

メノエイドコンビパッチ

(治験コード：RPR106522)

CTD 第 2 部 資料概要

2.5 臨床に関する概括評価

あすか製薬株式会社

略号一覧表

略号	省略しない形（英語表記）	省略しない形（日本語表記）
Al-P	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
AUC	Area under Time Curve	血中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	ボディマスインデックス
C _{ave}	Average Concentration	平均血中濃度
C _{max}	Maximum Concentration	最高血中濃度
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products	欧州医薬品委員会
CV	Coefficient of Variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
E ₁	Estrone	エストロン
E ₂	Estradiol	エストラジオール
ERT	Estrogen Replacement Therapy	エストロゲン補充療法
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GOT (AST)	Glutamic Oxaloacetic Transaminase (l-aspartate2-oxoglutarate aminotransferase)	グルタミン酸-オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
GPT (ALT)	Glutamic Pyruvic Transaminase (l-alanine 2-oxoglutarate aminotransferase)	グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
HDL	High Density Lipoprotein	高比重リポたん白
HRT	Hormone Replacement Therapy	ホルモン補充療法
LC/MS/MS	Liquid Chromatograph Tandem-Mass Spectrometer	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析装置
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	Low Density Lipoprotein	低比重リポたん白
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese	ICH 国際医薬用語集日本語版
MPA	Medroxyprogesterone Acetate	酢酸メドロキシプロゲステロン
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴映像法
MWS	Million Women Study	—
NET	Norethisterone	ノルエチステロン
NETA	Norethisterone Acetate	酢酸ノルエチステロン
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
QOL	Quality of Life	生活の質
SHBG	Sex Hormone - Binding Globulin	性ホルモン結合グロブリン
TBG	Thyroxine Binding Globulin	サイロキシン結合グロブリン
WHI	Women's Health Initiative	—
WHIMS	WHI Memory Study	—

目次

2.5	臨床に関する概括評価	1
2.5.1	製品開発の根拠	1
2.5.1.1	更年期障害及び卵巣欠落症状に対する臨床的／病態生理学的背景	1
2.5.1.2	RPR106522 製剤の開発を行った科学的背景	1
2.5.1.3	臨床開発計画の概略：RPR106522 製剤の臨床開発計画	6
2.5.1.4	治験のデザイン・実施・解析の妥当性	17
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	19
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	21
2.5.4	有効性の概括評価	27
2.5.4.1	有効性の評価に用いた臨床試験	27
2.5.4.2	対象となった患者集団の特性	27
2.5.4.3	有効性の評価方法	28
2.5.4.4	統計解析	30
2.5.4.5	更年期障害に対する効果	31
2.5.4.6	子宮内膜増殖作用の抑制効果	34
2.5.4.7	有効性：結論	35
2.5.4.8	推奨用法・用量	36
2.5.4.9	申請適応症	40
2.5.5	安全性の概括評価	41
2.5.5.1	安全性の評価に用いた臨床試験	41
2.5.5.2	有害事象の解析	43
2.5.5.3	死亡及びその他の重篤な有害事象	46
2.5.5.4	重要な有害事象	48
2.5.5.5	その他の安全性評価項目	49
2.5.5.6	用法・用量と有害事象との関連	52
2.5.5.7	長期投与時の安全性	52
2.5.5.8	有害事象の予防、軽減及び管理方法	53
2.5.5.9	過量投与に対する反応	56
2.5.5.10	その他の注意	56
2.5.5.11	離脱症状	57
2.5.5.12	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	57
2.5.5.13	世界における市販後使用経験	57
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	58
2.5.7	参考文献	64

表

表 2.5.1-1.	更年期障害治療に用いられる代表的なホルモン製剤一覧	4
------------	---------------------------	---

表 2.5.1-1. 更年期障害治療に用いられる代表的なホルモン製剤一覧（続き）	5
表 2.5.1-2. RPR106522 製剤設計に関する薬物放出量一覧	6
表 2.5.1-3. 海外における RPR106522 製剤の臨床開発の経緯	8
表 2.5.1-4. 海外主要国における RPR106522 製剤の承認状況	9
表 2.5.1-5. 承認申請に用いる海外臨床試験一覧	10
表 2.5.1-6. 国内における RPR106522 製剤の臨床開発の経緯	15
表 2.5.1-7. 国内における RPR106522 製剤の臨床試験一覧	16
表 2.5.1-8. 海外における新規 HRT 製剤のガイドラインと Study 305 との比較	18
表 2.5.2-1. Study 104 及び Study 126 における薬物動態パラメータ	20
表 2.5.3-1. Study 108 及び Study 109 における薬物動態パラメータ	22
表 2.5.3-2. Study 203, Study 205 及び Study 305 における血清中 E ₂ 及び NET 濃度	24
表 2.5.6-1. 類薬と比較した本剤の特長	63

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 更年期障害及び卵巣欠落症状に対する臨床的／病態生理学的背景

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（E₂）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」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おり、国内での推定患者数は平成14年の調査報告により16.6万人と報告されている²⁾。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）、陰萎縮症状、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。

更年期障害及び卵巣欠落症状に対する治療法としてはエストロゲン補充療法（ERT）又はエストロゲンと黄体ホルモンの併用によるホルモン補充療法（HRT）のほか、血管運動神経系症状には自律神経調整薬（トフィソパム製剤※ など）又は漢方薬（加味逍遙散、当帰芍薬散など）が用いられ、睡眠障害や精神神経系症状には睡眠薬や向精神薬などが用いられている。また、非薬物療法として、心理療法、カウンセリング、運動療法なども各症状に合わせて用いられている³⁾。

2.5.1.2 RPR106522 製剤の開発を行った科学的背景

(1) RPR106522 製剤の開発意図

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⁴⁾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との報告⁵⁾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HRTを実施することが一般的となった。

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⁶⁾。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決する目的で、E₂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、本邦においても株式会社ヤクルト本社及びあすか製薬株式会社の販売するフェミエスト[®]をはじめとする複数の製品が多くの患者に既に使用されている。

本邦において、更年期障害の治療に用いられる代表的なホルモン製剤を表 2.5.1-1 に示した。現在、本邦では、黄体ホルモンの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
酢酸メドロキシ
プロゲステロン、
プロゲステロン
製剤A※、
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製剤を併用する必要がある。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持っていない。

以上、HRT には①経口剤における肝代謝などの問題、②経口剤と経皮投与製剤を併用する煩雑さの問題、③既存の黄体ホルモン製剤における適応症の問題があるため、投与量が少なくかつ有効で、しかも簡便かつ確実に使用できるエストロゲンと黄体ホルモンを配合した経皮投与製剤が処方できるようになれば、更年期障害及び卵巣欠落症患者における生活の質（QOL）が向上し、医学的、社会的見地からも貢献できるものと考えた。

RPR106522 製剤は、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、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）を配合した国内で初めての経皮投与製剤であり、患者にとっては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、コンプライアンスが高まり、現状の問題点を解消することを目的として開発した。

（2） HRT についての関連学会等の見解

2002 年から 2004 年にかけて、米国における閉経後女性の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）¹³⁾と英国における大規模疫学的観察研究（MWS）¹⁵⁾の結果が報告され、HRT による乳癌、血栓症、心・脳血管障害及び認知症のリスクの増加が指摘された。これらの報告を受けて日本更年期医学会から、HRT の施行にあたっては必要最小量を必要最短期間とする旨の見解が示され、今後 HRT を実施する上での注意点（投与にあたって勘案すべき事項や、推奨される用量及び投与期間）として、以下の事項が挙げられている¹⁷⁾。

- ・ HRT は薬物療法の 1 つの選択肢であり、これを選択するにあたっては一人一人の女性について、そのリスクとベネフィットを慎重に判断する。
- ・ 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小量を必要最短期間とする。
- ・ 肥満、高血圧、喫煙習慣などのリスク因子を有する女性に対して、心血管系疾患の予防を目的とした HRT は実施しない。
- ・ 子宮のない女性に対しては、エストロゲンのみを用いる。子宮のある女性に対しては、子宮内膜癌の予防の見地から黄体ホルモンの併用が必要である。黄体ホルモンの併用方法については、持続的投与法であれ、周期的投与法であれ、それに伴うリスクを患者に十分に説明し、納得を得た上で行う。治療開始後は乳房検診・血圧測定、脂質や凝固系の血液検査などを行い、治療経過を慎重に観察する。

また、国際閉経学会（IMS）⁴⁸⁻⁵⁰⁾、北米閉経学会（NAMS）⁵¹⁻⁵⁴⁾、英国閉経学会（BMS）⁵⁵⁾、European Menopause and Andropause Society（EMAS）⁵⁶⁻⁵⁸⁾、米国食品医薬品局（FDA）⁵⁹⁾、欧州医薬品審査庁（EMA）⁶⁰⁾、英国医薬品医療製品規制庁（MHRA）⁶¹⁾などからも HRT に関するガイドラインや声明等が公表されているが、投与にあたって勘案すべき事項や、推奨される用量及び投与期間についての見解は日本更年期医学会と類似したものである。

なお、HRT の施行にあたっては必要最小量を必要最短期間とするべきであるとする見解が国内外で提唱されていること及び治験相談（20██年██月██日）における低用量製剤の開発を勧める旨の助言を踏まえ、申請製剤には低用量製剤がないため、低用量製剤の開発を進めていくこととした。

表 2.5.1-1. 更年期障害治療に用いられる代表的なホルモン製剤一覧

	卵胞ホルモン ⁷⁻¹¹⁾ (エストロゲン製剤)				
一般名	エストラジオール	エストラジオール	結合型エストロゲン	エストリオール	トリプロピオン酸 エストリオール
販売名	フェミエスト®	E2貼付剤A※	結合型エストロゲン製剤※	エストリオール製剤A※	エストリオール製剤B※
剤型 含量	貼付剤 2.17 mg (7.25 cm ²) 4.33 mg (14.5 cm ²)	貼付剤 0.72 mg (9 cm ²)	経口剤 0.625 mg/錠	経口剤 0.1 mg/錠, 0.5 mg/錠, 1.0 mg/ 錠	注射剤 10 mg/1 mL
効能・ 効果					
用法・ 用量					

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.5.1-1. 更年期障害治療に用いられる代表的なホルモン製剤一覧（続き）

	卵胞ホルモン ^{62,63)} (エストロゲン製剤)		黄体ホルモン ¹²⁾ (プロゲステロン製剤)
一般名	エストラジオール	エストラジオール	酢酸メドロキシ プロゲステロン
販売名	E2ゲル剤B※	E2ゲル剤A※	酢酸メドロキシプロゲステロン製剤A※
剤型 含量	軟膏（ゲル）剤 1包(1.0g)中エストラジオール 1mg	外用ゲル剤 1プッシュ（0.9g）中、エストラジオール 0.54mg 含有	経口剤 2.5 mg/錠
効能・ 効果			
用法・ 用量			

※新薬承認情報提供時に置き換えた

2.5.1.3 臨床開発計画の概略：RPR106522 製剤の臨床開発計画

(1) 海外における RPR106522 製剤の臨床開発の経緯及び承認状況

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 [REDACTED] [REDACTED] との共同開発による、有効成分としてE₂及びNETAを含有する経皮投与製剤である。

RPR106522 製剤の用量は以下のように設定した。E₂は既に有効性及び安全性が認められ、欧州にて発売されている他の経皮投与製剤 Menorest® 50（米国での販売名：Vivelle®, 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と固定した。NETAは欧州にて既に発売されているE₂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 cm²製剤）を中心として 100 µg/day（RPR106522 6.5 cm²製剤）、400 µg/day（RPR106522 26 cm²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、6.5 cm²製剤の血清中E₂濃度がMenorest® 50に比べやや低かった。そのため、6.5 cm²製剤についてはMenorest® 50と同様な血清中E₂濃度が得られるように同じ組成のまま 6.5 cm²から 9 cm²に面積を変更し、最終的にNETAの放出量は 140 µg/day（RPR106522 9 cm²製剤）となった。RPR106522 各製剤の概略を表2.5.1-2に示した。なお、6.5 cm²製剤について同じ組成のまま面積を大きくした理由は以下のとおりである。

経皮投与製剤からの吸収は、基剤から皮膚への薬物の移行によって起こり、速度は基剤から皮膚への分配係数と基剤中の薬物濃度に依存する。移行速度を大きくし、更に貼付している間一定に保つためには、基剤中で薬物が飽和の状態にあることが重要である。[]を 6.5 cm²製剤から変更することなく Menorest[®] 50 と同様な血清中E₂濃度を得るためには、[]を上げる必要があるが、すでに[]であり[]を維持したまま[]を上げることは困難であった。また、[] Menorest[®] 50 と []
[]
[]
[]

以上より、

同じ組成のまま面積を大きくすることとした。

表 2.5.1-2. 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

海外における臨床試験では、RPR106522 製剤設計の検討試験として第 I 相臨床試験〔Study 101, Study 102, Study 103, Study 105, Study 121〕及び皮膚刺激を検討した第 I 相臨床試験〔Study 125〕が実施された。また、RPR106522 製剤のバイオアベイラビリティ試験として、貼付部位の影響を検討した第 I 相臨床試験〔〔Study 122〕（参考資料）〕及びMenorest® 50 又は E2+NETA配合-貼付剤A※と比較した 2 つの第 I 相臨床試験〔〔Study 104, Study 126〕（参考資料）〕が実施された。これらの結果から、血清中E₂濃度の薬物動態パラメータについては、RPR106522 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。また、血清中ノルエチステロン（NET）濃度の薬物動態パラメータについては、AUC、C_{max}及び平均血中濃度（C_{ave}）に関して 3 製剤間で用量に依存した増加を示し、いずれも用量線形性が示唆された。

米国で実施された、E₂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第 II 相臨床試験〔〔Study 201, Study 202〕（参考資料）〕では、閉経後健康女性に対しRPR106522 製剤は、E₂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した。同じく米国で実施された、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第 III 相臨床試験〔〔Study 303, Study 304〕（参考資料）〕では、RPR106522 製剤は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。更に、欧州及びオーストラリアで実施された、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実薬対照群と比較検討した第 III 相臨床試験〔〔Study 301, Study 302〕（参考資料）〕においても、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。

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、既に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 cm²製剤のみ、米国等においては 9 cm²製剤及び 16 cm²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 cm²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 年にフランスにおいて承認されている。海外における臨床開発の経緯を表 2.5.1-3、承認状況を表 2.5.1-4 に示した。

また、欧州では 16 cm²製剤の半量製剤である 8 cm²製剤の臨床試験が 20 年から開始され、現在までに、スイス、スウェーデン等において承認されている。

海外における臨床試験は国内のクリニカルデータパッケージを補完する目的で、参考資料として適宜使用した。承認申請に用いる海外臨床試験の一覧を表 2.5.1-5 に示した。

表 2.5.1-3. 海外における RPR106522 製剤の臨床開発の経緯

試験番号 (実施地域)	添付 資料 番号	
Study 101 (英国)	—	
Study 102 (英国)	—	
Study 121 (フランス)	—	
Study 103 (英国)	—	
Study 105 (英国)	—	
Study 104 (米国)	5.3.1.2-2	
Study 122 (米国)	5.3.1.2-1	
Study 201 (米国)	5.3.5.1-3	
Study 202 (米国)	5.3.5.1-4	
Study 126 (オランダ)	5.3.1.2-3	
Study 125 (米国)	—	
Study 301 (欧州)	5.3.5.1-8	
Study 302 (欧州及び オーストラリア)	5.3.5.1-9	
Study 303 (米国)	5.3.5.1-5	
Study 304 (米国)	5.3.5.1-6	
Study 0301E1 (欧州)	5.3.5.1-7	

各丸数字は当該試験の開始月次，終了月次を示す。

表 2.5.1-4. 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)

表 2.5.1-5. 承認申請に用いる海外臨床試験一覧

試験番号 (国)	試験の目的	試験 デザイン	対象 投与期間	治験薬 被験者数	添付資料 番号
Study 122 (米国)	RPR106522 製剤を腹部又は臀部に貼付したときの薬物動態を比較し、バイオアベイラビリティを検討する	無作為化, 非盲検, 2群クロスオーバー	閉経後 健康女性 4日間	RPR106522 16 cm ² 製剤 18例	5.3.1.2-1 (参考資料)
Study 104 (米国)	RPR106522 製剤を反復投与した際のE ₂ のバイオアベイラビリティを検討すると共に、既存のE ₂ 単独貼付剤(Menorest® 50)との比較により、E ₂ の相対的バイオアベイラビリティを比較検討する	無作為化, 非盲検, 4群クロスオーバー	閉経後 健康女性 10.5日間	RPR106522 9 cm ² 製剤 RPR106522 16 cm ² 製剤 RPR106522 26 cm ² 製剤 Menorest® 50 40例	5.3.1.2-2 (参考資料)
Study 126 (オランダ)	既存のE ₂ /NETA製剤(E2+NETA配合貼付剤A※)を対照として、RPR106522 製剤を単回投与した際の薬物動態を測定し、バイオアベイラビリティを検討する	無作為化, 非盲検, 3群クロスオーバー	閉経後 健康女性 4日間	RPR106522 9 cm ² 製剤 RPR106522 16 cm ² 製剤 E2+NETA配合貼付剤A※ 18例	5.3.1.2-3 (参考資料)
Study 201 (米国)	既存のE ₂ 単独貼付剤(Menorest® 50)を対照として、RPR106522 製剤を周期的投与し、子宮内膜増殖症の発現率について検討する	無作為化, 二重盲検, 並行群間, 実薬対照	閉経後 健康女性 52週間	RPR106522 9 cm ² 製剤 RPR106522 16 cm ² 製剤 RPR106522 26 cm ² 製剤 Menorest® 50 上記各製剤のプラセボ 9 cm ² 製剤群：162例 16 cm ² 製剤群：163例 26 cm ² 製剤群：158例 Menorest® 50群：163例	5.3.5.1-3 (参考資料)
Study 202 (米国)	既存のE ₂ 単独貼付剤(Menorest® 50)を対照として、RPR106522 製剤を持続的投与し、子宮内膜増殖症の発現率について検討する	無作為化, 二重盲検, 並行群間, 実薬対照	閉経後 健康女性 52週間	RPR106522 9 cm ² 製剤 RPR106522 16 cm ² 製剤 RPR106522 26 cm ² 製剤 Menorest® 50 上記各製剤のプラセボ 9 cm ² 製剤群：163例 16 cm ² 製剤群：149例 26 cm ² 製剤群：158例 Menorest® 50群：155例	5.3.5.1-4 (参考資料)
Study 303 (米国)	プラセボを対照として、RPR106522 製剤を周期的投与し、中等度から高度の閉経後の血管運動神経系症状に対する有効性を検討する	無作為化, 二重盲検, 並行群間, プラセボ対照	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 12週間	RPR106522 9 cm ² 製剤 RPR106522 16 cm ² 製剤 RPR106522 26 cm ² 製剤 Menorest® 50 上記各製剤のプラセボ 9 cm ² 製剤群：55例 16 cm ² 製剤群：59例 26 cm ² 製剤群：53例 プラセボ群：53例	5.3.5.1-5 (参考資料)
Study 304 (米国)	プラセボを対照として、RPR106522 製剤を持続的投与し、中等度から高度の閉経後の血管運動神経系症状に対する有効性を検討する	無作為化, 二重盲検, 並行群間, プラセボ対照	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 12週間	RPR106522 9 cm ² 製剤 RPR106522 16 cm ² 製剤 RPR106522 26 cm ² 製剤 上記各製剤のプラセボ 9 cm ² 製剤群：58例 16 cm ² 製剤群：53例 26 cm ² 製剤群：61例 プラセボ群：54例	5.3.5.1-6 (参考資料)
Study 0301E1 (欧州)	既存のE ₂ /NETA経口剤(E2+NETA配合錠剤A※)を対照として、RPR106522 製剤を持続的投与した後の子宮内膜増殖症/子宮内膜癌の発現率によって、安全性及び子宮内膜保護作用を評価する	無作為化, 非盲検, 並行群間, 実薬対照	閉経後 健康女性 96週間	RPR106522 9 cm ² 製剤 E2+NETA配合錠剤A※ 9 cm ² 製剤群：306例 E2+NETA 群：100例 配合錠剤A※	5.3.5.1-7 (参考資料)

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.5.1-5. 承認申請に用いる海外臨床試験一覧（続き）

試験番号 (国)	試験の目的 対象	試験 デザイン	対象 投与期間	治験薬 被験者数	添付資料 番号
Study 301 (欧州)	既存のE ₂ 単独貼付剤 (E ₂ 貼付剤B※)及び黄体ホルモン製剤(ジドロゲステロン製剤※)を対照として、RPR106522製剤を周期的投与し、血管運動神経系症状に対する有効性及び安全性を評価する	無作為化、 非盲検、 並行群間、 実薬対照	血管運動神経系症状を呈する閉経後女性 24週間	RPR106522 16 cm ² 製剤 RPR106522 26 cm ² 製剤 Menorest® 50 E ₂ 貼付剤B及びジドロゲステロン製剤※ 16 cm ² 製剤群：145 例 26 cm ² 製剤群：142 例 E ₂ 貼付剤B及びジドロゲステロン製剤※ 群：147 例	5.3.5.1-8 (参考資料)
Study 302 (欧州及びオーストラリア)	既存のE ₂ /NETA経口剤(E ₂ +NETA配合錠剤A※)を対照として、RPR106522製剤を持続的投与し、血管運動神経系症状に対する有効性及び安全性を評価する	無作為化、 二重盲検、 並行群間、 実薬対照	血管運動神経系症状を呈する閉経後女性 24週間 E ₂ +NETA配合錠剤A※	RPR106522 9 cm ² 製剤 RPR106522 16 cm ² 製剤 E ₂ +NETA配合錠剤A※ 上記各製剤のプラセボ 9 cm ² 製剤群：142 例 16 cm ² 製剤群：139 例 E ₂ +NETA配合錠剤A※：129 例	5.3.5.1-9 (参考資料)

(2) 国内における RPR106522 製剤の臨床開発の経緯

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 cm²製剤、16 cm²製剤及び26 cm²製剤）を用いて検討した。第I相臨床試験の皮膚刺激性及び光毒性試験〔Study 107〕により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、临床上必要と考えられる血清中E₂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〕では、更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象に、RPR106522 9 cm²製剤、16 cm²製剤及び26 cm²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法にて検討した。なお、更年期障害に対する効果としては、RPR106522 製剤のE₂放出量が、本邦にて既に発売されているE₂単独の経皮投与製剤であるフェミエスト® 4.33 mgと同様に設計されていることから、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。

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製剤の中で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 cm²製剤及び16 cm²製剤で十分であったことから、NETA用量が最も高い26 cm²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 205〕では、更年期障害又は卵巢欠落症患者を対象に、RPR106522 9 cm²製剤及び16 cm²製剤を用いて、無作為化非盲検法にて検討した。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。

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、 「 」との助言を得た。この結果を踏まえて再検討した結果、 NETAの配合意義を確認する第III相臨床試験を実施することとした。 治験相談（20 年 月 日及び20 年 月 日：添付資料番号：5.4-4-2, 5.4-4-3）を行い、 。

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発表した¹³⁾。詳細は以下のとおりであった。

子宮のある女性16,608人を対象とし、HRT群（結合型エストロゲン0.625 mg/day, MPA 2.5 mg/dayの配合剤を連続服用）と対照群（プラセボ）の2群に無作為に割り付け、8.5年間を予定研究期間として開始された。主要評価項目は、冠動脈疾患（非致死性心筋梗塞、冠動脈疾患による死亡）、浸潤性乳癌の発症であり、副次的評価項目として、脳卒中、肺塞栓、子宮内膜癌、結腸・直腸癌、大腿骨頸部骨折及び死亡とし、主要並びに副次的評価項目におけるリスクとベネフィットを総合評価するglobal indexについても分析することになっていた。試験開始後、データ及び安全性に関する諮問委員会が定期的に開かれていたが、2002年5月の委員会において、平均試験期間5.2年の時点で評価を行ったところ、HRT群では対照群に比して骨折と結腸・直腸癌のリスクは有意に減少するものの、浸潤性乳癌はあらかじめ設定したリスクの範囲を逸脱していることが判明した。また、総合評価においてもリスクがベネフィットを上回ると結論され中止することになった。このことから、HRT（結合型エストロゲン0.625 mg/dayとMPA 2.5 mg/dayの配合剤を連続服用）を冠動脈疾患の一次予防を目的として開始すべきではなく、現在これのみを主たる目的で本HRTを実施している場合には継続すべきでないとの結論が発表された。

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、陰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

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Hot flush及び発汗に対して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。

第III相臨床試験〔Study 305〕では、更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象に、RPR106522 9 cm²製剤を用いて、配合成分であるNETAがE₂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であるフェミエスト® 4.33 mg製剤に酢酸メドロキシプロゲステロンを併用する治療方法と比較して、類似した安全性プロファイルを有し、Hot flush及び発汗に対する有効性も同程度であることが確認された。

5.4-4-4)を行った。 [redacted] についての治験相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：添付資料番号：[redacted]

との助言を得た。

国内における臨床開発の経緯を表 2.5.1-6、臨床試験の一覧を表 2.5.1-7 に示した。

なお，本申請資料に用いた国内で実施した臨床試験は，ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）を遵守した。

表 2.5.1-6. 国内における RPR106522 製剤の臨床開発の経緯

試験デザイン 〔試験番号〕	添付資料 番号	
第 I 相臨床試験 皮膚刺激性 二重盲検 〔Study 107〕	5.3.3.1-3	
第 I 相臨床試験 単回非盲検 〔Study 108〕	5.3.3.1-1	
第 I 相臨床試験 反復非盲検 〔Study 109〕	5.3.3.1-2	
第 II 相臨床試験 二重盲検 プラセボ対照 〔Study 203〕	5.3.5.1-1	
第 II 相臨床試験 非盲検非対照 〔Study 205〕	5.3.5.2-1	
第 III 相臨床試験 非盲検 既存 HRT 対照 〔Study 305〕	5.3.5.1-2	
（参考） 第 II 相臨床試験 二重盲検 プラセボ対照 〔Study 204〕	5.3.5.4-1	
治験相談		
相談①		
相談②		
相談③		
相談		
海外大規模臨床試験報告		
WHI		
MWS		
日本更年期医学会等の見解		

各丸数字は各々当該試験の開始月次，終了月次，治験相談実施時期及び海外大規模臨床試験報告の時期を示す。

表 2.5.1-7. 国内における RPR106522 製剤の臨床試験一覧

試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象 投与期間	治験薬 被験者数	添付資料 番号
Study 108	RPR106522 製剤を単回投与した際の安全性と薬物動態を確認する	非盲検, 用量漸増法	閉経後 健康女性 4 日間	RPR106522 9 cm ² 製剤 RPR106522 16 cm ² 製剤 RPR106522 26 cm ² 製剤 上記各製剤のプラセボ 8 例	5.3.3.1-1 (評価資料)
Study 109	RPR106522 製剤を反復投与した際の安全性と薬物動態を観察する	非盲検	閉経後 健康女性 14 日間	RPR106522 9 cm ² 製剤 RPR106522 16 cm ² 製剤 RPR106522 26 cm ² 製剤 9 cm ² 製剤群：12 例 16 cm ² 製剤群：12 例 26 cm ² 製剤群：12 例 16 cm ² 製剤 2 枚群：12 例	5.3.3.1-2 (評価資料)
Study 107	RPR106522 製剤及びそのプラセボの皮膚刺激性及び光毒性の観察と評価をする	無作為化, 二重盲検	健康女性 24 時間又は 48 時間	RPR106522 9 cm ² 製剤 RPR106522 16 cm ² 製剤 RPR106522 26 cm ² 製剤 上記各製剤のプラセボ フェミエスト® 4.33 mg 製剤 日局絆創膏 12 例	5.3.3.1-3 (評価資料)
Study 203	RPR106522 製剤の有効性、安全性及び有用性をプラセボと比較検討する。また、子宮内膜に対する影響、出血状況などを評価し、NETA の必要量を検索する	無作為化, 二重盲検, 並行群間, プラセボ対照	更年期障害 又は卵巣欠 落症患者 16 週間	RPR106522 9 cm ² 製剤 RPR106522 16 cm ² 製剤 RPR106522 26 cm ² 製剤 上記各製剤のプラセボ 9 cm ² 製剤群：87 例 16 cm ² 製剤群：84 例 26 cm ² 製剤群：76 例 プラセボ群：84 例	5.3.5.1-1 (評価資料)
Study 305	子宮内膜増殖症発現率を主たる評価項目として、RPR106522 製剤の安全性（NETA 配合意義）を市販されている薬剤による HRT と比較する。また、更年期障害に対する有効性についても検討する	無作為化, 非盲検, 並行群間, 実薬対照	更年期障害 又は卵巣欠 落症患者 52 週間	RPR106522 9 cm ² 製剤 フェミエスト® 4.33 mg 製剤 及びMPA（酢酸メドロ キシプロゲス テロン製剤A※ 9 cm ² 製剤群：364 例 実薬対照群：186 例	5.3.5.1-2 (評価資料)
Study 205	RPR106522 製剤を持続的投与した際の子宮内膜に対する影響及び出血状況などを中心に安全性を検討し、併せて有効性についても検討する	無作為化, 非盲検, 非対照	更年期障害 又は卵巣欠 落症患者 52 週間	RPR106522 9 cm ² 製剤 RPR106522 16 cm ² 製剤 9 cm ² 製剤群：57 例 16 cm ² 製剤群：62 例	5.3.5.2-1 (評価資料)
Study 204	閉経後骨粗鬆症患者及び閉経後骨量減少例を対象に、RPR106522 製剤を持続的投与した際の有効性及び安全性を検討する	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照	閉経後骨粗 鬆症患者及 び閉経後骨 量減少例 26 週間	RPR106522 9 cm ² 製剤 RPR106522 16 cm ² 製剤 上記各製剤のプラセボ 乳酸カルシウム 9 cm ² 製剤群：52 例 16 cm ² 製剤群：53 例 プラセボ群：54 例	5.3.5.4-1 (参考資料)

(3) 進行中及び計画中の臨床試験

[Redacted]
 [Redacted]
 [Redacted].

2.5.1.4 治験のデザイン・実施・解析の妥当性

国内で実施した臨床試験では、第Ⅰ相臨床試験を除き、第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験では更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象とし、ほぼ同一の選択基準、除外基準を用いて実施した。

第Ⅱ相臨床試験〔Study 203〕及び第Ⅱ相臨床試験の長期投与試験〔Study 205〕の試験デザインについては、既に発売されている E2貼付剤A※ の論文^{18,19)}、フェミエスト®の治験実施計画書及び海外臨床試験を参考に計画した。第Ⅱ相臨床試験〔Study 203〕の試験デザインは、プラセボを対照として更年期障害又は卵巣欠落症患者に対する有効性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較法とした。第Ⅱ相臨床試験〔Study 205〕の試験デザインは、評価項目である子宮内膜組織診、子宮細胞診及び経腔エコーなどはバイアス及び心理的影響を受けにくいものであるため、盲検性を考慮する必要はないと判断し、無作為化非盲検法とした。なお、最も重要な評価項目である子宮内膜組織診については、3名の病理医が独立して判定し、不一致が生じた場合には子宮内膜判定委員会を開催して最終的な判定をすることで、判定の客観性を担保した。投与期間は本薬及び類薬の海外臨床試験において子宮内膜の安全性を十分評価できる期間であることが確認されている 52 週間とした。

第Ⅲ相臨床試験〔Study 305〕の試験デザインについては、国内に新規 HRT 製剤の黄体ホルモンの効果を評価するためのガイドラインが存在しないため、2 度の治験相談を行った上で最終的には以下のとおり計画した。

まず、海外の主要ガイドラインである米国食品医薬品局（FDA）ガイドライン²⁰⁾及び欧州医薬品委員会（CPMP: Committee for Proprietary Medicinal Products）ガイドライン²¹⁾の利用の可能性を検討した。FDAガイドラインは対照群としてE₂単独投与群を設定する必要があるが、E₂単独投与により子宮内膜癌などの発症の危険性があるという倫理的な問題から国内では実施不可能であると考えた。一方、CPMPガイドラインは子宮内膜増殖症発現率の片側 95%信頼区間の上限が 2% 以下（症例数 300 例）であることを確認できれば子宮内膜増殖作用の抑制効果は十分であるとしていることから、本試験ではCPMPガイドラインを参考とした。

海外における新規 HRT 製剤のガイドラインと〔Study 305〕との比較を表 2.5.1-8 に示した。

主要評価項目としては、本試験の目的が本剤に配合しているNETAがE₂の子宮内膜増殖作用を抑制するかどうかを検討することであるため、子宮内膜増殖症の発現率とした。子宮内膜増殖症はエストロゲン優位な内分泌環境を一因として発生し、その一部が子宮内膜癌へ移行すると考えられていることから、子宮内膜癌を予見できる最も有用な指標であると考えられている。また、CPMP及びFDAガイドラインでも、共に子宮内膜増殖症発現率を主要評価項目とすることを規定している。なお、子宮内膜増殖症の診断にバイアスがかからないように、第三者的立場である子宮内膜判定委員が投与群及び採取時期をブラインドにした状態で組織標本の判定を行うことから、盲検化は不要であると判断した。

対照群としては、市販されている HRT 製剤を設定した。CPMP ガイドラインにおいては特に必要としていないが、日本人における子宮内膜増殖症発現率の根拠となるデータが乏しいことから

ら、結果に対する評価が困難であると考えた。このことから、既存の治療法における子宮内膜増殖症発現率と比較することとした。

対照薬は、エストロゲン製剤としてE₂含有の経皮投与製剤であるフェミエスト®4.33 mgを選択し、黄体ホルモン製剤としてMPA 2.5 mgを併用することとした。フェミエスト®は、E₂を含有していること、投与経路が経皮であること、用法が週2回貼替えであることなど、本剤と共通点が多い市販品であることより選択した。用量については推奨用量である4.33 mg製剤が妥当と判断した。MPAは、HRT施行時に最も使用頻度が高いことから選択し、投与方法としては、RPR106522 製剤においてNETAを持続的に投与していることから、MPA持続的投与方法とした。また、用量としては、持続的投与方法において一般的に使用されていること及びフェミエスト®の長期投与試験²²⁾においても使用されていることから、1日用量を2.5 mgとした。

投与期間としては、CPMP ガイドラインにおいては子宮内膜の影響を評価するためには最低12 箇月投与することが必要とされている。また、海外で実施された第 II 相臨床試験 [Study 201, Study 202] より、子宮内膜増殖症の発現の評価には12 箇月投与で可能であることが確認されていることから、12 箇月間（52 週間）と設定した。

評価方法としては、RPR106522 製剤群と対照群の子宮内膜増殖症発現率との差が1%以内であれば両群間の子宮内膜増殖症発現率は臨床上問題となる差ではないと判断する相対評価に加え、CPMP ガイドラインを参考として、子宮内膜増殖症発現率の片側95%信頼区間の上限が2%以下であることを確認する絶対評価を設定した。

表 2.5.1-8. 海外における新規 HRT 製剤のガイドラインと Study 305 との比較

	CPMP ガイドライン (1997 年)	FDA ガイドライン (1997 年)	第 III 相臨床試験 [Study 305]
主要評価項目	子宮内膜増殖症発現率 (子宮内膜に対する安全性)	子宮内膜増殖症発現率 又は子宮内膜癌発現率 (子宮内膜に対する有効性)	子宮内膜増殖症発現率 (子宮内膜に対する安全性)
評価方法	・子宮内膜増殖症発現率の片側95%信頼区間の上限が2%以下であること	・子宮内膜増殖症発現率をエストロゲン単独投与群と比較	・試験群と対照群の子宮内膜増殖症発現率の差が1%以内であること ・子宮内膜増殖症発現率の片側95%信頼区間の上限が2%以下であること
	・対照群は特に記載なし	・対照群：エストロゲン単独投与群	・対照群：既存の HRT
評価期間	1 年間	1 年間	1 年間
評価症例数	300 例	特に記載なし	300 例

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

(1) バイオアベイラビリティ試験成績

RPR106522 製剤のバイオアベイラビリティ試験として、貼付部位の影響を検討した試験〔〔Study 122〕（参考資料）〕並びに既存製剤（Menorest® 50 又は E2+NETA配合-貼付剤A※）と比較した2つの試験〔〔Study 104〕（参考資料）〕及び〔〔Study 126〕（参考資料）〕が海外において実施された。

貼付部位のバイオアベイラビリティ試験〔Study 122〕では、RPR106522 16 cm²製剤を用いて腹部と臀部で貼付部位を変えた場合の薬物動態について比較した。その結果、腹部は臀部に比べ血清中E₂及びNET濃度のAUCがそれぞれ約24%、28%高かった。したがって、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が明らかとなった。

RPR106522 3 製剤（9 cm²製剤、16 cm²製剤、26 cm²製剤）とE₂を単独で含有する経皮投与製剤であるMenorest® 50 とのバイオアベイラビリティを比較した試験〔Study 104〕では、申請製剤である9 cm²製剤の血清中E₂濃度は、16 cm²製剤又はMenorest® 50 と比べ、AUCはやや低値を示したが、C_{max}に関して違いは認められなかった。また、血清中NET濃度については、AUC、C_{max}及びC_{ave}に関して3 製剤間でNETA用量に依存した増加を示し、いずれも用量線形性が示唆された。

RPR106522 2 製剤（9 cm²製剤、16 cm²製剤）とE₂及びNETAを含有する経皮投与製剤であるE2+NETA配合-貼付剤A※とのバイオアベイラビリティを比較した試験〔Study 126〕では、9 cm²製剤とE2+NETA配合-貼付剤A※の比較において、血清中E₂濃度のC_{max}に違いは認められなかったが、AUCは9 cm²製剤の方がやや低値を示した。NETの血清中濃度プロファイルは、9 cm²製剤及び16 cm²製剤では速やかに上昇し、その後一定の濃度を保ち推移したが、E2+NETA配合-貼付剤A※では、貼付から96時間後の除剤まで上昇を続け、両者のプロファイルは異なっていた。また、RPR106522 の2 製剤間では、血清中NET濃度のAUC及びC_{max}にNETA用量に依存した増加が認められた。

以上、海外で実施した第I相臨床試験〔Study 104, Study 126〕の結果から、申請製剤である9 cm²製剤の血清中E₂濃度のC_{max}は既存製剤（Menorest® 50 及び E2+NETA配合-貼付剤A※）との間に違いは認められなかったが、AUCについては、やや低値を示した。しかし、一般にホルモン製剤における血清中ホルモン濃度には個人差が大きいことが知られており、両試験においてもE₂の変動係数（CV）が20.4～51.0%と大きかったことや更年期障害及び卵巣欠落症の改善に必要とされる血清中E₂濃度である約30～70 pg/mL²³⁻²⁹⁾を維持していることを考慮すれば、このAUCの違いは臨床上大きな違いではないと考えられた。また、9 cm²製剤と16 cm²製剤の間でNETのAUC及びC_{max}のいずれにおいても、NETA用量に依存した用量線形性が認められた。

表 2.5.2-1 に、〔Study 104, Study 126〕における薬物動態パラメータの平均値を示した。

表 2.5.2-1. Study 104 及び Study 126 における薬物動態パラメータ

	パラメータ	RPR106522					Menorest® 50	E2+NETA配合- 貼付剤A※
		9 cm ² 製剤群		16 cm ² 製剤群		26 cm ² 製剤群		
		Study 104	Study 126	Study 104	Study 126	Study 104	Study 104	Study 126
血清中 E ₂ 濃度	AUC (pg·hr/mL)	3792.1 (46.0)	3292.4 (45.5)	4224.1 (41.7)	5108.2 (33.8)	5179.5 (40.5)	4301.5 (37.8)	4082.4 (20.4)
	C _{max} (pg/mL)	71.1 (45.6)	62.0 (43.7)	70.6 (42.5)	74.7 (30.7)	89.9 (51.0)	71.4 (46.4)	62.6 (29.6)
血清中 E ₁ 濃度	AUC (pg·hr/mL)	4491.5 (34.9)	6221.6 (32.3)	5050.1 (30.0)	6951 (28.1)	5218.1 (35.0)	4729.5 (33.9)	6427.5 (32.7)
	C _{max} (pg/mL)	71.9 (31.7)	73.0 (19.3)	78.4 (28.7)	79.6 (26.9)	82.1 (39.3)	71.8 (29.2)	70.9 (31.5)
血清中 NET 濃度	AUC (pg·hr/mL)	41057 (50.1)	36657 (62.2)	70541 (49.3)	64742 (67.5)	117240 (44.9)		62887 (45.5)
	C _{max} (pg/mL)	617.2 (55.2)	431.5 (56.8)	1059.9 (51.2)	872.9 (62.0)	1742.5 (48.0)		1041.5 (42.7)

平均値 (%CV)

AUC： [Study 104] は 168～252 hr, [Study 126] は 0～132 hr.

E₁：エストロン

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

(1) 薬物動態

1) 閉経後健康女性を対象とした薬物動態試験 [Study 108, Study 109] 5.3.3.1-1, 5.3.3.1-2

閉経後又は卵巣摘出後の健康女性を対象とした薬物動態試験は、RPR106522 9 cm²製剤 1 枚、16 cm²製剤 1 枚、26 cm²製剤 1 枚及び 16 cm²製剤 2 枚の 4 投与群を設定して単回投与試験 [Study 108] と反復投与試験 [Study 109] の 2 試験を実施した。

単回投与試験 [Study 108] は 8 例を対象として、用量漸増法により同一被験者に休薬期間を挟んで各 4 日間連続貼付した。その結果、血清中E₂濃度は貼付後 4～8 時間には上昇し、9 cm²製剤群では貼付後 23.5 時間、16 cm²製剤群では貼付後 25.5 時間、26 cm²製剤群では貼付後 42 時間、16 cm²製剤 2 枚群では貼付後 30 時間でC_{max}に到達し、いずれの投与群においても貼付後 96 時間（貼付終了時）までほぼ一定に維持された。また、血清中E₂濃度は最終除剤後 24 時間までに速やかに減少し、いずれの投与群においても貼付前値に戻った。血清中NET濃度は貼付後 4～8 時間には上昇し、9 cm²製剤群では貼付後 58.5 時間、16 cm²製剤群では貼付後 49.5 時間、26 cm²製剤群では貼付後 39 時間、16 cm²製剤 2 枚群では貼付後 28.5 時間でC_{max}に到達し、いずれの投与群においても貼付後 96 時間（貼付終了時）までほぼ一定濃度が維持され、除剤後、徐々に減少した。血清中E₂濃度のAUC_{0-132 hr}は、9 cm²製剤群で 4973.8 pg·hr/mL、16 cm²製剤群で 6347.2 pg·hr/mL、26 cm²製剤群で 7491.3 pg·hr/mLと 3 製剤間で多少異なっていた。しかし、血清中E₂濃度のC_{ave}は、9 cm²製剤群で 49.7 pg/mL、16 cm²製剤群で 63.4 pg/mL、26 cm²製剤群で 72.2 pg/mL であり、更年期障害及び卵巣欠落症の改善に必要なとされる血清中E₂濃度である約 30～70 pg/mL²³⁻²⁹⁾を維持していることから、RPR106522 各製剤は臨床上大きな違いはないと考えられた。血清中NET濃度のAUC_{0-132 hr}は 9 cm²製剤群で 52265.2 pg·hr/mL、16 cm²製剤群で 102188.9 pg·hr/mL、26 cm²製剤群で 130226.2 pg·hr/mLとNETA用量に依存した上昇が認められた。

この結果から、血清中E₂及びNET濃度は貼付開始後速やかに上昇し、4 日間の製剤貼付期間中、ほぼ一定に維持されることが示唆された。

反復投与試験 [Study 109] は、RPR106522 製剤 4 投与群で各群 12 例の計 48 例を対象として、14 日間の反復投与を実施した。その結果、血清中E₂濃度はいずれの投与群においても貼付後約 24 時間までにC_{max}に到達し、貼付終了時までほぼ一定に維持され、最終除剤後 24 時間までに速やかに低下した。また、血清中NET濃度はいずれの投与群においても貼付後 48 時間までにNETA用量に依存したC_{max}に到達し、貼付終了時までほぼ一定に維持され、最終除剤後は徐々に低下した。1 回目貼付後における 9 cm²製剤群、16 cm²製剤群及び 26 cm²製剤群の血清中E₂濃度のAUC_{0-72 hr}は 4426.5～4925.5 pg·hr/mLと類似の結果であった。4 回目貼付後における 9 cm²製剤群の血清中E₂濃度のAUC_{240-336 hr}は 16 cm²製剤群に比べやや低い値であり、26 cm²製剤群は 16 cm²製剤群よりやや高い値であった。しかしながら、C_{max}には各製剤群間で差が見られなかった。

1 回目及び 4 回目貼付後の血清中E₂並びにNETのC_{ave}及びC_{max}を比較すると、9 cm²製剤群、16 cm²製剤群及び 26 cm²製剤群のいずれにおいてもほぼ同様の結果を示したことから、体内での蓄積性はないと考えられた。

以上、単回投与試験〔Study 108〕及び反復投与試験〔Study 109〕の結果を総合すると、1週間2回の反復貼付において、血清中E₂濃度のC_{ave}は、いずれのRPR106522製剤群においても約50～70 pg/mLとほぼ一定した濃度を維持した。また、更年期障害及び卵巣欠落症の改善に必要とされる血清中E₂濃度である約30～70 pg/mLを推移しており、臨床上十分な血清中薬物濃度が維持されているものと考えられた。血清中NET濃度のC_{ave}はNETA用量に依存した上昇が認められ、用量線形性が推察された。更に、血清中E₂及びNET濃度に蓄積性はないと考えられた。

表 2.5.3-1 に、Study 108 及び Study 109 における薬物動態パラメータの平均値を示した。

表 2.5.3-1. Study 108 及び Study 109 における薬物動態パラメータ

試験名 パラメータ		RPR106522								
		9 cm ² 製剤群			16 cm ² 製剤群			26 cm ² 製剤群		
		Study 108	Study 109		Study 108	Study 109		Study 108	Study 109	
			1 回目	4 回目		1 回目	4 回目		1 回目	4 回目
血清中 E ₂ 濃度	AUC ^{a)} (pg·hr/mL)	4973.8 (39.6)	4925.5 (73.9)	4547.3 (119.5)	6347.2 (13.5)	4426.5 (30.5)	5225.5 (37.1)	7491.3 (32.2)	4814.6 (32.5)	6554.2 (31.2)
	C _{max} (pg/mL)	77.5 (27.4)	127.2 (105.0)	94.0 (91.7)	92.6 (16.9)	80.6 (28.2)	86.3 (29.9)	102.2 (26.1)	98.5 (44.6)	102.6 (38.1)
	C _{ave} ^{b)} (pg/mL)	49.7 (39.1)	68.4 (73.9)	47.4 (119.5)	63.4 (13.8)	61.5 (30.5)	54.4 (37.1)	72.2 (30.1)	66.9 (32.5)	68.3 (31.2)
	C _{ave} ^{c)} (pg/mL)	51.8 (39.6)			66.1 (13.5)			78.0 (32.2)		
血清中 NET 濃度	AUC ^{a)} (pg·hr/mL)	52265.2 (44.3)	44846.5 (99.6)	57424.0 (73.8)	102188.9 (50.7)	48940.3 (42.8)	82866.7 (42.7)	130226.2 (30.6)	182687.6 (70.6)	199266.8 (51.5)
	C _{max} (pg/mL)	651.5 (39.0)	805.7 (94.4)	773.1 (74.4)	1221.3 (49.0)	855.9 (42.5)	1144.0 (38.9)	1542.1 (31.0)	3463.3 (66.5)	3006.7 (56.3)
	C _{ave} ^{b)} (pg/mL)	484.0 (44.0)	622.9 (99.6)	598.2 (73.8)	951.5 (51.7)	679.7 (42.8)	863.2 (42.7)	1200.4 (30.3)	2537.3 (70.6)	2075.7 (51.5)
	C _{ave} ^{c)} (pg/mL)	544.4 (44.3)			1064.5 (50.7)			1356.5 (30.6)		

平均値 (%CV)

a) 各 Study における実測 AUC を記載した。

〔Study 108〕：AUC_{0-132 hr}, 〔Study 109〕（1 回目）：AUC_{0-72 hr},

〔Study 109〕（4 回目）：AUC_{240-336 hr}

b) 各Studyにおける実測C_{ave}を記載した。

〔Study 108〕：C_{ave} = AUC_{0-96 hr}/96 hr, 〔Study 109〕（1 回目）：C_{ave} = AUC_{0-72 hr}/72 hr,

〔Study 109〕（4 回目）：C_{ave} = AUC_{240-336 hr}/96 hr

c) 〔Study 108〕の単回投与試験データから予想される4日間貼付時の定常状態C_{ave}を予測算出した。

〔Study 108〕：C_{ave} = AUC_{0-132 hr}/96 hr

2) 更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象とした試験における血清中薬物濃度 [Study 203, Study 205, Study 305] 5.3.5.1-1, 5.3.5.2-1, 5.3.5.1-2

更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象とした血清中薬物濃度測定は、第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験で実施した。

第Ⅱ相臨床試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）[Study 203] では、血清中 E_2 及びエストロン（ E_1 ）濃度は9 cm²製剤群、16 cm²製剤群、26 cm²製剤群のいずれの投与群においても投与前と比較して投与後にほぼ同程度上昇した。血清中NET濃度は投与後8週時、16週時又は中止時のいずれの測定時点においてもNETA用量に依存した上昇が認められた。

第Ⅱ相臨床試験（一般臨床オープン試験）[Study 205] では、9 cm²製剤群、16 cm²製剤群共に投与前と比較して投与後に血清中 E_2 濃度の上昇が見られ、測定の最終時点である投与後40週時までほぼ同様な濃度が維持された。また、血清中NET濃度は投与後26週時、40週時又は中止時のいずれの測定時点においてもNETA用量に伴い16 cm²製剤群が9 cm²製剤群より高値であった。

更に、第Ⅲ相臨床試験（実薬対照非盲検比較試験）[Study 305] においても、9 cm²製剤群及び実薬対照群（フェミエスト®4.33 mg及び酢酸メドロキシプロゲステロン製剤A※）の両群共に投与前と比較して投与後に血清中 E_2 濃度の上昇が見られ、測定の最終時点である投与後40週時までほぼ同様な濃度が維持された。

以上、患者を対象とした試験において、9 cm²製剤群及び16 cm²製剤群の血清中 E_2 濃度の平均値は34.26～108.9 pg/mLであり、更年期障害及び卵巣欠落症状の改善に必要とされる血清中 E_2 濃度である約30～70 pg/mLを維持することが確認された。また、血清中NET濃度の平均値は9 cm²製剤群で400.15～501.5 pg/mL、16 cm²製剤群で637.7～912.89 pg/mLとNETA用量に依存した結果が得られた。

表 2.5.3-2 に [Study 203, Study 205, Study 305] における血清中 E_2 及びNET濃度を示した。

なお、海外で実施された第Ⅱ相臨床試験〔[Study 202]（参考資料）〕の結果では、9 cm²製剤は子宮内膜増殖症を抑制することが確認されており、血清中NET濃度の平均値は、投与後12週時、24週時及び52週時でそれぞれ484.7、692.7及び534.3 pg/mLであることが示されている。国内で実施した第Ⅱ相臨床試験[Study 203] 及び[Study 205] の血清中NET濃度は[Study 202] とほぼ同様であることから、9 cm²製剤は臨床上必要と考えられる血清中NET濃度を維持しているものと考えられた。

表 2.5.3-2. Study 203, Study 205 及び Study 305 における血清中E₂及びNET濃度

	試験区分 試験番号	測定時期	RPR106522		
			9 cm ² 製剤群	16 cm ² 製剤群	26 cm ² 製剤群
血清中 E ₂ 濃度 (pg/mL)	プラセボ対照 二重盲検比較試験 [Study 203] ^{a)}	投与前	11.55 ± 11.87 (61)	22.21 ± 38.88 (60)	27.63 ± 56.86 (53)
		投与後 8 週時	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	41.91 ± 45.14 (35)	71.62 ± 49.05 (31)	67.39 ± 52.24 (29)
	一般臨床 オープン試験 [Study 205] ^{b)}	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)	
	実薬対照 非盲検比較試験 [Study 305]	投与前	13.56 ± 8.50 (333)		
		投与後 24 週時	34.26 ± 27.93 (332)		
		投与後 40 週時	34.67 ± 30.37 (331)		
血清中 NET 濃度 (pg/mL)	プラセボ対照 二重盲検比較試験 [Study 203] ^{a)}	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)
	一般臨床 オープン試験 [Study 205] ^{b)}	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）

a) 総括報告書では平均値 ± 標準誤差を算出しているが、平均値 ± 標準偏差に統一した。

b) 総括報告書では主要な解析を最大の解析集団（FAS）で行い、平均値 ± 標準誤差を算出しているが、他の試験に合わせ、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）の結果を平均値 ± 標準偏差で記載した。

3) 分布

E₂及びNETの*in vitro*血球移行及び*in vitro*たん白結合について、放射性同位体を利用して検討した〔〔Study 05-022〕添付資料番号：5.3.2.1-1〕。

その結果、E₂及びNETの血球移行性は検討した3濃度すべてにおいて低く、それぞれE₂及びNET濃度の影響を受けなかった。また、E₂及びNETのいずれもヒト血漿において、検討した3濃度すべてで高いたん白結合率を示し、その結合率はそれぞれE₂及びNET濃度の影響を受けなかった。E₂及びNETのいずれもヒト血漿中において主にアルブミンに結合することが明らかとなった。

4) 代謝

NETAの代謝を明らかにする一環として、ヒト（女性）、卵巣摘出した雌性ラット、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及び

NET濃度を液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析装置（LC/MS/MS）を用いて測定することで、代謝プロファイルについて検討した〔〔Study P041157〕添付資料番号：5.3.2.3-1〕。

その結果、ヒトでは皮膚及び血漿の NETA 代謝への関与は低く、主な代謝部位は肝臓であると考えられた。

ヒトに³H-NETAを静脈内注射したとき、最初の2時間までは半減期 7.5 ± 1.2 分（平均値 ± 標準誤差）と迅速な消失を示し、続いて半減期 51.5 ± 2.2 時間（平均値 ± 標準誤差）の緩徐な消失を示した。一方、NETは投与後15分間までは投与量に対する血漿中濃度が $0.90 \pm 0.25\%$ （平均値 ± 標準誤差）となるまで増加し、それ以降は半減期 34.8 ± 3.5 時間（平均値 ± 標準誤差）の緩徐な消失を示したと報告されている³⁰⁾。また、ヒト（女性）に³H-NETを経口投与したとき、血中にNET及びステロイド骨格中のA環の還元代謝物が検出され、それぞれの硫酸抱合体及び少量ながらグルクロン酸抱合体も検出されたとの報告がある³¹⁾。

E₂の代謝経路は多岐に及ぶ。その中でも主要なものは3経路であり、肝臓でE₁に可逆的に変換され、16 α -hydroxy-estroneを経由し、エストリオールからestriol-16-glucosiduronateとなる経路とE₁から2-hydroxy-estroneを介して2-methoxy-estroneに至る経路及びE₁からestrone-3-sulfate、次いで15 α -hydroxy-estrone-3-sulfate-15-N-acetylglucosaminideなどに至る経路に分かれる。E₂は、その大部分がエストリオールに転換され、estriol-16-glucosiduronateに抱合された後、腎より排泄される³²⁾。

5) 腸肝循環

ヒトにおいて¹⁴C-E₁又は¹⁴C-E₂を静脈内注射した場合、胆汁中には投与量の52%が排泄されるが、糞中へは7%しか排泄されず、尿中へは80%以上が排泄されることから、エストロゲンが腸肝循環する可能性が示唆されている³³⁾。

(2) 薬物相互作用

NETのヒトにおける他剤との薬物間相互作用を予測する目的で、2、20及び200 nmol/LのNET濃度において、ヒト cytochrome P450（CYP）分子種に特異的な基質（エトキシレゾルフィン、クマリン、トルブタミド、S-メフェニトイン、ブフラロール、クロルゾキサゾン、テストステロン及びミダゾラムの8種類）を用い、ヒト肝ミクロソーム中の主なCYP各分子種の代謝活性に対する影響を検討した〔〔Study P041406〕添付資料番号：5.3.2.2-1〕。

その結果、NETは臨床上推定される血漿中濃度より十分に高い200 nmol/Lでも、検討したいずれのCYP分子種に対しても代謝活性への影響を有しないことが示された。

エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの経口投与とCYP3A4を誘導するリファブチン又はリファンピシンを経口投与により併用した場合、無処置の場合と比較してC_{max}、AUC_{0-24hr}及びT_{1/2}が有意に減少したと報告されている³⁴⁾。

（3） 乳汁への移行

合成エストロゲンであるエチニルエストラジオールと合成黄体ホルモンであるメゲストロールを含んだ経口避妊薬をヒト（女性）に投与したとき、エチニルエストラジオールが乳汁中に移行することが確認されている³⁵⁾。

また、合成黄体ホルモンである重酢酸エチノジオールをヒト（女性）に経口投与したとき、その代謝物であるNETが乳汁中に移行することが確認されている³⁶⁾。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験

RPR106522 製剤の有効性の概括評価には、更年期障害又は卵巢欠落症患者を対象とした国内第 II 相臨床試験 2 試験 [Study 203, Study 205] 及び第 III 相臨床試験 [Study 305] を用いた。また、国内での臨床試験データを補完することを目的として、海外第 II 相臨床試験 [Study 202]（参考資料）を用いた。

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

対象は、エストロゲン欠乏による典型的な症状として挙げられる Hot flush、発汗又は陰萎縮症状のうち、一つ以上の症状を有する更年期障害又は卵巢欠落症患者とした。

第II相臨床試験 [Study 203, Study 205] 及び第III相臨床試験 [Study 305] の選択基準はほぼ同一であった（表 2.7.3-4 参照）。3 試験での人口統計学的特性は、第II相臨床試験 [Study 203] では平均年齢が 51.3～53.3 歳、平均BMIが 22.21～22.53 kg/m²、平均閉経後期間が 3.14～4.68 年、平均血清中E₂濃度が 16.05～27.18 pg/mL、第II相臨床試験 [Study 205] では平均年齢が 51.3～51.5 歳、平均BMIが 21.94～22.62 kg/m²、平均閉経後期間が 3.37～4.11 年、平均血清中E₂濃度が 29.616～42.645 pg/mL、第III相臨床試験 [Study 305] では平均年齢が 54.1～54.5 歳、平均BMIが 22.64～22.76 kg/m²、平均閉経後期間が 4.32～4.92 年、平均血清中E₂濃度が 13.09～13.47 pg/mL であった（表 2.7.3-5 参照）。第II相臨床試験 [Study 205] には閉経前の女性も含まれているため平均血清中E₂濃度がやや高かったが、そのほかの項目はほぼ同様であり、3 試験間に大きな差は見られなかった。

日本人女性の更年期は 45 歳頃から 55 歳頃までの期間とされており、更年期障害の症状を有する患者は主にこの年齢層と考えられる。また、HRT使用患者 321 人に対するアンケート調査³⁷⁾によれば、患者の平均年齢は 55.2 歳、平均閉経年齢は 49.5 歳、平均BMIは 21.8 kg/m²であり、RPR106522 製剤の臨床試験の被験者集団は、一般の更年期症状の改善を目的としたHRTの対象となる患者集団と同様であると考えられた。

2.5.4.3 有効性の評価方法

有効性の評価は、以下の2点に着眼し実施した。

1. 更年期障害に対する効果：配合された NETA の用量に関わりなく、血管運動神経系症状（Hot flush, 発汗）及び腔萎縮症状に代表される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。
2. 子宮内膜増殖作用の抑制効果：配合された NETA が E_2 による子宮内膜増殖作用に対する抑制効果を示すこと（NETA の配合意義）。

2.5.4.3.1 試験デザイン

第II相臨床試験 [Study 203] では、RPR106522 9 cm²製剤、16 cm²製剤及び 26 cm²製剤を用いて有効性、安全性及び有用性につ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法にて検討した。更年期障害の臨床症状は、Hot flush の 1 日平均回数並びに Hot flush, 発汗, 腔萎縮症状, 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の程度を指標とした。更年期障害に対する効果の評価項目は、最終全般改善度, 全般改善度, 患者による評価及び臨床症状効果判定（Hot flush の 1 日平均回数及び各臨床症状の程度の改善度）とした。子宮内膜増殖作用の抑制効果の評価項目は、経腔エコーによる子宮内膜厚の測定, 子宮内膜組織診（実施可能な被験者のみ実施）とした。主要評価項目は最終全般改善度とした。最終全般改善度及び全般改善度は、臨床症状（Hot flush, 発汗, 腔萎縮症状及び睡眠障害）の推移に基づき判定した。投与期間は更年期障害に伴う症状を評価するためには 8 週間が必要^{38,39)}と考えられるが、子宮内膜に対する安全性も評価する上で最低必要な期間として、16 週間と設定した。症例数は、1 群につき解析可能例数として 65 例とし、10% の中止・脱落を考慮して各群 75 例, 計 300 例とした。

第II相臨床試験 [Study 205] では、RPR106522 9 cm²製剤及び 16 cm²製剤を用いて 52 週間持続的投与時の有効性、安全性及び子宮内膜への影響を無作為化非盲検法にて検討した。子宮内膜増殖作用の抑制効果の評価項目は、経腔エコーによる子宮内膜厚の測定, 子宮内膜組織診とし、更年期障害に対する効果の評価項目としては、最終全般改善度, 全般改善度, 患者による評価及び臨床症状効果判定とした。最終全般改善度及び全般改善度は、臨床症状（Hot flush, 発汗, 腔萎縮症状, 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の程度）の推移に基づき判定した。投与期間は、本剤及び類薬の海外での試験から、子宮内膜に対する安全性を評価できる期間であることが確認されている 12 箇月間（52 週間）とした。症例数は、解析可能例数として各群 45 例とし、10% の中止・脱落を考慮して各群 50 例, 計 100 例とした。

第III相臨床試験 [Study 305] では、RPR106522 9 cm²製剤を用いて、子宮内膜増殖症発現率について既存の HRT [E_2 単独貼付剤（フェミエスト[®] 4.33 mg）と MPA 2.5 mg（酢酸メドロキシ
プロゲステロン
製剤A※）] を対照とした無作為化並行群間比較法による非盲検試験にて検討した。対照薬としてフェミエスト[®] 4.33 mg を選択した理由は、 E_2 含有製剤であること、投与経路が経皮であること及び投与方法が週 2 回の貼替えであることから、RPR106522 製剤との共通点が多い市販品であることによる。

また、酢酸メドロキシ
プロゲステロン
製剤A※ は HRT 施行時に最も使用頻度が高い黄体ホルモン製剤であることから選択した。

子宮内膜増殖作用の抑制効果の評価項目は、経膈エコーによる子宮内膜厚の測定及び子宮内膜組織診とし、更年期障害に対する効果の評価項目は、臨床症状の効果判定とした。主要評価項目は子宮内膜増殖症発現率とした。主要評価項目の設定理由は、子宮内膜増殖症がエストロゲン優位な内分泌環境を一因として発生し、その一部が子宮内膜癌へ移行すると考えられていることから、CPMP²¹⁾及びFDAガイドライン²⁰⁾において、子宮内膜癌を予見できる最も有用な指標であると推奨されていることによる。また、子宮内膜組織診の判定は、判定のバイアスを避けるために、第三者の立場である子宮内膜判定委員が投与群及び採取時期をブラインドにした状態で実施することから、盲検化の必要はないと判断した。

投与期間については、CPMP ガイドラインでは子宮内膜への影響を評価するために最低 12 箇月間投与することが必要とされていること及び海外で実施された RPR106522 製剤を用いた第 II 相臨床試験 [Study 201, Study 202] で子宮内膜増殖症の発現の評価が 12 箇月投与で可能であったことから、12 箇月間（52 週間）と設定した。

症例数については RPR106522 9 cm²製剤群 333 例、実薬対照群 167 例を設定した。CPMP ガイドラインでは、子宮内膜増殖症発現率の片側 95%信頼区間の上限が 2%以下であることを確認することが求められ、このための必要症例数として 1 年投与で 300 例を推奨している。また、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（薬審第 592 号，平成 7 年 5 月 24 日）又は「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（医薬審第 672 号，平成 10 年 8 月 11 日）では、「一般的に発生率 1%の有害事象の検出には 300 症例の臨床試験が必要である」と記されている。これらのことを勘案し、RPR106522 9 cm²製剤群の評価症例数を 300 例として、10%の中止・脱落を考慮し、333 例を目標症例数として設定した。一方、実薬対照群については子宮内膜増殖症の発現が 0 例であっても、子宮内膜増殖症発現率の片側 95%信頼区間の上限が 2%以下であることを担保できる症例数である 150 例を評価症例数とし、10%の中止・脱落を考慮し、167 例を目標症例数として設定した。

なお、海外で実施した第 II 相臨床試験 [Study 202] は、日本では倫理的に実施不可能な E₂ 単独投与群を対照薬に設定し子宮内膜増殖症発現率を比較検討していることから、参考資料として用いた。なお、[Study 202] では閉経後健康女性を対象として、RPR106522 9 cm²製剤、16 cm²製剤及び 26 cm²製剤並びに E₂ 単独貼付剤を用いて 52 週間連続投与時の有効性及び安全性について検討している。

2.5.4.4 統計解析

「更年期障害に対する効果」の解析対象は、各試験の総括報告書において、第 II 相臨床試験 [Study 203, Study 205] では PPS で行い、第 III 相臨床試験 [Study 305] では FAS で行った。しかし、各試験の結果を比較し、有効性を評価するためには、日常診療での効果を反映する可能性がより高い FAS で統一するのが適切であると考え、本資料においては、3 試験とも FAS の結果を用いて記載することとした。なお、第 II 相臨床試験 [Study 205] では総括報告書において、臨床症状効果判定に関する FAS での解析及び各臨床症状の改善率の解析を実施していなかったため、本資料作成に際して、FAS を対象に追加解析を行い、その結果を用いて記載した。また、「子宮内膜増殖作用の抑制効果」の解析対象は少なくとも 1 回の投与を受けたすべての被験者とした。なお、第 III 相臨床試験 [Study 305] における子宮内膜増殖症発現率については、PPS 及び PPS 以外で子宮内膜増殖症が発現した症例（未投与例と評価対象除外例は除く）を対象とすることとした。

また、第 III 相臨床試験 [Study 305] では、子宮内膜増殖症の抑制作用に関する評価方法として RPR106522 製剤群と実薬対照群の子宮内膜増殖症発現率の差が 1%以内であれば、両群間の子宮内膜増殖症発現率に臨床上問題となる差がないと判定することとしたが、CPMP ガイドラインでは、子宮内膜増殖症発現率の片側 95%信頼区間の上限が 2%以下であることを確認することが求められていることから、この要件についても検討した。

統計解析手法の詳細は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び「第 5 部 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書」に記載した。

2.5.4.5 更年期障害に対する効果

2.5.4.5.1 Hot flush

（1） Hot flush の 1 日平均回数

Hot flushの1日平均回数は、第II相臨床試験〔Study 203〕では、プラセボ群は投与前に3.62回であったものが、投与後16週時又は中止時には1.54回となった。一方、RPR106522 9 cm²製剤群、16 cm²製剤群及び26 cm²製剤群ではそれぞれ投与前に3.48回、4.02回及び4.22回であったものが、いずれも投与後4週時から明らかな減少が見られ、投与後16週時又は中止時には、それぞれ0.63回、0.58回及び0.73回となり、9 cm²製剤群及び16 cm²製剤群でプラセボ群と比較し有意な減少が認められた。第II相臨床試験〔Study 205〕では、投与前に9 cm²製剤群で3.09回、16 cm²製剤群で3.24回であったものが、投与後52週時又は中止時にはそれぞれ0.57回、0.40回と両群共に大きく減少していた。更に、第III相臨床試験〔Study 305〕では、投与前に9 cm²製剤群で2.773回、実薬対照群で2.987回であったものが、投与後52週時又は中止時にはそれぞれ0.242回及び0.316回に減少し、両群間で有意な差は認められなかった。

以上の結果から、RPR106522 製剤は、投与後速やかに Hot flush の1日平均回数を減少させること、その作用はプラセボと比較して有意な差があり、既存のHRTと同等であること、また、投与期間の長期化による作用の減弱などは認められず、52週間の投与期間内では一定の作用が継続すること、更に、3種類のRPR106522 製剤間では Hot flush の程度の軽減において差がないことが確認された。

（2） Hot flush の程度

Hot flushの程度の「中等度改善」以上の症例の割合（改善率）は、第II相臨床試験〔Study 203〕では、投与後4週時から改善が認められ、投与後16週時又は中止時にプラセボ群47.7%に対し、9 cm²製剤群82.8%、16 cm²製剤群75.4%、26 cm²製剤群78.0%と、すべてのRPR106522 製剤群でプラセボ群と比べて有意に高かった。第II相臨床試験〔Study 205〕では、投与後52週時又は中止時に9 cm²製剤群72.9%、16 cm²製剤群76.9%であり、両群共に高い改善率であった。第III相臨床試験〔Study 305〕では、投与後52週時又は中止時に9 cm²製剤群81.3%、実薬対照群76.5%であり、両群間で有意な差は認められなかった。

以上の結果から、RPR106522 製剤は、投与後速やかに Hot flush の程度を軽減させること、その作用はプラセボと比較して有意な差があり、既存のHRTと同等であること、また、投与期間の長期化による作用の減弱などは認められず、52週間の投与期間内では一定の作用が継続すること、更に、3種類のRPR106522 製剤間では Hot flush の程度の軽減において差がないことが確認された。

2.5.4.5.2 発汗

発汗の程度の改善率は、第II相臨床試験〔Study 203〕では、投与後4週時から改善が認められ、投与後16週時又は中止時に、プラセボ群54.1%、9 cm²製剤群79.2%、16 cm²製剤群81.1%、26 cm²製剤群80.0%であり、すべてのRPR106522製剤群でプラセボ群に比べて有意に高かった。第II相臨床試験〔Study 205〕では、投与後52週時又は中止時に9 cm²製剤群68.8%、16 cm²製剤群78.0%であり、両群共に高い改善率であった。第III相臨床試験〔Study 305〕では、投与後52週時又は中止時に9 cm²製剤群76.1%、実薬対照群73.5%であり、両群間で有意な差は認められなかった。

以上の結果から、RPR106522製剤は、投与後速やかに発汗の程度を軽減させること、その作用はプラセボと比較して有意な差があり、既存のHRTと同等であること、また、投与期間の長期化による作用の減弱などは認められず、52週間の投与期間内では一定の作用が継続すること、更に、3種類のRPR106522製剤間では発汗の程度の軽減において差がないことが確認された。

2.5.4.5.3 その他の臨床症状（腔萎縮症状、睡眠障害、排尿障害、冷感、精神神経系症状、運動器系症状）

（1）腔萎縮症状

腔萎縮症状の程度の改善率は、第II相臨床試験〔Study 203〕では、投与後4週時から改善が認められ、投与後16週時又は中止時にプラセボ群60.0%に対し、9 cm²製剤群、16 cm²製剤群及び26 cm²製剤群はそれぞれ74.2%、82.8%及び84.6%と高い改善率を示したが、プラセボ群との間に有意な差は認められなかった。第II相臨床試験〔Study 205〕では、投与後52週時又は中止時に9 cm²製剤群65.2%、16 cm²製剤群71.9%であり、両群共に高い改善率であった。第III相臨床試験〔Study 305〕では、投与後52週時又は中止時に9 cm²製剤群74.7%、実薬対照群74.7%であり、両群間で有意な差は認められなかった。

（2）睡眠障害

睡眠障害の程度の改善率は、第II相臨床試験〔Study 203〕では、投与後4週時から改善が認められ、投与後16週時又は中止時にプラセボ群47.7%に対し、9 cm²製剤群、16 cm²製剤群及び26 cm²製剤群でそれぞれ59.0%、70.0%及び58.8%の改善率を示したが、プラセボ群との間に有意な差は認められなかった。第II相臨床試験〔Study 205〕では、投与後52週時又は中止時に9 cm²製剤群43.2%、16 cm²製剤群47.5%であり、両群共に同程度の改善が見られたが、Hot flush、発汗及び腔萎縮症状に比べやや低かった。第III相臨床試験〔Study 305〕では、投与後52週時又は中止時に9 cm²製剤群59.4%、実薬対照群57.8%であり、両群間で有意な差は認められなかった。

（3）その他（排尿障害、冷感、精神神経系症状、運動器系症状）

排尿障害、冷感、精神神経系症状及び運動器系症状の程度の改善率は、第II相臨床試験〔Study 203〕では、投与後16週時又は中止時ではプラセボ群と比較していずれの症状も有意な軽減は認

められなかった。第II相臨床試験〔Study 205〕では、9 cm²製剤群、16 cm²製剤群共にいずれの症状においても52週時又は中止時に顕著な改善は認められなかった。第III相臨床試験〔Study 305〕では、9 cm²製剤群、実薬対照群共にいずれの症状においても52週時又は中止時に顕著な改善は認められなかった。

以上の結果から、RPR106522 製剤は、投与後速やかに腔萎縮症状及び睡眠障害の度を軽減させること、その作用は有意ではないもののプラセボ群と比較して強いこと、既存のHRTとは同等であること、また、投与期間の長期化による作用の減弱などは認められず、52週間の投与期間内では一定の作用が継続すること、更に、3種類のRPR106522 製剤間では腔萎縮症状の度の軽減において差がないことが確認された。また、RPR106522 製剤は排尿障害、冷感、精神神経系症状及び運動器系症状の度に対して、一定の有効性を示すことができなかった。

2.5.4.6 子宮内膜増殖作用の抑制効果

第III相臨床試験〔Study 305〕では、52週の投与期間中の子宮内膜増殖症発現率は9 cm²製剤群及び実薬対照群共に0.0%であり両群間に差は見られなかった。また、9 cm²製剤群の子宮内膜増殖症発現率の片側95%信頼区間の上限は0.81%であり、CPMPガイドラインの要件も十分満たしていた。なお、第II相臨床試験〔Study 203, Study 205〕においても、それぞれ16週、52週の投与期間中に子宮内膜増殖症を発現した症例は認められなかった。

RPR106522製剤の子宮内膜肥厚の抑制作用を検討したところ、第II相臨床試験〔Study 205〕及び第III相臨床試験〔Study 305〕のいずれの試験においても、投与前と比較して子宮内膜厚に明らかな増加は見られなかった。また、第II相臨床試験〔Study 203〕では、RPR106522製剤群はいずれもプラセボ群と比較して有意な増加が認められたが、0.98～1.90 mmの増加であり、臨床的に問題はないと考えられた。

なお、海外第II相臨床試験〔Study 202〕では、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、9 cm²製剤群で0.81%（1/123例）、16 cm²製剤群で0.00%（0/97例）及び26 cm²製剤群で1.12%（1/89例）であり、RPR106522製剤群はいずれもE₂単独投与群と比較して有意な差を示した（各々 $p < 0.001$ ）が、RPR106522各製剤間で明確な差異は認められなかった。日本では患者の倫理面の問題からE₂単独投与群を設定できなかったが、E₂単独投与群では子宮内膜増殖症が高頻度で発現することが海外臨床試験により確認された。また、子宮内膜厚はRPR106522製剤群に比べてE₂単独投与群で投与後52週時又は中止時に著しく肥厚した。

2.5.4.7 有効性：結論

更年期障害に対する効果について、RPR106522 3 製剤は、第 II 相臨床試験 [Study 203, Study 205] 及び第 III 相臨床試験 [Study 305] のいずれの試験においても、週 2 回の貼替えて、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の諸症状（特に Hot flush, 発汗）に対して投与後速やかに軽減作用を発現した。また、投与期間の長期化による作用の減弱などは認められず、既存の HRT と差がないことが示された。

子宮内膜増殖作用の抑制効果について、RPR106522 3 製剤は、第 II 相臨床試験 [Study 203, Study 205] 及び第 III 相臨床試験 [Study 305] のいずれの試験においても、投与前と比較して子宮内膜厚の明らかな増加は見られず、子宮内膜肥厚の抑制作用が確認された。更に、子宮内膜増殖症はいずれの試験においても見られず、第 III 相臨床試験 [Study 305] の結果から、子宮内膜増殖症発現率は 9 cm² 製剤で既存の HRT と同様であり、かつ、参考にした CPMP ガイドラインの要件を満たしたことから、子宮内膜増殖症の発現を十分に抑制することが示された。

2.5.4.8 推奨用法・用量

国内で実施した第I相臨床試験〔Study 108, Study 109〕において、血清中E₂濃度は、9 cm²製剤、16 cm²製剤及び26 cm²製剤いずれも3又は4日ごとの下腹部への貼付により、血清中E₂のC_{ave}は約50～70 pg/mLとほぼ一定した濃度を維持し、目標とした約30～70 pg/mLを推移した。血清中NET濃度は、それぞれのNETA用量に依存した上昇が示された。また、海外で実施した貼付部位のバイオアベイラビリティ試験〔Study 122〕の結果、腹部は臀部に比べ血清中E₂及びNETのAUCがそれぞれ約24%、28%高く貼付部位により違いが見られた。これらの結果から、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で実施し、投与期間中は安定した血清中E₂及びNET濃度が得られた。

したがって、推奨用法としては「3～4日ごとに1回（週2回）下腹部に貼付する」とすることが妥当と判断した。

E₂の用量については、開発されたRPR106522 3製剤（9 cm²製剤、16 cm²製剤及び26 cm²製剤）のいずれにおいても、E₂の放出量が国内にて発売されているE₂単独の経皮投与製剤であるフェミエスト®4.33 mg（50 µg/day）と同様に設計されている。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十分な改善作用を示すことを確認することにした。

NETAの用量については、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（^{E2+NETA配合}貼付剤A※）の放出量である250 µg/day（RPR106522 16 cm²製剤）を中心として140 µg/day（RPR106522 9 cm²製剤）、400 µg/day（RPR106522 26 cm²製剤）の3種類が設定されている。HRT療法に用いられている国内外での黄体ホルモン投与量に差異がないことから、本邦においても、これら3製剤を用いて検討することは妥当と判断し、3製剤の中でいずれの用量が臨床的に有用であるかという観点から推奨用量を検討した。

推奨用量の検討に用いた情報は、「更年期障害に対する効果」、「子宮内膜増殖作用の抑制効果」及び「一般的な安全性」とし、海外における承認状況についても参考として使用した。なお、「更年期障害に対する効果」については、国内で実施した試験結果を使用し、「子宮内膜増殖作用の抑制効果」及び「一般的な安全性」については、国内で実施した試験結果を主とし、海外で実施した臨床成績も参考として使用した。

更年期障害に対する効果については、第II相臨床試験〔Study 203〕では、更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象に、RPR106522 9 cm²製剤、16 cm²製剤及び26 cm²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法にて検討した。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、いずれもRPR106522製剤群が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。

第II相臨床試験〔Study 205〕では、更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象に、RPR106522 9 cm²製剤及び16 cm²製剤を用いて、無作為化非盲検法にて検討した。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。

子宮内膜増殖作用の抑制効果については、第II相臨床試験〔Study 203〕では、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〕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。

したがって、第II相臨床試験〔Study 203, Study 205〕のいずれの試験においても、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を示すことができなかった。

一般的な安全性については、第II相臨床試験〔Study 203〕では、全身症状の有害事象及び投与部位の有害事象共にRPR106522 3製剤の中で9 cm²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、RPR106522 3製剤の中で鼻咽頭炎を除いて9 cm²製剤群の発現率が最も低く、乳房圧痛においてNETAの用量に依存した上昇が認められた。

第II相臨床試験〔Study 205〕では、全身症状の有害事象は9 cm²製剤群及び16 cm²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、9 cm²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、9 cm²製剤群の発現率が低いものも存在するが、16 cm²製剤群の発現率がむしろ低いものも存在し、NETAの用量に明確な相関を示すことができなかった。

海外で実施された第II相臨床試験〔Study 201, Study 202〕では、5%以上の頻度で発現した有害事象については、乳房痛、月経困難症及び月経障害にNETAの用量に依存した上昇が認められた。〔Study 301, Study 302〕では、5%以上の頻度で発現した有害事象については、乳房痛の発現率が他の投与群（経皮投与製剤）と比べE2+NETA配合錠剤A※群（経口剤）で高かった。〔Study 303, Study 304〕では、5%以上の頻度で発現した有害事象については、乳房痛、月経困難症及び月経障害にNETAの用量に依存した上昇が認められた。

なお、第II相臨床試験〔Study 205〕の試験計画に際し、海外臨床試験の結果より、RPR106522 3製剤の中で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 cm²製剤及び16 cm²製剤で十分であったことから、NETA用量が最も高い26 cm²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。

海外における承認状況において、米国では申請した9 cm²及び16 cm²製剤共に承認された。ただし、用法・用量の会社案は「16 cm²製剤をstarting doseとし、有害事象などによりNETAの減量が必要と判断された場合は9 cm²製剤へ適宜減量して使用する」としていた。しかし、審査段階で16 cm²製剤に比べ9 cm²製剤で、乳房痛の有害事象の発現率が低いこと、〔Study 202〕の性器出血率が低いこと及び最少有効量の観点から9 cm²製剤をstarting doseとするよう強く推奨され、変更した経緯がある。

これらの結果を総合的に判断すると、国内臨床試験の成績から更年期障害（特にHot flush及び発汗）に対する効果、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9 cm²製

剤及び 16 cm²製剤は、ほぼ同様な製剤であると考えられるが、最少有効量の観点から投与量が少なく、米国でstarting doseとなっている 9 cm²製剤が第Ⅲ相臨床試験での推奨用量と判断した。

第Ⅲ相臨床試験〔Study 305〕では、更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象に、フェミエスト® 4.33 mg製剤とMPAの併用群を実薬対照群として、RPR106522 9 cm²製剤と比較した結果、Hot flush及び発汗に対する効果及び子宮内膜増殖作用の抑制効果は共に良好で、RPR106522 9 cm²製剤と実薬対照群に差は認められず、有害事象にも大きな違いは認められなかった。

以上の結果から、3 製剤のうちNETAが最少用量であるRPR106522 9 cm²製剤でE₂による子宮内膜増殖作用を十分に抑制し、Hot flush及び発汗に対する効果も十分であることが示されたことから、日本人における推奨用量はRPR106522 9 cm²製剤であると考えられた。また、16 cm²製剤については、9 cm²製剤で子宮内膜増殖作用を十分に抑制できたことから、NETAがより高用量の製剤を申請しても適宜増量する意義が見出せない。したがって、本邦においてはRPR106522 9 cm²製剤のみを申請することとした。

なお、E₂の用量に関する情報として国内第Ⅲ相臨床試験の開始前及び実施中にWHI試験^{13, 16)}とMWSの結果¹⁵⁾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。施行にあたっては必要最小量を必要最短期間とする。」という見解¹⁷⁾が示された。RPR106522 製剤のE₂の放出量はフェミエスト®の推奨用量である 4.33 mg製剤と同様の 50 µg/dayと設定されていることから、フェミエスト® 2.17 mg製剤（25 µg/day）に対応するような低用量製剤よりもHot flush及び発汗に対して高い有効性を示すため、リスクを適切に管理しながら使用する限り、より多くのベネフィットが得られるものと考えられる。その一方、低用量でも十分な有効性を示す集団も存在するため、低用量製剤から治療を開始したい場合に対応できないこと及びRPR106522 9 cm²製剤で忍容性に問題があった場合に減量可能となる低用量製剤が存在しないことから、本製剤を使用できず、フェミエスト® 2.17 mg製剤（25 µg/day）や他の治療法に切り替えなければならないという問題点がある。したがって、今後は██████████製剤（████ µg/day）に対応するような低用量製剤の開発を進めていく必要があると判断し、現在██████████を計画中である。

NETAの用量に関して 140 µg/day（RPR106522 9 cm²製剤）以下の放出量については検討していないが、類薬である E₂+NETA配合-貼付剤A※（E₂ 50 µg/day + NETA 250 µg/day）の臨床試験では、周期的投与ではあるが低用量のNETA（100～150 µg/day）による検討がなされており、増殖期内膜や破綻出血の発現を基に、E₂ 50 µg/dayに併用するNETAの臨床用量として放出量 100～150 µg/dayでは子宮内膜増殖作用の抑制効果が不十分であるとされた報告⁴⁰⁾がある。また、本邦においてHRTの承認を得ている黄体ホルモン製剤は存在しないが、海外にてHRTの承認を得ている経口投与製剤の E₂+NETA配合-錠剤B※（E₂ 1 mg + NETA 0.5 mg, 1 錠/day）の単回投与の薬物動態パラメータC_{max}及びAUC_{0-t}（0-last quantifiable sampleのAUC）は 5249.5 pg/mL及び 21043 pg·hr/mLと報告されている⁴¹⁾。RPR106522 9 cm²製剤は、Study 108 ではC_{max}は 651.5 pg/mL、AUC_{0-132hr}が 52265 pg·hr/mLであり、データから予想される 4 日間貼付時のNET濃度の定常状態C_{ave}は 544.4 pg/mLである。E₂+NETA配合-錠剤B※のAUC_{0-t}を便宜的に 24 時間で除して算出した投与後 24 時間のC_{ave}は 876.8 pg/mLであり、

RPR106522 9 cm²製剤のC_{ave}は^{E2+NETA配合-錠剤B※}と比べて低い値を示している。更に、E₂放出量 50 µg/day に相当する類薬である^{E2+NETA配合-貼付剤A※}の4日間連続貼付のC_{max}及びAUC_{0-132hr}は 1041.5 pg/mL及び 62887 pg·hr/mLであり（2.5.2 項 表 2.5.2-1 参照）^{E2+NETA配合-錠剤B※}の場合と同様に、RPR106522 9 cm²製剤の血清中NET濃度の方が低値を示していた。

これらのことから、E₂ 50 µg/dayに対して 140 µg/dayというNETA放出量はE₂の子宮内膜増殖作用に対する抑制効果を示す必要最小量に近い用量であると考えられた。

以上の結果から、日本人における用法・用量は以下のように設定した。

「通常、成人に対し、RPR106522 9 cm²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。」

2.5.4.9 申請適応症

RPR106522 3 製剤は、更年期障害及び卵巣欠落症に伴う各臨床症状の中で、特に Hot flush 及び発汗に対してプラセボと比較して優れた改善効果を示し、そのほかの臨床症状（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）は、軽減作用は認められたものの、その作用は顕著ではなかった。

以上の結果から、RPR106522 製剤の申請適応症は以下のように設定した。

「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（Hot flush 及び発汗）」

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験

RPR106522 製剤の安全性の概括評価には、健康女性又は閉経後健康女性を対象とした国内第 I 相臨床試験 3 試験 [Study 107, Study 108, Study 109]，更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象とした第 II 相臨床試験 2 試験 [Study 203, Study 205] 及び第 III 相臨床試験 1 試験 [Study 305] を用いた。

また、国内では閉経後骨粗鬆症患者及び閉経後骨量減少例を対象とした第 II 相臨床試験〔[Study 204]（参考資料）〕も実施しており、安全性評価に関する参考資料として記述した。

更に海外で実施した臨床試験においても、米国で実施した第 II 相以降の臨床試験 4 試験〔[Study 201, Study 202, Study 303, Study 304]（参考資料）〕、欧州及びオーストラリアで実施した第 III 相臨床試験 3 試験〔[Study 301, Study 302, Study 0301E1]（参考資料）〕を参考として記述した。

2.5.5.1.1 HRT に特徴的な有害事象を観察するために用いられた方法

海外で実施した RPR106522 製剤の臨床試験の結果では、乳房痛、月経困難症、性器出血、適用部位反応、頭痛、疼痛、背部痛、腹痛などが発現した。

一般にエストロゲン投与による副作用として、E2貼付剤A※[®]及びフェミエスト[®]の添付文書には乳房緊満感、帯下、下腹部痛・緊迫感、子宮出血、乳房痛などが報告されている。更に黄体ホルモン投与による副作用として、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※[®]及びノルエチステロン製剤※[®]の添付文書には浮腫、体重増加、めまい、頭痛、眠気、倦怠感、悪心・嘔吐、下痢、食欲不振、肝機能の異常、発疹、血栓症、乳房痛、子宮出血などが報告されている。また、エストロゲンによる子宮内膜増殖作用が将来的な子宮内膜癌のリスクを高めることが知られ⁴⁾、更に、乳癌との関連も報告されている^{15,42)}。以上より、RPR106522 製剤における安全性を観察するため、問診のほか、経膈エコー、子宮内膜組織診、子宮細胞診（頸部及び内膜）、乳房検診、臨床検査値〔血液凝固系（アンチトロンビンIII、フィブリノゲン）及び脂質代謝系（総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、トリグリセライド）を含む〕及びバイタルサインの測定を実施した。

2.5.5.1.2 被験者集団の特徴及び曝露の程度

（1）被験者集団の特徴

安全性の評価対象集団は、第I相臨床試験（皮膚刺激性及び光毒性試験）[Study 107] で 12 例、それ以外の 5 試験 [Study 108, Study 109, Study 203, Study 205, Study 305] で 1063 例

（RPR106522 9 cm²製剤群 524 例、16 cm²製剤群 162 例、26 cm²製剤群 92 例、16 cm²製剤 2 枚群 20 例、実薬対照群 184 例、プラセボ群 81 例）であった。そのうち、更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象とした第II相臨床試験 2 試験 [Study 203, Study 205] 及び第III相臨床試験 1 試験

〔Study 305〕の計3試験では、RPR106522 3製剤が718例（9 cm²製剤群 504例、16 cm²製剤群 142例、26 cm²製剤群 72例）であり、実薬対照群 184例、プラセボ群 81例であった（表 2.7.4-5 参照）。

また、閉経後骨粗鬆症患者及び閉経後骨量減少例を対象とした第II相臨床試験〔Study 204〕は、155例（9 cm²製剤群 52例、16 cm²製剤群 51例、プラセボ群 52例）であった。なお、海外で実施した7試験の総投与例数は、2966例（9 cm²製剤群 886例、16 cm²製剤群 708例、26 cm²製剤群 572例、実薬対照群 693例、プラセボ群 107例）であった（表 2.7.4-6～表 2.7.4-10 参照）。

第II相臨床試験2試験〔Study 203, Study 205〕及び第III相臨床試験1試験〔Study 305〕を併合した人口統計学的特性は、RPR106522 製剤群全体で平均年齢が 53.0 歳、平均BMIが 22.52 kg/m²、平均閉経後期間は 4.07 年、平均血清中E₂濃度では 30 pg/mL未満の症例が 88.6%（636/718例）であった。RPR106522 各製剤群では、9 cm²製剤群で平均年齢が 53.6 歳、平均BMIが 22.57 kg/m²、平均閉経後期間が 4.34 年、平均血清中E₂濃度では 30 pg/mL未満の症例が 90.7%（457/504例）、16 cm²製剤群で平均年齢が 51.3 歳、平均BMIが 22.43 kg/m²、平均閉経後期間が 3.24 年、平均血清中E₂濃度では 30 pg/mL未満の症例が 83.1%（118/142例）、26 cm²製剤群では平均年齢が 51.6 歳、平均BMIが 22.30 kg/m²、平均閉経後期間が 3.72 年、平均血清中E₂濃度では 30 pg/mL未満の症例が 84.7%（61/72例）であった（表 2.7.4-5 参照）。

閉経後骨粗鬆症患者及び閉経後骨量減少例を対象とした第II相臨床試験〔Study 204〕は、RPR106522 製剤群全体で平均年齢が 58.0 歳、平均BMIが 21.50 kg/m²、平均閉経後期間が 8.62 年、平均血清中E₂濃度では 30 pg/mL未満の症例が 90.3%（93/103例）であった（表 2.7.4-6 参照）。

RPR106522 製剤の臨床試験の被験者集団は、一般の更年期症状の改善を目的としたHRTの対象となる患者集団³⁷⁾と同様であると考えられた。

（2） 曝露の程度

国内5試験〔Study 108, Study 109, Study 203, Study 205, Study 305〕で用いたRPR106522 各製剤の投与期間は16週間以下が9 cm²製剤群 106例、16 cm²製剤群 93例、26 cm²製剤群 71例、16週間超 32週間以下が9 cm²製剤群 45例、16 cm²製剤群 30例、26 cm²製剤群 21例、32週間超が9 cm²製剤群 373例、16 cm²製剤群 39例、26 cm²製剤群 0例であった（表 2.7.4-3 参照）。

また、第II相臨床試験〔Study 203, Study 205〕、第III相臨床試験〔Study 305〕における貼付状況はいずれの試験においても80%以上であった（表 2.7.4-4 参照）。

2.5.5.2 有害事象の解析

更年期障害又は卵巣欠落症患者を対象とした第 II 相臨床試験 [Study 203, Study 205] 及び第 III 相臨床試験 [Study 305] における、因果関係別、程度別及び発現時期別の有害事象について検討した。また、閉経後骨粗鬆症患者及び閉経後骨量減少例を対象とした第 II 相臨床試験 [Study 204] 及び海外で実施した臨床試験 [Study 201, Study 202, Study 301, Study 302, Study 303, Study 304, Study 0301E1] での有害事象についても検討した。なお、詳細については、2.7.4.2 項に記載した。また、国内臨床試験での有害事象名は MedDRA/J ver. 11.0 J で読み替え、解析対象は少なくとも 1 回 RPR106522 製剤の投与を受けたすべての被験者とした。

(1) 国内臨床試験

1) 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, Study 205, Study 305] 5.3.5.1-1, 5.3.5.2-1, 5.3.5.1-2

国内 3 試験 [Study 203, Study 205, Study 305] で発現した有害事象を投与群別（RPR106522 製剤群全体、9 cm²製剤群、16 cm²製剤群、26 cm²製剤群、プラセボ群及び実薬対照群）に併合集計した。RPR106522 製剤群全体で 5%以上の頻度で発現した全身症状の有害事象は、鼻咽頭炎、乳房圧痛、下腹部痛、背部痛、乳房痛、頭痛及び性器分泌物であった。これらについて RPR106522 各製剤群別に見ると、鼻咽頭炎、背部痛及び頭痛は 9 cm²製剤群で発現率が高かった。乳房圧痛は 9 cm²製剤群で発現率が低く、下腹部痛及び乳房痛は発現率に大きな違いは見られなかった。また、性器分泌物は 16 cm²製剤群で発現率が高かった。9 cm²製剤群で鼻咽頭炎、背部痛及び頭痛の発現率が高かった理由は、実薬対照群の発現率も高かったことを考慮すると、投与期間が長く、投与症例数が多い [Study 305] における発現率が他の 2 試験より高かったことに起因していると考えられた。

一方、RPR106522 製剤群全体及び RPR106522 各製剤群において 5%未満の頻度であったが、実薬対照群において 5%以上の頻度で発現した有害事象として下痢、子宮頸管ポリープ及び胃不快感が認められた。これらのうち下痢及び胃不快感の発現率が高かった理由は、実薬対照群において経口の黄体ホルモン製剤（酢酸メドロキシ
プロゲステロン
製剤A※）を併用していることに起因していると考えられた（表 2.7.4-33 参照）。

RPR106522 製剤群全体で 5%以上の頻度で発現した全身症状の副作用は、乳房圧痛、下腹部痛、乳房痛及び性器分泌物であり、発現率は実薬対照群とほぼ同様であった（表 2.7.4-34 参照）。

RPR106522 製剤群全体で 5%以上の頻度で発現した投与部位症状の有害事象は、適用部位そう痒感、適用部位紅斑及び適用部位皮膚炎であった。これらについて RPR106522 各製剤群別に見ると、適用部位そう痒感及び適用部位紅斑は、9 cm²製剤群の発現率が 16 cm²製剤群の発現率に比べ低かった。また、適用部位皮膚炎は発現率に大きな違いは見られなかった。全体的に 9 cm²製剤群の発現率が低かったが、その理由は、製剤の面積に起因していると考えられた（表 2.7.4-35 参照）。また、投与部位症状のほとんどが副作用として判定されたため、RPR106522 製剤群全体で 5%以上の頻度で発現した投与部位症状の副作用は、有害事象と同様であった（表 2.7.4-36 参照）。

いずれかの群で 5%以上の頻度で発現した全身症状の有害事象を程度別に見ると、ほとんどが「軽度」であった。程度が「中等度」以上で、かつ 5%以上の頻度で発現した有害事象は、RPR106522 製剤群全体の鼻咽頭炎、9 cm²製剤群の鼻咽頭炎、16 cm²製剤群の下腹部痛、実薬対照群の鼻咽頭炎であった。また、程度が「中等度」以上で、かつ 5%以上の頻度で発現した副作用は、16 cm²製剤群の下腹部痛のみであった。5%以上の頻度で発現した有害事象のうち、「中等度」以上の割合が「軽度」の割合を上回った事象は、有害事象、副作用のいずれにおいても 16 cm²製剤群の下腹部痛、26 cm²製剤群の乳房痛のみであり、9 cm²製剤群においては見られなかった（表 2.7.4-37,38 参照）。

いずれかの群で 5%以上の頻度で発現した投与部位症状の有害事象を程度別に見ると、ほとんどが「軽度」～「中等度」であった。程度が「中等度」以上で、かつ 5%以上の頻度で発現した有害事象は、RPR106522 製剤群全体の適用部位そう痒感、9 cm²製剤群の適用部位そう痒感、16 cm²製剤群の適用部位紅斑、適用部位そう痒感、26 cm²製剤群の適用部位そう痒感であった。また、投与部位症状のほとんどが副作用として判定されたため、程度が「中等度」以上で、かつ 5%以上の頻度で発現した副作用は、有害事象と同様であった（表 2.7.4-39,40 参照）。

いずれかの群で 5%以上の頻度で発現した全身症状の有害事象を発現時期別に見ると、「16 週未満」に発現しているものが多く、投与期間の長さに伴い減少する傾向が見られた。「16 週以上 32 週未満」又は「32 週以上」の発現率が「16 週未満」の発現率より高かった有害事象は、RPR106522 製剤群全体の下痢、子宮頸管ポリープ、9 cm²製剤群の下痢及び子宮頸管ポリープ、16 cm²製剤群の下痢、悪心、背部痛及び子宮頸管ポリープ、プラセボ群の頭痛、実薬対照群の子宮頸管ポリープであった。また、「16 週以上 32 週未満」又は「32 週以上」の発現率が「16 週未満」の発現率より高かった副作用はなかった（表 2.7.4-41,42 参照）。

いずれかの群で 5%以上の頻度で発現した投与部位症状の有害事象を発現時期別に見ると、「16 週未満」に発現しているものが多く、投与期間の長さに伴い減少する傾向が見られた。「16 週以上 32 週未満」又は「32 週以上」の発現率が「16 週未満」の発現率より高かった有害事象はなかった。また、投与部位症状のほとんどは副作用として判定されたため、副作用も有害事象と同様であった（表 2.7.4-43,44 参照）。

2) 閉経後骨粗鬆症患者及び閉経後骨量減少例を対象とした臨床試験 [Study 204]

5.3.5.4-1 (参考資料)

RPR106522 9 cm²製剤群又は 16 cm²製剤群において 5%以上の頻度で発現した有害事象は、乳房圧痛、性器分泌物、乳頭痛、乳房痛、子宮頸管ポリープ、子宮内膜肥厚、鼻咽頭炎、下腹部痛、腹部不快感、便秘、悪心、下痢、腹痛、上腹部痛、背部痛、筋骨格硬直、頭痛、倦怠感、適用部位そう痒感及び適用部位紅斑であった。プラセボ群においても乳頭痛、子宮頸管ポリープ、子宮内膜肥厚、腹痛以外は比較的多く認められた（表 2.7.4-45 及び表 2.7.4-47 参照）。5%以上の頻度で発現した副作用も同様であった。RPR106522 製剤群間で、副作用に大きな相違は見られず、共通して多く発現した副作用は、主に乳房圧痛及び性器分泌物であり、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, Study 205, Study 305] において発現した副作用とほぼ同様であった（表 2.7.4-46 及び表 2.7.4-48 参照）。

（2） 海外臨床試験

1) 海外第Ⅱ相臨床試験 [Study 201, Study 202] 5.3.5.1-3, 5.3.5.1-4（参考資料）

10%以上の頻度で発現した有害事象は、乳房痛、月経困難症、月経障害、膣感染、性器分泌物、頭痛、背部痛、疼痛、腹痛、インフルエンザ、無力症、損傷、適用部位反応、鼻炎、呼吸障害、副鼻腔炎、下痢及び悪心であった。これらのうち、乳房痛、月経困難症及び月経障害で NETA の用量に依存した上昇が認められたが、それ以外の発現率は RPR106522 各製剤群でほぼ同様であった（表 2.7.4-49 参照）。

2) 海外第Ⅲ相臨床試験 [Study 301, Study 302] 5.3.5.1-8, 5.3.5.1-9（参考資料）

10%以上の頻度で発現した有害事象は、適用部位反応、乳房痛、頭痛であった。これらの発現率は RPR106522 各製剤群でほぼ同様であった（表 2.7.4-50 参照）。

3) 海外第Ⅲ相臨床試験 [Study 303, Study 304] 5.3.5.1-5, 5.3.5.1-6（参考資料）

10%以上の頻度で発現した有害事象は、乳房痛、月経困難症、月経障害、膣感染、頭痛、背部痛、無力症、鼻炎、呼吸障害、咽頭炎及び悪心であった。これらのうち、乳房痛、月経困難症及び月経障害で NETA の用量に依存した上昇が認められた、それ以外の発現率は RPR106522 各製剤群でほぼ同様であった（表 2.7.4-51 参照）。

4) 海外第Ⅲ相臨床試験 [Study 0301E1] 5.3.5.1-7（参考資料）

10%以上の頻度で発現した有害事象は、乳房圧痛、鼻咽頭炎、頭痛であった。これらのうち、乳房圧痛、鼻咽頭炎が実薬対照群に多く認められた（表 2.7.4-52 参照）。

海外で発現した RPR106522 製剤の有害事象は、国内試験の結果とほぼ同様のものであった。

2.5.5.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.3.1 死亡

（1） 国内臨床試験

国内で実施した臨床試験 6 試験 [Study 107, Study 108, Study 109, Study 203, Study 205, Study 305] , 並びに閉経後骨粗鬆症患者及び閉経後骨量減少例を対象とした第 II 相臨床試験 [Study 204] では死亡は報告されていない。

（2） 海外臨床試験

海外で実施した臨床試験のうち、第III相臨床試験 [Study 301] のRPR106522 16 cm²製剤群において、RPR106522 製剤との因果関係が否定された死亡例が 1 例報告された。この症例は、投与後 150 日に片麻痺を発症し、試験終了後 6 週目に大発作痙攣の後、心停止で死亡した。その後の検死では、死因は悪性神経膠腫による肺血栓塞栓症と報告された。

2.5.5.3.2 その他の重篤な有害事象

（1） 国内臨床試験

1) 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, Study 205, Study 305] 5.3.5.1-1, 5.3.5.2-1. 5.3.5.1-2

重篤な有害事象は、RPR106522 9 cm²製剤群に 9 例 10 件、16 cm²製剤群に 2 例 2 件、26 cm²製剤群に 3 例 3 件、実薬対照群に 6 例 7 件発現し、プラセボ群では認められなかった。そのうち、RPR106522 製剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、RPR106522 9 cm²製剤群で脳梗塞及び卵巣癌各 0.20% (1/504 例) , 乳癌 0.40% (2/504 例) , 16 cm²製剤群で乳癌 0.70% (1/142 例) , 26 cm²製剤群で回転性めまい 1.39% (1/72 例) , 実薬対照群で乳癌 0.54% (1/184 例) であった（詳細は 2.7.4.2.1.3 項参照）。発現した重篤な有害事象及び副作用は、RPR106522 各製剤群間においてNETA用量との関連性は認められなかった。また、RPR106522 製剤群と実薬対照群の間にも大きな違いは認められなかった。

2) 閉経後骨粗鬆症患者及び閉経後骨量減少例を対象とした臨床試験 [Study 204]

5.3.5.4-1 (参考資料)

重篤な有害事象は、RPR106522 9 cm²製剤群に 1 例 1 件（外陰部癌）発現したが、RPR106522 製剤との因果関係は否定された。また、16 cm²製剤群及びプラセボ群では認められなかった。

（2） 海外臨床試験

重篤な有害事象は、RPR106522 9 cm²製剤群で 35 例 46 件、16 cm²製剤群で 14 例 16 件、26 cm²製剤群で 19 例 23 件発現した。そのうち、RPR106522 製剤との因果関係が否定されなかった重篤

な有害事象は、9 cm²製剤群で不正子宮出血、血栓症、四肢痛、子宮平滑筋腫、硬結性紅斑、子宮内膜障害、乳癌及び女性乳癌各1例、26 cm²製剤群で子宮出血、膣出血、乳癌及び子宮頸部新生物各1例であり、16 cm²製剤群では認められなかった（詳細は2.7.4.2.1.3項参照）。

2.5.5.4 重要な有害事象

重要な有害事象として投与中止の原因となった有害事象を集計した。

（1） 国内臨床試験

第II相臨床試験 2 試験 [Study 203, Study 205] 及び第III相臨床試験 1 試験 [Study 305] において、有害事象による中止率は、RPR106522 9 cm²製剤群 6.5%（33/504 例）、16 cm²製剤群 13.4%（19/142 例）、26 cm²製剤群 12.5%（9/72 例）、実薬対照群 6.5%（12/184 例）、プラセボ群 3.7%（3/81 例）であった。中止に至った有害事象は、主に頭痛、乳房圧痛、性器出血、適用部位そう痒感、適用部位紅斑及び適用部位皮膚炎であった（詳細は 2.7.4.2.1.4 項参照）。

中止に至った有害事象の発現率はRPR106522 各製剤群でいずれもプラセボ群より高かったが、RPR106522 各製剤群間で比較すると、9 cm²製剤群で低かった。なお、9 cm²製剤群と実薬対照群を直接比較した [Study 305] での有害事象による中止率は、9 cm²製剤群で 3.8%（14/364 例）及び実薬対照群で 6.5%（12/184 例）であり、9 cm²製剤群で低かった。

2.5.5.5 その他の安全性評価項目

その他の安全性評価項目として、臨床検査値、特定の臨床検査値項目（血液凝固系に対する作用及び脂質代謝系に対する作用）、バイタルサイン、子宮内膜への影響及び乳房検診を検討した。なお、臨床検査値については、国内で実施した臨床試験 5 試験 [Study 108, Study 109, Study 203, Study 205, Study 305] で検討し、バイタルサインについては、国内で実施した臨床試験 4 試験 [Study 108, Study 109, Study 205, Study 305] で検討した。

また、特定の臨床検査値項目（血液凝固系に対する作用及び脂質代謝系に対する作用）については、国内で実施した臨床試験 3 試験 [Study 203, Study 205, Study 305] で検討し、子宮内膜への影響及び乳房検診については、国内で実施した臨床試験 4 試験 [Study 203, Study 205, Study 204, Study 305] で検討した。なお、[Study 203] においては、実施可能な症例のみ子宮内膜組織診を施行することとなっていたため、子宮内膜組織診施行例について検討した。閉経後骨粗鬆症患者及び閉経後骨量減少例を対象とした第 II 相臨床試験 [Study 204] では、経膈エコー又は子宮細胞診において異常が認められた場合に子宮内膜組織診を施行することとしたが、子宮内膜組織診を施行した症例はなかった。

(1) 臨床検査値及び特定の臨床検査値項目（血液凝固系に対する作用及び脂質代謝系に対する作用）での検討

第 II 相臨床試験 2 試験 [Study 203, Study 205] 及び第 III 相臨床試験 1 試験 [Study 305] において、臨床検査値の異常変動について検討を行った結果、発現率はそれぞれ RPR106522 9 cm²製剤群 13.3% (66/498 例)、16 cm²製剤群 7.6% (10/131 例)、26 cm²製剤群 10.0% (7/70 例)、実薬対照群 14.8% (27/182 例)、プラセボ群 6.2% (5/81 例) であった (表 2.7.4-79 参照)。そのうち RPR106522 製剤との因果関係が否定されなかった異常変動発現率は、9 cm²製剤群 4.2% (21/498 例)、16 cm²製剤群 2.3% (3/131 例)、26 cm²製剤群 2.9% (2/70 例)、実薬対照群 2.7% (5/182 例)、プラセボ群 0.0% (0/81 例) であり、16 cm²製剤群及び 26 cm²製剤群は実薬対照群と同様であったが、9 cm²製剤群で高かった (表 2.7.4-80 参照)。RPR106522 製剤との因果関係が否定されなかった異常変動が見られた検査項目は、血液学的検査では赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、フィブリノゲン、血液生化学検査では GOT (AST)、GPT (ALT)、Al-P、総ビリルビン、トリグリセライド、総コレステロール及び血糖 (グルコース)、尿検査では糖であった (表 2.7.4-82 参照)。

閉経後骨粗鬆症患者及び閉経後骨量減少例を対象とした第 II 相臨床試験 [Study 204] では、臨床検査値の異常変動発現率はそれぞれ 9 cm²製剤群 37.3% (19/51 例)、16 cm²製剤群 28.0% (14/50 例)、プラセボ群 33.3% (16/48 例) であった (表 2.7.4-83 参照)。そのうち RPR106522 製剤との因果関係が否定されなかった異常変動発現率は、9 cm²製剤群 15.7% (8/51 例)、16 cm²製剤群 8.0% (4/50 例)、プラセボ群 8.3% (4/48 例) であり、16 cm²製剤群より 9 cm²製剤群で高かった (表 2.7.4-85 参照)。RPR106522 製剤との因果関係が否定されなかった異常変動が見られた検査項目は、血液学的検査では赤血球数、白血球数、フィブリノゲン、アンチトロンビン III、

血液生化学検査ではGOT（AST），GPT（ALT），LDH，トリグリセライド，総コレステロール，HDLコレステロール，Ca，P，尿検査のたん白であった（表 2.7.4-86 参照）。

〔Study 204〕の臨床検査値の異常変動発現率は，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，Study 205，Study 305〕よりも高かったが，異常変動が発現した検査項目はほぼ同様であった。

また，特定の臨床検査値項目として，血液凝固系（フィブリノゲン及びアンチトロンビン III）に対する作用について試験成績を検討した結果，いずれも臨床的に意義のある変化は認められなかった。脂質代謝系（総コレステロール，HDL コレステロール，LDL コレステロール及びトリグリセライド）に対する作用について試験成績を検討した結果においても，投与前と比べ若干の減少は認められたものの，临床上問題のない程度と考えられた。

（2） バイタルサイン

バイタルサインとして，血圧，脈拍及び体温の測定を行った結果，いずれも临床上問題となる変化は認められなかった。

（3） 子宮内膜への影響

1) 性器出血

第II相臨床試験〔Study 203〕において，全期間の性器出血発現率はRPR106522 9 cm²製剤群 81.0%（68/84 例），16 cm²製剤群 79.0%（64/81 例），26 cm²製剤群 84.7%（61/72 例），プラセボ群 33.3%（27/81 例）であり，各サイクルでの発現率は1～4 サイクル目でRPR106522 各製剤群ともほぼ同様の推移を示した（表 2.7.4-109 参照）。第II相臨床試験〔Study 205〕において，全期間の性器出血発現率は9 cm²製剤群 90.7%（49/54 例），16 cm²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9 cm²製剤群 75.9%，16 cm²製剤群 66.1%であったものが，8 サイクル目からは両群とも減少傾向が見られた（表 2.7.4-110 参照）。第III相臨床試験〔Study 305〕において，全期間の性器出血発現率はRPR106522 9 cm²製剤群 96.2%（350/364 例），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9 cm²製剤群では8 サイクル目まで 71.0～78.2%で推移し，その後徐々に低下し，13 サイクル目では 56.1%であり，実薬対照群では7 サイクル目まで 58.2～75.2%で推移し，その後徐々に低下し，13 サイクル目では 42.6%であった（表 2.7.4-111 参照）。また，閉経後骨粗鬆症患者及び閉経後骨量減少例を対象とした第II相臨床試験〔Study 204〕において，全期間の性器出血発現率は9 cm²製剤群 90.4%（47/52 例），16 cm²製剤群 88.2%（45/51 例），プラセボ群 17.3%（9/52 例）であり，各サイクルでの発現率は1 サイクル目で9 cm²製剤群 59.6%，16 cm²製剤群 62.7%であったものが，7 サイクル目にはそれぞれ 46.7%，38.1%に減少した（表 2.7.4-112 参照）。

各臨床試験共に RPR106522 各製剤群間での違いは認められず，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ほど，減少する傾向が認められた。

2) 子宮細胞診

第III相臨床試験〔Study 305〕では、RPR106522 9 cm²製剤群で、投与後 24 週時の子宮内膜細胞診の結果がclass IVであったため、治験を中止し、他院において子宮内膜細胞診がclass Vと判断された症例が 1 例あった。その後実施された子宮内膜組織診（全面搔爬）では異常は認められず、MRIなどでも癌の部位の特定には至らなかったが、子宮及び両側付属器摘出術が実施され、病理診断にて卵巣癌と診断された。この症例は重篤な有害事象として、2.7.4.2.1.3 項に詳細を示した。その他の試験については、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

第II相臨床試験〔Study 203〕では、RPR106522 26 cm²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、最終的に子宮内膜癌であることが判明した。この症例は投与期間が 16 日間と短いことから、RPR106522 製剤との因果関係は否定された（詳細は 2.7.4.2.1.3 項参照）。その他の異常所見は観察されなかった。また、子宮内膜組織診の分類においては、臨床的に意義のある所見は観察されなかった。

第II相臨床試験〔Study 205〕では、子宮内膜組織診の結果において、子宮内膜増殖症、子宮内膜癌などの異常所見は観察されなかった。子宮内膜組織診の分類においては、RPR106522 9 cm²製剤群及び 16 cm²製剤群のうち、16 cm²製剤群で投与後の増殖期内膜への移行が多い傾向が認められた。

第III相臨床試験〔Study 305〕では、子宮内膜組織診の結果において、子宮内膜増殖症、子宮内膜癌などの異常所見は観察されなかった。子宮内膜組織診の分類においては、RPR106522 9 cm²製剤群及び実薬対照群のいずれも投与前より投与後に萎縮期内膜の割合が減少し、増殖期内膜の割合が増加する傾向が認められた。

(4) 乳房検診

第II相臨床試験〔Study 203〕ではRPR106522 16 cm²製剤群において乳癌が 1 例、第III相臨床試験〔Study 305〕ではRPR106522 9 cm²製剤群において、乳癌及び乳管癌（左）が各 1 例、また、実薬対照群において、右乳癌が 1 例認められた（詳細は 2.7.4.4 項参照）。

このことから、RPR106522 製剤を投与する際には乳房検診を実施した上で開始し、また、投与開始後も定期的に検査を実施していくことが重要であると考えられた。

2.5.5.6 用法・用量と有害事象との関連

国内で実施した3試験〔Study 203, Study 205, Study 305〕における NETA 用量別の有害事象及びその発現率の関連性を検討した（表 2.7.4-33 参照）。

その結果、乳房圧痛の発現率はRPR106522 9 cm²製剤群で低い傾向が認められたが、NETA用量と有害事象及びその発現率の間に明らかな関連性は認められなかった。

なお、海外で実施した4試験〔Study 201, Study 202, Study 303, Study 304〕では、乳房痛、月経困難症及び月経障害で NETA の用量に依存した上昇が認められた（表 2.7.4-49, 2.7.4-51 参照）

2.5.5.7 長期投与時の安全性

国内で実施した52週間の長期投与試験〔Study 205, Study 305〕の成績から、長期にわたる投与により有害事象の発現頻度が増加する傾向は認められなかった（表 2.7.4-41 参照）。また、海外で実施した52週間の長期投与試験〔Study 201, Study 202〕の成績と比較しても、有害事象に大きな違いは認められなかった。

また、個々の被験者における臨床検査値の異常変動を検討したところ、特に問題となる異常変動は認められなかった。

2.5.5.8 有害事象の予防、軽減及び管理方法

国内及び海外で実施した臨床試験の結果、海外のRPR106522 製剤の添付文書、定期的安全性最新報告（PSUR）、フェミエスト®及び酢酸メドロキシプロゲステロン製剤A※など類薬の添付文書から、投与禁忌、慎重投与、重要な基本的注意に該当する項目など、有害事象の予防、軽減及び管理方法などのRPR106522 製剤の臨床適用時に安全性上の配慮が必要な情報を以下にまとめた。

2.5.5.8.1 投与禁忌

以下に該当する患者を投与禁忌と考える。

1. エストロゲン依存性腫瘍（例えば乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者
[腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。]
2. 乳癌の既往歴のある患者
[乳癌が再発することがある。]
3. 血栓性静脈炎や肺塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者
[エストロゲンは凝固因子を増加させ、血栓形成傾向を促進するとの報告がある。⁷⁾
4. 動脈性の血栓塞栓疾患（例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中）又はその既往歴のある患者
[米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して高い傾向にあり、特に服用開始 1 年後では有意に高くなる（ハザード比：1.81）との報告がある⁴³⁾。また、脳卒中（主として脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.31）との報告がある⁴⁴⁾。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して有意差はなく（ハザード比：0.91）¹⁶⁾、脳卒中（主として脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.37）との報告がある^{16,67)}。]
5. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦
[2.5.5.8.6 項参照]
7. 重篤な肝障害のある患者
[代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。]
8. 診断の確定していない異常性器出血のある患者
[出血が子宮内膜癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある。]
9. ポルフィリン症の患者

2.5.5.8.2 慎重投与

以下に該当する患者に対しては、慎重に投与する必要があると考える。

1. 子宮筋腫を有する患者

〔子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。〕

2. 子宮内膜症のある患者

〔症状が増悪するおそれがある。〕

3. 乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常が見られた患者

〔症状が増悪するおそれがある。〕

4. 高血圧、心疾患、腎疾患のある患者又はその既往歴のある患者

〔体液貯留をきたし、これらの疾患を悪化させるおそれがある。〕

5. 糖尿病の患者

〔耐糖能を低下させるおそれがあるので十分管理を行いながら使用すること。〕

6. 片頭痛、てんかんのある患者

〔症状が増悪するおそれがある。〕

7. 肝障害のある患者

〔症状が増悪するおそれがある。〕

8. 術前又は長期臥床状態の患者

〔血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。〕

9. 全身性エリテマトーデスの患者

〔症状が増悪するおそれがある。〕

2.5.5.8.3 重要な基本的注意

以下の項目を重要な基本的注意と考える。

1. 本剤は、子宮のない患者には使用しないこと。

2. 外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告がある^{15,42)}ので、本剤の使用にあたっては、患者に対し本剤のリスクとベネフィットについて十分な説明を行うと共に必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期使用を行わないこと。

3. 使用前に病歴，家族素因等の問診，乳房検診並びに婦人科検診を行い，使用開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診（子宮を有する患者においては子宮内膜細胞診及び超音波検査による子宮内膜厚の測定を含む）を行うこと。
4. 貼付部位に皮膚症状（紅斑，そう痒，色素沈着等）を起こすことがある．このような場合には，貼付部位を変更すること。
5. 本剤を使用しても効果が認められない場合には，本剤の使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

2.5.5.8.4 相互作用

肝酵素を誘導するバルビツレート系製剤，ヒダントイン系製剤などの薬剤及びセイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品との併用により，E₂及びNETAの代謝が高まり，作用が減弱する可能性がある．しかしながら，E₂及びプロゲステンを経皮的に投与した場合の相互作用の程度は不明である．

NETについては，ヒト P450 分子種に対する阻害作用を示さなかった（5.3.2.2-1 参照）．

2.5.5.8.5 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に使用することが必要であると考えられる．

2.5.5.8.6 妊婦，産婦，授乳婦などへの投与

妊娠中の使用に関する安全性は確立していない．卵胞ホルモン剤であるジエチルスチルベストロールを妊娠動物あるいは妊婦に投与したとき，出生児に生殖器系臓器の異常が報告されている⁷⁾．また，E₂のヒトにおける催奇形性の報告はないが，妊娠動物への投与によって児の生殖器系臓器に異常が起こることが報告されている⁷⁾．なお，ヒトにおいて妊娠中の女性ホルモン剤（経口避妊薬等）投与によって児の先天性異常（先天性心臓奇形及び四肢欠損症）のリスク増加の報告がある⁷⁾．

黄体ホルモン剤を妊娠初期・中期に投与した場合，女子胎児の外性器の男性化又は男子胎児の女性化が起こることがある¹²⁾．黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが，心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では，対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている¹²⁾．

また，乳汁中に移行する可能性がある^{7,12)}．

したがって，妊婦又は妊娠している可能性のある女性，又は授乳中の女性への投与を避けることが必要であると考えられる．

2.5.5.8.7 適用上の注意

適用上の注意として、貼付部位及び貼付時の注意事項を設定した。

(1) 貼付部位の注意事項

- 1) 衣服との摩擦で剥がれるおそれがあるため、ベルトラインを避け下腹部の滑らかな部分に貼付すること。また、乳房には貼付しないこと。
- 2) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等が見られる部位は避けて貼付すること。
- 3) 皮膚刺激を避けるため、毎回、貼付部位を変えることが望ましい。

(2) 貼付時の注意事項

- 1) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。
- 2) 開封後速やかに貼付すること。
- 3) 貼付後に本剤が剥がれた場合、再貼付又は必要に応じて新しいものを使用すること。
- 4) 本剤を半分などに切って使用しないこと。

2.5.5.9 過量投与に対する反応

高用量のE₂は、乳房の圧痛、悪心、破綻出血、子宮出血を引き起こすことがあるので⁷⁾、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

2.5.5.10 その他の注意

2.5.5.8 及び 2.5.5.9 に記載した以外に、その他の注意として、以下の事項を設定した。

- ・ 卵胞ホルモン剤を長期間（約1年以上）使用した閉経期以降の女性では、子宮内膜癌になる危険性が対照群の女性と比較して高く、この危険性は、使用期間、使用量に相関して上昇し（1～5年間で2.8倍、10年以上で9.5倍）、黄体ホルモン剤の併用により抑えられる（対照群の女性と比較して0.8倍）との疫学調査の結果が報告されている⁶⁸⁾。
- ・ 黄体・卵胞ホルモン配合剤の長期服用により肝腫瘍が発生したとの報告がある。また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある⁷⁾。
- ・ 卵胞ホルモン剤を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後腔上皮及び子宮内膜の癌性変性を示唆する結果が報告されている。また、新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後腔上皮の癌性変性を認めたとの報告がある⁷⁾。
- ・ 実験動物にエストロゲンを皮下投与（埋め込み投与を含む）したとき、マウスにおけるリンパ系腫瘍、ラットの下垂体腺腫及びハムスターにおいては腎腫瘍の発生が報告されている⁷⁾。

2.5.5.11 離脱症状

RPR106522 製剤における離脱症状は報告されていない。

2.5.5.12 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

RPR106522 製剤に対する自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害などは報告されていない。

2.5.5.13 世界における市販後使用経験

1998年3月スウェーデンで最初に販売開始されて以降2006年9月時点までの、本剤のPSURは9報作成され、推定76万人に投与された。そのうち重篤な有害事象は、第8報の補遺を含めて438件報告されており、そのほとんどが国内外の臨床試験で認められたものと同様か予測可能なものであった（5.3.6項参照）。また、PSURに記載されている有害事象の中で、WHI試験等でリスクの増加が指摘された乳癌、血栓症、心・脳血管障害及び認知症の報告状況は、乳癌39件、血栓症13件及び心・脳血管障害1件であり、認知症の報告はなかった。

第9報までのPSURにおいて、市販後のRPR106522製剤の安全性プロファイルは、国内及び海外臨床試験から得られた成績から、国内での申請において想定している既知の安全性プロファイルと大きな相違はないものとする。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

（1） ベネフィットについて

1) 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）に対して高い有効性を示した

RPR106522 9 cm²製剤、16 cm²製剤、26 cm²製剤又はプラセボを 16 週間投与した第II相臨床試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）〔Study 203〕の結果、RPR106522 3 製剤は、更年期障害及び卵巣欠落症に伴う血管運動神経系症状（Hot flush及び発汗）に対してプラセボと比較して優れた改善効果を示した。

RPR106522 9 cm²製剤又は既存のHRT〔E₂単独貼付剤（フェミエスト® 4.33 mg）及びMPA 2.5 mg（酢酸メドロキシ
プロゲステロン）〕を 52 週間投与した第III相臨床試験（実薬対照非盲検比較試験）〔Study 305〕の結果、RPR106522 9 cm²製剤は、血管運動神経系症状（Hot flush及び発汗）に対して既存のHRTと同様の高い効果を示し、その効果は両製剤間に有意な差は認められなかった。

これらの結果から、RPR106522 9 cm²製剤は血管運動神経系症状（Hot flush及び発汗）に対して高い効果を示し、また、既存のHRTと比較して同様の効果を示すものと考えられた。

2) 子宮内膜増殖症の発現抑制に対して高い効果を示した

現在 HRT に広く用いられている黄体ホルモン製剤の MPA は、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おらず、また、日本人を対象とした臨床試験は行われていないため、欧米での成績を参考に使用されている。

RPR106522 製剤の開発においては、日本人を対象として子宮内膜増殖作用の抑制効果を確認するため、第III相臨床試験〔Study 305〕を実施した。その結果、RPR106522 9 cm²製剤群及び実薬対照群共に子宮内膜増殖症を発現した症例は認められず、発現率は 0.0%であったことから、9 cm²製剤は既存のHRTと比較して、同様の子宮内膜増殖症抑制効果を示すことが確認された。また、9 cm²製剤群の子宮内膜増殖症発現率の片側 95%信頼区間の上限は 0.81%であり、CPMPガイドライン²¹⁾の要件である 2%以下を満たしており、子宮内膜増殖症の発現を十分に抑制していることが示された。

なお、海外で実施されたRPR106522 9 cm²製剤、16 cm²製剤及び 26 cm²製剤又はE₂単独貼付剤を 52 週間投与し、子宮内膜増殖症発現率を比較検討した第II相臨床試験（二重盲検並行群間比較試験）〔〔Study 202〕（参考資料）〕の結果からは、RPR106522 製剤群はいずれもE₂単独投与群に比べ子宮内膜増殖症の発現率を有意に低下させることが示された。

3) 3 又は 4 日ごとの貼付により安定した血清中濃度を示した

注射剤による投与では、投与直後に高い血中濃度に達し、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が、RPR106522 製剤は第I相臨床試験〔Study 108, Study 109〕の結果から、9 cm²製剤、16 cm²製剤及び 26 cm²製剤のいずれも血清中

E₂濃度は更年期障害及び卵巣欠落症の改善に必要とされる約 30～70 pg/mLを維持し、3 又は 4 日ごとの貼付により安定した血清中E₂濃度を示すことが確認された。また、黄体ホルモンである NETAについても同様に、3 又は 4 日ごとの貼付により安定した血清中NET濃度を示すことが確認された。なお、本剤は薬剤を剥がせば速やかに血中濃度が低下するため、副作用が発現した場合に速やかに対応することができる。

4) 経口投与製剤と比較したメリット

a) 投与量が少なく、肝臓への負担が少ない

経口投与製剤においては、エストロゲン及び黄体ホルモン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が知られている⁶⁾。RPR106522 製剤は経皮投与製剤であり、吸収されたE₂及びNETAは直接血流に入り肝初回通過効果を受けないため、少量の投与で治療効果を発揮し、肝臓への負担も少なくなるものと考えられる。海外で実施されたRPR106522 製剤とE₂/NETA経口投与製剤（E₂: 2 mg / NETA: 1 mg, ^{E2+NETA配合-}錠剤A※）を比較した第III相臨床試験（実薬対照二重盲検比較試験）〔[Study 302]（参考資料）〕の結果から、両製剤の血管運動神経系症状に対する有効性については同等であることが示されているが、^{E2+NETA配合-}錠剤A※の1日投与量はRPR106522 9 cm²製剤の1日放出量に比べE₂が40 倍、NETAが約7 倍となっている。そのほかに、海外では^{E2+NETA配合-}錠剤A※よりも用量の低い経口投与製剤の^{E2+NETA配合-}錠剤B※（E₂ 1 mg, NETA 0.5 mg）も承認されており、添付文書⁴¹⁾に記載されている臨床試験の結果から、^{E2+NETA配合-}錠剤B※はHot flushに対して本剤同様に改善効果を有すると考えられるが、1日投与量はRPR106522 9 cm²製剤の1日放出量に比べE₂が約20 倍、NETAが約3.5 倍である。

b) 肝のたん白合成に影響を与えない

RPR106522 製剤と同様のE₂放出量（50 µg/day）の経皮投与製剤であるフェミエスト® 4.33 mgと国内において広く用いられている経口投与製剤の結合型エストロゲン錠（結合型エストロゲン製剤※）とを比較した臨床試験の結果³⁹⁾から、肝臓で合成されるたん白である性ホルモン結合グロブリン（SHBG）やサイロキシン結合グロブリン（TBG）の血清中濃度が、フェミエスト®群では投与期間中上昇しなかったが^{結合型}エストロゲン^{製剤※}群では有意な上昇が認められており、経皮投与製剤であるフェミエスト®では肝臓でのたん白合成に影響を与えないことが示されている。

c) 脂質代謝への影響が少ない

結合型エストロゲン製剤※では脂質代謝に変化が認められており、LDLコレステロール、総コレステロール、HDLコレステロールに対しては改善効果がみられるものの、トリグリセライドを増加させるなどの動脈硬化促進作用も明らかになっている⁶⁴⁾。なお、結合型エストロゲン製剤※にMPAを併用した場合でも脂質代謝への影響は^{結合型}エストロゲン^{製剤※}単独投与の場合と同じという報告もある⁶⁵⁾。一方、E₂の経皮投与製剤では、脂質代謝への影響は認められないという報告があり⁶⁶⁾、本剤の臨床試験でも脂質代謝への影響は認められなかった。

5) 患者の利便性及びコンプライアンスが向上する

現在国内において、経皮投与製剤で更年期障害及び卵巣欠落症の適応を持つエストロゲンと黄体ホルモンの配合剤は発売されていない。また、黄体ホルモンの経皮投与製剤も発売されていない。

いため、エストロゲンの経皮投与製剤を用いてHRTを実施する際には、別途、経口の黄体ホルモンを併用せざるをえず、投与経路の異なる2製剤を使用することになる。今回開発したRPR106522製剤は1枚にエストロゲン及び黄体ホルモンを配合した経皮投与製剤であり、投与法としては3又は4日ごとに1回貼り替えるだけで済む。したがって、結合型エストロゲン製剤と黄体ホルモン製剤を毎日服用する方法や、E₂の経皮投与製剤を2日に1回若しくは3又は4日ごとに1回貼り替え、黄体ホルモン製剤を毎日服用する方法に比べて、患者の利便性が向上すると共にコンプライアンスの向上も期待される。

(2) リスクについて

1) RPR106522 製剤の有害事象

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, Study 205, Study 305〕において、5%以上の頻度で発現したRPR106522製剤との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は、全身症状として下腹部痛、乳房痛、乳房圧痛、性器分泌物が認められ、投与部位症状として適用部位皮膚炎、適用部位紅斑、適用部位そう痒感が認められた（表2.7.4-35及び表2.7.4-36参照）。また、発現した副作用を程度別に見ると、適用部位そう痒感で「中等度」がやや多く発現したことを除き、ほとんどの有害事象が「軽度」であった。

これらの副作用は、海外臨床試験や閉経後骨粗鬆症患者及び閉経後骨量減少例を対象とした試験〔〔Study 204〕（参考資料）〕でもほぼ同様に見られた。また、既存のHRT（フェミエスト® 4.33 mg及び酢酸メドロキシ
プロゲステロン
製剤A※）との比較においてもほぼ同様であった。

2) RPR106522 製剤の重篤な有害事象

国内の臨床試験〔Study 107, Study 108, Study 109, Study 203, Study 205, Study 305〕において、RPR106522製剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象として、脳梗塞1例、卵巣癌1例、乳癌3例、回転性めまい1例が認められた。また、国内で実施した閉経後骨粗鬆症患者及び閉経後骨量減少例を対象とした第Ⅱ相臨床試験〔〔Study 204〕（参考資料）〕では、RPR106522製剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は認められなかった。

国内の臨床試験〔Study 203, Study 205, Study 305, Study 204〕において、RPR106522製剤を投与した症例の中で乳癌の発現率は0.37%（3/821例）であった。マンモグラフィーを用いた検診のデータによる乳癌の発見率は0.22%（54/23783例）⁴⁵⁾とされており、RPR106522製剤での発現率は一般的な発見率に比べ、高水準とは考えられない。しかしながら、HRTにより乳癌の発現リスクが増加することが指摘されていることから^{15,42)}、RPR106522製剤を投与する際には乳房検診を実施した上で開始し、また、投与開始後も定期的に検査を実施していくことが重要であると考ええる。

海外で実施した臨床試験〔〔Study 201, Study 202, Study 301, Study 302, Study 303, Study 304, Study 0301E1〕（参考資料）〕において、RPR106522製剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、乳癌5例、胆石症、子宮内膜増殖症、不正子宮出血、脳血管障害、子宮平

滑筋腫，四肢痛，子宮内膜障害，硬結性紅斑，血栓症，脳血管発作，深部静脈血栓症，頭痛，うつ病，錯感覚，視覚障害，子宮頸部新生物，子宮出血，膣出血，新生物各1例が認められた。なお，RPR106522 製剤を投与した2166例中5例（0.23%）に乳癌が発現し，国内で実施した臨床試験での発現率とほぼ同程度であった。

PSUR より，RPR106522 製剤はスウェーデンで最初に販売が開始された1998年3月以降，2006年9月までの間に推定76万人に投与されている。そのうち重篤な有害事象として438件が報告されており，そのほとんどが国内外の臨床試験で認められたものと同様か予測可能なものであった（5.3.6項参照）。

3) HRT に関する海外大規模試験からの報告

a) HRT と乳癌の危険性

- ・ 米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験（WHI：Women's Health Initiative 試験）の結果，結合型エストロゲン・黄体ホルモンの配合剤投与群では，乳癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.24）との報告がある⁴²⁾。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果，結合型エストロゲン単独投与群では，乳癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意な差はない（ハザード比：0.80）との報告がある^{16,69)}。
- ・ 英国における疫学調査（MWS：Million Women Study）の結果，卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用している女性では，乳癌になる危険性が対照群と比較して有意に高くなり（2.00倍），この危険性は，併用期間が長期になるに従って高くなる（1年未満：1.45倍，1～4年：1.74倍，5～9年：2.17倍，10年以上：2.31倍）との報告がある¹⁵⁾。

b) HRT と冠動脈性心疾患の危険性

米国におけるWHI試験の結果，結合型エストロゲン・黄体ホルモンの配合剤投与群では，冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して高い傾向にあり，特に服用開始1年後では有意に高くなる（ハザード比：1.81）との報告がある⁴³⁾。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果，結合型エストロゲン単独投与群では，冠動脈性心疾患になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意な差はない（ハザード比：0.91）との報告がある¹⁶⁾。

c) HRT と脳卒中の危険性

米国におけるWHI試験の結果，結合型エストロゲン・黄体ホルモンの配合剤投与群では，脳卒中（主として脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.31）との報告がある⁴⁴⁾。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果，結合型エストロゲン単独投与群では，脳卒中（主として脳梗塞）の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.37）との報告がある^{16,67)}。

d) HRT と認知症の危険性

米国における 65 歳以上の閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験（WHIMS : WHI Memory Study）の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：2.05）との報告がある⁴⁶⁾。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意ではないが、高い傾向が見られた（ハザード比：1.49）との報告がある⁴⁷⁾。

e) HRT と卵巣癌の危険性

- ・ 卵胞ホルモン剤を長期間使用した閉経期以降の女性では、卵巣癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなるとの疫学調査の結果が報告されている^{70,71,72)}。
- ・ 米国におけるWHI試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において、卵巣癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意ではないが、高い傾向が見られた（ハザード比：1.58）との報告がある⁷³⁾。

f) HRT と胆嚢疾患の危険性

米国におけるWHI試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において、胆嚢疾患になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高く（ハザード比：1.59），並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、胆嚢疾患になる可能性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる（ハザード比：1.67）との報告がある⁷⁴⁾。

(3) RPR106522 製剤の特長及び国内における臨床的位置付け

RPR106522 製剤は、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、黄体ホルモンの中で経皮投与への製剤化に適していたNETAを配合した国内で初めての経皮投与製剤であり、1998 年にスウェーデン、米国等で承認されて以来世界約 40 箇国において承認されている製剤である。

RPR106522 製剤は、3 又は 4 日ごとに 1 枚貼付することのみで安定した血清中E₂及びNET濃度を維持することができ、更年期障害及び卵巣欠落症患者における血管運動神経系症状（Hot flush, 発汗）に効果を示しつつ、子宮内膜増殖症を抑制できることを確認した。更に、用法の異なる複数の薬剤を併用する必要がなく、利便性が向上すると共にコンプライアンスの向上も期待できる。なお、現在HRTに用いられている黄体ホルモン剤は、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取得していない。有害事象については既存のHRTとほぼ同様であった。

現在市販されている類薬に対する本剤の特長を表 2.5.6-1 に示した。

表 2.5.6-1. 類薬と比較した本剤の特長

類薬	結合型 エストロゲン 製剤※	E2貼付剤A※ E2貼付剤C※ との比 較	フェミエスト®との比 較	E2ゲル剤A※ E2ゲル剤B※との 比較
投与経路				
本剤の メリット				
本剤の デメリット				

以上より、エストロゲンと黄体ホルモンを配合した経皮投与製剤である本剤は、経口投与製剤と比較して多くのメリットがあり、しかも既存のエストラジオール単独の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。

(4) 結論

RPR106522 製剤は、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（Hot flush，発汗）を有する患者に対して、乳房検診や血液検査などの必要な検査を行い、リスクを適切に管理しながら投与することにより、有用性の高い薬剤になると考えられた。

2.5.7 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.
- 2) 日本の患者数分析調査 2004. ウィッツ；2004.
- 3) 阪口 耀子. 診療所における現状: 外来総数の 1 割を占める更年期障害を訴える患者への対応. 麻生 武志 編. 更年期医療のコツと落とし穴. 中山書店；2005. p.86-8.
- 4) Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. N Engl J Med 1975;293(23):1167-70.
- 5) 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.
- 6) Crust MP, Gangar KF, Whitehead MI. Administration of steroids by skin patches. Res Reprod 1989;21:1-2.
- 7) フェミエスト®4.33 mg フェミエスト®2.17 mg 添付文書. 20■年■月改訂（第■版）.
- 8) エストラダム®貼付 0.72 mg 添付文書. 20■年■月改訂（新様式第■版）.
- 9) プレマリン®錠 0.625 mg 添付文書. 20■年■月改訂（第■版）.
- 10) エストリール錠 100 γ エストリール錠 0.5 mg エストリール錠 1 mg 添付文書. 20■年■月改訂（第■版）.
- 11) エストリール・デポー 10 mg 添付文書. 20■年■月改訂（第■版）.
- 12) プロベラ®添付文書. 20■年■月改訂（第■版）.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362(9382):419-27.
- 16) The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004;291(14):1701-12.
- 17) 日本更年期医学会. 「WHI におけるエストロ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.

- 18) 友田 豊, 青木 孝允, 水野 公雄. 更年期障害ならびに卵巣欠落症状の患者を対象とした CH-003 の第 II 相オープン試験. 臨床医薬 1996;12(16):3535-49.
- 19) 武谷 雄二, 玉田 太朗, 水口 弘司, 広井 正彦, 麻生 武志, 友田 豊 他. エストラジオール含有貼付剤 CH-003 の更年期障害ならびに卵巣欠落症状に対する長期投与試験. 臨床医薬 1996;12(18):4097-121.
- 20) Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for clinical evaluation of combination estrogen / progestin-containing drug products used for hormone replacement therapy of postmenopausal women. In: Guidance for industry. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration;1997.
- 21) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on hormone replacement therapy. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 1997.
- 22) 水口 弘司, 藤本 征一郎, 佐藤 和雄, 武谷 雄二, 麻生 武志, 岡田 弘二 他. RG83933 (E₂パッチ) 第III相臨床試験: 長期投与試験. 臨床医薬 1998;14(15):2743-63.
- 23) 中道 昇, 坪井 實, 川島 眞, 別所 俊夫, 水口 弘司. RG83933 第 I 相臨床試験: 単回貼付試験. 臨床医薬 1998;14(13):2451-65.
- 24) 中道 昇, 鈴木 伸, 川島 眞, 中野 勝典, 水口 弘司. RG83933 第 I 相臨床試験: 反復貼付試験. 臨床医薬 1998;14(13):2467-87.
- 25) 中道 昇. CH-003 第 I 相臨床試験: 単回貼付試験. 臨床医薬 1996;12(16):3477-95.
- 26) 中道 昇. CH-003 第 I 相臨床試験: 反復貼付試験. 臨床医薬 1996;12(16):3497-534.
- 27) 武田 佳彦, 武谷 雄二 編. 今日の産婦人科治療指針. 第 2 版. 医学書院; 1999.p.194-6.
- 28) 青野 敏博 編. 更年期外来診療プラクティス: エキスパートがこたえる女性ホルモン補充療法 Q&A. 医学書院; 1996.p.32-52.
- 29) Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. Am J Obstet Gynecol 1992;166(2):740-5.
- 30) Singh H, Uniyal JP, Jha P, Murugesan K, Takkar D, Hingorani V, et al. Pharmacokinetics of norethindrone acetate in women. Am J Obstet Gynecol 1979;135(3):409-14.
- 31) Braselton WE, Lin TJ, Ellegood JO, Mills TM, Mahesh VB. Accumulation of norethindrone and individual metabolites in human plasma during short- and long-term administration of a contraceptive dosage. Am J Obstet Gynecol 1979;133(2):154-60.
- 32) 本庄 英雄. エストロゲン代謝と腸肝循環. 日本臨牀 1979;37(6):1186-92.
- 33) Sandberg AA, Slaunwhite WR. Studies on phenolic steroids in human subjects. II. The Metabolic fate and hepato-biliary-enteric circulation of ¹⁴C-estrone and ¹⁴C-estradiol in women. J Clin Invest 1957;36(8):1266-78.

- 34) LeBel M, Masson E, Guilbert E, Colborn D, Paquet F, Allard S, et al. Effects of Rifabutin and Rifampicin on the Pharmacokinetics of Ethinylestradiol and Norethindrone. *J Clin Pharmacol* 1998;38:1042-50.
- 35) Nilsson S, Nygren KG, Johansson EDB. Ethinyl estradiol in human milk and plasma after oral administration. *Contraception* 1978;17(2):131-9.
- 36) Cooke ID, Back DJ, Shroff NE. Norethisterone concentration in breast milk and infant and maternal plasma during ethynodiol diacetate administration. *Contraception* 1985;31(6):611-21.
- 37) 三羽 良枝, 安井 禮子, 南雲 津久美, 岡安 伊津子, 三羽 牧子. 「HRT (ホルモン補充療法) 使用状況に関する医師・医療機関並びに患者へのアンケート調査」報告. *日本更年期医学会雑誌* 2004;12(2):282-9.
- 38) 水口 弘司, 藤本 征一郎, 佐藤 和雄, 武谷 雄二, 麻生 武志, 岡田 弘二 他. エストロゲン経皮吸収製剤 RG83933 の第 II 相臨床試験：至適用量検索試験. *臨床評価* 1997;25(1):23-42.
- 39) 水口 弘司, 藤本 征一郎, 佐藤 和雄, 武谷 雄二, 麻生 武志, 岡田 弘二 他. RG83933 (E₂パッチ) 第III相臨床試験：二重盲検無作為化比較試験. *臨床医薬* 1997;13(17):4513-28.
- 40) Wiseman LR, McTavish D. Transdermal estradiol / norethisterone. A review of its pharmacological properties and clinical use in postmenopausal women. *Drugs Aging* 1994;4(3):238-56.
- 41) Activella[®]添付文書. 20■年 ■月改訂(Ver.■).
- 42) Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;289(24):3243-53.
- 43) Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349(6):523-34.
- 44) Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289(20):2673-84.
- 45) 大貫 幸二, 大内 憲明. 集団検診の意義：有効性評価, 費用効果分析. *日本臨床* 2000;58 Suppl:483-8.
- 46) Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(20):2651-62.

- 47) Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA 2004;291(24):2947-58.
- 48) Naftolin F, Schneider HPG, Sturdee DW for The Writing Group of the IMS Executive Committee. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Climacteric 2004;7:333-7.
- 49) Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, Schneider HPG, Gambacciani M, Panay N. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007;10:181-94.
- 50) Pines A, Sturdee D, Birkhäuser M. Hormone therapy and cardiovascular disease in the early postmenopause: the WHI data revisited. http://www.imsociety.org/PDF/IMS_PressStatement-April3-2007.pdf
- 51) The North American Menopause Society. Amended report from the NAMS Advisory Panel on Postmenopausal Hormone Therapy. Menopause 2003;10:6-12.
- 52) The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: September 2003 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2003;10:497-506.
- 53) The North American Menopause Society. Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: October 2004 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2004;11:589-600.
- 54) The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2007;14:168-82.
- 55) The British Menopause Society. Hormone Replacement Therapy. British Menopause Society Council Consensus Statement on Hormone Replacement Therapy. <http://www.thebms.org.uk/statementcontent.php?id=1>
- 56) Skouby SO, Al-Azzawi F, Barlow D, Calaf-Alsina Erdogan Ertüngealp J, Gompel A, Graziottin A, et al. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas 2005;51:8-14.
- 57) Gompel A, Barlow D, Rozenberg S, Skouby SO. Updating the EMAS 2004/2005 clinical recommendations on postmenopausal therapy following the recent publications: WHI and Nurses' Health Study. Maturitas 2006;55:1-4.
- 58) Gompel A, Barlow D, Rozenberg S, Skouby SO. The EMAS 2006/2007 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone therapy. Maturitas 2007;56:227-9.

- 59) FDA Approves New Labels for Estrogen and Estrogen with Progestin Therapies for Postmenopausal Women Following Review of Women's Health Initiative Data. FDA News. January 8, 2003; <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00863.html>
- 60) EMEA public statement on recent publications regarding hormone replacement therapy. EMEA Public Statement. 3 December 2003: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/3306503en.pdf>
- 61) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Review of the evidence on long-term safety of HRT. Current Problems in Pharmacovigilance 2004;30:4-7
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON007448&RevisionSelectionMethod=LatestReleased
- 62) ル・エストロジェル 0.06%添付文書. 20 年 月改訂 (第 版) .
- 63) ディビゲル®1mg添付文書. 20 年 月改訂 (新様式第 版) .
- 64) 若槻 明彦. 心血管疾患の発症予防を目的とした新しいホルモン補充療法の開発. 日産婦誌 2005;57(12):1836-43.
- 65) Lamon-Fava S, Posfai B, Asztalos BF, Horvath KV, Dallal GE, Schaefer EJ. Effects of estrogen and medroxyprogesterone acetate on subpopulations of triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoproteins. Metabolism 2003;52(10):1330-6.
- 66) Perrone G, Falaschi P, Capri O, Pastore R, Galoppi P, D'Urso R, et al. Hormonal and metabolic effects of transdermal estradiol/progestogen administration in postmenopausal women. Int J Fertil 1994;39(4):202-7.
- 67) Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. Circulation 2006;113:2425-34.
- 68) Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1995;85(2):304-13.
- 69) Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Rodabough RJ, Paskett ED, Lane DS, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2006;295(14):1647-57.
- 70) Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. JAMA 2001;285(11):1460-5.
- 71) Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. JAMA 2002;288(3):334-41.
- 72) Beral V; Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2007;369(9574):1703-10.

- 73) Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003; 290(13):1739-48.
- 74) Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. JAMA 2005;293(3):330-9.