

審議結果報告書

平成 18 年 8 月 31 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エストロジェル 0.06%

[一 般 名] エストラジオール

[申 請 者] 株式会社資生堂

[申請年月日] 平成 15 年 12 月 18 日

[審 議 結 果]

平成 18 年 8 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。また、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 4 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

なお、販売名については、医療事故防止の観点から適切に改めることとされた。

審査報告書（2）

平成 18 年 9 月 20 日

医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ル・エストロジェル 0.06%

〔一 般 名〕 エストラジオール

〔申 請 者〕 株式会社資生堂

〔申請年月日〕 平成 15 年 12 月 18 日

〔審査結果〕

販売名「エストロジェル 0.06%」については、医療事故防止の観点から申請者に販売名を再度検討するように求めたところ、「ル・エストロジェル 0.06%」に変更する旨が回答され、特に問題はないと判断した。

審査報告書

平成 18 年 8 月 15 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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

記

〔販 売 名〕	エストロジェル 0.06%
〔一 般 名〕	エストラジオール
〔申 請 者〕	株式会社資生堂
〔申請年月日〕	平成 15 年 12 月 18 日（輸入承認申請）
〔剤型・含量〕	1 プッシュ 0.9g 中、エストラジオールを 0.54mg 含有するゲル剤
〔申請区分〕	医療用医薬品（5）新剤型医薬品
〔特記事項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第二部

審査結果

平成 18 年 8 月 15 日

〔販 売 名〕 エストロジェル 0.06%
〔一 般 名〕 エストラジオール
〔申 請 者〕 株式会社資生堂
〔申請年月日〕 平成 15 年 12 月 18 日（輸入承認申請）

〔審査結果〕

国内第Ⅱ相試験の有効性主要評価項目である Hot flush 回数の最終改善度について、本剤 1.8g/日群でプラセボ群に対する有意差が認められたが、本試験と米国第Ⅲ相試験における用量反応関係の相違等から、機構は、申請者の考えるブリッジングによる海外データの外挿は不可と判断した。しかしながら、更年期障害等に対するエストロゲン補充の意義及びこの目的に用いられるエストラジオール（E₂）の薬理作用は明確であり、機構は、国内臨床試験の成績より、更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）に対する本剤 1.8g/日の有効性は示されていると判断した。

安全性について、更年期障害等の患者を対象とした国内臨床試験における有害事象等は、既承認 E₂ 製剤及び海外における本剤の成績と同様であった。しかしながら、本剤 1.8g/日反復投与時の定常状態での血清中 E₂ 濃度は、既承認 E₂ 貼付剤で報告されている値より高い傾向を示し、血清中 E₂ 濃度が高濃度で持続する場合の安全性には懸念があることから、副作用等に留意するとともに、定期的な血清中 E₂ 濃度等の測定を行い、高濃度で推移する場合には投与を中止する等の対応が必要であると機構は判断し、添付文書等において、その旨の注意喚起が行われた。

Women's Health Initiative（WHI）試験等の複数の臨床試験成績を基に、ホルモン補充療法においては必要最少量を必要最短期間で投与することが推奨されている現状を勘案すると、本剤については、国内臨床試験で見られた血清中 E₂ 濃度推移及び米国臨床試験での 1.25g/日の有効性等から、1.8g/日より低用量でも有効である可能性はあり、機構は、本剤 1.8g/日より低用量の有効性を検討する追加臨床試験を市販後に実施し、減量が必要な場合等に対応可能な用量を設定する必要があると判断した。申請者から、本剤 ■g/日が 1.8g/日による血管運動神経症状の改善を維持し得る用量であるかを確認する市販後の追加臨床試験の計画が提出され、その成績によっては、承認事項の一部変更承認申請も検討される予定である。また、申請者は、市販後に得られた情報に基づき、1.8g/日より低用量の設定のための更なる追加臨床試験の実施も含め、その後の対応について検討し、遅くとも再審査期間中を目処に報告する予定である。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

〔効能・効果〕 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）
〔用法・用量〕 通常、成人に対しエストロジェル 2 プッシュ（1.8g、エストラジオールとして 1.08mg 含有）を 1 日 1 回、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する。

審査報告 (1)

平成 18 年 6 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	エストロジェル 0.06%
[一 般 名]	エストラジオール
[申 請 者]	株式会社資生堂
[申請年月日]	平成 15 年 12 月 18 日 (輸入承認申請)
[剤型・含量]	0.9g 中エストラジオール 0.54mg を含有するゲル剤
[申請時効能・効果]	更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状 血管運動神経症状 (Hot flush 及び発汗)、陰萎縮症状
[申請時用法・用量]	通常、成人に対しエストロジェル 2 プッシュ (1.8g、エストラジオールとして 1.08mg 含有) を 1 日 1 回、両腕に塗擦する。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本審査報告においては、平成 16 年 4 月 1 日、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター (以下、審査センター) と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構等が統合され、医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) が設立されたことに伴い、同日前に審査センターが行った照会・判断等も機構が行ったものとみなし以下の記載を行った。本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見・開発の経緯及び外国における使用状況等

エストロジェル 0.06% (以下、本剤) は、フランス BESINS INTERNATIONAL 社で開発された外用ゲル剤であり、適用部位の皮膚を通じてエストラジオール (E_2) を血中に送達することにより、全身的にエストロゲンを補充する。

閉経の前後数年間に発現する更年期障害は、自律神経失調症を中心とした不定愁訴を主訴とする症候群で、典型的な早期症状は、のぼせ、ほてり (熱感、顔面紅潮感)、発汗等の血管運動神経症状、憂うつ、不眠等の精神神経症状であり、その後、陰萎縮症状が出現する。同様な症状は閉経前に両側卵巣を摘出した患者にも認められ、卵巣欠落症状と呼ばれている。これらの症状は、主に卵巣から分泌される卵胞ホルモン (エストロゲン) が急激に減少又は消失することにより生じると考えられ、その治療法として、エストロゲンの補充が有効であることが知られており、一般にホルモン補充療法 (Hormone replacement therapy : HRT) と呼ばれている。HRT に用いられるエストロゲンには、 E_2 、結合型エストロゲン、エストリオール (E_3) 等がある。 E_2 製剤の剤型として、国内では、経口剤、注射剤及び貼付剤が上市されている。ゲル剤は、経口剤及び注射剤と比べ比較的安定した血中濃度が維持され、貼付剤と比べ皮膚刺激等の問題が少なく、経口剤と比較して肝初回通過効果を受けず肝臓への影響が少ない等の利点を有するとされている。

本剤は、1974 年にチューブ容器の製剤としてフランスで承認され、2005 年 10 月現在、62 カ国で承認されている。1995 年に定量吐出式のポンプ容器の製剤がフランスで承認され、2005 年 10 月現在、44 カ国で承認されている。用法・用量は欧米間で相違し、欧州での用法・用量は 1 日 1 回 2.5g (1.25～5g まで適宜増減)、米国での用法・用量は 1 日 1 回 1.25g である。

国内における臨床開発は、第 I 相試験は (株) 資生堂が実施し、第 II 相試験以降の臨床開発は (株) 資生堂と日本化薬 (株) の共同で行われた。国内で実施された単回及び反復投与による薬物動態試験、用量設定試験、投与部位洗浄の影響を検討した臨床薬理試験、貼付剤と投与部位皮膚反応性を比較した臨床的有用性試験、長期投与試験、ブリッジング試験と位置付けた国内用量設定試験の評価に基づき欧米人を対象とした臨床試験から成る臨床データパッケージにより、更年期障害及び卵巣欠落症状に用い

■を使用していることより、本剤について粘度に影響を及ぼす量の■が原料及び製造工程において混入する可能性は極めて低いと考える。混合条件による影響については、高速混合を行うとポリマーの膨潤により形成されるコロイド構造が破壊されるため粘度が■するといわれており、混合条件が大きく異なる場合には粘度が変化すると考えられるが、本剤の製造工程における管理条件を踏まえると、混合条件による粘度への影響は低いと考える。以上より、ゲルの粘度に対し pH 以外の要因が影響する可能性は少ないと考える。

機構は、本剤の製造工程における管理条件と影響が認められる条件との関係及び最近の製造ロットの成績より一定粘度の製剤が製造されている点を確認し、上記説明について了承した。

機構は、吐出量試験の試験方法において、「吐出が安定した後」との記載は、使用方法を踏まえた具体的な規定が望ましいこと、また、判定基準において■についても規定すべきと考え、検討を求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤は、ポンプの機構上、使用方法を踏まえた吐出の安定を規定するには、空吐出の回数、吐出の安定となる時点及びそれまでに必要な吐出回数について留意する必要がある。使い始めからゲルが初めて吐出されるまでの空吐出は■～■で概ね一定であった。吐出の安定となる時点は■(■g)以上のゲルが最初に吐出された時点として規定した。吐出の安定までに必要な吐出回数は、■試料中■試料が■回以内、最大値は■回であった。吐出量(平均値)は、吐出■回目で■(■g)の■%以上に達し、以後■する傾向を、吐出量の変動幅は初吐出から■する傾向を認めた。以上の検討結果を踏まえ、吐出の安定については、吐出量試験における場合と使用上の注意等における場合を分けて規定することが適当である。吐出量試験において、吐出初期に認められる低吐出量の原因はゲルへ混入した■であるが、その程度を製造時に厳密に管理することは現状では難しいことから、吐出の安定までに必要な吐出回数は規定せず、従来どおり■のゲルが最初に吐出された時点から■回の吐出量の平均値を判定に用いる。■回の吐出量の平均値の±■%を越えるものがあるとき、第二段階の評価として、次の■回の吐出量を併せた■回の評価を行い、ゲル中の■の影響による突発的な低吐出量を考慮した。「■%以下の吐出量」は吐出量試験の全■回吐出(2容量×■ロット×各■試料×■吐出、実測値)において■回観測された。品質保証上、■を設定することは重要と考え、実測値(■～■%)をもとに、該当箇所「それぞれの吐出量において、■回の平均値の■%以下となるものは■回以下である。」を「それぞれの吐出量において、■回の平均値の■%以下となるものは■回以下であり、かつ■%以下となるものはない。」と改訂する。空吐出の回数及び吐出の安定までに必要な吐出回数については、添付文書(案)の取り扱い上の注意において、初めて使用するときには、本剤が出るまでポンプを2、3回押してから使用する旨、また、患者向け説明文書(案)において、最初に出てきたゲルは廃棄する旨を記載する。

機構は、吐出量は使用時の粘度にも影響されることが考えられることから、使用時の環境の違いが吐出量に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。粘度に最も影響を及ぼす使用時の環境因子は温度であり、低温(■℃)及び高温(■℃)下で粘度測定及び吐出量試験を実施、温度が試験結果に与える影響を調べた。その結果、吐出量の真度及び精度は環境温度の影響をほとんど受けず、温度に依存した特定の傾向も認められなかったことから、本剤は■～■℃の温度範囲において、ほぼ一定の吐出性能を有すると判断した。

機構は、E₂のゲルへの溶解性及び保存条件の影響について説明を求めた。

申請者は、■℃における■%エタノール/水溶媒へのE₂の溶解度(約■%)から、本剤のエタノール配合量は0.06%のE₂を溶解するのに十分な量であること、■～■℃のいずれの保存条件においてもE₂の結晶の析出は認められず、定量値も安定であった旨を説明した。

機構は、開封した製剤における安定性について説明を求めた。

申請者は、未使用品及び■までゲルを吐出した使用品を用い、室温にて通常使用期間である■週間保存時のpH、■含量及びE₂定量値の比較を行ない、上市までに試験を終了し、その情報を提供する予定であると回答した。

さらに、機構は、pH及びE₂の含量については実測値に基づいて規格を再検討するよう求めたところ、

規格値が改められた。

以上より、機構は本剤及び製剤の規格及び試験方法は適切に設定され、製剤の貯法及び有効期間の設定は妥当であると判断している。

3. 非臨床に関する資料

(1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

本剤の活性本体である E₂ は古くから申請効能・効果にて用いられており、様々な剤型で使用されているが、外用ゲル剤は本邦においては新規な剤型であることから、本剤の経皮投与による作用を確認する目的で、以下の試験が実施された。

1) 効力を裏付ける試験 (4.2.1.1-1)

低 E₂ 状態のモデルである卵巣摘出ラットでは、卵巣摘出により体重増加、子宮の萎縮、性周期の消失等が観察される。

SD 系雌性ラット (11 週齢、n=5~6) に卵巣摘出手術 (又は偽手術) を施し、その 2 週間後から本剤については E₂ として 0.3、1、3、10 及び 30 µg/kg を、また、対照とした E₂ 経口剤については 3、10、30、100 及び 300 µg/kg を 1 日 1 回 14 日間投与した。その結果、卵巣摘出後の体重増加及び子宮の萎縮は、本剤により用量依存的に抑制され、その効果は 3~30 µg/kg の用量において統計学的に有意であった。また、卵巣摘出により性周期は消失したが、本剤 1 µg/kg の経皮投与により発情期様動物が観察されはじめ (5 例中 2 例)、3~30 µg/kg の用量ではすべての動物が発情期様を呈した。一方、E₂ 経口投与により本剤経皮投与と同等な効力を得るためには、すべての評価項目において 300 µg/kg の用量を要した。

2) 副次的薬理試験

該当する試験成績は提出されていない。

3) 安全性薬理試験 (4.2.1.3-1~5)

E₂ はさまざまな薬理作用を有すること及び本剤は本邦において初めて導入される E₂ 含有外用ゲル剤であることから、安全性に配慮し中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に関する安全性薬理試験のコアバッテリー試験が実施された。

本剤 0.03、0.3 又は 3 mg/kg (E₂ として、以下同様) を経皮投与し、中枢神経系への影響として、卵巣摘出 SD 系雌性ラットを用いて一般症状及び行動観察 (5 週齢、n=6)、並びに体温 (同、n=6) について、また、呼吸器系への影響として、卵巣摘出 SD 系雌性ラットを用いて無麻酔、無拘束下での 1 回換気量、1 分間の呼吸数及び 1 時間あたりの換気量 (6 週齢、n=6) について評価検討された。経皮投与における最大投与可能量 (3 mg/kg) を投与した場合も、本剤は、検討した評価系に対して影響を及ぼさなかった。

心血管系への影響としては、3~4 週齢雄性 Hartley 系モルモットの摘出乳頭筋標本を用いて、活動電位 (静止膜電位、活動電位振幅、APD₅₀、APD₉₀ 及び最大立ち上がり速度) に対する E₂ 100、300 又は 1,000 pg/mL を含む灌流液による曝露の影響 (n=6) 及び 3 歳齢雄性カニクイザルを用いて血圧 (収縮期、平均及び拡張期)、心拍数及び心電図 (RR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び QTc) に対する本剤 0.03 又は 0.3 mg/kg 経皮投与による作用 (n=4) について検討されたが、いずれの評価系においても本剤による影響は認められなかった。

4) 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験成績は提出されていない。

<機構における審査の概要>

機構は、効力を裏付ける試験で安全性薬理試験と異なる週齢のラットを用いた理由の説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。薬効薬理試験では更年期障害の患者を想定し、卵巣を摘出した成熟ラット（投与時 13 週齢）を用いて本剤の臨床投与経路である経皮投与によるホルモン作用として、体重増加、子宮の萎縮及び性周期の消失に対する効果を検討した。一方、安全性薬理試験では、本剤の潜在的な望ましくない薬力学的特性の特定を目的とするため、安全性薬理試験で通常使用され、背景データが豊富な週齢の動物（投与時 5～6 週齢）において、本剤の影響を検討した。

機構は、申請者が本剤は体温に影響を及ぼさないと結論付けている安全性薬理試験に関して、ラットの卵巣摘出後、試験に供すまでの経過時間及び体温測定部位の妥当性について、すなわち、卵巣摘出後の直腸温上昇時期（Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 278:R863-9,2000）に本剤の影響を検討しなかったこと及び Hot flush 様の温度変化を示す尾部の温度（同文献）を測定しなかったことについて説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本試験は本剤を単回で大量経皮投与した時の正常体温への影響を検討することを目的とした試験で、内因性 E_2 の影響を少なくするため卵巣摘出後一週間以上（今回の試験では 10 日間）経過したラットを用い、本剤投与後 1～24 時間まで体温を測定した。当該時期の体温（直腸温）は同文献からも Sham ラットと差はなく、ほぼ正常体温を示すと考えられ、術後 10 日という体温測定時期は適切であると考ええる。なお、申請時資料中には術後 10 日のラットを試験に供した旨記載していなかったためこれを追記することとした。また、体温測定部位については、本試験では核心温度の測定が求められると考えられたため、外気温の影響を受けやすく、変温的である皮膚温（尾部の温度）ではなく、非臨床実験において体温の評価する場合に一般的と考えられる直腸温を測定した。

機構は、以上の申請者の説明を妥当と判断した。

(2) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概要>

SD 系雌性ラットを用いた経皮又は静脈内投与による薬物動態試験成績が提出された。被験薬として、経皮投与には E_2 の 3H -標識体、本剤及び本剤 (E_2 0.06%含有) を基剤にて希釈した製剤 (E_2 0.006、0.002 及び 0.0006%含有)、静脈内投与には E_2 の 15%エタノール水溶液が用いられた。血清中の E_2 及び主要代謝物 E_1 はラジオイムノアッセイ (RIA) 法により測定された。

1) 吸収 (4.2.2.2-1～4)

卵巣摘出ラットを用い、0.006% E_2 含有製剤 (E_2 として 30 $\mu g/kg$) を投与面積 10、20 又は 30 cm^2 で背部皮膚に単回経皮投与したときの AUC_{0-72} は投与面積 10 cm^2 でやや低く、20 cm^2 以上で同様の値であった。

0.0006、0.002 及び 0.006% E_2 含有製剤 (E_2 として 3、10 及び 30 $\mu g/kg$) を卵巣摘出ラット背部皮膚に単回経皮投与したとき、血清中 E_2 濃度は、投与 1 時間で C_{max} (8.1、40.8 及び 68.9 pg/mL) に達し、 AUC_{0-72} は 121.4、509.8 及び 1434.4 $pg \cdot h/mL$ 、バイオアベイラビリティは 41.2、58.0 及び 55.6%であった。

0.006% E_2 含有製剤 (E_2 として 30 $\mu g/kg$) を卵巣摘出ラット背部皮膚に 1 日 1 回 7 日間反復経皮投与したとき、初回投与後 24 時間の血清中 E_2 濃度は 23.0 pg/mL 、2 回目投与以降の投与後 24 時間の血清中 E_2 濃度は 20.5～34.3 pg/mL で、初回投与からほぼ一定濃度で推移した。本剤の反復投与による E_2 の蓄積性はなく、主要代謝物 E_1 濃度についても同様に蓄積性は見られないと考えられた。

2) 分布 (4.2.2.3-1)

ラットに 0.002% 3H -標識体 (E_2 として 10 $\mu g/kg$) を単回経皮投与したとき、大部分の組織内放射能濃度は投与後 2 時間で最高値に達し、投与部位皮膚に高濃度に分布し、次いで小腸内容物、肝臓、小腸、脾臓の順に分布した。投与後 72 時間にはほとんどの組織で放射能は消失したことから、 E_2 及びその代謝物の特定の組織への残留性はないと考えられた。

E_2 のたん白結合率は 98%以上で、血清中 E_2 の約 40%は性ホルモン結合グロブリンと特異的に結合し、その他アルブミンと非特異的に結合していると報告されている (J Steroid Biochem 35:319-26,1990、J Steroid Biochem 25:135-41,1986、Endocr Rev 2:103-23,1981)。また、妊娠動物に対する E_2 の影響が報告さ

れており (Teratology 29:297-304,1984、Reprod Fertil 59:43-9,1980)、E₂は胎盤を通過し、胎児に移行すると推察された。

3) 代謝 (4.2.2.4-1)

0.002%³H-標識体 (E₂として 10μg/kg) をラット背部皮膚に単回投与時の皮膚中代謝物プロファイルが検討された。投与後 2 及び 24 時間における投与部位皮膚中放射能のそれぞれ 87.24 及び 91.79%が未変化体、6.79 及び 1.85%は E₁ であり、E₁ 以外に代謝物として、E₃、2-methoxy-E₂ 及び 2-methoxy-E₁ 等が推定されたが、いずれも皮膚中放射能の 1%以下であり、本剤中の E₂ の大部分は代謝を受けずに未変化体のまま全身循環血に移行すると考えられた。

4) 排泄 (4.2.2.5-1,2)

ラットに 0.002%³H-標識体 (E₂として 10μg/kg) を単回経皮投与したとき、投与後 168 時間までの尿中、糞中、呼気中、投与部位皮膚、投与部位残存製剤及び体内残存 (屍体) の放射能は、それぞれ投与量の 12.65、60.88、0.49、2.68、17.48 及び 2.04%であった。胆管カニュレーションを施したラットにおいて、投与後 48 時間までに投与量の 61.04%の放射能が胆汁中に排泄された。以上より、ラットでは E₂ 及びその代謝物は、主として胆汁を介して糞中へ排泄されるものと考えられた。

5) 薬物動態学的薬物相互作用及びその他の薬物動態試験

該当する試験成績は提出されていない。

<機構における審査の概要>

機構は、分布の検討において、特定組織への残留性はないとしているが、72 時間時点でも濃度が検出されている組織及び投与部位に関し、反復投与時の残留性について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。血漿中放射能の消失相の半減期 (12.9 時間) より明らかに半減期が長い組織は肝臓及び投与部位皮膚 (半減期 : 31.5 及び 83.2 時間) であり、E₂は腸肝循環をすること、投与部位皮膚には非臨床試験では清拭しても回収できない未吸収の放射能も含まれていること等によると考えられた。非投与部位皮膚における放射能の半減期は 7.2 時間であり、投与部位皮膚と比較して消失は速やかであった。血漿よりも明らかに消失が遅い肝臓及び投与部位皮膚について、ウサギ皮膚累積刺激性試験 (28 日、E₂として約 100μg/kg)、反復経皮投与毒性試験 (13 週間、E₂として 180μg/kg) 及びラット反復経皮投与毒性試験 (13 週間、E₂として 30μg/kg) では毒性学的所見は観察されていない (「(3) 毒性試験成績の概要」の項参照)。

機構は、本剤中 E₂ の経皮吸収性に及ぼす投与面積の影響について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。卵巣摘出ラットに 0.006% E₂ 含有製剤 (E₂として 30μg/kg) を投与面積 10、20 又は 30cm²で背部皮膚に単回経皮投与した検討では、投与面積 20cm²以上で一定の AUC が得られたが、投与面積 10cm²において AUC が低く、予備的検討として実施した投与面積 9、14 及び 20cm²で本剤 (E₂として 300μg/kg) を経皮投与した検討では、14cm²と 20cm²の AUC はほぼ同程度であったが、9cm²では AUC が低かった。以上より、本剤を限局された面積に投与した場合には、E₂の経皮吸収が低下すると考えられた。

機構は、上記に加えて、ラットにおける反復投与時の血清中 E₂ 濃度の予測及び血清中 E₂ 濃度測定方法等について確認した。以上を踏まえ、機構は、本剤の非臨床薬物動態試験に関しては大きな問題はないと考える。

(3) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

E₂の毒性については国内外の多くの報告があるが、本剤は本邦において初めて導入される E₂ 含有外用ゲル剤であることから、臨床適用経路である経皮投与により本剤の毒性を評価する目的で、単回投与毒

性試験、反復投与毒性試験、皮膚一次刺激性試験、皮膚累積刺激性試験、眼刺激性試験、皮膚光感作性試験及び光毒性試験が実施された。

1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1,2)

単回投与毒性試験はラット及びウサギを用いて経皮投与で実施された。雌雄ラットの背部に投与可能な最大量である 5g/kg の本剤又は同基剤を塗布し 14 日間観察した結果、本剤群の雄では体重の増加抑制、病理解剖学的検査では精嚢及び前立腺の萎縮が認められた。概略の致死量は 5g/kg (E_2 として 3mg/kg) 超であった。

雌ウサギの背部に投与可能な最大量である 2g/kg の本剤又は同基剤を塗布し 14 日間観察した結果、いずれの群においても死亡例は認められず、一般状態、塗布部位皮膚状態、体重推移及び病理解剖学的検査に異常は認められなかった。概略の致死量は 2g/kg (E_2 として 1.2mg/kg) 超であった。

2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2-1,2)

反復投与毒性試験はラット及びウサギを用いて経皮投与で実施された。卵巣摘出ラット反復経皮毒性試験について、12 週齢のラットに卵巣摘出手術 (95 匹) 及び偽手術 (25 匹) を施し、両群に対し E_2 として 0.3、3 及び 30 μ g/kg/日の用量になるよう希釈調整し、塗布量は 1g/kg として総体表面積の 10% 背部皮膚に 1 日 1 回、開放塗布により 3 ヶ月間反復投与した。その結果、投与期間中において非卵巣摘出群 (偽手術群) と同様の体重増加抑制が認められた。性周期検査では 3 及び 30 μ g/kg 群で投与 3 日目から発情前期、投与 4 日目から発情期へ転じ、休薬後においては 1 週間以内に発情間期へと移行した。これらの変化は E_2 の生理作用及びその消失によるものと考えられた。血液学、生化学的検査及び尿検査においては、30 μ g/kg 群ではヘモグロビン及びヘマトクリットの減少を伴う赤血球数の減少、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長及び総コレステロールの増加が見られた。また同群で、ALAT、総たん白、アルブミン及びカルシウムの増加並びにカリウム、塩素、たん白分画における β -グロブリン比率及び尿中ナトリウムの減少が見られ、3 μ g/kg 以上の群ではアルカリフォスファターゼの減少が認められたが、これらの変化は E_2 の薬理作用に起因する変化と考えられた。病理学的検査においては 30 μ g/kg 群に下垂体前葉の出血を伴うびまん性過形成及び乳腺の過形成、腺胃の粘膜壊死が観察された。また、同群では下垂体中間葉での血管拡張、副腎の球状帯の萎縮及び束状帯の肥大、腎臓のリポフスチン沈着、胸腺の萎縮、大腿骨、胸骨及び腰椎の骨量の増加が認められたが、これらは E_2 の薬理作用に起因する所見であると判断された。これらの所見は可逆性的変化であった。以上の結果から、本剤の無毒性量は E_2 として 3 μ g/kg/日と判断された。

ウサギ 13 週間反復経皮投与毒性試験 (E_2 として 1.8、18 及び 180 μ g/kg/日) は、体表面積の約 10% となるように投与部位を設定し、背部皮膚に本剤 0.3g/kg を 1 日 1 回、開放塗布により実施された。その結果、180 μ g/kg 群の 1/8 例では投与 9 週目に切迫屠殺され、切迫屠殺直前の血液学及び血液化学的検査で貧血を示唆する赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少並びに栄養状態の悪化を示唆する項目の変動が認められた。病理学的検査の結果、生殖器系及び内分泌系を中心とする諸臓器への影響のほか、消化器への影響が認められた。瀕死に至った主因として、重度の貧血が推察され、当該貧血は外陰部腫脹に伴う出血が原因と判断された。一般状態観察では、主な所見として 18 μ g/kg 群の 1/8 例に投与 9 週目から回復 3 週目まで外陰部腫脹が、180 μ g/kg 群の 1/8 例に投与 13 週目で摂餌量の減少が認められた。剖検において、18 μ g/kg 群の 1/4 例に投与終了時の剖検で子宮壁の水腫様変化が認められた。病理組織学的検査では、18 μ g/kg 以上の群で子宮内膜壊死及び子宮筋層壊死、膣での粘膜固有層の水腫及び粘膜萎縮が認められた。180 μ g/kg 群では投与終了時の剖検で全例に子宮壁の白色部が見られ、1/3 例に胃粘膜陥凹部、他の 1/3 例に脾臓の結節が観察された。これらには胃底腺部粘膜壊死及び脾臓の肉芽組織を伴う嚢胞形成及び限局性壊死が見られた。また、副腎では束状帯萎縮が認められた。血清中 E_2 濃度測定において、本剤群の AUC は初回投与後 (0~24 時間) それぞれ 298、1100 及び 6373pg·h/mL、最終投与 (91 日) 後 (0.5~24 時間) 658、3788 及び 6682pg·h/mL であり、用量に従って高値を示した。投与期間中に 3 回測定した投与 24 時間後の血清中濃度には差異は認められず、蓄積性は見られなかった。

以上の結果から、本剤の無毒性量はE₂として1.8μg/kg/日と判断された。

3) 遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験

E₂の遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性については、これまでに多くの試験報告があり、詳細な検討がなされていることから、新たな試験は実施されていない。

E₂の遺伝毒性について、E₂は復帰突然変異及び染色体構造異常を誘発しないが、小核の誘発能があり、染色体の数的異常を誘発する作用があると報告されている (Environ Mol Mutagen 21:272-304,1993、Mutat Res 91:93-8,1981、Carcinogenesis 8:1715-9,1987、Genetica 10:142-9,1974、NZ Med J 72:114-7,1970、Obstet Gynecol 34:249-51,1969、Environ Health Perspect 105 Suppl 3:619-24,1997、Annu Rev Pharmacol Toxicol 36:203-32,1996、Mutat Res 261:181-91,1991、Carcinogenesis 8:1271-5,1987)。

E₂のがん原性について、マウス、ラット、ハムスター等において、乳腺、子宮、腎臓、下垂体等に腫瘍の発生が報告され、また、E₂は遺伝子に直接作用せず変異原性を示さないが、細胞分裂に促進的に作用することも報告されている (J Environ Pathol Toxicol 1:1-30,1978、Biomedicine 29:45-6,1978、Jpn J Cancer Res 76:699-704,1985、Carcinogenesis 18:1595-601,1997、Cancer Res 50:113-9,1990、Toxicol Pathol 29:417-21,2001)。

E₂の生殖発生毒性について、交配前及び妊娠初期における投与により受胎能の低下、着床阻害、胚・胎児死亡が、妊娠期間及び哺育期間への投与により出生児の生殖器の分化異常、生殖器の奇形成長後の生殖能に対する影響が報告されている (In Advances in Applied Toxicology p51-73, Taylor & Francis Ltd, 1989、Toxicol Sci 44:116-42,1998、Contraception 3:347-59,1971、Teratology 29:297-304,1984、J Reprod Fert 59:43-9,1980、Arch Toxicol 50:279-86,1982)。

4) 局所刺激性試験 (4.2.3.6-1～3)

皮膚一次刺激性試験において、雌雄ウサギの毛刈りした未処置又は損傷皮膚に本剤 0.5g を 24 時間閉塞塗布し、塗布後 24 及び 72 時間に Draize 法に従って、紅斑及び浮腫の観察を行った結果、皮膚刺激スコアは 0.4 であり、米国消費者製品安全委員会 (CPSC) のガイドラインに従い、皮膚一次刺激性はないと判断された。

皮膚累積刺激性試験において、雌性ウサギの毛刈りした約 40cm² の右側腹部に 1 日 1 回 28 日間、本剤 (0.25 及び 0.5mL/body/日) 及び同基剤を均一に開放塗布し、左側腹部は無処置とした。投与期間中、一般状態の観察及び死亡状況の確認は、1 日に 2 回以上行った。皮膚反応 (紅斑、痂皮及び浮腫) は毎日点数で評価した。体重、摂餌量及び皮膚の厚さは試験終了まで毎週 1 回測定した。試験終了時、すべてのウサギを安楽死させ、剖検を行い、肝臓、腎臓、副腎、卵巣及び子宮の重量を測定した。塗布部位及び無塗布部位の皮膚並びに主要器官を採取し、10%緩衝ホルマリンで固定、H.E.染色後、光学顕微鏡観察を行った。その結果、皮膚反応は認められず、皮膚の肥厚及び病理組織学的変化は認められなかった。本剤群で同基剤群と比較し体重増加量の軽度な高値及び子宮重量の増加は認められたが、一般状態及び摂餌量には毒性徴候は認められなかった。

眼刺激性試験において、雄性ウサギの右眼結膜嚢内に本剤 0.1g が投与され、約 1 秒間上下眼瞼を合わせて保持した。非洗浄群はそのまま放置し、洗浄群は 30 秒後両眼とも微温湯で 1 分間洗浄した。判定は、投与前、投与後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩及び結膜について無処置対照眼と比較し、肉眼的判定を行った。24 時間以降の角膜検査についてはフルオレセインナトリウム試験紙を接着した後スリットランプ下で観察した。データは各群 3 匹の平均を算出し、刺激性の評価を行った結果、本剤の非洗浄群で軽度刺激物と判定されたが、本剤の洗浄群、同基剤の洗浄群及び非洗浄群では無刺激物と分類された。

5) その他の毒性試験 (4.2.3.7-1～5)

E₂の皮膚感作性試験は、Maximization Test 法に従い、以下の手順で実施された。雌性モルモットの毛刈りした頸背部に被験物質感作群では、Freund's Complete Adjuvant (FCA) と蒸留水の乳化物、5%E₂、10%E₂ と FCA の乳化物を 1 対ずつ 0.1mL 皮内投与した。6 日後に同部位に 10%ラウリル硫酸ナトリウ