg を経口投与することができる。

審査報告 (1)

平成 19 年 11 月 22 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ジュリナ錠 0.5mg
〔一 般 名〕	エストラジオール
〔申 請 者〕	日本シエーリング株式会社（現、バイエル薬品株式会社）
〔申請年月日〕	平成 18 年 7 月 14 日（医薬品製造販売承認申請）
〔剤型・含量〕	1 錠中、エストラジオールを 0.5mg 含有する経口剤
〔申請時効能・効果〕	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）、泌尿生殖器の萎縮症状
〔申請時用法・用量〕	通常、成人に対し 1 日 1 錠を経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ジュリナ錠 0.5mg（以下、本剤）は、 17β -エストラジオール（E2）を有効成分とする更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状の緩和を目的とした E2 の経口製剤である。

更年期障害は、Hot flush（顔面紅潮、のぼせ）、発汗等の血管運動神経症状等を主訴とし、その主因としてエストロゲンの産生低下が知られている。最も効果的な治療法としてホルモン補充療法（Hormone Replacement Therapy、以下 HRT）が行われ、国内では HRT に用いられる薬剤として、結合型エストロゲン（Conjugated Equine Estrogens、以下 CEE）の経口製剤である CEE錠* 0.625mg、E2 の経皮吸収製剤である E2貼付剤A*、E2貼付剤B*

0.72mg、E2貼付剤C* 2.17mg、同 4.33mg、E2ゲル剤A* 0.06%、E2ゲル剤B* 1mg 等が上市されている。

HRT 施行に伴って乳癌、冠動脈性心疾患、脳卒中、静脈血栓塞栓症などの合併症のリスクが増大する可能性が Women's Health Initiative（WHI）試験等の複数の海外臨床試験で報告され、HRT においてはエストロゲン製剤を必要最小量で必要最短期間投与することが国内外で推奨されるに至ったため、低用量製剤の必要性がそれらの報告以前より高くなった。国内では、低用量製剤としては貼付剤で E2貼付剤C* 2.17mg が適宜減量製剤として上市されているものの、貼付剤には皮膚刺激性や剥がれ落ちといった問題があることから、国内での貼付剤の処方数は経口剤に比べ少ないのが現状である。経口剤については低用量製剤がなく、

CEE錠* 0.625mg の半量投与や隔日投与などが代替的に行われている。国内での HRT 施行における上記の問題を踏まえ、患者個々人の条件を考慮した HRT を可能にするため、E2 を主成分とする経口投与可能な低用量製剤の開発に着手した。

本剤の製剤開発は 1993 年に開始され、非臨床試験及び臨床試験（第 I 相試験、前期第 II 相試験及び後期第 II 相試験）の成績に基づき承認申請が行われた。

2007 年 11 月現在、本剤について、海外での承認申請、承認取得及び販売は行われていない。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬は、日本薬局方外医薬品規格「エストラジオール」である。

原薬の製造工程の概略は以下のとおりである。[]に []/ [] ([] : []) を加え、還流しながら溶かし、濃縮する。冷却後、かき混ぜる。生成物を単離し、[] で洗浄し、[] °C を超えない温度で乾燥し、[] の精製品を得る。必要に応じ、母液より得た二次結晶を適切な工程に差し戻す (Step 1)。これに [] と [] の混液 ([] : []) を加え、懸濁させた後、[] を水に溶かした液を加え、かき混ぜる。その後、冷却し、[] 及び [] を水に溶かした液を加え、反応が完結するまでかき混ぜる。その後、冷却し、[] を加え、かき混ぜた後、留分が抽出されなくなるまで蒸留する。水を加え、沈殿物を室温まで冷却し、塩酸を用いて pH を調整する。生成物を単離し、水で洗浄後、[] °C を超えない温度で乾燥し、[] を得る (Step 2)。圧力釜内で [] 、 [] 、 [] 及び [] の懸濁液を調製し、[] 触媒を [] で [] 状としたものを加え、加圧した窒素中で [] 化した後、ろ過する。ろ液を濃縮乾固した後、[] を加え、加熱して還流及び濃縮する。その後、冷却し、[] 分以上かき混ぜ、生成物を単離し、[] で洗浄する。生成物を [] と水の混液に還流しながら溶かし、濃縮する。その後、冷却し、[] 分以上かき混ぜる。生成物を単離し、[] と水の混液で洗浄し、[] °C を超えない温度で乾燥し、[] を得る。必要に応じ、母液より得た二次結晶を適切な工程に差し戻す (Step 3)。これを [] にかけた後、[] で [] し、[] の [] 品を得る。その後、[] が社内管理値に適合することを確認し、必要に応じ、パラメータを調整する。物質の沈着を最小限に抑えるために、適当な間隔で [] の清掃を行う (Step 4)。[] の [] 品を、ポリエチレン袋又はポリエチレンテレフタレートからなるラミネート袋に入れる (Step 5)。Step 2 及び 3 を重要工程とし、各工程における工程管理方法及び中間体の管理値が設定された。

(2) 製剤

製剤は、原薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、可塑剤及び着色剤を添加して製した明るい灰黄色のフィルムコーティング錠である。一次容器は、ポリ塩化ビニルフィルムとアルミニウム箔の組み合わせによる PTP 包装である。

製造工程の概略は以下のとおりである。[] を精製水に加えて溶解するまでかき混ぜ、[] 溶液とする。原薬、乳糖水和物、[] 及び [] を流動層造粒機に入れて混合した後、[] 溶液をスプレーして造粒・乾燥する。さらに [] を加えて混合する (第一工程、混合・造粒工程)。第一工程で製造した顆粒をロータリー打錠機にて打錠する (第二工程、打錠工程)。[] 及び [] を精製水に加えて溶解するまでかき混ぜる。別に精製水に [] 、 [] 、

及び をかき混ぜながら加えて懸濁液を得る。懸濁液を と の水溶液にかき混ぜながら加え、フィルムコーティング液とする（第三工程、フィルムコーティング液調製工程）。第二工程で製造した素錠をコーティング装置に入れて加温し、第三工程で調製したフィルムコーティング液をスプレーした後、錠剤を冷却する（第四工程、フィルムコーティング工程）。PTP 包装機を用い、予備成型したポリ塩化ビニルフィルムにフィルムコーティング錠を充てんし、アルミニウム箔をセットして加熱シールする。シート品を裁断し PTP 包装品とした後、紙箱に入れる（第五工程、包装工程）。なお、第一工程を重要工程とし、工程管理項目及び管理値が設定された。

製剤の規格及び試験方法としては、性状（外観）、確認試験（液体クロマトグラフィー（HPLC）及び薄層クロマトグラフィー（TLC））、純度試験（類縁物質）、製剤均一性、溶出性及び含量が設定された。

安定性試験は、実生産スケールで製造した 3 ロットを用いて（苛酷試験は 1 ロット）、PTP 包装での長期保存試験（25℃、60%RH、暗所、12 ヶ月（60 ヶ月まで継続予定））及び加速試験（40℃、75%RH、暗所、6 ヶ月）、並びに苛酷試験（光）（25℃、60%RH、D65 蛍光ランプ総照射量：約 120 万 lx・hr 及び約 350W・h/m²、シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバーする））が実施された。試験項目は、性状（外観）、純度試験（類縁物質）、溶出性及び含量である。長期保存試験では、12 ヶ月まで評価した結果、類縁物質の増加傾向が認められたが規格の範囲内であった。本試験は、引き続き 60 ヶ月まで継続する予定である。加速試験では、類縁物質の増加及び含量の低下傾向が認められたが規格の範囲内であった。苛酷試験として光の影響を検討したところ、類縁物質の増加傾向が認められたが規格の範囲内であった。以上の結果から、製剤の有効期間を暫定的に 1 年とされた。

申請後に苛酷試験成績〔温度（50℃、暗所、裸錠/ガラス容器・ポリプロピレンキャップ、1 ヶ月）、湿度（30℃、80%RH、暗所、裸錠/ペトリ皿（開栓）、1 ヶ月）〕が追加提出された。高温条件下では類縁物質が僅かに増加する傾向が認められ、高湿度条件下では類縁物質の僅かな増加と原薬の溶出率の僅かな低下が認められたが、いずれの変化も製剤規格の範囲内であった。また、長期保存試験成績が追加提出された。24 ヶ月まではいずれの試験項目にも問題となる変化は認められなかった。追加提出された長期保存試験成績により、製剤の有効期間を暫定的に 2 年とされた。

＜審査の概略＞

機構は、原薬の製造工程（Step 1 及び 3）における「母液より得た二次結晶を適切な工程に差し戻す」とは具体的にどの工程に、どのような基準で差し戻すのかを明記し、再利用実績を示すことを求めた。また、Step 4 の「必要に応じパラメータを調整する」を具体的に記載することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。製造工程 Step 1 における「母液より得た二次結晶を適切な工程に差し戻す」の「適切な工程」とは、別の原薬を製造する工程であり、本剤の原薬の製造工程には差し戻されていなかったもので、Step 1 からこの記載を削除する。製造工程 Step 3 については、過去に再利用実績はあったものの、最近の製造ロットには再利用実績はなく、今後も再利用することはないので Step 3 の記載についても削除する。また、Step 4 の「必要

に関与) レポーター遺伝子活性に及ぼす影響について、ルシフェラーゼ遺伝子の上流に IL-6 遺伝子の 158 塩基対を導入した IL-6 レポーター遺伝子と ER α 遺伝子を共発現させた U2-OS 細胞を用いて、IL-1 と抗エストロゲン剤による IL-6 転写活性の上昇に対する E2 (10^{-12} ~ 10^{-7} mol/L) の抑制作用について検討した。IL-6 レポーター遺伝子活性を 50%阻害する濃度 (IC₅₀) は、E2 及びラロキシフェン (骨粗鬆症治療薬) で 4.3×10^{-11} 及び 6.6×10^{-10} mol/L であった。

2) E2 の性ホルモン作用

①ラットにおける皮下投与及び経口投与による Allen-Doisy test (4.2.1.1.5~4.2.1.1.7)

ovx ラット (各群 6~10 例) に E2V 1.7、3.3、6.7、13.3 及び 26.7 μ g/kg を単回皮下投与、又は E2V 0.67、1.3 及び 2.7mg/kg を単回経口投与し、発情の指標として膣上皮の角化を観察した。E2V の皮下投与では 6.7~26.7 μ g/kg、経口投与では 2.7mg/kg で膣上皮の角化が認められた。また、E2 2 及び 5 μ g/kg を皮下投与した試験においても膣上皮の角化が認められた。

②皮下投与及び経口投与によるラットでの膣開口に対する作用 (4.2.1.1.7)

幼若雌ラット (各群 9~10 例) に E2V 1.0、3.3、10 及び 33 μ g/kg を 1 日 1 回 20 日間反復皮下投与、又は E2V 3.3、10、33 及び 100 μ g/kg を 1 日 1 回 18 日間反復経口投与し、各投与群の半数の動物に膣開口が認められるまでの投与日数について検討したところ、E2V の皮下投与及び経口投与共に用量依存的な膣開口を示すまでの投与日数の短縮が認められた。

③皮下投与及び経口投与によるマウス及びラットの子宮と膣の臓器重量に対する作用

i) 幼若マウスにおける試験 (4.2.1.1.7)

幼若雌マウス (各群 4~5 例) に E2V 0.63、1.25 及び 2.5 μ g/kg を 1 日 1 回 3 日間反復皮下投与、又は E2V 37.5、75、156.3 及び 312.5 μ g/kg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与し、4 日目の子宮の重量を測定した。皮下投与で溶媒群、E2V 0.63、1.25 及び 2.5 μ g/kg/日群の子宮重量はそれぞれ 7、14、27 及び 30mg/10g 体重であった。経口投与で溶媒群、E2V 37.5、75、156.3 及び 312.5 μ g/kg/日群の子宮重量はそれぞれ 14、15、20、30 及び 38mg/10g 体重であった。E2V 皮下投与ではすべての群で、E2V 経口投与では 156.3 μ g/kg/日以上以上の群で溶媒群に対する有意な子宮重量の増加が認められた。

ii) ovx マウスにおける試験 (4.2.1.1.7)

ovx マウス (各群 5~6 例) に E2 0.1、0.3、1 及び 3.3 μ g/kg を 1 日 1 回 3 日間反復皮下投与、又は E2 33.3、100、333.3 及び 1000 μ g/kg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、最終投与翌日に膣及び子宮の重量を測定した。皮下投与で非投与群、E2 0.1、0.3、1 及び 3.3 μ g/kg/日群 (以下、同順) の膣重量はそれぞれ 11.0、14.3、22.3、47.8 及び 49.9mg、子宮重量は 15.9、19.4、35.4、94.0 及び 117.9mg であった。経口投与では非投与群、E2 33.3、100、333.3 及び 1000 μ g/kg/日群 (以下、同順) の膣重量は 11.0、16.0、30.7、52.2 及び 52.2mg、子宮重量は 15.9、21.4、38.5、67.0 及び 93.7mg であった。E2 皮下投与では 1 μ g/kg/日以上以上の群で、E2 経口投与では 333.3 μ g/kg/日以上以上の群で膣及び子宮重量の非投与群に対する有意な重量増加が認められた。

iii) ovx ラットを用いた E2 の単回皮下投与、反復皮下及び経口投与試験 (4.2.1.1.8~4.2.1.1.10)

ovx ラット (各群 6 例) に E2 1.5 μ g/kg を単回皮下投与したところ、溶媒を投与した ovx 群に比して投与 4 日後の平均子宮湿重量が 1.5 倍に増加し、平均子宮乾燥重量が 1.4 倍に増加した。

ovx ラット（各群 8～12 例）に E2 1.2 μ g/kg を 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与したところ、溶媒を投与した ovx 群に比して最終投与翌日の平均子宮湿重量が 3.7 倍、平均腔重量が 1.9 倍に増加し、E2 1.2 μ g/kg/日群と溶媒群の間に有意差が認められた。

ovx ラット（各群 6 例）に E2 2.5mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したところ、ovx により子宮重量は有意に減少したものの、E2 2.5mg/kg 投与により子宮重量減少は有意に抑制され、溶媒群に比して平均子宮湿重量は 3.8 倍に増加した。

iv) 幼若ラットにおける試験-E2 の 3 日間反復皮下投与後の子宮肥大及び内膜上皮細胞高に及ぼす影響 (4.2.1.1.11)

幼若雌ラット（各群 5 例）に E2 6 μ g/kg を 1 日 1 回 3 日間反復皮下投与し、子宮重量、腔重量及び子宮内膜上皮細胞高を測定した。溶媒群及び E2 6 μ g/kg/日群で子宮重量は 26.3 及び 104.5mg/100g 体重、腔重量は 27.0 及び 60.5mg/100g 体重、子宮内膜上皮細胞高は 8.9 及び 49.0 μ m と、いずれも溶媒群に比して有意に増加した。

v) ovx ラットでの試験-E2 の 3 日間反復皮下投与後の子宮肥大及び上皮細胞高に対する作用 (4.2.1.1.12)

ovx ラット（各群 4～5 例）に E2 0.15、0.5 及び 1.5 μ g/kg を 1 日 1 回 3 日間反復皮下投与し、子宮重量、腔重量及び子宮内膜上皮細胞高を測定した。溶媒群、E2 0.15、0.5 及び 1.5 μ g/kg/日群（以下、同順）の子宮重量は 57.4、78.1、120.5 及び 156.8mg/100g 体重、腔重量は 37.2、47.5、63.6 及び 67.0mg/100g 体重、子宮内膜上皮細胞高は 12.2、15.3、28.1 及び 44.2 μ m と、子宮重量及び腔重量は 0.5 μ g/kg/日以上群、子宮内膜上皮細胞高は 1.5 μ g/kg/日群で溶媒群に対する有意な増加が認められた。

④ovx カニクイザルでの反復皮下投与による E2 の子宮肥大作用 (4.2.1.1.13)

ovx サル（各群 3 例）に E2 10 μ g/kg を 1 日 1 回 21 日間反復皮下投与した。1（投与開始前）、8、15 及び 22 日目にケタミン麻酔下で超音波検査を行い、子宮面積を測定したところ、投与開始前に比して投与 8 及び 15 日目に 2.7 倍、投与 22 日目に 3.6 倍の子宮肥大が認められた。

⑤皮下投与又は経口投与によるマウスの腔及び子宮のシアル酸含量に対する作用 (4.2.1.1.7)

ovx マウス（各群 5～6 例）に E2 0.1、0.3、1 及び 3.3 μ g/kg を 1 日 1 回 3 日間反復皮下投与、又は E2 33、100、333 及び 1000 μ g/kg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、最終投与の翌日、腔及び子宮のシアル酸含量を測定した。本剤投与により皮下投与及び経口投与で腔及び子宮のシアル酸含量の減少が認められ、特に皮下投与では 1 μ g/kg/日以上群、経口投与では 333 μ g/kg/日以上群で溶媒群に対する有意な減少が認められた。

⑥受精抑制作用

i) 過排卵処理したウサギにおける E2 反復皮下投与による受精阻害 (4.2.1.1.5)

成熟雌ウサギ（各群 4 例）に E2 0.015、0.15 及び 1.5mg/kg を 1 日 1 回 8 日間反復皮下投与した。過排卵を誘発するために、E2 投与 4 日目から 7 日目まで卵胞刺激ホルモン (FSH) 0.3mg も反復皮下投与し、その翌日ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) 60IU と FSH 0.25mg を静脈内投与した後、腔又は子宮内で人工授精を行った。授精の 32～34 時間後に単離した卵母細胞を鏡検したところ、E2 0.015 及び 0.15mg/kg/日群の 4 例中 3 例、E2 1.5mg/kg/日群の 4 例中 2 例が腔で受精卵を有していた。E2 1.5mg/kg/日群での最大受精阻害率（（卵母細胞数合計－分裂卵数）／卵細胞数合計×100 (%)）は腔で 86%、子宮で 80%であった。

ii) E2 反復皮下投与による妊娠ラットの胚盤胞の着床阻害試験 (4.2.1.1.5)

雌ラット (各群 10 例) を交配させ、妊娠 1 日目から E2 2、6.7、20 及び 66.7 μ g/kg を 1 日 1 回 7 日間皮下投与した。妊娠 9 日目の子宮内の着床部位に着床が認められなかった動物の割合 (着床阻害率) は E2 2、6.7、20 及び 66.7 μ g/kg/日で 0、60、80 及び 100%であり、E2 投与により用量依存的な胎盤胞の着床阻害が認められた。

⑦雌雄ラットにおける E2 反復経口又は皮下投与による抗ゴナドトロピン作用

i) 皮下投与及び経口投与によるラットでの排卵抑制作用 (4.2.1.1.7)

成熟雌ラット (各群 10 例) の発情後期から E2V 6.7、20、40、46.7 及び 66.7 μ g/kg を 1 日 1 回 4 日間反復皮下投与、又は E2V 2.0、6.7、20.0 及び 66.7 μ g/kg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与し、投与終了日に片側の卵巣の卵母細胞、投与終了翌日に反対側の卵巣の卵母細胞を鏡検した。なお、4 日目及び 5 日目に卵母細胞が卵管内に認められない場合を排卵抑制とみなし、4 日目及び 5 日目の平均排卵抑制率 (排卵抑制を示した動物数/1 群の動物数 $\times$ 100 (%)) を算出した。排卵抑制率は溶媒、E2V 6.7、20、40、46.7 及び 66.7 μ g/kg/日の皮下投与で 0、0、40、60、70 及び 100%、溶媒、E2V 2.0、6.7、20.0 及び 66.7 μ g/kg/日経口投与で 0、20、40、90 及び 100%と、E2V の皮下及び経口投与のいずれによっても用量依存的な排卵抑制作用が認められた。

ii) 無処置成熟ラットの排卵に対する E2 の 4 日間反復皮下投与の作用 (4.2.1.1.14)

成熟雌ラット (各群 8 例) に発情後期から E2 0.4、4、40、400 及び 4000 μ g/kg を 1 日 1 回 4 日間反復皮下投与したところ、E2 0.4 μ g/kg/日では排卵の抑制は認められなかったが、E2 4 μ g/kg/日の排卵抑制率は、投与 4 日目では 50%、投与 5 日目では 87.5%であった。E2 40 μ g/kg/日以上用量では完全に排卵が抑制された。

iii) 皮下投与及び経口投与によるラットでの精巣阻害作用 (4.2.1.1.7)

幼若雄ラット (各群 7~10 例) に E2V 1.0 及び 3.3 μ g/kg を 1 日 1 回 14 日間で 12 回反復皮下投与、又は E2V 33.3、100 及び 333.3 μ g/kg を 1 日 1 回 14 日間で 12 回反復経口投与し、投与終了翌日の精巣の湿重量を測定した。E2V の皮下投与及び経口投与により用量依存的な精巣の湿重量の減少が認められ、E2V 3.3 μ g/kg/日での皮下投与、E2V 333.3 μ g/kg/日の経口投与で溶媒群に対する有意な精巣重量の減少が認められた。

⑧下垂体切除幼若ラットでの卵巣発育と排卵率に対する E2 皮下投与による作用 (4.2.1.1.15~4.2.1.1.17)

下垂体切除幼若ラット (各群 5~7 例) に E2 0.2、2 及び 20mg/kg を 1 日 1 回 4 日間反復皮下投与した翌日、妊娠ウマ血清ゴナドトロピン 20IU を皮下投与し、その 48 時間後、hCG 10IU を腹腔内投与して排卵を誘発したところ、E2 は用量依存的な卵巣重量の増加及び卵母細胞数の増加作用を示し、E2 20mg/kg 群では溶媒群に比して卵巣重量及び卵母細胞数の有意な増加が認められた。

3) 骨に対する作用

①ovx ラットにおける脛骨海綿骨の骨密度及び骨組織形態計測パラメータに対する E2 の 4 週間反復皮下投与の作用 (4.2.1.1.18、4.2.1.1.19)

ovx ラット (各群 6 例) に E2 1.5 μ g/kg を ovx 施行日から 1 日 1 回 4 週間反復皮下投与したところ、溶媒群に比して骨密度、骨面、平均骨梁幅、平均骨梁面及び骨梁数の増加、骨梁間

隔の減少が認められた。

②ovx ラットにおける脛骨海綿骨の骨密度に対する E2 の 4 週間反復皮下投与の作用 (4.2.1.1.19)

ovx ラット (各群 7~8 例) に E2 1.2 及び 4 μ g/kg を ovx 施行日から 1 日 1 回 4 週間反復皮下投与し、左脛骨近位端の骨密度を定量的コンピューター断層撮影法 (pQCT) により測定した。E2 は ovx による骨減少を用量依存的に抑制し、E2 4 μ g/kg/日群では溶媒群に比して有意な脛骨骨密度減少の抑制がみられた。

③ovx ラットの脛骨骨密度に対する E2 の 6 週間反復皮下投与の作用 (4.2.1.1.20)

ovx 又は偽手術 (sham) を施したラット (各群 8~12 例) を 3 週間無処置のまま放置後、手術後 21 日目から 63 日目まで E2 2 μ g/kg を 1 日 1 回 6 週間反復皮下投与し、脛骨骨密度を pQCT により測定した。E2 は ovx による脛骨骨密度減少の進行を抑制し、ovx ラットの 63 日目では、溶媒群に比して E2 2 μ g/kg/日群で有意な脛骨骨密度減少の抑制が認められた。

④ovx ラットにおける脛骨海面骨の骨密度及び組織形態計測パラメータに対する E2 の 24 週間反復皮下投与の作用 (4.2.1.1.21)

ovx 又は sham を施したラット (各群 8 例) を 28 日間無処置のまま放置後、手術後 29 日目から E2 0.5 及び 5 μ g/kg を 1 日 1 回 24 週間反復皮下投与 (5 回/週) し、脛骨近位端の二次海面骨と腰椎の骨密度を pQCT により測定した。ovx ラットでは E2 0.5 μ g/kg/日群で、溶媒群に比べ脛骨骨密度及び腰椎骨密度減少の有意な抑制は認められなかったが、E2 5 μ g/kg/日群では溶媒群に比して有意な脛骨骨密度及び腰椎骨密度減少の抑制が認められた。

4) 肝臓のたん白合成に対する E2 の作用

①雌ラットにおける肝臓に対する E2 反復皮下投与の作用 (4.2.1.1.22)

ovx ラット (各群 6~9 例) に E2 0.5、5、50 及び 500 μ g/kg/日を浸透圧ポンプを用いて 7 日間持続皮下投与したところ、E2 500 μ g/kg/日群においてのみ、アンジオテンシン I (ヒトにおける肝臓へのエストロゲン作用 (たん白の合成及び分泌) をモニターするためのパラメータ) の溶媒群に対する有意な増加が認められ、その増加は ER α 選択的アゴニスト投与群の最大効果の 20%未満であった。

②雌ラットにおける肝臓に対する E2 反復皮下投与の作用 (4.2.1.1.23、4.2.1.1.24 (Reprod Fertil Dev;13:297-305, 2001)、4.2.1.1.25 (J Steroid Biochem Mol Biol;78:83-88, 2001))

ovx ラットに E2 0.15、1.5、15、150 及び 1500 μ g/kg を 1 日 1 回 3 日間反復皮下投与したところ、E2 150 μ g/kg/日以上群で血清 HDL コレステロール、総コレステロール濃度の溶媒群に対する有意な低下、E2 1500 μ g/kg/日群で血清アンジオテンシン I 濃度の溶媒群に対する有意な増加が認められた。

他の試験で E2 の肝臓に対するエストロゲン作用を比較した結果、経口投与と皮下投与で E2 の血清アンジオテンシノーゲン増加作用は同程度であった。

5) 血管運動神経症状に対する作用

①E2 反復皮下投与の血管運動神経症状に対する作用 (4.2.1.1.26 (Eur J Pharmacol;419:47-54, 2001))

ovx 又は sham を施し、少なくとも 14 日間無処置のまま放置したラット (各群 6~8 例) に E2 0.5、2.5 及び 5 μ g/kg を 1 日 2 回 5 日間反復皮下投与し、ラット活動期の尾部皮膚温に E2

が与える影響について比較検討した。E2 の反復投与 90～210 分後（ラットの活動期（暗期：9:30-19:30 の 10 時間消灯、以下同様）のうち、12:30 から 14:30）の尾部皮膚温について、ovx ラットでは E2 0.5 μ g/kg 群で溶媒群に対する有意差は認められなかったが、E2 2.5 μ g/kg 群及び 5 μ g/kg 群では投与 3～5 日目に溶媒群に対する尾部皮膚温の有意な低下が認められた。E2 5 μ g/kg 群では反復投与終了後 1 日後においても溶媒群に対する有意な尾部皮膚温の低下が認められたが、投与終了後 2 日後には E2 の効果は消失し、溶媒群とほぼ同様の値を示した。

②E2 持続皮下投与の血管運動神経症状に対する作用 (4.2.1.1.27 (EurJ Pharmacol;482:329-333, 2003))

E2 とコレステロール (1 : 100) 混液を充填したシリコンチューブを ovx ラット (各群 7 例) の背後皮下に埋め込むことにより、E2 を 8 日間持続投与し、ラットの活動期のうち、12:00 から 14:00 における尾部皮膚温を測定した。投与開始 4 日目から E2 投与群では溶媒群に対する有意な低下が認められ、6～8 日目には無処置ラット溶媒群の尾部皮膚温よりも低下した。

(2) 副次的薬理試験

1) E2 の *in vitro* での薬理的検討 (4.2.1.2.1)

ステロイドホルモン依存性組織のサイトゾル画分を用い、トリチウム標識したプロゲステロン、ジヒドロテストステロン及びデキサメタゾン存在下における、E2 のプロゲステロン受容体、アンドロゲン受容体及び糖質コルチコイド受容体への親和性について検討した。E2 はウサギ子宮由来のプロゲステロン受容体に対してプロゲステロンの 1/51 倍、ヒト子宮由来のプロゲステロン受容体に対してプロゲステロンの 1/84 倍、ラット前立腺由来のアンドロゲン受容体に対してジヒドロテストステロンの 1/51 倍、ラット胸腺由来の糖質コルチコイド受容体に対してデキサメタゾンの 1/188 倍の結合能を示した。

(3) 安全性薬理試験

1) 一般症状及び行動に及ぼす影響 (4.2.1.3.1)

雌マウス (5例) に E2 40mg/kg を経口投与したところ、投与 24 時間後までの一般症状及び行動への影響は認められなかった。

2) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3.1～4.2.1.3.3)

雌ラット (5例) に E2 40mg/kg を単回経口投与したところ、自発運動量への影響は認められなかった。

雌マウス (5～7例) に E2 40mg/kg を経口投与したところ、麻酔及び痙攣誘発作用、電撃誘発痙攣、ペンテトラゾール誘発痙攣、鎮痛作用 (酢酸ライジング法) への影響は認められなかった。また、雄マウス (10例) に E2 0.39～100mg/kg を皮下投与したところ、100mg/kg までヘキソバルビタール誘発睡眠時間への影響は認められなかった。雄マウス (3例) に E2 200～800mg/kg を皮下投与したところ、800mg/kg まで体温に及ぼす影響は認められなかった。

3) 自律神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3.1)

雌モルモット (各群 5例) の摘出回腸を用いた検討で、アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム又はセロトニンによる収縮を E2 4 μ g/mL は抑制した。なお、当該 E2 濃度はヒトに E2 1mg を 28 日間経口投与した際の血漿中 E2 濃度 58pg/mL の約 7 万倍高濃度である。

4) 心血管系に及ぼす影響 (4.2.1.3.4～4.2.1.3.6)

ウレタン麻酔下の雌ラット (5例) に E2 0.4mg/kg を静脈内投与したところ、投与後 80 分ま

で平均動脈圧、心拍数、頸動脈血流量並びに心電図のQRS振幅、PQ間隔、QRS間隔、QT間隔及び波形に影響は認められなかった。

覚醒ラット（8例）にE2 0.5、5又は50mg/kgを経口投与したところ、投与後6時間まで平均動脈圧及び心拍数に影響は認められなかった。

HERG (Human ether-a-go-go-related gene) 発現チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いたホールセルパッチクランプ法によりE2 0.01～1μmol/Lの作用を検討したところ、E2は1μmol/LまでHERGを介したカリウム電流に影響を及ぼさなかった。

5) 呼吸機能に及ぼす影響 (4.2.1.3.4)

ウレタン麻酔下の雌ラット（5例）にE2 0.4mg/kgを静脈内投与したところ、呼吸数への影響は認められなかった。

6) 腎機能に及ぼす影響 (4.2.1.3.1)

覚醒下雌ラット（5例）にE2 40mg/kgを経口投与したところ、尿量、電解質（Na⁺、K⁺及びCl⁻）の尿中排泄量、血清中及び尿中クレアチニン濃度、クレアチニンクリアランス並びに血清尿素窒素に対する影響は認められなかった。

7) 消化器系に及ぼす影響 (4.2.1.3.1)

覚醒下雌マウス（7例）にE2 40mg/kgを経口投与したところ、腸管輸送能への影響は認められなかった。

8) 血小板凝集能に及ぼす影響 (4.2.1.3.7)

ヒト血液から調製した多血小板血漿において、E2 (0.01～10μmol/L) はアデノシン二リン酸及びコラーゲンによる血小板凝集能に対して影響を及ぼさなかった。

(4) 薬力学的薬物相互作用

該当する試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、E2の効力を裏付ける薬理作用として、E2Vによる試験結果を用いる妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。実験動物（ラットなど）又はヒトにE2Vを筋肉内投与すると、酵素による加水分解を受け、速やかにエステル結合が開裂してE2と吉草酸が生成されること、³H及び¹⁴C標識E2V 2mgをヒトに経口投与した場合、投与直後に血中E2濃度が急激に上昇し、投与30分後に最高値に達したこと等が報告されている (Maturitas;4:315-324, 1982)。一方、雌性WistarラットにE2 40μg/ラット又はE2として40μg/ラットに相当する用量（等モル量）のE2Vを経口投与したときのE2のバイオアベイラビリティ（投与後0～480分の血清中E2濃度曲線下面積（AUC）より算出）は同様であった旨が報告されている (Int J Pharmaceut;76:177-182, 1991)。薬理学的特性にも、ovxラットにおけるAllen-Doisy test（腔垢試験）での腔上皮の変化、ovxマウスの腔及び子宮重量増加作用、幼若ラットの腔開口作用について、E2又はE2Vの皮下及び経口投与のいずれにおいても作用が認められたと報告されている (Maturitas;4:315-324, 1982)。以上より、ラット及びマウスにおいてはE2Vの投与によりE2投与後の性ホルモン作用の評価が類推可能と判断し、経口投与後のE2の効力を裏付ける試験の一部としてE2Vの試験成績を充当した。

機構は、本剤の薬理作用に起因する組織変化の回復性について説明を求めた。

申請者は、子宮、膣及び卵巣に分けて以下のように回答した。

子宮：幼若ラットに E2 の 0.1 μ g を単回皮下投与し、投与後 54 時間までの子宮における水分含量 (%)、子宮湿重量（総重量）及び乾燥重量の経時変化をみたとき、子宮の湿重量は E2 の投与 6 及び 30 時間後にピークに到達する二相性のパターンを示すが、第 2 のピークの後、湿重量は徐々に投与前の重量に回復する傾向が認められることが報告されている（Handbook of Experimental Pharmacology, Vol 135/II chapter 21, 49-51）。一方、雌ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験の E2 18.2mg/kg/日投与群の動物において、子宮重量増加、扁平上皮化生、筋層部肥厚、子宮内膜浮腫等、効力を裏付ける試験と類似した所見が毒性試験においても認められ、当該毒性試験において、2 週間の休薬により、これらの組織変化の頻度及び程度に明らかな回復性が認められた。これらの結果から、効力を裏付ける試験でみられた E2 の子宮への影響は可逆的であると考えられる。

膣：ovx ラットに E2 を 0.1 μ g/動物の用量で単回皮下投与した Allen-Doisy test において、膣の角化が投与 3 日目に認められたが、この作用は 5 日目には減弱した（Handbook of Experimental Pharmacology, Vol 135/II chapter 21, 36-42）。また、E2 投与による膣の形態学的変化については、雌ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験で検討されており、E2 投与群の動物に膣上皮の偽妊娠様変化（妊娠時の膣上皮変化と類似した過角化を伴った過形成）が投与終了時に高頻度に認められたが、この変化には 2 週間の休薬により明らかな回復性が認められた。これらの結果から、E2 の膣に対する影響は可逆的であると考えられる。

卵巣：下垂体を切除した幼若雌ラットに E2 を皮下投与したとき、卵巣重量の増加及び卵母細胞数の増加が認められたが、これらの増加作用は、FSH 等の下垂体ホルモンが分泌されない下垂体切除ラットに、高用量（子宮及び膣に対する作用を引き起こす用量の約 1000 倍）を皮下投与したときの卵巣に対する E2 の直接作用を示したものであり、臨床においてこれらの作用が発現する可能性は極めて低いと考えられる。一方、E2 の卵巣に対する作用として、ラットに子宮及び膣に対する作用を引き起こす用量に近い用量を皮下投与したときに排卵抑制作用が認められている。排卵抑制作用については、雌ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験において、E2 投与群の卵巣にみられた排卵抑制を示唆する黄体数の減少及び閉鎖卵胞数の増加等の発現頻度に 2 週間の休薬による回復又は回復傾向がみられたことから、E2 投与による排卵抑制作用は可逆的であり、更に E2 の下垂体ゴナドトロピンの生成・分泌に対する作用も可逆的であると考えられる。

機構は、申請者の回答を了承し、以上の非臨床薬理試験結果、公表論文等から、本剤が適切に投与されれば、申請効能・効果に関して、効果が期待できるものと判断した。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

E2 の非臨床薬物動態試験は、雌ラット及びウサギを用いて経口投与により検討された。被験薬として、原薬 E2 及び E2 の 14 C 標識体が用いられ、生体試料中の E2 濃度は、ラジオイムノアッセイ（RIA）法により測定された（定量限界：ラット血漿又は血清中 25～500pg/mL、ウサギ血清中 50pg/mL）。

(1) 吸収 (4.2.2.2.1~6)

ラットに ^{14}C -標識体 (0.5mg/kg) を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与約 0.5 時間で最高濃度 (Cmax) を示した後、22 時間の半減期で消失し、放射能のほぼ全量が尿及び胆汁中に回収された。ラットに E2 (1、5 及び 10mg/kg) を単回経口投与したとき、血漿中 E2 濃度は 0.5 時間で Cmax (平均 0.58、2.36 及び 5.54ng/mL) に達し、7.3~12.8 時間の半減期で消失、AUC は 3.20、11.56 及び 18.96ng/mL・h であった。E2 1mg/kg 経口投与時のバイオアベイラビリティ (BA) は 1.9%であり、血漿中に認められた放射能の多くは代謝物であると考えられた。以上より、E2 は消化管からほぼ完全に吸収され、高い初回通過効果を受けると考えられた。ラットに ^{14}C -標識体 (0.5mg/kg) を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、投与 24 時間後の血漿中放射能濃度は投与 7 日目までに定常状態に達し、21 回投与時の 24 時間後の血漿中放射能濃度及び AUC (0.5-24h) は、初回投与時と比べて約 3 倍となった。ラットに E2 (18.2mg/kg) を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき、投与後 4~6 時間の血清中 E2 濃度は投与 10 日目までに定常状態に達し、初回投与時の 2.4ng/mL から、28 回投与後には 5.7ng/mL に上昇した。絶食ラットに比べ、摂食ラットでは E2 の Cmax 及び AUC が低下傾向を示した。

(2) 分布 (4.2.2.3.1~4)

ラットに ^{14}C -標識体 (0.5mg/kg) を単回経口投与したとき、血液及び血漿を除き組織中放射能は投与 1 時間後に最高値を示し、その後経時的に低下した。血漿よりも高い放射能濃度を示した組織は肝臓、腎臓、脂肪、胃、腸及び肺であった。ラットに ^{14}C -標識体 (0.5mg/kg) を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、21 回投与の 1 時間後に肝臓、胃、腸及び腎臓等で血漿より高い放射能濃度が認められたが、単回経口投与時と著しい差はなく、放射能は経時的に低下し蓄積及び残留は認められなかった。ラット血漿たん白結合率 (^{14}C -標識体 10、100ng eq/mL、*in vitro*)は 95%以上、ラットに ^{14}C -標識体 (0.5mg/kg) を単回経口投与 1 及び 6 時間後の血漿たん白結合率はそれぞれ 81%及び 89%であった。妊娠 15 日目のラットに ^{14}C -標識体 (0.5mg/kg) を単回経口投与したとき、母動物血漿中放射能濃度は投与 1 時間後に最高値を示したが、胎児及び羊水中放射能濃度は投与 6 時間後に最高値を示し、その濃度は母動物血漿中濃度の 3.5~7 倍高く、E2 及びその代謝物は胎盤を通過したと考えられた。胎児及び羊水中放射能濃度は母動物の血漿中濃度とほぼ並行して低下し、投与 72 時間後には投与 6 時間後の 1/33~1/75 になった。オートラジオグラフィーの結果は組織内放射能濃度の測定結果と良く一致していた。

(3) 代謝 (4.2.2.4.1 (Endocrinology 137:663-676, 1996) ~2、3~8 (Pharmac Ther 4:155-181, 1979、Handbook 261-322, 1999、J Reprod Med 37:77-84, 1992、Pharmac Ther 57:237-257, 1993、Am J Obstet Gynecol 163:2163-2170, 1990、Biochem Pharmacol 44:1745-1756, 1992)

^{14}C -標識体 (0.5mg/kg) をラットに単回経口投与したとき、投与 1 時間後の血漿中 E2 は、非抱合体及び抱合体画分のいずれにおいても総放射能の 2%以下であり、主な代謝物としてエストロン (E1)、16 α -水酸化-E1、2-メトキシ-E1 及びそれらの抱合体が検出された。投与 6 時間後までの胆汁中の主な代謝物は E1 及び 2-メトキシ-E1 抱合体、投与 1 時間後の肝臓では主に E2、E1 及びエストリオール (E3)、投与 1 時間後の小腸では E2、E1 及び 2-メトキシ-E1 抱合体が検出された。ラットにおける E2 の主要な代謝経路は、17 β -ヒドロキシステロ

イド脱水素酵素による E1 への変換、E2 及び E1 の C-2 位及び C-16 位の水酸化であり、CYP3A1 及び CYP2B1/2B2 が関与する。この他 2-水酸化エストロゲンのカテコール-O-メチル転換酵素によるメチル化などの反応により E2 は代謝され、生成した代謝物は硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体として排泄されることが考えられた（ヒトについては「臨床薬物動態及び臨床薬理の項」参照）。

(4) 排泄 (4.2.2.5.1～4)

ラットに ^{14}C -標識体 (0.5mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後 48 時間以内の尿糞中に投与放射能の 97% (尿：11%、糞：86%) が排泄され、1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、21 回投与 48 時間後までに累積投与放射能の 99.1% が尿糞中に排泄された。ラットに ^{14}C -標識体 (0.5mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後 48 時間以内に投与放射能の 90% が胆汁中に排泄され、胆汁中に排泄された放射能の約 80% は再吸収され、腸肝循環が認められた。分娩後 12 日目の授乳ラットに ^{14}C -標識体 (0.5mg/kg) を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与 4 時間後に最高値に到達し、投与 72 時間後に定量下限 (0.83ng eq./mL) 以下となった。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用 4.2.2.6.1～2 (Endocrinology 137:663-676, 1996、Biochem Pharmacol 26:943-946, 1977)

ラット肝ミクロソームを用いた検討において、フェノバルビタール、デキサメタゾン及びクロフィブラート処理により E2 の代謝が促進し、ネオマイシンを投与されたラットでは、腸管における E2 の再吸収が約 50% まで低下したことが報告されている。E2 の代謝促進は、薬剤による CYP3A 又は CYP2B の誘導により、抗生物質投与後の再吸収の低下は腸内細菌叢の変動による影響と考えられた（ヒトについては「臨床薬物動態及び臨床薬理の項」参照）。

<審査の概略>

E2 の薬物動態を評価した国内外における公表論文等も踏まえ、機構は、本申請において提出された非臨床薬物動態試験成績については特段の問題はないと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の有効成分である 17 β -エストラジオール (E2) は、国内において既に更年期障害及び閉経後骨粗鬆症を適応とした貼付剤として承認されている。E2 の毒性については公表論文等で多くの報告がなされていることから、毒性評価として情報が不十分と考えられた単回投与毒性試験及び生殖発生毒性試験のみが実施されている。また、別途に実施された E2 とレボノルゲストレル (以下 LNG) との配合剤の経口投与毒性試験において比較対照とした E2 単独投与群の成績から、単回及び反復投与時の毒性についても評価されている。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1 及び 4.2.3.1.2)

雌ラットに 0、500、950 又は 2000mg/kg の用量を単回経口投与した試験で、500mg/kg 以上の群で体重増加抑制、摂餌量減少がみられたが、死亡はなく、概略の致死量は 2000mg/kg 以上と判断されている。また、雌ラットを用いた E2 と LNG との配合剤の単回経口投与毒性試験の E2 単独投与群においては、1800mg/kg の用量で体重増加抑制、摂餌量減少、脱毛が認め

られている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、雌ラットを用いた E2 と LNG との配合剤の反復経口投与毒性試験における E2 単独投与群として、4 週間及び 6 ヶ月試験が実施されている。

1) ラット 4 週間試験 (4.2.3.2.5)

雌ラットに 18.2mg/kg/日の用量を 4 週間経口投与した試験で、投与期間中に体重増加抑制、摂餌量減少がみられ、血液学的検査で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び平均赤血球ヘモグロビン濃度の減少、APTT の延長、フィブリノーゲンの減少、骨髓検査でリンパ球比率の減少、血液生化学的検査で ALT 及び ALP の増加、グルコースの増加、総コレステロール及びリン脂質の減少、塩素の減少、総たん白及び α -1 グロブリン分画の増加、A/G 比の減少が認められている。また、子宮、肝臓、副腎、下垂体の重量増加、胸腺の重量減少がみられ、剖検で子宮の水腫・腫大、卵巣の萎縮・黄体肥大、肝臓の散在性白色斑、副腎の赤色変色・腫大、下垂体の腫大、胸腺の萎縮、乳腺の黄色変色、病理組織学的検査では腔の偽妊娠様変化、子宮の扁平上皮化生・筋層部肥厚・水腫・内膜浮腫、卵巣の黄体数減少・黄体肥大・閉鎖卵胞数増加・発育卵胞数減少、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大・散在性脂肪変性・小葉辺縁性脂肪変性、副腎の束状帯及び網状帯の肥大・束状帯の脂質減少、下垂体前葉の好酸性物質を伴う空胞細胞過形成、脾臓の褐色色素沈着・髓外造血亢進、胸腺のリンパ球減少を伴う萎縮、大腿骨の海綿骨の骨化亢進、乳腺の過形成・乳汁分泌増加・腺房細胞褐色色素沈着が認められている。2 週間の休薬後ではこれらの所見は軽減する傾向がみられ、いずれの変化も可逆性であるとされている。

2) ラット 6 ヶ月試験 (4.2.3.2.6)

雌ラットに 2.73mg/kg/日の用量を 6 ヶ月経口投与した試験で、投与期間中に体重増加抑制、摂餌量減少がみられ、血液学的検査で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、APTT 及び PT の延長、骨髓検査で骨髓芽球及び前骨髓球比率の減少、血液生化学的検査でアルブミン分画及び α 3-グロブリン分画の減少、 α 1-グロブリン分画の増加、A/G 比の減少、総コレステロール及び遊離脂肪酸の減少、尿検査で尿量の増加、尿比重の低下、ナトリウム、カリウム及び塩素の減少が認められている。また、肝臓、副腎及び下垂体の重量増加がみられ、剖検で副腎及び下垂体の大型化、病理組織学的検査で卵巣の黄体数減少、肝臓の肝細胞核大小不同、腎臓の尿細管褐色色素沈着・硝子円柱、副腎の束状帯過形成、乳腺の過形成・乳汁分泌増加、下垂体前葉の過形成が認められている。なお、回復試験は実施されていない。

(3) 遺伝毒性試験及びがん原性試験

E2 の遺伝毒性及びがん原性については、これまで多くの研究報告があり、詳細な検討がなされていることから、新たな試験は実施されていない。

遺伝毒性については、E2 の遺伝毒性を疑わせるような結果も報告されているが、遺伝毒性の評価系として確立している試験ではほとんどが陰性結果であるとされている(平成 11 年度厚生科学研究報告書「畜水産食品中残留ホルモンのヒト健康に及ぼす影響に関する研究」)。また、ICH ガイドラインの遺伝毒性試験の標準的組合せにおいて陰性であるとされている (Toxicology Letters 151:113-134, 2004)。

がん原性については、E2 は子宮などの特定のホルモン依存性組織及び器官に対して成長刺激作用を有しており、マウスでは膣、子宮、乳腺、精巣、リンパ組織及び骨組織、ラットでは下垂体及び乳腺、ハムスターでは腎臓に腫瘍が発生することが報告されている（IARC Monographs 21:279-326, 1979）。

(4) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施されている。

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1.1）

雌ラットに 0、0.02、0.1 又は 0.6mg/kg/日の用量を交配前 2 週から交配期間中及び妊娠 7 日まで経口投与した試験で、0.6mg/kg 群において性周期の延長、黄体数の減少、胎児の着床後死亡率の増加傾向、生存胎児数の減少及び胎児体重の増加が認められたことから、無毒性量は一般毒性について 0.6mg/kg/日、雌動物の受胎能及び生殖について 0.1mg/kg/日、F1 胎児について 0.1mg/kg/日と判断されている。

2) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.2）

雌ラットに 0、0.0125、0.1 又は 0.8mg/kg/日の用量を妊娠 7～17 日まで経口投与した試験で、0.8mg/kg 群において母動物で体重増加抑制、摂餌量減少がみられ、F1 胎児で胚・胎児死亡数の増加、後期吸収胚数の増加、着床後死亡率の増加、平均胎児体重の減少、自然分娩母動物で妊娠期間の延長、F1 出生児の離乳前検査で生存出生児数の減少及び死亡出生児数の増加、出生率の低下が認められている。F1 出生児の離乳後検査及び F2 胎児では影響はみられていない。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能について 0.1mg/kg/日、F1 胎児について 0.1mg/kg/日、F1 出生児について離乳前は 0.1mg/kg/日、離乳後は 0.8mg/kg/日、F2 胎児について 0.8mg/kg/日と判断されている。

3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.4）

雌ウサギに 0、0.01、0.04 又は 0.2mg/kg/日の用量を妊娠 6～18 日まで経口投与した試験で、0.2mg/kg 群で流産あるいは全胚吸収母体数の増加がみられ、F1 胎児で生存胎児数の減少及び胚・胎児死亡数の増加、着床後死亡率の増加が認められている。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能について 0.04mg/kg/日、F1 胎児について 0.04mg/kg/日と判断されている。

4) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3.1）

雌ラットに 0、0.025、0.25 又は 2.5mg/kg/日の用量を妊娠 17 日～分娩後 21 日まで経口投与した試験で、0.25mg/kg 以上の群で異常分娩による分娩時の死亡、妊娠期間の延長、2.5mg/kg 群で妊娠時並びに授乳時での体重増加抑制及び摂餌量減少が認められている。また、F1 出生児の離乳前検査において 2.5mg/kg 群で生存出生児数の減少及び死亡出生児数の増加、出生率の低下、出生時並びに離乳時の体重の低値、尿道下裂がみられ、離乳後検査では 0.25mg/kg 以上の群で膣開口の早期化、2.5mg/kg 群で前立腺の重量減少、卵管形態異常、雌で交尾率の低下、妊娠率の低下、着床数の減少が認められている。また、F2 胎児の 2.5mg/kg 群で生存胎児数の減少が認められている。無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能について 0.025mg/日、F1 出生児について離乳前は 0.25mg/kg/日、離乳後は 0.025mg/kg/日、F2 胎児について 0.25mg/kg/日と判断されている。

<審査の概略>

機構は、文献等で報告されている経皮投与による毒性試験成績と本剤の経口投与試験成績を比較し、投与経路の違いによる毒性発現の差異について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

経皮投与による毒性試験に関する公表論文がないことから、ラットにおける皮下投与による 12 週間試験（薬理と治療 20: 3899-3913, 1992）及び 13 週間試験（Dtsch tierärztl Wschr 96: 438-445, 1989）の成績と経口投与試験成績を比較したところ、投与経路の違いによって血清脂質の変動及び肝臓の組織所見に差異が認められた。

血清脂質の変動については、経口投与（4 週間及び 6 ヶ月試験）において総コレステロール及びリン脂質の低下がみられ、皮下投与（12 週間試験）でもこれらの上昇がみられた。また、経口投与ではトリグリセライドに変動は認められなかったが、皮下投与においては低下がみられた。HRT を施した 248 の臨床試験における脂質代謝に対する影響の検討では、貼付剤及び経口剤ともに HDL コレステロールを上昇させ、LDL コレステロール並びに総コレステロールを低下させること、また、トリグリセライドは経口剤で上昇し、貼付剤では低下することが報告されている（Fertility and Sterility 75: 898-915, 2001）。毒性試験における経口投与と皮下投与時の脂質パラメータの変動は、臨床における経口剤と貼付剤の適用時のそれと必ずしも一致するものではないが、投与経路の違いによる E2 の脂質代謝に対する影響の差異を示唆するものと考えられた。なお、本剤の臨床試験においては、有害事象として報告された脂質代謝検査値の異常変動の発現率は市販の E2 貼付剤の国内臨床試験成績に比して低いことが示されている（2.5.5.5.3.3 の項参照）。

肝臓の組織所見については、E2 の皮下投与では肝臓に形態学的変化がみられないが、経口投与においては組織学的に小葉中心性肝細胞肥大及び散在性脂肪変性（4 週間試験）、肝細胞核大小不同（6 ヶ月試験）が認められた。ラットにおいて E2 は皮下投与では速やかに全身循環に移行すると考えられるのに対して、経口投与では肝臓で初回通過効果を受け代謝されることから（2.6.4.3 及び 2.6.4.5 の項参照）、皮下投与に比して肝臓の負荷が大きいと考えられるが、6 ヶ月試験においては肝逸脱酵素の上昇や肝細胞壊死等の所見がみられず、また 4 週間試験では 2 週間の休薬によりほぼ回復することから、これらの組織学的変化は適応性の生理的变化と推察された。

機構は、E2 投与により実験動物で各種の腫瘍の発生が報告されていることについて、本剤の臨床使用において発がん性の懸念がないか尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。E2 のがん原性はげっ歯類を用いて種々の検討が実施されており、E2 投与によって主にエストロゲン依存性器官である乳腺、子宮、下垂体における腫瘍の発現頻度の増加が報告されている（IARC Monographs 21:279-326, 1979）。ヒトとげっ歯類では性ホルモンに対する感受性及び生殖生理におけるホルモン作用に種差があるために、げっ歯類を用いたがん原性試験成績をそのままヒトに外挿することは難しいが、一方で、乳癌、子宮内膜癌のリスクの上昇等については疫学データから十分な証拠があるとされている（平成 11 年度厚生科学研究報告書「畜水産食品中残留ホルモンのヒト健康に及ぼす影響に関する研究」）。なお、本剤の添付文書の「禁忌」及び「使用上の注意」において、E2 の発がん性の

リスクについて記載し、本剤の臨床使用における注意喚起を図っている。

機構は、以上の回答を了解し、毒性の観点から本剤の安全性に関わる特段の問題はないと考える。

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>

臨床薬物動態を評価する資料として、国内試験 6 試験、海外試験 2 試験が提出された。生体試料中の E2 の血漿中濃度の測定は、高感度ラジオイムノアッセイ (RIA) 法及びガスクロマトグラフィー/マススペクトロメトリー法にて行った (定量下限: 2.2 及び 5.0pg/mL)。

(1) 生物学的同等性 (3.2.P.2.2.1.2~4)

製剤は、第 I 相及び前期第 II 相臨床試験では 3 用量の E2 錠 (0.5、1.0 及び 2.0mg: それぞれ処方 TA、KB 及び LA)、後期第 II 相及び後期第 II/III 相臨床試験では E2 0.5mg 錠 (処方 TD) 及び E2 1.0mg 錠 (処方 KC) を用い、処方 TD と同じ製剤処方で刻印を変更した E2 0.5mg 錠 (処方 TE) を申請製剤とした。開発過程における各製剤の処方変更について、出荷当時の溶出試験法あるいは「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」(医薬審第 67 号、平成 12 年 2 月 14 日) に基づき評価した。用量を変更した E2 錠 (処方 TA、KB 及び LA)、E2 錠 (処方 TD 及び KC)、フィルム層の着色剤の成分・分量を変更した E2 1.0mg 錠 (処方 KB 及び KC) の溶出挙動はそれぞれ同等であった。以上より、フィルム層の着色剤の成分・分量を変更した E2 0.5mg 錠 (処方 TA) と E2 0.5mg 錠 (処方 TD 及び TE) の溶出挙動はそれぞれ同等であると推察された。

(2) 食事の影響試験 (5.3.3.1.5、6、8: 試験番号 010560 及び 308560、報告書 B867、B187 及び A20152)

第 I 相単回投与試験 (2.7.2.2.2.1) の被験者のうち試験の参加に同意が得られた 9 例及び新たに募集した 1 例の合計 10 例の健康な閉経後日本人女性 (54~64 歳) を対象とし、絶食下及び食後 30 分 (標準的な日本食) に、E2 2mg と LNG 80µg を単回経口投与するクロスオーバー試験が実施された。食後投与では、血漿中 E2 濃度の最高濃度到達時間 ($t_{\max}$) は 9.2 ± 1.7 時間 (平均値 $\pm$ 標準偏差 (SD)、以下同様)、 $C_{\max}$ は 56.9 ± 10.0 pg/mL、AUC (0-48h) は 1539.1 ± 264.9 (pg·hr/mL) であり、 $t_{\max}$ が絶食下投与 (6.3 ± 3.2 時間) より延長した以外は両条件下で差は認められなかった。尿中への排泄は、総 E2 (未変化体 + 抱合体) として投与量の約 5.5% であり、絶食下の結果と同様であった。血漿中 E1 濃度は、両条件下において投与後約 6 時間で $C_{\max}$ に達し、食後投与時の E1 の $C_{\max}$ と AUC (0-48h) は絶食下の投与時と比較して低い値であった。

健康な閉経後白人女性 (年齢: 55~68 歳) を対象に E2 を単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討することを目的に、E2 0.19mg を空腹時及び食後に単回経口投与するクロスオーバー試験を非盲検で実施した。E2 の $C_{\max}$ 及び AUC の幾何平均値の比 (空腹時/食後、%) と 90% 信頼区間は 100.7 (91.8-110.5) 及び 100.4 (94.2-107.0) であった。

(3) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (5.3.2.2.1、2)

E2 の肝代謝に関与するチトクローム P450 (CYP) 分子種及び E2 が CYP 分子種の代謝活性に及ぼす阻害作用を肝ミクロソーム及び CYP 発現系を用いて検討した。E2 の代謝は、CYP3A4 の特異的阻害薬物であるトロレアンドマイシン及びケトコナゾールの存在下で顕著に阻害され、CYP2C19 の阻害薬物であるトラニルシプロミンの存在下でもわずかながら阻害が認められ、発現系においても検討した CYP 分子種中 CYP3A4 が最も E2 代謝に関与した。CYP 分子種に対する E2 の阻害作用をヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、E2 は CYP3A4 の指標薬物であるテストステロンの代謝を最も阻害し (IC₅₀: 20 及び 60 分間インキュベートしたときそれぞれ 34 及び 45µM)、CYP2C19 の指標薬物である S-メフェニトイン及び CYP2C9 の指標薬物であるトルブタミドの代謝に対し弱い阻害作用を示した (それぞれ IC₅₀: 90 及び 135µM)。

(4) 臨床薬物動態試験

1) 健康女性を対象とした試験

① 国内第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1.1、2: 試験番号 010559、報告書 B866 及び B188)

健康な閉経後日本人女性 (年齢: 53~64 歳) に E2 1.0mg 又は 2.0mg を単独又は LNG 併用 (E2 1.0mg/LNG 40µg 又は E2 1.0mg/LNG 80µg) により単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 1 に示した。E2 単独投与時、E2 は投与後 6~8 時間後に C_{max} に達し、E2 1.0mg 経口投与時の平均 C_{max} は、正常な月経周期を有する閉経前女性の卵胞期又は黄体期の E2 濃度と同程度であった。血漿中 E1 濃度推移は E2 濃度推移と類似していた。E2 の尿中排泄は、そのほとんどが投与後 24 時間以内に完了し、その回収率は総 E2 (未変化体+抱合体) として投与量の 8.3~8.4%であった。

表 1 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (症例数)		C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	AUC (0-48h) (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
E2 1.0mg (10)	E2	37.2 ± 13.0	8.1 ± 6.9	1.01 ± 0.49	23.9 ± 10.7
	E1	193.1 ± 72.0	4.8 ± 2.5	4.22 ± 1.55	17.2 ± 6.8
E2 2.0mg (10)	E2	68.2 ± 35.1	6.3 ± 3.7	1.59 ± 0.53	17.9 ± 4.1
	E1	458.8 ± 199.7	5.2 ± 2.5	8.81 ± 3.52	13.2 ± 5.4

算術平均値±SD

② 国内第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1.3、4: 試験番号 010561、報告書 B868 及び B067)

健康な閉経後日本人女性 (年齢: 51~64 歳) に E2 1.0 又は 2.0mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの C_{max}、t_{max} 及び AUC (0-12h) を表 2 に示した。被験者を 2 群に分け、第 1 投与群の被験者には、E2 1.0mg を 1 日 1 回 28 日間反復投与し、4 週間の休薬期間の後、同じ被験者に E2 2.0mg を 28 日間反復投与した。第 2 投与群の被験者には、E2 1.0mg と LNG 40µg を併用して 28 日間反復投与し、4 週間の休薬期間の後、同じ被験者に、E2 2.0mg と LNG 80µg を併用して 28 日間反復投与した。第 1 投与群において、血漿中 E2 濃度は投与開始後第 17 日目までに定常状態に達したと考えられ、28 日目の消失半減期 (平均値±SD) は、19.3 ± 3.5 時間又は 17.0 ± 3.6 時間、E2 の蓄積係数はそれぞれ、2.2 又は 3.5 であった。血漿中 E1 濃度推移は E2 濃度推移と類似していた。投与第 28 日目投与後 48 時間までに尿中に排泄された総 E2 (未変化体+抱合体) の回収率は投与量の約 10%であった。

表 2 反復経口投与時の薬物動態パラメータ

測定項目	投与量 (症例数)		投与第 1 日目 <初回投与>	投与第 28 日目 <最終投与>
C _{max} [pg/mL]	E2: 1.0mg (9)	E2	33.08 ± 16.33	57.66 ± 17.20
		E1	197.99 ± 57.38	485.60 ± 175.81
	E2: 2.0mg (10)	E2	43.64 ± 13.29	146.18 ± 66.65
		E1	390.81 ± 118.13	1085.89 ± 349.79
t _{max} [h]	E2: 1.0mg (9)	E2	6.22 ± 3.23	4.44 ± 1.94
		E1	6.22 ± 2.73	4.22 ± 1.56
	E2: 2.0mg (10)	E2	6.40 ± 3.50	5.60 ± 3.63
		E1	7.00 ± 2.54	4.60 ± 2.50
AUC(0-12h) [pg·h/mL]	E2: 1.0mg (9)	E2	276.10 ± 99.46	576.50 ± 187.02
		E1	1660 ± 560	4300 ± 1610
	E2: 2.0mg (10)	E2	380.21 ± 121.83	1392.14 ± 690.68
		E1	3470 ± 1020	9180 ± 2920

t_{1/2}を除く各パラメータは投与後 12 時間までの血漿中薬物濃度より算出した
算術平均値±SD

③ 絶対 BA 試験 (5.3.3.1.7 : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 43:966-973,1993)

経口避妊薬により内因性エストロゲン濃度を低下させた若年の欧米人成人女性（年齢：55～68 歳）を対象に、E2 2.0、4.0 又は 8.0mg を単回経口投与、又は E2 0.3mg を単回静脈内投与したとき、経口投与時の絶対 BA（平均値±SD）は 4.0mg 群の結果をもとに算出され、4.9±5.0%であった。静脈内投与時の分布容積（平均値±SD）は 72.8±23.7L であった。抱合化されていない E1 と E2 の血清中での存在比は、静注群では約 1 であり、経口投与群では 8.8～19.8 であった。

2) 患者を対象とした試験

①国内前期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.3 : 試験番号 010646、報告書 B123)

自然閉経後の更年期障害又は両側卵巣摘出による卵巣欠落症状を有する患者（年齢：38～65 歳）を対象とし、E2 の至適用量を探索的に検討した前期第Ⅱ相試験において、E2（0.5、1.0 又は 2.0mg）錠を 1 日 1 回 1 錠、8 週間反復経口投与したときの血清中ホルモン濃度推移を表 3 に示した。

表 3 E2、E1 及び FSH の血清中濃度推移

測定項目	投与群	投与前	4 週後	8 週後
		症例数、平均値±SD (Min-Max)	症例数、平均値±SD (Min-Max)	症例数、平均値±SD (Min-Max)
E2 (pg/mL)	E2 0.5mg	22、3.10±3.75 (0.7-17.2)	22、16.15±13.65 (3.1-53.8)	7、26.86±23.66 (9.5-75.6)
	E2 1.0mg	23、10.47±33.51 (0.5-161.6)	23、41.85±25.87 (1.8-98.0)	10、58.64±12.26 (45.7-86.7)
	E2 2.0mg	24、5.92±14.34 (1.2-72.2)	23、90.00±57.51 (2.2-220.1)	10、87.16±49.00 (26.7-177.3)
E1 (pg/mL)	E2 0.5mg	22、27.75±35.29 (20.0-185.7)	22、98.80±102.59 (20.0-380.1)	22、206.44±183.70 (59.2-584.7)
	E2 1.0mg	23、28.69±35.48 (20.0-188.7)	23、388.74±299.66 (20.0-1229.8)	23、517.08±268.99 (168.6-927.7)
	E2 2.0mg	24、22.93±6.01 (20.0-42.9)	24、746.99±552.19 (20.0-1778.3)	24、633.09±437.33 (81.1-1393.0)

FSH (mIU/mL)	E2 0.5mg	22、85.07±32.69 (36.6—175.9)	22、63.82±21.44 (21.8—126.8)	7、53.29±10.75 (35.8—71.1)
	E2 1.0mg	23、74.70±25.87 (28.0—122.5)	23、45.13±17.06 (9.0—69.4)	11、42.42±12.52 (20.8—59.1)
	E2 2.0mg	24、91.84±35.60 (38.9—223.5)	23、40.49±20.21 (10.5—107.0)	11、35.61±19.04 (10.9—67.1)

Min：最小値、Max：最大値

②国内後期第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1：試験番号 300107、報告書 BC69）

自然閉経後の更年期障害又は両側卵巣摘出による卵巣欠落症状を有する患者（年齢：44～64 歳）を対象とし、E2 の至適用量を探索的に検討した後期第Ⅱ相試験において、E2（0.5 又は 1.0mg）錠及びプラセボ錠を 1 日 1 回 1 錠、8 週間反復経口投与したときの血清中ホルモン濃度を表 4 に示した。本試験では E1 濃度は測定しなかった。

表 4 E2 及び FSH の血清中濃度推移

測定項目	投与群	投与前	最終時点
		症例数、平均値±SD（Min-Max）	症例数、平均値±SD、（Min-Max）
E2（pg/mL）	E2 0.5mg	72、3.10±8.63（0.7—66.0）	72、21.41±25.36（0.7—173.5）
	E2 1.0mg	71、2.25±4.67（0.7—30.9）	71、44.95±45.46（1.1—233.4）
	プラセボ	68、2.32±6.78（0.7—56.2）	67、6.37±28.19（0.7—227.4）
FSH（mIU/mL）	E2 0.5mg	72、78.71±23.40（34.0—144.4）	72、62.33±22.42（12.9—135.7）
	E2 1.0mg	71、79.19±23.17（20.9—147.9）	71、49.76±19.94（4.8—100.6）
	プラセボ	68、78.74±30.09（23.0—293.0）	67、75.48±26.32（6.7—176.0）

③国内後期第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.2：試験番号 300103、報告書 A23185）

閉経後骨粗鬆症患者（年齢：48～73 歳）を対象とした後期第Ⅱ/Ⅲ相試験において、E2 0.5 又は 1.0mg 反復経口投与時の E2、E1 及び E1 の硫酸抱合体の血清中トラフ濃度を表 5 に示した。なお、子宮を有する患者には E2 0.5mg/LNG 40μg 配合剤又は E2 1.0mg/LNG40μg 配合剤を、子宮摘出歴のある被験者には E2 0.5 又は 1.0mg 単剤を投与した。E2 0.5mg 反復経口投与後の血清中トラフ E2 濃度は 22.8pg/mL、E1 濃度は 168pg/mL であった。E2 の血清中濃度について、年齢と投与群を因子とした共分散分析を行ったところ、年齢による差は認められず（p=0.285）、E1 及び E1 の硫酸抱合体においても同様であった。

表5 投与群別、年齢（65歳以上/未満）別のE2、E1及びE1抱合体の血清中トラフ濃度

	投与群							
	E2 0.5mg+LNG 40µg		E2 0.5mg		E2 1.0mg+LNG 40µg		E2 1.0mg	
年齢（歳）	<65	65≤	<65	65≤	<65	65≤	<65	65≤
症例数	9	9	4	-	32	13	7	8
平均年齢(歳) (Min-Max)	57.6 (49-64)	66.9 (65-72)	55.8 (48-62)	-	58.5 (48-64)	67.5 (65-73)	57.7 (54-64)	69.8 (66-72)
E2 [pg/mL]	12.6 (69%)	15.5 (44%)	22.8 (44%)	-	34.7 (56%)	30.4 (75%)	28.7 (45%)	38.3 (42%)
E1 [pg/mL]	12.6 (69%)	15.5 (44%)	168 (40%)	-	34.7 (56%)	30.4 (75%)	28.7 (45%)	38.3 (42%)
E1 抱合体 [pg/mL]	12.6 (69%)	15.5 (44%)	168 (40%)	-	34.7 (56%)	30.4 (75%)	28.7 (45%)	38.3 (42%)

E2の値は幾何平均値、（）内の値は幾何変動係数、年齢は算術平均で示した。

<審査の概略>

(1) 血清中E2濃度について

機構は、本剤及び類薬投与時の血清中E2濃度を示し、本剤におけるE2のBAを、同一投与経路である結合型エストロゲン錠と比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。国内で市販されている既承認類薬（E2貼付剤、CEE経口剤）の臨床試験における血清中E2濃度は以下のとおりである（投与薬：血清中E2濃度（pg/mL）の平均値±SD、出典の順に示した）。本剤0.5mg：26.9±23.7、010646試験、21.4±25.4、300107試験、E2貼付剤C* 4.33mg及び同2.17mg：53.0±37.6及び26.2±19.5、臨床医薬12:4081-96, 1996、CEE錠* 0.625mg：89.8及びE2貼付剤C* 4.33mg：48.9（平均値のみ、E1濃度の交差反応の可能性有と言及）、臨床評価25:23-42, 1997。本剤投与時の血清中E2濃度の平均値は、他剤と比較して低かった。貼付剤では、投与後の血清中E2濃度の推移が経口剤とは異なり、投与後の採血時間も一律でないものの、E2貼付剤C*の低用量製剤（2.17mg）とほぼ同程度の血清中E2濃度であったと考える。本剤を含めいずれの製剤でも閉経前の初期卵胞濃度（20～60pg/mL：J Controlled Release 2:89-97, 1985、臨床検査ガイド509～14頁,第1版,文光堂2001-2）を超えていた。

CEE錠*の有効成分である結合型エストロゲン（CEE）はE2以外に9種の薬理活性を有するエストロゲンを含有しており、それらエストロゲンの複合的作用により有効性を示すと考える。閉経後外国人女性におけるCEE1.25mg単回経口投与時の血漿中E2濃度のC_{max}、AUC（0-72h）、t_{max}及び消失半減期は、それぞれ14.5±10.0pg/mL、0.395±0.319ng・h/mL、13.3±9.3時間及び19.1±9.6時間であり、E1については、それぞれ93.0±43.6pg/mL、1.905±0.905ng・h/mL、9.1±2.9時間及び17.1±5.4時間であった（J Soc Gynecologic Investig 7:175-83, 2000）。本剤2.0mg投与時のE2濃度のC_{max}、AUC（0-48h）、t_{max}及び消失半減期は、それぞれ68.2±35.1pg/mL、1.59±0.53ng・h/mL、6.3±3.7時間及び17.9±4.1時間であり、E1については、それぞれ458.8±199.7pg/mL、8.81±3.52ng・h/mL、5.2±2.5時間及び13.2±5.4時間であった（010559試験）。

本剤は経口投与後速やかに吸収され、12時間後まで一定の血漿中E2濃度を維持したのに対して、CEE経口投与後の吸収はやや遅く、投与14時間後まで一定濃度を維持した。E2の

消失半減期はともに 18～19 時間であり、E1 は E2 と類似の経時変化を示した。CEE 経口投与後の E2 及び E1 の C_{max} 及び AUC は、本剤投与時の約 1/4～1/5 であった。以上の薬物動態情報を踏まえ、経口投与時には、E2 1mg と CEE 0.625mg は、Hot flush に対してほぼ同程度の有効性を示すが、CEE の有効性は複数のエストロゲンの複合的作用によるものであり、一方、本剤の有効性は主として E2 及び E1 によるものと考ええる。

機構は、本剤投与時の血清中 E2 濃度については以下のとおり判断している。提出された臨床薬物動態情報より、申請用量（0.5mg）で得られている血清中 E2 濃度は、国内で唯一の低用量 E2 製剤である E2 貼付剤 C* 2.17mg と同程度であり、閉経前女性の卵胞初期濃度の下限付近であるとの説明は了承する。更年期障害の治療を目的とした臨床評価における血清中 E2 濃度の情報は参考としての位置付けであると考えるが、提出された国内後期第Ⅱ相試験における血清中 E2 濃度は有効性の成績を概ね支持するものであると判断している。

（2）薬物相互作用、特別な集団における薬物動態情報、食事の影響について

機構は、他剤が E2 の薬物動態に及ぼす影響の検討として、薬物相互作用試験を実施しなかった点について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。E2 の主要な代謝経路は、E1 への変換及び E1 の硫酸化抱合であり、薬物相互作用に関する報告の大部分は、CYP3A4 酵素の阻害及び誘導による他剤が E2 の薬物動態に及ぼす影響に関するものである。CYP3A4 の活性を誘導することが知られている薬剤との併用は E2 の薬物動態に影響を及ぼす可能性があり（Eur J Clin Pharmacol 8:301-307, 1975、N Engl J Med 304(13):788-789, 1981）、CYP3A4 酵素を阻害する食物としてグレープフルーツジュースについての報告がある（Maturitas 20:155-163, 1995）。また、CYP3A4 の活性を阻害することが知られている薬剤との併用は E2 の薬物動態に影響を及ぼす可能性があるが、E2 の血中濃度は性周期に依存して大きく変動（約 20～500pg/mL）すること、本剤は E2 を 0.5mg 含有する低用量製剤であることを考慮すると、ある特定の肝薬物代謝酵素を阻害する薬剤が本剤と併用され血清中 E2 濃度（E2 0.5mg を反復投与した時に予測される平均 E2 濃度：約 22pg/mL）が上昇、又はある特定の肝薬物代謝酵素を誘導する薬剤が本剤と併用され血清中 E2 濃度が減少した場合に患者の安全性に関する問題は生じないと考ええる。以上、他剤が E2 の薬物動態に及ぼす影響についての文献での評価、本剤の代謝特性及び安全域並びに海外での過去の E2 製剤の使用経験より、本剤について他剤の併用により重要な安全性上の問題が起こる可能性は低いと考え、相互作用試験を実施しなかった。また、E2 が他剤の薬物動態に及ぼす影響についても、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験より臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと判断している。

機構は、肝障害及び腎障害患者における本剤投与時の薬物動態について示し、これらの患者集団における添付文書での注意喚起の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤投与後、E2 は肝臓で広範囲な代謝を受けることから、肝障害患者では血中 E2 濃度が上昇する可能性があること、肝臓への負担は貼付剤より大きく、肝障害に関連する症状が増悪する可能性は否定できないことから、類薬同様に重篤な肝障害のある患者を禁忌、肝障害のある患者を慎重投与としている。一方、腎障害患者について、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした後期第Ⅱ/Ⅲ相試験（300103 試験）における血清

クレアチニンと定常状態時血清中 E2 トラフ濃度との関係を検討したところ、大部分の患者が血清クレアチニンの基準範囲内に分布しており、本試験において、血清中 E2 トラフ濃度と血清クレアチニン濃度との明らかな関係は認められず、血清クレアチニン濃度が基準値から逸脱した 5 例の患者においても他の患者と同様な血清中 E2 トラフ濃度であった。本剤投与後、E2 はほぼ完全に代謝され、E2 として腎から排泄される割合は小さいことを踏まえると、腎機能のみが低下した患者において臨床上問題が生じる可能性は低く、特段の注意喚起の必要はないと考える。しかし、高血圧、心疾患等の既往歴のある患者では、エストロゲン作用によるナトリウムや体液貯留の可能性がある、これら症状が悪化する恐れがあることから、慎重投与としている。

機構は、食後投与により、空腹時投与と比較して血清中 E2 濃度が低下した理由の説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内における食後投与時には、血清中 E2 濃度は投与 8 時間後まで僅かな低下がみられたものの AUC(0-48h)には空腹時投与時と比較して差が認められなかったが、血清中 E1 濃度は投与 48 時間後まで低下した。海外試験では、食後投与時には投与 12 時間後まで血漿中 E2 濃度に僅かな低下がみられたが、最終採血時点までの E2 の AUC には空腹時投与時と比較して差が認められなかった。食後投与時に認められた投与後数時間にわたる血清中 E2 及び E1 濃度等の低下の原因としては、胃内容排泄速度の遅延により吸収が緩やかとなったため、又は E2 の代謝が食事により変化したためである可能性が考えられる。しかし、E1 のエストロゲン活性は E2 と比較して低く、食事により血清中 E1 濃度が低下したとしても有効成分である E2 の薬物動態には食事の影響が小さかったことから、本剤の有効性及び安全性に関する食事の影響は少ないと考える。

機構は、申請者の説明について以下のとおり考える。本剤の有効成分である E2 は国内外で更年期障害等を適応とする製剤のエストロゲンとして広く用いられ、既に報告されている薬物動態情報も参考に、薬物相互作用に係る検討内容及び特別な集団における注意喚起の内容は妥当であると判断している。また、本剤は、国内では最初の経口 E2 製剤であり、国内試験では、食後投与時に血清中 E2 及び E1 濃度の低下が認められたが、その影響は小さく、本剤の有効性及び安全性に与える食事の影響は小さいとの申請者の説明は妥当であると判断している。

(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>

有効性及び安全性の評価のために提出された資料は下表の通りであった。

表 6 有効性及び安全性に関する臨床データパッケージ

	資料区分	治験番号 (報告書番号)	相	評価項目	健康被験者 または 患者の診断名	用量群	投与期間
国内	評価	010559 (B866)	I	安全性	健康な 閉経後女性	E2 単独群：1.0mg 錠、2.0mg 錠、 プラセボ錠 E2/LNG 併用群：E2 1.0mg 錠 /LNG40μg 錠、E2 2.0mg 錠 /LNG80μg 錠、E2 プラセボ錠 /LNG プラセボ錠	単回投与
		010561 (B868)	I	安全性	健康な 閉経後女性	E2 単独群：1.0mg 錠、2.0mg 錠、 プラセボ錠 E2/LNG 併用群：E2 1.0mg 錠 /LNG40μg 錠、E2 2.0mg 錠 /LNG80μg 錠、E2 プラセボ錠 /LNG プラセボ錠	28 日間 反復投与
		300107 (BC69)	後期 II	有効性 安全性	更年期障害又は卵 巣欠落症状を有す る患者	E2 0.5mg、1.0mg、プラセボ錠	8 週間
		300103 (A23185)	後期 II/III	安全性	自然閉経又は 両側卵巣摘出に伴 う骨粗鬆症患者	子宮を有さない被験者：E2 0.5mg、1.0mg、プラセボ錠 子宮を有する被験者：E2 0.5mg/LNG40μg、E2 1.0mg/LNG40μg、プラセボ錠 (プラセボ投与例は53週以降E2 1.0mg 又は E2 1.0mg/LNG40μg を 投与)	104 週間
		010646 (B123)	前期 II (step1)	有効性 (安全性は 参考資料)	更年期障害又は卵 巣欠落症状を有す る患者	E2 0.5mg、1.0mg、2.0mg 子宮を有する被験者には LNG40μg を周期的に併用	8 週間
	参考	010560 (B867)	I	安全性	健康閉経後女性	E2 2.0mg錠及びLNG80μg錠	単回投与
		305044 (A06581)	I	安全性	健康閉経後日本人 及び白人女性	E2 1.0mg/LNG40μg 配合錠 単回投与及び 28 日間反復投与	
		010730 (A02614)	前期 II (step2)	有効性 安全性	更年期障害又は卵 巣欠落症状を有す る患者	E2 1.0mg LNG10μg、20μg、40μg をそれぞ れ持続的に併用	24 週間
		010731 (A02103)	前期 II (step2)	有効性 安全性	更年期障害又は卵 巣欠落症状を有す る患者	E2 1.0mg LNG20μg、40μg、80μg をそれぞ れ周期的に併用	16 週間
		010568 (B006)	前期 II (step1)	安全性	女性の退行期骨粗 鬆症患者又は卵巣 機能欠落に伴う骨 量減少例	E2 0.5mg、1.0mg、2.0mg、プラセ ボ錠 子宮を有する被験者には LNG40μg を周期的に併用	24 週間
海外	参考	97216 (A00403)	II	有効性 安全性	更年期障害を有す る閉経後女性患者	E2 1.0mg/LNG40μg 配合錠	52 週間
		97216 (A06276)	II	有効性 安全性	更年期障害を有す る閉経後女性患者 で、試験 97216 を完了し、1 年間延長投 与の希望者	E2 1.0mg/LNG40μg 配合錠	52 週間

		98065 (A00404)	Ⅲ	有効性 安全性	更年期障害を有する 閉経後女性患者	E2 1.0mg/LNG40μg 配合錠 又は ██████████ (CEE 0.625mg/MPA2.5mg 配合錠)	52 週間
--	--	-------------------	---	------------	----------------------	---	-------

E2：エストラジオール、LNG：レボノルゲストレル、MPA：酢酸メドロキシプロゲステロン

評価資料として提出された試験の概略は次の通りである。

<国内試験>

(1) 第Ⅰ相単回投与試験（添付資料番号 5.3.3.1.1、試験番号 010559、治験期間 19██年██月～██月、評価資料、公表論文なし）

健康な閉経後女性（年齢：53～64 歳）を対象として E2、E2 及び LNG を単回経口投与した際の安全性並びに薬物動態について検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が、国内単一施設にて実施された。E2 錠単剤（1.0mg、2.0mg）投与群と、E2 錠及び LNG 錠併用（E2 1.0mg/LNG40μg、E2 2.0mg/LNG80μg）投与群が設定され、それぞれ空腹時に 1 日 1 回単回投与された。各投与群の被験者数はそれぞれ 12 例であり、うち 2 例はプラセボ錠を服用することとされた。各投与群の同一被験者に対し、それぞれ低用量から高用量の順に被験者の安全性を確認しながら投与することとされ、少なくとも 1 週間の休薬期間を設けられた。各投与群の低用量で実薬を服用した被験者は高用量でも実薬を服用することとされた。

治験期間中に有害事象及び副作用は認められなかった。

(2) 第Ⅰ相反復投与試験（添付資料番号 5.3.3.1.3、試験番号 010561、治験期間 19██年██月、評価資料、公表論文なし）

健康な閉経後女性（年齢：51～64 歳）を対象として、E2、E2 及び LNG を反復経口投与した時の安全性及び薬物動態について検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が、国内単一施設にて実施された。E2 錠単剤（1.0mg 及び 2.0mg）投与群と E2 錠及び LNG 錠併用（E2 1.0mg/LNG40μg 及び E2 2.0mg/LNG80μg）投与群とが設定され、同一被験者に対してそれぞれ低用量から高用量の順に、少なくとも 4 週間以上の休薬期間を設け、1 日 1 回一定時刻（午前 9 時）に 28 日間連日経口投与することとされた。各投与群の被験者数はそれぞれ 12 例であり、このうち 2 例はプラセボ錠を服用することとされた。E2 単剤群の 1 例が 1.0mg 投与の 1 日目のみの服用で脱落したため、2.0mg 投与時に 1 例追加され、全 25 例に治験薬が投与された。

安全性について、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象のうち自覚症状としては下腹部膨満感、乳頭痛、帯下、腰痛、下肢浮腫、下肢倦怠感が認められたが、いずれも軽度であった。また、性器出血の消退出血が E2 単剤投与群で 4 例に、E2/LNG 併用投与群で 13 例に認められ、不正出血が E2/LNG 併用投与群で 3 例に認められたが、いずれも処置の必要はなく速やかに消失した。子宮内膜細胞診で異常は認められなかった。その他、理学検査、臨床検査には異常は認められなかった。

(3) 後期第Ⅱ相試験(添付資料番号 5.3.5.1.1、試験番号 300107、治験期間 20 年 月～20 年 月、評価資料、公表論文なし)

自然閉経後の更年期障害及び両側卵巣摘出による卵巣欠落症状を有する患者（年齢：44～64 歳）を対象として、Hot flush 回数の減少に対する E2 の至適用量を検討することを目的とした多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が、国内 24 施設にて実施された。主要な選択基準は、更年期障害及び卵巣欠落症状と診断された患者のうち、投与開始前 7 日間で Hot flush を 1 日平均 3 回以上有し、症状の程度が中等度以上の患者で、次の①～④のいずれかを満たす患者（①最終月経後 1 年以上経過している者、②最終月経後 6 ヶ月以上 1 年未満の患者で、仮登録時（来院 1）に測定した血清中 E2 濃度が 20pg/mL（RIA 法）以下かつ FSH 濃度が 30mIU/mL（RIA 法）以上の患者③両側卵巣摘出後 1 ヶ月以上経過している患者、④閉経前の子宮摘出により最終月経日不明の場合は仮登録時の血清中 E2 濃度が 20pg/mL（RIA 法）以下かつ FSH 濃度が 30mIU/mL（RIA 法）以上の患者）等と設定された。プラセボ群、E2 0.5mg 群及び E2 1.0mg 群が設定され、それぞれプラセボ錠、E2 0.5mg 錠及び E2 1.0mg 錠が 1 日 1 回 1 錠、8 週間（28 日間を 1 周期として 2 周期）連日経口投与された。211 例が登録され、プラセボ群、E2 0.5mg 群及び E2 1.0mg 群にそれぞれ 68 例、72 例及び 71 例が割り付けられた。これら全例に治験薬の投与が行われ、安全性解析対象及び有効性の主要な解析対象集団である FAS（Full Analysis Set）と定義された。有効性の主要評価項目は最終評価時（8 週間又は中止時）の Hot flush 回数の減少率（減少率（％）＝（評価時回数－投与前回数）×100／投与前回数）と設定され、各評価時の Hot flush 回数は各来院時前日までの 7 日間における 1 日の発現回数の平均値を用いて集計された。副次評価項目は Hot flush の程度、発汗及び不眠の程度、陰乾燥感の有無とされた。

FAS における Hot flush の回数減少率の推移は下表の通りであり、有効性の主要評価項目とされた最終評価時（8 週間又は中止時）の成績では、プラセボ投与群と各実薬群の間に有意差が認められた（いずれも $p<0.001$ 、t 検定）が、E2 0.5mg 群と E2 1.0mg 群との間に有意差は認められなかった。

表 7 Hot flush の回数減少率の推移

時期	投与群	被験者数	Hot flush の回数減少率（％）		検定結果
			平均値	SD	
4 週後	プラセボ	65	-48.13	32.65	プラセボ vs E2 1.0mg ¹⁾ : $p=0.001^*$ プラセボ vs E2 0.5mg ²⁾ : $p=0.013^*$ E2 0.5mg vs E2 1.0mg ²⁾ : $p=0.317$
	E2 0.5mg	71	-62.28	32.00	
	E2 1.0mg	71	-67.83	34.24	
8 週後	プラセボ	64	-61.32	31.94	プラセボ vs E2 1.0mg ¹⁾ : $p<0.001^*$ プラセボ vs E2 0.5mg ²⁾ : $p<0.001^*$ E2 0.5mg vs E2 1.0mg ²⁾ : $p=0.801$
	E2 0.5mg	70	-81.19	24.72	
	E2 1.0mg	70	-82.36	25.47	
最終	プラセボ	68	-57.89	34.15	プラセボ vs E2 1.0mg ¹⁾ : $p<0.001^*$ プラセボ vs E2 0.5mg ²⁾ : $p<0.001^*$ E2 0.5mg vs E2 1.0mg ²⁾ : $p=0.555$
	E2 0.5mg	72	-79.58	28.29	
	E2 1.0mg	71	-82.49	25.31	

1) プラセボ vs E2 1.0mg : t 検定、本検定結果が有意であった時のみ 2) へ進むこととされた

2) プラセボ vs E2 0.5mg、E2 0.5mg vs E2 1.0mg : Holm の方法により調整した t 検定 ($\alpha_1=0.025$ 、 $\alpha_2=0.05$) 検定結果に有意差が認められた場合、*を付した

また、FAS における有効性の副次評価項目の主な結果は下表の通りであった。

表 8 副次評価項目の主な結果

評価項目	時期	程度	プラセボ群	E2 0.5mg 群	E2 1.0mg 群	検定結果
			例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
Hot flush 程度	ベースライン	なし	0/68 (0.0)	0/72 (0.0)	0/71 (0.0)	プラセボ vs 1.0mg ¹⁾ :p=0.438 0.5mg vs 1.0mg: — プラセボ vs 0.5mg: —
		軽度	0/68 (0.0)	0/72 (0.0)	0/71 (0.0)	
		中等度	54/68 (79.4)	56/72 (77.8)	60/71 (84.5)	
		高度	14/68 (20.6)	16/72 (22.2)	11/71 (15.5)	
	4 週	なし	3/65 (4.6)	8/71 (11.3)	15/71 (21.1)	プラセボ vs 1.0mg ¹⁾ :p=0.003* プラセボ vs 0.5mg ²⁾ :p=0.079 0.5mg vs 1.0mg: —
		軽度	39/65 (60.0)	46/71 (64.8)	42/71 (59.2)	
		中等度	20/65 (30.8)	15/71 (21.1)	12/71 (16.9)	
		高度	3/65 (4.6)	2/71 (2.8)	2/71 (2.8)	
	8 週	なし	8/64 (12.5)	20/70 (28.6)	29/70 (41.4)	プラセボ vs 1.0mg ¹⁾ :p<0.001* プラセボ vs 0.5mg ²⁾ :p=0.007* 0.5mg vs 1.0mg ²⁾ :p=0.066
		軽度	41/64 (64.1)	42/70 (60.0)	37/70 (52.9)	
		中等度	13/64 (20.3)	8/70 (11.4)	4/70 (5.7)	
		高度	2/64 (3.1)	0/70 (0.0)	0/70 (0.0)	
	最終評価時	なし	8/68 (11.8)	21/72 (29.2)	29/71 (40.8)	プラセボ vs 1.0mg ¹⁾ :p<0.001* プラセボ vs 0.5mg ²⁾ :p=0.001* 0.5mg vs 1.0mg ²⁾ :p=0.072
		軽度	41/68 (60.3)	42/72 (58.3)	38/71 (53.5)	
		中等度	14/68 (20.6)	9/72 (12.5)	4/71 (5.6)	
		高度	5/68 (7.4)	0/72 (0.0)	0/71 (0.0)	
発汗 程度	ベースライン	なし	5/68 (7.4)	4/72 (5.6)	5/71 (7.0)	プラセボ vs 1.0mg ¹⁾ :p=0.668 0.5mg vs 1.0mg: — プラセボ vs 0.5mg: —
		軽度	15/68 (22.1)	12/72 (16.7)	15/71 (21.1)	
		中等度	32/68 (47.1)	38/72 (52.8)	39/71 (54.9)	
		高度	16/68 (23.5)	18/72 (25.0)	12/71 (16.9)	
	4 週	なし	20/65 (30.8)	26/71 (36.6)	35/71 (49.3)	プラセボ vs 1.0mg ¹⁾ :p=0.008* 0.5mg vs 1.0mg ²⁾ :p=0.051 プラセボ vs 0.5mg: —
		軽度	26/65 (40.0)	26/71 (36.6)	27/71 (38.0)	
		中等度	14/65 (21.5)	16/71 (22.5)	6/71 (8.5)	
		高度	5/65 (7.7)	3/71 (4.2)	3/71 (4.2)	
	8 週	なし	25/64 (39.1)	44/70 (62.9)	49/70 (70.0)	プラセボ vs 1.0mg ¹⁾ :p<0.001* プラセボ vs 0.5mg ²⁾ :p=0.002* 0.5mg vs 1.0mg ²⁾ :p=0.258
		軽度	25/64 (39.1)	19/70 (27.1)	19/70 (27.1)	
		中等度	12/64 (18.8)	6/70 (8.6)	2/70 (2.9)	
		高度	2/64 (3.1)	1/70 (1.4)	0/70 (0.0)	
	最終評価時	なし	25/68 (36.8)	44/72 (61.1)	50/71 (70.4)	プラセボ vs 1.0mg ¹⁾ :p<0.001* プラセボ vs 0.5mg ²⁾ :p=0.001* 0.5mg vs 1.0mg ²⁾ :p=0.152
		軽度	25/68 (36.8)	20/72 (27.8)	19/71 (26.8)	
		中等度	13/68 (19.1)	6/72 (8.3)	2/71 (2.8)	
		高度	5/68 (7.4)	2/72 (2.8)	0/71 (0.0)	
膣 乾燥感	ベースライン	なし	47/68 (69.1)	51/72 (70.8)	47/71 (66.2)	プラセボ vs 1.0mg ¹⁾ :p=0.721 0.5mg vs 1.0mg: — プラセボ vs 0.5mg: —
		あり	21/68 (30.9)	21/72 (29.2)	24/71 (33.8)	
	4 週	なし	52/65 (80.0)	64/71 (90.1)	61/71 (85.9)	プラセボ vs 1.0mg ¹⁾ :p=0.372 プラセボ vs 0.5mg: — 0.5mg vs 1.0mg: —
		あり	13/65 (20.0)	7/71 (9.9)	10/71 (14.1)	
	8 週	なし	51/64 (79.7)	67/70 (95.7)	65/70 (92.9)	プラセボ vs 1.0mg ¹⁾ :p=0.040* プラセボ vs 0.5mg ²⁾ :p=0.006* 0.5mg vs 1.0mg ²⁾ :p=0.718
		あり	13/64 (20.3)	3/70 (4.3)	5/70 (7.1)	
	最終評価時	なし	54/68 (79.4)	69/72 (95.8)	66/71 (93.0)	プラセボ vs 1.0mg ¹⁾ :p=0.026* プラセボ vs 0.5mg ²⁾ :p=0.004* 0.5mg vs 1.0mg ²⁾ :p=0.494
		あり	14/68 (20.6)	3/72 (4.2)	5/71 (7.0)	

1) プラセボ vs E2 1.0mg : Wilcoxon 検定、本検定結果が有意であった時のみ 2) へ進むこととされた

2) プラセボ vs E2 0.5mg、E2 0.5mg vs E2 1.0mg: Holm の方法により調整した Wilcoxon 検定 ($\alpha_1=0.025$ 、 $\alpha_2=0.05$) 検定結果に有意差が認められた場合、*を付した

安全性について、有害事象は、プラセボ群で 34/68 例 (50.0%)、E2 0.5mg 群で 34/72 例 (47.2%)、E2 1.0mg 群で 40/71 例 (56.3%) 認められた。副作用はプラセボ群で 15/68 例 (22.1%)、E2 0.5mg 群で 18/72 例 (25.0%)、E2 1.0mg 群で 26/71 例 (36.6%) 認められた。主な有害事象 (いずれかの群の発現率が 5%以上) は、プラセボ群、E2 0.5mg 群及び E2 1.0mg 群 (以下、同順) のそれぞれにおいて、腹部膨満 2/68 例 (2.9%)、5/72 例 (6.9%) 及び 2/71 例 (2.8%)、下腹部痛 1/68 例 (1.5%)、2/72 例 (2.8%) 及び 5/71 例 (7.0%)、咽頭痛 NOS 1/68 例 (1.5%)、4/72 例 (5.6%) 及び 2/71 例 (2.8%)、乳房うっ滞 4/68 例 (5.9%)、3/72 例 (4.2%) 及び 6/71 例 (8.5%)、子宮出血 2/68 例 (2.9%)、2/72 例 (2.8%) 及び 4/71 例 (5.6%)、性器分泌物 3/68 例 (4.4%)、12/72 例 (16.7%) 及び 12/71 例 (16.9%) であった。主な副作用 (いずれかの群の発現率が 5%以上) は、各群それぞれ腹部膨満 2/68 例 (2.9%)、5/72 例 (6.9%) 及び 2/71 例 (2.8%)、下腹部痛 0/68 例 (0.0%)、2/72 例 (2.8%) 及び 4/71 例 (5.6%)、乳房うっ滞 4/68 例 (5.9%)、3/72 例 (4.2%) 及び 6/71 例 (8.5%)、子宮出血 2/68 例 (2.9%)、2/72 例 (2.8%) 及び 4/71 例 (5.6%)、性器分泌物 3/68 例 (4.4%)、12/72 例 (16.7%) 及び 12/71 例 (16.9%) であった。有害事象によって治験薬の投与を中止した例はなかった。死亡例はなかった。重篤な有害事象として、子宮内膜腺癌 1 件 (E2 0.5mg 群) と胸椎黄色靱帯骨化症 1 件 (E2 1.0mg 群) の合計 2 件が報告され、いずれも治験薬との関連性はなしと判定された。

(4) 後期第Ⅱ/Ⅲ相試験 (添付資料番号 5.3.5.1.2、試験番号 300103、治験期間 20 年 月 ~20 年 月、評価資料、公表論文なし)

自然閉経後又は両側卵巣摘出に伴う骨粗鬆症患者 (年齢: 48~73 歳) に対する E2 の至適用量を検討することを目的として、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が、E2/LNG 配合剤又は E2 単剤を用いて、国内 24 施設にて実施された。主な選択基準は、自然閉経後又は両側卵巣摘出後 1 年以上経過している患者で、WHO ガイドライン (1998 年) の骨粗鬆症診断基準で腰椎 (L_{2-4}) 骨塩量が若年成人平均値の -2.5SD 以下の患者等と設定された。E2 用量別に 3 群 (プラセボ群、E2 用量 0.5mg 群、E2 用量 1.0mg 群) が設定され、実薬群では子宮を有する患者にはそれぞれ E2 0.5mg/LNG40 μ g 配合剤、E2 1.0mg/LNG40 μ g 配合剤を、子宮摘出歴のある被験者には E2 0.5mg 単剤及び 1.0mg 単剤を、それぞれ 1 日 1 回 1 錠経口投与することとされた。投与期間は 104 週と設定されたが、プラセボ群に対しては、プラセボ錠を 52 週間投与後に、子宮を有する患者には E2 1.0mg/LNG40 μ g 配合剤、子宮摘出患者には E2 1.0mg 単剤が 1 日 1 回 1 錠 52 週間投与された (以下、プラセボ (E2/LNG) 群、プラセボ (E2) 群とする)。すべての被験者に基礎治療としてカルシチュウ[®]D3 (カルシウム 500mg/日及びビタミン D3 200IU/日) が 1 日 1 回 1 錠経口投与された。310 例が登録され、プラセボ群、E2 用量 0.5mg 群、E2 用量 1.0mg 群にそれぞれ 80 例、73 例、157 例が割り付けられた。そのうち、プラセボ群の 1 例を除く 309 例に少なくとも 1 回以上治験薬が投与され、これら 309 例が安全性評価対象例とされた。

安全性について、52 週後までに 309 例中 249 例 (80.6%) に計 796 件、104 週後までに 309

例中 276 例 (89.3%) に計 1332 件の有害事象が認められた。また、52 週後までに 164/309 例 (53.1%)、104 週後までに 203/309 例 (65.7%) の副作用が認められた。E2 用量群別の有害事象及び副作用の発現率は下表の通りであった。

表 9 有害事象及び副作用発現率 (E2 用量群別)

		プラセボ群 ¹⁾	E2 用量 0.5mg 群 ²⁾	E2 用量 1.0mg 群 ³⁾
有害事象	投与 52 週まで	63/79 例 (79.7%)	55/73 例 (75.3%)	131/157 例 (83.4%)
	投与 104 週まで	70/79 例 (88.6%)	63/73 例 (86.3%)	143/157 例 (91.1%)
副作用	投与 52 週まで	29/79 例 (36.7%)	35/73 例 (47.9%)	100/157 例 (63.7%)
	投与 104 週まで	50/79 例 (63.3%)	40/73 例 (54.8%)	113/157 例 (72.0%)

1) プラセボ群は 52 週以降 E2 用量 1.0mg 群と同様の投薬を受けた。

2) E2 0.5mg 群及び E2 0.5mg/LNG 40µg 群を統合した結果

3) E2 1.0mg 群及び E2 1.0mg/LNG 40µg 群を統合した結果

なお、投与群毎の投与 52 週までの有害事象発現例数は、プラセボ (E2) 群 16/20 例 (80.0%)、プラセボ (E2/LNG) 群 79.7% (47/59 例)、E2 0.5mg 群 81.3% (13/16 例)、E2 0.5mg/LNG40µg 群 42/57 例 (73.7%)、E2 1.0mg 群 29/40 例 (72.5%) 及び E2 1.0mg/LNG40µg 群 102/117 例 (87.2%) であった。また、投与群毎の投与 52 週までの副作用発現率は、プラセボ (E2) 群 6/20 例 (30.0%)、プラセボ (E2/LNG) 群 23/59 例 (39.0%) E2 0.5mg 群 8/16 例 (50.0%)、E2 0.5mg/LNG40µg 群 27/57 例 (47.4%)、E2 1.0mg 群 22/40 例 (55.0%) 及び E2 1.0mg/LNG40µg 群 78/117 例 (66.7%) であった。

E2 用量群別の投与 52 週後までの主な有害事象及び副作用の発現率 (いずれかの群で 5% 以上) は下表の通りであった。

表 10 主な副作用の内訳 (E2 用量群別、投与 52 週後まで)

	プラセボ群		E2 用量 0.5mg 群 ¹⁾		E2 用量 1.0mg 群 ²⁾	
	例数 : 79		例数 : 73		例数 : 157	
	n	%	n	%	n	%
全ての副作用	29	36.7	35	47.9	100	63.7
乳房痛	6	7.6	3	4.1	21	13.4
乳頭痛	2	2.5	2	2.7	14	8.9
子宮出血	0	0.0	0	0.0	8	5.1
乳房不快感	7	8.9	9	12.3	35	22.3
性器分泌物	2	2.5	8	11.0	18	11.5
性器出血	2	2.5	1	1.4	12	7.6

1) E2 0.5mg 群及び E2 0.5mg/LNG 40µg 群を統合した結果

2) E2 1.0mg 群及び E2 1.0mg/LNG 40µg 群を統合した結果

n : 副作用発現例数

治験期間中に死亡例はなかった。治験期間中、19/309 例 (6.1%) に 22 件の重篤な有害事象が発現した。このうち関連性が否定できない重篤な有害事象は 4 例であり、内訳は E2 1.0mg/LNG40µg 群の閉塞性動脈硬化症 1 例 (多分関連あり)、E2 1.0mg 群の胃癌 1 例 (関連ないらしい) 及び胆嚢炎 1 例 (関連ないらしい)、プラセボ群の肝機能異常 1 例 (関連ないらしい) であった。有害事象により治験を中止した 39/309 例 (12.6%) のうち、投与 52 週ま

でに治験薬の投与中止に至ったのはプラセボ群 2/79 例 (2.5%)、E2 用量 0.5mg 群 5/73 例 (6.8%)、E2 用量 1.0mg 群 17/157 例 (10.8%) であり、治験中止に至った有害事象のうち頻度の高かったものは子宮出血 (プラセボ群 0 例、E2 用量 0.5mg 群 0 例、E2 用量 1.0mg 群 5 例) 及び性器出血 (プラセボ群 0 例、E2 用量 0.5mg 群 1 例、E2 用量 1.0mg 群 5 例) であった。治験期間中、E2/LNG 配合剤の投与を受けた被験者に子宮内膜癌又は子宮内膜過形成は報告されず、子宮内膜厚について臨床的に意義のある変動は認められなかった。

(5) 前期第Ⅱ相試験 (step1) (添付資料番号 5.3.5.1.3、試験番号 010646、治験期間 19■■年■■月～19■■年■■月、評価資料、公表論文なし)

自然閉経後の更年期障害及び両側卵巣摘出による卵巣欠落症状患者 (年齢：38～65 歳) を対象として、本剤の有効性及び安全性について E2 用量を探索的に検討することを目的として、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 33 施設にて実施された。主な選択基準として最終月経後 1 年以上又は両側卵巣摘出後 3 ヶ月以上の患者で、Hot flush、発汗、陰萎縮症状のうち少なくとも一つ以上の中等度以上の症状を有する患者等と設定された。E2 用量 0.5mg 群、E2 用量 1.0mg 群及び E2 用量 2.0mg 群が設定され、それぞれ E2 0.5mg 錠、1.0mg 錠及び 2.0mg 錠を 1 日 1 回 1 錠、28 日を 1 周期として連続 2 周期 (8 週間) 経口投与することとされた。子宮を有する患者は、各周期の 17 日目から 28 日目までの 12 日間 LNG 錠 (LNG40µg) を 1 日 1 回 1 錠同時に経口投与することとされた。88 例 (E2 用量 0.5mg 群 31 例、E2 用量 1.0mg 群 28 例及び E2 用量 2.0mg 群 29 例) が登録され、そのうち選択基準違反又は除外基準抵触の被験者、治療方法の不遵守があった被験者、服薬が 1 周期未満であり早期中止した被験者等が除外症例として扱われた結果、解析対象例は 78 例 (E2 用量 0.5mg 群 25 例、E2 用量 1.0mg 群 26 例及び E2 用量 2.0mg 群 27 例)、うち概括安全度対象被験者数は 77 例 (E2 用量 0.5mg 群 25 例、E2 用量 1.0mg 群 25 例及び E2 用量 2.0mg 群 27 例)、全般改善度対象被験者数は 72 例 (E2 用量 0.5mg 群 23 例、E2 用量 1.0mg 群 24 例及び E2 用量 2.0mg 群 25 例) であった。有効性の主要評価項目は全般改善度であり、Hot flush、発汗、陰萎縮症状に対する効果を主に、その他の症状に対する効果も考慮し、投与第 8 週あるいは投与中止時に 6 段階 (著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、評価対象外又は判定不能) で判定することとされた。

全般改善度では、有効率 (全般改善度対象被験者に占める「中等度改善」以上の割合) が E2 用量 0.5mg 群 82.6% (19/23 例)、E2 用量 1.0mg 群 91.7% (22/24 例)、E2 用量 2.0mg 群 96.0% (24/25 例) であった。投与第 8 週あるいは投与中止時における Hot flush の回数減少率 (減少率 (%) = (評価時回数 - 投与前回数) × 100 / 投与前回数) の平均値 ± SD は、E2 用量 0.5mg 群 -86.01 ± 32.00%、E2 用量 1.0mg 群 -87.99 ± 24.37%、及び E2 用量 2.0mg 群 -91.86 ± 15.84% であった。

LNG40µg を併用し 28 日間以上服薬した被験者のうち、E2 用量 0.5mg 群 78.6% (11/14 例)、E2 用量 1.0mg 群 86.7% (13/15 例) 及び E2 用量 2.0mg 群 85.7% (12/14 例) の計 83.7% (36/43 例) に消退出血が認められた。投与後の子宮内膜、子宮頸部 (腔部) 細胞診で「問題あり」と判断された被験者は 3 例 (E2 用量 1.0mg 群 2 例、E2 用量 2.0mg 群 1 例) であり、1 例 (E2 用量 1.0mg 群) は投与前より疑陽性と判定されていた。他の 2 例は追跡調査で問題なしと判

定された。

<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口剤である。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あるいは卵巣摘出に伴うエストロゲン欠乏による身体症状であり、ホルモン補充療法（HRT）はこれらの症状に対しエストロゲンを投与することによって症状の緩和を図る治療である。現在国内において結合型エストロゲン（CEE）を有効成分とする経口剤、E2 の貼付剤及びゲル剤等が用いられている。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、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）試験が、浸潤性乳癌の罹患が試験中止の基準を超えたため中止されて以降、HRT のリスクとベネフィットのバランスを慎重に検討した上で投与すべきであるとの議論が国内外でなされ、関連学会等から必要最小量を必要最短期間で投与すべきであるとする見解が提言されている。

機構は、本剤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するものであり、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、投与期間の検討等も既存のエストロゲン製剤と同様に行うべきと考え、本剤の審査を行うこととした。

機構は、HRT における本剤の有用性及び位置付けについて説明を求めたところ、申請者は次のように回答した。

HRT が更年期障害の治療の第一選択であることは2002年のWHI研究公表以降も同様である。WHI研究報告を受け、国内外の更年期医学専門家は、更年期障害に対してHRTあるいはエストロゲン補充療法（ERT）を施行する場合、治療の目的に応じて可能な限り低用量で短期間にとどめるよう推奨している（日本更年期医学会雑誌:120-123, 2004、Climacteric:7:333-337, 2004、Menopause:11:589-600, 2004）。海外ではCEE 0.45mg、0.3mgの経口製剤や、E2 0.5mgの経口製剤など、WHI研究公表以前に一般的に使用されていた用量（CEE0.625mgあるいはE2 1mg）に比べ、より低用量のエストロゲン製剤が開発され、患者の症状に応じて製剤を選択することが可能となっている。一方、国内では、E2含有製剤として貼付剤が承認されているものの経口製剤はない。国内では、低用量のエストロゲン製剤としては経皮吸収型E2製剤 E2貼付剤C*（4.33mg）の半量製剤（2.17mg）が市販されているのみであり、診療実態として、経口製剤としては CEE錠*（CEE 0.625mg）の半量投与や隔日投与などが代替的に行われている。

本剤の有効成分である E2 は国内外で更年期障害及び閉経後骨粗鬆症を適応とする HRT 製剤のエストロゲンとして広く用いられており、本剤は国内最初の E2 経口剤である。本剤 E2 0.5mg を経口投与後の血中 E2 濃度は約 20pg/mL であり、E2貼付剤C* 4.33mg の低用量製剤である E2貼付剤C* 2.17mg 投与後の血中 E2 濃度（約 26pg/mL）（臨床評価 25:23-42, 1997）

と近似し、本剤が既承認類薬に対し低用量製剤と位置付けられる。本剤の Hot flush 回数減少効果については、既承認類薬と同様に 4 週間後には有意な減少を示す一方、Hot flush 及び発汗の程度において改善効果を得るのには 4 週を超える投与が必要であることから、症状の程度の改善を含む臨床的に意義のある効果の発現は既承認類薬（ E2貼付剤C* 4.33mg、

CEE錠* 0.625mg）より若干遅い可能性が示唆されるものの、投与 8 週間以内には類薬と同程度の効果に達すると期待できる。したがって、本剤は有効性の観点からも既承認類薬に対し低用量製剤と位置付けられると考える。副作用の発現頻度の既承認類薬との直接比較はできないものの、本剤投与後に認められた副作用の種類は既承認類薬と類似している。本剤の後期第Ⅱ相試験（300107 試験）成績より、副作用は用量に依存して増加する傾向が認められることから、本剤の忍容性は既承認類薬の通常用量製剤より良好であることが期待される。経皮吸収型 E2 製剤として唯一承認されている低用量 E2 製剤は、ときに皮膚刺激性や、剥がれ落ちが問題となることや、貼付剤の使用を好まない患者もいることから、低用量化した経口製剤を新たに提供することによって更年期障害及び卵巣欠落症状に対する治療の選択肢が増え、患者一人一人の必要に応じた治療法の選択を可能にするものと考ええる。

機構は、低用量の経口製剤が国内臨床現場に提供されることによって治療の選択肢が増えるとの説明は了承する。しかし、申請資料における「本剤使用中のE2への曝露量が既存E2製剤より低いことより推測するならば、本剤投与中に発症する可能性のある疾患のリスクは、既存のエストロゲン製剤に比べて低いと期待できる。」との説明は、臨床試験や疫学調査等の結果に基づかない申請者の考察であり、科学的な根拠とするには脆弱であるにもかかわらず、本剤による安全性面のリスクが過小評価されうるような情報となる恐れがあり、エストロゲン製剤は最小用量での投与が望ましいとされている状況において、適切ではないと考える。

機構は、エストロゲン製剤として国内で唯一の低用量製剤（ E2貼付剤C* 2.17mg）は、用法・用量上は減量時に投与される製剤であること等を踏まえ、申請者が低用量製剤であると位置付けている本剤が国内臨床現場でどのように用いられると想定しているのか説明するよう求め、申請者は次のように回答した。

E2貼付剤C* 2.17mg は 2000 年に国内で承認されたものであり、当該用法・用量は、推奨用量から治療を開始し、患者の症状に合わせて適宜減量するという当時の考え方を反映したものとする。WHI 研究の結果が 2002 年に報告された後、欧米規制当局及び国内外の更年期医学会は、HRT 施行について治療目的に合わせて必要最小量を用いることを推奨している。また、HRT 製剤に対する標準的ラベリングのガイダンスにおいて、FDA は複数の用量が認可されている製剤に対して「patient should be started at the lowest dose」を記載するよう指導しており（Guidance for Industry for Noncontraceptive Estrogen Drug Products for the Treatment of Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms-Recommended Prescribing information for Health Care Providers and Patient Labeling (Draft Guidance, Nov/2005)）、EMA も同様に「For initiation and continuation of treatment of postmenopausal symptoms, the lowest effective for the shortest duration should be used」の記載を推奨している（Core SPC for hormone replacement therapy (Reversion 2, dated February 2004) http://www.medagencies.org/mrfg/docs/harmon/final_core_spc_04.pdf）。以上のような現況を踏まえ、本剤は市販後の臨床現場におい

て、本剤で治療を開始した後に個々の患者の症状に合わせて必要に応じて他の製剤に変更する、他の製剤で治療した後に個々の患者の症状に合わせて（例えば、貼付剤の皮膚刺激性などによる低用量の経口剤への希望等）必要に応じて本剤へ変更する、といった処方となされるものと想定される。市販後の臨床使用においては、本剤の効果発現の評価には8週間程度の投与期間を要すること、エストロゲン用量が低い製剤では他の高用量製剤よりも忍容性がより良好であると期待されることが患者に対して説明され、患者が理解した上で、投与開始されることが望まれる。

機構は、日本人における本剤と既存のエストロゲン製剤との比較成績は示されていないことから、他のエストロゲン製剤との位置付けについては十分な情報が得られているとは言えず、血中 E2 濃度に基づく他のエストロゲン製剤との有効性の比較及び用量反応関係に関する考察は適切とはいえないと判断している。したがって、本剤が現在承認され市販されている CEE 0.625mg 経口剤等と比較して低用量製剤であるとの根拠は必ずしも十分ではなく、また、既存薬と比較して安全性面でのメリットが得られるかを示す具体的なデータはない。一方で、本剤の有効成分は E2 であり既存の E2 貼付剤と同様の有効性が期待されること、初回通過効果が大きく広範囲に代謝を受け、バイオアベイラビリティが約 5%と小さいものの、E2 貼付剤で皮膚症状が問題となる患者にも投与が可能であることより、HRT の選択肢を増やすという点において、E2 経口剤としての本剤の有用性は示されていると判断した。申請用量である本剤 0.5mg が既存のエストロゲン製剤と比較して低用量製剤となりうるかについては「(4) 用法・用量の設定について」で更に論じる。

(2) 有効性の評価について

有効性の評価資料として前期第Ⅱ相試験 (010646 試験) 及び後期第Ⅱ相試験 (300107 試験) が提出されているが、010646 試験は探索的な位置付けで非盲検下で実施された試験であることを考慮し、機構は、本剤の申請効能・効果である Hot flush 及び発汗、泌尿生殖器の萎縮症状に対する有効性の評価は、主として、プラセボを対照とした二重盲検比較試験である 300107 試験に基づいて行うこととした。

1) Hot flush について

300107 試験において有効性の主要評価項目として設定された最終評価時 (8 週間又は中止時) の Hot flush 回数の減少率において、プラセボ群の平均減少率が-57.89%であったのに対し、E2 0.5mg 群及び E2 1.0mg 群ではそれぞれ-79.58%及び-82.49%であり、いずれもプラセボ群との間に有意差が認められている。また、Hot flush の回数の推移については、投与前の平均回数±SD→最終評価時の平均回数±SD が、プラセボ群、E2 0.5mg 群及び E2 1.0mg 群でそれぞれ 6.02±3.25→2.68±3.06 回、5.65±3.02→1.17±1.66 回及び 5.65±2.91→0.95±1.43 回であった。

機構は投与前 Hot flush 回数を考慮に入れた最終評価時の Hot flush 回数を各用量群で比較するよう求め、申請者は次のように回答した。

Hot flush 回数の減少率を目的変数とし、用量群と投与前の Hot flush 回数を説明変数とした

共分散分析を、評価時期（4 週後及び 8 週後）ごとに実施した。解析結果は下表の通りであった。

表 11 共分散分析の結果：Hot flush 回数の減少率（%、300107 試験）

評価時期、症例数	解析の内容		
4 週後 プラセボ：n=65 0.5mg：n=71 1.0mg：n=71	共分散分析	要因（説明変数）	P 値
		用量群 ¹⁾	p=0.0021
		投与前値 ¹⁾	p=0.9485
		用量群×投与前値 ²⁾	p=0.4557
	比較群間	群間差の点推定値 [95%信頼区間] ¹⁾	
	0.5mg－プラセボ	-14.15 [-25.35, -2.96]	
	1.0mg－プラセボ	-19.71 [-30.90, -8.51]	
	1.0mg－0.5mg	-5.55 [-16.49, 5.39]	
8 週後 プラセボ：n=64 0.5mg：n=70 1.0mg：n=70	共分散分析	要因（説明変数）	P 値
		用量群 ¹⁾	p<0.0001
		投与前値 ¹⁾	p=0.9657
		用量群×投与前値 ²⁾	p=0.8649
	比較群間	群間差の点推定値 [95%信頼区間] ¹⁾	
	0.5mg－プラセボ	-19.86 [-29.24, -10.48]	
	1.0mg－プラセボ	-21.03 [-30.41, -11.65]	
	1.0mg－0.5mg	-1.17 [-10.33, 7.99]	

1) 用量群と投与前のホットフラッシュ回数を説明変数とした共分散分析モデル

2) 用量群と投与前値の交互作用項を 1) に含めた共分散分析モデル

共分散分析の結果、いずれの評価時期においても用量群の効果は有意であったが、投与前値の効果は認められず、用量群と投与前値の交互作用は有意でなかった。また、いずれの評価時期においてもプラセボ群と実薬群に有意差が認められ、実薬群間の差（1.0mg－0.5mg）は、4 週後及び 8 週後のいずれにおいても認められなかった。実薬群間の差の推定値は、用量群のみを説明変数としたモデルによる推定値、すなわち 4 週後-5.55%（95%信頼区間：-16.47～5.37%）、及び 8 週後-1.17%（95%信頼区間：-10.31～7.97%）とほぼ同値であったことから、Hot flush 回数の減少率に投与前値の影響はないと考えられる。

機構は、Hot flush 回数に基づく評価により有効性の客観的かつ数値的な評価は可能であり、平均減少率の対比較（表 7 参照）及び投与前値を考慮に入れた解析（表 11 参照）の結果から、投与前値の影響はあるとしても大きなものではないと判断した。この結果に基づいて、機構は、試験に組み入れられた範囲において Hot flush の回数に関わらず、本剤 0.5mg 及び 1.0mg 群はいずれもプラセボ群と比較して臨床的に意味のある改善が得られていると判断した。

副次評価項目である Hot flush 程度（なし、軽度、中等度、高度）に関しては、投与前すべての患者が中等度以上であったが、最終評価時において E2 0.5mg 群及び 1.0mg 群共にプラセボ群との間に有意差が認められている（表 8 参照）。以上より、機構は、Hot flush 程度についても本剤 0.5mg 及び 1.0mg の有効性は示されていると判断した。

2) 発汗について

300107 試験の副次評価項目である発汗の程度について、最終評価時で E2 0.5mg 群及び E2 1.0mg 群それぞれにおいてプラセボ群との間に有意差が認められ、E2 0.5mg 群と E2 1.0mg 群との間には有意差は認められなかったものの、用量に依存した改善効果も示唆された（表 8

参照)。以上より機構は、発汗の程度の改善についても、本剤 0.5mg 及び 1.0mg の有効性は示されていると判断した。

3) 泌尿生殖器の萎縮症状について

300107 試験の被験者で、投与前に陰乾燥感ありと答えた患者はプラセボ群、E2 0.5mg 群及び E2 1.0mg 群それぞれにおいて 21/68 例 (30.9%)、21/72 例 (29.2%) 及び 24/71 例 (33.8%) と同様であったが、最終評価時には各群でそれぞれ 14/68 例 (20.6%)、3/72 例 (4.2%) 及び 5/71 例 (7.0%) といずれも減少していた。陰乾燥感の改善について、E2 用量間に有意差は認められなかったが、E2 0.5mg 投与群及び E2 1.0mg 群はいずれもプラセボ群との間に有意差が認められた (表 8 参照)。

排尿障害については 300107 試験では評価されていない。010646 試験では排尿障害の改善度を 5 段階 (著名改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化) で評価しているが、投与前に症状を呈した症例のうち最終評価時に中等度改善以上であった症例は E2 用量 0.5mg 群 2/8 例、E2 用量 1.0mg 群 0/4 例及び E2 用量 2.0mg 群 1/4 例であり、明らかな改善効果は認められていない。

以上の結果を踏まえて、機構は、陰萎縮症状に関しては本剤の有効性は示されたと考えるものの、泌尿器の萎縮症状と関連すると思われる排尿障害に対する有効性を示唆する結果は得られていないと判断した。

4) 効果の発現時期について

機構は、本剤の効果発現の時期について、既承認類薬の臨床試験成績と比較して説明するよう求め、申請者は次のように回答した。

Hot flush 回数の減少については、E2 貼付剤 B* 0.72mg は投与前に比し投与 3 週後に (臨床医薬 12:4081-4096, 1996)、E2 貼付剤 C* 4.33mg は投与 2 週後 (臨床医薬 13:4513-4528, 1997) 又は 4 週後 (臨床評価 25: 23-42, 1997) に、CEE 錠* 0.625mg は投与 2 週後にプラセボに対して有意な減少が認められている (臨床医薬 13:4513-4528, 1997)。本剤 (0.5mg) については、300107 試験の最初の評価時点である投与 4 週後においてプラセボに対し Hot flush 回数の減少率について有意な減少が認められている。これらのことから、いずれの製剤においても 4 週間までに Hot flush 回数の減少に対する効果が得られると考える。一方、Hot flush 及び発汗の程度の改善効果については、E2 貼付剤 C* 4.33mg 及び CEE 錠* 0.625mg 投与 4 週後、臨床症状 (Hot flush、発汗、陰萎縮症状等) の程度は投与前に比し有意に改善していた (臨床医薬 13:4513-4528, 1997) が、本剤 0.5mg 投与では投与 4 週後の Hot flush 及び発汗の程度はプラセボ群と有意差は認められず 8 週後に有意となったことから、症状の程度の改善を含む臨床的に意義のある効果を得るには 4 週を超える投与期間が必要であると推察された。以上より、本剤は従来一般的に使用されてきた用量の既承認類薬に比べ低用量製剤であり、Hot flush の回数減少効果については既承認類薬と同様に 4 週後には効果を示すものの、症状の程度の改善を含む臨床的に意義のある効果の発現は既承認類薬 (E2 貼付剤 C* 4.33mg、CEE 錠* 0.625mg) よりやや遅い可能性があると考える。

機構は、同一試験において直接比較した成績に基づく考察ではないものの、症状の速やか

な軽減を望む患者に対しては、本剤 0.5mg よりも既存薬あるいは本薬 1.0mg の使用が有効である可能性があると考ええる。また、300107 試験において、E2 1.0mg 群は、投与 4 週から、Hot flush 及び発汗の程度の改善についてプラセボ群との間に有意差が認められ、E2 0.5mg 群と比較して改善効果がやや早く現れる傾向が見られており、速やかな症状の軽減を望む患者についてはより有用である可能性を示唆するものとも考えられる。

(3) 効能・効果について

本剤の申請効能・効果は、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)、泌尿生殖器の萎縮症状とされている。いずれもエストロゲン欠乏によって起こる症状であり、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おり、既承認 E2 経皮吸収製剤の効能・効果として設定されているものである。

機構は、「有効性について」で述べたとおり、300107 試験の結果に基づいて、本剤 (0.5mg) 及び E2 1.0mg の Hot flush 及び発汗、陰萎縮症状に対する有効性は示されているが、排尿障害については本剤の有効性を示唆する結果は得られていないと考える。

以上より、機構は、本剤の効能・効果を、「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)、陰萎縮症状」と設定することが妥当であると考ええる。泌尿生殖器の萎縮症状としないことについては専門協議での議論を踏まえて判断したい。

(4) 用法・用量の設定について

1) 用量設定の妥当性について

申請者は、申請用法・用量の妥当性について、臨床試験成績から次のように説明している。

300107 試験において、E2 0.5mg 又は E2 1.0mg の投与により、血管運動神経症状 (Hot flush、発汗)、陰萎縮症状 (陰乾燥感) の顕著な改善が認められ、プラセボ群との間に有意差が認められた。Hot flush 及び発汗の程度については、投与 4 週後に E2 1.0mg とプラセボの間に有意差を認めたのに対し、E2 0.5mg とプラセボの間には有意差を認めず、E2 0.5mg の効果発現には 4 週間を超える投与期間を要した。また、中等度以上の Hot flush、発汗の程度に対する本剤 (0.5mg) の改善効果は、E2 1.0mg と比較して弱かった。以上より、有効性から見た E2 の至適用量は 1.0mg であり、最小有効用量は 0.5mg と考える。

機構は、E2 0.5mg 未満投与時の有効性に関する成績があれば示し、本剤の最小有効用量について考察するよう求め、申請者は次のように回答した。

これまでシエーリング社が実施した臨床試験において、E2 0.5mg 未満の E2 製剤あるいは E2 とプロゲステンの配合剤の有効性について検討したことはない。文献報告では、E2 0.25mg、0.5mg、1.0mg 及びプラセボを経口投与した効果を用量間で比較した海外試験 (Obstet Gynecol 95 (5) :726-731, 2000、Menopause 7 (5) :310-317, 2000) において、Hot flush の回数減少効果について、E2 0.25mg とプラセボとの間には有意差が認められず、E2 0.5mg ではプラセボとの間に有意差が認められ、E2 0.5mg は十分な効果発現には E2 1.0mg と比較して長い投与期間を要したことが報告されている。現在得られている国内外の臨床試験で有効性が証明された E2 の最小用量は 0.5mg であり、海外で市販されている E2 経口製剤で、閉経に伴う血管運動神経症状、外陰部及び陰の萎縮の適応で認可されている最も低い E2 用量は 0.5mg であ

ることからも、本剤の E2 用量 0.5mg が予定されている適応症の最小有効用量であると考え
る。

機構は、本剤が増量又は減量される可能性について説明するよう申請者に求め、申請者は
次のように回答した。

本剤の用量である 0.5mg は国内外において HRT 及び ERT に用いられる E2 経口剤として最
小量であることから、副作用等により減量の必要が生じた場合、本剤の投与は中止されると
考える。増量の場合は、更年期障害の適応症のある既承認類薬が代替となり得ることから本
剤による増量の可能性は低いと考えられる。本剤を 8 週間投与しても効果が十分に得られず
増量する必要がある場合、更年期障害の適応を有し、本剤よりもエストロゲン用量が高いと
考えられる他の製剤（例えば CEE錠* 0.625mg、E2 貼付剤）に変更可能であるため、
本剤が倍量投与される可能性は低いと考える。本剤の臨床試験において、「本剤が無効であっ
た場合の増量」を検討していないことから、このような用量調節を推奨することを考えてい
ない。しかしながら、本剤が倍量投与された場合であっても、国内での臨床試験の安全性成
績より E2 1.0mg の安全性が確認されており、重大な安全性の問題が発現する可能性は低いと
考える。

機構は、海外では E2 1.0mg と CEE0.625mg がほぼ同程度の有効性を有するとされている旨
の根拠となった海外の臨床試験成績等を示して説明するよう求めたところ、申請者は次のよ
うに回答した。

E2 A錠* (E2 1.0mg 又は 2.0mg を含有)、CEE錠* (CEE0.625mg 又は 1.25mg を含有) 及びブ
ラセボを 12 週間投与した 5 群の無作為化二重盲検並行群間比較試験の成績 (Advances in
Therapy 9:21-31, 1992) では、Estrace 1.0mg 及び Premarin 0.625mg における投与 4 週後、8 週
後及び 12 週後の血管運動神経症状の平均変化率の推移は、概ね同様であった。

機構は、次のように考える。E2 0.5mg 未満の用量を日本人患者に投与した経験はないもの
の、300107 試験の結果及び海外文献報告に基づく申請者の考察から、本剤 0.5mg は最小有効
用量である可能性が示唆されているものと考え。したがって、申請者の説明の通り、副作
用等により減量の必要が生じた場合は投与中止により対応されるものと考え。一方、300107
試験における Hot flush 程度の改善効果発現時期等の点から、臨床効果が不十分と判断された
症例では増量を検討される可能性があると考え。本剤 (0.5mg) は既存のエストロゲン製
剤 (CEE 0.625mg 等) と比較して低用量製剤の位置付けにあたるという国内の臨床試験成績
に基づく根拠は得られていないことや、本剤が処方される際には、本剤は既存の E2 貼付剤
と異なり経口投与であること等の特徴に基づいて本剤が選択されるものと考えられることか
ら、臨床現場において本剤の増量の必要性が生じた場合には、既存のエストロゲン製剤に切
り替えられることなく本剤の増量により対応される可能性があるものと考え。提出された
臨床試験成績から E2 1.0mg の有効性及び安全性の情報は得られており、Hot flush 程度及び発
汗の程度については E2 0.5mg より速やかな症状の改善が得られていることから、最短期間
の使用が徹底された上で、効果不十分な場合には 1.0mg に増量するという選択肢を設けるこ
とは有用である可能性があるものと考え。0.5mg 以上の用量の有用性については、専門協
議での議論を踏まえて判断したい。

2) 投与期間について

本剤の更年期障害及び卵巣欠落症状患者を対象とした臨床試験（300107 試験及び 010646 試験）は投与期間が 8 週間とされており、有効性及び安全性に関する情報が限られている。申請者は、閉経後骨粗鬆症患者を対象として本剤及び本剤と LNG の合剤を用いて実施された 300103 試験の成績に基づいて、本剤の 8 週間以上の投与における安全性を考察している。申請者は、更年期障害及び卵巣欠落症状患者を対象とした臨床試験における本剤の投与期間を 8 週間とした理由について、300107 試験以前に実施した前期第Ⅱ相試験（010646 試験）や市販されている既存のエストロゲン製剤の日本人患者を対象とした臨床試験成績（臨床評価 25:23-42, 1997）に基づき、Hot flush 回数の軽減効果を評価するという試験目的に必要で、E2 単独投与で子宮内膜に臨床問題となる影響を与えないと考えられる投与期間として 8 週間を設定したと説明している。

機構は、HRT 及び ERT は必要最短期間の投与が望ましいとされていることから、本剤の投与を継続するにあたっては、推奨される投与期間、投与継続を判断する際の検討事項、及び投与中に留意すべき事項（診察・検査内容とその間隔等）について、臨床現場に適切な情報提供を行う必要があると考え、以下の検討を行なった。

機構は、更年期障害及び卵巣欠落症状患者に本剤が投与される期間をどの程度と想定しているのか、また、投与継続の判断はどのように行うのかについて申請者の見解を求めたところ、申請者は次のように回答した。

更年期障害は通常 1～2 年間持続し、一般的にこの期間は症状を有する場合、継続的に、又は繰り返し間歇的に HRT が施行される。国内における更年期障害に対するエストロゲン製剤の処方期間は一般的に約 6 ヶ月～1 年程度であることが想定される。更年期障害患者を対象とした本剤 8 週間投与の臨床試験成績から、Hot flush 及び発汗等の血管運動神経症状に対する改善効果は投与 8 週までに得られることが示された。本剤は投与を継続する限り効果が得られること、投与中止により症状が再燃する可能性があることから、症状を有する期間は治療の継続が必要と考える。したがって、本剤の投与開始から 8 週を目処に効果の判定を行い、定期的実施される検査の結果及び有害事象等を総合的に判断し、投与の継続が判断されるべきであるとする。安全性に関して、HRT 製剤投与時のリスク管理においては通常、検査項目及び確認内容に合わせて 3～6 ヶ月毎に定期的な検査を実施することが推奨されており、本剤でも同様に定期的に臨床検査、婦人科検査、乳房検査を実施し、検査結果及び有害事象等を総合的に評価し、投与の継続・中止の判断がなされるべきと考える。

機構は、本剤を中止した後、Hot flush などの症状の増悪が見られたかどうかについて成績が得られていれば示すよう求めたところ、申請者は、300107 試験を始め、更年期障害及び卵巣欠落症状を対象に E2 と LNG を併用した国内外の臨床試験（010640 試験、010730 試験、010731 試験、97216 試験、98065 試験）において、追跡調査を計画していなかったため、投与終了後又は中止後の成績は得られていないと回答した。

機構は、更年期障害及び卵巣欠落症状患者に 8 週間以上投与した際の情報が十分あるとは言い難く、投与中止後の情報も得られていないため、市販後における情報の収集は重要であるとする。有効性については、本剤の効果発現時までの情報は得られており、継続して投与した場合類薬と同様の効果の持続が期待されるものとする。安全性については、「安全

性について」の項で詳述するが、骨粗鬆症患者を対象とした試験の情報等から安全性に関する一定の情報は得られており、適切に継続投与の判断がなされ必要最短期間の投与がなされる場合には、既存のエストロゲン製剤と比較して特段の問題はないものとする。本剤の望ましい投与期間や継続投与の判断、適切な情報提供については、専門協議での議論を踏まえて判断したい。

(5) 安全性について

機構は、本剤の安全性を検討するにあたり、以下のように考えた。国内において、本剤の主成分である E2 を含有する貼付剤及び注射剤が既に存在しており、また、エストロゲンの経口剤として CEE 及び E3 を含有する製剤が臨床現場で用いられているため、安全性については既に一定の情報が存在している。一方、HRT については、「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」、「(4) 用法用量の設定について 2) 投与期間について」に記載したように、対象患者の選択及び長期投与における安全性が問題と考える。

以上から、機構は、1) E₂ によると考えられる有害事象・副作用、2) 年齢の影響について、3) 長期投与における有害事象・副作用、4) 子宮を有する患者の安全性について、5) その他の有害事象・副作用について重点的に検討した。

1) E₂ によると考えられる有害事象・副作用

骨粗鬆症患者を対象とした 300103 試験及び更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者を対象とした 300107 試験において得られた安全性に関する成績のうち、エストロゲン投与時によく見られる、性器分泌物や乳房痛といった「生殖器及び乳房障害」に分類される有害事象（発現率 3%以上）及び副作用は、下表のとおりであった。

表 12 「生殖器及び乳房障害」に分類される主な有害事象及び副作用（300103 試験、52 週まで）

	有害事象						副作用					
	プラセボ群		E2 用量 0.5mg 群 ¹⁾		E2 用量 1.0mg 群 ²⁾		プラセボ群		E2 用量 0.5mg 群 ¹⁾		E2 用量 1.0mg 群 ²⁾	
	N = 79		N = 73		N = 157		N = 79		N = 73		N = 157	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
生殖系および乳房障害	15	19.0	28	38.4	83	52.9	14	17.7	26	35.6	83	52.9
乳房痛	6	7.6	3	4.1	21	13.4	6	7.6	3	4.1	21	13.4
乳房腫脹	0	0.0	3	4.1	4	2.5	0	0.0	3	4.1	4	2.5
子宮頸管ポリープ	0	0.0	3	4.1	2	1.3	0	0.0	3	4.1	2	1.3
乳頭痛	2	2.5	2	2.7	14	8.9	2	2.5	2	2.7	14	8.9
子宮出血	0	0.0	0	0.0	8	5.1	0	0.0	0	0.0	8	5.1
乳房不快感	7	8.9	9	12.3	35	22.3	7	8.9	9	12.3	35	22.3
性器分泌物	2	2.5	8	11.0	18	11.5	2	2.5	8	11.0	18	11.5
性器出血	2	2.5	1	1.4	12	7.6	2	2.5	1	1.4	12	7.6

1) 300103 試験より、E2 0.5mg 投与例及び E2 0.5mg/LNG 40µg 投与例を統合した結果

2) 300103 試験より、E2 1.0mg 投与例及び E2 1.0mg/LNG 40µg 投与例を統合した結果

表 13 「生殖器及び乳房障害」に分類される主な有害事象及び副作用（300107 試験）

	有害事象						副作用					
	プラセボ群		E2 0.5mg 群		E2 1.0mg 群		プラセボ群		E2 0.5mg 群		E2 1.0mg 群	
	N = 68		N = 72		N = 71		N = 68		N = 72		N = 71	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
生殖系及び乳房障害	10	14.7	15	20.8	19	26.8	10	14.7	15	20.8	19	26.8
乳房痛	1	1.5	0	0.0	3	4.2	1	1.5	0	0.0	3	4.2
乳房腫脹	4	5.9	3	4.2	6	8.5	4	5.9	3	4.2	6	8.5
性器分泌物	3	4.4	12	16.7	12	16.9	3	4.4	12	16.7	12	16.9
性器出血	1	1.5	2	2.8	4	5.6	1	1.5	2	2.8	4	5.6

機構は、本剤と既承認類薬を直接比較した試験成績は得られていないため、CEE錠* 0.625mg、E2貼付剤A*、E2貼付剤B*（0.72mg）、E2貼付剤C*

4.33mg 及び同 2.17mg の添付文書における臨床試験成績を参照したところ、本剤 0.5mg は生殖器及び乳房障害に分類される有害事象の発現については既承認類薬と特段差異がないものと判断した。

また、エストロゲン投与によりリスクが高まる重篤な疾患として、冠動脈心疾患、脳卒中、血栓塞栓症、乳癌、子宮内膜癌及び認知症等が知られている。また、胆石などの胆嚢疾患の罹患リスク上昇も知られている。国内臨床試験において、これらの疾患のうち、重篤な有害事象及び副作用として報告された症例のうち冠動脈心疾患等の上記事象に関連する可能性がある事象について、申請者は次のように説明している。

300107 試験では E2 0.5mg 群で子宮内膜腺癌の 1 例（No.10102）が認められたが、治験薬との関連は否定されている。300103 試験で E2 1.0mg/LNG 40μg を投与された 71 歳の被験者（No.109057）は、投与 29 週後に下肢の閉塞性動脈硬化症と診断され、外科的処置を受けた。既往歴に高血圧症があり、リスク因子として喫煙（10 本/日）等があった。治験薬との関連性は「多分関連あり」と判定された。300103 試験で E2 1.0mg/LNG 40μg を投与された 73 歳の被験者（No.109007）に重度の健忘が疑われたが、「老人性痴呆に伴う健忘症の悪化」と判断され、治験薬との関連は「なし」と判断された。300103 試験で E2 1.0mg 投与群の 71 歳の被験者（No.525501）に報告された胆石症による胆嚢炎は、治験薬投与 2 年前に診断された胆石症を合併症として有しており、治験責任医師は本治験の影響も否定できないとして治験薬との関連性を「関連ないらしい」と判断した。また、国内外の第Ⅱ～Ⅲ相試験で重篤ではないと判断された有害事象の中からは、深部静脈血栓症、狭心症、胆石症が認められた。50 歳の被験者に発現した子宮内膜腺癌を除き、これらの事象は一般的に高年齢層で発症リスクが増加することが知られている事象であり、事象の発現率が低く、臨床試験では被験者数や投与期間が限られていたため、用量との関連や、これらの事象が E2/LNG 又は E2 の投与に起因するものかどうかは不明であった。しかしながら、既存の HRT 及び ERT と比較して、本剤がより高いリスクを有することを示唆した結果であるとは考えられない。

機構は、一般的に高年齢層で発症リスクが増加することが知られている事象であっても、大規模臨床試験や疫学研究等でエストロゲン投与におけるこれら罹患リスクの上昇は示されていることから、本剤と既存のエストロゲン製剤とを直接比較した情報や本剤の更年期障害及び卵巣欠落症状患者における長期投与に関する情報が得られていない現時点で、上記の申

請者の考察は根拠を欠くものの、既存のエストロゲン製剤に比べて特段の問題があるとは考えていない。

2) 年齢の影響について

機構は、HRTによりリスクが上昇すると考えられる血栓塞栓症、乳癌等については、これらの罹患リスクを既に有する患者に対する投与を禁忌あるいは慎重投与とするなどの必要があると考える。申請者は、既承認エストロゲン製剤と同様の禁忌あるいは慎重投与の患者を設定しており、機構は、添付文書（案）における記載内容については概ね妥当であると判断している。一方、年齢層が高まるとともに高血圧、高脂血症等といった心疾患、血栓塞栓症等の罹患リスクを有する患者が増加することから、年齢層によって本剤のリスク・ベネフィットのバランスが異なる可能性があるものと考えられ、比較的高齢な患者においては本剤の投与及び継続の判断についてより慎重に行う必要があると考える。

申請者は、申請資料において、投与対象に年齢制限を設ける必要はないと結論されている一方で、WHI試験の対象患者は著しく高齢者であるため、安全性に関する成績を外挿することはできない旨も説明している。機構は、市販後にはWHI試験の対象患者と類似する患者に使用される可能性も否定できないこと、更年期障害及び卵巣欠落症状患者を対象とした臨床試験において65歳以上の患者が組み入れられていないこと、及び高齢になるにつれて血栓症や心疾患等のリスクが高くなることを踏まえて、本剤の投与対象に年齢制限を設定する必要性について申請者の見解を説明するよう求め、申請者は次のように回答した。

更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状や泌尿生殖器の萎縮症状は、主として閉経移行期から約10年以内、年齢65歳未満の閉経後早期の女性患者に発現することが想定され、本剤の使用は主として年齢65歳未満の患者であると考え。しかしながら、閉経年齢及び閉経後の症状発現の程度及び期間は個人により異なるため、本剤の投与対象となる患者の年齢を特定することはできず、年齢制限を設ける必要はないと考える。

安全性を評価した国内臨床試験においては、65歳以上の更年期障害及び卵巣欠落症状患者の試験成績は得られていないことから、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした300103試験から説明すると、高年齢層（65歳以上）又は閉経後10年以上経過した被験者でより高い有害事象発現率が示された。年齢別有害事象発現率に違いをもたらした要因として、65歳以上の高齢被験者が観察期間の長い後期第Ⅱ/Ⅲ相試験（300103試験）に多く、胃腸障害や鼻咽頭炎など観察期間に比例して増加する有害事象が多かったことが考えられる。一方、性器分泌物、乳房痛、乳頭痛など投与開始後比較的初期によく見られる有害事象についても60歳以上の年齢層でより多く認められ、閉経後早期の女性における安全性がより良好であったと考える。しかしながらこれらの事象はHRT及びERT施行時のマイナートラブルとして一般的に知られているものであり、投与継続に伴い発現率が低下し、投与中止に至ることがなかったことから、忍容性に影響を与えるものではなかった。また、これら副作用の種類及びその重症度は年齢層によらずほぼ同様であり、高年齢層で本剤の使用を制限する必要性は認められなかった。WHI研究の臨床試験での同種エストロゲン/プロゲステロン配合製剤（CEE/MPA）の使用によりリスクが増加する疾患への安全性対策について、閉経後早期の患者へのHRT施行では冠動脈心疾患や静脈血栓症のリスクが低かったことが報告されており、また年齢を含む各

疾患のリスク因子を有する患者は HRT の使用に限らず疾患の発症リスクが高いと考えられることから、これらのリスク因子を有する患者に対して本剤を使用する場合には、より慎重に配慮し適切にリスク管理を行う必要があると考える。

機構は、300103 試験は投与期間や対象患者数が限られており、HRT により特に懸念される有害事象である血栓塞栓症、冠動脈疾患、乳癌等の発現について患者背景等と罹患リスクの考察は困難であると考え、胃腸障害や鼻咽頭炎、乳房症状等の発現率の差異のみをもって年齢層ごとの本剤投与時のリスクを考察することは不十分であるものとする。

機構は、本剤の申請効能・効果である更年期障害及び卵巣欠落症状の好発年齢を考慮すると、本剤の投与対象が 300107 試験で設定されたものと大きく異なるとは考えられないものの、市販後、更に高齢の患者に本剤が投与される可能性も否定できないと考える。300107 試験及び 300103 試験の結果を踏まえると、本剤投与時のリスク及びベネフィットが適切に考慮され投与継続の判断がなされる限り、本剤の投与対象として年齢制限を設ける必要はないものとする。高年齢層においては高血圧等の合併症の罹患割合も増加することなどからリスク・ベネフィットバランスが異なることが想定されるため、慎重な患者選択及び投与継続の判断を行う必要がある旨を適切に情報提供すべきであるとする。

3) 長期投与における有害事象・副作用

提出された臨床試験成績（評価資料）のうち、更年期障害及び卵巣欠落症状を対象とした試験の最長投与期間は 8 週間と限られているが、安全性の評価資料として、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした長期投与試験成績（投与期間 104 週）が提出されている。300107 試験及び 300103 試験における有害事象及び副作用の発現時期については、申請資料において次のような説明がなされている。

本剤（E2 0.5mg）投与群における主な有害事象全体の初回の発現率は投与 8 週間以内が最も高く、投与継続とともに減少した。「生殖系及び乳房障害」に分類される事象の初回の発現は投与 8 週間以内が最も多く、投与継続とともに減少した。鼻咽頭炎の初回の発現時期に投与期間との関係は認められなかった。その他の器官分類の有害事象は発現率が低く、投与期間と初回の発現時期との明らかな関連はみられなかった。E2 1.0mg 投与群でも同様の傾向が認められた。副作用についても、投与 8 週間後までに最も多く発現し、その後発現率が減少しており、報告された副作用の種類は既存のエストロゲン製剤の副作用と類似していた。また、300103 試験では、1 年以上の投与により新たに発現する有害事象及び副作用は少なかった。以上より、2 年を超える長期投与を行った場合の安全性も、既存のエストロゲン製剤の長期使用から予想される範囲であると考えられる。

機構は、更年期障害及び卵巣欠落症状の患者に対して本剤を 8 週間以上投与した場合の安全性の説明として閉経後骨粗鬆症等の臨床試験成績を利用することの妥当性について、本剤の投与対象となる患者の背景を考慮した上で考察するよう求め、申請者は次のように回答した。

安全性に関して、300107 試験及び 300103 試験の統合解析を行い、全被験者集団と年齢 65 歳未満のみの被験者集団（上記、65 歳以上の被験者 5 例を除外）で、有害事象発現率、副作用発現率、生殖系及び乳房障害に分類される有害事象発現率及び副作用発現率について比較

したところ、いずれの事象についても、5 例の高齢者を除外しない被験者集団と除外した被験者集団で同様の傾向が認められた。次に、上記と同様の全被験者集団と、65 歳未満のみの被験者集団を比較した結果、有害事象発現率及び副作用発現率が 3%以上異なる事象は認められず、全般的に臨床的に意義のある違いは認められなかった。以上より、現在 CTD に示している安全性評価成績に基づいて、本剤の市販後の安全性を予測可能であり、本剤が曝露された全被験者を含めた集団で安全性を評価することは適切であると判断した。

機構は、以上の説明及び回答から、本剤の長期投与時の安全性は既存の HRT 製剤と同様であるとする申請者の主張は了承できると考える。一方で、HRT と乳癌、子宮内膜癌、冠動脈疾患等の罹患リスクについては、投与期間が長期になるにしたがって罹患リスクが上昇することが知られている。更年期障害及び卵巣欠落症状患者で経験された投与期間は 8 週間であること、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした長期投与試験で経験された投与期間が 104 週にとどまることから、長期投与試験においてこれら副作用の増加傾向が認められなかったとの結果が本剤の更なる長期投与における安全性を担保しうるものではなく、本剤も投与期間が長くなるにつれて乳癌等の罹患リスクが上昇する可能性がある。したがって、HRT は最短期間の投与とすることが望ましいとされていることを踏まえ、漫然と長期にわたって投与されることを避け、定期的に患者個人におけるリスクとベネフィットについて評価を行い、投与継続を判断する必要がある旨の適切な情報提供を行う必要があると同時に、製造販売後調査において投与期間に着目した情報収集を行い、得られた結果を臨床現場に適切に提供する必要があると考える。

4) 子宮を有する患者の安全性について

エストロゲン製剤の投与時には、子宮内膜保護の目的でプロゲスチン製剤を併用することのメリットが明らかにされている。国内ではプロゲスチン製剤として酢酸メドロキシprogesterone（MPA）経口剤が市販されており、2.5mg あるいは 5.0mg の連日投与又は周期的投与等が行われている。

申請者は、300107 試験においては、投与期間が 8 週間と短く子宮への影響が少ないと考え、子宮を有する被験者に対しても E2 の単独投与を行ったと説明している。閉経後骨粗鬆症患者を対象とした 300103 試験等の臨床試験においては、子宮を有する患者に対して、プロゲスチンとして国内で市販されていないレボノルゲストレル（LNG）製剤の併用又は E2 と LNG の合剤が最長で 104 週間投与された。機構は、国内で市販されていない製剤との併用により臨床試験を実施した理由について説明するよう求め、申請者は次のように回答した。

更年期障害又は両側卵巣摘出後の卵巣欠落症状及び閉経後骨粗鬆症の適応症を有する HRT 製剤を開発するにあたり、医療上の必要性を考慮しエストロゲンとプロゲスチンの配合剤の開発を目的とした。そこで、配合するプロゲスチンとして、強いプロゲスチン活性を有し、子宮内膜増殖抑制作用による子宮内膜過形成及び癌の発現リスク低減を期待できる LNG を選択した。LNG は、海外においては経口並びに経皮での HRT に使用するプロゲスチンとしても広く使用され、吉草酸エストラジオール（E2V）との配合剤としても欧州で承認されていたこと、当時国内で LNG は経口避妊薬として承認審査中であり非臨床及び臨床データ

の蓄積があったこと、更に経口避妊薬として日本人女性における使用経験の蓄積が予想されていたことから、E2 に併用する黄体ホルモンとして LNG を選択し、E2 と LNG の配合製剤を開発する計画であった。よって、国内での臨床試験において、E2 に併用するプロゲステロンに LNG を用いたことは妥当であったと考える。

機構は、本剤と併用した場合の LNG と MPA との有効性及び安全性の相違に関する比較検討等があれば提示して説明するよう求め、申請者は次のように回答した。

E2 0.5mg を含有する本剤と MPA を併用した臨床試験は実施されていないため、文献報告における薬理学的検討及び海外における臨床使用経験に基づいて考察した。CEE 0.625mg 又は 1.25mg を閉経女性に投与した子宮内膜組織に及ぼす各種プロゲステロンの効力を内膜組織形態変化から比較検討した海外臨床試験より、LNG は MPA の約 80 倍の高い活性を有することが報告されている (Fertil Steril, 46:1062-1066, 1986)。一方、本剤の国内臨床試験 (300103 試験) において E2 0.5mg 又は 1.0mg に対して LNG 40µg を持続的併用して 2 年間の子宮内膜に対する安全性が確認されており、この LNG 用量 40µg と子宮内膜に対するプロゲステロン活性比 80 倍より推定される MPA 用量は 3.2mg となり、市販されている MPA 製剤 2.5mg 又は 5.0mg と近似している。海外においては、E2V と MPA の配合剤を投与した長期安全性の報告がなされている。フィンランドにおいて閉経女性 419 例を対象に E2V 1.0mg 又は 2.0mg に MPA 2.5mg 又は 5mg を持続的投与法にて併用投与した無作為化比較試験で、7 年間投与を完了した 275 例のいずれの投与群 (E2V (mg) /MPA (mg) : 1/2.5 投与群、1/5 投与群、2/2.5 投与群、2/5 投与群) でも出血抑制は良好であり (7 年目の無出血率; 約 86~97%)、子宮内膜過形成又は内膜癌は 1 例も認められず、内膜安全性が確認された。重篤な心血管疾患はいずれの投与群にも発現せず、同年齢層の一般集団と比較して脳卒中の発現率は低く、乳癌の発現率は同等であったと報告されている (J Br Menopause Soc 10:95-102, 2004)。また、198 例を対象に 3 用量 (E2V (mg) /MPA (mg) : 1/2.5 投与群、1/5 投与群、2/5 投与群) を継続投与し、9 年間投与を完了した 180 例の結果から、心血管疾患、脳卒中、乳癌及び子宮内膜癌の発現率はフィンランドの一般集団での発現率と比較して低く、WHI 試験で報告された発生率よりも低かったことが報告されている (J Br Menopause Soc. 12 (3) :115-25, 2006)。以上より、本剤の E2 用量 (0.5mg) と比較して 1.6 倍高い E2 用量が経口投与される E2V 1mg (モル重量換算で E2 0.8mg 相当量) と MPA 2.5mg 又は MPA 5mg の持続的投与においても、最長 9 年間の子宮内膜保護作用と安全性が確認されている。

機構は、製造販売後調査において市販のプロゲステロン製剤を併用した際の安全性について情報収集する必要があると考えるものの、上記の申請者の説明より、本剤の臨床試験で使用された LNG 40µg と、国内で市販されている MPA 2.5mg あるいは 5.0mg は、同様の有効性及び安全性を示すことが期待されるものと判断した。子宮を有する患者に本剤が投与される場合には、類薬の添付文書の記載と同様に、市販されているプロゲステロン製剤を連日あるいは周期的に併用することが望ましい旨の情報提供を行う必要があると考える。

5) その他の有害事象・副作用

提出された試験で見られた死亡例、重篤及び重度の有害事象及び副作用については、以下の説明がなされている。

安全性評価対象とした 4 試験において治験期間中の死亡は報告されなかった。参考資料とした試験において 2 例の死亡が報告された。前期第Ⅱ相試験 (Step2) (010730 試験) において、E2 1.0mg/LNG 40μg 投与群の 1 例の被験者が自殺企図により死亡した。被験者は、投与前に実施した心理テストの結果は正常であったが、精神的に不安定であり精神神経科にて入院加療したものの、退院後自殺した。治験薬との関連性判定は「不明」とされた。また海外試験 (98065 試験) で 1 例 (E2 1.0mg/LNG 40μg 投与群) の自殺企図が報告され、治験薬との関連性は「なし」と判定された。

死亡以外の重篤な有害事象は、300107 試験で 2/211 例 (0.9%)、300103 試験で 19/309 例 (6.1%) であった。一覧を下表に示す。

表 14 死亡以外の重篤な有害事象の一覧 (300107 試験、300103 試験)

投与群	試験番号	被験者番号	事象名 [医師報告用語]	治験薬との関連性		発現時期
				責任医師	依頼者	
E2 0.5mg	300103	505504	喘息	関連なし	関連なし	132 日目
	300107	10102	子宮内膜生検異常	関連なし	関連なし	56 日目
			子宮内膜癌第Ⅳ期	関連なし	関連なし	77 日目
			リンパ節転移	関連なし	関連なし	38 日目
E2 1.0mg	300107	12407	脊椎靱帯骨化症	関連なし	関連なし	62 日目
	300103	509508	背部痛	関連なし	関連なし	401 日目
			四肢痛	関連なし	関連なし	401 日目
		520511	胃癌	関連ないらしい	関連なし	377 日目
		525501	胆嚢炎	関連ないらしい	多分関連あり	199 日目
E2 0.5mg /LNG 40μg	300103	113005	虚血性腸炎	関連なし	関連なし	129 日目
		116003	結腸ポリープ	関連なし	関連なし	537 日目
E2 1.0mg /LNG 40μg	300103	103007	甲状腺腫	関連なし	関連なし	281 日目
		103013	浮動性めまい	関連なし	関連なし	254 日目
		105004	皮膚嚢腫	関連なし	関連なし	56 日目
		105006	細気管支炎	関連なし	関連なし	324 日目
		109007	健忘	関連なし	関連なし	601 日目
		109022	胃癌	関連なし	関連なし	124 日目
			リンパ節転移	関連なし	関連なし	138 日目
		109057	閉塞性動脈硬化症	多分関連あり	関連ないらしい	203 日目
		116002	胃癌	関連なし	関連なし	398 日目
			肝転移	関連なし	関連なし	403 日目
		116005	腸管閉塞	関連なし	関連なし	139 日目
		118005	背部痛	関連なし	関連なし	315 日目
プラセボ (子宮を有する被験者)	300103	103003	白内障	関連なし	関連なし	605 日目
		116012	肝機能異常	関連ないらしい	多分関連あり	28 日目
プラセボ (子宮摘出例)	300103	503503	不整脈	関連なし	関連なし	112 日目

機構は、本剤と既存のエストロゲン製剤を臨床試験等で直接比較した情報は得られていないものの、本剤投与による有害事象及び副作用については、他の E2 製剤と同程度であり、E2 製剤として本剤が特段安全性面で既存の製剤と大きな差異はないとする申請者の説明は妥当であると判断した。

また、骨粗鬆症患者における長期投与及びプロゲスチン併用の情報は得られているが、更

年期障害及び卵巣欠落症状患者を対象とした使用経験は8週間にとどまること、子宮を有する患者での市販のプロゲスチンを併用した際の情報がなかったことから、子宮内膜の安全性に関する情報収集に加えて、より長期の投与期間に伴い発現が懸念される乳癌や血栓症などの副作用についても十分な注意喚起を行い、製造販売後も情報を収集する必要があると考える。

(6) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後に、本剤投与による副作用の発現状況の把握及び適正使用のための情報収集を目的とした使用成績調査を計画しており、調査の目的及び概要について次のように説明している。

本剤の主成分は E2 であり既承認の貼付剤等で長い使用経験を有すること、国内で実施した臨床試験成績から本剤の安全性プロファイルは市販されている既存エストロゲン製剤と類似していることが示唆されることなどから、本剤特有の副作用が発現する可能性は低いと考えるが、臨床試験での本剤の使用経験が限られていることから、使用成績調査において本剤の副作用の発現状況を把握するべきと考える。また、本剤が子宮を有する患者に使用される際には黄体ホルモン剤との併用を必要とするが、国内で実施した臨床試験では市販の黄体ホルモン剤との併用の成績は得られていない。これらの情報を得ることを目的に、次のような使用成績調査を計画している。調査の目的は、未知の副作用（特に重要な副作用について）、使用実態下における副作用の発生状況の把握、及び、安全性、有効性に影響を与えられると考えられる要因について確認し、問題点、疑問点などを把握するとともに、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討することである。調査予定症例数は 400 例とし、投与期間が長くなるにつれて発現頻度又は重症度が増すものや、6 ヶ月以上経って初めて発現する重篤な有害事象の検出のために、本剤投与開始から 1 年間調査を継続する予定である。

機構は、調査期間として、本剤投与開始から 1 年間と設定したことの妥当性について説明するよう求めたところ、申請者は次のように回答した。

HRT の施行にあたっては、患者の状況に応じて投与の継続・中止の判断がなされるため、治療期間は一律ではないと考える。国内での更年期障害に対するエストロゲン製剤の処方期間は、一般的に 6 ヶ月～1 年程度であることが想定されることから、本剤の使用実態の調査には 1 年間の調査期間が必要であると考えられる。また、投与期間が長くなるにつれて発現頻度又は重症度が増すものや、6 ヶ月以上経って初めて発現する重篤な有害事象を検出するために 1 年間の調査期間が必要である。また、1 年間の調査期間であれば子宮を有する患者への本剤の使用状況及び市販のプロゲスチン製剤を併用した場合の副作用についての情報が得られる。したがって、調査期間を本剤投与開始から 1 年間と設定した。

機構は、当該調査において、現在 HRT 及び ERT で懸念されているリスクに関する情報（乳癌等のエストロゲン依存性腫瘍、冠動脈疾患、脳卒中、静脈血栓塞栓症、痴呆、認知障害、胆嚢疾患等）をどのように収集する予定であるかについて説明を求めたところ、申請者は、使用成績調査、市販直後調査及び副作用自発報告において可能な限り副作用情報の収集に努め、総合的に評価することとし、使用成績調査においては、調査票の記入欄の冒頭に注意欄の枠を設け、HRT 及び ERT で懸念されているリスクを疑う事象が確認された場合には漏れ

なく記入されるよう注意を促し、これらのリスクに関する情報収集が適切になされるようにすると回答した。

また、申請者は、適正使用のための情報提供について次のように説明している。

添付文書の他に医師向けのインタビューフォーム、患者向け医薬品ガイド等により行う。上述の製造販売後調査により得られた情報から医師及び患者に提供すべき知見が得られた場合には、本剤の適正使用を徹底するよう速やかに医師及び患者に情報提供を行うとともに、適切に添付文書の改訂を行う。その他、「高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン（改訂版 2004 年）」に示されたリスク管理方法、国内外の諸学会からの最新のエビデンスを基にした HRT 及び ERT を安全に施行するためのガイダンス（例えば投与前に確認すべきポイント、投与中に行うことが推奨される検査方法・手順）等、HRT 製剤の適正使用に関する有用な情報が公表された場合、医師及び患者に適切に情報を提供することを検討している。

機構は、上記の申請者の回答及び現在提示されている使用成績調査計画については概ね妥当であると判断しているが、調査における留意事項、更なる調査又は臨床試験の必要性、本剤の適正使用のための情報提供のあり方等については、専門協議での議論を踏まえて判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、機構としては、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1.1、5.3.3.1.3、5.3.5.1.1、5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、本申請については以下のように判断している。本剤の有効成分である E2 は、更年期障害等に伴う血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）及び陰萎縮症状に対して有効であることは明らかであり、後期第Ⅱ相試験よりプラセボに対する本剤 0.5mg/日の有効性は示されていると考える。また、E2 製剤としての全般的な安全性は既承認製剤と同程度であると考え。したがって、適切な患者選択を行った上で、治療後の有効性及び安全性を十分確認するとともに、注意喚起が適切になされることで、申請用法・用量による比較的短期間の投与に関しては大きな問題はないと考える。

また、臨床試験成績に基づき、効能・効果は「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）、陰萎縮症状」との設定が妥当であり、用量に関しては、本

剤 0.5mg/日の臨床効果が不十分と判断された症例では 1.0mg に増量するという選択肢を設けることは有用である可能性が示唆されるものと考える。安全性に関して、HRT の長期施行によるリスクについて国内外で得られているエビデンスを適切に情報提供すること、及び本剤の安全性に関する情報を市販後にも継続して収集することが必要であると考える。

以上の問題点等については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 20 年 1 月 15 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕 ジュリナ錠 0.5mg
〔一 般 名〕 エストラジオール
〔申 請 者〕 日本シエーリング株式会社（現、バイエル薬品株式会社）
〔申請年月日〕 平成 18 年 7 月 14 日（医薬品製造販売承認申請）

2. 審査内容

機構は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、「平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構の専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

(1) 製剤の長期保存試験成績（追加提出）について

申請者は、審査報告 (1) 作成後、製剤の長期保存試験成績を追加提出した。36 ヶ月まではいずれの試験項目にも問題となる変化は認められなかった。追加提出された長期保存試験成績により、製剤は 3 年間安定であり、最終包装品は室温保存により保管及び流通期間中安定であると考えることから、有効期間を設定しない。

機構は、追加提出された長期保存試験成績から製剤の有効期間を設定しないことは妥当であると判断した。

(2) 臨床的位置付けについて

機構は、後期第Ⅱ相試験において、ジュリナ錠（本剤）1 日 1 回 0.5mg 投与時に、主要評価項目である「最終評価時（投与 8 週間又は中止時）の Hot flush 回数の減少率」について、プラセボとの間に有意差が認められ、副次評価項目である「Hot flush の程度」及び「発汗の程度」等についても最終評価時にはプラセボとの間に有意差が認められたことから、更年期障害等に対する本剤の有効性は示されていると判断した。また、国内では E2 経口剤は市販されておらず、本剤は、既存の E2 経皮吸収製剤による皮膚症状を発現する患者に対しても投与が可能であることから、HRT における選択肢を増やすという点で意義のある薬剤と判断した。以上の機構の判断は、専門協議において支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、本剤の臨床試験において、泌尿器の萎縮症状に関連すると思われる排尿障害に関する明らかな改善効果が認められなかったこと、一方、陰萎縮症状については、後期第Ⅱ相試験でプラセボに対する優越性が認められたことを踏まえ、本剤の効能・効果は、「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」

とすることが妥当であると判断した。以上の機構の判断は、専門協議において支持された。

機構は、以上を踏まえ、本剤の効能・効果の再検討を求め、申請者は了承した。

また、専門協議において、結合型エストロゲンの経口剤である CEE錠* 0.625mg には「卵巣機能不全症、機能性子宮出血」の適応があり、更年期女性以外にも思春期や性成熟期女性を対象に広く使用されていることから、本剤もこれらの患者に使用される可能性が考えられるとの意見が出されたことを踏まえ、機構は、類薬で承認されている効能・効果を対象とした今後の開発予定を尋ねた。

申請者は、卵巣機能不全症及び機能性子宮出血に対する開発については、国内における医療上の必要性に関する情報を収集し、本剤の開発の可能性について今後検討したいと回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、後期第Ⅱ相試験において、Hot flush 程度及び発汗の程度については 1.0mg/日群で、申請用量である 0.5mg/日群より速やかな症状の改善が得られており、本剤の増量による効果の増加が示唆されるものと考えた。申請者は、0.5mg/日で効果不十分な場合には既承認の類薬への切り替えによって対応可能であると説明しているが、機構は、本剤と類薬を直接比較した臨床試験成績はないことから、0.5mg/日投与により臨床効果が不十分であると判断された場合には、類薬への切り替えに加え、本剤 1.0mg/日へ増量されることが想定されるものと考えた。機構は、提出された試験成績等からは本剤 1.0mg/日の安全性に臨床問題となる懸念は特段認められていないことから、0.5mg/日で効果不十分な場合の選択肢として 1.0mg/日への増量を認めることは可能であると判断した。

専門協議において、臨床試験成績から 0.5mg/日では効果の発現が遅いあるいは効果が不十分等の理由で本剤の増量によるメリットを得られる患者が存在すると考えられること、本剤 1.0mg/日は安全性上大きな問題なく使用できると想定されること、薬剤の変更による用量調節よりも本剤を増減した方が用量の調節が容易であること等から、0.5mg/日で効果不十分な患者には、類薬への切り替えよりも本剤の増量が選択される可能性が想定され、本剤 0.5mg/日に加え 1.0mg/日への増量を認める必要があるとの意見が出され、上記の機構の判断は支持された。

機構は、以上を踏まえ、用法・用量の再検討を求めたところ、申請者は、用法・用量を以下のように変更した。

[用法・用量]

通常、成人に対し、エストラジオールとして 1 日 1 回 0.5mg 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 1.0mg を経口投与することができる。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

(5) 安全性について

本剤の投与に際し、個々の患者におけるリスクとベネフィットに関する適切な評価を行なった上で、本剤の使用を必要最小限にとどめ、漫然と長期投与を行わないことを医療現場に徹底する必要があること、また、適正使用を推進するためには、患者向け説明文書等も利用

して、患者にも同様に十分な情報を提供する必要があるとの機構の判断は専門協議において支持された。また、専門協議において、特に、長期投与の問題点、年齢の影響（高齢者が安易に長期服用しないこと等）、エストロゲン製剤の投与により懸念される重篤な副作用（心血管障害、脳卒中、乳癌等）、子宮を有する患者における黄体ホルモンとの併用を含めた本剤服用法に関する患者への情報提供が重要であるとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、HRT 施行における安全性に関する情報提供について、申請者の対応を確認した。

申請者は、添付文書において類薬と同様の注意喚起を行うことに加え、患者向け説明文書を作成し、HRT のリスクとベネフィット、治療中に留意すべき事項及び治療継続・中止に関わる留意点等について情報提供を行うと回答した。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

(6) 製造販売後調査について

専門協議において、1.0mg/日への増量を可能とすることを踏まえ、調査項目として、増量後の減量の有無を含めた経過、有効性及び安全性の変化等を新たに設定するとともに、症例数を再検討する必要があるとの意見、WHI 試験等で示されている HRT との関連が懸念される疾患に関する情報は適切に収集される必要があるとの意見、自然閉経に伴う更年期障害のみならず早発閉経例等の比較的若年の患者における卵巣欠落症状についても適切に評価がなされるよう調査施設や症例の設定に配慮する必要があるとの意見、1 年を超えて長期に投与した情報についても可能な限り収集する必要があるとの意見、脱落例における脱落の理由、他の治療法への切り替え及び安全性に関する情報を収集する必要があるとの意見等が出された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、製造販売後調査計画について再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。使用実態下における安全性及び有効性の把握を目的とした使用成績調査の実施を予定しており、可能な限り幅広く施設選定を行い、効能・効果の対象となる症例の情報を収集する。なお、増量された場合における、増量の時期、増量の理由及び投与量、増量症例の有効性及び安全性、その後の減量の有無とその理由等についても情報収集を行う。調査票の記入欄の冒頭に「乳癌」「冠動脈性心疾患」「脳卒中」等に関する注意欄の枠を設け、HRT で懸念されるリスクを疑う事象が確認された場合には漏れなく情報収集を行う。使用成績調査において恣意的に施設や患者の選定をすることはできないが、可能な限り幅広く施設選定を行い、効能・効果の対象となる投与患者の情報を収集する。観察期間（1 年間）を超えた症例の安全性については、副作用等自発報告にて情報収集する。脱落例については、有害事象による場合は有害事象名、発現日、重篤性、処置、転帰及び本剤との関連性について情報収集し、他剤へ切り替えた場合は薬剤名を可能な限り調査する。調査症例 400 例、調査実施予定期間 3 年（観察期間 1 年）にて情報収集を行う。以上の内容を踏まえた調査計画の骨子が提出された。

機構は、調査計画の詳細については、更に検討する必要があるものの、市販後の情報収集に関する基本方針については概ね妥当であると考えている。

(6) 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない (下線部は訂正箇所)。

- 9 頁 10 行目 片側の卵巣の卵母細胞、投与終了翌日に反対側の卵巣の卵母細胞 → 片側の卵管の卵母細胞、投与終了翌日に反対側の卵管の卵母細胞
- 10 頁 13 行目 脛骨海面骨 → 脛骨海綿骨
- 10 頁 17 行目 二次海面骨 → 二次海綿骨
- 23 頁 1 行目 E1 : 12.6 (69%)、15.5 (44%)、34.7 (56)、30.4 (75%)、28.7 (45%)、38.3 (42%) → 97.8 (87%)、117 (42%)、233 (45%)、197 (63%)、202 (80%)、261 (55%)
E1 抱合体 : 12.6 (69%)、15.5 (44%)、168 (40%)、34.7 (56)、30.4 (75%)、28.7 (45%)、38.3 (42%) → 1457 (157%)、358 (39%)、2670 (18%)、4570 (75%)、4403 (72%)、2823 (64%)、3852 (60%)
- 27 頁 19 行目 (2) -----治験期間 19■■年■■月 → (2) -----治験期間 19■■年■■月～■■月
- 30 頁 10 行目、14 行目 乳房うつ滞 → 乳房腫脹
- 30 頁 23 行目 年齢 : 48～73 歳 → 年齢 : 46～75 歳
- 42 頁 18 行目 「老人性痴呆に伴う健忘症の悪化」 → 「老人性認知症に伴う健忘症の悪化」
- 45 頁 9 行目 HRT と乳癌、子宮内膜癌、冠動脈疾患などの罹患リスク → HRT と乳癌、子宮内膜癌などの罹患リスク
- 48 頁 3 行目 より長期の投与期間に伴い発現が懸念される乳癌や血栓症 → より長期の投与期間に伴い発現が懸念される乳癌や子宮内膜癌

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断した。

なお、本剤は新投与経路医薬品に該当することから、再審査期間は 6 年とすることが適当であると判断する。原体及び製剤は、毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品に該当しないと判断する。

[効能・効果] 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

[用法・用量] 通常、成人に対し、エストラジオールとして 1 日 1 回 0.5mg 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 1.0mg を経口投与することができる。