

審議結果報告書

平成 20 年 9 月 16 日
医薬食品局審査管理課

- [販 売 名] ①ウェールナラ配合錠
②ジュリナ錠 0.5mg
- [一 般 名] ①エストラジオール・レボノルゲストレル
②エストラジオール
- [申 請 者] ①日本シエーリング株式会社（現、バイエル薬品株式会社）
②バイエル薬品株式会社
- [申請年月日] ①平成 18 年 4 月 14 日
②平成 20 年 7 月 7 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 8 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、ウェールナラ配合錠については、生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとし、ジュリナ錠 0.5mg については、再審査期間は平成 26 年 4 月 15 日までとされた。

審査報告書

平成 20 年 8 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	ウェールナラ配合錠
[一 般 名]	エストラジオール/レボノルゲストレル
[申 請 者]	日本シエーリング株式会社（現：バイエル薬品株式会社）
[申請年月日]	平成 18 年 4 月 14 日
[剤型・含量]	1 錠中にエストラジオールを 1.0mg 及びレボノルゲストレルを 0.04mg 含有する配合剤
[申請区分]	医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特記事項]	なし
[販 売 名]	ジュリナ錠 0.5mg
[一 般 名]	エストラジオール
[申 請 者]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 7 月 7 日
[剤型・含量]	1 錠中にエストラジオールを 0.5mg 含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 20 年 8 月 19 日

[販 売 名] ウェールナラ配合錠
[一 般 名] エストラジオール/レボノルゲストレル
[申 請 者] 日本シエーリング株式会社（現：バイエル薬品株式会社）
[申請年月日] 平成 18 年 4 月 14 日
[特 記 事 項] なし

[販 売 名] ジュリナ錠 0.5mg
[一 般 名] エストラジオール
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 7 月 7 日
[特 記 事 項] なし

[審 査 結 果]

提出された資料から、閉経後骨粗鬆症に対する有効性及び安全性は示されていると判断する。

有効性については、国内後期第Ⅱ/Ⅲ相試験成績等から示されたと判断する。また、安全性については、国内後期第Ⅱ/Ⅲ相試験成績等からは大きな問題は認められていないと判断する。しかしながら、ホルモン補充療法におけるエストロゲンは必要最小の用量で最短期間の投与が望ましいとされていること、閉経後骨粗鬆症においては投与が比較的長期間に亘ると考えられ、また、エストロゲンの長期投与によって血栓塞栓症、乳癌等の発現リスクが上昇するとされていること等を踏まえ、ウェールナラ配合錠及びジュリナ錠 0.5mg を漫然と投与することなく、定期的リスク及びベネフィットを勘案しながら投与継続の判断を行うべきであると考え。また、製造販売後に長期投与時の安全性に係る情報を収集するとともに、現時点で得られているエストロゲン製剤に係る情報、及び今後得られる情報を適切に臨床現場に提供することが重要と考える。

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

(ウェールナラ配合錠)

【効能・効果】 閉経後骨粗鬆症
【用法・用量】 通常、成人に対し 1 日 1 錠を経口投与する。

(ジュリナ錠 0.5mg)

【効能・効果】

更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状

血管運動神経症状 (Hot Flush 及び発汗)、膣萎縮症状

閉経後骨粗鬆症

(下線部追加)

【用法・用量】

更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状

通常、成人に対しエストラジオールとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。

なお、増量する場合は、エストラジオールとして 1 日 1 回 1.0mg を経口投与することができる。

閉経後骨粗鬆症

通常、成人に対しエストラジオールとして 1 日 1 回 1.0mg を経口投与する。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 20 年 7 月 24 日

I. 申請品目

[販 売 名] ウェルナラ錠
[一 般 名] エストラジオール/レボノルゲストレル
[申 請 者] 日本シエーリング株式会社 (現: バイエル薬品株式会社)
[申請年月日] 平成18年4月14日
[剤型・含量] 1錠中にエストラジオールを1.0mg及びレボノルゲストレルを
0.04mg含有する配合剤
[申請時効能・効果] 閉経後骨粗鬆症
[申請時用法・用量] 通常、成人に対し1日1錠を経口投与する。
[特記事項] なし

[販 売 名] ジュリナ錠0.5mg
[一 般 名] エストラジオール
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成20年7月7日
[剤型・含量] 1錠中にエストラジオールを0.5mg含有する錠剤
[申請時効能・効果] 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状
血管運動神経症状 (Hot Flush及び発汗)、膣萎縮症状
閉経後骨粗鬆症
(下線部追加)
[申請時用法・用量] 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状
通常、成人に対しエストラジオールとして1日1回0.5mgを経
口投与する。
なお、増量する場合は、エストラジオールとして1日1回1.0mg
を経口投与することができる。
閉経後骨粗鬆症
通常、成人に対しエストラジオールとして1日1回1.0mgを経
口投与する。
(下線部追加)
[特記事項] なし

II. 提出された資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本申請の効能・効果である閉経後骨粗鬆症は、閉経に伴うエストロゲンの消退・欠如による骨吸収亢進が原因であり、卵巣機能低下に基づくエストロゲンの長期欠乏により高回転型の骨代謝回転を呈し、骨形成を上回る骨吸収の亢進が生じ骨量減少を来すとされている。骨粗鬆症の治療には、ビスフォスフォネート製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（以下、「SERM」）、活性型ビタミンD₃製剤、エストロゲン製剤等が用いられており、それらの中でエストロゲン製剤は、ホルモン補充療法（以下、「HRT」）として、更年期症状（血管運動神経症状（Hot flush、発汗）や泌尿生殖器の萎縮症状）にも有効とされている。しかしながら、HRTの施行に伴って乳癌、脳卒中、静脈血栓塞栓症等の罹患リスクが上昇する可能性があることが Women's Health Initiative（WHI）試験（Anderson GL., *et al.*, JAMA 2003; 290:1739-1748）等の複数の海外臨床試験で報告されて以降、閉経女性、特に高齢の女性に対して冠動脈心疾患や認知症等の慢性疾患の予防目的で HRT を長期間施行する場合、リスクがベネフィットを上回ると考えられるようになった。その後、HRT の有用性と適正使用に関して国内外の関連学会から見解が示され、前述した慢性疾患の予防目的での HRT の長期施行には懐疑的ながら、更年期症状の軽減や骨折予防における HRT の有用性が支持されている。

ウェルナラ錠及びジュリナ錠 0.5mg は、天然型エストロゲンである 17β-エストラジオール（以下、「E2」）を有効成分とする薬剤である。また、子宮を有する患者にエストロゲンを単独で長期間投与した場合、子宮内膜肥厚・過形成をもたらす子宮内膜癌の発現リスクを上昇させることから、子宮内膜保護の目的でウェルナラ錠には合成プロゲスチンであるレボノルゲストレル（以下、「LNG」）が配合されている。なお、子宮内膜保護の適応を有するプロゲスチン製剤はなく、経口避妊剤として「トリキュラー錠」（有効成分：LNG、エチニルエストラジオール）が承認されているのみである。また、国内において、閉経後骨粗鬆症の効能・効果を有しているエストロゲン製剤は E2 貼付剤のみであり、E2 の経口剤はない。

海外においては、2006年2月にドイツでウェルナラ錠が「閉経後1年以上経過した閉経女性のエストロゲン欠乏症に対するホルモン補充療法」の適応で承認されているのみであり、ジュリナ錠の承認及び承認申請はなされていない。

ウェルナラ錠及びジュリナ錠の国内開発は1999年に日本シエーリング社（現：バイエル薬品株式会社）により開始され、2006年4月に承認申請がなされたものである。ウェルナラ錠については新医療用配合剤として承認申請された。ジュリナ錠については当初、閉経後骨粗鬆症を効能・効果として1mg錠のみが申請されたが、その後、審査中の平成20年4月に「更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状：血管運動神経症状（Hot flush 及び発

汗)、陰萎縮症状」を効能・効果としたジュリナ錠 0.5mg が承認されたことに伴い、同一ブランド名で外観も類似した効能・効果の異なる 2 つの製剤 (0.5mg 錠と 1mg 錠) が存在することによる臨床現場での混乱を避けるために、ジュリナ錠 1mg の申請が取り下げられ、2008 年 7 月にジュリナ錠 0.5mg の効能・効果及び用法・用量を追加するための承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) E2

原薬であるE2は既承認である「ジュリナ錠0.5mg」に使用されている原薬と同一であり、新たな資料は提出されていない。

2) LNG

原薬であるLNGは、[redacted]の[redacted]工場(反応、[redacted])及び[redacted]工場([redacted]、包装)で製造される。製造方法は、[redacted] [redacted] [redacted]を出発物質とするStep 1 ([redacted]合成)、Step 2 ([redacted]合成)、Step 3 ([redacted]化反応及び単離)、Step 4 ([redacted])、Step 5 ([redacted])及びStep 6 (包装)からなり、[redacted] Step [redacted]及び[redacted] Step [redacted]が重要工程とされ、工程管理項目として、Step [redacted]では、[redacted]及び[redacted]、Step [redacted]では、[redacted]及び[redacted]、[redacted]及び含量が設定され管理されている。なお、LNGは日本シエーリング社(現:バイエル薬品株式会社)が輸入承認を受けている経口避妊剤「トリキュラー錠」に使用されている原薬であり、承認された規格及び試験方法によって規定、管理されている。

LNGは、白色の結晶又は結晶性粉末であり、その特性として、元素分析、スペクトルデータ(UV、赤外吸収、¹H-NMR及び質量分析)、光学異性体、類縁物質が確認されている。また、物理的・化学的性質として、外観、溶解度、吸湿性、旋光性、融点、酸解離定数、分配係数及び結晶多形について検討されている。

LNGの規格及び試験法として、性状(外観)、確認試験(呈色反応、赤外吸収スペクトル測定法)、旋光度、融点、純度試験(重金属、他のステロイド、残留溶媒)、乾燥減量、強熱残分、定量法(電位差滴定法)が設定されている。純度試験(他のステロイド)については、[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]、その他の類縁物質及び総量において規格値が設定されている。

LNGの安定性については、ポリエチレン袋に入れ、ファイバードラムに保存した形態の長期保存試験(25℃、60%RH、60ヵ月)が実施され、性状(外観)、旋光度、融解範囲、類

縁物質及び含量が測定項目とされた結果、いずれの項目においても経時変化は認められなかったことから、LNG のリテスト期間は、低密度ポリエチレン製透明袋に入れ、加熱シールもしくはプラスチックタイで縛り、ファイバードラムの包装形態で室温保存 5 年間とされた。

(2) 製剤

1) ウェルナラ錠

製剤は、E2 及び LNG を有効成分とする経口用配合剤である。原薬 (E2 及び LNG)、賦形剤、結合剤、崩壊剤及び滑沢剤により構成される素錠に、フィルムコーティングが施されている。包装形態は PTP (ポリ塩化ビニルフィルム/アルミ箔) とされ、1 錠中に E2 を 1 mg 及び LNG を 0.04 mg を含有する製剤が申請されている。

製剤は、XXXXXXXXXX社 (XXXXXXXXXX) により製造される。製造工程は、第一工程 (混合、造粒工程)、第二工程 (打錠工程)、第三工程 (フィルムコーティング工程)、第四工程 (充てん工程) 及び第五工程 (包装工程) からなり、うち第XXXX工程が重要工程とされ、XXXXXXXXXX及びXXXXについて管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (HPLC A 法、B 法)、類縁物質 (HPLC C 法)、製剤均一性、溶出性及び定量法 (HPLC A 法) が設定されている。類縁物質の規格値は、個々XXXX%以下、E2 由来又は LNG 由来類縁物質の総量は、それぞれXXXX%以下とされている。

製剤の安定性については、PTP (3 ロット) について、長期保存試験 (25°C、60%RH、暗所、60 ヶ月)、加速試験 (40°C、75%RH、暗所、6 ヶ月)、苛酷試験 ([50°C、なりゆき湿度、暗所、ガラス容器、1 ヶ月]、[30°C、80%RH、暗所、ペトリ皿 (開栓)、1 ヶ月]及び光 [D₆₅ 蛍光ランプ、積算照度約 120 万 lux・hr 及び近紫外放射エネルギー約 350W・h/m²]) が実施された。試験項目は、性状 (外観)、類縁物質 (HPLC)、溶出性及び定量法 (HPLC) とされた。その結果、長期保存試験において、5 年間保存したとき、類縁物質がわずかに増加、また、LNG 含量がわずかに低下する傾向が認められた。加速試験及び苛酷試験 (温度) においては、類縁物質がわずかに増加、また、E2 及び LNG 含量がわずかに低下する傾向が認められた。苛酷試験 (湿度) においては、類縁物質がわずかに増加、また、E2 及び LNG 溶出率がわずかに低下する傾向が認められた。これらの変化はいずれも規格の範囲内であった。苛酷試験 (光) の検体では、いずれも経時的な変化は認められなかった。

以上、長期保存試験 (60 ヶ月)、加速試験及び苛酷試験において、いずれも変化はわずかに規格の範囲内であったことから、ウェルナラ錠の有効期間は PTP で室温保存するとき、5 年間と設定された。

2) ジュリナ錠0.5mg

効能・効果及び用法・用量に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、新たな資

料は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、ウェルナラ錠の確認試験において、HPLC 以外に、E2 及び LNG の特性を反映する試験方法が設定できないか申請者に検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ジュリナ錠で採用している TLC の採用を検討したが、LNG の含量が 40 µg と非常に低く、検出が十分ではないと考え HPLC を採用した。また、確認試験（1）（HPLC A 法）及び確認試験（2）（HPLC B 法）のいずれにおいても、E2 及び LNG を確認でき、かつ確認試験（2）では LNG の■■■■異性体である■■■■■■■■■■を分離できることから、他の試験方法を設定する必要はないと考える。

機構は、E2 と LNG の類縁物質が規格の範囲内であってもウェルナラ錠の有効性及び安全性に影響を与える可能性はないか、類縁物質の薬理作用の有無の観点から申請者に説明を求めた。

申請者は、類縁物質として混在する可能性がある物質として、E2 由来の■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■及び■■■■■■■■■■並びに LNG 由来の■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■及び■■■■■■■■■■があるが、個々の薬理作用は E2 及び LNG と同程度又は弱いと考えられ、ウェルナラ錠の有効性及び安全性に影響を与える可能性は低いと考えると回答した。

機構は、現在設定されている分析方法では、E2 由来あるいは LNG 由来類縁物質が明確に区別されずに評価されていると考えられるが、これらを区別して評価できる試験方法を設定する必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。E2 及び LNG 由来類縁物質は類似の化学構造を有していると推察され、製剤中の個々の E2 及び LNG 由来類縁物質ごとに区別して評価できる試験方法を設定することは困難であると考え。また、構造未知の類縁物質については、条件（1）で検出されるものは、E2 由来類縁物質、また、条件（1）で検出されず、条件（2）で検出されるものは LNG 由来類縁物質とみなして測定し、いずれの条件においても検出されるものは条件（1）で検出された量を測定値としている。したがって、指摘のように一部の LNG 由来構造未知類縁物質を E2 由来構造未知類縁物質として評価している可能性はあるが、これらの類縁物質に対しては、個々の類縁物質は■■■■%以下と E2 由来又は LNG 由来類縁物質にかかわらず同一の規格値が設定されているため、いずれと評価されたとしても個々の類縁物質量の適・不適の判定には影響しない。さらに、一部の LNG 由来構造未知類縁物質を E2 由来構造未知類縁物質として評価することにより、E2 由来類縁物質の総量が実際よりも多く算出される可能性はあるが、その場合 E2 由来類縁物質の総量は規格値に対して、より厳しく判定されることになる。以上から、本試験方法により類縁物質は適切に評価されると考え、区別して評価できる試験方法の設定は不要であると判断した。

機構は、回答を了承し、原薬及び製剤について設定された規格及び試験方法、貯法、原薬のリテスト期間、製剤の有効期間は、いずれも妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概略

<提出された資料の概略>

E2 については、既承認の「ジュリナ錠 0.5mg」の更年期障害等の承認申請時に提出された試験成績のみであり、新たな成績は提出されていない。一方、LNG については、既承認の「トリキュラー錠」(経口避妊剤)の承認申請時に提出された試験成績とともに、新たに E2/LNG 配合剤に関する *in vivo* の薬力学的検討を行った試験の成績が提出されている。なお、E2 については「ジュリナ錠 0.5 mg」の更年期障害等の審査において評価済であること、LNG については「トリキュラー錠」の審査において評価済であることから、E2 の骨に対する作用及び E2/LNG 配合剤に関する薬理試験成績についての評価を行った。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vivo* での薬力学的検討

① E2 の骨に対する作用

i) 卵巣摘出 (ovx) ラットにおける脛骨海綿骨の骨密度及び骨組織形態計測パラメータに対する E2 の 4 週間反復皮下投与による作用 (4.2.1.1.19)

ovx ラット (13 週齢、各群 6 例) に E2 0.3µg/animal (約 1.5µg/kg に相当) を ovx 施行日から 1 日 1 回 4 週間・週 5 日間反復皮下投与し、脛骨近位骨幹端の二次海綿骨の骨密度、右脛骨近位端の組織形態計測を行った。その結果、骨密度、骨面、平均骨梁面、平均骨梁幅、骨梁数及び骨梁間隔は、溶媒 (安息香酸ベンジル/ヒマシ油 (1+4, v/v)) 群で 275mg Ca²⁺/cm³、18.0%、2.7mm²、48.4µm、3.7mm² 及び 244µm、E2 群で 385mg Ca²⁺/cm³、34.8%、7.3mm²、62.2µm、5.6mm² 及び 118µm であり、E2 群は溶媒群に比して骨密度、骨面、平均骨梁幅及び骨梁数の有意な増加、骨梁間隔の有意な減少が認められた。また、子宮湿重量は、溶媒群では 41±4mg/100g b.w. であるのに対し、E2 群では 204±26mg/100g b.w. と有意な増加が認められた。

ii) ovx ラットにおける脛骨海綿骨の骨密度に対する E2 の 4 週間反復皮下投与による作用 (4.2.1.1.20)

ovx ラット (12~14 週齢、各群 7~8 例) に E2 1.2 又は 4.0µg/kg を ovx 施行日から 1 日 1 回 4 週間反復皮下投与し、左脛骨近位端の骨密度を定量的コンピューター断層撮影法 (pQCT) により測定した。その結果、脛骨近位端海綿骨の骨密度は、偽手術群で 472mg Ca²⁺/cm³、溶媒 (エタノール/落花生油 (1+9, v/v)) 群で 349mg Ca²⁺/cm³、1.2µg/kg 群で 395mg Ca²⁺/cm³、4.0µg/kg 群で 431mg Ca²⁺/cm³ であり、E2 は ovx による骨減少を用量依存的に抑制し、E2 4.0µg/kg 群では溶媒群に比して有意な脛骨骨密度減少の抑制が認められた。

iii) ovx ラットの脛骨骨密度に対する E2 の 6 週間反復皮下投与による作用 (4.2.1.1.22)

ovx 又は偽手術を施したラット (13 週齢、各群 8~12 例) を 3 週間無処置のまま放置後、手術後 21 日目から 63 日目まで E2 2 μ g/kg を 1 日 1 回 6 週間反復皮下投与し、脛骨骨密度を pQCT により測定した。その結果、ovx 溶媒 (エタノール/落花生油 (1+9、v/v)) 群の 21 日目及び 63 日目は 340mg Ca²⁺/cm³ 及び 226mg Ca²⁺/cm³ であったのに対し、E2 群は 63 日目で 347mg Ca²⁺/cm³ であり、ovx 溶媒群に比して E2 群で有意な脛骨骨密度減少の抑制が認められた。

iv) ovx ラットにおける脛骨海綿骨の骨密度及び組織形態計測パラメータに対する E2 の 24 週間反復皮下投与による作用 (4.2.1.1.21)

ovx 又は偽手術を施したラット (9 ヶ月齢、各群 8 例) を 28 日間無処置のまま放置後、手術後 29 日目から E2 0.1 又は 1 μ g/animal (約 0.5 又は 5 μ g/kg に相当) を 1 日 1 回 24 週間反復皮下投与 (5 回/週) し、脛骨近位端の二次海綿骨と腰椎 L2 の骨密度を pQCT により測定した。その結果、脛骨骨密度及び腰椎骨密度は、ovx 溶媒 (安息香酸ベンジル/ヒマシ油 (1+4、v/v)) 群で 181.8 及び 350.4、0.5 μ g/kg 群で 204.9 及び 358.3mg Ca²⁺/cm³、5 μ g/kg 群で 373.1 及び 389.9mg Ca²⁺/cm³ であり、E2 5 μ g/kg/日群では ovx 溶媒群に比して有意な脛骨骨密度及び腰椎骨密度減少の抑制が認められたが、E2 0.5 μ g/kg 群では有意な抑制作用は認められなかった。

②E2 及び LNG 併用投与での薬力学的検討

i) E2 反復経口投与及び LNG 反復皮下投与による骨に対する作用 (4.2.1.1.31)

ovx 又は偽手術を施したラット (50~51 週齢、各群 6 例) を手術 4 週間後、E2 単剤 2.5mg/kg、LNG 単剤 (25 μ g/kg 又は 250 μ g/kg)、E2 2.5mg/kg 及び LNG (25 μ g/kg 又は 250 μ g/kg) を 1 日 1 回 12 週間、E2 は経口投与、LNG は皮下投与し、大腿骨及び第 4 腰椎の骨密度を pQCT により測定した。また、非脱灰骨標本を大腿骨から作成し、骨形態 (骨量、骨形成速度、形成面、吸収面) を測定した。なお、溶媒群として、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム及び 0.04%Tween80 含有溶液が経口投与され、ゴマ油/安息香酸ベンジル (4:1、v/v) が皮下投与された。

その結果、E2 群の骨密度は ovx 溶媒群より有意に高く、E2 群と E2/LNG 群の間で骨密度に有意差は認められなかった。なお、LNG 単剤投与では、プロゲステロン活性を示す用量で骨密度に影響を与えなかった。E2 群は ovx 溶媒群と比較して大腿骨の骨量が有意に増加し、骨形成速度と形成面は有意に減少した。LNG 250 μ g/kg の併用により、E2 単剤群と比べて大腿骨吸収面の有意な減少が認められたが、骨量、骨形成速度及び形成面に対する E2 の作用に影響を及ぼさなかった。なお、ovx 溶媒群は偽手術群と比較して、海綿骨の骨形成速度及び形成面が有意に増加した。

以上、本試験において、E2 2.5mg/kg の経口投与により、大腿骨及び第4腰椎の海綿骨の骨密度は、ovx 溶媒投与群に比して有意な増加が認められた他、E2 の経口投与により骨量の有意な増加並びに骨形成速度及び形成面の有意な減少が認められた。これらの結果から、E2 の経口投与により ovx による骨密度の低下が抑制されたことが示された。

ii) ovx ラットの子宮重量に対する E2 反復経口投与及び LNG 反復皮下投与による作用 (4.2.1.1.32)

ovx 又は偽手術を施したラット (10~11 週齢、各群 6 例) を手術 2 週間後から溶媒のみ、E2 単剤 2.5mg/kg、LNG 単剤 (25、100 又は 400µg/kg) 若しくは E2 2.5mg/kg 及び LNG (25、50、100、200 又は 400µg/kg) を 1 日 1 回 14 日間、E2 は経口投与、LNG は皮下投与し、最終投与の翌日に子宮湿重量を測定した。なお、溶媒群として、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム及び 0.04%Tween80 含有溶液が経口投与され、ゴマ油/安息香酸ベンジル (4:1、v/v) が皮下投与された。その結果、子宮重量は ovx 溶媒群では偽手術群と比べて有意に減少し、E2 単剤群では ovx 溶媒群の 3.8 倍まで増加した。LNG 25µg/kg 及び 100µg/kg 単剤群は、ovx 溶媒群と同程度の子宮重量を示したが、400µg/kg 群では ovx 溶媒群と比べて有意に増加した。

E2/LNG 併用群では、LNG が 25、50 又は 100µg/kg で E2 単剤群より子宮重量が有意に減少したが、それ以上の用量では子宮重量の減少は認められなかった。このことについて申請者は、LNG のアンドロゲン作用が高用量により誘発されたことによるものと説明している。

iii) N-methyl-N-nitrosourea (MNU) 処置マウスにおける E2 誘発子宮内膜癌及び子宮内膜増殖に及ぼす LNG 併用投与による作用 (4.2.1.1.33)

雌マウス (9~10 週齢、各群 29~30 例) に MNU 10mg/kg を週 1 回、3 週間子宮腔内投与し、最終投与から 7 日後、E2 5ppm、E2 5ppm 及び LNG 1、5、30 又は 150ppm を含有する飼料を 20 週間自由摂取 (E2 5ppm/LNG 150ppm で平均 4.8g/例/日、他群で 4.2~4.3g/例/日) させた。その結果、E2 単剤群では、対照群と比較して子宮内膜の嚢胞状過形成、腺腫様過形成、異型過形成の発生率が有意に増加し、45%の個体に子宮内膜腺癌が認められた。E2 及び LNG 併用群では LNG の用量に依存した子宮内膜増殖の抑制が認められた。

(2) 副次的薬理試験

以下の試験については、「ジュリナ錠 0.5 mg」の更年期障害等の承認申請時に提出された試験成績が再度提出された。

①E2 の *in vitro* での薬力学的検討 (4.2.1.2.1)

ステロイドホルモン依存性組織のサイトゾル画分を用い、トリチウム標識したプロゲステロン、ジヒドロテストステロン及びデキサメタゾン存在下における、E2 のプロゲステロ

ン受容体、アンドロゲン受容体及び糖質コルチコイド受容体への親和性について検討した。E2の親和性は低く、E2はウサギ子宮由来のプロゲステロン受容体に対してプロゲステロンの1/51倍、ヒト子宮由来のプロゲステロン受容体に対してプロゲステロンの1/84倍、ラット前立腺由来のアンドロゲン受容体に対してジヒドロテストステロンの1/51倍、ラット胸腺由来の糖質コルチコイド受容体に対してデキサメタゾンの1/188倍の結合能を示した。

②LNGの*in vitro*での薬力学的検討(4.2.1.2.2、4.2.1.2.3)

ヒト子宮由来のサイトゾル分画を用い、トリチウム標識したコルチゾール、ジヒドロテストステロン存在下における、LNGのコルチコイド結合性グロブリンとの結合能はコルチゾールの0.01%未満、性ホルモン結合グロブリン(SHBG)との結合能はジヒドロテストステロンの30%であった(4.2.1.2.3)。また、LNGのラットの胸腺由来のサイトゾル分画を用いたアンドロゲン受容体への結合親和性試験では、ジヒドロテストステロンの1/1.8倍の結合親和性を、ウサギ子宮由来のサイトゾル分画のプロゲステロン受容体への結合親和性試験では、プロゲステロンの1/0.8倍の結合親和性を示した(4.2.1.2.2)。

(3) 安全性薬理試験

E2については「ジュリナ錠 0.5 mg」の更年期障害等の審査において評価済であること、LNGについては「トリキュラー錠」の審査において評価済であることから、E2/LNG 配合剤に関する安全性薬理試験成績についての評価を行った。

1) E2/LNG 配合剤の作用(4.2.1.3.1、4.2.1.3.2)

①中枢神経系に及ぼす影響

覚醒下雌性マウス(1群5~7例)又は雌性ラット(1群5例)にE2/LNG(0.4/0.016mg/kg、4/0.16mg/kg又は40/1.6mg/kg)を単回経口投与したところ、E2/LNG 40/1.6 mg/kgの用量のみが雌性マウスにおけるヘキソバルビタール誘発麻酔時間を延長した。なお、雌性マウスにおいて、E2/LNG 40/1.6 mg/kgの用量では、一般行動、自発運動量、麻酔作用、痙攣誘発作用、電撃ショックによる強直間代性痙攣及び死亡率、ペントトラゾール誘発痙攣、鎮痛作用(酢酸ライジング法)、体温に及ぼす影響は認められなかった。

②心血管系に及ぼす影響

麻酔下の雌ラット(1群5例)にE2/LNG(0.04/0.0016mg/kg又は0.4/0.016mg/kg)を単回静脈内投与したところ、投与後80分まで平均動脈圧、心拍数、頸動脈血流量及び心電図のQRS振幅、PQ間隔、QRS間隔、QT間隔及び波形に影響は認められなかった。

③呼吸機能に及ぼす影響

麻酔下の雌ラット(1群5例)にE2/LNG(0.04mg /0.0016mg/kg又は0.4mg /0.016mg/kg)を

静脈内投与したところ、肺換気量（呼吸数）への影響は認められなかった。

④腎機能に及ぼす影響

覚醒下雌ラット（1群5例）にE2/LNG（4mg /0.16mg/kg又は40mg /1.6mg/kg）を経口投与したところ、尿量、電解質（Na⁺、K⁺及びCl⁻）の尿中排泄量、血清中及び尿中クレアチニン濃度、クレアチニンクリアランス並びに血清尿素窒素に対する影響は認められなかった。

⑤消化器系に及ぼす影響

覚醒下雌マウス（1群7例）にE2/LNG（4mg /0.16mg/kg又は40mg /1.6mg/kg）を経口投与したところ、腸管輸送能への影響は認められなかった。

⑥自律神経系、平滑筋に及ぼす影響

モルモット摘出回腸標本（各5例）において、E2/LNGは4µg/mL /0.16µg/mLの濃度でアセチルコリン 3.0×10⁻⁷M、ヒスタミン 8.0×10⁻⁷M、塩化バリウム 8.0×10⁻⁴M又はセロトニン 1.5×10⁻⁶Mによる収縮を抑制した。

（4）薬力学的薬物相互作用

該当する試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、提出された薬効薬理試験成績のみからE2及びE2/LNG配合剤の薬効を評価することが可能であるか、「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」（平成11年4月15日 医薬審第742号）に示されている薬効薬理試験（動物種、投与期間、評価項目等）と提出された薬効薬理試験を比較するなどして説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該ガイドラインには、治験薬の有効性及び安全性を確認するために、治験薬の投与により適切な対照と比較して骨強度が改善すること、あるいは少なくとも悪化しないことを証明する必要がある、そのためには摘出骨を用いて生体力学的な検討をすることが重要であると記載されている。すなわち、骨強度への影響に関する試験については長管骨では折り曲げ試験やねじり試験、大腿骨頸部では折り曲げ試験、椎体では圧迫試験等が可能であり、皮質骨と海綿骨の骨強度を別個に分析することも必要であろうとしている。pQCTでは材料としての強度指標に皮質骨密度を用い、構造的強度の指標として断面係数を用いることで骨強度の一指標として strength strain index (SSI) が利用されている。この指標は破壊試験による結果と強く相関するとされている (Jämsä T, *et al.*, Bone 1998; 23: 155-161)。E2/LNG配合剤の骨に対する作用に関する試験 (B500試験、4.2.1.1.31) は当該ガイドラインの施行前に実施された試験であるが、骨強度の指標として ovx ラットの大腿骨の骨幹部及び腰椎椎体における SSI を測定しており、腰椎椎体では E2

群における SSI の増加が認められ、E2/LNG 群では E2 群との有意差は認められなかった。その他、エストロゲンの骨吸収抑制作用はモデリング動物及びリモデリング動物を含めた多くの動物種で既に検討されており (Lotz JC *et al.*, J Orthop Res. 2000; 18: 326-332、Lees CJ. *et al.*, Menopause 2002; 9: 320-328 等)、多くの情報が集積されている。また、骨組織学的分析も実施した (4.2.1.1.31、B500 試験)。骨折治癒に対する影響に関しては、当該ガイドラインに従った試験は行っていないものの、公表論文に基づいた評価により明らかにされていると判断した。

機構は、E2/LNG 配合剤の骨に対する作用に関する試験で、ovx+E2 群と比較して、ovx+E2/LNG 群で、骨形成速度、形成面、吸収面が減少あるいは減少傾向となった理由、LNG 高用量投与による子宮重量の増大について臨床でも同様の作用が認められる可能性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。骨形成速度、骨形成面の平均値は、ovx+E2 群、ovx+E2/LNG (25 µg/kg 又は 250 µg/kg) 群で、LNG 用量に相関して減少しているように見えるが統計学的な有意差は認められず、見かけ上の変化であると考ええる。また骨吸収面については、ovx+E2/LNG (250 µg/kg) 群で有意な減少が認められた。これについては ovx+E2/LNG (250 µg/kg) 群で破骨細胞の減少が認められたこと、抗アンドロゲン作用を示す flutamide を投与したところ、骨吸収面が増加したことから、原因が特定できないものの、LNG のアンドロゲン作用の発現が関与した可能性もある。また、ラットに LNG 400 µg/kg を皮下投与、あるいは E2 に LNG の高用量 (200 又は 400µg/kg) を併用皮下投与した群では、子宮重量増加が認められたが、それ以下の用量では子宮重量増加は認められなかった。これは LNG のアンドロゲン受容体への結合を介したタンパク同化作用による可能性が考えられる。その一方で、ラット子宮に影響を与えなかった LNG 5 µg/kg を皮下投与した際の AUC_{0-24h} は 29.81 ng·h/mL (Gomaa AA. *et al.*, Contraception 1984; 29: 535-542) であるが、LNG のヒトへの予定臨床用量 40 µg (体重 50 kg 換算で 0.8 µg/kg) における単回経口投与後の AUC_{0-48h} は 7.7 ng·h/mL であったこと、また、ラットでアンドロゲン作用 (たん白同化) を発現しない LNG 100 µg/kg は予定臨床用量に対して 100 倍以上の高用量であったことを勘案すると、AUC の比較から臨床において同様の作用が認められる可能性は低いと考える。

機構は、回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概略

<提出された資料の概略>

E2 及び LNG の各単剤、E2/LNG 配合剤を投与した後の薬物動態は雌ラットを用いて検討されており、経口投与は 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム及び 0.04% Tween 80 の懸濁液として行われた。なお、LNG 経口投与時の薬物動態に関する資料は、既承認製剤「トリキュラー錠」の申請資料を元に作成された。¹⁴C で 4 位を標識した E2 (¹⁴C-E2) 及び ³H で 15、16 位を標識した LNG (³H-LNG) を用いた試験では、試料中放射能は液体シンチ

レーションカウンターで計測された。非標識化合物投与時の血中 E2 及び LNG 濃度はウサギ抗血清及び³H 標識リガンドを用いたラジオイムノアッセイ (RIA) で測定された。ラット血漿及び血清中の E2 の定量下限は 25~500pg/mL、ウサギ血清中の E2 の定量下限は 50pg/mL、ラット血清中 LNG の定量下限は 500pg/mL であった。

(1) 吸収

①E2

i) 単回経口投与 (4.2.2.2.1~4)

ラット (5 例) に ¹⁴C-E2 0.5mg/kg を経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与 30 分後に最高値を示し、22 時間の消失半減期 ($t_{1/2}$) で低下した (4.2.2.2.1)。AUC_{0-72h} は 278ng eq. · h/mL であったが、非標識 E2 (1mg/kg) を投与したときの AUC_{0-∞} は 3.20ng · h/mL と低く、¹⁴C-E2 投与後の血漿中放射能の大部分は E2 の代謝物と考えられた。ラット (5 例) に ¹⁴C-E2 0.5mg/kg と LNG 0.05mg/kg を配合投与したとき、血漿中放射能濃度推移及び薬物動態パラメータ (t_{max} 、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び AUC_{0-72h}) に LNG 配合の影響は認められなかった (4.2.2.2.1)。

一方、ラット (5 例) に非標識 E2 1、5、10mg/kg を経口投与したときの血漿中 E2 濃度は、投与 30 分後に最高値を示し、 $t_{1/2}$ は 7.3~12.8 時間であった (4.2.2.2.3)。このとき、 C_{max} は各用量で 0.58、2.36 及び 5.54ng/mL、AUC_{0-∞} は 3.20、11.56、18.96ng · h/mL であった。また、ラット (5 例) に E2 1mg/kg (プロピレングリコール/エタノール/水溶液) を静脈内投与したときの AUC_{0-∞} との比較から (4.2.2.2.3)、E2 経口投与後の生物学的利用率は約 2% と算出された。後述するように、ラットに ¹⁴C-E2 を経口投与したとき、放射能は尿及び胆汁中へほぼ完全に排泄され、E2 の消化管吸収は良好であることから、E2 は大きな初回通過効果を受けることが示された。

また、摂食ラット (5 例) に ¹⁴C-E2 0.5mg/kg を経口投与したとき、薬物動態パラメータに摂食の影響は認められなかった (4.2.2.2.2)。しかしながら、絶食及び摂食ラット (各 7 例) に非標識 E2 5mg/kg を経口投与したところ、絶食ラットに比べ、摂食ラットの C_{max} 及び AUC は低下傾向にあった (4.2.2.2.4)。

ii) 反復経口投与 (4.2.2.2.5、4.2.2.2.6)

ラット (3 例) に ¹⁴C-E2 0.5mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、投与 24 時間後の血漿中放射能濃度は、7 日目までに定常状態に達した。最終投与後の血漿中濃度及び AUC は初回投与時の約 3 倍となったが、 $t_{1/2}$ は 21.1 時間であり、¹⁴C-E2 単回投与時 (22 時間) と差は認められなかった (4.2.2.2.5)。

ラット (5 例) に非標識 E2 18.2mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき、投与後 4~6 時間の血清中 E2 濃度は 10 日目までに定常状態に達し、最終投与後の血清中濃度は初回投与時の約 2 倍となった (4.2.2.2.6)。ラット (5 例) に E2 18.2mg/kg と LNG 1.8mg/kg を配合して同期間反復投与したとき、血清中濃度推移に LNG 配合の影響は認められなかった

(4.2.2.2.6)。

②LNG

i) 単回経口投与 (4.2.2.2.7)

ラット (6 例) に $^3\text{H-LNG}$ 0.05mg/kg を経口投与したとき、血漿中放射能濃度は 3 時間の $t_{1/2}$ で低下した (添付資料 4.2.2.2.7)。ラット (5 例) に $^3\text{H-LNG}$ 0.05mg/kg と E2 1.25mg/kg を併用にて単回投与したとき、血漿中放射能濃度推移及び薬物動態パラメータに E2 配合の影響は認められなかった (4.2.2.2.7)。

また、参考資料として、既承認製剤「トリキュラー錠」の承認申請時に提出された以下の試験成績が提出された。ラットに $^3\text{H-LNG}$ を 0.1mg/kg 及びサルに 0.03~1.5mg 経口投与したとき、血漿中放射能濃度は 4 時間以内に最高値に到達し、10 及び 11~55 時間の $t_{1/2}$ で低下した。サルにおいては AUC が用量依存的に増加した。非標識 LNG をラットに 1mg、イヌ及びサルに 10mg 経口投与したとき、血漿中 LNG 濃度は、それぞれ 5 時間、8 時間及び 11 時間の $t_{1/2}$ で低下した。LNG 経口投与後の生物学的利用率は、9% (ラット及びサル) 及び 22% (イヌ) となり、いずれの動物種でも大きな初回通過効果が認められた。

ii) 反復経口投与 (4.2.2.2.6)

ラットに $^3\text{H-LNG}$ 0.1mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、投与 4 時間後の血漿中放射能濃度は 7 日後に定常状態に達し、最終投与後の血漿中放射能濃度は初回投与時の 1.3 倍であった (「トリキュラー錠」の申請資料)。サルに $^3\text{H-LNG}$ 0.03mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、血液中放射能濃度は約 6 日後に定常状態に達し、放射能は最終投与後 21 日目にはほぼ完全に血液から消失した (「トリキュラー錠」の申請資料)。ラットに非標識 LNG 0.25mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復投与したとき、最終投与後の血漿中 LNG 濃度は初回投与時とほぼ同程度となり、イヌに 0.005~0.5mg/kg を 1 日 1 回 56 日間反復投与したとき、2 週間後に定常状態に達した。単回投与後の薬物動態パラメータから算出したラット及びイヌの蓄積係数は 1.04 及び 1.16 となり、蓄積傾向は認められなかった (「トリキュラー錠」の申請資料)。ラット (5 例) に LNG 1.8mg/kg 及び E2 18.2mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し、投与 1、10 及び 28 回目において投与 4 から 6 時間後の血清中 LNG 濃度を測定したとき、1 回目投与後では 1.4ng/mL、28 回目では 2.1ng/mL となり、反復投与に伴う血清中 LNG 濃度の有意な上昇は認められなかった。

(2) 分布

1) 組織内濃度

①E2 (4.2.2.3.1、4.2.2.3.2、4.2.2.3.4)

ラット (4 例) に $^{14}\text{C-E2}$ 0.5mg/kg を経口投与したとき、血液及び血漿以外の組織中放射能濃度は投与 1 時間後に最高値を示し、放射能は主に肝臓、腎臓、脂肪、胃腸管に分布し

た (4.2.2.3.1)。

ラット (4例) に ^{14}C -E2 0.5mg/kg を 1日1回 21日間反復経口投与したとき、肝臓、胃、腸及び腎臓で血漿中よりも高い放射能濃度が検出されたが、その後経時的に低下し、反復投与による放射能の組織内への蓄積及び残留は認められなかった (4.2.2.3.2)。

妊娠 15日目のラットに ^{14}C -E2 0.5mg/kg を経口投与し、オートラジオグラフィーで観察したとき、放射能は 1時間以内に全身に分布し、6時間後では、肝臓、胃、腸、膀胱、胎児に認められ、オートラジオグラフィーの結果は組織分布や胎盤通過の試験結果と良く一致していた (4.2.2.3.4)。

②LNG (「トリキュラー錠」の申請資料)

ラットに ^3H -LNG 0.1mg/kg を経口投与したとき、各組織中の放射能濃度は 0.5 時間後に最高値に達し、その後、経時的に低下した。放射能は主に肝臓、腎臓及び胃腸管に分布し、血漿中よりも高い放射能濃度を示した。ラットに ^3H -LNG 0.1mg/kg を 1日1回 21日間反復経口投与したとき、最終投与 4 時間後の組織内放射能濃度は、大部分の組織で初回投与時の約 1~2 倍に上昇した。最終投与後、放射能濃度は経時的に低下し、LNG の蓄積及び残留は認められなかった。妊娠 16日目のラットに ^3H -LNG 0.024mg/kg を経口投与し、オートラジオグラフィーで観察した結果は組織分布の試験結果と一致していた。

2) たん白結合

①E2 (4.2.2.3.1、4.2.2.3.2)

In vitro 試験系において、限外ろ過法で求めたラット血漿に対する E2 のたん白結合率は、95%以上であった (4.2.2.3.1)。また、 ^{14}C -E2 (0.5mg/kg) をラットに経口投与したときの血漿たん白との結合率は 81%以上であった (限外ろ過法) (4.2.2.3.2)。

②LNG (「トリキュラー錠」の申請資料)

In vitro 試験系において、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの血漿に対する LNG のたん白結合率は、93%以上であった。

3) 胎盤通過性

①E2 (4.2.2.3.3)

妊娠 15日目のラット (3~4例/各測定時点) に ^{14}C -E2 0.5mg/kg を経口投与したとき、胎児及び羊水中の放射能濃度は 6 時間後に最高値を示し、その濃度は母動物血漿中放射能濃度の 3.5~7 倍高いものであったが、投与 72 時間後には、6 時間後の濃度の 1/75~1/33 まで低下した。

②LNG (「トリキュラー錠」の申請資料)

妊娠 16 日目のラットに $^3\text{H-LNG}$ 0.1mg/kg を経口投与したとき、胎児及び羊水中放射能濃度は測定したいずれの時点でも母動物血漿中放射能濃度の 1/10~1/2 であった。

(3) 代謝

① E2 (4.2.2.4.1、4.2.2.4.2)

E2 の代謝経路は動物とヒトで類似しており、E2 の最も重要な代謝経路は、 17β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素によるエストロン (estron : 以下、「E1」) への変換とそれに続くスルフォトランスフェラーゼによる硫酸抱合体への経路である。その他の重要な代謝反応としては、E2 及び E1 の C-2 及び C-16 位の水酸化があり、さらに 2-水酸化-E1 を含む 2-カテコールエストロゲンは、カテコール-O-メチル転換酵素によってメチル化されメトキシ体となることが知られている。これらの代謝物は硫酸抱合体の他、グルクロン酸抱合体にも変換され体外に排泄される。

ラット肝ミクロソームによる検討では E2 の主代謝物は E1 及び 2-水酸化 E2 であり、総代謝物量の 50~60%に相当した (4.2.2.4.1)。 16α -水酸化-E2 (エストリオール : 以下、「E3」) は、総代謝物量の 6%以下であった。2-水酸化は、CYP2B1/2B2 及び CYP3A1 が一部関与することが示された。ラット (4 例) に $^{14}\text{C-E2}$ 0.5mg/kg を経口投与したとき、1 時間後の血漿中未変化体は、非抱合体及び抱合体画分のいずれにおいても、総放射能の 2%以下であった (4.2.2.4.2)。この結果は経口投与された E2 が高い初回通過効果を受け、その生物学的利用率が低かったことと一致した。その他、血漿中には主に E1、 16α -水酸化 E1、2-メトキシ E1 及びそれらの抱合体が検出された。投与 6 時間後までの胆汁中に E2 は検出されず、主な代謝物として E1 及び 2-メトキシ E1 の抱合体が検出された。投与 1 時間後の肝臓では主に E2、E1 及び E3 が検出され、小腸では E2 及び E1 に加えて 2-メトキシ E1 の抱合体が検出された。

② LNG (「トリキュラー錠」の申請資料)

LNG のヒトでの主代謝物は、A 環の還元体である 3α 、 5β -テトラヒドロレボノルゲストレル ($\Delta 4$ 位の二重結合並びに 3-ケト基の還元体) 及びその抱合体であり、動物 (ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、サル) では主として酸化的代謝及び抱合化を受ける。サルで硫酸抱合体が認められなかったことを除けば、サルとヒトの尿中代謝物は類似している。

ラット灌流肝における主代謝物は、A 環の還元体であるテトラヒドロ LNG の抱合体であった。ウサギ肝ミクロソームでは水酸基への酸化 (6α 、 16α 及び 16β 位) と A 環の還元 (3α 、 5β -及び 3β 、 5β -テトラヒドロ) が主代謝経路であり、ラット肝ミクロソームにおいても A 環の還元と水酸基への酸化反応が主代謝経路であると報告されている。In vivo 試験系において、血漿中総放射能に対する未変化体 LNG の比率は、ラット及びイヌにおいて 0.4%及び 9%であり、LNG の抱合体は 0.5%以下であった。還元された代謝物であるジヒドロ LNG 及びテトラヒドロ LNG とその抱合体がモルモット、ウサギ、イヌ及びサルで 13~32%存在し、ラットでは還元代謝物は認められなかった。尿中代謝物については、いずれの動物種にお

いても多くは抱合体として存在し、総放射能の 1~28%がテトラヒドロ LNG とその抱合体として認められた。ラット胆汁中では、ジヒドロ LNG 及びテトラヒドロ LNG の抱合体が約 10%であった。

(4) 排泄

① E2 (4.2.2.5.1~4)

ラット (4 例) に ^{14}C -E2 0.5mg/kg を経口投与したとき、48 時間以内に投与放射能の 97% が尿糞 (尿 : 11%、糞 : 86%) 中に排泄された (4.2.2.5.1)。

ラット (4 例) に ^{14}C -E2 0.5mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、最終投与後 48 時間以内に投与放射能の 99.1%が尿糞中に排泄された (4.2.2.5.3)。

胆管及び膀胱カニューレを装着したラット (5 例) に ^{14}C -E2 0.5mg/kg を経口投与したとき、投与後 48 時間以内に投与放射能の 90%が胆汁中に排泄され、E2 の良好な消化管吸収が示された (添付資料 4.2.2.5.1)。同試験で、24 時間後までに得られた胆汁を別のラットの十二指腸内に投与したとき、放射能の 80%が再吸収され、E2 及びその代謝物の腸肝循環が明らかとなった。また、摂食は放射能の胆汁排泄を遅らせたが、胆汁中への放射能排泄率、再吸収に影響を与えなかった (4.2.2.5.2)。

分娩 12 日後の授乳ラットに ^{14}C -E2 0.5mg/kg を経口投与したとき、放射能は乳汁中に移行し、乳汁中放射能濃度は授乳ラットの血液中放射能濃度とほぼ同程度であった (4.2.2.5.4)。

② LNG (「トリキュラー錠」の申請資料)

ラットに ^3H -LNG を 0.1mg/kg 及びサルに 1.5mg を経口投与したとき、ラットでは 3 日以内に投与放射能の 104%、サルでは 7 日以内に投与放射能の 99%が尿糞中に排泄された。尿及び糞中への排泄比は、ラットで 1 : 4、サルで 3 : 7 であった。 ^3H -LNG をラット (0.1mg/kg) 及びサル (0.03mg) に 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、それぞれ 1 及び 7 日以内に投与放射能の 95%以上が尿糞中に排泄された。胆管及び膀胱カニューレを装着したラットに ^3H -LNG 0.1mg/kg を経口投与したとき、48 時間以内に胆汁及び尿中に投与放射能の約 80% 及び約 10%が排泄された。また、投与後 6 時間までの胆汁を別のラットの十二指腸内に投与したとき、24 時間以内に投与放射能の 56%が胆汁中に排泄され、放射能の腸肝循環が認められた。授乳婦に ^3H -LNG 0.03mg を経口投与したとき、投与 2 時間後の乳汁中放射能は、血漿中濃度の 1/15 となり、24 時間以内に乳汁を介して乳児に移行した量は母親への投与放射能の 0.1%と推定されている。

(5) 薬物動態学的相互作用

E2 の吸収に関する単回及び反復経口投与試験で示したように、E2 の薬物動態パラメータに LNG 併用の影響は認められなかった。ラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験系において、CYP2B1/2B2 を誘導するフェノバルビタール、CYP3A ファミリーを誘導するデキサ

メタゾン及び CYP4A を誘導するクロフィブラート処置により、E2 の代謝が促進されたこと、また、ネオマイシンを投与されたラットでは、E2 の腸管からの再吸収が約 50%低下したことが報告されている (Suchar LA, *et al.*, *Endocrinology* 1996; 137: 663-676、Brewster D, *et al.*, *Biochem Pharmacol* 1977; 26: 943-946)。したがって、E2 の代謝に主に関与する CYP3A4 を誘導する薬剤又は阻害剤、大量の抗生物質の併用投与時には薬物相互作用に留意する必要がある。

LNG の吸収に関する経口投与試験で示したように、LNG の薬物動態パラメータに E2 併用の影響は認められなかった。薬物代謝酵素を誘導する抗けいれん薬 (フェノバルビタール、フェニトイン) やフェニルブタゾンの前処置は、ラットの血漿中 LNG 濃度を低下させた。抗生物質 (ネオマイシン、アンピシリン) をラットに大量経口投与すると、LNG の再吸収が低下した。

<審査の概略>

機構は、E2 又は LNG 単独投与時の組織分布が併用投与により変化しないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。E2 及び LNG は受動拡散により各組織に分布すると考えられ、特定のトランスポータを介した移行は報告されておらず、血漿中放射能の薬物動態パラメータは併用投与の影響を受けなかったことから、両剤を併用しても単独投与と同様の体内動態を示すものと推察される。また、E2 及び LNG のヒト血清中たん白結合率はいずれも約 97%と高いが、血漿たん白に結合した E2 は過量の LNG を添加しても解離することはない、併用投与時のヒト血清中の E2 及び LNG のたん白結合率は、98%及び 99%といずれも高いことから、併用投与してもたん白結合は影響を受けず、血液中の E2 及び LNG 遊離濃度が変動する可能性はないものと推察される。ラットにおける E2/LNG 配合剤の毒性所見は E2 単剤を投与したときと極めて類似しており、E2 の分布は LNG の併用によって変化しないものと推察される。以上のことから、E2 又は LNG の分布は両剤を併用しても変化しないものとする。

機構は、回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

E2 及び LNG の毒性プロファイルに関しては、これまでに多くの報告がなされている。本申請に際しては、毒性評価として情報が不十分と判断された E2 の単回投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出されたが、このうち E2 については「ジュリナ錠 0.5mg」の更年期障害等の審査において評価済であること、また、LNG については「トリキュラー錠」の審査において評価済であることから、E2/LNG 配合剤の毒性試験成績についての評価を行った。

E2/LNG 配合剤の毒性試験としては、ラット単回経口投与毒性試験、ラット 4 週間及び 6 ヶ月間経口投与毒性試験が実施され、各試験ともに、臨床試験における E2 配合率が 90.9% ~97.6% (E2/LNG の配合比 10 : 1、12 : 1、25 : 1、40 : 1) と計画されていたことから、LNG の比率が最も高い配合比 (E2/LNG の配合比 10 : 1、E2 配合率 90.9%) で投与されている。なお、4 週間経口投与毒性試験は GLP 非適合試験ではあるが、配合による毒性プロファイルの理解に資することから、参考資料としての評価を行った。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.2)

雌ラットに E2/LNG を 0、100、500 及び 2000mg/kg の用量で単回強制経口投与した試験で、100mg/kg 以上で摂餌量減少、2000 mg/kg で体重増加抑制がみられたが、死亡例はなく、概略の致死量は 2000 mg/kg (E2/LNG : 1818 /182mg/kg) を超えると判断されている。なお、比較対照としての E2 単独投与群 (1800mg/kg) においても同様に摂餌量減少及び体重増加抑制が認められている。

(2) 反復投与毒性試験

雌ラットを用いて 4 週間及び 6 ヶ月間経口投与毒性試験が実施されている。

①ラット 4 週間試験 (4.2.3.2.5 : 参考資料)

雌ラットに E2/LNG を 0、0.02、0.4 及び 20mg/kg/日の用量で 4 週間強制経口投与した試験で、0.4mg/kg 以上で ALP の上昇、総コレステロール及びリン脂質の減少、肝の散在性白色斑・小葉辺縁性脂肪変性の軽減、腔の偽妊娠様変化がみられ、20mg/kg で体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン濃度) の減少、APTT の延長、フィブリノゲン量の減少、骨髓検査でのリンパ球比減少、ALT の上昇、グルコース、総たん白及び α -1 グロブリン分画の増加、塩素及び A/G 比の減少、子宮の重量増加・水腫 (肉眼的及び組織学的)・扁平上皮化生・筋層部肥厚・内膜浮腫・内膜ポリープ、卵巣の重量減少・萎縮・黄体肥大 (肉眼的及び組織学的)・黄体数減少・閉鎖卵胞数増加・発育卵胞数減少、肝臓の重量増加・小葉中心性肝細胞肥大・散在性脂肪変性、副腎の重量増加・赤色変色・腫大、束状帯及び網状体の肥大・束状帯の脂質減少、下垂体の重量増加・腫大・前葉の好酸性物質を伴う空胞細胞過形成、胸腺の重量減少・萎縮 (肉眼的及び組織学的)、乳腺の黄色変色・過形成・乳汁分泌増加・腺房細胞の褐色色素沈着、脾臓の褐色色素沈着・髓外造血亢進、大腿骨の海綿骨骨化亢進が認められた。2 週間の休薬後ではこれらの変化は軽減する傾向がみられ、いずれも可逆的であるとされている。無毒性量は 0.02mg/kg/日 (E2/LNG : 0.0182/0.0018mg/kg/日) と判断されている。

②ラット 6 ヶ月間試験 (4.2.3.2.6)

雌ラットに E2/LNG を 0、0.0012、0.06 及び 3mg/kg/日の用量で 6 ヶ月間強制経口投与し

た試験で、0.06mg/kg 以上で APTT の延長、副腎の重量増加、下垂体の重量増加・大型化、卵巣の黄体数減少がみられ、3 mg/kg で体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値）の減少、PT の延長、骨髄検査での骨髄芽球比及び前骨髄球比の減少、アルブミン分画及び α -3 グロブリン分画の減少、 α -1 グロブリン分画の増加、A/G 比の減少、総コレステロール及び遊離脂肪酸の減少、尿量の増加、尿比重の低下、尿中ナトリウム、カリウム及び塩素の減少、肝臓の重量増加・肝細胞核大小不同、腎臓の皮髄境界部暗赤色化・尿細管褐色色素沈着・硝子円柱、副腎の大型化・束状帯過形成、下垂体前葉の暗赤色化・過形成、乳腺の過形成・乳汁分泌増加が認められた。無毒性量は 0.0012mg/kg/日（E2/LNG：0.0011/0.0001mg/kg/日）と判断されている。

これらの反復投与試験においては、比較対照として高用量群の E2 相当量のみを投与する E2 単独投与群が設けられており、E2/LNG 群と E2 単独投与群では変化の質及び程度（変化率や発現例数）ともに極めて類似する所見が認められたことから、E2/LNG 配合剤の投与による変化は E2 に起因し、LNG の配合は E2 の毒性プロファイルに影響を及ぼさないと判断されている。

<審査の概略>

機構は、非げっ歯類における投与試験が実施されていないことから、供試動物としてラットを用いたことで毒性が過小評価されている可能性について、申請者に考察を求めた。

申請者は、E2 の毒性はラットよりイヌにおいて強く発現し、また、LNG の影響もラットに比べてイヌ及びサルでより低用量から認められ、ラットは低感受性であることが示唆されるが、ラットにおいて検出される毒性は非げっ歯類における毒性と質的な差はないと考えられ、ラットに十分に高い用量の E2 及び LNG を投与していることから、毒性が過小評価されている可能性は低いと判断していると考察した。

機構は、回答を了解し、毒性の観点からは特段の問題はないと考える。なお、「ジュリナ錠 0.5 mg」の更年期障害等の審査において E2 のがん原性が懸念されたこと、骨粗鬆症治療には長期間の投与が必要となること等から、E2 単独又は E2/LNG 配合剤の長期投与においては、リスク・ベネフィットを十分考慮する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概略

(1) 分析法

国内第 I 相単回投与試験、食事の影響試験、反復投与試験並びに日本人及び白人を対象とした薬物動態試験における E2 の血漿中又は血清中濃度は、高感度 RIA 法（定量下限：2.2pg/mL）にて測定された。薬物動態に及ぼす年齢の影響試験における E2 の血清中濃度は、ガスクロマトグラフィー-マススペクトロメトリー法（定量下限：5.0pg/mL）にて測定され

た。

LNG の血漿中又は血清中濃度は、RIA 法（定量下限：100pg/mL）にて測定された。

（2）溶出挙動の同等性

製剤の開発過程において行われた処方変更は、フィルム層の着色剤の成分・分量の変更又は有効成分（E2 及び LNG）の用量変更に伴う賦形剤の分量変更である。E2 1mg 単剤の処方変更前後の製剤について、XXXXXXXXXXを試験液として 100rpm で溶出試験を 6 ベッセルで行ったところ、最終比較時点（XX分）における E2 の平均溶出率の差は XX～XX%であった。E2/LNG 配合剤（E2 1mg/LNG 40µg）については、種々の pH 及び水で溶出試験が実施され、E2 単剤及び LNG 単剤との溶出挙動の同等性が確認された。

（3）食事の影響（5.3.3.1.2、試験番号 010560）

健康な閉経後日本人女性被験者（10 例）に E2 2mg 単剤及び LNG 80µg 単剤を絶食下で経口投与し、1 週間の休薬期間後、食後 30 分に経口投与し、薬物動態に及ぼす食事（標準的な日本食）の影響が検討された。その結果、食事により E2 及び LNG の C_{max} のわずかな低下及び最高血中濃度到達時間の遅延が認められたが、 AUC_{0-48h} は食事の有無にかかわらず同様の値を示した。

以上の成績から申請者は、薬物動態に及ぼす食事の影響は小さいことが示唆されたと説明している。

<審査の概略>

機構は、ウェルナラ錠について、申請製剤と臨床開発において使用された単剤との間の溶出挙動又は生物学的同等性について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。ウェルナラ錠の臨床開発において、前期第 II 相試験では E2 単剤（処方 KB：1.0mg）及び LNG 単剤（処方 FA：40µg）を使用し、後期第 II/III 相試験では申請製剤である E2/LNG 配合剤（処方 B：E2 1.0mg/LNG40µg）を使用した。単剤と配合剤における溶出挙動の同等性は「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日 医薬審第 67 号）に示された pH における溶出試験法により検討し、その結果、溶出挙動は同等と判断した。

機構は、試験条件や判定基準において、当該ガイドラインに準じていない点があるものの、E2 単剤（処方 KB：1.0mg）及び LNG 単剤（処方 FA：40µg）と配合剤の溶出挙動の同等性に大きな相違はなく、後期第 II/III 相試験（5.3.5.1.2、300103 試験）においては、E2/LNG 配合剤を用いて有効性及び安全性の評価を行っており、両剤を併用投与した前期第 II 相試験（010568 及び 010730 試験）の成績と大きな相違は認められなかったことから、ウェルナラ錠の評価に際して大きな問題とならないと判断した。

(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の概略

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (5.3.2.2.1、5.3.2.2.2、5.3.2.2.3)

ヒト肝ミクロソームにおいて、E2 の酵素反応の V_{max} は 418nmol/mg/h、見かけのミカエリス定数 ($K_m(\text{app})$) は 349 μ M、固有クリアランス ($CL_{\text{int in vitro}}$) は 0.02mL/min/mg、ヒト肝ミクロソーム及び CYP 発現系を用いた検討より、E2 の代謝には CYP3A4 が主に関与していることが推定された。また、ヒト肝ミクロソームにおいて、E2 は CYP3A4 の指標薬物であるテストステロンの代謝に対して最も強い阻害作用を示し、CYP2C19、CYP2C9 の指標薬物である S-メフェニトイン及びトルブタミドの代謝への阻害作用は弱かった。

ヒト肝ミクロソームにおいて、LNG の酵素反応の V_{max} は 114.5nmol/mg/h、 $K_m(\text{app})$ は 43 μ M、 $CL_{\text{int in vitro}}$ は 0.044mL/min/mg、ヒト肝ミクロソーム及び CYP 発現系を用いた検討より、CYP3A4 のみが LNG を代謝した。また、ヒト肝ミクロソームにおいて LNG は CYP3A4 の指標薬物であるテストステロンの代謝を阻害し、他の指標薬物の代謝には影響しなかった。

(2) 薬物動態

薬物動態評価のため、閉経後女性を対象とした第 I 相試験 (010559、010560、010561 及び 305044) 並びに後期第 II/III 相試験 (300103) の成績が提出された。010559、010560、010561 試験の成績は「ジュリナ錠 0.5mg」の更年期障害等の承認申請時に提出されたもので、E2 の薬物動態は評価済であることから、E2 の評価に関する記述は省略した。

①国内第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1.1、5.3.3.1.2、試験番号 010559、010560)

健康な閉経後女性を対象に、E2、E2 及び LNG を単回経口投与した際の安全性並びに薬物動態について検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。E2 錠単剤 (1.0mg、2.0mg) 投与群と、E2 錠及び LNG 錠併用 (E2 1.0mg/LNG40 μ g、E2 2.0mg/LNG80 μ g) 投与群が設定され、それぞれ空腹時に投与された。各投与群の被験者数はそれぞれ 12 例計 24 例であり、うち 2 例はプラセボが投与された。(安全性については、「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概略」を参照)。

併用投与後の血漿中 LNG 濃度は約 1 時間で C_{max} に達し、二相性の消失を示した。E2 1mg/LNG 40 μ g 併用投与時の血漿中 LNG の C_{max} 、 AUC_{0-48h} 、 $t_{1/2}(\beta)$ は 1.21 ± 0.49 ng/mL、 7.7 ± 5.6 ng \cdot h/mL、 39.1 ± 19.7 h であり、E2 2mg/LNG 80 μ g 併用投与時の C_{max} 、 AUC_{0-48h} 、 $t_{1/2}(\beta)$ は 1.58 ± 0.55 ng/mL、 14.4 ± 6.4 ng \cdot h/mL、 34.6 ± 23.4 h であった (いずれも平均値 \pm 標準偏差)。LNG の尿中排泄は、そのほとんどが投与後 24 時間以内に完了し、回収率は LNG (未変化体) として投与量の 0.05%であった。(5.3.1.1.1、5.3.3.1.2)。

②国内第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1.5、5.3.3.1.6、試験番号 010561)

健康な閉経後女性を対象に、E2、E2及びLNGを反復経口投与した時の安全性及び薬物動

態について検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。E2錠単剤（1.0mg及び2.0mg）投与群とE2錠及びLNG錠併用（E2 1.0mg錠/LNG40 μ g錠又はE2 2.0mg錠/LNG80 μ g錠）投与群が設定され、同一被験者に対してそれぞれ低用量から高用量の順に、少なくとも4週間以上の休薬期間の後、1日1回一定時刻（午前9時）に28日間反復経口投与された。各投与群の被験者数はそれぞれ12例であり、このうち2例はプラセボを服用することとされた。E2群の1例が1.0mg投与の1日目のみの服用で脱落したため、2.0mg投与時に1例追加され、全25例に治験薬が投与された（安全性については、「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概略」を参照）。

E2単剤及びLNG単剤を併用投与した後のLNGの血漿中濃度は第5日目までに定常状態に達し、定常状態下のLNGの平均トラフ血中濃度はLNG 40 μ g投与で約330pg/mL、80 μ g投与で約540pg/mLであった。第28日目のLNGの平均AUC_{0-12h}はLNG 40 μ g投与で約6.8ng \cdot h/mLで、80 μ g投与で約9.5ng \cdot h/mLであった。蓄積係数は約2であり、これは単回投与試験の結果から予想された蓄積係数2.5から3に比べてやや低値であった。第28日目において、投与後48時間までに尿中に排泄されたLNG（未変化体）の回収率は投与量の0.01から0.12%であった。

血清中のSHBG濃度は、E2単剤を反復投与したとき、E2の用量に依存せず初回投与前の約2倍に増加したが、LNGを併用したとき、第28日目の平均SHBG濃度は初回投与前値から約35%低下した。第28日目の個々のE2のAUC_{0-12h}と血清中SHBG濃度の間に正の相関が認められたことから、申請者は、単剤と併用投与の間に認められたE2トラフ濃度、AUC_{0-12h}、定常状態に達するまでの時間の違い及び蓄積係数の予想値からの逸脱は、血清中SHBG濃度の違いによるものであると考察している。（5.3.3.1.5、5.3.3.1.6）。

③民族間の薬物動態を比較した臨床薬理試験（5.3.3.3.1、試験番号 305044）

健康な閉経後日本人女性32名及び白人女性32名に、E2 1mg/LNG 40 μ g配合剤を単回投与したとき、日本人及び白人におけるE2のC_{max}（平均値±標準偏差）はそれぞれ25.1±11.0及び17.7±6.9pg/mLで、日本人の方が高かった。一方、t_{max}及びt_{1/2}は、両民族で差は認められなかった。上記配合剤を1日1回28日間反復投与したとき、定常状態である第28日目のE2の平均C_{max}の比（日本人/白人）は1.473（90%信頼区間 [1.216,1.784]）、AUC_{0-24h}の比は1.667（90%信頼区間 [1.335,2.080]）であり、E2の血清中濃度は日本人の方が高かった。一方、t_{max}、t_{1/2}及び蓄積係数には両民族で差は認められなかった。日本人及び白人において血清中のE2の平均約35%及び約31%が血清SHBGに、約63%及び約66%が血清アルブミンにそれぞれ結合しており、白人と日本人でたん白結合率が異なったことから、非結合同型E2の平均値の比（日本人/白人）を計算したところ、C_{max}が1.226（90%信頼区間 [0.979,1.534]）、AUC_{0-24h}は1.388（90%信頼区間 [1.084,1.777]）であった。

一方、配合剤を単回投与したときの日本人及び白人におけるLNGのC_{max}（平均値±標準偏差）はそれぞれ1.31±0.47及び1.13±0.43ng/mL、t_{max}の中央値はいずれも1時間、平均t_{1/2}はそれぞれ約21.9及び約21.6時間であり、両民族で差は認められなかった。配合剤を1日

1回28日間反復投与したとき、定常状態である第28日目の C_{max} の平均値の比（日本人/白人）は1.050（90%信頼区間[0.915,1.205]）、 AUC_{0-24h} の比は1.104（90%信頼区間[0.939,1.297]）でありLNGの薬物動態は両民族間で類似していた。第28日目におけるたん白非結合型の LNG_{fu} の割合は日本人で0.95%、白人で1.10%であり、非結合型LNGの平均値の比（日本人/白人）を計算したところ、 C_{max} が0.901（90%信頼区間[0.795,1.022]）、 AUC_{0-24h} が0.948（90%信頼区間[0.829,1.082]）でありLNGの薬物動態は両民族間で類似していた。

④国内後期第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.2、試験番号300103）

自然閉経後又は両側卵巣摘出に伴う骨粗鬆症患者（目標症例数308例）を対象に、E2の至適用量を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、E2 0.5mg又は1.0mg（実薬群の子宮を有する被験者にはE2 0.5mg/LNG40 μ g配合剤又はE2 1.0mg/LNG40 μ g配合剤、子宮摘出歴のある被験者にはE2 0.5mg錠又は1.0mg錠）を1日1回1錠経口投与とされた。（有効性及び安全性については、「4.臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概略」を参照）。

内因性E2濃度を補正しない血清中トラフE2濃度の幾何平均値は、E2 0.5mg/LNG 40 μ g配合剤投与群で14.0pg/mL（CV:57%）、E2 0.5mg単剤投与群で22.8pg/mL（CV:44%）、E2 1mg/LNG 40 μ g配合剤投与群で33.4pg/mL（CV:61%）及びE2 1mg単剤投与群で33.5pg/mL（CV:45%）であった。血清中トラフE2、E1及びE1の硫酸抱合体濃度は、用量依存的に上昇した。E2単剤投与群の血清SHBG濃度はE2/LNG配合剤投与群の約2倍であった。E2 0.5mg/LNG 40 μ g又はE2 1mg/LNG 40 μ g配合剤投与群の血清中トラフLNG濃度は、全ての群で同様の値を示した。

被験者を65歳以上と未満で層別化し、血清中トラフE2及びLNG濃度について年齢と投与群を因子とする共分散分析を行った結果、E2、LNGの血清中濃度とも、年齢による差は認められなかった。E1及びE1の硫酸抱合体においても同様に年齢による差は認められず、E2及びLNGの血清中濃度は、年齢の影響を受けないことが示唆されたと申請者は説明している。

⑤LNGの絶対的生物学的利用率（5.3.3.1.8、参考資料）

若年成人白人女性18例を対象に、クロスオーバーによりLNG 0.03、0.09及び0.27mgを単回経口投与又はLNG 0.09mg単回静脈内投与したところ、 $AUC_{0-tlast}$ に用量比例性が認められた。0.09mgを経口投与したときの絶対的生物学的利用率（平均値±標準偏差）は82±16%であった。

⑥特殊な集団における薬物動態（2.7.2.3.6）

肝機能及び腎機能障害の患者を対象とした薬物動態試験は実施されていないが、E2及び

LNG とともに肝臓で広範囲な代謝を受ける薬剤であるため、重度の肝障害患者への投与は避けるべきであると申請者は説明している。

<審査の概略>

機構は、ウェルナラ錠と併用される可能性のある主な薬剤を挙げ、CYP3A4 以外の肝薬物代謝酵素を介した薬物相互作用を生じる可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。E2 との併用が想定される薬剤は多岐にわたる。E2 は CYP2C9 及び CYP2C19 に対し弱い阻害作用 (IC₅₀:それぞれ 135 及び 90µM) を示したが、臨床用量である E2 1mg を投与した時の定常状態における E2 の平均 C_{max} は約 0.1~0.2nM で、上記 IC₅₀ 値の 1/100000 以下にすぎない。また、LNG は CYP3A4 以外の CYP 分子種に対し阻害作用を示さなかった。したがって、ウェルナラ錠の反復投与により、CYP3A4 以外の CYP 分子種によって代謝される他の薬剤が臨床的に問題となる変化を示す可能性は低いと考えられる。さらに、E2 及び LNG の代謝は主に CYP3A4 によるもので、他の CYP 分子種の寄与は小さい。仮に、併用薬剤によってそれら CYP 分子種によるウェルナラ錠の代謝が阻害されたとしても、他の代謝酵素が補完的に働くため、ウェルナラ錠の薬物動態が臨床的に問題となる変化を示す可能性は低いと考えられる。E2 から E1 への酸化には 17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素 (17β-HSD) の 2、4、8 及び 10 型が関与し、E1 から E2 への還元には 17β-HSD 1、5 及び 7 型が関与するが、最も寄与が大きいものは、17β-HSD1 及び 2 型であると報告されている。各分子種に対して阻害作用を示す可能性のある薬剤あるいは天然物質が報告されているが、その影響はいずれも限定的と考えられ、仮にある特定の分子種が阻害されたとしても、他の分子種が補完的に働くため、併用薬剤がウェルナラ錠の治療効果に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、回答を了承した。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内において閉経後女性を対象とした第 I 相試験 (010559、010560、010561 及び 305044)、前期第 II 相試験 (010568 及び 10730)、後期第 II/III 相試験 (300103 及び 300107) の成績が提出され、以下のように申請者は説明している。有効性評価には、010568 及び 300103 試験の成績を用いた。なお、010568 試験については、持続的投与法に用いる E2/LNG 配合剤と安全性のプロファイルの類似性が保証されていない周期的投与法で LNG を併用して実施した非盲検試験であること等の理由から、安全性評価に用いなかった。

(1) 第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1.1、試験番号 010559<19■■年■■月■■月>)

健康な閉経後女性 (目標症例数: 24 例) を対象に、E2、E2 及び LNG を単回経口投与し

た時の安全性並びに薬物動態について検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。E2 単剤（1.0mg、2.0mg）投与群と E2 及び LNG 併用（E2 1.0mg/LNG40 μ g、E2 2.0mg/LNG80 μ g）投与群が設定され、それぞれ空腹時に 1 日 1 回単回経口投与された。総投与症例数は 24 例（各群 12 例、うち 2 例はプラセボを投与）であった。各投与群の同一被験者に対し、それぞれ低用量から高用量の順に安全性を確認しながら投与（各投与群の低用量で実薬を投与された被験者は、高用量でも実薬を投与）することとされ、用量間に少なくとも 1 週間以上の休薬期間が設定された。（薬物動態については、「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の概略」を参照）。

治験期間中に有害事象及び副作用は認められなかったことから、申請者は単回投与時の安全性が確認されたと説明している。

（2）第 I 相単回投与試験（5.3.3.1.3、試験番号 010560<19■■年■■月>）

健康な閉経後女性（目標症例数：10 例）を対象に、E2 及び LNG を単回経口投与した時の安全性並びに薬物動態に及ぼす食事の影響を検討することを目的として、1 用量の非盲検試験が実施された。10 例に E2 2.0mg と LNG80 μ g（各 1 錠）が朝食後 30 分に投与され、空腹時投与で実施された 010559 試験と安全性及び薬物動態が比較された（薬物動態については、「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の概略」を参照）。

治験期間中に有害事象及び副作用は認められなかったことから、申請者は安全性に及ぼす食事の影響は小さいことが示唆されたと説明している。

（3）第 I 相反復投与試験（5.3.3.1.5、試験番号 010561<19■■年■■月～■■月>）

健康な閉経後女性（目標症例数：24 例）を対象に、E2、E2 及び LNG を反復経口投与した時の安全性及び薬物動態について検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。E2 錠単剤（1.0mg 又は 2.0mg）投与群と E2 錠及び LNG 錠併用（E2 1.0mg 錠/LNG40 μ g 錠又は E2 2.0mg 錠/LNG80 μ g 錠）投与群が設定され、それぞれ 1 日 1 回一定時刻（午前 9 時）に 28 日間反復経口投与と設定された。E2 単剤投与群の 1 例が 1.0mg 投与の 1 日目のみの服用で脱落し、2.0mg 投与時に 1 例追加されたため、総投与症例数は 25 例（E2 単剤投与群 13 例、E2 及び LNG 併用投与群 12 例、それぞれうち 2 例はプラセボを投与）であった。各投与群の同一被験者に対し、それぞれ低用量から高用量の順に安全性を確認しながら投与することとされ、用量間に少なくとも 4 週間以上の休薬期間が設定された（薬物動態については、「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の概略」を参照）。

安全性について、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象のうち自覚症状は、E2 錠単剤（1.0mg）投与時に 3/9 例 4 件、E2 錠単剤（2.0mg）投与時に 5/10 例 8 件、E2 1.0mg 錠/LNG40 μ g 錠併用投与時に 4/10 例 4 件、E2 2.0mg 錠/LNG80 μ g 錠併用投与時に 4/10 例 6 件、下腹部膨満感、乳頭痛、帯下、腰痛、下肢浮腫、下肢倦怠感が認められたが、い

ずれも軽度であった。また、性器出血の消退出血が E2 単独投与群の 4 例、E2/LNG 群の 13 例、不正出血が E2/LNG 群の 3 例に認められたが、いずれも処置の必要はなく速やかに消失した。子宮内膜細胞診で異常は認められなかった。その他、理学検査、臨床検査には異常は認められなかった。

以上の成績から申請者は、28 日間反復投与時の安全性が確認されたと説明している。

(4) 第 I 相単回・反復投与試験 (5.3.3.3.1、試験番号 305044<20■■年■■月~20■■年■■月>)

閉経後の健康な日本人女性及び白人女性(目標症例数:64 例)を対象に、E2 1.0mg/LNG40μg 配合錠を単回投与及び反復投与した時の薬物動態における人種間の類似性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。(薬物動態については、「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の概略」を参照)。

用法・用量は、第 1 期では E2 1.0mg/LNG40μg 配合錠を空腹時(朝 7 時~9 時、以下同様)に単回投与、5 日間の休薬後、第 2 期では E2 1.0mg/LNG40μg 配合錠を 1 日 1 回空腹時に 28 日間投与とされた。

総投与症例数 64 例(日本人群:32 例、白人群:32 例)全例が安全性解析対象であった。有害事象は、全被験者で 52/64 例(81.3%)に 124 件発現し、日本人群 30/32 例(93.8%)及び白人群 22/32 例(68.8%)であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象(以下、「副作用」)の主なものは、表 1 のとおりであった。

表 1 主な副作用*

	全体 (N=64)	日本人群 (N=32)	白人群 (N=32)
全ての有害事象	52(81.3%)	30(93.8%)	22(68.8%)
膣出血	17(26.6%)	17(53.1%)	0(0.0%)
乳房腫脹	13(20.3%)	13(40.6%)	0(0.0%)
頭痛	11(17.2%)	0(0.0%)	11(34.4%)
性器分泌物	10(15.6%)	10(31.3%)	0(0.0%)
乳頭痛	9(14.1%)	9(28.1%)	0(0.0%)
不正子宮出血	5(7.8%)	0(0.0%)	5(15.6%)
体重増加	4(6.3%)	0(0.0%)	4(12.5%)

*いずれかの群で発現率が 10%以上であった副作用

以上の成績より申請者は、E2 1.0mg/LNG40μg 配合錠の良好な忍容性が認められたと説明している。

(5) 前期第 II 相試験 (5.3.5.1.1、試験番号 010568<19■■年■■月~19■■年■■月>)

女性の退行期骨粗鬆症患者及び卵巣機能欠落に伴う骨量減少例(目標症例数 100 例)を対象に、E2 の有効性、安全性及び至適用量を探索的に検討することを目的として、プラセ

ボ対照無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。主な選択基準は、女性の退行期骨粗鬆症患者については、年齢 65 歳未満で退行期骨粗鬆症の診断基準（厚生省長寿科学研究骨粗鬆症班、1993 年）においてスコアが 4 点（ほぼ確実）以上とされ、卵巣機能欠落に伴う骨量減少例については、DXA（Dual energy X-ray absorptiometry）法による腰椎（L₂₋₄）の骨密度が Peak Bone Mass より 20%以上減少し、自然閉経後あるいは卵巣摘出後 10 年未満とされた。

用法・用量は、E2 0.5mg、1.0mg、2.0mg 又はプラセボを 1 日 1 回 1 錠（毎朝一定の時刻）、28 日を 1 周期として 6 周期（24 週間）連続投与と設定された。実薬群の子宮を有する患者に対しては、子宮内膜の肥厚を回避することを目的に、各周期の 17 日目から 28 日目までの 12 日間 LNG40µg 錠が併用され、子宮摘出例では E2 の単独投与とされた。基礎治療薬として、全例に乳酸カルシウム 0.8g（1 日 1 回夕食後）が投与された。

総投与症例数 100 例（プラセボ群 22 例、E2 0.5mg 群 25 例、1.0mg 群 27 例、2.0mg 群 26 例）全例が安全性解析対象であり、選択基準逸脱、除外基準抵触、DXA 法測定実施の不遵守、投与前 E2 の高値及び中止・脱落例を除く 60 例（プラセボ群 15 例、E2 0.5mg 群 16 例、1.0mg 群 12 例、2.0mg 群 17 例）が骨密度評価対象であった。

有効性の主要評価項目である、DXA 法による最終週（投与 24 週時又は中止時）における腰椎（L₂₋₄）骨密度増加率¹（%）は表 2 のとおりであった。

表 2 最終週における腰椎骨密度増加率

投与群	N	腰椎骨密度増加率 (%)	p 値 ^{a)}	最大対比法 ^{b)} (用量反応関係)
プラセボ群	15	0.892±3.523	—	P<L<M=H ^{c)} p=0.076
E2 0.5mg 群	16	1.091±5.760	p=0.499	
E2 1.0mg 群	12	3.767±3.605	p=0.124	
E2 2.0mg 群	17	2.810±4.522	p=0.246	

平均値±標準偏差

^{a)} Dunnett の多重比較によるプラセボ群と各投与群との比較（副解析）

^{b)} 用量反応関係について、4 パターンの対比係数（(-3,-1,1,3)、(-5,-1,3,3)、(-3,1,1,1)、(-3,-3,1,5)）を設定した最大対比法（主解析）

^{c)} P：プラセボ群、L：E2 0.5mg 群、M：E2 1.0mg 群、H：E2 2.0mg 群

安全性について、死亡及び重篤な有害事象の発現は認められなかった。有害事象は、プラセボ群 4/22 例（18.2%）、E2 0.5mg 群 12/25 例（48.0%）、1.0mg 群 5/27 例（18.5%）及び 2.0mg 群 9/26 例（34.6%）、副作用はプラセボ群 1/22 例（4.5%）、E2 0.5mg 群 9/25 例（36.0%）、1.0mg 群 4/27 例（14.8%）及び 2.0mg 群 9/26 例（34.6%）に発現した。主な副作用（いずれかの群で発現率が 5%以上であった副作用）は、悪心（プラセボ群 0/22 例（0.0%）、E2 0.5mg 群 1/25 例（4.0%）、1.0mg 群 2/27 例（7.4%）及び 2.0mg 群 1/26 例（3.8%））及び乳房不快感（プラセボ群 0/22 例（0.0%）、E2 0.5mg 群 1/25 例（4.0%）、1.0mg 群 0/27 例（0.0%）及び 2.0mg 群 3/26 例（11.5%））であった。

¹ { (投与後の骨密度 - 投与前の骨密度) × 100 } / 投与前の骨密度

子宮内膜細胞診では、最終週に 0.5mg 群の 1 例で Class III が認められ、再検査により Class I と判定された。その他の症例において異常所見は認められなかった。子宮内膜組織診では、投与終了後に異型を伴わない子宮内膜増殖症が 1 例に認められた。

以上の成績より申請者は、E2 と LNG の併用投与は退行期骨粗鬆症患者及び骨量減少例に対し有効かつ安全であり、また、E2 の至適用量は概ね 1mg と推定されたと説明している。

(6) 後期第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2、試験番号 300103<20■■年■■月~20■■年■■月>)

自然閉経後又は両側卵巣摘出に伴う骨粗鬆症患者 (目標症例数 308 例) を対象に、E2 の至適用量を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。主な選択基準は、自然閉経後又は両側卵巣摘出後 1 年以上経過している患者で、WHO ガイドライン (1998 年) の骨粗鬆症診断基準で腰椎 (L₂₋₄) 骨密度が若年成人平均値の -2.5SD 以下とされた。

用法・用量は、E2 0.5mg 又は 1.0mg (実薬群の子宮を有する被験者には E2 0.5mg/LNG40μg 配合剤又は E2 1.0mg/LNG40μg 配合剤、子宮摘出歴のある被験者には E2 0.5mg 錠又は 1.0mg 錠) 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与と設定された。投与期間は 104 週間と設定されたが、プラセボ群ではプラセボを 52 週間投与後、子宮を有する患者には E2 1.0mg/LNG40μg 配合剤、子宮摘出歴のある患者には E2 1.0mg を 1 日 1 回 52 週間投与と設定された (以下、「プラセボ (E2/LNG) 群」、「プラセボ (E2) 群」)。基礎治療として、カルシチュウ®D₃ (カルシウム 500mg/日及びビタミン D₃ 200IU/日) が 1 日 1 回投与された。

総投与症例数 309 例 (プラセボ群 79 例、E2 0.5mg 群 73 例、1.0mg 群 157 例) 全例が安全性解析対象であり、10 例 (未閉経の疑い 1 例、甲状腺機能亢進症 5 例、コントロール不良の糖尿病 3 例、遺伝性球状赤血球症 1 例) を除外した 299 例 (プラセボ群 77 例、E2 0.5mg 群 71 例、1.0mg 群 151 例) が有効性の FAS (Full Analysis Set) 解析対象であった (薬物動態については、「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の概略」を参照)。

有効性の主要評価項目は、FAS における DXA 法による投与 52 週後の腰椎 (L₂₋₄) 骨密度変化率² (%) とされ、投与 52 週後及び 104 週後の腰椎骨密度変化率は表 3 の通りであった。

表 3 投与 52 週後及び 104 週後の腰椎 (L₂₋₄) 骨密度変化率

投与群	投与 52 週後			投与 104 週後		
	N	骨密度変化率 (%)	p 値 ⁴⁾	N	骨密度変化率 (%)	p 値 ⁵⁾
プラセボ群 ¹⁾	69	0.11±4.52	—	61	6.84±4.45	—
E2 0.5mg 群 ²⁾	62	6.57±3.94	p<0.001	60	7.96±4.98	p=0.010
E2 1.0mg 群 ³⁾	129	7.95±4.82	p<0.001	115	10.15±5.97	

平均値±標準偏差

¹⁾ 52 週までプラセボ、53 週目以降は E2 1.0mg (子宮摘出患者) 又は E2 1.0mg/LNG40μg (子宮を有する患者) を投与

²⁾ 子宮を有する患者は E2 0.5mg/LNG 40μg 投与 ³⁾ 子宮を有する患者は E2 1.0mg/LNG40μg 投与

² {(投与後の骨密度 - 投与前の骨密度) × 100} / 投与前の骨密度

- 4) LNG 配合の有無を層とする平均値の並べ替え検定。多重性は下降手順の方法 (①プラセボ群と 1.0 mg 群との比較、②プラセボ群と 0.5 mg 群との比較) により調整。
 5) LNG 配合の有無を層とする平均値の並べ替え検定による 0.5 mg 群と 1.0 mg 群の比較。

子宮を有する患者に対して、E2/LNG 配合剤の投与が行われたが、子宮内膜癌又は子宮内膜過形成 (表 4 参照) は認められなかった。

表 4 子宮内膜過形成の発現率

週	プラセボ→ E2 1.0mg/LNG40μg*		E2 0.5mg/LNG40μg		E2 1.0mg/LNG40μg	
	n/N	% (95%CI)	n/N	% (95%CI)	n/N	% (95%CI)
52 週まで	0/37 例	0.0% (0.0-9.5)	0/39 例	0.0% (0.0-9.0)	0/80 例	0.0% (0.0-4.5)
104 週まで	0/38 例	0.0% (0.0-9.3)	0/39 例	0.0% (0.0-9.0)	0/76 例	0.0% (0.0-4.7)

子宮を有する患者のみ。

*52 週までプラセボ、53 週目以降は E2 1.0mg/LNG40μg を投与

経陰超音波による子宮内膜厚の推移、及び無出血率 (点状出血も出血も発現しなかった被験者の割合) の推移は表 5 及び表 6 の通りであった。

表 5 経陰超音波による子宮内膜厚の推移

	プラセボ→E2 1.0mg/LNG40μg*		E2 0.5mg/LNG40μg		E2 1.0mg/LNG40μg	
	N	子宮内膜厚 (mm)	N	子宮内膜厚 (mm)	N	子宮内膜厚 (mm)
投与前	59	1.83±0.87	57	1.87±0.82	116	1.87±1.12
投与 52 週後	54	1.75±0.83	51	3.03±2.99	98	2.75±1.68
投与 104 週後	47	2.43±1.00	49	2.48±1.06	88	3.04±2.35

平均値±標準偏差

*52 週までプラセボ、53 週目以降は E2 1.0mg (子宮摘出患者) 又は E2 1.0mg/LNG40μg (子宮を有する患者) を投与

表 6 無出血率の推移

投与周期 ¹⁾	プラセボ→E2 1.0mg/LNG40μg ²⁾		E2 0.5mg/LNG40μg		E2 1.0mg/LNG40μg	
	無出血例	無出血率	無出血例	無出血率	無出血例	無出血率
第 1 周期	55/58 例	94.8%	38/55 例	69.1%	65/112 例	58.0%
第 3 周期	50/55 例	90.9%	31/53 例	58.5%	44/108 例	40.7%
第 7 周期	52/54 例	96.3%	44/52 例	84.6%	61/103 例	59.2%
第 13 周期	50/54 例	92.6%	42/50 例	84.0%	67/96 例	69.8%
第 20 周期	34/47 例	72.3%	46/49 例	93.9%	67/89 例	75.3%
第 26 周期	33/45 例	73.3%	45/48 例	93.8%	67/85 例	78.8%

子宮を有する患者のみ。

¹⁾ 1 周期は 28 日間

²⁾ 52 週までプラセボ、53 週目以降は E2 1.0mg/LNG40μg を投与

新規骨折は、52 週後及び 104 週後それぞれにおいて、プラセボ群 1/69 例 (1.4%) 及び 4/61 例 (6.6%、うち 1 例は 52 週後に骨折が認められた症例)、E2 0.5mg 群 0/62 例 (0.0%) 及び 1/60 例 (1.7%)、E2 1.0mg 群 0/127 例 (0.0%) 及び 1/115 例 (0.9%) であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現率は表 7 の通りであった。

表7 有害事象及び副作用の発現率

		プラセボ群 ¹⁾	E2用量0.5mg群 ²⁾	E2用量1.0mg群 ³⁾
有害事象	投与52週後まで	63/79例(79.7%)	55/73例(75.3%)	131/157例(83.4%)
	投与104週後まで	70/79例(88.6%)	63/73例(86.3%)	143/157例(91.1%)
副作用	投与52週後まで	29/79例(36.7%)	35/73例(47.9%)	100/157例(63.7%)
	投与104週後まで	50/79例(63.3%)	40/73例(54.8%)	113/157例(72.0%)

¹⁾ 52週までプラセボ、53週目以降はE2 1.0mg(子宮摘出患者)又はE2 1.0mg/LNG40µg(子宮を有する患者)を投与

²⁾ E2 0.5mg群及びE2 0.5mg/LNG40µg群を統合

³⁾ E2 1.0mg群及びE2 1.0mg/LNG40µg群を統合

なお、投与52週までの有害事象発現の内訳は、プラセボ(E2)群16/20例(80.0%)、プラセボ(E2/LNG)群79.7%(47/59例)、E2 0.5mg群81.3%(13/16例)、E2 0.5mg/LNG40µg群42/57例(73.7%)、E2 1.0mg群29/40例(72.5%)及びE2 1.0mg/LNG40µg群102/117例(87.2%)であった。同様に、投与52週までの副作用発現の内訳は、プラセボ(E2)群6/20例(30.0%)、プラセボ(E2/LNG)群23/59例(39.0%)、E2 0.5mg群8/16例(50.0%)、E2 0.5mg/LNG40µg群27/57例(47.4%)、E2 1.0mg群22/40例(55.0%)及びE2 1.0mg/LNG40µg群78/117例(66.7%)であった。

主な副作用(いずれかの投与群で発現率が5%以上であった副作用)は、表8のとおりであった。

表8 主な副作用*

	プラセボ→E2 1.0mg群	E2 0.5mg群	E2 1.0mg群
全ての副作用	50/79例(63.3%)	40/73例(54.8%)	113/157例(72.0%)
乳房不快感	21/79例(26.6%)	9/73例(12.3%)	39/157例(24.8%)
乳房痛	10/79例(12.7%)	5/73例(6.8%)	23/157例(14.6%)
性器分泌物	8/79例(10.1%)	9/73例(12.3%)	20/157例(12.7%)
乳頭痛	7/79例(8.9%)	2/73例(2.7%)	14/157例(8.9%)
性器出血	5/79例(6.3%)	1/73例(1.4%)	13/157例(8.3%)
子宮出血	2/79例(2.5%)	0/73例(0.0%)	9/157例(5.7%)
子宮頸管ポリープ	0/79例(0.0%)	4/73例(5.5%)	3/157例(1.9%)

* いずれかの投与群で発現率が5%以上であった副作用

死亡例は認められず、重篤な有害事象が19/309例(6.1%)に22件認められた。重篤な副作用は、E2 1.0mg/LNG40µg群の1例(閉塞性動脈硬化症)、E2 1.0mg群の2例(胃癌、胆嚢炎各1例)及びプラセボ群の1例(肝機能異常)に認められた。有害事象により治験が中止された症例は39/309例(12.6%)であり、そのうち治験薬の投与中止に至ったのはプラセボ→E2 1.0mg群8/79例(うち2例はプラセボ投与中に、6例はE2投与中に中止)、E2 0.5mg群7/73例、E2 1.0mg群24/157例であり、性器出血及び不正出血による中止が多かった。

以上の成績より申請者は、E2の1.0mgは0.5mgに比べて投与2年後の骨密度増加効果が高く、また、1.0mgの安全性及び忍容性が確認されたことから、日本人骨粗鬆症患者に対するE2の至適用量は1.0mgであると説明している。

(7) 前期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.4、試験番号 010730<19■■年■■月~19■■年■■月>)

自然閉経後の更年期障害及び両側卵巣摘出による卵巣欠落症状を有する患者（目標症例数 261 例）を対象に、E2 及び LNG を投与した際の有効性、安全性及び LNG の子宮内膜に対する至適用量を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。主な選択基準は、子宮を有する患者で、少なくとも Hot flush、発汗、膕萎縮症状のうち 1 つ以上を有する患者、更年期障害の場合は最終月経後 1 年以上経過している者又は最終月経後 6 ヶ月以上経過し血漿中 E2 濃度 \leq 20pg/mL かつ血漿中 FSH 濃度 \geq 30mIU/mL 以上の患者、両側卵巣摘出例の場合は卵巣摘出後 3 ヶ月以上の患者とされた。

用法・用量は、LNG 10 μ g、20 μ g 又は 40 μ g 錠を E2 1.0mg 錠とともに 1 日 1 回投与とされ、投与期間は 28 日間を 1 周期として連続 6 周期（24 週間）とされた。

総投与症例数 254 例（10 μ g 群 83 例、20 μ g 群 83 例、40 μ g 群 88 例）全例が安全性解析対象であった。このうち、148 例（10 μ g 群 49 例、20 μ g 群 48 例、40 μ g 群 51 例）が組織診に関する PPS（Per Protocol Set）解析対象であり、241 例（10 μ g 群 78 例、20 μ g 群 82 例、40 μ g 群 81 例）が出血に関する PPS 解析対象であった。最終観察日に子宮内膜組織診を行い、増殖期、分泌期、月経期、萎縮、過形成、その他（癌化等）に分類することとされた。

有効性の主要評価項目は、最終観察日（投与 24 週時又は中止時）の子宮内膜組織診所見より算出された無効率（「増殖期」及び「過形成」の被験者を「無効」とし、無効例を各薬剤群の採用例（組織診に関する PPS 解析対象例）で割った割合と定義）とされた。なお、事後解析として萎縮率（萎縮内膜と評価された被験者を各薬剤群の採用例で割った割合と定義）についても検討された。子宮内膜組織診における無効率及び萎縮率は表 9 のとおりであった。子宮内膜過形成及び子宮内膜癌は認められなかった。

表 9 子宮内膜組織診の結果

投与群	無効率 (%)	95%信頼区間	Steel 検定*	萎縮率 (%)	95%信頼区間	Steel 検定*
LNG 10 μ g 群	46.9 (23/49 例)	[32.5,61.7]	L vs M p=0.277 L vs H p=0.197 ³⁾	34.7 (17/49 例)	[21.7,49.6]	L vs M p=0.158 L vs H p=0.040
LNG 20 μ g 群	37.5 (18/48 例)	[24.0,52.6]		47.9 (23/48 例)	[33.3,62.8]	
LNG 40 μ g 群	35.3 (18/51 例)	[22.4,49.9]		54.9 (28/51 例)	[40.3,68.9]	

* L : LNG 10 μ g 群、M : LNG 20 μ g 群、H : LNG 40 μ g 群

出血に関する PPS 解析対象症例 241 例において、各周期の性器出血発現率、性器出血発現パターンが点状出血及び破綻出血に区別して集計された。投与第 6 周期における点状出血発現率は LNG 10 μ g 群 34.4% (22/64 例)、LNG 20 μ g 群 37.3% (22/59 例)、LNG 40 μ g 群 24.6% (14/57 例)、破綻出血発現率は LNG 10 μ g 群 17.2% (11/64 例)、LNG 20 μ g 群 27.1% (16/59 例)、LNG 40 μ g 群 10.5% (6/57 例)、性器出血発現率は LNG 10 μ g 群 46.9% (30/64 例)、LNG 20 μ g 群 55.9% (33/59 例)、LNG 40 μ g 群 33.3% (19/57 例) であった。経膕超音波検査における子宮内膜厚の推移は、表 10 のとおりであった。

表 10 経膈超音波検査における子宮内膜厚の推移

	LNG 10 μ g 群		LNG 20 μ g 群		LNG 40 μ g 群	
	N	子宮内膜厚 (mm)	N	子宮内膜厚 (mm)	N	子宮内膜厚 (mm)
投与前	46	2.0 \pm 0.8	47	2.3 \pm 1.0	47	2.1 \pm 1.1
投与 24 週後	43	3.3 \pm 2.2	45	3.2 \pm 1.5	48	2.6 \pm 1.7
最終観察日	45	3.3 \pm 2.2	45	3.2 \pm 1.5	49	2.6 \pm 1.7

平均値 \pm 標準偏差

安全性について、LNG 10 μ g 群、20 μ g 群及び 40 μ g 群それぞれにおいて、有害事象は 51/83 例 (61.4%)、46/83 例 (55.4%) 及び 48/88 例 (54.5%)、副作用は 34/83 例 (41.0%)、33/83 例 (39.8%) 及び 34/88 例 (38.6%) に発現した。主な副作用 (いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった副作用) は、LNG 10 μ g 群、20 μ g 群及び 40 μ g 群それぞれにおいて、乳房不快感 9/83 例 (10.8%)、12/83 例 (14.5%) 及び 15/88 例 (17.0%)、性器分泌物 10/83 例 (12.0%)、7/83 例 (8.4%) 及び 4/88 例 (4.5%)、腹部膨満 7/83 例 (8.4%)、3/83 例 (3.6%) 及び 4/88 例 (4.5%)、下腹部痛 5/83 例 (6.0%)、4/83 例 (4.8%) 及び 3/88 例 (3.4%) であった。死亡例が LNG 10 μ g 群の 1 例に認められ (自殺企図)、治験薬との因果関係は不明とされた。死亡以外の重篤な有害事象として、LNG 20 μ g 群の 1 例に十二指腸潰瘍が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

(8) 後期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.3、試験番号 300107<20 年 月~20 年 月>)

自然閉経後の更年期障害及び両側卵巣摘出による卵巣欠落症状を有する患者 (目標症例数 195 例) を対象に、Hot flush 回数の減少に対する E2 の至適用量を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。主な選択基準は、更年期障害及び卵巣欠落症状と診断された患者のうち、投与開始前 7 日間で Hot flush を 1 日平均 3 回以上有し、症状の程度が中等度以上の患者で、次の①~④のいずれかを満たす患者 (①最終月経後 1 年以上経過、②最終月経後 6 ヶ月以上 1 年未満、仮登録時 (来院 1) に測定した血清中 E2 濃度が 20pg/mL (RIA 法) 以下かつ FSH 濃度が 30mIU/mL (RIA 法) 以上、③両側卵巣摘出後 1 ヶ月以上経過、④閉経前の子宮摘出により最終月経日不明の場合は仮登録時の血清中 E2 濃度が 20pg/mL (RIA 法) 以下かつ FSH 濃度が 30mIU/mL (RIA 法) 以上) とされた。

用法・用量は、E2 0.5mg、1.0mg 錠又はプラセボを 1 日 1 回 1 錠投与とされ、投与期間は 8 週間 (28 日間を 1 周期として 2 周期) と設定された。

総投与症例数 211 例 (0.5mg 群 72 例、1.0mg 群 71 例、プラセボ群 68 例) 全例が安全性解析対象であった。

安全性について、有害事象は、E2 0.5mg 群 34/72 例 (47.2%)、E2 1.0mg 群 40/71 例 (56.3%)、プラセボ群 34/68 例 (50.0%) に認められた。有害事象による投与中止例及び死亡例はなかった。重篤な有害事象は、子宮内膜腺癌 1 件 (E2 0.5mg 群) と胸椎黄色靭帯骨化症 1 件 (E2 1.0mg 群) が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、E2 0.5mg 群 18/72 例 (25.0%)、E2 1.0mg 群 26/71 例 (36.6%)、プラセボ群 15/68 例 (22.1%) に認められた。主な副作用 (いずれかの群で発現率が 5%以上であった副作用) は、プラセボ群、E2 0.5mg 群及び E2 1.0mg 群のそれぞれにおいて、性器分泌物 3/68 例 (4.4%)、12/72 例 (16.7%) 及び 12/71 例 (16.9%)、乳房うっ滞 4/68 例 (5.9%)、3/72 例 (4.2%) 及び 6/71 例 (8.5%)、腹部膨満 2/68 例 (2.9%)、5/72 例 (6.9%) 及び 2/71 例 (2.8%)、下腹部痛 0/68 例 (0.0%)、2/72 例 (2.8%) 及び 4/71 例 (5.6%)、子宮出血 2/68 例 (2.9%)、2/72 例 (2.8%) 及び 4/71 例 (5.6%) であった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、骨粗鬆症治療における HRT と、ウェルナラ錠 (以下、「E2/LNG 配合剤」) 及び ジュリナ錠 (以下、「E2 錠」) の臨床的位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。閉経後女性に対する HRT の臨床的位置付けは近年変わりつつある。HRT は、エストロゲンの急激な減少に伴う更年期の諸症状及び泌尿生殖器症状に対する改善効果から 1960 年代頃より欧米で普及し、中高年女性の QOL の維持及び骨折予防に有用として汎用されてきた。また、脂質代謝を改善する効果が報告されていたことから冠動脈心疾患等の慢性疾患の予防が期待され、例えば米国心臓病学会は閉経後女性に対する HRT の使用を推奨していた。しかし、WHI 試験等の海外で実施された HRT に関する大規模臨床試験の結果が公表された後は、冠動脈心疾患や認知症等の慢性疾患の予防を目的として HRT を長期間施行するリスクはベネフィットを上回ると考えられるようになった。その後国内外の関連学会が声明を発表したが、WHI 試験成績が HRT の使用による乳癌のリスクの増加と静脈血栓塞栓症のリスク増加を示すことについては見解が一致している一方、冠動脈心疾患、脳卒中の一次リスク増加を示すものか否かについてはいずれも明確な結論を下していない。いずれの見解においても、WHI 試験は比較的高齢の女性を対象としており、閉経後間もない女性にそのまま外挿できるものではなく、慢性疾患を合併するリスクが必ずしも閉経後女性に対する HRT の有用性を上回るものとは言えないとしている。また、日本更年期医学会は、WHI 試験の臨床試験の対象患者が肥満、高血圧、過去又は現在を含めた喫煙習慣等のリスク因子を有する患者が多く、背景が異なる日本人女性に当該試験の結果が当てはまるか否かについては疑問としている。臨床試験成績を、研究対象として計画していなかったような集団に一般化することは適切ではなく、WHI 試験で HRT 施行に伴い増加することが報告された疾患は、一般的に加齢とともに発症リスクが増加することから、年齢が低いほどエストロゲン製剤の投与中のこれら疾患のリスクは低いと考えられる。海外臨床試験のメタアナリシスの結果から、結合型エストロゲン (CEE) や E2 を用いた HRT により閉経後女性の骨密度が増加すること、椎体骨折及び非椎体骨折が予防されることが報告されている (Cranney A. *et al.*, *Endocr Rev* 2002;23:570-578、Torgerson DJ. *et al.*, *JAMA* 2001;285:2891-2897、Dören M. *et al.*, *Hum Reprod* 2003;18:1737-1746)。WHI 試験においても CEE が椎体骨折及び大

腿骨骨折を予防することが示されている。また、HRTによる骨折予防効果はビスフォスフォネート製剤やSERMと同等とされている（Cranney A. *et al.*, *Endocr Rev* 2002;23(4):570-578）。したがって、HRTは骨折リスクが高い閉経後早期の骨粗鬆症患者に対して良好なリスク・ベネフィットバランスが期待される。E2/LNG配合剤及びE2錠は、日本人の閉経後骨粗鬆症に対する有効性が示された経口エストロゲン製剤であり、椎体、非椎体及び大腿骨骨折の予防を期待できる骨粗鬆症治療薬である。国内臨床試験結果から両製剤と市販のエストロゲン製剤の有効性及び安全性に大きな差はないことが予想され、貼付剤の皮膚刺激性、入浴等の生活習慣から貼付剤の使用を好まない患者の新たな選択肢となる治療薬である。また、ウエルナラ錠については、プロゲステンを配合することにより、エストロゲンの長期単独投与に起因する子宮内膜過形成の発現のリスクを抑制することが臨床試験において示されており、子宮を有する患者においてはプロゲステンの飲み忘れがなく利便性に優れた製剤と考えると述べている。

機構は、経皮吸収製剤であるE2貼付剤*が閉経後骨粗鬆症の効能・効果で既に市販されていることから、E2/LNG配合剤及びE2錠との使い分けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。E2貼付剤*と両製剤の有効性について国内で実施したそれぞれの検証試験成績を基に比較した。投与52週後の骨密度変化率は、E2貼付剤* 5.93%に対してE2/LNG配合剤及びE2錠7.95%（300103試験におけるE2 1.0mg群及びE2 1.0mg/LNG 40µg群）であったことから、ともに骨折予防を期待できる骨密度の改善が認められている。さらに、E2/LNG配合剤及びE2錠について2年間投与時の骨密度の推移を検討しており、投与2年後まで骨密度は増加することが示された。両試験で測定した骨代謝パラメータは異なるが、E2貼付剤*は実薬対照群（アルファカルシドール群）に対し、E2/LNG配合剤及びE2錠はプラセボ群に対し有意に改善し、エストロゲン欠乏により亢進した骨代謝回転を閉経前の基準値内に回復させることが確認された。安全性に関して、E2貼付剤*、E2/LNG配合剤及びE2錠の国内臨床試験においては、副作用発現率はE2貼付剤*、E2/LNG配合剤及びE2錠で同程度であり、発現した副作用の種類については、E2貼付剤*で局所性の皮膚症状が認められているが、E2貼付剤*、E2/LNG配合剤及びE2錠いずれにおいても主な副作用は性器分泌物、乳房不快感、乳頭痛、乳房痛、性器出血等であり、発現状況は類似していたことから、副作用プロファイルは同様であった。なお、E2貼付剤*は貼付剤であるため、皮膚局所症状が報告されている。E2/LNG配合剤、E2錠及びE2貼付剤*の有効成分は共にE2であり骨に対する作用機序は同じであること、前述の比較検討結果から両剤の有効性及び安全性に大きな違いはないことが予想されることから、有効性及び安全性の面から想定される対象患者層に違いはないと考える。しかしながら、E2/LNG配合剤及びE2錠は貼付剤の皮膚刺激性により貼付剤の使用に適さない患者や、高温多湿な日本の気候、入浴等の日常の生活習慣から貼付剤の使用を好まない患者に使用されると考える。さらに、エストロゲンとプロゲステンを含有する

E2/LNG 配合剤は、エストロゲンの長期単独投与に起因する子宮内膜過形成の発現を抑制することが国内臨床試験で証明され、また、プロゲステンの飲み忘れがなく服薬コンプライアンスの維持及び利便性に優れることから子宮を有する患者には有用と考える。一方、E2貼付剤* は2日毎に貼りかえるという投与法の簡便性から使用されると考える。

機構は、以下のように考える。申請者が説明するとおり、WHI 試験の対象者は比較的高齢であり、一般的に HRT を受ける対象者や日本人患者と背景が異なる可能性があることは否定できない。しかし、閉経後骨粗鬆症患者には、閉経前後に HRT を受ける更年期障害及び卵巣欠落症状患者と比較して年齢が高い患者もおり、WHI 試験に組み入れられた患者と同様に比較的高齢で合併症を有するような閉経後骨粗鬆症患者に E2/LNG 配合剤や E2 錠が投与される可能性も考えられる。また、日本においては HRT の前向きな大規模試験等の成績は得られておらず、リスクとベネフィットのバランスを判断することができるような情報が十分とは言えない状況であることから、海外で得られた情報を慎重に評価していく必要があると考える。一方、E2 を始めとするエストロゲンは、卵巣機能消失に伴う女性の骨粗鬆症（閉経後骨粗鬆症）において有効性を示すエビデンスが数多く示され、慎重な患者選択を行う限りその有用性は期待できるものと考え。E2/LNG 配合剤及び E2 錠と既存のエストロゲン製剤を比較した臨床試験成績は得られていないものの、国内で閉経後骨粗鬆症の効能・効果を有しているエストロゲン製剤は E2 貼付剤のみであり、E2 貼付剤で皮膚症状を呈する患者等にとって経口剤は有用な製剤と考えられ、また、子宮を有する患者において子宮内膜増殖抑制を目的にプロゲステンである LNG が配合された E2/LNG 配合剤についても有用性があるものと考え。

（2）用法・用量について

①用法

子宮を有する患者に対して現在実施されている HRT の投与方法には、エストロゲン製剤及びプロゲステン製剤を連続して投与する方法（持続的投与方法）、エストロゲン製剤を連続的に投与し、1 ヶ月又は 4 週のうち 12 日間程度のみプロゲステン製剤を併用する方法（周期的投与方法）、エストロゲン製剤及びプロゲステン製剤を 3 週間投与し 1 週間休薬する方法（間欠的投与方法）、及び周期的投与方法と間欠投与方法を組み合わせた投与方法（エストロゲン製剤を 3 週間投与しそのうち 12 日程度プロゲステン製剤を併用したのち 1 週間休薬する）が存在する。前期第 II 相試験として、持続的投与方法（010730 試験）と周期的投与方法（010731 試験）でそれぞれ試験が実施されたが、後期第 II/III 相試験（300103 試験）では持続的投与方法が選択され、申請された用法は持続的投与方法である。機構は、以上のことを踏まえた上で、用法として持続的投与方法を選択した根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。周期的投与方法（間歇的投与方法を含む）の利点は、プロゲステン投与後ほとんどの場合にはほぼ規則的に月経様の消退出血がみられ、閉経後間もない女性では出血の管理がしやすいことであり、欠点は、既に閉経を過ぎ月経のない女性

は規則的な消退出血を希望しない場合が多いこと、投与方法が煩雑で服薬間違いを起こす可能性があることである。一方、持続的投与方法の利点は、服薬を継続するにつれて出血の頻度が低下するとともに無出血となる割合が増加すること、及び投与方法が簡素で服薬間違いを起こす可能性が低いことであり、欠点は、投与開始後最初の数ヶ月に高率に破綻出血がみられること、及び閉経後間もない女性は無出血になることを好まない場合があることである。臨床現場においては、これらの特徴を踏まえ、主として出血パターンの違いに対する患者本人の希望や、閉経からの期間、予想される投与期間等を勘案して投与方法が選択されると考えられる。

臨床試験において検討された持続的及び周期的投与方法いずれにおいても、LNG による子宮内膜増殖抑制効果は確認されたが、閉経後骨粗鬆症を対象として長期にわたる HRT を施行する場合、周期的出血を誘導する周期的投与方法よりも、無出血を誘導する持続的投与方法の方が望ましいと考えられること、投与方法が簡素で服薬コンプライアンスが高いと考えられることから、300103 試験では持続的投与方法を選択した。間欠的投与方法については、プロゲスチン製剤服薬中断後に消退出血が起こる点、及びエストロゲン製剤のみを服薬する期間とプロゲスチン製剤を併用する期間が存在する点において周期的投与方法の特徴と基本的に同様であるとされており、休薬期間に更年期症状が再発する場合があることから開発を行わなかった。

機構は、以下のように考える。HRT におけるプロゲスチンの併用方法については、投与方法毎のメリット及びデメリットが存在し、患者背景等を考慮して使い分けがなされている実態を踏まえると、周期的投与方法を選択することは有用である可能性はあると考える。しかしながら、申請者の説明のとおり、骨粗鬆症患者では投与期間が長期間となるため、無出血の点から持続的投与方法のメリットが大きいと考える。また、E2 錠と LNG 錠を用いた周期的投与方法のデータは 010731 試験の 16 週間のデータに限られているのに対し、持続的投与方法については 104 週間のデータが得られていることから、用法として持続的投与方法を選択することに特段の問題はないと考える。

②E2 の用量

機構は、閉経後骨粗鬆症に対する E2 の用量を 1.0mg/日と設定した根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。前期第Ⅱ相試験 (010568 試験) において、プラセボ、E2 0.5mg、1.0mg 及び 2.0mg を設定したところ、投与 24 週間後の腰椎骨密度変化率 (平均値±標準偏差) はそれぞれ 1.30±3.59%、1.09±5.76%、3.77±3.61%及び 3.70±3.91%であり、E2 1.0mg 群及び E2 2.0mg 群と比較して E2 0.5mg 群の骨密度変化率は低く、腰椎骨密度は E2 の用量に依存して増加する傾向が認められた。E2 2.0mg 群では乳房緊満感等のエストロゲン作用による副作用が多い傾向が認められたことから、閉経後骨粗鬆症患者における E2 の至適用量は概ね 1.0mg/日と推定された。後期第Ⅱ/Ⅲ相試験である 300103 試験において、プ

ラセボ、E2 0.5mg 及び 1.0mg を設定したところ、主要評価項目である投与 52 週後の腰椎骨密度変化率は、プラセボ群 0.11±4.52%に対し E2 0.5mg 群で 6.57±3.94%、E2 1.0mg 群で 7.95±4.82%であり、E2 1.0mg 群とプラセボ群、E2 0.5mg 群とプラセボ群の間でそれぞれ有意差が認められた（いずれも $p < 0.001$ 、LNG 配合の有無を層とする平均値の並べ替え検定、多重性は下降手順の方法により調整）。腰椎骨密度は 28 週までに最大の増加を示し、増加効果はその後も継続し、投与 104 週後では、E2 0.5mg 群で 7.96%、E2 1.0mg 群で 10.15%の増加が認められている（プラセボ群では 53 週以降は E2 1.0mg/日を投与）。投与期間（104 週間）の腰椎骨密度経時的推移に用量間で有意な差は認められなかった（ $p = 0.058$ 、投与群、LNG 配合の有無、来院、投与群と来院の交互作用及び LNG 配合の有無と来院の交互作用を固定効果とした反復測定分散分析）ものの、E2 1.0mg 群の平均骨密度変化率はいずれの測定時点でも E2 0.5mg 群を上回り、104 週後の腰椎骨密度変化率は E2 0.5mg 群と比較して E2 1.0mg 群で有意に高いことを確認した（ $p = 0.010$ 、LNG 配合の有無を層とする平均値の並べ替え検定）。また、WHO ガイドラインで規定された骨粗鬆症患者の骨密度の診断基準（若年成人平均値の $-2.5SD$ ）以上に回復した患者の割合を投与時期毎にみると（表 11）、E2 1.0mg は 0.5mg と比較してより速やかに治療効果を発揮する可能性が示唆された。また、腰椎骨密度の変化率に LNG 配合の有無の影響は認められず、プロゲスチンで一般的に報告されているとおりであった（Thijssen JH.. Maturitas 2003;46:Suppl1:S77-87）。骨代謝マーカーは、いずれの E2 用量群とも閉経前女性の基準値内へ回復し、E2 1.0mg 群でも過剰な骨代謝抑制は認められなかった。以上、有効性の観点から、推奨される E2 用量は 1.0mg と判断した。

表 11 腰椎骨密度が骨粗鬆症診断基準*以上に回復した患者の割合

	プラセボ→E2 1.0mg 群	E2 0.5mg 群	E2 1.0mg 群
投与前	0.0% (0/77 例)	0.0% (0/71 例)	0.0% (0/142 例)
投与 28 週後	14.7% (10/68 例)	34.8% (23/66 例)	43.7% (59/135 例)
投与 52 週後	10.1% (7/69 例)	43.5% (27/62 例)	49.6% (64/129 例)
投与 80 週後	21.3% (13/61 例)	46.8% (29/62 例)	53.4% (63/118 例)
投与 104 週後	31.1% (19/61 例)	50.0% (30/60 例)	60.0% (69/115 例)

*若年成人平均値の $-2.5SD$

安全性については、E2 1.0mg 群の副作用発現率は E2 用量 0.5mg 群、プラセボ群よりやや高い傾向を示したが、重症度はほとんど軽度あるいは中等度であり、主な副作用は、乳房緊満感、乳房痛、乳頭痛、帯下、性器出血等の生殖器及び乳房障害等のエストロゲンの投与に伴って発現することが知られている事象であった。また、子宮を有する患者における性器出血の発現状況は一般的な HRT での報告とほぼ同程度であると考えられる範囲であり、E2 1.0mg/LNG40 μ g 配合剤投与による性器出血の頻度及び程度は臨床的に許容できるものと考えられた。以上のことから、E2 の至適用量は 1.0mg と判断した。

機構は、以下のように考える。HRT におけるエストロゲンは必要最小の用量で最短期間の投与が望ましいとされているが、E2 0.5mg 及び 1.0mg いずれもプラセボと比較して有意な骨密度増加が認められていること、E2 0.5mg と 1.0mg とでは 1.0mg の方が骨密度の増加が大きく、また、腰椎骨密度が骨粗鬆症診断基準以上に回復した症例の割合も 1.0mg の方が高かったこと、投与 104 週までの有害事象の発現状況は E2 0.5mg と 1.0mg とで同様であったことから、E2 の推奨用量を 1.0mg とすることに特段の問題はないと考える。なお、E2 の推奨用量を 1.0mg とすることの妥当性については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

③LNG の用量

機構は、子宮を有する閉経後骨粗鬆症患者に E2 と LNG を併用する場合の LNG の用量を 40 μ g と設定した根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外臨床試験で、約 40 μ g の LNG を併用することによりエストロゲン刺激による子宮内膜の増殖が抑制されることが示されていたため (King RJ. & Whitehead MI, Fertil Steril:1986;46:1062-1066)、第 I 相試験では E2 1.0mg に対して LNG40 μ g、E2 2.0mg に対して LNG80 μ g を併用して単回及び反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討した (010559、010560 及び 010561 試験)。続いて、前期第 II 相試験 (010568 試験) で LNG40 μ g を周期的に投与 (各周期の 17 日目から 28 日目までの 12 日間投与) したところ子宮内膜保護に有効であることが示唆された。一般的に周期的投与方法による酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) の併用量は持続的投与方法の場合の倍量といわれることから、持続的投与方法による LNG の至適用量は 20 μ g と推測した。

更年期障害及び卵巣欠落症状患者を対象とした前期第 II 相試験 (010730 試験) において、E2 1.0mg の 1 日 1 回投与に対し、1 日用量 10、20 又は 40 μ g の LNG を持続的投与方法にて E2 と併用し、主として子宮内膜増殖抑制効果を指標に LNG の至適用量を検討した。16 週以上の投与が行われ、いずれの用量群においても子宮内膜過形成は認められなかった。子宮内膜組織診の判定から算出された無効率は、用量の増加に伴い減少し 40 μ g 群でもっとも低く、過形成はいずれの用量でも認められなかった。子宮内膜萎縮率は用量依存的に増加し、40 μ g 群では 10 μ g 群と比較して有意に高い萎縮率を示した ($p=0.040$ 、Steel 検定)。有害事象及び有害事象の発現率は用量群間で同様であり、第 6 周期の性器出血発現率は、10 μ g 群で 46.9% (30/64 例)、20 μ g 群で 55.9% (33/59 例)、40 μ g 群で 33.3% (19/57 例)、最もコンプライアンスに影響する破綻出血発現率は、10 μ g 群で 17.2% (11/64 例)、20 μ g 群で 27.1% (16/59 例)、40 μ g 群で 10.5% (6/57 例) であった。以上より、LNG 40 μ g と E2 1.0mg の併用に安全性上の問題は特に認められず、子宮内膜増殖及び性器出血を最も抑制する用量と考えた。この結果に基づいて、300103 試験では子宮を有する患者に対して 0.5mg 及び 1.0mg の E2 に 40 μ g の LNG を配合した錠剤を使用することとし、子宮内膜に対する LNG の有効性を検討したところ、E2 1.0mg/LNG 40 μ g 配合剤を投与した被験者で子宮内膜組織診が実施された被験者

において、1年後（118例）及び2年後（76例）いずれも子宮内膜過形成は認められなかった。既存のHRT製剤で一般に観察される子宮内膜過形成発現率は1～2%といわれており（Committee for proprietary medicinal products (CPMP), Points to consider on hormone replacement therapy,(1997))、投与1年後に認められた子宮内膜過形成発現率はその範囲内であり、E2とLNGの用量比が適切であると考えられた。無出血率は他のHRTに関する報告と同程度であり、ほとんどが点状出血から軽度出血で忍容可能なものと考えられた。また、臨床検査値に問題となる変動は認められず、脂質代謝パラメータにも変動が認められたが、LNG配合による動脈硬化リスクの全体的な上昇はないと考えられる範囲であった。以上の結果を踏まえ、持続的投与法でE2 1.0mgに配合するLNGの用量として40µgが適切であると判断した。

機構は、以下のように考える。300103試験においてLNG 40µg/日の子宮内膜増殖抑制効果は既存のHRTと同程度に示されており、有害事象の発現状況及び性器出血の発現頻度も既存のHRTと比較して許容可能と考えられることから、LNGの配合意義は示されたと考える。また、E2 1.0mgと持続的投与により併用するLNGの用量を40µg/日とすることに特段の問題はないと考える。しかしながら300103試験において、わずかではあるが子宮内膜厚が増加していること、既存のHRTの報告においてもプロゲステロンの併用は子宮内膜増殖症等の発症をある程度抑制することは可能であるものの、完全に予防できるものではないこと、性器出血をきたす他の疾患との鑑別が必要な場合があること等から、投与中に定期的に子宮内膜細胞診や超音波検査による子宮内膜の観察を行う必要があると考える。

④投与期間

機構は、WHI試験等によって、HRTの長期施行に伴いリスクが増加する可能性が示唆されており、投与期間は必要最短期間に限定する必要があると考えること、国内臨床試験においては104週間までの成績しか得られていないことから、投与期間に関する申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。CEEを用いたHRTによる骨密度増加率は最初の1年間が最も高く、その後は次第に低くなるものの5年目以降は投与を継続する限り骨量の維持効果があるとされている（JAMA 1996;276:1389-1396、Hart DM. *et al.*, Osteoporosis Int. 1998;8:326-332）。また、HRTでの骨量維持効果は23年間持続するとの報告（Ahlborg HG. *et al.*, BJOG 2004;111:335-339）もあることから、HRTの骨粗鬆症に対する有効性は治療を継続する限り持続するものと考えられる。2年を超えて投与したときのE2/LNG配合剤及びE2錠の安全性データはないことから、類薬の海外臨床研究成績を参考に考察した。類薬の海外臨床試験において、閉経後女性での5年以上のホルモン剤使用により乳癌発症リスクの増加が認められ、投与5年まではプラセボ群又は非使用群と比較して統計学的に有意な増加はみられなかった。WHI試験のCEE単独投与を行った臨床試験では、乳癌発症リスクの

増加は認められなかったと報告されている。E2/LNG 配合剤及び E2 錠の 2 年間の国内臨床試験及び類薬の臨床試験成績に基づき評価したリスクとベネフィットから、E2/LNG 配合剤及び E2 錠を閉経後早期の骨粗鬆症患者に投与する場合、リスクを上回る骨密度 (BMD) 増加効果と骨折予防効果のベネフィットが期待され、特に 5 年までの投与では E2/LNG 配合剤及び E2 錠の有用性が最大限に得られると考える。このことから、一般的に投与期間は 3~5 年間、又は臨床的に意義のある BMD 増加効果が得られることを確認しながら継続することが推奨される。ただし、薬剤の投与期間は原則として、治療目的に合わせて個々の患者ごとに決められるべきものであり、QOL、患者のリスク因子及び処方理由を評価し、治療法の選択は定期的に再検討されることが望ましいと考える。なお、投与を中止した後、BMD が再び減少する可能性がある。E2/LNG 配合剤又は E2 単剤の投与により増加した骨量を保持するために、個々の患者の状態に応じて適宜、他の治療薬 (ビスフォスフォネート製剤、SERM 等) の使用を考慮することが推奨される。

機構は、以下のように考える。E2/LNG 配合剤及び E2 錠の投与対象患者には加齢に伴い合併症を有する患者が少なくないことが想定され、血栓塞栓症等の HRT に伴うリスクが高まる可能性があることに留意する必要があることを踏まえると、申請者も述べているとおり、閉経後比較的早期の患者においては、E2/LNG 配合剤及び E2 錠のベネフィットは期待できる可能性はあると考えるが、104 週間以上の E2/LNG 配合剤及び E2 錠の臨床データは得られておらず、5 年までの投与で E2/LNG 配合剤及び E2 錠の有用性が最大限に得られるとする申請者の説明は根拠に基づくものとは言えず慎重さを欠くものとする。現時点で得られている情報からは、投与期間を制限する必要は必ずしもないと考えるが、HRT の長期施行に伴いリスクが増加する可能性が示唆されていることから漫然と長期間にわたって投与されるべきではなく、投与期間は有効性や患者の合併症等の背景も踏まえて慎重に判断されるべきものであり、有効性が得られている患者であっても定期的に投与継続の必要性について判断されるべきであるとする。また、HRT に係る新たな情報が得られた場合には、臨床現場に速やかに情報提供する必要があると考える。

(3) 有効性及び効能・効果について

機構は、エストロゲン製剤に関する BMD と骨折の関係について、臨床試験成績、公表文献等から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。エストロゲン製剤に関する BMD と骨折の関係について、1 年間以上 HRT を施行し、対照群 (プラセボ又はカルシウム+ビタミン D 製剤) が設定された 57 の無作為化比較試験をレビューした Wells らの報告 (Wells G. *et al.*, *Endocr Rev* 2002;23(4):529-539) によると、骨折を評価した 7 試験のメタアナリシスより、椎体骨折のリスクは 34%低減 (95%信頼区間 [0.41,1.07])、非椎体骨折では 13%低減 (95%信頼区間 [0.71,1.08]) すること、治療後の椎体、前腕、大腿骨の BMD は有意に増加し、BMD 増加

率とエストロゲン用量の用量反応効果が明らかにされている。エストロゲンの影響下で形成された骨量は、生理的な正常骨と同様の健康骨であり、様々な対象集団における多くの研究で調査された BMD と骨折の相関関係に関する結論は、エストロゲン治療を受けた女性に適用すると認識されている。骨粗鬆症治療薬に係る臨床評価ガイドラインにおいて、疫学調査によってエストロゲン投与により椎体及び非椎体の骨折リスクが低減すること及び骨量の改善が骨折の改善に結びつくことが証明されているとして、他の製剤のように BMD と骨折を直接評価することを目的とした大規模な無作為化対照試験はこれまで実施されなかったと考えられる。近年報告された米国 NIH による WHI 試験のプラセボ対照無作為化比較試験より、骨粗鬆症患者を対象とした試験ではなかったものの、閉経後女性に対する平均 5.6 年間のエストロゲンとプロゲステロンの併用投与（CEE/MPA 配合剤）は、大腿骨骨折を 33%及び椎体骨折を 35%低減し、同試験内で BMD が測定された部分集団（1024 例）での投与 1 年後に 3.3%、3 年後に 4.5%、6 年後に 7.5%増加し、プラセボ群と比して有意な増加であったと報告されている。また、WHI 試験の平均 6.8 年間のエストロゲンの単独投与（CEE 単剤）の試験からも、大腿骨骨折を 39%及び椎体骨折を 38%低減したと報告されている。以上のエビデンスより、エストロゲン製剤の投与により BMD が増加し、骨折予防効果が得られることが証明されている。

機構は、以下のように考える。閉経後骨粗鬆症治療薬として承認されているエストロゲン製剤（E2 貼付剤）と直接比較による臨床試験成績はないものの、後期第 II/III 相試験（300103 試験）においてプラセボに対する有意な BMD 増加効果が示されており、また、エストロゲン製剤によって BMD を増加させることで骨折リスクが低減することが多くの臨床データから示されていること等から、閉経後骨粗鬆症に対する E2 の有効性は示されていると考える。したがって、機構は、E2/LNG 配合剤及び E2 錠の効能・効果を、それらの有効性が示された 300103 試験の対象患者に基づいて「閉経後骨粗鬆症」とすることは妥当であると判断した。また、300103 試験において LNG 40 μ g/日の子宮内膜増殖抑制効果は既存の HRT と同程度に示されていることから、LNG の配合意義も示されていると判断した。

（4）安全性について

① 発現頻度の高い副作用

申請者は、以下のように説明している。300103 試験において、いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった副作用は、乳房不快感、乳房痛、性器分泌物、性器出血及び乳頭痛であり、いずれも E2 投与に関連して起こることが知られている生殖器関連の事象であった。それらのうち乳房不快感及び乳房痛は、LNG 併用により発現率が上昇した可能性がある。エストロゲン及びプロゲステロン投与により影響を受けることが知られている脂質代謝については、各試験において各種パラメータの推移が検討されたが、臨床上意義がある又は問題となるような変動はみられなかった。

② 長期投与時の安全性

申請資料においては、010730 試験、300107 試験及び 300103 試験の 3 試験を併合した集計に基づいて投与期間と安全性の考察がなされているが（投与開始後 8 週間の発現率は 3 試験を統合して集計、24 週間の発現率は 010730 及び 300103 試験を統合して集計、それ以降は 300103 試験の結果）、全ての有害事象、及び発現頻度が高かった生殖系及び乳房障害に分類される主な有害事象の初発時期は、子宮頸管ポリープを除き投与 8 週までの発現頻度が最も高い傾向が認められている。他の器官分類の有害事象についても、同様の傾向であることが示されている。300103 試験において、投与 1 年以降（52 週以降）に新たに発現した副作用は、E2/LNG 配合剤で 12 件（眼瞼炎、B 型肝炎、C 型肝炎、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、結節性変形性関節炎、乳腺線維腺腫、感覚減退、パーキンソン病、うつ病、乳房過形成、息詰まり感、咽頭不快感各 1 件）、E2 単剤で 6 件（肝嚢胞、血中ブドウ糖増加、凝固時間延長、胃癌、卵巣新生物、子宮内膜増殖症各 1 件）とされている。

③ 重篤な有害事象

申請者は、以下のように説明している。安全性評価資料（7 試験）において、死亡以外の重篤な有害事象が 22 例に 27 件発現したとされ、このうち副作用と判定されたのは、300103 試験での閉塞性動脈硬化症（E2 1.0mg/LNG40 μ g 投与群）、胆嚢炎（E2 1.0mg 投与群）、肝機能異常（プラセボ（E2/LNG）群）であった。300103 試験の E2 1.0mg 投与群の胃癌の 1 例は、責任医師により「関連ないらしい」、治験依頼者より「関連なし」と判定されている。また、010730 試験の E2 1.0mg/LNG10 μ g 投与群の死亡例（1 例：自殺）については、神経症の病態が背景にあったことが否定できず、また、うつ状態の回復期には自殺企図があらわれることが知られており、併用薬（抗うつ薬）による影響も考えられた。一般的に、エストロゲン製剤はうつ状態に対して改善効果を有し、プロゲスチン製剤はうつ状態を引き起こす又は悪化させる可能性があるといわれている。これらのことより、自殺企図と本治験薬との因果関係を完全に否定するのは困難であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は不明とされた。さらに、065 試験（海外第Ⅲ相試験）の E2 1.0mg/LNG40 μ g 投与群の死亡例（1 例：自殺）については、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

機構は、以下のように考える。E2/LNG 配合剤及び E2 錠の安全性プロファイルは既存の HRT と同様であり、適切な患者選択及び管理のもとに使用される限り認容可能なものであると考える。HRT と乳癌、子宮内膜癌等の関係については、HRT の投与期間が長くなるほどリスクが上昇することが知られていること、300103 試験では乳癌及び子宮体癌、血栓塞栓症は認められてはいないが、臨床試験で得られた情報は限られていること等から、E2/LNG 配合剤及び E2 錠についても既承認のエストロゲン製剤と同様の注意喚起を行う必要があると考える。したがって、既承認エストロゲン製剤と同様、血栓塞栓症、乳癌等の罹患リスクを既に有する患者に対する投与については、申請者は添付文書（案）において既承認エ

ストロゲン製剤と同様の禁忌又は慎重投与を設定しており、適切に対応されているものとする。また、前述の長期投与によるリスクに鑑みて、漫然と長期間に亘る投与を避け、定期的に患者ごとのリスク・ベネフィットを慎重に評価して投与継続又は他の治療薬への切り替え等を判断する必要があると考える。

(5) 製造販売後調査について

申請者は、以下のように説明している。未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況の把握、及び、安全性・有効性等に影響を与えられ得る要因を検討することを目的として、調査予定症例数をウェルナラ錠 400 例、ジュリナ錠 0.5mg100 例とした使用成績調査を計画している。有効性に関しては、調査実施施設における骨密度の測定結果を収集する。また、安全性については、HRT 及び ERT で懸念されている臨床症状及び乳房、血液凝固系、肝機能、脂質代謝等に発現する副作用について情報を収集する。これらについて漏れなく情報収集を行うために、調査票の記入欄の冒頭に注意欄を設け、乳癌等のエストロゲン依存性腫瘍、冠動脈疾患、脳卒中、静脈血栓塞栓症、痴呆、認知障害、胆嚢疾患等のリスクに関する記載を行う。なお、300103 試験において 104 週間の安全性を確認していることから、長期に観察する必要性は低いと考えるが、骨密度の測定が E2/LNG 配合剤及び E2 錠投与後 6 ヶ月～1 年後に実施されると想定されるため、有効性評価の観点から観察期間を 1 年と設定した。

機構は、現在提示されている製造販売後調査について、調査項目に関しては特段大きな問題はないと考えるが、詳細について申請者に検討を求めているところである。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施された。その結果、5.3.5.1.2（前期第Ⅱ相試験）において副次評価項目の評価条件の一部が治験実施計画書に記載されていない等の逸脱が認められたが、機構は、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して GCP 実地調査が実施された。5.3.5.1.2（後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験）及び 5.3.5.1.3（後期第Ⅱ相試験）において一部の症例に対する治験計画書からの逸脱、一部の症例に対する治験薬の管理の不備等の GCP 省令からの逸脱が認められた。ただし、試験の成績に大きな影響を与えるものではなく、その結果、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、閉経後骨粗鬆症に対する有効性及び安全性は示されていると判断する。しかしながら、HRTにおけるエストロゲンは必要最小の用量で最短期間の投与が望ましいとされていること、閉経後骨粗鬆症においては投与が比較的長期間に亘ると考えられ、また、エストロゲンの長期投与によって血栓塞栓症、乳癌等の発現リスクが上昇するとされていること等を踏まえ、E2/LNG 配合剤及び E2 錠を漫然と投与することなく、定期的にリスク及びベネフィットを勘案しながら投与継続の判断を行うべきであると考え。また、製造販売後に安全性に係る情報を収集するとともに、現時点で得られているエストロゲン製剤に係る情報、及び今後得られる情報を適切に臨床現場に提供することが重要と考える。

以上を踏まえ、専門協議での検討において特に問題ないと判断できる場合には、E2/LNG 配合剤及び E2 錠を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 20 年 8 月 19 日

1. 申請品目

[販 売 名]	ウェルナラ錠 (現、ウェールナラ配合錠)
[一 般 名]	エストラジオール/レボノルゲストレル
[申 請 者]	日本シエーリング株式会社 (現：バイエル薬品株式会社)
[申請年月日]	平成18年4月14日
[販 売 名]	ジュリナ錠0.5mg
[一 般 名]	エストラジオール
[申 請 者]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成20年7月7日

2. 審査内容

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

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

(1) E2 の用量について

機構は、HRT におけるエストロゲンは必要最小の用量を投与することが望ましいとされているが、国内後期第Ⅱ/Ⅲ相試験 (300103 試験) において、主要評価項目である「投与 52 週後の腰椎 (L₂₋₄) 骨密度変化率」が、E2 0.5mg 群及び E2 1.0mg 群いずれもプラセボ群と比較して有意に増加していること、E2 0.5mg 群と比較して E2 1.0mg 群の方が骨密度の増加が大きく、骨粗鬆症の診断基準 (WHO ガイドラインによる。若年成人平均値の-2.5SD) 以上に回復した患者の割合も E2 1.0mg 群の方が高かったこと、E2 0.5mg 群と E2 1.0mg 群の安全性プロファイルは大きく異なるものではなくいずれも忍容可能であったことから、E2 の推奨用量を 1.0mg とすることに特段の問題はないと判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) LNG の配合意義及び用量について

機構は、300103 試験において LNG 40µg/日の子宮内膜増殖抑制効果は既存の HRT と同程度に示されており、有害事象の発現状況及び性器出血の発現頻度も既存の HRT と比較して許容可能と考えられることから、LNG の配合意義は示されており、E2 1.0mg と併用する LNG の用量を 40µg/日とすることに特段の問題はないと判断した。しかしながら、300103 試験に

において、わずかではあるが子宮内膜厚が増加していること、既存の HRT の報告においてもプロゲステンの併用は子宮内膜増殖症等の発症を完全に予防できるものではないとされていること、性器出血をきたす他の疾患との鑑別が必要な場合があること等から、投与中に定期的に子宮内膜細胞診や超音波検査による子宮内膜の観察を行う必要があると考える。以上の機構の判断は、専門委員によって支持された。

以上のことを踏まえ、機構は、臨床現場に対して、子宮を有する患者にウェルナラ錠を投与する場合は子宮内膜の観察を十分行う旨の注意喚起を行うよう申請者に指示した。

(3) 投与期間について

機構は、国内の臨床試験では投与期間が2年間を超えるデータは得られていないものの、現時点では投与期間を制限する必要があると判断できる情報は得られていないと考える。しかしながら、WHI 試験等によって、HRT の長期施行に伴いリスクが増加する可能性が示唆されており、HRT はリスクとベネフィットのバランスを慎重に検討した上で必要最短期間施行すべきであるとする見解が国内外の関連学会等から提言されていることを踏まえ、投与期間は有効性、安全性や患者の合併症等の背景も踏まえて慎重に判断されるべきものであり、有効性が得られている患者であっても定期的に投与継続の必要性について判断されるべきであるとする。

専門委員より、漫然と投与されることがないように、臨床試験で忍容性が確認されている2年間までの投与に制限すべきではないかとの意見、骨密度の回復が認められた時点で早期に他の骨粗鬆症治療薬に切り替えるべきとの意見等が述べられた。一方、早発閉経等、本剤が2年間以上投与される患者も存在するとの意見も述べられた。さらに、既承認製剤として E2 貼付剤では投与期間が制限されずに使用されていることも踏まえると、現時点では本申請製剤についても投与期間を制限するよりもむしろ、漫然と投与されることがないように臨床現場に注意喚起した上で、製造販売後に長期投与時の安全性や、漫然と投与されることなく適切に使用されていることについて十分に確認し、投与が中止された症例についてはその中止理由等も含めて情報収集することが重要であり、また、得られた情報を速やかに臨床現場に提供する必要があるとの意見が述べられた。

専門協議の議論を踏まえ、機構は、以下のように判断した。これまでに得られている HRT に関するエビデンスを踏まえると、漫然と長期間にわたって HRT を施行すべきではないと考えるが、300103 試験では投与 104 週間においても骨密度の増加が認められていることから、個々の患者において定期的にリスクとベネフィットを勘案した継続投与の可否の判断が適切に行われ、有用性が期待できる患者にのみ投与されるのであれば、現時点では投与期間を制限する必要はないと考える。しかしながら、今後、HRT に関する様々な情報が集積されることにより、本申請製剤の使い方も変わり得る可能性があることから、製造販売後調査において、使用実態下における長期投与時の安全性や漫然と投与されることなく適正使用されていることについて十分に確認するとともに、投与期間と有効性及び安全性の

関連について、特に投与継続の可否の判断がどのように行われたか情報収集し、当該情報をもとに投与期間の適切性を検討することが申請者の責務であると考え、製造販売後調査を適切に実施するよう申請者を指導した（「(4) 製造販売後調査について」を参照）。

また、本剤を含む HRT と他の骨粗鬆症治療薬の有効性及び安全性を比較した情報や、治療薬を切り替えた際の情報が十分得られていない現状においては、各々の治療薬のプロファイルと患者背景を勘案した上で治療薬が選択されるべきであることから、機構は、本剤を含む HRT で留意すべき有害事象に関して医師及び患者に適切に情報提供できるような資料を作成すること、及び、今後 HRT や骨粗鬆症治療薬に関する新たな知見が得られた場合は適切に臨床現場に情報提供するよう申請者を指導した。

(4) 製造販売後調査について

申請者は、未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況の把握及び安全性・有効性等に影響を与えられとされる要因を検討することを目的として、調査予定症例数をウェルナラ錠 400 例、ジュリナ錠 0.5mg 100 例とし、有効性評価の観点から観察期間を 1 年と設定した使用成績調査を計画している。

専門協議においては、HRT に伴い罹患リスクが上昇することが知られている疾患に関する情報収集を確実に行うことができるような調査とすべきであるとの意見に加えて、可能な限り多くの症例における情報を収集すべきであるとの意見、閉経後骨粗鬆症においては比較的長期間の治療が想定されるが、HRT に伴うリスクは長期使用とともに上昇するとされていることから、1 年間の観察期間では不十分であるとの意見が述べられた。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、使用実態下での長期投与時の安全性及び有効性に関する情報収集に重点を置いた調査とすること、観察期間を少なくとも 2 年以上とすること、必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期使用しない旨が遵守されていることを確認できるよう、投与の中止又は継続を主治医が判断した理由とその際の患者の状態に関する情報を収集すること、これらの情報が適切に収集できるような調査計画とすることを再検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ウェルナラ錠及びジュリナ錠の製造販売後調査は、長期投与時の安全性及び有効性に関する情報収集に重点を置いた調査とする。また、主治医が投与の中止又は継続を判断した場合は、その理由とともに判断時直近の患者の状態（症状、骨密度のデータ等）に関する情報も収集できるようにする。観察期間については、機構の指摘に従い 2 年間以上に変更する。乳癌、子宮内膜癌、血栓性疾患等については、調査票の記入欄の冒頭にこれらに関する注意欄の枠を設け、HRT で懸念されているリスクを疑う事象が確認された場合には漏れなく記入されるよう調査を促し、これらのリスクに関する情報収集が適切になされるようにする。さらに、細胞診や超音波検査等による子宮内膜に関する検査が行われた場合には、情報収集が可能なように調査票に項目を設定する。なお、継続投与されている症例については、観察期間内においてできる限り情報収集する予

定であることから、調査予定症例数については、実施可能性を考慮して少なくともウェルナラ錠については400例、ジュリナ錠については100例程度と考えている。

機構は、未知の副作用の発生状況の把握に重点を置いた調査から、長期投与時の安全性及び有効性に関する情報収集に重点を置いた調査に変更されたこと、漫然と長期使用しない旨が遵守されていることを確認できるような調査に変更されたこと、観察期間が1年間から2年間以上に変更されたことなどから、製造販売後調査計画に大きな問題はないと判断し、回答を了承した。

(5) 販売名について

医療事故防止の観点から、販売名を「ウェルナラ錠」から「ウェールナラ配合錠」へと改めることとされた。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で、本申請品目を承認して差し支えないと判断する。

ウェールナラ配合錠については、新医療用配合剤であることから、再審査期間は6年とすることが適当であり、生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、原体及び製剤は、毒薬又は劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

ジュリナ錠 0.5mg については、新効能医薬品であることから、再審査期間は残余期間とすることが適当であると判断する。

[販売名]	ウェールナラ配合錠
[効能・効果]	閉経後骨粗鬆症
[用法・用量]	通常、成人に対し1日1錠を経口投与する。
[販売名]	ジュリナ錠0.5mg
[効能・効果]	更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状 血管運動神経症状（Hot Flush及び発汗）、膣萎縮症状 <u>閉経後骨粗鬆症</u>
	（下線部追加）
[用法・用量]	更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状 通常、成人に対しエストラジオールとして1日1回0.5mgを経口投与する。 なお、増量する場合は、エストラジオールとして1日1回1.0mgを経口投与することができる。 <u>閉経後骨粗鬆症</u>

通常、成人に対しエストラジオールとして1日1回1.0mgを経口投与
する。

(下線部追加)