

審議結果報告書

令和3年9月7日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] エフメノカプセル100mg
[一般名] プロゲステロン
[申請者名] 富士製薬工業株式会社
[申請年月日] 令和2年12月25日

[審議結果]

令和3年8月30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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は6年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和3年8月6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] エフメノカプセル 100 mg
[一般名] プロゲステロン
[申請者] 富士製薬工業株式会社
[申請年月日] 令和2年12月25日
[剤形・含量] 1カプセル中にプロゲステロン 100 mg を含有するカプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の更年期障害及び卵巣欠落症状に対する卵胞ホルモン剤投与時の子宮内膜増殖症の発症抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

更年期障害及び卵巣欠落症状に対する卵胞ホルモン剤投与時の子宮内膜増殖症の発症抑制

[用法及び用量]

卵胞ホルモン剤との併用において、以下のいずれかを選択する。

- ・ 卵胞ホルモン剤の投与開始日からプロゲステロンとして 100 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。
- ・ 卵胞ホルモン剤の投与開始日を 1 日目として、卵胞ホルモン剤の投与 15 日目から 28 日目までプロゲステロンとして 200 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。これを 1 周期とし、以後この周期を繰り返す。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和3年6月30日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] エフメノカプセル 100 mg
[一般名] プロゲステロン
[申請者] 富士製薬工業株式会社
[申請年月日] 令和2年12月25日
[剤形・含量] 1カプセル中にプロゲステロン 100 mg を含有するカプセル剤

[申請時の効能・効果]

子宮非摘出女性の更年期障害及び卵巣欠落症状におけるホルモン補充療法（HRT）の補助

[申請時の用法・用量]

エストロゲン製剤投与開始後 28 日間を 1 周期とし、1～28 日目までプロゲステロンとして 1 日 1 回 100 mg を就寝前に投与する。又は 1 周期の後半最大 14 日間 1 日 1 回 200 mg を就寝前に投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	30
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	30

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、プロゲステロンを有効成分とする軟カプセル剤であり、Besins 社によって閉経期症候群の適応で開発され、1980年1月にフランスで承認されて以降、2021年6月時点で、100カ国以上で承認されている。

更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）や陰萎縮症状に対して卵胞ホルモンを補充する治療は HRT と呼ばれ、本邦では、更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う Hot flush 等の症状に係る効能・効果で卵胞ホルモン（CEE、E2、E3）を含有する製剤が承認されている。HRT において、卵胞ホルモンの子宮内膜増殖作用により子宮内膜癌を発症する危険性が指摘されたが（N Engl J Med 1975; 293: 1167-70）、卵胞ホルモンに黄体ホルモンを併用することで子宮内膜癌の発現が抑制されるとの報告（Obstet Gynecol 1980; 55: 732-8、BMJ 1989; 298: 147-51）を踏まえ、子宮を有する患者に HRT を行う際には卵胞ホルモンに黄体ホルモンを併用することが国内外で標準的となっている。しかしながら、本邦では、更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う Hot flush 等の症状に係る効能・効果で承認されている黄体ホルモンは、卵胞ホルモンとの配合剤のみであることから、異なる剤形、かつ既承認の種々の卵胞ホルモン剤と併用できる選択肢が望まれている。このような状況から、日本産科婦人科学会及び日本更年期医学会（現：日本女性医学学会）より、本薬の「子宮非摘出閉経女性におけるホルモン補充療法（HRT）の補助」に係る開発要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において「医療上の必要性が高い」と判断され、開発企業の募集が行われた。今般、開発企業の募集に応じた申請者より、国内臨床試験成績等に基づき、「子宮非摘出女性の更年期障害及び卵巣欠落症状におけるホルモン補充療法（HRT）の補助」を申請効能・効果とした医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のプロゲステロンは日本薬局方収載品であり、MF に登録されている原薬（MF 登録番号：
■■■■■）が用いられ、既承認製剤の製造に使用している原薬と製造方法及び管理が同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1カプセル中に原薬 100 mg を含有する軟カプセル剤である。製剤には、ヒマワリ油、大豆レシチン、ゼラチン、濃グリセリン、酸化チタン及び中鎖脂肪酸トリグリセリドが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■及び■■■■■
■■■■■工程により製造される。重要工程として、■■■■■及び■■■■■工程が設定され、重要工程並びに■■■■■及び■■■■■工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（TLC、HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性（HPLC）〕、微生物限度、■■■■■、溶出性、■■■■■
■■■■■及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 1 製剤の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	25℃	60%RH	PTP ^a +紙箱	36 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a: ポリ塩化ビニル及びアルミニウム箔

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ポリ塩化ビニル/アルミニウム箔）に包装し、紙箱で遮光して室温保存するとき、36 カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、経口投与における使用前例とは規格が異なるヒマワリ油が含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

ヒマワリ油の規格は他の投与経路の医薬品において使用前例があるものと同一であり、機構は、ヒマワリ油の規格及び試験方法並びに安定性について特段の問題はないものと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、ヒマワリ油の安全性について、提出された資料から特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vivo* 試験

3.1.1.1 マウスにおけるエストロゲンによる子宮内膜増殖に及ぼす影響 (CTD 4.3-05: J Endocrinol 1968; 41: 363-71、参考資料)

卵巣摘出マウス(各群 5 又は 10 例)に E2 0.1 µg を 3 日間反復皮下投与し、1 日の休薬の後、本薬 (111、333 及び 1000 µg) 又は媒体 (ラッカセイ油) を 5 日間反復皮下投与し、本薬又は媒体の投与開始から 4 日目に E2 (0.004、0.020、0.100、0.500 及び 2.500 µg) 又は媒体を単回皮下投与した。本薬の投与 5 日目に子宮を摘出して標本作製し、E2 による子宮内膜増殖に対する本薬の作用を子宮腔上皮、子宮腺上皮及び間質それぞれの組織切片における有糸分裂細胞数で評価した結果は表 2 のとおりであった。

表 2 卵巣摘出マウス子宮内膜における有糸分裂細胞数

	本薬 ($\mu\text{g}/\text{日}$)	E2 ($\mu\text{g}/\text{日}$)					
		0	0.004	0.020	0.100	0.500	2.500
子宮腔上皮	0	0.6 \pm 0.6	3.2 \pm 1.2	26.4 \pm 5.2	51.4 \pm 5.2	47.2 \pm 7.2	60.8 \pm 7.5
	111	0.0	0.2 \pm 0.2	7.2 \pm 3.5	64.9 \pm 14.4	55.8 \pm 8.5	—
	333	0.0	0.0	0.0	9.9 \pm 2.3	44.0 \pm 15.7	35.4 \pm 10.2
	1000	0.0	0.0	0.1 \pm 0.1	4.9 \pm 1.9	6.0 \pm 3.2	18.4 \pm 3.7
子宮腺上皮	0	4.0 \pm 1.5	5.6 \pm 1.7	15.6 \pm 9.6	12.4 \pm 2.1	4.6 \pm 1.4	6.4 \pm 0.9
	111	0.2 \pm 0.2	1.0 \pm 1.0	0.6 \pm 0.6	3.4 \pm 1.7	2.2 \pm 1.7	—
	333	0.2 \pm 0.2	0.5 \pm 0.5	0.0	0.2 \pm 0.2	0.0	0.0
	1000	0.0	0.0	0.0	0.1 \pm 0.1	0.0	0.0
間質	0	0.2 \pm 0.2	0.6 \pm 0.6	2.6 \pm 0.8	4.5 \pm 1.1	2.6 \pm 1.2	5.4 \pm 2.1
	111	1.4 \pm 0.7	3.0 \pm 1.2	12.3 \pm 3.5	9.2 \pm 1.9	14.8 \pm 6.3	—
	333	4.0 \pm 1.3	9.5 \pm 2.9	40.6 \pm 4.4	57.4 \pm 5.1	77.4 \pm 21.0	52.4 \pm 8.4
	1000	5.0 \pm 1.5	9.5 \pm 2.0	47.4 \pm 3.0	67.8 \pm 4.2	75.2 \pm 12.3	70.0 \pm 21.1

平均値 \pm 標準誤差

— : 投与しておらずデータなし

3.1.1.2 マウスにおけるエストロゲンによる子宮内膜増殖に及ぼす影響 (CTD 4.3-06 : Biol Reprod. 1973; 8: 585-8、参考資料)

卵巣摘出マウス (各群 5 例) に E2 0.1 μg 又は E2 0.1 μg 及び本薬 500 μg を 3 日間反復皮下投与し、最終投与 24 時間後に子宮を摘出して標本を作製し、E2 による子宮内膜増殖に対する本薬の作用を子宮腔上皮及び子宮腺上皮それぞれの組織切片における有糸分裂細胞数 (平均値 \pm 標準誤差) で評価した結果、E2 単独投与群で 45.8 \pm 12.3 及び 43.0 \pm 9.7、本薬併用群で 9.0 \pm 2.3 及び 0.4 \pm 0.25 であった。

3.1.1.3 マウスにおけるエストロゲンによる子宮重量増加に及ぼす影響 (CTD 4.3-08 : PLoS One. 2017 ; 12: e0177043、参考資料)

卵巣摘出マウス (各群 9~16 例) の皮下に薬物ペレットを埋め込み、E2 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、又は本薬 8000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 及び E2 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 3 週間投与した。また、これら投与群の他に陰性対照群を設定した。投与 3 週間後に子宮重量を測定した結果、E2 単独投与群の子宮重量は陰性対照群と比較して有意に高く、本薬及び E2 併用群の子宮重量は陰性対照群と同程度であった。また、細胞増殖のマーカーである Ki-67 を指標とした免疫組織化学的評価により、子宮腔上皮における Ki-67 陽性細胞数を計測した結果、E2 単独投与群では陰性対照群と比較して Ki-67 陽性細胞数が有意に多く、本薬及び E2 併用群では E2 単独投与群と比較して有意に少なかった。

3.1.1.4 子宮内膜癌モデルマウスにおける子宮内膜増殖症及び子宮内膜癌に対する抑制作用 (CTD 4.3-10 : 産婦進歩 1967; 19: 227-46、参考資料)

卵巣摘出マウス (各群 34~53 例) の皮下に薬物ペレットを埋め込み、本薬 16.7 mg、E2 10 μg 、本薬 16.7 mg 及び E2 10 μg 、又は陰性対照 (コレステロール) を 12 週間投与した。また、これら投与群の他に卵巣摘出マウス及び卵巣正常マウスそれぞれの非投与群 (53 例及び 49 例) を設定した。投与群の投与開始 2 週間後に、非投与群も含めて子宮腔内に MCA を塗布した綿糸を挿入し、MCA 処置 10 週間後に子宮を摘出し組織学的評価を行った。その結果、卵巣正常マウスにおける子宮内膜腺癌の発現割合は 16.3% (8/49 例) であり、卵巣摘出マウスでは非投与群、媒体群、本薬及び E2 併用群、本薬群並びに E2 群においてそれぞれ 0% (0/53 例)、0% (0/34 例)、0% (0/39 例)、1.9% (1/53 例) 並びに 13.1% (6/46

例)であった。また、異型を伴う子宮内膜増殖症の発現割合を評価した結果、本薬及び E2 併用群における異型を伴う子宮内膜増殖症の発現割合は、E2 群と比較し低かった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、卵胞ホルモンによる子宮内膜増殖症に対する本薬の抑制作用について、以下のように説明した。本薬は、子宮内膜上皮細胞に発現する PR に結合して ER の遺伝子発現を抑制すること、及び間質細胞に発現する PR に結合して FGF の産生を抑制することにより、ER が制御する細胞増殖関連因子の産生を抑制し、卵胞ホルモンによる子宮内膜上皮細胞の増殖を抑制する (Int J Mol Sci 2019; 20: 3822)。

卵巣摘出マウスにおいて、E2 と本薬の併用により E2 単独投与時と比較して子宮腺上皮及び子宮腔上皮の細胞増殖、並びに子宮重量の増加を抑制した報告 (3.1.1.1、3.1.1.2 及び 3.1.1.3 参照) は、卵胞ホルモンによる子宮内膜増殖症に対する本薬の抑制作用を示唆するものとする。子宮内膜腺癌モデルマウスを用いた検討に関する報告 (3.1.1.4 参照) において、卵巣正常マウスの子宮内膜腺癌の発現割合が卵巣摘出マウスの E2 群と同程度であったが、子宮内膜癌は卵胞ホルモンにより子宮内膜上皮細胞が増殖する過程で偶発的な刺激で生じた変異により発生するという知見 (Obstet Gynecol 2012; 120: 1160-75) を踏まえると、性周期に伴う卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの変動により子宮腺上皮細胞の増殖期間と萎縮期間が交互に生じる卵巣正常マウス (Endocrinology 2015; 156: 2492-502、産婦進歩 1967; 19: 227-46) に対して子宮腺上皮細胞の増殖期間に MCA 処置が行われた結果が反映されたと推測できる。上記の報告 (3.1.1.4 参照) において、性周期を廃絶した卵巣摘出マウスに E2 を投与した際に認められた子宮内膜腺癌は、本薬を併用投与することで抑制された結果が得られていることから、卵胞ホルモンによる子宮内膜腺癌に対する本薬の抑制作用は示唆されているものとする。

なお、提出した資料において本薬の血漿中濃度に関するデータは得られていないことから、臨床用量 (1 日 1 回 100 又は 200 mg) における本薬の血漿中濃度との比較をすることはできないが、効力を裏付ける試験として提示した文献から、E2 による子宮内膜増殖症及び子宮内膜腺癌に対する本薬の抑制作用は示されていると考える。

機構は、本薬が E2 による子宮内膜増殖やそれに起因する子宮内膜癌の発症を抑制する作用が示された本薬の曝露量の情報は得られていないものの、提出された資料から、ヒトにおいて本薬を投与することで卵胞ホルモンによる子宮内膜増殖症等の発症が抑制される可能性が示唆されていると判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」はウトロゲスタン腔用カプセル 200 mg の承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」はウトロゲスタン腔用カプセル 200 mg の承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 一般毒性及び生殖発生毒性について

機構は、本申請は新投与経路医薬品に係る申請であることに加え、本薬を有効成分とする既承認の製剤とは投与期間が異なることから、本剤を申請用法・用量で投与したときの一般毒性（単回投与及び反復投与毒性）及び生殖発生毒性の観点からの懸念について、既承認製剤の臨床使用時における本薬の曝露量や投与期間の相違を踏まえて、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。既承認の用法・用量である本薬 1 日 1 回 50 mg 筋肉内反復投与時と本剤の申請用法・用量である本薬 1 日 1 回 200 mg 経口反復投与時の本薬の C_{max} 及び AUC は、それぞれ、 23.9 ± 6.6 mg/mL 及び 452.9 ± 147.6 ng·h/mL、 15.3 ± 9.6 ng/mL 及び 103.4 ± 29.9 ng·h/mL であり、本薬 1 日 1 回 200 mg 経口反復投与時の曝露量は、既承認の用法・用量での投与時よりも低かった（Simon 1993 試験、CTD5.3.3.1-03）。以上より、本薬の既承認用法・用量と比較して、本剤の申請用法・用量で本薬の曝露量が高くなることは想定されないことから、既承認の用法・用量での使用では認められない新たな毒性所見が発現する懸念はなく、生殖発生毒性についても同様に既承認の用法・用量での使用時と比較して特段の懸念はないと考える。

一方、実臨床における本剤の投与期間は、既承認の投与対象での使用と比較して、長期となることが想定されるが、本薬の長期投与時の毒性について、ラット、イヌ及びアカゲザルへの長期投与時の報告がある。ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験では、本薬 40 又は 160 mg/kg を経口投与若しくは本薬 4 又は 16 mg/kg を皮下投与したところ、経口投与では最高用量まで本薬投与の影響は認められず、皮下投与では 16 mg/kg 群のみで雌雄ラットの内分泌器官（性腺、子宮、前立腺）の萎縮及び雄ラットの下垂体重量の増加が認められた（Committee for Veterinary Medicinal Products. Progesterone. Summary Report, EMEA. December 1999）。また、イヌに本薬約 225、375、1125 又は 1650 mg/kg を 1~1.5 年間皮下埋植により投与した試験では、375 mg/kg 以上で軽微な乳腺の肥大、腺活性化及び小結節の形成が認められた（Committee for Veterinary Medicinal Products. Progesterone. Summary Report, EMEA. December 1999）。アカゲザルに本薬を 235 又は 1770 µg/day の速度で放出する膣リングを挿入し、52 週間投与した試験では、主な所見として、両群で膣出血の減少並びに膣の粘膜上皮の萎縮、1770 µg/day 群のみで子宮頸管粘液の増加、排卵抑制、並びに子宮粘膜及び子宮内膜腺上皮の萎縮が認められた（Contraception 1979; 20: 339-51）。以上の文献で認められた所見はいずれも本薬の薬理作用に基づくものであり、毒性学的意義は低いと考えることから、本薬の長期投与による新たな毒性の発現及び毒性の増強は示されていないと考える。

機構は、以下のように考える。本剤を申請用法・用量で投与したときの本薬の曝露量は既承認の用法・用量で投与したときの本薬の曝露量を超えず、曝露量の観点から、既承認の用法・用量では認められない新たな毒性が発現する懸念はなく、生殖発生毒性についても既承認の用法・用量と比較して特段の懸念はないとする申請者の説明は妥当と判断する。また、既承認製剤と比較して本剤の投与期間が長期に亘るが、そのことによる毒性の増強や新たな毒性が発現する懸念は、非臨床毒性に関する知見からは示唆されていないと判断する。

5.R.2 がん原性について

機構は、本薬のがん原性について、本剤は、本薬を有効成分とする既承認の製剤より投与期間が長いことを考慮し、本剤の臨床使用における発がん性の懸念について非臨床毒性に関する知見の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の遺伝毒性は陰性であるが、本薬の発がん性については、マウスでの検討において卵巣顆粒膜細胞腫及び子宮内膜間質肉腫の発生率の増加（*Brit J Cancer* 1967; 21: 144-52、*Brit J Cancer* 1967; 21: 160-5）並びに乳腺腫瘍の誘発（*Prog Exp Tumor Res* 1969; 11: 444-60）、イヌでの検討において乳腺の過形成及び腫瘍の発現（*Toxicol Appl Pharmacol* 1973; 24: 474-88、*Fertil Steril* 1979; 31: 340-6）の報告がある。

卵巣顆粒膜細胞腫及び子宮内膜間質肉腫は、いずれもマウスに最高 900 µg/日を皮下に埋植したペレットにより 18 カ月間持続投与した試験で認められた所見であり、卵巣顆粒膜細胞腫は投与開始後 18 カ月で媒体投与より高い割合で認められ、子宮内膜間質肉腫は投与開始後 13 カ月で認められ 18 カ月で発現割合が増加する傾向が認められた。当該事象は、皮下へのペレット埋植により本薬が長期間途切れることなく大量に投与され続けた状況で発現したものであり、本剤の臨床使用時の曝露状況とは異なる状況で発現したことから、本剤の臨床使用においてこれらの癌腫の発現が問題となる可能性は極めて低いと考える。乳腺の過形成及び腫瘍の発現は、雌イヌに本薬を 0.083、0.25 又は 0.75 mg/kg の用量で 12 週間、その後 0.83、2.5 又は 7.5 mg/kg で 24 週間、その後 2.5、7.5 又は 22.5 mg/kg で 38 週間皮下投与した試験において乳腺細胞の過形成及び乳腺の線維腺腫性結節が認められたもの、及び子宮を摘出した雌イヌに本薬を 5 又は 12.5 mg/kg の用量で 4 年間筋肉内投与した試験の本薬投与群において乳腺の結節が認められ、病理組織学的検査では対照群及び高用量群で過形成及び腫瘍が認められたものである。乳腺細胞の過形成及び乳腺の線維腺腫性結節については、組織学的にヒト女性で見られる乳腺の腫瘍とは異なることから、イヌにおける本薬による種特異的な反応であると考察されている（*Toxicol Appl Pharmacol* 1973; 24: 474-88）。また、乳腺の結節については、本薬投与開始後 45 カ月で本薬投与群において血清インスリン値及び血清成長ホルモン値の増加が認められたが、血清プロラクチン値には対照群との差が認められず、本試験で認められた乳腺結節の形成にプロラクチンは関与していない可能性が示唆された（*Fertil Steril* 1979; 31: 340-6）。このことは、外因性のプロゲステロゲン投与後のヒトとイヌにおけるホルモン動態の相違を示すものであり、本試験における乳腺の結節はヒトとは異なる種特異的な反応として生じたものと考えられる。また、乳腺腫瘍ウイルスを有するマウスや発がん物質である MCA を投与されたマウスに対して本薬を投与した場合に乳腺腫瘍を誘発したことが報告されている（*Prog Exp Tumor Res* 1969; 11: 444-60）。当該報告では、乳腺腫瘍ウイルスを有するマウス又は有さないマウスのそれぞれに、本薬単独投与群、MCA 単独投与群及び本薬と MCA の併用投与群が設定され、このうち 26 週の試験期間で乳腺腫瘍が発現しなかったのは、乳腺腫瘍ウイルスを有さないマウスの本薬単独投与群のみであった。なお、本薬はいずれの群も 2.5 mg/body/day の皮下投与であった。当該報告について、乳腺腫瘍ウイルスを有さないマウスの本薬単独投与群では腫瘍の発現は認められなかったことから、乳腺腫瘍の発現は乳腺腫瘍ウイルスや MCA 投与により発がん性を検出しやすい条件であったことの影響と考える。以上を踏まえると、本薬の臨床使用において乳腺腫瘍が発現する可能性を強く示唆するものではないと考える。したがって、イヌ及びマウスで認められた乳腺腫瘍が本剤の臨床使用において問題となる可能性は極めて低いと考える。

機構は、以下のように考える。申請者が示した非臨床での知見から本薬が潜在的な発がん性を有する可能性は否定できないものの、その発現状況（投与方法、投与期間、種差）を踏まえると、これらの知見は、本剤投与時のヒトでの発がんリスクを示唆するものではないと判断できる。しかしながら、HRT が乳癌及び卵巣癌の発現リスクを増加させる報告（*Lancet* 2003; 362: 419-27、*Lancet* 2015; 385: 1835-42 等）があり、国内第Ⅲ相試験において乳管内増殖性病変 2 例（0.6%）及び乳腺浸潤性小葉癌 1 例（0.3%）が

認められていることを踏まえ、本剤の臨床使用下でのヒトの乳腺及び卵巣における発がんのリスクについてはさらに議論する（7.R.2.2 及び 7.R.2.5 参照）。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

日本人健康閉経後女性を対象とした国内第 I 相試験（FSN-011-01P-03 試験及び FSN-011-01P-04 試験）及び子宮を有する日本人更年期障害女性を対象とした国内第 III 相試験（FSN-011-01P-02 試験）では、市販予定製剤が使用された。

本薬の血清中濃度は、化学発光免疫測定法により測定され、国内第 I 相試験の定量下限は 0.3 ng/mL であった。

6.1.1 食事の影響試験（FSN-011-01P-03 試験、CTD 5.3.1.1-01、実施期間 20■■年 ■月～20■■年 ■月）

日本人健康閉経後女性 12 例を対象に、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討する目的で、本薬 200 mg を絶食下又は食後に単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間以上）。

絶食下投与に対する食後投与の血清中本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.865 [0.975, 3.565] 及び 1.317 [0.934, 1.857] であった。また、本薬の t_{max} （中央値）は絶食下投与で 2.00 時間、食後投与で 3.00 時間であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 日本人健康閉経後女性を対象とした反復投与試験（FSN-011-01P-04 試験、CTD 5.3.3.1-01、実施期間 20■■年 ■月～20■■年 ■月）

日本人健康閉経後女性 20 例に、本薬 100 又は 200 mg を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血清中本薬の PK パラメータは表 3 のとおりであった。

表 3 本薬を反復経口投与したときの血清中本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	測定時期 (日目)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^a (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
100	1	10	17.21±8.50	2.00	79.04±27.08	8.67±2.42
	7	10	13.60±4.60	2.00	92.30±17.71	16.56±6.34
200	1	10	26.89±14.67	1.50	136.74±45.87	7.70±0.93
	7	10	31.12±13.31	2.00	188.67±73.14	15.60±2.55

a：中央値

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明した。日本人健康閉経後女性を対象とした食事の影響試験（FSN-011-01P-03 試験）及び反復投与試験（FSN-011-01P-04 試験）と、外国人健康閉経後女性を対象とした海外臨床試験（Simon 1993 試験、CTD 5.3.3.1-03）に基づき算出した日本人及び外国人における本薬の PK パラメータは表 4 のとおりであった。本薬単回投与時の血清中本薬の C_{max} 及

び AUC₀₋₂₄ の平均値は外国人と比較して日本人で高い傾向が認められたが、日本人及び外国人のいずれでも個体間のばらつきが大きく、個別値の分布範囲では顕著な差異は認められなかった。また、本薬反復投与時の血清中本薬の C_{max} の平均値を国内外で比較した結果に一貫した傾向は認められておらず、個体間のばらつきを考慮した分布範囲では、日本人と外国人で顕著な差異は認められなかった。以上より、本薬の PK に明らかな国内外差はないと考えた。

表 4 日本人及び外国人における本薬の PK パラメータ

対象	用量 (mg)	食事の条件	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
単回投与					
日本人	100 ^a	絶食下	10	17.21±8.50	79.04±27.08
	200		12	34.12±16.68	188.20±72.06
	200 ^a		10	26.89±14.67	136.74±45.87
	200	食後	12	81.91±78.00	277.92±154.66
外国人	100	絶食下	15	10.2±8.4	46.9±14.7
	200		15	19.4±17.9	91.5±45.8
	200		15	19.9±20.8	86.9±44.7
	200		15	27.6±39.0	88.5±62.3
	200	食後	15	81.6±113.4	182.5±150.6
反復投与					
日本人	100	絶食下	10	13.6±4.60	92.30±17.71
	200		10	31.12±13.31	188.67±73.14
外国人	100		15	17.3±21.8	—
	200		15	19.6±15.5	—
	200		15	38.1±37.8	—

—：血清中プロゲステロン濃度の最終測定時点が投与 10 時間後であったため、該当なし。

a：FSN-011-01P-04 試験の投与 1 日目のデータ

機構は、提出された資料を踏まえると、本薬の PK に明らかな国内外差はないとの申請者の説明は妥当と判断する。

6.R.2 用法・用量における食事の規定について

申請者は、本薬の用法・用量における食事の規定について、以下のように説明した。食事の影響試験 (FSN-011-01P-03 試験) の結果、本薬 200 mg を食後投与 (食事開始後 20 分以内、かつ食後 10 分以内に投与) したとき、絶食下投与と比較して血清中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 87% 及び 32% 増加することが示された。一方、海外において本薬投与 1~3 時間後に傾眠や一過性の浮動性めまいが起こることが報告されており、それらの有害事象を軽減することを目的として国内第Ⅲ相試験では本薬の投与タイミングを就寝前と規定したため、食後に本薬が投与される可能性は低いことを考慮し、本薬の用法・用量に食事に関する規定をしなかった。国内第Ⅲ相試験の結果、本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、本薬の承認申請時には、本薬の用法・用量に食事に関する規定を設定する必要はなく、食直後の投与を避けることが望ましい旨を注意喚起することが適切と考えた。しかしながら、国内第Ⅲ相試験では治験実施施設に対して食直後の本薬の投与は避けるように情報提供していたことに加え、食事の影響試験において本薬の曝露量は絶食下投与と比較して食後投与で増加することが示されていることを踏まえ、本薬を食後に投与することを避ける必要がある旨の注意喚起とすることが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。食事の影響試験の結果、本薬の曝露量は絶食下投与と比較して食後投

与で増加することが示され、海外では食後投与は避けるよう添付文書で注意喚起されている。以上を踏まえると、国内第Ⅲ相試験では、食直後ではなく、食後の投与を避けるべきと規定することが妥当であったが、食事と本薬投与のタイミングについて申請者が説明したように情報提供がなされた上で得られた国内第Ⅲ相試験の成績やその他の国内外の情報を検討した結果、本薬の有効性及び安全性が確認されたこと（7.R.1 及び 7.R.2 参照）と上述の食事の影響試験の結果や海外の注意喚起等を踏まえると、用法・用量で本薬の投与タイミングを就寝前と規定したとしても、本薬を食後に投与することを避ける必要がある旨の注意喚起を行うことが妥当と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 5 に示す 3 試験の成績が提出された（PK については、6.2 参照）。

表 5 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象被験者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	FSN-011-01P-03	I	健康閉経後女性	12 例	絶食投与：10 時間以上絶食後、本薬 200 mg を単回経口投与 食後投与：食事開始後 20 分以内かつ食後 10 分以内に、本薬 200 mg を単回経口投与	安全性 PK
	国内	FSN-011-01P-04	I	健康閉経後女性	20 例	10 時間以上絶食後、本薬 100 又は 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与	安全性 PK
	国内	FSN-011-01P-02	Ⅲ	更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状がある、子宮を有する女性	349 例	1 周期を 28 日間として 52 週間以下を繰り返す。本薬 100 mg を周期を通じて 1 日 1 回経口投与、又は本薬 200 mg を 1 周期の 15～28 日目までの 14 日間 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 日本人健康閉経後女性を対象とした単回投与試験（FSN-011-01P-03 試験、CTD 5.3.1.1-01、実施期間 20■■年 ■月～20■■年 ■月）

日本人健康閉経後女性を対象に、本薬を単回経口投与したときの安全性及び PK の検討を目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された（休薬期間：7 日以上）。

本薬 200 mg を絶食投与期には 10 時間以上の絶食下、食後投与期には 10 時間以上の絶食後に食事開始後 20 分以内かつ食後 10 分以内に単回経口投与することとされた。なお、投与後 4 時間は絶食とした。

無作為化された 12 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。有害事象の発現割合は食後投与期で 0%（0/12 例）、絶食投与期で 8.3%（1/12 例）であり、認められた有害事象は悪心及び頭痛であった。本薬の投与中止に至った有害事象、並びに死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

7.1.2 日本人健康閉経後女性を対象とした反復投与試験（FSN-011-01P-04 試験、CTD 5.3.3.1-01、実施期間 20■■年 ■月～20■■年 ■月）

日本人健康閉経後女性を対象に、本薬を 7 日間反復経口投与した時の安全性及び PK の検討を目的とした非対照試験が国内 1 施設で実施された。

本薬 100 mg 又は 200 mg を 10 時間以上の絶食下で経口投与することとされ、投与 1 日目及び 7 日目は投与後 4 時間、投与 2～6 日目は投与後 2 時間絶食することとされた。

無作為化された 22 例のうち、本薬投与前に脱落した 2 例（被験者より申し出があった 1 例、その他の理由 1 例）を除いた 20 例に本薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。有害事象の発現割合は 100 mg 群で 0% (0/10 例)、200 mg 群で 10% (1/10 例) であり、認められた有害事象は悪心であった。本薬の投与中止に至った有害事象、並びに死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験（FSN-011-01P-02 試験、CTD 5.3.5.2-01、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月）

更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う Hot flush 等の症状があり、子宮を有する日本人女性を対象に、卵胞ホルモンによる HRT 施行中に本剤を投与したときの、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした、非対照試験が国内 20 施設で実施された。

主要評価項目である子宮内膜増殖症を発現する症例の割合を 0.26%と仮定し、有意水準を片側 2.5%、検出力を 0.8 以上とした場合、子宮内膜増殖症を発現した症例の割合の両側 95%CI の上限が 2.0%を下回ることを評価するために必要となる症例数（277 例）、欧州の HRT の臨床評価ガイドラインで推奨された 1 年間の評価に必要な投与被験者数（300 例）及び中止・脱落例を考慮して、目標被験者数を 350 例とした。

主な選択基準は、最終月経後 12 カ月以上、又は両側卵巣摘出後 8 週間以上経過している 40 歳以上 65 歳未満の更年期障害又は卵巣欠落症状に伴う Hot flush 等の症状があり、子宮を有する患者とされた。

本剤の用法・用量は、1 周期を 28 日間として、周期を通じて本薬 100 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与（持続的投与法）、又は 1 周期のうち 15～28 日目の 14 日間本薬 200 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与（周期的投与法）とされ、治験責任医師又は分担医師が、被験者背景（年齢、閉経時期、HRT 施行経験等）を踏まえていずれかの投与法を選択することとされた。

また、併用する卵胞ホルモン剤の用法・用量は、E2 0.5 mg 又は 1.0 mg を 1 日 1 回経口投与とされ、原則、試験期間中を通して同一用法・用量とされた。

組み入れられた 350 例（持続的投与法 171 例、周期的投与法 179 例、以下同順）のうち、本剤又は卵胞ホルモン剤が 1 回も投与されなかった被験者 1 例（持続的投与法 1 例、被験者より中止の申し出があったため）を除いた 349 例（持続的投与法 170 例、周期的投与法 179 例）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、本剤又は卵胞ホルモン剤投与後の有効性評価データが得られていない被験者を除いた 345 例（持続的投与法 169 例、周期的投与法 176 例）を FAS とし、有効性の主要な解析対象集団とされた。本剤投与開始後に試験を中止した被験者は 38 例（15 例、23 例）であり、中止理由の内訳は同意撤回 16 例（9 例、7 例）、有害事象 7 例（3 例、4 例）、選択基準からの逸脱又は除外基準への抵触 1 例（0 例、1 例）、服薬不良（服薬率 75%未満若しくは連続した休薬が 3 日以上）9 例（1 例、8 例）、治験責任医師が不適当と判断 5 例（2 例、3 例）であった。

有効性について、主要評価項目は、本剤投与開始 52 週時の子宮内膜増殖症を発現した症例（表 6 の陽性と評価された症例）の割合とされた。

子宮内膜増殖症の発現の有無は、子宮内膜組織の病理画像における 3 名の独立した病理画像判定委員による判定結果（表 6 の①～⑧のいずれか）に対応する表 6 の「分類した判定結果」の過半数評価により決定した。なお、判定委員 3 名の判定結果に対応する「分類した判定結果」がそれぞれ異なった場合には、判定委員長の結果を採用することとされた。

なお、子宮内膜の判定基準（表 6）は、国内第Ⅲ相試験実施中に表 7 に示すものに変更された（7.R.1.2 参照）。変更後の子宮内膜の判定基準（表 7）によって判定が行われた症例は、有効性解析対象集団 345

例のうち、17例であった。

表6 子宮内膜の判定基準

各委員の判定 ^a		分類した判定結果
①	組織なし	判定不能 ^c
②	診断に不十分な組織	
③	萎縮	陰性
④	その他（③を除く陰性と判断される組織）	
⑤	子宮内膜増殖症（単純型、複雑型）	陽性
⑥	細胞異型を伴う子宮内膜増殖症	
⑦	異型ポリープ状腺筋腫 ^b	
⑧	がん ^b	

a：子宮内膜組織の病理画像は①～⑧、子宮内膜細胞診の画像は①～⑥及び⑧で判定した。

b：子宮内膜増殖症を経て発現したもの、もしくはそれが疑われるものに限る

c：「判定不能」となった場合、経膈超音波検査の結果、子宮内膜厚が5mm未満であれば「陰性」、5mm以上であれば再度子宮内膜組織を採取し、再判定を行うこととした。再判定においても「判定不能」かつ経膈超音波検査において子宮内膜厚が5mm以上である場合は、子宮内膜細胞診を実施することとされた。

表7 変更後の子宮内膜の判定基準

各委員の判定 ^a		分類した判定結果
①	組織なし	判定不能 ^c
②	診断に不十分な組織	
③	萎縮	陰性
④	その他（③を除く陰性と判断される組織） ^a	
⑤	子宮内膜増殖症（単純型、複雑型）	陽性
⑥	細胞異型を伴う子宮内膜増殖症	
⑦	異型ポリープ状腺筋腫 ^b	
⑧	がん ^b	
⑨	⑤～⑧に当てはまらないが陽性が疑われるもの	疑陽性 ^d

a：子宮内膜組織の病理画像は①～⑨で判定し、再判定とされた場合、再判定は①～⑧で判定した。子宮内膜細胞診の画像は①～⑥及び⑧で判定した。

b：子宮内膜増殖症を経て発現したもの、もしくはそれが疑われるものに限る

c：「判定不能」となった場合、経膈超音波検査の結果、子宮内膜厚が5mm未満であれば「陰性」、5mm以上であれば再度子宮内膜組織を採取し、再判定を行うこととした。再判定においても「判定不能」かつ経膈超音波検査において子宮内膜厚が5mm以上である場合は、子宮内膜細胞診を実施することとされた。

d：「疑陽性」となった場合、再度子宮内膜組織を採取し、再判定を行うこととした。

有効性について、主要評価項目である本剤投与開始52週時の子宮内膜増殖症を発現した症例の割合は、表8のとおりであり、全体での両側95%CIの上限は事前に定められた基準値（2.0%）を下回った。

表8 本剤投与開始52週時の子宮内膜増殖症を発現した症例の割合（FAS）^a

	全体 (318例 ^b)	持続的投与法 (156例)	周期的投与法 (162例)
子宮内膜増殖症を発現した症例の割合（%） (例数)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
両側95%CI ^c	[0.00, 1.15]	[0, 2.34]	[0, 2.25]

a：FASのうち本剤が12週以上投与された症例で評価することとした。

b：事前の規定に基づき、データがない17例（本剤の投与期間が12週未満であった16例、中止時に子宮内膜検査が行われなかった1例）、事前に規定された時期のデータがない7例、及び子宮内膜細胞診の結果に基づき陰性又は判定不能と評価された症例3例を除外した。なお、事前に規定された時期のデータがない7例について、規定外のデータで子宮内膜増殖症に該当する判定がなされた症例はなかった。

c：Clopper-Pearson法

安全性について、有害事象の発現割合は、安全性解析対象集団全体で86.2%（301/349例）、持続的投

与法で 84.7% (144/170 例)、周期的投与法 87.7% (157/179 例) であり、いずれかの投与法で 3%以上発現した有害事象は表 9 のとおりであった。

表 9 いずれかの投与法で 3%以上発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	全体 (349 例)	持続的投与法 (170 例)	周期的投与法 (179 例)
上咽頭炎	37.0 (129)	38.8 (66)	35.2 (63)
不正子宮出血	35.2 (123)	19.4 (33)	50.3 (90)
背部痛	6.6 (23)	5.3 (9)	7.8 (14)
頭痛	5.4 (19)	5.3 (9)	5.6 (10)
乳房不快感	5.4 (19)	5.9 (10)	5.0 (9)
下腹部痛	5.2 (18)	2.9 (5)	7.3 (13)
インフルエンザ	5.2 (18)	5.9 (10)	4.5 (8)
膣分泌物	4.9 (17)	4.1 (7)	5.6 (10)
浮動性めまい	4.6 (16)	4.7 (8)	4.5 (8)
挫傷	4.3 (15)	5.3 (9)	3.4 (6)
腹部膨満	4.0 (14)	4.1 (7)	3.9 (7)
悪心	3.7 (13)	3.5 (6)	3.9 (7)
上腹部痛	3.2 (11)	2.9 (5)	3.4 (6)
便秘	3.2 (11)	2.9 (5)	3.4 (6)
子宮頸管ポリープ	3.2 (11)	0.6 (1)	5.6 (10)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は持続的投与法で 5 例 (胆嚢切除、乳腺浸潤性小葉癌、白内障手術、乳管内増殖性病変・肺腺癌、憩室炎各 1 例)、周期的投与法で 10 例 (故意の自傷行為、腎盂腎炎、遠隔転移を伴う甲状腺癌、胸腺腫、乳管内増殖性病変、挫傷、結腸癌、肩回旋筋腱板症候群、くも膜下出血、虫垂炎各 1 例) に認められた。このうち、持続的投与法の乳腺浸潤性小葉癌及び乳管内増殖性病変は本剤との因果関係は否定されなかった。本剤の投与中止に至った有害事象は持続的投与法で 7 例 (頭痛・悪心、頭痛・腹部膨満、末梢性浮腫、熱中症、心電図異常、乳腺浸潤性小葉癌、そう痒症各 1 例)、周期的投与法で 5 例 (倦怠感・注意力障害・抑うつ気分、結腸癌、胸腺腫、くも膜下出血、アレルギー皮膚炎各 1 例) に認められた。このうち、熱中症、心電図異常、胸腺腫及びくも膜下出血を除き、本剤との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 国内第Ⅲ相試験の試験デザインについて

申請者は、国内第Ⅲ相試験の試験デザインについて、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験の主要評価項目は、HRT において卵胞ホルモンに本剤を併用する目的を踏まえ、本剤投与開始 52 週時の子宮内膜増殖症を発現した症例の割合とし、主要評価項目は、FAS のうち本剤を 12 週以上投与した症例で評価することとした。主要評価項目を、本剤を 12 週以上投与した症例における本剤投与開始 52 週時のデータに基づき評価したことは、卵胞ホルモン剤投与 3 カ月目のみに 1 回 12 日間黄体ホルモン剤を併用したときに子宮内膜増殖症の発現が認められなかったとの報告 (Climacteric 2000; 3: 262-70) があることから、国内第Ⅲ相試験において本剤の投与期間が一定程度に満たない症例は有効性の評価に適さないと考えること、及び欧州の HRT の臨床評価ガイドラインにおいて治験薬を 3 カ月以上投与した症例に対して子宮内膜組織診を実施すること及び 1 年間投与した症例で評価を行うことが記載されていることを

踏まえると、妥当と考える。

また、本邦で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）の効能・効果で承認を有する E2 及び酢酸ノルエチステロンの配合経皮吸収型製剤等を対照とした検証的な比較試験に必要と推定された症例数の規模等を考慮すると比較試験の実施は困難と考え、国内第Ⅲ相試験は非対照試験として実施し、本剤の有効性は、主要評価項目の両側 95%CI 上限が事前に設定した閾値（2.0%）を下回ることによって評価する計画とした。

評価の閾値は、E2 及び酢酸ノルエチステロンの配合経皮吸収型製剤の国内第Ⅲ相試験における被験薬群及び対照薬群（E2 及び MPA 併用）の投与 52 週時の子宮内膜増殖症を発現した症例の割合〔片側 95%CI〕はそれぞれ 0%（0/331 例）〔0.81%〕及び 0%（0/153 例）〔1.74%〕であり、当該試験の子宮内膜増殖症を発現した症例の割合の両側 95%CI の上限はそれぞれ 1.1%及び 2.38%と算出されること、本邦で既承認の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの配合剤で、国内 HRT ガイドラインに記載のある E2 及びレボノルゲストレル配合錠の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における子宮内膜過形成を発現した症例の割合〔両側 95%CI の上限〕は 0%（0/118 例）〔3.1%〕であったこと、並びに欧州の HRT の臨床評価ガイドラインには、被験薬を 1 年間投与した 300 例における子宮内膜増殖症を発現した症例の割合の両側 95%CI の上限が 2.0%を下回ることにより子宮内膜の安全性評価を行うことが記載されていることを踏まえ、2.0%と設定した。

国内第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量は、海外での承認用法・用量と同様に、持続的投与法では卵胞ホルモン剤併用下に 1 日 1 回 100 mg を、周期的投与法では 1 周期の 15～28 日に 200 mg を就寝前に経口投与することとし、治験責任医師等が、被験者背景等を踏まえて、いずれかの投与法を選択する計画とした。国内 HRT ガイドラインにおいて、持続的投与法及び周期的投与法を有効性の観点から区別して使うことを推奨する記載はないことに加え、実臨床において患者の閉経時期等により担当医師の判断で投与方法が選択されている状況があることも勘案すると、国内第Ⅲ相試験において、投与方法によらず本剤の有効性を評価する計画としたことは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験の主要評価項目を、子宮内膜増殖症を発現した症例の割合としたことは、HRT において卵胞ホルモンに本剤を併用する目的を踏まえると妥当である。また、主要評価項目について、FAS のうち本剤を 12 週以上投与した症例で評価したことは、申請者の説明を踏まえると、卵胞ホルモンによる子宮内膜増殖症の発現が懸念されない期間で治験を中止した症例を本剤の有効性の評価から除く観点から妥当である。加えて、CEE 単独投与では 1 年間の投与で約 20～50%の割合で子宮内膜増殖症を引き起こすとの報告があること（Fertil Steril 1982; 37: 79-82、Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1213-23）及び本剤は 1 年より長期間投与され得ることを考慮すると、主要評価項目の評価期間を本剤投与開始から 52 週間とし、52 週時点の子宮内膜所見に基づき本剤の有効性の評価を行ったことも妥当と判断する。

国内第Ⅲ相試験を、本剤と同じ目的で、黄体ホルモンが配合された既承認の配合剤や適応外で広く使用されている黄体ホルモン剤を対照薬とした比較試験とせずに、非対照試験として実施したことについて、比較試験に必要となる症例数の検討結果から検証的な比較対照試験の実施は困難であるとの申請者の説明を踏まえると、国内第Ⅲ相試験における主要評価項目は、患者報告アウトカムではなく、独立した判定委員の判定に基づく多数決評価であったことや当該各判定委員の評価にあたって対照薬を置かないことによる評価のバイアスを可能な限り低減できるよう工夫すること（7.R.1.2 参照）で非対照試験として実施する方針を採ったことはやむを得なかった。その上で、非対照試験として実施した国内第Ⅲ相試験において、主要評価項目の両側 95%CI の上限値が 2.0%を下回ることによって本剤の有効性を評価し

たことについて、既承認製剤の国内第Ⅲ相試験における投与 52 週時の子宮内膜増殖症を発現した症例の割合とその両側 95%CI を踏まえると、妥当と判断する。

国内第Ⅲ相試験において持続的投与方法及び周期的投与方法の有効性をまとめて評価したことについて、HRT としての卵胞ホルモン投与に黄体ホルモンを併用する際の併用方法として、これらの投与方法は国内外で長年実施されてきた投与方法であり、国内外のガイドラインにおいて有効性の観点からこれらの投与方法のいずれか一方を推奨する記載はないことを踏まえると、妥当と判断する。

以上を踏まえ、国内第Ⅲ相試験の試験デザインのうち、子宮内膜の判定基準については次項 (7.R.1.2) で検討するが、それ以外の点は、更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う Hot flush 等の症状に対する卵胞ホルモン剤投与時に本剤を併用した場合の、子宮内膜増殖症の発症抑制効果を評価可能なデザインであったと判断する。

7.R.1.2 国内第Ⅲ相試験における子宮内膜の判定基準、及び国内第Ⅲ相試験の結果について

申請者は、国内第Ⅲ相試験における子宮内膜の判定基準について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験における主要評価項目の子宮内膜増殖症の発現の有無は、独立した組織として、子宮内膜の病理診断に精通した専門家で構成された中央判定委員会により実施された。当該委員会における判定は、本邦で標準的に用いられている子宮体癌取扱い規約病理編第 4 版を基に判定委員間で協議の上設定した表 6 に基づき判定する計画とした。なお、判定委員が陽性検体を陰性又は判定不能と判定することがないよう、⑤～⑧ (陽性) の所見が一切認められない場合にのみ①② (判定不能) 又は③④ (陰性) のいずれかを選択する評価手順とし、当該手順を予め判定委員に周知した上で実施した。また、各判定委員は他の判定委員から独立とする、画像の判定に際しては子宮内膜厚等の被験者の臨床情報を提供しない等、対照薬を設定しない国内第Ⅲ相試験における評価のバイアスを可能な限り低減できるような方策を講じた。

しかしながら、国内第Ⅲ相試験実施中に子宮内膜の判定基準を表 6 から表 7 に変更した。国内第Ⅲ相試験実施中の子宮内膜の判定基準の変更の経緯、及び変更があったことを踏まえた国内第Ⅲ相試験の結果の解釈について、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において事前に規定した子宮内膜の判定基準に基づいた最終判定結果が「陽性」とされた症例 (1 例) について、治験責任医師から当該症例の臨床症状 (不正出血の発現がなく、本剤投与 52 週時における子宮内膜厚及びエストロゲン値は、それぞれ 2.3 mm 及び 10 pg/mL 未満であったこと) を踏まえると最終判定結果に疑問がある旨の指摘がなされ、中央判定委員会支援事務局が各判定委員の判定結果とそのコメントを改めて確認したところ、各判定委員の判定が割れており (「②診断に不十分な組織」、「③萎縮」及び「⑥細胞異型を伴う子宮内膜増殖症」)、⑥と判定した判定委員の評価コメント欄に一部の腺管上皮には腫大した異型核が観察されたが、当該細胞が子宮体部内膜由来であるかの識別が難しく、再検を望む旨が記載されていた。以上の状況を踏まえ、判定委員間で協議した結果、当該症例は一部に細胞異型は確認できたが、組織量の不足により子宮体部内膜の構造異型までは確認ができなかった陽性疑いの症例であったとされ、当該症例のような症例は、極めて稀ではあるが、実臨床では疑陽性と判定して、病理診断の観点からは子宮内膜組織の再検査が望まれることも考慮し、表 7 のとおり、表 6 の⑤～⑧ (陽性) に当てはまらないが陽性が疑われるものを「疑陽性」と判定し再検査を行うこと等の計画の変更を行った。また、判定基準の変更を踏まえ、当該症例の最終判定結果を「陽性」から「疑陽性」に変更し、再検査を実施した上で最終判定を行うこととした。その結果、再検査後の子宮内膜組織診の最終判定結果は「判定不能」(判定委員 2 名は「②診断に不十分な組織」、判定委員 1 名は「④その他 (③を除く陰性と判断される組織)」) であったことから、規定に沿

ってさらに子宮内膜細胞診を行ったが、その結果も「判定不能」であった。

上述のとおり、国内第Ⅲ相試験実施中に子宮内膜の判定基準を変更して得られた国内第Ⅲ相試験の主要評価項目の結果は、表 8 のとおりであり、両側 95%CI の上限は事前に規定した成功基準である 2.0% を下回った。しかしながら、事前に規定した判定基準（表 6）は、本邦で標準的に用いられている子宮体癌取扱い規約病理編第 4 版に基づき設定したものであること、及び⑤～⑧（陽性）で認められる所見が一切認められない場合にのみ①②（判定不能）と③④（陰性）を選択する評価手順としていたことを踏まえると、本剤の子宮内膜増殖症の発症抑制の効果を評価する上では適切であった。したがって、本剤の有効性を評価する上で、子宮内膜の判定基準に「疑陽性」は必要ではなく、試験実施中に子宮内膜の判定基準を変更したことは適切ではなかったと考えた。そのため、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目の評価対象となる全症例について、事前に規定した判定基準に基づき評価した結果を確認することを目的として、事前に規定した判定基準（表 6）で最終的な判定結果が得られていない 17 例（変更後の判定基準での判定結果しかない症例 16 例、及び事前に規定された判定基準（表 6）で「判定不能」とされ、再判定は変更後の判定基準（表 7）で実施された 1 例）について、国内第Ⅲ相試験計画時と同一の 3 名の判定委員により事前に規定した判定基準（表 6）に基づき改めて評価して事後的な解析を実施した。なお、変更後の判定基準で疑陽性とされ、最終的に判定不能とされた症例は、事前に規定した判定基準に基づく最終判定結果であった「陽性」と評価することにした。

事後的な解析により得られた最終判定結果を含め、全症例について、事前に規定した判定基準（表 6）に基づく最終判定結果で子宮内膜増殖症を発現した症例の割合を評価した結果は表 10 のとおりであり、両側 95%CI の上限は 2.0% を下回った。なお、改めて事前に規定した判定基準（表 6）に基づき評価を行った 17 例については、いずれの判定基準に基づく評価においても最終判定結果は一致した。

以上より、子宮内膜の判定基準の変更による判定結果への影響はなく、国内第Ⅲ相試験において本剤の有効性が示されたと考える。

表 10 事前に規定した判定基準に基づく子宮内膜増殖症を発現した症例の割合（FAS^a）

	全体 (319 例 ^{b,c})
子宮内膜増殖症を発現した症例の割合 (%) (例数)	0.31 (1 ^c)
両側 95%CI ^d	[0.01, 1.73]

a : FAS のうち本剤が 12 週以上投与された症例で評価することとした。

b : 事前の規定に基づき、データがない 17 例（本剤の投与期間が 12 週未満であった 16 例、中止時に子宮内膜検査が行われなかった 1 例）、事前に規定された時期のデータがない 7 例、及び子宮内膜組診の結果がなく子宮内膜細胞診の結果に基づき陰性又は判定不能と評価された症例 2 例を除外した。

c : 変更後の判定基準により子宮内膜細胞診で判定不能と判定されたことから、主解析の結果（表 8）から除外された 1 例は、事前に規定した判定基準により陽性の最終判定結果が得られた症例であったため、当該評価結果に基づき評価した。

d : Clopper-Pearson 法

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において事前に規定した判定基準（表 6）について、各委員の判定を①～⑧で行うこと、及び各委員の判定結果に基づき陽性、陰性及び判定不能の 3 つに分類して最終的な判定結果とすることは、本邦で標準的に用いられている子宮体癌取扱い規約病理編第 4 版に基づき設定されたものであることを踏まえると、妥当であったと判断する。

判定不能となった場合の再検査の要否を含む症例の取扱いについては、以下のように判断する。子宮内膜増殖症や子宮内膜癌の診断の確定には子宮内膜組織診が必須であるが、本剤の投与対象のように閉

経後の低エストロゲン状態又は黄体ホルモン投与により子宮内膜が萎縮している場合には子宮内膜組織診を実施しても診断に十分な組織量が採取できないことは実臨床で起こり得る。また、ACOGの見解では、閉経後に不正性器出血がある時に、経膈超音波検査で子宮内膜厚が4 mm以下であれば子宮内膜癌の存在が99%の確率で否定されるとされており（ACOG Committee Opinion, No.734, 2018）、5 mm以上の子宮内膜厚を認める場合に、子宮内膜増殖症や子宮内膜癌の存在を疑い子宮内膜組織診を実施することが国内外のガイドラインで推奨されている（日本産科婦人科学会 診療ガイドライン 婦人科外来編 2020、ACOG Committee Opinion, No.734, 2018）。以上を踏まえると、国内第Ⅲ相試験において、子宮内膜組織診で「判定不能」となった場合に、経膈超音波検査の結果、子宮内膜厚が5 mm未満であれば「陰性」と判定、子宮内膜厚が5 mm以上であれば再度子宮内膜組織を採取し再判定する評価手順は、HRT実施中の卵胞ホルモンによる子宮内膜増殖に対する本剤の有効性を評価する上で、妥当であった。さらに、子宮内膜厚が5 mm以上であるにもかかわらず、2回の子宮内膜組織の採取を行っても組織なし又は診断に不十分な組織と判断されて判定不能となった場合には、子宮内膜細胞診で細胞異型の有無を確認する規定としたことについて、子宮内膜細胞診では構造異型の有無は確認できず子宮内膜増殖症等の確定診断には至らないものの、本試験が非盲検下で実施した試験であることも考慮すると、子宮内膜が一定以上の厚さとなった症例では診断に十分な組織採取がなされなかったとしても子宮内膜細胞診による細胞異型の有無を確認し、細胞異型がある症例は子宮内膜増殖症の発現例として評価し、細胞異型がなかった症例は評価から除外する方針は、本剤の有効性を過大評価しないという観点からは妥当であった。

そのように妥当と判断された判定基準であったにもかかわらず、当該判定基準を国内第Ⅲ相試験実施途中に変更したことについては、例え、実臨床では再検査が考慮されるような症例を再検査せずに陽性と評価する基準であったとしても、本開発での検証的な位置付けの試験とされ、非盲検下で実施された国内第Ⅲ相試験において組み入れられた症例を予め計画された同一の基準に基づき評価する重要性は極めて高く、重大な瑕疵と言わざるを得ない。

申請者は、当該試験終了後に、本剤の有効性を評価する上で、事前に規定した判定基準を含む評価手順は適切であったことから、変更は行うべきではなかったと考えて事後的な解析を実施し、その解析結果に基づき、子宮内膜の判定基準の変更による判定結果への影響はなく、国内第Ⅲ相試験において本剤の有効性が示されたと考える旨説明している。このことについて、国内第Ⅲ相試験の事前に規定した判定基準は、変更の契機となった症例のように実臨床では子宮内膜組織診で細胞異型のみが確認された場合に子宮内膜組織の再検査が考慮されるような症例を再検査せずに陽性と判定する基準ではあった。しかしながら、国内第Ⅲ相試験に組み入れられた患者では、子宮内膜が萎縮し、診断に十分な組織が採取できない状況も想定され得る中で、有効性を保守的に評価する観点から、子宮内膜細胞診で細胞異型が観察されれば、構造異型が不明であっても陽性と判定するように基準を作成することで、非盲検非対照試験で実施したことの妥当性の担保の一つとしていたと判断できることを踏まえると、判定基準の変更（疑陽性の追加）は行うべきではなかった。また、疑陽性の場合に再検査が可能となるといった本剤の有効性評価に有利に働き得る変更がなされたことについて、このような症例を実臨床における診断の過程では即陽性と診断しないことを踏まえると、本剤の評価に有利なものとする意図で実施されたとは考えないが、事後的な解析に基づく主要評価項目の結果が、判定手順の変更を含めた試験計画に沿って得られた主要評価項目の結果と異ならなかったとしても、子宮内膜の判定基準や計画の変更による判定委員の判断や最終的な評価結果への影響の大きさは不明である。

以上を踏まえると、国内第Ⅲ相試験が適切に実施され、主要評価項目の基準を達成していれば、主要評価項目の基準値（2.0%）に関する検討（7.R.1.1 参照）も踏まえ、得られた成績を以て本剤の臨床的意

義のある有効性を示すことができたと判断するが、国内第Ⅲ相試験において本剤の有効性が適切に検証されたとは判断できない。一方で、国内第Ⅲ相試験には上述のような問題があるものの、その内容を外部情報も踏まえて多面的に見れば、本剤の HRT における卵胞ホルモンによる子宮内膜増殖症の発症抑制について効果を推定できるものではあると判断する。それらを考慮し、本剤は、日本人においても更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う Hot flush 等の症状に対する卵胞ホルモン剤投与時の子宮内膜増殖症の発症抑制に関する臨床的に意義のある有効性を有するものと解釈可能か、国内第Ⅲ相試験の結果とそれ以外の知見も踏まえて、引き続き検討することが妥当と判断した（7.R.1.3 参照）。

7.R.1.3 本剤の有効性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験の結果以外の知見も踏まえ、本剤の有効性について、以下のように説明した。欧州では、本剤は、種々の卵胞ホルモン剤と併用した臨床試験の結果（表 11）に基づき、HRT における卵胞ホルモン剤との併用に関する効能・効果で、周期的投与方法として 1 周期（28～30 日）のうち本剤 200 mg を 12～14 日間就寝前に投与方法、又は持続的投与方法として本剤 100 mg を就寝前に投与方法で承認されている（表 12）。米国では、本薬を含有する製剤が、卵胞ホルモン剤を服用している子宮非摘出女性における子宮内膜増殖症の予防の効能・効果に対して 1 周期（28 日）のうち本薬 100 mg を 12 日間投与方法で承認されている。また、IMS 診療ガイドライン及び AACE 診療ガイドラインの記載、並びに海外の教科書の記載から（表 13）、海外の実臨床において、子宮を有する患者に HRT を行う際には卵胞ホルモンに本剤を含む黄体ホルモンを併用することが標準的に行われている状況といえる。

本邦においても、国内 HRT ガイドラインの記載（表 13）から、子宮を有する患者に HRT を行う際に卵胞ホルモンに黄体ホルモンを併用することが定着しており、黄体ホルモン併用の必要性は、国内外で共通と考えることができる。加えて、医療現場で HRT に用いられている卵胞ホルモン剤の有効成分の種類及び用量に、国内外で大きな違いはなく、海外の本剤の承認用法・用量では、卵胞ホルモン剤の種類による用法・用量の区別は特に設けられていない。これらの国内外の実臨床における HRT の実施状況、及び本薬の PK に国内外で明らかな差異はないと考えること（6.R.1 参照）から、本剤の有効性は、日本人において外国人と同様に期待でき、改めて適切な運用方法で国内第Ⅲ相試験を実施しても、本申請で提示した国内第Ⅲ相試験の結果と同様に、本剤の卵胞ホルモンによる子宮内膜増殖症の抑制効果が示される結果が得られる可能性は高いものとする。なお、子宮内膜組織診の侵襲の程度も考慮すると、同一の規模及びデザインの国内第Ⅲ相試験を改めて適切な運用方法で実施することの協力が得られにくいことも想定される。

以上の国内第Ⅲ相試験の結果以外の知見等を踏まえると、改めて適切な運用方法で国内第Ⅲ相試験と同一のデザインの試験を実施するまでもなく、本剤を申請用法・用量で投与方法の場合の日本人での有効性はあるものとする。

表 11 HRT における本剤の子宮内膜増殖症抑制作用に関する臨床試験成績の概要

	出典	試験デザイン	本剤の用法・用量等	子宮内膜増殖症抑制作用に関する結果の概要
1	Fertil Steril 1993; 59: 992-7	子宮非摘出閉経後女性を対象に、E2 及び本薬を併用投与したときの有効性及び安全性を検討した非盲検非対照試験	1 周期 (28 日) のうち、1~21 日に E2 1.5 mg/日を経皮投与し、8~21 日に本薬 200mg/日を就寝前に経口投与した。 2 周期目以降は、必要に応じて、E2 は 3 mg/日、本薬は 300 mg/日に増量可能とした。 また、2 周期目以降の 1 周期内の投与期間は、E2 は 1~21 日又は 1~25 日、本薬は 8~21 日、10~21 日又は 12~21 日のいずれかを選択することとした。	5 年間以上継続できた症例の平均投与期間は 5.7 年であった。 また、5 年間以上継続できた症例の E2 及び本薬の 1 日用量と例数は以下のとおりであった。 E2 1.5 mg/日、本薬 200 mg/日 : 126 例 E2 1.5 mg/日、本薬 300 mg/日 : 3 例 E2 3 mg/日、本薬 200 mg/日 : 5 例 E2 3 mg/日、本薬 300 mg/日 : 23 例 <子宮内膜組織学的評価> 157 例中 70 例で子宮内膜生検が実施され、十分量の組織が採取され組織学的評価が可能であった 57 例の結果は以下のとおりで、いずれも子宮内膜増殖症は認めなかった。 良性の子宮内膜ポリープ : 3 例 粘膜下平滑筋腫 : 1 例 異常所見なし : 53 例 子宮内膜生検が実施できなかった 87 例では、子宮鏡検査で子宮内膜の萎縮が確認され、子宮内膜増殖症や子宮内膜癌を示唆する所見は認めなかった。
2	Br Med J 1983; 287; 1241-5	子宮非摘出閉経後女性を対象に CEE 及び本薬を併用投与したときの有効性及び安全性を検討した非盲検比較試験	CEE 1.25 mg/日を連日経口投与、及び毎月 1~10 日に本薬 100、200 又は 300 mg/日を経口投与した (投与期間: 3~4 カ月)。	【投与例数】 本薬 100 mg/日群 : 15 例 本薬 200 mg/日群 : 18 例 本薬 300 mg/日群 : 17 例 <子宮内膜組織学的評価> 各群の評価可能な子宮内膜組織が採取された症例数及びその結果は以下のとおり。 本薬 100 mg/日群 : 11 例 うち、3 例で軽度~中等度の子宮内膜異型増殖症を認めた。 本薬 200 mg/日群 : 13 例 本薬 300 mg/日群 : 12 例 いずれの群でも子宮内膜増殖症は認めなかった。

	出典	試験デザイン	本剤の用法・用量等	子宮内膜増殖症抑制作用に関する結果の概要
3	JAMA 1996; 275: 370-5,	閉経後 10 年以内の子宮非摘出女性を対象に、CEE 単独、又は CEE に MPA 若しくは本薬を併用したときの有効性及び安全性を評価することを目的とした無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験	第 I 群：プラセボ 第 II 群：CEE 0.625 mg/日を連日経口投与 第 III 群：CEE 0.625 mg/日を連日経口投与、及び 1 周期（28 日）のうち 1～12 日に MPA 10 mg/日を経口投与 第 IV 群：CEE 0.625 mg/日及び MPA 2.5 mg/日を連日経口投与 第 V 群：CEE 0.625 mg/日を連日経口投与、及び 1 周期（28 日）のうち 1～12 日に本薬 200 mg/日を経口投与（投与期間：3 年間）	【投与例数】 第 I 群：119 例 第 II 群：119 例 第 III 群：118 例 第 IV 群：120 例 第 V 群：120 例 <子宮内膜組織学的評価> 投与開始前から投与開始後 3 年までに実施した子宮内膜組織検査の結果のうち、最も高度な組織学的所見は以下のとおりで、CEE 単独投与により子宮内膜増殖症が増加したが、CEE に MPA 若しくは本薬を併用することで抑制された。 第 I 群、第 II 群、第 III 群、第 IV 群及び第 V 群の順に記載。 正常：116 例、45 例、112 例、119 例、114 例 単純型子宮内膜増殖症：1 例、33 例、4 例、1 例、5 例 複雑型子宮内膜増殖症：1 例、27 例、2 例、0 例、0 例 子宮内膜異型増殖症：0 例、14 例、0 例、0 例、1 例 子宮内膜癌：1 例、0 例、0 例、0 例、0 例
4	海外第 IV 相試験（CTD 5.3.5.1-02）	子宮非摘出閉経後女性を対象に、経皮 E2 製剤と本薬又は MPA を併用したときの有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検比較試験	1 周期（28 日）のうち 1～25 日目に E2 0.05 mg/日を 1 週間に 2 回経皮投与し、14～25 日目に本薬 200 mg 又は MPA 10 mg を経口投与した（投与期間：13 周期以上）。	【投与例数】 本薬群：20 例 MPA 群：20 例 <子宮内膜組織学的評価> 治療 1 年後の本薬群 17 例、MPA 群 13 例、治療 2 年後の本薬群 15 例、MPA 群 9 例に内膜生検が行われた。治療 3 年以降は本薬群のみ観察が継続され、3 年後は 11 例、4 年後は 9 例で内膜生検が行われた。 いずれの時点においても子宮内膜増殖症を認めなかった。
5	Maturitas 1991: 13; 297-311.	閉経後女性を対象に、E2、CEE、E2 及び本薬又は CEE 及び本薬を併用したときの有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検比較試験	第 I 群：1 周期（28 日）のうち 1～25 日に E2 1.5 mg/日を経皮投与 第 II 群：1 周期（28 日）のうち 1～25 日に CEE 0.625 mg/日を経口投与 第 III 群：1 周期（28 日）のうち 1～25 日に E2 1.5 mg/日を経皮投与、及び 12～25 日に本薬 200 mg/日を経口投与 第 IV 群：1 周期（28 日）のうち 1～25 日に CEE 0.625 mg/日を経口投与、及び 12～25 日に本薬 200 mg/日を経口投与 なお、第 I 群及び第 II 群の投与対象は子宮摘出女性、第 III 群及び第 IV 群の投与対象は子宮非摘出女性とされた。（投与期間：24 週間）	【投与例数】 第 I 群：16 例 第 II 群：15 例 第 III 群：16 例 第 IV 群：16 例 <子宮内膜組織学的評価> 子宮非摘出女性を対象とした第 III 群、第 IV 群の結果、子宮内膜増殖症は見られなかった。

表 12 海外の承認状況（HRT に関する内容を抜粋）

国	効能・効果	用法・用量
英国	子宮非摘出閉経後女性におけるホルモン補充療法（HRT）としてエストロゲンとの併用	本薬 200 mg を各治療周期の後半 12 日間（治療周期の 15～26 日）に 1 日 1 回投与、又は各治療周期の 1～25 日に本薬 100 mg を 1 日 1 回、就寝前投与
独国	閉経期及び閉経後のエストロゲン欠乏症の女性や、手術によって閉経した女性のエストロゲン治療を行う際に、子宮内膜保護の目的で使用する。	本薬 200～300 mg（就寝前に 200 mg、又は朝食前に 100 mg と就寝前に 200 mg）を治療周期（28 日間又は 1 カ月）のうち治療周期後半に 12 日間以上投与
仏国	閉経後のホルモン補充療法（エストロゲンとの併用）	本薬 200 mg を 1 周期（1 カ月）のうち 12～14 日間（治療周期の後半 2 週間）に 1 日 1 回投与、若しくは本薬 100 mg を 1 周期のうち 12～14 日間（治療周期の後半 2 週間）に 1 日 2 回投与

表 13 国内外ガイドライン及び教科書の記載

出典	本薬に関する記載	用法・用量に関する記載
国内 HRT ガイドライン	子宮を有する女性において、卵胞ホルモン剤単独投与は子宮内膜癌のリスクを上昇させるが、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤の併用療法はリスクを上昇させない。 低用量の卵胞ホルモン剤に対しても、子宮内膜への影響を考慮し、黄体ホルモン剤を併用する。	周期的投与方法として、卵胞ホルモン剤を連日投与し、黄体ホルモン剤を 12～14 日間併用する。 持続的投与方法として、卵胞ホルモン剤及び黄体ホルモン剤を連日投与する。
IMS 診療ガイドライン	卵胞ホルモン剤投与時の持続的又は周期的な黄体ホルモン剤の併用投与は、卵胞ホルモン剤投与に関連する子宮内膜増殖症や子宮内膜癌のリスクを低減させることが知られている。 黄体ホルモン剤を 1 カ月のうち 10 日以上、周期的に投与した際に、卵胞ホルモン剤による子宮内膜増殖症の発現率を、プラセボ投与時と同程度まで低下させたとの報告がある。 卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤の持続的投与方法が子宮内膜増殖症と関連することはまれである。	E2 2 mg 又は 50 µg 以下である場合、本薬は、100 mg を連続投与（持続的投与方法）、又は 200 mg を 10～14 日間投与（周期的投与方法）する。
AACE 診療ガイドライン	欧州で実施された大規模疫学調査では、卵胞ホルモン剤非投与と比較して、卵胞ホルモン剤単独投与では子宮内膜癌のリスクが上昇したが、卵胞ホルモン剤と合成黄体ホルモンを併用投与によりリスクが低下した。	記載なし
Berek&Novak's Gynecology 16 th edition, 2020	本薬は MPA と同程度の子宮内膜保護作用を持つ。	本薬の通常用量は 100 mg/日である。

機構は、以下のように考える。海外臨床試験において、試験間で子宮内膜増殖症を発現した症例の割合に若干の差異があるものの、本剤による子宮内膜増殖症の抑制効果が示されており（表 11）、欧州では、本剤は、HRT における卵胞ホルモン剤との併用に係る適応で承認されている（表 12）。加えて、海外のガイドラインや教科書では、子宮を有する患者に HRT を行う際に卵胞ホルモンに本剤を含む黄体ホルモンを併用することが推奨されていることも踏まえると、海外では、本剤の有効性が確立しており、実臨床で広く使用されているものと判断できる。以上の海外の状況と国内 HRT ガイドラインの記載を踏まえると、更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う Hot flush 等の症状に対する診療方針や医療現場で HRT に用いられている卵胞ホルモンに国内外で大きな違いはないこと、及び本剤の PK に国内外で明らかな差異はないと判断できること（6.R.1 参照）に加え、本剤の子宮内膜増殖症の発症抑制作用は、月経周期において子宮内膜の増殖を促進する卵胞ホルモンと分泌期へと移行し子宮内膜の増殖を抑制する黄体ホルモンの生理学的な作用（Williams Gynecology 3rd Edition, chapter 15, p355-7）に基づくものであること等を踏まえると、本剤の有効性は、国内外で大きく異なるものと推定できる。さらに、本申請で提示された国内第Ⅲ相試験の結果を踏まえると、国内第Ⅲ相試験を改めて適切な運用方法で実施しても、国内第Ⅲ相試験と同様、本剤の卵胞ホルモンによる子宮内膜増殖症の抑制効果が示される結果が得られる可能性は高いとの申請者の考察に一定の妥当性はあると判断する。

以上を踏まえ、国内第Ⅲ相試験の結果（7.R.1.2 参照）等から、本剤は、日本人においても更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う Hot flush 等の症状に対する卵胞ホルモン剤投与時の子宮内膜増殖症の発症抑制に関する臨床的に意義のある有効性を有すると解釈できるものと判断する。

7.R.2 安全性について

機構は、本剤の安全性について以下のように考える。国内臨床試験において 3%以上で認められた有害事象のうち（表 9）、不正子宮出血及び乳房に関連する有害事象以外の本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、いずれも HRT に用いる既承認薬でも認められている事象であり、重症度はいずれも軽度又は中等度であったこと、及び特定の投与方法や発現時期で多く発現する等の特段の傾向はなかったことから、臨床使用において本剤の有用性を損なう程の問題となる可能性は低いと判断する。加えて、以下の検討結果（7.R.2.1～7.R.2.5 参照）から、本剤の安全性は、本剤の有効性を踏まえると、持続的投与方法及び周期的投与方法のいずれの投与方法においても臨床的に許容可能と判断する。

7.R.2.1 不正子宮出血について

申請者は、本剤による不正子宮出血について以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験における不正子宮出血の発現割合は 35.2%（123/349 例）であり、投与方法別では、持続的投与方法 19.4%（33/170 例）と比較して周期的投与方法 50.3%（90/179 例）で高かった（表 9）。また、国内第Ⅲ相試験で認められた不正子宮出血の重症度はいずれも軽度であった。国内 HRT ガイドラインには、子宮を有する女性における HRT では 40～60%の使用者で不正性器出血が副作用としてあげられる旨の記載があり、国内第Ⅲ相試験で認められた不正子宮出血の発現割合は、いずれの投与方法でも、上記のガイドラインで示された割合を上回るものではなかった。

以上を踏まえると、本剤の周期的投与方法及び持続的投与方法における不正子宮出血は、いずれの投与方法においても、臨床的に大きな問題とはならないと考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験では持続的投与方法と比較して周期的投与方法で不正子宮出血の発現割合が高いことが確認された。これは、黄体ホルモンである本剤の休薬期間を設定することにより定期的な子宮内膜の剥離による出血を起こす周期的投与方法と、卵胞ホルモン投与中は休薬せずに持続的に本剤を投与することで子宮内膜を萎縮させ出血を低減する持続的投与方法の投与方法の特徴（国内 HRT ガイドライン、p82）がそれぞれ反映されたものにすぎないと判断する。投与方法別の不正子宮出血の発現割合について、いずれの投与方法においても国内 HRT ガイドラインに記載された文献に基づく発現割合を上回るものではなかった。また、国内第Ⅲ相試験で認められた不正子宮出血の重症度はいずれも軽度であった。以上を踏まえると、患者の閉経時期等により担当医師の判断でいずれの投与方法が選択されたとしても、本剤における不正子宮出血は臨床的に大きな問題とならないものと判断する。

7.R.2.2 乳癌、及びその他の乳房に関連する事象について

申請者は、本剤投与時の乳房に関連する有害事象について以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験で認められた乳房に関連する有害事象¹の発現割合は表 14 のとおりであった。また、本邦で更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う Hot flush 等の症状に係る効能・効果で承認されている E2 及び酢酸ノルエチステロンの配合経皮吸収型製剤の第Ⅲ相試験の 364 例における副作用の発現割合（メノエイドコンビパッチ申請資料 M2.7、p107）と比較した結果、有害事象の種類及び発現割合は、E2 及び酢酸ノルエチステロンの配合経皮吸収型製剤と同様であった。また、国内第Ⅲ相試験において乳管内増殖性病変 2 例（0.6%）及び乳腺浸潤性小葉癌 1 例（0.3%）が認められたが、E2 及び酢酸ノルエチステロンの配合経皮吸収型製

¹ MedDRA SOC の「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）」「生殖系および乳房障害」から「乳」を含む事象を抽出した。

剤の第Ⅲ相試験でも乳癌が 0.5% (2/364 例) で認められており、その発現割合は大きく異ならなかった。なお、海外の製造販売後に本剤の副作用として報告された乳癌関連事象は、1980 年の発売以降、2020 年 9 月時点で 87 件であった。

HRT による乳癌のリスクに関して、黄体ホルモンの種類による乳がんのリスクの違いについては、合成プロゲステロンの併用はエストロゲン単独よりも上昇させる (Int J Cancer 2005; 114: 448-54) が、天然型黄体ホルモンである本薬との併用では、乳癌のリスクを軽減することが示唆されていること (Int J Cancer 2005; 114: 448-54、Breast Cancer Res Treat 2008; 107: 103-11)、HRT の対象患者層は乳癌の好発年齢であること及び国内第Ⅲ相試験の投与期間が 52 週と短いことを考慮すると、国内第Ⅲ相試験で報告された乳癌は偶発的に発現した事象である可能性もある。しかしながら、海外の疫学調査において、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの投与期間が長くなるにつれて乳癌のリスクが増加することが報告されている (Lancet 2003; 362: 419-27) こと等を踏まえると、本剤の特に長期間での投与により乳癌の発現を増加させる可能性を否定はできない。したがって、更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う Hot flush 等の症状に係る効能・効果を有する既承認薬と同様、本剤投与時の乳癌リスクを考慮した適切な患者選択を行うとともに、患者への説明を十分に行った上で投与すること、及び本剤を含む HRT 施行中の定期的な乳房検診の実施等を添付文書で注意喚起する。

表 14 国内第Ⅲ相試験で発現した乳房に関連する有害事象 (安全性解析対象集団)

	全体 (349 例)	持続的投与法 (170 例)	周期的投与法 (179 例)
乳管内増殖性病変	0.6 (2)	0.6 (1)	0.6 (1)
乳腺浸潤性小葉癌	0.3 (1)	0.6 (1)	0 (0)
乳房痛	2.3 (8)	2.4 (4)	2.2 (4)
乳房圧痛	1.1 (4)	1.8 (3)	0.6 (1)
乳頭痛	0.3 (1)	0.6 (1)	0 (0)
乳房不快感	2.3 (8)	2.4 (4)	2.2 (4)
乳房嚢胞	0.3 (1)	0.6 (1)	0 (0)
繊維嚢胞性乳腺疾患	0.6 (2)	0.6 (1)	0.6 (1)

% (例数)

機構は、以下のように考える。卵胞ホルモン剤と併用される本剤における乳房関連事象のうち、乳房痛等の良性の事象の発現割合は、異なる試験間での比較でありその多寡の解釈に限界はあるが、更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う Hot flush 等の症状に係る効能・効果を有する既承認の E2 及び酢酸ノルエチステロンの配合経皮吸収型製剤と比較して高いものではなかったこと、並びに乳房痛等の良性の事象は、黄体ホルモンの投与の副作用として広く知られている事象であり、重症度も軽度であったことから、本剤の使用にあたって臨床的に大きな問題とならないものと判断する。

一方で、国内第Ⅲ相試験においては、本剤との因果関係が否定できない乳腺浸潤性小葉癌が発現した症例が認められ、海外の製造販売後の副作用報告でも乳癌が報告されている。HRT の対象となる年齢層は乳癌の好発年齢であること及び 5 年未満の HRT であれば乳癌の発現割合の有意な上昇は認めないとされていること (国内 HRT ガイドライン、p44) を踏まえると、申請者の国内第Ⅲ相試験で報告された乳癌は偶発的に発現した事象である可能性もあるとする主張に一定の妥当性はある。しかしながら、乳癌の発現割合は、HRT の施行期間が長くなるにつれて上昇し (Lancet 2003; 362: 419-27)、その傾向は、本薬を併用した場合でも同様であること (Int J Cancer 2005; 114: 448-54、Breast Cancer Res Treat 2008; 107: 103-11) 及び HRT が乳癌の発現に及ぼす影響は主として黄体ホルモンによるものと考えられていること

(国内 HRT ガイドライン、p45) を踏まえると、特に長期にわたる本剤の投与が乳癌の発現を増加させる可能性があることから、HRT に用いる既存の製剤と同様に乳癌のリスク因子を踏まえた投与の可否判断、患者への説明、及び HRT 施行中の定期的な乳房検診の実施等について注意喚起を行うとする申請者の方針は妥当と判断する。

7.R.2.3 不整脈に関連する事象について

機構は、国内第Ⅲ相試験において、持続的投与法の 1 例で発現した右脚ブロックと洞性不整脈が本剤との因果関係が否定できないとされたことを踏まえ、本剤投与時の不整脈に関する有害事象の発現状況について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験の心電図検査結果において投与後から 52 週又は中止時まで新たに 4 例 (1.1%) が異常ありと判定され、有害事象とされた。このうち持続的投与法の 1 例で右脚ブロックと洞性不整脈が発現し、他の原因がなく本剤との因果関係が否定できないと判断されたが、当該症例で認められた異常はいずれも軽度であり無治療で回復した。残りの 3 例 (心電図異常 2 例、心室性期外収縮 1 例) については、一過性の事象であったこと等から担当医師により本剤との因果関係は否定された。また、国内第Ⅲ相試験では、不整脈に関連した有害事象として、動悸 4 例、頻脈 1 例が報告され、このうち動悸 3 例は、本剤との因果関係を否定できないと判断されたが、いずれも軽度で治験の継続には問題ないと担当医師より判断されている。本邦で既承認の黄体ホルモンの投与による重篤な不整脈の報告はなく、海外の製造販売後の本剤の副作用報告において、重篤な不整脈に関連する副作用²が、1980 年以降、2020 年 9 月時点で 16 件 (頻脈 5 件、心房細動 4 件、心室性期外収縮 2 件、不整脈、心室性頻脈、心粗動、洞性頻脈、心停止各 1 件) 報告されたが、いずれも患者側の要因が疑われる症例、心電図が測定されておらず詳細が不明な症例等であり、本剤との関連性を明確に示唆するものではない。以上より、医療現場で使用する上で本剤投与時の不整脈が大きな問題とはならないと考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において本剤との因果関係が否定されない右脚ブロックと洞性不整脈が認められているものの、その発現割合は高くなく、いずれの事象も無治療で回復している。加えて、海外の製造販売後に本剤投与時の重篤な不整脈に関する副作用の報告はあるものの、明確な関連性を示す情報がない旨の申請者の説明を踏まえると、本剤の使用に際して臨床的に大きな問題とはならないと判断する。

7.R.2.4 血栓症に関連する事象について

申請者は、本剤投与時の血栓症に関連する有害事象の発現について、以下のように説明した。海外では、HRT における卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの併用により、1 年以内に血栓症発現のリスクが 3.0 倍上昇するとの報告 (JAMA 2002; 288: 321-33)、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの併用では、卵胞ホルモン単独使用よりもリスクが高いとの報告がある (Maturitas 2015; 82: 303-6)。また、他の黄体ホルモンの添付文書において、血栓症が副作用として注意喚起がなされている。海外で本剤の副作用として深部静脈血栓症及び肺塞栓症は、1980 年の発売以降、2020 年 9 月時点で、それぞれ 15 件及び 23 件報告された。以上を踏まえると、国内第Ⅲ相試験において深部静脈血栓症及び肺塞栓症等の血栓症に関連する有害事象の発現は認められていないが、本剤においても、血栓症に関連する有害事象発現について他の黄

² MedDRA HLGT の「不整脈」に該当する事象を抽出した。また、母体への投与により本薬に曝露された胎児又は新生児で生じた副作用を除外した。

体ホルモン剤と同様の注意喚起を行うことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験で血栓症に関連する有害事象は認められなかったとはいえ、海外の製造販売後において、血栓症が副作用として報告されている。また、海外の疫学調査において、卵胞ホルモン単独投与と比較して卵胞ホルモンと黄体ホルモンを併用投与した場合に、血栓症に関連する有害事象の発現リスクが約2倍に高まるとの報告がある（Eur Heart J 2008; 29: 2031-41）。国内HRTガイドラインでは、深部静脈血栓症や肺塞栓症について、卵胞ホルモン単独投与はプラセボと比較して海外の疫学調査では有意なリスク増加を示さなかったが、海外臨床試験のメタ解析では有意なリスク増加を示したことから、黄体ホルモンの併用が静脈血栓塞栓症の発現割合をどれほど高めるかは結論が得られていないとしている一方で、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの併用時の疫学研究及び上記のメタ解析の結果を踏まえて、経口HRTは血栓症のリスクを2~3倍に増加させ、投与初年のリスクが最も高い旨記載している（国内HRTガイドライン、p57）。以上に加え、卵胞ホルモンを単独投与した場合の血栓症発現頻度は2/10,000 婦人・年と報告されていること（Eur Heart J 2008; 29: 2031-41）を踏まえると、国内第Ⅲ相試験の規模では血栓症に関連する有害事象が確認できないことも十分に想定され、本剤投与により、血栓症を惹起することは否定できないと判断する。また、国内HRTガイドラインには、経口HRTによる深部静脈血栓症の発現リスクは年齢やBMIの上昇に伴い増加すること及び深部静脈血栓症の既往がある患者に対するHRTは再発リスクを高めることが記載されていることに加え、当該ガイドラインでは急性血栓性静脈炎又は静脈血栓塞栓症とその既往がある患者は禁忌としており、本邦で更年期障害及び卵巣欠落症状に伴うHot flush等の症状に係る効能・効果で承認されているE2及び酢酸ノルエチステロンの配合経皮吸収型製剤は、当該ガイドラインに沿った注意喚起のもとで使用されている。

以上を踏まえると、本剤の投与時には血栓症の発現に十分に注意する必要があるものの、その発現頻度も考慮すると、国内HRTガイドライン等も踏まえ、他の黄体ホルモンと同様、適切な注意喚起のもとで使用されるのであれば、臨床的に大きな問題となるものではないと判断する。

7.R.2.5 卵巣癌について

申請者は、本剤投与時の卵巣癌の発現について、以下のように説明した。HRTにおける卵巣癌の発現リスクについては、52の海外の疫学研究のメタ解析の結果、HRTの5年未満の実施で卵巣癌の相対リスクが上昇すること（Lancet 2015; 385: 1835-42）が報告され、5年以上の追跡の結果、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの併用により、プラセボと比較して卵巣癌の発現リスクが上昇すること（JAMA 2003; 290: 1739-48）が報告されている。また、卵胞ホルモン単独使用と卵胞ホルモンと黄体ホルモンの併用を比較すると、併用の方がリスクは低いとする報告（Cancer 2009; 115: 531-9）や不変とする報告（Lancet 2015; 385: 1835-42）がある一方で、不妊治療における報告ではあるが、本薬の使用により境界悪性卵巣腫瘍の発症リスクが増加するとの報告がある（Hum Reprod 2015; 30: 222-31）。海外で本剤の副作用として報告された卵巣癌は、1980年の発売以降、2020年9月時点で3件と少なく、国内第Ⅲ相試験において、卵巣癌の発現及び発現が疑われる症例は認められていないことから、黄体ホルモンが卵巣癌の発現に寄与している可能性は低いと考えるものの、海外の疫学調査の結果等を踏まえると、本剤投与が卵巣癌の発現を増加させる可能性を否定はできない。したがって、更年期障害及び卵巣欠落症状に伴うHot flush等の症状に係る効能・効果を有する既承認薬と同様、投与時の卵巣癌の発現リスクについて添付文書で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において卵巣癌に関連する有害事象は認められていない一方で、海外の製造販売後には、例数は限られるとはいえ卵巣癌に関する副作用報告がある。申請者が提示した HRT 及び不妊治療における黄体ホルモン投与と卵巣癌発現のリスクに関する報告について、不妊治療での黄体ホルモンの投与対象と HRT の対象の異同を踏まえても、HRT では黄体ホルモンを卵胞ホルモンに併用した場合の黄体ホルモンによる卵巣癌の発現リスクが明確に異なるとは判断できず、本剤によって卵巣癌が発現する可能性は完全には否定できない。以上のことから、HRT において卵胞ホルモンへの本剤の併用投与により、卵巣癌の発現が増加することを示唆する明確な情報はないものの、発現リスクが完全には否定できないことを踏まえると、現時点では、本剤の臨床使用にあたって、本剤投与時の卵巣癌の発現リスクについて添付文書で注意喚起を行うことは妥当と判断するが、HRT における本剤の使用によって卵巣癌の発現を増加させるのかは、引き続き、通常の安全性監視活動において情報収集する必要があると判断する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。国内外において、子宮を有する患者に対して HRT を行う際は、子宮内膜増殖症の発症抑制を目的に、卵胞ホルモンに黄体ホルモンを併用することが標準的であり、本剤も同様に、子宮を有する患者に対して卵胞ホルモン剤と併用されるものとする。本邦で更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う Hot flush 等の症状に係る効能・効果で承認されている黄体ホルモン含有製剤としては、E2 と酢酸ノルエチステロンを配合した貼付剤がある。しかしながら、当該製剤は配合剤であるため、卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの組み合わせ（種類及び用量）や黄体ホルモンの投与方法（持続的投与方法）が固定される。また、当該製剤は貼付剤であるため皮膚症状が認められることもある。一方で、本剤は、併用する卵胞ホルモン剤が選択可能であり、患者背景に応じて周期的投与方法も選択できること等から、これらの状況を考慮して、上記の既承認製剤と使い分けられる薬剤となるものとする。また、本剤の持続的投与方法と周期的投与方法の使い分けについて、国内 HRT ガイドラインの「周閉経期あるいは閉経後まもない時期で定期的に出血が起こることに抵抗感がなければ周期投与方法を、閉経後後期では持続投与方法を考慮する」との記載を踏まえ、本剤の持続的投与方法と周期的投与方法は患者の閉経時期等に応じて使い分けられるものとする。実際に、国内第Ⅲ相試験では、持続的投与方法と周期的投与方法の割付けを、被験者背景を踏まえて治験責任医師の判断で行うこととしており、結果として、持続的投与方法及び周期的投与方法に組み入れられた被験者の閉経から本剤投与の開始時期（最終月経からの経過月数）（平均値±標準偏差）はそれぞれ 54.5 ± 34.1 カ月及び 34.8 ± 26.4 カ月であり、各投与方法の選択は想定している状況を反映するものであった。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験の結果等から、本剤は、子宮を有する患者への卵胞ホルモンの投与に際して、卵胞ホルモンの種類によらず、持続的投与方法又は周期的投与方法で併用することで更年期障害及び卵巣欠落症状に対する卵胞ホルモン剤投与時の子宮内膜増殖症の発症抑制に関する臨床的に意義のある有効性を有すると解釈可能なものと判断でき（7.R.1 参照）、その効果を考慮すると安全性は臨床的に許容可能と判断できるものと判断した（7.R.2 参照）。したがって、本剤は、更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う Hot flush 等の症状に対して卵胞ホルモン剤が投与される女性のうち、子宮を有する女性に対して、子宮内膜増殖症の発症を抑制するために使用されるものと位置付けられる。本邦では、子宮を有する女性の更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う Hot flush 等の症状に係る効能・効果で、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの貼付用配合剤が承認されているが、当該製剤とは、製剤の特徴（投与経路、

併用する卵胞ホルモンの種類、黄体ホルモンの投与方法等)を踏まえて、使い分けられるものと判断する。また、本剤の持続的投与方法及び周期的投与方法については、これらの投与方法の使い分けに関する国内HRTガイドラインの記載から、医師が患者と相談の上で使い分けられるものと判断する。

7.R.4 効能・効果について

機構は、本剤は、卵胞ホルモン剤投与時の子宮内膜増殖症の発症抑制に関する臨床的に意義のある有効性を有すると解釈可能なものと判断でき(7.R.1参照)、安全性は許容可能であること(7.R.2参照)に加え、効能・効果は薬剤の治療上の役割を反映するものとするのが適切であること、及び子宮内膜増殖症は子宮がある女性でのみ発症するものであること等を踏まえ、効能・効果を再検討するよう求めた。

申請者は、効能・効果を「更年期障害及び卵巣欠落症状に対する卵胞ホルモン剤投与時の子宮内膜増殖症の発症抑制」に変更し、効能・効果に関連する注意で、本剤は子宮のない女性には投与しないことを注意喚起すると説明した。

機構は、申請者が提示した効能・効果の変更案及び効能・効果に関連する注意での注意喚起の内容は、妥当と判断する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験の本剤の用法・用量は、本薬のPKに国内外で明らかな差異はないことが確認できたことから(6.R.1参照)、海外での本剤の承認用法・用量と同一の、1周期を28日間として、周期を通じて本薬100mgを1日1回就寝前に経口投与(持続的投与方法)、又は1周期のうち15~28日目までの14日間本薬200mgを1日1回就寝前に経口投与(周期的投与方法)とした。なお、本剤の投与周期は、一般的な月経周期である28日間を1周期とした。その結果、子宮を有し、更年期障害又は卵巣欠落症状に伴うHot flush等の症状を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、主要評価項目である子宮内膜増殖症を発現した症例の割合について、陽性と判定された症例の割合の両側95%CIの上限が事前に定めた水準である2.0%を下回った(7.2参照)。非盲検下で実施された国内第Ⅲ相試験の試験実施中に子宮内膜組織診の判定結果を踏まえて判定基準を変更(疑陽性の追加)するという適切ではない対応を行ったために、国内第Ⅲ相試験で本剤の有効性が適切に検証されたとはいえない。しかしながら、事後的な解析の結果を踏まえると国内第Ⅲ相試験から本剤の有効性は示されたと考える(7.R.1.2参照)。また、海外臨床試験の成績、海外承認内容、国内外のガイドラインや教科書の記載を踏まえると、HRTに用いられている卵胞ホルモン剤の有効成分の種類及び用量を含めて医療環境に、国内外で大きな違いはなく本薬のPKに国内外で明らかな差異はないことから、海外で示されている有効性は日本人においても期待でき、国内第Ⅲ相試験と同一の用法・用量での日本人に対する有効性は示されたと考えた(7.R.1.3参照)。さらに、安全性は臨床的に許容可能と判断できるものと考え、本剤の申請用法・用量は適切と判断した。

機構は、国内第Ⅲ相試験における周期的投与方法の検討用法・用量では、1周期の本剤の投与期間は14日間であったことから、本剤の申請用法・用量の周期的投与方法における1周期の本剤の投与期間を最大14日間と設定し、14日未満の投与でも可能とするものの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験では周期的投与方法において、本剤が1周期あたり14日未満の期間で投与された症例はなく、本剤の投与期間が14日未満の場合に有効性が期待できることを示すデータは得られていないと考えることから、14日未満の投与期間を設定しない用法・用量に変

更する。なお、申請時には、本邦において、更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う Hot flush 等の症状に係る効能・効果で承認されている CEE、E2、E3 の総称として「エストロゲン製剤」を用いたが、既承認の E2 製剤等の添付文書での表記を踏まえ、これらの総称は「卵胞ホルモン剤」とすることが適切と考える。以上を踏まえ、本剤の用法・用量（案）を以下のように変更する。

下記のいずれかを選択する。

- ・ 卵胞ホルモン剤の投与開始日からプロゲステロンとして 100 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。
- ・ 卵胞ホルモン剤の投与開始日を 1 日目として、卵胞ホルモン剤の投与 15 日目から 28 日目までプロゲステロンとして 200 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。これを 1 周期とし、以後この周期を繰り返す。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験の結果等から、本剤は、子宮を有する患者への卵胞ホルモンの投与に際して、卵胞ホルモンの種類によらず、持続的投与方法又は周期的投与方法で併用することで更年期障害及び卵巣欠落症状に対する卵胞ホルモン剤投与時の子宮内膜増殖症の発症抑制に関する臨床的意義のある有効性を有すると解釈可能なものと判断できる（7.R.1 参照）。また、本剤の安全性に関する検討（7.R.2 参照）において、安全性は許容可能と判断できる。以上より、本剤の用法・用量として持続的投与方法及び周期的投与方法を設定することは妥当と判断する。また、国内第Ⅲ相試験での規定や海外における本剤の承認用法・用量等を踏まえると、周期的投与方法における 1 周期の本剤の投与期間を最大 14 日間としうる根拠が示されたとは判断できないことから、14 日未満の投与期間を設定しない用法・用量に変更する申請者の対応は妥当と判断する。以上のことから、本剤の用法・用量について、申請者が提案した変更後の用法・用量（案）は妥当と考える。さらに、本剤は、卵胞ホルモン剤と併用するものであることが明確となるよう以下のとおりとすることが適切と判断する。

卵胞ホルモン剤との併用において、下記のいずれかを選択する。

- ・ 卵胞ホルモン剤の投与開始日からプロゲステロンとして 100 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。
- ・ 卵胞ホルモン剤の投与開始日を 1 日目として、卵胞ホルモン剤の投与 15 日目から 28 日目までプロゲステロンとして 200 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。これを 1 周期とし、以後この周期を繰り返す。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明した。本剤投与時に注意を要する血栓症に関連するリスクについては、国内外から多数の疫学調査結果があり、卵胞ホルモン剤に本剤を併用することで血栓症の発症リスクを増加させること、投与初年度の発症率が最も高く、年齢、肥満、血栓性素因がリスク因子であること（国内 HRT ガイドライン、p146）が認知されている。したがって、追加の医薬品安全性監視活動は行わず、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行うことが妥当である。また、本剤投与時にその発現割合が増加する可能性が示唆されている乳癌及び卵巣癌については、以下のように考える。乳癌については、海外の疫学研究で卵胞ホルモンと黄体ホルモンの投与期間が長くなるにつれて乳癌のリスクが増加する報告（Lancet 2003; 362: 419-27）や、天然型黄体ホルモンを併用した場合と合成黄体ホルモンを併用した場合の乳癌発現リスクに関する報告（Int J Cancer 2005; 114: 448-54、Breast Cancer Res Treat 2008; 107: 103-11）等、発現状況に関して一定の情報が蓄積しており、本剤投与時の安全対策の検討の観点から、追加

の医薬品安全性監視活動により新たに入手することが有用と考える情報はないことから、通常の医薬品安全性監視活動により評価することが妥当である。また、卵巣癌については、5年以上の追跡の結果、卵巣ホルモン及び黄体ホルモンの併用により、プラセボと比較してHR 1.58、95%CI [0.77, 3.24]と発現リスクが増加するとの報告 (JAMA 2003; 290: 1739-48)、卵巣ホルモン単独使用と卵巣ホルモンと黄体ホルモンの併用を比較すると、併用時のリスクは不変とする報告 (Lancet 2015; 385: 1835-42)があるものの、一方で、併用時のリスクは低いとする報告 (Cancer 2009; 115: 531-9)もあり、海外で製造販売後に副作用として報告された卵巣癌は3件と少なく、黄体ホルモンが卵巣癌の発現に寄与している可能性は低いと考えるが、事象自体の重症度を考慮し、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集して評価することが妥当である。

機構は、以下のように考える。本剤は、天然型黄体ホルモン製剤であること、子宮を有する患者にHRTを行う際には卵巣ホルモンに黄体ホルモンを併用することが国内外で標準的となっており、黄体ホルモンを併用する目的は、黄体ホルモンの生理学的な作用に基づくものであることを踏まえると、本剤の安全性プロファイルは明らかになっていると判断できる。また、国内第Ⅲ相試験の結果から、本剤の安全性について、本邦で更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う Hot flush 等の症状に係る効能・効果で承認されている薬剤と比較して新たな問題は認められていない (7.R.2 参照)。加えて、血栓症に関連する事象、乳癌及び卵巣癌は、国内 HRT ガイドラインにおいて、HRT で予想される有害事象に挙げられており、HRT におけるその発現リスクについて、一定の知見が集積していると判断できる。以上を踏まえると、現時点で製造販売後調査等の実施は不要であるとの申請者の説明は妥当と判断する。本剤の製造販売後においては、通常の医薬品安全性監視活動により本剤の安全性情報を収集し、新たな懸念事項やリスク管理を行う上で情報収集が必要と判断される事項が特定された場合には、速やかに追加の安全性監視活動を実施する必要があると判断する。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う Hot flush 等の症状に対する卵巣ホルモン剤投与時の子宮内膜増殖症の発症抑制に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う Hot flush 等の症状がある子宮を有する患者への卵巣ホルモン及び黄体ホルモンの併用投与の選択肢を増やすものであり、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

令和3年8月6日

申請品目

[販売名] エフメノカプセル 100 mg
[一般名] プロゲステロン
[申請者] 富士製薬工業株式会社
[申請年月日] 令和2年12月25日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した本剤の安全性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性について

専門委員より、実臨床においては、国内第Ⅲ相試験において事前に規定した子宮内膜の判定基準に基づいた最終判定結果が「陽性」とされた症例のように、子宮内膜組織診で細胞異型のみが確認されたときには子宮内膜組織の再検査が行われる場合もあるとはいえ、当初の判定基準は本剤の有効性を過大評価しないという観点からは妥当なものであり、特に国内第Ⅲ相試験は非盲検試験でもあるので、変更すべきではなかったが、国内第Ⅲ相試験の結果をみると本剤の子宮内膜増殖症発症抑制に疑義があるという結果は得られていないとの議論があり、審査報告(1)に記載した本剤の有効性に関する機構の判断は、いずれも支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画(案)について

専門委員より、本剤の安全性プロファイルは明らかになっていると判断できること、並びに国内HRTガイドラインの記載を踏まえると、HRTにおける血栓症に関連する事象、乳癌及び卵巣癌の発現状況に関する一定の知見が集積し、それへの対応が医療現場で定着していると判断できることを踏まえると、現時点では、製造販売後調査等を実施せずに、通常の医薬品安全性監視活動により本剤の安全性情報を収集することが妥当とする機構の判断は支持された。機構は、以上の議論及び審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表15に示す安全性検討事項等を設定すること、及び表16に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 血栓症関連事象	・ 乳癌 ・ 卵巣癌	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査	なし	・ 患者向け資材 ・ 市販直後調査による情報提供

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
6	7	23.9±6.6 mg/mL	23.9±6.6 ng/mL
24	表 14	乳房不快感 2.3 (8) 2.4 (4) 2.2 (4)	乳房不快感 5.4 (19) 5.9 (10) 5.0 (9)

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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-01 及び CTD5.3.5.2-01-misc）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、用法・用量の記載を整備し、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。本品目は新投与経路医薬品であることから再審査期間は6年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

更年期障害及び卵巣欠落症状に対する卵胞ホルモン剤投与時の子宮内膜増殖症の発症抑制

[用法・用量]

卵胞ホルモン剤との併用において、以下のいずれかを選択する。

- ・ 卵胞ホルモン剤の投与開始日からプロゲステロンとして 100 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。
- ・ 卵胞ホルモン剤の投与開始日を 1 日目として、卵胞ホルモン剤の投与 15 日目から 28 日目までプロゲステロンとして 200 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。これを 1 周期とし、以後この周期を繰り返す。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists	米国臨床内分泌学会
AACE 診療ガイドライン	American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Menopause–2017 update Endocr Pract 2018; 23; 869-78	米国臨床内分泌学会による更年期障害に関する治療ガイドライン
ACOG	American College Of Obstetricians And Gynecologists	米国産婦人科医会
AUC	Area under the concentration-time curve of the analyte	濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	—	投与 0 時間後から投与 24 時間後までの AUC
AUC _{0-∞}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
CEE	Conjugated estrogens	結合型エストロゲン
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会
CI	Confidence Interval	信頼区間
C _{max}	Maximum concentration of analyte	最高濃度
E2	Estradiol	エストラジオール
E3	Estriol	エストリオール
EMA	European Medicines Evaluation Agency	—
ER	Estrogen Receptor	エストロゲン受容体
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬局
FGF	Fibroblast growth factors	線維芽細胞増殖因子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HR	Hazard Ratio	ハザード比
HRT	Hormone Replacement Therapy	ホルモン補充療法
IARC	International Agency for Research on Cancer	—
IMS	International Menopause Society	国際閉経学会
IMS 診療ガイドライン	IMS Recommendations on womens midlife health and menopause hormone therapy Climacteric 2016; 19: 109-50.	国際閉経学会による更年期症状に対するホルモン療法に関するガイドライン
MCA	3-Methylcholanthrene	3-メチルコラントレン
MF	—	原薬等登録原簿
MHT	Menopausal hormone therapy	閉経期ホルモン療法
MPA	Medroxyprogesterone acetate	酢酸メドロキシプロゲステロン
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	—
NAMS	North American Menopause Society	北米閉経学会
NZW	New Zealand White	—
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PEPI	Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions	閉経後におけるエストロゲン/プロゲステロンの投与
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PR	Progesterone Receptor	プロゲステロン受容体
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee	欧州医薬品庁におけるファーマコビジランス評価委員会

PT	Preferred term	基本語
PTP	Press through packaging	—
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Sprague dawley	—
SOC	System organ class	器官別大分類
TLC	Thin-layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
UV	Ultraviolet	紫外線
t _{1/2}	Half-life	半減期
t _{max}	Time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
欧州の HRT の臨 床評価ガイ ドライン	CHMP, Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for Hormone Replacement Therapy of Oestrogen Deficiency Symptoms in Postmenopausal Women (CPMP/EWP/021/97), 2005.	欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会による閉経後女性のエストロゲン欠乏症状に対する HRT の臨床評価に関するガイドライン
薬添規	—	医薬品添加物規格
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
国内 HRT ガイドライ ン	—	ホルモン補充療法ガイドライン 2017 年度版. 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会編; 2017
本剤	—	エフメノカプセル 100 mg
本薬	—	プロゲステロン