メノエイドコンビパッチ

（エストラジオール及び酢酸ノルエチステロン）

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は，あすか製薬株式会社に帰属するものであり，当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません．

あすか製薬株式会社

メノエイドコンビパッチ

（エストラジオール及び酢酸ノルエチステロン）

1.4 特許状況

あすか製薬株式会社

1.4　特許状況

[redacted]

メノエイドコンビパッチ

（エストラジオール及び酢酸ノルエチステロン）

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

あすか製薬株式会社

目次

1.5　起源又は発見の経緯及び開発の経緯 1
1.5.1　起源又は発見の経緯 1
1.5.2　開発の経緯 4
1.5.3　進行中及び計画中の臨床試験 14
1.5.4　参考文献 14

1.5　起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起源又は発見の経緯

（1）　更年期障害及び卵巣欠落症

日本産科婦人科学会によれば，「更年期」とは「生殖期から老年期への移行期である」と定義されている．更に「更年期とは閉経の前後 5 年間をいう．我が国の平均閉経年齢は 50.5 歳である」[1)]と説明されていることから，更年期とは 45 歳頃から 55 歳頃までの期間を指すと考えられる．この時期の女性においては，卵巣機能が急激に低下し，血中のエストロゲン，特にエストラジオール（E_2）濃度の減少が顕著に認められる．

また，日本産科婦人科学会では，「更年期障害」は「更年期に現れる多種多様の症候群で，器質的変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」と定義されている．更にその原因として，「性腺機能の変化が視床下部の神経活動に変化をもたらし，神経性・代謝性の様々な生体変化を引き起こすことによると考えられている．更年期では心理的・社会的にも不安定な時期であるため，その発現には心因性要素も大いに関係している」とされている．すなわち，更年期障害は，上記のようなエストロゲンの減少によって生じる自律神経失調症状に種々の社会心理的要因が加わって発症する不定愁訴症候群と考えられている．一方，「卵巣欠落症状」は，「卵巣を両側摘出したり，放射線照射したりして突然卵巣から分泌されるエストロゲンが低下すると出現する，更年期障害に見られるような症状」とされている[1)]．更年期障害及び卵巣欠落症状の主な臨床症状としては，血管運動神経系症状（Hot flush，発汗など），膣萎縮症状，睡眠障害，動悸，精神神経系症状（ゆううつ感，頭痛，めまい，意欲低下，精神不安定など），運動器系症状（肩こり，関節痛，腰痛など）が挙げられる．

（2）　更年期障害及び卵巣欠落症の治療方法（ホルモン補充療法）

更年期障害及び卵巣欠落症状の治療法として，1960 年代半ばから，エストロゲンを単独で投与するエストロゲン補充療法（ERT）が，欧米を中心に普及していった．しかし，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，エストロゲン単独投与によって子宮内膜癌を発生する危険性が上昇[2)]することが問題視されるようになった．ERTと子宮内膜癌の関係が報告されるなか，エストロゲンに黄体ホルモンを併用することにより子宮内膜癌の発現が抑制されるとの報告[3)]がなされるようになった．これ以降，子宮を有する患者に対しては，子宮内膜癌の発現リスクを下げるために，エストロゲンに黄体ホルモンを併用するホルモン補充療法（HRT）を実施することが一般的となった．

HRTに用いられているエストロゲン製剤は，経口投与製剤である結合型エストロゲン（結合型エストロゲン製剤※）が主として使用されてきた．しかし，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ため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などの問題がある[4)]．また，注射による投与（オバホルモン®など）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という問題がある．これらの問題点を解

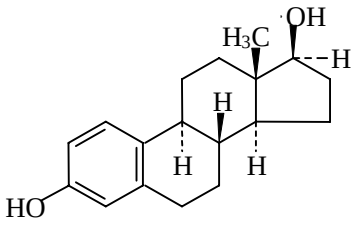
※新薬承認情報提供時に置き換えた

決する目的で，E_2を含有する経皮投与製剤が開発され，世界的に広く使用されており，本邦においても　E2貼付剤B※　が 1995 年に承認されたのを初めとして，　E2貼付剤A※　やフェミエスト®が承認され，多くの患者に既に使用されている．

一方，HRTに用いられている黄体ホルモン製剤は，国内において経皮投与製剤はなく，酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）を含有する経口投与製剤（酢酸メドロキシプロゲステロン製剤A※，酢酸メドロキシプロゲステロン製剤B※）が主として使用されている．そのため，子宮を有する患者にエストロゲンの経皮投与製剤を使用する場合には，別途，黄体ホルモンの経口投与製剤を併用する必要があり，投与経路の異なる 2 製剤を使用することになる．更に，これらの製剤は投与間隔が異なるため患者の服薬が複雑なものとなっている．また，HRTに用いられている黄体ホルモン製剤は，いずれも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有していない．

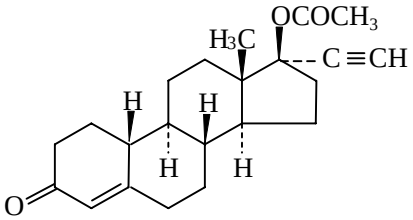
（3）　RPR106522 製剤

RPR106522 製剤は，ローヌ・プーラン ローラー社（現サノフィ・アベンティス社）と米国の[redacted]との共同により開発され，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E_2と黄体ホルモンの中で経皮投与への製剤化に適していた酢酸ノルエチステロン（NETA）を配合した経皮投与製剤である．このため，投与量が少なくて済み，2 種類の薬剤を使用する煩わしさがなくなり，更に，用法を週 2 回とすることにより，コンプライアンスを高め，これまでのHRTの問題点を解消することを目的として開発に着手した．



$C_{18}H_{24}O_2$：272.38

図 1.5.1-1 エストラジオール（E_2）の化学構造



$C_{22}H_{28}O_3$：340.46

図 1.5.1-2 酢酸ノルエチステロン（NETA）の化学構造

※新薬承認情報提供時に置き換えた

RPR106522 製剤の用量は以下のように設定した．E_2は世界各国にて既に発売されているE_2単独の経皮投与製剤（米国での販売名：Vivelle®，欧州での販売名：Menorest® 50，国内での販売名：フェミエスト® 4.33 mg）と同じ放出量の 50 μg/dayに固定した．NETAは欧州にて既に販売されているE_2及びNETAを含有した経皮投与製剤（ E2+NETA配合-貼付剤A※ ）の放出量である 250 μg/day（RPR106522 16 cm^2製剤）を中心として 100 μg/day（RPR106522 6.5 cm^2製剤），400 μg/day（RPR106522 26 cm^2製剤）の 3 種類の放出量とした．しかし，RPR106522 製剤及びMenorest® 50 の単回投与バイオアベイラビリティパイロット試験［Study 103］においては，6.5 cm^2製剤の血清中E_2濃度がMenorest® 50 に比べやや低かった．そのため，6.5 cm^2製剤についてはMenorest® 50 と同様な血清中E_2濃度が得られるように同じ組成のまま 6.5 cm^2から 9 cm^2に面積を変更し，最終的にNETAの放出量は 140 μg/day（RPR106522 9 cm^2製剤）となった．RPR106522 各製剤の概略を表 1.5.1-1 に示した．

表 1.5.1-1 RPR106522 製剤設計に関する薬物放出量一覧

製剤名	薬物放出面積 (cm^2)	含有量（mg/枚）		薬物放出量（μg/枚/day）	
		E_2	NETA	E_2	NETA
RPR106522 9 cm^2製剤	9.0	0.62	2.70	50	140
RPR106522 16 cm^2製剤	16.0	0.51	4.80	50	250
RPR106522 26 cm^2製剤	26.0	0.57	7.80	50	400

※新薬承認情報提供時に置き換えた

1.5.2　開発の経緯

RPR106522 製剤の開発は，欧米ではローヌ・プーラン ローラー社（現サノフィ・アベンティス社）にて実施した．国内では 19■年よりローヌ・プーラン ローラー社にて第 I 相臨床試験を実施した後，株式会社ヤクルト本社と共同開発契約を締結し，両社にて非臨床試験及び第 II 相臨床試験を実施した．その後，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との共同開発にて引き続き非臨床試験及び第 III 相臨床試験を実施した．

開発の経緯及び担当会社を図 1.5.2-1 に示した．以下にその経緯について記載した．

試験項目			
品質に関する試験	海外試験	製剤の製造方法	
		製剤の規格及び試験方法	
	国内試験	製剤の安定性	
薬理試験	国内試験	効力を裏付ける試験	
		安全性薬理試験	
薬物動態試験	国内試験	吸収	
		分布	
		代謝	
		排泄	
毒性試験	海外試験	単回投与毒性試験	
		反復投与毒性試験	
		局所刺激性試験	
		その他の毒性試験	
	国内試験	単回投与毒性試験	
		反復投与毒性試験	
		生殖発生毒性試験	
		局所刺激性試験	
臨床試験	海外試験	第I相臨床試験	Study 101
			Study 102
			Study 121
			Study 103
			Study 105
			Study 104
			Study 122
			Study 126
			Study 125
		第II相臨床試験	Study 201
			Study 202
		第III相臨床試験	Study 301
			Study 302
			Study 303
			Study 304
			Study 0301E1
	国内試験	第I相臨床試験	Study 107
			Study 108
			Study 109
		第II相臨床試験	Study 203
			Study 205
			Study 204
		第III相臨床試験	Study 305
治験相談	第II相試験終了後相談①		
	第II相試験終了後相談②		
	第II相試験終了後相談③		
	申請前相談		

*担当会社略号：

[redacted]

図1.5.2-1　開発の経緯及び担当会社

(1)　品質に関する試験

製剤の規格及び試験方法は，「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日 医薬審発第 568 号），「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 24 日 医薬審発第 0624001 号），「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）」（平成 7 年 7 月 20 日 薬審第 755 号），「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）」（平成 9 年 10 月 28 日 医薬審第 338 号）及び「医薬品の残留溶媒ガイドライン」（平成 10 年 3 月 30 日 医薬審第 307 号）の各ガイドラインに準拠した他，実測値及び安定性試験の結果を考慮して設定した.

安定性試験は「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 13 年 5 月 1 日 医薬審発第 0603001 号），「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成 9 年 5 月 28 日 薬審第 422 号）及び「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号）に従い実施した．本剤は，紙／ポリエチレン／アルミニウム箔／ポリエチレンの四層構造からなるアルミニウム箔フィルムのパウチ包装の形態で，20■ 年 ■月から長期保存試験（■■■°C）及び加速試験（■°C，■%RH）を開始した．加速試験の保存条件での長期保存では不安定であったが，長期保存試験の保存条件である冷蔵保存では 36 箇月目まで安定であった．また，本剤は未包装では光に対して不安定であったが，アルミニウム箔フィルムのパウチ包装形態では安定であった.

(2)　非臨床試験

RPR106522 製剤の非臨床試験としては，19■年 ■月から米国及び欧州での承認申請に際してラットとウサギを用いた単回投与毒性試験，ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験，局所刺激性試験，皮膚感作性試験，皮膚光感作性試験，光毒性試験及び不純物の毒性試験が実施された．その結果，単回投与では死亡は認められず，一般状態及び器官・組織への影響も認められなかった．反復投与では，体重増加抑制や血液学的検査値の変動及び下垂体，乳腺，子宮等の器官・組織への影響が認められ，肝細胞肥大や胸腺の萎縮等も見られた．また，皮膚感作性，皮膚光感作性及び皮膚光毒性は認められず，局所刺激性は貼付部位を変更して使用することで軽度の刺激に留まった．不純物の毒性については，RPR106522 製剤の毒性を上回ることはなく，不純物による新たな毒性も発現しないことが確認された.

これらの海外で実施された非臨床試験成績を踏まえ，20■年 ■月 ■■日に■■の治験相談（添付資料番号：5.4.4-1）において，■■■

織学的変化の比較検討を実施した．その結果，RPR106522 製剤及びフェミエスト®の貼付によって卵巣摘出サルの子宮内膜は共に肥厚したが，E_2のみを含有するフェミエスト®がサルの子宮内膜を卵胞期に類似した組織像に変化させたのに対して，RPR106522 製剤はE_2と併用したNETAの黄体ホルモン作用に基づき，黄体期又は妊娠期に類似した組織像に変化させたことから，NETA配合の妥当性が確認された．また，安全性薬理試験については新たに定められたガイドライン〔「安全性薬理試験ガイドラインについて」（平成 13 年 6 月 21 日　医薬審発第 902 号）〕に従い，20■年■月から卵巣摘出ラットにE_2 + NETA混合液を単回皮下投与して中枢神経系（一般症状及び行動）及び呼吸系に対する作用を検討する試験，及び卵巣摘出サルにRPR106522 製剤を単回貼付して心血管系に対する作用を検討する試験を実施した．また，20■年 ■月から実施した卵巣摘出サルにRPR106522 製剤及びフェミエスト®を 4 週間及び 39 週間反復貼付する毒性試験並びに 20■年■月から実施したE_2 + NETA混合液を 4 週間反復皮下投与する薬物動態試験において，血液凝固系と脂質代謝系に対する作用を検討した．これらの結果から，RPR106522 製剤は中枢神経系，呼吸系，心血管系，血液凝固系及び脂質代謝系に対して重大な影響を及ぼさないことが確認された．

薬物動態試験については，「[redacted]」との助言を得たため，E_2とNETAの併用における互いの動態への影響及びNETA単独投与での薬物動態を検討するため，20■年■月からRPR106522 製剤貼付又はE_2 + NETA混合液及びNETA懸濁液の皮下投与での薬物動態試験を実施した．その結果，ラット及びサルではRPR106522 製剤貼付後E_2とNETAが徐々に血液中に移行すること，NETAは速やかにNETに代謝されること，血漿中E_2濃度とNET濃度は貼付期間中維持されること，E_2及びNETA単独投与の場合と比較して，E_2とNETAが互いの分布，代謝及び排泄のいずれにもほとんど影響を及ぼさないこと，及びE_2 + NETAを反復皮下投与しても代謝酵素の誘導が認められないことが確認された．

毒性試験については，NETA単剤及び配合剤（E_2/NETA）での一般毒性試験内容の妥当性について，[redacted]」との助言を得たため，20■年■月から卵巣摘出ラットにE_2 + NETA混合液を皮下投与した反復投与毒性試験（4 週間及び 52 週間）及び卵巣摘出サルにRPR106522 製剤を貼付した反復投与毒性試験（4 週間及び 39 週間）を実施した．その結果，E_2にNETAを併用投与してもE_2の作用に起因した毒性が主に認められたのみであり，NETA併用による新たな毒性もしくはE_2の毒性増強は認められなかった．更に，単回投与毒性試験については，20■年■月から卵巣摘出サルを用いた試験を実施し，その結果，死亡は認められず，一般状態，体重測定及び血液学的検査にも影響は認められなかった．生殖発生毒性試験については，20■年 ■月からラットとウサギを用いた試験を実施した結果，交配前投与では性周期の乱れや受胎率の低下等が，妊娠初期投与では着床数の減少や死亡胚率の上昇等が，胚・胎児発生試験では全胚吸収，総胎児死亡率及び未着床数の増加等が見られたが，催奇形作用は認められなかった．局所刺激性試験については，20■年 ■ 月からウサギの皮膚刺激性試験を再実施し，皮膚一次刺激性試験では弱い刺激であったが，貼付部位を同一とした皮膚累積刺激性試験では中等度の刺激が認められた．しかし，貼付部位を

交替しながら実施した累積刺激性試験では軽度の紅斑が発現する程度に留まり，貼付毎に貼付部位を変更して使用すべきであると考えられた．なお，遺伝毒性試験とがん原性試験については，既にE_2及びNETAのそれぞれについて，遺伝毒性並びにがん原性を有するとの多くの報告があることから，主に文献的に考察した．その結果，RPR106522 製剤の遺伝毒性については，E_2及びNETAに起因する遺伝毒性があると考えられたが，小核誘発作用がなかったこと及び，報告されている遺伝毒性発現濃度とRPR106522 製剤貼付時のヒト血清中濃度との間には約 1000 倍以上もの開きがあることから，臨床使用において遺伝毒性が発現する可能性は極めて低いと考えられた．また，RPR106522 製剤のがん原性については，エストロゲンとNET又はNETAを併用した経口避妊薬のがん原性試験の結果やラットの 52 週間反復皮下投与毒性試験の結果から，既に報告されている経口避妊薬のがん原性と同程度であり，新たな器官・組織に腫瘍が発現することはないと考えられた．

以上，治験相談後に実施した非臨床試験の結果より，RPR106522 製剤はNETAを配合することによりE_2に起因する子宮内膜の増殖性反応を変化させ，子宮内膜癌のリスク低減につながる効果が得られたこと，各々の薬物動態及び安全性についてはE_2とNETAの併用による影響は受けないことが確認された．

(3)　臨床試験

1)　海外における臨床試験

海外における臨床試験では，第Ⅰ相臨床試験として，19■年■月からRPR106522 製剤設計の検討試験［Study 101，Study 102，Study 103，Study 105，Study 121］が実施され，最終的な処方が決定された．次いで，腹部と臀部の貼付部位の影響を検討したバイオアベイラビリティ試験〔［Study 122］（参考資料）〕及び既存製剤（Menorest® 50 又は E2+NETA配合-貼付剤A※ ）を対照とした 2 つのバイオアベイラビリティ試験〔［Study 104，Study 126］（参考資料）〕が実施された．これらの結果から，貼付部位によりバイオアベイラビリティが若干異なること，血清中E_2濃度は，RPR106522 の 3 製剤間でやや異なるものの既存製剤と比較して大きな違いはなかったこと，血清中ノルエチステロン (NET) 濃度は，3 製剤間で用量に依存した増加を示すことが確認された．更に，RPR106522 製剤の皮膚刺激性を検討した第Ⅰ相臨床試験［Study 125］が実施され，忍容性に問題ないことが確認された．

第II相臨床試験として，19■年■月から E_2による子宮内膜増殖作用に対するNETAの抑制効果を検討した試験〔［Study 201，Study 202］（参考資料）〕が実施され，RPR106522 製剤は，E_2単独投与と比較して子宮内膜増殖症の発現を有意に抑制することが確認された．

第 III 相臨床試験として，19■■年 ■月から米国において中等度から高度の血管運動神経系症状に対する有効性をプラセボと比較検討した試験〔［Study 303，Study 304］（参考資料）〕が実施され，RPR106522 製剤はプラセボと比較して血管運動神経系症状を有意に軽減することが確認された．更に，欧州及びオーストラリアにおいて血管運動神経系症状に対する有効性を実薬対照群と比較検討した試験〔［Study 301，Study 302］（参考資料）〕が実施され，RPR106522 製剤は実薬対照薬と同様に，血管運動神経系症状を速やかに軽減することが確認された．

※新薬承認情報提供時に置き換えた

以上のことから，本剤は優れた臨床効果と高い安全性を有する薬剤であることが確認され，欧米を中心に世界約 40 箇国で承認されている．なお，，欧州の主要国では 16 cm^2製剤のみ，米国等においては 9 cm^2製剤及び 16 cm^2製剤の 2 剤が承認されたが，その後欧州の主要国において 9 cm^2製剤の承認取得を目的とした第III相臨床試験〔［Study 0301E1］（参考資料）〕が 20■年から実施され，2004 年にスウェーデン，2005 年にフランスで承認されている．

海外主要国における承認状況を表 1.5.2-1 に示した．

また，欧州において 16 cm^2製剤の半量製剤である 8 cm^2製剤の臨床試験が 20■年から開始され，現在までに，スイス，スウェーデン等で承認されている．

表 1.5.2-1 海外主要国における RPR106522 製剤の承認状況

国名	製剤	適応	承認日	用法
アメリカ	9 cm^2	更年期障害	1998 年 8 月 7 日	週 2 回の貼替え
	16 cm^2	更年期障害	1998 年 8 月 7 日	
カナダ	9 cm^2	更年期障害	2000 年 3 月 8 日	
	16 cm^2	更年期障害	2000 年 3 月 8 日	
スウェーデン	16 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	1998 年 3 月 6 日	
	9 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	2004 年 10 月 4 日	
	8 cm^2	更年期障害	2005 年 1 月 28 日	
オーストリア	16 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	1999 年 2 月 25 日	
ベルギー	16 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	1998 年 11 月 3 日	
デンマーク	16 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	1998 年 11 月 25 日	
フィンランド	16 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	1998 年 10 月 12 日	
ドイツ	16 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	1998 年 10 月 28 日	
ギリシャ	16 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	1998 年 10 月 30 日	
アイルランド	16 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	1998 年 10 月 16 日	
イタリア	16 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	1998 年 12 月 23 日	
ルクセンブルク	16 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	1998 年 9 月 9 日	
オランダ	16 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	1998 年 10 月 6 日	
ポルトガル	16 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	1998 年 10 月 2 日	
スペイン	16 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	1999 年 1 月 26 日	
フランス	16 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	1999 年 12 月 16 日	
	9 cm^2	更年期障害	2005 年 4 月 12 日	
イギリス	16 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	2001 年 11 月 30 日	
	8 cm^2	更年期障害	2007 年 4 月 25 日	
	9 cm^2	更年期障害	2007 年 4 月 25 日	
ノルウェー	16 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	2000 年 9 月 18 日	
	8 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	2005 年 7 月 5 日	
チェコ	9 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	2000 年 7 月 31 日	
	16 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	2000 年 7 月 31 日	
ポーランド	9 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	2000 年 7 月 21 日	
	16 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	2000 年 7 月 21 日	
	8 cm^2	更年期障害	2008 年 3 月 31 日	
スイス	9 cm^2	更年期障害	1999 年 8 月 17 日	
	16 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	1999 年 8 月 17 日	
	8 cm^2	更年期障害, 骨粗鬆症の予防	2004 年 10 月 22 日	

（2008 年 6 月 3 日現在）

2）　国内における臨床試験

国内における臨床試験は，19■年より開始し，海外にて先行して開発されていたRPR106522の3製剤（9 cm^2製剤，16 cm^2製剤及び 26 cm^2製剤）を用いて検討した．

第I相臨床試験として，19■年■月から皮膚刺激性及び光毒性試験［Study 107］を実施し，皮膚への安全性を確認した後，単回投与試験［Study 108］及び反復投与試験［Study 109］を実施した．その結果，臨床上必要と考えられる血清中E_2濃度が得られ，NETAの用量に依存した血清中NET濃度の増加が認められた．

第II相臨床試験［Study 203］として，19■年■月から更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象に，RPR106522 9 cm^2製剤，16 cm^2製剤及び 26 cm^2製剤を用いて，プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した．なお，RPR106522 製剤のE_2放出量が，本邦にて既に発売されているE_2単独の経皮投与製剤であるフェミエスト®4.33mgと同様に設計されていることから，更年期障害に対する効果としては，配合されたNETAの用量に関わりなく，更年期障害及び卵巣欠落症に伴う諸症状に対して改善作用を示すことを確認することにした．

その結果，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3種類の RPR106522 製剤に配合された NETA の用量に依存せず，いずれの RPR106522 製剤群もプラセボ群に比べ優れた改善効果を示した．Hot flush の 1 日平均回数は，RPR106522 製剤群でいずれもプラセボ群に比べ明らかな減少が見られた．Hot flush 及び発汗の程度の改善度においても，プラセボ群に比べ明らかな軽減が見られた．また，子宮内膜増殖症及び子宮内膜癌は，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，プラセボ群を含むすべての投与群で観察されなかった．

第II相臨床試験［Study 205］として，19■年■月から更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象に，RPR106522 9 cm^2製剤及び 16 cm^2製剤を用いて，無作為化非盲検試験を実施した．その結果，Hot flush及び発汗などの各臨床症状は，排尿障害を除いて，両群共に投与前と比較して顕著な改善が見られ，更年期障害に対する効果はほぼ同様であった．また，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．

なお，第II相臨床試験［Study 205］の計画に際し，海外臨床試験の結果より，RPR106522 3製剤中でHDLコレステロールに用量依存的な低下傾向が認められたこと及び乳房痛，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並びにNETAの子宮内膜増殖作用の抑制効果は 9 cm^2製剤及び 16 cm^2製剤で十分であったことから，NETA用量が最も高い 26 cm^2製剤は臨床的有用性が低いと判断し，以後の開発は行わなかった．

第II相臨床試験［Study 203］終了後，既存の海外臨床試験成績を最大限活用して，承認申請を行いたいと考え，海外臨床試験成績のブリッジングの可能性について治験相談（20■年■月■日：添付資料番号：5.4.4-1）を行った．その結果，「■■■

た．[redacted]．なお，第III相臨床試験の実施にあたっては，[redacted]2 度の治験相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：添付資料番号：5.4.4-2，5.4.4-3）を行い，最終的な計画を決定した．

第III相臨床試験の開始直前の 2002 年 7 月に米国国立衛生研究所（NIH）が，閉経後女性における疾患の発症予防対策を総合的に評価することを目的とした大規模前向き臨床試験（WHI）の一部として実施されたHRTについて，メリットよりデメリットの方が多いとして試験を中止したことを報告した[5]．

この報告を受けて，日本更年期医学会及び日本産科婦人科学会からは，2002 年 8 月に「更年期症状（Hot flush，発汗などの血管運動神経症状，うつ，不眠などの精神神経症状，膣萎縮などの泌尿生殖器萎縮症状）を適応とする短期のHRTのリスクとベネフィットについて今回の報告では言及されていない．更年期症状に対するHRTの効果は明らかであるので，治療前に禁忌でないことを確認し，また治療開始後には，その効果を判定するとともに，乳癌やその他の異常所見の有無をチェックして安全性を確認しながら治療の継続・中止を判断する．」という見解[6]が示され，HRTを行う際にはリスクとベネフィットを考慮しながら実施することが一層重要となった．
RPR106522 製剤は更年期障害の治療を目的として開発され，現在までの国内外の臨床試験結果から高い有効性を示すことが確認されており，リスクを適切に管理しながら使用する限りにおいて，ベネフィットがリスクを上回るものと考えられた．したがって，引き続きRPR106522 製剤の開発を進めることは妥当と判断し，第III相臨床試験を実施することとした．

第III相臨床試験［Study 305］として，20[redacted]年[redacted]月から更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象に，RPR106522 9 cm^2製剤を用いて，配合成分であるNETAがE_2による子宮内膜増殖作用を抑制するか否かを既存のHRTと比較検討する実薬対照非盲検比較試験を実施した．その結果，NETAは子宮内膜増殖症の発現を十分に抑制することが確認された．また，既存のHRTと類似した安全性プロファイルを有し，更年期障害に対する有効性も同様であることが確認された．

これらのことから，3 製剤の中でNETAが最少用量であるRPR106522 9 cm^2製剤でE_2による子宮内膜増殖作用を十分に抑制し，更年期障害に対する効果も十分であることが示されたため，クリニカルデータパッケージの妥当性についての治験相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：添付資料番号：5.4-4-4）を行った．その結果，[redacted]との助言を得た．

この結果を踏まえ，[redacted]申請することとした．一方，第III相臨床試験［Study 305］実施中にMWS[7]及びWHIの一部として実施されたERT[8]の結果が報告され，2004 年 5 月に日本更年期医学会から，「HRTの第一の適応は更年期症状である．更年期症状に対するHRTの効果は明らかであるので，治療前に禁忌でないことを確認し，また治療開始後には，その効果を判定すると共に，乳癌やその他の異常所見の有無をチェックして安全性を確認しながら治療の継続・中止を判

断する．施行にあたっては必要最少量を必要最短期間とする．」という見解[9)]が示された．[redacted]

以上のことから，本邦においても本剤は優れた臨床効果と高い安全性を有する薬剤であることが確認され，更年期障害及び卵巣欠落症患者に対する治療の新たな選択肢になり得るものと判断し，以下の内容で承認申請を行うこととした．

用法・用量：

「通常，成人に対し，メノエイドコンビパッチ（RPR106522 9 cm^2貼付剤）1 枚を 3～4 日ごとに 1 回（週 2 回）下腹部に貼付する．」

適応症：

「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）」

1.5.3　進行中及び計画中の臨床試験

[redacted].

1.5.4　参考文献

1) 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. 金原出版; 2003. ［CTD 資料番号：5.4.1-1］

2) Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. N Engl J Med 1975;293(23):1167-70. ［CTD 資料番号：5.4.1-4］

3) Gambrell RD Jr, Massey FM, Castaneda TA, Ugenas AJ, Ricci CA, Wright JM. Use of the progestogen challenge test to reduce the risk of endometrial cancer. Obstet Gynecol 1980;55(6):732-8. ［CTD 資料番号：5.4.1-5］

4) Crust MP, Gangar KF, Whitehead MI. Administration of steroids by skin patches. Res Reprod 1989;21:1-2. ［CTD 資料番号：5.4.1-6］

5) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288(3):321-33. ［CTD 資料番号：5.4.1-13］

6) 日本更年期医学会. 「Women’s Health Initiative (WHI) 中間報告」に対する見解と，現時点での本邦における HRT のあり方. 日本更年期医学会雑誌 2004;12(1):110-2. ［CTD 資料番号：5.4.1-14］

7) Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362(9382):419-27. ［CTD 資料番号：5.4.1-15］

8) The Women’s Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estorgen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004;291(14):1701-12. ［CTD 資料番号：5.4.1-16］

9) 日本更年期医学会. 「WHI におけるエストロトゲン単独投与群試験の早期終了の報告」に対する見解と現時点での本邦における HRT のあり方. 日本更年期医学会雑誌 2004;12(1):120-3. ［CTD 資料番号：5.4.1-17］