

Nihon Schering K. K.

2. 7. 2 臨床薬理の概要

Nihon Schering K.K.

2.7.2 臨床薬理の概要の目次

2.7.2.1	背景及び概観	2
2.7.2.1.1	ヒト生体試料を用いた試験	2
2.7.2.1.2	臨床薬物動態試験	2
2.7.2.2	個々の試験結果の要約	4
2.7.2.2.1	ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験	4
2.7.2.2.1.1	E2 の酵素反応速度論的検討（報告書番号 A01696）	4
2.7.2.2.1.2	E2 の代謝に関する CYP 分子種の同定（報告書番号 A03056）	4
2.7.2.2.1.3	CYP 分子種に対する E2 の阻害作用（報告書番号 A03056）	6
2.7.2.2.2	臨床薬物動態試験	6
2.7.2.2.2.1	国内第 I 相臨床試験 単回投与（報告書番号 B866 及び B188）	6
2.7.2.2.2.2	国内第 I 相臨床試験 反復投与（報告書番号 B868 及び B067）	9
2.7.2.2.2.3	後期第 II 相試験における血清中 E2 濃度（報告書番号 BC69）	12
2.7.2.2.2.4	閉経後骨粗鬆症患者での薬物動態及び年齢の影響を検討した後期第 II / III 相臨床試験（報告書番号 A23185）	13
2.7.2.2.2.5	海外第 I 相臨床試験 単回投与試験（報告書番号 A20152）	13
2.7.2.2.2.6	E2 の絶対的生物学的利用率試験 (Kuhnz <i>et al.</i> Arzneim-Forsch/Drug Res 1993; 43: 966-973)	14
2.7.2.3	全試験を通しての結果の比較と解析	15
2.7.2.3.1	吸収及び分布	15
2.7.2.3.2	代謝	16
2.7.2.3.3	排泄	17
2.7.2.3.4	薬物相互作用	18
2.7.2.3.5	特殊な集団における薬物動態	20
2.7.2.4	特別な試験	20

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

本申請製剤の有効成分である 17β -エストラジオール (estradiol: E2) は天然型のエストロゲンの中で最も高いエストロゲン活性を有し、更年期障害及び閉経後骨粗鬆症のホルモン補充療法 (HRT) 用製剤として欧米諸国において広く使用されている。本申請製剤の適応症は更年期障害である。

E2 のヒトでの薬物動態学的特性は国内外で数多くの検討がなされており、その結果は種々の学術論文で公表されている。本項にはヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験により肝代謝及び代謝における薬物相互作用に関する検討結果を記載した。臨床薬物相互作用については、*in vitro* 試験結果および関連する学術論文などをもとに検討した結果、重大な有害作用につながる薬物相互作用の発現が予想されなかつたことから、臨床薬物相互作用試験は実施しなかった。

更年期障害の治療は反復投与が必要であることから、国内で実施した臨床薬物動態試験では申請製剤の主要な対象集団である閉経後女性を対象として単回投与により E2, E2 の主代謝物であるエストロン (estrone: E1) の薬物動態を検討するとともに反復投与時の薬物動態について検討した。申請製剤である E2 0.5mg の薬物動態は閉経後骨粗鬆症患者を対象とした後期第 II / III 相臨床試験で検討した。本試験では、薬物動態に及ぼす年齢の影響についても検討した。また、開発初期に使用した E2 錠と申請製剤は溶出試験により類似した溶出挙動を示すことが確認されている（2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要の項参照）。

なお、後期第 II 相臨床試験では、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に本剤が反復投与された。薬物動態評価の計画はなかったが、血清ホルモン値測定の一環として血清中 E2 濃度が測定された。

E2 の有効性安全性を評価する上で、バイオマーカー等を用いた薬力学的検討 (PK/PD 解析) は実施していない。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

非臨床試験成績より、E2 は主に肝で代謝されることが知られている。そこで E2 の肝代謝における酵素反応速度論及び関与するチトクローム P450 (cytochrome P450: CYP) 分子種の検討を行った。また、E2 が CYP 分子種の代謝活性に及ぼす阻害作用について CYP 発現系を用いて検討を行った。

2.7.2.1.2 臨床薬物動態試験

本邦で実施した第 I 相臨床試験において、健康な閉経後女性に E2 1.0mg 及び 2.0mg を単独又はレボノルゲストレル (levonorgestrel: LNG) と併用して単回経口投与したときの E2 及び E1 の薬物動態を検討した。続いて E2 1.0mg 及び 2.0mg を単独又は LNG と併用して 28 日間反復投与試験を実施した。更に、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした後期第 II / III 相試験で E2 の薬物動態に及ぼす年齢の影響について検討した。食事の影響については「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」に記載した。

臨床薬物動態試験の概要を表 2.7.2.1.2-1にまとめた。

表 2.7.2.1.2-1 臨床薬物動態試験一覧

報告書番号 及び文献	試験の種類	試験デザイン	対象被験者	使用した製剤 (有効成分: 製剤識別番号)	試験の目的
B866, B188	第I相臨床試験 単回投与	プラセボ対照、二重盲検比較試験	健康な閉経後日 本人女性 (年齢: 53 ~ 64歳)	1.0mg E2:SH T546KB 2.0mg E2:SH T546LA 40μg LNG:SH T594F 80μg LNG:SH T594G	E2又はE2とLNGを併用して単回経口投与したときの薬物動態の検討
B868, B067	第I相臨床試験 反復投与	プラセボ対照、二重盲検比較試験	健康な閉経後日 本人女性 (年齢: 51 ~ 64歳)	1.0mg E2:SH T546KB 2.0mg E2:SH T546LA 40μg LNG:SH T594F 80μg LNG:SH T594G	E2又はE2とLNGを併用して1日1回28日間反復経口投与したときの薬物動態の検討
A23185	第II/III相臨床試験 患者での薬物動態	プラセボ対照 二重盲検検証試験 定常状態における血清中薬物濃度のモニタリング	試験300108に参加した日本人骨粗鬆症患者 (年齢: 48 ~ 73歳)	1.0mg E2/40μg LNG:SH T594B 0.5 mg E2/40μg LNG:SH T594D 1.0mg E2:SH T546KC 0.5 mg E2:SH T546TD	E2及びLNGの薬物動態に及ぼす年齢の影響及び患者における血中濃度の検討
A20152	第I相臨床試験 単回投与	オープン、クロスオーバー	健康な閉経後白人女性 (年齢: 55 ~ 68歳)	0.10mg E2:SH T04170E 0.19mg E2:SH T04170F	E2を単回経口投与したときの薬物動態の検討
Arzneim.-Forsch. /Drug Res. 1993; 43, 966-973, W. Kuhn et al.	臨床薬理試験 E2の絶対的生物学的利用率	オープン、クロスオーバー	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)	E2を2.0, 4.0 又は8.0 mg含有するカプセル剤、E2を0.3mg含有する注射剤	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

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 E2 の酵素反応速度論的検討（報告書番号 A01696）

参照項目 : 5.3.2.2.1 A01696

E2 の酵素反応速度論的検討をヒト肝ミクロソームを用いて実施した。種々の濃度の ^{14}C -E2 を含む基質混合液をヒト肝ミクロソームに添加し 37°Cで 30 分間インキュベートした。E2 及び代謝物は高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography: HPLC) を用いて測定し、ラジオクロマトグラムのピーク面積の変化より E2 の酵素反応速度及び固有クリアランス (CL int *in vitro*) を推定した。

E2 の *in vitro* における最大代謝活性 (V_{max}) は 418nmol/mg/h, 見かけのミカエリス定数 ($K_m(\text{app})$) は 349μM, CL int *in vitro* は 0.02mL/min/mg であると推定された。

2.7.2.2.1.2 E2 の代謝に関する CYP 分子種の同定（報告書番号 A03056）

参照項目 : 5.3.2.2.2 A03056

E2 の代謝に関する CYP 分子種をヒト肝ミクロソームを用いて同定した。表 2.7.2.2.1.2-1 に示したそれぞれの分子種に特異的な阻害薬物をヒト肝ミクロソームとともに 15 分間インキュベートした後、 ^{14}C -E2 を含む基質混合液を添加し、更に 30 分又は 120 分間インキュベートした。いずれの阻害薬物も含まない反応系から得られた代謝物の HPLC のピーク面積を陽性対照とし、それぞれの阻害薬物の E2 の代謝に及ぼす阻害率を推定した。

各阻害薬物の E2 の代謝の阻害率を図 2.7.2.2.1.2-1 に示した。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 E2 の代謝は顕著に阻害された。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 E2 の代謝の阻害が認められた。

表 2.7.2.2.1.2-1 検討に用いた CYP 分子種の阻害薬物及びその濃度

阻害薬物 (英名 : 略語)	阻害を受ける CYP 分子種	濃度 (μM)		
		濃度 1	濃度 2	濃度 3
フラフィリン (Furafylline: Fura)	1A2	1	5	25
ピロカルピン (Pilocarpine: Pilo)	2A6	1	5	25
スルファフェナゾール (Sulfaphenazole: Sulf)	2C9	1	5	25
トラニルシプロミン (Tranylcypromine: Tran)	2C19	5	25	100
キニジン (Quinidine: Quin)	2D6	0.4	2	10
ジエチルジチオカルバメート (Diethyldithiocarbamate: DDC)	2E1	1	5	25
トロレアンドマイシン (Troleandomycin: Trole)	3A4	4	20	100
ケトコナゾール (Ketoconazole: Keto)	3A4	0.1	0.5	2.5

Nihon Schering K.K.

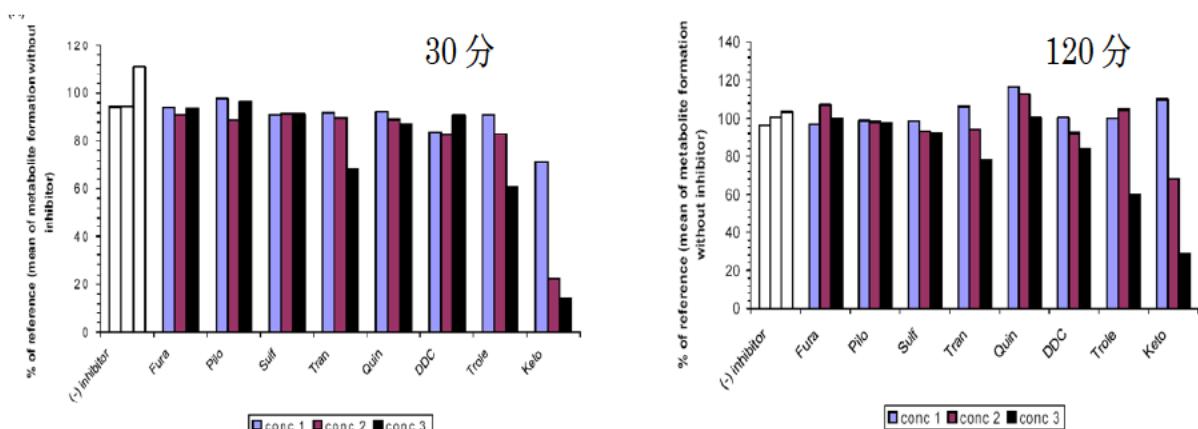


図 2.7.2.2.1.2-1 化学的阻害薬物の E2 の代謝に及ぼす影響

(-) inhibitor: 阻害薬物なし, conc : 濃度

時間はインキュベーションの時間を示す。

阻害薬物を添加しない場合の代謝を 100%として、添加した場合の代謝率を算出した

阻害薬物の略語及び濃度は 表 2.7.2.2.1.2-1 参照

上記の阻害試験の結果から、E2 の代謝に関与する CYP 分子種を確認するために CYP1A2, CYP3A4 又は CYP2C9 の CYP 発現系を用いて E2 の代謝を検討した。¹⁴C-E2 を含む基質混合液をプレインキュベートした後に、CYP1A2, CYP3A4 又は CYP2C9 の CYP 発現系を含む酵素反応液を添加し、60 分又は 120 分間インキュベートした。E2 の代謝は HPLC のピーク面積の変化から推定した。その結果、検討した CYP 分子種中、CYP3A4 が最も E2 代謝に関与していた（表 2.7.2.2.1.2-2）。

これらの検討により CYP3A4 が E2 の代謝に主に関与することが推定された。一方、CYP1A2 又は CYP2C9 の関与は小さいものであることが示唆された。

表 2.7.2.2.1.2-2 CYP 分子種との反応液中で生成された E2 の代謝物の割合 (%)

分子種	E2 μM	酵素 濃度 mg/mL	時間 min	M												E2 合計
				M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11		
ヒト肝 ミクロ ソーム	100	0.5	120	4.6	2.2	2.4	1.9	2.3	6.2	5.4	1.1	5.3	6.3	2.4	39.9	60.1
ヒト CYP1A2	100	0.5	60	1.55	-	-	0.8	-	-	-	-	-	-	-	2.35	97.65
ヒト CYP3A4	100	0.5	60	1.65	0.71	0.74	1.01	1.03	-	0.65	0.55	1.55	3.19	0.74	11.82	88.17
ヒト CYP2C9	100	1.0	120	1.99	-	-	0.73	-	-	-	-	-	-	-	2.72	97.28

M : 代謝物

- : 検出せず

Nihon Schering K.K.

2.7.2.2.1.3 CYP 分子種に対する E2 の阻害作用 (報告書番号 A03056)

参照項目 : 5.3.2.2.2 A03056

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。0~250 μ M の E2 をヒト肝ミクロソームとともに 15 分間インキュベートし、それぞれの CYP 分子種によって代謝される指標薬物を添加した。E2 を添加しない反応系の代謝物の生成を陽性対象とし、それぞれの指標薬物の代謝に及ぼす E2 の阻害活性を評価した。

それぞれの指標薬物の代謝を 50% 阻害する E2 の濃度 (IC_{50} 値) を表 2.7.2.2.1.3-1 に示した。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、20 分間あるいは 60 分間インキュベートした時のそれぞれの IC_{50} 値は 34 あるいは 45 μ M であった。一方、CYP2C19 の指標薬物である S-メフェニトイント (IC₅₀: 90 μ M) 及び CYP2C9 の指標薬物であるトルブタミド (IC₅₀: 135 μ M) の代謝に対し、弱い阻害作用を示した。

表 2.7.2.2.1.3-1 ヒト肝ミクロソームによる CYP 分子種の指標薬物の代謝に及ぼす E2 の影響

指標薬物	濃度 (μ M)	CYP 分子種	インキュベーション時間 (分)	IC_{50} (μ M)
メトキシレゾルフィン	1	1A2	10	>250
クマリン	10	2A6	10	>250
クマリン	10	2A6	20	>250
トルブタミド	500	2C9	120	135
S-メフェニトイント	50	2C19	120	90
デキストロメトルファン	20	2D6	20	>250
クロルゾキサゾン	50	2E1	20	>250
クロルゾキサゾン	50	2E1	60	>250
テストステロン	50	3A4	20	34
テストステロン	50	3A4	60	45

E2 は 2.5~250 μ M の濃度で添加した

2.7.2.2.2 臨床薬物動態試験

2.7.2.2.2.1 国内第 I 相臨床試験 単回投与 (報告書番号 B866 及び B188)

参照項目 : 5.3.3.1.1 B866

5.3.3.1.2 B188

10 名の健康な閉経後日本人女性を対象に、E2 1.0mg 又は 2.0mg の用量で単回経口投与したときの薬物動態を検討することを目的としてプラセボ対照、二重盲検比較試験を実施した。

2 例のプラセボ投与被験者を含む 1 群 12 名の閉経後日本人女性 (2 投与群、合計 24 名) が参加した。すべての被験者は投与前日より絶食とした。第 1 投与群のそれぞれの被験者 (n=10、プラセボ投与を除く) に、E2 1.0mg を投与した。2 週間の休薬後 E2 2.0mg 投与した。第 2 投与群の被験者 (n=10、プラセボ投与を除く) には E2 1.0mg と LNG 40 μ g を併用投与した。2 週間の休薬後、E2 2.0mg と LNG 80 μ g を併用投与した。

Nihon Schering K.K.

投与後 48 時間にわたって薬物動態検討のための採血を行った。尿検体は E2 と LNG を併用して投与した群でのみ 48 時間にわたって採取した。血漿中 E2, E1 濃度は確立されたラジオイムノアッセイ法で測定した。尿中総 E2 (未変化体+抱合体) は臨床検査の結果を用いて評価した。

E2 単回経口投与後の内因性 E2 濃度を補正しない血漿中 E2 濃度の推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図 2.7.2.2.2.1-1 及び表 2.7.2.2.2.1-1 に、血漿中 E1 濃度の推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.2.2.2.1-2 及び表 2.7.2.2.2.1-2 に示した。E2 は経口投与後 2 時間以内に速やかに吸収され、その後 12 時間後までその血漿中濃度はほぼ一定であった。E2 1.0mg 又は 2.0mg を経口投与したとき、血漿中 E2 濃度は投与後 6~8 時間後に血漿中最大薬物濃度 (C_{max}) に達した。E2 1.0mg を経口投与したとき、E2 の平均 C_{max} は、 $37.2 \pm 13.0 \text{ pg/mL}$ であった。この値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血中 E2 濃度と同等のものであった。単回経口投与後、E2 の濃度時間曲線下面積 (AUC(0~48h)) 及び C_{max} は、1.0mg から 2.0mg の用量範囲で用量に依存して増加した。血漿中 E1 の C_{max} 及び投与後 48 時間までの AUC(0~48h) は、血漿中 E2 の約 4 から 6 倍高かった。また、血漿中 E1 濃度の経時的变化は E2 で認められたものと類似の変動を示した。E2 1.0mg 又は E2 2.0mg を投与した場合、E2 の平均最終半減期 ($t_{1/2}$) は、それぞれ 23.9 時間又は 17.9 時間であった。

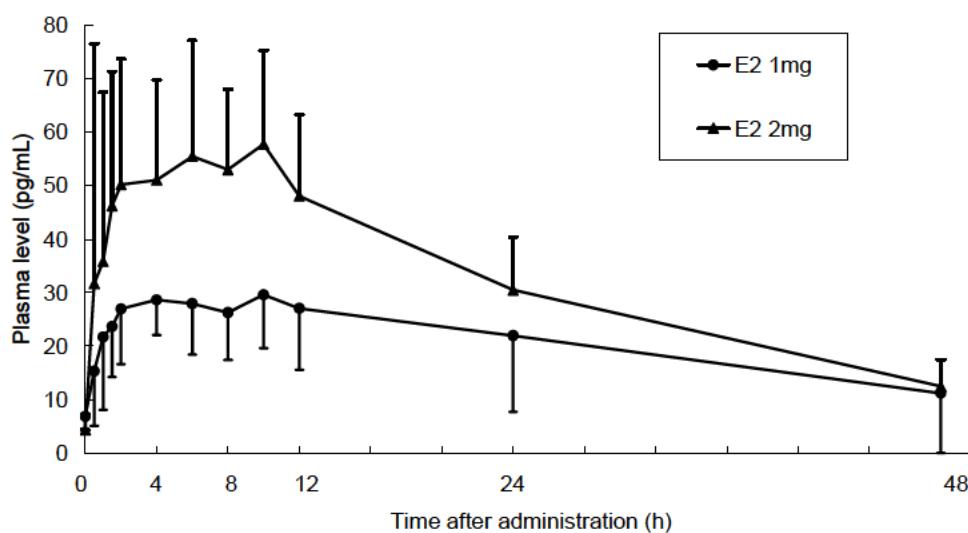


図 2.7.2.2.2.1-1 健康な閉経後日本人女性に E2 1.0mg 又は E2 2.0mg を単回経口投与したときの血漿中 E2 濃度の推移 (第 1 群)

算術平均土標準偏差

Nihon Schering K.K.

表 2.7.2.2.2.1-1 健康な閉経後日本人女性に E2 1.0mg 又は E2 2.0mg を単回経口投与したときの血漿中 E2 の薬物動態学的パラメータ（第1群）

投与量 (N)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	AUC (0-48h) (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
E2 1.0mg (10)	37.2 ± 13.0	8.1 ± 6.9	1.01 ± 0.49	23.9 ± 10.7
E2 2.0mg (10)	68.2 ± 35.1	6.3 ± 3.7	1.59 ± 0.53	17.9 ± 4.1

算術平均±標準偏差

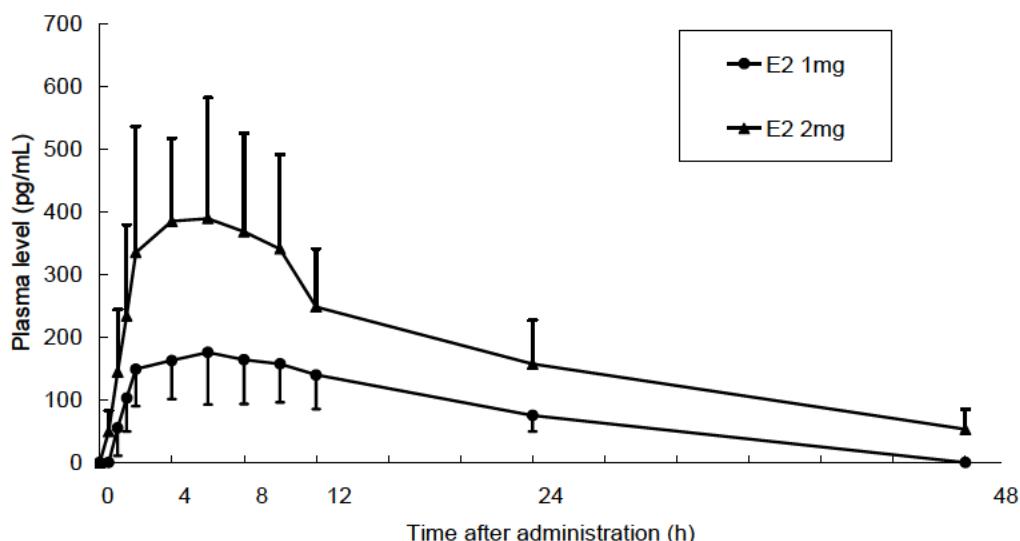


図 2.7.2.2.2.1-2 健康な閉経後日本人女性に E2 1.0mg 又は E2 2.0mg を単回経口投与したときの血漿中 E1 濃度の推移（第1群）

算術平均±標準偏差

表 2.7.2.2.2.1-2 健康な閉経後日本人女性に E2 1.0mg 又は E2 2.0mg を単回経口投与したときの血漿中 E1 の薬物動態学的パラメータ（第1群）

投与量 (N)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	AUC (0-48h) (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
E2 1.0mg (10)	193.1 ± 72.0	4.8 ± 2.5	4.22 ± 1.55	17.2 ± 6.8
E2 2.0mg (10)	458.8 ± 199.7	5.2 ± 2.5	8.81 ± 3.52	13.2 ± 5.4

算術平均±標準偏差

E2 を単回経口投与したときの 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。

Nihon Schering K.K.

2.7.2.2.2 国内第I相臨床試験 反復投与（報告書番号B868及びB067）

参照項目 : 5.3.3.1.3 B868

5.3.3.1.4 B067

10名の健康な閉経後日本人女性を対象に、E2 1.0mg 又は 2.0mg を1日1回28日間反復経口投与したときの薬物動態を検討することを目的としてプラセボ対照、二重盲検比較試験を実施した。

24名の被験者を2群に分け、それぞれの群は10名の実薬投与群及び2名のプラセボ投与群とした。1群に対して、28日間の投与期間を2回設定した。第1投与群の被験者（n=10、プラセボ群を除く）には、E2 1.0mg を1日1回28日間反復投与した。4週間の休薬期間の後、同じ被験者にE2 2mg を28日間反復投与した。第2投与群の被験者（n=10、プラセボ群を除く）には、E2 1.0mg とLNG 40 μ g を併用して28日間反復投与した。4週間の休薬期間の後、同じ被験者に、E2 2.0mg とLNG 80 μ g を併用して28日間反復投与した。血漿中E2、E1濃度は、確立されたラジオイムノアッセイ法で測定した。尿中排泄された総E2（未変化体+抱合体）については臨床検査の結果を評価に用いた。

E2反復経口投与後の内因性E2濃度を補正しない血漿中E2濃度の推移を図2.7.2.2.2-1に、投与第1日目と第28日目の薬物動態学的パラメータを表2.7.2.2.2-1に、血漿中E1濃度の推移を図2.7.2.2.2-2に、投与第1日目と第28日目の薬物動態学的パラメータを表2.7.2.2.2-2に示した。E2を反復経口投与したとき、血漿中の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た。E2単剤投与時の定常状態（第17日目から第28日目）下のE2の血漿中平均トラフ濃度はそれぞれ1.0mg投与で約30pg/mL、2.0mg投与で約65pg/mLであり、用量比例的に増加した。投与開始後第28日目の平均AUC(0-12h)はE2 1.0mg投与で約580 pg·h/mL、2.0mg投与で約1400 pg·h/mLであった。E2 1.0mg又はE2 2.0mgを28日間反復経口投与した場合の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、血漿中E2濃度推移と類似していた。

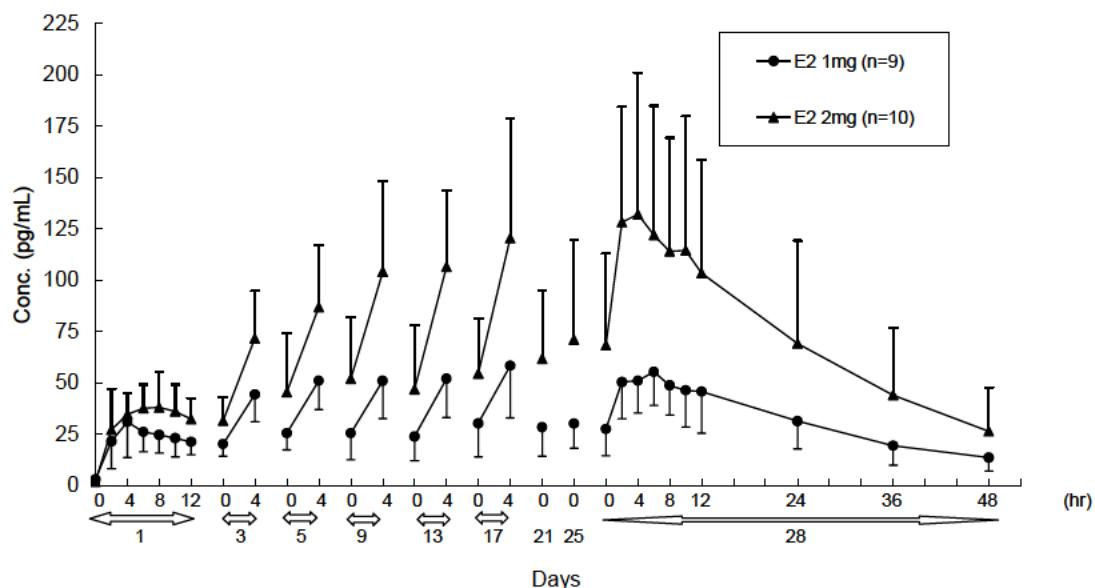


図 2.7.2.2.2-1 健康な閉経後日本人女性に E2 1.0mg 又は E2 2.0mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの血漿中 E2 濃度の推移（第 1 群）

算術平均±標準偏差

表 2.7.2.2.2-1 健康な閉経後日本人女性に E2 1.0mg 又は E2 2.0mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの投与第 1 日目と第 28 日目の E2 の薬物動態パラメータの比較（第 1 群）

	治験薬	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 (n=9)	33.08 ± 16.33	57.66 ± 17.20
	E2: 2.0mg (n=10)	43.64 ± 13.29	146.18 ± 66.65
t_{\max} [h]	E2: 1.0mg (n=9)	6.22 ± 3.23	4.44 ± 1.94
	E2: 2.0mg (n=10)	6.40 ± 3.50	5.60 ± 3.63
AUC(0-12h) [pg·h/mL]	E2: 1.0mg (n=9)	276.10 ± 99.46	576.50 ± 187.02
	E2: 2.0mg (n=10)	380.21 ± 121.83	1392.14 ± 690.68
$t_{1/2}$ [h]	E2: 1.0mg (n=9)	-	19.3 ± 3.5
	E2: 2.0mg (n=10)	-	17.0 ± 3.6
AUC 比 [Day28/Day1]	E2: 1.0mg (n=9)	-	2.2 ± 0.6
	E2: 2.0mg (n=10)	-	3.5 ± 1.7

$t_{1/2}$ 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±標準偏差

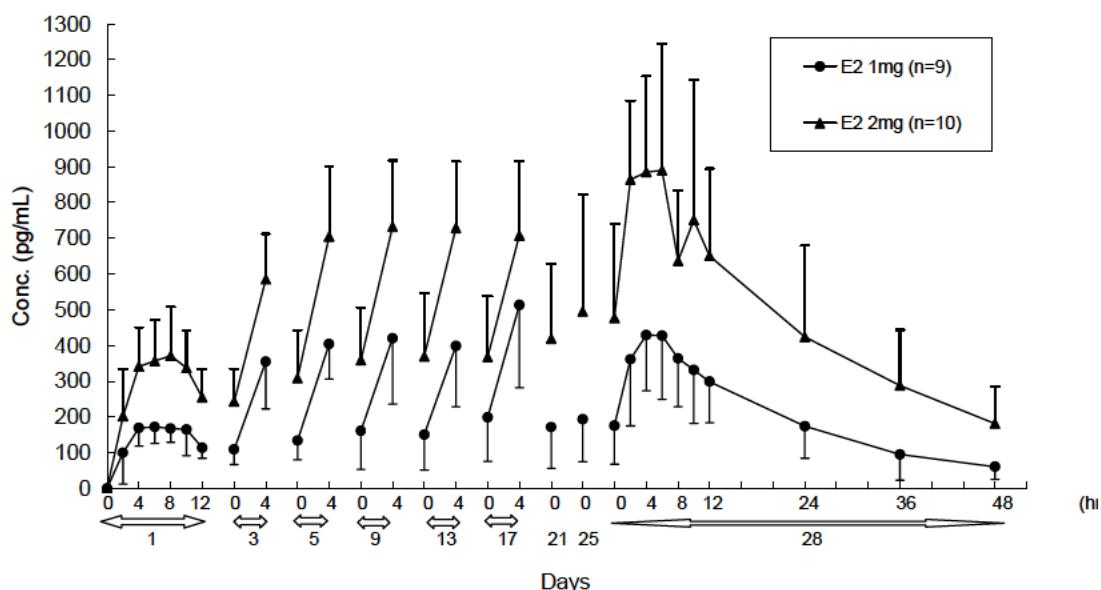


図 2.7.2.2.2.2-2 健康な閉経後日本人女性に E2 1.0mg 又は E2 2.0mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの血漿中 E1 濃度の推移（第 1 群）

算術平均±標準偏差

表 2.7.2.2.2.2-2 健康な閉経後日本人女性に E2 1.0mg 又は E2 2.0mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの投与第 1 日目と第 28 日目の E1 の薬物動態パラメータの比較（第 1 群）

	治験薬	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 (n=9)	197.99 ± 57.38	485.60 ± 175.81
	E2: 2.0mg (n=10)	390.81 ± 118.13	1085.89 ± 349.79
t_{max} [h]	E2: 1.0mg (n=9)	6.22 ± 2.73	4.22 ± 1.56
	E2: 2.0mg (n=10)	7.00 ± 2.54	4.60 ± 2.50
AUC(0-12h) [pg·h/mL]	E2: 1.0mg (n=9)	1660 ± 560	4300 ± 1610
	E2: 2.0mg (n=10)	3470 ± 1020	9180 ± 2920

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±標準偏差

E2 を反復経口投与したとき、投与第 28 日目において、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。

2.7.2.2.3 後期第Ⅱ相試験における血清中E2濃度（報告書番号BC69）

参照項目：5.3.5.1.1 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を対象に、E2 0.5mg錠、E2 1.0mg錠又はプラセボ錠を、それぞれ1日1回1錠、8週間（2周期）にわたって投与した。反復投与前及び最終評価時（8週後又は中止時）の血清中E2濃度を、確立されたラジオイムノアッセイ法で測定した。

血清中E2濃度を表2.7.2.2.3-1及び図2.7.2.2.3-1に示す。最終評価時（8週後又は中止時）の平均血清中E2濃度は本剤（E2 0.5mg）投与群で21.41pg/mL、E2 1.0mg投与群で44.95pg/mLであり、いずれも閉経前女性の卵胞初期濃度（20～60pg/mL）に達していた。

表2.7.2.2.3-1 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にE2単剤を反復投与したときの血清中E2濃度(pg/mL)

時期	投与群	被験者数	平均	SD	最小値	中央値	最大値
投与前	プラセボ	68	2.32	6.78	0.7	1.10	56.2
	E2 0.5mg	72	3.10	8.63	0.7	1.00	66.0
	E2 1.0mg	71	2.25	4.67	0.7	1.00	30.9
最終	プラセボ	67	6.37	28.19	0.7	1.40	227.4
	E2 0.5mg	72	21.41	25.36	0.7	15.35	173.5
	E2 1.0mg	71	44.95	45.46	1.1	31.90	233.4

総括報告書 No. BC69, T102

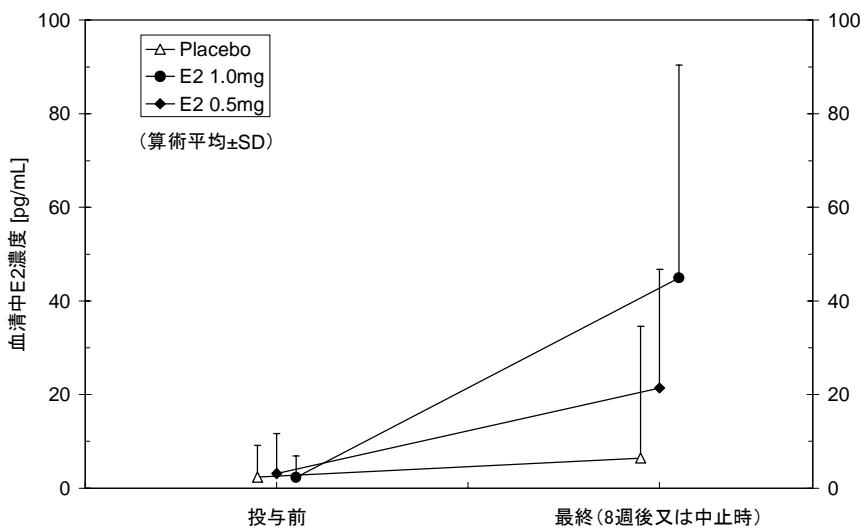


図2.7.2.2.3-1 自然閉経後の更年期障害又は両側卵巣摘出による卵巣欠落症状を有する患者にE2単剤を反復投与したときの血清中E2濃度

プラセボ群（投与前N=68、最終N=67のデータ）

E2 0.5mg群（投与前N=72、最終N=72のデータ）

E2 1.0mg群（投与前N=71、最終N=71のデータ）

Nihon Schering K.K.

2.7.2.2.4 閉経後骨粗鬆症患者での薬物動態及び年齢の影響を検討した後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（報告書番号 A23185）

参照項目 : 5.3.5.1.2 A23185

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした後期第Ⅱ/Ⅲ相試験において、E2 0.5mg 反復経口投与後の E2, E1, E1 の硫酸抱合体の血清中トラフ濃度を検討するとともに、E2 の薬物動態に対する年齢の影響（高齢者における薬物動態）を検討した。血清中 E2 及び E1 濃度は確立されたガスクロマトグラフィー/マススペクトロメトリー法で測定した。

E2 0.5mg 反復経口投与後の内因性 E2 濃度を補正しない血清中トラフ E2 濃度は 22.8 pg/mL（幾何変動係数 (CV) : 44%），E1 濃度は 168 pg/mL (CV: 40%) であった。E2, E1 及び E1 の硫酸抱合体濃度の血清中トラフ濃度は用量依存的に増加した。

表 2.7.2.2.4-1 にそれぞれの投与群における内因性 E2 濃度を補正しない血清中トラフ E2 濃度の各年齢グループ毎の幾何平均値と年齢と投与群を因子とした共分散分析の結果をそれぞれ示した。E2 の血清中濃度を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なかった (p=0.285)。E1 及び E1 の硫酸抱合体においても同様に年齢による差は認められなかった。

表 2.7.2.2.4-1 閉経後骨粗鬆症患者に E2 単剤又は E2/LNG 配合剤を反復投与したときの年齢で層別した血清中 E2 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 ≤
被験者数	9	9	4	-	32	13	7	8
平均年齢 [歳] (最小値 - 最大値)	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%)
P 値 ¹⁾	0.285							

1: 年齢と投与群を因子とした共分散分析（年齢群間）

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。

2.7.2.2.5 海外第Ⅰ相臨床試験 単回投与試験（報告書番号 A20152）

参照項目 : 5.3.3.1.8 A20152

健康な閉経後白人女性 24 名を対象に E2 0.10mg 及び 0.19mg を単回経口投与したときの薬物動態を検討することを目的として、E2 0.10mg 及び 0.19mg を空腹時に、E2 0.19mg を食後に単回経口投与する 3 投与群クロスオーバー試験を非盲検で実施した。E2 を投与後、血清中 E2, E1 及び E1 の硫酸抱合体濃度を確立されたガスクロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー法で測定した。なお、食事の影響については「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」に記載した。

それぞれの投与群の血清中 E2 濃度から投与前の血清中 E2 濃度（平均 2.90 pg/mL：幾何平均、以下同様）を減じて補正し、E2 経口投与による血清中 E2 の変化量とした。図 2.7.2.2.6-1 にそれぞれの投与群の補正された血清中 E2 の C_{max} 及び $AUC(0-t_{last})$ を示した。平均 C_{max} は E2 0.10mg 群及び 0.19mg 群でそれぞれ 4.18 pg/mL 及び 6.97 pg/mL であった。平均 $AUC(0-t_{last})$ は E2 0.10mg 群及び 0.19mg 群でそれぞれ 58.5 pg·h/mL 及び 110 pg·h/mL であり、用量比例的に増加した。

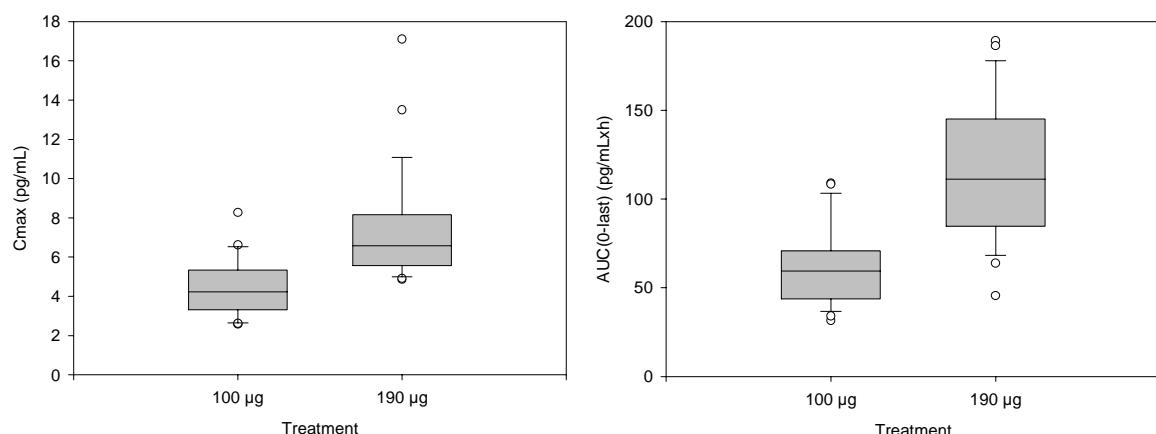


図 2.7.2.2.2.6-1 健康な閉経後白人女性に E2 0.10mg 又は E2 0.19mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ（投与後の血清中 E2 濃度から投与前血清中 E2 濃度を減じ、E2 経口投与による血清中 E2 変化量とした補正值による検討）

グラフ中のそれぞれの箱の実線は四分位値を示す。上下の実線の両端はそれぞれ 10 パーセンタイル値及び 90 パーセンタイル値を示す。それぞれの○は 10~90 パーセンタイル内に含まれなかった個体値を示す。

2.7.2.2.2.6 E2 の絶対的生物学的利用率試験 (Kuhnz *et al.* Arzneim-Forsch/Drug Res 1993; 43: 966-973)

参照項目 : 5.3.3.1.7 Arznei-Forsch/Drug Res 1993-43-966

E2 カプセル剤を経口投与時の絶対的生物学的利用率及び用量比例性を検討するとともに、E2 及び主代謝物 E1 の薬物動態パラメータについて検討を行った。

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 14 名の若年の成人白人女性を対象に、E2 2.0mg, 4.0mg 又は 8.0mg を単回経口投与、又は E2 0.3mg を単回静脈内投与する 4 投与群クロスオーバー試験を非盲検で実施した。E2 を投与後、血清中 E2、血清中 E1 及び総 E1 (抱合体を含む) 濃度をラジオイムノアッセイ法で測定し、薬物動態パラメータを算出した。

E2 2.0mg と 4.0mg 経口投与群の E2 の AUC には用量比例性が認められた。しかしながら、最高用量の 8.0mg 経口投与群においては、AUC が予想された値より低かった (予測値に対して E2 : 76%, E1 : 78%, 総 E1 : 70%)。投与された E2 に由来する代謝物であり、血清中 E2 の $AUC(0\text{-}48h)$ 値の 200 倍以上の濃度で血中に存在する総 E1 (非抱合体+抱合体) の AUC が予想値より低かったことから、8.0mg 経口投与群では E2 の吸収が飽和し、完全に吸収されなかつたと考えられた。絶対的生物学的利用率は 4.0mg 経口投与群の結果をもとに算出され、その平均値は $4.9 \pm 5.0\%$ であった。静脈内投与時の分布容積は $72.8 \pm 23.7\text{ L}$ 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。

Nihon Schering K.K.

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 吸収及び分布

E2 を経口投与したとき、E2 は投与後 2 時間以内に C_{max} に近い血中濃度に達することから、投与後速やかに吸収されると考えられる。E2 は消化管粘膜及び肝臓において初回通過効果を受け¹、その生物学的利用率は約 5%である。血漿中における主要な代謝物は E1 及び E1 の硫酸抱合体である。静脈内投与したときの E2 の分布容積は約 73L であり、血液中に取り込まれた E2 は広く組織に分布すると考えられる。

E2 1.0mg を単回経口投与したときの血中 E2 濃度は、投与 6~8 時間後に最高値に達し、投与後 12 時間までほぼ一定に維持した後、 $t_{1/2}$ 14~24 時間で消失する。血中主代謝物は E1 と E1 の硫酸抱合体（総 E1）で、血中 E1 濃度は E2 の約 5 倍、総 E1 濃度は E2 の約 200 倍である。E1 の硫酸抱合体と E1 及び E1 と E2 は組織及び肝臓で一定の平衡状態で相互に変換されるため、E1 の硫酸抱合体と E1 は血中において、E2 の貯蔵形態としての役割を有していると報告されている¹。E2 1.0mg を反復経口投与したとき、血漿中の E2 濃度は投与開始後第 17 日目までに定常状態に達し、その蓄積係数は平均 2.2 である。

日本人健康閉経後女性に E2 1.0mg 又は 2.0mg を（報告書番号 B866）、白人健康閉経後女性に E2 0.10mg 又は 0.19mg を（報告書番号 A20152）、及び白人若年女性に E2 2.0mg 又は 4.0mg を（Kuhnz et al）それぞれ単回経口投与したときの AUC(0~48h)を図 2.7.2.3.1- 1に示した。これらの試験結果から E2 0.10mg~4.0mg を単回経口投与したときの AUC(0~48h)は E2 の用量に比例して増加することが示唆された。また、E2 1.0mg を反復投与したときの蓄積係数は平均 2.2 であり、この値は単回投与後の $t_{1/2}$ (23.9 時間) 及び反復投与試験の投与間隔 (24 時間) から予測される蓄積係数 2 と同等であった。このことから、臨床用量における E2 の薬物動態の線形性が確認できたと考える。

¹ Kuhl H, Maturitas 1990;12:171-197 (5.4.24 参照)

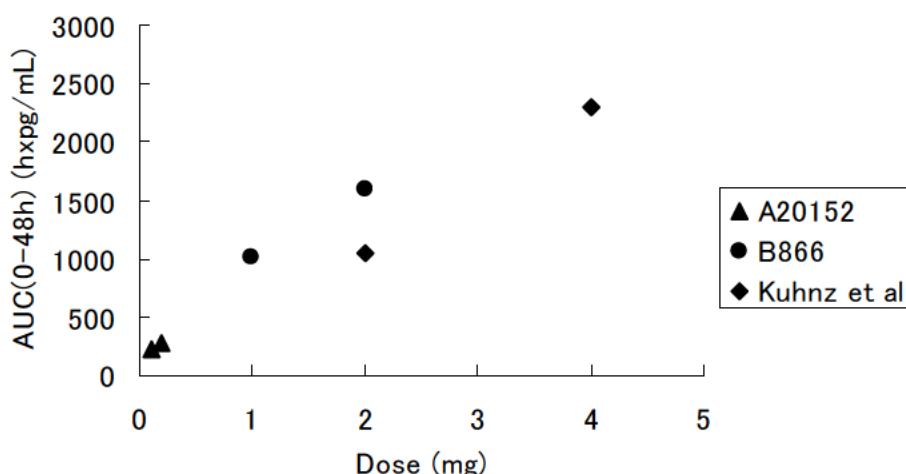


図 2.7.2.3.1-1 E2 単回経口投与時の AUC(0-48h) と投与量の関係

それぞれのシンボルは算術平均値を示す。

E2 0.5mg を反復経口投与したときの定常状態における血清中 E2 の平均トラフ濃度（約 23pg/mL）は閉経前女性の卵胞初期濃度（20～60pg/mL）の範囲内であり、更年期障害に対する治療効果が期待できる下限に近いレベルと考えられた。また、E2 1.0mg を反復経口投与したときの蓄積係数が単回投与試験の結果から予測された値とほぼ同じであったことから、E2 0.5mg の反復経口投与による E2 の異常な蓄積は予想されない。

閉経後日本人女性に E2 を LNG と併用して投与したとき、E2 は血中で約 35% が血清 SHBG と、約 63% が血清アルブミンと結合する²。E2 は血中において SHBG と特異的に、血清アルブミンと非特異的に結合すると報告されている³。

2.7.2.3.2 代謝

経口投与された E2 は消化管及び肝臓において初回通過効果により広範囲の代謝を受ける¹。E2 のヒトにおける主代謝物は E1 と E1 の硫酸抱合体である。E2 は 17β -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、E1 は更にスルファターゼにより E1 の硫酸抱合体に代謝される。E1 はまた、E1 のグルクロン酸抱合体に代謝される。E1 のグルクロン酸抱合体は、尿中に排泄される主な代謝物である⁴。

E1 及び E1 の硫酸抱合体の生成に加えて、種々の水酸化代謝物が E2 及び E1 に知られている。種々の CYP 分子種が 2 位、4 位及び 16 位-水酸化に関与することが知られている。抱合化などの第

² 社内報告書 A06581 (5.3.3.3.1 参照)

³ 社内報告書 B819 (5.4.73 参照)

⁴ Sandberg AA et al., J Clin Invest 1957;36:1266-1278 (5.4.26 参照)

Nihon Schering K.K.

II相の代謝を含まない実験系であるヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果から、E2 の代謝には CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 及び CYP1A2 が関与すると考えられる。ヒトにおける代謝では主に 2 位-水酸化が行われ、続いて 16 位-水酸化がおこる⁵。2 位-水酸化は主に CYP3A4 によって触媒され⁶、一部 CYP1A2 が関与する⁷。これら 2 種類の CYP 分子種は E1 の代謝にも関与している⁸。E1 では CYP1A2 が 2 位-水酸化を主に触媒し、CYP3A4 は 16α 水酸化-E1 を生成する。2 位や 16 位の水酸化によりエストリオール、16-epi-エストリオール、2-メトキシ-エストリオール、2-メトキシ-エストロン、及び 2-メトキシ-エストラジオールなどの代謝物が生成される⁹。E2 のヒトにおける主要な代謝経路を図 2.7.2.3.2-1 に示した。

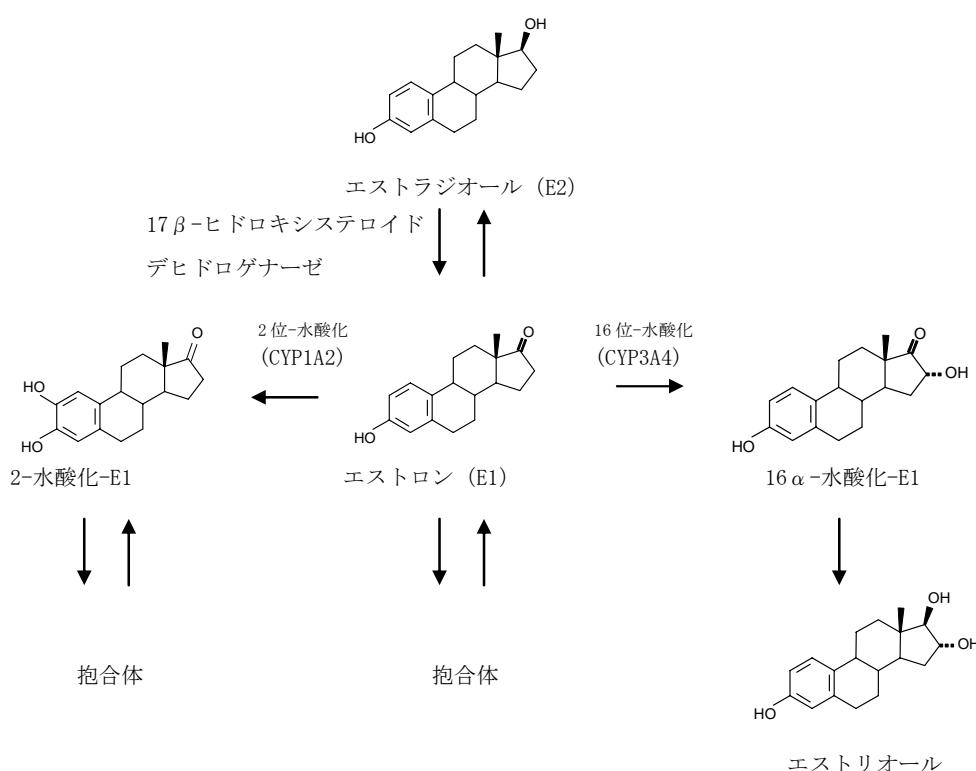


図 2.7.2.3.2-1 ヒトにおける E2 の主要代謝経路

2.7.2.3.3 排泄

¹⁴C で標識した E2 を白人女性に静脈内投与した場合、抱合化されていない血漿中の遊離ステロイド画分は投与後 24 時間以内に検出下限以下となった。投与された放射活性の約 50% が硫酸抱合体として胆汁中に排泄され、その大部分は腸肝循環により再吸収された⁴。最終的に約 7% が糞中に排

⁵ Back DJ et al., J Steroid Biochem Mol Biol 1991;38(2):219-225 (5.2.74 参照)

⁶ Kerlan V et al., Biochem Pharmacol 1992;44(9):1745-1756 (4.2.2.4.8 参照)

⁷ Martucci CP et al., Pharmacol Ther 1993;57:237-257 (4.2.2.4.6 参照)

⁸ Shou M et al., Carcinogenesis 1997;18(1):207-214 (5.4.75 参照)

⁹ Bolt HM, Pharmacol Ther 1979;4:155-181 (4.2.2.4.3 参照)

Nihon Schering K.K.

泄され、残りは尿中に主にグルクロン酸抱合体として排泄された。抱合化されていない遊離のステロイドの尿中排泄割合は4%以下であった。E2の腎臓からの排泄と糞中への排泄の比率は約9対1であると報告されている。また、日本人におけるE2/LNG経口投与後の尿中総E2(未変化体+抱合体)排泄率は投与量の約6から10%であった。

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*試験の結果より、E2の代謝にはCYP3A4が関与すること、E2の代謝はCYP3A4の標準阻害剤であるトロレアンドマイシンやケトコナゾールによって顕著に阻害されることが示された。リファンピシンの服用により、CYP3A4の酵素活性が誘導された状態の患者のヒト肝ミクロソーム画分を用いた代謝試験において、E2の水酸化が4倍上昇したと報告されている¹⁰。また、CYP3A4を誘導するフェニトイント(抗痙攣薬)とE2製剤の併用により血中E2濃度を低下させたと報告されており¹¹、CYP3A4の活性を阻害又は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る。

近年の研究結果によると、ハーブの一種であるセイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)がCYP3A4、CYP2C9及びCYP1A2並びにP-糖タンパクのようなトランスポーターを誘導することが示された¹²。したがって、セイヨウオトギリソウを併用した場合、E2の血中濃度が低下することが考えられる。

リトナビルやネルフィナビルといったプロテアーゼ阻害剤は、CYP3A4の代謝活性を強力に阻害することが知られている¹³。その他のプロテアーゼ阻害剤もCYP3A4の活性を阻害することが知られていることから、プロテアーゼ阻害剤の併用によりE2の血中濃度が上昇する恐れがある。

HRT施行中にアルコール摂取した場合、E2の血中濃度が上昇するとの報告がある¹⁴。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の摂取の影響を認めなかった。以上から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、CYP酵素を介する代謝では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¹⁵。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20~500pg/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

¹⁰ Bolt HM et al., Eur J Clin Pharmacol 1975;8:301-307 (5.4.76参照)

¹¹ Notelovitz M et al., N Engl J Med 1981;304(13):788-789 (5.4.77参照)

¹² Henderson L et al., Br J Clin Pharmacol 2002;54:349-356 (5.4.78参照)

¹³ Eagling VA et al., Br J Clin Pharmacol 1997;44:190-194 (5.4.79参照)

¹⁴ Ginsburg ES, JAMA 1996;276(21):1747-1751 (5.4.28参照)

¹⁵ Lee A.J. et al., Endocrinol 2003;144:3382-3398 (5.4.87参照)

Nihon Schering K.K.

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。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果は、E2 が CYP3A4 の阻害作用を有することを示した。しかしながら、E2 1mg を投与時の定常状態における E2 の平均 C_{max} は約 40～50pg/mL (0.1～0.2nM に相当) で、CYP3A4 に対する最も低い IC₅₀ 値である 34μM の 1/10000 以下であった。E2 の薬物動態における用量比例性を考えると、臨床用量である E2 0.5mg の反復投与により CYP3A4 によって主に代謝される薬剤に対し臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

以上のように、本剤について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たため、本剤を用いた相互作用試験を実施しなかった。

なお、経口避妊薬に含有される合成エストロゲンであるエチニルエストラジオール (EE) は、主に CYP3A4 により代謝される。血中 EE 濃度は、CYP3A4 酵素を誘導することが知られているリファンピシン (64%減少)¹⁶、フェニトイイン (49%減少)¹⁷、フェノバルビタール (60%減少)¹⁸、カルバマゼピン (42%減少)¹⁷、ネルフィナビル (47%減少)¹⁹、リトナビル (41%減少)²⁰の併用投与により低下したと報告されている。また、血中 EE 濃度は、CYP3A4 酵素を阻害することが知られているグレープフルーツジュース (37%上昇)²¹、トリメトプリム・スルファメトキサゾール製剤 (50%上昇)²²、フルコナゾール (29%及び 24%上昇)^{23,24}の併用投与により上昇したと報告されている。以上のように、薬物相互作用による EE の薬物動態に対する他剤の影響については多くの報告があるが、その影響はいずれの薬剤においても 50%前後であった。仮に E2 の薬物動態がこれら併用薬により EE と同程度の影響を受けた場合、上述の考察のとおり、患者の安全性に関する問題は生じないと考える。

¹⁶ Back DJ et al., Contraception 1980;21:135-143 (5.4.88 参照)

¹⁷ Crawford et al., Br J Clin Pharmacol 1990;30:892-896 (5.4.89 参照)

¹⁸ Back DJ et al., Contraception 1980;22:495-503 (5.4.90 参照)

¹⁹ Viracept (nelfinavir mesilate). Roche products Ltd. UK Summary of product characteristics, June 2006 (5.4.91 参照)

²⁰ Ouellet D et al., Br J Clin Pharmacol 1998;46(2):111-116 (5.4.92 参照)

²¹ Weber A et al., Contraception 1996;53:41-47 (5.4.93 参照)

²² Grimmer SFM et al., Contraception 1983;28:53-59 (5.4.94 参照)

²³ Sinofsky FE et al., Am J Obstet Gynecol 1998;178:300-304 (5.4.95 参照)

²⁴ Hilbert J et al., Obstet Gynecol 2001;98:218-223 (5.4.96 参照)

Nihon Schering K.K.

2.7.2.3.5 特殊な集団における薬物動態

申請製剤の適応対象集団を含む 48 歳から 73 歳といった非高齢者と高齢者のトラフ濃度薬物動態解析の結果から E2 の薬物動態に年齢が影響しないことが示唆された。

肝機能障害及び腎機能障害の患者を対象とした臨床薬物動態試験は実施していない。しかしながら、E2 は肝臓で広範囲な代謝を受ける薬剤であるため、重度の肝障害患者への投与は避けるべきである。また、E2 には体液貯留作用があることから腎機能障害患者に投与する場合は十分な注意が必要である。

2.7.2.4 特別な試験

該当せず。



Nihon Schering K. K.

2. 7. 2. 5 付録

Nihon Schering K. K.

2. 7. 2. 5 付録

2. 7. 2. 5. 1 薬物動態試験の要約

Nihon Schering K.K.

(1) 国内第I相臨床試験 単回投与（報告書番号 B866 及び B188）

報告書番号 (実施国)	試験の目的	試験のデザイン	被験者数 完了/登録	対象被験者	投与群	薬物動態パラメータ 平均 (標準偏差)				
						C _{max} (pg/ml)	t _{max} (h)	AUC (0-48h) (ng·h/ml)	t _{1/2} ¹⁾ (h)	MRT (h)
B868 (日本)	健康閉経後日本人女性に1日1回28日間反復経口投与した時の薬物動態の検討	プラセボ対照、二重盲検試験	24/24	健康閉経後女性	E2 1mg	E2				
						37.2 (13.0)	8.1 (6.9)	1.01 (0.49)	23.9 (10.7)	18.8 (2.8)
						68.2 (35.1)	6.3 (3.7)	1.59 (0.53)	17.9 (4.1)	17.4 (1.3)
					E2 2mg	E1				
						193.1 (72.0)	4.8 (2.5)	4.22 (1.55)	17.2 (6.8)	15.9 (2.1)
						458.8 (199.7)	5.2 (2.5)	8.81 (3.52)	13.2 (5.4)	15.9 (1.9)

Nihon Schering K.K.

(2) 国内第I相臨床試験 反復投与（報告書番号 B868 及び B067）

報告書番号 (実施国)	試験の目的	試験のデザイン	被験者数 完了/登録	対象被験者	投与群	薬物動態パラメータ 平均 (標準偏差)				
						C _{max} (pg/ml)	t _{max} (h)	AUC (0-12h) (ng·h/ml)	t _{1/2} (h)	AUC ratio (28日/1日)
B868 (日本)	健康閉経後日本人女性に1日1回28日間反復経口投与した時の薬物動態の検討	プラセボ対照、二重盲検試験	24/24	健康閉経後女性	E2 1mg	E2 (第1日目)				
						33.1 (16.3)	6.2 (3.2)	0.28 (0.10)	-	-
						43.6 (13.3)	6.4 (3.5)	0.38 (0.12)	-	-
					E2 2mg	E2 (第28日目)				
						57.7 (17.2)	4.4 (1.9)	0.58 (0.19)	19.3 (3.5)	2.2 (0.6)
						146.2 (66.7)	5.6 (3.6)	1.39 (0.69)	17.0 (3.6)	3.5 (1.7)
						E1 (第1日目)				
					E2 1mg	198.0 (57.4)	6.2 (2.7)	1.66 (0.56)	-	-
						390.8 (118.1)	7.0 (2.5)	3.47 (1.02)	-	-
					E2 2mg	E1 (第28日目)				
						485.6 (175.8)	4.2 (1.6)	4.30 (1.61)	15.9 (6.2)	2.7 (1.0)
						1085.9 (349.8)	4.6 (2.5)	9.18 (2.92)	19.3 (5.9)	2.8 (1.4)

Nihon Schering K.K.

(3) 閉経後骨粗鬆症患者での薬物動態及び年齢の影響を検討した第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（報告書番号 A23185）

報告書番号 (実施国)	試験の目的	試験のデザイン	被験者数 完了/登録	対象疾患		投与群					
						E2 0.5mg/ LNG 40μg		0.5mg E2		E2 1mg/ LNG 40μg	
A23185 (日本)	薬物動態に及ぼす年令の影響 プラセボ対照、 二重盲検 多施設共同試験	82/82	骨粗鬆症患者			<65	65≤	<65	65≤	<65	65≤
						n	9	9	4	-	32
						Age (min-max)	57.6 (49-64)	66.9 (65-72)	55.8 (48-62)	-	58.5 (48-64)
						E2 (pg/mL)	12.6 (69)	15.5 (44)	22.8 (44)	-	30.4 (56)
						E1 (pg/mL)	97.8 (87)	117 (42)	168 (40)	-	28.7 (75)
						LNG (pg/mL)	455 (72)	358 (39)	-	-	450 (52)

血清中濃度は幾何平均、() 内は幾何変動係数を示す

Nihon Schering K.K.

(4) 海外第I相臨床試験 単回投与試験（報告書番号 A20152）

報告書 (実施国)	試験の目的	試験のデザイン	被験者数 完了/登録	対象疾患	投与量	薬物動態パラメータ 幾何平均, 中央値 (幾何変動係数, 最小値-最大値) ¹⁾		
						C _{max} (pg/ml)	t _{max} (h)	AUC(0-tlast) (pg·h/ml)
A20152 (ドイツ)	健康閉経後白人女性における、E2 の用量比例性の検討	オープン、クロスオーバー試験	24/24	健康閉経後白人女性	実測値	E2		
					E2 0.10mg (空腹時)	7.54 (25.5)	4 (0.333-12.1)	208 (44.9)
					E2 0.19mg (空腹時)	10.4 (22.7)	4 (0.317-12)	268 (35.3)
					E2 0.19mg (食後)	10.2 (27.5)	3 (0.333-13.8)	263 (36.6)
					補正值 ²⁾	E2		
					E2 0.10mg	4.18 (32.1)	4 (0.333-12.1)	58.5 (37.0)
					E2 0.19mg (空腹時)	6.97 (31.0)	4 (0.317-12)	110 (37.1)
					E2 0.19mg (食後)	6.63 (43.9)	3 (0.333-13.8)	106 (40.2)
					実測値	E1		
					E2 0.10mg (空腹時)	41.1 (23.5)	4 (2-12.1)	1072 (36.7)
					E2 0.19mg (空腹時)	61.0 (17.9)	5 (0.667-8)	1433 (33.6)
					E2 0.19mg (食後)	51.4 (27.1)	5 (3-13.8)	1370 (35.3)
					補正值 ²⁾	E1		
					E2 0.10mg (空腹時)	22.1 (33.9)	4 (2-12.1)	240 (48.4)
					E2 0.19mg (空腹時)	42.0 (25.0)	5 (0.667-8)	547 (48.4)
					E2 0.19mg (食後)	32.4 (37.3)	5 (3-13.8)	487 (50.4)

1: C_{max} 及び AUC(0-tlast)は幾何平均 (幾何変動係数) を, t_{max} は中央値 (最小値-最大値) を示す。2:それぞれの血清中 E2 濃度から投与前 E2 濃度を減じて求めた値を示す。

Nihon Schering K.K.

(5) E2 の絶対的生物学的利用率試験 (Kuhnz et al. Arzenim-Forsh Drug Res 1993; 43; 966-973)

報告書 (実施国)	試験の目的	試験のデザイン	被験者数 完了/登録	対象疾患	投与量	薬物動態パラメータ 平均 (標準偏差)				
						C _{max} (pg/ml)	t _{max} (h)	AUC(0-48h) (pg·h/ml)	t _{1/2} (h)	CL (ml/min/kg)
Kuhnz et al. 1993 (ドイツ)	健康閉経前白人女性における、E2 の絶対的生物学的利用率試験	オープン、クロスオーバー試験	14/14	健康若年白人女性	単回経口投与	E2				
					E2 2mg	46 (45)	8.2 (7.3)	1043 (1328)	-	-
					E2 4mg	163 (216)	6.5 (3.0)	2290 (2090)	13.5 (4.4)	-
					E2 8mg	171 (106)	6.7 (3.6)	3278 (2287)	15.0 (6.1)	-
					単回静脈内投与	E2				
					0.3mg E2 -	8321 (2434)	0.08 (0.00)	3265 (1273)	1.7 (1.4)	29.9 (15.5)
					単回経口投与	E1				
					E2 2mg	566 (344)	6.3 (3.1)	9960 (7904)	11.2 (3.5)	-
					E2 4mg	1170 (696)	6.9 (3.2)	23191 (16380)	14.1 (3.7)	-
					E2 8mg	1641 (1221)	6.0 (3.3)	33181 (27557)	15.8 (5.4)	-
					単回静脈内投与	E1				
					0.3mg E2 -	1020 (386)	0.13 (0.08)	2899 (2066)	7.0 (7.7)	-