FSN-011-01

2.5　臨床に関する概括評価

富士製薬工業株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 FSN-011-01 の薬学的分類 7
2.5.1.2 目的適応症の臨床的・病理生理学的側面 7
2.5.1.2.1 ホルモン補充療法（HRT） 7
2.5.1.2.2 HRT における黄体ホルモン剤の位置づけ 8
2.5.1.2.3 HRT における子宮内膜増殖症の診断・評価 8
2.5.1.3 製品開発の科学的根拠 10
2.5.1.3.1 現行の治療法とその問題点 10
2.5.1.3.2 本剤の臨床的意義 10
2.5.1.4 臨床開発の経緯 10
2.5.1.4.1 海外における臨床開発 10
2.5.1.4.2 本邦における臨床開発 17
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 35
2.5.2.1 各種製剤についての概要 35
2.5.2.2 生物学的同等性及び相対的バイオアベイラビリティ 35
2.5.2.3 食事の影響 36
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 36
2.5.3.1 薬物動態 36
2.5.3.1.1 吸収 36
2.5.3.1.2 分布 36
2.5.3.1.3 代謝 36
2.5.3.1.4 排泄 37
2.5.3.1.5 用量依存性及び反復投与時の蓄積性 37
2.5.3.1.6 特別な集団における薬物動態（内因性要因） 37
2.5.3.2 薬力学 37
2.5.4 有効性の概括評価 38
2.5.4.1 背景及び概観 38
2.5.4.1.1 有効性評価に用いた臨床試験 38
2.5.4.1.2 対象患者の選択 38
2.5.4.2 試験対象患者 44
2.5.4.2.1 有効性解析対象集団の内訳 44
2.5.4.2.2 有効性解析対象集団の被験者背景 45
2.5.4.3 有効性評価 49
2.5.4.3.1 子宮内膜増殖症の抑制効果 49
2.5.4.3.2 評価時点ごとの子宮内膜厚の推移 50
2.5.4.4 部分集団における結果の比較 51
2.5.4.5 有効性の観点からの推奨用法・用量 52

2.5.4.6 効果の持続、対薬性 52
2.5.4.7 有効性の結論 52
2.5.5 安全性の概括評価 53
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験 53
2.5.5.2 全般的な暴露状況及び人口統計学的特性 53
2.5.5.3 有害事象の全体的な発現状況 53
2.5.5.3.1 健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験 53
2.5.5.3.2 健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験 53
2.5.5.3.3 患者を対象とした国内第 III 相試験 53
2.5.5.4 死亡及び重篤な有害事象 55
2.5.5.5 その他重要な有害事象 55
2.5.5.5.1 投与中止に至った有害事象 55
2.5.5.5.2 注目すべき有害事象 56
2.5.5.6 臨床検査 57
2.5.5.6.1 器官別大分類の臨床検査の有害事象 57
2.5.5.6.2 臨床検査の推移 57
2.5.5.7 バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関する他の観察項目 57
2.5.5.7.1 バイタルサイン 57
2.5.5.7.2 心電図検査 58
2.5.5.7.3 乳房検査 58
2.5.5.7.4 体重 58
2.5.5.8 安全性に影響を及ぼす因子の検討 58
2.5.5.8.1 内因性要因 58
2.5.5.8.2 外因性要因 58
2.5.5.8.3 薬物相互作用 59
2.5.5.8.4 妊娠及び授乳時の使用 59
2.5.5.8.5 過量投与 59
2.5.5.8.6 薬物乱用 59
2.5.5.8.7 離脱症状及び反跳現象 59
2.5.5.8.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 59
2.5.5.9 安全性の結論 60
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 61
2.5.7 参考文献 62

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）
17-OHP	17α-hydroxyprogesterone	17α-ヒドロキシプロゲステロン
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the Serum (Plasma) Concentration-time Curve	血清（血漿）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-10}	AUC from time zero to 10 h	10 時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	AUC from time zero to 24 h	24 時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-72}	AUC from time zero to 72 h	72 時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	AUC from zero to infinity	無限時間まで外挿した血清中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	AUC from time zero to the last quantifiable concentration	濃度定量可能最終時点までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
BrdU	Bromodeoxyuridine	ブロモデオキシウリジン
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CEE	Conjugated equine estrogen	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
C_{max}	Maximum Serum (Plasma) Concentration	最高血清（血漿）中薬物濃度
C_{trough}	Trough Concentration	反復投与時の投与前血清中薬物濃度
CPK	Creatine phosphokinase.	クレアチンホスホキナーゼ
E2	Estradiol	エストラジオール
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FSH	Follicle Stimulating Hormone	卵胞刺激ホルモン
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol	高比重リポタンパクコレステロール
HRT	Hormone replacement therapy	ホルモン補充療法
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポタンパク質
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MPA	Medroxypogesterone acetate	酢酸メドロキシプロゲステロン
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
QTc 間隔	Corrected QC interval	Q 波開始から T 波終了までの間隔の心拍数

		による補正値
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
T-Chol	Total cholesterol	総コレステロール
TG	Triglyceride	中性脂肪
Thorough QT/QTc	Thorough QT/QTc	綿密な QT 間隔／補正 QT 間隔試験
T_{max}	Time to reach maximum serum (plasma) concentration	最高血清（血漿）中薬物濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
VTE	Venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
WHI	Women's Health Initiative	ホルモン補充療法の大規模前向き臨床試験

用語の定義

用語	定義
Estraderm®	海外におけるエストラジオール含有経皮製剤（貼付剤）の販売名
Oestrogel®	海外におけるエストラジオール含有経皮製剤（ゲル剤）の販売名
Premarin®	海外における結合型エストロゲン（CEE）含有経口製剤の販売名
Provera®	海外における酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）含有経口製剤の販売名
Utrogestan®	海外におけるプロゲステロン含有経口製剤の販売名

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 FSN-011-01 の薬学的分類

FSN-011-01（以下、本剤）の今回の申請に係る有効成分の一般名、剤形、薬効分類名、効能・効果及び用法・用量を表 2.5.1-1 に要約した。

表 2.5.1-1 本剤の有効成分の一般名、剤形、薬効分類名、効能・効果及び用法・用量の要約

有効成分の一般名	プロゲステロン
剤形	1 カプセル中にプロゲステロン 100 mg 含有する微黄色のカプセル剤
薬効分類名	卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤
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。

本剤の有効成分であるプロゲステロンは卵胞由来の内因性プロゲステロンと科学的に同一である微粉化プロゲステロンであり、Besins Healthcare（以下：Besins 社）（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。

2.5.1.2 目的適応症の臨床的・病理生理学的側面

2.5.1.2.1 ホルモン補充療法（HRT）

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）の急激な減少は更年期障害、骨粗鬆症、脂質異常症などの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（以下、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、HRTに伴うそれらのリスクを軽減することは治療上重要な課題とされてきた[3)、4)、5)、6)]。

2.5.1.2.2 HRT における黄体ホルモン剤の位置づけ

上述したとおりHRTの基本は卵胞ホルモン剤の投与にあるが、卵胞ホルモン剤の単独投与には子宮内膜増殖作用のリスクがあり、子宮内膜増殖症、子宮内膜がん発症のリスクの上昇が指摘されている[7)]。これに対しては、卵胞ホルモン剤に黄体ホルモン剤を併用することにより子宮内膜増殖症、子宮内膜がんの発現が抑制されるとの報告があり、以降は子宮を有する患者にHRTを施行する際には黄体ホルモン剤を併用することが一般的[8)、9)]となった。

また、本邦のガイドラインでも子宮を有する患者に対してHRTを行う際は、卵胞ホルモン剤のみではなく、黄体ホルモン剤の併用が支持されている[10)]。

すなわち、HRTにおける黄体ホルモン剤投与の目的は、卵胞ホルモン剤投与による子宮内膜増殖症作用を抑制し、子宮内膜増殖症、子宮内膜がんのリスクを増やさないことにある。

2.5.1.2.3 HRT における子宮内膜増殖症の診断・評価

ホルモン補充療法ガイドライン2017年度版におけるHRTの投与前・中・後の管理法を表2.5.1-2に示す。

表 2.5.1-2に示すとおり、HRTの施行下での子宮内膜の評価については、1年に1回経腟超音波診断または子宮内膜がん検診を継続的に行うこととしている。

一般的に、子宮内膜増殖症は経腟超音波診断にて子宮内膜厚を測定し、閉経後の女性で5 mm以上の子宮内膜肥厚が認められた場合は、子宮内膜細胞診（以下、「細胞診」）又は子宮内膜組織診（以下、組織診）にて精査することで診断されることが多い。

なお、「産婦人科診療ガイドライン－婦人科外来編2017」においても、子宮内膜増殖症の診断に関して、「子宮内膜細胞診異常や子宮内膜肥厚ありと判断した場合には、内膜組織検査にて確定診断を行う。異型内膜増殖症以上の病変が疑われれば、内膜全面掻爬による診断を行う。」ことが推奨レベルA［（実施すること等を）強く勧める］として記載されている[10)]。

表 2.5.1-2 HRT 投与前・中・後の管理法

投与前	○HRT の目的の確認（治療か、予防か？） ○問診にて禁忌や慎重投与症例でないことを確認 ○HRT 投与法の選択 ○投与前検査 ＜必須項目＞ ●血圧、身長、体重 ●血算、生化学検査（肝機能、脂質）[a)]、血糖 ●内診および経腟超音波診断、子宮頸部細胞診（1 年以内）、子宮内膜がん検診 [b)] ●乳房検査 [c)] ＜選択項目＞ 以下の項目はオプション検査として考慮しても良い。 ●骨量測定、心電図、腹囲、甲状腺機能検査、凝固系検査 [d)]、生化学検査（追加） ●E2、 FSH、心理テスト ○インフォームドコンセント
投与中 （毎回）	○問診：症状の変化やマイナートラブル（出血、乳房腫脹、血栓症の有無など）を含めた症状の聴取
投与中 （年に 1-2 回）	○HRT 継続について検討（年に 1-2 回） ○投与中検査 ＜必須項目＞ ●血圧、身長、体重 ●血算、生化学検査（肝機能、脂質）[a)]、血糖 ＜選択項目＞ ●E2
投与中 （1 年ごと）	○投与中検査 ●内診および経腟超音波診断、子宮頸部細胞診、子宮内膜がん検診 [b)] ●乳房検査 [c)]
投与終了後	○投与終了後検査（HRT 中止後 5 年までは婦人科癌検診および乳房検査を勧める） ●内診および経腟超音波診断、子宮頸部細胞診、子宮内膜がん検診 ●乳房検査 [c)]

a) ALT（Alanine aminotransferase／アラニン・アミノトランスフェラーゼ）、AST（Aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、LDH（Lactate Dehydrogenase／乳酸脱水素酵素）、T-Chol（Total cholesterol／総コレステロール）or LDL-C（Low-density lipoprotein cholesterol／低比重リポタンパク質）、TG（Triglyceride／中性脂肪）、HDL-C（High Density Lipoprotein Cholesterol／高比重リポタンパクコレステロール）、［Ca、P、ALP（Alkaline phosphatase／アルカリホスファターゼ）、CPK（Creatine phosphokinase／クレアチンホスホキナーゼ）、Cr はオプションとする。］
血算、生化学検査、血糖については、約 6 箇月以内に特定健康診査やドックにて検査済みの場合には代用可。

b) 原則的には子宮内膜細胞診（組織診）を行う。病理学的検索が不可能な場合には経腟超音波診断法で子宮内膜厚を測定する。

c) 画像検査（マンモグラフィーまたは超音波診断）を行う。

d) 検査してもよいが、血栓症を予測できる特異的なマーカーは現在のところない。

引用元：ホルモン補充療法ガイドライン 2017 年度版（資料番号 5.4-14） 表 5 を引用

2.5.1.3 製品開発の科学的根拠

2.5.1.3.1 現行の治療法とその問題点

現在、HRT における子宮内膜増殖の予防として経口の黄体ホルモン剤が用いられているが、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、HRT における子宮内膜増殖の抑制の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 では、乳がんリスクの増加やエストロゲンの血管内皮機能改善効果の抑制、HDL-C を低下させるといった欠点が報告されている[11)、12)、13)]。

2.5.1.3.2 本剤の臨床的意義

現在、HRT における子宮内膜増殖の予防として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が用いられているが、乳がん等のリスク上昇が知られている。一方で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[14)、15)、16)、17)]。

また、合成黄体ホルモン剤では、エストロゲンの血管内皮機能改善効果の抑制、HDL-C の低下といった欠点が挙げられるなか、本剤は血管内皮機能や HDL-C への悪影響は認められなかったという報告もある。

以上のことから本剤は、「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の要望に関する意見募集（2009 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）から、未承認薬の要望書が提出され、「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（2010 年 4 月 27 日開催）」において、医療上の必要性が高いと判定された。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、本剤の開発に当社は着手した。

2.5.1.4 臨床開発の経緯

2.5.1.4.1 海外における臨床開発

海外において本剤は、Besins 社によって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開発されており、現在では世界 100 箇国以上で承認・販売されている。

なお、海外で実施した本剤に関連する臨床試験のうち、本剤の申請において参考資料と位置付けた臨床試験の一覧を表 2.5.1-3 に示す。

表 2.5.1-3 海外臨床試験一覧

試験の種類	治験実施計画書番号 試験名	試験の目的	試験デザイン 対照薬の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	実施 期間	試験の 進行状況	資料番号 (CTD2.7.6)
Morville 1982 (参考資料)	Bioavailability of orally administered natural progesterone: Measurement of steroid concentrations in the plasma, endometrium and breast tissue. France	プロゲステロン経口投与(200又は300 mg/日)後の血漿中、子宮内膜中及び乳房組織中のプロゲステロン濃度の確認	単回投与又は反復投与、非盲検試験	(1) 血漿中プロゲステロン濃度 : Utrogestan® 100 mg、2 カプセル 月経周期 4 日目の朝 8 時の採血後、直ちに投与された。 (2) 子宮内膜プロゲステロン濃度 手術は月経周期 25～27 日の間に実施された。 1) 治療群 : Utrogestan® 100 mg、2 又は 3 カプセル/日(忍容性に応じて投与量を設定した。) 月経周期 16 日目から手術前日(手術の 12 時間前)まで投与された。手術日の麻酔前に採血され、子宮内膜サンプルは手術中に採取した。 2) 対照群 : 手術前の投与なし。 手術日の麻酔前に採血され、組織サンプルは手術中に採取した。 (3) 乳房組織プロゲステロン濃度 手術日の麻酔前に採血され、組織サンプルは手術中に採取した。 1) 第 1 群 : 投与なし、卵胞期に手術 2) 第 2 群 : 投与なし、黄体期に手術 3) 第 3 群 : 投与なし、黄体期に手術 4) 第 4 群 : Utrogestan® 100 mg、2 又は 3 カプセル/日(忍容性に応じて投与量を設定した。) 月経周期 16～26 日目に投与された(最後の投与は手術の 12 時間前)。	(1) 14 例 (2) 19 例 (3) 45 例	(1) 健康女性 (2) 子宮筋腫のため子宮摘出を要する女性 (3) 外科的切除の正当な理由となる良性の乳腺症(線維腺腫及び線維嚢胞性乳腺症)の女性	19[redacted]年	完了	5.3.3.1-02 (2.7.6.5)

表 2.5.1-3 海外臨床試験一覧（続き）

試験の種類	治験実施計画書番号 試験名	試験の目的	試験デザイン 対照薬の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	実施 期間	試験の 進行状況	資料番号 （CTD2.7.6）
IV Simon 1993 （参考資料）	The absorption of oral micronized progesterone: the effect of food, dose proportionality, and comparison with intramuscular progesterone. USA	プロゲステロン 200 mg/日、5 日間反復経口投与時の食事の影響（絶食、食後の比較）の検討 プロゲステロン 100、200 及び 300 mg/日、5 日間反復経口投与時の用量比例性の確認 プロゲステロン 200 mg/日（経口）又は 50 mg/日（筋肉内）、2 日間反復投与時のバイオアベイラビリティ比較	単一施設、無作為化、非盲検クロスオーバー試験	（1）試験 1 5 日間の治療を 3 回実施し、各治療間に 7 日間の休薬期間を設けた。 1）プロゲステロン 200 mg（絶食投与） Utrogestan® 200 mg：早朝の絶食時に経口投与された。 2）プロゲステロン 200 mg（食後投与） Utrogestan® 200 mg：標準的な朝食後に経口投与された。 3）プラセボ プラセボ、経口投与 （2）試験 2 5 日間の治療を 3 回実施し、各治療間に 7 日間の休薬期間を設けた。 Utrogestan® 100、200 又は 300 mg：早朝の絶食時に経口投与された。 （3）試験 3 2 日間の治療を 2 回実施し、治療間に 7 日間の休薬期間を設けた。 1）プロゲステロン 200 mg（経口投与） Utrogestan® 200 mg：早朝の絶食時に経口投与された。 2）プロゲステロン 50 mg（筋肉内投与） 油液内プロゲステロン 50 mg：筋肉内注射により投与された。	（1）15 例 （2）15 例 （3）15 例	健康閉経後女性	19[redacted]年	完了	5.3.3.1-03 （2.7.6.8）

表 2.5.1-3 海外臨床試験一覧（続き）

試験の種類	治験実施計画書番号 試験名	試験の目的	試験デザイン 対照薬の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	実施 期間	試験の 進行状況	資料番号 （CTD2.7.6）
I Ottoson 1984 （参考資料）	Serum levels of progesterone and some of its metabolites including deoxy-corticosterone after oral and parenteral administration. Sweden	プロゲステロン 100 mg 単回経口投与時及び筋肉内投与時の薬物動態比較	単一施設、単回投与、非盲検、比較試験	（1）経口投与 Utrogestan® 100 mg、経口投与 （2）筋肉内投与 ラッカセイ油に溶解させたプロゲステロン 100 mg（25 mg/mL）、筋肉内投与	4 例	健康女性	19[redacted] 年	完了	5.3.3.1-04 （2.7.6.4）
I Gerhard 1983-1 （参考資料）	Utrogestan: Pharmacokinetic study No.1. 100 mg twice a day (at 8 a.m. and 8 p.m.) for 5 consecutive days. Germany	プロゲステロン 200 mg/日、5 日間反復経口投与時の薬物動態の評価	単一施設、反復投与、非盲検試験	Utrogestan® 100 mg、経口投与 200 mg/日（8 時に 1 カプセル、20 時に 1 カプセル投与） 月経周期 2 日目から 5 日間投与された。	5 例	健康女性	19[redacted]～ 19[redacted] 年	完了	5.3.3.1-05 （2.7.6.6）
I Gerhard 1983-2 （参考資料）	Utrogestan: Pharmacokinetic study No.2. 100 mg at 8 a.m. and 200 mg at 8 p.m. for 5 consecutive days. Germany	プロゲステロン 300 mg/日、5 日間反復経口投与時の薬物動態の評価及び用量比例性の確認	単一施設、反復投与、非盲検試験	Utrogestan® 100 mg、経口投与 300 mg/日（8 時に 1 カプセル、20 時に 2 カプセル投与） 月経周期 2 日目から 5 日間投与された。	5 例	健康女性	19[redacted]～ 19[redacted]年	完了	5.3.3.1-06 （2.7.6.7）

表 2.5.1-3 海外臨床試験一覧（続き）

試験の種類	治験実施計画書番号 試験名	試験の目的	試験デザイン 対照薬の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	実施 期間	試験の 進行状況	資料番号 (CTD2.7.6)
IV PEPI 1996、1995 （参考資料）	The Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) Trial USA	プロゲステロン 200 mg/日、12 日/28 日周期経口投与又は酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）連続又は周期経口投与と CEE 連続経口投与を 3 年間併用した群、CEE 単独投与群、プラセボ群の子宮内膜組織学的所見の検討	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験	（1）第 1 群：プラセボ （2）第 2 群：結合型エストロゲン（CEE）単独 CEE 0.625 mg/日、連日、経口投与 （3）第 3 群：CEE＋酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）周期投与 CEE 0.625 mg/日、連日、経口投与 MPA 10 mg/日、1～12 日目/28 日周期、経口投与 （4）第 4 群：CEE＋MPA 持続投与 CEE 0.625 mg/日、連日、経口投与 MPA 2.5 mg/日、連日、経口投与 （5）第 5 群：CEE＋プロゲステロン CEE 0.625 mg/日、連日、経口投与 プロゲステロン（Utrogestan®）200 mg/日、1～12 日目/28 日周期、経口投与	875 例	健康閉経後女性	1989～1991 年	完了	5.3.5.1-01 (2.7.6.12)
IV Lorrain 1989 （参考資料）	Efficacy, safety and tolerance of Utrogestan® compared to Medroxy-progesterone acetate in menopausal women receiving Estraderm®. Canada	プロゲステロン 200 mg/日又は MPA 10 mg/日の 12 日/28 日周期経口投与とエストラジオール 25 日/28 日周期経皮投与を 13 周期以上併用した際の有効性、安全性及び忍容性の比較	単一施設、無作為化、非盲検、比較試験	（1）Utrogestan®群 以下を併用した。 1）エストラジオール Estraderm® 0.05 mg/日、週 2 回、1～25 日目/28 日周期、経皮投与 2）プロゲステロン Utrogestan® 200 mg/日、14～25 日目/28 日周期、経口投与 （2）Provera®群 以下を併用した。 1）エストラジオール Estraderm® 0.05 mg/日、週 2 回、1～25 日目/28 日周期、経皮投与 2）MPA Provera® 10 mg/日、14～25 日目/28 日周期、経口投与	40 例	更年期症状に対して HRT が必要な子宮を有する健康な閉経後女性	19[redacted]～19[redacted]年	完了	5.3.5.1-02 (2.7.6.13)

表 2.5.1-3 海外臨床試験一覧（続き）

試験の種類	治験実施計画書番号 試験名	試験の目的	試験デザイン 対照薬の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	実施 期間	試験の 進行状況	資料番号 （CTD2.7.6）
IV Moyer 1993 （参考資料）	Prevention of endometrial hyperplasia by oral progesterone during long-term estradiol replacement. Influence of secretory changes and bleeding pattern. USA、France	プロゲステロン経口製剤（200 又は 300 mg/日）とエストラジオール経皮製剤を併用した際の子宮内膜組織の評価	単一施設、無対照、非盲検試験	（1）初期投与方法（全群共通） 1）Oestrogel® 2.5 g（エストラジオール 1.5 mg）/日、経皮投与、21 日/28 日周期投与（月経周期 1～21 日目） 2）Utrogestan® 200 mg/日、経口投与、14 日/28 日周期投与（月経周期 8～21 日目）、就寝前 （2）投与方法変更条件 1）Oestrogel®増量：更年期障害の改善が認められない場合 Oestrogel® 5 g（エストラジオール 3 mg）/日 2）Oestrogel®期間延長：治療のない週に更年期障害が再発した場合 25 日/28 日周期投与（月経周期 1～25 日目） 3）Utrogestan®増量：正常の消退出血がなく、希望された場合 Utrogestan® 300 mg/日 4）Utrogestan®期間短縮：早期子宮出血が各治療サイクルの終了前に発現した場合 10 又は 12 日/28 日周期投与（月経周期 10～21 又は 12～21 日目） （3）各投与群の用量 1）第 I 群：初期投与方法から変更なし Oestrogel® 2.5 g（エストラジオール 1.5 mg）/日、Utrogestan® 200 mg/日 2）第 II 群：Utrogestan®のみ増量 Oestrogel® 2.5 g（エストラジオール 1.5 mg）/日、Utrogestan® 300 mg/日 3）第 III 群：エストラジオールのみ増量 Oestrogel® 5 g（エストラジオール 3 mg）/日、Utrogestan® 200 mg/日 4）第 IV 群：ともに増量 Oestrogel® 5 g（エストラジオール 3 mg）/日、Utrogestan® 300 mg/日	236 例	子宮を摘出していない閉経期女性	19[redacted]～ 19[redacted]年	完了	5.3.5.2-02 （2.7.6.9）

表 2.5.1-3 海外臨床試験一覧（続き）

試験の種類	治験実施計画書番号 試験名	試験の目的	試験デザイン 対照薬の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	実施 期間	試験の 進行状況	資料番号 (CTD2.7.6)
III Foidart 1994 （参考資料）	Endometrial tolerance of combined hormone replacement therapy with percutaneous estradiol and oral micronized progesterone in menopausal women: analysis of the cell cycle. Belgium	プロゲステロン経口製剤（100 mg/日）とエストラジオール経皮製剤を併用した際の子宮内膜組織の評価	単一施設、無対照、非盲検試験	（1）エストラジオール Oestrogel® 2.5 g（エストラジオール 1.5 mg）/日、経皮投与 1～25 日目/月 （2）プロゲステロン Utrogestan® 100 mg/日、経口投与 1～25 日目/月、就寝前	30 例	閉経期女性	19[redacted]～ 19[redacted]年	完了	5.3.5.2-03 (2.7.6.10)
IV Lane 1983 （参考資料）	Dose dependent effects of oral progesterone on the oestrogenised postmenopausal endometrium. UK	プロゲステロン 100、200、300 mg/日、10 日/暦月周期経口投与と CEE 経口投与を 3～4 箇月併用した際の子宮内膜組織の比較	非盲検、比較試験	（1）プロゲステロン Utrogestan® 100、200 又は 300 mg/日、1～10 日目/月、経口投与 （2）CEE Premarin® 1.25 mg/日、連日経口投与	Utrogestan® 100 mg/日投与群：15 例 Utrogestan® 200 mg/日投与群：18 例 Utrogestan® 300 mg/日投与群：17 例	閉経後女性	不明	完了	5.3.5.2-04 (2.7.6.11)
IV Dupont 1991 （参考資料）	Comparative effects of percutaneous estradiol and conjugated estrogens as replacement therapy in post-menopausal women Canada	エストラジオール経皮製剤又は CEE 経口製剤を投与している女性にプロゲステロンを投与した際の血清中エストラジオール濃度、更年期症状及び子宮内膜への影響を評価	単一施設、無作為化、非盲検、並行群間比較試験	（1）Oestrogel®群 1）エストラジオール Oestrogel® 1.5 mg/日、1～25 日目/28 日周期、経皮投与 2）プロゲステロン Utrogestan® 200 mg/日、12～25 日目/28 日周期、経口投与 （2）Premarin®群 1）CEE Premarin® 0.625 mg/日、1～25 日目/28 日周期、経口投与 2）プロゲステロン Utrogestan® 200 mg/日、12～25 日目/28 日周期、経口投与 最初の 3 周期の卵胞ホルモン剤の投与量は、症状に従って調節した。	子宮を摘出した女性：31 例 子宮を有する女性：32 例	閉経後女性	19[redacted]～ 19[redacted]年	完了	5.3.5.2-05 (2.7.6.14)

2.5.1.4.2 本邦における臨床開発

2.5.1.4.2.1 開発計画の概略

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の適応症を目的として、本邦で実施した臨床試験の一覧を表 2.5.1-4 に示す。

なお、用量探索試験については、海外における薬物動態試験（Simon 1993 試験）と国内第 I 相臨床試験における薬物動態が類似していたため、海外における用法・用量が本邦においても妥当と判断し、用量探索試験は実施しなかった。

表 2.5.1-4 国内臨床試験一覧

試験の種類	治験実施計画書 番号 試験名	試験の目的	試験デザイン 対照薬の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	実施期間	試験の 進行状況	資料番号 (CTD2.7.6)
I FSN-011-01P-03 (評価資料)	健康閉経後女性における FSN-011-01 の薬物動態試験(単回経口投与及び食事の影響の検討) 日本	FSN-011-01 200 mg 単回経口投与時の薬物動態及び安全性の評価 食事の影響の検討	単一施設、単回投与、無作為化、非盲検クロスオーバー試験法	各期とも絶食投与では 10 時間以上の絶食後に、食後投与では 10 時間以上の絶食後の食事開始後 20 分以内かつ食後 10 分以内に、FSN-011-01 を 1 日 1 回 200 mg、水 150 mL とともに単回経口投与した。また、投与後 4 時間は絶食とした。	12 例	健康閉経後女性	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日	完了	5.3.1.1-01 (2.7.6.1)
I FSN-011-01P-04 (評価資料)	健康閉経後女性における FSN-011-01 の薬物動態試験(反復経口投与) 日本	FSN-011-01 100 又は 200 mg/日、7 日間反復経口投与時の薬物動態及び安全性の評価	単一施設、反復投与、無作為化、非盲検試験	10 時間以上の絶食後、FSN-011-01 を 1 日 1 回 100 又は 200 mg を 7 日間経口投与した。なお、Day 1 及び Day 7 の投与後 4 時間、Day 2～6 の投与後 2 時間は絶食とした。	20 例	健康閉経後女性	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日	完了	5.3.3.1-01 (2.7.6.2)
III FSN-011-01P-02 (評価資料)	子宮を有する日本人更年期障害女性を対象とした FSN-011-01 のオープン試験 日本	HRT を施行対象の子宮を有する日本人更年期障害女性又は卵巣欠落症状を有する女性を対象とした、エストラジオール経口製剤と FSN-011-01 の併用時の子宮内膜増殖症の抑制効果と安全性の検討	非ランダム化多施設共同オープン試験	卵胞ホルモン剤(0.5 mg/日又は 1 mg/日)併用下で、FSN-011-01 を 1 周期(28 日)の 1～28 日目まで 1 日 1 回 100 mg(持続的投与法)又は 1 周期(28 日)の 15～28 日目まで 1 日 1 回 200 mg(周期的投与法)を就寝前に 52 週間経口投与する	349 例	HRT を施行対象の子宮を有する日本人更年期障害女性又は卵巣欠落症状を有する女性	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了	5.3.5.2-01 (2.7.6.3)

2.5.1.4.2.2 規制当局による助言

本剤の開発にあたり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と行った、対面助言における機構の見解、それに関する対応を以下に要約した。本項においては、機構の担当者を「機構」といい、相談申込者である富士製薬工業株式会社の担当者を「相談者」と記載する。

2.5.1.4.2.2.1 [redacted]相談[redacted]：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日受付

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との[redacted]相談[redacted]を行い、以下[redacted]について相談した（資料番号 1.13.2-01）。

[redacted]

20ページ～22ページは情報公開時に削除した

[redacted]

2.5.1.4.2.2.2 [redacted]相談[redacted]：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日受付

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との[redacted]相談[redacted]を行い、以下[redacted]について相談した（資料番号 1.13.2-02）。

[redacted]

24ページ～26ページは情報公開時に削除した

2.5.1.4.2.2.3 [redacted]相談：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日受付

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との[redacted]相談[redacted]を行い、以下[redacted]について相談した（資料番号 1.13.2-03）。

[redacted]

[redacted]

2.5.1.4.2.2.4 [redacted]相談：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日受付

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との[redacted]相談[redacted]を行い、以下[redacted]について相談した（資料番号 1.13.2-04）。

[redacted]

[redacted]

2.5.1.4.2.2.5 [redacted]相談：令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日受付

令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との[redacted]相談[redacted]を行い、以下[redacted]について相談した（資料番号 1.13.2-09）。

[redacted]

[redacted]

2.5.1.4.2.2.6 [redacted]相談：令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日受付

令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との[redacted]相談[redacted]を行い、以下[redacted]について相談した（資料番号1.13.2-10）。

[redacted]

[redacted]

2.5.1.4.2.3 国内第 I 相試験

2.5.1.4.2.3.1 健康成人女性を対象とした第 I 相単回投与試験（FSN-011-01P-03 試験）

日本人健康閉経後女性を対象とし、本剤を 200 mg 単回経口投与した際の、薬物動態及び安全性を評価した。加えて本剤投与における食事の影響を検討した。

2.5.1.4.2.3.2 健康成人女性を対象とした第 I 相反復投与試験（FSN-011-01P-04 試験）

日本人健康閉経後女性を対象とし、本剤を 1 日 1 回 100 又は 200 mg それぞれ 7 日間反復経口投与した際の、薬物動態及び安全性を評価した。

2.5.1.4.2.4 患者を対象とした国内第 III 相試験

2.5.1.4.2.4.1 国内第 III 相試験における用法・用量の設定根拠

海外における薬物動態試験（Simon 1993 試験）と国内第 I 相臨床試験で薬物動態が類似していることが確認された為、海外における用法・用量が本邦においても妥当と判断し、海外における添付文書及び CCDS（Company Core Data Sheet／企業中核データシート）から持続的投与は 100 mg、周期的投与は 200 mg とされていることから、その用量を本治験の用法・用量として設定した。

2.5.1.4.2.4.2 国内第 III 相試験における主要評価項目の設定根拠

本邦におけるホルモン補充療法ガイドライン 2017 年度版にも明記されているように、HRT における黄体ホルモン剤の併用の目的は、卵胞ホルモン剤投与による子宮内膜の過形成や発がん等のリスクを増やさないことにある。

よって患者を対象とした国内第 III 相試験においては、HRT 施行対象の子宮を有する日本人更年期障害女性を対象とし本剤投与 1 年間における子宮内膜増殖症の発現率を主要評価項目として評価した。

2.5.1.4.2.5 臨床データパッケージ

本剤の開発は、子宮を有する日本人更年期障害女性を対象として臨床開発を進めた。

HRT に伴う黄体ホルモン剤投薬の位置づけは、前項でも述べたとおり子宮内膜増殖症の抑制効果である。本邦における臨床試験では、日本人への本剤投与時の子宮内膜増殖症発現率について適切な許容限界値を設定して、本剤投与時の子宮内膜増殖症発現率の信頼区間の上限がその許容限界値を超えないことを評価することにより本剤の有効性を検証するとともに、本剤の安全性を評価するデザインとした。表 2.5.1-5 に臨床データパッケージの概略を示す。

表 2.5.1-5 臨床データパッケージの概略

相 治験実施 計画書番号 （評価・参考資料）	試験名 試験国	試験目的	実施期間	資料番号 （CTD2.7.6）
I FSN-011-01P-03 （評価資料）	健康閉経後女性における FSN-011-01 の薬物動態試験（単回経口投与及び食事の影響の検討） 日本	FSN-011-01 200 mg 単回経口投与時の薬物動態及び安全性の評価 食事の影響の検討	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日～ [redacted]月[redacted]日	5.3.1.1-01 （2.7.6.1）
I FSN-011-01P-04 （評価資料）	健康閉経後女性における FSN-011-01 の薬物動態試験（反復経口投与） 日本	FSN-011-01 100 又は 200 mg/日、7 日間反復経口投与時の薬物動態及び安全性の評価	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日～ [redacted]月[redacted]日	5.3.3.1-01 （2.7.6.2）
III FSN-011-01P-02 （評価資料）	子宮を有する日本人更年期障害女性を対象とした FSN-011-01 のオープン試験 日本	HRT を施行対象の子宮を有する日本人更年期障害女性又は卵巣欠落症状を有する女性を対象とした、エストラジオール経口製剤と FSN-011-01 の併用時の子宮内膜増殖症の抑制効果と安全性の検討	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	5.3.5.2-01 （2.7.6.3）
I Ottoson 1984 （参考資料）	Serum levels of progesterone and some of its metabolites including deoxy-corticosterone after oral and parenteral administration. Sweden	プロゲステロン 100 mg 単回経口投与時及び筋肉内投与時の薬物動態比較	19[redacted]年	5.3.3.1-04 （2.7.6.4）
I Morville 1982 （参考資料）	Bioavailability of orally administered natural progesterone: Measurement of steroid concentrations in the plasma, endometrium and breast tissue. France	プロゲステロン経口投与（200 又は 300 mg/日）後の血漿中、子宮内膜中及び乳房組織中のプロゲステロン濃度の確認	19[redacted]年	5.3.3.1-02 （2.7.6.5）
I Gerhard 1983-1 （参考資料）	Utrogestan: Pharmacokinetic study No.1. 100 mg twice a day (at 8 a.m. and 8 p.m.) for 5 consecutive days. Germany	プロゲステロン 200 mg/日、5 日間反復経口投与時の薬物動態の評価	19[redacted]～19[redacted]年	5.3.3.1-05 （2.7.6.6）
I Gerhard 1983-2 （参考資料）	Utrogestan: Pharmacokinetic study No.2. 100 mg at 8 a.m. and 200 mg at 8 p.m. for 5 consecutive days. Germany	プロゲステロン 300 mg/日、5 日間反復経口投与時の薬物動態の評価及び用量比例性の確認	19[redacted]～19[redacted]年	5.3.3.1-06 （2.7.6.7）
IV Simon 1993 （参考資料）	The absorption of oral micronized progesterone: the effect of food, dose proportionality, and comparison with intramuscular progesterone. USA	プロゲステロン 200 mg/日、5 日間反復経口投与時の食事の影響（絶食、食後の比較）の検討 プロゲステロン 100、200 及び 300 mg/日、5 日間反復経口投与時の用量比例性の確認 プロゲステロン 200 mg/日（経口）又は 50 mg/日（筋肉内）、2 日間反復投与時のバイオアベイラビリティ比較	19[redacted]年	5.3.3.1-03 （2.7.6.8）

表 2.5.1-5 臨床データパッケージの概略（続き）

相 治験実施 計画書番号 （評価・参考資料）	試験名 試験国	試験目的	実施期間	資料番号 （CTD2.7.6）
IV Moyer 1993 （参考資料）	Prevention of endopmetrial hyperplasia by oral progesterone during long-term estradiol replacement. Influence of secretory changes and bleeding pattern. USA、France	プロゲステロン経口製剤（200 又は 300 mg/日）とエストラジオール経皮製剤を併用した際の子宮内膜組織の評価	19[redacted]～19[redacted]年	5.3.5.2-02 （2.7.6.9）
III Foidart 1994 （参考資料）	Endometrial tolerance of combined hormone replacement therapy with percutaneous estradiol and oral micronized progesterone in menopausal women: analysis of the cell cycle. Belgium	プロゲステロン経口製剤（100 mg/日）とエストラジオール経皮製剤を併用した際の子宮内膜組織の評価	19[redacted]～19[redacted]年	5.3.5.2-03 （2.7.6.10）
IV Lane 1983 （参考資料）	Dose dependent effects of oral progesterone on the oestrogenised postmenopausal endometrium. UK	プロゲステロン 100、200、300 mg/日、10 日/暦月周期経口投与と結合型エストロゲン（CEE）経口投与を 3～4 箇月併用した際の子宮内膜組織の比較	不明	5.3.5.2-04 （2.7.6.11）
IV PEPI 1996、1995 （参考資料）	Effect of hormone replacement therapy on endometrial histology in post-menopausal women. USA	プロゲステロン 200 mg/日、12 日/28 日周期経口投与又は酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）連続又は周期経口投与と CEE 連続経口投与を 3 年間併用した群、CEE 単独投与群、プラセボ群の子宮内膜組織学的所見の検討	不明	5.3.5.1-01 （2.7.6.12）
IV Lorrain 1989 （参考資料）	Efficacy, safety and tolerance of Utrogestan® compared to Medroxy-progesterone acetate in menopausal women receiving Estraderm®. Canada	プロゲステロン 200 mg/日又は MPA 10 mg/日の 12 日/28 日周期経口投与とエストラジオール 25 日/28 日周期経皮投与を 13 周期以上併用した際の有効性、安全性及び忍容性の比較	19[redacted]～19[redacted]年	5.3.5.1-02 （2.7.6.13）
IV Dupont 1991 （参考資料）	Comparative effects of percutaneous estradiol and conjugated estrogens as replacement therapy in post-menopausal women. Canada.	エストラジオール経皮製剤又は CEE 経口製剤を投与している女性にプロゲステロンを併用した際の血清中エストラジオール濃度、更年期症状及び子宮内膜への影響の評価	19[redacted]～19[redacted]年	5.3.5.2-05 （2.7.6.14）

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 各種製剤についての概要

本剤開発中に製剤の組成及び製造工程は変更されなかった。

2.5.2.2 生物学的同等性及び相対的バイオアベイラビリティ

経口投与の筋肉内投与に対する相対的バイオアベイラビリティについては以下の報告がある。外国人女性を対象にクロスオーバー法で Utrogestan® 200 mg を 1 日 1 回 2 日間経口投与又はプロゲステロン 50 mg を 1 日 1 回 2 日間筋肉内投与した。治療 1 日目では、$AUC_{0\text{-}24}$ は経口投与に比べ、筋肉内投与の方が有意に高かった。投与量補正を実施したところ、経口投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ は、筋肉内投与の 0.09 倍、C_{max} は筋肉内投与の 42%であった。T_{max}［Time to reach maximum

serum (plasma) concentration／最高血清（血漿）中薬物濃度到達時間］は経口投与時の方が有意に早かった。治療 2 日目では、投与量補正した経口投与時の AUC_{0-72} は、筋肉内投与時の 0.06 倍であり、筋肉内投与時の C_{max} の値は、経口投与時に比べ有意に高かった（p＝0.013）。投与量補正した場合、この差はより顕著になった（p＝0.001）。筋肉内投与時の T_{max} は経口投与時に比べ有意に遅かった（Simon 1993 試験）。なお、生物学的同等性試験は実施していない。

2.5.2.3 食事の影響

日本人健康閉経後女性を対象に 200 mg を食後又は絶食状態で単回経口投与したとき、AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（食後投与／絶食投与）（90%信頼区間）は、それぞれ 1.366（0.934～2.000）、1.339（0.940～1.906）、1.317（0.934～1.857）及び 1.865（0.975～3.565）であった。T_{max} の平均値の差の絶食投与の平均値に対する比〔（食後投与－絶食投与）／絶食投与〕は 0.345（-0.148～0.839）であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値の比（食後投与／絶食投与）は 0.954（0.879～1.036）であった。AUC 及び C_{max} は絶食投与に比べ食後投与で高くなる傾向が示された。また、T_{max} 及び $t_{1/2}$ は食事の影響を受けないことが示された（健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験）。

外国人女性を対象にクロスオーバー法で 200 mg（食前投与）、200 mg（食後投与）又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間経口投与した。治療 1 日目では、食後に Utrogestan®を投与した方が、食前投与と比較して AUC、C_{max} が有意に増加した。AUC、C_{max} の度数分布は歪んでおり、対数変換した値で対応のある t 検定を実施した。結果は変換していないデータが示すのと同様に、食事によって AUC、C_{max} が増加することを示した。食後に投与することで AUC_{0-24} は 2.0 倍になった。治療 5 日目も同様の結果が得られた。血清中濃度を投与後 10 時間までしか測定していないため、ばらつきが大きく、AUC_{0-10} 及び C_{max} は食後投与の方が高いが、この差は統計的有意とはいえなかった。AUC_{0-10} 及び C_{max} の度数分布は歪んでいたため、対数変換した値で対応のある t 検定を実施した。この解析の結果、1 日目の結果と同様に、食前より食後の方が AUC_{0-10} 及び C_{max} は有意に高いことが示された。T_{max} も 1 日目と 5 日目は似た時間であった（Simon 1993 試験）。日本人、外国人ともに食事により AUC、C_{max} の増加が認められた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 吸収

2.5.2.2、2.5.2.3 参照。

2.5.3.1.2 分布

限外ろ過法により求めたプロゲステロンの in vitro でのヒト血清タンパクへの結合率は、約 97%（非結合型分率として約 3%）と報告されている [18)]。

2.5.3.1.3 代謝

プロゲステロンは 4-5 位の二重結合が飽和されて 5α-又は 5β-プレグナンジオンとなり、次いで 3-ケト基の還元で 5α-又は 5β-プレグナノロンとなった後、20-ケト基の還元によりアロプレグナンジオール又はプレグナンジオールとなり、これらは更にグルクロン酸抱合あるいは硫酸抱合

を受けて尿・胆汁中に排泄される。また、20-ケト基の還元により 20α-又は 20β-ヒドロキシプロゲステロンが、6、16、17 及び 21 位の水酸化によりそれぞれ 6β-、16α-、17α-及び 21-ヒドロキシプロゲステロンが生成する経路が知られている。このうち 17α-ヒドロキシプロゲステロンは逐次代謝によりテストステロンやエストラジオール、コルチゾールなどに、21-ヒドロキシプロゲステロンはアルドステロンなどに変換されることが知られている。

2.5.3.1.4 排泄

^{14}C-標識プロゲステロンをヒトに静脈内投与した際、尿中に投与した放射能の約 50%、胆汁中に約 30%、糞中に約 13%が排泄されると報告されている [19)]。

2.5.3.1.5 用量依存性及び反復投与時の蓄積性

日本人健康閉経後女性を対象に本剤 100 又は 200 mg を連日 10 時間以上の絶食後、1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。なお、Day 1 及び Day 7 の投与後 4 時間、並びに Day 2～6 の投与後 2 時間は絶食とした。

C_{max}、C_{trough} 及び AUC はいずれも 100 mg 投与群と 200 mg 投与群で用量依存性を示した。Day 2～Day 6 における投与前 C_{trough} の平均値は、Day 3 までわずかに増加し、その後はほぼ一定の値で推移した。

初回投与後に対する最終投与後の薬物動態パラメーターの幾何平均比（最終投与後／初回投与後）（90%信頼区間）は、C_{max} では 100 mg 投与群が 0.866（0.585～1.281）、200 mg 投与群が 1.277（0.849～1.773）、AUC_{0-24} では 100 mg 投与群が 1.210（0.972～1.507）、200 mg 投与群が 1.372（1.050～1.792）、$t_{1/2}$ では 100 mg 投与群が 1.859（1.427～2.245）、200 mg 投与群が 2.015（1.803～2.251）であった。初回投与後の $AUC_{0-\infty}$に対する最終投与後の AUC_{0-24} の幾何平均比は 100 mg 投与群が 1.076（0.877～1.320）、200 mg 投与群が 1.242（0.957～1.610）であった。
100 mg 投与群の C_{max} を除き、7 日間反復投与により薬物曝露量はわずかに増加した。

T_{max} の平均値の差の初回投与後の平均値に対する比［（最終投与後－初回投与後）／初回投与後］（90%信頼区間）は 100 mg 投与群が-0.037（-0.569～0.495）、200 mg 投与群が 0.095（-0.292～0.483）であり、T_{max} の変化はわずかであった（健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験）。

2.5.3.1.6 特別な集団における薬物動態（内因性要因）

以下の理由から、本剤の投与による血中プロゲステロン濃度は成人女性の生理的な範囲を超えないと考察できたため、特別な患者集団による臨床試験データの精査は行わなかった。

- 本剤の有効成分であるプロゲステロンは成人女性の生体内に通常存在する内因性物質である。
- 健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験から、本剤投与時の血中プロゲステロン濃度は健康成人女性で認められる血中プロゲステロン濃度の正常な範囲を超えない。

2.5.3.2 薬力学

薬力学について検討している試験は実施していない。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 背景及び概観

2.5.4.1.1 有効性評価に用いた臨床試験

本剤の有効性は、患者を対象とした国内第 III 相試験（FSN-011-01P-02）の 1 試験を評価資料とし、海外で子宮を有する閉経後女性を対象に実施した 6 試験を参考資料として評価した。

2.5.4.1.2 対象患者の選択

有効性を評価する試験対象集団として、患者を対象とした国内第 III 相試験では、HRT を施行対象の子宮を有する日本人更年期障害女性、又は卵巣欠落症状を有する女性を対象とした。

海外臨床試験においても閉経後女性を対象に試験が実施された。

2.5.4.1.2.1 試験デザイン

2.5.4.1.2.1.1 試験デザイン

患者を対象とした国内第 III 相試験と海外における臨床試験での試験デザイン及び有効性評価を表 2.5.4-1 に示す。

2.5.4.1.2.1.2 試験デザインの比較

患者を対象とした国内第 III 相試験と海外における臨床試験での試験デザイン及び有効性評価を表 2.5.4-1 に示す。両試験間で特記すべき相違は、以下のとおりであった。

- HRT に使用する卵胞ホルモン剤の用法・用量において患者を対象とした国内第 III 相試験では、卵胞ホルモン剤 0.5~1.0 mg に対して海外臨床試験では 0.3~3.0 mg であった。
- 子宮内膜増殖症の評価において患者を対象とした国内第 III 相試験では、本剤投与後 12～52 週であり、海外臨床試験では 3 箇月～5 年間であった。

表 2.5.4-1 有効性評価対象試験及び参考試験の試験デザイン

相 治験実施 計画書番号 （評価・参考資料）	対象	治験デザイン	投与量・投与方法	評価項目	子宮内膜評価の主たる 解析対象集団	登録 被験者数
III FSN-011-01P-02 （評価資料）	HRT を施行対象の子宮を有する日本人更年期障害女性卵巣欠落症状を有する女性	非ランダム化多施設共同非盲検試験	卵胞ホルモン剤（0.5 又は 1 mg/日）併用下で、FSN-011-01 を 1 周期（28 日）の 1～28 日目まで 1 日 1 回 100 mg（持続的投与法）又は 1 周期（28 日）の 15～28 日目まで 1 日 1 回 200 mg（周期的投与法）を就寝前に 52 週間経口投与する	有効性 主要評価項目：子宮内膜増殖症の発現率 副次評価項目：投薬期間中の子宮内膜の厚さ 安全性 有害事象、副作用	FAS	349 例
IV Moyer 1993 （参考資料）	子宮を摘出していない閉経期女性	単一施設、無対照、非盲検試験	（1）初期投与方法（全群共通） 1）Oestrogel® 2.5 g/日、経皮投与、21 日/28 日周期投与（月経周期 1～21 日目） 2）Utrogestan® 200 mg/日、経口投与、14 日/28 日周期投与（月経周期 8～21 日目）、就寝前 （2）投与方法変更条件 1）Oestrogel®増量：更年期障害の改善が認められない場合 Oestrogel® 5 g/日 2）Oestrogel®期間延長：治療のない週に更年期障害が再発した場合 25 日/28 日周期投与（月経周期 1～25 日目） 3）Utrogestan®増量：正常の消退出血がなく、希望された場合 Utrogestan® 300 mg/日 4）Utrogestan®期間短縮：早期子宮出血が各治療サイクルの終了前に発現した場合 10 又は 12 日/28 日周期投与（月経周期 10～21 又は 12～21 日目） （3）各投与群の用量 第 I 群：初期投与方法から変更なし Oestrogel® 2.5 g/日、Utrogestan® 200 mg/日 第 II 群：Utrogestan®のみ増量 Oestrogel® 2.5 g/日、Utrogestan® 300 mg/日 第 III 群：エストラジオールのみ増量 Oestrogel® 5 g/日、Utrogestan® 200 mg/日 第 IV 群：ともに増量 Oestrogel® 5 g/日、Utrogestan® 300 mg/日	安全性 出血の記録、子宮内膜生検、子宮鏡検査 有効性 血漿中エストラジオール濃度	236 例の女性が登録され、そのうち 79 例が中断し、157 例で子宮内膜の評価を行った。	236 例

表 2.5.4-1 有効性評価対象試験及び参考試験の試験デザイン（続き）

相 治験実施 計画書番号 （評価・参考資料）	対象	治験デザイン	投与量・投与方法	評価項目	子宮内膜評価の主たる 解析対象集団	登録 被験者数
III Foidart 1994 （参考資料）	閉経期女性	単一施設、無対照、非盲検試験	（1）エストラジオール Oestrogel® 2.5 g（エストラジオール 1.5 mg）/日、経皮投与　1～25 日目/月 （2）プロゲステロン Utrogestan® 100 mg/日、経口投与　1～25 日目/月、就寝前	有効性 治療前後の子宮内膜生検 1）組織学検査 2）ブロモデオキシウリジン（BrdU）法及び増殖細胞核抗原（PCNA）の免疫染色を用いた細胞増殖の評価 3）フローサイトメトリー法による細胞周期の解析 安全性 臨床的安全性	30 例が治験に参加した。 解析に十分な子宮内膜組織診が採取できた症例数 治療前：22/30 例 治療後：26/30 例	30 例
IV Lane 1983 （参考資料）	閉経後女性	非盲検、比較試験	（1）プロゲステロン Utrogestan® 100、200 又は 300 mg/日、1～10 日目/月、経口投与 （2）CEE Premarin® 1.25 mg/日、連日経口投与	併用投与のサイクル 3 又は後のサイクルの 6 日目に子宮内膜組織標本を採取し、光学顕微鏡及び透過型電子顕微鏡による観察、生化学的検討を行った。	50 例が組み入れられた。 光学顕微鏡検査で得られた評価可能な標本数 100 mg 群：11/15 例 200 mg 群：13/18 例 300 mg 群：12/17 例 透過型電子顕微鏡で得られた評価可能な標本数 100 mg 群：7/15 例 200 mg 群：11/18 例 300 mg 群：12/17 例	Utrogestan® 100 mg/日投与群：15 例 Utrogestan® 200 mg/日投与群：18 例 Utrogestan® 300 mg/日投与群：17 例

表 2.5.4-1 有効性評価対象試験及び参考試験の試験デザイン（続き）

相 治験実施 計画書番号 （評価・参考資料）	対象	治験デザイン	投与量・投与方法	評価項目	子宮内膜評価の主たる 解析対象集団	登録 被験者数
IV PEPI 1996 （参考資料）	健康閉経後女性	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験	（1）第 1 群：プラセボ （2）第 2 群：結合型エストロゲン（CEE）単独 CEE 0.625 mg/日、連日、経口投与 （3）第 3 群：CEE+酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）周期投与 CEE 0.625 mg/日、連日、経口投与 MPA 10 mg/日、1～12 日目/28 日周期、経口投与 （4）第 4 群：CEE+MPA 持続投与 CEE 0.625 mg/日、連日、経口投与 MPA 2.5 mg/日、連日、経口投与 （5）第 5 群：CEE+プロゲステロン CEE 0.625 mg/日、連日、経口投与 プロゲステロン（Utrogestan®）200 mg/日、1～12 日目/28 日周期、経口投与	有効性 生検、掻爬、子宮摘出による子宮内膜の組織学的評価（実施時期：ベースライン、年 1 回及び規定外） 安全性 主要評価項目：高比重リポタンパクコレステロール（HDL-C）、拡張期血圧、血清インスリン、フィブリノゲン	596 例が対象となった。 第 1 群：119/119 例 第 2 群：119/119 例 第 3 群：118/118 例 第 4 群：120/120 例 第 5 群：120/120 例	875 例
IV Lorrain 1989 （参考資料）	更年期症状に対して HRT が必要な子宮を有する健康な閉経後女性	単一施設、無作為化、非盲検、比較試験	（1）Utrogestan®群 以下を併用した。 1）エストラジオール Estraderm® 0.05 mg/日、週 2 回、1～25 日目/28 日周期、経皮投与 2）プロゲステロン Utrogestan® 200 mg/日、14～25 日目/28 日周期、経口投与 （2）Provera®群 以下を併用した。 1）エストラジオール Estraderm® 0.05 mg/日、週 2 回、1～25 日目/28 日周期、経皮投与 2）MPA Provera® 10 mg/日、14～25 日目/28 日周期、経口投与	出血パターン （消退出血の発現日、腟出血の持続期間・重症度、破綻出血の発現） 子宮内膜生検の結果 骨密度測定 脂質プロファイル 有害事象の発現 エストラジオール、プロゲステロン、17α-ヒドロキシプロゲステロン（17-OHP）の血漿中濃度	40 例が対象となった。 Utrogestan®群：20/20 例 Provera®群：20/20 例	40 例

表 2.5.4-1 有効性評価対象試験及び参考試験の試験デザイン（続き）

相 治験実施 計画書番号 （評価・参考資料）	対象	治験デザイン	投与量・投与方法	評価項目	子宮内膜評価の主たる 解析対象集団	登録 被験者数
IV Dupont 1991 （参考資料）	閉経後女性	単一施設、無作為化、非盲検、並行群間比較試験	（1）Oestrogel®群 1）エストラジオール Oestrogel® 1.5 mg/日、1～25 日目/28 日周期、経皮投与 2）プロゲステロン Utrogestan® 200 mg/日、12～25 日目/28 日周期、経口投与 （2）Premarin®群 1）CEE Premarin® 0.625 mg/日、1～25 日目/28 日周期、経口投与 2）プロゲステロン Utrogestan® 200 mg/日、12～25 日目/28 日周期、経口投与 最初の 3 周期の卵胞ホルモン剤の投与量は、症状に従って調節した。	有効性 閉経後症状 ほてり：1、2、3 周期目終期の改善率（%） 無力症、不眠症：1、2、3、6 周期目終期の改善率（%） 1、2、3、6 周期目終期における膣粘膜（膣萎縮の程度） 血清中エストラジオール、エストロン、プロゲステロン、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度（ベースライン及び治療 1、3、5、7、9、11、15、19 及び 24 週間目） 安全性 ベースライン及び 6 サイクル最終週における子宮内膜生検 血清中アルドステロン及びアンジオテンシノーゲン濃度（治療前及び治療 1、3、5、7、9、11、15、19 及び 24 週間目）	子宮を有する女性 32 例が対象となった。 Oestrogel®群：16/16 例 Premarin®群：16/16 例	子宮を摘出した女性：31 例 子宮を有する女性：32 例

2.5.4.1.2.2 用法・用量及び投与期間

患者を対象とした国内第 III 相試験では、無作為化は行わず、エストラジオール 0.5 又は 1.0 mg 経口投与の併用下で、持続的投与法では本剤を 1 周期（28 日）の 1～28 日目まで 1 日 1 回 100 mg を就寝前に経口投与し、周期的投与法では 1 周期（28 日）の 15～28 日目まで 1 日 1 回 200 mg を就寝前に 52 週間経口投与とした。

Moyer 1993 試験では、1 周期（28 日）の 8～21 日目までに初期投与として本剤 200 mg、エストラジオール 1.5 mg を 1 日 1 回、就寝前に経口投与し、最大本剤 300 mg 、エストラジオール 3.0 mg まで投与を行った。投与期間は最短 5 年間、平均 5.7 年間行った。

Foidart 1994 試験では、1 周期（25 日）の 1～25 日までエストラジオール 1.5 mg 及び本剤 100 mg を 1 日 1 回、1 年間、就寝前に経口投与を行った。投与期間は 12 箇月行った。

Lane 1983 試験では、閉経期女性 50 例を対象に CEE（Conjugated equine estrogen／結合型エストロゲン）1.25 mg を連日経口投与及び本剤 100～300 mg を 1～10 日目/月、3～4 箇月間経口投与を行った。

PEPI 1996 試験では、CEE 0.625 mg を 1 日 1 回連日、経口投与及び本剤 200 mg を 1～12 日目/28 日周期、3 年間経口投与を行った。

Lorrain 1989 試験では、エストラジオール 0.05 mg を週 2 回、1～25 日目/28 日周期、経皮投与及び本剤 200 mg/日、14～25 日目/28 日周期、経口投与を 1～5 年間行った。

Dupont 1991 試験では、エストラジオール 1.5 mg/日、1～25 日目/28 日周期、経皮投与及び本剤 200 mg/日、12～25 日目/28 日周期、経口投与を行い、また閉経後女性 16 例を対象に CEE 0.625 mg/日、1～25 日目/28 日周期、経口投与及び本剤 200 mg/日、12～25 日目/28 日周期、経口投与を 24 週間行った。

また、患者を対象とした国内第 III 相試験では、海外における薬物動態試験（Simon study）と国内第 I 相臨床試験における薬物動態を比較した結果、日本人と外国人の薬物動態が類似していることが確認された。

以上から海外における用法・用量が本邦においても妥当と判断し、海外における添付文書及び CCDS を参考に、患者を対象とした国内第 III 相試験では卵胞ホルモン剤（0.5 又は 1 mg/日）併用下で、本剤を 1 周期（28 日）の 1～28 日目まで 1 日 1 回 100 mg（持続的投与法）又は 1 周期（28 日）の 15～28 日目まで 1 日 1 回 200 mg（周期的投与法）を就寝前に 52 週間経口投与として設定した。

2.5.4.1.2.3 有効性評価項目

本剤に期待される薬効は、HRT による子宮内膜増殖症の発現抑制であることから、患者を対象とした国内第 III 相試験における有効性の主要評価項目は子宮内膜増殖症の発現率とし、副次評価項目としては、子宮内膜厚を評価した。

主要評価項目である子宮内膜増殖症の発現率については、治験薬投与 1 年間における子宮内膜増殖症発現の有無を、3 名の独立した病理画像判定委員で構成した中央判定委員会が子宮内膜組織診画像をもって判定を行った。

海外臨床試験でも子宮内膜生検における組織診による子宮内膜評価を行った。

2.5.4.1.2.4 解析対象集団

患者を対象とした国内第 III 相試験では、治験に 2 次登録された被験者のうち、治験薬又は併用薬（ジュリナ®錠）が 1 回も投与されていない被験者及び治験薬又は併用薬（ジュリナ®錠）投与後の有効性評価データがない被験者を除外した集団を FAS とした。

海外臨床試験では解析対象集団としての詳細な定義はなかったが、本剤群の子宮内膜の評価対象として、Moyer 1993 試験では 157 例、Foidart 1994 試験では 30 例、Lane 1983 試験では 36 例、PEPI 1996 試験では 120 例、Lorrain 1989 試験では 20 例、Dupont 1991 試験では 32 例の解析を行った。

2.5.4.1.2.5 解析方法

患者を対象とした国内第 III 相試験では、中央判定委員会による最終判定結果の集計と、「陽性」と評価された子宮内膜増殖症の発現例数及び発現率とその両側 95%信頼区間［Clopper-Pearson（Exact）型区間］を算出した。子宮内膜増殖症の発現率の算出には本剤の投与期間が 12 週以上で、かつ 52 週時又は中止時の組織診を実施した症例を対象として、細胞診の結果、中央判定委員会による最終判定結果が「陽性」と評価された被験者も含めて算出した。子宮内膜増殖症発現率は、子宮内膜増殖症発現数÷［組織診判定可能症例＋細胞診実施症例（細胞診実施症例のうち、陰性及び判定不能と評価された被験者を除く）］で算出した。

組織診の結果、「判定不能」と評価された被験者のうち、経腟超音波検査から子宮内膜厚が 5 mm 未満の被験者は子宮内膜増殖症が「陰性」として、子宮内膜増殖症発現率の算出に含めた。

子宮内膜増殖症の発現率の両側 95%信頼区間［Clopper-Pearson（Exact）型区間］の上限が 2.0%を下回ることを検証した。

Moyer 1993 試験では、子宮内膜生検により、分泌性の変化の程度、最終的な肥厚の程度、有糸分裂活性の程度として各生検で細胞 4000 個をカウントし、有糸分裂指数（分裂数／細胞 1000 個）を評価した。また、最初の生検で十分な組織が得られなかった場合は、ガスを媒体とした子宮鏡検査を実施した。また、出血の記録として、周期的消退出血と、不正出血を評価した。

Foidart 1994 試験では、治療前後の子宮内膜生検により子宮内膜の評価を行った。

Lane 1983 試験では、子宮内膜組織標本を採取し、光学顕微鏡及び透過型電子顕微鏡による観察、生化学的検討を行った。

PEPI 1996 試験では、生検、掻爬、子宮摘出による子宮内膜の組織学的評価を行った。

Lorrain 1989 試験では、子宮内膜生検及び出血パターン（消退出血の発現日、腟出血の持続期間・重症度、破綻出血の発現）を評価した。

Dupont 1991 試験では、子宮内膜生検により子宮内膜の評価を行った。

2.5.4.2 試験対象患者

2.5.4.2.1 有効性解析対象集団の内訳

患者を対象とした国内第 III 相試験及び、海外臨床試験による子宮内膜増殖症の抑制効果を評価した解析対象例数を表 2.5.4-2 に示した。

表 2.5.4-2 有効性の解析対象例数

試験名	有効性の解析対象例数
FSN-011-01P-02	318 例
Moyer 1993	第 I 群（126 例）：低エストラジオール／低プロゲステロン群 第 II 群（3 例）：低エストラジオール／高プロゲステロン群 第 III 群（5 例）：高エストラジオール／低プロゲステロン群 第 IV 群（23 例）：高エストラジオール／高プロゲステロン群
Foidart 1994	30 例
Lane 1983	Utrogestan® 100 mg/日投与群（100 mg 群）：15 例 Utrogestan® 200 mg/日投与群（200 mg 群）：18 例 Utrogestan® 300 mg/日投与群（300 mg 群）：17 例
PEPI 1996	第 5 群：CEE＋プロゲステロン：120 例
Lorrain 1989	Utrogestan®群の 17 例が治療 1 年目の治療を完了した。 治療 2 年目でも Utrogestan®群の 15 例が治療を継続した。治療 3 年目以降は、Utrogestan®群のみが治療を継続した。
Dupont 1991	32 例（Oestrogel®＋Utrogestan® 群：16 例、Premarin®＋Utrogestan®群：16 例）

2.5.4.2.2 有効性解析対象集団の被験者背景

患者を対象とした国内第 III 相試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.5.4-3～表 2.5.4-4 に示す。

海外臨床試験においては、人口統計学的及び他の基準値の特性について情報がある、Foidart 1994 試験、PEPI 1996 試験、Lorrain 1989 試験、Dupont 1991 試験の計 4 試験の情報を表 2.5.4-5～表 2.5.4-7 に示す。なお、PEPI 1996 試験の情報は本項目に示す。

患者を対象とした国内第 III 相試験の持続的投与法及び周期的投与法おける、年齢（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ 54.7±3.80 歳、53.1±3.28 歳、ベースライン時の HbA1c（Hemoglobin A1c／ヘモグロビン A1c）値はそれぞれ 5.56±0.379%、5.48±0.324%、閉経時期（最終月経からの経過月数）はそれぞれ 54.5±34.13 箇月、34.8±26.39 箇月であり、投与法間に有意差が認められた。また、ベースライン時の体重はそれぞれ 55.16±8.840 kg、54.38±8.814 kg であり、全体としては、試験期間を通じて体重には特記すべき変動は認められなかった。年齢、ベースライン時の HbA1c 値は持続的投与法の方が高かったがその差はわずかであった。閉経時期はばらつきも大きかったが、持続的投与法が約 20 箇月長かった。その他、HRT 治療歴のある被験者の割合及び原疾患（腟萎縮症候群）のある被験者の割合も投与法間で有意差があり、持続的投与法でやや高かったが大きな差ではなかった。（表 2.5.4-3～表 2.5.4-4）

Foidart 1994 試験において割付された被験者の平均年齢は 53.1±2.23 歳、閉経後期間は 2.93±1.41 年、身長、体重、平均 BMI（Body Mass Index／ボディマス指数）はそれぞれ 164.2±3.94 cm、63.7±7.4 kg、23.6±2.4 kg/m^2 であった（表 2.5.4-5）。

PEPI 1996 試験では、596 例の子宮を有する女性が 5 つの群に無作為に割り付けられた。平均年齢は 56.2 歳、人種は白人が 91%、アフリカ系アメリカ人が 4%、ヒスパニックが 3%、その他が 2%、BMI は 25.7 kg/m^2 であった。半数以上が大学卒業であり、1～3 人の子供がいた。292 例（49%）は卵胞ホルモン剤の使用歴があり、149 例（25%）が 2 箇月間の休薬期間が必要であった。352 例（59%）が経口避妊薬の使用歴があった。人口統計学的特性に群による有意差はなかった。

Lorrain 1989 試験において割付された被験者の平均年齢は、52.9±4.1 歳、体重 67.0±13.5 kg、身長 160.6±6.0 cm、BMI 26.0±5.3 kg/m^2 であった（表 2.5.4-6）。

Dupont 1991 試験において、Oestrogel®＋Utrogestan®併用群の平均年齢は 51 歳、体重／理想体重は 97%、Premarin®＋Utrogestan®併用群の平均年齢は 52 歳であり、体重／理想体重は、98%であった（表 2.5.4-7）。

患者を対象とした国内第 III 相試験と海外臨床試験（Foidart 1994 試験、PEPI 1996 試験、Lorrain 1989、Dupont 1991 試験）に共通する人口統計学的及び他の基準値の特性（平均年齢、平均身長、平均体重、BMI 等）について試験間で大きな違いは認められなかった。

表 2.5.4-3 患者を対象とした国内第 III 相試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）（FAS）

項目		持続的投与法 (N = 169)		周期的投与法 (N = 176)		全体 (N = 345)	
年齢 (同意取得時)	40歳以上45歳未満	2	(1.2)	2	(1.1)	4	(1.2)
	45歳以上50歳未満	14	(8.3)	18	(10.2)	32	(9.3)
	50歳以上55歳未満	65	(38.5)	104	(59.1)	169	(49.0)
	55歳以上60歳未満	71	(42.0)	48	(27.3)	119	(34.5)
	60歳以上65歳未満	17	(10.1)	4	(2.3)	21	(6.1)
	P値*1	p<0.0001	-	-	-	-	-
BMI (スクリーニング検査時)	20kg/m^{2}未満	48	(28.4)	53	(30.1)	101	(29.3)
	20kg/m^{2}以上25kg/m^{2}未満	90	(53.3)	97	(55.1)	187	(54.2)
	25kg/m^{2}以上	31	(18.3)	26	(14.8)	57	(16.5)
	P値*1	p=0.4808	-	-	-	-	-
閉経時期 (スクリーニング検査時)	1年未満	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	1年以上3年未満	58	(34.3)	117	(66.5)	175	(50.7)
	3年以上5年未満	49	(29.0)	39	(22.2)	88	(25.5)
	5年以上	61	(36.1)	20	(11.4)	81	(23.5)
	P値*1	p<0.0001	-	-	-	-	-
HRT治療歴	有	32	(18.9)	20	(11.4)	52	(15.1)
	無	137	(81.1)	156	(88.6)	293	(84.9)
	P値*2	p=0.0494	-	-	-	-	-
合併症	有	143	(84.6)	150	(85.2)	293	(84.9)
	無	26	(15.4)	26	(14.8)	52	(15.1)
	P値*2	p=0.8738	-	-	-	-	-
原疾患 (血管運動神経症状)	有	165	(97.6)	174	(98.9)	339	(98.3)
	無	4	(2.4)	2	(1.1)	6	(1.7)
	P値*2	p=0.3821	-	-	-	-	-
原疾患 (膣萎縮症候群)	有	29	(17.2)	16	(9.1)	45	(13.0)
	無	140	(82.8)	160	(90.9)	300	(87.0)
	P値*2	p=0.0261	-	-	-	-	-
原疾患 (骨粗鬆症)	有	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)
	無	169	(100.0)	174	(98.9)	343	(99.4)
	P値*2	p=0.1646	-	-	-	-	-

*1: 投与方法間のWilcoxon順位和検定, *2: 投与方法間のχ^2検定

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 11.2-2 を引用

表 2.5.4-4 患者を対象とした国内第 III 相試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（FAS）

項目		持続的投与法 (N = 169)	周期的投与法 (N = 176)	全体 (N = 345)
年齢 (歳) (同意取得時)	例数	169	176	345
	平均値	54.7	53.1	53.9
	標準偏差	3.80	3.28	3.62
	最小値	40	40	40
	中央値	55.0	53.0	54.0
	最大値	64	63	64
	P値[*1]	p<0.0001	-	-
身長 (cm)	例数	169	176	345
	平均値	158.15	158.26	158.21
	標準偏差	4.903	5.313	5.109
	最小値	145.0	142.1	142.1
	中央値	158.50	158.15	158.20
	最大値	173.4	171.6	173.4
	P値[*1]	p=0.8403	-	-
体重 (kg) (スクリーニング検査時)	例数	169	176	345
	平均値	55.16	54.38	54.76
	標準偏差	8.840	8.814	8.822
	最小値	40.0	36.6	36.6
	中央値	53.30	53.00	53.10
	最大値	85.1	89.6	89.6
	P値[*1]	p=0.4117	-	-
BMI (kg/m^2) (スクリーニング検査時)	例数	169	176	345
	平均値	22.06	21.70	21.88
	標準偏差	3.487	3.315	3.400
	最小値	16.3	14.7	14.7
	中央値	21.18	21.69	21.37
	最大値	35.1	37.9	37.9
	P値[*1]	p=0.3262	-	-
HbA1c (%)	例数	169	176	345
	平均値	5.56	5.48	5.52
	標準偏差	0.379	0.324	0.354
	最小値	4.8	4.5	4.5
	中央値	5.50	5.50	5.50
	最大値	7.4	7.6	7.6
	P値[*1]	p=0.0468	-	-

*1: 投与方法間のt検定

表 2.5.4-4 患者を対象とした国内第 III 相試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（FAS）（続き）

項目		持続的投与法 (N = 169)	周期的投与法 (N = 176)	全体 (N = 345)
閉経時期 (ヵ月) (最終月経からの経過月数) (スクリーニング検査時)	例数	168	176	344
	平均値	54.5	34.8	44.4
	標準偏差	34.13	26.39	31.94
	最小値	13	13	13
	中央値	49.5	27.0	35.0
	最大値	186	184	186
	P値*1	p<0.0001	-	-
両側卵巣摘出時期 (日) (両側卵巣摘出からの経過日数) (スクリーニング検査時)	例数	1	0	1
	平均値	523.0	-	523.0
	標準偏差	-	-	-
	最小値	523	-	523
	中央値	523.0	-	523.0
	最大値	523	-	523
	P値*1	-	-	-

*1: 投与方法間のt検定

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 11.2-1 を引用

表 2.5.4-5 Foidart 1994 における人口統計学的及びその他の基準値の特性

	治療前		
	平均値±標準偏差	最小値	最大値
年齢（歳）	53.1 ± 2.37	50	57
閉経後期間（年）	2.93 ± 1.41	1	6
身長（cm）	164.2 ± 3.94	155	171
体重（kg）	63.7 ± 7.4	46	79
ボディマス指数（BMI）（kg/m^2）	23.6 ± 2.4	19.03	29.02
収縮期血圧（mmHg）	126.5 ± 11.6	100	150
拡張期血圧（mmHg）	79.1 ± 9.4	60	90

引用元：Foidart 1994 試験（資料番号 5.3.5.2-03）Clinical Study Report を引用

表 2.5.4-6 Lorrain 1989 における人口統計学的及びその他の基準値の特性

	Utrogestan®群 a) （n＝20）	Provera®群 a) （n＝20）	p 値 b)
年齢（歳）	52.9 ± 4.1	51.8 ± 6.0	0.5029
体重（kg）	67.0 ± 13.5	66.6 ± 14.4	0.9371
身長（cm）	160.6 ± 6.0	159.4 ± 4.4	0.4725
BMI（kg/m^2）	26.0 ± 5.3	26.1 ± 4.4	0.9588

a) 結果は平均±標準偏差で表示

b) 分散分析

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.2-02）Table 3 を引用

表 2.5.4-7 Dupont 1991 各治療群の人口統計学的データ及びベースラインプロファイル

		Oestrogel® 単独投与群	Premarin® 単独投与群	Oestrogel®＋ Utrogestan®併用群	Premarin®＋ Utrogestan®併用群
年齢（歳）	平均値	50	47	51	52
	中間値	51	48	51	52
	範囲	37-59	34-60	39-58	45-58
	分散分析	P＝0.09			
体重／理想体重（%）	平均値	93	91	97	98
	範囲	85-110	85-103	87-115	85-108
	Kruskall-Wallis 検定	P＝0.22			
閉経後期間（年）	平均値	5.67	6.81	3.41	3.27
	中間値	3.0	3.5	3.5	1.75
	範囲	0.17-21	1-28	1-10	1-10
	Kruskall-Wallis 検定	P＝0.55			
ほてり	なし	1	2	1	2
	軽度	8	2	3	3
	中等度	2	5	9	8
	重度	5	6	3	3
	Kruskall-Wallis 検定	P＝0.72			
不眠症	なし	4	2	2	2
	あり	12	13	14	14
	Kruskall-Wallis 検定	P＝0.82			
無力症	なし	7	8	7	8
	あり	9	7	9	5
	Kruskall-Wallis 検定	P＝0.47			
腟粘膜	正常	6	10	2	1
	萎縮（中等度）	8	4	8	7
	萎縮（重度）	2	1	6	8
	Kruskall-Wallis 検定	P<0.001			

引用元：Dupon 1991 試験（資料番号 5.3.5.2-05）Table 1 を引用

2.5.4.3 有効性評価

2.5.4.3.1 子宮内膜増殖症の抑制効果

患者を対象とした国内第 III 相試験の主要評価項目である、子宮内膜増殖症発生の抑制効果を中心に患者を対象とした国内第 III 相試験と海外臨床試験を比較した。

患者を対象とした国内第 III 相試験と海外臨床試験において HRT 施行下における子宮内膜増殖症発現有無の評価期間、使用している卵胞ホルモン剤の用法・用量に若干の差異はあったが、いずれの試験においても本剤の子宮内膜増殖症発生の抑制効果を示す結果であった。

また、海外での本剤の HRT の補助における臨床報告の結果からも本剤は子宮内膜増殖症リスクを減少できていると考えられた。

本剤の有効性（HRT 施行下における本剤の子宮内膜増殖症の抑制効果）についての概括を以下にまとめる。

- 患者を対象とした国内第 III 相試験では、子宮内膜増殖症発現の評価期間である本剤投与 12 週から 52 週において子宮内膜増殖症は認められず［発現率 0.0%（0/318 例）］、その割合の両側 95%信頼区間は 0.00-1.15%であり、95%信頼区間の上限が事前に定めた水準である 2.0%を下回ったことから、本剤の子宮内膜増殖作用の抑制効果は本邦で HRT の補助として広く用いられている MPA にも劣らないことが検証された。
- 評価期間及び投与方法、評価方法が異なるため、患者を対象とした国内第 III 試験との詳細な比較は困難であるが、海外臨床試験においても子宮内膜増殖症の発現率に若干の差異があるものの、本剤による子宮内膜増殖症抑制効果が示された。（Moyer 1993［発現率 0.0%（0/157 例）］、（Foidart 1994［発現率 0.0%（0/26 例）］、（Lane 1983［発現率 8.3%（3/36 例）］、（PEPI 1996［発現率 5.0%（6/120 例）］、（Lorrain 1989［発現率 0.0%（0/17 例）］、（Dupont 1991［発現率 0.0%（0/32 例）］。
- 多くの文献報告からも、本剤の子宮内膜増殖作用の抑制効果については支持されている結果であった。
- ガイドライン及び国際的に標準とされている教科書による記載においても HRT における黄体ホルモン剤として本剤を標準的に使用する旨の記載があった。

2.5.4.3.2 評価時点ごとの子宮内膜厚の推移

患者を対象とした国内第 III 相試験の FAS における評価時点ごとの子宮内膜厚の推移を表 2.5.4-8 に示す。

52 週又は中止時の子宮内膜厚のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は持続的投与法で 0.43±1.363 mm、周期的投与法で 0.32±1.248 mm で大きな変化は認められなかった。

表 2.5.4-8 子宮内膜厚の推移（FAS）

時点		持続的投与法 (N = 169)		周期的投与法 (N = 176)		全体 (N = 345)	
		測定値 (mm)	ベースラインからの変化量 (mm)	測定値 (mm)	ベースラインからの変化量 (mm)	測定値 (mm)	ベースラインからの変化量 (mm)
ベースライン	例数	169	-	176	-	345	-
	平均値	2.31	-	2.63	-	2.48	-
	標準偏差	1.040	-	1.044	-	1.053	-
	最小値	0.6	-	0.9	-	0.6	-
	中央値	2.10	-	2.40	-	2.30	-
	最大値	7.0	-	6.5	-	7.0	-
28週	例数	158	158	163	163	321	321
	平均値	2.81	0.50	3.18	0.58	3.00	0.54
	標準偏差	1.728	1.488	1.636	1.457	1.689	1.470
	最小値	0.8	-3.8	0.9	-2.4	0.8	-3.8
	中央値	2.40	0.30	2.80	0.20	2.70	0.20
	最大値	12.7	8.9	12.2	5.9	12.7	8.9
52週	例数	154	154	156	156	310	310
	平均値	2.76	0.43	2.93	0.34	2.85	0.39
	標準偏差	1.455	1.236	1.256	1.210	1.359	1.222
	最小値	1.0	-3.1	1.2	-2.9	1.0	-3.1
	中央値	2.50	0.20	2.75	0.30	2.60	0.25
	最大値	11.4	6.2	10.0	6.3	11.4	6.3
中止時	例数	12	12	16	16	28	28
	平均値	2.62	0.35	2.87	0.08	2.76	0.19
	標準偏差	2.500	2.568	1.614	1.601	2.002	2.032
	最小値	0.9	-2.0	0.7	-2.4	0.7	-2.4
	中央値	2.00	-0.05	2.70	-0.20	2.20	-0.05
	最大値	10.4	8.1	6.6	4.1	10.4	8.1
52週又は中止時	例数	166	166	172	172	338	338
	平均値	2.75	0.43	2.93	0.32	2.84	0.37
	標準偏差	1.543	1.363	1.288	1.248	1.420	1.305
	最小値	0.9	-3.1	0.7	-2.9	0.7	-3.1
	中央値	2.50	0.20	2.70	0.20	2.60	0.20
	最大値	11.4	8.1	10.0	6.3	11.4	8.1

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 14.2-16 を引用

2.5.4.4 部分集団における結果の比較

患者を対象とした国内第 III 相試験では、FAS を対象とした、投与方法別（持続的投与法、周期的投与法）の子宮内膜増殖症の発現例数及び発現率を算出した。いずれの投与方法でも子宮内膜増殖症の発現は認められず、持続的投与法の子宮内膜増殖症の発現率は 0.00%（0/156 例）、周期的投与法の子宮内膜増殖症の発現率は 0.00%（0/162 例）であった。

なお、FAS を対象とした、年齢、BMI、閉経時期、HbA1c（%）、ホルモン補充療法治療歴の有無、原疾患（腟萎縮症候群）の有無によるサブグループ別の子宮内膜増殖症の発現例数及び発現率を算出した。いずれのサブグループでも層ごとの子宮内膜増殖症の発現例数及び発現率の差異は認められなかった。

2.5.4.5 有効性の観点からの推奨用法・用量

海外における本剤の「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 HRT の補助（子宮内膜増殖症の抑制）」においては、卵胞ホルモン剤経口投与の併用下で、持続的投与法では本剤を 1 周期（28 日）の 1～28 日目まで 1 日 1 回 100 mg を就寝前に経口投与し、周期的投与法では 1 周期（28 日）の 15～28 日目まで 1 日 1 回 200 mg を就寝前にて投与する方法は確立されている。

海外における薬物動態試験（Simon 1993 試験）と国内第 I 相試験で薬物動態が類似していることが確認された事から、その海外における用法・用量をもって実施した患者を対象とした国内第 III 相試験において、子宮内膜増殖の抑制効果は本邦で HRT の補助として広く用いられている MPA にも劣らないことが検証できた。

以上から、本剤の推奨用法・用量は、「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」において、「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。又は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。」と設定することが適切と判断した。

2.5.4.6 効果の持続、対薬性

1 年間投与を継続した患者を対象とした国内第 III 相試験の結果及び海外の 5 年以上の投与を行った結果から、本剤の長期投与における効果の持続性、耐薬性について特段の問題はないと考えられる。

2.5.4.7 有効性の結論

- 患者を対象とした国内第 III 相試験では、子宮内膜増殖症発現の評価期間である本剤投与 12 週から 52 週において子宮内膜増殖症は認められず［発現率 0.0%（0/318 例）］、その割合の両側 95%信頼区間は 0.00-1.15%であり、95%信頼区間の上限が事前に定めた水準である 2.0%を下回ったことから、本剤の子宮内膜増殖作用の抑制効果は本邦で HRT の補助として広く用いられている MPA にも劣らないことが検証された。
- 評価期間及び投与方法、評価方法が異なるため、患者を対象とした国内第 III 試験との詳細な比較は困難であるが、海外臨床試験においても子宮内膜増殖症の発現率に若干の差異があるものの、本剤による子宮内膜増殖症抑制効果が示された。（Moyer 1993［発現率 0.0%（0/157 例）］、（Foidart 1994［発現率 0.0%（0/26 例）］、（Lane 1983［発現率 8.3%（3/36 例）］、（PEPI 1996［発現率 5.0%（6/120 例）］、（Lorrain 1989［発現率 0.0%（0/17 例）］、（Dupont 1991［発現率 0.0%（0/32 例）］。
- 多くの文献報告からも、本剤の子宮内膜増殖作用の抑制効果については支持されている結果であった。
- ガイドライン、国際的標準とされている教科書の記載においても HRT における黄体ホルモン剤として本剤を標準的に使用する旨の記載があった。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験

本剤の安全性の評価については本邦で健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験（治験実施計画書番号 FSN-011-01P-03）、健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験（治験実施計画書番号 FSN-011-01P-04）及び患者を対象とした国内第 III 相試験（治験実施計画書番号 FSN-011-01P-02）の計 3 試験で本剤の主要な安全性を評価した。

2.5.5.2 全般的な暴露状況及び人口統計学的特性

健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験及び健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験では治験薬を投与した全ての被験者を安全性解析対象集団と定義した。

患者を対象とした国内第 III 相試験では、2 次登録された被験者のうち、治験薬又は併用薬（ジュリナ®錠）が 1 回も投与されていない被験者を除いた集団を安全性解析対象集団と定義した。

2.5.5.3 有害事象の全体的な発現状況

2.5.5.3.1 健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験

食後投与では有害事象及び副作用は認められなかった。絶食投与では 12 例中 1 例（8.3%）に「悪心」及び「頭痛」が各 1 件認められた。いずれも副作用であり、重症度はいずれも軽度であった。

2.5.5.3.2 健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験

100 mg 投与群で有害事象及び副作用は認められなかった。200 mg 投与群で 10 例中 1 例（10.0%）に軽度の悪心が 1 件認められた。本事象は治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

2.5.5.3.3 患者を対象とした国内第 III 相試験

発現頻度が高い基本語別の有害事象を表 2.5.5-1 に、副作用について表 2.5.5-2 に示す。有害事象は持続的投与法で 84.7%（144/170 例）、周期的投与法で 87.7%（157/179 例）、全体で 86.2%（301/349 例）に発現した。発現頻度の高い基本語別の有害事象は発現率の高い順に、上咽頭炎が 37.0%、不正子宮出血が 35.2%、背部痛が 6.6%、頭痛、乳房不快感が各 5.4%、下腹部痛、インフルエンザが各 5.2%であった。

副作用は持続的投与法で 49.4%（84/170 例）、周期的投与法で 58.7%（105/179 例）、全体で 54.2%（189/349 例）に発現した。発現頻度が高い基本語別の副作用の内訳は発現率の高い順に、不正子宮出血が 33.5%、乳房不快感が 4.6%、頭痛が 3.2%、下腹部痛、浮動性めまいが各 2.9%、腹部膨満、便秘が各 2.3%、腟分泌物が 2.0%であった。

表 2.5.5-1 発現頻度の高い基本語別の有害事象発現状況（発現率 3%以上）（SAS）

MedDRA/J Version 23.0

基本語	持続的投与法 (N＝170)			周期的投与法 (N＝179)			全体 (N＝349)		
	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
上咽頭炎	66	(38.8)	92	63	(35.2)	92	129	(37.0)	184
不正子宮出血	33	(19.4)	109	90	(50.3)	442	123	(35.2)	551
背部痛	9	(5.3)	11	14	(7.8)	15	23	(6.6)	26
頭痛	9	(5.3)	9	10	(5.6)	17	19	(5.4)	26
乳房不快感	10	(5.9)	11	9	(5.0)	13	19	(5.4)	24
下腹部痛	5	(2.9)	8	13	(7.3)	21	18	(5.2)	29
インフルエンザ	10	(5.9)	10	8	(4.5)	8	18	(5.2)	18
腟分泌物	7	(4.1)	7	10	(5.6)	10	17	(4.9)	17
浮動性めまい	8	(4.7)	8	8	(4.5)	11	16	(4.6)	19
挫傷	9	(5.3)	9	6	(3.4)	8	15	(4.3)	17
腹部膨満	7	(4.1)	7	7	(3.9)	7	14	(4.0)	14
悪心	6	(3.5)	6	7	(3.9)	7	13	(3.7)	13
上腹部痛	5	(2.9)	5	6	(3.4)	8	11	(3.2)	13
便秘	5	(2.9)	5	6	(3.4)	6	11	(3.2)	11
子宮頚管ポリープ	1	(0.6)	1	10	(5.6)	10	11	(3.2)	11

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 12.2-2 を引用

表 2.5.5-2 発現頻度が高い基本語別の副作用発現状況（発現率 1%以上）（SAS）

MedDRA/J Version 23.0

基本語	持続的投与法 (N＝170)			周期的投与法 (N＝179)			全体 (N＝349)		
	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
不正子宮出血	31	(18.2)	107	86	(48.0)	433	117	(33.5)	540
乳房不快感	8	(4.7)	8	8	(4.5)	11	16	(4.6)	19
頭痛	7	(4.1)	7	4	(2.2)	7	11	(3.2)	14
下腹部痛	3	(1.8)	6	7	(3.9)	15	10	(2.9)	21
浮動性めまい	5	(2.9)	5	5	(2.8)	7	10	(2.9)	12
腹部膨満	6	(3.5)	6	2	(1.1)	2	8	(2.3)	8
便秘	3	(1.8)	3	5	(2.8)	5	8	(2.3)	8
腟分泌物	6	(3.5)	6	1	(0.6)	1	7	(2.0)	7
腹部不快感	5	(2.9)	5	1	(0.6)	1	6	(1.7)	6
悪心	4	(2.4)	4	2	(1.1)	2	6	(1.7)	6
傾眠	3	(1.8)	3	3	(1.7)	3	6	(1.7)	6
乳房痛	4	(2.4)	5	2	(1.1)	2	6	(1.7)	7
背部痛	1	(0.6)	1	4	(2.2)	5	5	(1.4)	6
回転性めまい	2	(1.2)	2	2	(1.1)	3	4	(1.1)	5
末梢性浮腫	4	(2.4)	4	0	(0.0)	0	4	(1.1)	4
外陰腟そう痒症	3	(1.8)	3	1	(0.6)	2	4	(1.1)	5

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 14.3-3 を引用

2.5.5.4 死亡及び重篤な有害事象

いずれの試験でも死亡は発現しなかった。

健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験及び健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験では重篤な有害事象は認められなかった。

患者を対象とした国内第 III 相試験で重篤な有害事象は全体で 15 例に 17 件（持続的投与法で 5 例に 7 件、周期的投与法で 10 例に 10 件）発現した。内訳は、持続的投与法では胆嚢切除、乳腺浸潤性小葉癌、乳管内増殖性病変、肺腺癌、憩室炎が各 1 件、白内障手術が 1 例 2 件、周期的投与法では故意の自傷行為、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、虫垂炎が各 1 件であった。

重篤な副作用は全体で 2 例に 2 件（いずれも持続的投与法）に発現した。内訳は乳腺浸潤性小葉癌及び乳管内増殖性病変が各 1 件であった。

2.5.5.5 その他重要な有害事象

2.5.5.5.1 投与中止に至った有害事象

治験実施計画書であらかじめ定義した、有害事象の発現のために治験薬の投与を中止、減量、又は重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象及び、PBRER（Important Identified Risks）

に重要な有害事象と記載されている胆汁うっ滞含む肝障害、卵巣癌、乳癌、稽留流産、深部静脈血栓症および肺塞栓症を重要な有害事象と定義し収集した。

健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験及び健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験ではその他重要な有害事象は認められなかった。

患者を対象とした国内第 III 相試験では、重篤な有害事象以外の重要な有害事象は全体で 8 例に 12 件（持続的投与法で 6 例に 8 件、周期的投与法で 2 例に 4 件）発現した。器官別大分類及び基本語別の重要な有害事象発現状況を表 2.5.5-3 に示す。重要な有害事象で 2 例以上に発現した事象は頭痛のみ（2 例、いずれも持続的投与法）であった。その他の事象は 1 例で発現し、持続的投与法では腹部膨満、悪心、末梢性浮腫、熱中症、心電図異常、そう痒症、周期的投与法では倦怠感、注意力障害、抑うつ気分、アレルギー皮膚炎であった。

表 2.5.5-3 重要な有害事象発現状況（SAS）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	持続的投与法 (N = 170)			周期的投与法 (N = 179)			全体 (N = 349)		
	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
胃腸障害	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
腹部膨満	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
悪心	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	2	(0.6)	2
倦怠感	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.3)	1
末梢性浮腫	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
熱中症	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
臨床検査	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
心電図異常	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
神経系障害	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1	3	(0.9)	3
注意力障害	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.3)	1
頭痛	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
精神障害	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.3)	1
抑うつ気分	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.3)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	2	(0.6)	2
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.3)	1
そう痒症	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 12.2-6 を引用

2.5.5.5.2 注目すべき有害事象

いずれの試験においても、重篤な有害事象の他に、PBRER に記載されている重要な有害事象の発現は認められなかった。

2.5.5.6 臨床検査

2.5.5.6.1 器官別大分類の臨床検査の有害事象

2.5.5.6.1.1 健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験

発現した 2 件の有害事象の器官別大分類は胃腸障害及び神経系障害であった。また、副作用は認められなかった。

2.5.5.6.1.2 健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験

発現した 1 件の有害事象の器官別大分類は胃腸障害であった。また、副作用は認められなかった。

2.5.5.6.1.3 患者を対象とした国内第 III 相試験

有害事象は持続的投与法で 84.7%（144/170 例）、周期的投与法で 87.7%（157/179 例）、全体で 86.2%（301/349 例）に発現した。発現頻度の高い基本語別の有害事象の発現状況を表 2.5.5-1 に示す。全ての有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を付録の表 2.7.4.8-5 に示す。

器官別大分類別の有害事象の内訳は発現率の高い順に、「感染症および寄生虫症」が 48.7%、「生殖系および乳房障害」が 47.9%、「胃腸障害」が 28.4%であった。

発現頻度の高い基本語別の有害事象は発現率の高い順に、上咽頭炎が 37.0%、不正子宮出血が 35.2%、背部痛が 6.6%、頭痛、乳房不快感が各 5.4%、下腹部痛、インフルエンザが各 5.2%であった。

副作用は持続的投与法で 49.4%（84/170 例）、周期的投与法で 58.7%（105/179 例）、全体で 54.2%（189/349 例）に発現した。発現頻度が高い基本語別の副作用発現状況を表 2.5.5-2 に示す。全ての副作用の器官別大分類及び基本語別の集計結果を付録の表 2.7.4.8-6 に示す。

器官別大分類別の副作用の内訳は発現率の高い順に、「生殖系および乳房障害」が 42.1%、「胃腸障害」が 12.0%、「神経系障害」が 8.3%であった。

発現頻度が高い基本語別の副作用の内訳は発現率の高い順に、不正子宮出血が 33.5%、乳房不快感が 4.6%、頭痛が 3.2%、下腹部痛、浮動性めまいが各 2.9%、腹部膨満、便秘が各 2.3%、腟分泌物が 2.0%であった。

2.5.5.6.2 臨床検査の推移

健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験、健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験及び患者を対象とした国内第 III 相試験で、臨床検査値の推移に特記すべき変動は認められなかった。

2.5.5.7 バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関する他の観察項目

2.5.5.7.1 バイタルサイン

健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験及び健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験ではバイタルサインに特記すべき所見及び変動は認められなかった。

患者を対象とした国内第 III 相試験ではバイタルサインに関連する有害事象として、高血圧が 5 例（持続的投与法：1 例、周期的投与法：4 例）、血圧上昇が 2 例（いずれも持続的投与法）、

動悸が 4 例（いずれも持続的投与法）、頻脈が 1 例（周期的投与法）報告された。このうち副作用は高血圧が 1 例（周期的投与法）、動悸が 3 例（いずれも持続的投与法）であった。

2.5.5.7.2 心電図検査

健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験及び健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験では、ベースライン時及び治験期間中の心電図及び QTc 間隔絶対値に異常は認められず、ベースライン時と比較し、治験期間中の QTc 間隔絶対値の延長は認められなかった。

患者を対象とした国内第 III 相試験では、心電図検査結果、投与後から 52 週又は中止時までに新たに 4 例（5 件）が異常ありと判定され、有害事象と認められた。このうち持続的投与法の 1 例で発現した右脚ブロックと洞性不整脈は副作用と判断された。

2.5.5.7.3 乳房検査

健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験及び健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験では、乳房検査に特記すべき所見及び変動は認められなかった。

患者を対象とした国内第 III 相試験では、乳房検査の結果、5 例が有害事象と認められた。このうち、持続的投与法の線維嚢胞性乳腺疾患、乳管内増殖性病変、周期的投与法の線維嚢胞性乳腺疾患は副作用と判断された。

2.5.5.7.4 体重

健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験及び健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験では、体重は特記すべき変動は認められなかった。

患者を対象とした国内第 III 相試験では、試験期間を通じて体重には特記すべき変動は認められなかった。

2.5.5.8 安全性に影響を及ぼす因子の検討

2.5.5.8.1 内因性要因

内因性要因に関する特別集団での安全性の評価は、年齢、BMI、閉経時期及び投与方法別による被験者背景で偏りが認められた、HbA1c（%）、ホルモン補充療法治療歴の有無、原疾患（腟萎縮症候群）の有無について実施した。

2.5.5.8.2 外因性要因

2.5.5.8.2.1 HRT 療法の投与方法の種別

患者を対象とした国内第 III 相試験において、持続的投与及び周期的投与での有害事象の発現率を比較した。発現頻度が高い基本語別の有害事象を表 2.5.5-1 に、副作用について表 2.5.5-2 に示す。

2.5.5.8.2.2 食事の影響

食事により本剤の AUC、C_{max} が増加することが認められている。（2.7.1.3.1 参照）

2.5.5.8.3 薬物相互作用

薬物相互作用を検討した試験は実施しなかった。現在までに得られている文献情報等からは、本剤と併用薬剤との薬物動態学的相互作用の可能性を示唆する所見はないと考えられる（2.7.2.3.2.2 参照）。

2.5.5.8.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤は更年期女性を対象に投与されることから、本剤の妊婦及び授乳婦を対象とした、安全性や薬物動態の検討を目的とした臨床試験は実施しなかった。

2.5.5.8.5 過量投与

過量投与に関する影響を検討することを目的とした臨床試験はない。

しかし、患者を対象とした国内第 III 相試験では、規定より多い薬剤の服用が 3 例で発生した。被験者識別コード [redacted] の 52 週目の治験薬と卵胞ホルモン剤の服薬日数・錠数による服薬率が 128.6%、[redacted] の 52 週目の治験薬と卵胞ホルモン剤の服薬日数・錠数による服薬率が 127.3%、[redacted] の 4 週目の治験薬の服薬錠数による服薬率が 128.6%であった。いずれも軽微な過剰服用であり、これに伴う安全性上の問題はなかった。

2.5.5.8.6 薬物乱用

すべての臨床試験を通じ、薬物乱用に関する安全性情報は収集されなかった。

2.5.5.8.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関する影響を検討した臨床試験はない。

2.5.5.8.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響を検討することを目的とした臨床試験はない。

患者を対象とした国内第 III 相試験において、運転及び機械操作に影響があると考えられる精神障害、神経系障害、眼障害、耳及び迷路障害に関する有害事象及び副作用を表 2.5.5-4～表 2.5.5-5 に示す。

精神障害、神経系障害、眼障害、耳及び迷路障害に関する有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重度と判定された有害事象及び副作用はなく、被験者の日常生活の遂行に大きな支障をきたすと判断されたものはなかった。

健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験及び健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験では、運転及び機械操作に影響があると考えられる特記すべき有害事象及び副作用は認められなかった。

表 2.5.5-4 運転及び機械操作に影響があると考えられる精神障害、神経系障害、眼障害、及び耳および迷路障害に関する有害事象（発現率 3%以上）（SAS）

									MedDRA/J Version 23.0
基本語	持続的投与法			周期的投与法			全体		
	（N＝170）			（N＝79）			（N＝349）		
	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）	件数
浮動性めまい	8	（4.7）	8	8	（4.5）	11	16	（4.6）	19

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 14.3-2 を改変

表 2.5.5-5 運転及び機械操作に影響があると考えられる精神障害、神経系障害、眼障害、及び耳および迷路障害に関する副作用発現状況（発現率 1%以上）（SAS）

									MedDRA/J Version 23.0
基本語	持続的投与法			周期的投与法			全体		
	（N＝170）			（N＝179）			（N＝349）		
	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）	件数
浮動性めまい	5	（2.9）	5	5	（2.8）	7	10	（2.9）	12
傾眠	3	（1.8）	3	3	（1.7）	3	6	（1.7）	6
回転性めまい	2	（1.2）	2	2	（1.1）	3	4	（1.1）	5

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 14.3-3 を改変

2.5.5.9 安全性の結論

- 患者を対象とした国内第 III 相試験において、有害事象は持続的投与法で 84.7%（144/170 例）、周期的投与法で 87.7%（157/179 例）、全体で 86.2%（301/349 例）、副作用は持続的投与法で 49.4%（84/170 例）、周期的投与法で 58.7%（105/179 例）、全体で 54.2%（189/349 例）に発現した。
- 患者を対象とした国内第 III 相試験において、重篤な有害事象は全体で 15 例（持続的投与法で 5 例、周期的投与法で 10 例）に発現し、そのうち副作用は 2 例（乳腺浸潤性小葉癌及び乳管内増殖性病変、いずれも持続的投与法）であった。重度の有害事象は全体で 7 例（持続的投与法で 3 例、周期的投与法で 4 例）発現し、そのうち副作用は 2 例（いずれも持続的投与法）であった。中止に至った有害事象は全体で 12 例（持続的投与法で 7 例、周期的投与法で 5 例）に発現し、そのうち副作用は 7 例（持続的投与法で 5 例、周期的投与法で 2 例）であった。死亡に至った有害事象はなかった。
- 患者を対象とした国内第 III 相試験において、器官別大分類別の有害事象の内訳は発現率の高い順に、「感染症および寄生虫症」が 48.7%、「生殖系および乳房障害」が 47.9%、「胃腸障害」が 28.4%であった。発現頻度の高い基本語別の有害事象は発現率の高い順に、上咽頭炎が 37.0%、不正子宮出血が 35.2%、背部痛が 6.6%、頭痛、乳房不快感が各 5.4%、下腹部痛、インフルエンザが各 5.2%であった。
- 患者を対象とした国内第 III 相試験において、器官別大分類別の副作用の内訳は発現率の高い順に、「生殖系および乳房障害」が 42.1%、「胃腸障害」が 12.0%、「神経系障害」が 8.3%

であった。発現頻度が高い基本語別の副作用の内訳は発現率の高い順に、不正子宮出血が 33.5%、乳房不快感が 4.6%、頭痛が 3.2%、下腹部痛、浮動性めまいが各 2.9%、腹部膨満、便秘が各 2.3%、腟分泌物が 2.0%であった。

- 患者を対象とした国内第 III 相試験において、年齢、BMI、閉経時期、HbA1c（%）、HRT 治療歴の有無、原疾患（腟萎縮症候群）の有無によるサブグループ別の有害事象及び副作用の発現率については、いずれのサブグループでも層ごとの発現率に顕著な違いは認められなかった。
- 健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験、健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験及び患者を対象とした国内第 III 相試験で、臨床検査値の推移に特記すべき変動は認められなかった。臨床検査値に関連する副作用は、患者を対象とした国内第 III 相試験で、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 例（いずれも持続的投与法）、脂質増加、白血球数増加が各 1 例（いずれも周期的投与法）であった。
- 健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験及び健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験ではバイタルサインに特記すべき所見及び変動は認められなかった。患者を対象とした国内第 III 相試験ではバイタルサインに関連する副作用は高血圧が 1 例（周期的投与法）、動悸が 3 例（いずれも持続的投与法）であった。
- 患者を対象とした国内第 III 相試験において、乳房検査の結果、5 例が有害事象と認められた。このうち、持続的投与法の線維嚢胞性乳腺疾患、乳管内増殖性病変、周期的投与法の線維嚢胞性乳腺疾患は副作用と判断された。
- 患者を対象とした国内第 III 相試験において、心電図検査結果では、投与後から 52 週又は中止時までに新たに 4 例（5 件）が異常ありと判定され、有害事象と認められた。このうち持続的投与法の 1 例で発現した右脚ブロックと洞性不整脈は副作用と判断された。
- 健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験、健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験及び患者を対象とした国内第 III 相試験いずれも試験期間を通じて体重には特記すべき変動は認められなかった。
- 海外市販後情報と患者を対象とした国内第 III 相試験における安全性プロファイルに大きな差はなく、同等であると考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

酢酸メドロキシプロゲステロン等の合成黄体ホルモンを併用した HRT では、乳がんの発現リスクの増加やエストロゲンの血管内皮機能改善効果の抑制、HDL-C を低下させるといった欠点が報告されている。本剤は本邦におけるガイドラインにて、乳がんの発症リスクを変えず、HRT の有用性（HDL-C 上昇作用、血管内皮機能改善効果）を阻害しないとされている。

以上の臨床的有用性が本剤に期待されるなか、本剤の子宮内膜増殖作用の抑制効果は本邦で HRT の補助として広く用いられている MPA にも劣らないこと、また、安全性プロファイルは良好であったことが確認された。

なお、本剤は日本産科婦人科学会、日本女性医学学会から未承認薬の要望が提出され、医療上の必要性が高いと判定された薬剤でもある。

以上のことから本剤はリスクを上回るベネフィットを提供できる HRT 施行下における子宮内膜増殖症の予防を目的とした黄体ホルモン剤として初の適応を持つ製剤であり、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として本剤の臨床的意義は高く、臨床的有用性が期待できる薬剤であると考える。

2.5.7 参考文献

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) 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020 p.56-57.（5.4-15 参照）

11) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al.: Effect of lower dose of oralconjugated equine estrogen on size and oxidative susceptibility of low density lipoprotein particles in postmenopausal women. Circulation 2003;108: 808 813 （5.4-16 参照）

12）Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2003; 362: 419 427 （5.4-17 参照）

13）Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy: col laborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast （5.4-18 参照）

14）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）

15）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）

16）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）

17）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）

18）Hammond GL, Nisker JA, Jones LA, Siiteri PK. Estimation of the percentage of free steroid inundiluted serum by centrifugal ultrafiltration dialysis. J.Biol.Chem. 1980; 255 (11): 5023-5026.（5.4-22 参照）

19）Sandberg AA, Slaunwhite WR. The metabolic fate of C^{14}-progesterone in human subjects. J Clin Endocr. 1958; 18 (3): 253-265. （5.4-61 参照）