

審議結果報告書

平成 19 年 6 月 12 日
医 薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 デイビゲル 1mg

〔一 般 名〕 エストラジオール

〔申 請 者〕 ポーラ化成工業株式会社（現、株式会社ポーラファルマ）

〔申請年月日〕 平成 17 年 1 月 27 日

〔審 議 結 果〕

平成 19 年 5 月 28 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。

なお、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。

審査報告書

平成 19 年 5 月 11 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〕	ディビゲル 1mg
〔一 般 名〕	エストラジオール
〔申 請 者〕	株式会社ポーラファルマ
〔申請年月日〕	平成 17 年 1 月 27 日（輸入承認申請）
〔剤型・含量〕	1 包（1.0g）中、エストラジオールを 1mg 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 19 年 5 月 11 日

[販 売 名] ディビゲル 1mg
[一 般 名] エストラジオール
[申 請 者] 株式会社ポーラファルマ
[申請年月日] 平成 17 年 1 月 27 日（輸入承認申請）

[審査結果]

国内第Ⅱ相用量設定試験では、有効性の主要評価項目とした Hot flush 発現回数について、プラセボに対する本剤 1.0g/日の有効性は示され、第Ⅲ相比較試験では、既承認のエストラジオール（E₂）貼付剤に対して、本剤 1.0g/日は有効性で非劣性、皮膚安全性で優越性が検証され、E₂ 製剤としての全般的な安全性は既承認製剤と同程度であった。以上より、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）に対する申請用量での本剤の臨床的有用性は示されていると判断した。一方、提出された試験成績を踏まえ、泌尿生殖器の萎縮症状を効能・効果に含めることは妥当ではないと判断した。

また、Women's Health Initiative（WHI）試験等以降のホルモン補充療法（HRT）の安全性全般の議論も踏まえ、HRT の長期施行によるリスクについて適切に情報提供を行い、本剤の安全性に関する情報を市販後にも継続して収集するとともに、1.0g/日より低用量の有効性及び安全性の更なる検討が必要であると判断した。申請者は、今後、より低用量における有効性等を確認する追加臨床試験を実施し、低用量製剤の開発を検討する予定である。

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、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、成人に対しディビゲル 1mg（エストラジオールとして 1mg 含有）1 包（1.0g）を 1 日 1 回左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、約 400cm² の範囲に塗布する。

審査報告 (1)

平成 19 年 4 月 13 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ディビゲル 1mg
〔一 般 名〕	エストラジオール
〔申 請 者〕	ポーラ化成工業株式会社（現 株式会社ポーラファルマ）
〔申請年月日〕	平成 17 年 1 月 27 日（輸入承認申請）
〔剤型・含量〕	1 包（1.0g）中、エストラジオールを 1mg 含有する軟膏（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）、泌尿生殖器の萎縮症状
〔申請時用法・用量〕	通常、成人に対しディビゲル 1mg（エストラジオールとして 1mg 含有）1 包（1.0g）を 1 日 1 回左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、約 400cm ² （手のひらの大きさの約 2 倍の面積）の範囲に塗布する。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ディビゲル 1mg（以下「本剤」）は、フィンランド Orion Corporation ORION PHARMA 社で開発されたエストラジオール（E₂）を有効成分とする経皮吸収型軟膏（ゲル）剤であり、貼付剤と同程度の有効性を有しながら、皮膚刺激性を低減させることを目的として開発された。

更年期障害の主たる要因は、エストロゲンの減少であり、代表的な症状（Hot flush（のぼせ、ほてり）、発汗等の血管運動神経症状）には、ホルモン補充療法（HRT）が最も効果的な治療法である。HRT に用いられるエストロゲン製剤には、結合型エストロゲン、E₂ 製剤、エストリオール製剤等があり、国内で上市されている E₂ 製剤として、貼付剤及び外用ゲル剤がある。

国内では、ポーラ化成工業株式会社（現 株式会社ポーラファルマ）が本剤の開発を行い、国内で、第Ⅰ相試験（皮膚安全性試験、単回塗布試験及び反復塗布試験）、第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験が実施された。

本剤は、2007 年 3 月現在、欧州を中心とした 35 カ国で承認されており、米国では承認申請中である。なお、欧州における用法・用量は、1 日 1 回 1.0g（0.5g～1.5g に適宜増減）であり、0.5g/包及び 1.0g/包の 2 製剤が上市されている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬の E₂ は日本薬局方外医薬品規格収載品である。

(2) 製剤

製剤は、E₂ を 1.0mg 含有するゲル剤である。欧州では、承認後に [] を含有しない [] への処方及び配合量の変更並びに [] の変更を行い、現在、

処方変更後の製剤を市販している。国内臨床開発において、第Ⅰ相及びⅡ相臨床試験では処方変更前の製剤、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験では処方変更後の製剤（申請処方製剤）を使用した。製剤は、1.0g 入りのアルミラミネート（ ）の分包品である。本剤は、一般的なアルコールゲル剤の調製法により製造され、製造工程は、以下のとおりである。 を混合し（第一工程）、混液に を分散させ懸濁液を得る（第二工程）。 の を加えて し、ゲルを形成させる（第三工程）。 を添加（第四工程）後、 に溶解した E₂ を加え（第五工程）、混合し中間製品を得る（第六工程）。中間製品をアルミラミネートに充填・包装し最終製品を得る（第七工程）。第二、三、五及び七工程が重要工程とされ、工程管理項目として 、 及び を設定している。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（薄層クロマトグラフ法、液体クロマトグラフ法）、 、 、粘度、pH、質量偏差試験及び定量法（液体クロマトグラフ法）が設定されている。

製剤の安定性に関し、性状、確認試験、pH、粘度、 、純度試験、質量偏差試験、放出試験及び定量法を試験項目として、長期保存試験（25℃/60%RH/18 ヶ月）、加速試験（40℃/75%RH/6 ヶ月）及び苛酷試験（温度：℃/ ヶ月、℃以下/ ヶ月、光：白色蛍光ランプ/120 万 lx・hr 及び近紫外ランプ/200W・hr/m²）が実施された。なお、長期保存試験は継続され、36 ヶ月の成績が提出された。いずれのロットにおいても試験項目に変化を認めず、アルミラミネートに充填し、紙箱に入れた包装品は室温保存で3年は安定であると考えられ、製剤の有効期間は3年、貯蔵方法は室温と設定された。

<審査の概略>

機構は、粘度と放出速度との関係、放出特性に影響を与える粘度以外の要因について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の粘度の規格範囲（ ～ mPa・s）における粘度変化は放出速度に影響しなかった。放出試験では、 時間までに の殆どがゲルから され、本剤からの E₂ の は、 時間までは の に伴う放出、 時間以降はゲルからの放出であると考えられた。本剤中のエタノールには E₂ の吸収促進作用があり、皮膚への E₂ の移行に影響を及ぼす可能性があることから、本剤の放出特性に影響する可能性のある粘度以外の要因としては、 が考えられる。しかしながら、本剤に配合される添加剤（エタノール、カルボキシビニルポリマー及びトリエタノールアミン）の処方量を（ % ～ % ）した製剤を用いて放出試験により 時間後の放出率を検討した結果、 を % した製剤での放出率の上昇はわずかであり、 時間後の放出率に関しては と関連は見られず、 を % した場合は、 及び 時間後の放出率は変化しなかった。以上より、 の放出特性に及ぼす影響はわずかであると考えられた。

機構は、本剤はエタノールを 含有すること、及びエタノールの吸収促進作用を踏まえ、製剤中のエタノール含量を規格に設定するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤のエタノール含量を変化させた場合の吸収の変動

を評価する薬物動態試験及び臨床試験は行っていないが、エタノールはE₂に対する吸収促進作用があること (Int J Pharma 116:101-12,1995)、及び本剤のエタノール処方量 (■%) を ■% ■した場合、■が■、■して■ことから、本剤中のエタノール含量は本剤の性状を規定する品質特性として重要であると考えられ、■エタノール含量を規格及び試験方法として設定する。

機構は、E₂のゲルに対する溶解性に対して温度が与える影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。各温度条件 (■℃・■ヵ月、25℃・60%RH・36ヵ月、40℃・75%RH6ヵ月保存後に■℃・■ヵ月、■℃・■ヵ月保存後に■℃・■ヵ月、及び■℃・■ヵ月保存後に■℃・■%RH・■ヵ月) で保存した本剤の顕微鏡観察 (■倍) より、すべての条件でE₂の析出は認められなかった。■℃・■ヵ月保存後に■℃・■%RH・■ヵ月の高温苛酷条件で保存した後に、■と考えられる■が観察されたが、本剤の貯蔵方法である室温保存を反映するものではないと考える。以上より、E₂は本剤のゲル中に溶解し、低温下、室温下、加速条件及び苛酷条件下のいずれにおいても溶解状態を保持し、析出しないと考える。

機構は、本剤は1回の投与で1包を使いきる製剤であることから、1包中の含量均一性の担保について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。製造時の製剤中E₂含量の均一性は■において確認している。また、含量均一性及び質量偏差試験成績から、質量の偏差が有効成分の含量の偏差に比例しており、製剤規格としての質量偏差試験により製剤含量の均一性は担保できると考える。

上記の検討を踏まえ、承認申請書の記載整備がなされ、機構は、製剤の規格及び試験方法は適切に設定され、貯法及び有効期間の設定は妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験 (4.2.1.1 [1])

卵巣摘出 (OVX) した Wistar 系雌性ラット (9 週齢、各群 10 例) に、OVX 後 7 日目から本剤 5、10、20、40μL/body/day (E₂: 4.68、9.37、18.73、37.47μg/body/day) 又はプラセボ 40μL/body/day を 14 日間経皮投与し、尾部皮膚温 (経時的)、子宮重量 (最終投与翌日) 及び体重 (経時的) を測定し、腔垢像を毎日観察した。また、偽手術ラットの背部 (1.6cm×1.6cm) にプラセボ 40μL/body/day を 14 日間投与した偽手術群も設定した。

1) 尾部皮膚温上昇の抑制作用

OVX 後 21 日目のプラセボ群、偽手術群、本剤 5、10、20 及び 40μL/body/day 投与群の平均尾部皮膚温は、それぞれ 27.75、25.06、27.43、27.18、26.52 及び 25.98℃であった。OVX 後、尾部皮膚温は、プラセボ群で上昇し、OVX 後 3~21 日目で偽手術群と比較して有意な高値を示した。OVX 後 21 日目において、10、20 及び 40μL/body/day 投与群では、プラセボ群と比較して有意な尾部皮膚温の低下がみられ、本剤は OVX による尾部皮膚温上昇を用量依存的に抑制した。

2) 子宮重量の低下抑制作用

プラセボ群、偽手術群、本剤 5、10、20 及び 40 μ L/body/day 投与群の平均子宮重量は、それぞれ 217.17、450.17、522.99、577.64、636.88 及び 624.71mg であった。子宮重量は、プラセボ群で、偽手術群と比較して有意な低値を示し、偽手術群の約 50% であった。本剤は、いずれの用量においてもプラセボ群と比較して有意な高値を示し、本剤は OVX による子宮重量の低下を用量に依存して抑制した。

3) 体重増加亢進の抑制作用

OVX 後 21 日目におけるプラセボ群、偽手術群、本剤 5、10、20 及び 40 μ L/body/day 投与群の平均体重は、それぞれ 265.1、246.3、244.6、241.8、246.9 及び 236.4g であった。体重増加は、プラセボ群で、偽手術群と比較して亢進し、OVX 後 3~21 日目で有意な高値を示し、本剤のいずれの用量においても OVX 後 10 日目よりプラセボ群と比較して有意な低値を示した。本剤は OVX による体重増加の亢進を用量に依存して抑制した。

4) 発情期腔垢像の発現作用

偽手術群では 1 例で OVX 後 14 日目より休止期の持続が観察された以外、3~5 日間隔で正常な性周期を示し、プラセボ群では投与期間を通じて休止期が持続した。本剤投与群では、いずれの用量でも OVX 後 9 日目（投与 3 日目）に発情前期に移行し、OVX 後 10 日目（投与 4 日目）以降、全例が発情期の腔垢像を示し、投与終了日の翌日（OVX 後 21 日目：最終観察日）まで持続した。

(2) 副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用

該当する試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、効力を裏付ける試験において、OVX 後 7 日目に本剤投与を開始し、投与期間を 14 日間とした理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。薬効評価試験に先立ち、OVX ラットの尾部皮膚温、体重及び子宮重量の変化について予備試験（試験番号：SBL83-39）で検討した結果、尾部皮膚温については、偽手術群（処置前：24.76 $\pm$ 0.19、21 日目：24.90 $\pm$ 0.17 $^{\circ}$ C）に対して OVX 後 3 日目には有意に上昇（26.26 $\pm$ 0.25 $^{\circ}$ C）し、その後 21 日目（27.02 $\pm$ 0.07 $^{\circ}$ C）まで持続し、体重については、偽手術群（処置前：209.6 $\pm$ 6.3、21 日目：259.4 $\pm$ 7.8g）に比べ、OVX 後 6 日目以降増加傾向を示し、OVX 後 14 日目（264.8 $\pm$ 6.0g）及び 21 日目（281.6 $\pm$ 5.3g）では、有意に増加した。また、OVX 後 7 日目には、腔垢像が発情間期にあり、OVX によるエストロゲン欠乏状態、及び OVX 後 21 日目の剖検時に摘出した子宮重量の減少から、エストロゲン欠乏による子宮萎縮が確認された。また、OVX 後 7 日目より本剤を 14 日間投与した結果、尾部皮膚温の上昇及び体重の増加はプラセボ群に比して有意に抑制され、これらの予備試験結果は、E₂ の持続皮下投与での報告（Jpn J Pharmacol 73:93-6,1997）と一致した。以上より、OVX によるエストロゲン欠乏モデルラットにおいて、OVX 後 7 日目より本剤を 14 日間投与することで、本剤の有効性が評価可能と判断した。

機構は、効力を裏付ける試験において、陽性対照として、既に臨床での有効性が確立して

いる経口剤又は貼付剤処置群を設定しなかった理由について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。臨床試験において本剤の有効性は確認され、海外各国で承認を受け臨床使用されており、本剤の有効成分は市販の同種同効の貼付剤と同様に E_2 であり、有効血中濃度に達すれば、エストロゲン作用を示すことは動物のみならずヒトにおいても十分な情報が得られているものと考えられる。また、予備試験成績等より、OVX ラットを用いてこれらの評価項目を指標とすることで E_2 の有効性評価が可能であると考えた。一方、本剤の薬物動態試験において、有効成分である E_2 が経皮吸収されること、また、薬物動態に関する予備試験（試験番号：8L145）において本剤は塗布量に依存した血中濃度を示すことが確認されていることから、 E_2 を有効成分とする本剤の有効性は、陽性対照を設定しなくとも、プラセボを対照とした効果の確認及び塗布量に依存した効果の検討から、判断できるものと判断した。

機構は、本剤による尾部皮膚温上昇の抑制作用試験に関し、体温の推移、尾部皮膚温低下（上昇抑制）の持続性、測定時間による影響、及び本剤の増量又は継続投与による影響について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

①体温の推移

体温（直腸温等）は測定していないが、OVX ラットにおいて、偽手術群と比較して OVX 群の尾部皮膚温は OVX 後 2 週から 7 週で有意に上昇し、直腸温は OVX による変化はなく一定の値を示すことが報告されている（Am J Physiol Integrative Comp Physiol 278:863-9,2000）。

②本剤による尾部皮膚温低下（上昇抑制）の持続性

本試験における尾部皮膚温の測定は、OVX 前、OVX 後 3、6、10、14 及び 21 日目のほぼ同時刻に実施しており、尾部皮膚温は、測定前日の本剤投与から約 24 時間後に測定していたことから、本剤による尾部皮膚温上昇抑制は、試験期間中持続していたものと推察した。

③測定時間による影響

ラットの体温は、夜に高く昼間は低値を示し、その差は $1\sim 2^{\circ}\text{C}$ であるとの報告（Clin Exp Pharmacol Physiol 25:135-40,1998）があり、予備試験においても、正常動物の尾部皮膚温の日内変動を確認しており、尾部皮膚温についても日内変動が存在する可能性は否定できないが、本試験における測定時間は投与を含めて 13 時前後から 16 時前後までの範囲としたことから、日内変動の影響はほとんど受けなかったものとする。

④本剤の増量又は継続投与による尾部皮膚温低下への影響

予備試験では、本剤 $80\mu\text{L/body/日}$ の 14 日間投与で、尾部皮膚温が偽手術群とほぼ同程度であったことから、本剤を本試験で設定した最高投与量 $40\mu\text{L/body/日}$ より増量することにより、尾部皮膚温の上昇を偽手術群程度まで抑制する事は可能と考えられる。一方、14 日間以上の本剤継続投与による検討はしておらず、本剤の継続投与により、尾部皮膚温が偽手術群程度まで低下するかについては不明であるが、本試験及び予備試験では、本剤 7 日間投与後よりも 14 日間投与後の尾部皮膚温が低下する傾向にあった。

機構は、申請者の回答は概ね妥当と判断した。以上より、本剤を用いた非臨床薬理試験成績、公表論文等から、本剤をヒトに投与した際の有効性について、ある程度説明できると判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びサルにおける薬物動態試験が実施された。被験薬には、 E_2 の ^3H -標識体を含む本剤と同じ製剤組成のゲル (^3H - E_2 ゲル) を用い、生体試料中の E_2 、代謝物エストロン (E_1) 及び 2 位水酸化エストロン (2-OH- E_1) は、液体クロマトグラフ-シンチレーションカウンター (HPLC-LSC) 法により測定 (定量限界: 0.04ng eq/mL) された。

(1) 吸収 (4.2.2.2 [1] ~ [3])

1) 単回投与

①経皮投与

雌性ラットの剪毛した背部に ^3H - E_2 ゲル 20 μL /6 cm^2 /body (17.4 μg E_2 /body) を経皮投与したとき、血漿中放射能濃度の T_{max} 、 C_{max} 及び消失半減期は、それぞれ 5.3 時間、0.39ng eq/mL、及び 45.9 時間であり、血漿中 E_2 濃度の T_{max} は 2 時間、 C_{max} は 0.08ng eq/mL、4 時間以降は定量限界未満となった。 E_1 濃度はいずれの時点においても定量限界未満であった。

雌性サルの剪毛した背部に ^3H - E_2 ゲル 150 μL /50 cm^2 /body (131 μg E_2 /body) を経皮投与したとき、血漿中放射能濃度の T_{max} は 2 時間、 C_{max} は 0.84ng eq/mL であり、二相性の消失を示した。消失相の半減期は 41.0 時間であった。血漿中 E_2 濃度の T_{max} は 2.3 時間、 C_{max} は 0.05ng eq/mL、24 時間以降は定量限界 (0.01ng eq/mL) 未満となった。 E_1 濃度は、投与後 2 時間に C_{max} (0.13ng eq/mL) に達し、72 時間以降は定量限界未満であった。

②静脈内投与

雌性ラットに ^3H - E_2 20 μg /body を静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度は投与後 4 時間までは速やかに低下し、その後 15.0 時間の半減期で消失した。血漿中 E_2 濃度は、投与後 5 分に 18.9ng eq/mL を示した後、速やかに低下し、投与後 2 時間以降は定量限界未満となった。 E_1 濃度は、投与後 0.6 時間に C_{max} (1.9ng eq/mL) に達し、2 時間以降は定量限界未満であった。

雌性サルに ^3H - E_2 131 μg /body を静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度は投与後 5 分に 171.55ng eq/mL を示し、半減期 76.8 時間で消失した。血漿中 E_2 濃度は、投与後 5 分に 77.52ng eq/mL を示した後、半減期 6.8 時間で消失した。 E_1 濃度は、投与後 0.5 時間に C_{max} (4.88ng eq/mL) に達した後低下し、24 時間で 0.06ng eq/mL であった。

③皮下投与

雌性ラットに ^3H - E_2 20 μg /body を皮下投与したとき、血漿中放射能濃度の T_{max} は 0.5 時間、 C_{max} は 11.8ng eq/mL、放射能は投与後 4 時間までは速やかに低下し、その後 46.0 時間の半減期で消失した。血漿中 E_2 濃度は、投与後 0.5 時間に 7.2ng eq/mL に達し、4 時間以降は定量限界未満となった。 E_1 濃度は、投与後 3.7 時間に C_{max} (1.7ng eq/mL) に達し、4 時間以降は定量限界未満であった。

2) 反復投与

雌性ラットの剪毛した背部に ^3H - E_2 ゲル 20 μL /6 cm^2 /body (17.4 μg E_2 /body) を 1 日 1 回 14 日間反復経皮投与したとき、血漿中放射能濃度は 3 回投与でほぼ定常状態に達し、トラフ値は 0.5~0.6ng eq/mL であった。14 日投与後の血漿中 E_2 濃度は 1 時間で C_{max} (0.2ng eq/mL) に

達し、24 時間以降は定量限界未満であった。E₁ 濃度はいずれの時点においても定量限界未満であった。

(2) 分布 (4.2.2.2 [1]、4.2.2.3 [1])

雌性ラットに ³H-E₂ ゲル 20μL/6 cm²/body (17.4μgE₂/body) を単回皮下投与し、投与後 0.5、4 及び 48 時間の各組織内濃度を検討した。全測定時点において、肝臓に最も高い放射能を認めた。投与後 0.5 時間では、肝臓、次いで脾臓、腸間膜リンパ節及び副腎の濃度が高く、肝臓、副腎及び脂肪における放射能の消失は血漿よりも緩慢であった。³H-E₂ ゲル 20μL/6 cm²/body (17.4μgE₂/body) を単回経皮投与したときの全身オートラジオグラムは、投与部位を除くと皮下投与時と同様な分布を示し、ミクロオートラジオグラムによる皮膚内放射能分布は、全測定時点で角層及び被毛に沿った部分が高かった。

(3) 代謝 (4.2.2.2 [1] ～ [3]、4.2.2.4 [1]、4.2.2.5 [2])

経皮投与時の血漿中放射能に対する E₂ の割合は、ラットでは、投与後 0.5 時間で 44.5% を示した後経時的に低下し、E₁ はいずれの時点においても定量限界未満であった。サルでは、投与後 0.5 時間の E₂ の割合は 11.1%、E₁ は 37.6% であり、その後は経時的に低下した。両動物種とも尿及び胆汁中の E₂ はわずかであり、ラットでは抱合型 2-OH-E₁、サルでは抱合型 E₃ が多かった。

(4) 排泄 (4.2.2.2 [1] ～ [3]、4.2.2.5 [1]、[2])

雌性ラットに ³H-E₂ ゲル 20μL/6 cm²/body (17.4μgE₂/body) を経皮投与したとき、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（拭き取り）及び体内残存（屍体）の放射能は、それぞれ投与量の 5.80、37.77、0.37、45.61、10.36 及び 3.37%、総回収率は 108.11% であり、排泄率から算出した経皮投与時の吸収率は 45.17% であった。雌性サルに ³H-E₂ ゲル 150μL/50 cm²/body (131μgE₂/body) を経皮投与したとき、投与後 168 時間までの尿中、糞中、投与部位皮膚及び投与部位残存（拭き取り）の放射能は、それぞれ投与量の 4.57、1.61、4.85 及び 32.94、総回収率は 59.79% であった。ラットでは主要な排泄経路は糞中であり、サルでは尿中であると考えられ、静脈内投与及び皮下投与時の主要な排泄経路も同様であった。胆管カニュレーションを施したラットに ³H-E₂ 20μg/body を皮下投与したとき、投与後 48 時間までに投与放射能の 81.17% が胆汁中に回収された。排泄された胆汁を別の胆管カニュレーションを施した雌性ラットの十二指腸に単回投与したとき、胆汁及び尿中に投与放射能の 73.25% が回収され、ラットでは E₂ の腸肝循環が示唆された。

(5) 薬物動態学的相互作用及びその他の薬物動態試験 (4.2.2.7 [1])

損傷皮膚ラットに ³H-E₂ ゲル 20μL/6 cm²/body (17.4μgE₂/body) を経皮投与したとき、血漿中放射能の T_{max} は 0.5 時間、C_{max} は 8.96ng eq/mL、消失半減期は 22.3 時間であった。吸収率は 80.49% と算出され、正常皮膚ラットの吸収率（45.17%）の約 1.8 倍であった。

<審査の概略>

機構は、本剤の非臨床における E₂ の吸収挙動を、既存の経皮吸収 E₂ 製剤と比較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。既存の経皮吸収 E₂ 製剤は、基剤に含まれる E₂ が持続的に放出される性質を有し、貼付後の持続的な薬物の放出によって血中 E₂ 濃度が一定に維持される。本剤について、ラット及びサルへの経皮及び静脈内投与時の血漿中放射能濃度推移を用い、デコンボリューション法により E₂ の吸収速度を算出したところ、投与後初期が最も高く、その後緩徐に低下した。また、ラットへの経皮投与時の皮膚マイクロオートラジオグラムでは、E₂ に起因する放射能が投与後 4、48 及び 96 時間に角層に認められた。以上より、本剤では、エタノール等の吸収促進効果による投与後初期の速やかな吸収及び数時間以降の角層リザーバー効果による緩やかな吸収の二つの過程により E₂ が全身循環に吸収されると考える。また、³H-E₂ ゲル 10~30μL/body (E₂ として 0.01~0.03mg/body) をラットの剪毛した同一面積の皮膚に投与した成績から、本剤を同一面積に塗布した場合の吸収量は、既存の貼付剤同様、用量と相関すると考える。

機構は、以上の回答について了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

E₂ を含有する本剤は、国内外で広く用いられ、毒性学的特性については既知であることから、E₂ に関する新たな毒性試験は実施されていないが、本剤の投与部位である皮膚局所に対する毒性の確認が必要と判断され、局所刺激性試験として、ウサギ皮膚一次刺激性試験、ウサギ 28 日間皮膚累積刺激性試験を実施するとともに、本剤塗布時に誤って眼に触れる危険性を配慮し、ウサギ眼刺激性試験が実施された。また、モルモット皮膚感作性試験、光（紫外線）に対する影響を検討する目的で、モルモット皮膚光毒性試験及びモルモット皮膚光感作性試験が実施された。なお、被験物質として、本剤（E₂ を 1.0mg/g 含有する製剤）が用いられた。

(1) 局所刺激性試験

1) ウサギ皮膚一次刺激性試験

ウサギ皮膚一次刺激性試験において、本剤及びプラセボとも、観察期間を通して全例に皮膚反応は認められず、ウサギの皮膚に対して一次刺激性は有しないものと判断された。

2) ウサギ 28 日間皮膚累積刺激性試験

ウサギ 28 日間皮膚累積刺激性試験において、Draize の評価基準（Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs and cosmetics. 46-59,1959）に従って紅斑と痂皮形成及び浮腫形成を評価した結果、本剤及びプラセボのいずれも 2/6 例の健常皮膚及び損傷皮膚でごく軽度の紅斑が塗布 3 日に認められ、刺激性の程度はいずれにおいても「弱い刺激物」と判断された。病理組織学的検査では、本剤の健常皮膚及び損傷皮膚で 2/6 例、プラセボの健常皮膚で 1/6 例及び損傷皮膚で 2/6 例に真皮への軽度のリンパ球浸潤がみられたが低頻度かつ軽微な変化であった。しかし、ごく軽度の紅斑はプラセボでは塗布 7 日までに、本剤では塗布 9 日までに反応が消失していることから、本剤及びプラセボの皮膚累積刺激性はなく、損傷皮膚への適用においても皮膚刺激の増強はないものと判断された。

3) ウサギ眼刺激性試験

ウサギ眼刺激性試験において、本剤及びプラセボをウサギの結膜嚢内へ適用後、1、24、48、72 及び 96 時間の反応を Draize の評価基準に従って評価し、Kay & Calandra の眼粘膜刺激分級法 (J Soc Cosm Chem 13:281-9,1962) により刺激性を評価した。また、投与後 24 時間以降の観察時にフルオレッセインナトリウム水溶液を用いた検査が実施され、角膜の損傷の有無が検討された。

本剤及びプラセボのいずれにおいても非洗眼動物及び洗眼動物の全 18 例で、投与後 1 時間から結膜の発赤、結膜の浮腫及び分泌物が認められた。これらの変化は、いずれも投与後 24 時間以降に消失する傾向が認められ、投与後 72 時間までにすべて消失した。フルオレッセインナトリウム水溶液を用いた角膜の観察では、本剤では非洗眼動物及び洗眼動物の全例で、プラセボでは非洗眼動物の 6 例中 5 例及び洗眼動物の全 3 例で、投与後 24 時間から染色斑が認められ、いずれも投与後 96 時間までに消失した。刺激反応は本剤及びプラセボともに投与 1 時間後に観察され、いずれの投与群においても洗眼処置により刺激性が軽減される傾向にあった。Kay & Calandra の眼粘膜刺激分級法に従い、刺激性の等級付けを行った結果、「軽度の刺激性あり」であった。以上より、本剤及びプラセボは、いずれもウサギの眼粘膜に対し軽度の刺激性を有すると考えられたが、洗眼により刺激性は軽減することが確認された。

(2) その他の毒性試験

モルモット皮膚感作性試験 (アジュバントを用いた試験条件: Adjuvant & Patch Test 法) (Contact Dermatitis 7:225-37,1981) において、皮膚反応を Draize の評価基準に従って評価し、本剤で感作及び惹起した動物では皮膚反応がみられたが、プラセボで感作し、本剤 又は プラセボで惹起した動物、及び本剤で感作し、プラセボで惹起した動物では皮膚反応を示さなかった。以上より、本剤は本試験条件下では皮膚感作性を有するものと判断された。

モルモット皮膚感作性試験 (Buehler 法) (Arch. Dermat 91:171-7,1965) において、本剤感作群及び非感作群とも、全動物について皮膚反応がみられず、本試験条件下において、本剤は皮膚感作性を有しないものと判断された。また、多くの化合物でヒトにおける 皮膚感作反応を評価できる試験法と考えられている Buehler 法 (Toxicology 61:91-107,1990) において、本剤は皮膚反応を示さず、E₂の皮膚感作性は、アジュバントにより感受性を高めた試験条件下においてのみ陽性反応を示すものと判断された。

モルモット皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験において、本剤はいずれも皮膚反応が認められず陰性と判断された。

<審査の概略>

機構は、角層剥離による吸収量の増加から想定されるヒトでの曝露量及び安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。非臨床試験における損傷皮膚モデルラットの血漿中放射能濃度及び排泄率を測定した試験、正常ラットの吸収に関する試験、正常ラットの排泄に関する試験で得られた薬物動態パラメータ、並びに算出される経皮吸収率に関する試験成績から、ラットでは角層剥離によって経皮吸収率は約 1.8 倍、C_{max} は約 23 倍に上昇すること