

ディビゲル 1mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ポーラファルマに帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

株式会社ポーラファルマ

ディビゲル 1mg

CTD第1部

1.4 特許状況

株式会社ポーラファルマ



ディビゲル 1mg

CTD第1部

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

株式会社ポーラファルマ

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
1.	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
2.	開発の経緯図	15

略語一覧

CEE :	Conjugated equine estrogen (結合型エストロゲン)
E ₁ :	Estrone (エストロン)
E ₂ :	17 β -Estradiol (エストラジオール)
HRT :	Hormone replacement therapy (ホルモン補充療法)
MPA :	Medroxyprogesterone acetate (酢酸メドロキシプロゲステロン)
MWS :	Million Women Study (英国で実施された大規模観察研究)
PPS :	Per protocol set (治験実施計画書に適合した集団)
TTS :	Transdermal therapeutic system (経皮輸送システム)
WHI :	Women's Health Initiative (米国で実施された大規模無作為化プラセボ対照比較試験)

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1. 更年期障害・ホルモン補充療法

(1) 更年期障害

女性の卵巣機能は50歳をはさむ約10年間で急激に低下し、女性ホルモンの欠乏状態が起こり、全身のホルモンバランスが崩れる。この時期を更年期という。更年期以降の女性はエストロゲン分泌低下によって、更年期症状とともに、骨代謝、心血管系、脂質代謝、泌尿生殖器系、消化器系、脳神経系など全身の組織及び機能の種々の病的変化（更年期障害）が生じる^{1), 2)}。更年期障害は狭義には更年期症状をさすことがある。

更年期症状はその病状により自律神経失調症型、神経症型及び心身症型に大別される(表1.5-1)。

表 1.5-1 更年期症状の病型

	素因・要因	症状	治療法
自律神経失調症型	身体的素因 内分泌的要因	血管運動神経症状 (Hot flush、発汗、冷性) 睡眠障害、動悸、頭痛、めまい、耳鳴り	薬物療法が中心 (ホルモン補充療法、自律神経調整薬、漢方薬)
神経症型	性格的素因 社会心理的要因	憂うつ、精神不安定、意欲低下、不安感、記憶力減退	薬物療法 (向精神薬、ホルモン補充療法、漢方薬)、精神療法
心身症型	自律神経失調症型及び神経症型の混在	運動器症状 (肩こり、関節痛、腰痛、筋肉痛) 消化器症状 (腹痛、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢)	薬物療法 (漢方薬など)、精神療法

(2) ホルモン補充療法

自律神経失調症型更年期障害の代表的な症状は、Hot flush (のぼせ、ほてり)、発汗などの血管運動神経症状で、卵巣摘出後の卵巣欠落症状と同様に、エストロゲンの減少が主たる要因である。自律神経失調症状には薬物療法が中心になり、直接の原因に対する治療法であるホルモン補充療法 (HRT) が最も効果的で、治療の早期から症状の改善が見られる³⁾。また、HRT は精神症状に対しても有効であるとされている。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製剤、経皮吸収型エストラジオール製剤及びエストリオール製剤等があり、子宮のある女性に対する HRT においては、エストロゲン単独療法では子宮内膜がんのリスクが高くなることから、エストロゲンとプロゲステンの併用療法が行われる。HRT は更年期症状の改善効果とともに、閉経後女性における脂質代謝異常、骨代謝異常、泌尿生殖器粘膜萎縮等の改善又は予防効果が認められている¹⁾。

2. ホルモン補充療法についての最近の知見

(1) 大規模臨床試験成績

HRTの有用性（リスクとベネフィット）について、Nurses' Health Study (NHS)、Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial (PEPI)、Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS)、HERS II 等いくつかの大規模臨床試験が行なわれてきたが、脂質代謝異常改善、抗動脈硬化作用による冠動脈疾患、脳卒中等への効果については相反する結果も得られ、HRTによる治療指針については明確な結論は得られていなかった^{4), 5), 6), 7)}。しかし、以下に示すように、2002年以降、米国で実施された大規模無作為化プラセボ対照比較試験（Women's Health Initiative : WHI 試験）、英国で行なわれた大規模観察研究（Million Women Study : MWS）等の試験成績が順次報告され、HRTの有用性に関する結論が得られ始めている。

1) WHI 試験（エストロゲン+プロゲステン併用療法）⁸⁾

WHI 試験は、閉経後の女性における疾患の発症予防対策を総合的に評価することを目的に、米国の50～79歳の健康な一般閉経後女性を対象とした大規模臨床試験である。この試験はHRT（WHI Hormone Program : エストロゲン単独療法、エストロゲン+プロゲステン併用療法）の施行、食生活、生活習慣などが、心血管疾患、がん、骨粗鬆症の発症におよぼす影響を長期間にわたり追跡調査するもので、総数約16万人の閉経後女性を対象に1991年から15年の計画で開始された。

このプログラムでは、子宮のある女性をHRT群（結合型エストロゲン0.625mg/日、酢酸メドロキシプロゲステロン2.5mg/日の配合剤を連続服用）と対照群（プラセボ）の2群に無作為に割りつけ、HRT群8,506人、対照群8,102人（試験開始時）を対象に8.5年間の予定研究期間で開始された。本試験は一次予防比較試験として実施され、主要評価項目は、冠動脈疾患（非致死性心筋梗塞、冠動脈疾患による死亡）、浸潤乳がんの発症、及び、副次評価項目は、脳卒中、肺塞栓、子宮内膜がん、結腸・直腸がん、大腿骨頸部骨折の発症及び死亡の発生とされた。

平均試験期間5.2年の時点で評価を行ったところ、HRT群では対照群に比して骨折と結腸・直腸がんのリスクは有意に減少するものの、浸潤乳がんは予め設定したリスクの範囲を逸脱していることが判明し、この中間報告をもってHRT群の試験は中止されることになった。

試験中止決定の根拠となる要因として、表1.5-2に示す数値が発表された。HRTにより結腸・直腸がん、骨折のリスクは低下するが、冠動脈疾患、脳卒中、静脈血栓症、浸潤乳がん等のリスクは増加するというものである。

表 1.5-2 対照群と比較した HRT 群における相対ならびに絶対リスクとベネフィット

発生した事象	相対リスク	95%信頼区間	絶対リスクの増加	絶対ベネフィットの増加
冠動脈疾患	1.29	(1.02 - 1.63)	7	
脳卒中	1.41	(1.07 - 1.85)	8	
静脈血栓症	2.11	(1.58 - 2.82)	18	
浸潤乳がん	1.26	(1.00 - 1.59)	8	
結腸・直腸がん	0.63	(0.43 - 0.92)		6
骨折（大腿骨頸部）	0.66	(0.45 - 0.98)		5
Global index	1.15	(1.03 - 1.28)	19	

絶対リスクの増加、絶対ベネフィットの増加：10,000人年（10,000人にHRTを1年間行なった場合）における対照群に対するHRT群での発症症例数の増減。

浸潤乳がん及び冠動脈疾患を含めた主な疾患のリスクとベネフィットを総合的に評価した global index でも相対リスクは 1.15 (対照群 vs HRT 群 : 151 vs 170 [19 人増]) となり、両群間に差が認められたが、試験期間を通じての死亡数の合計と死因には差はないと報告されている。

2) WHI 試験 (エストロゲン単独療法試験)⁹⁾

2004 年 3 月、WHI Hormone Program のうち、エストロゲン単独療法試験が平均試験期間 6.8 年の時点で終了となった。試験終了とした主な根拠は冠動脈疾患リスク減少目標を 15%としていたところ 9%であったこと、脳卒中については予め設定したリスクの範囲を超えたことによる。

このプログラムでは、子宮摘出後の女性を CEE 群 (結合型エストロゲン (CEE) 0.625mg/日 を連続服用) と対照群 (プラセボ) の 2 群に無作為に割りつけ、CEE 群 5,310 人、対照群 5,429 人 (試験開始時) で比較を試みた。

CEE 群では脳卒中、静脈血栓症のリスクは増加するが、冠動脈疾患のリスクは低下する。乳がんのリスクは低下し、結腸・直腸がんは増加する等、併用療法とは異なった結果が得られた (表 1.5-3)。

表 1.5-3 対照群と比較した CEE 群における相対ならびに絶対リスクとベネフィット

発生した事象	相対リスク	95%信頼区間	絶対リスクの増加	絶対ベネフィットの増加
心血管疾患全体	1.12	(1.01-1.24)	24	
冠動脈疾患	0.91	(0.75-1.12)		5
脳卒中	1.39	(1.10-1.77)	12	
静脈血栓症	1.33	(0.99-1.79)	7	
深部静脈血栓	1.47	(1.04-2.08)	7	
肺塞栓	1.34	(0.87-2.06)	3	
がん全体	0.93	(0.81-1.07)		7
浸潤乳がん	0.77	(0.59-1.01)		7
結腸・直腸がん	1.08	(0.75-1.55)	1	
骨折全体	0.70	(0.63-0.79)		56
骨折(大腿骨頸部)	0.61	(0.41-0.91)		6
骨折(脊椎)	0.62	(0.42-0.93)		6
全死亡	1.04	(0.88-1.22)	3	
Global index	1.01	(0.91-1.12)	2	

絶対リスクの増加、絶対ベネフィットの増加 : 10,000 人年 (10,000 人に HRT を 1 年間行なった場合) における対照群に対する HRT 群での発症症例数の増減。

3) MWS¹⁰⁾

2003 年 8 月、乳がん と HRT との関連を検討した MWS の結果が報告された。この研究の対象は英国の 50~64 歳の女性で、1996 年 5 月から 2001 年 3 月までに登録された 1,084,110 人 (平均年齢 55.9 歳) であった。この大規模疫学的研究は観察研究であり、米国女性を対象とした大規模無作為化プラセボ対照比較試験である WHI 試験とは研究方法が異なる。

MWS の浸潤乳がんについての主な結果は、HRT により乳がんリスクは高まり、治療期間に応じてリスクは増加するというものであった。さらに、エストロゲン+プロゲステロン併用療法はエストロゲン単独療法に比較して、よりリスクは高くなり、エストロゲンの種類、投与方法によって

リスクは変わらない、等の結果であった。

これらの大規模臨床試験の成績は、冠動脈疾患、結腸・直腸がんについては WHI 試験の併用療法試験と単独療法試験とで結論が異なること、浸潤乳がんについては MWS と WHI 試験（エストロゲン単独療法試験）で結果が異なる等、いくつかの課題は残るが、閉経後女性に対する HRT の長期投与の問題点を明確に示したものと考えられる。

4) 本邦における HRT に対する当局ならびに関連学会の対応

WHI 試験（エストロゲン+プロゲステロン併用療法）及び MWS の報告を受けて、厚生労働省医薬食品局より使用上の注意の改訂指示（平成 15 年 11 月 26 日指示）が発出され、既存卵胞ホルモン製剤の添付文書の改訂が行なわれるとともに、平成 16 年 1 月 29 日に医薬品・医療用具等安全性情報（No.197）「卵胞ホルモン製剤の長期投与と安全性」が発出された。

また、これらの試験成績を受けて、日本更年期医学会から以下の「今後の HRT のあり方」が提言されている。HRT の適用とその制限を示したもので、今後の更年期障害治療における指針となるものとする。

- ・更年期・閉経後女性に対するヘルスケアの基本は、従来から強調されてきたように、精神・身体機能の評価と、これらに基づいた食事・運動・栄養などの生活習慣の適正化であり、それで十分な効果が見られない場合には薬物療法を行う。
- ・HRT は薬物療法の 1 つの選択肢であり、これを選択するに当たっては、一人一人の女性について、そのリスクとベネフィットを慎重に判断する。
- ・HRT の第一の適応は更年期症状（Hot flush、発汗などの血管運動神経障害様症状、陰萎縮などの泌尿生殖器萎縮症状など）である。更年期症状に対する HRT の効果は明らかであるので、治療前に禁忌でないことを確認し、また治療開始後には、その効果を判定するとともに、乳がんやその他の異常所見の有無をチェックして安全性を確認しながら治療の継続・中止を判断する。施行にあたっては必要最小量を必要最短期間とする。
- ・閉経後骨粗鬆症に対する HRT の予防・治療効果は明らかであるが、他にも骨折予防効果を有する薬剤があることも伝えるべきである。閉経後骨粗鬆症の予防のみを目的として HRT を施行する場合には、HRT 以外のすでに承認されている治療法を考慮すべきであり、HRT を開始する時には骨粗鬆症のリスクの予防が HRT 自体のリスクを上回る場合に限るべきである。
- ・心血管系疾患の予防を目的として、結合型エストロゲン 0.625mg/日を基本とした HRT は行わない。（注）結合型エストロゲン 0.625mg 以外の HRT(使用ホルモンの種類と量、投与経路など)についての有用性と安全性を否定するものではなく、これらについては今後の検討が必要である。
- ・子宮のない女性に対しては、エストロゲンのみを用いる。子宮の有る女性に対する HRT には、子宮内膜がんの予防の見地からプロゲステロンの併用が必要である。プロゲステロンの併用方法については、同時連続療法であれ、周期的療法であれ、それに伴うリスクを十分に説明し、納得を得た上で行なう。治療開始後は乳房検診・血圧測定、脂質や凝固線溶系の血液検査などを行ない、慎重に治療経過を観察する。

(2) HRTの更年期障害に対する有効性について

HRTの更年期障害に対する効果については、更年期症状の軽減、脂質代謝異常改善、骨代謝異常の改善、泌尿生殖器粘膜萎縮の改善等広く認められているところである^{1),3),11)}。

Jirapinyoら¹²⁾は、タイ人女性の更年期障害治療において、1年間のエストロゲン+プロゲステン併用療法によって、骨密度の増加及び脂質代謝改善は認められるが、更年期症状についてはプラセボ投与群に対して有意な治療効果を示さなかったことを報告しているが、今回の承認申請に向けて実施した国内第Ⅱ相用量設定試験成績を含めて、更年期障害の主な症状であるHot flushの発現回数において、HRTはプラセボ投与群に対して有意な改善効果を有することは明らかである¹³⁾。この有意な効果は、皮膚温変化を評価指標に組み入れたプラセボ対照比較試験においても確認されている¹⁴⁾。したがって、上記のタイ人女性における試験成績は、患者背景・医療環境等の違いにより得られた結果の一つであり、HRTが更年期障害に対して有効性を有するという評価は何ら変わるものではないと考えられる。

3. 現行ホルモン補充療法の問題点及びディビゲル開発の意義

HRTに用いられる治療薬剤としては結合型エストロゲンを含有する経口剤が頻用されてきた。しかし、一般に経口剤では肝初回通過効果による不活性化のため有効な血中濃度を得るには高用量が必要であり、そのため、蛋白及び脂質代謝の亢進など肝臓への負担が大きくなる。また、エストラジオール(E₂)の血中濃度に比べ代謝物であるエストロン(E₁)の血中濃度が高くなり、E₂、E₁の生理的比率からの逸脱が起こる等の問題が指摘されている¹⁵⁾。

経口剤によるこれらの欠点を解決するために経皮吸収型製剤の開発が進められ、本邦においてもエストロゲンの中で最も活性の強いE₂を含有した貼付剤であるE₂貼付剤B*が1995年(平成7年)に承認され、臨床使用に至った¹⁶⁾。しかし、貼付部位における皮膚安全性に関して、重度の皮膚反応(水疱、化膿性湿疹、色素沈着、皮膚剥脱等:添付文書より引用)を含む皮膚刺激症状が被験者の約40%に発現することが治療の中止の原因となるなど、長期間の使用が困難となっていた。その後、E₂貼付剤B*の改良型としてE₂貼付剤D*、E₂貼付剤A*(E₂貼付剤D*とE₂貼付剤A*は同一製剤)が承認されたが¹⁷⁾、承認までに実施された更年期障害を対象とした国内臨床試験において、貼付部位の皮膚刺激症状は被験者の28.8%と依然として高頻度に発現している。したがって、貼付剤のこれらの改良によっても、更年期障害治療における治療の継続及び患者コンプライアンスに依然問題が残ることから、皮膚刺激性が低くより安全性の高い製剤の開発が望まれている。

フィンランド国Orion Corporation ORION PHARMA(以下、オリオン社と略す)が開発したE₂を有効成分とする経皮吸収型軟膏(ゲル)製剤であるDivigel 0.1% gel(以下、ディビゲルと略す)は、軟膏(ゲル)製剤にすることにより、貼付剤のもつ経口剤に対する特徴を維持し、かつ同等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。ディビゲルは、欧州で実施された臨床試験において、良好な経皮吸収性を有し、E₂/E₁比の生理的レベルを維持した上で、経口剤と類似した血中E₂濃度推移が得られ、既存の貼付剤に比べ皮膚刺激性が低く、また経口剤及び貼付剤と同等の有効性が得られることが確認されている。そこで、当社はオリオン社からのディビゲルの導入を決定し、本剤の国内での開発を開始した。

4. 欧州におけるディビゲルの開発

オリオン社は本剤の開発にあたり、欧州の既存軟膏（ゲル）製剤の塗布量を減らすために、エストラジオール濃度を既存製剤（E₂ゲル剤*）の0.6mg/gに対して、より高濃度の1mg/gに設定し、臨床試験における有効性、安全性及び薬物動態の検討を開始した。

19■年より開始した予備試験において、本剤3g（E₂として3mg）の反復塗布により平均血清中E₂濃度の投与前値の15 - 30倍への上昇が認められたため、本剤3gは塗布用量としては過剰であると判断された¹⁸⁾。そこで、経口剤を対照薬として本剤1g及び2gを1 - 2年間塗布し、有効性及び安全性の検討を行った¹⁹⁾。その結果、本剤は両用量ともに更年期症状に対して経口剤と同等の有効性を示し、安全性に関しても両用量塗布群及び経口剤投与群間に差異は認められなかった。これらの試験成績をもとに、HRT製剤としての本剤の特性から考えて最少有効量での使用が求められることから、本剤1gを中心用量として設定し以下の試験を実施した。

E₂貼付剤B*を対照薬とした試験（試験番号63806／添付資料番号5.3.5.4[2]）及び黄体ホルモンによる周期的治療の間隔と閉経後年数との関係を検討した試験（試験番号63808／添付資料番号5.3.5.4[3]）において、それぞれ60例及び401例の閉経後女性に対し本剤1gを開始用量として、大腿部あるいは下腹部に1日1回約1年間反復塗布した。また、3ヵ月後に患者の症状に応じて0.5gもしくは1.5gへの増減を可能とした。その結果、いずれの試験においても、更年期症状は、投薬開始1～2週間で有意に軽減し、試験終了時まで効果は持続した。安全性については、本剤の皮膚刺激性はE₂貼付剤B*に比較して有意に低く、その他の有害事象については通常ホルモン補充療法で観察される有害事象と同様であった。3ヵ月の時点で用量を変更した症例は、減量（0.5g）については試験番号63806及び試験番号63808でそれぞれ1例及び2例、増量（1.5g）についてはいずれも7例であった。

本剤の薬物動態については、経口剤及びE₂貼付剤B*を対照として本剤1.5gを反復塗布したところ²⁰⁾、E₂貼付剤B*貼付後のほぼ一定した血清中E₂濃度推移に対し、本剤は経口剤投与時と類似した塗布後数時間にピークをもつ血清中E₂濃度推移を示し、バイオアベイラビリティはE₂貼付剤B*のそれと類似したものと推定された。

これらの有効性及び安全性ならびに薬物動態の試験成績を基に、1994年のフィンランド国及び1995年のデンマーク国での販売承認取得に引き続き、1996年にデンマーク国を審査調整国とした相互認証方式（Mutual Recognition Procedure：MRP）によって、0.5g分包及び1.0g分包について下記の効能・効果及び用法・用量（表1.5-4）でEU 10ヵ国において販売承認を得た。1.5g分包については、2000年のMRPによってEU 4ヵ国における販売承認を取得したが、現在承認を取り消している。

表 1.5-4 ディビゲルの EU における効能・効果及び用法・用量

効能・効果	閉経後女性におけるエストロゲン欠乏症状のためのホルモン補充療法 (HRT)。65 歳以上の女性での治療経験は少ない。
用法・用量	本剤は経皮用ゲルである。連続的あるいは周期的治療に用いることができる。通常、初期投与量は 1.0 g (エストラジオール (E ₂) として 1.0mg) / 日であるが、患者の症状により選択できる。臨床効果に基づき 2、3 周期後、個別に、用量を 1 日あたり 0.5~1.5 g (E ₂ として 0.5~1.5mg) に再調整できる。
塗布方法	本剤は、1 日 1 回、下腹部又は右あるいは左大腿部に毎日塗布部位を変えて塗布する。手のひらの大きさの 1~2 倍の面積に塗布すること。胸部、顔あるいは過敏な皮膚には塗布しないこと。塗布後、ゲルを数分間乾かし、塗布部位は 1 時間以内に洗淨しないこと。眼に入らぬよう注意すること。塗布後、手を洗うこと。

また、本剤は 0.5g、1.0g 及び 1.5g の反復塗布によって線形の薬物動態を示し (試験番号 638015 / 添付資料番号 5.3.3.1 [3] 参)、塗布面積の薬物動態に対する影響については、塗布面積の増加に伴い吸収量が低下する吸収特性を有するが、塗布方法の範囲では臨床的に問題となる薬物動態の差はないと考えられた (試験番号 638017 / 添付資料番号 5.3.1.1 [2] 参)。

その後、EU において ICH ガイドライン「医薬品の残留溶媒ガイドライン」が既承認薬に対しても適用されたため、オリオン社は製剤処方中に含まれる [] を、残留溶媒として [] を含有しない種類への処方変更を検討し、従来の市販製剤 (従来処方製剤) と改良された新たな処方製剤 (申請処方製剤) との生物学的同等性試験を実施し、両製剤の同等性を確認した (試験番号 00.037.2 / 添付資料番号 5.3.1.2 [1])。申請処方製剤は 2002 年 4 月に EU 12 カ国で承認され、2007 年 3 月現在、世界 35 カ国で販売承認を取得している。また、出荷数量より本剤の使用患者数 (market exposure) を推定すると、同一患者が 1.0g 分包を 1 年間使用したと仮定して、本剤の発売開始 (1994 年 4 月) から 2006 年 4 月までの累積患者数は約 145 万人年と推定される。

5. 国内における開発

(1) 非臨床試験

ディビゲルは、欧州をはじめ広く世界中で臨床適応されている製剤であることから、国内における臨床試験の開始にあたって、新たな非臨床試験は実施しなかった。ただし、E₂ に関する文献情報の収集と併せて、有効成分である E₂ に関する毒性試験成績を [] より入手し、本剤の毒性学的特性の把握を行なった。

また、ディビゲルは、「医薬品の承認申請について」(平成 11 年 4 月 8 日医薬発第 481 号) における申請区分の「新剤型医薬品」(1- (5)) に該当することから、薬理及び毒性に関する資料の提出は求められていない。しかし、更年期障害治療薬としての有効性確認、適用部位である皮膚局所の刺激性・感作性ならびに誤使用時の安全性評価としての眼刺激性について、ディビゲルの特徴を明確にする上で重要と判断し、承認申請に向けて、効力を裏付ける試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験を実施した。なお、E₂ はその薬理学的特性及び毒性学的特性については既知であることから、E₂ に関する副次的薬理、安全性薬理、薬力学的薬物相互作用、一般毒性、遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性について、新たな非臨床試験は実施しなかった。

薬理試験においては、経皮吸収された E₂ が有効性を示すことを検証するために、エストロゲン欠乏モデルである卵巣摘出ラットを用いてディビゲルの効果を検討したところ、尾部皮膚温の上

昇、体重増加亢進及び子宮重量の低下を用量に依存して抑制することが確認された。

薬物動態試験においては、ラットにおける単回経皮投与での吸収、分布、代謝及び排泄、ならびに反復経皮投与での吸収、代謝及び排泄について検討した。非げっ歯類における吸収、代謝及び排泄についてはサルにおける単回経皮投与試験により確認した。その他、損傷皮膚モデルラットにおける経皮投与試験を実施した。蛋白結合率及び *in vitro* における代謝については文献情報を引用し、薬物代謝酵素の誘導/阻害及び薬物相互作用ならびに妊娠又は授乳動物に関しては試験を実施しなかった。

経皮投与された [^3H] E_2 ゲルから放出された E_2 は、皮膚を透過して全身循環系に達したのち全身に分布し、速やかに代謝されて主に水酸化又は抱合型の代謝物として、ラットでは主に糞中、サルでは主に尿中に排泄された。また、ラットにおいて経皮投与時の体内分布は、投与部位を除き皮下投与時と同様であり、経皮吸収による特徴的な組織分布は認められなかった。経皮投与された E_2 は皮膚を透過する過程において皮膚内代謝を受けずに全身循環系に達し、静脈内投与や皮下投与と同様な体内動態を示した。さらに、マイクロオートラジオグラフィ及び損傷皮膚モデルを用いた検討で、経皮投与後 E_2 は角層に多く分布し、角層剥離によって吸収量が正常皮膚の約 1.8 倍に上昇することから、経皮投与においては角層の状態に留意し、創傷など角層が損傷している部位への投与には注意する必要があると考えられた。

毒性試験においては、皮膚一次刺激性試験、皮膚累積刺激性試験、皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験ならびに眼刺激性試験について、GLP 適合試験として実施した。

ディビゲルの皮膚局所への影響については、一次刺激性はみられず、連続塗布においてエタノールに起因すると考えられる極めて軽度の刺激性がみられたが、累積刺激性はないものと判断された。眼刺激性試験では軽度刺激物の判定であり、その原因はエタノールと考えられたが洗眼で軽減する反応であった。皮膚感作性試験では Adjuvant & Patch Test 法において E_2 に起因すると考えられる陽性反応が確認されたが、臨床使用に近い Buehler 法においては陰性であったことから、ディビゲルの皮膚感作性により治療行為を妨げるような局所障害が発現する可能性は低いと判断された。また、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験はいずれも陰性であった。

なお、本剤の有効期間は、国内安定性試験結果をもとに、室温保存で 36 ヶ月に設定した。

(2) 臨床試験

これまでに実施した臨床試験の経緯及び治験相談の経緯について、以下の通り時系列に述べる。

1) 臨床第 I 相試験

19 年(平成 年) 月より開始した第 I 相皮膚安全性試験(パッチテスト)(試験番号 PFJ17-P1-01/添付資料番号 5.3.5.4[1])において、本剤の皮膚刺激指数はいずれも 0 であり、皮膚安全性に問題はないと評価した。第 I 相単回塗布試験(試験番号 PFJ17-P1-02/添付資料番号 5.3.3.1[1])及び反復塗布試験(試験番号 PFJ17-P1-03/添付資料番号 5.3.3.1[2])において、本剤 0.5g、1.0g 及び 1.5g の塗布により、血清中 E_2 濃度は用量に相関して増加し、安全性についても既存の E_2 製剤と比較して問題となる事象は認められなかった。血清中 E_2 濃度推移より本剤 1.0g 及び 1.5g 塗布により概ね有効濃度に達していると考えられた。また、0.5g 塗布群については血清中 E_2 濃度の値から、有効性は期待されないと推察された。

2) 相談 (添付資料番号 5.4(5.4)-1)

、平成 年 月 日に、
、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構と 相談 ()
を行い、以下の助言を得た。

- ・
- ・

3) 第Ⅱ相用量設定試験

相談における助言をふまえ、20 年 (平成 年) 月よりプラセボを対照として本剤の 1.0g 及び 1.5g の有効性及び安全性について、第Ⅱ相用量設定試験 (試験番号 PFJ17-P2-01 / 添付資料番号 5.3.5.1[1]) を実施した。

治験方法：

- ① デザイン：多施設共同、二重盲検、無作為化、3 群間並行、プラセボ対照用量設定試験
- ② 対象患者：更年期障害又は卵巣欠落症状を有する女性患者
- ③ 投与方法：治験薬の投与期間は 8 週間とし、ディビゲルの 1.0g、1.5g 又はプラセボを 1 日 1 回大腿部の約 20cm 四方の面積に連日塗布する。

有効性の結論：

主要評価項目である最終評価時の Hot flush 発現回数における解析結果は、表 1.5-5 に示す通り、観察期終了時の Hot flush 発現回数を共変量、治験薬群を要因、最終評価時の Hot flush 発現回数を目的変数とする共分散分析を行った結果、調整済み最終評価時の Hot flush 発現回数は、プラセボ群と比較して 1.0g 群、1.5g 群のいずれも有意な差が認められた (Dunnett の多重比較、 $p=0.010$ 、 $p<0.001$)。

表 1.5-5 最終評価時の Hot flush 発現回数における解析結果

項目	プラセボ群	1.0g 群	1.5g 群
症例数	50	44	44
共分散分析により算出された調整済み平均値±標準誤差	3.13±0.35 回	1.70±0.37 回 ($p=0.010$)	1.30±0.37 回 ($p<0.001$)

(Dunnett の多重比較)

安全性の結論：

全身症状・塗布部位別の有害事象の集計で、いずれも 3 群間に有意な差は認められなかった。血清中 E_2 濃度に関して、ホルモン補充療法において必要とされる血清中 E_2 濃度域 30~60pg/mL を満たした。死亡、未知、重篤又は重度の有害事象及び有害事象による中止・脱落例は認められなかった。

以上の結果より、HRT 製剤としての本剤の特性から考えて、副作用発現リスクを勘案してより低用量での開発が望まれること、また海外での使用実績も 1.0g を中心用量としていることから、本邦における本剤の至適用量は 1.0g であると判断された。

治験方法：

- ① デザイン：多施設共同、非盲検、無作為化、2群間並行、有効性非劣性及び安全性優越性比較試験
- ② 対象患者：更年期障害又は卵巣欠落症状を有する女性患者
- ③ 投与方法：本剤 1.0g を 1 日 1 回大腿部の約 20cm 四方の面積に連日塗布する。
- ④ 有効性の主要評価項目：
共分散分析による調整済み平均値の薬剤群間差（被験薬－対照薬）の片側 97.5%信頼区間を求め、その上限が非劣性マージン $\Delta=1.0$ 回/日を上回らないときに、ディビゲルの 1.0g は貼付剤 E₂ 貼付剤 A*に劣らないことが示されたと判断する。
- ⑤ 安全性の主要評価項目：
使用部位の皮膚刺激性反応について、薬剤群ごとの発現割合及び両側 95%信頼区間を求め、Fisher 直接確率計算法により発現割合の比較を行う。安全性の優越性検証の有意水準は両側 5%とする。併せて、発現割合の差の両側 95%信頼区間を求める。

有効性の結論：

有効性 PPS の採用症例は 205 例（ディビゲル群：102 例、E₂ 貼付剤 A*群：103 例）であった。有効性 PPS における最終評価時の Hot flush 発現回数の調整済み平均値の群間差（ディビゲル群 - E₂ 貼付剤 A*群）の両側 95%信頼区間の上限値（0.71 回/日）が非劣性マージン $\Delta=1.0$ /日を下回ったことから、ディビゲル群が E₂ 貼付剤 A*群に劣らないことが示された（表 1.5-6）。

表 1.5-6 有効性の評価結果

調整済み平均値（症例数）		群間差	標準誤差	両側 95%信頼区間	
ディビゲル（102）	E ₂ 貼付剤 A*（99）			下限	上限
1.06	0.79	0.27	0.22	-0.17	0.71

(回/日)

安全性の結論：

212 例(ディビゲル群：106 例、E₂ 貼付剤 A*群：106 例)を安全性の解析対象集団とした。皮膚刺激性反応の副作用の発現割合は、E₂ 貼付剤 A*群に比べてディビゲル群が有意に低かった (p=0.011)（表 1.5-7）。

表 1.5-7 皮膚安全性の評価結果

	対象症例数	発現頻度 (件数)	発現頻度 (例数 (割合))	発現割合の両側 95%信頼区間	Fisher 直接 確率計算法
ディビゲル	106	24	19(17.9)	11.2~26.6	P=0.011
E ₂ 貼付剤 A*	106	65	36(34.0)	25.0~43.8	

有害事象（投与終了後の消退出血を含む）の発現状況について以下の結論を得た。

出血症状を含む有害事象の発現割合は、治験薬群間で有意な差は認められなかった。副作用の発現状況についても同様な結果が得られた。両治験薬群とも重度の有害事象はみられず、いずれも軽度もしくは中等度であり、重篤又は未知の有害事象は認められなかった。

以上の結果、本剤の 1.0g 投与において、対照薬に対する有効性（最終評価時における Hot flush 発現回数）における非劣性が、また安全性（使用部位の皮膚刺激性反応）における優越性が検証された。

7) 第Ⅲ相長期投与試験

相談における助言をふまえ、20 年（平成 年）月より第Ⅲ相長期投与試験（試験番号 PFJ17-P3-02/添付資料番号 5.3.5.2[1]-2）を実施した。

治験方法：

- ① デザイン：多施設共同オープン試験
- ② 対象患者：更年期障害又は卵巣欠落症状を有する女性患者
- ③ 投与方法：本剤 1.0g を 1 日 1 回大腿部に塗布する。
- ④ 投与期間：52 週間（28 週間で中間解析を行う）。
- ⑤ 併用療法：子宮が残存する症例については治験薬投与期間中に酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）を併用する。

安全性の結論：

28 週投与終了時の中間解析として 28 週投与終了例は 83 例であり、使用部位での皮膚刺激性反応の副作用発現頻度は 21.4%（21/98 例）であった。52 週投与完了例は 75 例であり、皮膚刺激性反応の副作用発現頻度は 24.5%（24/98 例）と、第Ⅲ相比較試験と類似した結果であった。その他の副作用について、初発の副作用は投与開始後早期に発現し、その種類・頻度は従来のエストロゲン製剤と異なるものではなかった。

なお、第Ⅲ相長期投与試験については、申請時には 28 週時の中間解析成績を評価資料（5.3.5.2[1]）として提出し、申請後に 52 週時の最終解析成績を評価資料（5.3.5.2[1]-2）として提出した。

8) 相談（添付資料番号 5.4(5.4)-4）

、平成 年 月 日に、 、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と 相談（ ）を行い、以下の助言を得た。

- ・
- ・

9) 相談（添付資料番号 5.4(5.4)-5）

、平成 年 月 日に、 、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と 相談（ ）を行い、以

下の助言を得た。

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

6. 今回の承認申請に用いる臨床試験データパッケージ

本申請資料として提出する臨床試験データパッケージは、国内で実施された第 I 相試験成績（第 I 相皮膚安全性試験：試験番号 PFJ17-P1-01／添付資料番号 5.3.5.4[1]、第 I 相単回塗布試験：試験番号 PFJ17-P1-02／添付資料番号 5.3.3.1[1]、第 I 相反復塗布試験：試験番号 PFJ17-P1-03／添付資料番号 5.3.3.1[2]）、第 II 相試験成績（第 II 相用量設定試験：試験番号 PFJ17-P2-01／添付資料番号 5.3.5.1[1]）及び第 III 相試験成績（第 III 相比較試験：試験番号 PFJ17-P3-01／添付資料番号 5.3.5.1[2]、第 III 相長期投与試験：試験番号 PFJ17-P3-02／添付資料番号 5.3.5.2[1]、5.3.5.2[1]-2）ならびに外国で実施された生物学的同等性試験成績（生物学的同等性試験（外国）：試験番号 00.037.2／添付資料番号 5.3.1.2[1]）及び第 III 相試験成績（E₂ 貼付製剤との比較試験（外国）：試験番号 63806／添付資料番号 5.3.5.4[2]、オープン多施設試験（外国）：試験番号 63808／添付資料番号 5.3.5.4[3]）から構成され、これらの試験を評価資料とした。

なお、外国での有効性データについては、海外の有効性データを利用するのに必要な「当該領域における外国での有効性データの受け入れについての十分な経験の蓄積」がないこと、及び「外国でのエンドポイントと選択基準が一致していない」ことから、外国第 III 相試験成績については安全性のみを評価資料とした。

また、外国で実施された生物薬剤学試験（塗布面積の影響に関する試験（外国）：試験番号 PFJ17-P2-02／添付資料番号 5.3.1.1[1] 参、塗布面積・洗浄効果に関する試験（外国）：試験番号 0638017／添付資料番号 5.3.1.1[2] 参）及び臨床薬理試験（反復塗布試験（外国）：試験番号 0638015／添付資料番号 5.3.3.1[3] 参）については参考資料とした。

7. 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本邦における臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）を遵守した。また外国で実施した試験についてもヘルシンキ宣言及び試験実施当時のフィンランド国の GCP あるいは ICH-GCP に従い実施した。

8. 効能・効果及び用法・用量（案）

本剤は、プラセボを対照とした国内第 II 相用量設定試験において、本剤の 1.0g 及び 1.5g 投与により、プラセボに対する有意に高い有効性（最終評価時における Hot flush 発現回数）が確認された。また、E₂ 貼付剤 A* を対照薬とした国内第 III 相比較試験の結果、本剤の 1.0g 投与において、対照薬に対する有効性における非劣性が、また安全性（使用部位の皮膚刺激反応）における優越性が検証された。したがって、本剤は、閉経期女性に対する更年期障害治療において、プラセボに対する絶対的な有効性を示すとともに、対照薬との相対的な比較からも有効であることが確認

され、さらに、貼付剤のデメリットであった皮膚刺激性が対照薬と比べて有意に低いことが確認された。

これらの結果から、ディビゲルは既存の貼付剤に対する高い皮膚安全性、適用時の操作の簡便性、適用時の使用感の向上等から、更年期障害治療における治療の継続、患者コンプライアンスの改善が期待され、本邦における更年期の女性の QOL 向上に対して高い有用性を有する薬剤であると考えられる。したがって、本邦における本剤の承認申請を行うことは可能であると判断した。本剤の効能・効果及び用法・用量（案）を、本剤の外国での承認状況、類薬の承認条件等を参考に、表 1.5-8 のように設定した。

表 1.5-8 ディビゲルの効能・効果及び用法・用量（案）

申請区分	：新剤型医薬品
申請品目	：ディビゲル 1mg
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 400cm ² の範囲に塗布する。

2. 開発の経緯図
開発の経緯図 (1)

試験項目	期間	
開発の経緯	オリオン社	
	ホーラ化成工業	
品質	構造決定	原薬
	物理化学的性質	原薬
	規格及び試験法	製剤
安定性	原薬	
	製剤	
薬理	効力を裏付ける試験	
	副次的薬理試験	
	安全性薬理試験	
	薬力学的薬物相作用試験	

開発の経緯図 (2)

試験項目		期間	
薬物動態	吸収		
	分布		
	代謝		
	排泄		
	相互作用		
毒性	単回投与試験		
	反復投与試験		
	遺伝毒性試験		
	がん原性試験		
	生殖発生毒性試験		
	新生児を用いた試験		
	局所刺激性試験	オリオン社 ポーラ化成工業	
	その他毒性試験		オリオン社
			ポーラ化成工業

開発の経緯図 (3)

試験項目		期間
臨床試験	外国	薬物動態 有効性 安全性
	国内	薬物動態 有効性 安全性

引用文献

- 1) 武谷雄二, 大内尉義 編. 第 1 部 ホルモン補充療法治療指針概要. 改訂 高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン. メディカルレビュー社 2004;15-20.
- 2) 後山尚久. ホルモン補充療法の適応とその背景. 麻生武志編. ホルモン補充療法. 医薬ジャーナル社 1997;47-58.
- 3) 矢野哲, 武谷雄二. 更年期障害. 武谷雄二, 大内尉義 編. 改訂 高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン. メディカルレビュー社 2004;133-5.
- 4) Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of parental history of myocardial infarction and coronary heart disease in women. *Am J Epidemiol* 1986;123(1):48-58.
- 5) 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.
- 6) Hully S, Grady D, Bush T, Furberg C, Riggs B, Vittighoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280(7):605-13.
- 7) Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hsia J. et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002;288(1):49-57.
- 8) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.
- 9) The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(14):1701-12.
- 10) Million women study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003;362:419-27.
- 11) 佐久間一郎. ホルモン補充療法に関する大規模臨床試験の概要とその結果、および臨床的意義. 武谷雄二, 大内尉義 編. 改訂 高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン. メディカルレビュー社 2004;290-300.
- 12) Jirapinyo M, Theppisai U, Manonai J, Suchartwatnachai C, Jorgensen LN. Effect of combined oral estrogen/progestogen preparation (Kliogest) on bone mineral density, plasma lipids and postmenopausal symptoms in HRT-naïve Thai women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:857-66.
- 13) Utian WH, Burry KA, Archer DF, Gallagher JC, Boyett RL, Guy MP. et al. Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (Esclim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(1):71-9.
- 14) Steingold KA, Laufer L, Chetkowski RJ, Defazio JD, Matt DW, Meldrum DR. et al. Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61(4):627-32.
- 15) 水上尚典. ホルモン補充療法-経口剤と経皮剤の比較. 産婦人科の実際 1996;45(9):1137-42.

- 16) 玉田太朗, 広井正彦, 水野正彦, 青野敏博, 永田行博, 海老原昭夫. Estradiol-TTS の更年期障害ならびに卵巣欠落症状に対する臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験. 臨床医薬 1992;8(12):2945-68.
- 17) 武谷雄二, 玉田太朗, 水口弘司, 広井正彦, 麻生武志, 友田豊. 他. 更年期障害ならびに卵巣欠落症状に対する CH-003 の第Ⅲ相比較試験. 臨床医薬 1996;12(18):4047-80.
- 18) Wilén-Rosenqvist G. Absorption of percutaneously administered estradiol (63803). 1985; Orion Corporation.
- 19) Hirvonen E, Lamberg-Allardt C, Lankinen KS, Geurts P, Wién-Rosenqvist G. Transdermal oestradiol gel in the treatment of the climacterium: a comparison with oral therapy. Br J Obstet Gynaecol 1997;104(Suppl 16):19-25.
- 20) Järvinen A, Nykänen S, Paasiniemi L. Absorption and bioavailability oestradiol of from a gel, a patch and a tablet. Maturitas 1999;32:103-13.