

Nihon Schering K.K.

2.5 臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価の目次

2.5.1	製品開発の根拠	3
2.5.1.1	薬理学的分類	3
2.5.1.2	目標適応症	3
2.5.1.3	開発の背景	3
2.5.1.4	臨床開発計画	7
2.5.1.5	申請に用いる臨床試験データパッケージ	12
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	13
2.5.2.1	溶出挙動の同等性	13
2.5.2.2	食事の影響	13
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	13
2.5.3.1	薬力学	13
2.5.3.2	薬物動態	14
2.5.3.2.1	吸収	14
2.5.3.2.2	分布	15
2.5.3.2.3	代謝	15
2.5.3.2.4	排泄	16
2.5.3.3	内因的要因	16
2.5.3.4	外因的要因	16
2.5.3.5	薬物相互作用	16
2.5.4	有効性の概括評価	18
2.5.4.1	有効性評価に用いた臨床試験	18
2.5.4.2	試験デザイン	18
2.5.4.2.1	被験者の選択	18
2.5.4.2.2	治療, 用量, 対照及び被験者数	18
2.5.4.2.3	主要評価項目	18
2.5.4.2.4	副次評価項目	19
2.5.4.2.5	統計学的仮説	19
2.5.4.2.6	解析対象集団	19
2.5.4.3	有効性評価対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	20
2.5.4.4	有効性の成績	20
2.5.4.4.1	ホットフラッシュ	20
2.5.4.4.2	発汗	21
2.5.4.4.3	膣乾燥感	21
2.5.4.4.4	その他の有効性評価項目	22

2.5.4.4.5	血中 E2 濃度	22
2.5.4.5	有効性の結論	22
2.5.5	安全性の概括評価	23
2.5.5.1	ホルモン補充療法の副作用と安全性評価の計画.....	23
2.5.5.2	安全性評価の対象とした臨床試験	24
2.5.5.3	安全性評価対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	25
2.5.5.4	全般的な曝露状況	26
2.5.5.5	安全性の成績	26
2.5.5.5.1	主な有害事象	26
2.5.5.5.2	死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象.....	28
2.5.5.5.3	ホルモン補充療法に関連する重要な安全性の評価.....	29
2.5.5.5.3.1	乳房検査.....	29
2.5.5.5.3.2	子宮に及ぼす影響.....	30
2.5.5.5.3.3	脂質代謝に及ぼす影響.....	30
2.5.5.5.3.4	血液凝固線溶系に及ぼす影響.....	31
2.5.5.5.3.5	その他の安全性データ.....	31
2.5.5.5.4	長期安全性	32
2.5.5.5.5	副作用の予防及び処置.....	32
2.5.5.5.6	過量投与, 薬物乱用, 離脱症状及び反跳現象.....	32
2.5.5.5.7	自動車運転及び機械操作に及ぼす影響又は精神機能の障害.....	32
2.5.5.5.8	市販後データ	32
2.5.5.6	安全性の結論	32
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	33
2.5.6.1	ベネフィット	34
2.5.6.2	リスク	34
2.5.6.2.1	副作用	34
2.5.6.2.2	長期使用に伴うリスク.....	35
2.5.6.2.3	薬物相互作用	38
2.5.6.2.4	食事の影響	38
2.5.6.2.5	その他のリスク	38
2.5.6.3	推奨される用法・用量	39
2.5.6.4	更年期障害又は卵巣欠落症状の治療を目的とするホルモン補 充療法のリスク・ベネフィット比	39
2.5.6.5	リスク管理方法	46
2.5.6.6	他のエストロゲン補充療法剤との有用性の比較.....	47
2.5.7	参考文献	48

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

今回申請する E2 0.5mg 錠（以下本剤）の主たる有効成分は 17β -エストラジオール（estradiol : E2）である。天然型エストロゲン（卵胞ホルモン）のなかで最も活性が高い E2 は、更年期障害及び閉経後骨粗鬆症のホルモン補充療法（hormone replacement therapy : HRT）及びエストロゲン補充療法（estrogen replacement therapy : ERT）に広く使用されている。

2.5.1.2 目標適応症

本剤の目標適応症は、更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（ホットフラッシュ及び発汗）、陰萎縮症状である。

2.5.1.3 開発の背景

更年期障害の病態及び診断

更年期とは、性成熟期から老年期への移行期であり、卵巣機能が衰退し始め、消失する時期である。現在の日本人女性の平均閉経年齢は 50～51 歳で、一般的には 45～55 歳の 10 年間で更年期にあたることが多い。更年期障害とは、卵巣からの E2 分泌の低下に直接起因する自律神経失調症状と、この年齢層の女性を取り巻く家庭環境、社会環境の変化がもたらすストレスや加齢に起因する種々の精神症状が複雑に組み合わさって現れる症候群である。更年期障害の臨床症状は多岐に渡るが（表 2.5.1.3- 1）、自律神経失調症を中心とした不定愁訴を主訴とすることが多く、中でもホットフラッシュ、発汗などの血管運動神経症状（vasomotor symptoms）が典型的である。病型は、身体的素因と内分泌学的素因の関与の大きい自律神経失調症型、性格的素因と社会心理的素因の関与の大きい神経症型、及び両者の混在した心身症型の 3 つに分類される。「ホルモン補充療法治療指針*」（2001 年）によれば、「自律神経失調症状に対しては、ホルモン補充療法又はエストロゲン補充療法（以下、HRT/ERT）や自律神経調整薬などによる薬物療法が中心になり、社会心理的要因の強い症状に対しては向精神薬を主体とした薬物療法に加えて精神療法を行う。（中略）精神症状のうちには E2 欠乏に由来するものもあるので、診断に迷う場合は HRT/ERT を数週間行い、反応性を見て判断する」とされている。更年期障害は、閉経前後から老年期にわたる女性の生活の質（quality of life : QOL）を著しく損なうことがあり、その治療は高齢化社会を迎えた本邦においてますます重要な役割を果たすようになると考えられる。

更年期や卵巣摘出術を受けた女性の 65～80%はホットフラッシュを経験する。このうち日常生活に支障をきたす症状を呈する女性は 10～15%といわれている。ホットフラッシュは通常 2～4 分間持続する熱感及び発汗発作で、脈拍の上昇を伴うが、血圧の変動はない。前駆症状として頭痛に近

* 厚生省（現厚生労働省）長寿科学総合研究「高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法に関する総合的研究」班

い頭重感を覚えることが多く、次いで顔面のほてりが起こり、頭部、胸部、全身に広がる。末梢血管が拡張し、皮膚温が上昇し、体幹温度の低下が起こる。ホットフラッシュの発生は時刻や気温などの外的条件に左右されることが少なく、ほぼ 1 日中まんべんなく起こる*1。ホットフラッシュは通常 1 年～数年間持続するが、長期にわたって遷延する場合もある*2。女性の内外性器はエストロゲン作用により維持されている。したがって閉経後女性は、外陰の皮膚の乾燥感又は掻痒感、膣炎、性交障害などの泌尿生殖器の萎縮症状を訴えることがある。

表 2.5.1.3- 1 更年期障害の臨床症状

自律神経失調症状	血管運動神経症状	ホットフラッシュ（顔面紅潮、のぼせ）、 発汗、冷え性
	その他	動悸、めまい、耳鳴り
泌尿生殖器症状		膣乾燥感、膣炎、性交障害
精神症状		抑うつ、精神不安定（いらだち）、意欲低下、不安感、頭痛、不眠、記憶力減退
その他の症状	運動器症状	肩こり、関節痛、腰痛、筋肉痛
	消化器症状	腹痛、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢
	その他	易疲労性、口渇感、皮膚掻痒感

「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」（大内尉義 編、2001 年）*2 より転載

閉経期前後の女性が、ホットフラッシュ、発汗、肩こり、不眠などを訴えれば、一般的には更年期障害として診断可能である。ただし、貧血、高血圧、甲状腺機能異常、頸椎の変形、老眼、内耳疾患、膠原病、心疾患、仮面うつ病、不安障害など類似した症状を示す疾患と鑑別しなければならない*1,*3。また比較的若い女性であれば、血中の E2 濃度及び卵胞刺激ホルモン（follicle-stimulating hormone : FSH）濃度を測定し、卵巣機能の低下を確認する必要がある。更年期障害の程度を表現する指標として、海外では 11 種の自覚症状の合計スコアである Kupperman 指数¹が汎用され、本邦ではこれを改変した簡略更年期指数が使用されている。

更年期障害の重要な病因の一つが卵巣機能の低下であることは間違いない。更年期には卵巣での E2 の産生低下と、E2 によるネガティブフィードバック機構の作動消失に起因する FSH 及び黄体化ホルモン（luteinizing hormone : LH）の分泌亢進が認められる（図 2.5.1.3- 1）。E2 の血中濃度は、閉経前女性では 20～60pg/mL の範囲（卵胞期初期）にあり、50 歳代から減少し始め、60 歳以降はほぼ 15pg/mL 以下に減少する。一方、LH、FSH は 40 歳代から増加し始め、50 歳代にピークに達する。ホットフラッシュ、発汗などの血管運動神経症状が現れる原因については、E2 の低下がノルエピネフリン²や calcitonin gene-related peptide (CGRP)³の放出を惹起し、視床下部における体温調節メカニズムに影響を及ぼすことが一因とされており、卵巣摘出術後に血管運動神経症状がしばしば出現することより、E2 の産生低下が原因であるとする点では異論がない。

*1 小山嵩夫, 更年期外来ハンドブック 中外医学 1996 年: 25

*2 大内尉義 編, 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 メディカルレビュー社 2001 年: 113

*3 麻生武志 編, ホルモン補充療法 医薬ジャーナル社 1997 年: 62-65

¹ Kupperman HS et al., J Clin Endocrinol Metab 1953:13:688-703 (5.4.5 参照)

² Shaw CR, Nurse Pract 1997:22(3):55-66 (5.4.6 参照)

³ Noguchi M et al., J Endocrinol 2002:175:177-183 (5.4.7 参照)

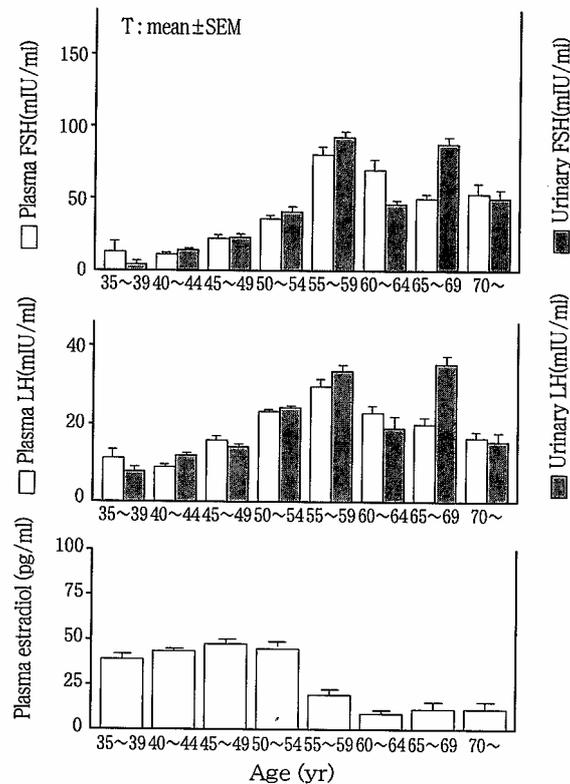


図 2.5.1.3- 1 35～75 歳の日本人女性 155 例における血中及び尿中 FSH, LH 値, 血中 E2 値

「ホルモン補充療法」(麻生武志 編, 1997 年)³より転載

更年期障害のエストロゲン補充療法

E2 の産生低下が主因とされる血管運動神経症状や泌尿生殖器症状などを主訴とする更年期障害には、HRT/ERT が最も効果的である。本邦で HRT/ERT として頻用されている製剤は、結合型エストロゲン (conjugated equine estrogens : CEE) の経口製剤である CEE錠[®]及び経皮吸収型 E2 製剤である E2貼付剤A[®], E2貼付剤B[®], E2貼付剤C[®] などである (1.7 同種動向品一覧表 参照)。CEE は海外及び本邦において長く HRT/ERT に用いられてきた。CEE の 1 日用量は通常 0.625mg であり、その有効性及び安全性はよく知られている。週 2~3 回又は隔日に貼りかえる経皮吸収型 E2 製剤は、E2 1.0mg の経口製剤を連日服用した場合にほぼ相当する血中 E2 濃度が長時間にわたって安定して得られる⁴。CEE のホットフラッシュに対する効果は、E2 1.0mg 用量の経口製剤とほぼ同等とされている⁵。E2 も CEE も、主な副作用はエストロゲン作用に起因する生殖器 (性器分泌物, 性器出血など), 乳房 (乳房緊満感, 乳房痛など) に関する事象であり、重症度の高い事象の発現はまれである。子宮を有する女性の場合は、性器出血と子宮内膜癌のリスクに注意する必要がある。長期投与に際しては子宮内膜癌予防の目的で酢酸メドロキシプロゲステロン (medroxyprogesterone acetate : MPA) などのプロゲスチンが併用される。このほかに HRT/ERT 施行に伴って乳癌, 冠動脈心疾患, 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

⁴ 中道昇ら, 臨床医薬 1998:14:2451-65 (5.4.8 参照)

⁵ Archer DF et al., Advances in Therapy 1992:9:21-31 (5.4.9 参照)

Initiative (WHI) 研究や Million Women Study (MWS) など過去 10 年間に海外で実施された大規模臨床試験において報告され、HRT/ERT のリスクとベネフィットが見直されている。エストリオール (estriol: E3) の経口製剤である **E3錠***[®] は、ホットフラッシュに対する治療効果は弱いですが、E2 に比べて副作用が少なく、主として老人性泌尿生殖器の萎縮症状（膣炎）に使用されている。

本剤に期待される臨床的有用性

HRT/ERT は、エストロゲンの減少に伴う更年期の諸症状に対する改善効果から 1960 年代頃より欧米で普及し、中高年女性の QOL の維持及び骨折予防に有用として汎用されてきた。また、エストロゲンにはコレステロールの減少など脂質代謝を改善する効果があることより、欧米では冠動脈心疾患などの慢性疾患の予防効果が期待され、例えば米国心臓学会は閉経後女性に対する HRT/ERT の使用を積極的に推奨していた。しかし前述のとおり、WHI 研究や MWS などの結果、乳癌、冠動脈心疾患、脳卒中、血栓塞栓症などの発症リスクの増加が指摘され、HRT/ERT を閉経後女性、特に高齢の女性に対して、冠動脈心疾患や認知症など慢性疾患の予防を目的として長期間施行するベネフィットは示されなかった。この結果、国内外の更年期医学専門家は、更年期障害に対して HRT/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^{6,7,8}。海外では CEE 0.3mg の経口製剤や、E2 0.5mg の経口製剤など、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幅広い選択肢が利用できるようになっている。一方、本邦では、副作用軽減を目的とした適宜減量製剤として有用性⁹が認められ、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、経口製剤には低用量製剤がないため、**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。

経口 E2 製剤は、海外で「閉経に伴う血管運動神経症状及び性器萎縮症状」「骨粗鬆症の予防」に対し、広く使用されているにもかかわらず、本邦では通常用量 (1.0mg, 2.0mg) の製剤も低用量 (0.5mg) の製剤も承認されていない。本剤に期待される臨床的有用性は以下のとおりである。

1. 本剤は E2 0.5mg を含有する本邦で最初の低用量経口 E2 製剤である。従来のエストロゲン製剤と比較して、乳癌、冠動脈心疾患、脳卒中、静脈血栓塞栓症などの重大なリスクが小さいと予想されることより、リスク・ベネフィット比が優れているものと期待される。
2. 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。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が可能になると期待される。

⁶ 日本更年期医学会, 日本更年期医学会雑誌 2004:120-123 (5.4.10 参照)

⁷ The Executive Committee of the International Menopause Society, Climacteric 2004:7:8-11 (5.4.11 参照)

⁸ The North American Menopause Society, Menopause 2004:11:589-600 (5.4.12 参照)

⁹ 水口弘司ら, 臨床評価 1997:25(1):23-42 (5.4.13 参照)

2.5.1.4 臨床開発計画

第 I 相試験

第 I 相試験の一覧を表 2.5.1.4- 1 に示す。健康な閉経後女性を対象とした薬物動態評価成績の詳細を「2.7.2 臨床薬理の概要」に、安全性評価試験の詳細を「2.7.4 臨床的安全性の概要」に記述する。試験の要約を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示し、総括報告書を「5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書」に添付する。

19■年に実施した第 I 相試験では、健康な閉経後女性を対象に、レボノルゲストレル* (levonorgestrel:LNG) の併用又は非併用下で、1.0mg 又は 2.0mg の用量の E2 錠を、単回又は 28 日間反復投与した。その結果、28 日間反復投与した場合の安全性が確認され、1.0mg の E2 錠投与により 28 日目には E2 の最大血中濃度 (maximum concentration: C_{max}) が閉経前卵胞初期の血中 E2 濃度の範囲に相当する 57.66pg/mL に達した。E2 血中濃度から更年期障害及び閉経後骨粗鬆症に対する治療効果を期待できること、E2 吸収に食事の影響がないこと、安全性に大きな問題がないことを確認した。そこで、「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」を対象とする第 II 相試験を実施することとした。

第 II ~ III 相試験

E2 錠を投与、E2 錠と LNG 錠を併用投与、又は E2/LNG 配合錠を投与した第 II ~ III 相試験の一覧を表 2.5.1.4- 2 に示す。更年期障害又は卵巣欠落症状を対象とした有効性評価試験の詳細を「2.7.3 臨床の有効性の概要」に、安全性評価試験の詳細を「2.7.4 臨床的安全性の概要」に記述する。その他、更年期障害の適応を目的とした海外の臨床試験 (参考資料)、閉経後骨粗鬆症の適応を目的とした国内試験を含む全臨床試験の要約を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示し、総括報告書を「5.3.5 有効性及び安全性試験報告書」の項に添付する。

本邦では「更年期障害又は卵巣欠落症状」及び「閉経後骨粗鬆症」を予定される適応とする第 II 相試験を 19■年から開始した。

前期第 II 相試験 <Step1> (試験 010646, 010568) においては、周期的投与方法で LNG を併用しながら更年期障害及び骨粗鬆症に対する E2 の至適用量を検討した。海外での HRT/ERT の E2 推奨用量が 1.0mg と 2.0mg であったことを参照し、試験 010646 では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を対象とした無作為割付け群間比較試験において、0.5mg, 1.0mg, 2.0mg の E2 錠を 8 週間投与し、ホットフラッシュの回数減少率など自覚症状に対する効果を用量間で比較した。海外における臨床試験では、LNG 40 μ g によりエストロゲンによる子宮内膜増殖が抑制されることが示されていたため、子宮を有する被験者に対しては 40 μ g の LNG 錠を周期的に併用した。その結果、有効性及び安全性の両面から至適 E2 用量はおおむね 1.0mg であると推定した。一方、試験 010568 では閉経後骨粗鬆症及び骨量減少例を対象とした無作為割付け群間比較試験において、プラセボを対照として、3 用量の E2 (0.5mg, 1.0mg, 2.0mg) を 24 週間投与し、腰椎骨密度増加効果を用量間で比較した。子宮を有する被験者に対しては LNG 40 μ g を周期的に併用した。その結果、有効性及び安全性の両面から至適 E2 用量はおおむね 1.0mg であると推察した。

* LNG はシエーリング AG 社 (ドイツ) が発見した合成プロゲステンである。国内外で経口避妊薬の成分やホルモン放出子宮内避妊システムの有効成分として使用されている。また E2 と LNG の配合剤は、海外で更年期障害の治療薬として承認され、本邦で閉経後骨粗鬆症の治療薬として承認申請中である。

前期第Ⅱ相試験<Step2> (試験 010730, 010731) では、自然閉経後の更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者を対象に E2 1.0mg を投与し、周期的投与方法及び持続的投与方法で LNG を併用した場合の子宮内膜保護作用を指標として、LNG の至適用量を検討した。無作為化二重盲検群間比較試験により、試験 010730 では E2 1.0mg を 24 週間投与し、持続的投与方法にて LNG 10, 20, 40 μ g を併用して用量群間比較を行った。試験 010731 では E2 1.0mg を 16 週間投与し、周期的投与方法にて LNG 20, 40, 80 μ g を併用して用量群間比較を行った。その結果、周期的投与方法及び持続的投与方法とも、子宮内膜保護の観点から LNG の至適用量は 40 μ g であることを確認した。E2 の更年期障害及び卵巣欠落症状に対する治療効果は投与期間中継続した。

前期第Ⅱ相試験の成績をもとに 19■■年■■月■■日に、更年期障害領域における第Ⅲ相試験のデザインについて医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 (以下、医薬品機構) と前期第Ⅱ相試験終了後相談 (受付番号■■番) を実施した (相談の記録を「5.4 参考文献」に添付する)。医薬品機構より、(1) 更年期障害における E2 の至適用量を、ホットフラッシュや発汗の改善度を有効性評価項目としてプラセボ、0.5mg, 1.0mg の 3 用量間の用量反応性から検討すること、(2) 適切な実薬対照との比較試験を実施すること、(3) 試験期間から E2 の子宮内膜への影響がほぼないと考えられるなら、E2 単独投与での試験デザインも可能であることなどの助言を受けた。医薬品機構の助言 (1) に従い、後期第Ⅱ相試験 (試験 300107) においては、E2 の至適用量が 1.0mg であることを確認するため、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対象に、0.5mg, 1.0mg の E2 錠又はプラセボを 8 週間投与して、ホットフラッシュなどの更年期症状の改善効果を比較した。その結果、E2 1.0mg が至適用量であることが判明し、プラセボに対して有意に優れた有効性が認められた。また、E2 0.5mg でもプラセボに対して有意に優れた有効性が認められた。20■■年■■月■■日に医薬品機構と個別相談 (受付番号■■番) を実施し、(1) E2/LNG 配合剤を申請する場合、第Ⅲ相試験の投与群に申請予定剤を含めること、(2) E2 半量剤を申請する場合、臨床試験成績から有用性を支持する科学的根拠を示すこと、(3) 臨床薬理試験 (試験 305044) の成績から、日本人では白人と比較して E2 曝露量が高く、安全性データの外挿は困難であることなどの助言を受けた (相談の記録を「5.4 参考文献」に添付する)。

一方、閉経後骨粗鬆症領域に関しては、前期第Ⅱ相試験の成績をもとに 20■■年■■月■■日 (受付番号■■番) に、後期第Ⅱ相試験のデザインについて医薬品機構と個別相談を実施した (相談の記録を「5.4 参考文献」に添付する)。医薬品機構の助言を踏まえて、閉経後骨粗鬆症を対象とした後期第Ⅱ相試験 (試験 300103, 本試験は用量比較試験と検証試験を兼ねるため、以下、後期第Ⅱ/Ⅲ相試験と呼ぶ) を 20■■年から 20■■年にかけて国内で実施した。その結果、E2 用量 0.5mg 群及び 1.0mg 群で骨折予防効果を期待するに十分な骨密度増加効果が認められ、骨密度増加は 2 年間にわたって継続することが証明された。骨密度増加効果の点からみて E2 1.0mg が至適用量であり、LNG の配合の有無 (子宮の有無) による有効性の違いは認められなかった。E2/LNG 配合錠を投与された子宮を有する被験者の子宮内膜組織に過形成は認められず、配合した LNG が十分な子宮内膜保護効果を有することを確認した。

2002 年に CEE 0.625mg 及び MPA 2.5mg の配合剤 (■■■■[®]) による HRT/ERT の施行に伴う乳癌、冠動脈心疾患、脳卒中、静脈血栓塞栓症のリスク増加、2004 年に CEE錠*[®]による ERT の施行に伴う脳卒中のリスク増加を示唆する WHI 試験の成績^{10, 11}が報告され、HRT/ERT の有用性を見直す機運が高まった。本邦においても 2004 年 5 月に日本更年期医学会が声明文を公表し⁶、更年期障害に対する HRT/ERT は、治療目的に応じて可能な限り低用量で短期間行うことが推奨されるに至った。

¹⁰ Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, JAMA 2002;288:321-333 (5.4.14 参照)

¹¹ The Women's Health Initiative Steering Committee, JAMA 2004;291(14):1701-1712 (5.4.15 参照)

海外では、従来 HRT/ERT に使用される経口エストロゲンの用量は E2 で 1.0～2.0mg、CEE で 0.625～1.25mg とされ、E2 1.0mg と CEE 0.625mg はほぼ同等の効果を有するとされている⁵。国内後期第Ⅱ相試験（試験 300107）及び海外臨床試験の成績から、E2 1.0mg が至適用量であり、E2 0.5mg は 1.0mg よりも効果が緩徐であり、臨床的に意義のある効果が期待できる最小用量と考えられる。しかし、前述の HRT/ERT 施行に伴うリスクとのバランスを考慮して、現在海外では CEE 0.3mg や E2 0.5mg など、従来の半分以下の低用量 HRT/ERT が施行される傾向にある。本邦においても低用量経皮吸収型 E2 製剤が認可されているが、更年期障害の適応を有する経口エストロゲン製剤としては CEE 0.625mg と E3 が認可されているのみであり、低用量経口エストロゲン製剤はない。この状況を踏まえ、有効性と安全性のバランスから見て、最小有効用量である E2 0.5mg が推奨用量であると判断した（2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 参照）。

19■年の前期第Ⅱ相試験終了後相談（受付番号 ■■番）での助言（2）について、以下の理由で実薬対照試験は困難と考えた。海外での試験成績（Archer ら⁵、試験 ■■065）から、更年期障害に対し CEE 0.625mg は E2 1.0mg とほぼ同等の有効性を有すると報告されている。また、後期第Ⅱ相試験（試験 300107）や海外試験の成績¹²から、E2 0.5mg の有効性は E2 1.0mg と比較してやや劣ることが明らかであり、また、CEE 0.625mg より低い用量で日本人患者の最小有効量はまだ実証されていないことより、CEE 0.625mg に対して本剤（E2 0.5mg）の有効性の非劣性を証明するのは適当ではないと判断した。低用量経皮吸収型 E2 製剤は、患者の症状に応じて適宜減量するための製剤として承認されていることや、市場での普及率が低いことなど標準療法として確立されていないことより、現在の医療環境に対応して開発された本邦で最初の低用量経口エストロゲン製剤である本剤の対照薬として適切ではないと考えた。

以上、後期第Ⅱ相試験（試験 300107）の成績をもって、更年期障害に対する本剤の治療上の有用性が証明されたと判断し、20■年■月■日（受付番号 ■■番）に医薬品医療機器総合機構と申請前相談を実施し、本剤の申請パッケージの妥当性につき助言を受けた（相談の記録を「5.4 参考文献」に添付する）。その結果、（1）0.5mg が最小有効用量であることの合理的な説明を追加すること、（2）後期第Ⅱ相試験（試験 300107）と後期第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験 300103）では対象被験者と投与期間が異なるので、安全性データを試験ごとに評価した上で、両試験を統合した結果を検討すること、（3）安全性情報を補うための市販後調査の方針を検討することなどの助言を受けた。この助言に従い、0.5mg が最小有効用量であることを合理的に説明する根拠を追加し、安全性を評価した上で、更年期障害及び卵巣欠落症状を適応とする申請に至った。その後、専門協議後の照会事項に基づき、効能・効果を「更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記の症状 血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）、陰萎縮症状」とした。また、専門協議から 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用法・用量として、「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。増量する場合は、成人に対し、エストラジオールとして 1日1回 1.0mg を経口投与できる。」が推奨された。国内での第Ⅱ～Ⅲ相臨床試験で E2 1.0mg の安全性が確認されていること、欧米においても、低用量から治療を開始し、症状に応じた最小有効用量が推奨されている現況を鑑み、本剤の使用においても必要と判断される場合に、1.0mg までの増量を可能とする以下の用法・用量にすることとした。

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。

¹² Notelovitz M et al., Obstet Gynecol 2000;95:726-731 (5.4.16 参照)

表 2.5.1.4- 1 第 I 相試験

試験番号 (報告書番号)	目的	デザイン	対象及び登録被験者数	薬剤の用量及び投与期間	治験実施施設数 (実施国)	資料の位置づけ
010559 (B866)	E2, E2 及び LNG を単回経口投与したときの安全性並びに薬物動態を検討する	単施設, プラセボ対照, 二重盲検, 用量漸増試験	健康な閉経後日本人女性 年齢 53~64 歳 24 例	E2 単独群 : 1. 0mg 錠, 2. 0mg 錠又はプラセボ錠 E2/LNG 併用群 : E2 1. 0mg 錠/LNG 40 µg 錠, E2 2. 0mg 錠/LNG 80 µg 錠又は E2 プラセボ錠/LNG プラセボ錠 単回投与	1 施設 (日本)	評価資料
010561 (B868)	E2, E2 及び LNG を 28 日間反復経口投与したときの安全性並びに薬物動態を検討する	単施設, プラセボ対照, 二重盲検, 用量漸増試験	健康な閉経後日本人女性 年齢 51~64 歳 25 例	E2 単独群 : 1. 0mg 錠, 2. 0mg 錠又はプラセボ錠 E2/LNG 併用群 : E2 1. 0mg 錠/LNG 40 µg 錠, E2 2. 0mg 錠/LNG 80 µg 錠又は E2 プラセボ錠/LNG プラセボ錠 28 日間反復投与	1 施設 (日本)	評価資料
010560 (B867)	E2 及び LNG を単回経口投与したときの安全性並びに薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する	単施設, オープン試験	健康な閉経後日本人女性 年齢 54~64 歳 10 例	E2 2. 0mg 錠及び LNG 80 µg 錠 単回投与	1 施設 (日本)	参考資料
305044 (A06581)	E2/LNG 配合錠 (SH T594B) の単回経口投与及び 28 日間反復経口投与を行い, E2 及び LNG の薬物動態における民族間の類似性を検討する	多施設共同, 多国籍, 非対照, オープン試験	健康な閉経後日本人及び白人女性 年齢 49~64 歳 64 例	E2 1. 0mg/LNG 40 µg 配合錠 単回投与及び 28 日間反復投与	2 施設 (日本, ドイツ)	参考資料
308560 (A20152)	低用量の E2 を単回経口投与したときの安全性並びに薬物動態及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する	単施設, オープン, クロスオーバー試験	健康な閉経後白人女性 年齢 : 55~68 歳 24 例	E2 0. 10mg 又は 0. 19mg を含有する錠剤 単回投与	1 施設 (ドイツ)	参考資料 薬物動態評価のみ
Arzneim. - Forsch. /Drug Res. 43, 966-973, W. Kuhnz et al.	E2 の薬物動態の用量比例性並びに絶対的生物学的利用率の検討	単施設, オープン, クロスオーバー試験	経口避妊薬によって内因性のエストロゲン濃度を低下させた健康な閉経前白人女性 年齢 21~36 歳 14 例	E2 2. 0, 4. 0 又は 8. 0 mg を含有するカプセル剤, E2 0. 3mg を含有する注射剤 単回投与	1 施設 (ドイツ)	参考資料 薬物動態評価のみ

第 I 相試験 (試験 010559, 010560, 010561) は「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(薬発第 874 号, 1989 年) に準じて実施された。その他, 内因性要因を検討した第 I 相試験 (試験 305044) は「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」(厚生省令第 28 号, 1997 年) に準じて実施された。その他の海外で実施した臨床薬理試験は欧州の GCP に準じて実施された。

表 2.5.1.4- 2 第Ⅱ～Ⅲ相試験

試験番号 (報告書番号) 相	目的	デザイン	対象及び登録被験 者数	薬剤の用量及び投与期間	治験実施 施設数 (実施国)	資料の位 置付け
010646 (B123) 前期第Ⅱ相 <Step1>	E2の有効性及び安全性について探索的検討	多施設共同、無作為化(封筒法), オープン, 並行群 間比較試験	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: 88例	E2 0.5mg, 1.0mg 又は 2.0mg 子宮を有する被験者には LNG 40µg を周期的に併用 8週間	33施設 (日本)	評価資料 有効性 のみ
300107 (BC69) 後期第Ⅱ相	E2の至適用量の検討	多施設共同, プラ セボ対照, 無作為 化, 二重盲検, 並 行群間比較試験	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: 211例	E2 0.5mg, 1.0mg 又は プラセ ボ 8週間	24施設 (日本)	評価資料 有効性 安全性
300103 (A23185) 後期第Ⅱ/Ⅲ相	E2の至適用量の検討, 有効性の検証	多施設共同, プラ セボ対照, 無作為 化, 二重盲検, 並 行群間比較試験	自然閉経後又は両 側卵巣摘出に伴う 骨粗鬆症患者: 310例	子宮を有さない被験者: E2 0.5mg, 1.0mg 又は プラセボ 子宮を有する被験者: E2 0.5mg/LNG 40µg, E2 1.0mg/LNG 40µg 又は プラセボ 104週間 なお, プラセボ投与例は 53 週以降 E2 1.0mg 又は E2 1.0mg/LNG40µg を投与	24施設 (日本)	評価資料 安全性 のみ
010730 (A02614) 前期第Ⅱ相 <Step2>	E2 1.0mg に対する LNG の持続的投与用法にお ける至適配合量の検討	多施設共同, 無作 為化, 二重盲検, 並行群間比較試験	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: 268例	E2 1.0mg に LNG 10µg, 20µg 又は 40µg を持続的に 併用 24週間	105施設 (日本)	参考資料
010731 (A02103) 前期第Ⅱ相 <Step2>	E2 1.0mg に対する LNG の周期的投与用法にお ける至適配合量の検討	多施設共同, 無作 為化, 二重盲検, 並行群間比較試験	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: 159例	E2 1.0mg に LNG 20µg, 40µg 又は 80µg を周期的に 併用 16週間	74施設 (日本)	参考資料
010568 (B006) 前期第Ⅱ相 <Step1>	E2の有効性及び安全性 について探索的検討	多施設共同, プラ セボ対照, 無作為 化, オープン, 並 行群間比較試験	退行期骨粗鬆症又 は卵巣機能欠落に 伴う骨量減少例: 103例	E2 0.5mg, 1.0mg, 2.0mg 又 はプラセボ 子宮を有する被験者には LNG 40µg を周期的に併用 24週間	33施設 (日本)	参考資料
■216 (A00403) 第Ⅱ相	子宮内膜, 性器出血パ ターン, 更年期症状, 骨代謝及び血液凝固線 溶系に及ぼす影響の検 討	多施設共同, オープ ン試験	更年期障害を有す る閉経後女性: 167例	E2 1.0mg/LNG 40µg 配合錠 52週間	15施設 (ハンガ リー)	参考資料
■216の1年 延長試験 (A06276) 第Ⅱ相	子宮内膜, 性器出血パ ターン, 更年期症状, 骨代謝及び血液凝固線 溶系に及ぼす影響の検 討	多施設共同, オープ ン試験	試験■216を完了 し, 1年間延長投 与の希望者: 51例	同上 52週間	7施設 (ハンガ リー)	参考資料
■065 (A00404) 第Ⅲ相	SHT594B 又は CEE/MPA*®を 52 週間投 与したときの子宮内 膜, 更年期症状, 性器 出血パターンに及ぼす 影響の検討	多施設共同, 無作 為化, オープン, 実薬対照, 並行群 間比較試験	更年期障害を有す る閉経後女性: 359例	E2 1.0mg/LNG 40µg 配合錠 又は CEE/MPA*® (CEE 0.625mg/MPA 2.5mg 配 合錠) 52週間	24施設 (ハンガ リー, チェコ)	参考資料

国内前期第Ⅱ相試験(試験 010568, 010646, 010730, 010731)は「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(薬発第 874号, 1989年)に準じて実施した。閉経後骨粗鬆症患者を対象とした後期第Ⅱ/Ⅲ相試験(試験 300103)及び更年期障害及び卵巣欠落症状を対象とした後期第Ⅱ相試験(試験 300107)は「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」(厚生省令第 28号, 1997年)に準じて実施した。海外第Ⅱ相試験(試験 ■216)及び第Ⅲ相試験(試験 ■065)は ICH-GCP に準じて実施した。

2.5.1.5 申請に用いる臨床試験データパッケージ

本申請に際して評価資料として提出する臨床データパッケージは、国内で実施した第 I 相試験（試験 010559, 010561）に加え、国内で更年期障害又は卵巣欠落症状を対象に E2 の用量を探索した前期第 II 相試験<Step1>（試験 010646）、国内で更年期障害又は卵巣欠落症状を対象に E2 の有効性と安全性を評価した後期第 II 相試験（試験 300107）及び閉経後骨粗鬆症を対象に E2 錠と E2/LNG 配合錠の有効性及び安全性を評価した後期第 II/III 相試験（試験 300103）である（表 2.5.1.4- 1, 表 2.5.1.4- 2）。

薬物動態評価には、閉経後女性を対象に実施した単回投与試験（試験 010559）及び反復投与試験（試験 010561）を用いた。後期第 II/III 相試験（試験 300103）では、閉経後骨粗鬆症患者を対象に薬物動態に及ぼす年齢の影響を評価した。また、E2 と LNG の併用投与で、食事の影響（試験 010560）、民族間類似性（試験 305044）を検討した臨床薬理試験、若年白人女性を対象に実施した E2 の薬物動態における用量比例性及び絶対的生物学的利用性試験の結果を参考資料として添付した。

有効性評価には、前期第 II 相試験<Step1>（試験 010646）及び後期第 II 相試験（試験 300107）の成績を用い、安全性評価には第 I 相試験（試験 010559, 010561）、後期第 II 相試験（試験 300107）、及び後期第 II/III 相試験（試験 300103）の成績を用いた。

更年期障害を対象とした試験のうち、前期第 II 相試験<Step1>（試験 010646）はオープン試験であり、さらに LNG を併用投与したこと、有害事象の発現プロファイルが評価資料とした他の二重盲検試験と大きく異なっていたため、本剤の安全性を評価するデータとして適切でないと判断し、安全性の評価からは除いた。更年期障害を対象に LNG の用量設定を目的に実施した前期第 II 相試験<Step2>（試験 010731, 010730）は E2 1.0mg と LNG を併用投与した試験であり、本剤のデータを含まないため、本剤の有効性及び安全性評価から除いた。薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した第 I 相試験（試験 010560）では E2 2.0mg 錠と LNG 80 μ g 錠を併用投与し、日本人と白人の間で薬物動態を比較した臨床薬理試験（試験 305044）では E2 1.0mg/LNG 40 μ g 配合錠を投与した。これらの試験の成績は本剤（E2 0.5mg 錠）のデータを含まないため、安全性の評価から除いた。

海外で実施した第 II 相試験（試験 ■216）及び第 III 相試験（試験 ■065）では更年期障害を対象として E2 1.0mg/LNG 40 μ g 配合錠を投与した。しかし、E2 及び LNG の薬物動態を民族間で比較した臨床薬理試験（試験 305044）にて、E2 の薬物動態の類似性を示す十分な根拠が得られなかったこと、本剤のデータを含まないことより、臨床有効性及び安全性評価に海外臨床試験データの外挿を含めず、有効性と安全性の参考資料として提出する。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 溶出挙動の同等性

臨床試験に使用した一連の製剤（E2錠、LNG錠及びE2/LNG配合錠）を共通の製剤設計、製造条件の下で製造した。各製剤の開発過程において行った処方変更は、フィルム層の着色剤の成分・分量の変更又は有効成分（E2及びLNG）の用量変更に伴う賦形剤の分量変更であった。また、処方変更前後における製剤の溶出挙動は同等であった又は同等であると推察した。これらのことから、臨床試験に使用した製剤間のバイオアベイラビリティは大きく異なることはないと推察した。

2.5.2.2 食事の影響

E2錠をLNG錠と共に経口投与し、E2の薬物動態に対する食事の影響を検討した結果、食事によりE2の最高血中濃度到達時間の遅延が認められたものの、 C_{max} 及び血中薬物濃度-時間曲線下面積(0-48h)は食事の有無にかかわらず同様の値を示した。また、白人においてもE2錠単独投与時の食事の影響は認められなかった。したがって、E2の生物学的利用性は食事摂取に影響されず、本剤は食前又は食後のいずれにおいても経口投与可能であると考えた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬力学

E2は、医薬品として長い歴史を持ち、特にHRT/ERTの領域で広く用いられている成分であることより、本剤の開発計画においてはこれらの成分の薬力学的性質について新たな検討は行っていない。以下は本項に関連する論文より引用し、評価した。

E2は天然型エストロゲンの中で最も強いエストロゲン作用を有するホルモンであり、女性生殖器の発達や維持、及び第二性徴に重要な役割を果たす。正常な性周期を有する女性においてE2は主に卵巣から分泌される。その一方、閉経後の内因性E2は大部分が副腎皮質より分泌されるアンドロステンジオンから代謝されたエストロン（estrone：E1）に由来する。

E2の生理学的作用は、核内受容体たん白質であるエストロゲン受容体（estrogen receptor：ER）を介するものとされている。現在、ERにはER α とER β の二種類が存在することが知られている。これらERの存在比率は組織によって異なっており、その生理的機能について研究が行われている。E2の作用は全般的に用量及び時間依存的である。E2は膣、尿道及び膀胱の上皮細胞の増殖を促進する。皮膚においては、表皮の細胞増殖、コラーゲン及びヒアルロン酸の合成を促進し、皮膚や結合組織の弾力を高める作用を示す^{13,14}。

¹³ Brincat M et al., BMJ 1983;287:1337-1338 (5.4.17 参照)

¹⁴ Castelo-Branco C et al., Maturitas 1992;15:113-119 (5.4.18 参照)

E2 を含むエストロゲンは用量及び投与期間に依存して子宮内膜の増殖を引き起こす¹⁵。子宮内膜増殖により子宮内膜の過形成や癌のリスクは増加することが報告されている^{16,17,18}。

経口投与された E2 は性ホルモン結合グロブリン (sex-hormone binding globulin: SHBG) , サイロキシン結合グロブリン, コルチコイド結合グロブリン (corticoid binding globulin: CBG) , アンジオテンシノーゲン, セルロプラスミン, トランスフェリン及びフェリチンの血中濃度を上昇させる¹⁹。

2.5.3.2 薬物動態

本邦での 2 つの第 I 相試験結果 (試験 010559, 010561) 及び閉経後骨粗鬆症を対象とした後期第 II/III 相試験 (試験 300103) での年齢の影響の検討結果より E2 錠を経口投与した場合の E2 の薬物動態特性を評価した。これら薬物動態評価に用いた試験は、閉経後日本人女性を対象としている。閉経後白人女性又は若年白人女性を対象に実施した E2 の薬物動態の用量比例性及び絶対的生物学的利用率を検討した試験成績及び種々の *in vitro* 試験成績を示す。本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響については、「2.5.2.2 食事の影響」の項に記述する。

2.5.3.2.1 吸収

参照項目：2.7.2.3.1 吸収及び分布

経口投与された E2 は消化管より速やかに吸収され、最大 4.0mg まで完全に吸収された。この用量以下では E2 の血中濃度は用量比例的に増加した。経口投与後の E2 は消化管粘膜及び肝臓での初回通過効果により広範囲な代謝を受ける。血中の主要な代謝物は E1 及び E1 の硫酸抱合体である。その他にも、抱合型又は非抱合型のエストロゲンが存在する²⁰。E2 の絶対的生物学的利用率は約 5% と報告されている²¹。

E2 1.0mg 錠を経口投与したとき、投与後最初の 2 時間以内に E2 の血中濃度が上昇することより、E2 は速やかに吸収される。その後血中濃度は投与 12 時間後までほぼ一定に維持される。E2 1.0mg 錠を投与したとき、投与後 6~8 時間に C_{max} に達し、投与 24 時間後に C_{max} の 50% まで減少する。生体内の E1 の硫酸抱合体プールからの E2 が再構成されること及び腸管内に放出されたエストロゲンの抱合体が腸管循環により再吸収されることが知られている^{22, 23}。E2 1.0mg 錠を単回又は 28 日間反復投与したときの血中 E2 濃度の時間推移を図 2.5.3.2.1-1 に示す。閉経後骨粗鬆症患者に E2

¹⁵ Duesterberg B et al., Maturitas 1982;4:315-324 (5.4.19 参照)

¹⁶ Cushing KL, Obstet Gynecol 1998;91:35-39 (5.4.20 参照)

¹⁷ Paterson MEL et al., BMJ 1980;280:822-824 (5.4.21 参照)

¹⁸ Whitehead MI et al., J R Soc Med 1979;72:322-327 (5.4.22 参照)

¹⁹ Meade TW, Thromb Haemost 1997;78(1):765-769 (5.4.23 参照)

²⁰ Kuhl H, Maturitas 1990;12:171-197 (5.4.24 参照)

²¹ Kuhn W et al., Arzneimittelforschung 1993;43(9):966-973 (5.3.1.1.1 参照)

²² Adlercreutz H et al., Contraception 1979;20(3):201-223 (5.4.25 参照)

²³ Lobo RA et al., J Reprod Med 1992;37:77-84 (4.2.2.4.5 参照)

0.5mg 錠及び E2 1.0mg 錠を反復経口投与した場合の E2 の平均血中トラフ濃度は、それぞれ 22.8pg/mL 及び 33.5pg/mL であった。

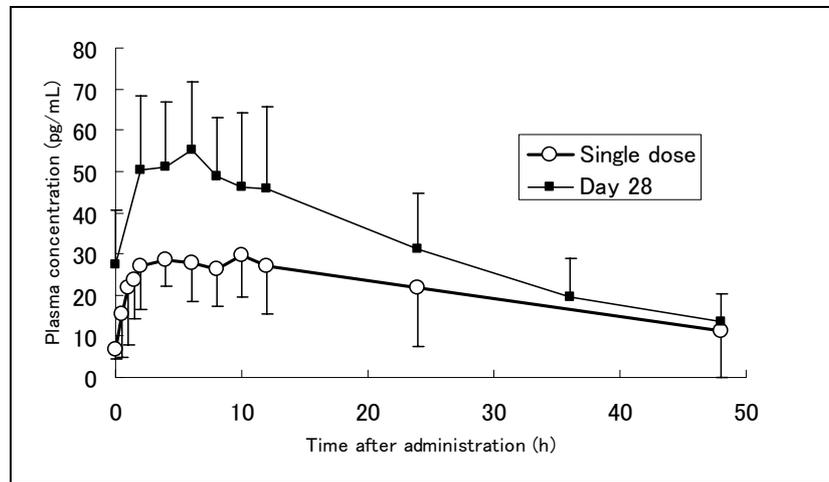


図 2.5.3.2.1-1 日本人女性に E2 1mg を単回又は 28 日間反復投与したときの平均血中 E2 濃度の推移

算術平均 +又は- 標準偏差

E2 1.0mg 錠又は E2 2.0mg 錠を 1 日 1 回反復投与した場合、平均血中濃度は約 2 週間で定常状態に達し、その蓄積係数は 2~3 である。

2.5.3.2.2 分布

参照項目：2.7.2.3.1 吸収及び分布

E2 は血清たん白質と結合しやすく、E2 の約 2%のみがたん白非結合型として存在する。たん白結合型 E2 の大部分は血清アルブミンと結合（約 67%）し、次いで SHBG と結合（約 30%）している²⁴。E2 の分布容積は約 73L である。

2.5.3.2.3 代謝

参照項目：2.7.2.3.2 代謝

E2 は 17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼにより E1 に代謝され、その後 E1 はスルファターゼの作用により E1 の硫酸抱合体に代謝される。E1 及び E1 の硫酸抱合体は E2 の主要代謝物である。E2 が経口投与された場合、血中 E1 濃度は常に E2 の血中濃度に対して約 5 倍の濃度で推移する。また、E1 は尿中の主要な代謝物²⁵である E1 のグルクロン酸抱合体に代謝される。これらの代謝物以外に E2 及び E1 には 2 位、4 位及び 16 位の炭素の水酸化代謝物が存在し、チトクローム P450 水酸化酵素である CYP1A ファミリーや CYP3A ファミリーがこの水酸化に重要な役割を果たしている

²⁴ 社内報告書 A06581 (5.3.3.3.1 参照)

²⁵ Sandberg AA et al., J Clin Invest 1957;36:1266-1278 (5.4.26 参照)

26, 27. 第 I 相の代謝のみを検討した *in vitro* 試験の結果から, E2 が主に CYP3A4 により代謝され, CYP1A2 並びに CYP2C9 の関与は小さいことが示唆された。

2.5.3.2.4 排泄

参照項目 : 2.7.2.3.3 排泄

経口投与された E2 の代謝物は尿及び胆汁を経て約 1 日の半減期で排泄される。腎臓からの排泄と糞中への排泄の比率は約 9 対 1 である²⁵。また, E2 とその代謝物は母乳中に移行することが報告されている²⁸。

2.5.3.3 内因的要因

参照項目 : 2.7.2.3.5 特殊な集団における薬物動態

腎不全や肝不全を有する女性を対象とした特別な試験は実施していない。E2 は肝臓において広範囲の代謝を受けることより, 重度の肝機能障害は E2 の代謝に影響を及ぼす可能性があり, 投与は避けるべきである。また, エストロゲン剤の投与により体液貯留を引き起こす可能性があり, 腎不全を有した患者に E2 を処方する場合は注意深い観察が必要である。

E2 錠を閉経後骨粗鬆症患者に反復経口投与したとき, 年齢が E2 の血中濃度に影響を及ぼす現象は認められなかった。

In vitro の試験では遺伝的多型が知られている CYP2C19 の E2 の代謝への関与が示されているが, その程度は臨床問題となるものではないと考えられ, このことは, E2 の代謝に民族的な差はないことを示唆している。

2.5.3.4 外因的要因

本剤の使用において気候, 文化的要因又は生活様式的な要因による特別な制限の必要性は想定していない。

海外で実施された CEE/MPA 併用投与及び CEE 単独投与の大規模臨床試験の結果報告に示された HRT/ERT 施行による心血管疾患, 乳癌などの危険性について, 更年期障害又は卵巣欠落症状の治療を適応とする本剤 (E2 0.5mg 錠) への外挿可能性を検討した見解を「2.5.6.4 更年期障害又は卵巣欠落症状の治療を目的とするホルモン補充療法のリスク・ベネフィット比」の項に記載した。

2.5.3.5 薬物相互作用

参照項目 : 2.7.2.3.4 薬物相互作用

ヒト肝ミクロソーム画分を用いた *in vitro* 試験成績により, E2 が CYP3A4 に対して阻害作用を有することが示唆された。この試験では最小の 50% 阻害濃度 (50% inhibitory concentration : IC₅₀)

²⁶ Martucci CP et al., Pharmacol Ther 1993;57:237-257 (4.2.2.4.6 参照)

²⁷ Kerlan V et al., Biochem Pharmacol 1992;44(9):1745-1756 (4.2.2.4.8 参照)

²⁸ Nilsson S et al., Am J Obstet Gynecol 1978;132:653-657 (5.4.27 参照)

値)は $34\mu\text{M}$ であった。E2 1.0mg 錠を反復投与し、定常状態に達したときの E2 の C_{max} 平均値は、 43.1pg/mL (0.1nM に相当) であった。薬物動態における E2 の線形性を考慮すると、E2 0.5mg 錠投与時の C_{max} は E2 1.0mg 錠投与時の約半分と考えられる。これらから、*in vitro* での IC_{50} 値は、ヒトでの反復投与時の C_{max} 平均値の 1 万倍以上と推定された。したがって E2 0.5mg 錠の経口投与は、CYP3A4 によって主に代謝される薬剤に臨床上的問題となる影響は与えないと考えられる。

E2 は CYP3A4 により代謝されることより、CYP3A4 の活性に影響を及ぼすような薬剤などは E2 の薬物動態に何らかの影響を及ぼす可能性がある。CYP3A4 を誘導する薬剤、例えば、リファンピシン、フェノバルビタール、カルバマゼピン及びセイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) を併用することにより E2 の血中濃度が低下し、本剤の作用が減弱する可能性がある。

CYP3A4 の働きを阻害する薬剤など、例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾールや、リトナビルなどのプロテアーゼ阻害剤やグレープフルーツを併用した場合、E2 の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強する可能性がある。

HRT 施行中にアルコールを摂取した場合、E2 の血中濃度が上昇するとの報告がある²⁹。しかしながら、E1 濃度には影響を認めず、かつ HRT 施行中でない場合には E2 の血中濃度にアルコール摂取の影響を認めなかったことより、HRT 施行中のアルコールの摂取の影響についてはいまだ明確ではない。

しかし、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、CYP3A4 やその他の CYP 分子種の本剤の代謝に対する寄与は小さいと考えられる。また、複数の代謝経路が存在し、各代謝経路には複数の肝薬物代謝酵素が寄与する³⁰。このため、仮に他剤の併用によりある特定の肝薬物代謝酵素が阻害されたとしても、他の肝薬物代謝酵素が補完的に働くと考えられる。

さらに、閉経前女性における E2 の血中濃度は性周期に依存して大きく変動 (約 $20\sim 500\text{pg/mL}$) すること、本剤は低用量 E2 (0.5mg) を含有する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) が上昇したとしても、安全域を超えることはないと考えられる。また、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、本剤の効果が減弱し、更年期症状が再発する可能性はあるが、患者の安全性に関する問題は生じない。このため、E2 の代謝へ関与する肝薬物代謝酵素を阻害または誘導する薬剤が本剤と併用されたとき、臨床的に問題となる薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

²⁹ Ginsburg ES, JAMA 1996;276(21):1747-1751 (5.4.28 参照)

³⁰ Lee A.J. et al., Endocrinol 2003;144:3382-3398 (5.4.87 参照)

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

本剤の更年期障害又は両側卵巣摘出による卵巣欠落症状に対する有効性は、前期第Ⅱ相試験<Step1> (試験 010646) と後期第Ⅱ相試験 (試験 300107) で検討した。試験 010646 では E2 の用量探索を行い、試験 300107 では E2 用量の比較と有効性の検証を行った。

2.5.4.2 試験デザイン

2.5.4.2.1 被験者の選択

試験 300107 では、最終月経後 1 年以上経過又は両側卵巣摘出後 1 箇月以上、症状として中等度以上のホットフラッシュを 1 日 3 回以上有する 40 歳以上 65 歳未満の女性を対象とした。試験 010646 では、最終月経後 1 年以上経過又は両側卵巣摘出後 3 箇月以上で、中等度以上のホットフラッシュ、発汗、膣萎縮のいずれかの症状を有する 20 歳以上 65 歳未満の女性を対象とした。ホットフラッシュの臨床症状の有無、両側卵巣摘出後の期間又は年齢に関する基準の違いを除き、両試験の選択基準は一致していた。

2.5.4.2.2 治療、用量、対照及び被験者数

海外で HRT/ERT に用いる E2 用量が通常 1.0~2.0mg であったことより、試験 010646 では、0.5, 1.0, 2.0mg の E2 錠 (子宮を有する被験者には、1 周期を 28 日間とする各周期の 17~28 日目に LNG 40 µg 錠を併用) を 8 週間投与した。E2 用量 0.5mg 群, 1.0mg 群, 2.0mg 群^{*1} の被験者数はそれぞれ 31 例, 28 例及び 29 例, 合計 88 例であった。いずれの投与群とも自覚症状の顕著な改善が見られ、E2 用量 2.0mg 群での副作用発現率が他の投与群と比較して高かったことより、E2 の至適用量はおおむね 1.0mg と推察した (2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 参照)。以上の成績を踏まえて、試験 300107 では、無作為割付け二重盲験デザインで 2 用量 (0.5mg, 1.0mg) の E2 の効果を比較し、プラセボを対照として有効性を検証した。試験 010646 で認められた自覚症状改善効果及び E2 製剤の海外臨床試験成績に基づき、目標被験者数は各群 65 例合計 195 例とした。E2 0.5mg 錠, E2 1.0mg 錠又はプラセボ錠を 8 週間投与した。

2.5.4.2.3 主要評価項目

更年期障害又は卵巣欠落症状を対象とする臨床試験においては、一般的にホットフラッシュ、発汗などの自覚症状を主要評価項目とする^{*2}。これらの血管運動神経症状は典型的なエストロゲン欠

*1 LNG 併用の有無を問わず E2 用量により 3 群に分けた投与群

*2 Points to Consider on Hormone Replacement Therapy, Committee for Proprietary Medical Products (1997), Guidance for Clinical Evaluation of Combination Estrogen/Progestin-Containing Drug Products Used for Hormone Replacement Therapy of Postmenopausal Women, FDA HRT Working Group (1995)

乏症状であり、エストロゲン補充により顕著に改善することがよく知られている。試験 300107 では客観的評価が容易なホットフラッシュの回数減少率を主要な有効性変数として、投与前、4 週後、8 週後に評価した。試験 010646 の主要評価項目は、ホットフラッシュ、発汗などの自覚症状の改善を主とした全般改善度であった。ホットフラッシュの回数は、患者日誌をもとに、試験 300107 では各評価時期の直前 1 週間の回数から算出し、試験 010646 では各評価時期の直前 2 週間の回数から、1 日平均回数を治験責任医師が算出した。算出方法に違いはあるものの、両試験とも 1 日あたりの経験回数である点では一致していた。

2.5.4.2.4 副次評価項目

副次評価項目として、更年期障害の諸自覚症状を観察した（2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 参照）。

試験 300107 では、代表的な更年期症状のうちホットフラッシュ、発汗、不眠の各症状の程度（重症度）を、投与前、4 週後、8 週後に 4 段階スケールで判定し、膣乾燥感の有無を評価した。

試験 010646 では、ホットフラッシュの回数、及び各自覚症状（ホットフラッシュ、発汗、不眠、膣乾燥感、性交障害、膣炎、精神神経症状、運動器系症状、知覚障害、排尿障害）の程度（重症度）を投与前、2 週後、4 週後、8 週後に 4 段階スケールで判定した。また、各症状別の改善度を、7 段階スケールで判定した。

2.5.4.2.5 統計学的仮説

試験 300107 での主要な解析は、最終評価時（8 週後又は中止時）における、投与前を基準としたホットフラッシュの回数減少率に関するプラセボ投与群と実薬群の間の比較であった。帰無仮説は、比較する 2 投与群の間に差がないこととした。多重性を考慮して、プラセボ投与群と E2 1.0mg 投与群の間に有意差が認められなければ検定を終了し、認められた場合に限り、プラセボ投与群と本剤（E2 0.5mg）投与群、本剤（E2 0.5mg）投与群と E2 1.0mg 投与群との比較を行う下降手順を採用した。プラセボ投与群と E2 1.0mg 投与群の比較における有意水準は両側 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.1$ とし、プラセボ投与群と本剤（E2 0.5mg）投与群の比較、及び本剤（E2 0.5mg）投与群と E2 1.0mg 投与群の比較における有意水準は、多重性を考慮して Holm の方法で調整することとした。副次的有効性変数についても、同じ方法で群間比較を行った。

試験 010646 ではホットフラッシュの回数減少率に関して、一元配置分散分析で投与群間の差を解析したほか、投与群間の対比較を Dunnett 法で実施した。

2.5.4.2.6 解析対象集団

試験 300107 における有効性の主要な解析対象集団は Full Analysis Set（最大の解析対象集団：FAS）、すなわち、全登録被験者のうち選択基準又は除外規準に違反した被験者、及び治験薬が全く投与されなかった被験者を除いた集団とした。主要評価項目の解析は Valid Case (VC) についても行い、FAS 解析対象集団による解析と比較することとした。

2.5.4.3 有効性評価対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

試験 300107 に登録された 211 例の被験者の内訳は、更年期障害 200 例、両側卵巣摘出に伴う卵巣欠落症状 11 例であった。全例が主たる有効性解析対象集団である FAS に組み入れられた。FAS の被験者数（登録時）は、本剤（E2 0.5mg）投与群 72 例（卵巣摘出例 3 例）、E2 1.0mg 投与群 71 例（卵巣摘出例 5 例）、プラセボ投与群 68 例（卵巣摘出例 3 例）であった。登録時の各投与群の平均年齢は 52.8～53.0 歳、最高年齢は 61～64 歳、最低年齢は 44～46 歳、平均体容量指数（body mass index : BMI）は 21.67～23.03、閉経後の平均経過年数は 4.55～4.80 年、ホットフラッシュの平均回数は 5.65～6.02 回、平均血中 E2 濃度は 2.25～3.10pg/mL、子宮摘出例の割合は 21.1～30.9% であった。投与群間で偏りの認められた背景因子は BMI のみであった（ $p=0.030$ ）。VC 集団の被験者数は本剤（E2 0.5mg）投与群 69 例（卵巣摘出例 3 例）、E2 1.0mg 投与群 71 例（卵巣摘出例 5 例）、プラセボ投与群 66 例（卵巣摘出例 2 例）、合計 206 例（卵巣摘出例 10 例）であった。

試験 010646 に登録された 88 例より解析対象例とした 78 例の内訳は、更年期障害 60 例、両側卵巣摘出に伴う卵巣欠落症状 18 例であった。両試験（試験 010646、300107）の各投与群に組み入れられた被験者の平均年齢は 50.7～53.0 歳、平均閉経後年数は 3.0～4.8 年、平均血中 E2 濃度は 20pg/mL 未満、投与前のホットフラッシュの 1 日あたりの平均回数は 4.8～6.0 回であり、試験対象集団は試験間でほぼ同じであった。

日本人女性の閉経年齢は約 50 歳をピークに、主に 45 歳から 55 歳の間に分布する。試験 010646 では本剤（E2 0.5mg）投与群の 92% の被験者の年齢が 40 歳から 59 歳の範囲にあり、試験 300107 では本剤（E2 0.5mg）投与群の 70.8% の被験者の年齢が 45 歳から 54 歳の範囲にあった。試験 010646 では本剤投与群の 84.0% の被験者、試験 300107 では全被験者が 1 日 3 回以上のホットフラッシュを経験していた。両試験とも被験者の年齢が閉経期女性の年齢層にほぼ重なること、症状としてホットフラッシュを有する患者が選択されていたことより、両試験の対象被験者集団は、市販後の本剤使用が予想される患者層にほぼ合致する。

2.5.4.4 有効性の成績

2.5.4.4.1 ホットフラッシュ

ホットフラッシュの回数

参照項目：2.7.3.3.2.1 ホットフラッシュの回数

試験 300107 の本剤（E2 0.5mg）投与群及び E2 1.0mg 投与群におけるホットフラッシュの平均回数は、投与前の 5.65 回から、最終評価時（8 週間又は中止時）にはそれぞれ 1.17 回及び 0.95 回まで減少し、平均減少率はそれぞれ 79.58%、82.49% であった（FAS 集団、表 2.7.3.3.2.1-2、表 2.7.3.6-5、2.7.3.6 付録 参照）。本剤（E2 0.5mg）投与群及び E2 1.0mg 投与群の平均減少率は、プラセボ投与群の 57.89% と比較して、それぞれ有意差が認められた。本剤（E2 0.5mg）投与群と E2 1.0mg 投与群の有意差は認められなかった（ $p=0.555$ ）。VC 集団の解析結果も FAS の解析結果と同様であった。

人口統計学的特性のうち BMI のみに投与群間の偏りが見られた。最終評価時のホットフラッシュ回数の平均減少率に関して BMI（22.0 未満、22.0 以上）と用量の要因による影響を検討した結果（FAS、N=211）、BMI と用量の交互作用はなく、BMI による有意差が認められた（ $p=0.036$ 、二元配置分散分析）。BMI を調整した追加解析で投与群間の比較を行ったところ、調整前と同じ結果が得られた。よって、主要解析の結論に BMI の投与群間の偏りによる影響はないと考える。

試験 010646 の E2 用量 0.5mg 群, 1.0mg 群及び 2.0mg 群における最終評価時 (8 週後又は中止時) のホットフラッシュ回数の平均減少率は, それぞれ 86.01%, 87.99%及び 91.86%であり (表 2.7.3.3.2.1-1), 用量間の差は認められなかった. 試験 300107 と近似する結果であった.

ホットフラッシュの程度

参照項目 : 2.7.3.3.2.2 ホットフラッシュの程度

試験 300107, 試験 010646 ともホットフラッシュの程度は各実薬群において顕著に改善した. 試験 300107 では, 各評価時におけるホットフラッシュの程度別被験者の分布を Wilcoxon 検定により投与群間で比較した. 8 週後及び最終評価時 (8 週後又は中止時) では本剤 (E2 0.5mg) 投与群とプラセボ投与群の間, E2 1.0mg 投与群とプラセボ投与群の間に有意差が認められた. しかしながら, 4 週後では, E2 1.0mg 投与群とプラセボ投与群の差のみが有意であり ($p=0.003$), 本剤 (E2 0.5mg) 投与群とプラセボ投与群の差は有意でなかった ($p=0.079$). すなわち, E2 1.0mg 投与群では本剤 (E2 0.5mg) 投与群と比較してホットフラッシュの改善効果が早く現れた (図 2.7.3.3.2.2-1). E2 用量による有効性の違いをさらに検討するために, 中等度以上のホットフラッシュを有した被験者に限って同様に検定した. プラセボ投与群と比較して, E2 1.0mg 投与群では 8 週後及び最終評価時 (8 週後又は中止時) に有意差が認められた (8 週後 : $p=0.006$, 最終評価時 : $p=0.000$). 一方, 本剤 (E2 0.5mg) 投与群ではいずれの評価時期でも有意差が認められなかった. 試験 010646 では, ホットフラッシュの程度が E2 用量 0.5mg 群, 1.0mg 群及び 2.0mg 群のいずれの投与群でも改善し, 用量間の有意差は認められなかった.

2.5.4.4.2 発汗

参照項目 : 2.7.3.3.2.3 発汗

試験 010646, 試験 300107 とも発汗の程度は各実薬群において顕著に改善した. 試験 300107 では, 各評価時における発汗の程度別被験者の分布を Wilcoxon 検定により投与群間で比較した. 8 週後及び最終評価時 (8 週後又は中止時) では本剤 (E2 0.5mg) 投与群とプラセボ投与群の間, E2 1.0mg 投与群とプラセボ投与群の間に有意差が認められた. しかしながら, 4 週後では, E2 1.0mg 投与群とプラセボ投与群の差のみが有意であり ($p=0.008$), 本剤 (E2 0.5mg) 投与群とプラセボ投与群の差は有意でなかった. すなわち, E2 1.0mg 投与群では本剤 (E2 0.5mg) 投与群と比較して発汗の改善効果が早く現れた (図 2.7.3.3.2.3-1). E2 用量による有効性の違いをさらに検討するために, 中等度以上の発汗を有した被験者に限って同様に検定した. E2 1.0mg 投与群では 4 週後, 8 週後, 最終評価時 (8 週後又は中止時) とも, プラセボ投与群と比較して有意差が認められた (4 週後 : $p=0.034$, 8 週後 : $p=0.001$, 最終 : $p=0.000$). 一方, 本剤 (E2 0.5mg) 投与群とプラセボ投与群の間にはいずれの評価時期でも有意差が認められなかった. 試験 010646 では, 発汗の程度が E2 用量 0.5mg 群, 1.0mg 群及び 2.0mg 群のいずれの投与群でも改善し, 用量間の有意差は認められなかった.

2.5.4.4.3 腔乾燥感

参照項目 : 2.7.3.3.2.4 腔乾燥感

試験 010646, 試験 300107 とも腔乾燥感の程度は各実薬群において顕著に改善した. 試験 300107 では, 8 週後及び最終評価時 (8 週後又は中止時) における腔乾燥感の有無について, 本剤 (E2 0.5mg) 投与群とプラセボ投与群の間, 及び E2 1.0mg 投与群とプラセボ投与群の間に有意差が認められた. いずれの時点でも本剤 (E2 0.5mg) 投与群と E2 1.0mg 投与群の差は認められなかった (図 2.7.3.3.2.4-1). 試験 010646 では, E2 用量 0.5mg 群と比較して E2 用量 1.0mg 群及び E2 用量 2.0mg 群においてより改善する傾向にあったが, 用量間の有意差は認められなかった.

2.5.4.4.4 その他の有効性評価項目

参照項目：2.7.3.3.2.5 その他の有効性評価項目

試験 300107 では不眠に対する効果も検討した。8 週後、最終評価時（8 週後又は中止時）に症状のなかった被験者の割合は実薬群に多く、無症状となった被験者はプラセボ投与群、本剤（E2 0.5mg）投与群及び E2 1.0mg 投与群でそれぞれ、投与前より 23.6%、38.8%及び 39.4%増加した。いずれの実薬群でもプラセボ投与群との差は有意でなかった。

試験 010646 では、不眠、性交障害、膣炎、精神神経症状、運動器系症状、知覚障害及び排尿障害に対する効果も探索的に検討した。不眠、性交障害、膣炎、精神神経症状（頭痛、めまいなど）、運動器系症状（肩こり、腰痛など）、知覚障害（手足のしびれなど）には改善が認められた。このうち精神神経症状に用量依存的な改善（ $p=0.026$ ）が認められた。その他の自覚症状と用量との関係は明らかでなかった。

試験 010646 では、ホットフラッシュ、発汗などの自覚症状の改善を主とした全般改善度を投与終了時（8 週後又は中止時）に判定した。中等度以上の改善が E2 用量 0.5mg 群、1.0mg 群及び 2.0mg 群においてそれぞれ 82.6%、91.7%及び 96.0%に認められ、用量に依存して増加したが、全般改善度に投与群間の有意差は認められなかった（表 2.7.3.3.2.5.8-1）。年齢、診断名、罹病期間、閉経後期間、前治療薬の有無、併用薬の有無などの背景因子による全般改善度の違いは認められなかった（表 2.7.3.6-17, 2.7.3.6 付録 参照）。

2.5.4.4.5 血中 E2 濃度

参照項目：2.7.3.3.2.6 血中 E2 濃度

血中 E2 濃度を閉経前女性における濃度まで回復させることが、HRT/ERT の目的に必要と考えられている。健康な閉経後女性を対象とした第 I 相試験では E2 1.0mg 投与群における投与 28 日目の平均血中 E2 濃度が 57.66pg/mL であった（2.7.2 臨床薬理の概要 参照）。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試験 010646 及び試験 300107 においては、本剤（E2 0.5mg）投与後の平均血中 E2 濃度が、それぞれ 26.86pg/mL 及び 21.41pg/mL、E2 1.0mg 投与後ではそれぞれ 58.64pg/mL 及び 44.95pg/mL に達した。すなわち、いずれの E2 用量でも血中 E2 濃度が閉経前女性の卵胞初期濃度（20~60pg/mL）に回復することが示された。血中 FSH は E2 用量に依存して減少した。

2.5.4.5 有効性の結論

試験 010646 及び試験 300107 において、本剤（E2 0.5mg）又は E2 1.0mg の投与により、血管運動神経症状（ホットフラッシュ、発汗）、膣萎縮症状（膣乾燥感）の顕著な改善が認められ、試験 300107 ではプラセボ投与群との間に有意差が認められた。ホットフラッシュ及び発汗の程度については、試験 300107 で投与 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、中等度以上のホットフラッシュ、発汗の程度に対する本剤（E2 0.5mg）の改善効果は、E2 1.0mg と比較して弱かった。試験 010646 では、膣乾燥感、不眠、精神神経症状（頭痛、めまいなど）に対する E2 1.0mg の効果は、E2 0.5mg と比較して優れる傾向が認められた。血中 E2 濃度は E2 0.5mg 及び E2 1.0mg とも投与後に閉経前女性における濃度に回復した。E2 0.5mg 投与後の血中 E2 濃度は閉経前女性の卵胞初期濃度の下限付近であり、これを下回る用量では臨床的に意義のある効果は期待できないと考えられる。また、試験 300107 を含めた国内外のプラセボを対照とした臨床試験において、有効性が確認されている E2 の最小用量は 0.5mg である。

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。近年、HRT/ERT は治療目的に応じて可能な限り低用量で短期間実施することが推奨されている。海外では既に経口剤として通常量の半量製剤（すなわち CEE 0.3mg や E2 0.5mg）が更年期障害治療の適応で使用されていること、E2 0.5mg は有効性が証明された最小用量であり、E2 1.0mg より副作用発現率が低く、忍容性は良好であったことより（2.5.5 安全性の概括評価 参照）、臨床用量として推奨する（2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 参照）。

- 本剤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（ホットフラッシュ、発汗）、外陰及び膣萎縮症状を顕著に改善させた。
- 血管運動神経症状（ホットフラッシュ、発汗）に対する効果の用量間の違い、国内外の E2 の臨床試験の成績及び血中 E2 濃度から考えて、E2 の最小有効用量は 0.5mg、E2 の至適用量は 1.0mg である。
- 「更年期障害の治療では、治療目的に応じて可能な限り低用量で短期間の HRT/ERT 施行を推奨する」との国内外の更年期医学会及び当局の見解及び指針に鑑み、E2 の推奨用量は 0.5mg と考える。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 ホルモン補充療法の副作用と安全性評価の計画

E2 の一般毒性試験では、体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球数などの減少、血清脂質の低下、血液凝固時間の延長、肝臓、子宮・卵巣及び乳房などに対する影響が、生殖発生毒性試験では黄体数減少、性周期の延長、胚・胎児死亡数増加、次世代への影響など、いずれもエストロゲン作用に起因すると思われる事象が認められた（2.4.4 毒性試験 参照）。エストロゲンは更年期障害や閉経後骨粗鬆症の HRT/ERT に 1960 年代から広く使用されており、その臨床的安全性についてはよく知られている。主な副作用としては乳房痛、乳房緊満感などの乳房不快感、性器出血、性器分泌物（帯下）、月経痛などの生殖器及び乳房に関する事象のほか、悪心、嘔吐、腹痛などの消化器症状や、頭痛、めまいなどの精神神経系症状が認められる。これらの副作用は、通常治療の最初の数箇月間に一過性に発現し、治療継続中に減少又は消失する。

本剤の臨床試験では、毒性試験の成績と市販エストロゲン製剤の副作用プロファイルを参考に、生殖器及び乳房症状、消化器症状、精神神経症状などの有害事象を、被験者の自発報告によって収集した。また長期 HRT 施行時には、性器出血及び子宮内膜過形成が懸念されるため、長期投与を行う治験では性器出血の程度を観察し、子宮内膜組織診、子宮細胞診を実施することが一般的である。更年期障害及び卵巣欠落症状を対象とする後期第Ⅱ相試験（試験 300107）では投与期間が 8 週間と短かったことより、内膜安全性に影響を及ぼさないと考え、子宮を有する被験者についても E2 錠を投与することとした。性器出血の評価や子宮内膜組織診は実施せず、子宮を有する被験者のみ投与前後に子宮細胞診を実施して、子宮に対する安全性を確認することとした。また閉経後骨粗鬆症を対象とした後期Ⅱ/Ⅲ相試験（試験 300103）においては、子宮摘出例に限って本剤が投与されたため、子宮に関する本剤の安全性データはない。

近年 HRT/ERT の施行に伴い冠動脈心疾患及び静脈血栓塞栓症のリスクが高まること、また長期施行に伴い乳癌のリスクが高まることから WHI 研究などの大規模臨床試験の結果から示唆されている。これらの事象の発症率が極めて低いため、臨床試験の範囲内でこれらのリスクに対する E2 の影響を

直接評価することはできなかった。以下のとおり、関連する安全性データを試験 300107 及び試験 300103 で収集した。エストロゲンの長期投与に伴うリスクについては「2.5.6.2.2 長期使用に伴うリスク」の項で考察する。

- 乳癌及び乳癌につながる異常を早期に発見するため、乳房検査を実施した。
- 冠動脈心疾患の発症リスクと関連する脂質代謝パラメーターを測定した。その背景は次のとおりである。閉経後の血中エストロゲンの消退は、1) トリグリセライドの上昇、2) 総コレステロール、低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein: LDL) コレステロール、リポ蛋白 (a) の上昇、3) 高比重リポ蛋白 (high-density lipoprotein: HDL) コレステロールの低下など、脂質代謝に好ましくない影響を与えることが知られ、また閉経前女性は閉経後女性と比較し、冠動脈心疾患の発症率が低いとの疫学的事実が報告されている。高コレステロール血症と高トリグリセライド血症は、それぞれ独立した冠動脈心疾患の危険因子である^{31, 32}。このため、閉経に伴う脂質代謝の変化が冠動脈心疾患増加の原因として疑われていた。一方、閉経後女性への HRT/ERT により、脂質代謝の改善、特に HDL の増加と LDL の減少が認められ、HRT/ERT には冠動脈心疾患の予防効果があるのではないかと期待された。しかし、健康な閉経後女性を対象に実施したといわれる WHI 研究¹⁰では、予想に反して、脳卒中と冠動脈心疾患のリスクが HRT 群においてプラセボ群より大きいことが見出された。また Hormone and Estrogen/progestine Replacement Study (HERS) では、HRT が冠動脈心疾患の再発予防に有効ではないことが報告された³³。期待に反した成績を説明する仮説の一つに、エストロゲンが血管プラークにおける炎症を悪化させ、冠動脈イベントの引き金を引くのではないかとする報告がある³⁴。また CEE 及び MPA を用いた経口 HRT/ERT は血中トリグリセライドを上昇させることにより LDL の小粒子化と酸化 LDL の増加をもたらすため、冠動脈心疾患のリスクを大きくさせ、一方経皮 HRT/ERT は血中トリグリセライド上昇作用が弱く冠動脈心疾患のリスクが小さいとする仮説もある³⁵。エストロゲンのトリグリセライドに及ぼす影響は、エストロゲンの投与経路、用量、併用プロゲステンの種類によって異なるとされ、一致した見解がない。
- 静脈血栓塞栓症のリスクに関連する重要な指標として、血液凝固線溶系パラメーターを臨床検査の一環として測定した。

2.5.5.2 安全性評価の対象とした臨床試験

本剤の安全性評価は、2 つの第 I 相試験 (試験 010559, 010561) 及び本剤 (E2 0.5mg) を単独又は LNG 40 μ g との併用で投与した 2 つの第 II ~ III 相試験 (試験 300107, 300103) により行った。このうち、本項では、「2.7.4 臨床的安全性の概要」において安全性総括評価の対象とした主要な 2 つの第 II ~ III 相二重盲検試験、すなわち、試験 300107 及び試験 300103 を中心に、本剤の安全性について総括的に評価する。試験 300107 の要約を「2.7.3.2 個々の試験結果の要約」に、試験 300103 の要約を「2.7.4.1.1.3 個別の臨床安全性試験の文章による説明」に、安全性評価項目を表 2.7.4.7-2 に、その評価時期を表 2.7.4.7-3 に示す (2.7.4.7 付録 参照)。総括的安全性評価にお

³¹ Iso H et al., Am J Epidemiology 2001;153(5):490-499 (5.4.29 参照)

³² Hokanson JE et al., J Cardiovasc Risk 1996;3:213-219 (5.4.30 参照)

³³ Shlipak MG, JAMA 2000;283:1845-1852 (5.4.31 参照)

³⁴ Ridker PM, Circulation 1999;100:713-716 (5.4.32 参照)

³⁵ Wakatsuki A, Circulation 2002;106:1771-1776 (5.4.33 参照)

ける有害事象の解析では、2 試験（試験 300107, 300103）を試験ごとに評価（表 2.7.4.7-20~21, 表 2.7.4.7-37）してデータ統合の妥当性を検討し、両試験を統合した有害事象の特性を評価した（2.5.5.5.1 主な有害事象 参照）。

2.5.5.3 安全性評価対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

試験 300107, 300103 における安全性評価対象例数を表 2.7.4.1.2-2（2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 参照）に示す。試験 300107 では、治験薬を 1 回以上投与した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、合計 211 例を安全性評価対象とした。試験 300103 では、治験薬を 1 回以上投与した閉経後骨粗鬆症患者、合計 309 例を安全性評価対象とした。なお、試験 300103 においてプラセボ投与群に割り付けた被験者には、治験開始後 1 年間はプラセボ錠を投与し、2 年目は実薬（子宮を有する被験者は E2 1.0mg/LNG 40 μ g, 子宮を有さない被験者は E2 1.0mg）を投与した。試験 300103 で 2 年目も治験を継続したプラセボ投与群の被験者 70 例（うち子宮を有さない被験者 16 例）から 2 年目に得られたデータを、E2 1.0mg 投与群又は E2 1.0mg/LNG 40 μ g 投与群の 1 年目の安全性データに加算した。

各投与群の人口統計学的特性（年齢、身長、体重、BMI）、閉経後年数、閉経様式、子宮摘出歴の有無、併用薬使用の有無を表 2.7.4.7-8~19（2.7.4.7 付録 参照）に示す。

試験 300107 と試験 300103 の安全性解析対象例はいずれも閉経後女性であった。試験 300107 と試験 300103 を統合して、本剤（E2 0.5mg）を投与した被験者の年齢（平均±標準偏差）は 54.4±5.7 歳、体重は 51.84±7.82kg, BMI は 21.75±2.74, 閉経後年数は 5.00±5.18 年であった。また本剤（E2 0.5mg）投与群で閉経様式が自然閉経であった被験者の割合は 75.0%, 子宮摘出歴のある被験者の割合は 39.8%, 投与期間中に併用薬を使用した被験者の割合は 38.6%であった。BMI, 子宮摘出歴の有無、併用薬使用の有無に関して投与群間にわずかな違いが認められた。市販後に本剤を使用すると予想される集団は、主に閉経前後 10 年以内の更年期女性、すなわち 40~60 歳の女性と予想される。試験 300107 で本剤を投与した被験者 72 例のうち 68 例（94.4%）、E2 1.0mg の投与を受けた 71 例中 65 例（91.5%）がこの条件に合致する。また試験 300103 においても、本剤（E2 0.5mg）投与群 16 例のうち 4 例（25.0%）、E2 1.0mg 投与群 56 例中 20 例（35.7%）が合致する。したがって、投与期間や年齢に関する試験間の違いに留意するならば、両試験の安全性データをもとに市販後の安全性を予測することは妥当と考える。

一方、臨床試験で得られた安全性データベースには以下に示す限界があり、本剤の使用に際して注意が必要である。

- 46 歳未満の女性については本剤の安全性に関するデータがない。小児が更年期障害や卵巣欠落症状の治療の対象となることを想定していないため、小児における安全性データはない。
- 肝機能又は腎機能低下例に関して特別な安全性の検討を行っていない。
- 妊婦、授乳婦が更年期障害や卵巣欠落症状の治療の対象となることを想定していないため、これらの集団における安全性データはない。
- 乳癌、冠動脈心疾患、静脈血栓塞栓症などの重要な慢性疾患のリスク増加については、曝露量（被験者数と投与期間）が限られた開発臨床試験の範囲でそのリスクを評価することはできなかった。
- 子宮を有する患者に対し、市販されているプロゲスチン製剤と本剤を併用投与した安全性データはない。

2.5.5.4 全般的な曝露状況

第 I 相試験（試験 010559, 010561）において、少なくとも 1 回以上治験薬を投与した被験者は計 49 例であり、E2 1.0mg 投与群で 20 例、E2 2.0mg 投与群で 20 例、E2 1.0mg/LNG 40 μ g 投与群で 20 例、E2 2.0mg/LNG 80 μ g 投与群で 20 例、プラセボ投与群で 8 例であった（表 2.7.4.1.2-1）。

試験 300107 と試験 300103 を合計して、少なくとも 1 回以上治験薬を投与した被験者は合計 520 例であり、本剤（E2 0.5mg）を投与した被験者は 88 例であった。試験 300107 において、少なくとも 1 回以上治験薬を投与した被験者は合計 211 例であり、本剤（E2 0.5mg）投与群で 72 例、E2 1.0mg 投与群で 71 例、プラセボ投与群で 68 例であった。試験 300103 において、少なくとも 1 回以上治験薬を投与した被験者は合計 309 例であり、本剤（E2 0.5mg）投与群で 16 例、E2 1.0mg 投与群で 56 例（プラセボ投与群で 2 年目に実薬投与を受けた被験者を含む）、プラセボ投与群で 79 例であった（表 2.7.4.1.2-2）。

試験 300107 と試験 300103 を合計して、本剤（E2 0.5mg）投与群の平均投与期間は 21.46 \pm 33.03 週間であった（表 2.7.4.1.2-3）。本剤（E2 0.5mg）を投与した被験者 88 例のうち、8 週間の投与完了例は 86 例（97.7%）、26 週間の投与完了例は 14 例（15.9%）、52 週間の投与完了例は 12 例（13.6%）、78 週間の投与完了例は 12 例（13.6%）、104 週間の投与完了例は 12 例（13.6%）であった。本剤（E2 0.5mg）投与群での投与期間区分別の被験者数は、8 週以下で 79.5%（70/88 例）、9～26 週後で 4.5%（4/88 例）、27～52 週後で 2.3%（2/88 例）、53～78 週後で 0.0%（0/88 例）、79～104 週後で 13.6%（12/88 例）であった。

本剤（E2 0.5mg）を投与した被験者のうち治験途中で中止した被験者は、試験 300107 と試験 300103 を合計して 88 例中 6 例（6.8%）であった。中止理由の内訳は、同意撤回（50.0%、3/6 例）、有害事象（33.3%、2/6 例）及びその他（16.7%、1/6 例）であった。治験中止に至った有害事象については、「2.5.5.5.2 死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象」の項を参照のこと。

2.5.5.5 安全性の成績

2.5.5.5.1 主な有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

参照項目：2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

有害事象については、投与期間及び対象疾患の異なる試験 300107 と試験 300103 を統合し、評価した。HRT/ERT による有害事象が投与初期に多いことより、これら 2 試験での投与期間の差異が有害事象の評価に影響を及ぼす可能性は低く、2 試験を統合することにより有害事象の発現頻度をより精度よく評価できると考えた。対象疾患の差異については、いずれの試験でも閉経後女性患者が対象で、更年期障害と閉経後骨粗鬆症はいずれもエストロゲン消退又は欠如が原因で発症する疾患であり、更年期障害患者は閉経後骨粗鬆症を合併する場合もあるため、HRT/ERT に関連する有害事象の特性に差異が生じる可能性は低いと考えた。更年期障害を対象とした試験及び閉経後骨粗鬆症を対象とした試験の有害事象を試験間で比較した結果、E2 の投与に伴って発現する主な有害事象は、生殖系及び乳房障害に分類される事象（性器分泌物、乳房不快感、乳房痛及び性器出血）であり、主な事象の種類に対象疾患による違いは認められず（2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 参照）、事象の発現は投与後比較的初期に頻度が高い傾向が認められた。これらのことより、有害事象データの統合は妥当であったと考えられる。

試験 300107 及び試験 300103 において発現したすべての有害事象、及び薬剤との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用）をそれぞれ表 2.7.4.7-20、表 2.7.4.7-21（2.7.4.7 付録 参照）に示す。試験 300107 と試験 300103 の 2 試験を統合したデータベースにおいて、プラセボ投与群、本剤（E2 0.5mg）投与群、E2 1.0mg 投与群のいずれかで発現率 5%以上の有害事象（以下、主な有害事象）、そのうち関連性が否定できない有害事象（以下、主な副作用）を、重症度別、関連性別、発現時期区分別、初発時期区分別に集計した結果を表 2.7.4.7-22～28（2.7.4.7 付録 参照）に示す。

試験 300107 と試験 300103 を合わせて、本剤（E2 0.5mg）を投与した被験者の 54.5%（48/88 例）に有害事象が発現した。主な有害事象は性器分泌物（15.9%）、乳房痛（2.3%）、乳頭痛（1.1%）、乳房不快感（1.1%）（以上「生殖系及び乳房障害」）、背部痛（6.8%）、筋骨格硬直（3.4%）（以上、「筋骨格系及び結合組織障害」）、鼻咽頭炎（8.0%）（「感染症及び寄生虫症」）、浮動性めまい（3.4%）及び頭痛（3.4%）（以上、「神経系障害」）であった。主な副作用は性器分泌物（15.9%）、乳房痛（2.3%）、乳頭痛（1.1%）及び乳房不快感（1.1%）であり、すべて「生殖系及び乳房障害」の事象であった。本剤投与群において発現した主な有害事象は、高度の浮動性めまい 1 件を除きすべて軽度から中等度であった。「生殖系及び乳房障害」に分類される事象はすべて軽度であった。「生殖系及び乳房障害」の事象は 8 週間までの発現が最も多く、その後減少した。鼻咽頭炎などその他の主な有害事象は投与期間にかかわらず発現し、発現率と投与期間の関連は特に認められず、本剤以外の理由（例えば、鼻咽頭炎ではウイルス感染）に起因する事象と考えられた。

用量と発現率の関連が見られた主な有害事象は、性器分泌物、乳房痛、乳頭痛、乳房不快感及び頭痛であった。副作用の全発現率は本剤（E2 0.5mg）投与群で 30.7%（27/88 例）、E2 1.0mg 投与群で 47.2%（60/127 例）、プラセボ投与群で 29.9%（44/147 例）であり、プラセボ投与群と本剤（E2 0.5mg）投与群の間には違いがなく、本剤（E2 0.5mg）投与群と比較して E2 1.0mg 投与群において高頻度であった。

特別な患者集団及び状況下における安全性を検討するために、年齢、体重、閉経後期間、閉経様式、卵巣摘出術の有無、併用薬の有無の別に有害事象発現率を解析した。試験 300107 と試験 300103 を統合した解析で、本剤（E2 0.5mg）投与群における年齢別の主な有害事象全体の発現率は、50 歳未満で 14.3%（2/14 例）、50 歳以上 60 歳未満で 29.3%（17/58 例）、60 歳以上で 56.3%（9/16 例）であった。年齢別有害事象発現率に違いをもたらした要因として、60 歳以上の被験者が観察期間の長い試験 300103 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られる。しかしながら、これらの症状は投与継続にともない発現率が低下し、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いと考えられる。BMI 区分別により有害事象の全発現率に明らかな差は認められなかった。体重、BMI、閉経後期間、閉経様式、子宮摘出術の有無による有害事象発現率の明らかな差を認めなかった。更年期障害を対象とした試験 300107 に比べ、閉経後骨粗鬆症を対象とした試験 300103 では、有害事象の発現率が全般的により高い頻度で認められた。これは試験 300103 において対象被験者層の年齢が高く、観察期間が長かったことが理由と考えられる。いずれの試験においても E2 の投与に伴って発現した主な副作用は、生殖系及び乳房障害（性器分泌物、乳房痛、乳房不快感など）であり、対象疾患による違いは認められなかった。治験薬投与期間中に何らかの併用薬を使用した被験者における有害事象の全発現率は、本剤投与群で 47.1%（16/34 例）であり、併用薬「無」の被験者での 22.2%（12/54 例）と比較して高い傾向が認められた。併用薬には、1) 合併症に対し投与前から使用されていた薬剤、2) 有害事象に対する処置薬として処方された薬剤の両方を含んでいる。よって、「2) 有害事象に対する処置薬」の使用が、併用薬「有」の被験者により高い頻度で有害事象が認め

られた要因のひとつと考えられる。しかしながら、主な副作用について、「生殖系および乳房障害」に分類された個々の事象の併用薬使用の有無別発現率は、併用薬「有」の被験者と併用薬「無」の被験者の間に大きな差は特に認められなかった。本剤と他の薬剤を併用することにより高頻度で発現する特定の副作用はなく、本剤の安全性の問題を示唆するものではないと考えられる。重篤な肝障害又は腎障害を有する被験者については、E2 の臨床試験から除外されたため、安全性の評価を行っていない。また、腎機能又は肝機能低下例を部分集団とした特別な検討を行っていない。E2 は肝臓で代謝されるため、肝機能障害を有する患者では E2 の代謝が低下し、血中濃度が上昇する可能性が考えられる。

市販エストロゲン製剤の副作用としては性器出血（5.2～11.7%）、帯下（8.3～10.4%）、乳房緊満感（14.5～16.1%）、乳房痛（5.6%）などの生殖器及び乳房症状が最も多く、嘔気、嘔吐、腹部膨満感など消化器症状（0.1～5%未満）も知られている*。試験 300107 と試験 300103 を統合した成績において、本剤の主な副作用は「生殖器及び乳房障害」の事象であり、既存エストロゲン製剤の副作用プロファイルと類似していた。

2.5.5.5.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡

参照項目：2.7.4.2.1.2 死亡

安全性評価対象とした 4 試験において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>（試験 010730）において、E2 1.0mg/LNG 10 μ g 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。精神的に不安定であったため、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」であった。また海外試験 ■065 では 1 例の自殺企図が報告された。用量は E2 1.0mg/LNG 40 μ g で、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

参照項目：2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

安全性評価対象とした 4 試験のうち、第Ⅰ相試験では重篤な有害事象は報告されなかった。第Ⅱ～Ⅲ相試験（試験 300107, 300103）では、全被験者 520 例中 21 例（4.0%）に 26 件の死亡以外の重篤な有害事象が報告された。これらの重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-1 に示す。死亡以外の重篤な有害事象は本剤（E2 0.5mg）を投与した 88 例中 2 例（2.3%）に 4 件、E2 1.0mg を投与した 127 例中 4 例（3.1%）に 5 件、プラセボを投与した 147 例中 2 例（1.4%）に 3 件報告された。

安全性評価対象とした 4 試験で、E2 単独投与中に発現し、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、試験 300103 で E2 1.0mg 投与群に発現した胃癌 1 件と胆石症による胆嚢炎 1 件であった。いずれも治験責任医師は治験薬との関連性を「関連ないらしい」と判定した。胃癌が報告された 75 歳の被験者は、投与開始約 1 年後に胃の不快感を訴え、その約 1 箇月後に胃癌のため他院に入院した。治験責任医師は治験薬の薬理作用の観点からは胃癌との関連性は考えにくいものの、治験薬が経口投与されているため因果関係を完全に排除することはできないと考え、「関連ないらしい」と判定した。胆嚢炎が報告された 71 歳の被験者は、治験薬の投与前に診断された胆石症を合併しており、治験開始時から超音波検査による経過観察を行っていた。投

* 経皮吸収型 E2 製剤（ E2 貼付剤 B #[®], E2 貼付剤 C #[®]）の添付文書から

与 28 週後に腹痛にて他院に入院し、胆嚢炎と診断された。治験責任医師は治験開始前から胆石症を有しており、高齢により胆嚢炎を誘発したと考えたものの、本治験の影響も否定できないことより治験薬との関連性を「関係ないらしい」と判断した。

試験 300103 では、E2 1.0mg/LNG 40 μ g 群の 2 例と E2 1.0mg 群の 1 例、合計 3 例に胃癌が発現した。このうち E2 1.0mg/LNG 40 μ g 群の 2 例は医師により治験薬との関連性が否定され、E2 1.0mg 投与群の 1 例は「関係ないらしい」と判定された。この発現率は同年代の日本人女性一般の胃癌罹患率（約 0.1%）に比べ高い。しかし、これまでに (1) エストロゲン又はプロゲステロンを含有する性ホルモン剤（HRT 又は経口避妊薬）の使用により胃癌の発症リスクを増加するとの臨床研究又は疫学調査の報告はないこと、(2) エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体が正常及び胃癌組織に同様に存在するとの報告があり、胃癌の進展や予後に及ぼす影響の検討では一貫した結果が示されておらず、病因学的意義がいまだ明らかではないこと、(3) 胃癌に関する病理的知見から推測する限り、3 箇月～1 年間の HRT/ERT により胃癌の発症リスクが増大するとは極めて考えにくく、試験 300103 で認められた胃癌は偶然の偏りの結果である可能性が高い。

その他の重要な有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象と高度の有害事象について検討した。試験 300107 では有害事象を理由とする中止例はなかった。試験 300103 において、本剤（E2 0.5mg）投与群で 12.5%（2/16 例）、E2 1.0mg 投与群で 12.5%（7/56 例）、プラセボ投与群で 2.5%（2/79 例）の被験者が、有害事象により治験薬の中止に至った。本剤投与群及び E2 1.0mg 投与群で忍容性の問題を示唆するような高頻度又は高度の事象は特に認められなかった。

HRT/ERT 施行に伴い、冠動脈心疾患、脳卒中、静脈血栓症、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、認知症及び胆嚢疾患の発症リスクが高まる可能性が示唆されている。E2/LNG 配合錠及び E2 錠の国内臨床試験（評価資料 4 試験及び参考資料 6 試験）において、上記の疾患リスクとの関連が疑われる子宮内膜腺癌 1 例、深部静脈血栓症 1 例、静脈血栓症 1 例、閉塞性動脈硬化症 1 例、狭心症 1 例、老人性認知症に伴う健忘症の悪化 1 例、胆石症による胆嚢炎 1 例及び胆石症 1 例が報告された。また、海外試験（参考資料 3 試験）において、狭心症 2 例、表在性血栓性静脈炎 1 例、ビリルビン血症 1 例及び脳虚血 1 例が報告された。E2 錠及び E2/LNG 配合錠の臨床試験では被験者数や投与期間が限られているために正確な発生頻度を評価できない。しかしながら、本邦で使用されている HRT/ERT よりもこれら疾患の発症リスクが高い可能性を示唆しているとは考えにくい（2.7.4.2.2.2 HRT に伴う疾患リスクとの関連が疑われる医学的に重要な有害事象 参照）。

2.5.5.5.3 ホルモン補充療法に関連する重要な安全性の評価

HRT/ERT 施行に伴うとされる重要なリスクのうち、子宮内膜安全性を子宮細胞診で評価した。その他の疾患リスクに関連するパラメーターとして、乳癌に関しては乳房検査を実施し、冠動脈心疾患に関しては脂質代謝パラメーター、静脈血栓塞栓症に関しては血液凝固線溶系パラメーターを測定した。

2.5.5.5.3.1 乳房検査

参照項目：2.7.4.4.3 乳房検査

試験 300107 では、投与前、投与終了時（投与 8 週後又は中止時）に、触診、超音波検査又はマンモグラフィーにて乳房検査を行った。触診により本剤（E2 0.5mg）投与群の 1 例、プラセボ投与群

の 1 例、計 2 例に異常が認められた。本剤 (E2 0.5mg) 投与群の 1 例は追跡調査で正常が確認された。超音波検査では、本剤 (E2 0.5mg) 投与群の 1 例、プラセボ投与群の 2 例、計 3 例に異常所見が認められた。本剤 (E2 0.5mg) 投与群の 1 例の異常は投与前からみられた良性腺腫であって変化がなかった。その他、プラセボ投与群の 2 例はマンモグラフィーにて良性線維嚢胞性乳房疾患と診断され、何ら治療を要さず経過観察となった。

試験 300103 では、マンモグラフィー又は乳房超音波検査を投与前、52 週、104 週又は中止時に実施した。本剤投与群に異常所見は全く認められなかった。

以上、いずれの所見も治験薬による影響を示唆するものではなく、安全性において問題となる所見はなかった。

2.5.5.5.3.2 子宮に及ぼす影響

参照項目 2.7.4.2.1.5.2.1 生殖系および乳房障害、及び 2.7.4.4.2 子宮細胞診

試験 300107 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たため、子宮を有する被験者に対しても E2 の単独投与を行い、投与前後に子宮細胞診を実施した。最終来院時に子宮細胞診の異常が、本剤 (E2 0.5mg) 投与群の 1 例 (クラス V)、E2 1.0mg 投与群の 3 例 (クラス III) 及びプラセボ投与群の 1 例 (クラス III)、計 5 例に認められた。本剤 (E2 0.5mg) 投与群でクラス V であった 1 例 (被験者番号 10102) は、追跡検査で子宮内膜癌 (第 4 期) と診断された。治験担当医師は、治験薬投与は 8 週間と短く、既に進行した腺癌であったことより、投与前より存在していた内膜腺癌と判断し、治験薬との関連性を「関連なし」と判定した (2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 参照)。試験 300107 では、性器出血が本剤 (E2 0.5mg) 投与群の 72 例中 2 例 (2.8%)、E2 1.0mg 投与群の 71 例中 4 例 (5.6%) 及びプラセボ投与群 68 例中 2 例 (2.9%) に有害事象として報告された。

試験 300107 は 8 週間と投与期間が短かったため、本剤の投与に起因する子宮内膜過形成を疑わせる所見は認められなかった。しかし、子宮を有する患者に対して本剤が長期に投与される場合、市販のプロゲステン製剤を併用せずに投与されることはないため、上記試験結果は参考とすべきである。

2.5.5.5.3.3 脂質代謝に及ぼす影響

参照項目：2.7.4.3.4 脂質代謝

試験 300107 及び 300103 では、E2 投与が脂質代謝に及ぼす影響を検討した。本剤 (E2 0.5mg) を投与した被験者では、総コレステロール及び LDL コレステロールの平均値が低下する傾向が認められた。HDL コレステロールの平均値には試験 300107 では明らかな変動が認められず、試験 300103 ではわずかに上昇する傾向が認められた。トリグリセライドの平均値は、試験 300107 では低下した、試験 300103 では明らかな変動は認められなかった。動脈硬化指数 (LDL コレステロール/HDL コレステロール比) は低下した。いずれの変化も基準値内であった。

本剤 (E2 0.5mg) 投与後に、総コレステロール、LDL コレステロール及びリポ蛋白(a)の増加や、HDL コレステロールの減少は認められず、トリグリセライドに明らかな変動は認められなかった。動脈硬化のリスクの全体的悪化を示す兆候は認められなかった。

有害事象として報告された臨床的に重要な異常変動が、本剤 (E2 0.5mg) 投与群の 88 例中に血中トリグリセライド増加 1 例 (1.1%)、高脂血症 1 例 (1.1%) が認められた。E2 1.0mg 投与群の

127 例中に血中トリグリセライド増加 4 例 (3.1%)，脂質増加 3 例 (2.4%)，血中コレステロール増加 1 例 (0.8%)，低比重リポ蛋白増加 1 例 (0.8%) が認められた。しかし，プラセボ投与群にも同様の脂質代謝異常*¹ が報告されており，脂質代謝系検査値の平均値の変動がいずれも正常基準値内の軽微な変動であったことより，これらの臨床検査の有害事象が脂質代謝異常のリスクの全体的な増悪を示すとは考えにくい。一方，市販エストロゲン製剤では，副作用として血中トリグリセライド上昇 (2.9～4.3%)，総コレステロール上昇 (1.7～2.0%) が知られている*²。これらの市販品の国内臨床試験成績と比較して，本剤の試験成績は，脂質代謝に及ぼす影響が少ない可能性を示唆する結果と考えられる。

2.5.5.5.3.4 血液凝固線溶系に及ぼす影響

参照項目：2.7.4.3.2 血液凝固線溶系

HRT/ERT 施行中の静脈血栓塞栓症の発症リスクは非施行時より約 2～3 倍高いとされる (2.5.6.2.2 長期使用に伴うリスク 参照)。しかし血液凝固線溶系に及ぼす HRT/ERT の影響については一貫した研究結果が得られておらず，静脈血栓塞栓症との関連はまだ解明されていない。試験 300103 の本剤投与群で，プロテイン C の平均値に増加がみられたが，いずれも正常基準値内の軽微な変動であり，また正常基準値からの逸脱の頻度に明らかな用量依存性，経時変化は認められなかった。プロトロンビン時間，フィブリノーゲン及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time : APTT) の平均値には変動が見られなかった。これらのことより，本剤の投与が血液凝固線溶系へ及ぼす影響は少ないと考えられる。

本剤 (E2 0.5mg) 投与群に，有害事象として報告された血液凝固線溶系検査値の臨床的に重要な異常変動はなかった。凝固時間延長が E2 1.0mg 投与群の 127 例中 1 例 (0.8%) に報告された。血液凝固線溶系検査の平均値の変動がいずれも正常基準値内の軽微な変動であったことより，これらの臨床検査の有害事象が，血液凝固亢進のリスクの全体的な増悪を示すとは考えにくい。

2.5.5.5.3.5 その他の安全性データ

脂質系及び血液凝固線溶系を除き HRT/ERT の施行により変動する特定の臨床検査項目は知られていない。試験 300107 及び 300103 における臨床検査の平均値の変動は，いずれも正常基準値内であり，臨床的に問題となる変動ではないと考える (2.7.4.3 臨床検査値の評価 参照)。

試験 300107 及び試験 300103 において，血圧，体重，脈拍数に臨床的に問題となるような変動は認められなかった。試験 300103 において，治験薬との関連性が否定できない血圧上昇が，本剤 (E2 0.5mg) 投与群で 1 例 (軽度)，E2 1.0mg 投与群で 1 例 (軽度) に報告された。しかしながら，治験薬との関連性が否定できない個々の異常変動は少なく，用量との明らかな関連性も認められなかった (2.7.4.4.1 バイタルサイン 参照)。

*¹ 147 例中，血中トリグリセライド増加 2 例 (1.4%)，高脂血症 2 例 (1.4%)，脂質増加 1 例 (0.7%)，高コレステロール血症 1 例 (0.7%)

*² 経皮吸収型 E2 製剤 (E2 貼付剤 B *[®] ， E2 貼付剤 C *[®]) の添付文書から

2.5.5.5.4 長期安全性

試験 300107 と試験 300103 を統合した成績によれば、本剤（E2 0.5mg）の主な副作用は、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た（2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象 参照）。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。1 年以上の投与により新たに発現する副作用*は少なく、いずれも 1 例にのみ報告された事象であった。したがって、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。

乳癌、冠動脈心疾患、脳卒中、静脈血栓症及び胆嚢疾患は、いずれも稀な事象であり、医薬品開発の臨床試験では被験者数及び投与期間が限られているため、発症リスクを評価することはできない。しかしながら、臨床試験成績から本剤（E2 0.5mg）が本邦で使用されている HRT/ERT とは異なるような特別なリスクを有する可能性を示唆する所見は認められなかった。

2.5.5.5.5 副作用の予防及び処置

本剤（E2 0.5mg）の主な副作用は既存のエストロゲン製剤と同様に管理可能であり、投与中止により通常回復する。海外試験で報告された乳癌、冠動脈心疾患などの発症リスクの増加の可能性については、既存薬と同様に慎重な管理が必要である（2.5.6.5 リスク管理方法 参照）。

2.5.5.5.6 過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象

一般的にエストロゲン過量投与によって嘔気、嘔吐が発現することがあり、一部の患者では消退出血が発現することもある。特定の解毒薬がないことより、症状にあわせて必要な処置を行う必要がある。E2 の非臨床試験において依存性を示すデータはない。市販の E2 製剤に関して依存性、離脱症状や乱用の報告はない。E2 の臨床試験において、投与中止に起因する有害事象は報告されていない。ただし、投与中止による更年期障害の症状再燃の可能性はある。

2.5.5.5.7 自動車運転及び機械操作に及ぼす影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に及ぼす影響は知られていない。

2.5.5.5.8 市販後データ

本剤は市販されていないので該当しない。

2.5.5.6 安全性の結論

- 安全性の評価資料とした試験 300107 と試験 300103 において、少なくとも 1 回以上治験薬を投与した被験者は合計 520 例であり、本剤（E2 0.5mg）を投与した被験者は 88 例であった。

* E2 投与群では肝嚢胞、胃癌など各 1 例、合計 6 件（試験 300103, MedDRA ver6.1 基本用語）

- 本剤 (E2 0.5mg) を投与した 88 例の平均投与期間は、21.46±33.03 週間であった。8 週間の投与完了例数は、88 例中 86 例 (97.7%)、26 週間の投与完了例数は 14 例 (15.9%)、52 週間の投与完了例数は 12 例 (13.6%)、104 週間の投与完了例数は 12 例 (13.6%) であった。
- 本剤 (E2 0.5mg) を投与した被験者のうち治験途中で中止した被験者は、88 例中 6 例 (6.8%) であった。主な中止理由は同意撤回と有害事象であった。
- 本剤 (E2 0.5mg) 投与群の被験者の 54.5% (48 例/88 例)、E2 1.0mg 投与群の 69.3% (88 例/127 例)、プラセボ投与群の 66.0% (97 例/147 例) に有害事象が認められた。
- 主な有害事象 (発現率) は、性器分泌物 (15.9%)、乳房痛 (2.3%)、乳頭痛 (1.1%)、乳房不快感 (1.1%)、背部痛 (6.8%)、筋骨格硬直 (3.4%)、鼻咽頭炎 (8.0%)、浮動性めまい (3.4%) 及び頭痛 (3.4%) であった。主な有害事象の重症度は、高度の浮動性めまい 1 件を除き、軽度又は中等度であった。用量との関連性がみられた主な有害事象は性器分泌物、乳房痛、乳頭痛、乳房不快感及び頭痛であった。
- 副作用の全発現率は本剤 (E2 0.5mg) 投与群で 30.7%、E2 1.0mg 投与群で 47.2%、プラセボ投与群で 29.9% であり、プラセボ投与群と本剤 (E2 0.5mg) 投与群の群間に違いがなく、本剤 (E2 0.5mg) 投与群より E2 1.0mg 投与群において高頻度であった。主な副作用は、性器分泌物、乳房痛など、いずれも「生殖系及び乳房障害」に分類される事象であり、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。
- 死亡は報告されなかった。死亡以外の重篤な有害事象が本剤を投与した 88 例中 2 例 (2.3%) に 4 件、E2 1.0mg を投与した 127 例中 4 例 (3.1%) に 5 件報告された。これらのうち、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、試験 300103 で E2 1.0mg 投与群に発現した胃癌と胆石症による胆嚢炎、各 1 件ずつであった。
- 本剤 (E2 0.5mg) を投与した被験者において臨床的に問題となる脂質代謝パラメーターの変動は見られなかった。
- 本剤 (E2 0.5mg) の投与による血液凝固線溶系への影響は少なかった。
- 第Ⅱ～Ⅲ相試験での本剤 (E2 0.5mg) 及び E2 1.0mg の 2 年間の投与成績から、長期投与時の安全性が確認された。

以上のように、本剤 (E2 0.5mg) の更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者における忍容性は良好であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

臨床試験の結果から、更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者に対し、本剤 (E2 0.5mg) を 1 日 1 回 1 錠投与することにより、血管運動神経症状 (ホットフラッシュ、発汗)、膣萎縮症状の顕著な改善が得られることが証明された。本剤を投与した被験者に認められた副作用は、既存のエストロゲン製剤と同様であり、忍容性は良好であった。本剤は本邦初の低用量経口エストロゲン製剤であり、長期リスクが既存エストロゲン製剤に比べて小さいと期待される。本剤の有用性につき、有効性と安全性の評価に基づいて概括評価する。

2.5.6.1 ベネフィット

後期第Ⅱ相試験（試験 300107）で示されたとおり、本剤の投与により、投与開始前に 1 日平均 5.65 回であったホットフラッシュの回数が、最終評価時（8 週間又は中止時）には平均 1.17 回まで減少した。投与開始前からの平均減少率は 79.58% で、プラセボ投与群との差は有意であった（ $p=0.000$ ）。ホットフラッシュの程度が中等度以上である被験者の割合が、投与前の 100% から最終評価時（8 週間又は中止時）には 12.5% まで減少した。発汗、膣乾燥感にも顕著な改善が認められた。

高齢化社会を迎えた現代において、QOL の保全と増進を目指した中高年女性の健康管理が社会的要請になっている。平均寿命は延長の一途にあり、特に、本邦の女性の平均寿命は世界最長の状況にある。言い換えれば、現代の女性は卵巣機能が衰退した状態で人生の 1/3 以上を送るようになった。卵巣機能の衰退に伴うエストロゲン分泌低下は、ホットフラッシュに代表される更年期障害以外に、骨代謝、泌尿生殖器、脂質代謝など全身の組織及び機能に影響をもたらしていることが判明し、これらの症状はエストロゲン補充により改善又は予防できることが認められている。血管運動神経症状及び泌尿生殖器の萎縮症状に対して、エストロゲンは最も有効な治療法であり、エストロゲン以外の選択肢が極く限られている。閉経によるエストロゲン分泌の低下は自然の摂理であるが、人為的にそれを補充することにより、閉経後の中高年女性の疾患の治療及び予防と QOL の維持を図る上で HRT/ERT の果たす役割は大きいと考えられる。また、海外大規模試験によれば、HRT/ERT 使用者は非使用者よりも、子宮内膜癌（2.5.6.2.2 長期使用に伴うリスク 参照）や大腸癌^{36,37}の発症リスクが低かったと報告されている。

2.5.6.2 リスク

本剤の安全性プロファイルは既存の HRT/ERT に類似しており、管理可能である。本剤は既存のエストロゲン製剤より低用量であるため、長期投与のリスクが既存エストロゲン製剤より低い可能性が期待される（2.5.6.6 他のエストロゲン製剤との有用性の比較 参照）。

2.5.6.2.1 副作用

国内臨床試験において、本剤を投与した安全性評価対象 88 例中 27 例（30.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、性器分泌物 14 例（15.9%）、乳房腫脹又は乳房不快感 4 例（4.5%）*1、腹部膨満 4 例（4.5%）、上腹部痛又は下腹部痛 4 例（4.5%）*2 などであった。その他の副作用は、乳房痛、乳頭痛、性器出血、便秘、腹部不快感、悪心、背部痛、筋骨格硬直、重感、浮腫、末梢性浮腫、血中ブドウ糖減少、血圧上昇、浮動性めまい、頭痛、アレルギー性皮膚炎、多汗症、動悸、甲状腺嚢腫、高脂血症及び不眠症であった。因果関係の否定できない重篤な有害事象の報告はなかった。

³⁶ Grodstein F et al., Ann Intern Med 1998;128(9):705-712 (5.4.35 参照)

³⁷ Chlebowski RT et al., N Engl J Med 2004;350:991-1004 (5.4.36 参照)

*1 乳房腫脹 3 例（3.4%）及び乳房不快感 1 例（1.1%）を含む

*2 下腹部痛 3 例（3.4%）及び上腹部痛 1 例（1.1%）を含む

経皮吸収型 E2 製剤に報告された副作用*³ は、貼付部位における一次刺激性の接触皮膚炎のほか、子宮出血、帯下、乳房緊満感、乳房痛、腹部膨満、腹痛、頭痛、悪心及び嘔吐などである。臨床検査値の異常変動としてはトリグリセライド上昇、総コレステロール上昇などが認められる。貼付部位の副作用がないことを除き、本剤の副作用は経皮吸収型 E2 製剤のそれに類似している。本剤投与例に脂質代謝パラメーターの異常変動は認められず、脂質代謝への影響が少ない可能性がある。

2.5.6.2.2 長期使用に伴うリスク

海外において、子宮内膜癌、乳癌、卵巣癌、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症）、動脈性の血栓塞栓疾患（脳卒中、冠動脈心疾患）及び胆嚢疾患の発症リスクが HRT/ERT に伴って増加するとの報告がある。これらのリスクに関しては臨床試験の範囲で正確に評価することができなかったため、十分な注意が必要である。

子宮内膜癌

エストロゲンの長期単独使用に伴って増加する子宮内膜癌は、プロゲスチン併用により発生が抑制されることがよく知られている^{38,39,40}。海外及び本邦において、E2 又は CEE 経口製剤、経皮吸収型 E2 製剤は、MPA など市販プロゲスチン製剤との併用で使用されている。したがって、子宮を有する患者が本剤を使用する場合には、プロゲスチンの適切な併用が強く推奨される。本剤と市販プロゲスチンを併用した成績はないが、E2 1.0mg のエストロゲン作用が経皮吸収型 E2 製剤や CEE とほぼ同等と推定できることより（2.5.6.6 他のエストロゲン製剤との有用性の比較 参照）、低用量である本剤では、これらのエストロゲン製剤と同様に市販プロゲスチン製剤の併用により子宮内膜癌のリスク抑制が可能と考える。

乳癌

1978 年から 1992 年にかけて米国で行われた前向き疫学調査（Nurses' Health Study⁴¹）によれば、エストロゲンを使用中の閉経後女性における乳癌の相対リスクは、エストロゲン単独群で 1.32 倍、エストロゲン+プロゲスチン併用群で 1.41 倍であった。5 年以上の HRT/ERT によってリスクは有意に増加した。1996 年から 2001 年にかけて英国で実施された前向き疫学調査（Million Women Study⁴²）の結果より、平均 2.6 年の観察期間中の乳癌のリスクは、非使用者群に比べエストロゲン単独投与群で 1.30 倍、エストロゲン及びプロゲスチン併用投与群で 2.0 倍であったことが報告された。ただし、この試験では投与 1 年目から既に乳癌のリスク増加が認められ、乳癌発現例の死亡までの期間も短く、発癌機序に関する現在の知見と矛盾する。観察開始時には既に乳癌を発症していたとの観察バイアスが疑われ⁷、既存の報告よりも使用群、非使用群ともに発症率が高かったことがこれを裏づけている。応募による志願者を対象としたアンケート方式によるコホート研究の結果には対象選択、観察方法、使用薬剤の特定の確かさなど、幾つかのバイアスが影響した可能性が指摘

³ 経皮吸収型 E2 製剤（ E2貼付剤B[®]、 E2貼付剤C*[®]）の添付文書から

³⁸ Weiderpass E et al., J Natl Cancer Inst 1999;91:1131-1137 (5.4.37 参照)

³⁹ Grady D et al., Obstet Gynecol 1995;85(2):304-313 (5.4.38 参照)

⁴⁰ Anderson GL et al., JAMA 2003;290(13):1739-1748 (5.4.39 参照)

⁴¹ Colditz GA et al., N Engl J Med 1995;332(24):1589-1593 (5.4.40 参照)

⁴² Million Women Study Collaborators, Lancet 2003;362:419-427 (5.4.41 参照)

されていることより^{43,44}、研究成績は HRT 全般のリスクとベネフィットに関して何らかの結論を導くだけの十分なエビデンスレベルであるとは言いきれない。1993 年から 2002 年にかけて米国で実施された WHI 研究の臨床試験の結果より、CEE/MPA 群で、乳癌のリスクはプラセボ投与群と比較して 1.26 倍であったことが報告された¹⁰。乳癌のリスク増加は投与 5 年目以降に認められた。しかし、子宮摘出歴のある女性に対して平均 7 年間 CEE を単独投与した群には、プラセボ投与群と比較して乳癌のリスク増加は認められなかった^{11, 45}。

以上を総合すると、海外のデータは 5 年以上の HRT/ERT により乳癌のリスクが約 1.3 倍に増加する可能性を示唆している。一方、WHI 研究の ERT 群では乳癌の増加が認められなかった。後期第 II 相試験（試験 300107）と後期第 II/III 相試験（試験 300103）における乳房検査では、乳癌及び乳癌のリスクを示唆するような乳房の悪性変化や異常は認められなかった。また、E2 錠及び E2/LNG 配合錠の国内外の臨床試験（評価資料と参考資料の 13 試験の計 1763 例、うち E2 又は E2/LNG 投与 1534 例）を通して、乳癌の報告はなかった。

卵巣癌

海外 15 試験のメタアナリシス⁴⁶ではエストロゲン使用による卵巣癌のリスク増加は示されなかった（オッズ比 1.1, 95%信頼区間：0.9~1.3）。1993 年から 1995 年にかけてスウェーデンで行われた調査⁴⁷によると、エストロゲンとプロゲステロンの持続的投与方法ではリスクの増加は示されず（オッズ比 1.02, 95%信頼区間：0.73~1.43）、エストロゲン単独投与を 10 年を超えて長期に受けた場合には僅かなリスク増加がみられた（オッズ比 2.14, 95%信頼区間：1.03~4.46）。一方、1982 年から 1996 年にかけて 21 万人の女性を調査した米国癌協会による前向きコホート研究⁴⁸によれば、HRT を行った女性における卵巣癌のリスクは、HRT を受けたことのない女性に比べ 14 年間で 1.51 倍であった。WHI 研究の臨床試験での 5.6 年間の追跡調査⁴⁰の結果では、プラセボ投与群に比べ CEE/MPA 群で相対リスクが 1.58 倍（95%信頼区間：0.77~3.24）と、統計学的に有意な増加を示していなかった。

以上より、これまでの研究成績は一貫しておらず、明確な結論を得るには今後の研究による確認を待たなければならない。E2 錠及び E2/LNG 配合錠の国内外の臨床試験（評価資料と参考資料の計 13 試験の 1763 例、うち E2 又は E2/LNG 投与 1534 例）を通して、卵巣癌の報告はなかった。

静脈血栓塞栓症

冠動脈心疾患を有する平均年齢 67 歳の米国女性 2,763 例を対象に平均 6.8 年間 HRT を施行した無作為化二重盲検試験（HERS⁴⁹）の結果より、静脈血栓塞栓症のリスクが 2.7 倍に増加することが報告されている。また米国 WHI 研究の臨床試験で、静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、深部静脈血栓症）の

⁴³ Gambacciani M, Gynecol Endocrinol 2003;17:359-362 (5.4.42 参照)

⁴⁴ Speroff L, Maturitas 2003;46:1-6 (5.4.43 参照)

⁴⁵ Stefanick ML et al., JAMA 2006;295:1647-1657 (5.4.44 参照)

⁴⁶ Coughlin SS et al., J Clin Epidemiol 2000;53:367-375 (5.4.45 参照)

⁴⁷ Riman T et al., J Natl Cancer Inst 2002;94(7):497-504 (5.4.46 参照)

⁴⁸ Rodriguez C et al., JAMA 2001;285(11):1460-1465 (5.4.47 参照)

⁴⁹ Grady D et al., Ann Intern Med 2000;132(9):689-696 (5.4.48 参照)

発症リスクは、プラセボ投与群と比較して、CEE/MPA 群と CEE 単独群において、それぞれ 2.11 倍、1.33 倍であったことが報告された。アジア人の静脈血栓塞栓症罹患率は白人より著しく低く（米国内の調査⁵⁰）、HRT による絶対的リスク増加は小さい。民族間の違いを説明する重要な理由として Factor V の活性化 C 蛋白抵抗性をもたらす Leiden 変異や、20210A 遺伝子異常によるプロトロンビン高値が挙げられており、これらの変異が白人に特有の遺伝子多型であることが判明している^{51,52,53}。E2 錠及び E2/LNG 配合錠の臨床試験において、静脈血栓のリスク増加を示唆する所見はなかった。また、E2 錠及び E2/LNG 配合錠の国内臨床試験（評価資料と参考資料の計 10 試験の 1237 例、うち E2 又は E2/LNG 投与 1130 例）で深部静脈血栓症 1 例と静脈血栓症 1 例の有害事象が報告され、海外臨床試験（参考資料の計 3 試験の 526 例、うち E2/LNG 投与 404 例）で表在性血栓性静脈炎 1 例が報告された（2.7.4.2.2 HRT/ERT に伴う疾患リスクとの関連が疑われる医学的に重要な有害事象 参照）。これらの発現率は、この年齢層の患者集団で予想される発症率の範囲内であった。

冠動脈心疾患、脳卒中

Nurses' Health Study などの大規模疫学研究により、エストロゲン使用者で冠動脈心疾患が減少するとの報告がなされた。血中脂質代謝改善のメカニズムについての基礎研究が行われた結果、HRT/ERT が LDL コレステロールを減少させたことより、冠動脈心疾患や脳卒中の長期的リスクを下げると期待された。欧米女性の死因第一位が心疾患であることを背景に、欧米社会で大きな関心事となっていた HRT による冠動脈心疾患の予防効果を確認する目的で、米国連邦政府支援のもと冠動脈心疾患イベントの発生を主要評価項目とした 2 種類の大規模臨床試験が実施された。二次予防効果の臨床試験である HERS と、一次予防効果の臨床試験（プラセボ対照無作為化試験）を組み込んだ WHI 研究である。予想に反して、WHI 研究の臨床試験では、CEE/MPA 群における冠動脈心疾患と脳卒中の発症リスクが、プラセボ投与群と比較してそれぞれ 1.29、1.41 倍であったことが報告された¹⁰。一方、CEE 単独群では脳卒中のリスクは増加（1.39 倍）し、冠動脈心疾患のリスク増加は認められなかった¹¹。HERS では、投与 1 年目の冠動脈心疾患のリスクはプラセボ投与群と比較して HRT 群で 1.52 倍であり⁵⁴、2 年目以降は差がなくなった⁵⁵。このように冠動脈心疾患のリスクの増加に関するエビデンスには不一致が見られる。一方、28 試験（39,769 例）を統合したメタアナリシスでは脳卒中のリスク増加が支持されている（ハザード比 1.29）⁵⁶。動脈硬化の進行に対する HRT/ERT の影響は報告されていないものの^{57,58}、C 反応性蛋白やトリグリセライドの増加が冠動脈心疾患の発症リスクを高めるのではないかと考えられている。E2 の臨床試験において、動脈硬化のリスク悪化を示す脂質代謝系への影響は認められていない。E2 錠及び E2/LNG 配合錠の国内臨床試験（評価資料と参考資料の計 10 試験の 1237 例、うち実薬投与 1130 例）で閉塞性動脈硬化症の悪化 1 例の重篤有害事象、狭心症 1 例の有害事象が報告され、海外臨床試験（参考資料の計 3 試験の 526 例、うち実

⁵⁰ White RH, Ann Intern Med 1998;128:737-740 (5.4.49 参照)

⁵¹ Lowe G et al., Thromb Haemost 2000;83:530-535 (5.4.50 参照)

⁵² Zoller B, Lancet 1994;343:1536-1538 (5.4.51 参照)

⁵³ Braunstein JB et al., Chest 2002;121:906-920 (5.4.52 参照)

⁵⁴ Hulley S et al., JAMA 1998;280(7):605-613 (5.4.53 参照)

⁵⁵ Grady D et al., JAMA 2002;288(1):49-57 (HERS II) (5.4.54 参照)

⁵⁶ Bath PMW et al., BMJ 2005;330:342-345 (5.4.55 参照)

⁵⁷ Angerer P et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:262-268 (5.4.56 参照)

⁵⁸ Hodis HN et al., New Engl J Med 2003;349:535-545 (WELL-HART study) (5.4.57 参照)

薬投与 404 例) で狭心症 1 例, 脳虚血 1 例の有害事象が報告された (2.7.4.2.2.2 HRT/ERT に伴う疾患リスクとの関連が疑われる医学的に重要な有害事象 参照)。

認知症

WHI 研究の臨床試験の部分集団 (年齢 65~79 歳, 約 5000 例) で実施された WHI-Memory study において, 認知症の改善効果及び予防効果は認められず, CEE/MPA 群では認知症のリスクがプラセボ投与群と比較して 2.05 倍⁵⁹, CEE 単独群では 1.49 倍であったと報告されている⁶⁰。認知症のリスク増加に関しては, WHI 研究の臨床試験以外に報告がなく, 今後の研究による確認を待たなければならない。

胆嚢疾患

海外での試験 (HERS) によると, CEE/MPA 併用群ではプラセボ群と比較して胆管手術が増加したと報告されている。また, HRT により胆嚢摘出手術が増加したとの報告⁶¹もあり, 胆石又は胆嚢疾患を有する患者には注意して HRT を行う必要がある。E2 錠及び E2/LNG 配合錠の国内臨床試験 (評価資料と参考資料の計 10 試験の 1237 例, うち実薬投与 1130 例) において, 1 例に胆石症による胆嚢炎の重篤な有害事象, 1 例に胆石症 (重篤でない有害事象) が報告された (2.7.4.2.2.2 HRT/ERT に伴う疾患リスクとの関連が疑われる医学的に重要な有害事象 参照)。臨床検査における血中ビリルビンの平均値は投与後わずかに上昇したものの, 正常基準値内の変動であり臨床的に問題となるものではなかった。

2.5.6.2.3 薬物相互作用

E2 は主として CYP3A4 により代謝される。マクロライド系抗生物質 (エリスロマイシン, クラリスロマイシンなど), ケトコナゾール, イトラコナゾール, リトナビル, グレープフルーツジュースは CYP3A4 を阻害し, E2 の代謝を遅延させることにより血中濃度を増加させ, 作用を増強する可能性がある。リファンピシン, バルビツール酸系製剤 (フェノバルビタールなど), カルバマゼピン, セイヨウオトギリソウ含有食品 (St. John's Wort, セントジョーンズワート) は CYP3A4 を誘導し, E2 の代謝を促進して血中濃度を減少させ, 作用を減弱させる可能性がある (2.5.3.5 薬物相互作用 参照)。よって, E2 を使用中にこれらの薬剤を併用する場合には, 注意する必要がある。

2.5.6.2.4 食事の影響

E2 の生物学的利用性に食事の影響は認められなかった (2.5.2.2 食事の影響 参照)。

2.5.6.2.5 その他のリスク

非臨床試験, 臨床試験を通じて, 自動車運転, 機械操作, 精神機能への影響を疑わせる所見は認められなかった。

⁵⁹ Shumaker SA et al., JAMA 2003;289(20):2651-2662 (5.4.58 参照)

⁶⁰ Shumaker SA et al., JAMA 2004;291(24):2947-2958 (5.4.59 参照)

⁶¹ Grodstein F et al., Obstet Gynecol 1994;83(1):5-11 (5.4.60 参照)

非臨床試験において心電図への影響は認められなかった。

非臨床生殖発生毒性試験において生殖機能及び次世代への影響が認められたことより、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とすべきであると考え、投与対象は閉経後女性であるため、これらのリスクが生じる可能性は低い。

2.5.6.3 推奨される用法・用量

有効性及び安全性の両面からみた E2 の推奨用量は子宮の有無に関わらず 1 日 0.5mg であり、本剤 (E2 0.5mg) を 1 日 1 回経口投与する。本剤の投与は、治療の目的を果たす限りにおいて、短期間にとどめることが望ましい。

エストロゲンを長期使用した閉経期以降の女性では、子宮内膜癌を発生するリスクが対照群の女性と比較して高く、このリスクの上昇は使用期間、使用量と相関性があるものの (1~5 年間で 2.8 倍, 10 年以上で 9.5 倍), プロゲステンの併用により抑えられる (対照群の女性と比較して 0.8 倍) との疫学調査の結果が報告³⁹されている。よって、本剤を子宮を有する患者に投与する場合には、子宮内膜保護のため市販されているプロゲステン剤の併用が推奨される。

2.5.6.4 更年期障害又は卵巣欠落症状の治療を目的とするホルモン補充療法のリスク・ベネフィット比

WHI 試験などの結果を受けて国内外の更年期医学会が HRT の使用に関する見解を公表している。以下にはこれらの見解の要旨及びそれに基づく本剤長期投与のリスクとリスク管理方法に関する申請者の意見を述べる。

(1) WHI 試験などの成績に対する国内外の閉経学会及び更年期医学会の見解

閉経後女性に対する HRT/ERT の臨床的位置付けは過去数年来大きく変わってきた。HRT/ERT は、エストロゲンの急激な減少に伴う更年期の諸症状及び泌尿生殖器症状に対する改善効果から 1960 年代頃より欧米で普及し、中高年女性の QOL の維持及び骨折予防に有用として汎用されてきた。さらにエストロゲンにはコレステロールの減少など脂質代謝を改善する効果が報告されていたため、かつては冠動脈心疾患などの慢性疾患を予防するのではないかと期待され、例えば米国心臓学会は閉経後女性に対する HRT/ERT の使用を積極的に推奨していた。しかし、前述のとおり WHI や MWS など過去 10 年間に海外で実施された HRT/ERT に関する大規模臨床試験の結果、閉経後女性、特に高齢の女性に対して、冠動脈心疾患や認知症など慢性疾患の予防を目的として HRT/ERT を長期間施行するリスクはベネフィットを上回ると考えられるようになった。WHI 研究の臨床試験成績を受け、HRT の有用性と適切な使用法に関して北米閉経学会 (the North American Menopause Society: NAMS)⁸、国際閉経学会 (the International Menopause Society: IMS)⁷及び日本更年期医学会⁶が声明を発表した。これらの声明に示された NAMS と IMS の見解を比較すると、WHI 研究の臨床試験が長期 HRT/ERT の使用による乳癌のリスクのわずかな増加と静脈血栓塞栓症のリスク増加を示すことについてはおおむね一致している。一方、冠動脈心疾患、脳卒中の一次リスク増加を示すものかどうかについてはいずれも明確な結論を下していない。重要な一致点は、WHI 研究の臨床試験成績が平均年齢約 63 歳の比較的高齢の女性におけるものであって、閉経後間もない閉経後女性にそのまま外挿できるものではなく、慢性疾患の発症リスクは閉経後女性に対する HRT/ERT の健康上のベネフィットを必ずしも上回るものではないと結論付けていることである。日本更年期医学会は、WHI 研究の臨床試験の対象被験者が肥満 (試験対象女性の平均 BMI は 28.5)、高血圧 (試験対象女性の 35%)、過去又は現在を含めた喫煙習慣 (試験対象女性の 50%)、試験参加以前からの HRT の経験 (試験対

象女性の 25%) など高リスク因子を有しており、疾病構造、死亡率及び遺伝的背景や生活習慣が異なる日本女性に本試験の結果が当てはまるか否かについては疑問としている。以上のように、国内外の更年期医療の専門家は慢性疾患の予防目的での長期 HRT/ERT 施行には懐疑的ながら、更年期症状の軽減や骨折の予防における HRT/ERT の有用性を支持している。

(2) WHI 試験などの成績に対する米国及び欧州規制当局の対応

WHI 研究の臨床試験成績などの公表後、米国食品医薬品局 (the US food and drug administration: FDA) は、閉経に伴う血管運動神経症状及び外陰陰部の萎縮症状には HRT/ERT 以外の選択肢が限られ、HRT/ERT が閉経後女性の健康保持の治療薬剤として重要な役割を有していることを認め、適応の継続を決定した上で、HRT/ERT 製剤の添付文書の改訂を要請した。添付文書には、個々の患者の症状に応じて最小用量を最短期間に使用する、外陰陰部の萎縮症状の目的のみで処方する場合には外用剤の使用をも考慮する旨の推奨が記載されることとなった。また、欧州医薬品審査庁 (the European agency for the evaluation of medicinal products: EMEA) においても更年期障害の治療に対する HRT/ERT 製剤の使用と継続に関して、FDA と同様に、最小有効用量で最短期間に使用し、定期的にベネフィットとリスクを注意深く評価して、ベネフィットがリスクを上回っている限りにおいて継続する旨が推奨されている。

WHI 研究の臨床試験成績の公表後も、欧米では経口 HRT 製剤、ゲルやパッチなどの経皮 HRT 製剤が、エストロゲン剤、及びエストロゲン/プロゲステロン配合剤として承認されている。E2 1.0mg/LNG 40 µg 配合剤 (■■■■■[®]) は、「閉経後女性のエストロゲン欠乏症に対するホルモン補充療法」の適応でドイツ当局より 2006 年 2 月に許可を取得した。その他の経口 E2 製剤では、drospirenone との配合剤の 2 用量 (■■■■■[®]: E2 1.0mg/ drospirenone 0.5mg, E2 1.0mg/ drospirenone 2.0mg) 及び gestodene との配合剤の 2 用量 (■■■■■[®]: E2 1.0mg/ gestodene 25 µg, E2 2.0mg/ gestodene 50 µg)、経口吉草酸 E2 製剤では dienogest との配合剤 (■■■■■[®]: 吉草酸 E2 1.0mg/ dienogest 2.0mg) が更年期障害の適応で認可を取得している。また、E2 と LNG の経皮配合剤 (■■■■■[®]: 週 1 回ごとに貼り換え 22cm² パッチ製剤, E2 4.40mg/LNG 1.39mg) が米国にて更年期障害の適応で認可を取得し、近年、閉経後骨粗鬆症の予防の適応でも認可された。

(3) リスク・ベネフィット比に関する申請者の見解

HRT/ERT は、特に本剤を申請する適応症に対して推奨用量で投与する場合には、リスクよりもベネフィットが上回ると考える。欧米の大規模臨床試験で明らかになった HRT/ERT 長期投与に伴う疾患発症リスク、及びそれに関する国内外の医療専門家の見解を勘案して、本剤による更年期障害及び卵巣欠落症状のリスク・ベネフィット比及びリスク管理を考慮した適切な使用法について、次のように考える。

- **WHI 研究では、更年期障害の治療を目的とする HRT/ERT のリスク・ベネフィット比は評価されていない**

WHI 研究は、一つの研究内に観察研究部分 (前向きコホート研究, 約 10 万例) と介入研究部分 (臨床試験, 約 6 万例) を併せもち、介入研究部分の臨床試験は (1) HRT, (2) 低脂肪食の影響, (3) Ca+ビタミン D のサプリメントの 3 つの試験から構成されていた (図 2.5.6.4-1)。HRT の臨床試験は、冠動脈心疾患の予防に対する HRT の効果を評価する目的で計画された。このため、参加時に更年期障害や閉経後骨粗鬆症などで HRT 本来のベネフィットが必要であった女性は、HRT を利用しながら観察研究部分の対象として参加し、閉経後期間が長く経過していてプラセボ群でも実薬群でも構わないような、HRT 使用のベネフィットを期待していなかった女性は介入研究部分の対象として組み込まれた。

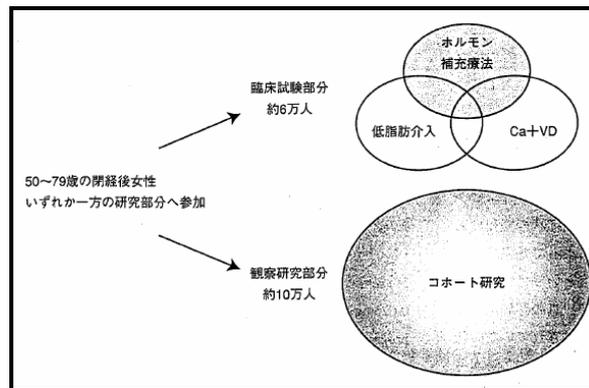


図 2.5.6.4- 1 WHI 研究の構成

WHI 研究の HRT の臨床試験において、対象集団の各投与群別の平均年齢は 63～64 歳で、60～79 歳の女性が全体の約 70%を占め、平均閉経年齢から明らかにかけ離れた高齢集団であった。実薬投与群の 35.17%の女性が BMI25～29 の「過体重」、34.08%が 30 以上の「肥満」であった。また、投与開始時に高血圧 (35.72%)、糖尿病 (4.39%)、高コレステロール血症 (11.09%) を合併し、高コレステロール血症の治療薬 (18.03%)、連日投与のアスピリン (19.08%) が使用され、何らかの疾患を有していた女性の全体に占める割合は 77.23%であった。これらの背景因子は、試験集団が疾患発症のハイリスク群であったことを示している。さらに、介入研究部分の 3 つの臨床試験に、重複登録された対象集団が存在し、WHI 研究の臨床試験の成績には、HRT 以外の栄養やサプリメントといった生活習慣の介入が影響を及ぼしている可能性がある。また、一部の対象集団ではあるが、1992～1996 年に CEE 単独投与に割付けられた子宮を有する女性は、わずか 1 箇月の休薬後、CEE/MPA 配合剤試験の実薬投与群に組み入れられたことより、2 種の薬剤効果が CEE/MPA 配合剤の成績に何らかの影響を及ぼしている可能性も考慮しなければならない。以上のような WHI 研究の臨床試験の特殊な試験対象集団、様々な研究方法の限界を考慮し、試験成績を健康な閉経後女性や異なる民族集団にそのまま適応することは不適切との考え⁶²が示されている。一方で、HRT について、リスクとベネフィットを考慮しながら適切に管理する必要性が再確認される良いきっかけになったとの受け止め方もある。

心血管疾患の発症リスクについて、それまでの研究成績と一致しなかった要因の分析が研究者らによって行われている。WHI 研究の臨床試験に組み入れられた対象の特殊性について、これまでの大規模観察研究のデータの再解析に基づいた疫学的評価より検討されている。WHI 研究の観察研究コホートのデータから、冠動脈心疾患、脳卒中及び静脈血栓塞栓症の年齢調整後の年間疾患発症リスクを求めたところ、WHI 研究の臨床試験成績よりも約 38～48%低かったことが報告されている⁶³。さらに、米国 Nurses' Health Study⁴¹のコホートを基に WHI 研究の臨床試験と同じような特性の対象を抽出し、同じ条件で試験を実施した場合のシュミレーションを行ったところ、WHI 研究の臨床試験の結果をほぼ再現することができたとの検討結果が報告されている。これらのことより、WHI 研究の臨床試験では、臨床の現場で一般的に行われている HRT と乖離した異なる目的で、通常の

⁶² Ostrzenski A et al., Am J Obste Gyne 2005:193:1599-1604 (5.4.61 参照)

⁶³ Prentice RL et al., Am J Epidemiol 2005:162(5):404-414 (5.4.62 参照)

HRT 適応患者とは異なる集団に使用されたために、これまでと一貫性のない結果を導いたと評価されている⁶⁴。

上記の事実により、冠動脈心疾患予防効果の仮説の検証目的で投与された CEE/MPA の試験結果を、試験外の対象や治療薬に適用することは原則として不可能であり、本来の更年期障害治療や閉経後骨粗鬆症の適応で用いられる HRT/ERT のリスク・ベネフィットバランスを示したエビデンスであるとは言えない。1 用量, 1 投与経路, 1 種の薬剤に限定された結果を、無条件に他の薬剤に外挿することは適切ではなく、関連する学会声明文 (NAMS, IMS) から WHI 研究の臨床試験成績を、研究対象と計画していなかったような集団に一般化することはできないとの見解が示されており、本邦の産科婦人科学会及び更年期医学会もこれを支持している。これらの経緯から、米国では閉経後 3 年以内の女性被験者を対象に心血管疾患への影響を調査する新たな臨床試験が開始された⁶⁵。

- **背景因子や疾患発症率が民族間で異なることに留意して解釈すべきであり、WHI 研究の臨床試験成績を日本人患者にそのまま外挿できるか否かは明らかでない**

日本人において HRT/ERT 施行時の疾患発生リスクを評価した大規模試験はない。しかしながら、日本人の疾患発生率又は死亡率を、WHI 研究が行われた米国と比較した場合、日本人集団全体における乳癌、卵巣癌、冠動脈心疾患、静脈血栓塞栓症の発症率又は死亡率は、欧米に比べ低いことが知られている。冠動脈心疾患死亡率は約 1/5 (平成 16 年 第 53 回日本統計年鑑, 第 27 章国際統計表. 死因別死亡率), 脳卒中死亡率は同程度, 静脈血栓塞栓症罹患率は約 1/25~1/3 (肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓症) 予防ガイドライン 2004 年版), 乳癌罹患率は約 1/4~1/3 (Cancer Incidence on Five Continents from IARC) と、日本人集団において低い疾患発症率又は死亡率が示されている。この違いは遺伝子, 基礎疾患, 喫煙習慣, 食習慣などのリスク因子の違いによると考えられている。

したがって、これらの疾患発症の相対的リスク増加率が日本人にあてはまると仮定しても、絶対的なリスク増加率は WHI 試験の臨床試験の数値と比較して低いと予想される。

CEE と MPA を用いた WHI 研究の臨床試験では、高齢, 肥満, 高血圧, 喫煙習慣, 過去の HRT などの高リスク因子を有する女性が多かったことに留意すべきである。WHI 研究の臨床試験の対象集団と日本人女性 (年齢 50~69 歳) の疫学調査データを比較したところ, BMI, 肥満率, 喫煙習慣, 糖尿病, 血栓塞栓症の既往歴などが日本人で低かった (表 2.5.6.4-1)。背景に違いが見られたこれらの項目は、各疾患のリスク因子として広く知られている (動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年版, 脳卒中治療ガイドライン 2004 年版, 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓症) 予防ガイドライン 2004 年版, 乳がんに関する疫学研究総論⁶⁶)。

⁶⁴ 林邦彦, 骨粗鬆症治療 2005:4(1):18-24 (5.4.63 参照)

⁶⁵ Harman SM et al., Climacteric 2005:8:3-12 (5.4.64 参照)

⁶⁶ 黒石哲生ら, 癌と化学療法 2001:28(2):168-173 (5.4.65 参照)

表 2.5.6.4- 1 WHI 研究の臨床試験の対象集団と閉経後日本人女性の背景比較

	WHI-CEE+MPA N=8506	WHI-CEE Mono N=5310	日本人閉経後女性
年齢 (歳, 平均±S.D.)	63.2±7.1	63.6±7.3	50-69
BMI (kg/m ² , 平均±S.D.)	28.5±5.8	30.1±6.1	23.0±3.3 (50-59 歳) 23.6±3.5 (60-69 歳) N=1778
BMI <25kg/m ²	30.4%	21.0%	73.1%
25-29kg/m ²	35.3%	34.0%	23.1% N=1778
>30kg/m ²	34.2%	45.0%	3.9%
喫煙歴 なし	49.6%	51.9%	88.5%
過去	39.9%	37.8%	2.8% N=1824 ¹⁾
現在	10.5%	10.3%	8.6%
合併症			
高血圧 又は 血圧 ≥140/90	35.7%	48.0%	54.6% N=1535
高コレステロール血症	12.5%	14.5%	11.3% N=1928
糖尿病	4.4%	7.7%	3.3% N=1929
既往歴			
心筋梗塞	1.6%	3.1%	0.8% N=1931
狭心症	2.8%	5.8%	3.4% N=1918
脳卒中	0.7%	1.4%	1.8% N=1934
深部静脈血栓又は肺塞栓	0.9%	1.6%	0.02% ~0.03% ^{2) *}

1)は平成 15 年国民健康栄養調査結果の概要, 2) は平成 14 年患者調査より, その他は平成 12 年第 5 次循環器疾患基礎調査データを引用

* : 肺塞栓の罹患率~深部静脈血栓の罹患率を示す

S.D. : 標準偏差, standard deviation

以上のとおり, 健康状態 (肥満, 喫煙などのリスク因子が低い) 及び疾病の発症率や死亡率の違いに示されるように, 日本人と米国人では疾病構造が異なっていることより, WHI 研究の臨床試験成績を, 本剤の投与対象と想定される閉経後早期の日本人女性にそのまま外挿することはできない。平成 15 年がん研究助成金計画研究「15-19 ホルモン補充療法が乳がんの診療に及ぼす影響とその対策に関する研究」において, 2004 年 12 月までに登録された 2344 例を対象とした中間解析*から, 日本人女性においては HRT の使用によって乳癌発症のリスクが低くなることが示唆されている。この結果は, WHI 研究の臨床試験と相反する結果であり, 平成 16 年度報告 (主任研究者佐伯俊昭/埼玉医科大学) に示されている成績は, 未だ中間的報告で最終的な結論を導くためには今後の報告を待たなければならないものの, 日本と米国ではリスクが異なっている可能性が示唆された。

- **E2 は CEE よりも疾患リスクが低い可能性を示唆する研究報告がある ; WHI 研究の試験成績は必ずしも他の HRT 製剤に外挿できるとは限らない**

WHI 研究の臨床試験において脳卒中と静脈血栓塞栓症の発症リスクが CEE/MPA 投与群と CEE 投与群に共通して増加することが報告された。これらの疾患に関連する生物学的パラメーターについて, E2 と CEE のエストロゲン作用を比較した研究を以下に示す。

E2 はヒト卵巣から分泌される内因性エストロゲンと同じ成分である。これに対し, CEE錠#[®]の成分である CEE は妊馬尿から抽出された様々な水溶性エストロゲン成分の混合物で (図 2.5.6.4-2), 図示された成分以外にも, 植物性エストロゲンや非エストロゲン性のステロイド化合物などの成分も多く含まれている。

*平成 16 年度報告 (主任研究者 佐伯俊昭/埼玉医科大学)

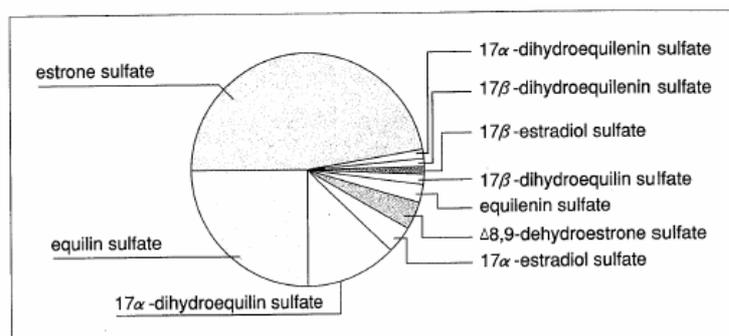


図 2.5.6.4-2 結合型エストロゲン (CEE) の構成成分

肝臓での血清蛋白合成の影響に関する研究：血液凝固線溶系に關与する血液因子は主に肝臓で生成される。各種エストロゲン剤が血液凝固線溶系パラメーターに及ぼす影響を比較した報告によると、経口製剤よりも経皮製剤の影響が少ないことが示され、肝臓の初回通過効果の違いが肝臓での血清蛋白合成に影響していると考えられている。一方、肝臓での血清蛋白（性ホルモン結合グロブリン、コルチコステロイド結合グロブリン、アンギオテンシノーゲン）の生合成に及ぼす影響の比較より、様々なエストロゲンの薬理作用の差異が報告されている⁶⁷。血清蛋白生合成の増加作用は、E2 よりも CEE の方が 1.5～5 倍高く、CEE の成分である馬特有の硫酸抱合型 equiline の作用は、E2 に比べ 6～7.5 倍高いことが示されている。以上のことを総合すると、E2 と CEE の血液凝固線溶系に及ぼす影響の直接比較成績は今後の検討を待たなければならないものの、E2 は CEE と比較して肝蛋白合成作用への影響が小さく、血液凝固線溶系に關与する血液因子への影響も小さいと考えられることより、静脈血栓塞栓症の危険性が CEE より高い可能性は低いと考えられる。

脂質代謝に関する研究：血中コレステロールやトリグリセライドの増加は、心血管疾患の発症リスクを増加させる。血管内皮下で活性酸素に酸化変性された低比重リポ蛋白（low density lipoprotein: LDL）を取り込んだマクロファージは、泡沫細胞へ変化し、粥状硬化の構造的基盤を形成する。トリグリセライドの増加は、LDL をさらに小粒化し、より酸化されやすい超悪玉の LDL を増加させるため、動脈硬化に促進的に作用することが明らかにされている⁶⁸。トリグリセライドの高値は日本人集団で単独の心血管疾患リスクであるとの疫学調査結果が報告³¹されている。E2 投与後の脂質代謝プロファイルを、CEE 投与後の報告値と比較したところ（表 2.5.6.4-2）、トリグリセライドに異なる影響が認められ、CEE では増加するのに対して本剤では変わらないか、又は減少した。トリグリセライドを減少させる E2 は、CEE よりも心血管疾患リスクを低減する好ましい作用を有すると考える。

⁶⁷ Kuhl H, Climacteric 2005;8, S1:3-63 (5.4.66 参照)

⁶⁸ Wakatsuki A et al., Circulation 2002;105:1436-1439 (5.4.67 参照)

表 2.5.6.4- 2 CEE と E2 の脂質代謝への影響の差異

	E2		CEE
	1.0mg	0.5mg (本剤)	0.625mg
総コレステロール	減少	減少	減少 ³⁾
トリグリセライド	減少 ¹⁾ , 増加 ²⁾	減少 ¹⁾ , 不変 ²⁾	増加 ³⁾
HDL コレステロール	増加	不変 ¹⁾ , 増加 ²⁾	増加 ³⁾
LDL コレステロール	減少	減少	減少 ³⁾
アポリポ蛋白 A I	増加 ²⁾	増加 ²⁾	増加 ⁴⁾
アポリポ蛋白 B	減少 ²⁾	減少 ²⁾	減少 ⁴⁾
リポ蛋白 (a)	減少 ²⁾	不変 ²⁾	減少 ⁴⁾

 1) 試験 300107, 2) 試験 300103, 3) 海外メタアナリシス⁶⁹

 4) MPA との併用によるデータ⁷⁰

以上より、E2 と CEE はそれぞれ生物学的パラメーターに及ぼす影響が異なり、E2 による心血管疾患（冠動脈心疾患、脳卒中、静脈血栓塞栓症）の発症リスクは、CEE より低い可能性が示唆された。また、実験的研究では心血管疾患に対して本剤に特有のリスクがあることを示す所見は認められなかった。したがって、CEE/MPA 配合剤及び CEE 単剤を用いた WHI 研究の臨床試験成績が、本剤に直接当てはまるか否かについては疑問の余地が残されている。

● **本剤のリスク・ベネフィット比は比較的若い閉経後女性、特に更年期の女性において良好である**

WHI 試験などの成績を更年期の女性に外挿することについては北米閉経学会（NAMS）、国際閉経学会（IMS）とも強い疑問を呈しており、慎重に使用する限り、HRT/ERT は更年期の女性にとって有用であるとしている。本剤の治療的恩恵を受けるのは WHI 試験の対象患者より若い更年期女性である。一方、癌、冠動脈心疾患、脳卒中、認知症など、いくつかの臨床試験で HRT/ERT によって発現率が増加することが認められた重要な疾患のリスクは一般に年齢とともに増大する。さらに、本剤の忍容性は 60 歳以上の女性より 60 歳未満の女性において良好であった。したがって、本剤の全体的なリスク・ベネフィット比は若い年齢層の患者ほど良好であると考えられる。

閉経後女性全体に対する HRT/ERT の有用性を死亡率を指標として検討したメタアナリシス⁷¹の結果が報告されている。約 26,000 例の欧米女性（1966 年から 2002 年にわたる 30 の無作為化試験）を対象とした同メタアナリシスによれば、全被験者の死亡率に関して HRT 施行の有無による差はなく（オッズ比 0.98, 95%信頼区間：0.87～1.12）、HRT 開始時の年齢が平均 60 歳未満であった群では、同年齢の HRT 非施行群に比べむしろ低い死亡率を示した（オッズ比 0.61, 95%信頼区間：0.39～0.95）。閉経後女性におけるリスク・ベネフィット比を生存のみで評価することはできないが、閉経後比較的早期の患者層に対する HRT/ERT 施行の意義を支持する試験成績と考えられる。無論、HRT/ERT を開始又は継続するかどうかは、患者の年齢だけではなく他のリスク因子を考慮したリスク・ベネフィット分析の結果に基づき、患者によく説明した上で、患者の意思を尊重して決定しなければならない。

⁶⁹ Godsland IF, Fertil Steril 2001;75:898-915 (5.4.68 参照)

⁷⁰ Sumino H et al., Horm Res 2004;62(1):1-9 (5.4.69 参照)

⁷¹ Salpeter SR et al., J Gen Intern Med 2004;19(7):791-804 (5.4.70 参照)

WHI 研究の臨床試験の結果について、冠動脈心疾患、脳卒中、乳癌などを含めた絶対リスクの年齢集団別再解析が行われ報告されている⁷²。50～59 歳の若年閉経後女性集団と 70～79 歳の高齢女性集団で比較したところ、若年閉経後女性集団において絶対リスクがより低く、より良好なリスク・ベネフィット比が示されたと報告されている。

以上より、本剤のリスク・ベネフィット比は比較的若い閉経後女性、特に更年期の女性においてより良好であると考えられる。

(4) 申請者の見解のまとめ

エストロゲンは更年期障害又は卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状及び腔萎縮症状に対する最も有効な治療薬であり、両疾患とも他の治療法は極めて限られている。本剤 (E2 0.5mg) の用量は既存のエストロゲン製剤より低い。したがって本剤の長期投与によるリスクは既存のエストロゲン製剤より小さい可能性がある。

本剤は更年期障害に最も有効な治療法の選択肢であるとはいえ、リスクとベネフィットは常に注意深く勘案され治療法の選択が行われるべきである。

薬剤の投与期間は、治療目的に合わせて個々の患者ごとに決められるべきである。治療法の選択は、QOL、患者のリスク因子、処方理由を評価し、定期的に再検討されることが望ましい。

HRT/ERT の影響を調査した多くの研究成績から、リスクとベネフィットの両方が示されている。しかしながら、乳癌や心血管疾患などのリスクのみに注目している研究が多く、試験方法に重大な欠点があることも少なからず見受けられる。これまで得られているあらゆるエビデンスを考慮しても、HRT/ERT が適切な患者に対して適切な方法で使用される限り、HRT/ERT に総合的なベネフィットはあると考える。

海外大規模試験 (HERS, WHI など) の多くは、CEE 0.625mg と MPA 2.5mg の持続的併用投与の成績であり、一般的に HRT/ERT が処方される患者と比べて著しく高年齢で他の疾患を有する患者集団を対象に実施されていたことより、他のエストロゲン及びプロゲステン製剤、投与経路又は用法・用量が異なる製剤にその結果を直接外挿することはできない。

E2/LNG 配合剤及び E2 単剤の臨床試験成績から、安全性について既存 HRT/ERT との特別な違いは予想されない。しかしながら、WHI 研究の患者群と近い背景因子を有する日本人患者に E2/LNG 配合剤及び E2 単剤を使用する可能性も考えられ、CEE/MPA 配合剤又は CEE 単剤で報告された長期投与に伴うリスク増加の可能性を完全に否定する十分な根拠も得られていない。よって、本剤の使用時には、原則として同様の注意を払い、リスク管理を行うことが推奨される (2.5.6.5 リスク管理方法参照)。

2.5.6.5 リスク管理方法

更年期障害及び卵巣欠落症状の治療を目的とした HRT/ERT は、エストロゲン投与に起因するリスク増加が否定できないエストロゲン依存性腫瘍 (例えば、乳癌、子宮内膜癌)、静脈血栓塞栓症 (血栓性静脈炎、肺塞栓症) 及び動脈性の血栓塞栓性疾患 (例えば、冠動脈心疾患、脳卒中) を禁忌とした上で、個々の患者の健康状態、既往歴、家族歴、HRT 使用歴などを慎重に評価して、リス

⁷² Barlow DH, Maturitas 2005;51:40-47 (5.4.71 参照)

クとベネフィットを患者に説明した上で開始されるべきである。有効性と安全性（表 2.5.6.5- 1）を定期的に評価すべきである。治療効果が十分に得られない場合やリスクが高すぎる場合は、投与の中止又は他の治療法への変更を考慮すべきである。このように、治療中もリスクを監視しつつ常にベネフィットが上回っていることを確認すること、リスク・ベネフィット比を他の代替治療法又は治療の中止と比較することにより、HRT/ERT のリスク管理は可能と考える。

表 2.5.6.5- 1 HRT 施行中にモニターすべき項目

検査内容	項目	確認事項	頻度
問診	臨床症状	身体症状, 精神症状	適宜
理学的検査	血圧, 脈拍, BMI	異常の有無	適宜
婦人科的診察	内診, 経膈超音波検査, 子宮頸部及び内膜の細胞診	腫瘍性疾患の有無 子宮筋腫, 卵巣嚢胞などの良性疾患の定期的フォローアップ	1年ごと
乳房診察	乳房触診, マンモグラフィー又は乳腺超音波検査	乳腺の腫瘍性疾患発症に対して, 半年に一度の触診による検診が勧められる。触診の精度には限界があるので, 適宜, 乳腺超音波検査, マンモグラフィーにより精査する。	6箇月ごと
血液検査	肝機能検査	開始時に肝炎や胆道系疾患の有無を確認し, 疑いがある場合には GOT, GPT, LDH, γ -GTP, ALP の定期的フォローアップを行う	適宜
	血清脂質検査	脂質代謝の変化 総コレステロール, HDL コレステロール, LDL コレステロール, トリグリセライド (原則, 早朝空腹時測定)	適宜, 6箇月ごと
	血液凝固系検査	開始時に凝固系亢進の有無を確認し, 必要に応じて APTT, 第VII因子, ATIII, D-ダイマーの定期的フォローアップを行う	適宜

武谷雄二ら：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 メディカルビュー社 2005：85-88 から編集

GOT：グルタミン酸オキザロ酢酸転移酵素, GPT：グルタミン酸ピルビン酸転移酵素, LDH：乳酸脱水素酵素, γ -GTP： γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ, ALP アルカリフォスファターゼ, ATIII：アンチトロンビンIII

高年齢層（60歳以上）の被験者でより高い副作用発現率が示されている。このことより、E2 投与に伴うリスク・ベネフィット比は、比較的低年齢（60歳未満）の使用者に比べ、高年齢（60歳以上）の使用者で劣ると考えられる。しかしながら、高年齢層で見られた副作用の種類及び重症度は比較的低年齢層と同様であり、副作用発現に注意してE2を使用することにより更年期障害に対する治療効果が期待できることより、年齢により本剤の使用を制限する必要はないと考える。投与中に副作用が発現した際にも、リスク・ベネフィット比を他の代替治療法及び治療の中止による健康上の不利益と比較することにより、リスク管理は可能と考えられる。

2.5.6.6 他のエストロゲン補充療法剤との有用性の比較

本剤（E2 0.5mg）は、更年期障害及び卵巣欠落症状に対する治療効果が日本人において初めて証明された低用量経口エストロゲン製剤である。海外臨床試験の成績⁵によれば、更年期障害の症状に対する経口 E2 1.0mg 製剤の改善効果は CEE 0.625mg とほぼ同等である。本邦で ERT に使用されている経皮吸収型 E2 製剤である E2貼付剤*[®]を8週間貼付した後の平均血中 E2 濃度は 2.17mg (25 μ

* 新薬承認情報提供時に置き換え

g/day) 製剤で 26.2pg/mL, 4.33mg (50 μ g/day) 製剤で 53.0pg/mL と報告されており⁹, それぞれ本剤 (E2 0.5mg) と E2 1.0mg の投与によって得られる血中 E2 濃度とほぼ等しい。また, E2貼付剤^{*} [®]4.33mg (50 μ g/day) 製剤の有効性は, CEE 0.625mg と同程度と報告されている⁷³。CEE 0.625mg や経皮吸収型 E2 製剤と, 本剤 (E2 0.5mg) 又は E2 1.0mg を直接比較した成績はない。しかし, 以上の臨床試験成績と血中 E2 濃度をもとに推測するならば, 本剤の有効性は, 市販のエストロゲン製剤に比べてやや緩やかに現れる可能性があるものの, 投与 8 週間以内に同程度の効果に達すると期待できる。

予想される本剤の副作用プロファイルは市販のエストロゲン製剤と類似しており, 管理可能である。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。

以上を要約すると, 本剤は従来のホルモン補充療法剤と比較して, 更年期障害患者に対するリスク・ベネフィット比が良好と期待される本邦で初めての低用量経口エストロゲン製剤であり, 臨床的有用性があると考えられる。

2.5.7 参考文献

1. Kupperman HS et al., J Clin Endocrinol Metab 1953;13:688-703 (5.4.5 参照)
2. Shaw CR, Nurse Pract 1997;22(3):55-66 (5.4.6 参照)
3. Noguchi M et al., J Endocrinol 2002;175:177-183 (5.4.7 参照)
4. 中道昇ら, 臨床医薬 1998;14:2451-65 (5.4.8 参照)
5. Archer DF et al., Advances in Therapy 1992;9:21-31 (5.4.9 参照)
6. 日本更年期医学会, 日本更年期医学会雑誌 2004;120-123 (5.4.10 参照)
7. The Executive Committee of the International Menopause Society, Climacteric 2004;7:8-11 (5.4.11 参照)
8. The North American Menopause Society, Menopause 2004;11:589-600 (5.4.12 参照)
9. 水口弘司ら, 臨床評価 1997;25(1):23-42 (5.4.13 参照)
10. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, JAMA 2002;288:321-333 (5.4.14 参照)
11. The Women's Health Initiative Steering Committee, JAMA 2004;291(14):1701-1712 (5.4.15 参照)
12. Notelovitz M et al., Obstet Gynecol 2000;95:726-731 (5.4.16 参照)
13. Brincat M et al., BMJ 1983;287:1337-1338 (5.4.17 参照)
14. Castelo-Branco C et al., Maturitas 1992;15:113-119 (5.4.18 参照)

⁷³ 水口弘司ら, 臨床医薬 1997;13:4513-28 (5.4.72 参照)

15. Duesterberg B et al., *Maturitas* 1982;4:315-324 (5.4.19 参照)
16. Cushing KL, *Obstet Gynecol* 1998;91:35-39 (5.4.20 参照)
17. Paterson MEL et al., *BMJ* 1980;280:822-824 (5.4.21 参照)
18. Whitehead MI et al., *J R Soc Med* 1979;72:322-327 (5.4.22 参照)
19. Meade TW, *Thromb Haemost* 1997;78(1):765-769 (5.4.23 参照)
20. Kuhl H, *Maturitas* 1990;12:171-197 (5.4.24 参照)
21. Kuhnz W et al., *Arzneimittelforschung* 1993;43(9):966-973 (5.3.1.1.1 参照)
22. Adlercreutz H et al., *Contraception* 1979;20(3):201-223 (5.4.25 参照)
23. Lobo RA et al., *J Reprod Med* 1992;37:77-84 (4.2.2.4.5 参照)
24. 社内報告書 A06581 (5.3.3.3.1 参照)
25. Sandberg AA et al., *J Clin Invest* 1957;36:1266-1278 (5.4.26 参照)
26. Martucci CP et al., *Pharmacol Ther* 1993;57:237-257 (4.2.2.4.6 参照)
27. Kerlan V et al., *Biochem Pharmacol* 1992;44(9):1745-1756 (4.2.2.4.8 参照)
28. Nilsson S et al., *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:653-657 (5.4.27 参照)
29. Ginsburg ES, *JAMA* 1996;276(21):1747-1751 (5.4.28 参照)
30. Lee A.J. et al., *Endocrinol* 2003;144:3382-3398 (5.4.87 参照)
31. Iso H et al., *Am J Epidemiology* 2001;153(5):490-499 (5.4.29 参照)
32. Hokanson JE et al., *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-219 (5.4.30 参照)
33. Shlipak MG, *JAMA* 2000;283:1845-1852 (5.4.31 参照)
34. Ridker PM, *Circulation* 1999;100:713-716 (5.4.32 参照)
35. Wakatsuki A, *Circulation* 2002;106:1771-1776 (5.4.33 参照)
36. Grodstein F et al., *Ann Intern Med* 1998;128(9):705-712 (5.4.35 参照)
37. Chlebowski RT et al., *N Engl J Med* 2004;350:991-1004 (5.4.36 参照)
38. Weiderpass E et al., *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131-1137 (5.4.37 参照)
39. Grady D et al., *Obstet Gynecol* 1995;85(2):304-313 (5.4.38 参照)
40. Anderson GL et al., *JAMA* 2003;290(13):1739-1748 (5.4.39 参照)
41. Colditz GA et al., *N Engl J Med* 1995;332(24):1589-1593 (5.4.40 参照)
42. Million Women Study Collaborators, *Lancet* 2003;362:419-427 (5.4.41 参照)
43. Gambacciani M, *Gynecol Endocrinol* 2003;17:359-362 (5.4.42 参照)
44. Speroff L, *Maturitas* 2003;46:1-6 (5.4.43 参照)

45. Stefanick ML et al., JAMA 2006;295:1647-1657 (5.4.44 参照)
46. Coughlin SS et al., J Clin Epidemiol 2000;53:367-375 (5.4.45 参照)
47. Riman T et al., J Natl Cancer Inst 2002;94(7):497-504 (5.4.46 参照)
48. Rodriguez C et al., JAMA 2001;285(11):1460-1465 (5.4.47 参照)
49. Grady D et al., Ann Intern Med 2000;132(9):689-696 (5.4.48 参照)
50. White RH, Ann Intern Med 1998;128:737-740 (5.4.49 参照)
51. Lowe G et al., Thromb Haemost 2000;83:530-535 (5.4.50 参照)
52. Zoller B, Lancet 1994;343:1536-1538 (5.4.51 参照)
53. Braunstein JB et al., Chest 2002;121:906-920 (5.4.52 参照)
54. Hulley S et al., JAMA 1998;280(7):605-613 (5.4.53 参照)
55. Grady D et al., JAMA 2002;288(1):49-57 (HERS II) (5.4.54 参照)
56. Bath PMW et al., BMJ 2005;330:342-345 (5.4.55 参照)
57. Angerer P et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:262-268 (5.4.56 参照)
58. Hodis HN et al., New Engl J Med 2003;349:535-545 (WELL-HART study) (5.4.57 参照)
59. Shumaker SA et al., JAMA 2003;289(20):2651-2662 (5.4.58 参照)
60. Shumaker SA et al., JAMA 2004;291(24):2947-2958 (5.4.59 参照)
61. Grodstein F et al., Obstet Gynecol 1994;83(1):5-11 (5.4.60 参照)
62. Ostrzenski A et al., Am J Obste Gyne 2005;193:1599-1604 (5.4.61 参照)
63. Prentice RL et al., Am J Epidemiol 2005;162(5):404-414 (5.4.62 参照)
64. 林邦彦, 骨粗鬆症治療 2005;4(1):18-24 (5.4.63 参照)
65. Harman SM et al., Climacteric 2005;8:3-12 (5.4.64 参照)
66. 黒石哲生ら, 癌と化学療法 2001;28(2):168-173 (5.4.65 参照)
67. Kuhl H, Climacteric 2005;8,S1:3-63 (5.4.66 参照)
68. Wakatsuki A et al., Circulation 2002;105:1436-1439 (5.4.67 参照)
69. Godsland IF, Fertil Steril 2001;75:898-915 (5.4.68 参照)
70. Sumino H et al., Horm Res 2004;62(1):1-9 (5.4.69 参照)
71. Salpeter SR et al., J Gen Intern Med 2004;19(7):791-804 (5.4.70 参照)
72. Barlow DH, Maturitas 2005;51:40-47 (5.4.71 参照)
73. 水口弘司ら, 臨床医薬 1997;13:4513-28 (5.4.72 参照)