

審議結果報告書

平成 20 年 7 月 30 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] メノエイドコンビパッチ
[一 般 名] エストラジオール及び酢酸ノルエチステロン
[申 請 者] あすか製薬株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 2 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 7 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

審査報告書

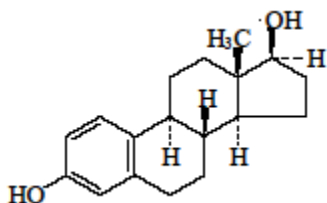
平成 20 年 7 月 17 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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

記

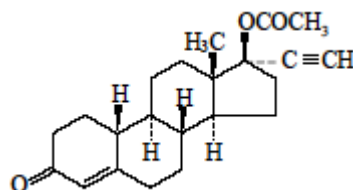
- [販 売 名] メノエイドパッチ 50/140 (メノエイドコンビパッチに変更予定)
[一 般 名] エストラジオール/酢酸ノルエチステロン
[申 請 者] あすか製薬株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 2 月 28 日 (医薬品製造販売承認申請)
[剤型・含量] 1 枚 (9cm²) 中、エストラジオールを 0.62mg 及び酢酸ノルエチステロンを 2.70mg 含有する貼付剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品(2) 新医療用配合剤
[化 学 構 造]
構造式：



分子式：C₁₈H₂₄O₂

分子量：272.38

化学名：(日本名) エストラジオール
(英 名) Estradiol



分子式：C₂₂H₂₈O₃

分子量：340.46

化学名：(日本名) 酢酸ノルエチステロン
(英 名) Norethisterone Acetate

- [特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 20 年 7 月 17 日

[販 売 名] メノエイドパッチ 50/140 (メノエイドコンビパッチに変更予定)

[一 般 名] エストラジオール/酢酸ノルエチステロン

[申 請 者] あすか製薬株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 2 月 28 日 (医薬品製造販売承認申請)

[審 査 結 果]

有効性については、国内臨床試験の成績から、更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状 (Hot flush 及び発汗) に対する本剤の有効性は示されたと考える。

安全性については、適切な患者選択を行い、定期的に投与継続の判断を行った上で必要最短期間の使用にとどめるなど、適切な注意喚起のもとに使用する限り、既存のエストロゲン製剤を用いた HRT に比べて特段リスクが高まるものではないことから、大きな問題はないと考えられた。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状 (Hot flush 及び発汗)

【用法・用量】

通常、成人に対し、メノエイドパッチ 50/140 1 枚を 3～4 日ごとに 1 回 (週 2 回) 下腹部に貼付する。

審査報告 (1)

平成 20 年 6 月 13 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	メノエイドパッチ 50/140
〔一 般 名〕	エストラジオール/酢酸ノルエチステロン
〔申 請 者〕	あすか製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 19 年 2 月 28 日（医薬品製造販売承認申請）
〔剤型・含量〕	1 枚(9cm ²) 中、エストラジオールを 0.62mg 及び酢酸ノルエチステロンを 2.70mg 含有する貼付剤
〔申請時効能・効果〕	更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状（Hot flush 及び発汗）
〔申請時用法・用量〕	通常、成人に対し、エストラジオールとして 0.62mg 及び酢酸ノルエチステロンとして 2.70mg（メノエイドパッチ 1 枚）を 3～4 日ごとに 1 回（週 2 回）下腹部に貼付する。

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

メノエイドパッチ（本剤）は、ロース・プーランローラー社（現サノフィ・アベンティス社）及び [REDACTED] により開発された経皮吸収型製剤で、1 枚の製剤中にエストラジオール（E2）及び酢酸ノルエチステロン（NETA）を配合し、更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状の緩和を目的として開発された。更年期障害は「更年期に現れる多種多様の症候群で、器質的变化に相応しない自律神経失調症を中心とした不定愁訴を主訴とする症候群」（日本産科婦人科学会, 編. 産科婦人科用語集・用語解説集. 改訂新版; 2003）と定義されており、そのうち、エストロゲンの減少に伴う臨床症状として、血管運動神経系症状（Hot flush、発汗等）、陰萎縮症状等がある。その治療法として、エストロゲンを投与するホルモン補充療法（Hormone Replacement Therapy、HRT）の有効性が知られているものの、エストロゲンの単独投与では子宮内膜増殖症及び子宮内膜癌の発症リスクが上昇するため、子宮を有する患者に対しては黄体ホルモン（プロゲスチン）を併用することが一般的となっている。現在国内では、HRT に用いられるエストロゲン製剤として、結合型エストロゲン、E2 製剤、エストリオール（E3）製剤等があり、経口剤、貼付剤及び外用ゲル剤が承認されている。一方、子宮を有する患者の HRT においてプロゲスチン製剤として酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）を含有する経口剤が使用されているものの、エストロゲンによる子宮内膜増殖の抑制の効能・効果を有するプロゲスチン製剤はない。以上より、申請者は、1 枚の製剤中にエストロゲンとして広く使用経験のある E2 とプロゲスチンである NETA の 2 種類の薬剤を含有する経皮吸収型製剤を開発することで HRT のコンプライアンスを高めることができると考え本剤の開発に着手したと説明している。

国内では、19 [REDACTED] 年よりロース・プーランローラー社により第 I 相試験が実施され、その後 19 [REDACTED] 年より株式会社ヤクルト本社との共同開発となり、非臨床試験及び第 II 相試験が実施された。その後、20 [REDACTED] 年より帝国臓器製薬株式会社（現あすか製薬株式会社）が開発に参画し、株式会社ヤクルト本社と帝国臓器製薬株式会社の共同開発により、引き続き非臨床試験及び第 III 相試験が実施された。

本剤は 2008 年 6 月現在、米国、欧州等の 47 カ国で承認されている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

(1) 原薬

原薬の製造方法等については MF により審査を行った結果、いずれも妥当であると判断した。

製剤は、原薬に[]及び[]を添加し、支持体及びライナーで構成される経皮吸収型製剤である。包装は、紙/ポリエチレン/アルミニウム箔/ポリエチレンからなる四層構造のアルミニウム箔フィルム包装である。[]であるシリコン樹脂及びアクリル酸 2-エチルヘキシル・アクリル酸 2-ヒドロキシエチル・酢酸ビニル・メタクリル酸グリシジル共重合体溶液（アクリル樹脂）のうち、[]シリコン樹脂の選択理由は、毒性及び皮膚刺激性が低いこと、熱や酸化による分解に対して化学的に安定であること、並びに揮発性が低く防水性が高いことである。[]

製剤の開発経緯の概略は、以下のとおりである。臨床上目標とした血清中 E2 濃度は既存薬である E2 単独経皮投与製剤（米国：Vivelle[®]、欧州：Menorest[®]50、日本：フェミエスト[®]4.33mg）の 50pg/mL とし、血清中ノルエチステロン（NET）濃度については海外で承認されている経皮投与製剤 E2+NETA 配合・貼付剤 A を参考に 500～1000pg/mL とした。以下、P1、P2 及び P3 は製造工程の改良であり、

[illegible]

Formula 103 (P2) は、第 I 相臨床試験の中で最も良好な血清中 E2 濃度推移を示したが、フェミエスト®4.33mg よりわずかに低かった。一方、血清中 NET 濃度は良好な用量線形性を示した。Formula 103 (P2) は Study 103 において良好な血清中濃度推移を示したが、6.5cm² 製剤については、目標とするフェミエスト®4.33mg の血清中 E2 濃度である 50pg/mL には達しなかった。したがって、放出量上げるために [REDACTED] にした。[REDACTED] した結果、血清中 E2 濃度は目標に達し、血清中 NET 濃度も増加した。[REDACTED] を抑えるため、製造工程を P2 から [REDACTED] を行った P3 へ変更した Formula 103 (P3) を最終製剤とした。

放出量については、水平膜型拡散セルによる *in vitro* Flux Study により検討を行った。即ち、ヒト死体皮膚から真皮を除去して表皮層（表皮及び角質層）のみとし、角質層側に製剤（本剤 9cm²、16cm² 及びフェミエスト®4.33mg）を貼付した試料の表皮側がレセプターチャンバーに向くようセットし、チャンバー内のレセプター液を一定時間毎に全量採取して液体クロマトグラフィー（HPLC）により E2 放出量を測定した。その結果、面積比で補正した本剤 9cm²、16cm² 及びフェミエスト®4.33mg の E2 放出量はほぼ同様であったことから、本剤 9cm² 及び 16cm² の E2 放出量はフェミエスト®4.33mg と同じ 50µg/日と考えられた。

製造工程の概略は、以下のとおりである。[REDACTED]

[REDACTED] 混合液とする（第一工程、混合工程）。[REDACTED]

[REDACTED] に第一工程で製造した粘着混合液を展延後、オーブンで乾燥する。乾燥後、[REDACTED]

[REDACTED] ラミネートとする（第二工程、展延工程）。[REDACTED] 第二工程で調製したラミネートを第四工程のヒートシール機の幅に合わせて縦に裁断する（第三工程、ラミネート裁断工程）。ヒートシール機を用い、第三工程で調製したラミネートを 9cm² の円形状に型抜きし、紙/ポリエチレン/アルミニウム箔/ポリエチレンで加熱・加圧シールしてパウチ包装品とする（第四工程、パウチ包装工程）。第四工程で調製したパウチ包装品を紙箱に入れる（第五工程、個装箱包装工程）。なお、[REDACTED] を重要工程とし、各工程における工程管理項目及び管理値を設定した。

製剤の規格及び試験方法としては、性状（外観及び [REDACTED]）、確認試験（HPLC 及び薄層クロマトグラフィー（TLC））、純度試験（[REDACTED] の類縁物質）、製剤均一性試験、粘着力試験、溶出試験及び含量が設定された。

安定性試験は、実生産スケールで製造した 3 ロットを用いて（光安定性試験は 1 ロット）、長期保存試験（[REDACTED] ± [REDACTED] °C、[REDACTED]、暗所、[REDACTED] ヶ月、最終包装形態）、加速試験（[REDACTED] ± [REDACTED] °C、[REDACTED] ± [REDACTED] %RH、暗所、6 ヶ月、最終包装形態）及び光安定性試験（25 ± 3 °C、D65 ランプ [REDACTED] lx 相当、総照度：60 万又は 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー：100 又は 200W・hr/m² 以上、未包装 [REDACTED] 及びパウチ包装）が実施された。試験項目は、性状、確認試験、純度試験、溶出試験、[REDACTED]、粘着力試験、[REDACTED] 及び含量が測定された。長期保存試験では、[REDACTED] ヶ月目まで性状、確認試験、溶出試験、粘着力試験、[REDACTED] 及び [REDACTED] 試験に経時変化は認められなかった。含量については、1 ロットでわずかな E2 の経時的減少を認めたが、他のロット及び NETA 含量には有意な減少は認められなかった。一方、E2 及び NETA の類縁物質含

量には経時的な増加が認められ、E2 及び NETA の類縁物質合計は 36 ヶ月間で増加したがいずれも規格値内であった。また、個々の類縁物質では 1.0%を超えるものはなかった。加速試験では、経時的な類縁物質の増加及び含量の減少が認められた。なお、性状で 1 ロットに 6 ヶ月目で結晶が認められた。光安定性試験では、最終包装形態及び未包装の製剤に光を照射した結果、未包装の製剤では著しい有効成分の減少及び類縁物質の増加が認められた。アルミニウム箔フィルムでパウチ包装した製剤においても若干類縁物質の増加が認められた。しかし、この変化は同じ保存温度で試験した加速試験で 1 ヶ月間保存したときの変化と同様であった。したがって、本剤は未包装の状態では光に対して不安定であった。以上の結果から、製剤の貯法を 2～8℃ とし、有効期間を 3 年とする。

<審査の概略>

(1) 製剤の審査について

機構は、E2 及び NETA の含量規格の設定について、長期保存試験の実測値を踏まえて検討することを求めたところ、申請者は適切に対応した。

機構は、類縁物質の規格設定について、加速試験成績、輸送時の保存条件逸脱の可能性及び患者に手交後の室温保存に基づき設定することは適切ではないと考えることから、類縁物質の規格は長期保存試験の実測値を踏まえて検討することを求めたところ、申請者は適切に対応した。

以上の審査の結果、機構は、本剤の品質及び容器について特段の問題は見られないと判断した。

(2) 新添加物の審査について

本剤には、新添加物としてアクリル酸 2-エチルヘキシル・アクリル酸 2-ヒドロキシエチル・酢酸ビニル・メタクリル酸グリシジル共重合体溶液が、XXXXXXXXXXとして含有されている。

機構は、本添加物の規格及び試験方法については日局等を参考にした設定を求めたところ、申請者より適切な対応がなされた。しかしながら、本添加物を構成する各モノマーの残留量については、純度規格を設定させることが困難であったこと、また各残留モノマーによる皮膚刺激性の関与も否定できないことから、本添加物の使用にあたっては、本製剤で実施しているとおり、製剤の製造工程において、本添加物中に残留しているモノマーを除去するために十分な、XXXXXXXXXX工程等の設定が必要と機構は考え、申請者より適切な対応がなされた。なお、安定性については問題ないものと機構は判断した。

安全性については、当初提出されたラット経口投与における染色体異常試験のデータにおいて、標的臓器である骨髄が適切に被験物質に曝露されていることが示されていないため、機構は追加試験の実施を求め、問題のないことを確認した。また、累積刺激性試験において認められた刺激性が、本添加物によるものか、テープの剥離という物理的刺激に起因するものかの判断ができない結果であったことから、この点についても適切な追加試験を実施させ、問題ないことを機構は確認している。

以上、機構は本剤における本添加物の使用に際しては、製剤の製造工程においてモノマーが十分除去できるように工程管理された状況下において使用する場合であれば、特段の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、4 週間反復貼付試験、39 週間反復貼付試験及び 4 週間反復皮下投与試

験、安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸器系、心血管系、血液凝固系及び脂質代謝系に対する作用が検討された。なお、卵巣摘出サルを用いた試験で使用した本剤及びフェミエスト®4.33mg の貼付面積及び投与量は、表 1 のとおりである。

表 1 卵巣摘出サルを用いた試験で使用した本剤及びフェミエスト®4.33mg の投与量

試験項目	製剤名	貼付面積 (cm ² /head)	E2 (mg/head)	NETA (mg/head)
効力を裏付ける試験 4 週間反復貼付試験 39 週間反復貼付試験 安全性薬理試験 血液凝固系及び脂質代謝系に対する作用	本剤	0.56	0.039	0.169
		1.13	0.078	0.338
		2.25	0.155	0.675
		9	0.62	2.7
	フェミエスト®4.33mg	1.81	0.541	—
		3.63	1.083	—
安全性薬理試験 心血管系に対する作用	本剤	9	0.62	2.7
		27	1.86	8.1
		108	7.44	32.4

(1) 効力を裏付ける試験

更年期障害に対する E2 貼付剤の有効性については、E2 のみを含有する既承認品目の E2 貼付剤 A 及びフェミエスト®で多くの臨床試験や臨床経験がなされているため、E2 単独の薬理的検討は新たに実施しなかった。また、NETA については、E2 による子宮内膜の増殖性変化や過形成を抑制することが既に臨床で確認されていること (Obstet Gynecol; 94(4): 498-503, 1999、Obstet Gynecol; 96(3): 373-9, 2000)、E2 を投与したサルにプロゲステロンを併用投与すると子宮内膜の組織像は子宮腺が拡張した黄体期又は妊娠期 (投与期間が長期に及んだ場合) の組織像を呈することが報告 (Arch Histol Cytol; 67 (5): 393-409, 2004) されている。以上より、本剤の効力を裏付ける試験として、下記 3 試験が実施されている。

1) 子宮内膜に対する作用 (4 週間反復貼付) (4.2.3.2-4)

卵巣摘出サル (n=3) に本剤の 0.56、1.13、2.25 及び 9cm²/head 又はフェミエスト®の 1.81 及び 3.63cm²/head を 4 週間反復貼付 (3 又は 4 日間毎に貼り替えて計 8 回貼付) し、子宮内膜に対する影響を検討した。子宮内膜厚*、子宮壁厚*及び子宮内膜/子宮壁比は、卵巣摘出対照群と比較して本剤及びフェミエスト®貼付により、いずれも用量依存的に増加した。また、子宮内膜の組織学的検査の結果、子宮腺の小型化、子宮腺上皮の立方一扁平化及び間質における領域の減少と紡錘形一卵円形の間質細胞等が、対照群、本剤の 0.56cm²/head 貼付群及びフェミエスト®の 1.81cm²/head 貼付群の全例に観察され、本剤の 1.13cm²/head 貼付群及び 2.25cm²/head 貼付群の 1 例に観察された。さらに、本剤の 1.13cm²/head 貼付群の 1 例では、月経期に類似した組織像が認められた。また、同じく 1.13cm²/head 貼付群の 1 例、2.25cm²/head 貼付群の 2 例及び 9cm²/head 貼付群の全例では、黄体期に類似した組織像が認められた。一方、フェミエスト®貼付群では、いずれの個体にも子宮腺の拡張は観察されず、3.63cm²/head 貼付群の 2 例で卵胞期に類似した組織像が認められた。

2) 子宮内膜に対する作用 (39 週間反復貼付) (4.2.3.2-5)

卵巣摘出サル (n=4) に本剤の 0.56、1.13、2.25 及び 9cm²/head 又はフェミエスト®の 1.81 及び 3.63cm²/head を 39 週間反復貼付 (3 又は 4 日間毎に貼り替えて計 78 回貼付) し、子宮内膜に対する影響を検討した。子宮内膜厚*、子宮壁厚*及び子宮内膜/子宮壁比は、卵巣摘出対照群と比較して本剤及びフェミエスト®貼付によりいずれも用量依存的に増加した。子宮内膜の組織学的検査の結果、対照群で

は、子宮腺の小型化、子宮腺上皮の立方－扁平化及び間質における領域の減少と紡錘形－卵円形の小型の間質細胞が観察された。本剤貼付群のうち、0.56cm²/head 及び 1.13cm²/head 貼付群の全例並びに 2.25cm²/head 貼付群の 3 例では、子宮腺の拡張を伴わない子宮内膜の肥厚と共に、一部の個体（1.13cm²/head 貼付群の 1 例及び 2.25cm²/head 貼付群の 1 例）では大型の子宮腺上皮あるいは紡錘形－卵円形の間質細胞が観察された。また、同じく 2.25cm²/head 貼付群の 1 例及び 9cm²/head 貼付群の全例では、子宮腺の拡張を伴わない子宮内膜の肥厚に加え、子宮内膜の間質細胞の増生を特徴とする妊娠期に類似した組織像が認められた。一方、フェミエスト[®]貼付群では、卵胞期に類似した組織像が認められた。

3) 子宮内膜に対する作用（4 週間反復皮下投与）（4.2.2.2-8）

卵巣摘出サル（n=3）に E2+NETA 混合液（E2 17+NETA49µg/kg 相当）を 4 週間反復皮下投与（1 日 1 回の計 28 回）し、子宮内膜に対する影響を検討した。子宮内膜厚*、子宮壁厚*及び子宮内膜/子宮壁比（平均値±標準偏差）は、それぞれ 0.333±0.031cm、0.607±0.029cm 及び 55.627±5.762%であった。また、子宮内膜の組織学的検査の結果、全例の子宮内膜で黄体期に類似した組織像が認められた。

（2）副次的薬理試験

該当する試験成績は提出されていない。

（3）安全性薬理試験（4.2.1.3）

1) 中枢神経系に対する作用（4.2.1.3-1）

卵巣摘出ラット（n=6）に E2+NETA 混合液（E2 30+NETA60、E2 150+NETA300 及び E2 750+NETA1500µg/kg）を単回皮下投与し、一般症状及び行動に対する作用を検討したところ、E2+NETA 混合液は、いずれの投与量においても一般症状及び行動に影響を及ぼさなかった。

2) 呼吸器系に対する作用（4.2.1.3-2）

卵巣摘出ラット（n=8）に E2+NETA 混合液（E2 30+NETA60、E2 150+NETA300 及び E2 750+NETA1500µg/kg）を単回皮下投与し、呼吸系に対する作用を検討したところ、E2+NETA 混合液は、いずれの投与量においても呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に影響を及ぼさなかった。

3) 心血管系に対する作用（4.2.1.3-3）

覚醒下の卵巣摘出サル（n=4）に本剤の 9、27 及び 108cm²/head を単回貼付したところ、本剤の 108cm²/head で投与後 6 時間に心拍数の一過性の増加傾向が認められたものの、それ以外の用量では、血圧、心拍数及び心電図パラメータ（P 波、PR 間隔及び QT 間隔）に対して明らかな影響は認められなかった。

4) 血液凝固系に対する作用（4.2.3.2-4、4.2.3.2-5、4.2.2.2-8）

①卵巣摘出サル（n=3）に本剤の 0.56、1.13、2.25 及び 9cm²/head を 4 週間反復貼付（3 又は 4 日間毎に貼り替えて計 8 回貼付）して、血液凝固系に対する作用を検討したところ、本剤は、いずれの投与量においてもプロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）に影響を及ぼさなかった。

②卵巣摘出サル（n=6）に本剤の 0.56、1.13、2.25 及び 9cm²/head を 39 週間反復貼付（3 又は 4 日間毎に貼り替えて計 78 回貼付）して、血液凝固系に対する作用を検討したところ、本剤は、いずれの投与量においても PT、APTT、フィブリノゲン及びアンチトロンビンⅢ（ATⅢ）に影響を及ぼさなかった。

③卵巣摘出サル (n=3) に E2+NETA 混合液 (E2 17+NETA49 μ g/kg 相当) を 4 週間反復皮下投与 (1 日 1 回の計 28 回) し、血液凝固系に対する作用を検討したところ、E2+NETA 混合液は、PT、APTT 及びフィブリノゲンに影響を及ぼさなかった。

5) 脂質代謝系に対する作用 (4.2.3.2-4, 4.2.3.2-5, 4.2.2.2-8)

①卵巣摘出サル (n=3) に、本剤の 0.56、1.13、2.25 及び 9cm²/head を 4 週間反復貼付 (3 又は 4 日間毎に貼り替えて計 8 回貼付) し、脂質代謝系に対する作用を検討したところ、本剤は、9cm²/head まで総コレステロール (TC) 及びリン脂質に対して用量に依存した低下傾向を示したものの、トリグリセリド (TG) には影響を及ぼさなかった。

②卵巣摘出サル (n=6) に、本剤の 0.56、1.13、2.25 及び 9cm²/head を 39 週間反復貼付 (3 又は 4 日間毎に貼り替えて計 78 回貼付) したところ、本剤は、9cm²/head まで TC、HDL コレステロール (HDL-C)、LDL コレステロール (LDL-C) 及びリン脂質に対して用量に依存した低下傾向を示したものの、TG には影響を及ぼさなかった。

③卵巣摘出サル (n=3) に、E2+NETA 混合液 (E2 17+NETA49 μ g/kg 相当) を 4 週間反復皮下投与 (1 日 1 回の計 28 回) し、脂質代謝系に対する作用を検討したところ、E2+NETA 混合液は、TC、HDL-C 及び LDL-C に対して弱い低下作用を示したものの、TG には影響を及ぼさなかった。

(4) 薬力学的薬物相互作用

該当する試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

(1) 子宮組織変化の可逆性について

機構は、本剤の薬理作用に起因する子宮組織変化等の可逆性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の薬理作用に起因する組織変化等の可逆性については、サルに 39 週間貼付した試験において、本剤 2.25 及び 9cm²/head を貼付した群を 4 週間休薬させて検討した。39 週間の投与終了時に認められた子宮内膜の間質性増生は 4 週間の回復終了時には認められなかった。4 週間休薬後の組織像は、卵巣摘出対照群と同様であった。一方、子宮の形態計測の結果、39 週間の投与終了時に 2.25 及び 9cm²/head を貼付群で、増加の認められた子宮内膜厚*、子宮壁厚*及び子宮内膜/子宮壁の比は、4 週間休薬後には明らかな低値を示した。

以上のように、サルを用いた試験では、少なくとも 4 週間の休薬期間で、本剤の薬理作用に起因する組織変化は無投与の卵巣摘出対照群とほぼ同じ状態に回復することが示された。したがって、本剤の薬理作用に起因する組織変化は可逆的であると考ええる。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 血液凝固系への影響について

機構は、本剤投与による血液凝固系への影響について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。サルに本剤を 4 週間反復貼付した試験で PT 及び APTT を、また、本剤を 39 週間反復貼付した試験で PT、APTT、フィブリノゲン及び ATⅢ を測定した。4 週間反復貼付試験では、本剤はいずれの投与量においても PT 及び APTT に有意な影響を与えなかった。また、39 週間反復貼付試験では、本剤はいずれの投与量においても PT、APTT、フィブリノゲン及び ATⅢ に有意な影響を与えなかった。これらのサルに反復貼付した試験では、最終投与時に E2 の曝露量低下が認めら

れたが、平均血漿中E2濃度では、本剤1枚をヒトに適応して薬効が期待される血清中濃度以上、最高血漿中E2濃度では薬効が期待される血清中濃度の約■倍以上のE2が曝露されていた。さらに、サルにE2+NETA混合液を4週間反復皮下投与し、本剤の反復貼付試験で認められたE2曝露量の低下を回避した試験での最終投与時のE2のAUC₀₋₂₄: ■pg・h/mLから算出された平均血漿中E2濃度 (■pg/mL) は、薬効が期待されるヒト血清中濃度の約■倍であったが、E2+NETA混合液はフィブリノゲン、PT及びAPTTに影響を与えなかった。したがって、本剤でE2の曝露量に低下が認められなかった場合でも、血液凝固系に影響は及ぼさなかったことから、本剤が通常の用量でヒトに用いられる場合においては、血液凝固系に影響は及ぼさないものと考えられた。

国内で実施した第Ⅰ相臨床試験 (Study 108、Study 109)、更年期障害及び卵巣欠落症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験 (Study 203、Study 205)、第Ⅲ相臨床試験 (Study 305) においてフィブリノゲンとATⅢを測定した結果、本剤との因果関係が否定されなかった異常変動の発現例はStudy 109とStudy 305で認められたものの、フィブリノゲンが1～3例と低頻度であり、ATⅢはすべての試験で0例であった。また、検査値の経時的変化にも臨床的に意義のある変化は認められなかった。

ホルモン補充療法に用いられるエストロゲン及びプロゲスチン製剤では、エストロゲンの経口投与製剤は血液凝固系に影響を与えるが、経皮投与製剤では影響がないという報告 (Thromb Haemost; 85(4): 619-25, 2001、Thromb Haemost; 86(2): 550-6, 2001)、エストロゲンの経皮投与製剤や経口投与製剤にプロゲスチンを経口投与した試験において、血液凝固系に影響は認められないという報告 (Maturitas; 46(4): 245-53, 2003) がある。また、卵巣摘出サルにエストロゲン製剤及びプロゲスチンを長期間経口投与した試験でも、血液凝固系に影響が認められないと報告 (Arterioscler Thromb Vasc Biol; 18: 92-9, 1998) されている。以上のように、エストロゲン及びプロゲスチンの血液凝固系に与える影響は確定されていないが、経皮投与製剤である本剤は、経口剤よりも投与量が少なく、肝初回通過を回避できることから、血液凝固系への影響はほとんどないと考えられる。

以上より、本剤投与による血液凝固系に対する影響は臨床上問題となるものではなく、また、第Ⅲ相臨床試験の開始後に実施した本剤投与による安全性薬理試験においても、血液凝固系に対する影響は認められていない。したがって、本剤が通常の用量でヒトに用いられる場合には、血液凝固系に影響は及ぼさないと考える。

機構は、以下のように考える。本剤をサルに貼付した非臨床試験では血液凝固系に影響を及ぼさない成績が得られているものの、一般にエストロゲン及びプロゲスチンは血栓塞栓症のリスクを上昇させることが知られていること、臨床試験においては血液凝固系パラメータが異常変動を呈した症例も認められていることから、本剤においても既存のエストロゲン及びプロゲスチン製剤と同様、添付文書において血栓塞栓症のある患者及びその既往のある患者を禁忌とし、術前又は長期臥床状態の患者を慎重投与とする等の注意喚起は必要と考える。機構は、提出された添付文書 (案) においてこれらの内容が適切に注意喚起されていることを確認した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

E2 の薬物動態については、経皮及び皮下投与による検討が既に行われている (フェミエスト®申請資料)。よって本申請では、本剤を貼付あるいは E2+NETA 混合液を皮下投与し、E2 と NETA が互いの動態に影響を及ぼすか否かを中心に検討された。各試験では、胎盤通過性試験及び酵素誘導試験以外は、卵巣摘出ラット及び卵巣摘出カニクイザルが用いられた。E2 濃度の測定にはラジオイムノア

ッセイ (RIA) 法、NETA 及び NET 濃度の測定には液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法が用いられ、定量限界は E2 で 20pg/mL (血漿)、NETA 及び NET で 0.3ng/mL (血漿)、1.2ng/mL (肝 S9、皮膚ホモジネート) であった。

(1) 吸収 (4.2.2.2-1～8)

[¹⁴C]E2+NETA 又は E2+[¹⁴C]NETA 含有貼付剤 ([¹⁴C]E2 0.297+E2 0.297+NETA2.33mg/head 又は E2 0.558+[¹⁴C]NETA0.585+NETA1.75mg/head、両剤ともに 3.6cm²) を作製後、卵巣摘出ラットにそれぞれ経皮投与しマイクロオートラジオグラフィーを行ったところ、両剤において投与後 0.5 時間では表皮に多くの放射能が分布し、その後、時間の経過に伴う表皮から真皮 (乳頭層及び網状層) への放射能の移行が認められた。また皮脂腺には投与後 0.5 時間にごく少量の放射能が、投与後 4 時間以降は多くの放射能が認められた。一方、毛包への放射能の移行は両剤ともにわずかであり、皮下組織への分布は [¹⁴C]E2+NETA 含有貼付剤ではわずかであり E2+[¹⁴C]NETA 含有貼付剤では認められなかった。

卵巣摘出ラットに本剤 9cm² 製剤を 0.9cm² (E2 0.062+NETA0.270mg/head)、3cm² (E2 0.207+NETA0.900mg/head) 及び 9cm² (E2 0.62+NETA2.70mg/head) で 24 時間経皮投与したとき、血漿中 E2 及び NET 濃度は緩やかに上昇し、投与後 2～7 時間で最高血漿中濃度 (Cmax) に達した後ほぼ一定に維持され、製剤除去後は速やかに減少した。血漿中 NETA 濃度は NET 濃度よりも低かった。AUC₀₋₂₄ (又は最終定量時点までの血漿中濃度-曲線下面積 (AUC_{0-t(last)})、以下同様) は、E2 で 6487、20719 及び 100551pg·h/mL (0.9cm²、3cm² 及び 9cm² 投与、平均値、以下同様)、NET で 10.9、39.7 及び 160ng·h/mL、また NETA については 0.9cm² で算出できず、3cm² で 15.4 及び 9cm² で 27.8ng·h/mL であった。卵巣摘出ラットに E2+NETA 混合液を用量比一定の 3 用量 (低用量: 20+56µg/kg、中用量: 67+187µg/kg、高用量: 200+560µg/kg) で単回皮下投与したとき、血漿中 E2 濃度の Cmax は 671、2433 及び 2570pg/mL (低、中及び高用量、平均値、以下同様)、AUC は 3444、9025 及び 26862pg·h/mL、血漿中 NET 濃度の Cmax は 2.88、8.01 及び 8.18ng/mL、AUC は 6.41、22.2 及び 69.0ng·h/mL、血漿中 NETA 濃度の Cmax は 1.27、4.78 及び 4.21ng/mL、AUC は 1.57、5.04 及び 18.6ng·h/mL であった。卵巣摘出ラットに NETA 懸濁液を 3 用量 (56、187 及び 560µg/kg) で皮下投与したとき、血漿中 NET 濃度の Cmax は 2.31、2.77 及び 5.12ng/mL、AUC は 5.11、18.0 及び 51.9ng·h/mL であり、血漿中 NETA 濃度の Cmax は 1.15、2.26 及び 2.97ng/mL、AUC は 1.73、4.92 及び 12.9ng·h/mL であった。

卵巣摘出ラットに [¹⁴C]E2+NETA 混合液 ([¹⁴C]E2 184+NETA376µg/kg) を単回皮下投与したとき、血漿中放射能濃度は投与後 6 時間に最高値を示し半減期 16.5 時間で消失した。E2+[¹⁴C]NETA 混合液 (E2 180+[¹⁴C]NETA189+NETA188µg/kg) 又は [¹⁴C]NETA 懸濁液 ([¹⁴C]NETA188+NETA187µg/kg) を皮下投与したとき、血漿中放射能濃度は投与後 2 及び 4 時間に最高値を示し半減期 51.9 及び 43.6 時間で消失した。 [¹⁴C]NETA 懸濁液皮下投与後の血漿中放射能濃度は、投与後 8 時間までは E2+[¹⁴C]NETA 混合液投与に比べて高く推移したが、それ以後はほぼ同様であった。

卵巣摘出サルに本剤 9cm² 製剤を 0.28cm² (E2 0.019+NETA0.084mg/head)、0.56cm² (E2 0.039+NETA0.169mg/head)、1.13cm² (E2 0.078+NETA0.338mg/head) 及び 2.25cm² (E2 0.155+NETA0.675mg/head) で 96 時間経皮投与したとき、血漿中 E2 及び NET 濃度は貼付期間中ほぼ一定に維持され、血漿中 NETA 濃度は定量下限未満であった。血漿中 E2 濃度の Cmax は 78.4、124、253 及び 538pg/mL (0.28cm²、0.56cm²、1.13cm² 及び 2.25cm²、平均値、以下同様)、投与開始後 96 時間までの AUC (AUC₀₋₉₆) は 4493、7418、14912 及び 32774pg·h/mL であった。血漿中 NET 濃度については 0.56cm²、1.13cm² 及び 2.25cm² で算出可能であり、Cmax はそれぞれ 0.599、1.21 及び 4.60ng/mL、

AUC₀₋₉₆ は 16.0、72.2 及び 255ng・h/mL であった。卵巣摘出サルに E2+NETA 混合液を 3 用量（低用量：50+140µg/head、中用量：100+280µg/head、高用量：200+560µg/head）で単回皮下投与したとき、血漿中 E2 及び NET 濃度は投与後 0.5～8 時間ではほぼ一定に推移した後に緩徐に減少し、血漿中 NETA 濃度は定量下限未満であった。血漿中 E2 濃度の AUC₀₋₂₄ は 8667、9798 及び 20816pg・h/mL（低、中及び高用量、平均値、以下同様）、NET 濃度の AUC₀₋₂₄ は 57.2、87.8 及び 137ng・h/mL であった。卵巣摘出サルに E2+NETA 混合液（50+140µg/head/日）を 1 日 1 回 4 週間反復皮下投与したとき、1、7、14、21 及び 28 回投与後の血漿中 E2 濃度は、1 回目の投与後は平均 9.67 時間に、7 回目以降は投与後平均 1.00～2.00 時間に C_{max}（平均 836～1339pg/mL）を示し、AUC₀₋₂₄ は平均 10602～17042pg・h/mL であった。血漿中 NET 濃度は 1.00～3.33 時間に C_{max} を示し（平均 5.59～10.8ng/mL）を示し、AUC₀₋₂₄ は平均 78.4～107ng・h/mL であり、血漿中 NETA 濃度はいずれの時点でも定量下限未満であった。

(2) 分布 (4.2.2.3-1、2、5.3.2.1-1)

卵巣摘出ラットに [¹⁴C]E2+NETA 混合液（[¹⁴C]E2 184+NETA376µg/kg）を皮下投与したとき、組織中放射能は、小腸を除き投与 2 又は 8 時間後に最高値を示し（小腸は 24 時間後）、96 時間後では肝臓以外の組織中放射能は定量下限未満となった。放射能の分布は、肝臓、小腸及び大腸で高く、次いで子宮、膵臓、副腎、褐色脂肪、白色脂肪及び腎臓に比較的高濃度に分布した。子宮での組織/血漿中放射能濃度比（T/P 比）は 2、8 及び 24 時間後で 8.69、3.50 及び 3.92 であった。卵巣摘出ラットに E2+[¹⁴C]NETA 混合液（E2 180+[¹⁴C]NETA189+NETA188µg/kg）を皮下投与したとき、組織中放射能は腎臓及び大腸を除き投与 2 又は 8 時間後に最高値を示し（腎臓及び大腸は 24 時間後）、96 時間後では肝臓と腎臓以外の組織中放射能は定量下限未満となった。放射能の分布は肝臓、小腸及び大腸で高く、次いで腎臓、副腎及び白色脂肪に比較的高濃度に分布した。子宮での T/P 比は投与 2、8 及び 24 時間後で 0.543、0.571 及び 0.698 であった。[¹⁴C]NETA 懸濁液（[¹⁴C]NETA188+NETA187µg/kg）を卵巣摘出ラットに皮下投与した際も同様に、肝臓、腎臓、小腸及び大腸で高い放射能分布が認められ、消失はほとんどの組織で速やかであった。

妊娠 18 日目のラットに [¹⁴C]E2+NETA（[¹⁴C]E2 181+NETA374µg/kg）を単回皮下投与したとき、胎児の組織中放射能は投与 8 時間で最高値を示し、胎児の組織中放射能の分布は、血液で最も高く、次いで腎臓、肺、肝臓、心臓の順で高かった。投与 2、8 及び 24 時間後の血液中放射能は母獣と比較して約 15～22 倍、他の胎児組織についても母獣血漿の約 2～9 倍高かった。組織からの放射能の消失は母獣血漿と比較して遅延傾向は認められず、特定の胎児組織での残留も認められなかった。T/P 比（胎盤及び胎児）は、2 時間で 1.32 及び 5.88、8 時間で 3.01 及び 13.4、24 時間で 2.66 及び 8.74 であった。E2+[¹⁴C]NETA 混合液（E2 179+[¹⁴C]NETA189+NETA186µg/kg）又は [¹⁴C]NETA 懸濁液（[¹⁴C]NETA186+NETA187µg/kg）を単回皮下投与したとき、胎児の組織中放射能は、投与 2 時間で最高値を示し、放射能の分布は、肝臓、心臓、腎臓、肺、血液の順で高く、T/P 比（胎盤及び胎児）は、E2+[¹⁴C]NETA 混合液投与 2 時間後で 0.427 及び 0.207、8 時間で 0.406 及び 0.159、[¹⁴C]NETA 懸濁液投与 2 時間後で 0.367 及び 0.208、8 時間で 0.434 及び 0.190 であった。混合液及び懸濁液投与後の胎児組織中放射能は、母獣血漿に比べて約 0.1～0.4 倍であった。胎児組織からの放射能の消失は母獣血漿と比較して遅延傾向は認められなかった。

ラット及びサルにおける E2 の血漿蛋白結合率（*in vitro*、0.04～4ng/mL）は 97.8～99.0%であり、血球移行性（同）はラットで 18.6～20.5%、サルでは移行は認められなかった。NET の血漿蛋白結合率（*in vitro*、0.2～20ng/mL）は 93.9～96.8%であり、血球移行性（同）はラットで 7.2～8.9%、サルでは

移行は認められなかった（ヒトの成績は、4.臨床に関する資料「（i）臨床薬物動態及び臨床薬理の概要（2）臨床薬理」の項参照）。

（3）代謝（4.2.2.5-1～3）

卵巣摘出ラットにおいて、 $[^{14}\text{C}]\text{E2}+\text{NETA}$ 混合液の皮下投与又は $[^{14}\text{C}]\text{E2}+\text{NETA}$ 含有貼付剤の経皮投与時の血漿中には E2 が多く、E2 の代謝物の大部分はグルクロン酸抱合体として存在し、エストロン（E1）と示唆される代謝物も検出された。胆汁及び尿中に E2 は認められず、主に 2-ヒドロキシ E1 のグルクロン酸抱合体及び 2-メトキシ E1 のグルクロン酸抱合体と示唆される代謝物が検出され、エストリオール（E3）グルクロン酸抱合体と示唆される代謝物もわずかに認められた。

卵巣摘出ラットにおいて、 $\text{E2}+[^{14}\text{C}]\text{NETA}$ 混合液及び $[^{14}\text{C}]\text{NETA}$ 懸濁液の皮下投与時の血漿中には主に高極性の化合物が多く NETA 及び NET はわずかであった。胆汁中に NETA 及び NET は検出されず、グルクロン酸抱合体と考えられる代謝物が多く認められた。尿中にも NETA 及び NET は検出されず、高極性の化合物が多く認められた。 $\text{E2}+[^{14}\text{C}]\text{NETA}$ 含有貼付剤の経皮投与後 0～24 時間の尿中には高極性の化合物が認められ、NETA 及び NET は検出されず、グルクロン酸抱合体がわずかに認められた。卵巣摘出ラット及び卵巣摘出サルの血漿、肝 S9 及び皮膚ホモジネートにおいて、NETA は NET に代謝され、血漿ではラットよりサルでやや高い代謝活性を示し、肝 S9 での代謝活性はラットよりサルで顕著に高く、皮膚ホモジネートではラットがサルより高い代謝活性を示した。

雌性ラットに $\text{E2}+\text{NETA}$ 混合液（E2 3.0+NETA6.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、E2 15+NETA30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び E2 75+NETA150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）又は NETA 懸濁液（6.0、30 及び 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）を 7 日間反復皮下投与したとき、肝薬物代謝酵素への有意な影響は認められなかった。

（4）排泄（4.2.2.5-1～4）

卵巣摘出ラットに $[^{14}\text{C}]\text{E2}+\text{NETA}$ （ $[^{14}\text{C}]\text{E2}$ 0.297+E2 0.297+NETA2.33mg/head）又は $\text{E2}+[^{14}\text{C}]\text{NETA}$ （E2 0.558+ $[^{14}\text{C}]\text{NETA}$ 0.585+NETA1.75mg/head）含有貼付剤を 24 時間経皮投与したとき、投与開始後 168 時間までの放射能の尿中排泄率、糞中排泄率及び製剤中残存率は、E2 標識貼付剤では貼付量の 7.8%、37.0%及び 38.1%、NETA 標識貼付剤では 3.6%、16.9%及び 73.2%であった。 $\text{E2}+[^{14}\text{C}]\text{NETA}$ 混合液（E2 177+ $[^{14}\text{C}]\text{NETA}$ 187+NETA187 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）では、投与後 168 時間までの投与放射能の尿及び糞中排泄率は 16.1%及び 80.0%であり、 $[^{14}\text{C}]\text{NETA}$ 懸濁液（ $[^{14}\text{C}]\text{NETA}$ 189+NETA188 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）では 21.7%及び 73.8%であった。

胆管にカニューレを施した卵巣摘出ラットに $[^{14}\text{C}]\text{E2}+\text{NETA}$ 混合液（ $[^{14}\text{C}]\text{E2}$ 180+NETA373 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）を皮下投与したとき、投与後 4 時間までに投与放射能の 14.3%が胆汁中に排泄され、投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中排泄率は 74.2%、2.4%及び 0.4%であった。 $\text{E2}+[^{14}\text{C}]\text{NETA}$ 混合液（E2 183+ $[^{14}\text{C}]\text{NETA}$ 185+NETA186 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）又は $[^{14}\text{C}]\text{NETA}$ 懸濁液（ $[^{14}\text{C}]\text{NETA}$ 186+NETA187 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）では、投与後 4 時間までに胆汁中に投与量の 33.5%又は 33.7%が排泄され、投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中排泄率は混合液で 78.5%、10.7%及び 0.7%、懸濁液で 74.3%、9.4%及び 0.7%であった。胆管カニューレを施した卵巣摘出ラットに $[^{14}\text{C}]\text{E2}+\text{NETA}$ 混合液を単回皮下投与後に採取した胆汁を別個体の十二指腸内に投与したとき、投与後 4 時間までに投与放射能の 32.4%が胆汁中に排泄され、24 時間までに排泄はほぼ終了し、48 時間までの胆汁、尿及び糞中排泄率は 66.9%、3.6%及び 28.1%であった。 $\text{E2}+[^{14}\text{C}]\text{NETA}$ 混合液又は $[^{14}\text{C}]\text{NETA}$ 懸濁液皮下投与後に採取した胆汁を別個体の十二指腸内に投与したとき、投与後 4 時間までに投与量の 22.0%又は 19.5%が胆汁中に排泄され、24 時間までに排泄は

ほぼ終了し、48 時間までの胆汁、尿及び糞中排泄率は混合液で 64.6%、4.5%及び 28.7%、懸濁液で 46.6%、5.1%及び 45.5%であった。

E2+NETA 含有貼付剤の経皮投与、同混合液及び NETA の皮下投与後の放射能の主排泄経路は、胆汁を介した糞中排泄であり、E2、NETA 及びそれらの代謝物は胆汁に排泄された後、腸肝循環を受けて消化管から再吸収されと考えられた。

(5) その他の薬物動態試験 (4.2.2.7-1)

卵巣摘出サル（対照群）、並びに本剤 9cm² 製剤（E2 0.62+NETA2.7mg/head）又はフェミエスト®（E2 1.083mg/head）を 39 週間反復投与した卵巣摘出サルの皮膚（本剤群及びフェミエスト®群）を採取し、[2,4-³H]E2 を皮膚に適用したとき、放射能の吸収率（透過率+皮膚における放射能の残存率）は平均 8.52%、11.39%、6.56%（対照群、本剤群、フェミエスト®群、以下同様）、透過率は平均 0.95%、0.83%、1.55%、透過係数の最大値は 1.55×10^{-5} cm/h、 1.18×10^{-5} cm/h、 3.48×10^{-5} cm/h であった。

<審査の概略>

機構は、本剤における E2 及び NETA 配合割合が各成分の薬物動態に影響を及ぼす可能性について、各成分の単独投与時の成績と比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。本剤の E2 及び NETA 配合割合が各成分の吸収、分布、代謝及び排泄に及ぼす影響の有無について、既存の報告及び実施したラットでの試験結果を中心に整理した。

吸収：皮膚内分布については、卵巣摘出ラットへの [¹⁴C]E2+NETA 又は E2+[¹⁴C]NETA 含有貼付剤を経皮投与したときの皮膚マイクロオートラジオグラムより、E2 及び NETA は表皮から真皮へ移行する経路及び皮脂腺から真皮へ移行する経路を介して血中に到達することが示唆された。ラットに [³H]E2 を経皮投与した際の真皮への移行経路として、角質層及び表皮を介する経路と毛嚢を介する経路が報告されており（Histochemistry; 95: 43-54, 1990）、NETA を配合した上述の結果と同様であった。一般に親油性の高い薬物は受動拡散により角質層から放出され、表皮から真皮、脈管系から体循環へ移行することから、NETA を単剤で経皮投与したときもこの経路で移行すると考える。よって、経皮投与時の E2 及び NETA の皮膚内分布に対して本剤の配合割合は影響を与えないと考える。また、皮膚から全身への移行性については、卵巣摘出ラットに E2+NETA 混合液、E2 又は NETA 単独懸濁液を単回皮下投与したとき、混合液では単独投与時と比べ血漿中 E2 濃度の C_{max} について減少傾向が認められ、血漿中 NETA 濃度の C_{max} には増加傾向がみられたが、両成分の AUC は混合液と単独投与時ではほぼ同様であった（4.2.2.2-3,4 及び 4.2.3.2-2,3）。よって E2 及び NETA の配合は、皮下投与後における各成分の血漿中濃度推移にほとんど影響を与えないと考える。

分布：雌性ラットに [¹⁴C]E2 溶液（E2 として 1000µg/kg）を単回皮下投与後 8 時間では小腸に高濃度に分布し、次いで大腸、腸間膜リンパ節、肝臓、膀胱の順に分布した（フェミエスト®申請資料）。卵巣摘出ラットに [¹⁴C]E2+NETA 混合液を単回皮下投与後の放射能の組織分布が上述した E2 単独投与時の分布と類似していた。妊娠ラットへの [¹⁴C]E2+NETA 混合液投与では顕著な胎児組織への放射能の移行が認められたものの残留は認められず、妊娠ラットに対するこのような影響は E2 のみを投与しても認められることから、単独投与時にも E2 又は代謝物は胎盤を通過すると考える。NETA については、卵巣摘出ラットへの E2+[¹⁴C]NETA 混合液及び [¹⁴C]NETA 懸濁液の単回皮下投与後の放射能の組織分布が同様であったこと、妊娠ラットへの E2+[¹⁴C]NETA 混合液及び [¹⁴C]NETA 懸濁液投与では胎児組織中の放射能は低かったことから、NETA 及び代謝物の胎盤通過性は低く E2 配合の影響をほとん

ど受けないと考える。以上より、本剤での E2/NETA 配合割合が E2 及び NETA 並びに代謝物の組織分布に及ぼす影響はほとんどないとする。

代謝：卵巣摘出ラットに ^{14}C]E2+NETA 含有貼付剤を経皮投与又は混合液を皮下投与後の尿中主代謝物は 2-ヒドロキシ E1 のグルクロン酸抱合体と示唆され、 ^{14}C]E2+NETA 混合液皮下投与後の胆汁には E2 は認められず、主代謝物は 2-ヒドロキシ E1 及び 2-メトキシ E1 のグルクロン酸抱合体であった。E2 は生体成分であり、ヒトでの代謝は、主として 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (17 β -HSD) により E1 へと可逆的に変換された後に酸化や抱合代謝を受けて尿又は胆汁中に排泄される (日本臨床; 37(6): 1186-92, 1979)。雌性ラットにおいても E2 は E1 へ速やかに代謝される (Endocrinology; 117: 1209-14, 1985)。本申請における検討より、NETA 併用時の E2 代謝物も大部分は E2 の主要な代謝経路である 17 β -HSD により生成したと考えられた。卵巣摘出ラットにおいて、E2+ ^{14}C]NETA 含有貼付剤を経皮投与後の尿中には、グルクロン酸抱合体とそれ以外の高極性化合物が検出された。また E2+ ^{14}C]NETA 混合液及び ^{14}C]NETA 懸濁液を皮下投与後の尿中には、NETA 及び NET は検出されず、高極性化合物が多く認められた。さらに E2+ ^{14}C]NETA 混合液及び ^{14}C]NETA 懸濁液を皮下投与時の胆汁中には NETA 及び NET は検出されず、グルクロン酸抱合体と考えられる代謝物が多く認められた。以上より、NETA 単独及び E2 配合時に生成する代謝物に大きな違いは見られなかったことから、本剤での E2/NETA 配合割合が E2 及び NETA の代謝に及ぼす影響はほとんどないとする。

排泄：卵巣摘出ラットに両成分の混合液又は ^{14}C]NETA 懸濁液の皮下投与、又は両成分含有製剤を経皮投与したとき、いずれの投与においても主排泄経路は胆汁を介する糞中であること、E2+ ^{14}C]NETA 混合液及び ^{14}C]NETA 懸濁液の皮下投与後の尿及び糞中排泄率が同程度であったこと、雌性ラットへの ^{14}C]E2 皮下投与時 (フェミエスト®申請資料) と ^{14}C]E2+NETA 混合液の皮下投与時の尿及び糞中排泄率がほぼ等しいことから、E2 及び NETA とそれらの代謝物の主排泄経路は糞中であり、本剤での E2/NETA 配合割合が E2 及び NETA の排泄に及ぼす影響はほとんどないとする。

以上より、本剤における E2/NETA 配合割合は、各成分の吸収、組織分布、代謝及び排泄にほとんど影響を及ぼさず、各成分を単独投与した時と類似した薬物動態を示すものとする。

機構は、以下のように考える。両成分の配合投与時と単独投与時の各成分の薬物動態の差異については、ラットを用いた試験成績より一部考察が可能なものの、経皮投与において直接検討した非臨床試験は実施されていない。また、ラットに皮下投与した時の各成分の薬物動態パラメータは、混合液と単独投与時で同様であるとは結論できないとする。さらに、ヒトにおいて、本剤と同じ E2 放出量である E2 単剤 (Menorest®50) 投与と比較して、本剤投与時の血清中 E2 濃度の AUC はやや低値を示したが C_{max} は両剤で同様であった結果 (Study 104)、及び NETA 含量の異なる製剤 (E2+NETA 配合貼付剤 A) 間で血清中 E2 濃度の C_{max} 及び AUC に有意な差を認めた (Study 126) 結果がそれぞれ得られていることを踏まえると、両成分の配合及びその割合が各成分の薬物動態に影響を及ぼす可能性は否定できないとする。しかしながら、E2 及び NETA に関する既存の報告並びに本申請における有効性及び安全性に関する検討結果を踏まえると、機構は、本剤の E2 及び NETA 配合割合が各成分の薬物動態に影響を及ぼす可能性について更なる検討を行わなくとも臨床的に大きな問題が生じる可能性は低いと判断した (「4. 臨床に関する資料 (i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要 (1) 生物薬剤学及び関連する分析法」の項参照)。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1~4.2.3.1-3)

単回投与試験は、雌雄ラット、雌雄ウサギ及び雌サルを用いて、それぞれの貼付面積が $29\text{cm}^2/\text{head}$ [E2 2.0+NETA8.8mg/head (以下、同様)]、 $87\text{cm}^2/\text{head}$ [6.0+26.4] 及び $108\text{cm}^2/\text{head}$ [7.44+32.4] の用量まで単回貼付が行われた。いずれの動物種においても死亡は認められず、ウサギでは投与の初期に体重減少が認められ、サルでは摂餌量の減少、総ビリルビンの増加及びグルコースの減少が認められたが、いずれも観察期間中には消失する可逆的な変化であった。

(2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2-1~4.2.3.2-5)

反復投与試験は、雌ラットに本剤を4週間反復貼付する試験、卵巣摘出ラットにE2+NETA混合液を4週間及び52週間反復皮下投与する試験、並びに卵巣摘出サルに本剤を4週間及び39週間反復貼付する試験が行われた。

雌ラットに本剤を4週間反復貼付する試験では、本剤 ($0.4\text{cm}^2/\text{head}$ [E2 0.028+NETA0.12mg/head (以下、同様)]、 $1.29\text{cm}^2/\text{head}$ [0.089+0.39]、 $3.25\text{cm}^2/\text{head}$ [0.224+0.98]) とNETAパッチ (NETAのみを含有し貼付面積及びNETA含量が本剤と同じ製剤) を3ないし4日間隔で貼り替えて4週間反復貼付する群に加えて、E2 1+NETA2mg/kg/日の混合液を4週間反復経口投与する群が設定された。本剤経皮投与群と経口投与群では、尿量の増加、赤血球数の減少、胸腺の重量低下を伴う萎縮、肝細胞肥大、乳腺小葉の過形成、子宮内膜過形成と扁平上皮化生及び膈上皮の肥厚等が認められ、更に本剤経皮投与群では、リンパ球数の減少、子宮重量の増加、下垂体前葉の過形成及び骨硬化等が認められた。これらの変化は主にE2の作用に起因したものと考えられた。NETAパッチ群では肝細胞肥大と胸腺小型化が軽度認められた。本剤経皮投与群では低用量群の $0.4\text{cm}^2/\text{head}$ 群で胸腺重量の減少並びに肝臓、乳腺、子宮、膈及び胸腺に軽微～軽度な病理組織学的変化が認められたため、無毒性量は求められなかった。

卵巣摘出ラットにE2+NETA混合液を4週間反復皮下投与する試験では、E2+NETA混合液 (低用量1.5+3.0、中用量15+30、高用量150+300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)、E2 (150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) 又はNETA (300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) のみの懸濁液が4週間反復皮下投与された。卵巣摘出対照群では体重及び摂餌量の増加、各種血液学的変化及び血液化学的変化並びに子宮、膈及び下垂体等における器官重量及び病理組織学的検査の変化が認められたが、E2+NETA混合液を皮下投与した群ではこれら卵巣摘出による影響の軽減作用が認められた。また、尿たん白の増加、赤血球数の減少、リンパ球数の減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) とアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の増加、総コレステロールとリン脂質の増加、下垂体前葉の過形成、子宮腺上皮の高円柱上皮化、乳腺の発達、大腿骨骨髓における造血の低下、腎臓における好塩基性尿細管の出現、肝細胞肥大、胸腺の萎縮等が認められた。これらの変化はE2のみを投与した群でも同様に認められたため、E2の作用に基づく変化であると考えられた。E2/NETA混合液の高用量群では、性周期に伴って認められる変化と同様の、膈の異常角化像と粘膜固有層における好酸球の増加が認められた。E2/NETA混合液の中用量群と高用量群では、生理的反応の域を超える乳腺の発達、下垂体前葉のび慢性過形成及び子宮腺での高円柱上皮の出現がみられたため、無毒性量は低用量のE2 1.5+NETA3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断された。

卵巣摘出ラットにE2/NETA混合液を52週間反復皮下投与する試験では、E2+NETA混合液 (低用量0.6+1.2、中用量3.0+6.0及び15+30、高用量75+150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)、E2 (15、75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) 又はNETA (150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) のみの懸濁液が52週間反復皮下投与された。卵巣摘出対照群では、E2+NETA混合液を4週間反復

皮下投与する試験と同様な変化が認められたが、E2+NETA混合液を皮下投与した群ではこれら卵巣摘出による影響が投与量依存的に軽減した。E2+NETA混合液の中用量2群と高用量群では乳腺、下垂体及び子宮等において過剰なホルモン作用が認められた。また、E2+NETA混合液を投与した群では、尿量と尿中電解質排泄量の増加、赤血球数とヘマトクリットの減少、プロトロンビン時間 (PT) の短縮、無機リン、尿素窒素 (BUN) 及びクロールの増加等が認められた。さらに、高用量群では下垂体前葉の腺腫又は癌及び肺への転移を伴った乳腺腺癌による死亡が多発し、生存例でも投与量依存的に下垂体の重量増加と結節又は腫瘤並びに前葉の血管拡張と巣状過形成、乳腺腺癌、腎臓の重量増加と近位尿管上皮への褐色色素沈着、副腎髄質細胞の巣状過形成、後肢の胼胝及び潰瘍、肺胞内泡沫細胞集積等が認められた。これらの変化は、E2のみを投与した群でも同様に認められたため、E2の作用に基づく変化であると考えられ、腫瘍を除く変化については5週間の休薬期間終了後に回復性が認められたことから、いずれも可逆的な変化と考えられた。一方、NETA投与に起因した毒性所見は認められず、E2とNETAの併用投与による新たな毒性所見も認められなかった。また、中用量2群のE2 15+NETA30 μ g/kg/日では、同用量のE2単独群に比較して多くの例で下垂体の血管拡張が認められた。無毒性量は、下垂体前葉の腺腫又は癌及び乳腺腺癌による死亡や貧血等がみられない低用量のE2 0.6+NETA1.2 μ g/kg/日と判断された。

卵巣摘出サルに本剤を4週間反復貼付する試験では、本剤（低用量0.56cm²/head [E2 0.039+NETA0.169mg/head（以下、同様）]、中用量1.13cm²/head [0.078+0.338] 及び2.25cm²/head [0.155+0.675]、高用量9cm²/head [0.62+2.7]）及びフェミエスト®（1.81cm²/head [E2 : 0.541mg/head]、3.63cm²/head [E2 : 1.083mg/head]）が3ないし4日間隔で貼り替えて4週間反復貼付された。卵巣摘出対照群では、血液化学的变化並びに子宮の器官重量及び病理組織学的検査の変化が認められたが、本剤群ではこれら卵巣摘出による影響が投与量依存的に軽減した。この作用は、フェミエスト®群でも同様に認められたため、E2の作用に基づく変化であると考えられた。子宮の形態計測の結果では、本剤群とフェミエスト®群で子宮内膜厚*、子宮壁厚*及び子宮内膜/子宮壁比の低下といった卵巣摘出による影響が投与量依存的に軽減した。しかし、本剤群での子宮の組織像は全く異なるものであり、フェミエスト®群の子宮では卵胞期（増殖期）に類似した組織像が認められたのに対し、本剤群の子宮では月経期又は黄体期（分泌期）に類似した組織像が認められた。これらのことから、本剤を4週間反復貼付した卵巣摘出サルでは、E2の作用に加えて期待されるNETAの併用効果が認められた。NETAの併用投与によって新たな毒性は認められず、E2の作用が増強されることもなかった。無毒性量は、総コレステロール及びリン脂質の減少が生理的な変動の範囲に留まる中用量の2.25cm²/headと判断された。

卵巣摘出サルに本剤を39週間反復貼付する試験では、本剤（低用量0.56cm²/head [E2 0.039+NETA0.169mg/head（以下、同様）]、中用量1.13cm²/head [0.078+0.338] 及び2.25cm²/head [0.155+0.675]、高用量9cm²/head [0.62+2.7]）及びフェミエスト®（1.81cm²/head [E2 : 0.541mg/head]、3.63cm²/head [E2 : 1.083mg/head]）が3ないし4日間隔で貼り替えて39週間反復貼付された。卵巣摘出対照群では、血液化学的变化並びに子宮及び膣等の病理組織学的検査での変化（子宮の萎縮、乳腺小葉の萎縮及び下垂体における前葉の酸好性細胞減少）が認められたが、本剤群ではこれら卵巣摘出による影響がほぼ投与量依存的に軽減した。これらの変化は、フェミエスト®群でも同様に認められたため、E2の作用に基づく変化であると考えられた。子宮の形態計測の結果では、本剤群とフェミエスト®群で卵巣摘出による影響が投与量依存的に軽減したが、本剤2.25及び9cm²/head群の子宮では、フェミエスト®群とは異なり、間質細胞が増生した妊娠期の子宮に類似する組織像が認められた。したがって、本剤を39週間反復貼付した卵巣摘出サルでは、E2の作用に加えて期待されるNETAの併用効果が認め

られたものの、NETAの併用投与によって新たな毒性はみられず、E2の各種変化が増強されることもなかった。また、いずれの変化も4週間の休薬期間終了後には回復性が認められたことから可逆的な変化であった。無毒性量は、コレステロールの減少が生理的な変動の範囲に留まる中用量の2.25cm²/headと判断された。

(3) 生殖発生毒性試験 (4.2.3.5.1～4.2.3.5.2)

生殖発生毒性試験は、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験とラット及びウサギの胚・胎児発生への影響に関する試験が行われた。

雌ラットにE2+NETA混合液（低用量0.2+0.4、中用量1+2、高用量5+10μg/kg/日）及びE2（5μg/kg/日）又はNETA（10μg/kg/日）のみの懸濁液を交配開始前2週間及び交尾確認前日まで皮下投与し、妊娠13日に帝王切開して検査した結果、高用量及びE2群で母動物の体重に減少が認められ、母動物における無毒性量は中用量のE2 1+NETA2μg/kg/日と判断された。雌生殖能に及ぼす影響については、中用量及び高用量並びにE2単独群で性周期の延長、発情回数の減少、及び受胎率の減少傾向、高用量及びE2単独群で黄体数の減少傾向並びに交尾所要日数の短縮あるいは短縮傾向が認められ、無毒性量は低用量のE2 0.2+NETA0.4μg/kg/日と判断された。初期胚の発生に及ぼす影響については、被験物質投与の影響は認められず、無毒性量は高用量のE2 5+NETA10μg/kg/日と判断された。これらの影響は、E2のみを投与した群でも同様に認められ、NETAのみを投与した群ではみられなかったため、いずれもE2の作用に基づく影響であると考えられた。また、反復皮下投与後に7週間休薬した動物を交配させた結果、交配前投与で認められた上記の変化はみられず、速やかな回復性を示した。

交配させた雌ラットにE2+NETA混合液（低用量0.2+0.4、中用量1+2、高用量5+10μg/kg/日）及びE2（5μg/kg/日）又はNETA（10μg/kg/日）のみの懸濁液を妊娠0～6日に皮下投与し、妊娠13日に帝王切開して検査した結果、母動物では高用量及びE2単独群で体重及び摂餌量の減少、中用量、高用量及びE2単独群で不妊が認められ、母動物における無毒性量は低用量のE2 0.2+NETA0.4μg/kg/日と判断された。初期胚の発生に及ぼす影響については、中用量及び高用量群で黄体数と着床数の減少、未着床率の増加、死亡胚率の増加及び生存胚数の減少が認められ、無毒性量は低用量群のE2 0.2+NETA0.4μg/kg/日と判断された。これらの影響は、E2のみを投与した群でも同様に認められ、NETAのみを投与した群ではみられなかったため、いずれもE2の作用に基づく影響であると考えられた。

交配させた雌ラットにE2+NETA混合液（低用量12.5+25、中用量25+50、高用量50+100μg/kg/日）及びE2（50μg/kg/日）又はNETA（100μg/kg/日）のみの懸濁液を妊娠6～17日に皮下投与し、妊娠20日に帝王切開して胚・胎児の発生に及ぼす影響を検討した結果、中用量、高用量及びE2単独群で腔からの出血、体重の増加抑制、摂餌量の減少、全胚吸収、高用量及びE2単独群で総胎児死亡率の増加、生存胎児数の減少、着床数の減少及び未着床率の増加が認められ、母動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響に関する無毒性量はいずれも低用量のE2 12.5+NETA25μg/kg/日と判断された。これらの影響は、E2のみを投与した群でも同様に認められ、NETAのみを投与した群ではみられなかったため、いずれもE2の作用に基づく影響であると考えられた。催奇形作用はいずれの群においても認められなかった。

交配させたウサギに本剤（低用量0.04cm²/head [E2 0.00276+NETA0.012mg/head（以下、同様）]、中用量0.09cm²/head [0.0062+0.027]、高用量0.18cm²/head [0.0124+0.054]）を3日に1回の頻度で貼り替えて妊娠6～18日に反復貼付し、妊娠29日に帝王切開して胚・胎児の発生に及ぼす影響を検討した結果、中用量及び高用量群で腔から出血、高用量群で体重及び摂餌量の減少、中用量及び高用量群で全胚吸収と総胎児死亡率及び早期吸収胚率の増加、生存胎児数の減少、未着床率の増加あるいは増加傾

向が認められ、母動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響に関する無毒性量はいずれも低用量の $0.04\text{cm}^2/\text{head}$ と判断された。これらの影響は、いずれも E2 の作用に基づく影響と推察された。なお、催奇形作用はいずれの群においても認められなかった。

(4) 局所刺激性試験 (4.2.3.6-1～4.2.3.6-3)

ウサギを用いた背部皮膚一次刺激性試験、背部皮膚累積刺激性試験及び耳介皮膚累積刺激試験が行われた。なお、背部皮膚を貼付部位とした試験では、本剤 $9\text{cm}^2/\text{head}$ [E2 $0.62+\text{NETA}2.7\text{mg}/\text{head}$] を、耳介皮膚を貼付部位とした試験では、本剤 $7.2\text{cm}^2/\text{head}$ [E2 $0.115+\text{NETA}1.825\text{mg}/\text{head}$] が使用された。

背部皮膚一次刺激性試験では、本剤を24時間貼付した健常皮膚及び損傷皮膚にごく軽度の紅斑が認められ、背部皮膚累積刺激性試験では、3～4日間隔で貼り替えて本剤を同一部位に4週間反復貼付した結果、初回貼付の72時間後に健常皮膚と損傷皮膚共にごく軽度の紅斑が認められたが、貼付開始7日以降の皮膚反応は増強し、10日以降には浮腫、14日以降には痂皮形成が認められた。耳介皮膚累積刺激性試験において貼付部位を3～4日間隔で貼り替えて4週間反復貼付した結果では、貼付剤除去の3～4時間後に中等度の紅斑が認められたものの、全例で浮腫は認められなかった。その皮膚刺激の程度はプラセボパッチ群と同程度であると判断され、製剤除去後3～4日で回復する可逆的な変化であった。

(5) その他の毒性試験 (4.2.3.7.1、4.2.3.7.6、4.2.3.7.7)

モルモットを用いた皮膚感作性試験及び皮膚光感作性試験が実施され、陽性反応は認められなかった。ウサギを用いた皮膚光毒性試験が行われ、光毒性は認められなかった。

また、ラット、細菌及びラット骨髄細胞を用いて不純物の毒性試験が実施された。不純物の毒性試験では、冷蔵保存した非劣化製剤（本剤）と 30°C で5ヵ月間保存した劣化製剤及び 40°C で4.5ヵ月間保存した劣化製剤の毒性を、ラットを用いた4週間反復経皮投与毒性試験、細菌を用いた復帰突然変異試験、並びにラット骨髄細胞を用いた小核試験を実施して比較した。その結果、劣化製剤の毒性は、非劣化製剤の毒性と同等又はそれ以下であった。したがって、劣化製剤中に含まれる不純物によって新たな毒性が認められることはなく、非劣化製剤の毒性を上回る毒性が認められることはないと考えられた。

<審査の概略>

機構は、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験 (2.6.7.12、2.6.7.13) では E2 皮下投与による催奇形性はみられていないが、E2 投与による催奇形性について報告があることから、本剤の臨床使用により催奇形性が発現する可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。E2 $50+\text{NETA}100\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び E2 の $50\mu\text{g}/\text{kg}$ を妊娠 6～17 日に皮下投与したラットでは、胎児の奇形は認められていない。しかし、文献では、E2 の 2.5 及び $25\text{mg}/\text{kg}$ を妊娠 19 日に皮下投与したラットで、出生児に陰茎裂、尿道下裂、輸卵管の旋回異常等の尿生殖器系の異常が認められると報告 (Teratology; 29(2):297-304, 1984) されており、また、E2 の 250 及び $1250\mu\text{g}/\text{rat}$ を妊娠 16～20 日に皮下投与したラットでは、出生児に前立腺や精囊の発育不全、尿道下裂、生殖能の低下等が認められると報告 (J Reprod Fertil; 59(1):43-9, 1980) されている。したがって、器官形成期の早い段階では胚致死作用が強く認められるために奇形が発現する用量を投与できないが、妊娠 11 日以降は比較的高い用量の投与が可能となり、E2 を大量投与した場合には生殖器を中心とした奇形が認められると考えられる。ただし、文献において催奇形性が認められた用量は、臨床用量 (設計放出量 $50\mu\text{g}/$

日)の1000倍以上高い用量(ラットとヒトの体重を250g及び50kgとして概算)であり、50µg/rat(臨床用量の200倍に相当)の用量では催奇形性が認められないと報告(J Reprod Fertil; 59(1):43-9, 1980)されている。したがって、本剤の臨床使用において催奇形性が問題になる可能性は少ないと考える。

機構は、E2と催奇形性の関係は否定できないものとするが、添付文書において他のエストロゲン製剤と同様妊産婦に対する投与は禁忌と設定されており、適切に対応されているものと考えた。

その他、機構は、毒性の観点から本剤の安全性に関わる特段の問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

(1) 生物薬剤学及び関連する分析法

本剤は経皮投与を目的として開発され、処方及び薬剤放出量は表2のとおりである。E2用量は、欧米で販売されているE2単剤(販売名: Menorest[®]50、Vivelle[®])と同じ放出量(50µg/日)を、NETA用量は欧州で販売されているE2及びNETA含有製剤(E2+NETA配合貼付剤A)と同じ放出量(250µg/日)を中心として、140、250及び400µg/日が設定された。

表2 製剤処方及び薬物放出量

製剤名	薬物放出面積 (cm ²)	含有量 (mg/枚)		薬物放出量 (µg/枚/日)	
		E2	NETA	E2	NETA
9cm ² 製剤	9.0	0.62	2.70	50	140
16cm ² 製剤	16.0	0.51	4.80	50	250
26cm ² 製剤	26.0	0.57	7.80	50	400

ヒト血清及び尿中E2、エストロン(E1)及びノルエチステロン(NET)の測定にはラジオイムノアッセイ(RIA)法が用いられ、定量限界は、血清中E2、E1及びNETで6.06、8.36及び17.4pg/mL、尿中E2、E1及びNETで0.1ng/mLであった。

1) 貼付部位別のバイオアベイラビリティ(5.3.1.2-1、Study 122、参考資料)

外国人閉経後健康女性18例を対象に、腹部と臀部に貼付した時のバイオアベイラビリティ(BA)を評価する目的で、非盲検2部位2期クロスオーバー試験が実施された。本剤16cm²製剤を腹部又は臀部に4日間貼付したときの薬物動態パラメータは表3のとおりである。

表3 Study 122における薬物動態パラメータ

	パラメータ	腹部	臀部	腹部/臀部比
血清中E2濃度	AUC ₀₋₁₃₂ (pg·h/mL)	5720.3 (34.2)	4612.2 (30.5)	1.24
	Cmax (pg/mL)	81.0 (38.7)	65.6 (33.6)	1.23
	Tmax (h)	48.7 (44.3)	50.0 (37.0)	
血清中E1濃度	AUC ₀₋₁₃₂ (pg·h/mL)	8050.2 (34.5)	7954.6 (32.9)	1.01
	Cmax (pg/mL)	91.3 (34.5)	89.2 (34.6)	1.02
	Tmax (h)	63.8 (39.5)	62.4 (42.2)	
血清中NET濃度	AUC ₀₋₁₃₂ (pg·h/mL)	78294 (45.2)	60916 (29.9)	1.28
	Cmax (pg/mL)	927.0 (41.6)	774.3 (31.7)	1.19
	Tmax (h)	54 (21.9)	52.9 (42.9)	

平均値 (%CV)

腹部貼付時の血清中 E2 及び NET 濃度の Cmax 及び AUC は、臀部貼付時より大きかったが、血清中 E1 については両投与部位で同様であった。

2) 本剤及び E2 含有製剤のバイオアベイラビリティ (5.3.1.2-2、Study 104、参考資料)

外国人閉経後健康女性 40 例を対象に、E2 単剤を対照に本剤の BA を評価する目的で、非盲検 4 剤 4 期クロスオーバー試験が実施された。本剤 3 製剤 (9、16、26cm² 製剤) 及び対照製剤 (販売名：Menorest[®]50) のいずれかを 3.5 日間毎に 3 回貼り替え、計 10.5 日間貼付した後、10 日間の休薬期間を設け、同様に他の試験製剤を貼付した時の定常状態 (投与後 168～252 時間後) における薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4 Study 104 における薬物動態パラメータ

	パラメータ	本剤			E2 単独貼付時 (Menorest [®] 50)
		9cm ² 製剤貼付時	16cm ² 製剤貼付時	26cm ² 製剤貼付時	
血清中 E2 濃度	AUC _{SS(168-252)} (pg·h/mL)	3792.1 (46.0) [38]	4224.1 (41.7) [39]	5179.5 (40.5) [39]	4301.5 (37.8) [40]
	Cmax (pg/mL)	71.1 (45.6) [39]	70.6 (42.5) [40]	89.9 (51.0) [40]	71.4 (46.4) [40]
	Cave (pg/mL)	45.1 (46.0) [38]	50.3 (41.7) [39]	61.7 (40.5) [39]	51.2 (37.8) [40]
	Menorest [®] 50 に対する 相対 Bioavailability (%)	88.2	98.2	120.4	
血清中 E1 濃度	AUC _{SS(168-252)} (pg·h/mL)	4491.5 (34.9) [38]	5050.1 (30.0) [37]	5218.1 (35.0) [40]	4729.5 (33.9) [40]
	Cmax (pg/mL)	71.9 (31.7) [39]	78.4 (28.7) [38]	82.1 (39.3) [40]	71.8 (29.2) [40]
	Cave (pg/mL)	53.5 (34.9) [38]	60.1 (30.0) [37]	62.1 (35.0) [40]	56.3 (33.9) [40]
血清中 NET 濃度	AUC _{SS(168-252)} (pg·h/mL)	41057 (50.1) [36]	70541 (49.3) [36]	117240 (44.9) [38]	
	Cmax (pg/mL)	617.2 (55.2) [36]	1059.9 (51.2) [37]	1742.5 (48.0) [39]	
	Cave (pg/mL)	488.8 (50.1) [36]	839.8 (49.3) [36]	1395.7 (44.9) [38]	

平均値 (%CV) [例数]、Cave：平均血清中濃度

3) 本剤及び他の E2/NETA 含有製剤のバイオアベイラビリティ (5.3.1.2-3、Study 126、参考資料)

外国人閉経後健康女性 18 例を対象に、E2/NETA 含有製剤 (E2+NETA配合-貼付剤A) を対照に本剤の BA を評価する目的で、非盲検、3 剤 3 期クロスオーバー試験が実施された。本剤 2 製剤 (9、16cm² 製剤) 及び対照製剤を 4 日間貼付したときの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 Study 126 における薬物動態パラメータ

	パラメータ	本剤		E2+NETA配合-貼付剤A 貼付時
		9cm ² 製剤貼付時	16cm ² 製剤貼付時	
血清中 E2 濃度	AUC ₀₋₁₃₂ (pg·h/mL)	3292.4 (45.5) [17]	5108.2 (33.8) [18]	4082.4 (20.4) [18]
	Cmax (pg/mL)	62.0 (43.7) [18]	74.7 (30.7) [18]	62.6 (29.6) [18]
	Tmax (h)	26.7 (24.7) [18]	52 (55.8) [18]	75.7 (25.1) [18]
血清中 E1 濃度	AUC ₀₋₁₃₂ (pg·h/mL)	6221.6 (32.3) [17]	6951 (28.1) [17]	6427.5 (32.7) [17]
	Cmax (pg/mL)	73.0 (19.3) [18]	79.6 (26.9) [18]	70.9 (31.5) [18]
	Tmax (h)	35 (71.6) [18]	55.3 (64.0) [18]	80.7 (40.4) [18]
血清中 NET 濃度	AUC ₀₋₁₃₂ (pg·h/mL)	36657 (62.2) [17]	64742 (67.5) [17]	62887 (45.5) [18]
	Cmax (pg/mL)	431.5 (56.8) [18]	872.9 (62.0) [18]	1041.5 (42.7) [18]
	Tmax (h)	67.1 (43.4) [18]	55.0 (49.7) [18]	89.4 (5.3) [18]

平均値 (%CV) [例数]

本剤 9cm² 製剤と 16cm² 製剤間では、血清中 E2 濃度の Cmax 及び AUC に有意な差が認められ

($p=0.0001$ 及び 0.0140 、分散分析)、 9cm^2 製剤で低値を示した。血清中 NET 濃度の AUC は、 16cm^2 製剤と対照製剤間で同様であったが、血清濃度推移は、本剤では速やかに上昇した後に一定の濃度で推移したのに対して、対照製剤では投与後 96 時間の製剤除去時まで上昇を続けた。

(2) 臨床薬理

1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (5.3.2.3-1、5.3.2.1-1、5.3.2.2-1、Study P041157、同 05-022、同 P041406)

ヒト (女性)、卵巣摘出した雌性ラット並びに卵巣摘出した雌性サルの血漿、肝 S9 及び皮膚ホモジネートに NETA を添加した反応液中の NETA 代謝プロファイルが検討された。単位血漿又は単位たん白あたりの NET 生成活性は、ラット血漿で $2.71\text{pg/min}/\mu\text{L}$ 血漿、ラット肝 S9 で $0.167\mu\text{g/min/mg}$ たん白、ラット皮膚ホモジネートで 1.06ng/min/mg たん白であった。また、サル血漿で $6.66\text{pg/min}/\mu\text{L}$ 血漿、サル肝 S9 で $9.31\mu\text{g/min/mg}$ たん白、サル皮膚ホモジネートで 0.203ng/min/mg たん白であった。一方、ヒト血漿では検出限界以下、ヒト肝 S9 で $0.304\mu\text{g/min/mg}$ たん白、ヒト皮膚ホモジネートで 0.0748ng/min/mg たん白であったことから、ヒトにおける主な代謝部位は肝臓であると考えられた。

ヒト血漿、血清アルブミン及び性ホルモングロブリン溶液中での E2 ($0.04\sim 4\text{ng/mL}$) の蛋白結合率は $98.4\sim 98.6\%$ 、 $97.5\sim 97.9\%$ 及び $21.4\sim 23.1\%$ 、NET ($0.2\sim 20\text{ng/mL}$) の蛋白結合率は $94.4\sim 95.2\%$ 、 $90.4\sim 90.8\%$ 及び $7.2\sim 10.8\%$ であり、試験濃度範囲で一定であった。ヒト血液に E2 又は NET を $0.04\sim 4\text{ng/mL}$ 又は $0.2\sim 20\text{ng/mL}$ となるよう添加したときの血球移行率は、 $6.6\sim 8.3\%$ 又は 2.8% 以下であり、試験濃度範囲で一定であった。

ヒト肝ミクロゾーム中の主な CYP 分子種について、各分子種の酵素活性に対する NET の阻害作用が検討された。エトキシレゾルフィン O-脱エチル化活性 (CYP1A2)、クマリン 7-水酸化活性 (CYP2A6)、トルブタミド水酸化活性 (CYP2C9)、S-メフェニトイン 4'-水酸化活性 (CYP2C19)、ブフラロール 1'-水酸化活性 (CYP2D6)、クロルゾキサゾン 6-水酸化活性 (CYP2E1)、テストステロン 6β -水酸化活性 (CYP3A4) 及びミダゾラム 1'-水酸化活性 (CYP3A4) のいずれにおいても、NET 濃度 2、20 及び 200nmol/L 添加時では、NET 非添加時と比較して $89.9\sim 108.1\%$ の酵素活性が認められた。よって、NET は 200nmol/L 以下において、検討したいずれの分子種に対しても阻害活性を有しないことが示された。

2) 閉経後健康女性を対象とした試験

①単回投与試験 (5.3.3.1-1、Study 108、評価資料)

単回投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で非盲検試験が実施された。日本人閉経後又は両側卵巣摘出後の健康女性 8 例を対象に、用量漸増法により、本剤 9cm^2 製剤 1 枚、 16cm^2 製剤 1 枚、 26cm^2 製剤 1 枚及び 16cm^2 製剤 2 枚を同一被験者に休薬期間を置いて、下腹部に各 4 日間連続貼付したときの薬物動態パラメータを表 6 に示した。

表 6 Study 108 における薬物動態パラメータ

	パラメータ	本剤			
		9cm ² 製剤貼付時	16cm ² 製剤貼付時	26cm ² 製剤貼付時	16cm ² 製剤 2 枚貼付時
血清中 E2 濃度	AUC ₀₋₁₃₂ (pg·h/mL)	4973.8 (39.6)	6347.2 (13.5)	7491.3 (32.2)	12088 (21.5)
	Cmax (pg/mL)	77.5 (27.4)	92.6 (16.9)	102.2 (26.1)	168.8 (22.5)
	Tmax (h)	23.5 (50.2)	25.5 (16.6)	42 (64.8)	30 (42.8)
血清中 E1 濃度	AUC ₀₋₁₃₂ (pg·h/mL)	6705.2 (25.2)	7212.1 (18.8)	8599.2 (28.1)	11564 (32.3)
	Cmax (pg/mL)	76.2 (23.3)	78.9 (22.8)	98.4 (31.3)	130.8 (34.9)
	Tmax (h)	48.0 (62.7)	58.5 (45.8)	43.5 (60.7)	42.0 (64.8)
血清中 NET 濃度	AUC _{0-∞} (pg·h/mL)	53325 (44.3)	103672 (50.9)	131543 (30.7)	125761 (37.5)
	AUC ₀₋₁₃₂ (pg·h/mL)	52265 (44.3)	102189 (50.7)	130226 (30.6)	121700 (36.2)
	Cmax (pg/mL)	651.5 (39.0)	1221.3 (49.0)	1542.1 (31.0)	1525.8 (35.6)
	Tmax (h)	58.5 (45.8)	49.5 (30.2)	39 (35.8)	28.5 (54.8)

平均値 (%CV)

血清中E2濃度は、貼付後4～8時間には上昇し約23.5～42時間でCmaxに達した後、96時間（貼付終了時）まではほぼ一定に維持され、製剤除去後24時間までに速やかに減少して貼付前値に戻った。血清中E1濃度は、約42～58.5時間でCmaxに達した後、96時間まではほぼ一定に維持された。血清中NET濃度は、貼付後4～8時間には上昇し約28.5～58.5時間でCmaxに達した後、96時間（貼付終了時）まではほぼ一定に維持され、製剤除去後は徐々に減少した。9cm²、16cm²及び26cm²製剤の間でNETA用量に対応してAUC₀₋₁₃₂の上昇が認められた。

製剤貼付時の各測定時点における尿中 E2、E1 及び NET 排泄量は、いずれも貼付前値と比べ有意に増加した（Wilcoxon 符号付順位検定：各々p<0.05）。尿中 NET 排泄量は NETA 用量に対応して増加した。

②反復投与試験（5.3.3.1-2、Study 109、評価資料）

反復投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で非盲検試験が実施された。日本人閉経後又は両側卵巣摘出後の健康女性 48 例を対象に、本剤 9cm² 製剤 1 枚、16cm² 製剤 1 枚、26cm² 製剤 1 枚及び 16cm² 製剤 2 枚を下腹部に 3～4 日ごとに 14 日間反復投与（計 4 回）したときの薬物動態パラメータを表 7 に示した。

表 7 Study 109 における 1 回目及び 4 回目貼付時の薬物動態パラメータ

	貼付 時期	パラメータ	本剤			
			9cm ² 製剤群	16cm ² 製剤群	26cm ² 製剤群	16cm ² 製剤 2 枚群
血清中 E2 濃度	1 回目	AUC ₀₋₇₂ (pg·h/mL)	4925.5 ^{a)} (73.9) [12]	4426.5 (30.5) [12]	4814.6 (32.5) [12]	12235.2 ^{a)} (47.9) [12]
		Cmax (pg/mL)	127.2 (105.0) [12]	80.6 (28.2) [12]	98.5 (44.6) [12]	252.9 (49.8) [12]
		Tmax (h)	22.7 (62.2) [12]	25.0 (72.2) [12]	17.7 (38.0) [12]	20.3 (54.7) [12]
	4 回目	AUC ₂₄₀₋₃₃₆ (pg·h/mL)	4547.3 ^{b)} (119.5) [12]	5225.5 (37.1) [12]	6554.2 (31.2) [12]	15175.2 ^{b)} (30.4) [12]
		Cmax (pg/mL)	94.0 (91.7) [12]	86.3 (29.9) [12]	102.6 (38.1) [12]	246.7 (33.4) [12]
		Tmax (h)	254.3 (2.4) [12]	257.3 (4.4) [12]	255.0 (2.7) [12]	264.3 (7.1) [12]

血清中 E1 濃度	1 回目	AUC ₀₋₇₂ (pg·h/mL)	5371.8 (51.1) [12]	5733.2 (27.6) [12]	4675.2 (35.5) [12]	8672.0 (48.8) [10]
		Cmax (pg/mL)	91.1 (54.4) [12]	102.1 (29.4) [12]	82.7 (30.7) [12]	163.1 (51.6) [10]
		Tmax (h)	41.0 (40.4) [12]	56.0 (33.4) [12]	38.0 (42.2) [12]	50.4 (35.1) [10]
	4 回目	AUC ₂₄₀₋₃₃₆ (pg·h/mL)	7234.5 (86.6) [12]	7576.7 (29.6) [12]	6259.6 (37.8) [12]	11847.9 (26.8) [8]
		Cmax (pg/mL)	98.8 (97.2) [12]	96.1 (29.3) [12]	82.3 (31.7) [12]	168.0 (23.5) [8]
		Tmax (h)	266.0 (2.6) [12]	280.0 (8.4) [12]	278.0 (7.8) [12]	267.0 (3.2) [8]
血清中 NET 濃度	1 回目	AUC ₀₋₇₂ (pg·h/mL)	44846.5 (99.6) [12]	48940.3 (42.8) [12]	182687.6 (70.6) [12]	154189.6 (48.4) [12]
		Cmax (pg/mL)	805.7 (94.4) [12]	855.9 (42.5) [12]	3463.3 (66.5) (12)	3136.7 (44.5) [12]
		Tmax (h)	35.0 (49.5) [12]	33.7 (55.8) [12]	30.0 (36.2) [12]	26.0 (43.3) [12]
	4 回目	AUC ₂₄₀₋₃₃₆ (pg·h/mL)	57424.0 (73.8) [12]	82866.7 (42.7) [12]	199266.8 (51.5) [12]	188962.0 (44.2) [6]
		Cmax (pg/mL)	773.1 (74.4) [12]	1144.0 (38.9) [12]	3006.7 (56.3) [12]	2656.7 (52.1) [6]
		Tmax (h)	276.0 (6.7) [12]	256.7 (3.2) [12]	258.3 (3.4) [12]	257.3 (2.9) [6]

平均値 (%CV) [例数]

^{a)}貼付後 72 時間が欠測値*であったため、48 時間までの AUC (AUC₀₋₄₈) を用いた 1 症例を含む。

^{b)}貼付後 336 時間が欠測値*であったため、240～312 時間までの AUC (AUC₂₄₀₋₃₁₂) を用いた 1 症例を含む。

*血清量不足のため assay 又は reassay が不能なもの

血清中E2濃度は、1回目貼付後4～8時間には上昇し約24時間までにCmaxに達した。24時間以降は、最終の製剤除去時まで9cm²製剤の168時間後を除き全測定時点で貼付直前と比較し有意に高い血清中濃度が認められ (Wilcoxon符号付順位検定：各々p<0.05)、2倍量のE2を投与している16cm²製剤2枚では、投与量に対応した明確な血清中濃度の上昇が認められた。血清中E2濃度は、9cm²、16cm²及び26cm²製剤において、ほぼ同様な血清中濃度推移を示し、1回目貼付後のAUC₀₋₇₂及びCmaxはほぼ類似した値であった。血清中E2濃度について、4回目貼付後のCmaxは3製剤間で同様な値であったが、AUC₂₄₀₋₃₃₆は、16cm²製剤と比較して9cm²製剤でやや低く、26cm²製剤でやや高い値であった。血清中E1濃度は、1回目貼付後24時間徐々に上昇し、いずれの投与群でもほぼ48時間までにCmaxに到達した。9cm²、16cm²及び26cm²製剤において、1回目及び4回目貼付後のAUC及びCmaxはほぼ類似した値であった。血清中NET濃度は、いずれの投与群でも1回目貼付後4時間まで速やかに上昇して48時間までにCmaxに到達し、48時間以降は全測定時点で貼付直前と比較し有意に高い血清中濃度が認められた (Wilcoxon符号付順位検定：各々p<0.05)。また、4回目貼付時においては、NETA用量に対応したAUC₂₄₀₋₃₃₆及びCmaxの上昇が認められた。製剤貼付時の各測定時点における尿中E2、E1及びNET排泄量は、いずれも貼付前値と比較して有意に増加した (Wilcoxon符号付順位検定：各々p<0.05)。

3) 更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象とした試験

①第Ⅱ相臨床試験 (5.3.5.1-1、Study 203、評価資料)

日本人更年期障害又は卵巣欠落症患者を本剤 9cm² 製剤、16cm² 製剤及び 26cm² 製剤又はプラセボのいずれかに無作為に割り付け、3 又は 4 日ごとに下腹部に貼付し 16 週間投与するプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

有効性の Per Protocol Set (PPS) 246 例 (9cm² 製剤 65 例、16cm² 製剤 61 例、26cm² 製剤 54 例、プラセボ 66 例) が薬物動態の評価対象とされた。血清中 E2 及び E1 濃度は本剤 3 製剤ともほぼ同程度の上昇が認められ、血清中 NET 濃度は、各製剤の NETA 用量に対応した上昇が認められた。投与前、投与後 8 及び 16 週時又は中止時の血清中 E2、E1 及び NET 濃度を表 8 に示した。

表 8 Study 203 における血清中 E2、E1 及び NET 濃度 (有効性の PPS)

	測定時期	プラセボ群	本剤		
			9cm ² 製剤群	16cm ² 製剤群	26cm ² 製剤群
血清中 E2 濃度 (pg/mL)	投与前	28.00±67.47 [63]	11.55±11.87 [61]	22.21±38.88 [60]	27.63±56.86 [53]
	投与後 8 週時	16.90±32.83 [46]	71.73±66.40 [46]	78.76±52.27 [39]	66.72±42.72 [36]
	投与後 16 週時 又は中止時	12.20±13.68 [39]	41.91±45.14 [35]	71.62±49.05 [31]	67.39±52.24 [29]
血清中 E1 濃度 (pg/mL)	投与前	46.29±43.73 [63]	42.26±21.48 [61]	42.93±28.27 [60]	48.07±38.58 [53]
	投与後 8 週時	32.25±18.78 [47]	65.91±37.57 [47]	72.71±52.14 [44]	63.06±29.16 [38]
	投与後 16 週時 又は中止時	34.53±22.88 [42]	56.44±27.63 [35]	66.37±27.81 [34]	66.66±30.26 [29]
血清中 NET 濃度 (pg/mL)	投与前				
	投与後 8 週時		463.49±321.38 [42]	912.89±585.28 [42]	1185.13±916.80 [34]
	投与後 16 週時 又は中止時		400.15±293.50 [35]	877.46±601.64 [34]	985.10±601.93 [31]

平均値±標準偏差 [例数]

薬力学について、投与前、投与後8週時及び16週時又は中止時での血清中卵胞刺激ホルモン (FSH) 及び黄体形成ホルモン (LH) 濃度の推移は、本剤ではいずれもNETA用量に対応して減少する傾向が示された (表9)。

表 9 Study 203 における血清中 FSH 及び LH 濃度 (有効性の PPS)

項目	評価時期	プラセボ群	本剤		
			9cm ² 製剤群	16cm ² 製剤群	26cm ² 製剤群
血清中 FSH 濃度 (mIU/mL)	投与前	88.15±4.18 [65]	87.55±4.90 [63]	87.23±5.76 [61]	90.15±6.17 [53]
	投与後 8 週時	82.35±3.76 [52]	39.36±3.61 [51]	28.22±3.80 [50]	16.44±3.11 [38]
	投与後 16 週時 又は中止時	80.47±4.45 [44]	44.13±4.16 [37]	26.66±4.69 [36]	17.71±3.17 [36]
血清中 LH 濃度 (mIU/mL)	投与前	28.60±1.53 [64]	25.43±1.61 [63]	27.77±1.81 [60]	27.15±2.29 [53]
	投与後 8 週時	27.87±1.53 [52]	14.33±1.49 [51]	10.64±1.61 [50]	5.18±0.93 [38]
	投与後 16 週時 又は中止時	26.52±1.82 [44]	15.89±1.83 [37]	10.27±1.87 [36]	5.13±1.10 [36]

平均値±標準誤差 [例数]

②第Ⅱ相臨床試験 (5.3.5.2-1、Study 205、評価資料)

日本人更年期障害又は卵巣欠落症患者に、本剤9cm²製剤又は16cm²製剤1枚を3又は4日ごと (週2回) に下腹部に貼付し52週間投与する無作為化非盲検非対照試験が実施された。

Full Analysis Set (FAS) 117例 (9cm²製剤群56例、16cm²製剤群61例) 及びPPS113例 (9cm²製剤群55例、16cm²製剤群58例) が薬物動態の評価対象とされた。血清中E2濃度は、両剤ともに貼付前より上昇し40週まで高い値を維持した。血清中NET濃度は投与後26週及び40週において9cm²製剤貼付と比較して16cm²製剤で高い値であった。PPS対象例における、投与前、投与後26及び40週時又は中止時の血清中E2及びNET濃度を表10に示した。なお、FASを対象とした場合にも同様な血清中E2及びNET濃度推移を示した。

表 10 Study 205 における血清中 E2 及び NET 濃度 (PPS)

	測定時期	本剤	
		9cm ² 製剤群	16cm ² 製剤群
血清中 E2 濃度 (pg/mL)	投与前	40.5±93.0 [34]	40.9±83.2 [37]
	投与後 26 週時	80.6±75.9 [35]	108.9±140.0 [38]
	投与後 40 週時 又は中止時	64.8±66.3 [34]	93.5±116.7 [36]
血清中 NET 濃度 (pg/mL)	投与前		
	投与後 26 週時	501.5±363.7 [33]	875.7±718.2 [37]
	投与後 40 週時 又は中止時	474.0±434.4 [30]	637.7±559.5 [32]

平均値±標準偏差 [例数]

③第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1-2、Study 305、評価資料)

日本人更年期障害又は卵巣欠落症患者に、本剤 9cm² 製剤 1 枚を 3 又は 4 日ごと (週 2 回) に下腹部に貼付し 52 週間投与する無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験が実施された。実薬対照として、フェミエスト® 4.33mg を 3 又は 4 日ごと (週 2 回) に下腹部に貼付するとともに、酢酸メドロキシプロゲステロンを 1 日 1 錠 (メドロキシプロゲステロン酢酸エステルとして 2.5mg) 併用した。

FAS548例 (9cm²製剤群364例、実薬対照群184例) 及びPPS488例 (9cm²製剤群333例、実薬対照群155例) が血清中E2濃度の評価対象とされた。血清中E2濃度は、両剤ともに貼付前濃度より上昇し、40週まで同様な濃度を維持した。PPS対象例における、投与前、投与後24及び40週時又は中止時の血清中E2濃度を表11に示した。なお、FASを対象とした場合にも同様な血清中E2濃度推移を示した。

表 11 Study 305 における血清中 E2 濃度 (PPS)

	測定時期	本剤 9cm ² 製剤群	実薬対照群
血清中 E2 濃度 (pg/mL)	投与前	13.56±8.50 [333]	12.76±6.67 [155]
	投与後 24 週時	34.26±27.93 [332]	43.90±34.91 [154]
	投与後 40 週時	34.67±30.37 [331]	35.35±23.82 [153]

平均値±標準偏差 [例数]

< 審査の概略 >

(1) 血清中 E2 及び NET 濃度について

申請者は、日本人閉経後健康女性を対象とした単回及び反復投与時の血清中 E2 濃度は約 50～70pg/mL であり、製剤間及び試験間に大きな相違はみられなかったが、更年期障害等の日本人患者を対象とした試験では 34.26～108.9pg/mL であり、個人間変動が大きかったと説明した。

機構は、血清中 E2 濃度測定に用いた RIA 法が国内第Ⅲ相試験 (Study 305) とその他の試験 (Study 203 及び 205) で異なること、Study 305 における血清中 E2 濃度が平均約 35pg/mL であり、他の 2 試験と比較して約 1/2 程度であったことから、測定法の相違の影響も含めて試験間の血清中 E2 濃度の相違について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。Study 305 の血清中 E2 濃度は、国内で既承認の RIA キットを用い国内の施設で測定 (RIA 固相法)、国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験の血清中 E2、E1 及び NET 濃度は米国の施設で測定した (米国 RIA 法)。RIA 固相法は体外診断薬として承認されているキットであり確立された方法であること、定量下限は米国 RIA 法で 6.06pg/mL、RIA 固相法で 10pg/mL であったが、米国 RIA 法にて測定した国内第Ⅱ相試験を RIA 固相法で測定したと仮定し再評価したところデータに大きな違いはなかったことから、RIA 法の相違は血清中 E2 濃度の評価に影響していないと考える。なお、両測定法のクロスバリデーションによる評価は未実施である。

血清中 E1、NET、FSH 濃度は試験間で大きな相違はみられなかったが、血清中 E2 濃度については、第Ⅱ相試験 (Study 205) の投与前値が高く、Study 305 で低い値を示した。その原因として、閉経後期間の基準の相違 (Study 203：最終月経後 6 ヶ月以上、Study 205：閉経の有無は問わない、Study 305：最終月経後 1 年以上) 等が考えられた。Study 203 及び 205 では、Study 305 では選択されない月経がある又は最終月経後 1 年未満の被験者が組み入れられた。血清中 E2 が 100pg/mL 以上を示した被験者の割合は、Study 203 で 23.1%、Study 205 で 25.5%、Study 305 で 6.9% であり、それらの大部分は閉経後期間が短かった。以上より、試験間における血清中 E2 濃度の相違の主な原因は、閉経後期間等の違いにより内因性 E2 の変動が大きい被験者の割合が試験間で異なったためと推察された。

機構は、更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状等の治療における E2 及び NET の血清中濃度の観点から、申請用法・用量と有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。患者を対象とした国内臨床試験における本剤 9cm² 製剤投与後の被験者の血清中 E2 濃度は、Study 203 で 41.91～71.73pg/mL、同 205 で 64.8～80.6pg/mL、同 305 で 34.26～34.67pg/mL であった。更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状等の治療を目的として現在使用されている E2 製剤の成績等から、E2 の至適濃度は約 30～70pg/mL と考える (臨床医薬; 14(13): 2451, 1998、臨床医薬; 14(13): 2467, 1998、臨床医薬; 12(16): 3477, 1996、臨床医薬; 12(16): 3497, 1996、今日の産婦人科治療指針第 2 版 p194-6:医学書院, 1999、Am J Obstet Gynecol; 166(2): 740, 1992)。本剤を貼付中、E2 は製剤から持続的に放出されて角質層に移行し、受動拡散により角質層から放出され、表皮及び真皮、脈管系から体循環へ移行すると考えられる。本剤は貼付剤であるため、貼付期間中放出される E2 量は一定に維持され、製剤を除去すると急激に血清中濃度は低下する。この吸収過程はフェミエスト®4.33mg と同様であると考えられる。フェミエスト®4.33mg 及び 酢酸メドロキシ
プロゲステロン
製剤A を対照として実施された国内第Ⅲ相試験において、投与後 24 週及び 40 週の血清中 E2 濃度は、本剤で 34.26 及び 34.67pg/mL、フェミエスト®4.33mg で 43.90 及び 35.35pg/mL であり、いずれの製剤でも投与後 40 週まではほぼ同様の濃度が維持されたことから、3～4 日ごとの本剤 1 枚の貼付により、フェミエスト®4.33mg と同様、更年期障害等の血管運動神経系症状等の改善に必要とされる約 30～70pg/mL の範囲内を維持できると考える。血清中 NET 濃度は、国内臨床試験 2 試験で測定し、Study 203 で 400.15～463.49pg/mL、Study 205 で 474.0～501.5pg/mL と試験間で大きな相違はみられなかった。本剤の子宮内

膜増殖抑制作用の効果は、国内の Study 305 で確認されていることから、本剤は国内においても臨床上必要と考えられる血清中 NET 濃度を維持していると考ええる。以上より、本剤 1 枚（E2 放出量 50µg/日、NETA 放出量 140µg/日）を 3～4 日ごとに 1 回（週 2 回）下腹部に貼付するとの用法・用量の設定は妥当であると考ええる。

機構は、更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状等の治療を目的とした臨床評価における血清中 E2 濃度の情報は参考としての位置付けであると考え、また、子宮内膜増殖抑制作用の効果を評価した Study 305 では血清中 NET 濃度を測定していないが、既承認製剤での成績も含めた国内外の血清中 E2 及び NET 濃度並びに臨床成績に基づき、本剤の用法・用量設定に係る申請者の説明は了承できるものと判断した（(ii)「有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）。

(2) 貼付部位の影響について

腹部貼付時の血清中 E2 及び NET 濃度の Cmax 及び AUC は、臀部貼付時より大きいことが示されたが、機構は、本剤の用法・用量として、貼付場所が下腹部と規定されていること、及び臀部に貼付した際の BA は低下する傾向にあり安全性上の問題が生じる可能性も低いことから、特段の対応は必要ないと判断した。

また、本剤は放出制御製剤であることから、放出特性、薬物速度論的特性並びに臨床効果を踏まえた投与指針等、製剤設計及び最終製剤について検討した各事項について、承認申請資料においても系統立てて整理するよう求め、CTD の記載が改められた。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価のために提出された資料は表 12 のとおりであった。

表 12 臨床試験一覧（評価資料及び参考資料）

	資料区分	試験番号	相	評価項目	対象	投与群	投与期間
国内	評価	Study 107	I	安全性 皮膚刺激性、 光毒性	健康女性	本剤 9cm ² 製剤、16cm ² 製剤、26cm ² 製剤 上記各製剤のプラセボ E2 貼付剤（フェミエスト®4.33mg 製剤） 日局絆創膏	24 時間 又は 48 時間
		Study 108	I	薬物動態 安全性	閉経後健康女性	本剤 9cm ² 製剤、16cm ² 製剤、26cm ² 製剤 上記各製剤のプラセボ	4 日間 (単回投与)
		Study 109	I	薬物動態 安全性	閉経後健康女性	本剤 9cm ² 製剤、16cm ² 製剤、26cm ² 製剤	14 日間
		Study 203	II	有効性 安全性	更年期障害又は 卵巣欠落症患者	本剤 9cm ² 製剤、16cm ² 製剤、26cm ² 製剤、 プラセボ	16 週間
		Study 205	II	有効性 安全性	更年期障害又は 卵巣欠落症患者	本剤 9cm ² 製剤、16cm ² 製剤	52 週間
		Study 305	III	有効性 安全性	更年期障害又は 卵巣欠落症患者	本剤 9cm ² 製剤、 E2 貼付剤（フェミエスト®4.33mg 製剤） +MPA（酢酸メドロキシプロゲステロン製剤A）	52 週間
	参考	Study 204	II		閉経後骨粗鬆症 患者及び閉経後 骨量減少例	本剤 9cm ² 製剤、16cm ² 製剤、プラセボ 全ての投与群に乳酸カルシウム併用	26 週間

海外	参考	Study 104	I		閉経後健康女性	本剤 9cm ² 製剤、16cm ² 製剤、26cm ² 製剤、E2 貼付剤 (Menorest [®] 50)	10.5 日間
		Study 122	I		閉経後健康女性	本剤 16cm ² 製剤	4 日間
		Study 126	I		閉経後健康女性	本剤 9cm ² 製剤、16cm ² 製剤、E2/NETA 貼付剤 (E2+NETA配合-貼付剤A)	4 日間
		Study 201	II		閉経後健康女性	本剤 9cm ² 製剤、16cm ² 製剤、26cm ² 製剤、E2 貼付剤 (Menorest [®] 50)、プラセボ	52 週間
		Study 202	II		閉経後健康女性	本剤 9cm ² 製剤、16cm ² 製剤、26cm ² 製剤、E2 貼付剤 (Menorest [®] 50)、プラセボ	52 週間
		Study 301	III		血管運動神経系症状を呈する閉経後女性	本剤 16cm ² 製剤、26cm ² 製剤、E2 貼付剤 (E2貼付剤B) + ジドロゲステロン (ジドロゲステロン製剤)	24 週間
		Study 302	III		血管運動神経系症状を呈する閉経後女性	本剤 9cm ² 製剤、16cm ² 製剤、E2/NETA 経口剤 (E2+NETA配合-錠剤A)、プラセボ	24 週間
		Study 303	III		中等度から高度の血管運動神経系症状を呈する閉経後女性	本剤 9cm ² 製剤+E2 貼付剤 (Menorest [®] 50)、16cm ² 製剤+E2 貼付剤 (Menorest [®] 50)、26cm ² 製剤+E2 貼付剤 (Menorest [®] 50)、プラセボ	12 週間
		Study 304	III		中等度から高度の血管運動神経系症状を呈する閉経後女性	本剤 9cm ² 製剤、16cm ² 製剤、26cm ² 製剤、プラセボ	12 週間
		Study 0301E1	III		閉経後健康女性	本剤 9cm ² 製剤、E2/NETA 経口剤 (E2+NETA配合-錠剤A)	96 週間

なお、本項においては、本剤の各製剤の面積、エストラジオール (E2) 及び酢酸ノルエチステロン (NETA) 各々の含有量及び薬物放出量は表 13 のとおりである。

表 13 各製剤における E2 及び NETA の含有量及び薬物放出量

製剤名	薬物放出面積 (cm ²)	含有量 (mg/枚)		薬物放出量 (μg/枚/日)	
		E2	NETA	E2	NETA
本剤 9cm ² 製剤	9.0	0.62	2.70	50	140
本剤 16cm ² 製剤	16.0	0.51	4.80	50	250
本剤 26cm ² 製剤	26.0	0.57	7.80	50	400

また、本項における有害事象及び副作用名は、MedDRA/J ver. 8.1J で読み替えて表記した。評価資料として提出された試験の概略は次のとおりである。

<国内試験>

(1) 第 I 相単回投与試験 (添付資料番号 5.3.3.1.1、試験番号 Study 108、治験期間 19■■年 ■■月～■■月、評価資料)

閉経後健康女性を対象として、本剤 (9cm² 製剤、16cm² 製剤、26cm² 製剤及び 16cm² 製剤 2 枚) 単回投与時の安全性 (臨床検査値、皮膚刺激性及び自他覚的症状) 及び薬物動態を評価することを目的とした用量漸増法による非盲検試験が、国内単一施設にて実施された。主な選択基準として、最終月経後又は両側卵巣摘出後 1 年以上経過した者、年齢 64 歳以下の者等が設定された。治験薬の投与スケジュールは表 14 のとおりであり、9、16 及び 26cm² 製剤貼付時には下腹部の左右それぞれに本剤及びプラセボを同時に 1 枚ずつ貼付、16cm² 製剤 2 枚貼付時は下腹部の左右それぞれに 16cm² 製剤を 1 枚

ずつ貼付することとされた。

表 14 治験薬の投与スケジュール (Study 108)

薬剤	観察期間	9cm ² 製剤 + プラセボ	wash- out	16cm ² 製剤 + プラセボ	休薬	26cm ² 製剤 + プラセボ	wash- out	16cm ² 製剤 2 枚
貼付期間	7 日間	4 日間	7 日間	4 日間	1 ヶ月	4 日間	7 日間	4 日間

8 例が組み入れられ、全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

皮膚刺激性について、貼付剤除剤後 30 分及び 24 時間に実施された皮膚刺激性判定の結果、投与用量の増量による皮膚刺激の増強は認められなかった。また、いずれの用量においても、本剤投与部位とプラセボ投与部位の皮膚刺激性は同様に低かった。

安全性について、死亡及び重篤な有害事象は認められず、また有害事象による中止例も認められなかった。各製剤投与時における有害事象及び副作用の発現状況、及び主な有害事象（いずれかの製剤投与時に 20%以上の発現率で見られた有害事象）及び副作用は表 15 のとおりであった（薬物動態の結果は、(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要 (2) 臨床薬理の項参照）。

表 15 主な有害事象*及び副作用 (Study 108)

	9cm ² 製剤 (8 例)		16cm ² 製剤 (8 例)		26cm ² 製剤 (8 例)		16cm ² 製剤 2 枚 (8 例)	
	有害事象 n (%)	副作用 n (%)	有害事象 n (%)	副作用 n (%)	有害事象 n (%)	副作用 n (%)	有害事象 n (%)	副作用 n (%)
すべての有害事象	6 (75.0)	6 (75.0)	5 (62.5)	5 (62.5)	4 (50.0)	4 (50.0)	5 (62.5)	5 (62.5)
全身症状								
腹部膨満	2 (25.0)	2 (25.0)	5 (62.5)	5 (62.5)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (12.5)
腹痛	1 (12.5)	1 (12.5)	4 (50.0)	4 (50.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
背部痛	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)
乳房圧痛	3 (37.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (12.5)
性器分泌物	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
倦怠感	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	2 (25.0)	2 (25.0)
投与部位症状								
投与部位そう痒感	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)

*いずれかの製剤投与時に 20%以上の発現率で見られた有害事象

(2) 第 I 相反復投与試験 (添付資料番号 5.3.3.1.2、試験番号 Study 109、治験期間 19■■年■■月～19■■年■■月、評価資料)

閉経後健康女性を対象として、本剤を 14 日間連続貼付したときの安全性及び薬物動態を検討することを目的とした無作為化非盲検第 I 相反復投与試験が、国内単一施設にて実施された。主な選択基準として、最終月経後又は両側卵巣摘出後 1 年以上経過した者、年齢 64 歳以下の者等が設定された。4 つの用量群（本剤 9cm² 製剤、16cm² 製剤、26cm² 製剤及び 16cm² 製剤 2 枚）が設定され、各群に 12 例計 48 例が組み入れられ治験薬の投与を受け、安全性の解析対象とされた。用法・用量は、1 週間の観察期間の後、9cm²、16cm² 及び 26cm² 製剤群は各製剤を 1 回 1 枚、16cm² 製剤 2 枚群は同製剤を 1 回 2 枚、それぞれ 3 日間、4 日間、3 日間、4 日間の順に同一製剤を貼り替え、合計 14 日間、下腹部の左右交互に連続して貼付することとされた。

安全性について、死亡例は認められなかった。各投与群における有害事象及び副作用の発現状況、及び主な有害事象（いずれかの投与群に 20%以上の発現率で見られた有害事象）及び副作用は表 16 のとおりであった。重篤な有害事象は認められず、有害事象の発現により治験を中止した症例も認め

られなかった。

表 16 主な有害事象*及び副作用 (Study 109)

	9cm ² 製剤群 (12 例)		16cm ² 製剤群 (12 例)		26cm ² 製剤群 (12 例)		16cm ² 製剤 2 枚群 (12 例)	
	有害事象 n (%)	副作用 n (%)	有害事象 n (%)	副作用 n (%)	有害事象 n (%)	副作用 n (%)	有害事象 n (%)	副作用 n (%)
すべての有害事象	12 (100.0)	10 (83.3)	11 (91.7)	10 (83.3)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
頭痛	6 (50.0)	4 (33.3)	0 (0)	0 (0)	5 (41.7)	4 (33.3)	0 (0)	0 (0)
腹部膨満	8 (66.7)	8 (66.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	7 (58.3)	7 (58.3)	1 (8.3)	1 (8.3)
腹痛	9 (75.0)	7 (58.3)	3 (25.0)	3 (25.0)	5 (41.7)	5 (41.7)	5 (41.7)	5 (41.7)
便秘	1 (8.3)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	4 (33.3)	0 (0)
背部痛	4 (33.3)	1 (8.3)	4 (33.3)	3 (25.0)	3 (25.0)	3 (25.0)	2 (16.7)	2 (16.7)
乳房痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (25.0)	3 (25.0)	1 (8.3)	1 (8.3)
乳房圧痛	1 (8.3)	1 (8.3)	6 (50.0)	6 (50.0)	3 (25.0)	3 (25.0)	7 (58.3)	7 (58.3)
性器分泌物	5 (41.7)	5 (41.7)	3 (25.0)	3 (25.0)	7 (58.3)	7 (58.3)	6 (50.0)	6 (50.0)
性器出血	7 (58.3)	7 (58.3)	8 (66.7)	8 (66.7)	8 (66.7)	8 (66.7)	10 (83.3)	10 (83.3)

*いずれかの投与群に 20%以上の発現率で見られた有害事象

(3) 第 I 相試験 (皮膚刺激性及び光毒性試験) (添付資料番号 5.3.3.1.3、試験番号 Study 107、治験期間 19■■年■■月～■■月、評価資料)

健康女性を対象として、本剤及びその基剤に関する皮膚刺激性及び光毒性の観察とその評価を行うことを目的とした無作為化二重盲検第 I 相試験が、国内単一施設にて実施された。12 例が組み入れられ治験薬の投与を受け安全性の解析対象とされた。

本剤 9cm² 製剤、16cm² 製剤及び 26cm² 製剤、これら 3 製剤と外観上識別不能なプラセボ製剤 3 製剤、RG83933 (面積 14.5cm² の貼付剤で E2 50µg/日を放出する製剤)、及び、日局絆創膏をそれぞれ 0.28cm² に裁断したもの、計 8 種類の貼付剤を、割付け表に従って各被験者の上背部に同一貼付剤が対称となるように 2 列に貼付し、左側をクローズドパッチテスト用、右側を光パッチテスト用とし、貼付剤を finn chamber にのせて貼付し scanpor tape にて固定することとされた。クローズドパッチテストでは 48 時間単純閉鎖貼付した後に finn chamber を剥がすこととされ、光パッチテストでは 24 時間閉鎖貼付した後に finn chamber を剥がして UVA (>320nm) を照射し、新たに何も付けていない finn chamber と scanpor tape にて 24 時間再遮光することとされた。

各貼付剤を 48 時間貼付した後に除剤し、除剤後 30 分及び 24 時間の皮膚刺激性を判定した結果、いずれの貼付剤も皮膚刺激性は低く、臨床上許容範囲内であるとされた。貼付 24 時間後に finn chamber を剥がし UVA 照射後 30 分の蕁麻疹反応の有無を確認した結果、全例で蕁麻疹は認められなかった。また、UVA 照射後 24 時間及び 48 時間に、貼付部位の皮膚反応をクローズドパッチテスト部位と比較し、光毒性を判定した結果、UVA 照射後 24 時間において、16cm² 製剤群で「クローズドパッチテスト部位と比較して明らかに強い反応 (+)」が 1 例に、RG83933 群で「クローズドパッチテスト部位と比較してわずかに強い反応 (±)」が 1 例に認められたが、UVA 照射後 48 時間には全例で「反応なし又はクローズドパッチテスト部位と同等以下 (-)」であった。

安全性について、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は 1 例に認められ、scanpor tape 貼付部位及び日局絆創膏貼付部位での痒みが認められたが、本剤の周囲では痒みは認められなかったことから、本剤との因果関係は否定された。有害事象による中止例は認められなかった。

(4) 第Ⅱ相試験(添付資料番号 5.3.5.1.1、試験番号 Study 203、治験期間 19■■年■■月～19■■年■■月、評価資料)

更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象として、本剤(9cm²製剤、16cm²製剤及び26cm²製剤)の有効性及び安全性を検討すること、並びに子宮内膜に対する影響、出血状況等を評価し NETA の用量を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内 66 施設で実施された。主な組み入れ基準として、更年期障害又は両側卵巣摘出による卵巣欠落症患者のうち子宮を有する患者で、Hot flush、発汗、陰萎縮症状のうち少なくとも 1 つの症状を有し、治験担当医師が更年期障害又は両側卵巣摘出による卵巣欠落症と判断した患者、最終月経後 6 ヶ月以上又は両側卵巣摘出後 1 ヶ月以上経過した患者等が設定された。製剤群は 9cm²製剤群、16cm²製剤群、26cm²製剤群及びプラセボ群が設定され、用法・用量は、各群で製剤 1 枚及びプラセボ 1 枚、プラセボ群はプラセボ 2 枚を、3 又は 4 日ごと(週 2 回)下腹部に貼付することとされた。投与期間は 16 週間と設定された。

目標症例数は各群 75 例計 300 例とされた。本治験には 331 例(プラセボ群 84 例、9cm²製剤群 87 例、16cm²製剤群 84 例、26cm²製剤群 76 例)が組み入れられ無作為化を受け、治験薬未投与 6 例、投与期間不明 7 例及び開鍵前の血清ホルモン濃度の開示 27 例の計 40 例を除く 291 例(プラセボ群 75 例、9cm²製剤群 77 例、16cm²製剤群 74 例、26cm²製剤群 65 例)が Full Analysis Set (FAS) 及び安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団より選択基準違反及び除外基準抵触例等が除外された結果、有効性の Per Protocol Set (PPS) は 246 例(プラセボ群 66 例、9cm²製剤群 65 例、16cm²製剤群 61 例、26cm²製剤群 54 例)、子宮内膜に対する影響の解析対象集団は 252 例(プラセボ群 68 例、9cm²製剤群 66 例、16cm²製剤群 63 例、26cm²製剤群 55 例)とされた。有効性の主要評価項目は、有効性の PPS における最終全般改善度(投与後 16 週時あるいは中止時の全般改善度)と設定された。全般改善度は、治験担当医師が、臨床症状の推移に基づいて投与後 8 週、16 週時(又は中止時)に投与前と比較した 6 段階(著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能)で評価することとされた。

投与 8 週時及び最終評価時(投与 16 週時又は中止時)の全般改善度は表 17 のとおりであり、投与 16 週時又は中止時の改善率(「中等度改善」以上の割合)はいずれの本剤群においてもプラセボ群と比較して高かった。

表 17 全般改善度 (Study 203、有効性の PPS)

評価 時期	投与群	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	悪化	計	判定 不能 ^{b)}	改善率 ^{a)}	改善率の 95%信頼区間	χ^2 検定 ^{c)}
投与後 8 週時	プラセボ群	17	7	15	12	5	56	0	42.9% (24/56 例)	29.9-55.8%	-
	本剤	9cm ² 製剤群	19	22	9	1	52	0	78.8% (41/52 例)	67.7-89.9%	-
		16cm ² 製剤群	26	18	7	2	53	0	83.0% (44/53 例)	72.9-93.1%	-
		26cm ² 製剤群	21	11	8	1	42	0	76.2% (32/42 例)	63.3-89.1%	-
投与後 16 週時 又は 中止時	プラセボ群	26	11	11	12	5	65	1	56.9% (37/65 例)	44.9-69.0%	-
	本剤	9cm ² 製剤群	31	24	5	3	65	0	84.6% (55/65 例)	75.8-93.4%	p=0.001
		16cm ² 製剤群	32	18	10	1	61	0	82.0% (50/61 例)	72.3-91.6%	p=0.003
		26cm ² 製剤群	27	14	10	2	54	0	75.9% (41/54 例)	64.5-87.3%	p=0.039

^{a)}改善率 (「中等度改善」以上の割合)^{b)}改善率算出には含めない^{c)}プラセボ群と本剤の各用量群の改善率に関する 2 群比較 (有意水準片側 5%)

投与開始時及び最終評価時 (16 週時又は中止時) の Hot flush の 1 日平均回数は表 18 のとおりであった。

表 18 Hot flush の 1 日平均回数の推移 (Study 203、FAS)

投与群	例数 ^{a)}	投与前 ^{b)}	最終評価時 (16 週又は中止時) ^{b)}	Dunnnett の多重比較 ^{c)}
プラセボ群	63	4.24±3.21	1.78±2.37	
本剤	9cm ² 製剤群	63	4.13±2.94	0.71±1.98
	16cm ² 製剤群	58	4.83±4.29	0.66±1.61
	26cm ² 製剤群	58	4.66±4.85	0.78±2.78

^{a)}投与開始時に Hot flush の 1 日平均回数が 0 回であった症例を除く^{b)}平均値±標準偏差^{c)}プラセボ群と本剤各用量群との 2 群比較

最終評価時 (投与後 16 週時又は中止時) における、その他の有効性の副次評価項目の結果は表 19 のとおりであった。

表 19 その他の有効性の主な結果 (Study 203、有効性の PPS)

評価 項目	投与群	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	悪化	計	投与前 より 症状なし	改善率 ^{a)}	Wilcoxon の順位和 検定 ^{b)}	χ^2 検定 ^{c)}
Hot flush の 程度	プラセボ群	15	15	8	16	3	57	8	52.6% (30/57 例)		
	本剤 群	9cm ² 製剤群	25	21	3	4	54	11	85.2% (46/54 例)	p=0.001	p<0.001
		16cm ² 製剤群	21	20	4	4	50	9	82.0% (41/50 例)	p=0.006	p=0.002
		26cm ² 製剤群	21	16	6	5	49	4	75.5% (37/49 例)	p=0.014	p=0.020

発汗の程度	プラセボ群		16	14	7	7	8	52	13	57.7% (30/52 例)		
	本剤群	9cm ² 製剤群	18	17	4	2	2	43	22	81.4% (35/43 例)	p=0.045	p=0.018
		16cm ² 製剤群	23	12	2	3	1	41	18	85.4% (35/41 例)	p=0.004	p=0.006
		26cm ² 製剤群	21	13	4	2	1	41	12	82.9% (34/41 例)	p=0.009	p=0.013
膣萎縮症状	プラセボ群		8	5	1	6	2	22	43	59.1% (13/22 例)		
	本剤群	9cm ² 製剤群	10	11	0	3	3	27	37	77.8% (21/27 例)	p=0.507	p=0.177
		16cm ² 製剤群	8	13	1	2	0	24	34	87.5% (21/24 例)	p=0.279	p=0.037
		26cm ² 製剤群	7	11	0	1	0	19	34	94.7% (18/19 例)	p=0.201	p=0.011
睡眠障害	プラセボ群		6	13	3	10	7	39	18	48.7% (19/39 例)		
	本剤群	9cm ² 製剤群	8	12	8	2	2	32	31	62.5% (20/32 例)	p=0.072	p=0.272
		16cm ² 製剤群	9	8	2	1	3	23	33	73.9% (17/23 例)	p=0.037	p=0.068
		26cm ² 製剤群	11	7	4	5	3	30	21	60.0% (18/30 例)	p=0.101	p=0.366

^{a)} 「中等度改善」以上の割合。投与前より症状がない症例は算出に含めない。

^{b)} 各カテゴリーを等間隔にスコアリングし、プラセボ群と本剤各用量群の分布について 2 群比較を実施 (Dunnett 型の多重性の調整、有意水準片側 5%)

^{c)} プラセボ群と本剤各用量群の改善率について 2 群比較を実施 (Dunnett 型の多重性の調整、有意水準片側 5%)

各評価時の不正出血の発現頻度は表 20 のとおりであり、実薬投与群では用量群間で発現状況は同様であり、また、その程度はほとんどが「少量」～「中量」で、投与期間に伴う変動又は NETA 用量増加に伴う変動は認められなかった。

表 20 不正出血の発現頻度 (Study 203、子宮内膜に対する影響解析対象集団)

評価時期	プラセボ群	本剤群		
		9cm ² 製剤群	16cm ² 製剤群	26cm ² 製剤群
4 週目	40.4% (23/57 例)	75.0% (45/60 例)	73.6% (39/53 例)	87.5% (42/48 例)
8 週目	9.3% (5/54 例)	81.4% (48/59 例)	89.3% (50/56 例)	91.8% (45/49 例)
12 週目	6.1% (3/49 例)	81.8% (45/55 例)	75.0% (39/52 例)	73.8% (31/42 例)
16 週目	8.7% (4/46 例)	82.2% (37/45 例)	74.5% (35/47 例)	86.5% (32/37 例)

経膣超音波により評価した子宮内膜の厚みの平均値±平均値の標準誤差 (投与開始前→16 週時又は中止時) は、プラセボ群 3.04±0.31mm→2.70±0.25mm、9cm²製剤群 2.25±0.19mm→3.85±0.28mm、16cm²製剤群 2.77±0.21mm→3.69±0.31mm 及び 26cm²製剤群 2.73±0.31mm→4.96±0.46mm であった。子宮細胞診 (頸部、膣部及び内膜) では、いずれの群においても異常所見 (class IIIb 以上) は認められなかった。子宮内膜組織診では子宮内膜癌の 1 例 (26cm²製剤群) が認められたが投与期間が 16 日と短く治験薬との因果関係が否定された。その他の症例では異常所見は認められなかった。

安全性について、死亡例は認められなかった。主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率 5%以上) 及び副作用は表 21 のとおりであった。

表 21 主な有害事象*及び副作用 (Study 203、安全性解析対象集団**)

	プラセボ群 (81 例)		本剤					
			9cm ² 製剤群 (84 例)		16cm ² 製剤群 (81 例)		26cm ² 製剤群 (72 例)	
	有害事象 n (%)	副作用 n (%)	有害事象 n (%)	副作用 n (%)	有害事象 n (%)	副作用 n (%)	有害事象 n (%)	副作用 n (%)
すべての有害事象	44 (54.3)	38 (46.9)	54 (64.3)	50 (59.5)	55 (67.9)	53 (65.4)	46 (63.9)	44 (61.1)
全身症状								
鼻咽頭炎	6 (7.4)	0 (0)	3 (3.6)	0 (0)	5 (6.2)	0 (0)	2 (2.8)	0 (0)
下腹部痛	4 (4.9)	3 (3.7)	7 (8.3)	7 (8.3)	12 (14.8)	10 (12.3)	7 (9.7)	6 (8.3)
乳房痛	0 (0)	0 (0)	5 (6.0)	5 (6.0)	6 (7.4)	6 (7.4)	5 (6.9)	5 (6.9)
乳房圧痛	3 (3.7)	3 (3.7)	6 (7.1)	6 (7.1)	12 (14.8)	12 (14.8)	11 (15.3)	11 (15.3)
乳頭痛	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	7 (8.6)	7 (8.6)	4 (5.6)	4 (5.6)
投与部位症状								
投与部位皮膚炎	3 (3.7)	3 (3.7)	6 (7.1)	6 (7.1)	8 (9.9)	8 (9.9)	5 (6.9)	5 (6.9)
投与部位紅斑	9 (11.1)	9 (11.1)	12 (14.3)	12 (14.3)	16 (19.8)	16 (19.8)	14 (19.4)	14 (19.4)
投与部位そう痒感	13 (16.0)	13 (16.0)	21 (25.0)	20 (23.8)	23 (28.4)	23 (28.4)	15 (20.8)	15 (20.8)

*いずれかの投与群で発現率 5%以上

**開鍵前に血清ホルモン濃度が開示された 27 例の情報を FAS の成績と合わせ、治験薬総投与症例として評価した

重篤な有害事象は、16cm² 製剤群で乳癌 1 例、26cm² 製剤群でめまい、子宮体癌及び発熱各 1 例が認められた。子宮体癌及び発熱の各 1 例は治験薬との因果関係は否定され、乳癌及びめまいの各 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。未完了例 99 例のうち副作用による中止例は 29 例（プラセボ群 3 例、9cm² 製剤群 8 例、16cm² 製剤群 9 例、26cm² 製剤群 9 例）であり、中止の原因は皮膚炎、そう痒感、乳房緊満感、頭痛等であったが、いずれも重篤なものではなかった。

(5) 第Ⅲ相比較試験（添付資料番号 5.3.5.1.2、試験番号 Study 305、治験期間 20■年■月～20■年■月、評価資料）

更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象に、既存のホルモン補充療法（HRT）（E2 貼付剤に酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）経口剤を併用）を対照治療（実薬対照群）として、本剤 9cm² 製剤の子宮内膜増殖抑制作用、安全性及び更年期症状に対する有効性を検討することを目的とした多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が、国内 25 施設にて実施された。主な選択基準として、子宮を有する患者で、自然閉経患者（最終月経後 1 年以上経過している患者）又は両側卵巣摘出患者（摘出後 1 箇月以上経過している患者）、子宮内膜組織診で内膜組織が得られ経腔超音波検査にて子宮内膜の厚さが 8mm 未満であることが確認できた患者（内膜組織が採取不十分又は判定不適である場合は経腔超音波にて子宮内膜の厚さが 5mm 未満であることが確認できた患者）、Hot flush（平均 1 日 1 回以上）、発汗及び腔萎縮症状のうち少なくとも 1 つの症状を有する患者等が設定された。

本剤 9cm² 製剤群の用法・用量は、本剤 9cm² 製剤 1 枚を 3 又は 4 日ごと（週 2 回）下腹部に貼付することとされた。実薬対照群は、既承認 E2 貼付剤であるフェミエスト[®] 4.33mg1 枚を 3 又は 4 日ごと（週 2 回）に下腹部に貼付するとともに、酢酸メドロキシプロゲステロン製剤^A（MPA2.5mg）1 日 1 錠を連日内服することとされた。いずれも投与期間は 52 週と設定された。目標症例数は 500 例（本剤 9cm² 製剤群 333 例及び実薬対照群 167 例）であった。本治験には 550 例（本剤 9cm² 製剤群 364 例及び実薬対照群 186 例）が登録され、このうち治験薬未投与の 2 例を除く 548 例（本剤 9cm² 製剤群 364 例及び実薬対照群 184 例）が FAS とされ、安全性及び有効性の主要な解析対象集団と規定された。また、FAS より治験実施計画

書不適合の 60 例を除いた 488 例（本剤 9cm² 製剤群 333 例及び実薬対照群 155 例）が PPS とされた。

主要評価項目である子宮内膜増殖症発現率（[子宮内膜増殖症発現数（未投与例と対象外例を除く）]／[PPS+PPS 以外の子宮内膜増殖症発現数（未投与例と対象外例を除く）]×100）について、本剤 9cm² 製剤群及び実薬対照群のいずれも子宮内膜増殖症の発現はなく、0%であった。片側 95%信頼区間上限は、本剤 9cm² 製剤群で 0.81%、実薬対照群で 1.74%であり、いずれも欧州医薬品委員会（CPMP）ガイドラインに記載されている市販の HRT を受けた女性の子宮内膜増殖症発現率（1～2%）の上限である 2%を超えなかった。経膈超音波により評価した子宮内膜の厚みの平均値±標準偏差（投与開始前→52 週時又は中止時）は、本剤 9cm² 製剤群 2.53±1.25mm→3.04±1.54mm、実薬対照群 2.56±1.16mm→3.18±1.62mm であった。

有効性について、Hot flush の 1 日平均回数の推移は表 22 のとおりであった。

表 22 Hot flush の 1 日平均回数の推移（Study 305、FAS）

評価時期	本剤 9cm ² 製剤群		実薬対照群		Wilcoxon の順位和検定
	N ^{a)}	平均値±標準偏差	N ^{a)}	平均値±標準偏差	
投与開始時	344	2.934±2.623	172	3.195±4.048	p=0.086
12 週時	332	0.499±0.788	159	0.511±0.900	
24 週時	321	0.383±0.796	150	0.237±0.583	
投与開始時との 群内比較 ^{b)}		p<0.001		p<0.001	
40 週時	314	0.285±0.682	146	0.236±0.578	p=0.169
52 週時又は中止時	342	0.256±0.698	169	0.327±0.766	
投与開始時との 群内比較 ^{b)}		p<0.001		p<0.001	

^{a)}投与開始時に 1 日平均回数が 0 回であった症例を除く

^{b)}1 標本 Wilcoxon 検定

その他の有効性の主な結果は表 23 のとおりであった。

表 23 その他の有効性の主な結果（Study 305、FAS）

Hot flush の程度							
投与群	評価時期	N	n (%)				投与開始時との群内比較*
			全くなし	軽度	中等度	高度	
本剤 9cm ² 製剤群	投与開始時	364	20 (5.5)	122 (33.5)	194 (53.3)	28 (7.7)	
	24 週時	340	247 (72.6)	81 (23.8)	12 (3.5)	0 (0)	p<0.001
	52 週時又は中止時	362	293 (80.9)	62 (17.1)	7 (1.9)	0 (0)	p<0.001
実薬 対照群	投与開始時	184	12 (6.5)	50 (27.2)	101 (54.9)	21 (11.4)	
	24 週時	159	124 (78.0)	34 (21.4)	1 (0.6)	0 (0)	p<0.001
	52 週時又は中止時	181	137 (75.7)	42 (23.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	p<0.001
発汗の程度							
投与群	評価時期	N	n (%)				投与開始時との群内比較*
			全くなし	軽度	中等度	高度	
本剤 9cm ² 製剤群	投与開始時	364	39 (10.7)	132 (36.3)	158 (43.4)	35 (9.6)	
	24 週時	340	243 (71.5)	80 (23.5)	15 (4.4)	2 (0.6)	p<0.001
	52 週時又は中止時	362	276 (76.2)	74 (20.4)	12 (3.3)	0 (0)	p<0.001
実薬 対照群	投与開始時	184	29 (15.8)	63 (34.2)	71 (38.6)	21 (11.4)	
	24 週時	159	118 (74.2)	38 (23.9)	3 (1.9)	0 (0)	p<0.001
	52 週時又は中止時	181	138 (76.2)	38 (21.0)	2 (1.1)	3 (1.7)	p<0.001

腔萎縮症状の程度							
投与群	評価時期	N	n (%)				投与開始時との群内比較*
			全くなし	軽度	中等度	高度	
本剤 9cm ² 製剤群	投与開始時	364	218 (59.9)	78 (21.4)	43 (11.8)	25 (6.9)	
	24 週時	340	297 (87.4)	35 (10.3)	8 (2.4)	0 (0)	p<0.001
	52 週時又は中止時	362	315 (87.0)	40 (11.0)	7 (1.9)	0 (0)	p<0.001
実薬 対照群	投与開始時	184	98 (53.3)	35 (19.0)	36 (19.6)	15 (8.2)	
	24 週時	159	130 (81.8)	23 (14.5)	5 (3.1)	1 (0.6)	p<0.001
	52 週時又は中止時	181	150 (82.9)	25 (13.8)	6 (3.3)	0 (0)	p<0.001

*各カテゴリーを等間隔にスコアリングし、分布の推移について 1 標本 Wilcoxon 検定を実施

安全性について、有害事象の発現率は、本剤 9cm² 製剤群で 81.0% (295/364 例)、実薬対照群で 85.3% (157/184 例) であった。そのうち、治験薬との因果関係が否定されない有害事象（副作用）の発現率は、本剤 9cm² 製剤群で 58.0% (211/364 例)、実薬対照群で 59.8% (110/184 例) であった。主な有害事象（いずれかの投与群で発現頻度 10%以上）及び副作用は表 24 のとおりであった。

表 24 主な有害事象*及び副作用（Study 305、FAS）

	本剤 9cm ² 製剤群 (N=364)		実薬対照群 (N=184)	
	有害事象 n (%)	副作用 n (%)	有害事象 n (%)	副作用 n (%)
すべての有害事象	295 (81.0)	211 (58.0)	157 (85.3)	110 (59.8)
全身症状				
鼻咽頭炎	155 (42.6)	0 (0)	82 (44.6)	0 (0)
頭痛	26 (7.1)	7 (1.9)	21 (11.4)	9 (4.9)
下腹部痛	50 (13.7)	45 (12.4)	20 (10.9)	18 (9.8)
背部痛	44 (12.1)	20 (5.5)	17 (9.2)	9 (4.9)
乳房圧痛	37 (10.2)	37 (10.2)	24 (13.0)	24 (13.0)
投与部位症状				
投与部位そう痒感	63 (17.3)	63 (17.3)	24 (13.0)	24 (13.0)

*いずれかの投与群で発現率 10%以上

本治験では死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 9cm² 製剤群で 8 例 9 件、実薬対照群で 6 例 7 件発現した。そのうち因果関係が否定されない重篤な有害事象は、本剤 9cm² 製剤群で左乳癌、乳管癌（左）、卵巣癌の 3 例 3 件、実薬対照群で右乳癌の 1 例 1 件であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 9cm² 製剤群で 14 例 21 件、実薬対照群で 12 例 17 件であり、このうち治験薬との因果関係ありとされたのは、本剤 9cm² 製剤群で 14 例（21 件）、実薬対照群で 10 例（15 件）であった。本剤 9cm² 製剤群においては投与部位症状による中止例が多く、実薬対照群においては下腹部痛及び頭痛による中止例が多かった。

(6) 第Ⅱ相試験（添付資料番号 5.3.5.2.1、試験番号 Study 205、治験期間 19■■年■■月～2000 年■■月、評価資料）

更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象として、本剤（9cm² 製剤及び 16cm² 製剤）を 52 週投与した際の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照無作為化一般臨床試験が、国内 17 施設にて実施された。主な組み入れ基準は Study 203 と同様に設定された。本剤 9cm² 製剤群及び 16cm² 製剤群が設定され、用法・用量は、本剤 9cm² 製剤あるいは 16cm² 製剤 1 枚を、3 又は 4 日ごとに（週

2 回) 下腹部に貼付することと設定された。目標症例数は各群 50 例計 100 例であった。本治験には 119 例 (9cm² 製剤群 57 例、16cm² 製剤群 62 例) が組み入れられ、そのうち同意撤回の 2 例を除いた 117 例 (9cm² 製剤群 56 例、16cm² 製剤群 61 例) に治験薬が投与された。治験薬が投与された症例のうち、治験を完了した症例は 71 例 (9cm² 製剤群 36 例、16cm² 製剤群 35 例)、中止症例は 46 例 (9cm² 製剤群 20 例、16cm² 製剤群 26 例) であった。組み入れ症例 119 例中、治験薬の未投与 2 例は解析対象から除外し、FAS は 117 例とされた。FAS117 例のうち、不適格 (選択基準違反又は除外基準抵触) 例 4 例を除いた 113 例 (9cm² 製剤群 55 例、16cm² 製剤群 58 例) が PPS とされた。

有効性の主要評価項目である最終全般改善度における全般改善度は表 25 のとおりであった。

表 25 最終全般改善度 (Study 205、FAS 及び PPS)

解析対象 集団	投与群	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	悪化	計	判定 不能 ^{b)}	改善率 ^{a)}	改善率の 95%信頼区間	2 標本 Wilcoxon 検定 ^{c)}	χ^2 検定 ^{d)}
FAS	9cm ² 製剤群	13	13	20	6	2	54	2	48.1% (26/54 例)	34.8-61.5%	p=0.444	p=0.524
	16cm ² 製剤群	16	17	23	3	2	61	0	54.1% (33/61 例)	41.6-66.6%		
PPS	9cm ² 製剤群	12	11	16	3	0	42	0	54.8% (23/42 例)	39.7-69.8%	p=0.933	p=0.777
	16cm ² 製剤群	13	13	15	2	2	45	0	57.8% (26/45 例)	43.3-72.2%		

^{a)} 「中等度改善」以上の割合

^{b)} 改善率算出には含めない

^{c)} 各カテゴリーを等間隔にスコアリングし、両群間の分布について比較

^{d)} 両群間の改善率について比較

また、PPS における Hot flush の 1 日平均回数の推移は表 26 のとおりであった。

表 26 Hot flush の 1 日平均回数 (Study 205、PPS^{a)})

評価時期	9cm ² 製剤群		16cm ² 製剤群	
	n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差
投与前	39	3.71±3.12	39	3.74±4.17
4 週時	39	2.14±2.64	39	1.55±1.75
8 週時	39	1.40±1.78	38	0.43±0.74
12 週時	36	1.03±1.84	39	0.45±0.95
16 週時	35	0.89±1.06	36	0.33±0.81
20 週時	34	0.51±0.84	34	0.38±0.82
26 週時	34	0.60±1.03	32	0.25±0.49
1 標本 Wilcoxon 検定 ^{b)}	p<0.001		p<0.001	
32 週時	32	0.50±0.76	31	0.44±1.01
36 週時	32	0.55±0.96	30	0.60±1.09
40 週時	32	0.53±0.92	30	0.40±1.08
44 週時	32	0.56±0.91	30	0.28±0.63
48 週時	32	0.47±0.81	28	0.27±0.57
52 週時又は中止時	39	0.47±1.29	38	0.18±0.47
1 標本 Wilcoxon 検定 ^{b)}	p<0.001		p<0.001	

^{a)} 投与前に 0 回であった症例はすべて欠測として取り扱った

^{b)} 投与前からの変化量について群内比較を行った

また、投与前及び中止終了時における、Hot flush の程度及び発汗の程度 (なし、軽度、中等度、高度の 4 段階で評価) は表 27 のとおりであった。

表 27 Hot flush の程度及び発汗の程度 (Study 205、PPS)

	投与群	評価時期	なし	軽度	中等度	高度	計	不明	投与前との 群内比較*
Hot flush の 程度	9cm ² 製剤群	投与前	3	12	20	7	42	0	p<0.001
		中止終了時	34	5	1	2	42	0	
	16cm ² 製剤群	投与前	6	14	19	6	45	0	p<0.001
		中止終了時	38	3	3	0	44	1	
発汗の程度	9cm ² 製剤群	投与前	5	14	15	8	42	0	p<0.001
		中止終了時	31	7	2	2	42	0	
	16cm ² 製剤群	投与前	8	14	16	7	45	0	p<0.001
		中止終了時	39	3	1	1	44	1	

*各カテゴリーを等間隔にスコアリングし、分布の推移について 1 標本 Wilcoxon 検定を実施

安全性について、死亡例は認められなかった。主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 10%以上）及び副作用は表 28 のとおりであった。

表 28 主な有害事象*及び副作用 (Study 205、FAS)

		9cm ² 製剤群 (56 例)		16cm ² 製剤群 (61 例)	
		有害事象 n (%)	副作用 n (%)	有害事象 n (%)	副作用 n (%)
すべての有害事象		45 (80.4)	39 (69.6)	51 (83.6)	42 (68.9)
全身症状					
	鼻咽頭炎	14 (25.0)	0 (0)	12 (19.7)	0 (0)
	頭痛	6 (10.7)	6 (10.7)	2 (3.3)	2 (3.3)
	腹部不快感	9 (16.1)	9 (16.1)	6 (9.8)	6 (9.8)
	下腹部痛	7 (12.5)	6 (10.7)	7 (11.5)	7 (11.5)
	乳房圧痛	14 (25.0)	14 (25.0)	11 (18.0)	10 (16.4)
	性器分泌物	9 (16.1)	9 (16.1)	10 (16.4)	10 (16.4)
投与部位症状					
	投与部位紅斑	4 (7.1)	4 (7.1)	7 (11.5)	7 (11.5)
	投与部位そう痒感	11 (19.6)	11 (19.6)	17 (27.9)	17 (27.9)

*いずれかの投与群で発現率 10%以上

重篤な有害事象が 2 件発現した。9cm² 製剤群の 1 例に発現した脳梗塞は治験薬との因果関係について「関連ないともいえない」、16cm² 製剤群の 1 例に発現した左上腕骨骨折は「関連なし」と判断された。有害事象による投与中止例は 9cm² 製剤群 10 例、16cm² 製剤群 9 例の計 19 例であり、中止理由となった主な副作用は投与部位そう痒感、投与部位発赤等の投与部位症状、性器出血及び乳房圧痛等の全身症状であった。

子宮内膜の安全性について、経膈超音波による FAS における子宮内膜厚の平均値±標準偏差の推移は、投与前→終了時又は中止時において、9cm² 製剤群で 3.71±3.03mm→3.28±2.08mm、16cm² 製剤群で 3.03±2.75mm→2.97±2.36mm であった。個々の症例では、9cm² 製剤群の 2 例に有害事象として「子宮内膜肥厚」が報告された。いずれの症例も治験薬との因果関係は否定されなかったが、子宮内膜厚は終了時又は中止時に正常範囲又は投与前値に戻っており、子宮内膜細胞診及び組織診で異常所見は認められなかった。FAS における子宮内膜組織診の結果、子宮内膜増殖症又は子宮内膜癌等の異常所見は観察されなかった。子宮細胞診（頸部及び内膜）において、class IIIb 以上であった症例は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

更年期障害及び卵巣欠落症状に対するホルモン補充療法 (HRT) は、血管運動神経系症状 (Hot flush、発汗等) の軽減、骨代謝異常の改善、陰萎縮症状の改善等の効果が認められている一方で、乳癌や子宮内膜癌、血栓症等のリスクを上昇させる可能性が明らかにされている。2002 年、米国で施行されていた HRT の大規模無作為化比較試験である Women's Health Initiative (WHI) 試験において、浸潤性乳癌の罹患が試験中止の基準を超えたと報告 (JAMA; 288(3):321-33, 2002) されて以降、HRT のリスクとベネフィットのバランスを慎重に検討した上で投与すべきであり、最小有効用量をなるべく短い期間で投与すべきであるとの議論が国内外でなされている。現在本邦においては、HRT に用いる薬剤として、結合型エストロゲン (conjugated equine estrogens, CEE) を有効成分とする経口剤、E2 の貼付剤、ゲル剤等が承認されている。機構は、E2 の Hot flush 及び発汗に対する有効性及び安全性については、既存のエストロゲン製剤と同様に評価しうるものであり、投与にあたり個々の患者でリスクとベネフィットを勘案すること、投与中の管理、投与期間の検討等も既存のエストロゲン製剤と同様に行うべきと考え、本剤の審査を行うこととした。また、本剤は、E2 投与による子宮内膜増殖を抑制する目的で NETA が配合されていることから、子宮内膜に対する NETA の有効性及び安全性に関する評価を併せて行うこととした。

申請者は、本剤の開発の目的及び意義について、次のように説明している。

エストロゲン製剤は、更年期障害及び卵巣欠落症状の治療に世界的に用いられており、国内においては従来、経口投与製剤である CEE が主として使用されてきたが、経口による投与では肝初回通過効果を受け不活性化されるため大量投与が必要となること、肝の代謝酵素の個人差が大きい同量のエストロゲンを投与してもその効果に差があること、肝機能へ影響を及ぼすこと等の問題がある。また、注射による投与では血中濃度が投与直後に高くなりその後急激に低下するため、治療に必要な血中濃度を一定に保ちにくい。これらの問題点を解決する目的で、E2 を含有する経皮投与製剤 (貼付剤及びゲル剤) が開発され、国内外で使用されている。HRT は 1960 年代半ばからエストロゲンの単独投与が普及していったが、1970 年代初め頃から、エストロゲンの子宮内膜増殖作用により子宮内膜癌を発症する危険性が上昇することが問題視されるようになった (N Engl J Med; 293(23):1167-70, 1975)。その後、エストロゲンに黄体ホルモン (プロゲステロン) を併用することにより子宮内膜癌の発現が抑制されたとの報告がなされるようになり (Obstet Gynecol; 55(6):732-8, 1980)、以降、子宮を有する患者に HRT を行う際にはプロゲステロンを併用することが一般的となった。現在、本邦では、子宮を有する患者に対してはプロゲステロンの経口製剤 (MPA) が汎用されているが、エストロゲンによる子宮内膜増殖作用の抑制を目的とした適応を持っていない。また、プロゲステロンの経皮投与製剤はないため、子宮を有する患者に E2 の経皮投与製剤を使用する場合には、別途プロゲステロンの経口製剤を併用することとなり、患者は投与経路の異なる 2 製剤を使用することになる。本剤は、1 枚の製剤中に E2 と、プロゲステロンである NETA を配合した国内で初めての経皮投与製剤であり、患者は 2 種類の薬剤を使用する必要が無く、用法が週 2 回であるため、CEE 経口剤及び既存の E2 経皮投与製剤よりも簡便かつ確実に HRT が実施できることから、本剤を臨床現場に提供することの意義は大きいものとする。

機構は、申請者が説明するようなエストロゲン経口剤と比較した本剤の臨床的位置付けは比較試験等で示されていないため不明確と考える。しかしながら、子宮を有する患者ではプロゲステロンの併用

が必要となることを踏まえると、単一の製剤でエストロゲンとプロゲステンを同時に投与することができるため、既存の E2 貼付剤と比較して、E2 と NETA との配合剤である本剤の有用性は期待できるものとする。したがって、HRT の選択肢を増やし利便性が向上する本剤を供する意義はあるものとして判断した。

(2) 有効性について

機構は、本剤の審査にあたり、有効性の検討は、プラセボを対照とした第Ⅱ相用量設定試験（Study 203）、及び既承認 E2 貼付剤であるフェミエスト®と経口 MPA 製剤である 酢酸メドロキシ
プロゲステロン
製剤A を対照治療とした第Ⅲ相比較試験（Study 305）を中心として行うこととした。

本剤の有効性を検討した試験の多くでは、更年期障害及び卵巣欠落症患者を対象に、有効性の主要評価項目として全般改善度（治験薬投与前から評価時点までの被験者の臨床症状の推移に基づき治験担当医師が評価）を評価するよう規定されており、Study 203 では全般改善度の改善率についていずれの本剤群においてもプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められ、Study 305 では本剤 9cm² 製剤群と実薬対照群で全般改善度の改善率は同程度であった。しかしながら、全般改善度は、更年期障害及び卵巣欠落症状における多様な諸症状に対する有効性を包括して評価するものであり、個別の症状に対する有効性をそれぞれ評価することが可能な指標ではない。更年期障害及び卵巣欠落症状は多種多様な症状を呈する患者が存在し、HRT が有効とはいえない症状も含む疾患概念であることも鑑みれば、有効性の主要評価項目を全般改善度と設定したことは適切であったとはいえず、有効性を評価する臨床試験の計画にあたっては、更年期障害及び卵巣欠落症患者が呈する主要な症状について、本剤による改善効果を十分に評価できるよう、被験者選択基準及び評価項目を設定した上で試験を実施し、有効性を検討すべきであったと考える。

本剤の有効性を検討した臨床試験の対象は、Hot flush、発汗、陰萎縮症状のうち少なくとも 1 つの症状を有する患者と設定されており、患者が有する症状の組み合わせも多様である（表 29 参照）ことから、どのような症状を持つ患者に本剤が有効であるのかについて、全般改善度で示される結果からは明確な情報を得ることは困難であり、個々の症状に関する評価を行うことが必要と考える。

以上を踏まえ、機構は、本剤の有効性評価にあたっては、申請効能・効果である血管運動神経系症状（Hot flush 及び発汗）を中心とした個々の症状について評価を行い、主として申請効能・効果の妥当性を検討することとした。

表 29 投与前に Hot flush、発汗、陰萎縮症状を呈する患者の割合（Study 203）

症状	本剤群			プラセボ群 (75 例)
	9cm ² 製剤群 (76 例)	16cm ² 製剤群 (73 例)	26cm ² 製剤群 (64 例)	
Hot flush のみ	13 例 (17.1%)	11 例 (15.1%)	8 例 (12.5%)	10 例 (13.3%)
発汗のみ	2 例 (2.6%)	3 例 (4.1%)	2 例 (3.1%)	4 例 (5.3%)
陰萎縮症状のみ	7 例 (9.2%)	6 例 (8.2%)	4 例 (6.3%)	6 例 (8.0%)
Hot flush かつ 発汗	34 例 (44.7%)	30 例 (41.1%)	28 例 (43.8%)	38 例 (50.7%)
Hot flush かつ 陰萎縮症状	4 例 (5.3%)	2 例 (2.7%)	8 例 (12.5%)	2 例 (2.7%)
発汗 かつ 陰萎縮症状	3 例 (3.9%)	3 例 (4.1%)	0 例 (0%)	1 例 (1.3%)
Hot flush かつ 発汗 かつ 陰萎縮症状	13 例 (17.1%)	18 例 (24.7%)	14 例 (21.9%)	14 例 (18.7%)

投与前症状不採用例を除いて集計した。

1) Hot flush について

Study 203 では、最終評価時（投与後 16 週時又は中止時）における Hot flush の 1 日平均回数について、プラセボ群と各実薬群の比較が行われ、いずれの実薬群においてもプラセボ群との有意差が認められている。Study 305 では、投与開始時と最終評価時（投与後 52 週時又は中止時）の Hot flush の 1 日平均回数に関する群内比較が行われ、本剤 9cm² 製剤群及び実薬対照群（フェミエスト®4.33mg 及び酢酸メドロキシプロゲステロン）はそれぞれ、投与開始時に比べて最終評価時点では有意に減少している。なお、最終評価時（投与後 52 週時又は中止時）の Hot flush の 1 日平均回数は本剤 9cm² 製剤群と実薬対照群で同程度であった。

機構は、Study 203 及び 305 における Hot flush 回数に対する本剤の有効性について、投与前の回数を考慮した解析を実施した上で、投与群間の有効性の成績について比較考察するよう求めたところ、申請者は次のように回答した。

Study 203 における最終評価時（投与後 16 週時又は中止時）の Hot flush の 1 日平均回数について、投与前の Hot flush の 1 日平均回数を共変量として共分散分析を行った結果（表 30）、最終評価時における Hot flush の 1 日平均回数の推定値はプラセボ群と比較して有意に低く、調整前と同様の傾向が認められた。

表 30 投与前回数で調整した投与後の Hot flush の 1 日平均回数（Study 203、FAS）

評価時期	投与群	症例数 ^{a)}	調整前		調整後 ^{c)}	
			平均値 ±標準偏差	Dunnett 型 多重比較 ^{b)}	最小二乗平均値 ±標準誤差	Dunnett 型 多重比較 ^{b)}
投与前	プラセボ群	63	4.24±3.21			
	本剤	9cm ² 製剤群	4.13±2.94			
		16cm ² 製剤群	4.83±4.29			
		26cm ² 製剤群	4.66±4.85			
最終評価時 (投与後 16 週時又 は中止時)	プラセボ群	63	1.78±2.37	p=0.022 p=0.017 p=0.038	1.79±0.25	p=0.004 p=0.004 p=0.010
	本剤	9cm ² 製剤群	0.71±1.98		0.64±0.26	
		16cm ² 製剤群	0.66±1.61		0.59±0.27	
		26cm ² 製剤群	0.78±2.78		0.71±0.26	

^{a)}投与開始時に Hot flush の 1 日平均回数が 0 回であった症例を除く

^{b)}プラセボ群と本剤各用量群との 2 群比較

^{c)}投与前の Hot flush の 1 日平均回数を共変量とした共分散分析モデルを用いた

Study 305 においても同様の解析を行った結果（表 31）、最終評価時（投与後 52 週又は中止時）の Hot flush の 1 日平均回数において、投与前の Hot flush の 1 日平均回数と投与群との間に交互作用が認められ、比較的症例数の少ない投与前の 1 日平均回数が多い層では本剤 9cm² 製剤群の最終評価時の 1 日平均回数が対照薬群に比べて多い傾向であったが、全体として本剤 9cm² 製剤群と実薬対照群の間に差は認められなかった。

表 31 投与前回数で調整した投与後の Hot flush の 1 日平均回数（Study 305、FAS）

評価時期	投与群	症例数 ^{a)}	調整前		調整後 ^{c)}	
			平均値 ±標準偏差	t 検定 ^{b)}	最小二乗平均値 ±標準誤差	共分散分析 ^{b)}
投与前	本剤 9cm ² 製剤群	342	2.93±2.62			
	実薬対照群	169	3.20±4.05			

最終評価時 (投与後 52 週時又は中 止時)	本剤 9cm ² 製剤群	342	0.26±0.70	p=0.300	0.26±0.04	p=0.366
	実薬対照群	169	0.33±0.77		0.32±0.05	

^{a)}投与開始時に Hot flush の 1 日平均回数が 0 回であった症例を除く

^{b)}2 群比較

^{c)}投与前の Hot flush の 1 日平均回数を共変量とした共分散分析モデルを用いた

以上の検討の結果、本剤の Hot flush に対する有効性は、投与前の 1 日平均回数に関わらず示されているものとする。

機構は、次のように考える。上述のとおり、臨床試験の計画にあたっては、主要な個別の症状について評価が可能となるような被験者選択基準及び評価項目の設定を行うべきであったが、提出された臨床試験における有効性の主要評価項目はいずれも全般改善度であり、Study 203 におけるプラセボ投与群との比較、及び Study 305 における実薬対照群との比較のいずれについても、Hot flush 回数に対する本剤の効果を検証する試験デザインとなっていなかった。よって、提出された結果は探索的な解析によるものであり、結果の解釈には限界があり、また十分な注意が必要なものとする。しかしながら、Study 203 では、最終評価時（投与後 16 週時又は中止時）の Hot flush の 1 日平均回数について、いずれの実薬群もプラセボ群と比較して 1 回以上の差が認められていることから、本剤には臨床的に有用な Hot flush 回数の減少効果があるものとする。また、Study 203 及び 305 において投与前回数の影響を考慮した解析を実施した結果、投与前の Hot flush 回数に関わらず、Hot flush 回数の減少効果は示されていた。

Hot flush の程度については、Study 203 において、最終評価時（投与後 16 週時又は中止時）の本剤群の改善率（中等度改善以上の割合）はいずれの用量群においてもプラセボ群の改善率と比較して高く、また、Study 305 において、本剤 9cm² 製剤群と実薬対照群の Hot flush の程度には同程度の改善が認められていることから、Hot flush の程度の改善に対する本剤の有効性も示されたものとする。

以上より、機構は、本剤の Hot flush に対する有効性は示されたと判断した。

2) 発汗について

プラセボを対照とした Study 203 において、最終評価時（投与後 16 週時又は中止時）の本剤群の「発汗の程度」の改善率（中等度改善以上の割合）は、本剤 9cm² 製剤群 81.4%（35/43 例）、16cm² 製剤群 85.4%（35/41 例）及び 26cm² 製剤群 82.9%（34/41 例）であり、いずれの用量群においてもプラセボ群の改善率（57.7%、30/52 例）より高く、統計学的な有意差も認められている。また、Study 305 において、実薬対照群で投与された E2 貼付剤であるフェミエスト® 4.33mg は更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状のうち、発汗に対する効能・効果を有しているが、本剤 9cm² 製剤群の「発汗の程度」の改善は実薬対照群と同程度であった。

以上より、機構は、本剤の発汗に対する有効性は示されたと判断した。

3) その他の症状について

プラセボを対照とした Study 203 においては、Hot flush 及び発汗の他に、陰萎縮症状、睡眠障害、排尿障害、冷感、精神神経系症状及び運動器系症状等の改善率についても検討された。当該試験は、これらの症状に対する評価を十分可能とするようには計画されておらず、治験薬投与前に当該症状を有する患者が比較的少数であったため、結果の解釈には限界があるものとするが、機構は、提出された臨

床試験成績からは、これらの症状に対する本剤の有効性を明確に示す結果は得られていないものと考ええる。

4) NETA の子宮内膜増殖抑制作用について

申請者は、NETA の子宮内膜増殖抑制作用について、次のように説明している。国内の臨床試験では患者の倫理面の問題から E2 単独投与群を設定しなかったが、海外第Ⅱ相臨床試験（Study 202、参考資料）では子宮を有する患者を対象として E2 単独投与群が設定され、52 週の投与が行われ、E2 単独投与群での子宮内膜増殖症発現率は 37.25% (38/102 例) であったのに対し、本剤 9cm² 製剤群で 0.81% (1/123 例)、16cm² 製剤群で 0% (0/97 例) 及び 26cm² 製剤群で 1.12% (1/89 例) であり、E2 単独投与時と比較して本剤投与により子宮内膜増殖症の発症の抑制に対する有効性を示す結果が得られたものと考ええる。

また、申請者は、NETA の子宮内膜に対する有効性を評価するにあたり、国内では E2 単独投与群を設定した比較を行わず、CPMP ガイドライン（Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) . Points to consider on hormone replacement therapy. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 1997.) の記載を引用し、市販の HRT を受けた女性の子宮内膜増殖症発現率が 1～2% であるとの推測に基づいて評価の指標を設定しており、Study 305 において、52 週の投与における子宮内膜増殖症の発現率の片側 95% 信頼区間上限が CPMP ガイドラインに記載されている上限である 2% を超えなかったことをもって、本剤の子宮内膜増殖症の抑制における有効性が示されたと説明している。

機構は、CPMP ガイドラインにおける記載の根拠となる文献等の情報を示した上で設定の妥当性について説明するよう求め、申請者は次のように回答した。

CPMP ガイドラインの当該記載には引用文献の記載がなく、その根拠となる文献等については確認できなかった。そこで、HRT 施行例における子宮内膜増殖症の発現率に関する文献報告を調査し、設定の妥当性について検討を行った。HRT の子宮内膜への影響について検討した無作為化臨床試験の 18 文献を集めた総説（Am J Obstet Gynecol; 178(5): 1087-99, 1998）では、プロゲステンを併用した文献のうち、当該総説の著者が HRT における子宮内膜増殖症発現率を算出するのに十分な例数であったと考えたものは 2 文献であり、投与期間が 3 年の試験（JAMA; 275(5): 370-5, 1996）では、すべての HRT 群の子宮内膜増殖症の発現率は 3.6%、プラセボ群の発現率は 1.7% であり、投与期間が 1 年の試験（Am J Obstet Gynecol; 170(5 Pt 1): 1213-23, 1994）では HRT 群の子宮内膜増殖症の発現率は 0.5% と報告されていた。以上より、CPMP ガイドラインにおける、市販の HRT を受けた女性の子宮内膜増殖症発現率が 1～2% であるという記載の根拠について明確に示すことはできないものの、幾つかの文献報告を調査する限り、その値は妥当なものと考ええる。なお、国内の文献報告において HRT と子宮内膜増殖症発現率に関する調査を行ったが、現在一般的に使用されない経口プロゲステン製剤であるノルエチンドロンを併用した場合の報告や、子宮内膜増殖症の発現を検出するには症例数が限られた報告等であり、日本人の HRT 施行例における子宮内膜増殖症の発現率を推測することができるような情報は得られなかった。

機構は、文献報告等における、子宮を有する患者に対してプロゲステンを併用して HRT を施行した場合の子宮内膜増殖症の発現率から、Study 305 における子宮内膜増殖症の発現率に関する設定は妥当なものであったと判断した。また、本剤の国内臨床試験では子宮内膜増殖症及び子宮内膜癌は認められず、子宮内膜増殖症の発現率の信頼区間上限は 2% を下回るものであったことから、本剤に配合さ

れた NETA の配合意義は示されているものと判断した。

(3) 効能・効果について

本剤の有効性を検討した臨床試験において、本剤は更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う各臨床症状のうち、特に Hot flush 及び発汗についてはプラセボと比較して有効性が示されたが、その他の臨床症状（陰萎縮症状、睡眠障害等）については明確な有効性が示されなかった。機構はこれらの結果を踏まえ、本剤の効能・効果を、「更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状（Hot flush 及び発汗）」と設定することは妥当であると判断した。

(4) 用法・用量について

機構は、以下の検討を行った結果、本剤の 9cm² 製剤における、E2 放出量 50µg/日、NETA 放出量 140µg/日を推奨用量とし、3 又は 4 日ごとに 1 枚（週 2 回）下腹部に貼付するとの用法を設定することは妥当であると判断している。しかしながら、E2 放出量については、より低用量の製剤を開発する必要があると考える。

1) E2 用量設定の妥当性について

本剤の有効性を検討した臨床試験（Study 203、205 及び 305）において、本剤は、9cm² 製剤、16cm² 製剤及び 26cm² 製剤が用いられたが、いずれの実薬群も E2 放出量は 50µg/日であり、異なる E2 放出量の製剤の有効性及び安全性は検討されていない。申請者は、臨床試験における E2 用量（放出量）の設定理由について、次のように説明している。

臨床試験で使用された本剤（9cm² 製剤、16cm² 製剤及び 26cm² 製剤）の E2 放出量はいずれも 50µg/日であるが、既承認の E2 貼付剤であるフェミエスト[®]4.33mg（50µg/日）と同様に設計されているものである。したがって、E2 に関する新たな用量反応試験の検討は行わずに、更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う諸症状に対して、新たに配合された NETA の用量に関わりなく、既承認 E2 貼付剤と同様の症状改善効果を示すことを確認することにした。

機構は、既承認の E2 貼付剤と同様の E2 放出量と設定したことは許容しうるものであり、Study 203 の有効性の成績からは、製剤群間で大きく異なる結果は得られておらず、Hot flush 回数及び程度、並びに発汗の程度いずれについても、NETA の用量にかかわらず同様の有効性が示されたものとする。したがって、E2 放出量 50µg/日に関する有効性は示されており、E2 に関連すると思われる有害事象についても既存の HRT と同程度であることから、本剤の E2 放出量として 50µg/日を設定することは妥当なものであると考える。しかしながら、エストロゲンの投与量は最小の有効用量が望ましいとされていること、Study 305 の対照薬であるフェミエスト[®]には低用量製剤が存在し使用されていることから、本申請においても、複数の用量、特に 50µg/日より放出量を低下させた低用量製剤を開発し、至適用量や最小有効用量を検討すべきであったと考える。また、貼付剤の場合、より低用量の投与が必要と考えられた場合に半分に裁断されて使用される可能性があり、同様に本剤が半分に裁断されて使用された場合、E2 のみならず NETA の投与量も低下するため、十分な子宮内膜保護作用が得られるか不明であるといった問題が想定される。以上、NETA を配合する本剤についてもより低用量の E2 放出量の製剤が治療の選択肢として存在すべきと考えることを踏まえ、機構は、E2 放出量がより低用量の製剤の開発は必要と考える。E2 低用量製剤の開発については以降で述べる。

2) E2 低用量製剤の開発について

「E2 用量設定の妥当性について」で述べたとおり、機構は、E2 放出量がより低用量の製剤の開発は必要と考える。機構は、Study 305 で対照薬とされた E2 貼付剤のフェミエスト®について、4.33mg 製剤（E2 放出量 50µg/日）と 2.17mg 製剤（同 25µg/日）の使い分けはどのようになされているのかについて申請者に尋ねたところ、申請者は、両製剤が採用されている医療機関で聞き取り調査を行った結果、①4.33mg 製剤で投与を開始し、更年期症状が軽快した後の維持療法として 2.17mg 製剤を用いる、②4.33mg 製剤を用いて副作用が発現した場合に 2.17mg 製剤に切り替える、③2.17mg 製剤から投与を開始し、効果が低い場合は 4.33mg 製剤に切り替える、といった使用がなされており、患者背景による使い分けではなく治療経過により使い分けられていると回答している。

機構は、低用量製剤の開発について説明するよう申請者に求めたところ、申請者は、
[redacted]を低用量製剤として開発する予定であり、
[redacted]を実施し、
[redacted]し、低用量製剤の承認申請を行う予定であると回答した。

機構は、当該低用量製剤を日本人患者に投与した経験はなく、日本人患者における有効性、安全性及び子宮内膜増殖症の抑制効果に関する情報は不明であること、プラセボ効果が高い領域であり、薬物動態のみの比較に基づき同様の臨床的有効性を考察及び判断することは不適切であること、Hot flush の発現回数等には国内外差があることが知られており、海外臨床試験の成績を日本人に外挿できるとは限らない領域であるため、海外と同様の有効性が示されるかは不明であること等を踏まえると、申請者の示す薬物動態の比較のみでは不十分であり、日本人の更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象とした低用量製剤の有効性及び安全性を検討する臨床試験を実施する必要があると考える。機構は、申請者に対し、低用量製剤の開発計画を再検討するよう求め、申請者は次のように回答した。

[redacted]を実施するとともに、
[redacted]したときの有効性及び安全性を検討する臨床試験を実施することとする。

機構は、当該臨床試験計画の立案に当たっては、既存の E2 貼付剤の低用量製剤の使用状況を踏まえ、本剤の E2 低用量製剤がどのような患者に投与されるのかを考慮した患者選択を行った上で有効性及び安全性の評価を実施する必要がある、また、NETA 放出量 [redacted]µg/日の子宮内膜増殖抑制に関する検討を十分に行うことができるような計画を立案すべきと考える。

3) NETA 用量設定の妥当性について

申請者は、NETA 用量の設定経緯について、次のように説明している。

欧州にて既に販売されている E2 及び NETA を含有した経皮投与製剤の NETA 放出量は 250µg/日（16cm²製剤）及び 140µg/日（9cm²製剤）であり、その他に、NETA 放出量が 400µg/日（26cm²製剤）の製剤が存在する。国内外で HRT 療法に用いられているプロゲスチン投与量が同様であることを踏まえ、本邦においても、海外に存在するこれら 3 製剤を用いて NETA の推奨用量を臨床試験で使用し、用量の検討を行うこととした。

9cm²製剤、16cm²製剤及び 26cm²製剤を用いた Study 203 において、主要評価項目である最終全般改善度の「中等度改善」以上の症例の割合（改善率）は本剤群のいずれの製剤も同程度であり、かつ、

プラセボ群と比較してより改善効果を示していた。また、Hot flush の 1 日平均回数は、本剤群でいずれもプラセボ群と比較して減少しており、更に発汗の程度の改善度においても、プラセボ群と比較して改善が認められていた。9cm² 製剤と 16cm² 製剤が用いられた Study 205 においても、2 製剤で同様の症状改善効果が認められており、いずれの製剤も更年期障害及び卵巣欠落症状に対する有効性は同様と考えられた。子宮内膜増殖作用の抑制効果については、Study 203 では、治験薬との因果関係が否定された子宮内膜癌の 1 例を除き、子宮内膜増殖症及び子宮内膜癌は、プラセボ群を含むすべての投与群で観察されず、Study 205 では、子宮内膜増殖症及び子宮内膜癌は両群共に観察されなかった。以上、Study 203 及び 205 の結果からは、各製剤間で子宮内膜増殖作用の抑制効果と NETA の用量に明確な相関は示されなかった。安全性については、Study 203 において、全身症状の有害事象及び投与部位の有害事象共に本剤 3 製剤の中で 9cm² 製剤群の発現率が最も低かった。5%以上の頻度で発現した有害事象についても、本剤 3 製剤の中で、鼻咽頭炎を除いて 9cm² 製剤群の発現率が最も低く、乳房圧痛については NETA の用量に依存した発現率の上昇が認められた。Study 205 では、全身症状の有害事象は 9cm² 製剤群及び 16cm² 製剤群で発現率がほぼ同様であったが、投与部位の有害事象は、9cm² 製剤群の発現率が低かった。5%以上の頻度で発現した有害事象については、NETA の用量に明確な関係はみられなかった。なお、Study 205 の試験計画に際し、海外臨床試験の結果より、本剤 3 製剤の中で NETA の用量に依存して HDL コレステロールの低下傾向が認められたこと、乳房痛、月経困難症、月経障害の発現率に用量依存的な増加傾向が認められたこと、及び NETA の子宮内膜増殖抑制効果は 9cm² 製剤及び 16cm² 製剤で同様かつ十分であったことを踏まえ、NETA 用量が最も高い 26cm² 製剤は臨床的有用性が低いと判断された。

これらの結果を総合的に判断し、国内臨床試験の成績から更年期障害及び卵巣欠落症状に対する有効性、子宮内膜増殖作用に対する抑制効果及び一般的な安全性において、9cm² 製剤及び 16cm² 製剤は、ほぼ同様であると考えられ、最小有効量の観点から投与量が少ない 9cm² 製剤を第Ⅲ相比較試験での推奨用量と判断した。Study 305 では、本剤 9cm² 製剤群と実薬対照群の更年期障害に対する効果及び子宮内膜増殖作用の抑制効果は同様であり、有害事象の発現状況にも大きな違いは認められなかった。以上の検討を踏まえ、3 製剤のうち NETA 放出量が最小である 9cm² 製剤を日本人における推奨用量とすることが妥当であると判断した。

機構は、9cm² 製剤の 140µg/日より低い NETA 放出量は検討されておらず、更に低い放出量でも十分な子宮内膜増殖抑制効果が得られる可能性は否定できないと考えるが、臨床試験における 9cm² 製剤の投与経験において一定の効果が認められており、NETA に関連する安全性上の問題は特段認められていないことを踏まえ、NETA の放出量として 140µg/日を選択することは妥当と判断した。

4) 用法について

申請者は、国内で実施した第Ⅰ相臨床試験 (Study 108 及び 109) の結果に基づいて、第Ⅱ相以降の臨床試験では 3 又は 4 日ごとに 1 枚 (週 2 回) 下腹部に貼付する用法を選択して実施し、申請用法としている。機構は、臨床試験で有効性及び安全性が示された用法である申請用法は妥当なものであると考える。

子宮を有する患者に対して現在実施されている HRT の投与方法には、本剤の臨床試験で実施されたエストロゲン及びプロゲスチン製剤を連続して投与する方法 (持続的投与方法) の他に、エストロゲン製剤は連続的に投与し、1 ヶ月あるいは 4 週のうち 12 日間程度のみプロゲスチン製剤を併用する方法 (周期的投与方法)、エストロゲン及びプロゲスチン製剤を 3 週間投与し 1 週間休薬する (間欠的投

与方法)、及び周期的投与方法と間欠投与方法を組み合わせた投与方法(エストロゲンを3週間投与しそのうち12日程のみプロゲステン製剤を併用したのち1週間休薬する)が存在する。各投与方法のメリット・デメリットとして、持続的投与方法は、毎日同じ内服内容であるため服用忘れが少ないが、投与初期は性器出血をきたす頻度が高いこと、周期的投与方法は出血時期のパターンがより規則的となるが、持続的な性器出血が起こる場合もあること、間欠的投与方法は多くの症例で出血時期が規則的となるが、休薬期間に更年期症状が発現する場合がある。これらの各投与方法が各々のメリット・デメリットを勘案し患者毎に使い分けられている現状を踏まえ、機構は、本剤を用いた各投与方法に関し得られている情報及び申請者の見解を説明するよう求め、申請者は次のように回答した。

本剤の国内臨床試験は持続的投与方法で実施され、更年期障害に対する有効性及び安全性、並びに子宮内膜増殖作用の抑制効果を確認している。本剤を用いた周期的投与方法は国内では使用経験がないが、海外ではE2単剤の経皮投与製剤と組み合わせた臨床試験(Study 201、301 及び 303)が実施され、連続投与方法と同様の有効性及び安全性が確認されている。海外では本剤と E2 単剤の貼付剤を組み合わせたパッケージ製品(28日周期のうち、最初の14日間 E2 放出量 50µg/日の貼付剤、残りの14日間 E2 放出量 50µg/日及び NETA 放出量 140µg/日又は 250µg/日の貼付剤を順次貼付する)も販売されている。投与方法の選択は各投与方法のメリット・デメリットを考慮し、医師と患者の相談の上で選択されており、副作用の発現等によって途中で投与方法を変更する場合もあることを考慮すると、本剤の投与方法として医師及び患者が投与方法を選択できることは重要であり、本剤を用いる場合の投与方法として、持続的投与方法に加えて周期的投与方法及び間欠的投与方法についても添付文書における情報提供を行うこととする。

機構は、次のように考える。各投与方法のメリット・デメリットを考慮して HRT の投与方法が選択されている実態を鑑みれば、本剤を用いた HRT においても投与方法の選択が可能となる意義は期待されるものと考ええる。しかしながら、日本人においては持続的投与方法における情報しか得られておらず、他の投与方法における有効性及び安全性は不明である。さらに、多様な種類、剤形及び用量のエストロゲン製剤が存在する現状において、周期的投与方法で他のエストロゲン製剤と組み合わせて本剤を12日間前後使用したときの有効性及び安全性は不明であり、特に、十分な子宮内膜増殖抑制作用が得られるかどうかは不明であると考ええる。したがって、機構は、持続的投与方法以外の用法を推奨することができるような根拠となる情報は得られていないと考える。

5) 投与期間について

HRTは必要とされる最短期間にとどめ、漫然と長期に行うべきではないとされているが、申請者は、本剤の投与期間について、投与中止により症状が再発する可能性もあるため、治療を継続するか否かは、患者個々のリスクとベネフィット、患者本人の希望等を考慮して個別に判断すべきであり、治療期間に強制的な制限を設けるべき理由はなく、5~7年未満の投与期間では乳癌のリスクは増加しないと説明している。

機構は次のように考える。Study 305における Hot flush の1日平均回数の推移をみると(表22参照)、本剤投与後12週時には1日平均回数±標準偏差は 0.499 ± 0.788 回と1回未満に減少しており、以後投与中止又は52週まで同様の有効性が持続する結果が得られている。また、発汗に対する有効性についても同様の結果が得られていることから、投与期間が長期化した場合も本剤の有効性は維持されるものと考ええる。一方、患者個々により症状の持続期間や薬剤に対する反応は異なることを勘案すれば、本剤の投与期間を制限する必要はないが、定期的に各種検査を実施しつつ有効性及び安全性の点から

リスクとベネフィットを勘案した上で、投与継続の判断を行うことが必要と考える。また、安全性については、「(5) 安全性について」で述べるとおり、投与期間が 52 週であった Study 205 及び 305 の結果から、投与 52 週までの安全性情報は得られており、比較的長期の投与においても既存のエストロゲン製剤と比較して特段安全性の懸念が高まるものではないと考える。しかしながら、HRT と乳癌等の罹患リスクについては、投与期間が長期になるにしたがって罹患リスクが上昇することが知られており、患者個々の状況を勘案しながらなるべく短期間の投与にとどめる必要があり、その旨の情報提供を適切に行うことは重要と考える。そのような状況において、日本人における HRT 及びエストロゲン補充療法 (ERT) に伴う各種疾患の罹患リスクに関する情報は限られ、慎重な対応が要求されること、日本人の乳癌罹患率は上昇しつつあること、海外での HRT 及び ERT に関する大規模臨床試験や疫学調査は様々な対象集団で実施されており、現時点では特定の疾患のリスクについて一般化できるような情報は得られていないと考えられること、本剤の臨床試験における投与経験は 52 週と限られること等を踏まえると、5~7 年未満の投与期間では乳癌のリスクは増加しない旨の主張を投与期間の考察に含めるといった申請者の姿勢は適切なものとはいえないと考える。

機構は、以上の検討の結果、本剤の推奨用量として、E2 放出量 50µg/日及び NETA 放出量 140µg/日である 9cm² 製剤を選択することは妥当であると判断している。しかしながら、本剤の E2 低用量製剤の開発は必要であり、申請者が計画している低用量製剤の開発については更なる検討を要するものであると考える。また、投与期間については、Study 205 及び 305 で得られた情報からは、適切に継続投与の判断がなされ必要最短期間の投与がなされる場合には、本剤の有用性は期待されるものと考ええる。

(5) 安全性について

機構は、本剤の安全性を検討するにあたり、以下のように考えた。国内において、E2 を含有する貼付剤、ゲル剤等が既に存在しており、また、CEE 及びエストリオール (E3) を含有する製剤が臨床現場で用いられていることから、E2 を含むエストロゲン製剤に関する安全性については既に一定の情報が存在している。一方、HRT については、「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」、「(4) 用法・用量について 5) 投与期間について」に記載したように、対象患者の選択及び長期投与における安全性が問題と考える。機構は、更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象とした国内 3 試験 (Study 203、205 及び 305) を併合した結果を中心に評価を行うこととし、1) 発現頻度の高い副作用、2) 投与部位における有害事象、3) 子宮内膜の安全性、4) 長期投与における有害事象及び副作用、5) 重篤な有害事象について重点的に検討した。その結果、本剤の安全性は、適切な管理のもとに使用される限り、既存のエストロゲン製剤を用いた HRT と大きな差異はないものと判断した。

1) 発現頻度の高い副作用について

更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象とした国内 3 試験 (Study 203、205 及び 305) を併合した結果において、いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった副作用は表 32 のとおりであり、いずれの本剤群においても、エストロゲン製剤投与によると考えられる乳房痛等の泌尿生殖器に関連した副作用の発現が比較的多く見られているが、本剤の各製剤間で発現状況に大きな差異は認められず、また、実薬対照群と同程度であった。

表 32 頻度の高い副作用^{a)} (全身症状、Study 203、205 及び 305 併合)

副作用名		観察期間	本剤群				プラセボ群	実薬対照群
			9cm ² 製剤群	16cm ² 製剤群	26cm ² 製剤群	本剤群合計		
胃腸障害	腹部不快感	0～16 週 ^{b)}	17/504 例 (3.4%)	6/142 例 (4.2%)	2/72 例 (2.8%)	25/718 例 (3.5%)	3/81 例 (3.7%)	5/184 例 (2.7%)
		17～52 週 ^{c)}	3/388 例 (0.8%)	2/47 例 (4.3%)	-	5/435 例 (1.1%)	0/1 例 (0%)	1/166 例 (0.6%)
	下腹部痛	0～16 週 ^{b)}	46/504 例 (9.1%)	16/142 例 (11.3%)	6/72 例 (8.3%)	68/718 例 (9.5%)	3/81 例 (3.7%)	17/184 例 (9.2%)
		17～52 週 ^{c)}	12/388 例 (3.1%)	1/47 例 (2.1%)	-	13/435 例 (3.0%)	0/1 例 (0%)	1/166 例 (0.6%)
生殖系及び乳房障害	乳房痛	0～16 週 ^{b)}	18/504 例 (3.6%)	11/142 例 (7.7%)	5/72 例 (6.9%)	34/718 例 (4.7%)	0/81 例 (0%)	11/184 例 (6.0%)
		17～52 週 ^{c)}	15/388 例 (3.9%)	0/47 例 (0%)	-	15/435 例 (3.4%)	0/1 例 (0%)	5/166 例 (3.0%)
	乳房圧痛	0～16 週 ^{b)}	47/504 例 (9.3%)	20/142 例 (14.1%)	11/72 例 (15.3%)	78/718 例 (10.9%)	3/81 例 (3.7%)	20/184 例 (10.9%)
		17～52 週 ^{c)}	10/388 例 (2.6%)	2/47 例 (4.3%)	-	12/435 例 (2.8%)	0/1 例 (0%)	4/166 例 (2.4%)
	乳頭痛	0～16 週 ^{b)}	17/504 例 (3.4%)	12/142 例 (8.5%)	4/72 例 (5.6%)	33/718 例 (4.6%)	1/81 例 (1.2%)	6/184 例 (3.3%)
		17～52 週 ^{c)}	2/388 例 (0.5%)	0/47 例 (0%)	-	2/435 例 (0.5%)	0/1 例 (0%)	2/166 例 (1.2%)
	性器分泌物	0～16 週 ^{b)}	17/504 例 (3.4%)	14/142 例 (9.9%)	2/72 例 (2.8%)	33/718 例 (4.6%)	0/81 例 (0%)	6/184 例 (3.3%)
		17～52 週 ^{c)}	4/388 例 (1.0%)	0/47 例 (0%)	-	4/435 例 (0.9%)	0/1 例 (0%)	0/166 例 (0%)

^{a)}全期間を通していずれかの群で発現頻度が 5%以上であったもの^{b)}Study203、205 及び 305 の投与開始時から 16 週時までの成績を併合^{c)}Study205 及び 305 の 17 週時から投与終了時までの成績を併合 (Study 203 で 16 週を超えて観察されたものを含む)

臨床検査値の異常変動の発現状況は表 33 のとおりであり、本剤の用量群間に大きな差異は認められず、また本剤群合計は実薬対照群と同程度であった。個別の検査項目については、本剤群全体及び実薬対照群においてほぼ同様の項目で発現しており、発現率も同様であった。いずれかの投与群で 5% 以上の発現率を示した検査項目はなかった。

表 33 臨床検査値の異常変動^{a)} (Study 203、205 及び 305 併合)

	観察期間	本剤群				プラセボ群	実薬対照群
		9cm ² 製剤群 ^{b)}	16cm ² 製剤群	26cm ² 製剤群	本剤群合計		
全て	0～16 週 ^{a)}	6/91 例 (6.6%)	4/70 例 (5.7%)	5/61 例 (8.2%)	15/222 例 (6.8%)	2/65 例 (3.1%)	0/13 例 (0%)
	17～52 週 ^{b)}	60/407 例 (14.7%)	6/61 例 (9.8%)	2/9 例 (22.2%)	68/477 例 (14.3%)	3/16 例 (18.8%)	27/169 例 (16.0%)
因果関係が否定されない	0～16 週 ^{a)}	2/91 例 (2.2%)	1/70 例 (1.4%)	1/61 例 (1.6%)	4/222 例 (1.8%)	0/65 例 (0%)	0/13 例 (0%)
	17～52 週 ^{b)}	19/407 例 (4.7%)	2/61 例 (3.3%)	1/9 例 (11.1%)	22/477 例 (4.6%)	0/16 例 (0%)	5/169 例 (3.0%)

^{a)}判定は最終観察時に実施 (Study 203 で 16 週を超えて観察されたものについては 17 週以降に含まれる)^{b)}安全性評価対象症例のうち治験薬投与後の臨床検査が 1 度も実施されなかった症例を除外

2) 投与部位における有害事象について

安全性を評価した臨床試験においてみられた投与部位における有害事象のほとんどが、治験薬との因果関係が否定されない副作用と判定されている。Study 203、205 及び 305 における、投与部位の副作用の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 投与部位における副作用^{a)} (Study 203、205 及び 305 併合)

副作用名	観察期間	本剤群				プラセボ群	実薬対照群
		9cm ² 製剤群	16cm ² 製剤群	26cm ² 製剤群	本剤群合計		
投与部位 皮膚炎	0～16 週 ^{b)}	19/504 例 (3.8%)	10/142 例 (7.0%)	5/72 例 (6.9%)	34/718 例 (4.7%)	3/81 例 (3.7%)	6/184 例 (3.3%)
	17～52 週 ^{c)}	18/388 例 (4.6%)	1/47 例 (2.1%)	-	19/435 例 (4.4%)	0/1 例 (0%)	4/166 例 (2.4%)
投与部位 紅斑	0～16 週 ^{b)}	30/504 例 (6.0%)	22/142 例 (15.5%)	14/72 例 (19.4%)	66/718 例 (9.2%)	9/81 例 (11.1%)	4/184 例 (2.2%)
	17～52 週 ^{c)}	20/388 例 (5.2%)	1/47 例 (2.1%)	-	21/435 例 (4.8%)	0/1 例 (0%)	4/166 例 (2.4%)
投与部位 そう痒感	0～16 週 ^{b)}	44/504 例 (8.7%)	32/142 例 (22.5%)	15/72 例 (20.8%)	91/718 例 (12.7%)	13/81 例 (16.0%)	14/184 例 (7.6%)
	17～52 週 ^{c)}	50/388 例 (12.9%)	8/47 例 (17.0%)	-	58/435 例 (13.3%)	0/1 例 (0%)	10/166 例 (6.0%)

^{a)}全期間を通していずれかの群で発現頻度が 5%以上であったもの

^{b)}Study203、205 及び 305 の投与開始時から 16 週時までの成績を併合

^{c)}Study205 及び 305 の 17 週時から投与終了時までの成績を併合 (Study 203 で 16 週を超えて観察されたものを含む)

このうち、投与部位の有害事象のために投与中止に至った症例について、全期間を通して集計したところ、9cm² 製剤群 14/504 例 (2.8%)、16cm² 製剤群 9/142 例 (6.3%)、26cm² 製剤群 3/72 例 (4.2%)、プラセボ群 1/81 例 (1.2%) 及び実薬対照群 1/184 例 (0.5%) であった。機構は、本剤の投与部位における有害事象は既承認貼付剤よりも発現頻度は高く症状の発現には十分注意が必要であるが、概ね忍容可能なものとする。

3) 子宮内膜の安全性について

①性器出血について

Study 203 において、全期間の性器出血発現率は 9cm² 製剤群 81.0% (68/84 例)、16cm² 製剤群 79.0% (64/81 例)、26cm² 製剤群 84.7% (61/72 例)、及びプラセボ群 33.3% (27/81 例) であり、本剤の各製剤群では同様の発現率であった。Study 205 では、全期間の性器出血発現率は 9cm² 製剤群 90.7% (49/54 例) 及び 16cm² 製剤群 91.1% (51/56 例) であり、各サイクルでの発現率は 1 サイクル目で 9cm² 製剤群 75.9% 及び 16cm² 製剤群 66.1% であったが、8 サイクル目以降は両群とも減少傾向が見られている。Study 305 において、全期間の性器出血発現率は本剤 9cm² 製剤群 96.2% (350/364 例) 及び実薬対照群 91.8% (169/184 例) であった。各サイクルでの発現率は本剤 9cm² 製剤群では 8 サイクル目まで 70% 台で推移し、その後徐々に低下した。実薬対照群でも同様の推移を示した。Study 203 及び 205 共に本剤の各用量群での性器出血の発現状況に差異は認められず、いずれも 1～3 サイクル目までの発現率が高く、投与期間が長くなるにしたがって減少する傾向が認められた。

②子宮内膜細胞診

Study 305 では、投与前、投与 24 週、52 週及び中止時に子宮内膜細胞診が実施されたが、9cm² 製剤群の 1 例において、投与後 24 週時の子宮内膜細胞診の結果が class IV であった。精査の結果、卵巣癌の診断であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。その他の試験については、Study 203 では投与前と投与 16 週 (又は中止時)、Study 205 では投与前、投与 24 週、52 週及び中止時に子宮内膜細胞診が行われたが、class IIIb 以上と判定された症例はなかった。また、子宮頸部・腔部細胞診についてはいずれの試験においても class IIIb 以上と判定された症例はなかった。

③子宮内膜組織診

Study 203 では、投与前及び投与 16 週（又は中止時）に子宮内膜組織診が施行され、26cm² 製剤群において 1 例に投与中止時の子宮内膜組織診に異常が認められ、最終的に子宮体癌であることが判明したが、治験薬の投与期間が 16 日間と短いことから、本剤との因果関係は否定された。その他の症例では異常所見は観察されなかった。Study 205 では投与前、52 週及び中止時に子宮内膜組織診が施行され、子宮内膜増殖症、子宮内膜癌等の異常所見は観察されず、Study 305 においても、投与前、投与 24 週、52 週及び中止時に子宮内膜組織診が施行されたが、子宮内膜増殖症、子宮内膜癌等の異常所見は観察されなかった。

以上、不正出血、子宮内膜細胞診、子宮内膜組織診の結果からは、既存のエストロゲン製剤を用いた HRT における発現状況と同程度と考えられ、本剤の子宮内膜に対する安全性は示されたものと考ええるが、本剤が子宮内膜増殖症及び子宮内膜癌を完全に抑制しうるものであるかは不明であること、本剤投与により子宮内膜の厚さがわずかながら増加する傾向が認められていること、及び他の不正出血をきたす疾患（子宮内膜ポリープ、子宮頸癌等）との鑑別は必要と考えることから、本剤の投与前及び投与中は、定期的に子宮頸部・内膜細胞診及び経膈超音波による子宮内膜の観察等を実施することが必要であると考ええる。

4) 長期投与における有害事象及び副作用について

提出された臨床試験のうち、Study 205 及び 305 は 52 週の投与期間が設定されていた。投与期間と有害事象の発現状況について、Study 203、205 及び 305 の併合集計においていずれかの群で 5%以上の頻度で発現した副作用を発現時期別（16 週未満、16 週以上 32 週未満、32 週以上）に分類したところ表 35 のとおりであった。各本剤群及び実薬対照群において、いずれの事象も投与初期の発現率が高く、以後発現率は低くなる傾向がみられており、投与期間が長期となるにしたがって発現率が上昇する事象は認められなかった。

表 35 投与時期別の副作用発現状況（Study 203、205 及び 305 併合）

		本剤群				プラセボ群	実薬対照群
		9cm ² 製剤群	16cm ² 製剤群	26cm ² 製剤群	全体		
腹部 不快感	16 週未満	17/504 例 (3.4%)	5/142 例 (3.5%)	2/72 例 (2.8%)	24/718 例 (3.3%)	3/81 例 (3.7%)	5/184 例 (2.7%)
	16 週以上 32 週未満	3/443 例 (0.7%)	2/93 例 (2.2%)	0/35 例 (0%)	5/571 例 (0.9%)	0/50 例 (0%)	1/166 例 (0.6%)
	32 週以上	0/373 例 (0%)	1/39 例 (2.6%)	-	1/412 例 (0.2%)	-	0/157 例 (0%)
下腹部 痛	16 週未満	44/504 例 (8.7%)	16/142 例 (11.3%)	6/72 例 (8.3%)	66/718 例 (9.2%)	3/81 例 (3.7%)	17/184 例 (9.2%)
	16 週以上 32 週未満	7/443 例 (1.6%)	1/93 例 (1.1%)	0/35 例 (0%)	8/571 例 (1.4%)	0/50 例 (0%)	1/166 例 (0.6%)
	32 週以上	7/373 例 (1.9%)	0/39 例 (0%)	-	7/412 例 (1.7%)	-	0/157 例 (0%)
乳房痛	16 週未満	18/504 例 (3.6%)	11/142 例 (7.7%)	5/72 例 (6.9%)	34/718 例 (4.7%)	0/81 例 (0%)	11/184 例 (6.0%)
	16 週以上 32 週未満	7/443 例 (1.6%)	0/93 例 (0%)	0/35 例 (0%)	7/571 例 (1.2%)	0/50 例 (0%)	5/166 例 (3.0%)
	32 週以上	8/373 例 (2.1%)	0/39 例 (0%)	-	8/412 例 (1.9%)	-	0/157 例 (0%)

乳房 圧痛	16 週未満	47/504 例 (9.3%)	19/142 例 (13.4%)	11/72 例 (15.3%)	77/718 例 (10.7%)	3/81 例 (3.7%)	18/184 例 (9.8%)
	16 週以上 32 週未満	7/443 例 (1.6%)	2/93 例 (2.2%)	0/35 例 (0%)	9/571 例 (1.6%)	0/50 例 (0%)	6/166 例 (3.6%)
	32 週以上	3/373 例 (0.8%)	1/39 例 (2.6%)	-	4/412 例 (1.0%)	-	0/157 例 (0%)
乳頭痛	16 週未満	17/504 例 (3.4%)	12/142 例 (8.5%)	4/72 例 (5.6%)	33/718 例 (4.6%)	1/81 例 (1.2%)	6/184 例 (3.3%)
	16 週以上 32 週未満	0/443 例 (0%)	0/93 例 (0%)	0/35 例 (0%)	0/571 例 (0%)	0/50 例 (0%)	1/166 例 (0.6%)
	32 週以上	2/373 例 (0.5%)	0/39 例 (0%)	-	2/412 例 (0.5%)	-	1/157 例 (0.6%)
性器 分泌物	16 週未満	17/504 例 (3.4%)	14/142 例 (9.9%)	2/72 例 (2.8%)	33/718 例 (4.6%)	0/81 例 (0%)	6/184 例 (3.3%)
	16 週以上 32 週未満	2/443 例 (0.5%)	0/93 例 (0%)	0/35 例 (0%)	2/571 例 (0.4%)	0/50 例 (0%)	0/166 例 (0%)
	32 週以上	2/373 例 (0.5%)	0/39 例 (0%)	-	2/412 例 (0.5%)	-	0/157 例 (0%)

26cm² 製剤群及びプラセボ群は 16 週までの投与

*いずれかの群で 5%以上の頻度で発現したもの

機構は、臨床試験で得られた情報からは、本剤の長期投与時の安全性は既存の HRT 製剤と同様であると考え、HRT と乳癌等の罹患リスクは、投与期間が長期になるにしたがって上昇することが知られており、臨床試験で得られている情報は 52 週の投与経験にとどまることから、長期投与試験においてこれら副作用の増加傾向が認められなかったとの結果が本剤の更なる長期投与における安全性を担保しうるものではないため、「(4) 用法・用量について、5) 投与期間について」で述べたとおり、漫然と長期にわたって投与されることを避け、定期的に患者個人におけるリスクとベネフィットについて評価を行い、投与継続を判断する必要がある旨の適切な情報提供を行う必要があると考える。

5) 重篤な有害事象について

国内で実施した臨床試験 6 試験 (Study 107、108、109、203、205 及び 305)、において、死亡は報告されていない。更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象とした臨床試験 (Study 203、205 及び 305) において認められた重篤な有害事象のうち、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、9cm² 製剤投与時で脳梗塞 1 例 (Study 205)、卵巣癌 1 例 (Study 305)、乳癌 2 例 (Study 305)、16cm² 製剤投与時で乳癌 1 例 (Study 203)、26cm² 製剤投与時で回転性めまい 1 例 (Study 203)、及び、実薬対照群で乳癌 1 例 (Study 305) であった。

機構は、本剤投与で見られた重篤な有害事象については、既存の HRT と同様であると考え。HRT によりリスクが上昇すると考えられる血栓塞栓症、乳癌等については、これらの罹患リスクを既に有する患者に対する投与を禁忌あるいは慎重投与とする等の必要があると考える。申請者は、添付文書 (案) において、既承認エストロゲン製剤と同様の禁忌あるいは慎重投与の患者を設定しており、これらの記載内容について機構は概ね妥当であると判断している。一方、閉経後女性においては高血圧、高脂血症等といった血栓塞栓症等の罹患リスクを有する患者が増加する傾向が知られていることから、個々の患者によって本剤のリスク・ベネフィットのバランスが異なる可能性があるものと考えられ、特に、合併症を有する患者や比較的高齢な患者においては、本剤の投与及び継続の判断についてより慎重に行う必要があると考える。また、HRT の対象となるような患者は乳癌の好発年齢であり、頻度は低い、本剤との因果関係が否定されない乳癌の症例が認められていることから、本剤の投与前

及び投与中はマンモグラフィー等の定期的な乳房の検査を実施する必要があると考える。

(6) 製造販売後について

申請者は、製造販売後に、本剤の使用実態下での未知の副作用（特に重要な副作用）、副作用発生状況の把握及び安全性又は有効性に影響を与えると考えられる要因を確認することを目的として、600施設における3000例を対象とした使用成績調査を計画している。調査を行う事項として、併用薬や過去の治療状況を含む患者背景、本剤投与前後の有効性評価、安全性評価（有害事象の発現状況、婦人科検査及び臨床検査等）、中止及び脱落の場合はその理由等が挙げられている。調査期間は4年であり、1例あたりの標準的な観察期間（投与期間）は定めず、調査期間のうち継続投与した期間（最長3年間）と設定されている。症例数の設定根拠については、0.1%の頻度で発現する未知の副作用を95%の信頼係数で検出可能とするためと説明されている。

機構は、現在提示されている使用成績調査計画については概ね妥当であると判断しているが、当該調査において、子宮頸部及び内膜の細胞診や子宮内膜組織診、乳房検診（触診、乳房超音波検査及びマンモグラフィー）は設定されているが、現在HRT及びERTで懸念されているその他のリスクに関する情報（血栓塞栓症、認知障害、胆嚢疾患等）についても適切に収集されるような方策を講じる必要があると考える。また、製造販売後においては、HRTにおいて留意すべき有害事象や、定期的な検査等を行いながら投与継続を判断する必要がある旨を、医療従事者のみならず患者に対しても情報提供することが重要であり、加えて適切な用法を遵守できるような情報提供が必要と考え、患者向け説明文書の作成を申請者に指示している。さらに、上述の製造販売後調査により得られた情報や研究報告等から医師及び患者に提供すべき知見が得られた場合には、本剤の適正使用を徹底するよう速やかに医師及び患者に情報提供を行う必要があると考える。製造販売後調査における留意事項、更なる調査又は臨床試験の必要性、本剤の適正使用のための情報提供のあり方等については、専門協議における議論を踏まえてさらに検討したい。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1-1、5.3.3.1-2、5.3.5.2-1、5.3.5.1-2）に対してGCP実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験審査委員会が当該医療機関における治験の実施を了承したことについて、実施医療機関の長が治験担当医師へ文書により通知していなかったこと、治験薬の管理に関する記録が保管されていなかったこと、一部の原資料（臨床検査及び子宮内膜細胞診の検査伝票等）を紛失していたこと、治験実施計画書に規定された被験者選択基準を満たしていない被験者が組み入れられていたこと、症例記録と原資料との不整合（臨床経過の評価時期、子宮内膜細胞診の結果等）が認められたが、大きな問題は認められていないことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、次のように判断している。有効性について、国内臨床試験の成績より申請効能・効果である血管運動神経系症状（Hot flush 及び発汗）に対する本剤の有効性は示されたと考える。また、安全性については、適切な患者選択を行い、定期的に投与継続の判断を行った上で必要最短期間の使用にとどめるなど、適切な注意喚起のもとに使用する限り、既存のエストロゲン製剤を用いた HRT に比べて特段リスクが高まるものではないと考える。加えて、エストロゲン投与時の子宮内膜増殖に対する抑制効果が示されており、NETA の配合意義は示されたと考えることから、E2 と NETA を配合した貼付剤である本剤の臨床上の利便性を考慮すると、本邦の HRT の新たな選択肢として本剤を臨床現場に供する意義はあると考える。なお、本剤の使用に際しての注意喚起及び情報提供のあり方、E2 低用量製剤の必要性、並びに製造販売後調査において検討すべき事項及び情報収集等に関しては、専門協議の結果も踏まえて最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 20 年 7 月 17 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	メノエイドパッチ 50/140 (メノエイドコンビパッチに変更予定)
〔一 般 名〕	エストラジオール/酢酸ノルエチステロン
〔申 請 者〕	あすか製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 19 年 2 月 28 日 (医薬品製造販売承認申請)
〔特 記 事 項〕	なし

II. 審査内容

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

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

1. 本剤の臨床的位置付けについて

子宮を有する患者における HRT では、エストロゲン投与による子宮内膜増殖を抑制するためプロゲステンとの併用が必要とされるが、本邦では経口プロゲステン製剤が適応外ながら併用投与されているのが現状である。機構は、エストラジオール (E2) と酢酸ノルエチステロン (NETA) との配合貼付剤である本剤は、既存のエストロゲン製剤と比較して、子宮を有する患者における利便性の向上が期待できるものと考えられるため、本邦の HRT の新たな選択肢として本剤の意義は認められるものと判断した。以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

2. 有効性について

1) 有効性の評価について

本剤の有効性を評価した臨床試験では主要評価項目として全般改善度が設定されていたが、更年期障害及び卵巣欠落症患者が有する症状は多様であり、HRT が有効とはいえない症状も含まれることを考慮すると、全般改善度から有効性に関する明確な情報を得ることは困難と考えられた。したがって機構は、血管運動神経系症状 (Hot flush 及び発汗) を中心とした個々の症状について評価を行い、主として申請効能・効果の妥当性を検討することが適当と判断し審査を行うこととした。以上の機構の審査方針は、専門委員より支持された。

2) Hot flush 及び発汗について

Study 203 において、最終評価時の Hot flush の 1 日平均回数は本剤全ての用量群でプラセボ群と比較して 1 回以上の差が認められ、統計学的な有意差も認められていること、Study 305 において、本剤群は実薬対照群と同様の改善が認められていること、及び、両試験において投与前回数の影響を考慮した解析を実施した結果、投与前の回数に関わらず、Hot flush 回数の減少効果が示されていることから、本剤には臨床的に有用な Hot flush 回数の減少効果があるものと判断した。Hot flush の程度及び発汗の

程度については、いずれも、Study 203 において、最終評価時の改善率は本剤全ての用量群においてプラセボ群の改善率と比較して有意に高く、また、Study 305 において、本剤 9cm² 製剤と実薬対照群は同様の改善が認められている。以上の結果より、機構は、本剤の Hot flush 及び発汗に対する有効性は示されたと判断した。以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

3) その他の症状について

プラセボを対照とした Study 203 においては、陰萎縮症状、睡眠障害、排尿障害、冷感、精神神経系症状及び運動器系症状等の改善率についても検討されたが、治験薬投与前に当該症状を有する患者が比較的少数であり、当該試験は、これらの症状に対する評価を十分可能とするようには計画されておらず、結果の解釈には限界があるものとする。したがって、機構は、提出された臨床試験成績からは、これらの症状に対する本剤の有効性を明確に示す結果は得られていないと判断した。以上の機構の判断は、専門委員によって支持された。

3. 効能・効果について

本剤の有効性を検討した臨床試験において、本剤は更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う各臨床症状のうち、特に Hot flush 及び発汗についてはプラセボと比較して有効性が示されたが、その他の臨床症状（陰萎縮症状、睡眠障害等）については有効性を明確に示す結果は得られていない。これらの結果を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果を、「更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状 (Hot flush 及び発汗)」とすることが妥当であると判断した。以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

4. 用法・用量について

1) E2 用量について

機構は、E2 の用量として、既承認の E2 貼付剤と同様の E2 放出量である 50µg/日を設定したことは許容しうるものとする。NETA 放出量の異なる本剤 3 製剤及びプラセボを用いた Study 203 の有効性の成績からは、Hot flush 回数及び程度、並びに発汗の程度いずれについても、NETA の用量に関わらず同様の有効性が示され、Study 305 においても本剤 9cm² 製剤は実薬対照群と同程度の有効性が示されていた。したがって、E2 放出量 50µg/日に関する有効性は示されており、E2 に関連すると思われる有害事象についても既存の HRT と同程度であることから、本剤の E2 放出量として 50µg/日を設定することは妥当と判断した。しかしながら、エストロゲンの投与量は最小の有効用量が望ましいとされていることから、50µg/日より放出量を低下させた低用量製剤を開発し、至適用量や最小有効用量を検討すべきであったと考える。海外では低用量製剤（E2 放出量 25µg/日）が既に承認されていること、Study 305 の対照薬であるフェミエスト®は低用量製剤が存在し、治療経過に応じて使い分けられている診療実態があることを踏まえ、機構は、NETA を配合する本剤においても、E2 放出量が 50µg/日以下の低用量の製剤を開発する必要があると判断した。以上の機構の判断は、専門委員によって支持された。

専門協議において、低用量製剤の開発は速やかに開始されるべきであるとの意見、低用量製剤の開発においてこれまで検討されていない NETA 放出量の製剤を使用するのであれば、当該 NETA 用量の子宮内膜増殖抑制作用についても十分検討できるような試験を計画すべきであるとの意見が出された。機構は、専門協議における議論を踏まえ、申請者に対し、低用量製剤がどのような患者あるいは経過

において使用されるのかを考慮したうえで、E2 及び NETA の有効性及び安全性が十分評価できるような E2 低用量製剤の開発計画を再検討するよう指示し、申請者は了承した。

2) NETA 用量について

本剤は、エストロゲン投与時の子宮内膜増殖抑制を目的として NETA が配合されているが、Study 203 において、9cm² 製剤 (NETA140μg/日)、16cm² 製剤 (NETA250μg/日) 及び 26cm² 製剤 (NETA400μg/日) の各製剤は、有効性、安全性及び子宮内膜の増殖抑制効果においてほぼ同様であり、最小有効用量の観点から、投与量が少ない 9cm² 製剤の NETA140μg/日が国内第Ⅲ相比較試験 (Study 305) での推奨用量とされた。Study 305 では、本剤 9cm² 製剤群と実薬対照群いずれにおいても子宮内膜増殖症の発現はなく、同様の子宮内膜の増殖抑制効果が認められた。また、両群の有効性及び安全性は同様であり、有害事象の発現状況にも大きな違いは認められなかった。以上を踏まえ、機構は、本剤の NETA の配合意義は示されており、検討された用量のうち、NETA 放出量が最小である 9cm² 製剤の NETA140μg/日を日本人における推奨用量とすることが妥当であると判断した。

専門協議において、臨床試験では子宮内膜増殖症は認められていないが、超音波検査では子宮内膜厚の増加が認められていることから、本剤が完全に子宮内膜増殖症及び子宮内膜癌を予防するものではないことに十分留意する必要があるとの意見が出された。機構は、Study 203 において検討された 9cm² 製剤、16cm² 製剤及び 26cm² 製剤において子宮内膜厚の増加は同程度であり、NETA 放出量が 140μg/日より大きい製剤を選択してもより高い子宮内膜増殖抑制効果が認められるかは疑問であること、Study 305 における本剤 9cm² 製剤と実薬対照群の子宮内膜厚の増加も同程度であったことを踏まえ、本剤 9cm² 製剤の子宮内膜増殖抑制効果は既存の HRT と同様に期待されるものとする旨を説明した。以上の議論を踏まえ、専門協議において、本剤の NETA の用量として、放出量 140μg/日である 9cm² 製剤を選択することが妥当であり、加えて、本剤投与においても子宮内膜増殖症及び子宮内膜癌の発症は否定できないことから、添付文書及び情報提供資料等において適切な検査を定期的実施することが重要である旨の注意喚起がなされるべきであるとの意見で一致した。(詳細は「5. 安全性について」の項参照)。

3) 用法について

申請者は、本剤を用いる場合の投与方法として、持続的投与方法以外の周期的投与方法 (周期の前半は他のエストロゲン製剤を単独で投与し、周期の後半のみ本剤を用いる) 及び間欠的投与方法 (休薬期間を設ける) についても添付文書における情報提供を行うとしている。しかしながら、持続的投与方法以外の投与方法については臨床試験における情報が得られておらず、特に周期的投与方法については、多様な種類、剤形及び用量の他のエストロゲン製剤と本剤を組み合わせた際の有効性及び安全性の情報は得られておらず、十分な子宮内膜増殖抑制効果が得られるかも不明である。したがって、機構は、現時点では持続的投与方法以外の用法を推奨する根拠は得られていないと判断した。以上の機構の判断は、専門委員より支持された。さらに、専門委員より、周期的及び間欠的投与方法では消退出血が出現するため、本剤投与対象の主体が更年期女性であることを考慮すると連続的投与方法が望ましいとの意見、消退出血を希望する患者については、従来のエストロゲン製剤とプロゲステロン製剤を組み合わせることで対応でき、本剤を用いる場合は他の製剤と組み合わせることとなり簡便さ等のメリットも想定されない旨の意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、申請者に、添付文書「8.その他の注意 (1)」における周期的及び間欠的投

与方法に関する項を削除するよう指示し、申請者は対応した。

5. 安全性について

国内臨床試験における安全性プロファイルは、既存のエストロゲン製剤及びプロゲスチン製剤を用いた HRT と同様であり、投与部位の有害事象についても忍容可能なものと考えられることから、機構は、適切な患者選択を行い、個々の患者のリスク・ベネフィットに応じて投与継続の可否を判断し必要最短期間の使用を考慮するなど、適切な注意喚起のもとに使用する限り、本剤の安全性は既存のエストロゲン製剤と比べて特段リスクが高まるものではなく、有害事象も忍容可能なものと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

専門委員より、HRT と卵巣癌の罹患リスクにも報告されていることから、投与前及び投与中は子宮頸部・内膜細胞診、経膈超音波における子宮内膜の観察に加えて、必要に応じて子宮内膜組織診を実施すべきであり、さらに卵巣の観察についても注意喚起すべきであるとの意見、有害事象の中でも特に重篤な転帰となる血栓塞栓症については、通常の定期血液検査等では発症を予測することは困難であることから、定期的な診察ではリスクを認識して理学所見に留意し、漫然と本剤を長期投与することがないように注意喚起することが重要であるとの意見が出された。

以上の意見を踏まえ、機構は、患者及び医療従事者向けの情報提供資材において、これまでに得られている HRT に関するリスクを考慮した上で、投与前及び投与中に実施すべき検査項目及び実施間隔を具体的に設定すること、患者に対しては、定期的な受診に加え、留意すべき自覚症状等についても注意喚起することを指示し、申請者は了承した。

また、機構は、本剤の添付文書の「使用上の注意」における「その他の注意」欄に記載されている、HRT と乳癌等の罹患の関連に関する情報提供について、記載された研究報告の追加報告が存在する等、新たなエビデンスが集積されている状況を踏まえ、最新の研究報告を確認したうえで記載内容を再検討するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

6. 製造販売後について

申請者は、製造販売後に、本剤の使用実態下での未知の副作用（特に重要な副作用）、副作用発生状況の把握及び安全性又は有効性に影響を与えられようとする要因を確認することを目的とした調査期間 4 年の使用成績調査を計画している。機構は、製造販売後においては、HRT において留意すべき有害事象や、定期的な検査等を行いながら投与継続を判断することの必要性について、医療従事者のみならず患者に対しても情報提供することが重要であり、加えて、患者に対して適切な用法を遵守できるような情報提供が必要と考え、申請者に、患者向け情報提供資材の作成を指示した。以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

専門協議において、投与継続にかかる検査項目及び実施時期等を具体的に設定した、適正使用のための情報提供を行う必要があるとの意見、製造販売後調査においては、HRT において留意すべき有害事象のリスク要因となる患者背景についても情報収集することが肝要であるとの意見、本剤投与中のみならず投与終了後においても定期的な乳がん検診の重要性を啓蒙する必要があるとの意見、閉経からの期間と有害事象発現の関連について情報収集すべきであるとの意見等が出された。また、HRT と安全性に関する情報は一定量存在していることから、本剤の製造販売後調査においては、本剤の特徴に関連して特に留意すべき事項を精度良く収集するような調査とすることが必要であり、その目的に沿った症例数を検討すべきとの意見等が出された。

以上の意見、及び、安全性にかかる議論を踏まえ、機構は、申請者に、製造販売後における患者及び医療従事者に対する情報提供資料の内容を充実させ、より具体的な注意喚起を行うこと、及び、製造販売後調査において必要な情報を漏れなく収集するための調査項目を設定すること等について指示を行った。

7. 審査報告(1)の訂正

- 20 頁 19 行目 ヒト血清及び尿中 E2、エストロン (E1) 及びノルエチステロン (NET) の測定にはラジオイムノアッセイ (RIA 法) が用いられ、定量限界は、… → ヒト血清及び尿中 E2、エストロン (E1) 及び血清中ノルエチステロン (NET) の測定にはラジオイムノアッセイ (RIA 法) が用いられ、尿中 NET の測定にはガスクロマトグラフ／タンデム質量分析装置 (GC/MS/MS) が用いられた。定量限界は、…
- 41 頁 10 行目 有効性を検討した試験の多くでは、 → 有効性を検討した第Ⅱ相試験では、
- 41 頁 13 行目 統計学的な有意差が認められ、Study 305 では本剤 9cm² 製剤群と実薬対照群で全般改善度の改善率は同程度であった。 → 統計学的な有意差が認められた。
- 43 頁 8 行目 提出された臨床試験における有効性の主要評価項目はいずれも全般改善度であり、 → 提出された第Ⅱ相試験における有効性の主要評価項目はいずれも全般改善度であり、第Ⅲ相試験では子宮内膜増殖症発現率を主要評価項目としたことから、
- 47 頁 10 行目 本剤 3 製剤の中で、鼻咽頭炎を除いて → 本剤 3 製剤の中で、全身症状では鼻咽頭炎を除いて
- 50 頁表 33 観察期間の列 0～16 週^{a)} → 0～16 週^{b)}、17～52 週^{b)} → 17～52 週^{c)}
- 50 頁 12 行目 a)判定は最終観察時に実施 (Study 203 で 16 週を超えて観察されたものについては 17 週以降に含まれる) → a)判定は最終観察時に実施、最終観察時を観察時期として集計、安全性評価対象症例のうち治験薬投与後の臨床検査が 1 度も実施されなかった症例を除外
- 50 頁 13 行目 b)安全性評価対象症例のうち治験薬投与後の臨床検査が 1 度も実施されなかった症例を除外 → b)Study203、205 及び 305 の最終観察が 16 週時までの成績を併合
c)Study205 及び 305 の最終観察が 17 週時から 52 週時までの成績を併合 (Study203 で最終観察が 16 週以降に実施されたものを含む)
- 52 頁 6 行目 投与 24 週、 → (削除)
- なお、本訂正によって、審査報告(1)における評価には影響しない。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 6 年とすることが適当であると判断する。

なお、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、原体及び製剤は、毒薬又は劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

【効能・効果】

更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状 (Hot flush 及び発汗)

【用法・用量】

通常、成人に対し、メノエイドパッチ 50/140 1 枚を 3～4 日ごとに 1 回（週 2 回）下腹部に貼付する。