FSN-011-01

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

富士製薬工業株式会社

目次

2.7 臨床概要 4
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.1.4 付録 18

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）
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 time 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
CLIA	Chemiluminescent Immunoassay	化学発光免疫測定法
C_{max}	Maximum Serum (Plasma) Concentration	最高血清（血漿）中薬物濃度
20-DHP	20α-hydroxy-4-pregnene-3-one 20α-dihydroprogesterone	20α-ヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン、20α-ジヒドロプロゲステロン
DOC	Deoxycorticosterone	デオキシコルチコステロン
17-OHP	17α-hydroxyprogesterone	17α-ヒドロキシプロゲステロン
[redacted]社	[redacted]	-
PK set	Pharmacokinetic Analysis Set	薬物動態解析対象集団
RIA	Radioimmunoassay	ラジオイムノアッセイ、放射免疫測定法
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

用語の定義

用語	定義
Utrogestan®	海外におけるプロゲステロン含有経口製剤の販売名

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発

FSN-011-01（以下、本剤）は、プロゲステロン 100 mg を有効成分として含有する、白色油状の懸濁液（糊状）を含む球状、淡黄色の軟カプセル剤である。組成を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1 FSN-011-01 の組成

	含有成分	配合目的	含有量
カプセル内容物	プロゲステロン	有効成分	100 mg
	ヒマワリ油	懸濁剤	[redacted] mg
	大豆レシチン	懸濁剤	[redacted] mg
カプセル剤皮	ゼラチン	基剤	[redacted] mg
	濃グリセリン	可塑剤	[redacted] mg
	酸化チタン	着色剤	[redacted] mg
離型剤	中鎖脂肪酸トリグリセリド	その他	[redacted] mg
	大豆レシチン	その他	微量

本剤は、[redacted]社がタイ王国において製造し、富士製薬工業株式会社が輸入する輸入製剤である。海外での販売名は Utrogestan® 100 mg（Utrogest®等の商品名もあり）である。Utrogestan®はプロゲステロン欠乏に関連する諸疾患に対する補充療法・治療薬として、海外では 1980 年代より承認・市販されている。

2.7.1.1.2 製剤及び製造工程の変更

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。臨床試験で使用されたロット番号を表 2.7.1.1-2 に示した。

表 2.7.1.1-2 臨床試験で使用された製剤のロット番号

臨床試験	ロット番号
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） （第 I 相試験：FSN-011-01P-03）	[redacted]
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） （第 I 相試験：FSN-011-01P-04）	[redacted]
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 （第 III 相試験：FSN-011-01P-02）	[redacted]、[redacted]、[redacted]

2.7.1.1.3 生物薬剤学的試験

表 2.7.1.1-3 に生物薬剤学的試験一覧を示す。

本剤は経口投与される。食事の影響については FSN-011-01P-03 試験にて検討を行った。また文献情報として海外で実施された Simon 1993 試験の概観を示す。

バイオアベイラビリティについては経口投与と筋肉内投与の比較を行った Ottoson 1984 試験、Simon 1993 試験の概観を示す。

生物学的同等性試験は実施していない。

表 2.7.1.1-3　生物薬剤学的試験一覧

試験番号	目的	資料番号 (CTD2.7.6)
FSN-011-01P-03	食事の影響 日本人健康閉経女性を対象に食事の影響を検討する	5.3.1.1-01 (2.7.6.1)
Simon 1993	食事の影響 健康閉経女性を対象に食事の影響を検討する	5.3.3.1-03 (2.7.6.8)
Ottoson 1984	バイオアベイラビリティ 経口投与と筋肉内投与の比較	5.3.3.1-04 (2.7.6.4)
Simon 1993	バイオアベイラビリティ 経口投与と筋肉内投与の比較	5.3.3.1-03 (2.7.6.8)

2.7.1.1.4　生体試料中プロゲステロン及び代謝物・関連物質濃度の測定法

健康成人女性による国内第 I 相試験（FSN-011-01P-03 及び FSN-011-01P-04）における血清中プロゲステロン濃度は、市販の測定キットを用いた化学発光免疫測定法（CLIA 法）により測定した（表 2.7.1.1-4）。本法の測定濃度範囲は 0.3～40 ng/mL である。本法は測定内及び測定間で実試料の測定に十分な精度及び真度を有し、かつ目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることが確認されている。

子宮非摘出閉経女性による国内第 III 相試験（FSN-011-01P-02）における血清中プロゲステロン濃度は、上記と同じ測定キットを用いた CLIA 法により、他の臨床検査項目を含む中央一括測定の一つとして測定した。測定濃度範囲は本測定キットの添付文書に記載されている 0.1～40 ng/mL とした。

海外で実施された臨床試験における生体試料中プロゲステロン及び代謝物・関連物質濃度は、測定法の詳細が不明な一部の試験［Gerhard 1983 試験での尿中プレグナンジオール、Lorrain 1989 試験での血漿中プロゲステロン、17α-ヒドロキシプロゲステロン（17-OHP）及び 17β-エストラジオール濃度］を除き、いずれも放射免疫測定法（RIA 法）により測定された（表 2.7.1.1-5 及び表 2.7.1.1-6）。

表 2.7.1.1-4　国内臨床試験における血清中プロゲステロン濃度測定法

試験番号	[redacted]、[redacted]	
測定対象試料	血清	
測定対象物質	プロゲステロン	
分析機器及び検出法	CLIA	
測定用キット	アーキテクト・プロゲステロン （アボットジャパン）	
バリデーション結果		
定量下限（ng/mL）	0.3 a)	
試料使用量（mL）	0.05	
濃度範囲（ng/mL）	0.3～40 b)	
測定内真度（%）	-28.43～8.30 c)	
測定間真度（%）		
測定内精度（%）	0.55～15.30	
測定間精度（%）	2.36～10.70	
測定施設	[redacted]	[redacted]
対象の臨床試験	FSN-011-01P-03 FSN-011-01P-04	FSN-011-01P-02
添付資料番号	5.3.1.4.-01、5.3.1.4.-02	

CLIA：化学発光免疫測定法

a) FSN-011-01P-02 試験での定量下限は 0.1 ng/mL

b) FSN-011-01P-02 試験での濃度範囲は 0.1～40 ng/mL

c) 測定内及び測定間における個々の試料の測定値の真度

表 2.7.1.1-5 海外試験における生体試料中プロゲステロン及び代謝物・関連物質濃度測定法一覧（1）

試験番号又は総括報告書の記載箇所	Ottoson 1984 試験報告書の本文					
測定対象試料	血清	血清	血清	血清	血清	血清
測定対象物質	プロゲステロン	20α-ヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン（20-DHP）	17α-ヒドロキシプロゲステロン（17-OHP）	4-アンドロステン-3,17-ジオン	コルチゾール	11-デオキシコルチコステロン（DOC）
分析機器及び検出法	RIA	RIA	RIA	RIA	RIA	RIA
測定用キット	Farmos Doagnostica OY、フィンランド	- a)	- a)	- a)	Diagnostic Products Corp.、米国	- a)
バリデーション結果						
検出限界	0.5 nM	0.1 nM	0.1 nM	0.6 nM	10 nM	30 pM
試料使用量（mL）	- a)	- a)	- a)	- a)	- a)	- a)
濃度範囲（ng/mL）	- a)	- a)	- a)	- a)	- a)	- a)
測定内真度（%）	- a)	- a)	- a)	- a)	- a)	- a)
測定間真度（%）	- a)	- a)	- a)	- a)	- a)	- a)
測定内精度（%）	5	7	5	5	4	10
測定間精度（%）	7.5	11	10	8	7	11
測定施設	- a)	- a)	- a)	- a)	- a)	- a)
対象の臨床試験	Ottoson 1984 試験					
添付資料番号（CTD2.7.6）	5.3.3.1-04（2.7.6.4）					

RIA：放射免疫測定法

a) 報告書中に記載なし

表 2.7.1.1-6　海外試験における生体試料中プロゲステロン及び代謝物・関連物質濃度測定法一覧（2）

試験番号又は総括報告書の記載箇所	Morville 1982 試験報告書の本文		Gerhard 1983-1 試験、Gerhard 1983-2 試験報告書の Appendix		Simon 1993 試験報告書の本文及び Appendix	Lorrain 1989 試験報告書の本文
測定対象試料	血漿、子宮内膜、乳房組織		血清	尿	血清	血漿
測定対象物質	プロゲステロン	20α-ジヒドロプロゲステロン（20-DHP）	プロゲステロン	プレグナンジオール	プロゲステロン	プロゲステロン、17-OHP、17β-エストラジオール
分析機器及び検出法	RIA	RIA	RIA	- a)	RIA	- a)
測定用キット	- a)	- a)	- a)	- a)	Coat-A-Count Progesterone（DPC Co.、米国）	- a)
バリデーション結果						
定量下限（ng/mL）	- a)	- a)	0.125	- a)	0.1	- a)
試料使用量（mL）	- a)	- a)	0.5	- a)	0.1	- a)
濃度範囲（ng/mL）	- a)	- a)	- a)	- a)	0.1～40	- a)
測定内真度（%）	- a)	- a)	7.5	- a)	- a)	- a)
測定間真度（%）	- a)	- a)		- a)	- a)	- a)
測定内精度（%）	- a)	- a)	＜10	- a)	5.6	- a)
測定間精度（%）	- a)	- a)	8.6～9.7	- a)	9.0	- a)
測定施設	- a)	- a)	[redacted]、ドイツ	- a)	[redacted]、米国	- a)
対象の臨床試験	Morville 1982 試験		Gerhard 1983-1 試験 Gerhard 1983-2 試験		Simon 1993 試験	Lorrain 1989 試験
添付資料番号（CTD2.7.6）	5.3.3.1-02（2.7.6.5）		5.3.3.1-05、5.3.3.1-06（2.7.6.6、2.7.6.7）		5.3.3.1-03（2.7.6.8）	5.3.5.1-02（2.7.6.13）

RIA：放射免疫測定法

a) 報告書中に記載なし

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 食事の影響

2.7.1.2.1.1 FSN-011-01P-03 試験（2.7.6.1 及び 5.3.1.1-01 参照）

健康閉経成人女性 12 例に対し、本剤を 200 mg 単回経口投与し、食事の影響を検討した。血清中プロゲステロン濃度の推移を図 2.7.1.2-1 に示す。食後投与及び絶食投与したときの血清中プロゲステロン濃度［平均値±標準偏差（以下同様）］は、それぞれ 3.08±2.02 時間及び 2.29±0.96 時間で最高血清中薬物濃度（C_{max}）に到達し、その後はそれぞれ 12.59±2.21 時間及び 13.23±2.68 時間の消失半減期（$t_{1/2}$）で消失した。

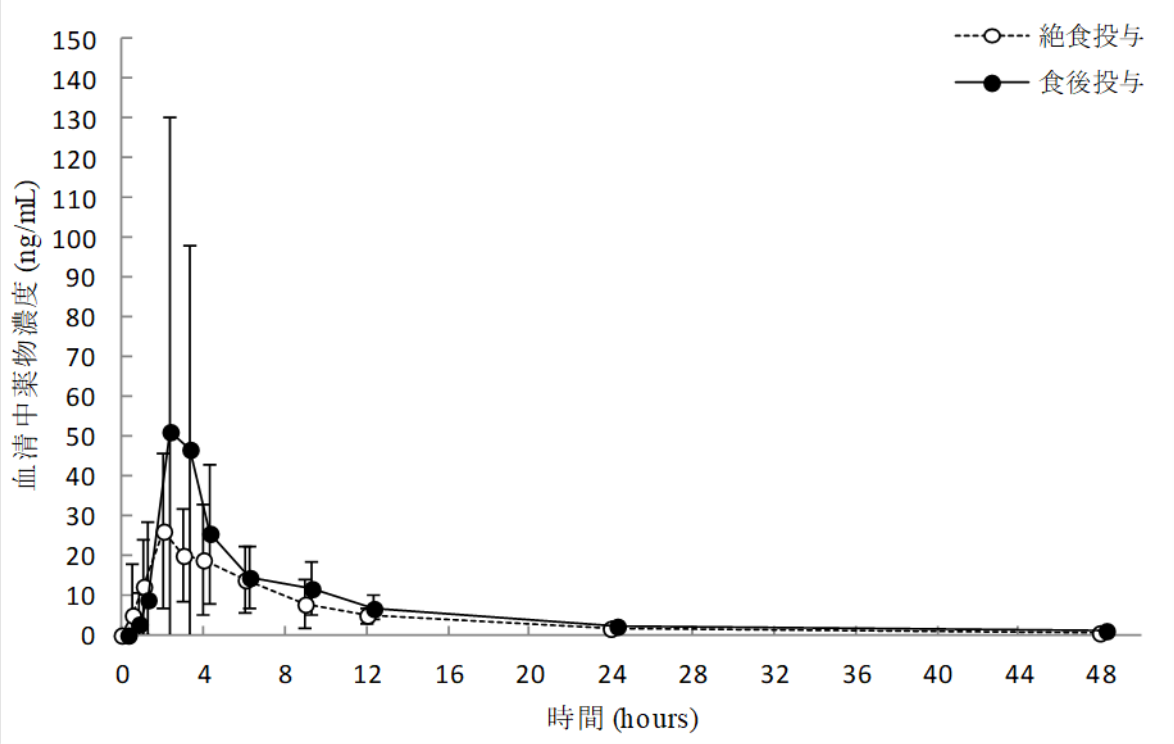


図 2.7.1.2-1 健康閉経女性 12 例に本剤 200 mg を経口投与した際の血清中プロゲステロン濃度の推移（平均値±標準偏差）（PK Set）

PK Set：薬物動態解析対象集団
引用元：FSN-011-01P-03 試験（資料番号 5.3.1.1-01）図 11.4-1 線形グラフを引用

薬物動態パラメーターを表 2.7.1.2-1 に示す。食後投与及び絶食投与における投与後 24 時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24}）の平均値±標準偏差（以下同様）は 277.92±154.66 ng･h/mL 及び 188.20±72.06 ng･h/mL、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（AUC_{0-t}）は 315.00±170.74 ng･h/mL 及び 216.43±75.27 ng･h/mL、無限時間まで外挿した血清中薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）は 329.72±175.23 ng･h/mL 及び 229.80±74.72 ng･h/mL、最高血清中薬物濃度（C_{max}）は 81.91±78.00 ng/mL 及び 34.12±16.68 ng/mL、最高血清中薬物濃度到達時間（T_{max}）は 3.08±2.02 時間及び 2.29±0.96 時間、消失半減期（$t_{1/2}$）は 12.59±2.21 時間及び 13.23±2.68 時間であった。

表 2.7.1.2-1　健康閉経女性 12 例に本剤 200 mg を経口投与した際の薬物動態パラメーターの要約統計量（PK Set）

		食後投与	絶食投与
	解析対象例数	12	12
AUC_{0-24} (ng･h/mL)	平均値	277.92	188.20
	標準偏差	154.66	72.06
AUC_{0-t} (ng･h/mL)	平均値	315.00	216.43
	標準偏差	170.74	75.27
$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	平均値	329.72	229.80
	標準偏差	175.23	74.72
C_{max} (ng/mL)	平均値	81.91	34.12
	標準偏差	78.00	16.68
T_{max} (h)	平均値	3.08	2.29
	標準偏差	2.02	0.96
$t_{1/2}$ (h)	平均値	12.59	13.23
	標準偏差	2.21	2.68

PK Set：薬物動態解析対象集団

引用元：FSN-011-01P-03 試験（資料番号 5.3.1.1-01）表 11.4-1 を改変

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。

2.7.1.2.1.2　Simon 1993 試験（2.7.6.8 及び 5.3.3.1-03 参照）

健康閉経後成人女性 15 例を対象に以下の 3 期のクロスオーバーオープン試験を行った。休薬期間は 7 日間とした。

- Utrogestan® 200 mg を 1 日 1 回 5 日間投与（食前投与）
- Utrogestan® 200 mg を 1 日 1 回 5 日間投与（食後投与）
- プラセボを 1 日 1 回 5 日間投与

プラセボ投与後の血清中プロゲステロン濃度は多くが検出限界未満であった。治療 1 日目では、食後にプロゲステロンを投与した方が、食前投与と比較して AUC 及び C_{max} が有意に増加した。AUC 及び 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 及び C_{max} が増加することを示した。食後投与時の AUC_{0-24} は絶食投与時の 2 倍であった（表 2.7.1.2-2）。

治療 5 日目も同様の結果が得られた（表 2.7.1.2-3）。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。

表 2.7.1.2-2 健康閉経後成人女性 15 例に Utrogestan® 200 mg 経口投与した際の薬物動態パラメーター（治療 1 日目）

		食前	食後	p 値
AUC_{0-24} (ng･h/mL)	実数	91.5±45.8	182.5±150.6	0.0197
	対数	82.7 95%信頼区間：64.3-106.3	143.0 95%信頼区間：98.3-208	0.003
C_{max} (ng/mL)	実数	19.4±17.9	81.6±113.4	0.0458
	対数	13.8 95%信頼区間：8.7-39.0	37.1 95%信頼区間：18.2-75.9	0.009
T_{max} (h)	実数	2.7±2.2	3.1±2.7	0.1350

（食後の AUC_{0-24}）／（食前の AUC_{0-24}）＝2.0±1.4

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Table 4 を引用

表 2.7.1.2-3 健康閉経後成人女性 15 例に Utrogestan® 200 mg 経口投与した際の薬物動態パラメーター（治療 5 日目）

		食前	食後	p 値
AUC_{0-10} (ng･h/mL)	実数	81.1±38.6	186.9±294.0	0.192
	対数	73.4 95%信頼区間：57.0-94.6	116.2 95%信頼区間：72.8-185.5	0.033
C_{max} (ng/mL)	実数	19.6±15.5	91.0±204.4	0.219
	対数	15.8 95%信頼区間：11.1-22.6	34.8 95%信頼区間：18.1-67.0	0.026
T_{max} (h)	実数	3.1±2.1	3.3±2.7	0.445

（食後の AUC_{0-10}）／（食前の AUC_{0-10}）＝2.2±2.6

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Table 5 を引用

2.7.1.2.2 バイオアベイラビリティ

2.7.1.2.2.1 Ottoson 1984 試験（2.7.6.4 及び 5.3.3.1-04 参照）

通常の月経周期をもつ健康女性を対象に、プロゲステロンを 100 mg 筋肉内投与し、その 1 箇月後に Utrogestan®を 100 mg 経口投与し、2 つのコルチコステロイド（DOC 及びコルチゾール）、アンドロゲン（4-アンドロステン-3,17-ジオン）、アンドロゲン及びコルチコステロイドの前駆体（17-OHP、20-DHP）及びプロゲステロンの血清中濃度を測定した。

Utrogestan® 100 mg を経口投与した後の血清中プロゲステロン、17-OHP、20-DHP の濃度変化を図 2.7.1.2-2 に示した。経口投与時の血清中プロゲステロンは 1～4 時間で黄体期並み（基準範囲：21～115 nmol/L）の水準になり、12 時間まで顕著に上昇した。20-DHP も同じようなパター

ンを示したが、17-OHP は卵胞期の基準範囲（基準範囲：0.6～2.5 nmol/L）の上限を超えず、3 例の女性でピーク時のみ顕著な変化が見られた。

血清中プロゲステロン濃度は筋肉内投与によって、最大で黄体期の基準範囲を超えて増加した（図 2.7.1.2-3）。投与した 8 時間後にピークを示し、その後は減少したが、48 時間後も黄体期の基準範囲内であった。20-DHP は 3 例の女性で同様の傾向を示し、1 例は 24 時間後にピークを示した。17-OHP は 1～8 時間でピークを示し、その後は 3 例が減少してプラトーに達し、1 例は 12 時間後に再度ピークを示した。

プロゲステロン投与後のコルチゾールと 4-アンドロステン-3,17-ジオンの濃度に、顕著な変化はみられなかった。

プロゲステロン投与後 30 分～1 時間で、血清中 DOC 濃度は 4 例とも顕著に増加した。経口投与後の代謝は非常に速く、500～1400 mol/L のピークが 4 時間以内に見られ、10～12 時間後に正常な値に戻った。一方、筋肉内投与後のピークはおよそ 8～12 時間後に見られ、濃度上昇は 22 時間後まで持続した。

DOC とプロゲステロンの関係性は投与経路によって顕著に異なることが示された。血清中プロゲステロン濃度は経口投与後より筋肉内投与後の方が 2～3 倍高く、一方 DOC は両投与経路で同様であった。そのため、各女性の DOC とプロゲステロンの比率は経口投与後に増加することが示された。

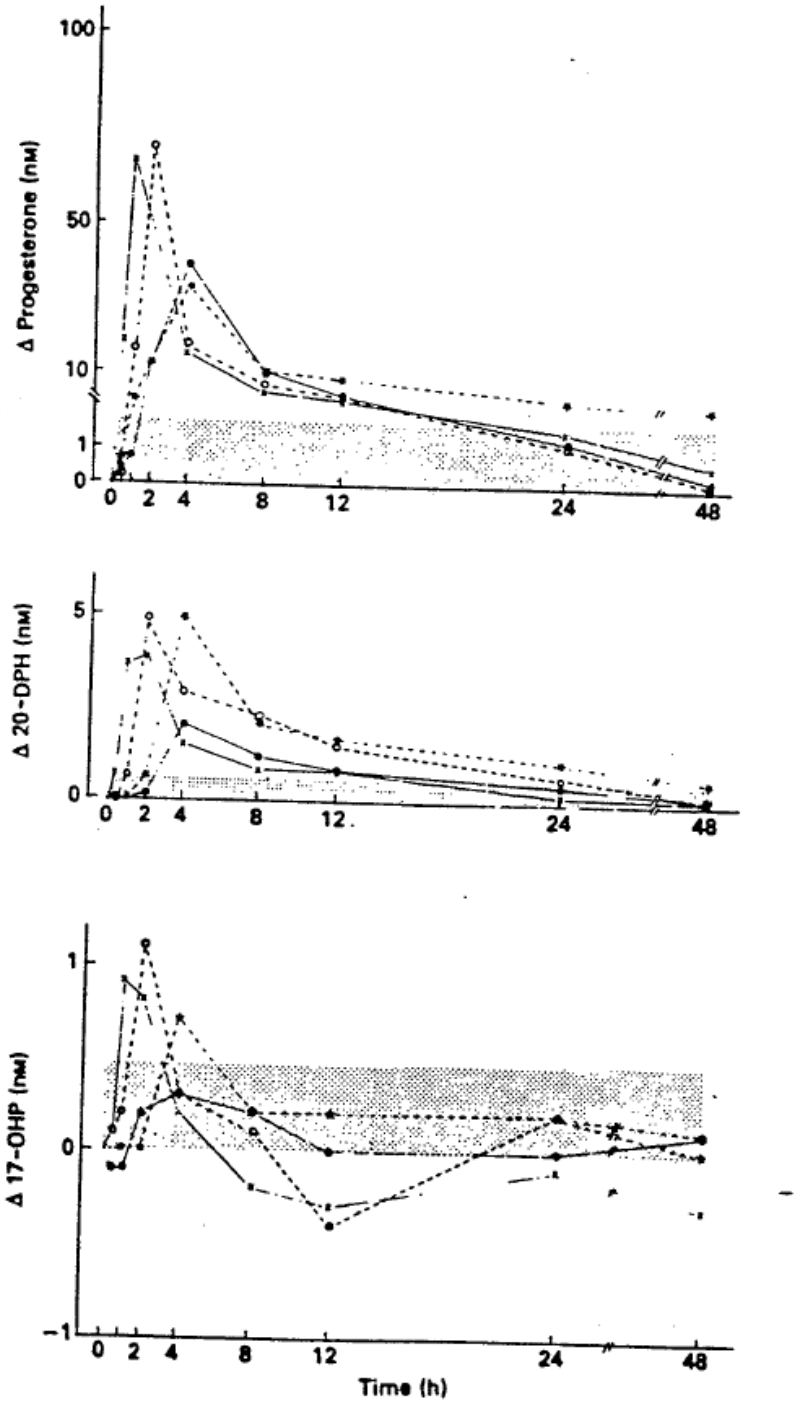


図 2.7.1.2-2 卵胞期の女性 4 例に Utrogestan® 100 mg を経口投与した後の血清中プロゲステロン、20-DHP 及び 17-OHP の濃度変化

灰色のエリアは個々のベースライン値とそれらの平均値間の差の平均値＋2×標準偏差の範囲を示す。
引用元：Ottoson 1984 試験（資料番号 5.3.3.1-04）Figure 1 を引用

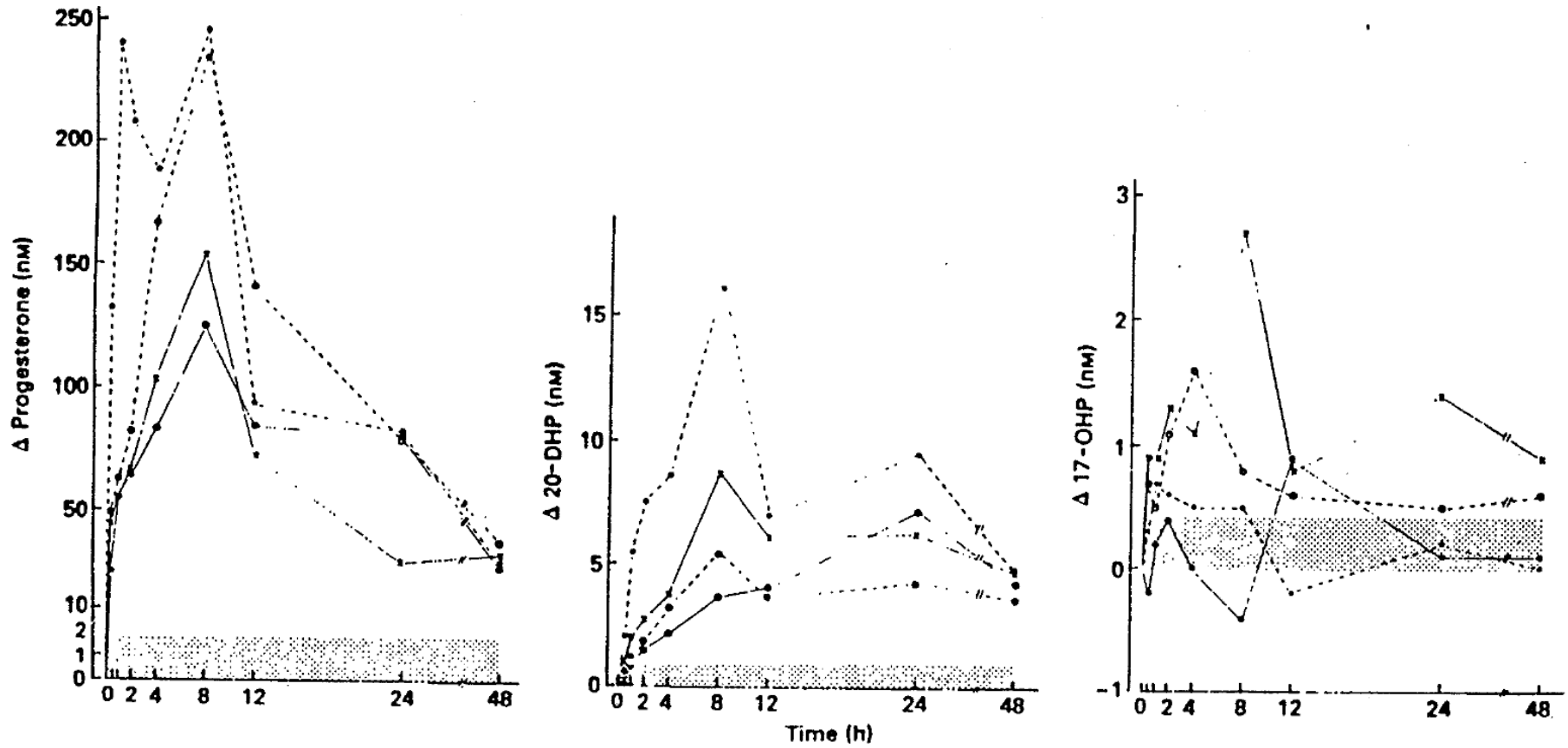


図 2.7.1.2-3 卵胞期の女性 4 例にプロゲステロン 100 mg を筋肉内投与した後の血清中プロゲステロン、20-DHP 及び 17-OHP の濃度変化

灰色のエリアは個々のベースライン値とそれらの平均値間の差の平均値＋2×標準偏差の範囲を示す。

引用元：Ottoson 1984 試験（資料番号 5.3.3.1-04）Figure 2 を引用

2.7.1.2.2.2 Simon 1993 試験（2.7.6.8 及び 5.3.3.1-03 参照）

健康閉経後成人女性 15 例を対象に以下の 2 期のクロスオーバーオープン試験を行った。ウォッシュアウトは 7 日間とした。

- Utrogestan® 200 mg を 1 日 1 回 2 日間経口投与
- プロゲステロン 50 mg を 1 日 1 回 2 日間筋肉内投与

治療 1 日目では、AUC_{0-24} 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、経口投与時の補正した AUC_{0-24} は、筋肉内投与時の 0.09 倍にすぎなかった。C_{max} については、経口投与時の値は筋肉内投与時の 42%であった。T_{max} は経口投与時の方が有意に早かった（表 2.7.1.2-4）。

Utrogestan®及びプロゲステロンを 1 日 1 回 2 日間投与したとき、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 倍であった（p＝0.001）。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、対応のある t 検定）。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（表 2.7.1.2-5）。

表 2.7.1.2-4 薬物動態パラメーター（経口投与／筋肉内投与 1 回、24 時間）

	経口投与 200 mg	筋肉内投与 50 mg	p 値
AUC_{0-24} （ng･h/mL）	88.5±62.3	254.6±70.4	0.0001
投与量補正後 AUC_{0-24}	22.1±15.6	254.6±70.4	0.0001
C_{max} （ng/mL）	27.6±39.0	16.6±6.5	0.309
投与量補正後 C_{max}	6.9±9.7	16.6±6.5	0.009
T_{max} （h）	2.5±1.6	8.7±2.0	0.0001

（経口投与、投与量補正後 AUC_{0-24}）／（筋肉内投与、投与量補正後 AUC_{0-24}）＝0.09±0.06

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Table 8 を引用

表 2.7.1.2-5　薬物動態パラメーター（経口投与／筋肉内投与 2 回、72 時間）

	経口投与 200 mg	筋肉内投与 50 mg	p 値
$AUC_{0\text{-}72}$ （ng･h/mL）	103.4±29.9	452.9±147.6	0.001
投与量補正後 $AUC_{0\text{-}72}$	25.9±7.5	452.9±147.6	0.001
C_{max} （ng/mL）	15.3±9.6	23.9±6.6	0.013
投与量補正後 C_{max}	3.8±2.4	23.9±6.6	0.001
T_{max} （h）	1.8±0.9	6.9±2.8	0.001

（経口投与、投与量補正後 $AUC_{0\text{-}72}$）／（筋肉内投与、投与量補正後 $AUC_{0\text{-}72}$）＝0.06±0.02

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Table 9 を引用

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　食事の影響

日本人女性を対象に 200 mg を食後又は絶食状態で単回経口投与したとき、$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$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（FSN-011-01P-03 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 $AUC_{0\text{-}24}$ 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、$AUC_{0\text{-}10}$ 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。$AUC_{0\text{-}10}$ 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 $AUC_{0\text{-}10}$ 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。

2.7.1.3.2　バイオアベイラビリティ

絶対的バイオアベイラビリティは検証しなかった。

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_{0-24} 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_{0-24} 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} 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）。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4-1 食事の影響を検討した試験の要約

試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象被験者 被験者数	用法・用量	結果 （数値は平均±標準偏差で表示）	添付資料番号 （CTD2.7.6）
FSN-011-01P-03	食事の影響の検討	単一施設、無作為化、非盲検クロスオーバー試験	健康閉経後女性 12 例	FSN-011-01 200 mg 単回経口投与（食後投与又は絶食投与）	［食後投与］ AUC_{0-24}（ng･h/mL）：277.92±154.66 C_{max}（ng/mL）：81.91±78.00 T_{max}（h）：3.08±2.02 ［絶食投与］ AUC_{0-24}（ng･h/mL）：188.20±72.06 C_{max}（ng /mL）：34.12±16.68 T_{max}（h）：2.29±0.96	5.3.1.1-01 （2.7.6.1）
Simon 1993	食事の影響の検討	無作為化 、非盲検クロスオーバー試験	健康閉経後女性 15 例	プロゲステロン 200 mg/日、5 日間反復経口投与（食前投与又は食後投与）	［1 日目／食前投与］ AUC_{0-24}（ng･h/mL）：91.58±45.8 C_{max}（ng/mL）：19.4±17.9 T_{max}（h）：2.7±2.2 ［1 日目／食後投与］ AUC_{0-24}（ng･h/mL）：182.5±150.6 C_{max}（ng/mL）：81.6±113.4 T_{max}（h）：3.1±2.7 ［5 日目／食前投与］ AUC_{0-10}（ng･h/mL）：81.1±38.36 C_{max}（ng/mL）：19.6±15.5 T_{max}（h）：3.1±2.1 ［5 日目／食後投与］ AUC_{0-10}（ng･h/mL）：186.9±294.0 C_{max}（ng/mL）：91.0±204.4 T_{max}（h）：3.3±2.7	5.3.3.1-03 （2.7.6.8）

表 2.7.1.4-2 バイオアベイラビリティを検討した試験の要約

試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象被験者 被験者数	用法・用量	結果 （数値は平均値±標準偏差で表示）	添付資料番号 （CTD2.7.6）
Ottoson 1984	薬物動態比較	単一施設、単回投与、非盲検、比較試験	通常の月経周期を持つ健康女性 4 例	プロゲステロン 100 mg 単回経口投与又は単回筋肉内投与	［経口投与］ 血清中プロゲステロンは 1～4 時間で黄体期並みの水準になり、12 時間まで顕著に上昇した。20-DHP も同じようなパターンを示したが、17-OHP は卵胞期の基準範囲の上限を超えなかった。 ［筋肉内投与］ 血清中プロゲステロン濃度は最大で黄体期の基準範囲を超えて増加した。投与した 8 時間後にピークを示し、その後は減少したが、48 時間後も黄体期の基準範囲内であった。20-DHP は 3 例の女性で同様の傾向を示し、1 例は 24 時間後にピークを示した。17-OHP は 1～8 時間でピークを示した。	5.3.3.1-04 （2.7.6.4）
Simon 1993	バイオアベイラビリティ比較	無作為化 、非盲検クロスオーバー試験	健康閉経後女性 15 例	プロゲステロン 200 mg/日（経口投与）、プロゲステロン 50 mg/日（筋肉内投与）又はプラセボ 2 日間反復投与	［1 日目／経口投与］ $AUC_{0\text{-}24}$（ng･h/mL）：88.5±62.3 C_{max}（ng/mL）：27.6±39.0 T_{max}（h）：2.5±1.6 ［1 日目／筋肉内投与］ $AUC_{0\text{-}24}$（ng･h/mL）：254.6±70.4 C_{max}（ng/mL）：16.6±6.5 T_{max}（h）：8.7±2.0 ［2 日目／経口投与］ $AUC_{0\text{-}72}$（ng･h/mL）：103.4±29.9 C_{max}（ng/mL）：15.3±9.6 T_{max}（h）：1.8±0.9 ［2 日目／筋肉内投与］ $AUC_{0\text{-}72}$（ng･h/mL）：452.9±147.6 C_{max}（ng/mL）：23.9±6.6 T_{max}（h）：6.9±2.8	5.3.3.1-03 （2.7.6.8）

FSN-011-01

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

富士製薬工業株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.2.4 特別な試験 21
2.7.2.5 参考文献 22
2.7.2.6 付録 24

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）
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_{0-24}	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
$AUC_{0-\infty}$	AUC from time 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
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳がん耐性タンパク質
BW	Body weight	体重
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
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
20-DHP	20α-hydroxy-4-pregnene-3-one	20α-ヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン
DOC	Deoxycorticosterone	デオキシコルチコステロン
EC_{50}	Half Maximal (50%) effective concentration	50%効果濃度
fu	Fruction Unbound	非結合型分率
$[I]_g$	－	消化管腔内予測最高濃度
IC_{50}	50% Inhibitory concentration	50%阻害濃度
Ki	Inhibition Constant	阻害定数
17-OHP	17α-hydroxyprogesterone	17α-ヒドロキシプロゲステロン
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオン輸送体
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK set	Pharmacokinetic Analysis Set	薬物動態解析対象集団
Thorough QT/QTc 試験	－	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

用語の定義

用語	定義
Utrogestan®	海外におけるプロゲステロン含有経口製剤の販売名

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

実施していない。

2.7.2.1.2 臨床試験

FSN-011-01（以下、本剤）の薬物動態を評価するために実施した試験を表 2.7.2.1-1 に示す。本邦で実施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 相反復投与試験を評価資料とした。海外で実施した 5 試験は参考資料とした。

国内試験では健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験で本剤を単回投与した際の薬物動態を、健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験で反復投与した際の薬物動態を検討した。

海外試験では Ottoson 1984 試験、Morville 1982 試験で Utrogestan®を単回投与した際の薬物動態を、Gerhard 1983-1 試験、Gerhard 1983-2 試験、Simon 1993 試験で反復投与した際の薬物動態を評価した。Morville 1982 試験では組織内濃度も評価した。

表 2.7.2.1-1 薬物動態を評価した臨床試験一覧

相 治験実施 計画書番号 （評価・参考資料）	試験名 試験国	被験者	試験目的	実施期間	資料番号 （CTD 2.7.6）
I FSN-011-01P-03 （評価資料）	健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験（単回経口投与及び食事の影響の検討） 日本	健康閉経後女性	FSN-011-01 200 mg 単回経口投与時の薬物動態及び安全性を評価 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）	健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験（反復経口投与） 日本	健康閉経後女性	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）
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	通常の月経周期を持つ健康女性	Utrogestan® 100 mg 単回経口投与時及びプロゲステロン 100 mg 単回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	正常の月経周期を持つ女性 子宮摘出手術を予定する女性 乳房組織切除術を予定する女性	Utrogestan® 200 又は 300 mg/日経口投与後の血漿中、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	正常の月経周期を健康女性	Utrogestan® 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）

表 2.7.2.1-1 薬物動態を評価した臨床試験一覧（続き）

相 治験実施 計画書番号 （評価・参考資料）	試験名 試験国	被験者	試験目的	実施期間	資料番号 （CTD 2.7.6）
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	正常の月経周期を健康女性	Utrogestan® 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	健康閉経後女性	Utrogestan® 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）

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験（2.7.1.2.1.1、2.7.6.1 及び 5.3.1.1-01 参照）

2.7.1.2.1.1 参照。

2.7.2.2.2 健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験（2.7.6.2 及び 5.3.3.1-01 参照）

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～Day 6 の投与後 2 時間は絶食とした。

血清中プロゲステロン濃度の推移を図 2.7.2.2-1 に、薬物動態パラメーターを表 2.7.2.2-1 に示す。

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。

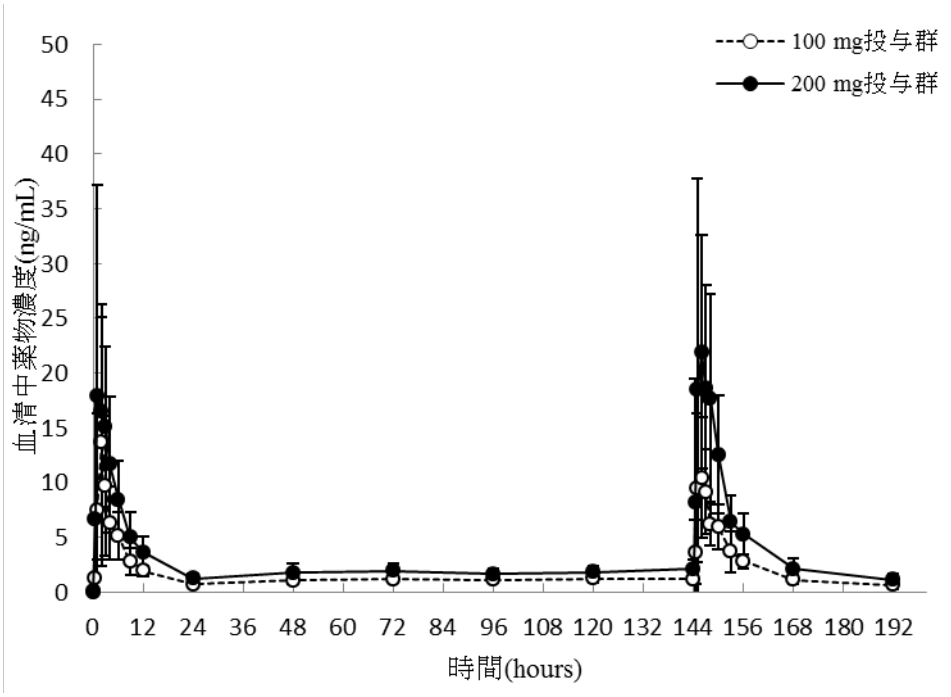


図 2.7.2.2-1 健康閉経女性に本剤 100 mg（n＝10）又は 200 mg（n＝10）を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した際の血清中プロゲステロン濃度（平均値±標準偏差）（PK set）

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験（資料番号 5.3.3.1-01）図 11.4-1 を引用

表 2.7.2.2-1 健康閉経女性に本剤 100 mg（n＝10）又は 200 mg（n＝10）を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した際の薬物動態パラメーターの要約統計量（PK Set）

		100 mg 投与群	200 mg 投与群
	解析対象例数	10	10
初回投与後 C_{max}（ng/mL）	平均値	17.21	26.89
	標準偏差	8.50	14.67
初回投与後 T_{max}（h）	平均値	2.80	1.90
	標準偏差	1.81	1.10
初回投与後 AUC_{0-24}（ng･h/mL）	平均値	79.04	136.74
	標準偏差	27.08	45.87
初回投与後 $AUC_{0-\infty}$（ng･h/mL）	平均値	88.18	150.38
	標準偏差	28.42	48.77
初回投与後 $t_{1/2}$（h）	平均値	8.67	7.70
	標準偏差	2.42	0.93
Day 2 投与前 C_{trough}（ng/mL）	平均値	0.72	1.24
	標準偏差	0.18	0.49
Day 3 投与前 C_{trough}（ng/mL）	平均値	1.07	1.80
	標準偏差	0.28	0.77

表 2.7.2.2-1 健康閉経女性に本剤 100 mg（n＝10）又は 200 mg（n＝10）を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した際の薬物動態パラメーターの要約統計量（PK Set）（続き）

		100 mg 投与群	200 mg 投与群
	解析対象例数	10	10
Day 4 投与前 C_{trough}（ng/mL）	平均値	1.17	1.95
	標準偏差	0.30	0.65
Day 5 投与前 C_{trough}（ng/mL）	平均値	1.11	1.65
	標準偏差	0.25	0.55
Day 6 投与前 C_{trough}（ng/mL）	平均値	1.22	1.86
	標準偏差	0.32	0.57
Day 7 投与前 C_{trough}	平均値	1.19	2.13
	標準偏差	0.37	0.82
最終投与後 C_{max}（ng/mL）	平均値	13.60	31.12
	標準偏差	4.60	13.31
最終投与後 T_{max}（h）	平均値	2.70	2.10
	標準偏差	1.89	0.99
最終投与後 AUC_{0-24}（ng･h/mL）	平均値	92.30	188.67
	標準偏差	17.71	73.14
最終投与後 AUC_{0-t}（ng･h/mL）	平均値	113.76	227.39
	標準偏差	23.96	89.39
最終投与後 $AUC_{0-\infty}$（ng･h/mL）	平均値	131.94	253.27
	標準偏差	37.02	101.95
最終投与後 $t_{1/2}$（h）	平均値	16.56	15.60
	標準偏差	6.34	2.55

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験試験（資料番号 5.3.3.1-01）表 11.4-1 を改変

2.7.2.2.3 Ottoson 1984 試験（2.7.1.2.2.1、2.7.6.4 及び 5.3.3.1-04 参照）

2.7.1.2.2.1 参照。

2.7.2.2.4 Morville 1982 試験（2.7.6.5 及び 5.3.3.1-02 参照）

2.7.2.2.4.1 血漿中薬物動態の検討

月経周期が正常で、ホルモン療法も受けていない女性を対象に Utrogestan® 200 mg を経口投与した。

プロゲステロン 200 mg 単回投与後、血漿中プロゲステロン濃度は速やかに上昇し、2 時間後まで上昇した後、8 時間後まで次第に減少した。8 時間までの濃度はベースライン値より有意に高かった（p<0.001、t 検定）。全ての被験者で、投与 24 時間後の血漿中のプロゲステロンはわずかに増加したままであったが（p<0.01、t 検定）、月経期間中の卵胞期の値の範囲内であった。20-DHP も同様の傾向を示した（表 2.7.2.2-2）。

表 2.7.2.2-2 Utrogestan® 200 mg 単回経口投与後の血漿中プロゲステロン及び 20-DHP の濃度変化

	投与後 0 時間	投与後 1 時間	投与後 2 時間	投与後 4 時間	投与後 6 時間	投与後 8 時間	投与後 24 時間
プロゲステロン（ng/mL、n＝18）							
平均値± 標準誤差	0.36 ±0.08	5.16 ±1.35	12.6 ±2.6	7.92 ±1.65	3.0 ±0.46	2.41 ±0.46	0.81 ±0.14
20-DHP（ng/mL、n＝10）							
平均値± 標準誤差	0.13 ±0.03	1.0 ±0.34	1.31 ±0.54	0.72 ±0.18	0.49 ±0.08	0.32 ±0.17	0.20 ±0.03

引用元：Morville 1982 試験（資料番号 5.3.3.1-02）Figure 1 を引用

2.7.2.2.4.2 子宮内膜中濃度の検討

子宮平滑筋腫のために子宮摘出を要し、過去 2 箇月ホルモン治療を受けていない女性を対象とした。8 例には Utrogestan® 200 又は 300 mg/日を経口投与し、11 例には Utrogestan®の投与は行わず対照群とした。

結果を表 2.7.2.2-3 に示す。対照群の結果から、血漿中のプロゲステロン濃度は低く、子宮内膜の濃度は維持されており、子宮内膜組織中に内因性のホルモンが局在していることが示された。この血漿及び組織中のホルモン量は黄体期（月経周期 25 から 27 日目）に測定したが、正常な月経周期の卵胞期に近い値であった。

治療群の血漿中プロゲステロン濃度は対照群に比べ有意に高い（$p<0.01$、t 検定）が、黄体期の濃度と比較するとかなり低かった。2 つのグループのホルモン濃度に差（約 3 ng/mL）があることから、12 時間前に投与されたプロゲステロンが拡散したと考えられる。また、治療群の子宮内膜プロゲステロン濃度は同様に高く（$p<0.001$、t 検定）、正常な黄体期の濃度まで達した。そのため、経口投与したプロゲステロンは維持され、子宮内膜に局在すると考えられた。

表 2.7.2.2-3 血漿中及び子宮内膜中プロゲステロン濃度

プロゲステロン	血漿（ng/mL）		子宮内膜（ng/g）	
子宮を摘出した被験者				
	対照群	治療群	対照群	治療群
平均値±標準誤差 （n）	1.6±0.4 （11）	4.5±0.8 （8）	7.1±1.4 （11）	18.3±2.9 （8）
月経周期が正常の女性				
	卵胞期	黄体期	卵胞期	黄体期
平均値 （範囲）	0.5 （0.4 - 0.6）	9.5 （6.3 - 14.5）	8.9 （5.1 - 15.3）	20.9 （13.3 - 32.8）

引用元：Morville 1982 試験（資料番号 5.3.3.1-02）Table 1 を引用

2.7.2.2.4.3 乳房組織中濃度の検討

2 箇月以上ホルモン治療を受けていない良性乳腺症患者 45 例を対象とした。11 例が Utrogestan®の投与を受けず、卵胞期に手術を受けた。14 例が Utrogestan®の投与を受けず、黄体期に手術を受けた。3 例が Utrogestan®の投与を受けず、閉経後に手術を受けた。17 例が 200 又は 300 mg/日の Utrogestan®を投与され、黄体期に手術を受けた。

結果を表 2.7.2.2-4 に示す。黄体期（対照群と治療群）の被験者の血漿中プロゲステロン濃度の平均値は 2 群とも黄体期における一般的な測定値より低かった。これは、良性の乳腺症発現時に黄体機能不全がよく見られることに矛盾しない。この 2 群間の差（約 2 ng/mL）は有意ではないが、経口投与 12 時間後のプロゲステロンは血中での拡散が少し持続していることを示す。

乳房組織中の異なる 3 つの領域（腺組織、良性腫瘍、脂肪組織）でプロゲステロン濃度を測定し、閉経前の女性では、循環したプロゲステロンが乳房組織中に維持され、局在化することが示された。卵胞ホルモン剤による治療を受けていない閉経後の女性 3 例は、血漿中も乳腺中も濃度が低かった。

乳房組織中のホルモン量は月経周期の時期によって異なり（卵胞期＜黄体期）、プロゲステロンの経口投与により有意に増加した。また、乳房組織間でもその感受性には違いがあった（腺組織＜良性腫瘍＜脂肪組織）。

表 2.7.2.2-4 乳房組織中プロゲステロン濃度

プロゲステロン濃度	血漿 (ng/mL)	乳腺 (ng/g)	良性腫瘍 (ng/g)	脂肪組織 (ng/g)
卵胞期 （対照群）	0.5±0.1 (11)	4.5±1.8 (8)	12.9±9.9 (8)	3.1±1.2 (8)
黄体期 （対照群）	7.0±2.7 (14)	3.0±0.3 (3)	14.0±3.8 (10)	15.9±5.1 (10)
黄体期＋Utrogestan® （治療群）	9.4±3.7 (17)	25.0±9.7 (6)	38.0±9.1 (12)	160.2±65.4 (7)
閉経後 （対照群）	0.3±0.1 (3)	0.5±0.1 (3)	-	-

引用元：Morville 1982 試験（資料番号 5.3.3.1-02）Table 2 を引用

2.7.2.2.5 Gerhard 1983-1 試験（2.7.6.6 及び 5.3.3.1-05 参照）

健康成人女性 5 例を対象に午前 8 時と午後 8 時に Utrogestan®を 100 mg ずつ 5 日間経口投与した。

治療 1 日目及び 5 日目の各投与に対する血漿中プロゲステロンの T_{max} 及び C_{max} の平均値を表 2.7.2.2-5 に示す。

表 2.7.2.2-5 治療 1 日目及び 5 日目の各投与に対する血漿中プロゲステロンの T_{max} 及び C_{max} の平均値

	治療 1 日目		治療 5 日目		平均値
	投与 1 回目 8 時	投与 2 回目 20 時	投与 1 回目 8 時	投与 2 回目 20 時	
T_{max}（h）	4.40	2.40	1.60	3.40	2.95
C_{max}（ng/mL）	10.70	21.73	15.33	16.17	15.98

引用元：Gerhard 1983-1 試験（資料番号 5.3.3.1-05）Table2、3 を引用

治療 1 日目及び 5 日目の各投与後 12 時間における血漿中プロゲステロンの AUC の平均値を表 2.7.2.2-6 に示す。1 日目の初回投与後の AUC は 2 回目投与後の AUC に比べて有意に低かった（$p<0.05$、t 検定）が、この初日の 2 回目投与後に AUC は定常状態に達し、治療 5 日間で大きく変化しなかった。

表 2.7.2.2-6 治療 1 日目及び 5 日目の血漿中プロゲステロンの AUC の平均値

	治療 1 日目		治療 5 日目	
	投与後 0～12 時間	投与後 12～24 時間	投与後 0～12 時間	投与後 12～24 時間
AUC（ng･h/mL）	30.86	58.68	52.99	57.30

引用元：Gerhard 1983-1 試験（資料番号 5.3.3.1-05）Table 4 を改変

2.7.2.2.6 Gerhard 1983-2 試験（2.7.6.7 及び 5.3.3.1-06 参照）

健康成人女性 5 例を対象に Utrogestan®を午前 8 時に 100 mg、午後 8 時に 200 mg、5 日間経口投与した。

治療 1 日目及び 5 日目の各投与に対する血漿中プロゲステロンの T_{max} 及び C_{max} の平均値を表 2.7.2.2-7 に、各投与後 12 時間における AUC の平均値を表 2.7.2.2-8 に示す。

投与量 100 及び 200 mg を比較すると、投与量 200 mg はプロゲステロンの C_{max} 及び AUC が投与量 100 mg の 2 倍であった。この試験の結果、血漿中のプロゲステロン濃度が用量依存的に増加することが示された。

表 2.7.2.2-7 治療 1 日目及び 5 日目の各投与に対する血漿中プロゲステロンの T_{max} 及び C_{max} の平均値

	治療 1 日目		治療 5 日目		平均値
	投与 1 回目 8 時/100 mg	投与 2 回目 20 時/200 mg	投与 1 回目 8 時/100 mg	投与 2 回目 20 時/200 mg	
T_{max}（h）	1.80	2.20	1.80	1.80	1.90
C_{max}（ng/mL）	16.03	32.91	30.02	66.99	36.49

引用元：Gerhard 1983-2 試験（資料番号 5.3.3.1-06）Table 2、3 を引用

表 2.7.2.2-8 治療 1 日目及び 5 日目の血漿中プロゲステロンの AUC の平均値

	治療 1 日目		治療 5 日目	
	投与後 0～12 時間	投与後 12～24 時間	投与後 0～12 時間	投与後 12～24 時間
AUC (ng･h/mL)	48.98	119.89	105.19	198.32

引用元：Gerhard 1983-2 試験（資料番号 5.3.3.1-06）Table 4 を引用

2.7.2.2.7 Simon 1993 試験（2.7.1.2.2.2、2.7.6.8 及び 5.3.3.1-03 参照）

2.7.2.2.7.1 試験 1：食事の影響の検討

2.7.1.2.2.2 参照。

2.7.2.2.7.2 試験 2：用量比例性の検討

健康閉経後成人女性 15 例を対象に以下の 3 期のクロスオーバーオープン試験を行った。ウォッシュアウトは 7 日間とした。

- Utrogestan® 100 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与
- Utrogestan® 200 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与
- Utrogestan® 300 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与

治療 1 日目及び 5 日目の各投与に対する薬物動態パラメーターを表 2.7.2.2-9 及び表 2.7.2.2-10 に示す。

治療 1 日目では、AUC_{0-24} はおおむね用量に比例して増加した。投与量で補正した値に有意差はなく、AUC は投与量に対して直線性を示した。C_{max} は投与量 100 mg：200 mg：300 mg の比率は 1：1.95：4.9 であった。投与量で補正した値は、300 mg の値は 100 mg、200 mg の値に対して有意差があったが、その要因は不明である。T_{max} は投与量間で有意差はなかった。

0～10 時間のデータしか得られなかったため、治療 5 日目の用量比例性を評価するための血清中プロゲステロン濃度のデータは限られている。治療 5 日目の AUC_{0-10} 及び C_{max} は、1 日目と同様の結果であった。100 mg：200 mg：300 mg の値の比率は 1：2.3：4.0 であった。また、T_{max}、投与量補正した AUC_{0-10} 及び C_{max} は投与量間で有意差はなかった。

表 2.7.2.2-9 薬物動態パラメーター（100 mg、200 mg、300 mg 投与、治療 1 日目）

	投与量			p 値
	100 mg	200 mg	300 mg	
AUC_{0-24} (ng･h/mL)	46.9±14.7	86.9±44.7	148.4±56.2	0.01
投与量補正後 AUC_{0-24}	0.47±0.15	0.43±0.22	0.49±0.19	0.417
C_{max} (ng/mL)	10.2±8.4	19.9±20.8	49.8±31.9	0.01
投与量補正後 C_{max}	0.10±0.08	0.10±0.10	0.17±0.11	0.026
T_{max} (h)	2.7±1.0	2.2±1.4	2.0±1.36	0.282

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Table 6 を引用

表 2.7.2.2-10 薬物動態パラメーター（100 mg、200 mg、300 mg 投与、治療 5 日目）

	投与量			p 値
	100 mg	200 mg	300 mg	
AUC_{0-10} (ng･h/mL)	43.3±30.8	101.2±66.0	175.7±170.3	0.001
投与量補正後 AUC_{0-10}	0.43±0.30	0.51±0.33	0.59±0.57	0.321
C_{max} (ng/mL)	17.3±21.8	38.1±37.8	60.6±72.5	0.008
投与量補正後 C_{max}	0.17±0.22	0.19±0.19	0.20±0.24	0.837
T_{max} (h)	1.5±0.8	2.3±1.4	1.7±0.6	0.102

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Table 7 を引用

2.7.2.2.7.3 試験 3：経口投与と筋肉内投与の比較

2.7.1.2.2.2 参照

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 実施した試験について

2.7.2.3.1.1 単回投与

日本人女性を対象に、本剤 200 mg を食後投与及び絶食投与したときの血清中プロゲステロン濃度は、それぞれ投与後 3.08±2.02 時間［平均値±標準偏差（以下同様）］及び 2.29±0.96 時間で C_{max} に到達し、その後はそれぞれ 12.59±2.21 及び 13.23±2.68 時間の $t_{1/2}$ で消失した。食後投与及び絶食投与における AUC_{0-24} は 277.92±154.66 及び 188.20±72.06 ng･h/mL、AUC_{0-t} は 315.00±170.74 及び 216.43±75.27 ng･h/mL、$AUC_{0-\infty}$は 329.72±175.23 及び 229.80±74.72 ng･h/mL、C_{max} は 81.91±78.00 及び 34.12±16.68 ng/mL、T_{max} は 3.08±2.02 及び 2.29±0.96 時間、$t_{1/2}$ は 12.59±2.21 及び 13.23±2.68 時間であった（健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験）。

外国人女性に Utrogestan® 100 mg 経口投与時の血清中プロゲステロンは 1～4 時間で黄体期なみ（基準範囲：21～115 nmol/L）の水準になり、12 時間まで上昇した。20-DHP も同じようなパターンを示したが、17-OHP は卵胞期の基準範囲（基準範囲：0.6～2.5 nmol/L）の上限を超えず、3 例の女性でピーク時のみ顕著な変化が認められた（Ottoson 1984 試験）。

外国人女性に Utrogestan® 200 mg 経口投与後、血漿中プロゲステロン濃度は速やかに上昇し、2 時間後（12.6 ng/mL）まで上昇した後、8 時間後（2.41 ng/mL）まで次第に減少した。8 時間までの濃度はベースライン値より有意に高かった（$p<0.001$）。全ての被験者で、投与 24 時間後の血漿中プロゲステロンはわずかに増加したままであったが（0.81 ng/mL、$p<0.01$）、月経期間中の卵胞期の値の範囲内であった（Morville 1982 試験）。

2.7.2.3.1.2 反復投与

日本人女性を対象に本剤 100 又は 200 mg を 7 日間反復投与したとき、C_{trough} は Day 3（初回投与後 48 時間）までわずかに増加し、その後はほぼ一定の値で推移した（100 mg 投与では約 1.07

～1.22 ng/mL、200 mg 投与では 1.65～1.95 ng/mL）。初回投与後に対する最終投与後の C_{max} の幾何平均比は、100 mg 投与群が 0.866、200 mg 投与群が 1.277 であった。AUC_{0-24} の幾何平均比は 100 mg 投与群が 1.210、200 mg 投与群が 1.372 であった。$t_{1/2}$ の幾何平均比は 100 mg 投与群が 1.859、200 mg 投与群が 2.015 であった。また、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、200 mg 投与群が 1.242 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（健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験）。

2.7.2.3.1.3 用量比例性

日本人女性を対象に本剤 100 又は 200 mg を 7 日間経口投与したとき、初回投与後及び最終投与後の血清中プロゲステロン濃度の 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が認められた（健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験）。

外国人女性を対象にクロスオーバー法で Utrogestan® 100、200 又は 300 mg を各 5 日間経口投与した。治療 1 日目では、AUC_{0-24} はおおむね用量に比例して増加した。投与量で補正した値に有意差はなく、AUC は投与量に対して直線性を示した。C_{max} は投与量 100 mg：200 mg：300 mg の値の比率は 1：1.95：4.9 の比であった。治療 5 日目の AUC_{0-10} 及び C_{max} は、1 日目と同様の結果であった。AUC は投与量 100 mg：200 mg：300 mg の値の比率は 1：2.3：4.0 であった（Simon 1993 試験）。

2.7.2.3.1.4 食事の影響

日本人、外国人ともに食事により AUC 及び C_{max} の増加が認められた（2.7.1.3.1 参照）。

2.7.2.3.1.5 組織内濃度

子宮摘出術を予定する女性に手術前 10 日間 Utrogestan® 200 又は 300 mg/日を経口投与したとき、治療群の子宮内膜中濃度は対照群に比べ有意に高く（$p<0.001$）、正常な黄体期の濃度にまで達した。また、乳房組織切除術を予定する女性に手術前 10 日間 200 又は 300 mg/日を経口投与した。乳房組織中のプロゲステロン量は月経周期の時期によって異なり（卵胞期＜黄体期）、プロゲステロン投与により有意に増加した。また、乳房組織間でもその感受性に違いがあった（腺組織＜良性腫瘍＜脂肪組織）（Morville 1982 試験）。

2.7.2.3.1.6 外国人との比較

本剤の薬物動態の民族間差を検討するため、日本人及び外国人（米国人）の閉経後女性に本剤を絶食時及び食後に単回経口投与、並びに絶食時に反復経口投与したときの薬物動態パラメーターを比較した。用いた試験の一覧は表 2.7.2.3-1 のとおりであり、このうち外国人のデータは、Simon 1993 試験の論文の基となる試験報告書原著（資料番号 5.3.3.1-03）に掲載された個別値を用いた。なお、単回投与データとしては、日本人の単回投与&食事の影響試験データに加え、日本人の反復投与試験及び Simon 1993 試験における反復投与レジメンの投与初日（Day 1）のデータを単回投与データと位置付けて用いた。また、反復投与データに関しては、日本人の反復投与試験の投与 7 日目のデータ、及び Simon 1993 試験における食事の影響パート並びに用量比例性パートの投与 5 日目のデータ（T_{max} と C_{max} のみ）を反復投与データと位置付けて用いた。なお、

Simon 1993 試験の筋肉内投与との比較パートは投与が 2 日間のみとなっていたため、比較対象からは除外した。

表 2.7.2.3-1 プロゲステロン経口製剤の薬物動態の民族間差に関する検討に用いた試験の一覧

試験		民族（食事条件）	投与量	定量法
単回投与&食事の影響試験（健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験）		日本人（絶食-1）	200 mg	CLIA
		日本人（食後）	200 mg	
反復投与試験 （健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験）		日本人（絶食-2）	100、 200 mg	
Simon 1993 試験	食事の影響パート a)	外国人（絶食-1）	200 mg	RIA
		外国人（食後）	200 mg	
	用量比例性パート a)	外国人（絶食-2）	100、 200 mg	
	筋肉内投与との比較パート a)	外国人（絶食-3）	200 mg	

CLIA：化学発光免疫測定法、RIA：放射性免疫測定法
a) 各パートの 15 例中 11 例は同一被験者

単回経口投与したときの薬物動態パラメーターの比較結果を表 2.7.2.3-2 及び図 2.7.2.3-1～図 2.7.2.3-3 に示す。平均値を比較すると、T_{max} には日本人と外国人で差はみられなかった。一方、日本人での C_{max} は、100 mg 絶食時投与で外国人の 1.69 倍、200 mg 絶食時投与で 0.97～1.76 倍、200 mg 食後投与で 1.00 倍を示した。また、日本人での AUC_{0-24} は、100 mg 絶食時投与で外国人の 1.69 倍、200 mg 絶食時投与で 1.49～2.17 倍、200 mg 食後投与で 1.52 倍を示した。このように日本人の C_{max} 及び AUC_{0-24} は外国人よりやや高い値を示したが、個体間のばらつきが大きいことも考慮すると、顕著な差ではないと考えられた。また、個体別の散布図（図 2.7.2.3-1～図 2.7.2.3-3）により視覚的に検討した場合でも、日本人と外国人で個体値の示す範囲に大きな違いはないものと考えられ、本剤の日本人での薬物動態は、外国人とおおむね類似していると考えられた。

反復経口投与したときの薬物動態パラメーターの比較結果を表 2.7.2.3-3 及び図 2.7.2.3-4 に示す。T_{max} には日本人と外国人で差はみられなかった。また、日本人での C_{max} は、100 mg 絶食時投与で外国人の 0.79 倍、200 mg 絶食時投与で 0.82～1.59 倍を示し、個体間のばらつきも考慮すると、民族間で顕著な差はないものと考えられた。なお、外国人での反復投与後の AUC_{0-24} に関しては、投与 5 日目の血清中濃度測定が投与後 10 時間までとなっていたため、算出できなかった。

以上、本剤の国内第 I 相試験における日本人での薬物動態は、単回投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} が海外薬物動態試験（Simon 1993 試験）における外国人データよりやや高い値を示すものの、個体間のばらつきが大きいことを考慮すると、反復投与時の C_{max} も含め、両者はおおむね類似しており、薬物動態パラメーターの差が日本人での有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は小さいと考えられる。

表 2.7.2.3-2 国内第 I 相試験と海外薬物動態試験（Simon 1993 試験）のプロゲステロン単回経口投与時の薬物動態パラメーター

民族（食事条件）	投与量（mg）	被験者数（例）	T_{max}（h）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{0-24}（ng·h/mL）
日本人（絶食-2）	100	10	2.80±1.81 （1.04）	17.21±8.50 （1.69）	79.04±27.08 （1.69）
外国人（絶食-2）	100	15	2.7±1.0	10.2±8.4	46.9±14.7
日本人（絶食-1）	200	12	2.29±0.96 （0.85 – 1.04） a)	34.12±16.68 （1.23 – 1.76） a)	188.2±72.06 （2.06 – 2.17） a)
日本人（絶食-2）	200	10	1.90±1.10 （0.70 – 0.86） a)	26.89±14.67 （0.97 – 1.39） a)	136.74±45.87 （1.49 – 1.57） a)
外国人（絶食-1）	200	15	2.7±2.2	19.4±17.9	91.5±45.8
外国人（絶食-2）	200	15	2.2±1.4	19.9±20.8	86.9±44.7
外国人（絶食-3）	200	15	2.5±1.6	27.6±39.0	88.5±62.3
日本人（食後）	200	12	3.08±2.02 （0.99）	81.91±78.00 （1.00）	277.92±154.66 （1.52）
外国人（食後）	200	15	3.1±2.7	81.6±113.4	182.5±150.6

平均値±標準偏差

（ ）：日本人／外国人の比

a) 外国人（絶食-1～3）の各平均値に対する比

日本人（絶食-1）及び 日本人（食後）：単回投与＆食事の影響試験（健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験）

日本人（絶食-2）：反復投与試験（健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験）の Day 1 データ

外国人（絶食-1）及び 外国人（食後）：Simon 1993 試験の食事の影響パート

外国人（絶食-2）：Simon 1993 試験の用量比例性パート

外国人（絶食-3）：Simon 1993 試験の筋肉内投与との比較パート

表 2.7.2.3-3 国内第 I 相試験と海外薬物動態試験（Simon 1993 試験）のプロゲステロン反復経口投与時の薬物動態パラメーター

民族（食事条件）	投与量（mg）	被験者数（例）	T_{max}（h）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{0-24}（ng·h/mL）
日本人（絶食-2）	100	10	2.70±1.89 （1.80）	13.60±4.60 （0.79）	92.30±17.71
外国人（絶食-2）	100	15	1.5±0.8	17.3±21.8	--
日本人（絶食-2）	200	10	2.10±0.99 （0.68 – 0.91） a)	31.12±13.31 （0.82 – 1.59） a)	188.67±73.14
外国人（絶食-1）	200	15	3.1±2.1	19.6±15.5	--
外国人（絶食-2）	200	15	2.3±1.4	38.1±37.8	--

平均値±標準偏差

（ ）：日本人／外国人の比

a) 外国人（絶食-1 及び 2）の各平均値に対する比

--：Day 5 の血清中濃度測定が投与後 10 時間までとなっていたため算出できず

日本人（絶食-2）：反復投与試験（健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験）の Day 7 データ

外国人（絶食-1）：Simon 1993 試験の食事の影響パートの Day 5 データ

外国人（絶食-2）：Simon 1993 試験の用量比例性パートの Day 5 データ

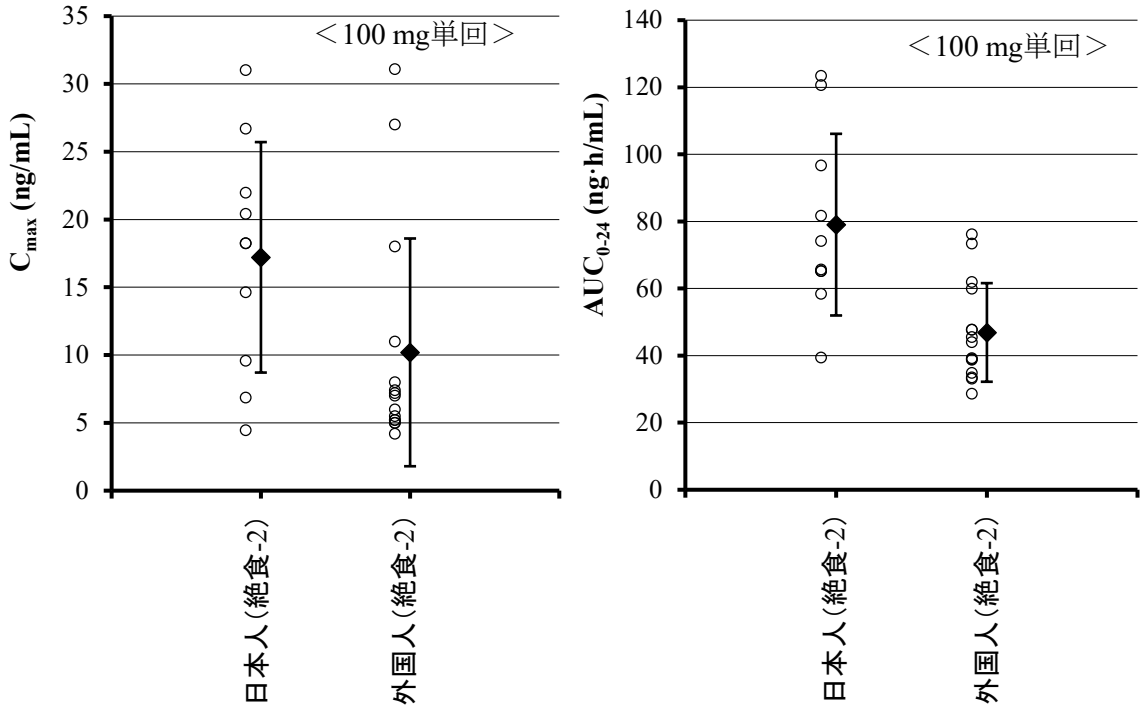


図 2.7.2.3-1 国内第 I 相試験と海外薬物動態試験（Simon 1993 試験）のプロゲステロン 100 mg 絶食時単回投与時の薬物動態パラメーター（個別値及び平均値±標準偏差）

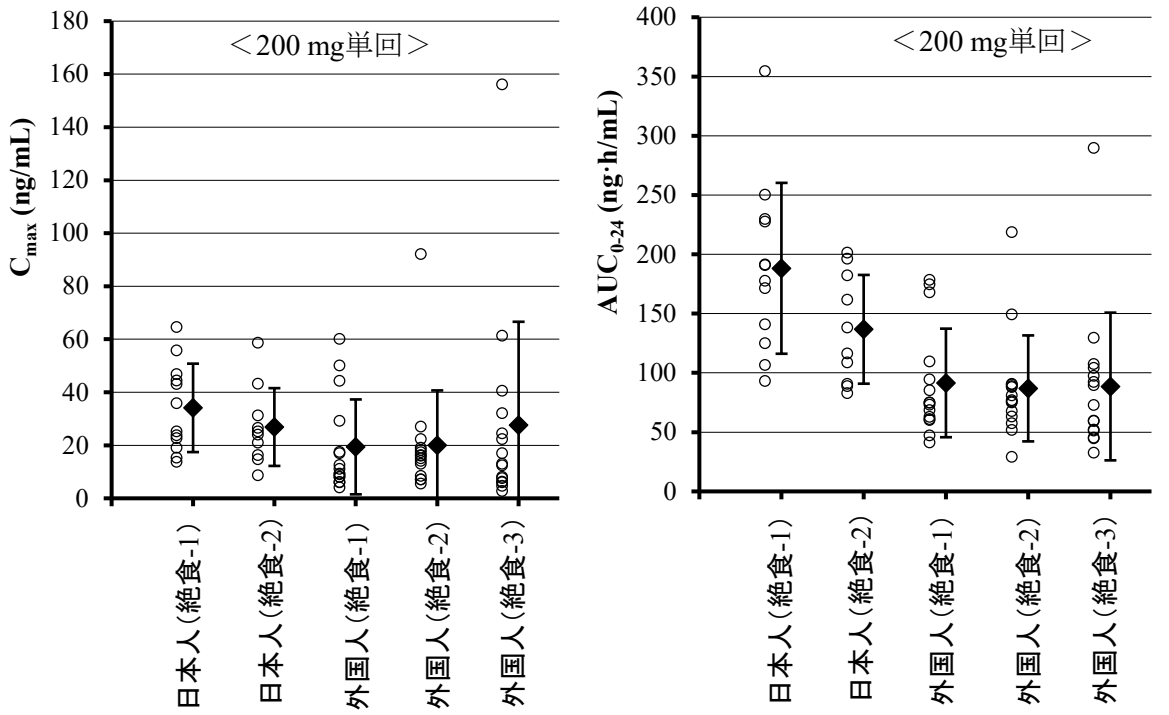


図 2.7.2.3-2 国内第 I 相試験と海外薬物動態試験（Simon 1993 試験）のプロゲステロン 200 mg 絶食時単回投与時の薬物動態パラメーター（個別値及び平均値±標準偏差）

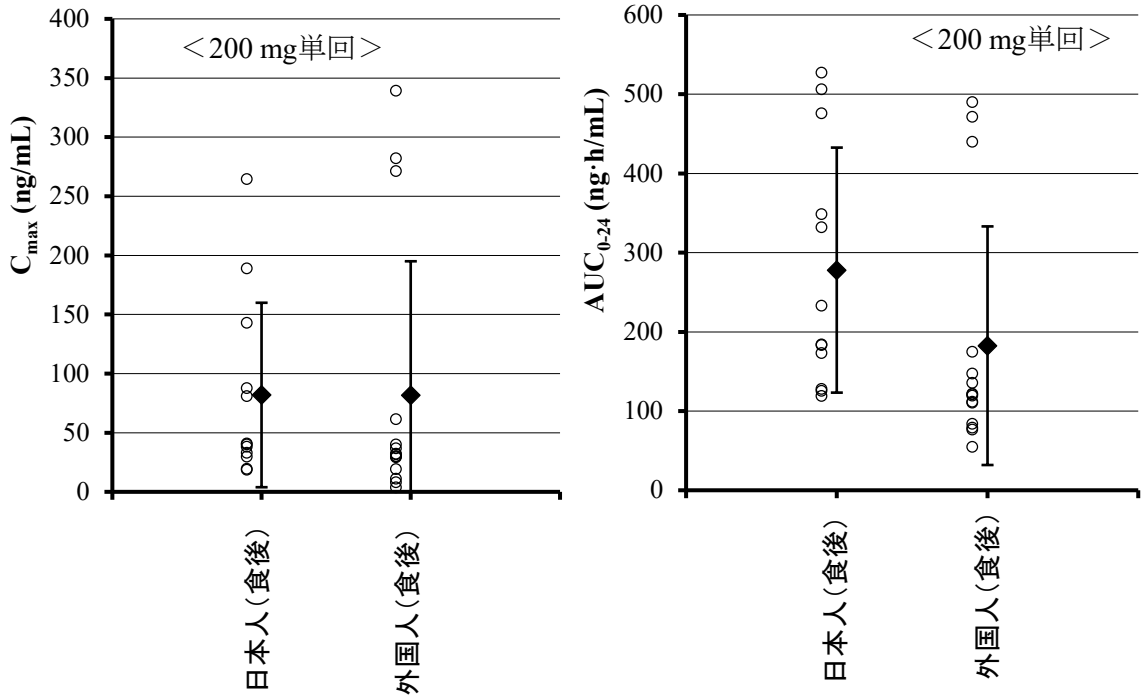


図 2.7.2.3-3 国内第 I 相試験と海外薬物動態試験（Simon 1993 試験）のプロゲステロン 200 mg 食後単回投与時の薬物動態パラメーター（個別値及び平均値±標準偏差）

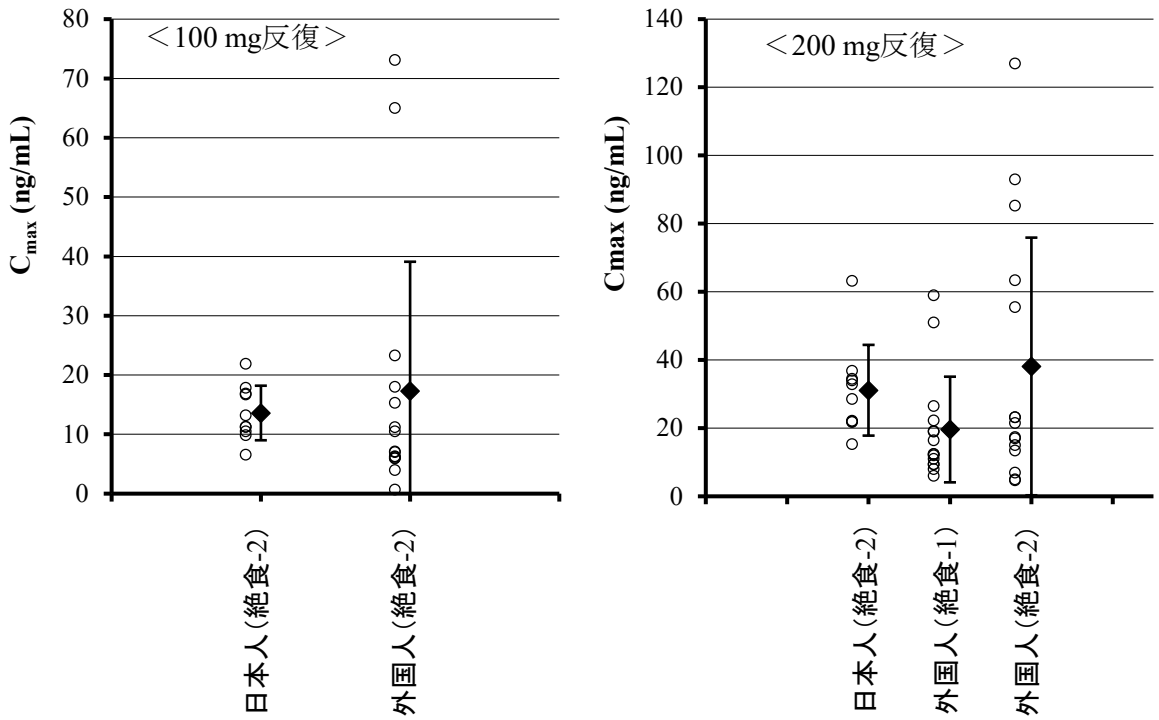


図 2.7.2.3-4 国内第 I 相試験と海外薬物動態試験（Simon 1993 試験）のプロゲステロン 100 及び 200 mg 絶食時反復投与時の薬物動態パラメーター（個別値及び平均値±標準偏差）

2.7.2.3.2 プロゲステロンの薬物動態に関する文献情報

2.7.2.3.2.1 分布、代謝、排泄

プロゲステロンのヒトにおける分布、代謝及び排泄に関しては、以下の文献情報が得られている。

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[1)]。

代謝：

文献及び総説などでの報告[2)、3)]を元に取りまとめたプロゲステロンの推定主代謝経路を図 2.7.2.3-5 に示す。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。

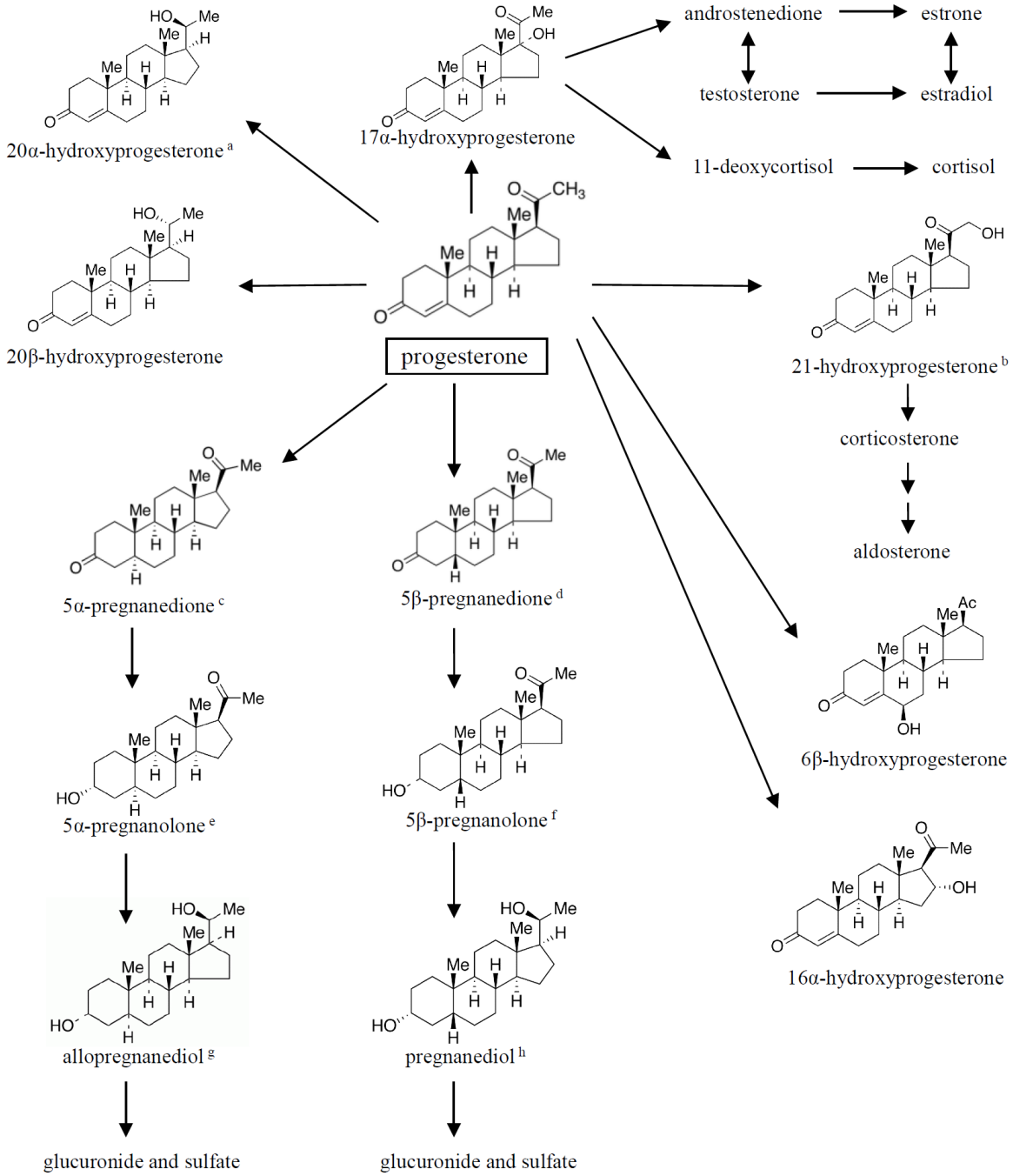


図 2.7.2.3-5 プロゲステロンの推定主代謝経路

a 別称 Δ4-pregnen-20α-ol-3-one, 20α-hydroxypregn-4-ene-3-one, 20α-dihydroprogesterone
b 別称 11-deoxycorticosterone
c 別称 5α-pregnane-3,20-dione, 5α-dihydroprogesterone, allopregnanedione
d 別称 5β-pregnane-3,20-dione, 5β-dihydroprogesterone, pregnanedione
e 別称 3α,5α-pregnanolone , 3α-hydroxy-5α-pregnane-20-one, allopregnanolone
f 別称 3α,5β-pregnanolone, 3α-hydroxy-5β-pregnane-20-one, pregnanolone
g 別称 5α-pregnane-3α,20α-diol
h 別称 5β-pregnane-3α,20α-diol

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 [4]。

2.7.2.3.2.2 薬物相互作用

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。以下に理由を考察する。

2.7.2.3.2.2.1 本剤が代謝酵素を阻害することによる他の薬物への影響

プロゲステロンがヒト肝ミクロソーム中での cytochrome P450（CYP）典型基質の代謝に及ぼす影響に関して、S-warfarin 7-hydroxylation（CYP2C9）に対する K_i 値として 17 μM、S-mephenytoin 4'-hydroxylation（CYP2C19）に対する K_i 値として 9 μM という値が報告されている [5]。また、testosterone 6β-及び 15β-hydroxylation（CYP3A）に対する IC_{50} は 57～65 μM と報告されている [6]。一方、プロゲステロンを日本人に予定最高用量である 200 mg 経口投与したときの平均 C_{max} は 34.12 ng/mL（絶食投与）～81.91 ng/mL（食後投与）（＝0.11～0.26 μM）であり（表 2.7.1.2-1）、これに血漿タンパク非結合型分率（f_u）の文献値 0.03[1] を乗じた $f_u \cdot C_{max}$ 値（0.0033～0.0078 μM）は、これら CYP 分子種に対する K_i 及び IC_{50} 値とは 1000 倍以上の乖離がある。このことから、本剤が肝臓での CYP 代謝を阻害することにより併用薬剤の代謝を阻害する可能性は低いと考えられる。

一方、CYP3A に関しては消化管での相互作用の可能性も考慮する必要がある。本剤 200 mg 経口投与時の消化管腔内予測最高濃度 $[I]_g$ [7] は、200 mg/250 mL＝0.8 mg/mL（2.5 mM）と試算され、$[I]_g/K_i$ （or IC_{50}）比は 38～44（2500 / 57～65）となる。この比は、薬物相互作用ガイドライン [7] に記述されている、臨床で CYP3A 基質薬との薬物相互作用試験の実施を考慮する目安である“$[I]_g/Ki \geq 10$”に該当する。しかし、プロゲステロン原薬は水にはほとんど溶けない [8] ため、本剤を経口投与した際に原薬が速やかにかつ完全に溶解し、消化管腔内濃度が 2.5 mM 付近まで到達する可能性はきわめて低いと考えられる。このことから、本剤が CYP3A を介して併用薬剤の消化管での代謝を阻害する可能性も低いものと推察される。

2.7.2.3.2.2.2 本剤がトランスポーターを阻害することによる他の薬物への影響

プロゲステロンが P-glycoprotein（P-gp）典型基質の細胞輸送に及ぼす影響に関して、daunorubicin の輸送に対する IC_{50} として 96.2 μM[9]、vinblastine の輸送に対する EC_{50} として 21.0 μM[10] という値が報告されている。また、breast cancer resistance protein（BCRP）発現膜ベシクルでの estrone sulphate の取り込みに対するプロゲステロンの K_i 値は 14.7 μM と報告されている [11]。これらの値はプロゲステロンを 200 mg 経口投与したときの $f_u \cdot C_{max}$ 値（0.0033～0.0078 μM）よりも 1800 倍以上高いことから、本剤が P-gp や BCRP を介して併用薬剤の体内での輸送を阻害する可能性は低いと考えられる。

一方、P-gp や BCRP は消化管でも発現しており、吸収過程における相互作用の可能性も考慮する必要がある。本剤 200 mg 経口投与時の消化管腔内予測最高濃度 $[I]_g$ は、前述のとおり 2.5 mM と試算され、$[I]_g/IC_{50}$ （or EC_{50}）比は 26～170（2500 / 14.7～96.2）となる。この比は P-gp 又は BCRP 基質薬との臨床薬物相互作用試験の実施を考慮する目安である“$[I]_g/IC_{50} \geq$

10”に該当する[7]。しかし、前述のとおり本剤を経口投与後に消化管腔内濃度が 2.5 mM 付近まで到達する可能性はきわめて低いと考えられることから、本剤が P-gp や BCRP を介して併用薬剤の吸収過程を阻害する可能性も低いものと推察される。

また、ヒト organic cation transporter（OCT）発現細胞での 1-methyl-4 phenylpyridium iodide の取り込みに対するプロゲステロンの IC_{50} として、OCT1 で 3.05 μM、OCT2 で 26.7 μM、及び OCT3 で 4.28 μM という値が報告されている[12]。これらの IC_{50} 値はプロゲステロンを 200 mg 経口投与したときの $f_u \cdot C_{max}$ 値（0.0033～0.0078 μM）よりも 390 倍以上高いことから、本剤が OCT1、2 及び 3 を介して併用薬剤の輸送を阻害する可能性も低いと考えられる。

2.7.2.3.2.2.3 代謝酵素を阻害する他の薬物により本剤が受ける影響

プロゲステロンの代謝には CYP が関与しており、分子種としては CYP3A4 及び 2C19 の関与が大きいことが報告されている[13]。一方、プロゲステロンの代謝にはこれら CYP 分子種以外にも 5α-steroid reductase、5β-steroid reductase 及び ketosteroid reductase なども関与するといわれている[14]。すなわち、本剤の代謝には複数の代謝酵素が関与しており、併用薬剤により特定の代謝酵素が阻害されたとしても、他の代謝酵素による代償経路があるため、本剤の代謝全体に及ぼす影響は小さいものと推察される。

2.7.2.3.2.2.4 トランスポーターを阻害する他の薬物により本剤が受ける影響

プロゲステロンの輸送に関与するトランスポーターに関して、プロゲステロンは P-gp の基質ではないと報告されている[15)、16)]。したがって、本剤を P-gp を阻害する薬剤と併用した際に、本剤の薬物動態が影響を受ける可能性は低いと考えられる。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 Thorough QT/QTc 試験

本承認申請にあたり綿密な QT 間隔／補正 QT 間隔試験（Thorough QT/QTc 試験）は以下の理由により実施していない。

本承認申請にあたり実施した健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験において、本剤を 100 mg/日経口投与したときの C_{max} は 17.21 ng/mL であった。この値は日本人における既承認のプロゲステロン注射剤 25 mg を筋肉内投与したときの血清中プロゲステロン濃度の最大値（17.1 ng/mL）[17] とほぼ同じであった。薬物動態を線形と仮定すると、本剤を 100～200 mg/日経口投与したときのプロゲステロンの曝露量は、既承認のプロゲステロン注射剤の最大 1 日量（50 mg）を筋肉内投与したときの曝露量を上回ることがないと考えた。

また、海外の Simon 1993 試験では、Utrogestan® 200 mg/日経口投与とプロゲステロン 50 mg/日筋肉内投与の薬物動態の比較を行っている。その結果、1 回投与後では C_{max} は 200 mg/日経口投与がやや高かったものの、AUC は 50 mg/日筋肉内投与が大きく上回っていた［200 mg/日経口投与（C_{max}：27.6±39.0 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$：88.5±62.3 ng･h/mL）、50 mg/日筋肉内投与（C_{max}：16.6±6.5 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$：254.6±70.4 ng･h/mL）］（表 2.7.1.2-4）。この傾向は 2 日投与後で顕著であり、C_{max}、AUC とも 50 mg/日筋肉内投与が大きく上回った［200 mg/日経口投与（C_{max}：15.3±9.6 ng/mL、$AUC_{0\text{-}72}$：103.4±29.9 ng･h/mL）、50 mg/日筋肉内投与（C_{max}：23.9±6.6 ng/mL、$AUC_{0\text{-}72}$：452.9±147.6 ng･h/mL）］（表 2.7.1.2-5）。本邦既承認のプロゲステロン注射剤の最大承認用量

は 50 mg/日であるが、日本人の AUC が外国人と比較し若干高いこと（2.7.2.3.1.6 参照）を考慮しても、50 mg/日筋肉内投与時の AUC 基準での曝露量は Utrogestan® 200 mg/日経口投与時の曝露量を上回るものと推測される。なお、海外の別の文献[18)]によると、50 mg/日筋肉内投与時の血中濃度のピークは 50 ng/mL（幾何平均値）であった。

以上から、本剤の 1 日臨床用量（最大 200 mg）を投与した際のプロゲステロン曝露量は、既承認の筋肉内注射剤の最大 1 日投与量を投与したときの曝露量を大きく上回ることはないと考えられる。

また、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 相試験において、QT 延長に関連する有害事象は発現しなかった。

以上を総合し、QT/QTc 間隔の延長など薬剤性の QT 延長症候群の可能性は極めて低く、本承認申請にあたり Thorough QT/QTc 試験を実施する必要はないと判断した。

2.7.2.4.2 その他の特別な試験

以下の患者を対象とした試験データは存在しない。

- 低体重
- 肥満体
- 肝障害
- 腎障害

2.7.2.5 参考文献

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

2） 梅原千治, 佐藤武雄. IV 黄体ホルモン. ステロイドホルモン 製剤・生理・臨床: 南江堂; 1967. p.576-588.（5.4-23 参照）

3） Simon JA. Micronized progesterone: vaginal and oral uses. Clinical Obstetrics and Gynecology 1995; 38 (4): 902-914.（5.4-24 参照）

4） 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）

5） Yamazaki H, Shimada T. Progesterone and testosterone hydroxylation by cytochromes P450 2C19, 2C9, and 3A4 in human liver microsomes. Arch Biochem Biophysis. 1997; 346 (1): 161-169.（5.4-25 参照）

6） Mäenpää J, Pelkonen O, Cresteil T, Rane A. The role of cytochrome P450 3A (CYP3A) isoform(s) in oxidative metabolism of testosterone and benzphetamine in human adult and fetal liver. J.Steroid Biochem.Molec.Biol. 1993; 44 (1), 61-67.（5.4-26 参照）

7） 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について. 薬生薬審発 0723 第 6 号. 平成 30 年 7 月 23 日.（5.4-27 参照）

8） プロゲステロン筋注 25 mg「F」、プロゲステロン筋注 50 mg「F」添付文書. 富士製薬工業株式会社. 2012 年 8 月改定.（5.4-28 参照）

9） Wang E-j, Casciano CN, Clement RP, Johnson WW. Active transport of fluorescent P-glycoprotein substrates: evaluation as markers and interaction with inhibitors. Biochem Biophys Res Commun. 2001; 289: 580-585. （5.4-29 参照）

10） Leonessa F, Kim J-H, Chiorghis A, Kulawiec RJ, Hammer C, Talebian A, Clarke R. C-7 analogues of progesterone as potent inhibitors of the P-glycoprotein efflux pump. J Med Chem. 2002; 45: 390-398.（5.4-30 参照）

11） Dankers ACA, Sweep FCGJ, Pertijs JCLM, Verweij V, van den Heuvel JJMW, Koenderink JB, Russel FGM, Masereeuw R. Localization of breast cancer resistance protein (Bcrp) in endocrine organs and inhibition of its transport activity by steroid hormones. Cell Tissue Res. 2012; 349: 551-563. （5.4-31 参照）

12） Hayer-Zillgen M, Brüss M, Bönisch H. Expression and pharmacological profile of the human organic cation transporters hOCT1, hOCT2 and hOCT3. Br J Pharmacol. 2002; 136: 829-836. （5.4-32 参照）

13） Niwa T, Yabusaki Y, Honma K, Matsuo N, Tatsuka K, Ishibashi F, Katagiri M. Contribution of human cytochome P450 isoforms to regioselective hydroxylation of（5.4-33 参照）

14） Jin Y, Mesaros C, Blair IA, Penning TM. Stereospecific reduction of 5β-reduced steroids by human ketosteroid reductases of the AKR (aldo-keto reductase) subfamily: role of AKR1C1-AKR1C4 in the metabolism of testosterone and progesterone via the 5β-reductase pathway. Biochem J. 2011; 437: 53-61. （5.4-34 参照）

15） Yamazaki M, Neway WE, Ohe T, Chen I-W, Rowe JF, Hochman JH, Chiba M, Lin JH. In vitro substrate identification studies for P-glycoprotein-mediated transport: species difference and predictability of in vivo results. J Pharmacol Exp Ther. 2001; 296 (3): 723-735. （5.4-35 参照）

16） Ueda K, Okamura N, Hirai M, Tanigawara Y, Saeki T, Kioka N, Komano T, Hori R. Human P-glycoprotein transports cortisol, aldosterone, and dexamethasone, but not progesterone. J Biol. Chem. 1992; 267 (34), 24248-24252. （5.4-36 参照）

17） 小田高久．無月経症における Progesterone 負荷試験の診断的意義．日本産婦人科学会雑誌． 1982;34(6):751-760（5.4-37 参照）

18） Nillius SJ, Johansson ED. Plasma levels of progesterone after vaginal, rectal, or intramuscular administration of progesterone. Am J Obstet Gynecol. 1971 Jun 15;110(4):470-7. （5.4-38 参照）

2.7.2.6 付録

表 2.7.2.6-1 臨床薬理試験における薬物動態パラメーターの比較

試験名 添付資料番号 (CTD2.7.6)	対象被験者	用量	用法	最終投与後 採血期間	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng･h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
FSN-011-01P-03 5.3.1.1-01 (2.7.6.1)	健康閉経後女性	200 mg	単回経口投与 (食後)	48 時間	12 例	81.91±78.00	277.92±154.66	3.08±2.02	12.59±2.21
		200 mg	単回経口投与 (絶食)	48 時間	12 例	34.12±16.68	188.20±72.06	2.29±0.96	13.23±2.68
FSN-011-01P-04 5.3.3.1-01 (2.7.6.2)	健康閉経後女性	100 mg	7 日間経口投与	48 時間	10 例	17.21±8.50 (初回投与後) 13.60±4.60 (最終投与後)	79.04±27.08 (初回投与後) 92.30±17.71 (最終投与後)	2.80±1.81 (初回投与後) 2.70±1.89 (最終投与後)	8.67±2.42 (初回投与後) 16.56±6.34 (最終投与後)
		200 mg	7 日間経口投与	48 時間	10 例	26.89±14.67 (初回投与後) 31.12±13.31 (最終投与後)	136.74±45.87 (初回投与後) 188.67±73.14 (最終投与後)	1.90±1.10 (初回投与後) 2.10±0.99 (最終投与後)	7.70±0.93 (初回投与後) 15.60±2.55 (最終投与後)
Ottoson 1984 5.3.3.1-04 (2.7.6.4)	通常の月経周期を持つ健康女性	100 mg	単回経口投与	48 時間	4 例	-	-	1～4	-
		100 mg	単回筋肉内投与	48 時間	4 例	-	-	8	-
Morville 1982 5.3.3.1-02 (2.7.6.5)	正常の月経周期を持つ女性	200 mg	単回経口投与	24 時間	18 例	12.6 (平均値のピーク値)	-	2 (平均値のピーク時間)	-
Gerhard 1983-1 5.3.3.1-05 (2.7.6.6)	正常の月経周期を持つ健康女性	8 時と 20 時に 100 mg ずつ	5 日間経口投与	12 時間	5 例	10.70 (初回投与後) 16.17 (最終投与後)	30.86 (AUC_{0-12}) (初回投与後) 57.30 (AUC_{0-12}) (最終投与後)	4.40 (初回投与後) 3.40 (最終投与後)	-
Gerhard 1983-2 5.3.3.1-06 (2.7.6.7)	正常の月経周期を持つ健康女性	8 時に 100 mg、20 時に 200 mg	5 日間経口投与	12 時間	5 例	16.03 (初回投与後) 66.99 (最終投与後)	48.98 (AUC_{0-12}) (初回投与後) 198.32 (AUC_{0-12}) (最終投与後)	1.80 (初回投与後) 1.80 (最終投与後)	-

表 2.7.2.6-1 臨床薬理試験における薬物動態パラメーターの比較（続き）

試験名 添付資料番号 （CTD2.7.6）	対象被験者	用量	用法	最終投与後 採血期間	例数	Cmax （ng/mL）	AUC0-24 （ng･h/mL）	Tmax （h）	t1/2 （h）
Simon 1993 5.3.3.1-03 （2.7.6.8）	健康閉経後女性	200 mg	5 日間経口投与 （絶食）	10 時間	15 例	19.4±17.9 （1 日目） 19.6±15.5 （5 日目）	91.5±45.8 （1 日目） 81.1±38.6（AUC_{0-10}） （5 日目）	2.7±2.2 （1 日目） 3.1±2.1 （5 日目）	-
		200 mg	5 日間経口投与 （食後）	10 時間	15 例	81.6±113.4 （1 日目） 91.0±204.4 （5 日目）	182.5±150.6 （1 日目） 186.9±294.0（AUC_{0-10}） （5 日目）	3.1±2.7 （1 日目） 3.3±2.7 （5 日目）	-
	健康閉経後女性	100 mg	5 日間経口投与	10 時間	15 例	10.2±8.4 （1 日目） 17.3±21.8 （5 日目）	46.9±14.7 （1 日目） 43.3±30.8（AUC_{0-10}） （5 日目）	2.7±1.0 （1 日目） 1.5±0.8 （5 日目）	-
		200 mg	5 日間経口投与	10 時間	15 例	19.9±20.8 （1 日目） 38.1±37.8 （5 日目）	86.9±44.7 （1 日目） 101.2±66.0（$AUC_{0-10:}$） （5 日目）	2.2±1.4 （1 日目） 2.3±1.4 （5 日目）	-
		300 mg	5 日間経口投与	10 時間	15 例	49.8±31.9 （1 日目） 60.6±72.5 （5 日目）	148.4±56.2 （1 日目） 175.7±170.3（AUC_{0-10}） （5 日目）	2.0±1.36 （1 日目） 1.7±0.6 （5 日目）	-
	健康閉経後女性	200 mg	2 日間経口投与	72 時間	15 例	27.6±39.0 （1 日目） 15.3±9.6 （2 日目）	88.5±62.3 （1 日目） 103.4±29.9（AUC_{0-72}） （2 日目）	2.5±1.6 （1 日目） 1.8±0.9 （2 日目）	-
		50 mg	2 日間筋肉内投与	72 時間	15 例	16.6±6.5 （1 日目） 23.9±6.6 （2 日目）	254.6±70.4 （1 日目） 452.9±147.6（AUC_{0-72}） （2 日目）	8.7±2.0 （1 日目） 6.9±2.8 （2 日目）	-

薬物動態パラメーターは平均値±標準偏差で表示

FSN-011-01

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

富士製薬工業株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要 5
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 臨床試験の概観 5
2.7.3.1.2 試験方法の概観 6
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.2.1 患者を対象とした国内第 III 相試験（FSN-011-01P-02 試験） 13
2.7.3.2.2 Moyer 1993 試験 24
2.7.3.2.3 Foidart 1994 試験 31
2.7.3.2.4 Lane 1994 試験 33
2.7.3.2.5 PEPI 1996 試験 38
2.7.3.2.6 Lorrain 1989 試験 43
2.7.3.2.7 Dupont 1991 試験 46
2.7.3.2.8 その他公表文献における有効性評価 49
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 56
2.7.3.3.1 試験対象集団 56
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 61
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 68
2.7.3.4.1 患者を対象とした国内第 III 相試験 68
2.7.3.4.2 海外の承認状況 68
2.7.3.4.3 本剤の推奨用法・用量 69
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 69
2.7.3.6 文献 69

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）
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
BrdU	Bromodeoxyuridine	ブロモデオキシウリジン
CEE	Conjugated equine estrogen	結合型エストロゲン
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
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
MP	Micronized progesterone	微粉化プロゲステロン
MPA	Medroxyprogesterone acetate	酢酸メドロキシプロゲステロン
LH	Luteinizing Hormone	黄体形成ホルモン
17-OHP	17α-hydroxyprogesterone	17α-ヒドロキシプロゲステロン
PCNA	Proliferating Cell Nuclear Antigen	増殖細胞核抗原
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
VTE	Venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症

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

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 臨床試験の概観

FSN-011-01（以下、本剤）の有効性の評価については主に欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会（CHMP）ガイドライン（2005）[1)] を参考に計画した本邦で子宮を有する日本人更年期障害女性を対象に本剤を 52 週投与した第 III 相試験（治験実施計画書番号 FSN-011-01P-02）を中心に評価し、海外臨床試験による有効性を副次的に評価した。有効性評価対象試験及び参考資料試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1 有効性評価対象試験及び参考資料試験の一覧

相 治験実施計画書番号 （評価・参考資料）	試験名 試験国	被験者	試験目的	実施期間	添付資料番号
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	ホルモン補充療法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	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 （2.7.6.1）
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	子宮を摘出していない閉経期女性	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	閉経期女性	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	閉経後女性	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 （参考資料）	The Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) Trial USA	健康閉経後女性	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	1989～1991 年	5.3.5.1-01 （2.7.6.12）

表 2.7.3.1-1 有効性評価対象試験及び参考資料試験の一覧（続き）

相 治験実施 計画書番号 （評価・参考資料）	試験名 試験国	被験者	試験目的	実施期間	添付資料番号
IV Lorrain 1989 （参考資料）	Efficacy, safety and tolerance of Utrogestan® compared to Medroxy-progesterone acetate in menopausal women receiving Estraderm®. Canada	更年期症状に対してホルモン補充療法が必要な子宮を有する健康な閉経後女性	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	閉経後女性	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）

2.7.3.1.2 試験方法の概観

2.7.3.1.2.1 対象患者

患者を対象とした国内第 III 相試験では、ホルモン補充療法（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。

なお、海外臨床試験も本邦と同様に HRT 施行対象の子宮を有する閉経後女性を対象に試験が実施された。有効性評価対象試験及び参考資料試験における主な選択・除外基準を表 2.7.3.1-2 に示す。

表 2.7.3.1-2 有効性評価対象試験及び参考資料試験における主な選択・除外基準

治験実施計画書番号	主な選択・除外基準
FSN-011-01P-02	-40 歳以上 65 歳未満 -同意取得時に、最終月経後 12 箇月以上経過している患者、若しくは、両側卵巣摘出後 8 週間以上経過している患者・子宮を有する患者 -Hot Flush 及び発汗、腟萎縮症候群、骨粗鬆症のいずれかの症状を伴う更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者
Moyer 1993	-子宮を摘出していない閉経期女性 -ホルモン補充療法前の血漿中ホルモン濃度が以下の基準を満たす エストラジオール＜40 pg/mL 黄体形成ホルモン（LH）＞20 mIU/mL、卵胞刺激ホルモン（FSH）＞20 mIU/mL
Foidart 1994	-閉経期の女性で、12 箇月以上無月経であること -血漿中エストラジオール濃度＜30 pg/mL
Lane 1983	-血清卵胞刺激ホルモン濃度が閉経後濃度域内であるか、もしくはエストロゲン欠乏による典型的な臨床症状を有することで閉経と判断された被験者
PEPI 1996	-年齢 45～64 歳の女性 -割り付け時点の閉経後経過年数が 1～10 年 -卵胞刺激ホルモン（FSH）レベルは 40 IU/L 以上で、ベースライン時の子宮内膜生検の結果が正常又は萎縮であること
Lorrain 1989	-6 箇月超、2 年未満無月経で、ホルモン補充療法を受けたことがない女性 -更年期症状に対してホルモン補充療法が必要な子宮を有する健康な閉経後女性 -卵胞ホルモン剤-黄体ホルモン剤併用ホルモン補充療法実施中の子宮を有する女性で、過去 6 箇月間及び 3 箇月の休薬期間後に不規則な月経出血がない女性 -閉経は血清卵胞刺激ホルモン（FSH）レベル＞80 IU/L で確認されている
Dupont 1991	-健康な閉経後女性（34～60 歳） -治験開始時の 12 箇月以上前までに自然閉経が認められている女性理想体重から 15%以内の体重を持つ女性 -組入れまでの 60 日以内にステロイド薬を服薬していない女性 -血清中エストラジオール濃度＜75 pmol/mL

2.7.3.1.2.2 試験デザイン

患者を対象とした国内第 III 相試験では、非ランダム化多施設共同オープン試験として実施した。

有効性評価対象試験及び参考試験の試験デザインを表 2.7.3.1-3 に示す。

表 2.7.3.1-3 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）	ホルモン補充療法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（Full Analysis Set／最大の解析対象集団）	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 1）第 I 群：初期投与方法から変更なし Oestrogel® 2.5 g/日、Utrogestan® 200 mg/日 2）第 II 群：Utrogestan®のみ増量 Oestrogel® 2.5 g/日、Utrogestan® 300 mg/日 3）第 III 群：エストラジオールのみ増量 Oestrogel® 5 g/日、Utrogestan® 200 mg/日 4）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 2.7.3.1-3 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 2.7.3.1-3 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	第 1 群：プラセボ 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 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 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 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：HDL-C（High Density Lipoprotein Cholesterol／高比重リポタンパクコレステロール）、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ホルモン補充療法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 2.7.3.1-3 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® 12.5 g/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腟粘膜（腟萎縮の程度） 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

2.7.3.1.2.3 用法・用量及び投与期間

患者を対象とした第 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 52 週間経口投与し、周期的投与法では本剤を 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。

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、経口投与を行った。

2.7.3.1.2.4 評価方法

患者を対象とした第 III 相試験では、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。子宮内膜増殖症発現の有無は、治験依頼者から独立した 3 名の病理画像判定委員で構成される中央判定委員会により、組織診の病理組織スライドを用いて評価した。

組織診による評価が、組織なし又は診断に不十分な組織であった場合、組織採取時に測定した経腟超音波検査による子宮内膜厚が 5 mm 未満であれば子宮内膜増殖症発現を無と評価した。

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、及び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。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。

2.7.3.1.2.5 解析対象集団

患者を対象とした第 III 相試験では、最大の解析対象集団（FAS）345 例（持続的投与法 169 例、周期的投与法 176 例）、治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）328 例（持続的投与法 161 例、周期的投与法 167 例）の解析を行った。

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。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 患者を対象とした国内第 III 相試験（FSN-011-01P-02 試験）

2.7.3.2.1.1 試験方法

子宮を有する日本人更年期障害女性を対象に、無作為化は行わず被験者背景を踏まえ持続的投与法又は周期的投与法のいずれかに割り付け、エストラジオール 1 日 1 回 0.5 又は 1.0 mg を経口投与の併用下で、本剤を持続的投与法では 1 周期（28 日）の 1～28 日目まで 1 日 1 回 100 mg、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 週間経口投与した。

有効性の評価項目としては、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によって構成された中央判定委員会により判定した。

患者を対象とした国内第 III 相試験の要約を表 2.7.3.2-1 に示す。

表 2.7.3.2-1 患者を対象とした国内第 III 相試験の要約

治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終の被験者の観察（検査）が完了した日）
開発のフェーズ	第 III 相試験
目的	ホルモン補充療法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、卵胞ホルモン剤とともに FSN-011-01 を併用した際の子宮内膜増殖症の抑制効果と安全性を検討する。
治験デザイン	非ランダム化多施設共同オープン試験
被験者数	計画時： 350 例（52 週時の主要評価項目の解析対象として 300 例） 解析時： SAS（Safety Analysis Set／安全性解析対象集団） 349 例（持続的投与法 170 例、周期的投与法 179 例） FAS 345 例（持続的投与法 169 例、周期的投与法 176 例） PPS 328 例（持続的投与法 161 例、周期的投与法 167 例）

表 2.7.3.2-1 患者を対象とした国内第 III 相試験の要約（続き）

組み入れ基準	以下に示す選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも抵触しない被験者を本治験参加に適格な被験者とした。 （1） 選択基準 1） 本治験の内容を十分理解し、治験への参加を文書にて同意した患者 2） 子宮を有する患者 3） 同意取得時の年齢が 40 歳以上 65 歳未満の患者 4） 以下の両方に該当するホルモン補充療法を施行中又は施行対象の患者 - 同意取得時に、最終月経後 12 箇月以上経過している患者、若しくは、両側卵巣摘出後 8 週間以上経過している患者 - Hot Flush 及び発汗、膣萎縮症候群、骨粗鬆症のいずれかの症状を伴う更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者 （2） 除外基準 1） 子宮内膜組織診の結果が陽性※の患者、組織診を実施したが判定不能※であり子宮内膜厚が 5 mm 以上の患者 （※中央判定委員会の判定基準に基づく。） 2） 観察期（Visit 1）時点で子宮頸管の狭窄等により手技的に子宮内膜組織診が実施できない患者（キュレットが頸管に入らず、掻把にて手技的に子宮内膜組織診が実施できない患者は除外） 3） 観察期（Visit 1）時点で重篤な肝障害のある患者 4） 観察期（Visit 1）時点で悪性腫瘍を有する患者、及びその疑いのある患者 5） 乳癌の既往のある患者 6） 観察期（Visit 1）時点で子宮内膜ポリープを有する患者 7） 観察期（Visit 1）時点で不正性器出血がある患者 8） 血栓性静脈炎又は静脈血栓塞栓症の患者、あるいはその既往のある患者 9） 動脈性の血栓塞栓疾患（例えば冠動脈性心疾患、脳卒中）のある患者、あるいはその既往のある患者 10）ポルフィリン症のある患者、あるいはその既往のある患者 11）観察期（Visit 1）時点でコントロール不良な糖尿病の患者（随時血糖値 200 mg/dL を超えかつ、ヘモグロビン A1c（HbA1c）が 9%を超える患者） 12）観察期（Visit 1）時点で血圧コントロール不良な高血圧の患者（利尿剤を含む 2～3 剤の降圧薬を投与しても目標血圧：140/90 mmHg 未満を達成できない患者） 13）片頭痛のため、ホルモン補充療法を中止したことのある患者

表 2.7.3.2-1 患者を対象とした国内第 III 相試験の要約（続き）

組み入れ基準	14）てんかんを有する患者 15）本剤の主成分又はその添加物に対して、アレルギーの症状がある患者、あるいはその既往がある患者 16）治験期間中に併用される薬物の有効成分又は添加物に対して、アレルギーの症状がある患者、あるいはその既往がある患者 17）2 次登録前 4 週間以内に性ホルモン剤を投与した患者（ホルモンデポ剤については 8 週間以内に投与した患者） 18）同意取得前 16 週間以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者 19）その他、治験責任医師等により本治験の対象として不適格と判断された患者
用量及び投与方法	本登録が完了した被験者に、1 周期（28 日）の 1～28 日目まで FSN-011-01 を 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 FSN-011-01 を 1 日 1 回 200 mg（周期的投与法）、52 週間、就寝前に経口投与した。
治療期間	56 週間（投薬期 52 週間、後観察期 4 週間）
評価項目	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

2.7.3.2.1.2 試験結果

2.7.3.2.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.3.2-1、中止理由の内訳を表 2.7.3.2-2 に示す。

391 例が 1 次登録され、そのうち 350 例が 2 次登録された（持続的投与法 171 例、周期的投与法 179 例）。2 次登録された 350 例中、347 例（持続的投与法 170 例、周期的投与法 177 例）には治験薬及び卵胞ホルモン剤が投与され、2 例（いずれも周期的投与法）には卵胞ホルモン剤のみが投与されたが、1 例（持続的投与法）にはいずれの薬剤も投与されなかった。治験薬又は卵胞ホルモン剤の投与を開始した 349 例中、311 例（持続的投与法 155 例、周期的投与法 156 例）が治験を完了し、38 例（持続的投与法 15 例、周期的投与法 23 例）が治験を中止した。治験を中止した被験者 38 例中、18 例（持続的投与法 8 例、周期的投与法 10 例）が 3 周期以上治療する前に中止し、20 例（持続的投与法 7 例、周期的投与法 13 例）が 3 周期以上治療した後に中止した。

3 周期以上治療する前に中止した 18 例の主な中止理由は、8 例（持続的投与法 5 例、周期的投与法 3 例）が「被験者よりの中止の申し出」、5 例（全例周期的投与法）が「服薬不良」であった。3 周期以上治療した後に中止した 20 例の主な中止理由は、8 例（持続的投与法 4 例、周期的

投与法 4 例）が「被験者よりの中止の申し出」、6 例（持続的投与法 2 例、周期的投与法 4 例）が「有害事象の発現」であった。

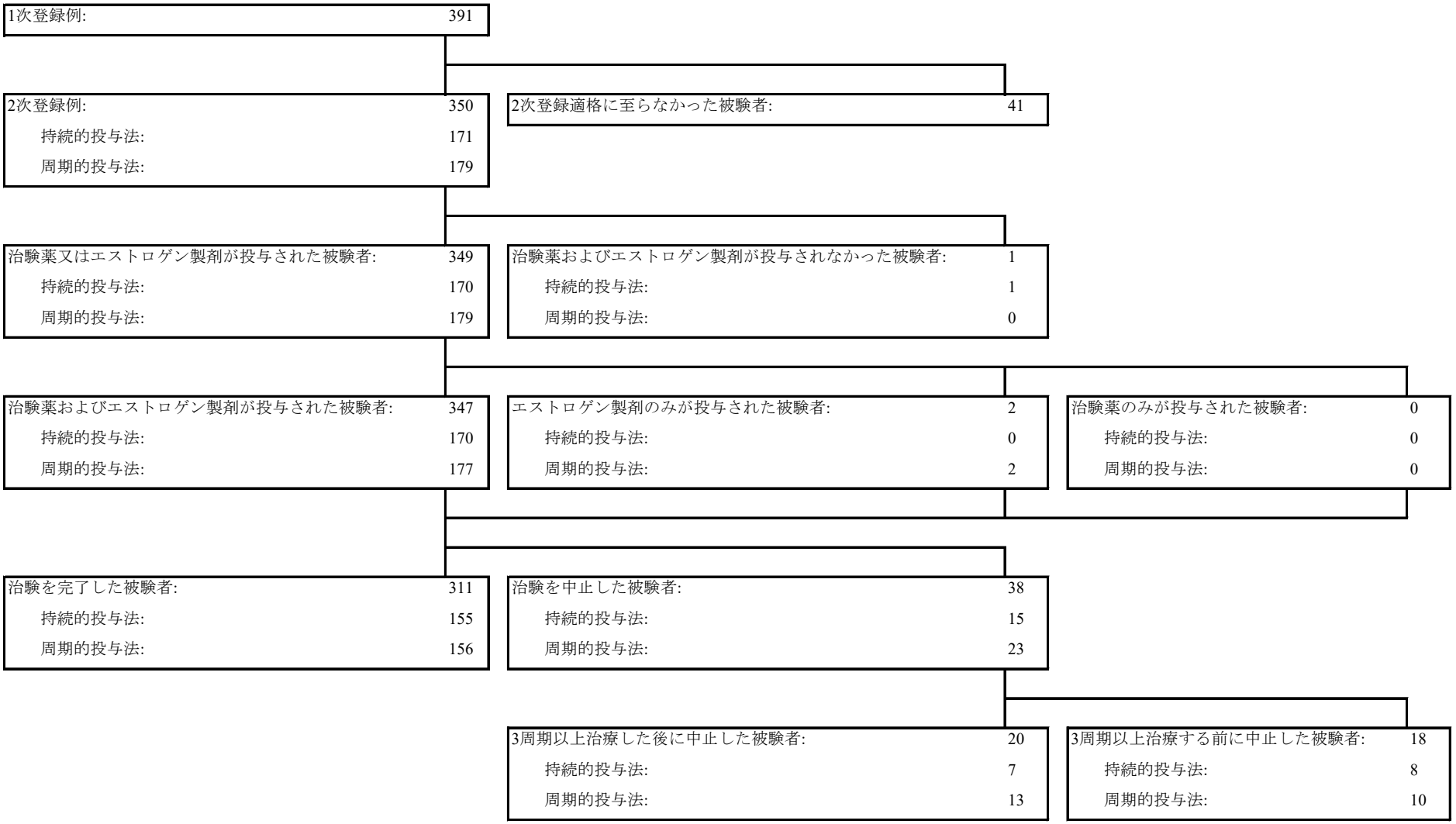


図 2.7.3.2-1 被験者の内訳

引用元：患者を対象とした第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）図 10.1-1 を引用

表 2.7.3.2-2 中止理由の内訳

	持続的投与法		周期的投与法		全体	
	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
1次登録例	-	-	-	-	391	-
2次登録適格に至らなかった被験者	-	-	-	-	41	-
被験者より中止の申し出があった	-	-	-	-	6	-
有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断される	-	-	-	-	0	-
選択基準からの逸脱または除外基準に抵触することが判明した	-	-	-	-	13	-
治験責任医師等が不適当と判断した	-	-	-	-	20	-
その他	-	-	-	-	2	-
2次登録例	171	-	179	-	350	-
治験薬およびエストロゲン製剤が投与されなかった被験者	1	-	0	-	1	-
被験者より中止の申し出があった	1	(100.0)	0	(-)	1	(100.0)
有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断される	0	(0.0)	0	(-)	0	(0.0)
選択基準からの逸脱または除外基準に抵触することが判明した	0	(0.0)	0	(-)	0	(0.0)
治験責任医師等が不適当と判断した	0	(0.0)	0	(-)	0	(0.0)
その他	0	(0.0)	0	(-)	0	(0.0)
治験薬又はエストロゲン製剤が投与された被験者	170	-	179	-	349	-
中止した被験者	15	-	23	-	38	-
被験者より中止の申し出があった	9	(60.0)	7	(30.4)	16	(42.1)
有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断される	3	(20.0)	4	(17.4)	7	(18.4)
選択基準からの逸脱または除外基準に抵触することが判明した	0	(0.0)	1	(4.3)	1	(2.6)
子宮内膜増殖症の発現が疑われ、かつ治験の継続が不可能であると判断された	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
服薬不良 (服薬率75%未満もしくは連続した休薬が3日以上)	1	(6.7)	8	(34.8)	9	(23.7)
治験責任医師等が不適当と判断した	2	(13.3)	3	(13.0)	5	(13.2)
その他	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

引用元：患者を対象とした第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 10.1-1 を引用

表 2.7.3.2-2 中止理由の内訳（続き）

3周期以上治療する前に中止した被験者	8	-	10	-	18	-
被験者より中止の申し出があった	5	(62.5)	3	(30.0)	8	(44.4)
有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断される	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(5.6)
選択基準からの逸脱または除外基準に抵触することが判明した	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.6)
子宮内膜増殖症の発現が疑われ、かつ治験の継続が不可能であると判断された	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
服薬不良 (服薬率75%未満もしくは連続した休薬が3日以上)	0	(0.0)	5	(50.0)	5	(27.8)
治験責任医師等が不適当と判断した	2	(25.0)	1	(10.0)	3	(16.7)
その他	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
3周期以上治療した後に中止した被験者	7	-	13	-	20	-
被験者より中止の申し出があった	4	(57.1)	4	(30.8)	8	(40.0)
有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断される	2	(28.6)	4	(30.8)	6	(30.0)
選択基準からの逸脱または除外基準に抵触することが判明した	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
子宮内膜増殖症の発現が疑われ、かつ治験の継続が不可能であると判断された	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
服薬不良 (服薬率75%未満もしくは連続した休薬が3日以上)	1	(14.3)	3	(23.1)	4	(20.0)
治験責任医師等が不適当と判断した	0	(0.0)	2	(15.4)	2	(10.0)
その他	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

引用元：患者を対象とした第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 10.1-1 を引用

2.7.3.2.1.3 有効性

解析したデータセット（2 次登録例）を表 2.7.3.2-3 に示す。

2 次登録された被験者 350 例のうち、FAS の基準を満たした 345 例を FAS とした。

基準を満たさなかった 5 例は FAS から除外した。FAS から除外された被験者の内訳は、治験薬又は併用薬（ジュリナ®錠）の未投与が 1 例（持続的投与法）及び有効性評価データがない被験者が 4 例（持続的投与法 1 例、周期的投与法 3 例）であった。

なお、主要評価項目である子宮内膜増殖症の発現率の評価については、FAS 345 例から主要評価項目の評価データがない 17 例と主要評価項目の評価データがアローワンス外で欠測値であった 7 例を除いた 321 例において評価を行った。

表 2.7.3.2-3 解析したデータセット（2 次登録例）

解析対象集団	持続的投与法		周期的投与法		全体	
	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
2次登録例	171	-	179	-	350	-
SAS	170	(99.4)	179	(100.0)	349	(99.7)
SAS除外例	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
FAS	169	(98.8)	176	(98.3)	345	(98.6)
FAS除外例	2	(1.2)	3	(1.7)	5	(1.4)
PPS	161	(94.2)	167	(93.3)	328	(93.7)
PPS除外例	10	(5.8)	12	(6.7)	22	(6.3)

引用元：患者を対象とした第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 11.1-1 を引用

2.7.3.2.1.3.1 主要評価項目

子宮内膜増殖症の発現率（FAS）を表 2.7.3.2-4 に示す。

有効性の主要評価項目である子宮内膜増殖症の発現率は 0.0%（0/318 例）であった。また、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%を下回ったことが確認された。

表 2.7.3.2-4 子宮内膜増殖症の発現率（FAS）

最終判定結果	子宮内膜増殖症		
	例数	割合 (%)*1	割合の95%信頼区間*2
全体	321	-	-
陰性	318	-	-
陽性	0	(0.00)	(0.00 - 1.15)
判定結果除外	3	-	-

52週又は中止時の結果を集計する

*1: 割合の分母 = （陰性 + 陽性）

*2: Clopper-Pearson型信頼区間

引用元：患者を対象とした第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 11.4-1 を引用

2.7.3.2.1.3.2 副次評価項目

副次評価項目である評価時点ごとの子宮内膜厚の推移を表 2.7.3.2-5 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±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 2.7.3.2-5 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：患者を対象とした第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 14.2-16 を引用

2.7.3.2.1.3.3 主要評価項目の判定基準変更に伴い発生した問題点

当社は、患者を対象とした第 III 相試験について独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と対面助言を行い、機構の助言を得てから本試験を開始したが、実施中に病理組織画像判定手順書（以下、病理手順書）を変更し、判定基準を変更した。試験中に判定基準を変更したことについて、機構と医薬品申請前相談（資料番号 1.13.2-09）及び事後相談（資料番号

1.13.2-10）を行った。なお、病理手順書は、試験の開始に際し、初版 1.0 版が作成された。その後、試験終了までに 5 回改訂された。判定基準の変更は 5 回目の改訂であり、版番号は 1.5（前版番号は 1.4）であった。

機構からは、検証的試験と位置付けられ、非盲検下で実施された患者を対象とした第 III 相試験で、あらかじめ計画された規定に則り、組み入れられた症例を同一の基準に基づいて評価されなかったことは、重大な瑕疵であり、判定基準の変更前後で一貫した評価が行われていたと判断することは困難と考え、患者を対象とした第 III 相試験の結果のみからでは、本剤の有効性が適切に検証されるものではないとの見解を得た。

以上の見解を受け当社は、患者を対象とした第 III 相試験において本剤の有効性が適切に検証できていることを補足することを目的とした「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 のオープン試験における追加調査に関する計画書」（以下、追加調査）を作成し、患者を対象とした第 III 相試験にてあらかじめ計画された規定による同一の基準で再評価を行い、患者を対象とした第 III 相試験における主解析と追加調査で得られた主解析の結果を比較することにより、患者を対象とした第 III 相試験における主解析の頑健性を説明することとした。

2.7.3.2.1.3.3.1 追加調査計画

2.7.3.2.1.3.3.1.1 追加調査の目的

患者を対象とした第 III 相試験における本剤の有効性に関する適切な検証の補足を目的として、一貫した有効性評価の観点から該当症例に関して病理組織画像判定手順書（追跡調査用）（以下、再判定のための病理手順書）に基づく再判定を行い、事前に規定された主解析結果との比較検討を行った。なお、再判定のための病理手順書の判定基準はあらかじめ計画された規定による判定基準である病理手順書 1.4 版までと同一のものとした。

2.7.3.2.1.3.3.1.2 再判定の対象症例

患者を対象とした第 III 相試験において子宮内膜組織診を実施し、病理手順書 1.5 版により判定された 16 例を対象とした。また、病理手順書 1.4 版と 1.5 版とで判定された 1 例も対象とし、計 17 例について再判定を行った。この計 17 例を部分集団 2 とした。

2.7.3.2.1.3.3.1.3 追加調査の解析対象集団

追加調査の解析対象集団を表 2.7.3.2-6 に示す。

患者を対象とした第 III 相試験では、解析対象集団として FAS 及び PPS の 2 種類の解析対象集団を設けた。有効性の解析の主たる解析対象集団として用いる FAS は、無作為化され、1）治験薬または併用薬（ジュリナ®錠）が 1 回も投与されていない被験者、2）治験薬または併用薬（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。

子宮内膜増殖症の発現率の算出は、本剤の投与期間が 12 週以上で、かつ 52 週時又は中止時の子宮内膜組織診を実施した症例を対象として、子宮内膜細胞診の結果、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。

PPS は、FAS のうち、治験実施計画書適合除外例、除外基準に該当する被験者を除き重大な治

験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画書規定を満たし、主要評価項目が評価可能な被験者として定義した。

表 2.7.3.2-6 追加調査の解析対象集団

病理手順書	解析対象集団	
1.4 版まで及び 1.5 版	FAS	患者を対象とした第 III 相試験における有効性の解析の主たる解析対象症例 [redacted] については「陰性」として取り扱う。[redacted] については「判定結果除外例」として取り扱う。
再判定のための病理手順書	部分集団 1	再判定症例（17 例） [redacted] については再検査のみ再判定を行う a) 。
1.4 版まで	部分集団 2	患者を対象とした第 III 相試験における有効性の解析の主たる解析対象集団のうち、病理手順書 1.4 版までによる判定症例 [redacted] は含めない。 [redacted] については「陽性」として取り扱う b) 。

a) [redacted]については、1.4 版で「判定不能」と判定され、子宮内膜厚が 5 mm 以上であったため再検査が実施された症例である。再検査は 1.5 版で実施されたため、再検査のみ再判定を行う。

b) [redacted]については、1.5 版では「判定結果除外例」となっているが、1.4 版では「陽性」と判定された経緯があるため、1.4 版では「陽性」として取り扱う。

2.7.3.2.1.3.3.2 追加調査の結果

患者を対象とした第 III 相試験において病理手順書 1.4 版で判定された症例の集団（以下、部分集団 1）及び部分集団 2 を併合の上、患者を対象とした第 III 相試験実施計画書に従い、「子宮内膜増殖症（単純型、複雑型）」、「細胞異型を伴う子宮内膜増殖症」、「異型ポリープ状腺筋腫」、「がん」と評価された子宮内膜増殖症の発現例数およ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、細胞診の結果、子宮内膜増殖症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。

部分集団 1 及び部分集団 2 における子宮内膜増殖症の発現例数及び発現率とその両側 95%信頼区間を表 2.7.3.2-7 に示す。解析対象である部分集団 1 及び部分集団 2 の 345 例から 52 週時又は中止時における主要評価項目の評価データがない 17 例と調査・測定時期の取り扱い基準内に主要評価項目の評価可能なデータがなく欠測となった 7 例を除いた（除外症例は患者を対象とした第 III 相試験と同様）321 例を集計対象とした。

被験者番号 [redacted] の症例については、患者を対象とした第 III 相試験での主解析では「判定結果除外例」となっているが、病理手順書 1.4 版では「陽性」と判定された経緯があるため、本集計では「陽性」として取り扱った。1 例の子宮内膜増殖症が認められたが、その割合の両側 95%信頼区間は 0.01-1.73%であり、患者を対象とした第 III 相試験での FAS での結果と同様、95%信頼区間の上限が事前に定めた水準である 2.0%を下回ったことが確認された。

表 2.7.3.2-7 子宮内膜増殖症の発現率

解析対象: 部分集団1及び部分集団2

最終判定結果	子宮内膜増殖症		
	例数	割合 (%)[*1]	割合の95%信頼区間[*2]
全体	321	-	-
陰性	318	-	-
陽性	1	(0.31)	(0.01 - 1.73)
判定結果除外	2	-	-

52週又は中止時の結果を集計する

*1: 割合の分母 = （陰性 + 陽性）

*2: Clopper-Pearson型信頼区間

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

2.7.3.2.1.3.3.3 追加調査結果を踏まえた患者を対象とした第 III 相試験の有効性の結論

患者を対象とした第 III 相試験において試験中に評価基準の変更が行われたが、病理手順書の変更による判定結果への影響はなく、患者を対象とした第 III 相試験において本剤の有効性が適切に検証されたと考える。

部分集団 1 及び部分集団 2 を併合の上、評価された子宮内膜増殖症の発現例数および発現率から 1 例の子宮内膜増殖症が認められたが、その割合の両側 95%信頼区間は 0.00-1.73%であり、患者を対象とした第 III 相試験の FAS での結果と同様 95%信頼区間の上限が事前に定めた水準である 2.0%を下回ったことが確認された。

2.7.3.2.2 Moyer 1993 試験

2.7.3.2.2.1 試験方法

子宮を有する閉経期女性を対象に非対照単一施設非盲検試験を実施した。被験者には初期投与として、Oestrogel® 2.5 g（エストラジオール 1.5 mg）/日を 21 日/28 日周期（月経周期 1～21 日目）経皮投与し、Utrogestan® 2 カプセル（プロゲステロン 200 mg）/日を 14 日/28 日周期（月経周期 8～21 日目）経口投与（就寝前）した。

子宮内膜評価としては、以下の項目を評価した。

（1） 分泌性の変化の程度

（2） 最終的な肥厚の程度

（3） 有糸分裂活性の程度：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）で評価した。

Moyer 1993 試験の要約を表 2.7.3.2-8 に示す。

表 2.7.3.2-8 Moyer 1993 試験の要約

治験責任医師	Moyer D.L.[1], Lingnieres B.de[2], Driguez P.[2], Pez J.P.[2]
治験施設	[redacted], USA [redacted], France
治験期間	19[redacted]～19[redacted]年
開発のフェーズ	第 IV 相
目的	（1） 5 年以上エストラジオール経皮製剤及びプロゲステロン経口製剤を併用した被験者の子宮内膜の状態を評価する。 （2） 消退出血の誘導に対する影響を確認する。 （3） 長期的なホルモン治療で子宮内膜増殖症が抑制されたことに対する、子宮内膜の組織学的（分泌性変化、有糸分裂活性）特性、目視的（子宮鏡検査）特性への影響を確認する。
治験デザイン	単一施設、無対照、非盲検試験
被験者数	236 例の女性が登録され、そのうち 79 例が中断し、157 例が解析対象となった。 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
組み入れ基準	（1） 子宮を摘出していない閉経期女性。 （2） ホルモン補充療法前の血漿中ホルモン濃度が以下の基準を満たす。 - エストラジオール＜40 pg/mL - 黄体形成ホルモン（LH）＞20 mIU/mL - 卵胞刺激ホルモン（FSH）＞20 mIU/mL （3） 調査期間中、ホルモン補充療法を中断しなかったこと。 （4） 調査期間中、Oestrogel®及び Utrogestan®のみを使用し、治療の追加及び変更のために、他の卵胞ホルモン剤や黄体ホルモン剤を投与しないこと。 （5） ホルモン補充療法に対して胸部又は子宮の収縮の兆候がないこと。

表 2.7.3.2-8 Moyer 1993 試験の要約（続き）

用量及び投与方法	(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® 2 カプセル（プロゲステロン 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® 3 カプセル（プロゲステロン 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® 2 カプセル（プロゲステロン 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® 3 カプセル（プロゲステロン 300 mg）/日 3) 第 III 群：Oestrogel®のみ増量 Oestrogel® 5 g（エストラジオール 3 mg）/日 Utrogestan® 2 カプセル（プロゲステロン 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® 3 カプセル（プロゲステロン 300 mg）/日
治療期間	最短 5 年間、平均 5.7 年間

表 2.7.3.2-8 Moyer 1993 試験の要約（続き）

評価項目	（1） 安全性 1） 出血の記録 157 例の女性を対象とした。 （a） 周期的消退出血 治療サイクル終了前 2 日間と次の治療サイクル開始後 2 日間の間に発現した出血 （b） 不正出血 治療サイクルのうち、開始後 2 日間及び終了前 2 日間以外で発現した出血 2） 子宮内膜生検 Utrogestan®治療の 2 日目から 14 日目の間に実施した。子宮内掻爬術を受けていない 153 例の女性を対象とした。以下の項目を評価した。 （a） 分泌性の変化の程度 （b） 最終的な肥厚の程度 （c） 有糸分裂活性の程度：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）で評価した。 3） 子宮鏡検査 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。 （2） 有効性 1） 血漿中エストラジオール濃度 血漿中エストラジオール濃度は、年に 1 回（卵胞ホルモン剤による治療の最後の 10 日間、研究の最後の 1 年、子宮内膜生検の前後 3 日間以内）に、放射免疫測定法により測定した。
統計解析手法	エストラジオール濃度、年齢及び閉経時の年齢の差を評価するため、Mann-Whitney U 検定を用いた。 有糸分裂とプロゲステロン投与期間の相関性を評価するため、単回帰分析を用いた。

2.7.3.2.2.2 試験結果

2.7.3.2.2.2.1 被験者の内訳

236 例が治験に参加したが、最初の 5 年で 79 例が脱落した。主な理由は臨床症状の再発がなくなったこと、一般紙を読んだことによるがん発生の恐怖であった。4 例の女性に不正出血があり、全身麻酔下で子宮頸管拡張と子宮内掻爬術を実施した。その結果、3 例は組織形態学から良性の子宮内膜ポリープであることが示され、もう 1 例は粘膜下筋腫と診断された。これら 4 例のうち子宮内膜増殖症やがんになった者はいなかった。

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

2.7.3.2.2.3 有効性

236 例の女性が登録され、そのうち 79 例が脱落し、157 例が解析対象となった。

2.7.3.2.2.3.1 子宮内膜評価

157 例中 4 例の不正出血が認められた女性は生検の結果、3 例に良性の子宮内膜ポリープが、1 例の女性は粘膜下平滑筋腫と診断された。他の 153 例の女性に生検を実施したが、66 例からしか組織を得られなかった。生検ができなかった 87 例の女性は、子宮鏡検査で子宮内膜の粘膜が目視で萎縮していることが示され、子宮内膜増殖症やがんはないことが示された。

66 例の生検の結果のうち、53 例は組織学検査に十分な量の組織が得られた。他の 13 例は、子宮内膜又は子宮頸管部のどちらかが少なかったり、組織学検査に十分な量でなかったりした。生検時に十分な量の子宮内膜組織が回復するには、エストラジオール及びプロゲステロンの投与量が関係すると考えられ、High E/High P 治療群では子宮内膜組織が 100%回復したが、Low E/Low P 治療群では 18%しか回復しなかった（$p<0.001$）（図 2.7.3.2-2）。

生検で十分な量の子宮内膜が得られた 53 例の女性は、年齢 58.1±4 歳で、閉経後 8.8±3 年が経過し、ホルモン補充療法を 5.7±1 年実施していた。生検で得られた子宮内膜のうち、プロゲステロンによる子宮内膜成熟の後期（分泌腺が均一に発達し、間質の偽脱落膜が起こり、通常の月経周期における分泌期後期のような状態と定義した）にあたるものはなかった。

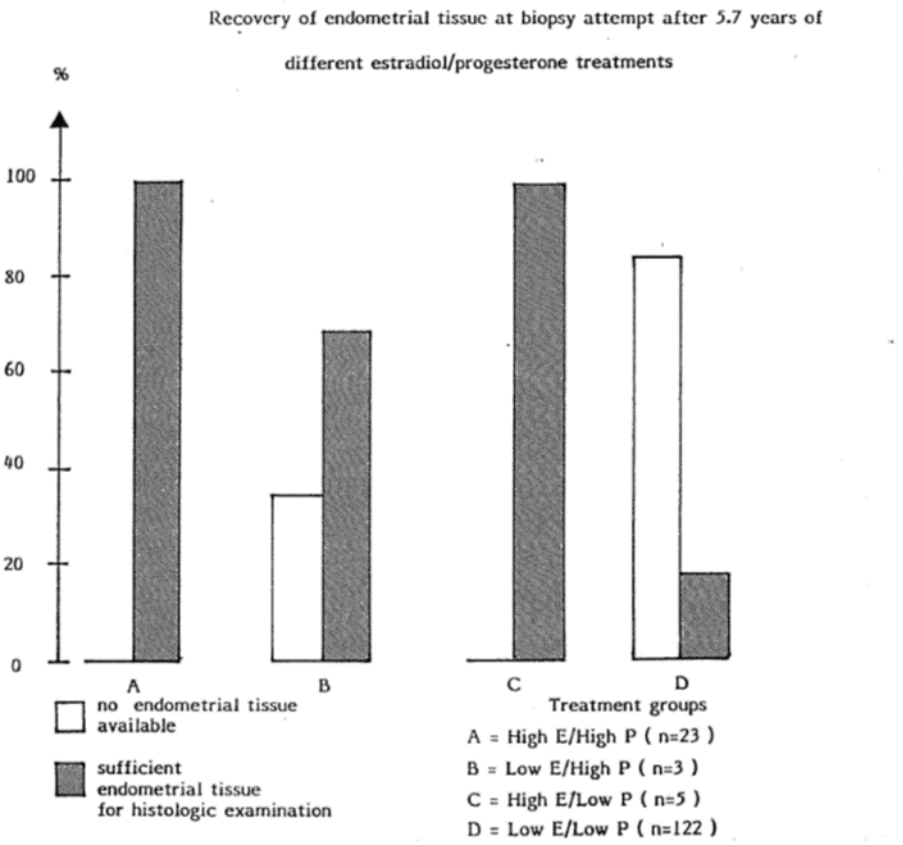


図 2.7.3.2-2 治療グループ別の再生した子宮内膜生検の成功率

引用元：Moyer 1993 試験（資料番号 5.3.5.2-02）Clinical Study Report by D.L.Moyer et al Figure 2 を引用

子宮内膜の状態はプロゲステロンによる成熟度によって最低プロゲステロン成熟、限界プロゲステロン成熟、非プロゲステロン成熟の 3 つの段階に区分した。最低プロゲステロン成熟の子宮内膜は、容易に認められるが十分に発達していない分泌腺の変化が認められる。間質は十分に発達しておらず、一部の領域で偽脱落膜を起こす。限界プロゲステロン成熟の子宮内膜は、増殖期の面で（上皮が層になり、腔内の腺に突出物がある）わずかに分泌腺の変化があるが、それが優位ではない。間質の偽脱落膜が認められることがあるが、ない場合もある。非プロゲステロン成熟の子宮内膜は、分泌腺の変化がほとんど認められず、わずかに増殖期の特徴が認められ、分泌期的な変化より優位である。間質の偽脱落膜はない。

周期的消退出血がみられた 34 例の女性はプロゲステロンによる成熟度が高く、目視で萎縮していないことが分かった（表 2.7.3.2-9）。対照的に、119 例の出血のない被験者のうち、生検時に子宮内膜組織が十分に回復せず、萎縮していたのは 82%であった。プロゲステロンによる成熟度は明らかに子宮内膜出血の有無に影響していた。最低プロゲステロン成熟の女性は限界プロゲステロン成熟の女性よりも有意に多い周期的消退出血が認められた（$p<0.001$）。生検に利用できる組織がない女性は出血も少なかった。

表 2.7.3.2-9 子宮内膜の状態と出血パターンの関係

	子宮内膜の状態				
出血パターン	最低プロゲステロン成熟	限界プロゲステロン成熟	非プロゲステロン成熟	萎縮状態	子宮内膜増殖症又はがん
周期的消退出血 n＝34 100%	(21) 61%	(10) 29%	(1) 3%	(2) 6%	(0) 0%
出血なし n＝119 100%	(4) 3%	(13) 11%	(4) 2.5%	(98) 82%	(0) 0%

引用元：Moyer 1993 試験（資料番号 5.3.5.2-02）Clinical Study Report by D.L.Moyer et al Table 1 を引用

エストラジオールを経皮投与されプロゲステロンを経口投与した女性の腺上皮で記録した分裂数は、自発性異常出血で、閉経周辺期の女性の対照群と比較して有意に少なかった。閉経周辺期の女性の子宮内膜サンプルは腺上皮で 1000 個中平均 12.3 個（4.6～31 個）の細胞が分裂していた。一方、治療群の腺上皮では 1000 個中平均 1.7 個（0～21 個）の細胞が分裂していた。生検時に 9 日間以上のプロゲステロン治療を受けた女性（0.28/1000 個、0～2）は 8 日以下の女性（4.27/1000 個、0～21）に対して有意に有糸分裂活性が低かった（p<0.001）。単回帰分析の結果、プロゲステロンの投与期間と有糸分裂活性には有意な負の相関（相関係数：-0.52）があった（図 2.7.3.2-3）。有糸分裂活性は明らかに各サイクルのプロゲステロンの投与期間と関係があり、プロゲステロンによる成熟度には関係なく、プロゲステロンの 1 日の投与量には有意な差はなかった。

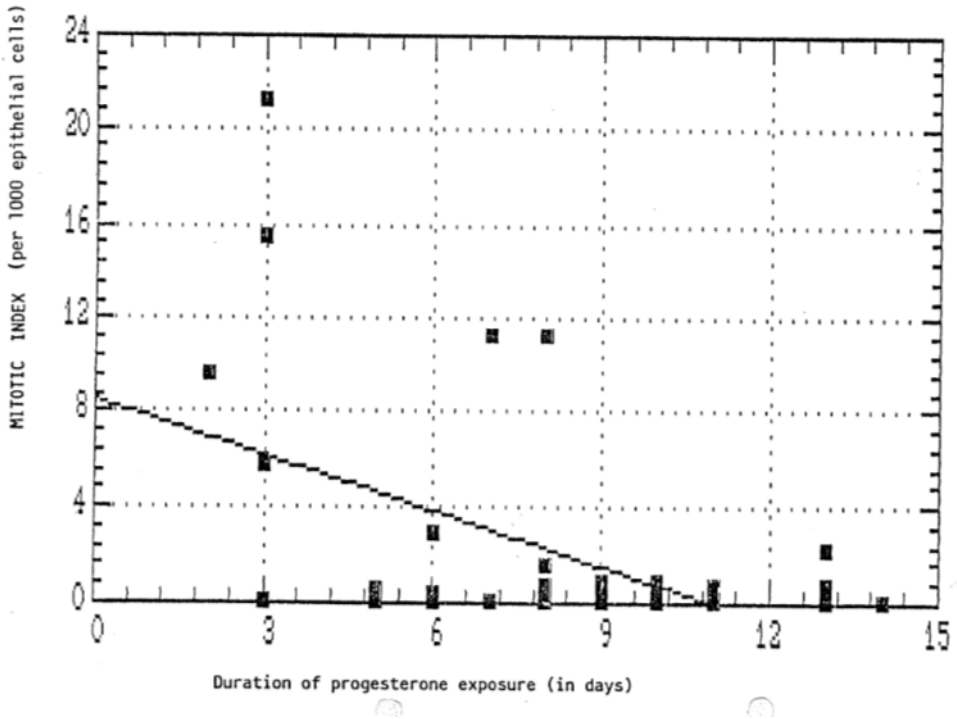


図 2.7.3.2-3 プロゲステロンの投与期間と有糸分裂活性の関係

引用元：Moyer 1993 試験（資料番号 5.3.5.2-02）Clinical Study Report by D.L.Moyer et al Figure 3 を引用

2.7.3.2.3 Foidart 1994 試験

2.7.3.2.3.1 試験方法

閉経後女性を対象に非対照単一施設非盲検試験を実施した。Oestrogel® 2.5 g（エストラジオール 1.5 mg）/日を 1～25 日目/月に経皮投与、Utrogestan®1 カプセル（プロゲステロン 100 mg）/日を 1～25 日目/月、就寝前に経口投与した。投与期間は 1 年間とした。

子宮内膜評価としては子宮内膜を生検し、組織学的検査、細胞の増殖、細胞周期の分析を行った。

Foidart 1994 試験の要約を表 2.7.3.2-10 に示す。

表 2.7.3.2-10 Foidart 1994 試験の要約

治験責任医師	Foidart J.M., Dombrowicz D.
治験施設	[redacted], Belgique
治験期間	19[redacted]～19[redacted]年
開発のフェーズ	第 III 相
目的	エストラジオールの経皮投与とプロゲステロンの経口投与の併用時の子宮内膜の形態学的（子宮内膜細胞増殖の組織学的分析）研究
治験デザイン	単一施設、無対照、非盲検試験
被験者数、設定根拠	30 例（計画時及び解析時）
組み入れ基準	閉経期の女性で、12 箇月以上無月経であること。 血漿中エストラジオール濃度＜30 pg/mL
用量及び投与方法、Batch No.	(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 Batch No.：90 G03 (2) プロゲステロン Utrogestan® 1 カプセル（プロゲステロン 100 mg）/日、経口投与 1～25 日目/月、就寝前 Batch No.：90 D23
治験期間	1 年間
評価項目	(1) 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 (2) 安全性：臨床安全性
統計解析手法	治療前後の体重及び血圧の比較のため、Wilcoxon 検定を用いた。

2.7.3.2.3.2 試験結果

2.7.3.2.3.2.1 被験者の内訳

30 例が治験に参加した。副作用が原因で治療の中断を希望した被験者はいなかった。

2.7.3.2.3.2.2 有効性

治療前は、30 例のうち 22 例で解析に十分な子宮内膜組織を採取できた。8 例は不十分であった。治療後は、30 例のうち 26 例で解析に十分な子宮内膜組織を採取できた。4 例は不十分であった。

2.7.3.2.3.2.2.1 子宮内膜評価

2.7.3.2.3.2.2.1.1 子宮内膜組織診

治療前の組織サンプルでは、子宮内膜増殖症及び増殖期の子宮内膜は認められなかった。子宮内膜はすべて萎縮型であった。

治療 12 箇月後の形態学的解析により、生検で十分な組織がとれたのは休止状態の子宮内膜であることが分かった。分泌腺の成熟も子宮内膜増殖症の兆候も認められなかった。腺は形成不全で、間質は浮腫が認められ、十分に発達していたが、らせん状動脈や拡張した静脈や脱落膜の兆候は認められなかった。腺の過形成はなかったが、部分的な増殖の兆候のみ認められた。治療前後のどのサンプルにも、有糸分裂は観察されなかった。

2.7.3.2.3.2.2.1.2 細胞増殖試験

BrdU 法を用いると増殖細胞を特定できるが、試験サンプルの子宮内膜の、上皮細胞、間質細胞及び血管のどの領域にも、BrdU の局在は認められなかった。

それに対して、正常な排卵サイクルをもつ女性 20 例に実施した他の研究で、増殖性の子宮内膜細胞はあらゆる月経周期の時期に認められた。正常な排卵サイクルをもつ若い女性のエストロゲン期における BrdU 標識率は 15±2%であった。3 箇月間の卵胞ホルモン剤単独投与［Premarin®（エストラジオール 0.625 mg）/日又は Oestrogel®（エストラジオール 1.5 mg）/日］の 20 例の閉経期の女性では、この指数はそれぞれ 7.4±1.6%、9.2±3%であり、試験の対象である閉経期の女性は、増殖指数が非常に小さいことが分かった。

2.7.3.2.3.2.2.1.3 PCNA による標識

PCNA（Proliferating Cell Nuclear Antigen／増殖細胞核抗原）に対する免疫染色法により、BrdU 法での結果を再確認した。その結果から、治療を受けたすべての女性は、増殖子宮内膜細胞が非常に少ない（<1%）ことが分かった。

2.7.3.2.3.2.2.1.4 細胞周期

休止期（G_0、G_1）、S 期［DNA（Deoxyribonucleic acid／デオキシリボ核酸）合成］、G_2M 期（分裂中又は分裂直前）の周期にある細胞の割合をフローサイトメトリー法により算出した。図 2.7.3.2-4 に、黄体ホルモン投与なしで、エストラジオール 1.5 mg を 3 箇月間経皮投与した閉経後の女性の子宮内膜細胞の核の DNA 量のヒストグラムの一例を示す。細胞 19163 個を測定した

結果、増殖期の細胞は 9%であった。全細胞のうち 17466 個が G_0、G_1 期で、1161 個が S 期、556 個が G_2M 期であった。

同様の結果が、卵胞ホルモン剤（Oestrogel®又は Premarin®）のみを女性 15 例に反復投与したときにも認められた。経口投与及び経皮投与に大きな差は認められなかった。

女性 30 例のうち 25 例は、十分なデータが得られなかった。データのとれた 5 例は、増殖期の細胞は 7.4%以下（それぞれ 3.1%、4.6%、6.1%、6.2%及び 7.4%）であった。そのため、休止期の細胞は全細胞のうち 93%以上あることになる。この結果は、BrdU 法や PCNA 免疫染色法で得られた結果と一致した。

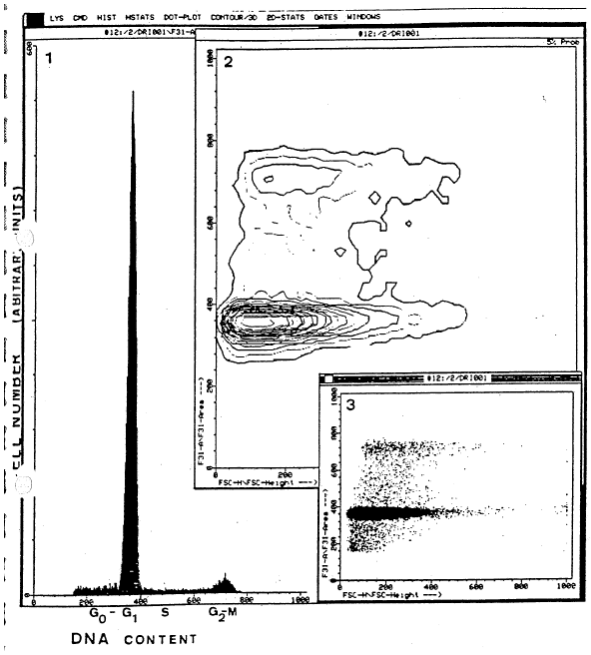


図 2.7.3.2-4 フローサイトメトリー法のヒストグラム例

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

2.7.3.2.4 Lane 1994 試験

2.7.3.2.4.1 試験方法

閉経後女性を対象に非対照多施設非盲検試験を実施した。Premarin®（CEE）1.25 mg/日を毎日経口投与、Utrogestan®（プロゲステロン）100、200 及び 300 mg/日を毎月最初の 10 日間経口投与した。プロゲステロンの投与量は投与後の血中濃度によって選ばれた。投与期間は 3～4 箇月であった。

子宮内膜評価としては、子宮内膜の生検を行い、組織学的検査、微細構造、生化学的評価を行った。

Lane 1994 試験の要約を表 2.7.3.2-11 に示す。

表 2.7.3.2-11 Lane 1994 試験の要約

治験責任医師	Lane G[1], Siddle NC[1], Ryder TA[2], Pryse-Davis J[3], King RJB[4], Whitehead MI[1]
治験施設	[1] Academic Department of Obstetrics and Gynaecology, King's College Hospital Medical School, London, UK [2] Chelsea Hospital for Women, London, UK [3] Queen Charlotte's Maternity Hospital, London, UK [4] Department of Hormone Biochemistry, Imperial Cancer Research Fund Loboratories, London, UK
治験期間	-
開発のフェーズ	第 III 相
目的	プロゲステロン 100、200 又は 300 mg/日を 10 日間/月の周期投与と結合型エストロゲン（CEE）経口投与を併用した際の子宮内膜組織の比較（3～4 箇月投与）
治験デザイン	非盲検、比較試験
被験者数、設定根拠	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
組み入れ基準	閉経後女性
用量及び投与方法	(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
治療期間	3～4 箇月間
評価項目	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。
統計解析手法	結果の群間比較には t 検定を用いた。

2.7.3.2.4.2 試験結果

2.7.3.2.4.2.1 被験者の内訳

血清卵胞刺激ホルモン濃度もしくはエストロゲン欠乏による典型的な臨床症状を有することで閉経と判断された 50 例が組み入れられた。被験者は Utrogestan® 100 mg/日投与群に 15 例、Utrogestan® 200 mg/日投与群に 18 例、Utrogestan® 300 mg/日投与群（300 mg 群）に 17 例に割り当てられた。

2.7.3.2.4.2.2 有効性

光学顕微鏡検査で評価可能な標本が得られたのは 100 mg 群で 15 例中 11 例、200 mg 群で 18 例中 13 例、300 mg 群で 17 例中 12 例であった。

透過型電子顕微鏡で評価可能な標本が得られたのは 100 mg 群で 15 例中 7 例、200 mg 群で 18 例中 11 例、300 mg 群で 17 例中 12 例であった。

2.7.3.2.4.2.2.1 子宮内膜評価

2.7.3.2.4.2.2.1.1 光学顕微鏡検査

光学顕微鏡検査で評価可能な標本が得られたのは 100 mg 群で 15 例中 11 例、200 mg 群で 18 例中 13 例、300 mg 群で 17 例中 12 例であった。標本が得られた 100 mg 群の 11 例中 5 例、200 mg 群の 13 例中 10 例、300 mg 群の 12 例中 10 例に子宮内膜の分泌性変化が認められた。

100 mg 群の 3 例で軽度～中等度の異型増殖症が認められたが、200 mg 群及び 300 mg 群では増殖症は認められなかった。

2.7.3.2.4.2.2.1.2 透過型電子顕微鏡検査

透過型電子顕微鏡で評価可能な標本が得られたのは 100 mg 群で 15 例中 7 例、200 mg 群で 18 例中 11 例、300 mg 群で 17 例中 12 例であった。透過型電子顕微鏡でグリコーゲンの核内蓄積、巨大ミトコンドリア、nucleolar channel system を示した標本数と光学顕微鏡検査で分泌性変化を示した標本数である子宮内膜の微細構造及び分泌性変化を表 2.7.3.2-12 に示す。総合スコア（特徴を示す標本数／検査した標本数）は 100 mg 群が 8/32（25%）、200 mg 群が 27/46（59%）、300 mg 群が 35/48（73%）であり、用量に依存していた。参考ではあるが、閉経前女性の分泌期の 17～21 日目に得られた標本は 32/32（100%）であり、増殖期の標本及び卵胞ホルモン剤投与中の閉経後女性の標本ではこれらの特徴は見られなかった。

表 2.7.3.2-12 子宮内膜の微細構造及び分泌性変化

形態学的特徴	増殖期	分泌期 17～21 日目	CEE 単独投与群	CEE 1.25 mg/日＋プロゲステロン：		
				300 mg/日	200 mg/日	100 mg/日
グリコーゲンの核内蓄積	0/11	8/8	0/14	11/12	9/11	3/7
巨大ミトコンドリア	0/11	8/8	0/14	8/12	6/11	0/7
Nucleolar channel system	0/11	8/8	0/14	6/12	2/11	0/7
分泌性の組織学的変化	0/11	8/8	0/14	10/12	10/13	5[a)]/11
合計 (%)	0/44 (0)	32/32 (100)	0/56 (0)	35/48 (73)	27/46 (59)	8/32 (25)

a) 分泌性の組織学的変化と軽度の異型増殖症が認められた 1 例を含む。

引用元：Lane 1983 試験（資料番号 5.3.5.2-04）Table を引用

2.7.3.2.4.2.2.1.3 生化学検査

DNA 合成を評価するため、DNA 合成中の細胞を標識し、子宮内膜上皮では細胞 100 個中の標識細胞数を標識指数として計測し、間質では高倍率（100 倍）視野中の標識細胞数を計測した。その結果を図 2.7.3.2-5 に示す。

子宮内膜上皮では、CEE 単独投与群と比べて、プロゲステロン投与群の標識指数は全て有意に低かった（$p<0.001$）。また、閉経前分泌期と比べて、プロゲステロン 200 mg 投与群及び 300 mg 投与群の指数に有意差はなかったが、プロゲステロン 100 mg 投与群の指数は有意に高かった（$p<0.05$）。

子宮内膜間質では CEE 単独投与群と比べてプロゲステロン 100 mg 投与群の標識細胞数に有意差はなかったが、プロゲステロン 200 mg 投与群及び 300 mg 投与群の標識細胞数は有意に低下した（それぞれ p<0.01 及び p<0.001）。また、閉経前分泌期と比べて、全てのプロゲステロン投与群の標識細胞数に有意差はなかった。

子宮内膜上皮及び間質ともに、プロゲステロン 300 mg 投与及び 100 mg 投与による DNA 合成の抑制には有意差が認められた（ともに p<0.05）。

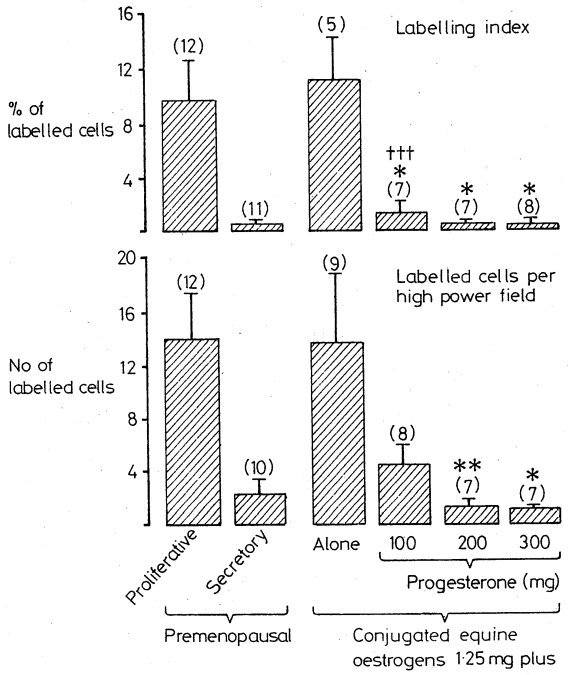


図 2.7.3.2-5 上皮及び間質における DNA 合成

数値は平均と標準誤差で表示。（ ）＝n
CEE 単独投与群に対して：*p<0.001、**p<0.01、***p<0.05
閉経前分泌期に対して：+p<0.001、++p<0.01、+++p<0.05
引用元：Lane 1983 試験（資料番号 5.3.5.2-04）Figure 1 を引用

核のエストラジオール受容体濃度を図 2.7.3.2-6 に示す。CEE 単独投与群と比べて、全てのプロゲステロン投与群の核のエストラジオール受容体濃度は有意に減少し、2 つの高用量投与群では高度に有意であった（p<0.001）。プロゲステロン 300 mg 投与群ではこの減少は分泌期よりも有意に低く（p<0.05）、100 mg 投与群では分泌期より有意に高かった（p<0.05）。プロゲステロン 300 mg 投与群は 100 mg 投与群よりも有意に大きく核のエストラジオール受容体濃度を減少させた（p<0.02）。

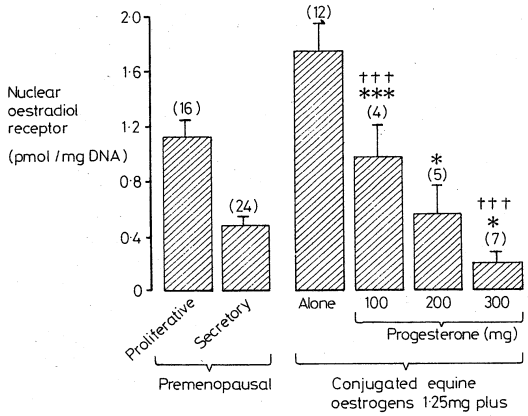


図 2.7.3.2-6 核のエストラジオール受容体濃度（平均値±標準誤差）

数値は平均と標準誤差で表示。（ ）＝n
CEE 単独に対して：*p<0.001、**p<0.01、***p<0.05
閉経前分泌期に対して：+p<0.001、++p<0.01、+++p<0.05
引用元：Lane 1983 試験（資料番号 5.3.2.3-03）Figure 2 を引用

17β-エストラジオールデヒドロゲナーゼ及びイソクエン酸デヒドロゲナーゼ活性を図 2.7.3.2-7 に示す。

17β-エストラジオールデヒドロゲナーゼ活性は CEE 単独投与群と比べて、全てのプロゲステロン投与群で有意に増加した（p<0.001）。しかし 100 mg 投与群の値は閉経前分泌期よりも有意に低かった（p<0.001）。17β-エストラジオールデヒドロゲナーゼ活性は 200 mg 投与群に比べて 300 mg 投与群で有意に高く（p<0.01）、100 mg 投与群に比べて 200 mg 投与群で有意に高かった（p<0.02）。

イソクエン酸デヒドロゲナーゼ活性は 100 mg 投与群では増加せず、閉経前分泌期より低かった（p<0.001）。200 mg 投与群及び 300 mg 投与群では CEE 単独投与群と比べてイソクエン酸デヒドロゲナーゼ活性が有意に増加し（それぞれ p<0.01 及び p<0.001）、また 100 mg 群と比べて有意に高く（両方とも p<0.001）、分泌期の範囲内であった。

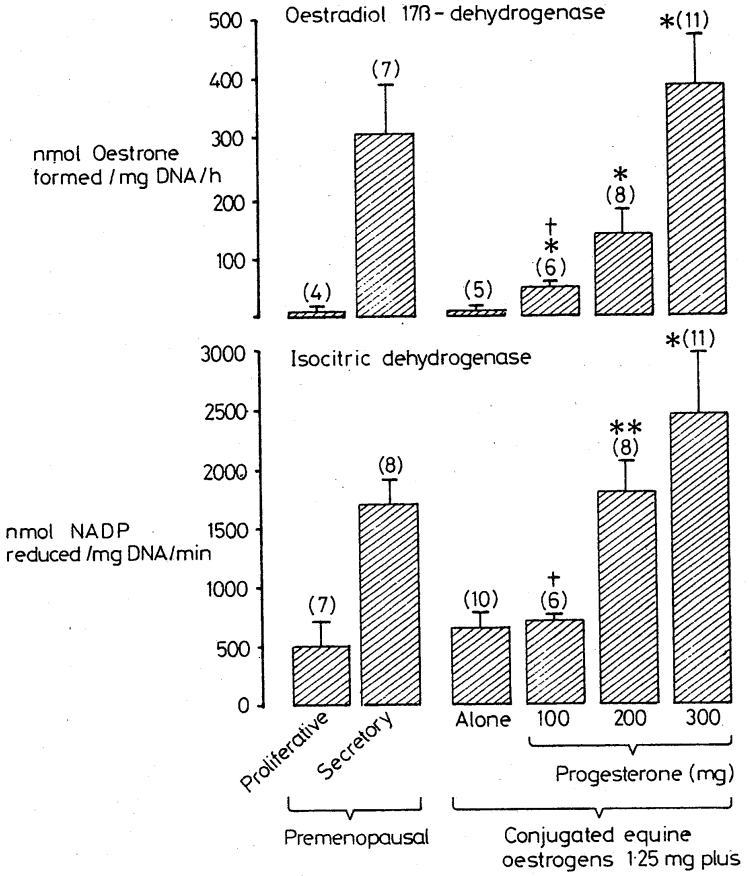


図 2.7.3.2-7 17β-エストラジオールデヒドロゲナーゼ及びイソクエン酸デヒドロゲナーゼ活性（平均値±標準誤差）

数値は平均と標準誤差で表示。（ ）＝n
CEE 単独に対して ：*p<0.001、**p<0.01、***p<0.05
閉経前分泌期に対して：+p<0.001、++p<0.01、+++p<0.05
引用元：Lane 1983 試験（資料番号 5.3.2.3-03）Figure 3 を引用

2.7.3.2.5 PEPI 1996 試験

2.7.3.2.5.1 試験方法

閉経後女性を対象に、プラセボ対照多施設二重盲検試験を実施した。投与群は以下のとおりであった。投与期間は 3 年であった。

（1） プラセボ
（2） CEE 0.625 mg/日を連続経口投与
（3） CEE 0.625 mg/日を連続経口投与＋酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）10 mg/日を 28 日周期の最初の 12 日間経口投与
（4） CEE 0.625 mg/日を連続経口投与＋MPA 2.5 mg/日を連続経口投与
（5） CEE 0.625 mg/日を連続経口投与＋Utrogestan®（プロゲステロン）200 mg/日を 28 日周期の最初の 12 日間経口投与

子宮内膜評価としては、子宮内膜組織を独立した中央判定により評価し、子宮内膜増殖症の発現率を Fisher 正確検定で比較した。

PEPI 1996 試験の要約を表 2.7.3.2-13 に示す。

表 2.7.3.2-13 PEPI 1996 試験の要約

治験責任医師	The working group for the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial.
治験施設	The George Washington University, Washington D.C., USA 他 6 施設
治験期間	1989～1991 年
開発のフェーズ	第 IV 相
目的	閉経後女性をプラセボ、卵胞ホルモン剤単独、3 つの卵胞ホルモン剤＋黄体ホルモン剤レジメン投与群に無作為に割り付け、子宮内膜の組織学的所見を PEPI 試験で検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
被験者数	596 例
組み入れ基準	子宮を有し、ホルモン治療を禁忌とされていない、年齢 45～64 歳の女性。割り付け時点の閉経後経過年数が 1～10 年、FSH レベルは 40 IU/L 以上で、ベースライン時の子宮内膜生検の結果が正常又は萎縮であること。
用量及び投与方法	(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＋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
治療期間	3 年間
評価項目	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）
統計解析手法	全ての解析は Intent to Treat 集団で実施した。ベースライン特性についての治療レジメン間の差は分散分析及び Fisher の正確確率検定で評価した。イベントの発現率は頻度及びパーセンテージで表示し、治療レジメン間の発現率の差は Fisher の正確確率検定で評価した。

2.7.3.2.5.2 試験結果

2.7.3.2.5.2.1 被験者の内訳

596 例が対象となった。平均年齢は 56.2 歳で、91%が白人、4%がアフリカ系アメリカ人、3%がヒスパニック、2%がそれ以外であり、平均 BMI（Body Mass Index／ボディマス指数）は 25.7 kg/m^2 であった。

2.7.3.2.5.2.2 有効性

治療レジメン別の子宮内膜処置の分布を表 2.7.3.2-14 に示す。ベースラインでは各群約 120 例が生検を受け、36 箇月のフォローアップでは全体で 527 例（88%）の被験者が生検を受けた。CEE 単独群で生検を受けた被験者が少なかったが、全ての被験者には薬剤の投与継続の有無にかかわらず規定の生検を受けるよう指導していたため、生検率には群間に有意差はなかった。各群における規定の生検を受けた被験者数の減少は試験からの脱落又は生検の拒否によるものであった。

表 2.7.3.2-14 子宮内膜処置の分布

	治療レジメン					
	プラセボ	CEE 単独	CEE＋MPA 周期投与	CEE＋MPA 持続投与	CEE＋プロゲステロン	合計
規定の子宮内膜生検						
ベースライン	119	119	118	120	120	596（100%）
フォローアップ 12 箇月	115	110	117	115	115	572（96%）
フォローアップ 24 箇月	112	104	112	111	110	549（92%）
フォローアップ 36 箇月	102	98	108	109	110	527（88%）
規定外の子宮内膜生検 a), b)	11/10	115/79	20/16	11/9	17/14	174/128
子宮頚管拡張と子宮内掻爬術 c)	1/1	24/21	2/2	1/1	0	28/25
子宮摘出 d)	2	7	3	0	2	14

a) 処置数／被験者数

b) プラセボ対 CEE 単独：p<0.001、プラセボ対 CEE＋MPA（周期）、CEE＋MPA（持続）、CEE＋プロゲステロン：p＝0.38

c) プラセボ対 CEE 単独：p<0.001、プラセボ対 CEE＋MPA（周期）、CEE＋MPA（持続）、CEE＋プロゲステロン：p＝0.43

d) 群全体の比較：p＝0.04

引用元：PEPI 1996 試験（資料番号 5.3.5.1-01）Table 1 を引用

2.7.3.2.5.2.3 子宮内膜評価

2.7.3.2.5.2.3.1 生検による評価

生検標本の確認はまず、その被験者の施設の病理学者が担当し、その後、独立した他の病理学者が確認した。両者の意見が一致しなかった場合、第三者の病理学者が確認し、3 名中 2 名の同意が得られた結果を最終的な診断結果とした。3 名とも判定が異なる場合は、その被験者の試験経過を観察してきた PEPI 試験グループの婦人科医が最終的な診断を選択した。試験を通じて 2418 件の生検が行われ、164 件（6.7%）は第三者の病理学者の判定が必要であった。うち 30 件（1.2%）は病理学者 3 名で判定が異なり、PEPI 試験グループの婦人科医が診断結果を選択した。

子宮内膜組織学結果を表 2.7.3.2-15 に示す。506 例（85%）が全てのフォローアップで正常であった。全体として子宮内膜増殖症又は腺癌が 90 例（15%）で報告された。CEE 単独群ではプラセボ群に比べて、単純型増殖症（27.7%対 0.8%）、複雑型増殖症（22.7%対 0.8%）、異型増殖症（11.8%対 0%）の発現率が高かった（いずれも p<0.001）。

3 つの卵胞ホルモン剤＋黄体ホルモン剤群では単純型（嚢胞性）増殖症が 10 例、複雑型（腺腫性）増殖症が 2 例、異型増殖症が 1 例発現したが、異常の発現率にプラセボ群との差はなかった（p＝0.16）。

表 2.7.3.2-15 子宮内膜組織学結果

	治療レジメン					
	プラセボ	CEE 単独	CEE＋MP（Micronized progesterone／微粉化プロゲステロン）周期投与	CEE＋MPA 持続投与	CEE＋プロゲステロン	合計
正常 a)	116	45	112	119	114	506（84.9%）
単純型（嚢胞性）増殖症 b)	1	33	4	1	5	44（7.4%）
複雑型（腺腫性）増殖症 b)	1	27	2	0	0	30（5.0%）
異型増殖症 b)	0	14	0	0	1	15（2.5%）
腺癌	1	0	0	0	0	1（0.2%）
合計	119	119	118	120	120	596（100%）

病理学者 3 名の判定が異なり、婦人科医が採用した判定を用いた 30 件を含む。

a) 「正常」対「異常」：プラセボ対 CEE＋MPA（周期）、CEE＋MPA（持続）、CEE+プロゲステロン：p＝0.16

b) プラセボ対 CEE 単独：p<0.001

引用元： PEPI 1996 試験（資料番号 5.3.5.1-01）Table 2 を引用

単純型（嚢胞性）増殖症、複雑型（腺腫性）増殖症及び異型増殖症の発現までのカプランマイヤー曲線を図 2.7.3.2-8 に示す。この曲線は各型の増殖症について特定の時期に発現していない女性の割合の推定値をプラセボ群、CEE 単独群、3 つの卵胞ホルモン剤＋黄体ホルモン剤群別に示している。CEE 単独群では 1 年目に 25 例（21%）、2 年目に 29 例（24.4%）、3 年目に 20 例（16.8%）が何らかの型の増殖症を発現したことを示す。これらのうち、1 年目では 15 例（12.5%）、2 年目では 14 例（11.8%）、3 年目では 12 例（10.1%）がより重症の複雑型（腺腫性）増殖症及び異型増殖症であった。他の群では特に増殖症の発現パターンは認められなかった。

試験期間中に子宮内膜増殖症を発現した被験者の最終フォローアップ Visit での状態における組織学的結果の最終評価を表 2.7.3.2-16 に示す。

子宮内膜癌を発現したプラセボ群の 1 例は、24 箇月目の生検では異型増殖症と分類され、盲検は解除された。施設の内科医により子宮頸管拡張と子宮内掻爬術が実施され、急性及び慢性子宮内膜炎が示された。3 年目の生検結果は高分化型グレード I 腺癌であった。子宮摘出、両側卵管卵巣摘出術が施行され、診断が確定した。

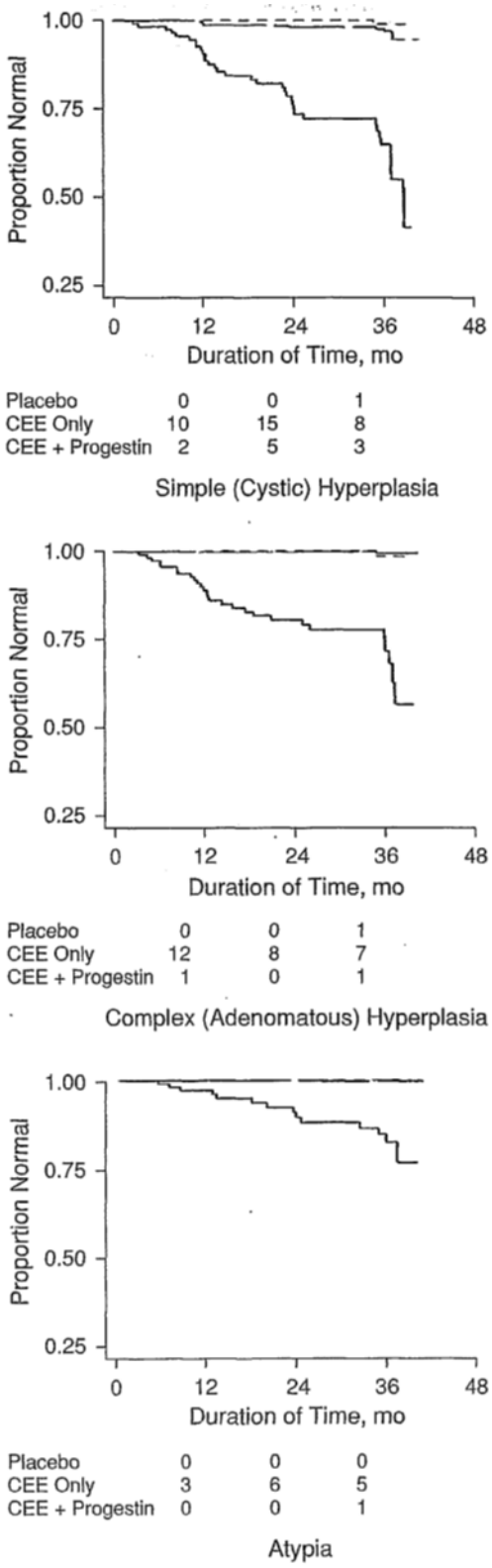


図 2.7.3.2-8 単純型（嚢胞性）増殖症、複雑型（腺腫性）増殖症及び異型増殖症の発現までのカプランマイヤー曲線

引用元： PEPI 1996 試験（資料番号 5.3.5.1-01）図を引用

表 2.7.3.2-16 組織学的結果の最終評価

	単純型（嚢胞性）増殖症			複雑型（嚢胞性）増殖症			異型増殖症		
	プラセボ	CEE 単独	CEE＋黄体ホルモン剤 a)	プラセボ	CEE 単独	CEE＋黄体ホルモン剤 a)	プラセボ	CEE 単独	CEE＋黄体ホルモン剤 a)
変化なし	0	4	1	0	0	0	0	0	0
正常化									
自然	0	12	6b)	0	0	0	0	0	0
処置 c)	1	16	3	1	25	2	0	8	0
子宮摘出	0	0	0	0	1	0	0	6	1
不明	0	1	0	0	1	0	0	0	0
合計	1	33	10	1	27	2	0	14	1

a) その他の実薬レジメン

b) 1 例で生検結果は正常であったが、後日試験中に子宮摘出を受けた。

c) 処置には治験薬の中止、他の種々の治療を含む。

引用元： PEPI 1996 試験（資料番号 5.3.5.1-01）Table 3 を引用

2.7.3.2.6 Lorrain 1989 試験

2.7.3.2.6.1 試験方法

閉経後女性を対象に無作為化単一施設比較非盲検試験を実施した。投与群は以下のとおりであった。投与期間は 13 周期以上とした。

（1） Utrogestan®群（20 例）：Estraderm®（エストラジオール）0.05 mg/日（28 日周期の 1～25 日目まで週 2 回）経皮投与＋Utrogestan®（プロゲステロン）200 mg/日（28 日周期の 14～25 日目まで）経口投与

（2） Provera®群（20 例）：Estraderm® 0.05 mg/日（28 日周期の 1～25 日目まで週 2 回）経皮投与＋Provera®（MPA）10 mg（28 日周期の 14～25 日目まで）経口投与

子宮内膜評価としては、子宮内膜生検を実施した。

Lorrain 1989 試験の要約を表 2.7.3.2-17 に示す。

表 2.7.3.2-17 Lorrain 1989 試験の要約

治験責任医師	Lorrain J, Lalumiere G
治験施設	[redacted], Canada
治験期間	19[redacted]-19[redacted]
開発のフェーズ	第 IV 相
目的	エストラジオール経皮投与中の更年期女性に対してプロゲステロン又は MPA を 13 周期以上併用投与した際の有効性、安全性及び忍容性の比較
治験デザイン	単一施設、無作為化、非盲検、比較試験
被験者数	40 例（1 群 20 例、2 群）

表 2.7.3.2-17 Lorrain 1989 試験の要約（続き）

組み入れ基準	- 更年期症状に対してホルモン補充療法が必要な子宮を有する健康な閉経後女性 - 卵胞ホルモン剤-黄体ホルモン剤併用ホルモン補充療法実施中の子宮を有する女性で、過去 6 箇月間及び 3 箇月の休薬期間後に不規則な月経出血がない女性 - 6 箇月超、2 年未満無月経で、ホルモン補充療法を受けたことがない女性 - 閉経は血清 FSH レベル>80 IU/L で確認する必要がある
用量及び投与方法	（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
治療期間	1～5 年間
評価項目	- 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、17-OHP（17α-hydroxyprogesterone／17α-ヒドロキシプロゲステロン）の血漿中濃度
統計解析手法	- 出血パターン - 分散分析、Kruskal-Wallis 検定、Fisher の正確確率検定、カイ二乗検定 - 血漿中ホルモンレベル、骨密度データ、人口統計学データ、グルコース及び脂質プロファイル - ベースラインを共変量とした分散分析、Kruskal-Wallis 検定 - 有害事象：Fisher の正確確率検定

2.7.3.2.6.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳・中止理由を表 2.7.3.2-18 及び表 2.7.3.2-19 に示す。

治療 1 年目及び 2 年目完了被験者の割合は Utrogestan®群と Provera®群間に有意差は認められなかった（それぞれ p＝0.155 及び p＝0.105）。3 年目以降は Provera®群に追跡継続被験者がいなかったため比較はできなかった。

表 2.7.3.2-18 被験者の内訳・中止理由（Utrogestan®群）

登録例	20（100%）
中止例 用量を半減する必要あり（4 箇月目） 浮動性めまい、傾眠状態（4 箇月目） Estraderm®にアレルギー反応（5 箇月目）	 -1 -1 -1
1 年目治療完了	17（85%）
中止例 下肢痛、手のしびれ感、乳房腫脹（13 箇月目） 腹部膨満感、体重増加（15 箇月目）	 -1 -1
2 年目治療完了	15（75%）
3 年目治療完了	12（60%）
4 年目治療完了	12（60%）
治療継続中（1994 年 8 月時点）	9（45%）

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 41 を引用

表 2.7.3.2-19 被験者の内訳・中止理由（Provera®群）

登録例	20（100%）
中止例 カリウム排泄の問題（1 箇月目） パッチが皮膚にくっつかない（2 箇月目） アレルギー反応（2 箇月目） 頭痛、うつ病（2 箇月目） 薬剤を Provera®から Utrogestan®に変更（3 箇月目） Estraderm®にアレルギー反応（5 箇月目） 腹部膨満感、易刺激性（7 箇月目） ギラン・バレー症候群の再発（10 箇月目）	 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1
1 年目治療完了	12（60%）
腹部膨満感、体重増加（12 箇月目） 子宮摘出（16 箇月目） アレルギー反応（19 箇月目）	-1 -1 -1
2 年目治療完了	9（45%）

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 42 を改変

2.7.3.2.6.1.2 有効性

Utrogestan®群の 17 例、Provera®群の 13 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、Provera®群の 9 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。

2.7.3.2.6.1.3 子宮内膜評価

子宮内膜生検の評価を実施した病理学者数別の子宮内膜生検を実施した被験者数を表 2.7.3.2-20 に示す。

大部分の生検の評価は 2 名以上の病理学者によって行われた。Utrogestan®群の 17 例、Provera®群の 13 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、Provera®群の 9 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。

Utrogestan®群の 3 例で子宮内膜の異常（単純型過形成 1 例、腺腫様過形成 2 例）が報告されたが、いずれも 2 人目又は 3 人目の病理学者によっては確認されなかった。

表 2.7.3.2-20 子宮内膜生検の評価を実施した病理学者数別の子宮内膜生検を実施した被験者数

	Utrogestan®群			Provera®群		
	n＝1	n＝2	n＝3	n＝1	n＝2	n＝3
ベースライン	5	2	13	7	7	6
治療 1 年目	1	2	14	1	2	10
治療 2 年目	-	15	-	1	8	-
治療 3 年目	-	11	-	-	-	-
治療 4 年目	1	8	-	-	-	-

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 8 を引用

2.7.3.2.7 Dupont 1991 試験

閉経後女性を対象に無作為化単一施設比較非盲検試験を実施した。投与群は以下のとおりであった。投与期間は 24 週間とした。

（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

子宮内膜評価としては、安全性の評価として子宮内膜生検を評価した。

Dupont 1991 試験の要約を表 2.7.3.2-21 に示す。

表 2.7.3.2-21 Dupont 1991 試験の要約

治験責任医師等	Dupont A, Dupont P, Cusan L, Bergeron N, Manhes G, Rioux J, Cloutier D, Mailloux J, Lignieres B de, Gutkowska J, Boucher H, Tetu B, Belanger A, Moyer D. L, Labrie F.
治験施設	[redacted], Canada.
治験期間	19[redacted]-19[redacted]
開発のフェーズ	第 IV 相
目的	エストラジオール経皮製剤（Oestrogel®）又は結合型エストロゲン（CEE）経口製剤（Premarin®）を投与している女性にプロゲステロン（Utrogestan®）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した。
治験デザイン	単一施設、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
被験者数	解析症例 子宮を摘出した女性：31 例 子宮を有する女性：32 例 （1） グループ I（16 例）：経皮エストラジオール（子宮を摘出した女性） （2） グループ II（15 例）：経口 CEE（子宮を摘出した女性） （3） グループ III（16 例）：経皮エストラジオール＋プロゲステロン（子宮を有する女性） （4） グループ IV（16 例）：経口 CEE＋プロゲステロン（子宮を有する女性）
組み入れ基準	- 健康な閉経後女性（34～60 歳） - 理想体重から 15%以内の体重を持つ女性 - 治験開始時の 12 箇月以上前までに自然閉経が認められている女性 - 組入れまでの 60 日以内にステロイド薬を服薬していない女性 - 血清中エストラジオール濃度＜75 pg/mL - 全血球数、血液検査及び尿検査が正常である女性 - スクリーニング時に肝臓、腎臓又は血液疾患又は高脂血症歴を有さない女性

表 2.7.3.2-21 Dupont 1991 試験の要約（続き）

用量及び投与方法	(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。
治療期間	24 週間
評価項目	(1) 有効性 1) 閉経後症状 (a) ほてり：1、2、3 周期目終期の改善率（%） (b) 無力症、不眠症：1、2、3、6 周期目終期の改善率（%） 2) 1、2、3、6 周期目終期における腟粘膜（腟萎縮の程度） 3) 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） (2) 安全性 1) 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）
統計解析手法	Fisher の正確確率検定、Kruskall-Wallis 検定、分散分析を適宜用いた。

2.7.3.2.7.1.1 被験者の内訳

理想体重の 15%以内の体重を持つ健康な閉経後の女性 63 例を選択した。

子宮を摘出した女性 31 例は、無作為に 2 つの治療グループに割り当てられた。グループ I（n＝16）は 28 日周期の 1～25 日目に 1 日 1 回朝、Oestrogel® 2.5 g（エストラジオール 1.5 mg 相当）を経皮投与された（Oestrogel®単独投与群）。グループ II（n＝15）は 28 日周期の 1～25 日目に 1 日 1 回、Premarin® 0.625 mg を経口投与された（Premarin®単独投与群）。子宮を有する閉経後の女性 32 例も、無作為に 2 つの治療グループに割り当てられた。グループ III（n＝16）はグループ I 同様、28 日周期の 1～25 日目に 1 日 1 回朝、Oestrogel® 2.5 g（エストラジオール 1.5 mg 相当）を経皮投与されるのに加え、12～25 日目に 1 日 1 回就寝時に、Utrogestan® 200 mg を経口投与された（Oestrogel®＋Utrogestan®併用群）。グループ IV（n＝16）はグループ II 同様、28 日周期の 1～25 日目に 1 日 1 回、Premarin® 0.625 mg を経口投与されるのに加え、12～25 日目に 1 日 1 回就寝時に、Utrogestan® 200 mg を経口投与された（Premarin®＋Utrogestan®併用群）。25～28

日目は薬剤を投与しなかった。最初の 3 周期の Oestrogel®及び Premarin®の投与量は症状（主にほてり、不眠症及び疲労又は無力症）に従い調節し、後の 3 周期は一定の投与量とした。

2.7.3.2.7.1.2 有効性

2.7.3.2.7.1.2.1 子宮内膜評価

子宮を有する女性 32 例に対して、ホルモン補充療法の治療前及び 24 週間後に掻爬術による、子宮生検を実施した。形態評価は光学顕微鏡を用いて実施した。治療 24 週間後、治療前に子宮内膜が萎縮していた女性は 23 例で、そのうち 16 例では病理組織学的変化は認められなかった。その他の女性 7 例は、24 週間後に、4 例は増殖期、2 例は増殖期と分泌期の混合パターン、1 例は分泌期への変化が認められた。有糸分裂活性が認められた女性はいなかった。また、治療前に弱い増殖期内膜が認められた女性 7 例は、24 週間後、5 例が増殖期のパターンのままで、他の 2 例は萎縮が認められた。1 例は密集した腺及び顕著な有糸分裂活性（腺全体の 10%未満に当たる、腺細胞 1000 個中 3 個で有糸分裂が認められた）とともに増殖期内膜が認められたが、治療 2 日目と早期に実施された生検であった。他の 1 例は、治療前及び治療 24 週間後ともに、混合パターンが認められた。

治療 24 週間後の生検時に増殖期内膜が認められたのは、Oestrogel®群では 6 例であったが、Premarin®群では 3 例であった。Premarin®群では、増殖期と分泌期の混合パターンが 2 例、分泌期内膜が 2 例、増殖期内膜 1 例が認められた。増殖期内膜には、生検時の機械的ダメージによるものと考えられる人為的な腺の密集領域が認められた。他の女性の子宮内膜は全て、萎縮状態であった。大部分の女性が萎縮状態又は分泌期への変化を示したことで、プロゲステロン作用は十分であったことが明確に示された。女性 9 例では、停止した増殖期のパターンが認められたが、Utrogestan®投与開始の 3 日後以降、どの症例においても有糸分裂活性は低いままであり、嚢胞性又は腺性の過形成は認められなかった。従って、全ての被験者に対して増殖期内膜にならないよう十分抑制できたと考えられる。

2.7.3.2.8 その他公表文献における有効性評価

海外での本剤の HRT の補助における臨床報告に関して Pubmed を使用して以下の条件で検索した（検索時期 2020 年 8 月）。

検索語：(("micronized progesterone") AND (endometrial) AND (menopause) AND (randomizedcontrolledtrial［Filter］))

その結果、該当する文献は計 15 報あり、そのうち本剤を用いている文献が 9 報、本剤を用いていない文献が 6 報認められた。本剤を用いている 9 報の概要を表 2.7.3.2-22 に示す。

本剤を併用した公表文献では併用卵胞ホルモン剤や投与期間は種々であるが子宮内膜増殖症の発現率は、Dean L, 2001 試験の 300 mg/日群で 8.3%（1/12 例）、PEPI 1995 試験の 200 mg/日群で 0.6%（1/178 例）であった以外は発現が認められなかった。子宮内膜厚については L. Gao, 2018 試験では本剤投与群にて平均 28.45%（3.93 mm）の増加が認められたが、本剤を 100 mg/日投与と用量が少なかったことから本剤の有効性の予測には用いられないと考えられた。Zhu S, 2019 試験ではいずれの被験者も子宮内膜の厚さが 8 mm を超えなかったことから子宮内膜増殖症リスクは減少できていると考えられた。

2.7.3.2.8.1 その他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

本剤が子宮非摘出閉経女性におけるホルモン補充療法の子宮内膜増殖症の抑制効果を目的として投与された際の有効性についてガイドライン及び専門書の情報を追加することで本剤の有効性の説明を補完する。

2.7.3.2.8.1.1 ガイドライン

2.7.3.2.8.1.1.1 国際閉経学会による本剤の位置づけ

IMS RECOMMENDATIONS ON WOMENS MIDLIFE HEALTH AND MENOPAUSE HORMONE THERAPY に、卵胞ホルモン剤の単独投与療法と子宮内膜増殖症の関連性は良く知られており、卵胞ホルモン剤単独投与による子宮内膜癌発生のリスクは黄体ホルモン剤の投与によって連続投与又は周期投与のどちらを用いても抑えられると示されている。さらに、2 mg 以下（経口）又は 50 μg 以下（経皮）の用量のエストラジオール剤に対して、本剤を 1 日あたり 200 mg の 1 周期あたり 10～14 日間の周期投与又は 1 日あたり 100 mg の連続投与を行うことが有効であると示されている [11)]。

2.7.3.2.8.1.1.2 北米閉経学会による本剤の位置づけ

AACE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT ON MENOPAUSE–2017 UPDATE に、大規模ヨーロッパ多施設共同治験で、卵胞ホルモン剤を単独投与した群では、卵胞ホルモン剤を投与しない群と比較して子宮体癌リスクが著しく増加することが示されている。一方、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用した群では、卵胞ホルモン剤を単独投与した群と比較して子宮体癌リスクの増加が著しく低いことが示されている。また卵胞ホルモン剤と併用する黄体ホルモン剤の中でも、本剤は MPA と比較して心血管への影響、血圧、VTE（Venous thromboembolism／静脈血栓塞栓症）、脳卒中、乳がんに関して良い結果をもたらすと考えられるため、HRT において黄体ホルモン剤を必要とする場合、本剤がより安全な選択肢になると示されている [12)]。

2.7.3.2.8.1.2 国際的に標準とされている教科書による記載

2.7.3.2.8.1.2.1 Cecil MEDICINE 26th edition による記載

子宮を有する女性に対し、卵胞ホルモン剤単独投与療法は子宮内膜癌のリスクを上げる。従って、子宮内膜増殖症や子宮内膜癌を防ぐために、HRT では卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤の併用療法が主に使用されると示されている。また、最も標準的に HRT で使用される黄体ホルモン剤として MPA、ノルエチステロン及び本剤が示されている [13)]。

2.7.3.2.8.1.2.2 Berek and Novak’s Gynecology 16th edition による記載

本剤は MPA と同程度の子宮内膜を保護する作用を持つことが示されており、子宮を有し卵胞ホルモン剤を服用する患者に対しては最も良い選択肢であると示されている。また、当該治療における一般的な用量は 100 mg/日であると示されている [14)]。

表 2.7.3.2-22 本剤の公表文献による記載の概略

文献名	試験デザイン	目的	方法	対象	結果
C. Pe´lissier, 2001 Chlormadinone acetate versus micronized progesterone in the sequential combined hormone replacement therapy of the menopause[2)]	多施設共同無作為化並行群間比較試験	子宮を有する閉経後女性を対象に、HRT 療法で E2（Estradiol／エストラジオール）製剤と酢酸クロルマジノン又は MP を併用した際の有効性と安全性を評価した。	6 箇月の二重盲検期後、12 箇月の非盲検期間に移行し、6 箇月、18 箇月時点で生検を行い、子宮内膜の評価を行った。 1 周期を 24 日として 17β エストラジオール 1.5 mg/日を連続投与し、11～24 日目に酢酸クロルマジノン 10 mg 又は MP 200 mg を投与した。	子宮を有する閉経後女性を対象に 17β エストラジオール 1.5 mg/日＋酢酸クロルマジノン 10 mg：167 例、 17β エストラジオール 1.5 mg/日＋MP 200 mg：167 例	6 箇月及び 18 箇月経過時、酢酸クロルマジノン群、MP 群共に、子宮内膜増殖症は認められなかった。
The Writing Group for the PEPI Trial, 1995 Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial.[3)]	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験	閉経後女性を対象に、プラセボ、卵胞ホルモン剤単剤と各々の 3 つの卵胞ホルモン剤／黄体ホルモン剤療法を比較し、心臓病危険因子を評価した。	1 周期 28 日として、以下の治療群の一つに割付け、投与開始 3 年後、心臓病危険因子として HDL-C、血圧、血漿中インスリン、フィブリノゲンを評価した。 第 1 群：プラセボ 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 第 3 群：CEE＋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 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 第 5 群：CEE＋MP CEE 0.625 mg/日、連日、経口投与 MP（Utrogestan®）200 mg/日、1～12 日目/28 日周期、経口投与	年齢 45～64 歳の閉経後女性を対象に 875 例 プラセボ群：174 例 結合型エストロゲン（CEE）単独群：175 例 CEE＋MPA 周期投与群：174 例 CEE＋MPA 持続投与群：174 例 CEE＋MP 群：178 例	有害事象として、子宮内膜増殖症（腺腫性又は異型性）は、プラセボ群で 2 例、CEE 単独群で 41 例（腺腫性 27 例、異型性 14 例）、CEE＋MPA 周期投与群で 2 例、CEE＋MPA 持続投与群で 0 例、CEE＋MP 周期投与群で 1 例認められた。

表 2.7.3.2-22 本剤の公表文献による記載の概略（続き）

文献名	試験デザイン	目的	方法	対象	結果
M. Jondet, 2002 Comparative endometrial histology in postmenopausal women with sequential hormone replacement therapy of estradiol and, either chlormadinone acetate or micronized progesterone[4)]	多施設共同無作為化並行群間比較試験	子宮を有する閉経後女性を対象に、HRT 療法で E2 製剤と酢酸クロルマジノン又は MP を併用した際の子宮内膜の反応性を評価した。	6 箇月の二重盲検期後 12 箇月非盲検期間に移行し、6 箇月、18 箇月時点で生検を行い、子宮内膜の評価を行った。 1 周期 24 日として 17β エストラジオール 1.5 mg/日を連続投与し、11～24 日目に酢酸クロルマジノン 10 mg 又は MP 200 mg を投与した。	17β エストラジオール 1.5 mg/日＋酢酸クロルマジノン 10 mg：124 例 17β エストラジオール 1.5 mg/日＋MP 200 mg：120 例	18 箇月経過時に生検を実施した結果、酢酸クロルマジノン群及び MP 群共に、子宮内膜増殖症は認められなかった。
The Writing Group for the PEPI Trial, 1996 Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial.[5)]	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験	閉経後女性をプラセボ、卵胞ホルモン剤単独、3 つの卵胞ホルモン剤＋黄体ホルモン剤投与群に無作為に割り付け、子宮内膜の組織学的所見を PEPI 試験で検討した。	1 周期 28 日として 3 年間、以下の処置の一つに割付け、生検による子宮内膜の組織学的評価を行った。（実施時期：ベースライン、年 1 回及び規定外） 第 1 群：プラセボ 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 第 3 群：CEE＋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 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 第 5 群：CEE＋MP CEE 0.625 mg/日、連日、経口投与 MP（Utrogestan®）200 mg/日、1～12 日目/28 日周期、経口投与	子宮を有する年齢 45～64 歳の閉経後女性を対象 第 1 群：119 例 第 2 群：119 例 第 3 群：118 例 第 4 群：120 例 第 5 群：120 例	CEE 0.625 mg の単独連日投与は子宮内膜増殖症の発症を促進した。CEE＋MPA 周期投与群、CEE＋MPA 持続投与群、CEE＋MP の周期投与群では、CEE 単独投与による子宮内膜の増殖性変化を予防する効果が認められた。

表 2.7.3.2-22 本剤の公表文献による記載の概略（続き）

文献名	試験デザイン	目的	方法	対象	結果
Dean L, 2001 Micronized progesterone regulation of the endometrial glandular cycling pool[6]	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検試験	卵胞ホルモン剤治療中の閉経後女性に対して、増殖した腺細胞のサイクルに影響を与えるか調べた。	0.625 mg/日の CEE（プレマリン）を 6 週間経口投与後、ベースラインとして子宮内膜生検を行った。その後、以下の 5 つの群に割付け、25 日を 1 サイクルとして 3 サイクル投与を行った。各サイクルの最後の 10 日には各用量のプロゲステロン又はプラセボを投与した。その後、子宮内膜生検を行い評価した。 CEE＋プラセボ群 CEE＋MP 100 mg/日群 CEE＋MP 200 mg/日群 CEE＋MP 300 mg/日群 CEE＋MP 400 mg/日群	CEE＋プラセボ群：15 例 CEE＋MP 100 mg/日群：14 例 CEE＋MP 200 mg/日群：8 例 CEE＋MP 300 mg/日群：12 例 CEE＋MP 400 mg/日群：15 例	プラセボ群と比較して、子宮内膜の形態変化は最小で 100 mg から認められ、投与された MP の量に依存した。 300 mg 及び 400 mg 群において子宮内膜腺細胞の増殖数は低かった。高用量のプロゲステロンの投与により、腺細胞が静止期に入ると考えられた。 また、300 mg 群において子宮内膜増殖症が 1 例認められたが、プロゲステロン濃度が治験前と比較して同程度であったことから、吸収又は代謝異常の可能性などが考えられた。
L. Gao, 2018 Efficacy and safety evaluation of Cimicifuga foetida extract in menopausal women[7]	無作為化比較対照試験	閉経期の女性における Cimicifuga foetida 抽出物の長期治療の有効性と安全性を評価する。	40～60 歳の閉経後女性を以下の 3 群に割付け、1 サイクルを 30 日として、24 箇月間投与を行った。 グループ A：吉草酸エストラジオール 1 mg を連日経口投与＋MPA 4 mg を 19~30 日目に経口投与 グループ B：吉草酸エストラジオール 1 mg を連日経口投与＋MP 100 mg を 19~30 日目に経口投与 グループ C：C.foetida 抽出物 100 mg を連日経口投与	グループ A：28 例 グループ B：27 例 グループ C：26 例	投与前、子宮内膜厚は全ての群で同程度であった。24 箇月投与後、グループ A とグループ C においては変化がなく、グループ B（本剤）の投与において平均 28.45%（3.93 mm）の増加が認められた。 また、投与後に子宮内膜厚が 5 mm を超えた症例は、グループ A で 5 例、グループ B（本剤）で 8 例、グループ C で 4 例認められた。

表 2.7.3.2-22 本剤の公表文献による記載の概略（続き）

文献名	試験デザイン	目的	方法	対象	結果
E. Darl, 1991 Clinical and endometrial effects of oestradiol and progesterone in post-menopausal women[8)]	無作為化試験	17β エストラジオール 2 mg を使用している閉経後女性に対し、異なる用量の MP を投与した際の臨床的な効果を評価すること	30 例の 43～67 歳の健康な女性を以下の 3 群に割付け、25 日の投薬期と 5 日の休薬期を合わせて 1 サイクルとし、4 箇月間治療を実施し、臨床的な効果を評価した。子宮内膜生検は投薬前及び 4 箇月の投薬後に実施した。 17β エストラジオール 2 mg＋MP 50 mg 群 17β エストラジオール 2 mg＋MP 100 mg 群 17β エストラジオール 2 mg＋MP 200 mg 群	17β エストラジオール 2 mg＋MP 50 mg 群：10 例 17β エストラジオール 2 mg＋MP 100 mg 群：10 例 17β エストラジオール 2 mg＋MP 200 mg 群：10 例	MP50 mg 群ではベースライン時、1 例分泌期の子宮内膜が認められたが、投与後には萎縮期へと変化した。また、2 例に萎縮期の内膜が認められたが、投薬後にはいずれも増殖期へと変化した。 MP100 mg 群では強い子宮内膜保護作用が認められた。 MP200 mg 群では全ての被験者において萎縮期の内膜が認められた。 これらの結果から、17β エストラジオール 2 mg とそれぞれの用量の MP の組み合わせは子宮内膜を萎縮させるために十分であると考えられた。
Zhu S, 2019 Bone protection for early menopausal women in China: standard or half-dose estrogen with progestin? A one-year prospective randomized trail[9)]	無作為化試験	標準用量の CEE と、半分の用量の CEE＋黄体ホルモン剤について、骨への影響と安全性について比較すること	40～60 歳の 6 箇月～5 年の無月経を示す健康女性を以下の 3 群に割付けた。 グループ A：CEE 0.625 mg＋MP 100 mg 連日経口投与 グループ B: CEE 0.3 mg＋MP 100 mg 連日経口投与 グループ C: CEE 0.625 mg＋ジドロゲステロン 10 mg 連日経口投与	グループ A：32 例 グループ B：37 例 グループ C：34 例	いずれの被験者も子宮内膜の厚さが 8 mm を超えなかった。

表 2.7.3.2-22 本剤の公表文献による記載の概略（続き）

文献名	試験デザイン	目的	方法	対象	結果
A. Dupont, 1991 Comparative endocrinological and clinical effects of percutaneous estradiol and oral conjugated estrogens as replacement therapy in menopausal women[10]	無作為試験	更年期及び泌尿生殖症状を緩和するために必要な生理的な血漿濃度を達成できるエストラジオールの経皮投与の方法を確認すること。	以下の 4 群に割付け、24 週間投与後に子宮内膜生検を実施した。 グループ 1：子宮を摘出した健康閉経後女性に対して Oestroge®l を 2.5 g 連日経皮投与 グループ 2：子宮を摘出した健康閉経後女性に対してプレマリン®0.625 mg を連日経口投与 グループ 3：子宮を有する閉経後女性に対して Oestrogel®を 2.5 g 連日投与＋Utrogestan®を 200 mg12～25 日目に経口投与 グループ 4：子宮を有する閉経後女性に対してプレマリン®0.625 mg を連日経口投与＋Utrogestan®を 200 mg 12～25 日目に経口投与	グループ 1：16 例 グループ 2：15 例 グループ 3：16 例 グループ 4：16 例	MP を投与した 32 例の女性のうち、16 例は投与前から変化が認められなかった。他の 7 例は投与前、萎縮期の子宮内膜が認められたが、投与後に 4 例は増殖期、2 例は増殖期と分泌期の混合パターン、1 例は分泌期へと変化した。他の 7 例には投与前、弱い増殖期の内膜が認められたが、投与後は 5 例が増殖期、2 例が萎縮期へと変化した。他の 2 例は投与前、投与後共に混合した増殖期の内膜が認められた。 20 例に対しては、MP は子宮内膜をコントロールするには十分な用量であると考察できたが、12 例に対しては用量が不足していると考えられた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

患者対象の第 III 相試験を主たる有効性評価対象とし、海外での臨床試験結果を参考資料として評価した。また、海外における本剤の HRT の補助における臨床報告を補完し比較した。

各試験で選択除外基準、手法等異なるため、併合解析は実施せず子宮内膜生検における子宮内膜組織診による子宮内膜増殖症の抑制効果について概観した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 有効性の解析対象例数

患者対象の第 III 相試験及び、海外臨床試験による有効性の解析対象例数を表 2.7.3.3-1 に示した。

表 2.7.3.3-1 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	36 例 Utrogestan® 100 mg/日投与群：11/15 例 Utrogestan® 200 mg/日投与群：13/18 例 Utrogestan® 300 mg/日投与群：12/17 例
PEPI 1996	CEE＋プロゲステロン：120 例
Lorrain 1989	Utrogestan® 200 mg/投与群：20/20 例
Dupont 1991	32 例（Oestrogel®＋Utrogestan® 群：16 例、Premarin®＋Utrogestan®群：16 例）

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

患者を対象とした第 III 相試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-2～表 2.7.3.3-3 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、Dupont 1991 試験の計 4 試験のうち、3 試験の情報を表 2.7.3.3-4～表 2.7.3.3-6 に示す。また、PEPI 1996 試験の情報は本項目に示す。

患者を対象とした第 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 2.7.3.3-2～表 2.7.3.3-3）

Foidart 1994 試験において割付された被験者の平均年齢は 53.11±2.37 歳、閉経後期間は 2.93±1.41 年、身長、体重、BMI 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 2.7.3.3-4）。

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。PEPI 1996 試験において割り付けられた被験者の平均年齢は 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 2.7.3.3-5）。

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 2.7.3.3-6）。

患者を対象とした第 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 2.7.3.3-2 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	40歳以上45歳未満	2	(1.2)	2	(1.1)	4	(1.2)
(同意取得時)	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	20kg/m^{2}未満	48	(28.4)	53	(30.1)	101	(29.3)
(スクリーニング検査時)	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	1年未満	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
(スクリーニング検査時)	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	有	165	(97.6)	174	(98.9)	339	(98.3)
(血管運動神経症状)	無	4	(2.4)	2	(1.1)	6	(1.7)
	P値*2	p=0.3821	-	-	-	-	-
原疾患	有	29	(17.2)	16	(9.1)	45	(13.0)
(膣萎縮症候群)	無	140	(82.8)	160	(90.9)	300	(87.0)
	P値*2	p=0.0261	-	-	-	-	-
原疾患	有	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)
(骨粗鬆症)	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：患者を対象とした第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 11.2-2 を引用

表 2.7.3.3-3 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（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 2.7.3.3-3 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（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：患者を対象とした第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 11.2-1 を引用

表 2.7.3.3-4 Foidart 1994 における人口統計学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
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 2.7.3.3-5 Lorrain 1989 における人口統計学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）Annex I の Table 3 を引用

表 2.7.3.3-6 Dupont1991 における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）Annex I の Table 1 を引用

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 HRT 施行下における子宮内膜増殖症発生の抑制効果

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。

本剤の承認取得に係わる臨床試験の概要一覧を表 2.7.3.3-7 に、本剤の公表文献における各試験概要一覧を表 2.7.3.3-8 に示す。

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%（0/30 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指示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。

表 2.7.3.3-7 本剤の承認取得に係わる臨床試験の概要一覧

試験名	対象患者	用法・用量、投与法	子宮内膜増殖症の評価方法	解析対象例数	子宮内膜増殖症の発現率
FSN-011-01P-02	HRT 子宮を有する閉経後女性	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。	3 名の中央判定医による子宮内膜組織診での評価	318 例	0/318 例（発現率 0%）
Moyer 1993	閉経後女性	（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	生検により評価	157 例	0/157 例（発現率 0%）

表 2.7.3.3-7 本剤の承認取得に係わる臨床試験の概要一覧（続き）

試験名	対象患者	用法・用量、投与法	子宮内膜増殖症の評価方法	解析対象例数	子宮内膜増殖症の発現率
Foidart 1994	閉経後女性	（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	生検により評価	30 例	0/30 例（発現率 0%）
Lane 1983	閉経後女性	（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	生検により評価	36 例 Utrogestan® 100 mg/日投与群：11/15 例 Utrogestan® 200 mg/日投与群：13/18 例 Utrogestan® 300 mg/日投与群：12/17 例	3/36 例（発現率 8.3%） Utrogestan® 100 mg/日投与群：3/11 例（発現率 27.2%） Utrogestan® 200 mg/日投与群：0/13 例（発現率 0%） Utrogestan® 300 mg/日投与群：0/12 例（発現率 0%）
PEPI 1996	閉経後女性	（1）第 1 群：プラセボ （2）第 2 群：CEE 単独 CEE 0.625 mg/日、連日、経口投与 （3）第 3 群：CEE＋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	生検により評価	596 例 Utrogestan® 200 mg/日投与群：120/120 例	プロゲステロン群について、発現率は下記のとおり 6/120（発現率 5.0%） 単純型（嚢胞性）増殖症 5/120 例（発現率 4.1%） 異型増殖症 1/120 例（発現率 0.8%）

表 2.7.3.3-7 本剤の承認取得に係わる臨床試験の概要一覧（続き）

試験名	対象患者	用法・用量、投与法	子宮内膜増殖症の評価方法	解析対象例数	子宮内膜増殖症の発現率
Lorrain 1989	閉経後女性	（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	生検により評価	40 例 Utrogestan® 200 mg/日投与群：17/20 例	0/17 例（発現率 0%）
Dupont 1991	閉経後女性	（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。	生検により評価	32 例 （Oestrogel® ＋ Utrogestan® 群：16 例、Premarin® ＋ Utrogestan®群：16 例）	0/32 例（発現率 0%）

表 2.7.3.3-8 本剤の公表文献における各試験概要一覧

試験名	対象患者	用法・用量、投与法	子宮内膜増殖症の評価方法	解析対象例数	子宮内膜増殖症の発現率
C. Pe´lissier, 2001	閉経後女性	1 周期を 24 日として 17β エストラジオール 1.5 mg/日を連続投与し、11～24 日目に酢酸クロルマジノン 10 mg 又は MP（Micronized progesterone／微粉化プロゲステロン）200 mg を投与した。	生検により評価	334 例 17β エストラジオール 1.5 mg/日＋酢酸クロルマジノン 10 mg：167 例 17β エストラジオール 1.5 mg/日 ＋ MP 200 mg：167 例	0/334 例（発現率 0%）
M. Jondet, 2002	閉経後女性	1 周期 24 日として 17β エストラジオール 1.5 mg/日を連続投与し、11～24 日目に酢酸プロゲステロン 10 mg 又は MP 200 mg を投与した。	生検により評価	244 例 17β エストラジオール 1.5 mg/日＋酢酸クロルマジノン 10 mg：124 例 17β エストラジオール 1.5 mg/日 ＋ MP 200 mg：120 例	0/244 例
Dean L, 2001	閉経後女性	0.625 mg/日の CEE（プレマリン®）を 6 週間経口投与後、以下の 5 つの群に割付け、25 日を 1 サイクルとして 3 サイクル投与を行った。各サイクルの最後の 10 日には各用量のプロゲステロン又はプラセボを投与した。 CEE＋プラセボ群 CEE＋MP 100 mg/日群 CEE＋MP 200 mg/日群 CEE＋MP 300 mg/日群 CEE＋MP 400 mg/日群	生検により評価	64 例 CEE＋プラセボ群：15 例 CEE＋MP 100 mg/日群 ：14 例 CEE＋MP 200 mg/日群：8 例 CEE＋MP 300 mg/日群：12 例 CEE＋MP 400 mg/日群：15 例	CEE＋プラセボ群：0/15 例（発現率 0%） CEE＋MP 100 mg/日群 ：0/14 例（発現率 0%） CEE＋MP 200 mg/日群：0/8 例（発現率 0%） CEE＋MP 300 mg/日群：1/12 例（発現率 8%） CEE＋MP 400 mg/日群：0/15 例（発現率 0%）

表 2.7.3.3-8 本剤の公表文献における各試験概要一覧（続き）

試験名	対象患者	用法・用量、投与法	子宮内膜増殖症の評価方法	解析対象例数	子宮内膜増殖症の発現率
L. Gao, 2018	閉経後女性	以下の 3 群に割付け、1 サイクルを 30 日として、24 箇月間投与を行った。 グループ A：吉草酸エストラジオール 1 mg を連日経口投与+MPA 4 mg を 19~30 日目に経口投与 グループ B：吉草酸エストラジオール 1 mg を連日経口投与+MP 100 mg を 19~30 日目に経口投与 グループ C：C.foetida 抽出物 100 mg を連日経口投与	子宮内膜厚により評価	81 例 グループ A：28 例 グループ B：27 例 グループ C：26 例	投与前、子宮内膜厚は全ての群で同程度であった。24 箇月投与後、グループ A とグループ C においては変化がなく、グループ B（本剤）の投与において平均 28.45%（3.93 mm）の増加が認められた。 また、投与後に子宮内膜厚が 5 mm を超えた症例は、グループ A で 5 例、グループ B（本剤）で 8 例、グループ C で 4 例認められた。
E. Darl, 1991	閉経後女性	以下の 3 群に割付け、25 日の投薬期と 5 日の休薬期を合わせて 1 サイクルとし、4 箇月間治療を実施した。 17β エストラジオール 2 mg＋MP 50 mg 群 17β エストラジオール 2 mg＋MP 100 mg 群 17β エストラジオール 2 mg＋MP 200 mg 群	生検により評価	30 例 17β エストラジオール 2 mg＋MP 50 mg 群：10 例 17β エストラジオール 2 mg＋MP 100 mg 群：10 例 17β エストラジオール 2 mg＋MP 200 mg 群：10 例	0/30 例（発現率 0%）
Zhu S, 2019	閉経後女性	以下の 3 群に割付けた。 グループ A：CEE 0.625 mg＋MP 100 mg 連日経口投与 グループ B: CEE 0.3 mg＋MP 100 mg 連日経口投与 グループ C: CEE 0.625 mg＋ジドロゲステロン 10 mg 連日経口投与	子宮内膜厚により評価	103 例 グループ A：32 例 グループ B：37 例 グループ C：34 例	いずれの被験者も子宮内膜の厚さが 8 mm を超えなかった。

2.7.3.3.2.2 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.2.2.1 投与方法別による結果の比較

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。

2.7.3.3.2.2.2 サブグループによる結果の比較

患者を対象とした国内第 III 相試験では、FAS を対象とした、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でも子宮内膜増殖症の発現は認められず、子宮内膜増殖症の発現例数及び発現率に差異は認められなかった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤は海外における薬物動態試験（Simon study）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（2.7.2.3.1.6 参照）。これを踏まえて本剤の用法・用量は国内第 III 相試験の結果に加え、海外における添付文書及び CCDS に基づいて設定した。

2.7.3.4.1 患者を対象とした国内第 III 相試験

本試験は子宮を有する日本人更年期障害女性を対象にエストラジオール 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 週間経口投与した。

その結果、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）］、本剤の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。

2.7.3.4.2 海外の承認状況

本邦で効能取得を検討している「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（子宮内膜増殖症の抑制）」に係る海外主要国（米、英、独、仏）を表 2.7.3.4-1 に示す。以下のように海外主要国で承認されている本剤の用法・用量は海外主要国間においても差異がないことから、本剤を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と考える。

表 2.7.3.4-1 海外各国及び本邦申請予定の本剤における閉経後女性に対する適応取得年及び用法・用量

国名		英国	米国	フランス	ドイツ
承認時期		2003 年	1998 年	1980 年	1997 年
用法・用量	周期的投与	200 mg/日 12 日/28 日	200 mg/日 12 日/28 日	200 mg/日 12-14 日/28-30 日	200~300 mg/日 12 日/28 日
	持続的投与	100 mg/日	-	-	-

2.7.3.4.3 本剤の推奨用法・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ホルモン補充療法（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 study）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ことから、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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

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。

2.7.3.6 文献

1） COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HORMONE REPLACEMENT THERAPY OF OESTROGEN DEFICIENCY SYMPTOMS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN. European Medicines Agency. EMEA/CHMP/021/97Rev. 1. (2005). （5.4-39 参照）

2） C. Pe´ lissier, M. Maroni, H. Yaneva, et al. Chlormadinone acetate versus micronized progesterone in the sequential combined hormone replacement therapy of the menopause. Maturitas. 2001; 40 85-94 （5.4-2 参照）

3） 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(3): 199-208 （5.4-12 参照）

4） M. Jondet, M. Maroni, H. Yaneva. Comparative endometrial histology in postmenopausal women with sequential hormone replacement therapy of estradiol and, either chlormadinone acetate or micronized progesterone. Maturitas. 2002; 41: 115-21 （5.4-1 参照）

5） The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA. 1996; 275(5): 370-75 （5.4-40 参照）

6） Dean L, Juan C, Robert J, et al. Micronized progesterone regulation of the endometrial glandular cycling pool. International Journal of Gynecological Pathology. 2001; 20: 374-79 （5.4-41 参照）

7） L. Gao, T Zheng, W. Xue, et al. Efficacy and safety evaluation of Cimicifuga foetida extract in menopausal women. Climacteric. 2018; 21 (1): 69-74 （5.4-42 参照）

8） E. Darl, S Nilsson, O. Axelsson, et al. Clinical and endometrial effects of oestradiol and progesterone in post-menopausal women. Maturitas. 1991; 13: 109-15 （5.4-43 参照）

9） Zhu S, Deng Y, Wang Y, et al. Bone protection for early menopausal women in China: standard or half-dose estrogen with progestin? A one-year prospective randomized trail. Gynecological Endocrinology. 2019; 35 (2): 165-69 （5.4-44 参照）

10） A. Dupont, P. Dupont, L. Cusan, et al. Comparative endocrinological and clinical effects of percutaneous estradiol and oral conjugated estrogens as replacement therapy in menopausal women. Maturitas. 1991; 13: 297-311. （5.4-45 参照）

11） R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. IMS: 2016 （5.4-19 参照）

12） Rhoda H, Neil F, on behalf of the AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on menopause-2017 update. AACE: 2017 （5.4-20 参照）

13） Goldman, L. Goldman-Cecil Medicine 26th edition. 2020: 1588-93 （5.4-21 参照）

14） Jonathan S. Berek Novak's Gynecology_2020: 539-45 （5.4-62 参照）