FSN-011-01

2.2　緒言

富士製薬工業株式会社

目次

2.2 緒言 4

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
HRT	Hormone Replacement Therapy	ホルモン補充療法

2.2 緒言

2.2.1 背景

女性の内分泌環境は、幼児期から思春期、性成熟期、更年期、老年期と加齢に伴い大きく変化していく。特に閉経前後 10 年間の更年期は、女性の加齢過程における生殖期から生殖不能期への移行期であり、卵巣機能の低下から停止へと至る女性ホルモン（エストロゲン）の急激な減少は身体機能全般に様々な変化をもたらす。

ホルモン補充療法（HRT）は、このエストロゲン欠乏に伴う更年期障害等の諸症状及び疾患の予防あるいは治療を目的として開発された療法で、欧米では 1970 年代、本邦では 1990 年代から行われ始め、以後その効果を実証した臨床データの蓄積により有用性は高まっていった[1)、2)]。一方で、2002 年に公表された米国の大規模臨床試験（WHI：Women's Health Initiative）において、本療法実施による乳がんや子宮内膜がん、血栓症等のリスクを上昇させる可能性が明らかにされて以降、本療法に関するより一層の安全性検討が進められた[3)、4)、5)、6)]。

HRT のリスクに関しては、当初普及したエストロゲン製剤単独投与において、エストロゲン製剤の子宮内膜増殖作用により子宮内膜がんを発症する危険性の上昇が指摘された[7)]。これに対しては、エストロゲン製剤に黄体ホルモン製剤を併用することにより子宮内膜がんの発現が抑制されるとの報告を踏まえ、以降は子宮を有する患者に HRT を行う際には黄体ホルモン製剤を併用することが一般的となった[8)、9)]。また、黄体ホルモン製剤のうち酢酸メドロキシプロゲステロンなどに代表される合成黄体ホルモンに関しては、乳がん等のリスク増加が報告されている[10)、11)、12)、13)]。

以上のエビデンスを基に、本邦でも 2009 年に日本産婦人科学会及び日本更年期医学会（現：日本女性医学学会）の共同により「ホルモン補充療法ガイドライン」が作成された。これにより、HRT に関する認識の整理及び安全な療法の施行にあたっての基盤整備は、十分になされてきていると考える。

2.2.2 開発の経緯

FSN-011-01（以下、本剤）は、Besins Healthcare（本社モナコ公国）によって、閉経期症候群の適応について開発され、1980 年 1 月フランスにおいて初めて承認された。その後、100 mg 製剤及び 200 mg 製剤は、エストロゲン療法を受けている子宮を有する閉経後女性の子宮内膜増殖症の予防を目的としても開発され、現在では世界 100 箇国以上で承認・販売されている。

本邦のガイドラインでも示されているとおり、HRT における黄体ホルモン剤投与の目的は、全身的な卵胞ホルモン剤投与による子宮内膜がん、子宮内膜過形成のリスクを増やさないことにある[14)]。しかし、ガイドラインに記載されている黄体ホルモン剤の酢酸メドロキシプロゲステロン及びジドロゲステロンの経口剤は、卵胞ホルモン剤による子宮内膜増殖症又は卵胞ホルモン剤との併用に対する適応を有していない。そのため、これら黄体ホルモン剤が適応外使用として同効能・効果に用いられている実態がある。また酢酸メドロキシプロゲステロン等の合成黄体ホルモン剤を併用した HRT による乳がん等のリスク上昇が知られているのに対し、本剤の併用はむしろこれらのリスクを軽減することが報告又は示唆されている[10)、11)、12)、13)]。このことから、本剤は以前から本邦において開発の要望があった。

「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について（平成 21 年 6 月 18 日付）」において、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、本剤開発の要望書が提出された。その後、「第 3 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（平成 22 年 4 月 27 日開催）」において、本剤は医療上の必要性が高いと判定され、本邦において開発企業の募集が行われた。富士製薬工業株式会社は、本邦で合成黄体ホルモン剤が適応外で使用されており、プロゲステロンの筋肉注射や経腟投与は認められているが、内服薬は認められていない現状、本剤の開発が強く要望されている現状、及び既に海外で広く利用されていることを踏まえて、本邦における HRT の補助薬としてプロゲステロンの内服薬開発に着手し、申請に至った。

今回申請する FSN-011-01 の用法・用量、及び効能・効果は表 2.2.2-1 のとおりである。

表 2.2.2-1 FSN-011-01 の用法・用量、及び効能・効果

開発コード	FSN-011-01
一般名	プロゲステロン
商品名	エフメノカプセル 100 mg
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。

2.2.3 引用文献

1） Jondet M, Maroni M, Yaneva H, Brin S, Peltier-Pujol F, Pélissier C. Comparative endmetrial histology in postmenopausal women with sequential hormone replacement therapy of estradiol and, either chlormadinone acetate or micronized progesterone. Maturitas. 2002;41(2):115-21.（5.4-1 参照）

2） Pélissier C, Maroni M, Yaneva H, Brin S, Peltier-Pujol F, Jondet M. Chlormadinone acetate versus micronized progesterone in the sequential combined hormone replacement therapy of the menopause. Maturitus, 2001;40:85-94.（5.4-2 参照）

3） Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002 Jul 17;288(3):321-33.（5.4-3 参照）

4） The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2007 Mar-Apr;14(2):168-82.（5.4-4 参照）

5） Naftolin F, Schneider HP, Sturdee DW; Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Climacteric. 2004 Mar;7(1):8-11.（5.4-5 参照）

6） 日本更年期医学会. 「WHI におけるエストロゲン単独投与群試験の早期終了の報告」に対する見解と現時点での本邦における HRT のあり方. 日本更年期医学会雑誌. 2004;12(1):120-23.（5.4-6 参照）

7） Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. N Engl J Med 1975;293(23):1167-70.（5.4-7 参照）

8） Gambrell RD Jr, Massey FM, Castaneda TA, Ugenas AJ, Ricci CA, Wright JM. Use of the progestogen challenge test to reduce the risk of endometrial cancer. Obstet Gynecol 1980;55(6):732-8.（5.4-8 参照）

9） Persson I, Adami HO, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, Schairer C. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. BMJ. 1989 Jan 21; 298(6667): p147-51.（5.4-9 参照）

10） Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapon F : Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Int J Cancer, 2005;114: p448–54.（5.4-10 参照）

11） Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F : Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat, 2008; 107: p103–11.（5.4-11 参照）

12） The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA, 1995; 273: p199–208.（5.4-12 参照）

13） Moorjanis S, Dupont A, Labrie F, Lignieres B. de Cusan L, Dupont P, et al: Changes in plasma lipoprotein and apolipoprotein composition in relation to oral vesus percutaneous administration of estrogen alone or in cyclic association with Utrogestan in menopausal women. J Clin Endocrinol Metab, 1991; 73: p373-9.（5.4-13 参照）

14） 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会編. ホルモン補充療法ガイドライン 2017 年度版, 2017: p76-81（5.4-14 参照）