

ム0.1gを開放塗布した後、翌日0.2mLの5%E₂を48時間閉塞塗布した。惹起は、皮内感作後21日に毛刈りした側腹部に0.05、0.5及び5%のE₂を塗布することにより行い、24及び48時間後に皮膚反応について判定した。その結果、被験物質感作群の0.5及び5%E₂惹起により紅斑及び浮腫が見られ、陽性率は10～20%であった。0.05%E₂惹起では皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照であるDinitrochlorobenzene (DNCB)は、対照群において皮膚反応は認められなかったが、感作群においては全例に紅斑及び浮腫が認められ、陽性と判定された。以上のことから、本試験条件下ではE₂はモルモットに対し0.5及び5%E₂惹起で軽度の感作性を有し、0.05%E₂惹起では感作性なしと判定された。

本剤の皮膚感作性試験は、Maguire (1973 年) 変法に従い、以下の手順で実施された。感作第4日に、0.1mLのFCAを2ヵ所、感作部位に皮内投与した。第0、2、4及び7日に毛刈りした頸背部の皮膚を擦過し、本剤0.5g又は同基剤を閉塞塗布し、感作開始後21日に、毛刈りした側腹部に0.5gの被験物質を閉塞塗布し、惹起後24、48及び72時間に、紅斑、水腫及び硬結などの皮膚反応について判定した。その結果、本剤には皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照であるIsoeugenolでは感作性反応が認められた。以上より、本条件下では、本剤はモルモットに対して感作性はないものと判断された。

皮膚光感作性試験は、Adjuvant and Strip法に従い、以下の手順で実施された。雌性モルモットの頸部背側にFCAと蒸留水の乳化物を皮内投与した。感作部位をセロファンテープでストリッピングした後、本剤0.1g又は同基剤を開放塗布し、約10.2 Joules/cm²の紫外線を照射した。ストリッピング以降の操作を1日1回、5日間実施し、光感作誘導した。光惹起は、最終光感作誘導終了後17日目に毛刈りした背部に本剤0.1g又は同基剤を開放塗布し、光感作誘導と同様に紫外線を照射した。光惹起後24及び48時間に皮膚反応を観察し判定した。その結果、本剤及び同基剤による光惹起では、被験物質（本剤及び同基剤）並びに対照群のいずれも、紫外線照射部位及び非照射部位ともに皮膚反応は認められなかった。一方、6-Methylcoumarineによる光惹起では、陽性対照物質対照群では紫外線照射部位及び非照射部位ともに皮膚反応は認められなかったが、陽性対照物質光感作群では、全例の紫外線照射部位に紅斑及び浮腫が認められた。以上の結果、本試験条件下では本剤はモルモットに対し光感作性はないものと考えられた。

光毒性試験において、Morikawaの方法に従い、雌性モルモットに本剤又は同基剤を塗布後、約14 Joules/cm²の紫外線量を照射した。照射後24、48及び72時間に紫外線照射部位及び非照射部位の皮膚反応（紅斑、痂皮形成及び浮腫）について判定した結果、本剤及び同基剤の紫外線照射部位に皮膚反応は見られず、光毒性は認められなかった。一方、陽性対照である8-Methoxypsoralenでは光毒性が認められた。以上の結果、本試験条件下では本剤はモルモットにおいて光毒性がないと判定された。

劣化品の皮膚一次刺激性試験において、雌性ウサギの除毛された正常又は損傷皮膚に被験物質0.5mL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。評価はGad, S. C. and Chengelis, C. P. (1988)の分類法（Draize変法）に従った。その結果、本剤劣化品、本剤及び同基剤の一次刺激性インデックスはそれぞれ0.2、0.3及び0.2であった。したがって、本剤劣化品はウサギの皮膚に対しては、本試験条件下においてほとんど刺激性がないと評価された。

<機構における審査の概要>

機構は、実際の臨床使用においては、国内長期投与試験（24週間）よりも長期投与が予想されるが、反復投与毒性試験は最長でも13週間であることから、投与期間の妥当性及びヒトでの安全性に関する考察を求めた。

申請者は、13週間反復投与毒性試験及び公表文献並びに類薬での試験成績から以下のように回答した。13週間反復投与毒性試験と卵巣摘出ラット12週間持続皮下投与試験（E₂として0.1、1及び10µg/body/日）及びラット90日間混餌投与試験（E₂として0.691±0.106mg/kg/日）を比較した結果、血液学的検査値の変動、乳腺及び下垂体の共通の変化が認められた。また、ウサギ13週間反復投与毒性試験とウサギ2ヵ月間皮下埋め込み投与試験（E₂として60µg/kg）を比較した結果、子宮内膜脱落膜化及び子宮筋層壊死が共通の所見として認められた。さらに、類薬であるエストジオールA[®]*及びエストジオールB[®]*との試験成績を比較した結果、ウサギ13週間反復投与時に認められた子宮及び副腎への影響は、公表文献及び

類薬での報告と同様に E₂ の作用と考えられた。このように、13 週間反復経皮投与で見られた毒性学的影響については、より長期間投与した場合においても、がん原性試験で見られる標的臓器の腫瘍化以外には新たな毒性発現の可能性は低いと考えられる。

ラット及びウサギにおける生理的血清中 E₂ 濃度と無毒性量及び毒性発現量での血清中 E₂ 濃度を比較すると、ラットの血清中 E₂ 濃度の生理的変動範囲は 7~50pg/mL であり、ウサギでは妊娠時においても 20~40pg/mL とヒトと比べてかなり低い濃度であることが知られている。したがって、ラット 3 ヶ月間反復毒性試験における毒性学的影響は E₂ として 30µg/kg の投与量、すなわち平均血清中 E₂ 濃度が約 50pg/mL の曝露下で認められたが、この血清中 E₂ 濃度は発情前期に相当する高い濃度であり、ラットにとっては発情前期の状態に 3 ヶ月間維持されていた E₂ の過剰曝露下での変化と考えられる。ウサギでは無毒性量での血清中 E₂ 濃度 (C_{max}) は 84.1pg/mL で妊娠時 (20~40pg/mL) の 2~4 倍、毒性発現量での血清中 E₂ 濃度 (C_{max}) は約 500pg/mL で妊娠時 (20~40pg/mL) の 10 倍以上の濃度で曝露されている。このように、本剤のラット及びウサギの 13 週間反復投与毒性試験での E₂ の曝露量はヒトの生理学的変動範囲に近いものの、動物においては非常に高い E₂ 曝露による影響と考えられる。

一方、ヒトでは閉経前女性の生理的血清中 E₂ 濃度は 40~400pg/mL であるのに対し、健康閉経後女性に本剤を投与した場合 (E₂ として 1.08mg/55kg) の定常状態の平均血清中 E₂ 濃度は 60.8pg/mL で、閉経前女性での血清中 E₂ 濃度が低値を示す卵胞期の範囲内での変動である。

これらのことから、ヒトに対してラットやウサギで見られた毒性変化が誘発される可能性は低いものと考えられた。しかし、本剤のヒトへの投与に際し、子宮内膜癌に対するリスクが懸念されたことから、本剤の添付文書の禁忌の項及び使用上の注意の慎重投与や重要な基本的注意の項等に E₂ の発がん性について記載し、注意喚起を行っている。また、E₂ には生殖発生毒性があることから、添付文書の禁忌及び使用上の注意の妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項に E₂ の生殖発生毒性に関して記載している。

以上、毒性試験で見られた本剤の主たる作用は、本剤の薬理作用に起因するものであり、臨床適用経路である経皮投与による毒性試験の結果からは、ヒトにおいて既存の E₂ で見られない新たな有害事象を発現する可能性は低いと考えられた。

機構は、以上の回答について了承した。

4. 臨床に関する資料

(1) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

本剤の薬物動態を評価する資料として、国内試験 5 試験 (単回投与 2 試験、反復投与 2 試験、及び臨床薬理試験)、海外試験 3 試験 (米国単回及び反復投与試験並びにドイツ反復投与試験) 並びに更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者を対象とした臨床試験における薬物動態の成績が提出された。血清中 E₂ 濃度は、薬物動態を主要な目的とした国内外試験では RIA 二抗体法及びガスクロマトグラフ負イオン化学イオン化質量分析 (GC/NIC/IMS) 法、更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者を対象とした臨床試験では RIA 法により測定された。

1) 閉経後健康女性を対象とした試験

i) 国内単回投与試験 (01-01/5.3.3.1-2 及び 01-02/5.3.3.1-3)

閉経後健康女性 6 名 (52~62 歳) を対象に本剤 1.25、2.5 及び 3.75g (E₂ として 0.75、1.5 及び 2.25mg) を単回投与する非盲検試験が実施された。血清中 E₂ 濃度はいずれの投与群においても投与前値に対して有意な上昇が認められ、C_{max} は 1.25、2.5 及び 3.75g 群でそれぞれ 29.4±14.1、51.9±40.7 及び 76.8±70.2pg/mL、AUC₀₋₄₈ は 921.2±423.5、1418.4±973.9 及び 1542.8±1036.0pg・h/mL であった (5.3.3.1-2)。血清中 E₂ の消失相の確認を目的として、閉経後健康女性 6 名 (54~64 歳) を対象に本剤 3.75g (E₂ として 2.25mg) を単回投与する非盲検試験が実施された。血清中 E₂ 濃度の C_{max} は 78.4±67.0pg/mL、AUC₀₋₄₈ は 2072.8±1298.9pg・h/mL であった (5.3.3.1-3)。両試験とも血清中 E₁ 濃度は E₂ 濃度とほぼ同様に推移し、尿中総 E₂ 及び E₁ 排泄量は投与 24~36 時間に最大となり、その後減少した。

ii) 国内反復投与試験 (01-11/5.3.3.1-4 及び 01-12/5.3.3.1-5)

閉経後健康女性 18 名 (53～64 歳) を対象に本剤 1.25、1.8 及び 2.5g (E_2 として 0.75、1.08 及び 1.5mg) を 1 日 1 回 14 日間反復投与する無作為化非盲検群間比較試験が実施された。血清中 E_2 濃度はいずれの投与群においても投与前値に対して有意な上昇が認められ、初回投与 72 時間後 (3 回目投与 24 時間後) に定常状態に達した。定常状態 (3 回目投与 24 時間後～最終投与 24 時間後) の血清中 E_2 濃度 (C_{ss}) は 1.25、1.8 及び 2.5g 群でそれぞれ 26.3 ± 4.8 、 60.8 ± 22.6 及び 91.5 ± 39.5 pg/mL であり、いずれの投与群においても概ね最終投与 120 時間後にはほぼ投与前値となり、蓄積性は認められないと考えられた。血清中 E_1 濃度は E_2 濃度とほぼ同様に推移し、定常状態の E_2/E_1 比は 1.25、1.8 及び 2.5g 群でそれぞれ 0.45～0.85、0.74～1.25 及び 0.80～2.15 であった (5.3.3.1-4)。2.5g 群において、6 例中 2 例で E_2 濃度が一過性に高値を示した症例が認められ、原因については不明であったが臨床上問題となる随伴症状等は認められず、内因性 E_2 が影響した可能性も考えられた。以上を踏まえ、2.5g 投与時の薬物動態の詳細な検討を目的として閉経後健康女性 6 名を対象に 2.5g 群を 1 日 1 回 14 日間反復投与する非盲検試験が追加実施された。背景因子等の検討に基づき前治験成績との合算は妥当であると判断し、 C_{ss} は 82.4 ± 29.4 pg/mL、定常状態の E_2/E_1 比は 0.90～1.54 との成績を得た (5.3.3.1-5)。両試験とも尿中総 E_2 及び E_1 排泄量は、それぞれ血清中 E_2 及び E_1 と同様に推移した。

iii) 国内臨床薬理試験 (01-21,97SL1101/5.3.3.1-6)

36 名の日本人健康閉経後女性 (49～66 歳) を対象に本剤 1.8g (E_2 として 1.08mg) を 1 日 1 回 7 日間反復投与した後の投与部位の洗浄の有無並びに洗浄までの時間が血清中 E_2 濃度に及ぼす影響について検討する無作為化非盲検群間比較試験が実施された。各投与群 6 名 (投与前の洗浄有：コントロール群、投与前の洗浄及び投与後の各時間に洗浄有：投与直後洗浄群、1 時間後洗浄群、3 時間後洗浄群及び 7 時間後洗浄群、投与前後とも洗浄無：非洗浄群) における定常状態 (5 回目投与 24 時間後) の血清中 E_2 濃度を起点とする 6 及び 7 回目投与 24 時間後の変化率を算出し、洗浄するまでの時間及び洗浄の有無による影響について検討した。6 回目投与 24 時間後の血清中 E_2 濃度変化率は、投与直後及び 1 時間後洗浄群で、7 回目投与 24 時間後では、投与 1 時間後洗浄群で有意に減少した。6 及び 7 回目投与 24 時間後の血清 E_2 濃度変化率は、コントロール群と非洗浄群に有意差はなかった。以上より、反復投与後の定常状態において、本剤投与 1 時間以内の投与部位洗浄は、血清中 E_2 濃度に影響を及ぼす可能性があると考えられた。

iv) 米国単回投与試験 (S1661002/5.3.3.1-7)

閉経後健康女性 24 名を対象に本剤 0.625、1.25 及び 2.5g (E_2 として 0.375、0.75 及び 1.5mg) を単回投与する無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。血清中 E_2 濃度はいずれの投与群においても投与前値に対して有意な上昇が認められ、 C_{max} は 0.625、1.25 及び 2.5g 群でそれぞれ 86.59 ± 251.50 、 248.88 ± 728.26 及び 95.32 ± 119.51 pg/mL、 AUC_{0-72} は 1133.8 ± 1512.5 、 2482.2 ± 5245.7 及び 2171.2 ± 1882.9 pg·h/mL であった。血清中 E_2 濃度が著しく高値を示し、大きく変動した症例があり、内因性 E_2 分泌が影響した可能性等が示唆された。なお、幾何平均は、 C_{max} が 30.34、41.57 及び 60.93 pg/mL、 AUC_{0-72} が 720.2、998.7 及び 1665.4 pg·h/mL であった。

v) ドイツ反復投与試験 (MKL2593/5.3.3.1-8)

閉経後健康女性 24 名を対象に本剤 2.5g (E_2 として 1.5mg) を 1 日 1 回 11 日間反復投与する無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。対照薬はエストジオール C[®]* (E_2 貼付剤：放出速度 $\blacksquare$ µg/day) であり、国内既存薬 (放出速度 $\blacksquare$ µg/day) とは用法・用量が異なる。本剤投与後 8～11 日目における血清中 E_2 濃度は 66.1 ± 31.0 pg/mL で推移し、蓄積性は認められないとされた。血清中 E_1 濃度は 50.8 ± 20.0 pg/mL であった。

vi) 米国反復投与試験 (UMD-91-078、参考資料として追加提出)

閉経後健康女性 48 名 (47~69 歳) を対象に本剤 1.25g (E_2 として 0.75mg) を 1 日 1 回 14 日間反復投与する無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験 (塗布被験者: 各反復投与 1 時間後に洗浄有及び無、非塗布被験者) が実施された。本剤塗布被験者における投与 1 時間後の非洗浄及び洗浄による血清中 E_2 濃度はそれぞれ 28.28 ± 14.64 及び $21.78 \pm 11.52 \text{ pg/mL}$ であった。投与 1 時間後に非塗布被験者が塗布被験者と皮膚接触した後の血清中 E_2 濃度は投与前値を上回ることではなく、非塗布被験者に本剤が顕著に移行又は E_2 が吸収されることはないと考えられた。

2) 更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者を対象とした臨床試験

患者を対象とした臨床試験では、血清中濃度 (pg/mL: 以下同様) は中央値 (範囲) で示した。

i) 国内用量設定試験 (01-20,97SL1201/5.3.5.1-1)

213 名の更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者を対象にプラセボを対照とし、本剤 1.25g、1.8g 及び 2.5g をそれぞれ 1 日 1 回 8 週間投与する無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。観察期→投与 4 週→8 週の血清中 E_2 濃度は、プラセボ群で 10 (10~107, n=52) →10 (10~365, n=49) →10 (10~136, n=51)、1.25g 群で 10 (10~30.4, n=53) →50.85 (21.1~816, n=50) →53.8 (10~334, n=53)、1.8g 群で 10 (10~79.6, n=54) →92.7 (12.9~591, n=52) →91.4 (10~320, n=53) 及び 2.5g 群で 10 (10~53.2, n=54) →115 (10~421, n=52) →93.2 (10~856, n=53) であった。血清中 E_1 濃度の推移は E_2 濃度とほぼ同様であった。

ii) 国内長期投与試験 (01-31,97SL1302/5.3.5.2-1)

68 名の更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者を対象に本剤 1.8g を 1 日 1 回 24 週間投与する非盲検試験が実施された。観察期→投与 12 週→24 週の血清中 E_2 濃度は、10.0 (10~157, n=68) →96.3 (10~1770, n=61) →77.2 (14.2~348, n=61) であった。血清中 E_1 濃度の推移は E_2 濃度とほぼ同様であった。

iii) 米国プラセボ対照試験 (CV141-001/5.3.5.1-3)

221 名の更年期症状を有する閉経後女性を対象にプラセボを対照とし、本剤 1.25g 及び 2.5g をそれぞれ 1 日 1 回 12 週間投与する無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。投与前→投与 12 週の血清中 E_2 濃度は、プラセボ群で 5.0 (5.0~43.0, n=73) →5.0 (5.0~170.0, n=67)、1.25g 群で 5.0 (5.0~19.0, n=72) →30.0 (5.0~1520.0, n=67) 及び 2.5g 群で 5.0 (5.0~18.0, n=69) →65.0 (5.0~890, n=67) であった。血清中 E_1 濃度の推移は E_2 濃度とほぼ同様であった。

iv) 米国実薬対照試験 (CV141-002/5.3.5.1-4)

361 名の更年期症状を有する閉経後女性を対象にエストロゲン®* (E_2 貼付剤: 放出速度 $\mu\text{g/day}$) を対照 (非盲検) とし、本剤 0.625g、1.25g 及び 2.5g をそれぞれ 1 日 1 回 12 週間投与する無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。投与前→投与 4 週→8 週→12 週の本剤群の血清中 E_2 濃度は、0.625g 群で 6.0 (5.0~44.0, n=91) →24.0 (5.0~1700, n=85) →29.0 (5.0~1170, n=79) →25.0 (5.0~1130, n=76)、1.25g 群で 5.0 (5.0~21.0, n=90) →42.0 (5.0~430, n=86) →31.0 (5.0~790, n=81) →32.0 (5.0~560, n=81) 及び 2.5g 群で 5.0 (5.0~22.0, n=84) →70.0 (5.0~1720, n=80) →59.5 (5.0~4320, n=74) →62.0 (5.0~4570, n=75) であった。血清中 E_1 濃度の推移は E_2 濃度とほぼ同様であった。

<機構における審査の概要>

1) 経皮吸収過程について

機構は、ゲル剤と貼付剤について、皮膚適用後に E_2 が製剤から血中へ移行するまでの吸収の各過程及びこれら両剤型の吸収挙動の特徴と血中濃度について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。本剤塗擦時には、アルコールの作用により E_2 は速やかに角質層に浸

透し、角質層に一旦保持された後、受動拡散により持続的に角質層から放出され、皮膚中、脈管系から体循環へと移行すると考える。開放状態であることから受動拡散のみが浸透過程に関与し、貼付剤と比べ単位面積あたりの供給量は少なく吸収速度も遅いが、投与面積が広いと角質層に保持されているE₂量は多いと考える。投与後12～24時間にかけて血清中E₂濃度は緩やかに上昇し、24時間以降安定に推移する。定常状態時の単位面積あたりの供給量も貼付剤に比し少ないが、投与面積が広く全身への供給量はほぼ同程度になると考える。一方、貼付剤（エストロゲンE[®]*／エストロゲンF[®]*）は、貼付時には支持体により閉塞され、単位面積あたりの供給量は多く吸収速度も速い。投与8～12時間後にはほぼ定常状態に達し、放出されるE₂の供給量は一定に維持される。ゲル剤に比し投与面積が狭く、角質層に保持されているE₂量は微量であり、除去すると急激に血中濃度が低下する。

本剤の用法・用量は、1日1回1.8g（E₂として1.08mg含有）を両腕に塗布する旨を設定している。1日1回反復投与により、3回目投与24時間後には定常状態に達し、平均血清中E₂濃度は60.8pg/mLであった。蓄積性は認められず血清中濃度は安定に推移した。貼付剤（エストロゲンE[®]*／エストロゲンF[®]*）は、貼付剤1枚（E₂として■mg含有）を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、■日毎に貼り替える用法・用量であり、貼付8～12時間後から一定量のE₂を持続的に供給し、血清中E₂濃度は平均52.5～60.5pg/mLであった。■日毎の貼り替えにより蓄積性は認められず血清中濃度は安定に推移した。本剤1.8gを1日1回塗擦及びエストロゲンE[®]*／エストロゲンF[®]*の1枚を■日毎の貼り替えにより、血清中E₂濃度は更年期障害及び卵巣欠落症状の治療における至適血中濃度範囲（40～80pg/mL）*を維持する。

機構は、以上について了承した。

*至適血中濃度（40～80pg/mL）：申請者の考える至適血中濃度は以下のとおり。血漿中E₂濃度が35～70pg/mLになると血管運動神経症状の改善が認められる一方、更年期症状は多彩であり個人差が大きいことから、リスクとベネフィットを考慮すると個々の患者が必要とされる血中濃度が若干異なるとも考えられている。以上より、更年期障害等に対するE₂の至適血中濃度範囲は、血管運動神経症状の改善効果が認められるとされている濃度（35pg/mL）以上で、かつ閉経前女性の生理的な最低レベルである卵胞期前期の濃度（10～80pg/mL）から、40～80pg/mLと考えた。

2) 本剤の吸収に影響を及ぼす要因について

機構は、本剤の吸収に影響を及ぼす要因として、臨床薬理試験において投与部位の洗浄の有無と時間の影響が（5.3.3.1-6）、動物を用いて投与面積の影響が（4.2.2.2-1）検討されているが、その他皮膚の状態、加温等の影響についても考察し、本剤の吸収に影響を及ぼす要因について整理して説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤の吸収に影響を及ぼすと考えられる要因として、皮膚の状態、洗浄の影響、投与面積の影響、投与部位の影響、加温の影響及び年齢が考えられる。

皮膚の状態について、皮膚における薬物の透過には角質層がバリアーとなり、一般に皮膚のバリアー機能が低下すると透過性が上昇することが知られている。ヘアレスマウスの摘出皮膚を用いた*in vitro*試験において、テープストリッピングにより角質層を除去するとE₂の経皮透過性が上昇することが報告され（Pharm Res 8:865-72,1991）、動物同様にヒトにおいても皮膚のバリアー機能が低下した損傷皮膚へ本剤を投与した場合に吸収性が上昇する可能性は否定できない。本剤の使用上の注意では、創傷面又は湿疹、皮膚炎等が見られる部位は避けて塗布する旨を記載しており、損傷皮膚へ投与されることはないと考えられる。

洗浄の影響について、本剤は外用剤であることから、投与部位の洗浄の影響について検討（5.3.3.1-6）した結果、定常状態において、投与後1時間以内に投与部位を洗浄すると血清中E₂濃度に影響を及ぼす可能性があるが、入浴等による洗浄の有無は血清中E₂濃度に影響を及ぼさないと考えられた。以上より、使用上の注意では、投与後1時間以内の投与部位の洗浄は十分な血中濃度が得られない可能性がある旨の記載を行った。

投与面積の影響について、閉経後女性12名を対象に投与面積として750、1500あるいは2250 cm²（それぞれ限局された面積、やや限局された面積、できるだけ広く延ばして塗った面積に相当）を無作為に3群に割り付け、クロスオーバー法にて本剤2.5gを1日1回7日間反復投与した。AUC及び平均血漿中

濃度について投与面積 750cm² と 2250cm² の間で有意差を認め、本剤は限局された面積に投与すると吸収性が低下する可能性が示唆された (Laboratoires BESINS ISCOBESCO Internal report, 1991)。本剤の用法・用量は、1.8g を両腕に塗擦するであるが、両腕の面積は 3000cm² であり、1.8g をできるだけ広く延ばすのに十分な面積が確保されている。

投与部位の影響について、国内では投与部位として確実に広い面積を確保できる両腕を推奨している。外国における推奨投与部位は国内と同様に主として腕であるが、腹部あるいは大腿部等についても推奨している国もある。腕とその他の部位との吸収性について直接検討した報告はないが、本剤を腹部のみに投与した試験 (Eur J Clin Invest 13:447-53, 1983, Br J Obstet Gynaecol 91:1031-6, 1984 及び 88:181-7, 1981) と腕及び肩に投与した試験 (Obstet Gynaecol 77:758-64, 1991) で得られた血漿中 E₂ 濃度は同様であり、投与部位は E₂ の吸収に及ぼす重要な因子ではないと考える。一般に角質層の薄い顔面や毛包ルートの寄与が大きい頭部では薬物透過性が高く、吸収性が上昇する可能性が考えられるが、用法・用量から、顔面や頭部に投与することはないと考える。

加温の影響について、加温は、薬物の拡散、溶解、分配等に関与し、また、生理的には皮膚中の血管が拡張し皮膚組織からの薬物除去が大きくなり、透過性が上昇すると考えられる。ヘアレスラットの摘出皮膚を用いた *in vitro* 試験 (Biochim Biophys Acta 1301:97-104, 1996) において、64℃では投与 1 時間以内に E₂ 透過量は上昇したが、45℃では 10 時間後、32℃では 24 時間後から E₂ 透過量が上昇した。ヒトにおいては、現実的な状況では加温の影響は低いと考える。また、国内臨床薬理試験では、投与前の入浴の有無でコントロール群及び非洗浄群を設けており、入浴により皮膚が加温されると考えて考察を行った。コントロール群と非洗浄群の血清中 E₂ 濃度の変化率には有意な差は認められず、皮膚の加温が及ぼす影響は低いことが示唆された。

年齢の影響について、¹⁴C-E₂ を含有するアセトン溶液を前腕部に塗擦し、E₂ 経皮吸収における年齢の影響について検討した報告 (Dermatologic Clinics 4:455-65, 1986) において、吸収率 (平均値 ± 標準誤差) は 18~35 歳で 10.6 ± 4.9%、65~75 歳で 11.5 ± 3.5%、76 歳以上で 9.0 ± 5.6% であり、E₂ の経皮吸収率は年齢に関係なくほぼ一定であった。また、国内用量設定試験及び長期投与試験における血清中 E₂ 濃度を年齢で層別した結果、年齢と血清中 E₂ 濃度の関連性について一定の影響は認められず、本剤の吸収に及ぼす年齢の影響は低いことが示唆された。

以上に関して、機構は、本剤は限局された面積への投与では吸収が低下する可能性があることから、適切な用法指示について検討を求めた。

申請者は、本剤を限局された面積に投与した場合には吸収性が低下する可能性が考えられ、投与部位として確実に広い面積を確保できるよう、本剤の用法指示を両腕の手首から肩までの広い範囲に塗布する旨の記載に改めると回答した。

機構は、以上の回答に対して以下のように考える。本剤はゲル剤であり、持続的な貼付の必要はなく、曝露される皮膚の範囲が広い場合には局所の薬剤濃度は貼付剤より低くなると推定される。また、臨床試験において皮膚刺激作用は貼付剤に比し軽減されていることが示されている。貼付剤と比較して以上の利点が考えられる一方で、患者自身が塗布を行う用法であり、プッシュ操作や塗布部位の状況及び面積によって投与量及び血中濃度推移が影響され得ること等、既存の E₂ 製剤に比し、薬効発現に関わる事項が使用者に依存する点が大きいことに留意する必要がある。また、開封後の薬剤保管管理等も含め、既存の E₂ 製剤と異なる本剤の特長を踏まえた適正な使用方法に関する注意喚起全般について、専門協議での議論を踏まえて更に検討したい (「(2) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。

3) 試験間の薬物動態の相違、臨床効果との関連について

機構は、国内反復投与試験、国内用量設定試験及び国内長期投与試験における血清中 E₂ 濃度について検討し、試験間の相違の有無及び相違の原因、本剤の推定される有効用量、更年期障害等の治療を目的にした至適血中濃度について、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は以下のように説明した。国内反復投与試験において、本剤 1.25、1.8 及び 2.5g を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの定常状態における平均血清中 E₂ 濃度は、それぞれ 26.3、60.8 及び 82.4pg/mL (中

中央値：26.1、52.6 及び 70.2pg/mL）であった。一方、国内用量設定試験では、本剤連日投与 8 週後の血清中 E₂ 濃度の中央値は、1.25、1.8 及び 2.5g 群でそれぞれ 53.8、91.4 及び 93.2pg/mL、国内長期投与試験では、本剤 1.8g を連日投与 24 週後の血清中 E₂ 濃度の中央値は 77.2pg/mL であり、血清中 E₂ 濃度には違いが認められた。国内第 I 相試験は、頻回採血を実施し、定常状態（3 回目投与 24 時間後～最終投与 24 時間後）の 13 ポイントの平均値にて血清中 E₂ 濃度を算出した。一方、国内用量設定試験及び長期投与試験では、投与期間中の所定の来院日に採血したサンプルで血清中 E₂ 濃度を算出した。また、国内第 I 相試験では閉経後 3 年以上の健康女性を対象としたが、国内用量設定試験及び長期投与試験では閉経後 6 ヶ月以上の患者を対象に実施した。閉経後間もない女性では内分泌環境が一定せず内因性 E₂ が大きく変動することが知られており、HRT 施行時に一過性の E₂ 高値が観察される場合もある。国内用量設定試験における最終月経後期間と血清中 E₂ 濃度において、E₂ が比較的高値を示した症例は、いずれも最終月経後期間が比較的短い症例であり、E₂ 高値の原因は明確ではないが、本剤投与により吸収された E₂ に内因性 E₂ が相加して一過性に上昇した可能性も考えられた。血清中 E₂ 濃度が 200pg/mL を超える高い値を示した症例について、有害事象の発現との関係を検討したが、E₂ 高値はいずれも一過性であり、E₂ 高値時点で一致して認められる有害事象はなかった。以上より、患者を対象とした臨床試験では、採血時点及び最終月経後期間の短い患者を含むことによる内因性 E₂ による影響の可能性が考えられた。

本剤反復投与時の定常状態における平均血清中 E₂ 濃度は、1.8g/日で 60.8pg/mL であり、更年期障害の治療を目的とした至適血中濃度範囲（40～80pg/mL）であること、エストラジオール E[®]* / エストラジオール F[®]* による値（52.5～60.5pg/mL）とも同程度であることから、本剤 1.8g/日は、エストラジオール E[®]* / エストラジオール F[®]* と同程度の有効性及び安全性を示すと推察された。一方、1.25g/日の平均血清中 E₂ 濃度（26.3pg/mL）は、更年期障害の治療を目的とした至適血中濃度範囲（40～80pg/mL）より低値であった。投与前値 5.20pg/mL と比べ有意に上昇しており、1.25g は全く効果を示さない用量ではないものの血清中 E₂ 濃度は低く効果が不安定であると考えられた。以上より、薬物動態の面から、本剤の安定した有効性が得られる用量は 1.8g であり、1.25g は安定した効果を示す推奨用量には成り得ないと考えられた。

機構は、薬物動態を主要目的とした反復投与試験における国内外の薬物動態の相違及び体重補正により民族差の説明を行う妥当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。国内反復投与試験（2.5g 群）とドイツ反復投与試験（2.5g 群）の比較では、反復投与による分布容積/F 及び全身クリアランス/F はいずれも外国人が大きく、消失半減期は同程度であった。分布容積/F の違いは、主に組織への分布により、体重や身長等の体格の違いが要因である可能性が考えられた。全身クリアランス/F は体重補正するとその差はほとんどなくなった。以上を踏まえ、国内外の反復投与時における薬物動態パラメータの比較は、体重補正により説明を行った。

機構は、反復投与試験に加え、患者を対象とした臨床試験等も含め、反復投与により得られているデータに基づいた国内外の薬物動態について検討を求めた。

申請者は以下のように説明した。ブリッジングの評価に際しての国内外の薬物動態の比較は、閉経後健康女性集団で検討し、2.5g 群における定常状態（3 回目投与 24 時間後～最終投与 24 時間後）の血清中 E₂ 濃度（平均値±標準偏差）は、日本人と外国人でそれぞれ 82.4±29.4 及び 66.1±31.0pg/mL であった。米国反復投与試験（追加提出）及び国内反復投与試験の 1.25g 群では、血清中 E₂ 濃度（最終投与後 0、12 及び 24 時間の値に基づく、平均値±標準偏差）は、日本人 32.70±10.57pg/mL、外国人 25.70±13.61pg/mL であり、日本人が高値を示し、同様に体格の影響が示唆された。更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者集団では、国内用量設定試験での 8 週後又は中止時及び米国プラセボあるいは実薬対照試験での 12 週後の血清中 E₂ 濃度（中央値）は、1.25g 群では、日本人：国内用量設定試験 53.8pg/mL、外国人：米国プラセボ対照試験 30.0pg/mL、米国実薬対照試験 32.0pg/mL、2.5g 群では、日本人：国内用量設定試験 93.2pg/mL、外国人：米国プラセボ対照試験 65.0pg/mL、米国実薬対照試験 62.0pg/mL であった。いずれも日本人が高値を示した。国内外の差について、閉経後健康女性集団では体格の違いによる影響が示唆され、患者集団においても日本人に比べて外国人の身長及び体重が大きいことから、同様に体格の違いが影響している可能性が考えられる。したがって、薬物動態においては、用量にかかわらず日本人では体格の影響から、国内が若干の高値を示したと考えられた。

血清中 E₂ 濃度の相違が有効性にも影響する可能性があるが、有効性はベースラインの Hot flush 回数やホルモン前治療歴の有無等の影響をより強く受けると考えられ、また、血清中 E₂ 濃度が 50pg/mL 未満の場合は、E₂ の反応性に個人間でばらつきが大きく、効果が不安定であることが示唆される。安全性について、国内用量設定試験と米国第Ⅲ相臨床試験 2 試験における性器出血等のエストロゲン製剤に特有な有害事象を比較した結果、2.5g 以下の用量では同一用量間で同程度であった。以上より、平均血清中 E₂ 濃度には国内外で差が認められたが、薬物動態の差が有効性及び安全性に及ぼす影響は少ないと考えられた。

機構は、臨床薬物動態について、本申請資料にて用いられた血清中 E₂ 濃度測定方法について確認し、患者背景、採血ポイント等、試験デザインの相違による内因性 E₂ 濃度が及ぼす影響の可能性のある旨の申請者の説明は了承する。機構は、今回提出された閉経後健康女性集団及び患者集団における血清中 E₂ 濃度は、同一用量ではいずれも日本人が高値を示すにもかかわらず、後述するように米国でプラセボに対する有効性が確認された用量では日本人で有効性を示さなかったこと、有効性はベースラインの Hot flush 回数等の影響を大きく受けること等、本剤の有効性の評価にあたっては薬物動態の確認のみでは不十分であるとする。更年期障害の治療を目的とした至適血中濃度に基づく評価は参考としての位置付けであり、臨床的な指標による試験で有効性等を検討する必要があると考える（「(2) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）。

(2) 有効性及び安全性試験成績の概要

今回の申請にあたり、有効性を評価する資料として国内試験 2 試験及び海外試験 1 試験の成績が提出され、安全性を評価する資料として、有効性を評価する資料に加えて国内試験 7 試験及び海外試験 5 試験の成績が提出された。以下に提出された主な資料の概略について提示する。

<提出された資料の概略>

1) 国内第Ⅱ相試験：用量設定試験 (01-20,97SL1201/5.3.5.1-1<19 年 月～20 年 月>)

本試験は、更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者を対象として、本剤 1.25g/日、1.8g/日及び 2.5g/日を投与した場合の有効性及び安全性を検討し、至適投与量を決定する目的で行われた無作為化二重盲検プラセボ対照群間比較試験である。対象は、20 歳以上 60 歳未満の更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者とされ、適格基準は、1) 最終月経後 6 ヶ月以上又は子宮摘出後で閉経時期が不明な患者で、観察期に測定した血清中 FSH 濃度が 30mIU/mL 以上の患者、又は両側卵巣摘出後 2 ヶ月以上の患者で、2) 継続的に Hot flush が認められ、観察期間中（投与開始前 1 週間）における平均的な 1 日発現回数が 3 回以上、3) 性ステロイドホルモン剤（デボ剤）については 6 週間以内、それ以外の性ステロイドホルモン剤については 4 週間以内、性ステロイドホルモン以外の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤（抗うつ剤、抗精神病薬、漢方薬等）については 2 週間以内の投与を受けていない患者、と設定された。投与群は、プラセボ群、1.25g 群、1.8g 群及び 2.5g 群が設定され、各々観察期を 1～2 週間、投与期を 8 週間とされた。主要評価項目として投与 8 週間後の Hot flush 回数の最終改善度、副次的評価項目として Hot flush 回数の最終改善率（最終改善度が「中等度改善（回数が投与前の 1/2 以下に減少）」以上の症例の割合）、血管運動神経症状の改善度、各自覚症状（Hot flush 程度、発汗、精神神経症状、睡眠障害、陰萎縮症状、排尿障害及びその他の症状）の改善度、安全性と設定された。各改善度は、著明改善：3、中等度改善：2、軽度改善：1、不変：0、悪化：-1 とスコア化された。本剤又はプラセボの投与方法は、1 日 1 回（入浴後）就寝前に右腕用製剤と左腕用製剤を 1 プッシュずつ、それぞれの腕のできるだけ広い範囲に均一に、被験者自身が塗擦するとされた。

本試験には 213 例（プラセボ群 52 例、1.25g 群 53 例、1.8g 群 54 例及び 2.5g 群 54 例）が登録され、全例が安全性評価対象例とされた。前治療薬の休薬期間の違反 1 例（プラセボ群 1 例）、被験者からの申し出や担当医の判断による試験中止 4 例（プラセボ群 2 例及び 2.5g 群 2 例）、併用禁止薬の併用 3 例（プラセボ群 1 例、1.25g 群 1 例及び 1.8g 群 1 例）を除外した 205 例が有効性評価対象例とされた。

有効性について、各評価項目の結果は下表のとおりであった。