

## 審議結果報告書

平成 22 年 6 月 7 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ヤーズ配合錠  
[一 般 名] ドロスプレノン及びエチニルエストラジオール ベータデクス  
[申 請 者] バイエル薬品株式会社  
[申請年月日] 平成 21 年 8 月 10 日

### [審 議 結 果]

平成 22 年 6 月 3 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 8 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。

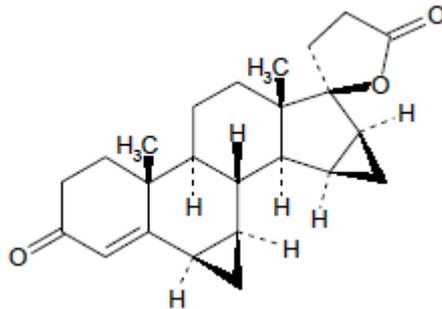
## 審査報告書

平成 22 年 5 月 17 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] ヤーズ配合錠  
[一 般 名] ドロスピレノン/エチニルエストラジオール ベータデクス  
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 21 年 8 月 10 日  
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中、ドロスピレノン 3mg 及びエチニルエストラジオール ベータデクスとしてエチニルエストラジオール 0.020mg を含有する錠剤（淡赤色錠）24 錠及びプラセボ錠（白色錠）4 錠  
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品  
医療用医薬品（2）新医療用配合剤  
[化 学 構 造]  
構造式：



分子式：  $C_{24}H_{30}O_3$

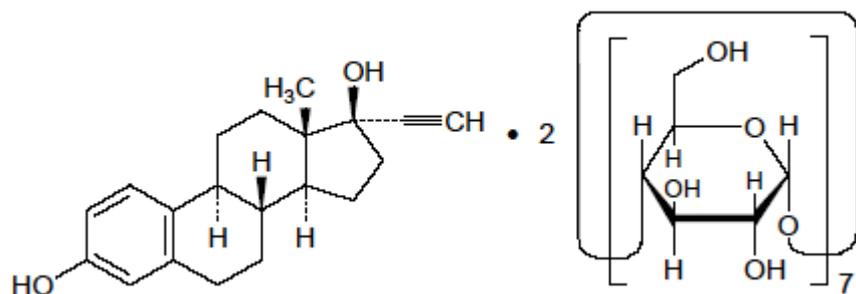
分子量： 366.49

化学名：

（日 本 名） 3-オキソ-6β,7β:15β,16β-ジメタノ-17α-プレグナ-4-エン-21,17-カルボラクトン

（英 名） 3-Oxo-6β,7β:15β,16β-dimethano-17α-pregn-4-ene-21,17-carbolactone

構造式：



分子式： $C_{20}H_{24}O_2 \cdot 2C_{42}H_{70}O_{35}$

分子量：2,566.37

化学名：

(日本名) 19-ノル-17 $\alpha$ -プレグナ-1,3,5(10)-トリエン-20-イン-3,17-ジオール- $\beta$ -シクロデキストリン

(英名) 19-Nor-17 $\alpha$ -pregna-1,3,5(10)-triene-20-yne-3,17-diol-di- $\beta$ -cyclodextrin

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

## 審査結果

平成 22 年 5 月 17 日

[販 売 名] ヤーズ配合錠  
[一 般 名] ドロスピレノン/エチニルエストラジオール ベータデクス  
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社  
[申請年月日] 平成 21 年 8 月 10 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の月経困難症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、静脈及び動脈の血栓塞栓症及び血栓症、未成年者の安全性、肝機能及び腎機能障害を有する患者の安全性、服用中に妊娠が認められた症例における経過、出産時の状況及び新生児に関する情報については、製造販売後調査等において収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 月経困難症  
[用法・用量] 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（淡赤色錠から開始する）28 日間連続経口投与する。以上 28 日間を投与 1 周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29 日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

## 審査報告 (1)

平成 22 年 3 月 29 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ヤーズ配合錠
[一 般 名]	ドロスピレノン/エチニルエストラジオール ベータデクス
[申 請 者 名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 8 月 10 日
[剤形・含量]	1 錠中、ドロスピレノン 3mg 及びエチニルエストラジオール ベータデクスとしてエチニルエストラジオール 0.020mg を含有する錠剤 (淡赤色錠) 24 錠及びプラセボ錠 (白色錠) 4 錠
[申請時効能・効果]	月経困難症
[申請時用法・用量]	1 日 1 錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って (淡赤色錠から開始する) 28 日間連続経口投与する。以上 28 日間を投与 1 周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29 日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 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

ヤーズ配合錠 (以下、本剤) は、ドロスピレノン (以下、DRSP) 3mg とエチニルエストラジオール (以下、EE) 0.02mg を含有する淡赤色の実薬錠 24 錠及び有効成分を含有しない白色のプラセボ錠 4 錠から成る 28 錠を 1 シートに包装した製剤である。DRSP は、Schering 社 (SAG 社、2007 年 1 月より Bayer Schering Pharma 社 : BSP 社) によって 1976 年に発見及び合成された黄体ホルモン (以下、プロゲステロン) であり、プロゲステロン作用に加え、抗アンドロゲン作用及び抗ミネラルコルチコイド作用を有する。また、EE は合成された卵胞ホルモン (以下、エストロゲン) であり、経口避妊薬を含むエストロゲン/プロゲステロン配合剤 (以下、EP 配合剤) の配合成分として国内外で広く使用されている。

経口避妊薬を含む EP 配合剤は、排卵を抑制すると共に、子宮内膜の増殖及びプロスタグランジン (prostaglandin、以下、PG) (PGF<sub>2α</sub>、PGE<sub>2</sub> 等) の産生量を抑制することにより、子宮筋の収縮を抑制し疼痛を軽減させると考えられていることを踏まえ、申請者は、本剤にも他の EP 配合剤と同様に、月経困難症の症状緩和効果が期待できると説明している。本剤の投与方法は、既存の EP 配合剤で用いられている 21 日間処方 (21 日間実薬投与のうち 7 日間の休薬又はプラセボ投与) ではなく、24 日間処方 (24 日間実薬投与ののうち 4 日間の休薬又はプラセボ投与) とされた。また、EE 含量は、EE 投与に伴う副作用の軽減を目的とし、本邦の既存の EP 配合剤に比べ低用量の 0.02mg とされた。さらに、EE の製剤中の安定性を確保する目的で、ベータデクス (β-シクロデキストリン、以下、β-CD) との包接化合物であるエチニルエストラジオール ベータデクス (以下、EE-β-CD) とした原薬が製造され配合されている。

海外において本剤は、避妊の効能・効果を目的とした開発がなされ、2006 年 3 月に米国での承認後、



■又は■で pH を調整する。pH 調整後の溶液を、■を■にてろ過する。ろ液に■を加え、水層を分離する。■を■場合には、■でろ過する。集めた水層に■を加えて有機層を分離し、有機層について次の操作を行う。有機層に■を加えて攪拌後、濃縮し、さらに■を加えて蒸留させて、残っている■を取り除いた後、冷却して析出した結晶を単離後、■で洗浄し、乾燥して■（■）を得る。

### Step3（反応工程 3）

Step2 で得た■及び■を■に加え、さらに■を加え、■が吸収されなくなるまで■する。この液をろ過して■を除去し、蒸留して溶媒を■に置換する。■を冷却し、析出物を単離し、■で洗浄した後、乾燥して■（■）を得る。

### Step4（反応工程 4）

Step3 で得た■を■に懸濁する。■を■で pH を調整し、■で希釈した液と■を加え、攪拌する。■及び■を加え、さらに攪拌する。■を加え、析出した■（■）の結晶を単離後、■で洗浄し、さらに■で洗浄する。この結晶を■に溶かし、ろ過後、蒸留して■を除去する。■を加え攪拌し、冷却後、攪拌しながら■を加えて結晶を析出する。得られた結晶を単離し、■で洗浄した後、乾燥して DRSP (3-オキシ-6β,7β:15β,16β-ジメタノ-17α-プレグナ-4-エン-21,17-カルボラクトン) の粗製品を得る。

### Step5（精製工程）

Step4 で得た DRSP 粗製品を■に溶かし、分取用液体クロマトグラフィー（以下、HPLC）で分取する。DRSP 分画を集め、濃縮し、■を加え、■を用いてろ過する。ろ液を減圧濃縮し、■を加え、冷却し、攪拌する。得られた析出物を単離し、■混液で洗浄した後、■で洗浄し、乾燥後、DRSP 精製品を得る。

### Step6（粉砕工程）

DRSP 精製品を■で粉砕し、DRSP 原薬を得る。

### Step7（包装工程）

DRSP 原薬をポリエチレン袋に入れ、ファイバードラムに詰める。

### Step8（保管・試験工程）



- ① 長期保存試験（製造方法 D 法（以下、同様）、25°C/60%RH、ポリエチレン袋、48 ヶ月（60 ヶ月まで実施予定））
- ② 加速試験（D 法、40°C/75%RH、ポリエチレン袋、6 ヶ月）
- ③ 苛酷試験（C 法、温湿度、■°C/■%RH、バイアル、■日）
- ④ 苛酷試験（C 法、緩衝液（pH：■、■及び■）、温度（■°C、■°C及び■°C）、フラスコ、■日）
- ⑤ 苛酷試験（C 法、■、■°C、フラスコ、■時間）
- ⑥ 苛酷試験-光に対する影響（C 法、水銀ランプ、ポリ塩化ビニルフィルムで覆ったガラス容器、64 時間（積算照度 128 万 lx・hr））
- ⑦ 苛酷試験-光に対する影響（D 法、キセノンランプ、石英シャーレ、12 時間（積算照度 135 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー571W・h/m<sup>2</sup>））

①は開始時、3、6、9、12、18、24、36、48 及び 60 ヶ月保存時、②は開始時、1、3 及び 6 ヶ月保存時、③は開始時及び■日、④の■°C及び■°Cは開始時、■日及び■日、④の■°Cは開始時、■日、■日、■日及び■日、⑤は開始時、■時間及び■時間、⑥は開始時、32 時間及び 64 時間、⑦は開始時及び 12 時間で測定された。

①と②の試験で性状、旋光度、類縁物質、水分、粒子径及び含量、③～⑤の試験で性状、類縁物質及び含量、⑥の試験で溶状、類縁物質及び含量、⑦の試験で性状、類縁物質、乾燥減量及び含量が、各試験の全測定時点で測定された。

長期保存試験①、加速試験②、並びに苛酷試験③、⑤及び⑥において、いずれの試験項目においても測定開始時と比べて経時的な変化は認められなかった。苛酷試験④において、■°Cの pH■の条件では■日まで安定だったものの、■日では類縁物質の増加等の品質への影響が認められた。苛酷試験④の他の条件では、全測定時点で品質への影響が認められた。苛酷試験⑦では、未知類縁物質が認められたものの、その量はわずかであり、それ以外の試験項目に変化は認められなかった。

以上より、DRSP は 25°C/60%RH で 48 ヶ月安定であり、40°C/75%RH で 6 ヶ月間安定であったことから、室温保存におけるリテスト期間を 48 ヶ月間と設定した。なお、長期保存試験は 60 ヶ月まで実施する予定である。

## 5) DRSP 標準物質について

規格及び試験方法として、性状（肉眼観察）、確認試験（IR（KBr 法））、旋光度（旋光度測定法）、純度試験（類縁物質（HPLC）及び残留溶媒（GC））、乾燥減量（乾燥減量試験法）、純度（マスバランス法）が設定された。

### (2) 原薬 EE-β-CD について

#### 1) EE-β-CD の製造方法

EE-β-CD の製造工程の概略は、以下の 7 工程から構成されている。

##### Step1（反応工程1）

■を■に加えた反応液を、■で■させる。この反応液を冷却後、■（■）を■に加えて■しながら、■で攪拌する。攪拌後の反応液を■溶液で pH を調整後、減圧濃縮する。■を加えて攪拌し、析出物を遠心分離又はろ過により単離し、■で洗浄

する。さらに、攪拌した後、遠心分離又はろ過し、析出物を洗液が■性になるまで■で洗浄する。析出物を乾燥し、EE (19-ノル-17 $\alpha$ -プレグナ-1,3,5(10)-トリエン-20-イン-3,17-ジオール) の粗製品を得る。

#### Step2 (精製工程)

Step1で得たEEの粗製品を■及び■に加え、還流しながら溶解する。冷後、■を加え、還流した後、放置し、■でろ過する。ろ液を常圧濃縮し、攪拌する。析出物を遠心分離又はろ過により単離し、■混液で洗浄後、乾燥し、EEの精製品を得る。

#### Step3 (反応工程2)

EEの精製品を■に加えた液を、 $\beta$ -CDを■に溶解した液に、攪拌しながら加え、その混液に■を加えて冷却し攪拌する。析出物を単離した後、■で洗浄し、次に■、さらに■で洗浄し、乾燥後、EE- $\beta$ -CD (19-ノル-17 $\alpha$ -プレグナ-1,3,5(10)-トリエン-20-イン-3,17-ジオール— $\beta$ -シクロデキストリン) を得る。

#### Step4 (粉砕工程)

EE- $\beta$ -CD を■で粉砕し、EE- $\beta$ -CD 原薬を得る。

#### Step5 (包装工程)

EE- $\beta$ -CD 原薬をポリエチレン袋に入れ、さらにポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレンテレフタレート袋に入れ、ファイバードラムに詰める。

#### Step6 (保管・試験工程)

EE- $\beta$ -CD 原薬を保管し、試験を行う。

#### Step7 (保管工程)

EE- $\beta$ -CD 原薬を保管する。

なお、Step■、Step■及びStep■が重要工程とされ、Step■及びStep■では中間体の管理項目及び管理値、並びに工程管理項目及び管理値が設定されている。

## 2) EE- $\beta$ -CD の管理

EE- $\beta$ -CD の規格及び試験方法の試験項目として、性状 (肉眼観察)、確認試験 (IR (KBr 法又は ATR 法) 及び HPLC (EE 及び  $\beta$ -CD それぞれについて実施))、純度試験 (類縁物質 (HPLC) 及び残留溶媒 (GC)、水分 (カールフィッシャー法)、粒子径 (粒度測定法及びレーザー回折法)、定量法 (HPLC (EE 及び  $\beta$ -CD それぞれについて実施)) が設定されている。

## 3) 原薬の安定性

安定性試験として、実生産スケールで製造されたロットを用いて①、②、⑪及び⑫の試験、ラボスケールで製造されたロットを用いて③～⑩の試験が実施された。

① 長期保存試験 (25°C/60%RH、ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレンテレフタレート袋、60 ヶ月)

- ② 加速試験 (40°C/75%RH、ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレンテレフタレート袋、6 ヶ月)
- ③ 苛酷試験 (温度、■°C、バイアル、■ 日)
- ④ 苛酷試験 (温湿度、■°C/■%RH、バイアル、■ 日)
- ⑤ 苛酷試験 (温度 (水溶液)、■°C、バイアル、■ 日)
- ⑥ 苛酷試験 (温度 (■溶液)、■°C、バイアル、■ 日)
- ⑦ 苛酷試験 (温度 (■溶液)、■°C、バイアル、■ 日)
- ⑧ 苛酷試験 (緩衝液 (pH : ■、■、■、■ 及び ■)、バイアル、還流 ■ 時間)
- ⑨ 苛酷試験 (■、バイアル、■°C、■ 時間)
- ⑩ 苛酷試験-光に対する影響 (水銀ランプ、バイアル、64 時間 (積算照度 128 万 lx・hr))
- ⑪ 苛酷試験-光に対する影響 (キセノンランプ、バイアル、12 時間 (積算照度 135 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー571W・h/m<sup>2</sup>))
- ⑫ 苛酷試験-光に対する影響 (白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ、バイアル、積算照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m<sup>2</sup>)

①は開始時、3、6、9、12、18、24、36、48 及び 60 ヶ月保存時、②は開始時、1、3 及び 6 ヶ月保存時、③及び④は開始時、■ 日、■ 日及び■ 日、⑤～⑦は開始時、■ 日、■ 日、■ 日及び■ 日、⑧は開始時及び還流 ■ 時間、⑨は開始時及び■ 時間、⑩は開始時、32 時間及び 64 時間、⑪は開始時及び 12 時間、⑫は開始時、設定された総照度及び総近紫外放射エネルギー時で測定された。

①と②の試験で性状、類縁物質、水分、粒子径、含量 (EE 及び β-CD それぞれについて実施) 及び微生物限度、③～⑫の試験で類縁物質及び含量 (EE 及び β-CD それぞれについて実施) が、各試験の全測定時点で測定された。

長期保存試験①及び加速試験②において、いずれの試験項目においても測定開始時と比べて経時的な変化は認められなかった。苛酷試験③～⑩において、類縁物質の増加が認められた。苛酷試験⑪では、未知類縁物質の増加が認められたが、苛酷試験⑫では類縁物質の増加は認められなかった。苛酷試験⑫に比べ⑪では総近紫外放射エネルギーが 2 倍以上高く、また、EE 及び β-CD の含量の変化は苛酷試験③～⑫のいずれの条件下でも認められていない。

以上より、EE-β-CD は 25°C/60%RH で 60 ヶ月安定であり、40°C/75%RH で 6 ヶ月間安定であったことから、室温保存におけるリテスト期間を 60 ヶ月間と設定した。

### (3) 製剤

#### 1) 製剤及び処方

製剤は、1 シート 28 錠包装であり、円形の淡赤色の実薬錠 24 錠及び円形の白色のプラセボ錠 4 錠からなる。いずれもフィルムコーティング錠であり、素錠中に、DRSP、EE-β-CD、賦形剤 (乳糖水和物、トウモロコシデンプン)、滑沢剤 (ステアリン酸マグネシウム) 及び結合剤 (ポビドン (プラセボ錠のみ)) を含有し、フィルム層中に、コーティング剤 (ヒプロメロース、タルク) 及び着色剤 (酸化チタン、三酸化鉄 (実薬錠のみ)) を含有する。

#### 2) 製剤設計

実薬錠の処方開発において、低含量である EE-β-CD の安定性について検討を行った。EE 単体を含む製剤と EE-β-CD を含む製剤を加速試験条件 (40°C/75%RH) 下で比較したところ、EE 単体を含む製剤で

は含量の低下により ■■■■■ で規格外となったが、EE-β-CD を含む製剤では ■■■■■ 間安定であった。以上の検討を踏まえ、低含量である EE の安定性を高めるために、β-CD 包接化合物とした EE-β-CD を原薬とした。また、申請処方確立に当たっては、滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムの量及びフィルムコーティングの量が品質に及ぼす影響について、それぞれ検討を行った。すなわち、ステアリン酸マグネシウム量については、混合均一性、錠剤物性及び溶出性、フィルムコーティング量\*については、崩壊性及び溶出性について検討を行い、申請処方が確立された。なお、国内第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験まで一貫して申請処方が用いられた。

### 3) 製造方法

製剤は下記の七工程により製造される。

実薬錠

第一工程（造粒、混合工程）

■■■■■、DRSP、EE-β-CD 及び ■■■■■ を ■■■■■ 造粒機に入れ、■■■■■ ■■■■■ を ■■■■■ に ■■■■■ をスプレーして造粒し、造粒末を乾燥する。続いて ■■■■■ ■■■■■ を加え混合し、ステアリン酸マグネシウムを加え、混合する。

第二工程（打錠工程）

第一工程で製造した打錠末をロータリー打錠機で打錠する。

第三工程（コーティング工程）

第二工程で製造した素錠をコーティング機に入れ、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン及び三酸化鉄を ■■■■■ に ■■■■■ をスプレーする。

プラセボ錠

第一工程（造粒、混合工程）

■■■■■ 及び ■■■■■ を ■■■■■ 造粒機に入れ、■■■■■ を ■■■■■ に ■■■■■ をスプレーして造粒し、造粒末を乾燥する。続いてステアリン酸マグネシウムを加え混合する。

第二工程（打錠工程）

第一工程で製造した打錠末をロータリー打錠機で打錠する。

第三工程（コーティング工程）

第二工程で製造した素錠をコーティング機に入れ、ヒプロメロース、タルク及び酸化チタンを ■■■■■ に ■■■■■ をスプレーする。

実薬錠及びプラセボ錠

第四工程（包装、表示工程）

PTP 包装機を用い、ポリ塩化ビニルフィルムに淡赤色フィルムコーティング錠 24 錠及び白色フィルムコーティング錠 4 錠を順に並べて充てんし、アルミニウム箔をセットして加熱シールする。シール品を裁断し、PTP シートとし、紙ケースに入れる。

#### 第五工程（保管、試験工程）

■の工場で製品を保管し、試験を行う。

#### 第六工程（保管工程）

■の工場で製品を保管する。

#### 第七工程（保管、試験工程）

国内の工場で製品を保管し、試験を行う。

なお、■錠の第■工程が重要工程とされ、工程管理項目及び管理値が設定されている。

### 4) 製剤の管理

実薬錠の規格及び試験方法の試験項目として、性状（肉眼観察）、確認試験（薄層クロマトグラフィー（DRSP、EE及びβ-CDそれぞれについて実施）及びHPLC（DRSP及びEEそれぞれについて実施））、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験）、微生物限度（微生物限度試験法）、溶出性（パドル法）、定量法（HPLC（DRSP及びEEそれぞれについて実施））が設定されている。

プラセボ錠の規格及び試験方法の試験項目として、性状（肉眼観察）、確認試験（HPLC）、質量偏差（質量測定）、微生物限度（微生物限度試験法）、崩壊性（崩壊試験法）が設定されている。

### 5) 製剤の安定性

安定性試験として、実生産スケールで製造されたロットを用いて下記の試験が実施された。

実薬錠

- ① 長期保存試験（25℃/60%RH、PTP包装、60 ヶ月）
- ② 加速試験（40℃/75%RH、PTP包装、6 ヶ月）
- ③ 苛酷試験（温度）（■℃、無色ガラス容器/ポリプロピレンキャップ、■ ヶ月）
- ④ 苛酷試験（湿度）（■℃、■%RH、ペトリ皿（開栓）、■ ヶ月）
- ⑤ 苛酷試験（光）（水銀ランプ、ガラス容器、64 時間（積算照度 128 万 lx・hr）

①は開始時、3、6、9、12、18、24、36、48 及び 60 ヶ月保存時、②は開始時、1、3 及び 6 ヶ月保存時、③及び④は開始時及び■ ヶ月、⑤は開始時、32 時間及び 64 時間で測定された。

①と②の試験で性状、類縁物質、微生物限度、溶出性及び含量（DRSP 及び EE それぞれについて実施）、③と④の試験で性状、類縁物質、溶出性、含量（DRSP 及び EE それぞれについて実施）、硬度及び崩壊性、⑤の試験で性状、類縁物質及び含量（DRSP 及び EE それぞれについて実施）が、各試験の全測定時点で測定された。

長期保存試験①において、36 ヶ月保存時まで約■%の EE 含量の低下が認められたが、60 ヶ月保存時まで規格の範囲内であった。類縁物質類縁物質A\*の増加、■の溶出率の低下が認められたが、規格の範囲内であった。加速試験②及び苛酷試験⑤においては、いずれの試験項目においても測定開始時と比べて経時的な変化は認められなかった。苛酷試験③において、類縁物質A\*及びその他の■由来の類縁物質の増加、苛酷試験④において、類縁物質A\* 及びその他の■由来の類縁物質の増加並びに■の

溶出率の低下が認められたが、規格の範囲内であった。

プラセボ錠

- ① 長期保存試験（25℃/60%RH、PTP包装、84 ヶ月）
- ② 加速試験（40℃/75%RH、PTP包装、6 ヶ月）
- ③ 苛酷試験（光）（白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ、ペトリ皿（開栓）、積算照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m<sup>2</sup>）

①は開始時、3、6、9、12、18、24、36、48、60、72 及び 84 ヶ月保存時、②は開始時、1、3 及び 6 ヶ月保存時、③は開始時、設定された総照度及び総近紫外放射エネルギー時で測定された。

①と②の試験で性状、微生物限度及び崩壊性、③の試験で性状及び崩壊性が、各試験の全測定時点で測定された。

長期保存試験①、加速試験②及び苛酷試験③において、いずれの試験項目においても測定開始時と比べて経時的な変化は認められなかった。

以上より、実薬錠は 25℃/60%RH で 60 ヶ月、40℃/75%RH で 6 ヶ月間安定、プラセボ錠は 25℃/60%RH で 84 ヶ月、40℃/75%RH で 6 ヶ月間安定であったことから、室温保存において長期間安定であった。

## <審査の概略>

### (1) DRSP について

#### 1) 安定性試験について

機構は、申請されている製造方法（D 法）と異なる製造方法（C 法）で製造された原薬を用いた苛酷試験の結果から、D 法で製造された原薬の苛酷条件下における安定性を説明することが妥当であるのか説明するよう求めた（「提出された資料の概略、（1）原薬 DRSP について、2）製造工程の開発の経緯」の項参照）。

申請者は、以下のように回答した。DRSP 原薬の製造方法は 20 年 に C 法から D 法に変更されている。両製造方法の最終精製工程は同一で、いずれも を用いている。最終精製までの工程に差異があることから、混入の可能性のある合成副生成物の種類は異なるが、苛酷試験に用いた原薬 ロットでは、個々の類縁物質の最大値は %未満、類縁物質の総量は %未満～%、また含量は %～%と、D 法で製造した原薬と同等の品質を持つことが確認されている。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

### (2) EE-β-CD について

#### 1) 規格及び試験方法について

機構は、得られているロット分析結果が %未満であること、及び長期保存試験結果で経時的な変化は認められていないにもかかわらず、類縁物質B\* は %、類縁物質C\* は %及び類縁物質D\* は %と設定されていることを踏まえ、類縁物質のうち類縁物質B\*、類縁物質C\* 及び類縁物質D\* の規格値について修正を求めた。

申請者は、以下のように回答した。実生産スケールで製造した ロット全てにおいて、類縁物質B\*、

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

類縁物質C\*及び類縁物質D\*はそれぞれ■%未満であった。また、長期保存試験60ヵ月目の結果は、類縁物質B\*及び類縁物質D\*はいずれも■%未満、類縁物質C\*は■~■%であった。さらに、6ヵ月の加速試験において、類縁物質B\*は開始時■%、■ヵ月目■%以下、類縁物質D\*は開始時及び■ヵ月目とも■%未満、類縁物質C\*は開始時■%、■ヵ月目■~■%であった。以上のように、類縁物質B\*及び類縁物質D\*については、安定性試験において経時的な変化は認められないこと、類縁物質C\*については長期保存試験結果を考慮し、その他の個々の類縁物質として規格値を構造決定に必要な閾値以下(■%以下)に修正する。また、製造工程で設定している中間体の管理値についても、同様に類縁物質B\*、類縁物質C\*及び類縁物質D\*の管理値を■%以下に変更することとする。

機構は、上記3つの類縁物質の実測値を踏まえ、申請者が修正した規格値を了承した。また、規格値だけでなく、製造工程で設定している中間体の管理値を含め対応するとの申請者の回答はEE-β-CD原薬の品質を製造工程から管理するとの考えから望ましい対応と考える。

### (3) 製剤について

#### 1) 製造方法について

機構は、■錠の第■工程について、■の■は、重要な品質特性で■に影響する重要なパラメータと考えられることを踏まえ、一部変更承認申請対象事項とすることを求めた。

申請者は、■の■は■に影響するパラメータであることから、工程管理の一部変更承認申請対象事項として■を設定すると回答した。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

#### 2) 規格及び試験方法について

申請時に提出された長期保存試験の36ヵ月保存時までのデータでは、3ロットの値がいずれも■%以上であるにもかかわらず、■~■%と設定されていることから、機構は、現時点までに得られている実生産スケールで製造された長期保存試験の結果を示した上で、EEの含量規格値の妥当性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。実生産スケールで製造された■ロットの平均値±3標準偏差(■~■%)及び20■~20■年に出荷されたロットの含量のばらつき(■~■%)より、開始時の含量のばらつきは、約■~■%であると推定される。また、海外で承認取得後に実施した長期保存試験(25°C/60%RH)のうち、現時点までに36ヵ月後の試験結果が得られている■ロットの含量の値を確認したところ、本申請に示した長期保存試験(25°C/60%RH)の3ロット及び海外で承認取得後に実施した長期保存試験(25°C/60%RH)の■ロットともに、36ヵ月保存時点で試験開始時より約■%の含量低下が確認されている。したがって、開始時の含量のばらつき、及び、想定される開始時から有効期間での含量の経時的変化を考慮すると、本申請製剤のEEの含量の規格を「■~■%」と設定することは妥当であると考えられる。

機構は、以下のように考える。申請時に提出された長期保存試験及び海外で承認取得後に実施した長期保存試験成績において、有効期間中に約■%の含量低下が最新のロットにおいても認められていることを確認した。また、新たに提出されたデータから開始時に含量のばらつきが認められていることを確認し、現時点で得られているデータからはEEの含量規格を■~■%に設定するとの対応で受入れ可能と考え、申請者の回答を了承した。

以上より、機構は、提出された資料に基づき本剤の品質について審査を行った結果、特段の問題は見られないと判断した。また、提出された安定性試験成績から、製剤の貯法及び有効期間を室温で3年間とすること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>

薬理試験として、DRSP 又は EE の単独投与、及び、DRSP と EE の併用投与（以下、「DRSP/EE」と表記）による試験の成績が提出されたが、EE 単独投与による試験の一部は既に承認されている経口避妊薬であるトリキュラー錠 21 及び同錠 28（レボノルゲストレル（以下、LNG）と EE の配合錠）の承認申請時に既に提出されている資料であること、また、EE は既承認の低用量経口避妊薬の成分であることから、DRSP の単独投与及び DRSP/EE 投与の試験成績について記述する。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) DRSPに関する効力を裏付ける試験

###### ①ステロイドホルモン受容体への結合（添付資料4.2.1.1.1）

ステロイドホルモン依存性組織のサイトゾル画分を用い、トリチウムで標識したプロゲステロン、ジヒドロテストステロン、アルドステロン、デキサメタゾン及びE2存在下で競合阻害曲線を作成し、プロゲステロン、アンドロゲン、ミネラルコルチコイド、グルココルチコイド及びエストロゲン各々の受容体、並びに性ホルモン結合グロブリン（以下、SHBG）及びコルチコイド結合グロブリン（以下、CBG）に対するDRSPの親和性が検討された。各ステロイドホルモン受容体のリガンドの50%阻害濃度とDRSPの50%阻害濃度の比に基づくと、DRSPはウサギ子宮由来プロゲステロン受容体に対してプロゲステロンの1/2.5倍、ヒト子宮由来プロゲステロン受容体に対してプロゲステロンの1/2.2倍、ラット腎由来ミネラルコルチコイド受容体に対してアルドステロンの1/0.6倍、ラット海馬由来ミネラルコルチコイド受容体に対してアルドステロンと同等、ラット前立腺由来アンドロゲン受容体に対してジヒドロテストステロンの1/170倍の結合能を示した。DRSPはヒト及びラット子宮由来エストロゲン受容体には結合を示さず、ラット胸腺由来グルココルチコイド受容体に対してデキサメタゾンの1/103倍の結合能を示した。ヒト（妊婦）血清を用いた場合、ジヒドロテストステロン、コルチゾール存在下におけるDRSPのSHBGに対する結合能は、ジヒドロテストステロンの1/62.5倍、CBGに対する結合能はコルチゾールの1/10,000倍以下であった。

###### ②プロゲステロン作用

###### i) 妊娠維持作用

###### ア) ラットにおける経口投与及び皮下投与による妊娠維持作用（添付資料4.2.1.1.2～3）

妊娠8日目にラット（体重200～220g）の卵巣を摘出し、妊娠8日～11日にDRSP3mg/動物/日（3mg×1回、1.5mg×2回、1mg×3回及び0.5mg×6回/動物/日で日内分割投与）の経口投与と共にエストロン1μg/動物/日を皮下投与した。妊娠12日目に剖検を行い、着床数及び心拍動の確認により生存胎児数を計測し、生存胎児数/着床数×100から妊娠維持率を算出した。妊娠維持率はDRSP0.5mg×6回/動物/日投与で82.9%、1mg×3回/動物/日投与で30%であったが、3mg×1回/動物/日及び1.5mg×2回/動物/日投与では0%であった。

妊娠8日目にラット（体重200～220g）の卵巣を摘出し、DRSP0.1、0.3、1及び3mg/動物/日を妊娠8日～11日目にエストロン1 $\mu$ g/動物/日と共に皮下投与し、妊娠12日目に剖検した結果、妊娠維持率は3mg/動物/日で80%であったが、0.1、0.3及び1mg/動物/日では0%であった。

妊娠8日目にラット（体重約200g）の卵巣を摘出し、DRSP0.1、0.3、1.0及び3.0mg/動物/日を妊娠8日目～21日目まで、エストロン1 $\mu$ g/動物/日と共に皮下投与し、妊娠22日目に剖検した結果、妊娠維持率は0.3mg/動物/日で13.3%、1.0mg/動物/日で35%、3.0mg/動物/日で46%であった。

#### イ) マウスにおける皮下投与による妊娠維持作用（添付資料4.2.1.1.3）

妊娠8日目にマウス（体重35g）の卵巣を摘出し、DRSP0.3、1及び3mg/動物/日を妊娠8～14日目までエストロン0.03 $\mu$ g/動物/日と共に皮下投与し、妊娠15日目に剖検した結果、DRSP3.0mg/動物/日で妊娠維持率は60%であったが、DRSP1mg/動物/日以下では妊娠維持作用は認められなかった。

#### ii) 排卵抑制作用

##### ア) ラットにおける経口及び皮下投与による排卵抑制作用（添付資料4.2.1.1.4～5）

規則的な性周期を示す雌ラット（体重200～220g）に、発情後期からDRSP0.1、0.3、1及び3mg/動物/日を1日1回4日間反復経口投与した。4日目（最終投与後）にエーテル麻酔下でラットの片側の卵巣を摘出し、卵管を剥離して卵管中の卵母細胞数を計測、また5日目にラットを屠殺し反対側の卵管を摘出し卵母細胞数を計測した。摘出卵管中に卵母細胞が全く認められない場合を排卵抑制とみなし、各投与群で排卵の抑制が認められた動物の割合より排卵抑制率を算出し、4及び5日目の排卵抑制率の平均値を求めた。DRSP0.1、0.3、1.0及び3.0mg/動物/日の排卵抑制率の平均値は、それぞれ0、14.3、42.9及び85.7%であった。対照としたシプロテロン酢酸エステル（以下、CPA）0.1、0.3、1及び3mg/動物/日1日1回4日間反復経口投与では、それぞれ0、28.6、100及び100%であり、DRSPの排卵抑制作用はCPAに比して弱かった。

規則的な性周期を示す雌ラット（体重150g）に発情後期からDRSPの0.3、1.0、3.0及び10mg/動物/日を1日1回4日間反復皮下投与し、同様に排卵抑制率を検討した。比較対照薬としてスピロラクトン10mg/動物/日を皮下投与した。DRSPの0.3、1.0、3.0及び10mg/動物/日の皮下投与により、それぞれ17、83、100及び100%の排卵抑制率が認められたが、スピロラクトン10mg/動物/日では排卵抑制作用を示さなかった。

##### イ) マウスにおける皮下投与による排卵抑制作用（添付資料4.2.1.1.3）

雌マウス（体重約30g）に発情間期よりDRSPの0.03、0.1、0.3及び1.0mg/動物/日を1日1回6日間反復皮下投与し、性周期を毎日モニターした。発情後期、又は、投与期間中にマウスが発情後期を示さない場合は投与最終日に、卵管を剥離して卵母細胞数を計測し、排卵抑制率を算出した。DRSPの0.03、0.1、0.3及び1.0mg/動物/日の排卵抑制率は、それぞれ10、40、90及び100%であった。

##### ウ) 皮下投与によるマウスの子宮及び乳腺に対する作用（添付資料4.2.1.1.6）

妊娠8日目にマウス（体重25～30g）の卵巣を摘出し、DRSP8、16、32、64及び100mg/kg/日又は酢酸メドロキシプロゲステロン（以下、MPA）0.5、2、8及び16mg/kg/日を妊娠8～17日目までエストロン0.03 $\mu$ g/動物/日と共に皮下投与し、妊娠18日目に剖検して妊娠維持率を算出した。マウスにおける妊娠維持作用の50%作用発現用量はDRSPでは25.8mg/kg/日、MPAでは3.6mg/kg/日であった。

卵巣摘出（以下、ovx）マウス（体重40～60g）にDRSP0.8、5、30、60及び180mg/kg/日又はMPA0.15、0.75、5、10及び30mg/kg/日を、E2 100ng/動物/日と共に3週間反復皮下投与した。動物の屠殺2時間前にプロモデオキシウリジン（以下、BrdU）70mg/kgを腹腔内投与し、屠殺後に左側乳腺及び子宮を摘出し、乳腺のリンパ節遠位部の乳管分岐数を測定した。溶媒投与では、分岐のみられない未発達の乳管が認められたが、E2 100ng/動物/日単独投与により乳管の伸長がみられ、E2とDRSP又はMPAを併用投与すると、DRSP及びMPAは用量に依存してE2による乳管分岐数の増加を増強した。乳管分岐数増加に対する50%作用発現用量はDRSPでは69.4mg/kg、MPAでは4.3mg/kgであった。

子宮及び乳腺への作用の確認のため、マウス抗BrdU抗体を用いて上皮細胞を免疫染色し、増殖細胞（BrdU陽性細胞）総数を測定した。溶媒投与では上皮細胞の増殖は認められなかったが、E2 100ng/動物/日単独投与によりBrdUの子宮上皮細胞への取り込み増加がみられ、E2とDRSP又はMPAの併用投与により、細胞増殖の抑制作用が認められた。BrdUの子宮上皮細胞への取り込みを100%抑制する用量は、DRSPは17.5mg/kg、MPAは2.9mg/kg、乳腺上皮細胞増殖作用に対する50%作用発現用量は、DRSPは50.5mg/kg、MPAは1.2mg/kgであった。

右側乳腺及び子宮を摘出し、RNAを単離後にPCR解析を行い、乳腺においてはE2で誘導したインドールアミンピロール-2,3-ジオキシゲナーゼ（以下、INDO）、サイクリンD1及びreceptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand（以下、RANKL）、子宮においてはE2で誘導したラクトトランスフェリン（以下、LTF）の発現を観察した。子宮のLTF発現を50%抑制するDRSPの用量は22mg/kg、MPAは0.7mg/kg、乳腺のINDO発現を50%抑制するDRSPの用量は14.1mg/kg、MPAは0.09mg/kgであった。また、E2による乳腺のサイクリンD1及びRANKL発現を増加させたDRSPの用量は180mg/kg、MPAは0.75mg/kgであった。

DRSPの子宮及び乳腺への作用解離を、乳腺における作用発現用量と子宮における作用発現用量の比より算出される解離ファクター（以下、DF）によって評価した。乳腺INDO発現及び子宮LTF発現それぞれの50%抑制用量の比から計算されるDFは0.62であったものの、妊娠維持作用の50%作用発現用量、並びに子宮上皮細胞の増殖抑制用量より計算されるDFはいずれも1以上であり、DRSPは乳腺に比して子宮においてより低用量で活性を示した。また、DRSP及びMPAの子宮及び乳腺に対する作用の相対解離度（DRSPのDF/MPAのDF）を評価した結果、DRSPの子宮及び乳腺に対する作用の解離度はMPAの示した解離度に比して5.9～33.5倍高かった。

#### エ) カニクイザルにおける経口投与による抗ゴナドトロピン作用（添付資料4.2.1.1.7）

雄成熟カニクイザルにDRSP0.2、2、4、10及び20mg/kg/日を各用量につきそれぞれ11、11、12、11及び4日間経口投与し、血清中テストステロン濃度及び黄体化ホルモン（luteinizing hormone、以下、LH）濃度を測定した。比較対照薬としてスピロラクトン20、40及び80mg/kg/日を12日間経口投与した。DRSP4mg/kg/日以上経口投与で投与前値に比して血清テストステロン濃度及び血清LH濃度の低下が認められ、DRSPの抗ゴナドトロピン作用が確認された。DRSPの抗ゴナドトロピン作用はスピロラクトンよりも強かった。

#### オ) ovx幼若ウサギにおける皮下投与による子宮内膜変化（添付資料4.2.1.1.5）

ovx幼若雌ウサギ（体重1.2kg）にE2 5 $\mu$ g/動物/日を1日1回6日間反復皮下投与し、E2投与後2日からDRSP20、60及び200 $\mu$ g/動物/日又はLNG2、6及び20 $\mu$ g/動物/日を1日1回5日間反復皮下投与した。最終投与翌日に子宮を摘出し、子宮腺を観察した。DRSPは子宮内膜変化を誘発し、McPhailスコア（*J Physiol* 83:

145-156, 1934) の群平均値が1.5を超える用量と定義した有効用量は、DRSPでは60 $\mu$ g/動物/日以上、LNGでは6 $\mu$ g/動物/日以上であった。

### ③抗アンドロゲン作用

#### i) *in vitro*における抗アンドロゲン作用 (添付資料4.2.1.1.8)

ステロイドホルモン受容体を発現しないミドリザル腎細胞 (以下、CV1細胞) に、ラットアンドロゲン受容体 (以下、rAR) 遺伝子、並びにrARにより発現が制御されるレポーター遺伝子としてクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ (以下、CAT) 遺伝子を導入し、CAT活性を測定した。CV1細胞に合成アンドロゲンであるR1881 (0.1~1,000nmol/L) を添加すると、CAT活性の上昇が認められ、その発現は約10nmol/Lで最大になった。DRSP (0.1~1,000nmol/L) の添加ではCAT活性の誘導が認められなかった。一方、DRSPはR1881 (0.5nmol/L) によるCAT活性の上昇を濃度依存的に阻害 (50%抑制濃度以下、IC<sub>50</sub>: 約200nmol/L) した。DRSPの抗アンドロゲン作用は、CPA (IC<sub>50</sub>: 約30nmol/L) に比して弱かった。

#### ii) 精巣摘出ラットにおける皮下投与によるアンドロゲン作用及びたん白同化作用 (添付資料4.2.1.1.5)

雄ラット (体重100g) に精巣摘出7日目よりDRSP10mg/動物/日を14日間に計12回 (7日間毎に1日休薬) 反復皮下投与した。最終投与翌日に精囊、腹側前立腺及び肛門挙筋の重量を測定した。比較対照薬としてスピロノラクトン10mg/動物/日、プロピオン酸テストステロン0.1mg/動物/日を用いた。DRSP及びスピロノラクトンは精囊、前立腺及び肛門挙筋の重量に影響を及ぼさず、アンドロゲン作用及びたん白同化作用は認められなかった。プロピオン酸テストステロンにより、精囊、前立腺及び肛門挙筋の重量増加が認められた。

#### iii) 精巣摘出ラットにおける経口投与及び皮下投与による抗アンドロゲン作用 (添付資料4.2.1.1.9~10、4.2.1.1.5)

雄ラット (体重106~141g) の精巣摘出8日目からDRSP又はCPAを0.1、0.3、1、3及び10mg/動物/日を1日1回7日間反復経口投与し、同時にプロピオン酸テストステロン0.1mg/動物/日を1日1回7日間反復皮下投与、又はプロピオン酸テストステロン0.1mg/動物/日のみを1日1回7日間反復皮下投与した。最終投与翌日の精囊、前立腺、副腎重量を測定した結果、プロピオン酸テストステロン単独投与群では、精囊及び前立腺重量の増加が認められ、DRSP及びCPAは、プロピオン酸テストステロンによる精囊及び前立腺の重量増加を用量依存的に抑制した。副腎重量に対してDRSPの影響は認められなかったが、CPA3及び10mg/動物/日により副腎重量の低下が認められた。

雄ラット (体重約100g) の精巣摘出7日目よりDRSP又はCPA0.1、0.3、1、3及び10mg/動物/日とプロピオン酸テストステロン0.1mg/動物/日を1日1回7日間皮下投与した。最終投与翌日の精囊、前立腺、肛門挙筋及び副腎重量を測定した。DRSP及びCPAは、プロピオン酸テストステロンによる精囊及び前立腺重量増加を用量依存的に抑制し、DRSPの抗アンドロゲン活性はCPAの約1/3であった。なお、肛門挙筋重量に対して影響は認められなかった。副腎重量に対してはCPAの1、3及び10mg/動物/日で有意な低下がみられたが、DRSP0.3mg/動物/日投与で軽度の低下、10mg/動物/日投与では副腎重量の有意な増加が認められた。

雄ラット (体重90~105g) の精巣摘出7日目よりDRSP又はCPA10mg/動物/日とプロピオン酸テストステロン0.2mg/動物/日を1日1回7日間皮下投与し、最終投与翌日に精囊、前立腺、包皮腺及び副腎重量を

測定した。DRSP及びCPAはプロピオン酸テストステロンによる精囊及び前立腺重量増加を抑制した。

#### iv) 下垂体摘出幼若ラットにおける皮下投与による抗アンドロゲン作用 (添付資料4.2.1.1.11)

幼若雄ラット (体重44~51g、25~27日齢) の下垂体を摘出し、その翌日からヒト絨毛性ゴナドトロピン (以下、hCG) 2 IU/動物/日、及び、DRSP、CPA又はスピロノラクトンをそれぞれ0.1、0.3、1及び3mg/動物/日、1日1回6日間反復皮下投与した。また、hCG非投与群及びhCG単独投与群も設定された。最終投与翌日に血清中テストステロン及びE2濃度、及び、精囊、前立腺、精巣、副腎重量を測定した。精囊、前立腺、精巣及び副腎重量、並びに血清中テストステロン濃度及びE2濃度は、hCG非投与群に比してhCG単独投与群で増加又は上昇した。DRSP、スピロノラクトン及びCPAはいずれもhCG対照群に比して精囊及び前立腺の重量を用量依存的に減少させた。DRSPの作用はスピロノラクトンに比し強く、CPAに比して弱かった。血清テストステロン濃度は、CPAにより低下したが、DRSP0.3~3mg/動物/日及びスピロノラクトン0.1~3mg/動物/日投与では、用量に比例しない軽度の低下がみられたのみであった。DRSPは精巣及び副腎重量、血清中E2濃度に影響を及ぼさなかった。

#### v) 性分化に及ぼす影響 (添付資料4.2.1.1.5、4.2.1.1.12)

妊娠ラット (体重150g) に、DRSP0.3、1、3、10及び30mg/動物/日又はスピロノラクトン1、3、10及び30mg/動物/日を妊娠17~20日目まで1日1回4日間反復経口投与し、妊娠22日目に胎児を摘出し、肛門・生殖結節間距離及び尿道長を測定した。DRSP10及び30mg/動物/日及びスピロノラクトン30mg/動物/日で雄胎児の肛門生殖結節間距離及び尿道長が短縮し、雌胎児ではDRSP10mg/動物/日で肛門生殖結節間距離の僅かな短縮がみられたが、尿道長には影響が認められなかった。

妊娠ラット (体重150g) に、DRSP0.3、1、3及び10mg/動物/日又はスピロノラクトン1、3、10及び30mg/動物/日を上述の投与期間で反復皮下投与した。DRSP10mg/動物/日及びスピロノラクトン30mg/動物/日で雄胎児の雌化が認められたが、雌胎児にはDRSPの影響は認められなかった。

妊娠ラット (体重200g) に上述の投与期間でDRSP0.1、0.3、1、3及び10mg/動物/日を反復皮下投与した。DRSP3及び10mg/動物/日で雄胎児の雌化が認められた。

### ④抗ミネラルコルチコイド作用

#### i) *in vitro*における抗ミネラルコルチコイド作用 (添付資料4.2.1.1.13)

雄ラット (体重240~340g) の遠位結腸から上皮筋層を剥離し、上皮の起電性Na輸送 (以下、 $I_{Na}$ ) を電気生理学的に測定した。DRSP $10^{-9}$ ~ $10^{-7}$ mol/Lを添加し、アルドステロン $10^{-9}$ mol/L存在下又は非存在下でスピロノラクトン及びプロゲステロン $10^{-9}$ ~ $10^{-7}$ mol/Lの作用と比較した。アルドステロンは $I_{Na}$ を0から $5.32 \pm 0.39 \mu\text{mol}/(\text{h} \cdot \text{cm}^2)$ に上昇させたのに対して、アルドステロン非存在下で、DRSP、スピロノラクトン及びプロゲステロンは $I_{Na}$ に影響を及ぼさず、ミネラルコルチコイド作用を示さなかった。アルドステロンの存在下では、DRSPは $10^{-8}$ mol/L、 $10^{-7}$ mol/Lの濃度でそれぞれ60、99%の $I_{Na}$ を抑制し、抗ミネラルコルチコイド活性を示した。スピロノラクトン及びプロゲステロンは $10^{-7}$ mol/Lの濃度で $I_{Na}$ を抑制した。

#### ii) 経口投与による抗ミネラルコルチコイド作用 (添付資料4.2.1.1.14~16)

薬剤投与5日前に、雄ラット (体重140~160g) の副腎を摘出し、グルココルチコイド補充のためにfluocortolone caproate10mg/kgを皮下投与し、飲料水には生理食塩液を与え、薬剤投与16時間前に

flucortolone 1.25mg/kgを皮下投与し、絶食させた後、DRSP 0.25、0.5、1、2及び4mg/動物又はスピロノラクトン1、2及び4mg/動物を経口投与し、その1時間後から0.05%NaCl及び5.2%グルコースを含むアルドステロン溶液(0.05mg/L)を0.15µg/動物/時間で6又は15時間静脈内持続投与した。静脈内持続投与の開始1時間後から1時間毎に採尿し、尿量、尿中Na<sup>+</sup>及びK<sup>+</sup>濃度を測定し、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比を算出した。DRSP 0.25～1mg/動物により尿中Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比の低下が抑制され、スピロノラクトン1～4mg/動物に比して強い抗ミネラルコルチコイド作用が認められた。DRSP 2及び4mg/動物の作用は1mg/動物と同程度であった。DRSPはラットにおける排卵抑制用量(1.5～15mg/kg/日、経口投与)で抗ミネラルコルチコイド作用を示した。

薬剤投与5日前に、雄ラット(体重140～160g)の副腎を摘出し、上述の方法でDRSP 0.5、1及び2mg/動物又はスピロノラクトン1、2及び4mg/動物を経口投与し、その1時間後から0.05%NaCl及び5.2%グルコースを含むアルドステロン溶液(0.05mg/L)を0.15µg/動物/時間で15時間静脈内持続投与した。DRSP 0.5、1及び2mg/動物の経口投与によりスピロノラクトン1、2及び4mg/動物に比して強い抗ミネラルコルチコイド作用が認められた。

薬剤投与5日前に、雄ラット(体重140～160g)の副腎を摘出し、上述の方法でDRSP 1.7、3.3及び6.7mg/kg又はスピロノラクトン6.7、13.3及び26.7mg/kgを経口投与し、その1時間後から0.05%NaCl及び5.2%グルコースを含むアルドステロン溶液(0.05mg/L)を0.15µg/動物/時間で15又は21時間静脈内持続投与(3mL/時間)した。DRSP(3.3及び6.7mg/kg)及びスピロノラクトン(26.7mg/kg)の経口投与により抗ミネラルコルチコイド作用が認められた。

### iii) 皮下投与による抗ミネラルコルチコイド作用(添付資料4.2.1.1.17)

ovxラット(体重211～241g)のovx手術日をDay1とし、Day9～29までDRSP又はスピロノラクトン0.1、1及び10mg/動物/日を1日1回21日間反復皮下投与した。Day9、10、12、16、19、23、26及び30に24時間尿を採取し、尿量、尿中Na<sup>+</sup>及びK<sup>+</sup>濃度を測定し、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比を算出した。また、Day5(投与前)及びDay30(最終投与翌日)に血清中アルドステロン濃度を測定した。DRSP 10mg/動物/日及びスピロノラクトン10mg/動物/日の皮下投与により、投与1日目(Day9～10)に尿中Na<sup>+</sup>排泄量の増加が認められ、尿中Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比が上昇した。DRSP投与では、Day10以降、Day30までNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比の上昇が維持された。一方、スピロノラクトンの10mg/動物/日投与では尿中Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比の持続的な上昇は認められなかった。最終投与翌日に測定された血清中アルドステロン濃度については、DRSP 10mg/動物/日投与により上昇が認められた。

## 2) DRSP及びEE併用投与時の効力を裏付ける試験

### ① DRSPのプロゲステロン受容体結合に及ぼすEE併用の影響(添付資料4.2.1.1.1)

ウサギ子宮のサイトゾル画分を用い、<sup>3</sup>Hで標識したプロゲステロン存在下で競合阻害曲線を作成し、EE併用時におけるDRSPのプロゲステロン受容体への親和性を検討した。DRSPはウサギ子宮由来のプロゲステロン受容体に対してEE存在下プロゲステロンの1/2.5倍の結合能を示し、結合能はDRSP単独投与時と同等であった。

### ② DRSP及びEE併用投与時による妊娠維持作用(添付資料4.2.1.1.22)

妊娠ラット(体重180～208g)を用い、妊娠8日目に卵巣を摘出した。妊娠8日目から14日目までDRSP 3mg/動物/日及びEEの0.01～3µg/動物/日を1日1回7日間反復皮下投与した後、最終投与翌日の妊娠維持率を算出した。DRSP 3mg/動物/日及びEE 0.1µg/動物/日の併用投与群の妊娠維持率は92%で、卵巣を摘出していないラットの妊娠維持率93%と同等であった。EEの併用用量が0.1µg/動物/日より低いとき、あ

るいは高いときにはいずれの場合も妊娠維持率が減少した。

### ③DRSPの抗ミネラルコルチコイド作用に対するEE併用投与の影響（添付資料4.2.1.1.23）

副腎を摘出後にグルココルチコイドを補充した雌雄ラット（体重140～160g、雌ラットには副腎摘出前にovxを施行）にDRSP0.5、1及び2mg/動物もしくはDRSP0.5、1及び2mg/動物及びEE1又は10 $\mu$ g/動物を併用単回皮下投与し、その1時間後から0.05%NaCl及び5.2%グルコースを含むアルドステロン溶液（0.05mg/L）を0.15 $\mu$ g/動物/時間で15時間静脈内持続投与した。静脈内持続投与中は1時間ごとに採尿し、尿量及び尿中Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比を測定した。雄ラットでは、DRSP単独の1及び2mg/動物の皮下投与で、アルドステロンによる尿中Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比の低下に対する抗ミネラルコルチコイド作用が認められた。EEの併用皮下投与はDRSPによる尿中Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比に対する作用に影響を及ぼさなかった。雌ラットでは、DRSP単独の0.5、1及び2mg皮下投与で抗ミネラルコルチコイド作用が認められた。EE10 $\mu$ g/動物の併用皮下投与はDRSPによる尿中Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比に対する作用に影響を及ぼさなかった。

## （2）副次的薬理試験

### 1) DRSPのグルココルチコイド作用及び抗グルココルチコイド作用

#### ①ACTH分泌に及ぼす影響（添付資料4.2.1.2.1）

雄ラット（体重約240g）にDRSP5.0mg/動物/日又はスピロノラクトン20mg/動物/日を6週間反復投与（週6回、経口又は皮下投与）し、最終投与翌日に副腎重量を測定した。DRSP及びスピロノラクトンの経口、皮下投与は副腎重量に影響を及ぼさなかった。

#### ②皮下投与による副腎摘出ラットの胸腺重量に及ぼす影響（添付資料4.2.1.2.2、4.2.1.2.3）

雄ラット（体重100～130g）の副腎を摘出後（Day1）、Day6～9にDRSP10mg/動物/日、CPA10mg/動物/日又はデキサメタゾン0.01mg/動物/日を1日1回4日間反復皮下投与し、Day10に胸腺を摘出した。DRSPは胸腺重量に影響を及ぼさず、CPA及びデキサメタゾンは溶媒投与群に比して胸腺重量を44.3%及び77.4%減少させた。

雄ラット（体重100～130g）の副腎を摘出後（Day1）、Day6～9にDRSP又はCPA1、3、10mg/動物/日、及びデキサメタゾン0.01mg/動物/日を1日1回4日間反復皮下投与した。Day10に胸腺を摘出した。デキサメタゾンの胸腺重量減少作用に対して、DRSP及びCPA（10mg/動物/日）は9.8～9.9%の抑制作用を示した。

副腎摘出雄ラット（体重140～160g）にDRSP50mg/kgを単回皮下投与直後にデキサメタゾン0.01及び0.1mg/kgを皮下投与し、7時間採尿した。尿量、尿中Na<sup>+</sup>及びK<sup>+</sup>排泄量を測定し、採尿終了時の採血により血清グルコース濃度も測定した。DRSPの皮下投与はラットの尿量、尿中Na<sup>+</sup>及びK<sup>+</sup>排泄量及び血清グルコース濃度に影響を及ぼさなかった。デキサメタゾンの皮下投与により、尿量、尿中Na<sup>+</sup>及びK<sup>+</sup>排泄量は増加し、血清グルコース濃度の上昇が認められたが、DRSP50mg/kgの皮下投与はデキサメタゾンによる尿中電解質排泄作用及び血清グルコース濃度の上昇に影響を及ぼさなかった。

### 2) DRSP皮下投与によるエストロゲン作用（添付資料4.2.1.2.4）

ovxラット（体重200～220g）にDRSP10mg/動物を単回皮下投与し、投与48、54及び72時間後に膣垢検査を行い、その後、子宮の湿重量及び乾燥重量を測定した。DRSP10mg/動物はラット子宮の湿重量を軽度増加させたが、乾燥重量を増加させなかった。DRSPの皮下投与により膣上皮の角化は認められな

った。

### 3) ovx ラットのホルモン欠乏による骨密度減少に対する DRSP と E2 の併用投与の影響 (添付資料 4.2.1.2.5)

ラット (体重190~210g) にovx又は偽手術を施し、28日間無処置のまま放置した。手術後29日目にE2 0.1、1 $\mu$ g/動物/日、DRSP1、10mg/動物/日、又はDRSP1、10mg/動物/日及びE2 0.1、1 $\mu$ g/動物/日の併用投与の24週間反復皮下投与 (5回/週) を開始し、脛骨近位端の二次海綿骨及び腰椎の骨密度と子宮重量を測定した。E2 0.1 $\mu$ g/動物/日単独投与ではovxによる骨密度減少に対する保護効果は不十分であったが、E2 1 $\mu$ g/動物/日単独投与では骨密度の改善がみられた。DRSP1、10mg/動物/日単独投与では、骨密度減少に対する抑制作用は認められなかった。DRSP1、10mg/動物/日及びE2 0.1 $\mu$ g/動物/日の併用投与においても骨密度の改善がみられなかったが、DRSP1、10mg/動物/日及びE2 1 $\mu$ g/動物/日の併用投与群では、骨密度の改善が認められた。E2 0.1及び1 $\mu$ g/動物/日単独投与により、子宮重量が用量に依存して増加したが、子宮重量増加作用は、DRSP10mg/動物/日の併用投与により部分的に抑制された。

### 4) ovx ラットの肝臓由来血清因子に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.2.6)

ovxラット (体重190~230g) に、DRSP1、10mg/動物/日、プロピオン酸テストステロン0.1、1mg/動物/日、プロゲステロン3、30mg/動物/日、デキサメタゾン0.01、0.1mg/動物/日、ゲストデン0.03、0.3mg/動物/日を、11日間反復皮下投与した。DRSPは肝臓由来の血清因子である血清アンジオテンシノーゲン濃度及び血清中IGF-1濃度に影響を及ぼさなかった。プロピオン酸テストステロン1mg/動物/日、デキサメタゾン0.1mg/動物/日、ゲストデン0.3mg/動物/日の皮下投与では血清中アンジオテンシノーゲン濃度が有意に上昇した。デキサメタゾン0.1mg/動物/日では血清中IGF-1濃度が有意に低下した。

## (3) 安全性薬理試験

### 1) DRSP の作用

#### ①中枢神経系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.1~7)

雌マウス (体重21~25g) において、DRSP200mg/kgの経口投与は投与後24時間まで一般症状に影響を及ぼさなかった。400mg/kgの経口投与により、1/3例に立毛及び刺激時の泣鳴、自発運動量の減少及び歩行異常が認められた。800mg/kgの経口投与により、2/3例に自発運動量の減少及び歩行異常、1/3例に低体温が認められた。これらの症状は投与30分後に認められ、4時間後に回復した。

雌マウス (体重19~27g) において、DRSP6.25、25及び100mg/kgの経口投与は、自発運動量、ヘキソバルビタールで誘発した麻酔時間、*p*-フェニルキノンで誘発したライジング数及び体温に影響を及ぼさなかった。DRSP10及び100mg/kgの経口投与は、電撃ショックによる強直性及び間代性痙攣の発現頻度及び死亡率、ペントラゾール誘発痙攣に影響を及ぼさなかった。

#### ②心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.8~13)

雌ウサギ (体重2.8~3.6kg) において、DRSP60 $\mu$ g/kgの静脈内投与は、心電図QRS間隔を短縮させたが、血圧、心拍数及び大腿動脈血流量に影響を及ぼさなかった。DRSP600 $\mu$ g/kgの静脈内投与は、心血管パラメータに影響を及ぼさなかった。

正常血圧雌ラット (体重220~250g) にDRSP1及び10mg/動物/日又はプロゲステロン3、30mg/動物/日を3週間反復皮下投与した結果、DRSP1mg/動物/日は収縮期血圧を2~3mmHg低下させた。DRSP10mg/

動物/日は収縮期血圧を低下(4mmHg)させたが、10mg/動物/日まで拡張期血圧及び心拍数に影響を及ぼさなかった。プロゲステロン30mg/動物/日は収縮期血圧を2~3mmHg低下させた。

ovxラット(体重211~258g)にDRSP30mg/kg/日、E2 0.01mg/kg/日、もしくはDRSP30mg/kg/日及びE2 0.01mg/kg/日を3週間反復皮下投与した。DRSPは血圧に影響を及ぼさず、心拍数を経時的に減少させたが、溶媒投与群に比し高かった。DRSP及びE2併用投与は、E2単独投与による収縮期血圧上昇及び心拍数減少作用を低減させた。

片腎及び両側卵巣を摘出し、食塩水を自由摂取させたラット(体重210~330g)にEE0.3µg/動物/日及びDRSP3mg/動物/日を4週間反復皮下投与、又は酢酸デオキシコルチコステロン(以下、DOCA) 15mg/kgを週2回で4週間反復皮下投与し、週1回血圧を測定した。DRSP3mg/動物/日の皮下投与により、血圧に影響は認められなかったが、DOCAは平均血圧を上昇(約30mmHg)させた。

雌自然発症高血圧ラット(以下、SHR)(体重200~250g)にDRSP1及び10mg/動物/日又はプロゲステロン3及び30mg/動物/日を3週間反復皮下投与した結果、DRSP1mg/動物/日による影響はみられず、10mg/動物/日投与で収縮期血圧を低下(約6mmHg)させたが、拡張期血圧及び心拍数に影響は認められなかった。プロゲステロン3mg/動物/日は拡張期血圧を上昇させた。

雄SHR(体重290~312g)にDRSP2及び10mg/動物/日を27日間反復皮下投与した。DRSP2mg/動物/日は血圧及び心拍数に影響を及ぼさず、10mg/動物/日投与は、収縮期血圧を低下、心拍数を増加(5beats/min)させた。CPA10mg/動物/日は収縮期、拡張期血圧及び心拍数を上昇又は増加させ、LNG0.3mg/動物/日も収縮期及び拡張期血圧を上昇させた。プロゲステロン30mg/動物/日は血圧及び心拍数に影響を及ぼさなかった。

ウレタン麻酔した雌ウサギ(体重2.8~3.6kg)において、DRSP60µg/kgの静脈内投与は、呼吸抵抗を低下させたが、呼吸回数、1回換気量、胸腔内圧差、コンプライアンスに影響を及ぼさなかった。DRSP600µg/kgの静脈内投与は、呼吸機能パラメータに影響を及ぼさなかった。

### ③自律神経系に及ぼす影響(添付資料 4.2.1.3.8、4.2.1.3.14)

雌ウサギ(体重2.8~3.6kg)において、DRSP60及び600µg/kgの静脈内投与は、腸管内圧及び腸管運動並びに子宮運動に影響を及ぼさなかった。

モルモット摘出回腸において、DRSP10µmol/Lは塩化バリウム収縮に影響を及ぼさなかった。モルモット摘出子宮において、DRSP及びEE10µmol/Lはオキシトシン収縮に影響を及ぼさなかった。モルモット摘出気管において、DRSP及びEE10µmol/Lは筋緊張に影響を及ぼさず、またアセチルコリン収縮、ヒスタミン収縮に影響を及ぼさなかった。DRSP1µmol/Lはサルブタモール弛緩反応に影響を及ぼさなかった。10µmol/Lはサルブタモール弛緩反応を軽度増強した。EE10µmol/Lはサルブタモール弛緩反応に影響を及ぼさなかった。

## 2) DRSP/EE 併用投与時の作用

### ①中枢神経系に及ぼす影響(添付資料 4.2.1.3.1~7)

雌マウス(体重21~25g)において、DRSP/EE(200mg/2mg/kg)の経口投与は投与後24時間まで一般症状に影響を及ぼさなかった。DRSP/EE400mg/4mg/kgの経口投与により、2/3例に自発運動量の減少及び歩行異常が、800mg/8mg/kgの経口投与により、1/3例に自発運動量の減少、歩行異常及び眼球突出が認められた。これらの症状は投与後30分に認められ、4時間後には回復した。

雌マウス(体重19~27g)において、DRSP/EE(6.25/0.0625及び25mg/0.25mg/kg)の経口投与は、自発

運動量、ヘキソバルビタールで誘発した麻酔時間、*p*-フェニルキノンで誘発したライジング数、体温に影響を及ぼさなかった。DRSP/EE (100mg/1mg/kg) の経口投与により、自発運動量の減少、ヘキソバルビタールで誘発した麻酔時間の延長、*p*-フェニルキノンで誘発したライジング数の減少傾向、体温の下降が認められたが、電撃ショックによる強直性及び間代性痙攣の発現頻度及び死亡率、ペンテトラゾール誘発痙攣に影響を及ぼさなかった。

#### ②心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.8、4.2.1.3.15)

雌ウサギにおいて、DRSP/EE (60 $\mu$ g/0.6 $\mu$ g/kg) の静脈内投与は、心電図QRS間隔を短縮させたが、血圧、心拍数及び大腿動脈血流量には影響を及ぼさなかった。DRSP/EE600 $\mu$ g/6 $\mu$ g/kgの静脈内投与は心血管パラメータに影響を及ぼさなかった。QRS間隔の短縮に用量反応性が認められないことから、心電図への影響はないと考えられた。

片腎及び両側卵巣を摘出し、食塩水を自由摂取させた雌ラット (体重254~281g) に、EE0.3 $\mu$ g/動物/日及びDRSP3mg/動物/日を4週間反復皮下投与した。また、EEと同時にDOCA15mg/kgを週2回の割合で4週間反復皮下投与した群を設定した。最終投与日に尾動脈を摘出し、*in vitro*で尾動脈の収縮を検討したところ、DRSP/EE及びDOCA/EE投与は、経壁神経刺激、及び $\alpha$ 1アドレナリン受容体作働薬のメトキサミン0.1~30 $\mu$ mol/L添加による血管収縮に影響を及ぼさなかった。雌ウサギにおいて、DRSP/EE60/0.6及び600 $\mu$ g/6 $\mu$ g/kgの静脈内投与は呼吸機能に影響を及ぼさなかった。

#### ③自律神経系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.8)

雌ウサギ (体重2.8~3.6kg) において、DRSP/EE (60/0.6及び600 $\mu$ g/6 $\mu$ g/kg) の静脈内投与は、腸管内圧及び腸管運動に影響は及ぼさなかったが、DRSP/EE (600 $\mu$ g/6 $\mu$ g/kg) の静脈内投与は、子宮内圧及び子宮運動を亢進させた。

#### ④胃腸管輸送能に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.16)

雌マウス (体重18.8~22.0g) において、DRSP/EE (10/0.1及び100mg/1mg/kg) の経口投与は、炭末を用いて測定された胃腸管輸送能に影響を及ぼさなかった。

#### ⑤腎機能に及ぼす影響 (添付資料4.2.1.3.17)

雌ラット (体重192~216g) において、DRSP/EE (10mg/0.1mg/kg) の経口投与は、尿量、尿中Na<sup>+</sup>排泄量及びNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比を増加、尿中クレアチニン濃度及びK<sup>+</sup>排泄量を減少させた。DRSP/EE (100mg/1mg/kg) の経口投与は低用量における影響に加え、尿中Cl<sup>-</sup>排泄量及び血中尿素窒素を減少させた。

#### (4) 薬力学的薬物相互作用試験

本申請にあたり、新たな試験は提出されていない。

#### <審査の概略>

##### (1) DRSP の副腎重量に与える影響について

機構は、精巣摘出ラットを用いたDRSP皮下投与による抗アンドロゲン作用の検討にて測定された体重に対する副腎相対重量について、CPA1、3及び10mg/動物/日投与によりプロピオン酸テストステロン単独投与群と比較して有意な低下が認められているのに対し、DRSPでは0.3mg/動物/日で有意な低下、

10mg/動物/日では有意な増加が認められた理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。当該試験においては、CPA 皮下投与により、副腎相対重量のみならず副腎絶対重量の有意な減少が認められたことから、CPA のグルココルチコイド様作用が示されたものと考えられた。また、DRSP 皮下投与では、いずれの用量においても副腎絶対重量に有意差は認められないことから、DRSP にはグルココルチコイド様作用は示されなかったものと考えられた。DRSP0.3mg/動物/日の皮下投与により認められた副腎相対重量の有意な減少については、絶対重量及び体重変化に有意な影響がみられず、また、相対重量に用量依存的な減少が認められなかったことから、偶発的なものと考えられた。DRSP10mg/動物/日の皮下投与後の副腎相対重量の有意な増加については、副腎絶対重量には有意な増加が認められなかったものの、DRSP10mg/動物/日の皮下投与においてのみ体重の有意な増加抑制が生じたことに起因する見かけ上の増加であると考えられた。

機構は、以下のように考える。DRSP により認められた副腎相対重量の変化の理由、及び、副腎相対重量の変化は体重の変化の影響を受けることから副腎絶対重量の変化を勘案したグルココルチコイド様作用の考察について、申請者の説明は概ね妥当と考える。経口投与並びに皮下投与により実施された他の薬理試験（添付資料 4.2.1.1.9、4.2.1.1.5、4.2.1.2.1）では DRSP は副腎相対重量に影響を及ぼさないことが示されていることも踏まえ、各薬理試験の投与量の範囲内では DRSP にグルココルチコイド様作用は認められないものと判断した。

## (2) DRSP の抗ミネラルコルチコイド作用について

機構は、副腎摘出ラットを用いた DRSP 経口投与による抗ミネラルコルチコイド作用の検討において、抗ミネラルコルチコイド作用が認められた用量と臨床用量の関係を示した上で、当該作用は臨床用量においても予想されるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該試験では、DRSP の 0.25～4mg/動物（約 1.67～26.7mg/kg に相当）単回経口投与により尿中  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  比の増加が認められたが、1.67mg/kg より低用量での検討は行わなかった。本剤は 1錠あたり 3mg の DRSP を含有し、また、ヒトの体重を 50kg とすると、DRSP の予定臨床用量は 0.06mg/kg と計算され、臨床用量は副腎摘出ラットで認められた DRSP の抗ミネラルコルチコイド作用発現用量に比して低用量であった。また、用量の単純な比較のみならず、DRSP の主要な薬理作用である排卵抑制作用の発現用量と抗ミネラルコルチコイド作用の発現用量の比較から、臨床用量での抗ミネラルコルチコイド作用について考察した。DRSP はラットにおいて 1.5～15mg/kg/日（4日間経口投与）の用量で排卵を抑制していることから、ラットにおいて、DRSP による抗ミネラルコルチコイド作用（約 1.67～26.7mg/kg）は排卵抑制作用とほぼ同じ用量域で発現するものと考えられる。したがって、ヒトにおいても排卵抑制作用と抗ミネラルコルチコイド作用が同じ用量域で発現すると考えれば、排卵抑制作用が確認されているヒト予定臨床用量（0.06mg/kg）において抗ミネラルコルチコイド作用発現の可能性が考えられる。

機構は、以下のように考える。申請者の説明、及び、RAAS 及び電解質に及ぼす DRSP/EE 配合剤の影響を検討した臨床薬理試験（「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験の概要、提出された試験の概略、(6) 薬力学試験」の項参照）において、DRSP3mg/EE0.02mg 投与時に血漿レニン活性（以下、PRA）及び血漿アルドステロン（以下、P-Aldo）濃度が上昇していることから、本剤の臨床用量の投与により抗ミネラルコルチコイド作用が発現する可能性はあると考える。

申請者は、本剤投与時の抗ミネラルコルチコイド作用によるリスクについて、以下のように説明している。

DRSP は抗ミネラルコルチコイド作用を有することから、本剤投与により血清カリウム値上昇のリスクが考えられる。そこで、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（310283 試験及び 310284 試験）2 試験の結果から、血清カリウム濃度及び血清クレアチニン濃度と、心血管系の有害事象（不整脈、徐脈、頻脈、浮動性めまい、動悸及び失神）との関連性について評価した。上述の 2 試験で安全性を評価した 656 例では、心血管系の有害事象は、不整脈 2 例 2 件、頻脈及び動悸各 1 例 1 件、浮動性めまい 16 例 18 件認められたが、これらの症例の血清カリウム濃度及び血清クレアチニン濃度は、ベースライン時、投与期間中及び投与終了後においてほぼ正常な値の範囲内であった。クレアチニンクリアランス（以下、CLcr）についても、浮動性めまいが認められた 2 例で 62~77mL/分及び 77~82mL/分を示し、軽度な腎障害が示唆された以外は全て 80mL/分超であり正常な値の範囲内であった。よって、上述の 2 試験で認められた心血管系の有害事象と、血清カリウム濃度の間に直接的な関連性はないものと考えられた。一方、上述の 2 試験では 3 例に血清カリウムの異常変動が報告されたが、いずれの症例も正常範囲からのわずかな逸脱であり、心血管系の有害事象も報告されなかった。また、いずれの症例でも腎障害を示唆する CLcr ではなかったことから、臨床的に大きな問題はないと考えられた。

機構は、DRSP が抗ミネラルコルチコイド作用を有することが臨床的に問題となる可能性は低いものと考え、申請者の説明を了承した。なお、DRSP が抗ミネラルコルチコイド作用を有することを踏まえ、腎機能障害患者への投与時、及び、血清カリウム濃度を増加させると考えられる薬剤との併用時の安全性については臨床薬理試験の項で引き続き検討する。（「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験の概要、審査の概略、(2) 肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する本剤の投与について、及び (3) 薬物相互作用」の項参照）

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

非臨床薬物動態試験では、DRSP が単独投与又は EE と併用投与され、主に DRSP の薬物動態について検討された。EE は日本薬局方収載成分であり、既承認の低用量経口避妊薬の配合成分である。

## (1) DRSP 投与時の薬物動態

### 1) 吸収

#### ①単回投与（添付資料4.2.2.2.1~7、4.2.2.5.1、4.2.2.5.4~6）

##### i) 経口投与

雌性マウスに DRSP3、10 及び 30mg/kg を単回経口投与した時、いずれも 0.5 時間後に最高濃度（以下、 $C_{max}$ ）に到達し、血漿中の  $C_{max}$  の平均値はそれぞれ 60.7、532 及び 1,922ng/mL であった。消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）はそれぞれ 1.7、1.4 及び 1.5 時間であった。血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、AUC）について、無限大時間までの AUC（以下、 $AUC_{0-\infty}$ ）はそれぞれ 89、627 及び 6,522ng・h/mL であり、用量増加比を上回って増加した。DRSP1mg/kg の静脈内投与時に対するバイオアベイラビリティ（以下、BA）は、18、38 及び 132%であった。申請者は、DRSP の代謝の飽和に基づく非線型性のため BA は過大評価されており、実際の値は 18%以下であると考えたと説明した。

雌性ラットに DRSP1mg/kg 及び 10mg/kg を単回経口投与した時、それぞれ 1.5 及び 2 時間後に  $C_{max}$  に到達し、血漿中の  $C_{max}$  及び最終定量時点までの AUC（以下、 $AUC_{0-last}$ ）は投与量の増加に伴い増加した。 $t_{1/2}$  については、測定データ数が少なかったため正確な算出ができなかったが、DRSP1mg/kg 及び 10mg/kg 投与後でそれぞれ 2.6 時間及び 3.0 時間と考えられた。静脈内投与に対する経口投与時（いずれも 1mg/kg

投与時) の BA は 99% であった。

雌性ウサギに DRSP1.0、10 及び 100mg/kg を単回経口投与したとき、それぞれ 1.0 及び 10mg/kg 投与時には平均 0.5 及び 0.7 時間、及び 100mg/kg 投与時では 4.7 時間で  $C_{max}$  に到達し、 $t_{1/2}$  の平均値は 3.9、4.9 及び 5.5 時間であった。DRSP の経口投与後の  $AUC_{0-\infty}$  は、検討した用量範囲内では用量に比例して増加した。DRSP1mg/kg の静脈内投与時に対する BA は、1.0、10 及び 100mg/kg 投与時でそれぞれ 21、19 及び 28% であり、用量に依存しなかった。

雌性カニクイザルに DRSP1 及び 10mg/kg を経口投与したとき、2~4 時間で  $C_{max}$  に到達し、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は投与量の増加に伴い増加した。 $t_{1/2}$  の平均値は 1 及び 10mg/kg でそれぞれ 11 及び 20 時間又は 16 及び 13 時間であった。DRSP0.5mg/kg の静脈内投与時に対する DRSP1mg/kg 及び 10mg/kg 経口投与時の BA がそれぞれ 74% 及び 55% であり、用量が増加に伴い減少した。

## ii) 静脈内投与

雌性マウス及び雌性ラットに DRSP1mg/kg を単回静脈内投与した時の総クリアランス (以下、CL) は 101 及び 32.3mL/min/kg であり、終末相の分布容積 (以下、 $V_d$ ) は 9.7 及び 18L/kg で、広く組織に分布することが示された。雌性ウサギ及び雌性カニクイザルの分布容積はげっ歯類より低かった。

## ②反復投与 (添付資料4.2.2.2.1、4.2.2.2.8~9、4.2.2.2.11、4.2.2.2.13)

雌性マウスに DRSP3、10 及び 30mg/kg/日 を 14 日間反復経口投与したとき、及び雌性ラットに DRSP0.3、3.0 及び 10mg/kg/日 を 2 年間反復経口投与したとき、DRSP の蓄積性は認められなかった。

雌性カニクイザルに DRSP3.0 及び 10mg/kg/日 を 1 年間反復経口投与したとき、投与開始後 1、14、27 及び 52 週間目に測定した各群の 4 時間後までの AUC (以下、 $AUC_{0-4h}$ ) にほとんど変動がなかったことから、薬物動態は投与開始後 1 週間目には既に定常状態に達していると考えられる。DRSP10mg/kg/日 を 1 年間投与した後に測定した AUC の平均値は、単回投与時の約 1.3~1.9 倍であった。

## 2) 分布

### ①組織移行性及び胎盤通過性 (添付資料 4.2.2.3.6~8)

妊娠第 18 日の雌性ラットに DRSP の  $^{14}C$ -標識体を 10mg/kg 単回経口投与したとき、大部分の臓器及び組織中の放射能濃度は投与 1.5 時間以内に最高濃度に到達した。眼球、副腎、小腸及び羊水では投与 6 時間後に最高濃度に達した。最高濃度の放射能濃度が高かった臓器・組織は、胃、肝臓及び小腸であり、次いで、脂肪及び副腎であった。投与 48 時間後においても、ほとんどの組織で放射能が検出され、眼球では最高濃度の 5.4%、眼球以外はいずれの臓器・組織中濃度もそれぞれの最高濃度の 1.5% 未満であった。母動物の血漿中放射能濃度は投与 0.5 時間後に最高濃度に達した。胎児組織の放射能濃度は投与 1.5 時間後に最高濃度に達し、投与 1.5 時間後の母動物の血漿中放射能濃度の約 65% (投与量の約 0.04%) であった。羊水中の放射能濃度は投与 6 時間後に最高濃度に達し、投与 6 時間後の母動物の血漿中放射能濃度の約 12% であった。

雌性有色ラット (非妊娠) に DRSP の  $^{14}C$ -標識体を 10mg/kg 単回経口投与したとき、最初の測定時点である投与 1.5 時間後に放射能濃度が高かった臓器・組織は肝臓、胃、小腸、副腎及び脂肪であった。投与 120 時間後において、眼球濃度は投与 1.5 時間後の放射能濃度の 2.0%、血液、肺、肝臓、腎臓、胃及び小腸の各臓器・組織濃度は投与 1.5 時間後のそれぞれの放射能濃度の 0.4% 未満であり、その他の臓器・組織では定量下限未満であった。また雌性有色ラット (妊娠 18 日) における全身オートラジオグラフィの結果も、妊娠第 18 日の雌性ラット及び雌性有色ラット (非妊娠) と同様であった。

妊娠第 18 日又は 19 日の雌性ウサギに DRSP の  $^{14}\text{C}$ -標識体を 0.5mg/kg 単回静脈内投与した後、母動物では肝臓中での放射能が最も多く、肝臓内放射能が最高濃度に達した静脈内投与 0.25 時間後では投与量の 22.5%であったが、投与 24 時間後には投与量の 1.1%にまで減少した。胎児組織では静脈内投与 0.25 時間後に最高濃度に達し、投与量の 0.23%に相当する放射能が検出され、投与 24 時間後に投与量の 0.01%未満にまで減少した。また、DRSP の  $^{14}\text{C}$ -標識体を 0.6mg/kg 単回経口投与時した後、母動物の肝臓内放射能が最も高く、0.5 時間後に最高濃度に達し、投与量の 4.6%であったが、胎児組織中の放射能が投与量の 0.01%を超えることはなかった。

## ②たん白結合（添付資料 4.2.2.3.1～2）

雌性マウス血清に DRSP の  $^{14}\text{C}$ -標識体（最終濃度 0.38～5,000ng/mL）を添加した時、非結合型分率の平均値は 4.9～5.6%であり、約 95%が血清たん白に結合し、5,000ng/mL まで結合の飽和は認められなかった。

雌性ラット血漿に DRSP の  $^{14}\text{C}$ -標識体（最終濃度 0.15～5,000ng/mL）及び雌性ウサギ血漿に DRSP の  $^{14}\text{C}$ -標識体（最終濃度 0.14～5,000ng/mL）を添加した時、非結合型分率の平均値はラットで 4.1～5.4%、ウサギで 3.0～4.3%であり、DRSP 濃度に依存せず約 95%は血漿たん白に結合し、5,000ng/mL まで結合の飽和は認められなかった。

雌性カニクイザル血清に DRSP の  $^3\text{H}$ -標識体（最終濃度 0.16～5,000ng/mL）を添加した時、非結合型分率の平均値は、3.4～5.5%で DRSP 濃度に依存せず約 95%は血漿たん白に結合し、5,000ng/mL まで結合の飽和は認められなかった。

## ③乳汁移行

乳汁移行性については、ヒトにおいて検討されているため、動物での乳汁移行性試験は実施されなかった（「4. 臨床に関する資料、（ii）臨床薬物試験の概要、提出された試験の概略、（2）健康成人における検討」の項参照）。

## 3) 代謝

### ①血清中代謝物（添付資料 4.2.2.4.2～3、4.2.2.5.3、4.2.2.5.7）

雌性マウスに DRSP の  $^{14}\text{C}$ -標識体 10mg/kg を経口投与したとき、未変化体 DRSP、主要代謝物である M-11（カルボン酸体）、M-14（4,5-ジヒドロ-3-硫酸抱合体）及び未同定の代謝物 2 種が主に認められた。これら未変化体及び代謝物は投与 0.5 時間後に  $C_{\max}$  に達し、投与 0.5 時間後の未変化体 DRSP、M-11 及び M-14 の血清中濃度はそれぞれ 208、64.0 及び 182ng 当量/mL であった。

雌性ラットに DRSP の  $^{14}\text{C}$ -標識体 10mg/kg を単回経口投与した時、投与後 1、4 及び 8 時間に測定した血漿中総放射能濃度のうち、未変化体 DRSP が 33.5～46.2%、M-11 が 25.9～32.1%を占めた。さらに、高極性代謝物及び微量代謝物として M-14 も血漿中に検出された。

雌性ウサギに DRSP の  $^{14}\text{C}$ -標識体 0.6mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 1.5 時間及び 6 時間における血漿中放射能のうち、それぞれ約 46 及び 38%は非抱合体、35%及び 41%は抱合型代謝物（グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体）であった。

雌性カニクイザルに DRSP の  $^{14}\text{C}$ -標識体 10mg/kg を単回経口投与した時、血漿中放射能の主要成分は未変化体 DRSP で、代謝物は M-11 及び M-14 以外に 2 種の未同定代謝物と微量代謝物が複数認められた。投与後 2 時間から 24 時間に時間が経過すると、サル血漿中の非抱合体の割合は 68%から 48%に減少し

た。投与後 2～4 時間、8 時間、24 時間の血漿中には、抱合型代謝物（グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体）が、それぞれ約 19%、16%及び 24%の割合で検出された。

## ②尿中及び糞中代謝物

マウス、ラット、ウサギ及びサルに DRSP を経口投与した時、尿中又は糞中に排泄された放射能は、非抱合体及び硫酸又はグルクロン酸抱合体であったが、その比率は動物種により異なっていた。

## 4) 排泄

### ①尿糞排泄（添付資料 4.2.2.5.1、4.2.2.5.2、4.2.2.5.5、4.2.2.5.6）

雌性マウスに DRSP の  $^{14}\text{C}$ -標識体 5mg/kg を経口投与及び静脈内投与したとき、主排泄経路はいずれも糞中であり、投与 7 日目までに回収された放射能（投与量に対する割合、以下、同様）は、糞中でそれぞれ 66.75 及び 70.60%、尿中では 5.43 及び 8.47%あった。

雌性ラットに DRSP の  $^{14}\text{C}$ -標識体 4.8mg/kg を経口投与及び静脈内投与したとき、主排泄経路はいずれも糞中であり、投与 7 日目までに回収された放射能は、糞中でそれぞれ 75.04 及び 89.36%、尿中で 13.67 及び 9.21%あった。

雌性ウサギに DRSP の  $^{14}\text{C}$ -標識体 5mg/kg を経口投与（5mg/kg）及び静脈内投与（0.5mg/kg）したとき、投与 7 日目までに回収された放射能は、糞中でそれぞれ 52.12 及び 48.21%、尿中では 40.68 及び 42.81%あった。

雌性カニクイザルに DRSP の  $^{14}\text{C}$ -標識体を経口投与（1mg/kg）又は静脈内投与（0.5mg/kg）したとき、回収された放射能は、糞中（投与 15 日目まで回収）で 61.22 及び 56.59%、尿中（投与 20 日目まで回収）で 19.71 及び 23.48%であった。

### ②胆汁中排泄（添付資料 4.2.2.5.4）

胆管カニューレ挿入ラットに DRSP の  $^{14}\text{C}$ -標識体を経口投与（5mg/kg）及び静脈内投与（3mg/kg）したとき、48 時間後までに回収された放射能のうちそれぞれ 81.9 及び 77.8%が胆汁中から回収された。さらに、経口投与により回収した胆汁を別のラットの十二指腸内に投与し、腸肝循環の有無を確認したところ、胆汁排泄された放射能のうち約 50%が再吸収されたことから、DRSP あるいはその代謝物の腸肝循環の存在が確認された。

## (2) DRSP/EE 併用投与時の薬物動態（添付資料 4.2.2.2.11、4.2.2.2.13、4.2.2.2.22、4.2.2.2.24）

雌性マウスに、DRSP（3、10及び30mg/kg/日）及びEE（0.03、0.1及び0.3mg/kg/日）をそれぞれ3ヵ月単独経口投与、あるいは100 : 1の固定比率（DRSP : EE）の3用量を3ヵ月併用投与したとき、血漿中DRSP濃度は、DRSP単独投与時及びDRSP/EE併用投与時ともに投与0.5時間後に $C_{\max}$ に達した。 $C_{\max}$ の平均値は、DRSP単独投与時で108、718及び4,110ng/mL（DRSP : 3、10及び30mg/kg/日、以下、同順）、DRSP/EE併用投与時で52.8、501及び2,460ng/mL（DRSP/EE : 3/0.03、10/0.1及び30/0.3mg/kg/日、以下、同順）であった。また、 $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$ の平均値はDRSP単独投与時で115.7、1,204及び7,862ng·h/mL、DRSP/EE併用投与時で65.83、434.5及び2,684ng·h/mLであった。なお、DRSPの分解防止のために添加したPEFABLOC<sup>®</sup> SCがEEの測定系に影響を与え、定量下限がEEの血漿中濃度より高くなるため、EEは測定できなかった。

雌性ラットに、100 : 1の固定比率（DRSP : EE）で3用量のDRSP及びEEを24ヵ月間配合投与した時、血漿中DRSP濃度は、DRSP単独投与時では投与1～2時間後、DRSP/EE併用投与時では投与1～4時間後に $C_{\max}$ に達した。 $C_{\max}$ の平均値は、DRSP単独投与時で122、482及び1,200ng/mL（DRSP : 0.3、3及び10mg/kg/日、以下、同順）、DRSP/EE併用投与時で228、370及び850ng/mL（DRSP/EE : 0.3/0.003、3/0.03及び10/0.1mg/kg/

日、以下、同順)であった。定常状態でのAUC(以下、AUC<sub>ss</sub>)は、DRSP/EE併用投与時で772、3,036及び8,132ng・h/mL、DRSP単独投与時で502、3,288及び9,969ng・h/mLであった。t<sub>1/2</sub>はDRSP単独投与時に5.2~6.8時間、DRSP/EE併用投与時に4.0~4.2時間であった。

雌性カニクイザルにDRSP0.3mg/kg及びEE(0.02、0.04及び0.08mg/kg)をそれぞれ単回併用投与したとき、血漿中DRSP濃度は、それぞれ投与4、1及び2時間後にC<sub>max</sub>に達した。C<sub>max</sub>の平均値は77.6、99.3及び79.3ng/mLであり、AUC<sub>0-24h</sub>の平均値は855、1,036及び993ng・h/mLであった。血漿中EE濃度は、いずれの投与群においても投与1時間後にC<sub>max</sub>に達した。C<sub>max</sub>の平均値は124.3、270.0及び474.0pg/mLであり、AUC<sub>0-24h</sub>の平均値は493、815及び2,450pg・h/mLであった。

また、雌性カニクイザルにDRSP3及び10mg/kg/日、EE0.3及び1.0mg/kg/日をそれぞれ52週間単独経口投与、あるいはDRSP(0.3、3及び10mg/kg/日)及びEE(0.03、0.3及び1.0mg/kg/日)を100:1の固定比率(DRSP:EE)の3用量で52週間併用投与したとき、血漿中DRSP濃度は、DRSP単独投与では投与1.8~2.2時間後、DRSP/EE併用投与時では投与1.2~2.0時間後にC<sub>max</sub>に達した。C<sub>max</sub>の平均値は825及び1,854ng/mL(DRSP:3及び10mg/kg/日、以下、同順)、DRSP/EE併用投与時で96.9、762及び2,684ng/mL(DRSP/EE:0.3/0.03、3/0.03及び10/0.1mg/kg/日、以下、同順)であった。AUC<sub>0-4h</sub>の平均値は、DRSP単独投与時で2,500及び5,447ng・h/mL、DRSP/EE併用投与時で298.1、2,343及び7,991ng・h/mLであった。t<sub>1/2</sub>はDRSP単独投与時に7.4時間、DRSP/EE併用投与時に8.0~9.5時間であった。血漿中EE濃度は、C<sub>max</sub>の平均値は4.85及び34.3ng/mL(EE:0.3及び1.0mg/kg/日、以下、同順)、DRSP/EE併用投与時で0.232、4.05及び9.24ng/mL(DRSP/EE:0.3/0.03、3/0.3及び10/1.0mg/kg/日、以下、同順)であった。AUC<sub>0-4h</sub>の平均値は、EE単独投与時で8.12及び50.9ng・h/mL、DRSP/EE併用投与時で0.493、6.42及び15.34ng・h/mLであった。t<sub>1/2</sub>はEE単独投与時に6.4及び5.5時間、DRSP/EE併用投与時に6.4及び4.6時間(0.3/0.03群では算出なし)であった。

### <審査の概略>

本剤は新規の黄体ホルモンであるDRSPを含有すること及び本剤が反復投与される薬剤であることを踏まえ、機構は、DRSPの反復投与時の組織分布を検討しなかった理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。試験報告書AV64(添付資料4.2.2.3.6)に示した妊娠ラットにDRSPの<sup>14</sup>C標識体10mg/kgを単回経口投与したときの組織分布試験の結果を用いて、各臓器・組織における放射能濃度の終末相でのt<sub>1/2</sub>を算出した結果、血液及び血漿からの放射能の消失は、t<sub>1/2</sub>が5.6時間であり、ほとんどの臓器・組織でのt<sub>1/2</sub>は、血漿とほぼ等しく5~6時間であった。ただし、眼球については、他の臓器組織に比べ消失がやや遅く、t<sub>1/2</sub>が約10時間であった。「反復投与組織分布試験ガイダンス(平成8年7月2日付薬審第422号)」において記載されている反復投与組織分布試験を考慮すべき状況に従うと、消失の最も遅い眼球(t<sub>1/2</sub>:10時間)でさえも、毒性試験の投与間隔24時間よりはるかに小さいことから、反復投与組織分布試験の実施の必要はないと考える。

機構は、妊娠ラット及び有色ラットの分布の試験結果から、投与後48時間後及び120時間後において、眼球の放射能濃度が他組織に比べ高い濃度を維持しているが、単回投与時の組織分布の検討のみで、眼への安全性が推測可能であるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。一般に、眼球への残留は投与化合物あるいはその代謝物のブドウ膜構成成分であるメラニンへの結合が原因であることが知られている。アルビノラットにおける投与後120時間の眼球中濃度を測定しなかったことから、アルビノラットでの48時間後の濃度(34.7ng当量/g)とt<sub>1/2</sub>(10.20時間)を用い、120時間後の眼球濃度を計算により外挿した結果、アルビノラットにおけ

る投与後 120 時間の眼球中濃度は、0.26ng 当量/g に相当し、有色ラットでみられた濃度 23.1ng 当量/g は、ほとんどがメラニンへの結合に基づくことが推測された。このことより、DRSP の眼球中残留部位としてはメラニンを含有する組織・ブドウ膜であることが考えられた。化合物の眼球ブドウ膜中メラニンへの結合はしばしば見られ、その眼毒性との関連性については、Leblanc らにより有名な総説 (*Regul Toxicol Pharmacol* 28: 124-132, 1998) が書かれている。総説では、メラニン結合性と眼毒性は関連しないことが述べられており、眼毒性の安全性を担保するためには、白色ラットと有色の非げっ歯類動物を用いた毒性試験により評価すべきで、化合物のメラニン結合性は眼毒性の予測因子とはならない述べてられている。DRSP については、白色げっ歯類であるマウス及びラットにおける反復投与毒性試験と有色非げっ歯類であるサルを用いた反復投与試験により眼毒性がないことが証明されている。特に、サルにおける 53/54 週間反復経口投与毒性試験での DRSP10mg/kg/日投与後の血中曝露量 ( $C_{max}$  : 1,494~2,684ng/mL) は、ヒトの臨床用量における反復投与後の  $C_{max}$  値 (70.3~78.9ng/mL) に比べ 21~34 倍大きく、有色非げっ歯類における長期間の高曝露量のもとでも、眼毒性が認められないことにより本剤の眼への安全性を推測可能と考える。

機構は、反復投与薬物動態試験において DRSP の血漿中濃度の蓄積性を示唆する知見は得られていないこと及び反復投与毒性試験において各組織の毒性所見については検討されていることから、単回投与における組織分布の成績より反復投与時の組織分布について予測することで問題はないと判断し、申請者の回答を了承した。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

#### (1) 単回投与毒性試験

##### 1) DRSP のマウス単回投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.1.1~2)

雌マウスに DRSP250、500、1,250 及び 2,500mg/kg 又は媒体が単回経口投与又は単回腹腔内投与された。経口投与では、死亡例が 1,250mg/kg 群で 2/3 例に、2,500mg/kg 群で 3/3 例に投与後 4 日以内に認められ、最大非致死量は 500mg/kg と判断された。一般状態の変化は主に、軽微~重度の無関心、歩行障害及び姿勢異常が 1,250mg/kg 以上の群で認められ、その他、喘ぎ呼吸、筋攣縮が認められた。剖検では死亡例にのみ肝臓及び腎臓の退色が認められた。

腹腔内投与では、死亡例が 500mg/kg 群以上で 2/3 (1,250mg/kg 群) ~3/3 例 (500 及び 2,500mg/kg 群) に投与 3 日以内に認められ、本試験における最大非致死量は 250mg/kg と判断された。一般状態の変化は主に、軽微~重度の無関心、歩行障害又は姿勢異常が 250mg/kg 以上の群で、さらに刺激時の痙攣や跳躍が 1,250mg/kg 以上の群で認められた。剖検では死亡例にのみ肝臓及び腎臓の退色が認められた。

##### 2) DRSP のラット単回投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.1.3~4)

雌ラットに DRSP250、500、1,250 及び 2,000mg/kg 又は媒体が単回経口投与、また 100、250、500、1,250 及び 2,000mg/kg 又は溶媒が単回腹腔内投与された。

経口投与では、死亡例が 1,250 及び 2,000mg/kg 群で投与後 4 日以内にそれぞれ 2/3 例認められ、最大非致死量は 500mg/kg と判断された。一般状態の変化は主に、軽微~重度の無関心、歩行障害及び姿勢異常が 250mg/kg 群以上で認められ、さらに発声異常、物咬み行動、被毛の乱れ又は汚れが 2,000mg/kg 群で認められた。剖検では死亡例にのみ小腸内に黄色の粘性性内容物が認められた。

腹腔内投与では、死亡例が 250mg/kg 以上の群のほぼ全例 (3/3 例、500mg/kg 群のみ 1/3 例) に投与後

4 日以内に認められ、最大非致死量は 100mg/kg と判断された。主な臨床症状として、軽微～重度の無関心、歩行障害が全ての DRSP 投与群で、姿勢異常が 250mg/kg 以上の群で、さらに物咬み行動や刺激時の痙攣・筋攣縮が 1,250mg/kg 以上の群で認められた。死亡例にのみ腹腔内白色液貯留（薬物の残留）、肝臓及び腎臓の退色、胃内の黄色粘性内容物が認められた。

### 3) DRSP のイヌ単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1.5～6）

雌ビーグル犬に DRSP250mg/kg 又は媒体が単回経口投与、また 0.165mg/kg 又は媒体が単回静脈内投与された。

経口投与では、死亡は認められなかった。2/3 例で嘔吐が投与後約 5 時間に認められ、また摂餌量の軽微な減少、生化学的検査項目及び凝固検査項目に一過性の軽微な変化が認められた以外には、被験物質による変化は認められなかった。

静脈内投与では、死亡は認められなかった。観察開始後 1 日目から 7 日目までの平均摂餌量及び摂水量が軽微に増加した以外には、被験物質による変化は認められなかった。

### 4) DRSP/EE 併用投与時のラット単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1.7）

雌ラットに DRSP/EE（247.5/2.5、495.0/5.0、990.1/9.9 及び 1,980.2/19.8mg/kg）又は媒体が単回経口投与された。死亡は認められず、最大非致死量は 1980.2/19.8mg/kg と判断された。一般状態の変化は主に、自発運動低下、立毛、呼吸緩徐、腹臥位、失調性歩行等が認められ、病理学的検査において、全ての DRSP/EE 投与群で肝臓の実重量又は比重量の媒体対照群に対する有意な増加が認められたが、用量依存性は明らかでなく、また肝臓の組織学的変化を伴うものではなかった。

## (2) 反復投与毒性試験

### 1) DRSP 又は EE 単独投与時及び DRSP/EE 併用投与時のラット 14 週間反復経口投与試験（添付資料 4.2.3.2.2）

本試験では、DRSP 又は EE のラット 14 週間反復経口投与試験と DRSP/EE のラット 14 週間反復経口投与試験が同一試験内で実施された。

#### ①DRSP のラット 14 週間反復経口投与試験

雌ラットに DRSP1、3 及び 10mg/kg/日又は媒体が 14 週間反復経口投与された。検討された用量範囲で用量依存的な体重増加の亢進が認められ、10mg/kg 群では投与 4 週以降に摂餌量が明らかに増加した。一般状態の変化は皮膚にのみ認められ、全ての DRSP 投与群において 1 群（20 例）あたり 2～3 例に脱毛が発現し、薄毛の発現が 1mg/kg 群で 4 例、3mg/kg 群で 5 例及び 10mg/kg で 8 例に認められた。しかしながら、この皮膚所見は DRSP15mg/kg/日までの高用量を投与したラット 27 週間反復投与試験（添付資料 4.2.3.2.3）では認められなかったことから、被験物質投与と明らかに関連する所見とは判断されなかった。血液化学的検査では全ての DRSP 投与群で媒体対照群に比べ血清グルコースの増加及び、血清グロブリンに対するアルブミンの比率の減少が、10mg/kg 群では血清コレステロールの増加が認められた。3mg/kg 以上の群で子宮の相対重量の減少及び 10mg/kg 群で絶対重量の減少が認められた。肝ミクロソーム中のチトクローム P450（以下、CYP）活性及び総 CYP 量の測定では、3mg/kg 以上の群で総 CYP 量は媒体対照群に比べ約 26%増加し、及び、全ての DRSP 投与群でアミノピリン及びベンズフェタミンの N-脱メチル化酵素の軽度な誘導が認められた。尿検査では、10mg/kg 群でナトリウム排泄量の軽度な増加が認められた。病理組織検査において、被験物質に関連する変化が子宮頸部及び膣に認められ、子

宮頸部では 3mg/kg 以上の群で粘液産生の亢進が、また膣では 10mg/kg 群で角化細胞の減少が認められた。また、肝細胞の肥大や小胞性変化が 10mg/kg 群の 2~3/10 例に軽度に認められた。

## ②EE のラット 14 週間反復経口投与毒性試験

雌ラットに EE0.01、0.03 及び 0.1mg/kg/日、又は媒体が 14 週間反復経口投与された。検討された用量範囲で用量依存的に薄毛及び脱毛の発現頻度増加、体重増加抑制が認められ、0.03mg/kg 以上の群で摂餌量の減少が認められた。血液学的検査において 0.1mg/kg 群で赤血球ヘモグロビン濃度の減少が認められた。また、血液化学検査では、全ての EE 投与群でアルカリホスファターゼ及びグルコースの増加又はその傾向、コレステロールの減少、及び、血清たん白質パラメータの変動が、0.1mg/kg 群で血清クロライド減少が認められた。肝ミクロソーム中の CYP 活性及び総 CYP 量の測定では、全ての EE 投与群で媒体対照群と比較して N-脱メチル化酵素活性（エチルモルヒネ、アミノピリン及びベンズフェタミン）の上昇が認められたが、総 CYP 量の増加は認められなかった。器官重量測定では、0.03mg/kg 以上の群で肝臓及び副腎重量増加が、0.1mg/kg 群で卵巣重量の減少が認められた。病理組織検査では、0.03mg/kg 以上の群で肝臓細胞の好酸性変化、副腎皮質におけるホルモン産生の活性化によると考えられる脂質減少、及び卵巣の閉鎖卵胞の増加が、0.1mg/kg 群で膣の角化亢進が認められた。

## ③DRSP/EE 併用投与時のラット 14 週間反復経口投与毒性試験

雌ラットに DRSP/EE (1/0.01、3/0.03 及び 10mg/0.1mg/kg/日) 又は媒体が 14 週間反復経口投与された。検討された用量範囲で薄毛及び脱毛の発現頻度が用量依存的に増加した。さらに、3/0.03mg/kg 群以上で軽微〜顕著な流涎が認められ、10/0.1mg/kg 群で摂餌量の減少が認められた。また、血液化学的検査において、媒体対照群に比べ全ての DRSP/EE 投与群でアルカリホスファターゼ増加、コレステロール減少、血清グルコースの増加又はその傾向、及び血清たん白質パラメータの変動が、10/0.1mg/kg 群で尿素窒素の増加、及び血清クロライド減少が認められた。肝ミクロソーム中の CYP 活性及び総 CYP 量の測定では、媒体対照群に比べ全ての DRSP/EE 投与群で N-脱メチル化酵素活性（アミノピリン及びベンズフェタミン）の上昇が認められたが、総 CYP 量の増加は認められなかった。器官重量測定では、3/0.03mg/kg 以上の群で肝臓重量の増加、10/0.1mg/kg 群で副腎重量増加、及び卵巣重量の減少が認められた。また、全ての DRSP/EE 投与群で子宮及び下垂体重量の減少が認められた。病理組織検査では、3/0.03mg/kg 以上の群で肝臓細胞の好酸性変化及び副腎の脂質減少、卵巣の卵胞発達抑制及び閉鎖卵胞の増加等の排卵抑制を示す所見、子宮頸部及び膣のホルモン感受性上皮における粘液産生亢進が認められた。本試験における EE 又は DRSP の単独投与群で認められた所見との比較により、DRSP/EE 併用投与により認められた上記変化のほとんどは、主に EE 又は DRSP のいずれかに起因するもので、それぞれのホルモン作用又はその作用の過剰発現によるものと考えられた。

## 2) DRSP のラット 27 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.3）

雌ラットに DRSP0.6、3 及び 15mg/kg/日、又は媒体が 27 週間反復経口投与された。認められた所見は、ラット 14 週間反復経口投与試験により認められた所見とほぼ一致しており、3mg/kg 群以上で体重増加の亢進及び摂餌量の増加が認められた。ラット 14 週間反復経口投与試験と同様に、全ての DRSP 投与群で用量に依存した血清グルコースの増加が認められた。このことから、追加検査として投与 17~18 週目及び 25~26 週目に静脈内グルコース負荷後の耐糖能及び血清中インスリン濃度を調べたところ、DRSP 投与はいずれにも影響しないことが確認された。また、投与 15 週目に非絶食下で血清グルコースを測定

したところ、15mg/kg 群にのみ血清グルコースの増加が認められた。尿検査では、15mg/kg 群でナトリウム、カリウム排泄及び尿中アセトン出現の増加が認められた。器官重量測定において、15mg/kg 群での肝臓の絶対重量及び相対重量の増加が認められたが、この変化は3週間の休薬により媒体対照群との間に明らかな差は認められなかった。病理組織検査において被験物質との関連が疑われる変化として、閉鎖卵胞の発現頻度増加傾向が15mg/kg 群で認められた。以上の変化は、回復性を検討しなかった尿検査所見を除き、いずれも3週間の休薬後に回復する可逆性のものだった。

### 3) DRSP のサル 27 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.5)

雌カニクイザルに DRSP0.2、2 及び 10mg/kg/日、又は媒体が 27 週間反復経口投与された。10mg/kg 群で尿中ナトリウム排泄量が増加、2mg/kg 群以上で肝臓の絶対重量及び相対重量の減少が認められた。これに伴い 2mg/kg 群以上で肝臓グリコーゲン量の減少が組織学的に認められたことから、DRSP の炭水化物代謝への影響が示唆された。しかしながら、血清グルコース及び投与 27 週目に実施した糖負荷試験において DRSP 投与の影響は 10mg/kg 群においても認められなかった。2mg/kg 群以上で副腎の絶対重量及び相対重量の増加傾向が認められた。病理組織検査において、DRSP のプロゲステロン作用によると考えられる変化が内分泌標的器官である卵巣、子宮内膜・頸部、膣及び乳腺に認められた。

### 4) DRSP 又は EE 単独投与時及び DRSP/EE 併用投与時のサル 53/54 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.6)

本試験では、DRSP 又は EE のサル 53/54 週間反復経口投与試験と DRSP/EE 併用投与時のサル 53/54 週間反復経口投与試験が同一試験内で実施された。

#### ①DRSP のサル 53/54 週間反復経口投与毒性試験

雌カニクイザルに DRSP3 及び 10mg/kg/日、又は媒体が 53～54 週間反復経口投与された。月経出血周期の停止が投与開始後まもなく、血液凝固検査で血漿フィブリノゲンの増加、及びアンチトロンビンⅢの増加が全ての DRSP 投与群で認められた。血液化学検査では、10mg/kg 群でステロイドホルモン結合グロブリンの減少が認められ、肝ミクロソーム中の CYP 活性及び総 CYP 量の測定においては、総 CYP 量の増加が認められたが、酵素活性の上昇は認められなかった。器官重量において、全ての DRSP 投与群で胸腺重量及び卵巣重量の減少及び子宮重量の増加、10mg/kg 群で副腎重量増加が認められた。肝臓重量の減少、及び肝臓グリコーゲン量の減少は認められなかった。病理組織検査で、副腎皮質の結節性過形成が全ての DRSP 投与群の 3/5～4/5 例に認められた。その他、サル 27 週間反復投与試験で認められた内分泌器官の変化が同様に認められ、投与約 53 週目に追加実施した下垂体の免疫組織化学的検査において、プロラクチン産生細胞の増加、及び、LH 及び GH 産生細胞の減少が認められた。

#### ②EE のサル 53/54 週間反復経口投与毒性試験

雌カニクイザルに EE0.3、1mg/kg/日、又は媒体が 53～54 週間反復経口投与された。一般状態の変化として、全投与群で月経出血の停止、1mg/kg 群で摂水量の増加が認められた。血液学的検査では、全ての EE 投与群で赤血球数及び赤血球容積の減少、及び好中球数増加が、1mg/kg 群で好酸球数の減少が認められた。骨髓検査では全ての EE 投与群で有核骨髓細胞数減少、1mg/kg 群で赤血球生成細胞減少が認められた。血液凝固検査では、全ての EE 投与群で血中アンチトロンビンⅢ及び FactorX の増加がみとめられ、また、トロンボエラストグラフィーにおいては、全ての EE 投与群で凝固時間延長及び tangens  $\alpha$  減少を伴う反応時間延長が軽度に認められた。血液化学的検査では全ての EE 投与群で、血清アルブミ

ンの減少、GPTの増加、1mg/kg群でGOTの増加、肝ミクロソームの総CYP量の減少が認められた。器官重量測定において、全てのEE投与群で胸腺及び卵巣重量の減少、1mg/kg群で下垂体及び子宮重量の増加が認められた。病理組織検査では、子宮及び卵巣を含む雌性生殖器官の上皮にエストロゲン作用によると考えられる所見が0.3又は1mg/kg群に認められた。また、全てのEE投与群で乳腺の実質組織の活性化像、下垂体で、免疫組織学的検査によりLH、FSH及びGH産生細胞の減少、プロラクチン産生細胞の増加が認められた。また、全てのEE投与群に胸腺重量減少に関連付けられる胸腺の萎縮が認められ、1mg/kg群で骨髄低細胞性（萎縮）が認められた。

### ③DRSP/EE 併用投与時のサル 53/54 週間反復経口投与毒性試験

雌カニクイザルにDRSP/EE（0.3/0.03、3/0.3及び10mg/1mg/kg/日）又は媒体が、53～54週間反復経口投与された。3/0.3mg/kg群の2例が投与開始後3ヵ月以内に状態悪化により切迫屠殺された。このうち1例は、子宮壁内に認められたエアガンの弾丸による重度の化膿性癒着性子宮外膜炎に起因した状態悪化であり、被験物質投与に関連したものではないと判断された。もう1例では、多発性皮膚炎が認められ、組織学的には化膿性子宮内膜炎及び子宮筋層炎と診断された。これらの所見は、子宮組織に対するホルモン作用（免疫抑制作用）によって子宮に感染状態が発現した可能性、又はDREP/EE投与によって既存の不顕性感染の進行が助長された可能性が考えられ、薬物投与との関連が疑われたが、10/1mg/kg群には同様の所見は認められず、これらの所見がヒトでの使用における危険性を示唆するものではないと判断された。

臨床観察において、全てのDRSP/EE投与群の全例で月経出血の停止が認められた。この所見は、排卵抑制を示唆する卵巣変化（黄体消失、閉鎖卵胞）及び子宮内膜の萎縮性変化に関連したものと判断された。また、3/0.3mg/kg以上の群で乳頭の赤色化、全てのDRSP/EE投与群で摂水量の増加が認められた。血液学的検査において、10/1mg/kg群で好中球数の増加及び骨髄検査における赤血球生成細胞の減少が認められた。血液凝固検査では、全てのDRSP/EE投与群で血中アンチトロンビンⅢが増加したが、用量相関性は認められなかった。尿検査では、3/0.3mg/kg以上の群で極微～重度の糖尿が認められた。血液化学的検査では、3/0.3mg/kg以上の群で血清グルコースの増加が、10/1mg/kg群でGPTの増加が認められた。肝ミクロソーム中のCYP活性及び総CYP量の測定において、10/1mg/kg群でN-脱メチル化酵素活性（エチルモルヒネ、アミノピリン及びベンズフェタミン）の上昇が認められた。器官重量測定において、全てのDRSP/EE投与群で下垂体及び子宮重量の増加、及び胸腺重量の減少が、10/1mg/kg群で副腎重量の増加及び卵巣重量の減少が、3/0.3mg/kg群以上で肝臓重量の軽度増加が認められたが、肝臓の組織学的変化を伴うものではなかった。病理組織検査において、全てのDRSP/EE投与群で子宮及び卵巣を含む雌性生殖器官の上皮に、被験物質の内分泌薬理作用によると考えられる所見が認められた。乳腺では実質組織の活性化像、乳管及び腺房の拡張等投与の影響が認められ、副腎では結節性過形成が認められた。下垂体では、免疫組織学的検査によりLH、FSH及びGH産生細胞の減少、及びプロラクチン産生細胞の増加が認められた。また、胸腺重量減少に関連付けられる胸腺の萎縮が認められた。

本試験におけるEE又はDRSPの単独投与群で認められた所見との比較により、DRSP/EE併用投与により認められた上記変化のほとんどは、EE又はDRSPのいずれかに起因するものと考えられ、それぞれのホルモン作用又はその作用の過剰発現によるものと考えられた。乳頭の赤色化、尿糖、血清グルコース増加、肝臓のN-脱メチル化酵素活性上昇、及び、肝臓重量増加については、各単独投与群では認められず、DRSP/EE併用投与のみにより認められた。また、乳腺組織に対する刺激作用の増強、子宮重量増加及び下垂体重量増加の増幅がDRSP/EE併用投与により認められた。EE単独投与に認められた赤血球

パラメータの抑制及び骨髄低細胞性、及び各単独投与によりみられた肝ミクロソーム中の総 CYP 量の変動 (DRSP 単独投与で増加、EE 単独投与で減少) は、DRSP と EE の併用により消失した。

#### 5) DRSP/EE 併用投与時のラット 52/53 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.4)

雌ラットに DRSP/EE (0.3/0.003、3/0.03、及び 10mg/0.1mg/kg/日) 又は媒体が 52~53 週間反復経口投与された。認められた所見は、DRSP/EE 併用投与時のラット 14 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.2) とほぼ共通していた。その他、以下に示す所見が認められた。血液学的検査において、3/0.03mg/kg 群以上でヘモグロビンの軽微な減少、血漿フィブリノゲンの軽微~中等度の増加、10/0.1mg/kg 群で網状赤血球数の増加が認められた。血液化学的検査では、3/0.03mg/kg 以上の群で血清カリウム及び血清 GPT の増加、10/0.1mg/kg 群で血清カルシウムの減少が認められた。肝ミクロソーム中の CYP 活性及び総 CYP 量の測定では、媒体対照群と比較し、3/0.03mg/kg 以上の群で N-脱メチル化酵素活性 (エチルモルヒネ、アミノピリン及びベンズフェタミン) の上昇に加え、O-脱メチル化酵素活性の上昇が認められたが、ラット 14 週間試験と同様に総 CYP 量の増加を伴うものではなかった。病理組織検査では、全ての DRSP/EE 投与群で肝臓における胆管増生、子宮壁各層の萎縮が認められた。

### (3) 遺伝毒性試験

#### 1) 細菌を用いる復帰突然変異試験 (添付資料 4.2.3.3.1.1~3)

DRSP の復帰突然変異試験が、ネズミチフス菌株 (TA1535、TA100、TA1537、TA1538 及び TA98) 及び大腸菌 WP2uvrA 株を用い、直接法及びプレインキュベーション法によって、それぞれラット肝 S9mix 存在下及び非存在下で実施された。直接法及びプレインキュベーション法ともに、復帰突然変異性を示さなかった。

#### 2) チャイニーズハムスター V79 細胞を用いる遺伝子突然変異 (以下、HGPRT) 試験 (添付資料 4.2.3.3.1.4)

DRSP の遺伝子突然変異試験が、チャイニーズハムスター V79 細胞の HGPRT 遺伝子座を用い、ラット肝 S9mix の存在下及び非存在下で実施された。DRSP は遺伝子突然変異を示さなかった。

#### 3) ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験 (添付資料 4.2.3.3.1.5~6)

DRSP の染色体異常試験が、ヒトリンパ球を用い、ラット肝 S9mix の存在下及び非存在下で実施された。DRSP の濃度は代謝活性化系の存在下及び非存在下ともに 1~200µg/mL とされた。100µg/mL までは染色体異常細胞数の増加は認められず、200µg/mL の S9 存在下で、染色体異常細胞数の有意な増加 (4.5%) が認められたが、沈殿析出濃度での軽度な増加であり、また異常細胞数も自然発生的にみられる程度に近かったことから、生物学的に意義はないものと判断された。

#### 4) マウス骨髄細胞を用いる *in vivo* 小核試験 (添付資料 4.2.3.3.2.1)

雌雄マウスに DRSP250、500 及び 1,000mg/kg 又は媒体が単回経口投与された。投与後 24、48 及び 72 時間に大腿骨骨髄塗抹標本を作製し、多染性及び正染性赤血球を観察して小核を有する細胞の出現頻度が検討された。小核を有する細胞数の増加は認められず、DRSP に小核誘発性は認められなかった。

#### 5) *in vitro* ラット肝細胞を用いる UDS 試験 (添付資料 4.2.3.3.1.7~8)

雌ラット (SD、WIST) より単離した初代培養肝細胞を用い、SD ラットで DRSP5~60µg/mL、WIST

ラット DRSP10~60 $\mu$ g/mL の濃度における不定期 DNA 合成の有無が検討された。いずれのラットにおいても 10 $\mu$ g/mL 以上の濃度で不定期 DNA 合成が認められ、DRSP は DNA 損傷誘発能を有することが示唆された。

#### 6) DNA 付加体形成試験 (添付資料 4.2.3.3.2.2~3)

雌雄ラットに DRSP10mg/kg/日を 14 日間反復経口投与し、最終投与 24 時間後に摘出した肝臓より抽出した DNA について、<sup>32</sup>P-ポストラベル法により DNA 付加体数が測定された。雌雄の肝臓ともに、DNA 付加体形成が認められた。

マウスがん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1.1) において DRSP を 1 年間投与後に屠殺したマウスから抽出した肝臓より抽出した DNA について、<sup>32</sup>P-ポストラベル法により DNA 付加体数が測定された。10mg/kg 群のマウスの肝臓に DNA 付加体が検出されたが、付加体数はヌクレオチド 10<sup>9</sup> 個あたり 40~50 個とその程度は低かった。1mg/kg/日群及び 3mg/kg/日群では投与による付加体は検出されなかった。

なお、DRSP5 $\mu$ g/mL をヒト肝スライスに曝露させた *in vitro* 試験 (添付資料 4.2.3.3.1.9) において、<sup>32</sup>P-ポストラベル法により DNA 付加体数が測定され、DRSP の DNA 付加体形成能は認められなかった。

#### (4) がん原性試験

##### 1) マウスがん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1.1)

雌マウスに DRSP/EE (1/0.01、3/0.03 及び 10mg/0.1mg/kg/日)、比較対象として DRSP1、3 及び 10mg/kg/日、並びに EE0.01、0.03 及び 0.1mg/kg/日又は媒体が 104 週間反復経口投与された。

DRSP 投与群では、媒体対照群に比し腫瘍発現の増加は認められず、生存率にも影響を及ぼさなかった。DRSP 投与により、子宮及び卵巣重量の減少が 3mg/kg 群以上で認められ、組織学的には膈上皮萎縮又は菲薄化の発現頻度低下が 1 及び 3mg/kg 群で、子宮萎縮の発現頻度増加が 10mg/kg 群で認められた。

全ての EE 投与群で、下垂体腺腫 (媒体対照群 4%に対し、それぞれ 13、49 及び 75%) 及び子宮腺癌 (媒体対照群 0%に対し、それぞれ 7、18 及び 16%) の発現頻度の増加、及び、0.03、0.1mg/kg 群の各 1 例で下垂体腺癌が認められた。また、乳腺において複数種類の良性及び悪性腫瘍が認められ、0.03mg/kg 以上の群でそれらを併せた発現頻度 (媒体対照群 3%に対し、それぞれ 22 及び 22%) の増加が認められた。0.1mg/kg 群で生存率の低下が認められた (媒体対照群 49%に対し 13%)。0.03mg/kg 以上の群で体重増加量及び摂餌・摂水量がわずかに増加した。非腫瘍性の組織所見として、EE の薬理作用によると考えられる子宮 (子宮腺筋症)、乳腺 (過形成、導管拡張、分泌亢進)、副腎 (皮質色素沈着)、胸骨又は大腿骨 (骨硬化) の形態学的変化が、0.01 又は 0.03mg/kg 以上の群で認められた。加齢によるエストロゲン刺激低下により生じたと考えられる膈上皮の萎縮又は菲薄化及び子宮萎縮の発現頻度が媒体対照群に比し全投与群で低下したが、これには EE 投与によりエストロゲン刺激が維持されたことによるものと推測された。その他、EE 投与に起因したと考えられる変化が腎臓 (尿細管/ボーマン囊拡張、水腎症及び皮質嚢胞 : 0.03 及び 0.1mg/kg 群)、顎下腺 (腺及び導管の好酸性変化 : 0.03mg/kg 以上の群) 等に認められた。

DRSP/EE 併用投与群では、1/0.01mg/kg 群以上で下垂体腺腫 (媒体対照群 4%に対し、それぞれ 20、24 及び 42%) が、3/0.03mg/kg 群で子宮腺癌 (媒体対照群 0%に対し 11%) の発現頻度がそれぞれ増加し、3/0.03mg/kg 群の 3 例に下垂体腺癌が認められた。また、乳腺において複数種類の良性及び悪性腫瘍が認められ、1/0.01 及び 3/0.03mg/kg 群でそれらを併せた発現頻度 (媒体対照群 3%に対し、それぞれ 13 及び 20%) の増加が認められた。認められた腫瘍は EE 投与群と同じであり、DRSP に催腫瘍性が認め

られなかったことから、EEに起因したものと考えられた。また、それぞれの発現頻度はEE投与群と大差はないかそれより低かった。なお、10/0.1mg/kg群では、EE0.1mg/kg群で認められた子宮及び乳腺腫瘍の増加はみられず、DRSPによるEE催腫瘍性に対する抑制作用が考えられた。DRSP/EE併用投与により認められた腫瘍以外の所見もEE投与によるものとほぼ一致しており、生存率の低下（媒体対照群の49%に対し、3/0.03、10/0.1mg/kg群でそれぞれ27及び31%）、また、子宮、乳腺、副腎、胸骨又は大腿骨、腸間膜リンパ節、肝臓、脾臓、胸腺、腎臓及び顎下腺の非腫瘍性変化等が認められた。これらの所見はいずれもEEを単独投与したマウスでもほぼ同程度に認められ、かつDRSPを単独投与したマウスには認められなかったことから、EEによる影響と考えられた。

## 2) ラットがん原性試験（添付資料4.2.3.4.1.2）

雌ラットにDRSP/EE（0.3/0.003、3/0.03及び10mg/0.1mg/kg/日）、比較対象としてDRSP0.3、3及び10mg/kg/日、並びにEE0.003、0.03及び0.1mg/kg/日、又は媒体が106～110週間反復経口投与された。DRSP投与群では腫瘍発現の増加は認められなかった。10mg/kg群で死亡率の増加（媒体対照群41%に対し53%）、3mg/kg群以上で生存期間の短縮が認められた。これらの変化にはDRSP投与に認められた摂餌量増加（3mg/kg以上の群）及び体重増加（10mg/kg群）が関与しているものと考えられた。DRSPによる非腫瘍性所見として、DRSPの薬理作用に起因したと考えられる変化が、卵巣（萎縮及び持続黄体数増加：全てのDRSP投与群、黄体嚢胞増加：10mg/kg群）、子宮（萎縮：3mg/kg以上の群、子宮頸部上皮萎縮：全てのDRSP投与群、粘液産生亢進：10mg/kg群）、膣（上皮萎縮：全てのDRSP投与群、粘液産生亢進：10mg/kg群）に認められたほか、10mg/kg群で甲状腺濾胞細胞過形成の発現頻度の増加、3mg/kg以上の群で副腎球状帯肥大の発現頻度の増加が認められた。

EE投与群では、0.03mg/kg以上の群で肝細胞腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発現頻度（媒体対照群1%に対し、それぞれ5及び9%）並びに子宮内膜腺癌の発現頻度（媒体対照群8%に対し、それぞれ27及び18%）の増加が、また、0.1mg/kg群で乳腺癌の発現頻度（媒体対照群8%に対し18%）の増加が認められた。また、副腎皮質腺腫の発現頻度は媒体対照群に比し、0.03mg/kg以上の群で低下した。0.1mg/kg群で死亡率の増加（媒体対照群41%に対し47%）及び生存期間の短縮が認められた。これらの変化は、EE投与により生じた重篤な子宮の変化（子宮内膜炎、子宮内膜血腫又は腺癌）に起因したものと考えられた。0.03mg/kg以上の群で膣分泌物増加及び腹部膨満がみられ、さらに全てのEE投与群で摂餌量及び体重増加量の減少が認められた。EE投与による非腫瘍性変化が、肝臓（肝細胞肥大又は過形成及び変異細胞巣：全てのEE投与群、大食細胞性色素沈着及び胆管増生：0.03mg/kg以上の群、胆嚢嚢胞状変化及び髓外造血：0.1mg/kg群）、肺（肺胞脂質たん白症：全てのEE投与群）、顎下腺（腺細胞過形成：0.1mg/kg群）、副腎（皮質嚢胞状変性：全てのEE投与群）、卵巣（萎縮：全てのEE投与群、黄体数減少：0.1mg/kg群）、子宮（萎縮の頻度低下、子宮内膜炎、子宮内膜血腫、扁平上皮化生：0.03mg/kg以上の群、上皮過形成：0.1mg/kg群）、子宮頸部（上皮萎縮の頻度低下：0.03mg/kg以上の群、粘液産生亢進の頻度低下：0.1mg/kg群）、乳腺（過形成：0.1mg/kg群）に認められた。

DRSP/EE併用投与群では3/0.03mg/kg群以上で肝臓腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発現頻度の増加（媒体対照群1%に対し、それぞれ4及び13%）が認められた。この腫瘍はEE単独投与によっても認められ、DRSP/EE併用投与群とEE単独投与群の発現頻度に明らかな差はみられなかった。0.3/0.003mg/kg群で子宮内膜腺腫の発現頻度の増加傾向が認められた一方、子宮内膜腺癌及び子宮内膜ポリープの発現頻度の低下が全てのDRSP/EE併用投与群で認められた。また、DRSP及びEEのそれぞれ単独投与群にもみられた副腎皮質腺腫の発現頻度の低下が、全てのDRSP/EE投与群で認められた。な

お、EE 単独投与により発現頻度が増加した乳腺癌は、DRSP/EE 併用投与では認められなかった。DRSP/EE 併用投与により認められた臨床所見は、摂餌量並びに体重増加量の減少（全ての DRSP/EE 投与群）であり、EE 投与群と同様の所見であった。また、DRSP/EE 併用投与により認められた非腫瘍性変化は、EE 単独投与群又は DRSP 単独投与群において認められたものと同様であり、エストロゲン又はプロゲステロン作用と関連付けられるものであった。これらのうち、甲状腺における濾胞上皮過形成は、DRSP 単独投与群に比し、より低い用量から認められた。この変化は、性ホルモン投与による肝臓の酵素活性亢進により甲状腺ホルモン代謝が促進され、その結果、甲状腺刺激ホルモン分泌の促進により発現した可能性が考えられた。また、子宮内膜過形成が EE 単独投与群に比し、より低い用量から認められたが、内因性及び外因性のエストロゲン又はプロゲステロンのホルモンバランスの変調が、この現象に関与している可能性が考えられた。また、子宮頸部及び膈上皮における粘液産生亢進が、DRSP 投与群に比し、より低い用量からみられ、いずれもプロゲステロン作用によるものと考えられた。

## (5) 生殖発生毒性試験

### 1) DRSP のラット胚・胎児毒性試験（添付資料 4.2.3.5.2.1）

雌ラットに DRSP5、15 及び 45mg/kg/日又は媒体が妊娠 6～15 日まで反復経口投与され、出生児は、出生後 90 日に同群内で交配し、F1 出生児の生殖能及び F2 胎児への影響が調べられた。15mg/kg 以上の群で投与期間中の母動物の体重増加抑制、着床後吸収胚数の軽度増加、それに伴う出生児数の軽度減少が認められた。また、15mg/kg 以上の群で胎児の発達遅滞を示唆する趾骨未骨化、45mg/kg 群で腎盂拡張並びに頭骨不完全骨化の増加がそれぞれ軽度に認められた。また、催奇形性は認められず、F1 出生児の発達及び生殖能、並びに F2 胎児に薬物投与の影響は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物及び胎児ともに 5mg/kg/日と判断された。

### 2) DRSP のウサギ胚・胎児毒性試験（添付資料 4.2.3.5.2.6～7）

雌ウサギに DRSP10、30 及び 100mg/kg/日又は媒体が妊娠 6～18 日まで反復経口投与され、妊娠 28 日に帝王切開し、胚・胎児への影響が検討された。100mg/kg 群で流産及び胎児の発達遅滞を示唆する変化（心臓基部大血管からの小血管分枝、頭骨不完全骨化）が認められた。30 及び 100mg/kg 群の胎児各 1 例に、奇形に分類される頭蓋腔拡張を伴う小脳低形成が認められた。発現頻度に用量依存性はなく、自然発生的な先天性病変と考えられたが、本試験では被験物質との関連を完全には否定できなかった。このことから、本所見の再現性を確認する追加試験が実施された。

追加試験では、雌ウサギに DRSP30mg/kg/日が妊娠 6～18 日まで反復経口投与され、胎児の小脳の変化の再現性が検討された。その結果、追加試験において、小脳低形成を有する胎児は全く認められず、流産の発現率が媒体対照群と比較してわずかに増加したのみであり、最初に実施した試験で認められた小脳低形成は自然発生的な病変であり、DRSP 投与との関連性はないと判断され、DRSP の無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。

### 3) DRSP/EE 併用投与時のラット交配前投与試験（添付資料 4.2.3.5.1.1）

雌ラットに DRSP/EE（5/0.05、15/0.15 及び 45mg/0.45mg/kg/日）又は媒体が交配前 6 週間反復経口投与された。全ての DRSP/EE 併用投与群で、主に DRSP の影響によると考えられる発情周期数の減少及び発情周期の延長が投与期間中に認められた。15/0.15mg/kg 以上の群で交配開始から受精までの平均日数が増加し、妊孕性への影響が認められた。45/0.45mg/kg 群で胎児数及び胎児重量がわずかに減少し、胎児

への影響が認められたが、奇形の発現は認められなかった。胎児への影響が認められた 45/0.45mg/kg 群での DRSP の全身曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) は、ヒトの全身曝露量の 10 倍 (10mg/kg/日投与後) を大きく上回ると推定され (添付資料 4.2.2.2.27)、EE も 0.1mg/kg/日を超える用量ではヒトでの全身曝露量を超える と予測された (添付資料 4.2.2.2.11)。

#### 4) DRSP/EE 併用投与時のラット妊娠初期投与試験 (添付資料 4.2.3.5.1.2)

雌ラットに、DRSP/EE (1/0.01、3/0.03 及び 10mg/0.1mg/kg/日) 又は媒体が妊娠 0～6 日まで反復経口投与された。全投与群で母動物の中等度～重度の体重増加抑制が用量に依存して認められ、3/0.03mg/kg 以上の群で胚致死作用 (着床前及び後吸収胚数増加)、死亡胎児数の増加及びそれに伴う生存胎児数の減少が認められた。奇形の発現はみられなかった。

#### 5) DRSP/EE 併用投与時のラット胚・胎児毒性試験 (添付資料 4.2.3.5.2.2)

雌ラットに、DRSP/EE (1/0.01、3/0.03 及び 10mg/0.1mg/kg/日) 又は媒体が妊娠 6～17 日まで反復経口投与され、妊娠 20 日に帝王切開が実施され、生殖能及び胎児への影響が検討された。全ての DRSP/EE 併用投与群で、母動物の体重及び摂餌量の減少が認められた。また、3/0.03mg/kg 群以上で胎児の骨変異 (波状肋骨) の増加、10/0.1mg/kg 群で胎児の骨の発育遅滞 (頭骨不完全骨化、胸骨未骨化等)、吸収胚数増加 (特に早期吸収胚)、生存胎児数の減少等の胚・胎児毒性所見が認められた。胎児の奇形発現及び生殖器分化には影響は認められなかった。

#### 6) DRSP/EE 併用投与時のラット妊娠後期投与試験 (添付資料 4.2.3.5.2.5)

雌ラットに、DRSP/EE (5/0.05、15/0.15 及び 45mg/0.45mg/kg/日) 又は媒体が妊娠 14～21 日まで反復経口投与され、妊娠 21 日に帝王切開を実施し、胎児の尿道長及び肛門生殖突起間距離の測定を含む胎児の外表検査により胎児への影響が検討された。全ての DRSP/EE 併用投与群で、母動物及び胎児の体重減少等の母体毒性及び胎児毒性が認められ、雌胎児の雄化徴候 (尿道長、及び肛門生殖突起間距離の延長) が認められた。15/0.15mg/kg 以上の群では、DRSP の抗アンドロゲン作用及び EE のエストロゲン作用に起因すると考えられる雄胎児の雌化徴候 (尿道長及び肛門生殖突起間距離の短縮) が認められた。雄胎児に対する雌化徴候が認められた 15/0.15mg/kg/日での DRSP の全身曝露量は、ヒトでの全身曝露量の 10 倍を上回ると推定された (添付資料 4.2.2.2.27)。

#### 7) DRSP/EE 併用投与時のサル胚・胎児毒性試験 (添付資料 4.2.3.5.2.8)

雌カニクイザルに、DRSP/EE (1/0.01、3/0.03 及び 10mg/0.1mg/kg/日) 又は媒体が妊娠 20～90 日まで反復経口投与され、妊娠 100±1 日に帝王切開を実施し、生殖能及び胎児への影響が検討された。外生殖器分化については、肉眼的検査、組織病理学的検査及び形態計測検査により検討された。全ての DRSP/EE 併用投与群の母動物に嘔吐が散見されたほか、流産が 1/0.01mg/kg 群で 4 例、3/0.03mg/kg 群で 4 例、10/0.1mg/kg 群で 7 例に認められ、流産誘発作用が示唆された。胎児に奇形は認められず、形態計測検査及び組織学的検査で生殖器分化に被験物質投与の影響は認められなかった。

#### 8) DRSP/EE 併用投与時のラット出生前/出生後投与試験 (添付資料 4.2.3.5.3.2)

雌ラット (SD) に、DRSP/EE (5/0.05、15/0.15 及び 45/0.45mg/kg/日) 又は媒体が妊娠 15～18 日及び分娩後 1～22 日まで反復経口投与され、出生児 (F1 動物) の生殖能及び F2 胎児への影響が検討された。

全投与群で妊娠期間中（妊娠 15～19 日）の母動物の体重増加抑制が認められた。F1 出生仔においては、体重増加抑制、身体発達分化（耳介開展、眼瞼開裂、精巣下降）及び機能発達分化（正向反射）の遅滞及び出生児死亡率増加が用量依存的に認められた。これらの変化は授乳の影響（乳汁分泌量の低下による栄養障害や乳汁中に移行したホルモンの影響等）によるものと考えられた。さらに、45/0.45mg/kg 群で F1 雄動物の数例に生殖器形態異常（精巣萎縮、停滞精巣）及び精子形成不全（精細管萎縮、精巣上体における精子枯渇）が認められた。また、同群中の F1 雌雄動物を交配した結果、45/0.45mg/kg 群で F1 雌動物の不妊例の増加が認められた。45/0.45mg/kg 群の F1 動物雌雄に性成熟に達した雌雄無処置動物を交配させたところ、F1 雄動物の受胎能低下が認められた。

#### (6) その他の毒性試験

DRSP の不純物である ZK244395、及び EE の不純物である ZK51628、ZK136231、ZK136709、ZK32637 及び ZK46494 について、遺伝毒性学的に評価が行われ、いずれの不純物も、ヒトの安全性に影響を及ぼす可能性はないと考えられた。また、EE と包接体を形成する  $\beta$ -CD の文献に基づく安全性評価より、 $\beta$ -CD に特記すべき毒性は認められなかった。

#### <審査の概略>

機構は、*in vitro* ラット肝細胞を用いる UDS 試験（添付資料 4.2.3.3.1.7～8）で、10 $\mu$ g/mL 以上の濃度で不定期 DNA 合成が認められ、DRSP は DNA 損傷誘発能を有することが示唆されたことから、臨床使用時の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。標準的遺伝毒性試験では遺伝毒性を示さない CPA（DRSP 同様に抗アンドロゲン作用を併せ持つプロゲステロン）がラットの肝臓腫瘍を誘発することから、ラット肝細胞に対する DNA 損傷誘発性を調べることを目的に、類薬とともに DRSP の DNA 付加体形成を指標とした検討を *in vitro* で実施した（Schering report AS78）。DRSP、CPA、酢酸クロルマジノン（以下、CMA）及び酢酸メゲストロール（以下、MGA）について、雌ラットより採取した肝細胞を使用し、<sup>32</sup>P-ポストラベリング法により各薬剤曝露後の DNA 付加体を検出した結果、DRSP による DNA 付加体形成は検出されなかったが、CMA、CPA 及び MGA ともに DNA 付加体形成が認められ、その強さは CPA が最も強く、以下 MGA、CMA の順だった。生体において内因的に産生される反応基であるアルキル基、水酸基、酸素基等と DNA との化学的相互作用により、生理的条件下においても DNA は損傷を受けており、細胞 1 個あたりの 1 日の酸化的 DNA 損傷数は、ラットで約 100,000 回、ヒトで約 10,000 回と推定されており（*Pharmacology & Toxicology* 88: 223-231, 2001）、ヒトにおいて尿中への 8-hydroxydesoxyguanosin の排泄を DNA 修復過程の指標とすると、8-hydroxydesoxyguanosin の 24 時間排泄量から、1 細胞あたりの DNA のグアニン塩基は 1 日に 140～200 回の酸化的変化があったことが報告されている（*J Toxicol Environ Health* 40: 391-404, 1993）。このことから、ヌクレオチドの構造変化に至る DNA との化学的相互作用は、突然変異誘発又は腫瘍形成へのリスクを直接示すものではなく、修復過程開始のきっかけとなる DNA との化学的反応（共有結合）が生じたというシグナルに過ぎないと考えられる。DNA 付加体形成試験（添付資料 4.2.3.3.2.3）では DRSP10mg/kg/日を 2 年間経口投与したトキシコキネティクス用サテライト群のマウスの肝細胞に DNA 付加体が検出されたが、付加体数はヌクレオチド 109 個あたり 40～50 個に過ぎず、DRSP により DNA 付加体数が著しく増加することはないと考えられる。一連の標準的遺伝毒性試験において DRSP に変異原性は認められず（添付資料 4.2.3.3.1.1～6、4.2.3.3.2.1）、DRSP のマウス及びラットがん原性試験（添付資料 4.2.3.4.1.1～2）において肝臓腫瘍の増加は認められなかったことから、げ

っ歯類の肝臓にみられた DNA 損傷誘発能はヒトにおける DRSP の安全性評価において意義はなく、DRSP の臨床使用において遺伝毒性の懸念はないものとする。

機構は回答を了承し、毒性に関して特に問題はないと判断した。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学の概要

###### <提出された資料の概略>

実施された主要な臨床試験で使用された製剤は、DRSP 及び EE を 3mg 及び 0.03mg 含有する配合剤 (DRSP3mg/EE0.03mg 配合剤、以下同様)、DRSP3mg/EE0.02mg 配合剤、DRSP1mg/EE-β-CD0.02mg 配合剤、DRSP2mg/EE-β-CD0.02mg 配合剤、並びに DRSP3mg/EE-β-CD0.02mg 配合剤である。

なお、EE-β-CD については、EE としての含量を示すこととする。

##### (2) DRSP/EE 配合剤の包接化製剤と非包接化剤の相対的バイオアベイラビリティ試験 (添付資料

###### 5.3.1.2.1、試験番号 301780、評価資料)

健康な閉経後白人女性 18 例を対象に、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー法 (休薬期間: 2 週間) にて、微結晶懸濁液 (DRSP6mg/EE0.04mg) を対照として DRSP/EE-β-CD 配合剤 (DRSP3mg/EE0.02mg) 2 錠及び DRSP/EE 配合剤 (DRSP3mg/EE0.02mg) 2 錠の相対的バイオアベイラビリティ (以下、BA) が検討された。

DRSP/EE-β-CD 配合剤、DRSP/EE 配合剤及び微結晶懸濁液を投与した時の血清中 DRSP 濃度の  $C_{max}$  の幾何平均値は 87.1、92.1 及び 82.7ng/mL、 $AUC_{0-last}$  の幾何平均値は 1,207、1,171 及び 1,091ng·h/mL であった。 $t_{max}$  の中央値は 1~1.3 時間で、半減期の評価を行った症例 (14 例以上) での  $t_{1/2}$  の幾何平均値は 34.3~36.6 時間であった。また、血清中 EE 濃度の  $C_{max}$  の幾何平均値は 125、120 及び 123pg/mL、 $AUC_{0-last}$  は 862、843 及び 866pg·h/mL であった。 $t_{max}$  の中央値は 1~1.5 時間であった。

微結晶懸濁液と比較した DRSP/EE-β-CD 配合剤の DRSP 及び EE の相対的 BA は、107 及び 97% であり、DRSP/EE 配合剤の相対的 BA は、108 及び 104% であった。

##### (3) 食事の影響試験 (添付資料 5.3.1.1.1、試験番号 053、評価資料)

外国人健康成人女性 15 例を対象に、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー法 (休薬期間: 1 月経周期 (約 28 日間)) にて食事の影響が実施された。月経の開始が確認された各被験者の月経 4、5 又は 6 日目に DRSP3mg/EE0.03mg 配合剤 2 錠を早朝絶食下及び朝食 (高脂肪食) 後に単回経口投与したとき、血清中 DRSP 濃度の  $C_{max}$  は  $66.1 \pm 19.9$  (平均値±標準偏差、以下同様) 及び  $38.2 \pm 11.9$ ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$  は  $1,066 \pm 298$  及び  $1,050 \pm 245$ ng·h/mL、 $t_{max}$  は  $1.6 \pm 0.5$  及び  $2.3 \pm 1.0$  時間、 $t_{1/2}$  は  $29.1 \pm 6.1$  及び  $28.4 \pm 5.3$  時間であった。また、血清中 EE 濃度の  $C_{max}$  は  $127.5 \pm 69.9$  及び  $68.5 \pm 28.9$ pg/mL、 $AUC_{0-24h}$  は  $686 \pm 358$  及び  $579 \pm 420$ pg·h/mL、 $t_{max}$  は  $1.9 \pm 1.2$  及び  $2.2 \pm 0.7$  時間であった。

###### <審査の概略>

##### (1) 食事の影響について

今回の申請では、申請製剤である DRSP3mg/EE-β-CD0.02mg 配合剤を用いた食事の影響の検討がなされておらず、DRSP3mg/EE0.03mg 配合剤を用いた 053 試験成績が提出されたため、機構は、両製剤の

製剤処方の違いが DRSP 及び EE の BA に与える影響を踏まえて申請製剤での食事の影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。溶出試験において、DRSP3mg/EE0.03mg 配合剤及び DRSP3mg/EE-β-CD0.02mg 配合剤のいずれも DRSP 及び EE は速やかに溶出し、■分後の溶出率はいずれも■%以上を示しており、申請製剤については溶出プロファイルに pH 依存性を認めないことを確認していることから、製剤の違いが *in vivo* での DRSP 及び EE の吸収速度に及ぼす影響はほとんどないものと判断した。301780 試験において、DRSP/EE-β-CD 配合剤と DRSP/EE 配合剤の相対的 BA は同程度であった。水溶液中で EE-β-CD は約■分の半減期で速やかに解離することがわかっており、■半減期(■分)後にはほとんど(■%超)が EE 単体として存在していると考えられ、EE の吸収速度及び吸収量は、β-CD による包接化の影響を受けないと考えられる。

DRSP3mg/EE0.03mg 配合剤を用いて食事の影響が検討された■053 試験では、高脂肪食摂取後で DRSP の AUC に変化は認められなかったものの、EE の AUC は平均で約 20%低下した。しかし、15 例中 9 例の被験者での EE の相対的 BA は 80%から 120%の範囲内であったことから、EE の吸収量に対する食事の影響は小さいものとする。また、DRSP 及び EE 濃度の  $C_{max}$  はいずれも平均で約 40%低下し、 $t_{max}$  が延長したことから、食後には吸収が遅延することが示された。これらの結果は、高脂肪食摂取後に薬物が投与された場合にしばしば観察される現象であり、食事による胃内容排出速度の低下によるものと考えられる(臨床薬物動態学-臨床薬理学・薬物療法の基礎として-改訂第 3 版: 14-181, 2003)。DRSP 及び EE 共に胃内滞留時間の影響を受けることから、絶食下单回投与時に申請製剤を投与した場合も同様な食事の影響を受けると考えられる。

月経困難症患者を対象に実施された国内第 II/III 相試験(310283 試験及び 310284 試験)では食事の摂取に関して制限はしておらず、海外においても DRSP3mg/EE0.03mg 配合剤及び DRSP3mg/EE-β-CD0.02mg 配合剤の用法に、食事の摂取に関する制限はなく、両製剤共に避妊等を適応として広く用いられていることから、申請製剤は食事摂取の有無にかかわらず服用可能であるとする。

機構は、以下のように考える。両製剤の間には、生物学的同等性が示されているとは言えないが、溶出試験における両製剤間の溶出挙動や β-CD による包接化の影響が検討された 301780 試験成績を踏まえると、■053 試験成績を参考に申請製剤投与後の DRSP 及び EE の薬物動態に及ぼす食事の影響を説明することは可能とする。■053 試験では、DRSP 及び EE 濃度の  $C_{max}$  はいずれも平均で約 40%低下がみられ、また AUC についても、申請者は大部分の被験者で EE の相対的 BA は 80%から 120%の範囲内であったと説明していたが、5 例では EE の相対的 BA が 80%を下回る結果であった。しかしながら一方で、本剤の服用については、コンプライアンスも考慮して、毎日一定の時刻に服用するよう注意喚起されており、毎日一定の時間に服用することができれば、食事の摂取の有無による  $C_{max}$  及び AUC の変動は臨床的に大きな意味を持たないと考える。また、本申請に際し実施された国内第 II/III 相試験(310283 試験及び 310284 試験)において、食事の摂取に関する制限はなく使用され有効性及び安全性が確認されていることを踏まえると、食事の摂取に関する制限を設定する必要はないと考えるが、食事の時期にかかわらず一定の時刻に服用する等、臨床試験で用いられた用法とそれに関連する注意喚起が遵守されることが重要と考える。

## (ii) 臨床薬理試験の概要

### <提出された資料の概略>

## (1) ヒト生体試料を用いた試験

### 1) DRSP の *in vitro* 血清たん白結合 (添付資料 5.3.2.1.1、評価資料)

健康な女性 4 例より得られた血清試料に DRSP の <sup>3</sup>H-標識体 (最終濃度 0.14~5,000ng/mL) を添加し、限外ろ過法を用いてたん白結合率を検討したところ、非結合型分率の平均値は 2.8~4.2% であり、DRSP 濃度に依存せず 96%~97% の DRSP が血清たん白と結合し、5,000ng/mL まで結合の飽和は認められなかった。

### 2) DRSP の *ex vivo* 血清たん白結合 (添付資料 5.3.2.1.2、評価資料)

外国人健康成人女性 (18~34 歳、各群 20 例) に DRSP3mg/EE0.03mg 配合剤、DRSP3mg/EE0.02mg 配合剤、又は DRSP3mg/EE0.015mg 配合剤を 1 日 1 回 21 日間投与した後、7 日間休薬を行う投与方法を 1 周期として 6 ヶ月投与した。第 1、3 及び 6 投与周期の最終投与日に採取された血清試料を用いて限外ろ過法により各被験者の DRSP の血清たん白結合率を検討したところ、第 1、3 及び 6 投与周期の血清中 DRSP の非結合型分率の平均値は、DRSP3mg/EE0.015mg 配合剤で 5.0、4.7 及び 4.6%、DRSP3mg/EE0.02mg 配合剤で 4.5、3.9 及び 4.1%、DRSP3mg/EE0.03mg 配合剤では 4.8、4.9 及び 4.6% であった。また、血清試料を 60°C で 1 時間加熱し SHBG 及び CBG を不活化した後の非たん白結合率に変化はみられなかった。

### 3) DRSP の *in vitro* における代謝 (添付資料 5.3.2.2.1~5.3.2.2.2、評価資料)

DRSP の <sup>14</sup>C 標識体 (2、5 及び 15µmol/L) とヒト肝ミクロソームを 37°C で 60 分間インキュベーションしたところ、代謝された DRSP の量は 2 及び 5µmol/L では総放射能の 7%、15µmol/L では 4% であり、4~5 種の極性代謝物が認められた。これらの代謝物は、DRSP の <sup>14</sup>C 標識体 (2 及び 5µmol/L) を CYP3A4 ミクロソームと 37°C で 60 分間インキュベーションした際にも同定された。

遺伝子組換えによりヒト CYP 分子種を発現させた V79 細胞を用い、DRSP の *in vitro* 酸化的代謝を検討した結果、DRSP は CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 では代謝されなかった。CYP3A4 発現細胞のみでわずかながら代謝物を生成した。

### 4) DRSP の CYP に対する阻害 (添付資料 5.3.2.2.3~5、評価資料)

CYP 分子種 (1A1、1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4、以下同順) を発現させた V79 細胞に DRSP を 0、2、5、10、30、50 及び 100µmol/L の濃度で添加し、各標準基質 (7-エトキシレゾルフィン、7-メトキシレゾルフィン、トルブタミド<sup>3</sup>H-標識体、S-メフェニトイン<sup>14</sup>C-標識体、デブリソキン<sup>14</sup>C-標識体及びテストステロン<sup>3</sup>H-標識体) と 37°C で 10 分間インキュベーションしたところ、これら分子種に対する DRSP の IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ CYP1A1 で 14.5、CYP2C9 で 36.5、CYP2C19 で 10.7 及び CYP3A4 で 31.2µM であった。CYP1A2 及び 2D6 では IC<sub>50</sub> は 100µmol/L 以上であり、標準基質の代謝に対してほとんど影響を与えなかった。

DRSP 0~100µmol/L 又は CYP3A4 の選択的不可逆的阻害剤であるトロレアンドマイシン 0~71.4µmol/L をそれぞれ CYP3A4 発現ミクロソームと事前にインキュベーション後、さらに標準基質であるテストステロンとインキュベーションしたところ、トロレアンドマイシンと CYP3A4 を事前にインキュベーションした場合には、阻害剤濃度の上昇に伴うテストステロン代謝活性の時間及び濃度依存的な減少が確認された。一方、DRSP と CYP3A4 を事前にインキュベーションした場合には、テストステロン代謝活性に対する時間及び濃度依存的阻害を示さなかった。

### 5) DRSP 代謝物のステロイド受容体との結合 (添付資料 5.3.2.2.6、評価資料)

各動物組織から得られたエストロゲン（ラット子宮）、プロゲステロン（ウサギ子宮）、アンドロゲン（ラット前立腺）、グルココルチコイド（ラット胸腺）、又はミネラルコルチコイド受容体（SF9 細胞）を含有するサイトゾル分画に、DRSP（最終濃度  $1 \times 10^{-8}$ 、 $3 \times 10^{-8}$ 、 $1 \times 10^{-7}$  及び  $3 \times 10^{-7}$  M）、閉経後女性の尿中試料より得られた DRSP 代謝物 M-11 及び M-14（最終濃度  $3 \times 10^{-8}$ 、 $1 \times 10^{-7}$ 、 $3 \times 10^{-7}$  及び  $1 \times 10^{-6}$  M）、並びに各受容体基質（E2、プロゲステロン、methyltrienolone、デキサメタゾン、アルドステロン）の  $^3\text{H}$ -標識体を添加した後、 $4^\circ\text{C}$  で 2 時間（ミネラルコルチコイド受容体は 4 時間）インキュベートした。各受容体に対する競合的親和性を検討したところ、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、グルココルチコイド受容体及びアンドロゲン受容体に対して M-11 及び M-14 の結合親和性がなかった。M-11 はミネラルコルチコイド受容体に親和性を示したが、DRSP と同程度の結合には約 600 倍の高濃度が必要であった。

#### 6) EE のヒト肝ミクロソームでの代謝（添付資料 5.3.2.2.7、評価資料）

DRSP、LNG、ゲストーデン、ノルエチステロン、3-ketodesogestrel 及び酢酸シプロテロンを 0.1、1.0 及び  $10\mu\text{mol/L}$  の濃度にて EE と共にヒト肝ミクロソーム中でインキュベートしたところ、プロゲステロン非存在下では、EE は主に 2-OH-EE に代謝され、4-OH-EE 及び 16-OH-EE がわずかに認められた。プロゲステロン存在下においても  $1.0\mu\text{mol/L}$  の濃度までは EE の代謝物生成速度に影響はみられなかったが、 $10\mu\text{mol/L}$  のプロゲステロン存在下では EE 代謝速度に影響が認められた。

#### (2) 健康成人における検討

##### 1) 単回投与による薬物動態（添付資料 5.3.3.1.1、試験番号 300080、評価資料）

日本人健康成人女性（20～35歳）に DRSP 単独で 1、3 及び 6mg（各群 6 例）並びに DRSP 3mg/EE- $\beta$ -CD 0.02mg 配合剤（18 例）を単回経口投与したとき、1.2～1.8 時間（各群の平均値）で  $C_{\text{max}}$  に達し、 $C_{\text{max}}$  はそれぞれ  $13.4 \pm 4.07$ （平均値  $\pm$  標準偏差、以下同様）、 $45.2 \pm 8.58$ 、 $93.3 \pm 12.4$  及び  $37.4 \pm 12.2$  ng/mL、 $\text{AUC}_{0-\text{last}}$  は  $171 \pm 55.1$ 、 $451 \pm 80.6$ 、 $1040 \pm 145$  及び  $487 \pm 88.5$  ng  $\cdot$  h/mL であった。 $t_{1/2}$  の平均値は 24.8～31.6 時間、経口クリアランス（以下、CL/F）の平均値は 94.1～110 mL/min であり、投与された用量範囲内で同程度であった。また、投与後の血清中 EE 濃度は平均 1.6 時間（範囲：1 時間～4 時間）で  $C_{\text{max}}$  に達し、 $C_{\text{max}}$  は  $53.8 \pm 19.1$  pg/mL であった。その後、血清中 EE 濃度は速やかに消失し、投与 6～48 時間後に定量下限（10 pg/mL）に達した。 $\text{AUC}_{0-\text{last}}$  は  $229 \pm 142$  pg  $\cdot$  h/mL であった。なお、 $t_{1/2}$  は測定値の欠損により算出が不可能であった。

##### 2) 反復投与による薬物動態（添付資料 5.3.3.1.3、試験番号 305103、評価資料）

日本人健康成人女性 24 例及び白人健康成人女性 23 例に DRSP 3mg/EE- $\beta$ -CD 0.02mg 配合剤を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した時、血清中 DRSP 濃度は日本人女性及び白人女性ともに、1～2 時間後に  $C_{\text{max}}$  に達し、投与 1 日目の  $C_{\text{max}}$  はそれぞれ 38.9 [31.5%]（幾何平均値 [幾何変動係数]、以下同様）及び 38.4 [25.2%] ng/mL、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  は 271 [21.7%] 及び 268 [18.9%] ng  $\cdot$  h/mL であった。日本人女性及び白人女性ともにおよそ反復投与 8 日目に定常状態に達すると考えられた。投与 21 日目の  $C_{\text{max}}$  はそれぞれ 78.9 [23.1%] 及び 70.3 [14.5%] ng/mL、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  は 803 [24.4%] 及び 763 [17.4%] ng  $\cdot$  h/mL であった。

血清中 EE 濃度は、日本人女性及び白人女性ともに、1～2 時間後に  $C_{\text{max}}$  に達し、投与 1 日目の  $C_{\text{max}}$  は 32.5 [52.3%] 及び 32.8 [44.9%] pg/mL、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  は 96.5 [79.3%] 及び 108 [51.8%] pg  $\cdot$  h/mL であった。投与 21 日目の  $C_{\text{max}}$  はそれぞれ 51.1 [53.4%] 及び 45.1 [34.7%] pg/mL、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  は 225 [75.9%]

及び 220 [57.4%] pg·h/mL であった。

### 3) DRSP<sup>14</sup>C-標識体静脈内投与及び経口投与による薬物動態 (添付資料 5.3.3.1.4、試験番号 068、参考資料)

外国人閉経後女性 6 例 (54~63 歳) に DRSP の <sup>14</sup>C-標識体 2.09mg を静脈内投与し、その後 4 週間の間隔をおいて DRSP の <sup>14</sup>C-標識体 3.13mg を経口投与し、絶対的 BA、代謝プロファイル及びマスバランスが検討された。

血漿中 DRSP 濃度は、経口投与後 0.9±0.4 時間で C<sub>max</sub>30.3±8.7ng/mL に達し、t<sub>1/2</sub> は 41.0±8.3 時間であった。一方、静脈内投与した場合の t<sub>1/2</sub> は 41.6±5.1 時間、CL は 1.2±0.3mL/min/kg、分布容積は 4.2±0.9L/kg であった。絶対的 BA は 85±24% であった。

血漿中に認められた DRSP の主要代謝物は DRSP のラクトン環が開裂したカルボン酸代謝物 (ZK151414 : M-11) 及び 4,5-ジヒドロ-3-硫酸抱合体 (ZK202313 : M-14) であった。その他、尿中及び糞中に少なくとも 20 種類の代謝物が認められた。非抱合型尿中代謝物は回収された放射能の 10%未満であり、34.1%及び 12.4%の代謝物はグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として尿中に排泄された。糞中の代謝物は、回収された放射能の 36.0%が非抱合型代謝物であったが、5.4%及び 14.9%の代謝物はグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として排泄された。

放射能の排泄は投与 10 日目までにほぼ完了し、静脈内投与では投与量の 32.2±3.2%が尿中から、44.1±9.2%が糞中から回収された。経口投与の場合は 38.5±4.7%が尿中から、44.3±6.1%が糞中から回収された。尿中及び糞中排泄から算出された半減期は約 40 時間であり、血漿中からの t<sub>1/2</sub> と同程度であった。

### 4) DRSP/EE 配合剤の 3 ヶ月投与による薬物動態 (添付資料 5.3.3.1.5、試験番号 097、参考資料)

外国人健康成人女性 (19~42 歳) に DRSP2mg/EE0.03mg 配合剤、DRSP4mg/EE0.03mg 配合剤及び LNG0.15mg/EE0.03mg 配合剤 (各群 9 例) を 1 日 1 回 21 日間反復投与した後、7 日間休薬を行う投与方法を 1 投与周期として 3 投与周期投与した時、第 1 及び 3 投与周期の最終投与後の血清中 DRSP 濃度の C<sub>max</sub> は DRSP2mg/EE0.03mg 群で 52.4±8.8 及び 50.0±10.7ng/mL、DRSP4mg/EE0.03mg 群で 83.9±14.2 及び 86.3±19.8ng/mL であった。また、AUC<sub>0-24h</sub> は DRSP2mg/EE0.03mg 群で 469±110 及び 538±116ng·h/mL、DRSP4mg/EE0.03mg 群で 804±240 及び 983±257ng·h/mL であった。血清中 DRSP の t<sub>max</sub> はいずれの配合剤においても約 1.4 時間、t<sub>1/2</sub> は約 30 時間、各被験者の終末相の t<sub>1/2</sub> 及び投与間隔 (24 時間) より推定した反復経口投与後の DRSP の蓄積係数 R<sub>A</sub> は 2.1~2.5 であった。

血清中 EE 濃度について、第 1 及び 3 投与周期の最終投与後の C<sub>max</sub> は DRSP2mg/EE0.03mg 群で 123±31 及び 130±52pg/mL、DRSP4mg/EE0.03mg 群で 142±38 及び 136±39pg/mL、LNG0.15mg/EE0.03mg 群で 106±40 及び 114±46pg/mL であった。また、AUC<sub>0-24h</sub> は DRSP2mg/EE0.03mg 群で 542±421 及び 796±579pg·h/mL、DRSP4mg/EE0.03mg 群で 793±266 及び 1,050±408pg·h/mL、LNG0.15mg/EE0.03mg 群で 729±314 及び 778±318pg·h/mL であった。

### 5) DRSP/EE 配合剤の 1 年投与による薬物動態 (添付資料 5.3.3.1.7、試験番号 026、参考資料)

白人健康成人女性 11 例 (22~32 歳) に DRSP3mg/EE0.03mg 配合剤を 1 日 1 回 21 日間反復投与した後 7 日間休薬を行う投与方法を 1 投与周期として、1 年間 (13 投与周期) 反復経口投与した時、第 1 投与周期の 1 日目及び第 1、6、9 及び 13 投与周期の最終投与後の血清中 DRSP 濃度はいずれも平均 1.5~2 時間で C<sub>max</sub> に達し、第 1 投与周期の初回投与後の C<sub>max</sub> は 36.9±4.8ng/mL (平均値±標準偏差、以下同様)

であったが、投与 21 日目には  $87.5 \pm 51.4 \text{ ng/mL}$  まで増加した。第 6、9 及び 13 投与周期の投与 21 日目における DRSP の  $C_{\max}$  はそれぞれ  $84.2 \pm 16.2$ 、 $81.3 \pm 15.5$  及び  $78.7 \pm 14.4 \text{ ng/mL}$  であった。第 1、6、9 及び 13 投与周期の投与 21 日目の  $t_{1/2}$  はそれぞれ  $30.9 \pm 13.7$ 、 $32.5 \pm 12.5$ 、 $31.4 \pm 12.3$  及び  $31.1 \pm 11.3$  時間で 2 相性に低下した。 $AUC_{0-24h}$  は第 1 投与周期の投与 1 日目に  $287.9 \pm 72.1 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、21 日目に  $826.5 \pm 193 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$  であり、第 6 投与周期、第 9 及び 13 投与周期の投与 21 日目ではそれぞれ  $930 \pm 175$ 、 $957 \pm 216$  及び  $968 \pm 230 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$  であった。第 1 投与周期の 1 日目と 21 日目における各被験者の  $AUC_{0-24h}$  の値から算出した蓄積係数  $R_A$  は  $3.0 \pm 0.9$  であった。

一方、第 1 投与周期の初回投与後における血清中 EE 濃度の  $C_{\max}$  は  $53.5 \pm 22.9 \text{ pg/mL}$  であり、投与 21 日目には  $92.1 \pm 31.9 \text{ pg/mL}$  まで増加した。第 6、9 及び 13 投与周期の最終投与後における EE の  $C_{\max}$  はそれぞれ  $99.1 \pm 44.7$ 、 $87.0 \pm 37.2$  及び  $90.5 \pm 41.1 \text{ pg/mL}$  であった。これら EE の濃度は投与後平均 1.5～2 時間で  $C_{\max}$  に達した後速やかに消失し、1 例を除き投与 6～9 時間後に定量下限値 ( $25 \text{ pg/mL}$ ) に達した。 $AUC_{0-24h}$  の値は第 1 投与周期の 1 日目に  $280.3 \pm 243 \text{ pg} \cdot \text{h/mL}$ 、21 日目に  $461.3 \pm 433 \text{ pg} \cdot \text{h/mL}$  であり、第 6 投与周期、第 9 及び 13 投与周期の投与 21 日目ではそれぞれ  $346.4 \pm 256$ 、 $485.3 \pm 448$  及び  $469.5 \pm 389 \text{ pg} \cdot \text{h/m}$  であった。第 1 投与周期の 1 日目と 21 日目における被験者の  $AUC_{0-24h}$  の値から算出した蓄積係数  $R_A$  は  $2.1 \pm 1.4$  であった。

#### 6) 乳汁中への薬物移行 (添付資料 5.3.3.1.8、試験番号 ■027<19■年■月～19■年■月>、参考資料)

授乳中の外国人健康成人女性 6 例 (23～31 歳) に DRSP3mg/EE0.03mg 配合剤を単回経口投与したとき、DRSP の  $t_{\max}$  は血清中では  $2.5 \pm 1.2$  時間、乳汁中では  $2.8 \pm 1.3$  時間であり、 $C_{\max}$  は血清中では  $30.8 \pm 14.4 \text{ ng/mL}$ 、乳汁中では  $13.5 \pm 11.7 \text{ ng/mL}$  であった。血清中と乳汁中の  $AUC_{0-24h}$  はそれぞれ  $293 \pm 78.4$  及び  $89.0 \pm 46.6 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $AUC_{0-48h}$  はそれぞれ  $422 \pm 108$  及び  $94.3 \pm 36.7 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$  であった。

また、投与 24 時間後までに乳汁中に分泌された DRSP 量は平均  $635 \text{ ng}$  (範囲:  $256.2 \sim 1357.9 \text{ ng}$ ) であり、これは投与量の約 0.02% に相当した。投与 24 時間後までの乳汁中の平均 DRSP 濃度は  $3.7 \pm 1.9 \text{ ng/mL}$  であったため、乳児の乳汁摂取量を  $800 \text{ mL/日}$  と仮定すると、乳汁を介して乳児が摂取する 1 日の DRSP 量は約  $3 \mu\text{g}$  と推定された。

### (3) 患者における検討

#### 1) 月経困難症患者における薬物動態を検討した母集団薬物動態解析 (添付資料 5.3.3.2.1、試験番号 310283 及び 14571、参考資料)

日本人の月経困難症患者 (20～48 歳) を対象とした 310283 試験で得られた血清中 DRSP 及び EE 濃度のデータを用いて、母集団薬物動態 (以下、PPK) 解析が実施された。DRSP1mg/EE- $\beta$ -CD0.02mg 配合剤、DRSP2mg/EE- $\beta$ -CD0.02mg 配合剤及び DRSP3mg/EE- $\beta$ -CD0.02mg 配合剤が 24 日間処方 (治験薬を 1 日 1 錠 24 日間服用した後、各投与群ともにプラセボを 1 日 1 錠 4 日間服用) により 16 週間 (4 投与周期) 経口投与された 171 例において、第 2、3 及び 4 投与周期の月経開始 1 週間後に各 1 時点、及び第 4 投与周期の 21 日から 24 日目の間に 2 時点に測定された 758 時点 (DRSP) 及び 741 時点 (EE) の血清中濃度データが解析対象とされた。白人健康成人女性 (18～35 歳) を対象とした海外第Ⅲ相試験 (308683 試験) を利用してすでに構築されていた PPK モデルに基づき、DRSP は 1 次吸収及び 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルが、EE は 1 次吸収及び 1 次消失を伴う 3-コンパートメントモデル (2 つめの末梢コンパートメントの分布容積と中央コンパートメントの分布容積は等しいと仮定) が日本人の月経困難症患者における DRSP 及び EE の基本モデルとされた。

解析対象患者の第2投与周期における背景因子の分布は、年齢（中央値30歳、範囲20～48歳、以下同様）、体重（52.2kg、39.4～75.6kg）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（11 U/L、5～60 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（16 U/L、11～31 U/L）、血清クレアチニン（0.6mg/dL、0.4～1.1mg/dL）、カリウム（4.2mEq/L、3.5～5.2mEq/L）、総ビリルビン（0.5mg/dL、0.20～1.3mg/dL）、併用薬（有：2例、無：163例）、DRSP投与量（1mg：56例、2mg：52例、3mg：57例）及び喫煙（有：31例、無：134例）、ラクトン脱水素酵素（146 IU/L、98～190 IU/L）、総たん白（7.1g/dL、6.2～8.4g/dL）であった。以上の背景因子が視覚的評価により事前に共変量として選択されたが、DRSP及びEEの薬物動態に関連する有意な共変量は検出されず、基本モデルが最終モデルとなった。

最終モデルによるDRSPのPPKパラメータの推定値は、CL/Fが3.16（3.01～3.31：95%信頼区間、以下同様）L/h、中央コンパートメントのみかけの分布容積（V2/F）が52.3（48.9～55.7）L、末梢コンパートメントのみかけの分布容積（V3/F）が203（175～231）L、コンパートメント間のみかけのクリアランス（Q3/F）が17.6（16.0～19.2）L/h、吸収速度定数（ $k_a$ ）が2.28（1.85～2.71）h<sup>-1</sup>、吸収ラグタイム（ALAG）が0.377（0.358～0.396）hであった。バイオアベイラビリティ（F）は1に固定された。CL/Fの個体間変動を示す $\omega^2$ は0.0857、個体内変動は比例誤差モデルと等誤差モデルの和で表され、比例誤差を示す $\sigma^2$ は0.0522、等誤差を示す $\sigma^2$ は0.951であった。最終モデルによるEEのPPKパラメータの推定値は、CLが7.99（7.46～8.52）L/h、V2が6.83（4.89～8.77）L、V3が393（365～421）L、Q3が14.4（12.1～16.7）L/h、Q4が2.27（0.651～3.89）L/h、 $k_a$ が0.273（0.228～0.318）h<sup>-1</sup>、ALAGが0.344（0.326～0.362）h、Fは0.291であった。個体間変動を示す $\omega^2$ は0.157、個体内変動は比例誤差モデルで表され、 $\sigma^2$ は0.119であった。

最終モデルを用いて、DRSP1mg、2mg及び3mg並びにEE0.02mgを投与した場合の定常状態におけるAUC<sub>0-24h</sub>の個別推定値を算出したところ、中央値はそれぞれ321.74、599.27及び950.83ng·h/mL並びに721.14pg·h/mLであった。また4周期の投与期間中にDRSP及びEEの薬物動態に、投与期間に依存した大きな変化はないことが示された。

#### (4) 内因性要因の検討

##### 1) 肝機能障害患者におけるDRSPの薬物動態（添付資料5.3.3.3.1、試験番号304666、参考資料）

肝機能が正常な外国人女性被験者（以下、正常群：10例）及び中等度肝機能障害（Child-Pugh分類B）を有する外国人女性被験者（以下、中等度障害群：9例）にE2 1mg/DRSP3mg配合剤を単回経口投与したとき、血清中DRSP濃度のC<sub>max</sub>（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ35.7±15.9及び35.0±19.3ng/mL、AUC<sub>0-last</sub>は505±106及び1,043±545ng·h/mLであり、CL/Fは中等度障害群で約50%の低下がみられた。また、正常群及び中等度障害群におけるDRSPのt<sub>max</sub>の平均値はそれぞれ1.20及び1.67時間、消失相のt<sub>1/2</sub>の平均値は56.2及び100時間であった。

血清カリウム濃度については、正常群及び中等度障害群でそれぞれC<sub>max</sub>の幾何平均値が4.813及び4.845mEq/Lであり、有意差は認められなかった。なお、正常群及び中等度障害群の各1例で正常範囲の上限である5.5mEq/Lを超えたが、いずれも臨床的に問題となる変動とは考えられなかった。

##### 2) 腎機能障害患者におけるDRSPの薬物動態（添付資料5.3.3.3.2、試験番号303063、参考資料）

腎機能が正常（以下、正常群、CLcr：80mL/min超、11例）、腎機能障害が軽度（以下、軽度障害群、CLcr：50～80mL/min、10例）及び中等度（以下、中等度障害群、CLcr：30～50mL/min、7例）である外国人女性被験者を対象にDRSP3mg錠を14日間反復経口投与したとき、投与14日目（定常状態）での血清

中DRSP濃度は、正常群、軽度障害群及び中等度障害群で $C_{max}$ がそれぞれ35.8ng/mL [44%]（幾何平均値 [幾何変動係数]、以下同様）、39.6ng/mL [31%] 及び42.4ng/mL [43%]、 $AUC_{0-24h}$ はそれぞれ549ng·h/mL [31%]、573ng·h/mL [19%] 及び751ng·h/mL [47%] であった。

DRSP 投与後の定常状態における血清カリウム濃度は全被験者で正常範囲の上限である 5.5mEq/L 以下であり、定常状態と投与前の血清カリウム濃度の平均値の差は、正常群で-0.10mEq/L、軽度障害群で-0.20mEq/L 及び中等度障害群で-0.10mEq/L であった。

## (5) 薬物相互作用の検討

### 1) EE（添付資料 5.3.3.4.1、試験番号 ■047、参考資料）

白人健康成人女性 18 例（1 群 9 例）に DRSP3mg 錠及び DRSP3mg/EE0.03mg 配合剤をクロスオーバー法で単回経口投与したとき（休薬期間：2 週間）、血清中 DRSP 濃度の  $C_{max}$  はそれぞれ  $32.0 \pm 9.4$  及び  $36.3 \pm 9.9$ ng/mL（平均値±標準偏差）、 $t_{max}$  は  $1.9 \pm 0.7$  及び  $1.4 \pm 0.4$  時間、 $AUC_{0-24h}$  は  $247 \pm 70$  及び  $248 \pm 69$ ng·h/mL であった。また、血清中 EE 濃度の  $C_{max}$  は  $0.058 \pm 0.023$ ng/mL、 $t_{max}$  は  $1.5 \pm 0.6$  時間、 $AUC_{0-24h}$  は  $0.463 \pm 0.353$ ng·h/mL であった。

### 2) オメプラゾール（添付資料 5.3.3.4.2、試験番号 ■231、参考資料）

健康な白人閉経後女性 24 例（51～64 歳）を対象に DRSP とオメプラゾールの薬物相互作用が検討された。対象被験者の CYP2C19 遺伝子型より、中等度代謝群（intermediate metabolizer、以下、IM）は 12 例、高代謝群（extensive metabolizer、以下、EM）は 12 例であった。IM の被験者にオメプラゾール 40mg を単回経口投与し、8 日間休薬後 DRSP3mg 錠を 14 日間反復経口投与し、DRSP 投与 14 日目にオメプラゾール 40mg を単回併用経口投与した時の DRSP 非併用投与時及び DRSP 併用投与時の血漿中オメプラゾール濃度の  $t_{max}$  の中央値はいずれも 1.5 時間であり、 $C_{max}$  の幾何平均値は 1,195 及び 951ng/mL、 $AUC_{0-last}$  の幾何平均値は 2,285 及び 2,253ng·h/mL であり、DRSP 併用投与前に対する DRSP 併用投与後のオメプラゾールの  $AUC_{0-last}$  の割合は 98.6%（90%信頼区間：89.6%～108.6%）であった。EM の被験者に上記の方法で DRSP 及びオメプラゾールを投与した時、DRSP 非併用投与時及び DRSP 併用投与時の血漿中オメプラゾールの濃度  $t_{max}$  の中央値は 1.5 及び 2.0 時間であり、 $C_{max}$  の幾何平均値は 938 及び 688ng/mL、 $AUC_{0-last}$  の幾何平均値は 1,548 及び 1,348ng·h/mL であり、DRSP 非併用投与前に対する DRSP 併用投与時のオメプラゾールの  $AUC_{0-last}$  の割合は 87.1%（90%信頼区間：79.1%～95.8%）であった。

また、オメプラゾールの代謝物である 5-水酸化オメプラゾール及びオメプラゾールスルホンの  $AUC_{0-last}$  に対して、DRSP の併用は影響を及ぼさないと考えられた。

### 3) シンバスタチン（添付資料 5.3.3.4.3、試験番号 303741、参考資料）

健康な白人閉経後女性 24 例（46～75 歳）に、シンバスタチン 40mg を単回経口投与（投与 A）及び DRSP3mg 錠を反復投与 14 日目にシンバスタチン 40mg を単回併用経口投与（投与 B）を 2 期クロスオーバー法で実施（休薬期間：投与 A 先行群は 7 日間、投与 B 先行群は 14 日間）したとき、DRSP 非併用時及び DRSP 併用時の  $C_{max}$  の幾何平均値は 9,250 及び 9,507pg/mL、 $AUC_{0-last}$  の幾何平均値は 32,232 及び 36,978pg·h/mL であり、DRSP 非併用時に対する DRSP 併用時の血清中シンバスタチン濃度の平均  $AUC_{0-last}$  の割合は 114.7%（90%信頼区間：89.8～146.6%）であった。

### 4) ミダゾラム（添付資料 5.3.3.4.4、試験番号 306946、参考資料）

健康な白人閉経後女性 24 例に、プラセボあるいは DRSP3mg 錠を 1 日目に 2 錠、その後 2～9 日目まで 1 日 1 回 1 錠投与し、7 日目及び 9 日目に CYP3A4 の標準基質であるミダゾラム 4mg を併用経口投与した時、DRSP の併用投与はミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

#### 5) ACE 阻害剤 (添付資料 5.3.3.4.5、試験番号 ■106、参考資料)

軽度高血圧症の外国人閉経後女性 24 例に、マレイン酸エナラプリル 10mg (1 日 2 回) に E2 1mg/DRSP3mg/配合剤 (1 日 1 回) 又はプラセボを 14 日間併用したとき、投与 14 日目の血清カリウム濃度の  $C_{max}$  の幾何平均値は E2 1mg/DRSP3mg 群で 4.25mEq/L 及びプラセボ群で 4.45mEq/L であり、統計学的に有意な差は認められなかった。両群とも高カリウム血症 (5.5mEq/L 超) が発現した被験者はおらず、E2 1mg/DRSP3m 群では、血清カリウム濃度が本試験の基準範囲の上限である 5.2mEq/mL を超える被験者はいなかった。

#### 6) 非ステロイド系消炎鎮痛薬 (添付資料 5.3.3.4.6、試験番号 304181、参考資料)

白人閉経後女性 32 例に、インドメタシン 50mg 1 日 3 回を 5 日間投与 (投与 A) 及び E2 1mg/DRSP3mg 配合剤を反復投与 13 日目からインドメタシン 50mg 1 日 3 回の 5 日間併用投与 (投与 B) を 2 期クロスオーバー法で実施したとき (休薬期間: 投与 A 先行群は 8 日間、投与 B 先行群は 14 日間)、最終投与日における血漿中カリウム濃度の  $C_{max}$  の幾何平均値は E2 1mg/DRSP3mg 非併用群で 4.3325mmo/L 及び併用群で 4.3571mmol/L であった。投与 B における血清中 DRSP のトラフ濃度はの平均値は 13.4～14.6ng/mL であった。

#### 7) 利尿薬 (添付資料 5.3.3.4.7、試験番号 308301、参考資料)

本態性高血圧症の外国人閉経後女性 (50～74 歳) 34 例に、利尿剤であるヒドロクロチアジド 25mg 及び E2 1mg/DRSP3mg 配合剤を 4 週間併用したとき、HCTZ 投与 4 週目における血漿中ヒドロクロチアジド濃度には DRSP/E2 配合剤の併用の影響を及ぼさないことが示された。

### (6) 薬力学試験

#### 1) DRSP の子宮内膜の形質転換用量 (添付資料 5.3.4.1.4、試験番号 ■146、参考資料)

卵巣摘出又は原発性無月経 (性器発育不全) の被験者に EE0.05mg を 28 日間経口投与し、その後、DRSP1mg 錠を第 2～7 投与周期の 17～26 日目に 1 日 4mg を 10 日間 (合計 40mg)、第 8～11 投与周期の 17～26 日目に 1 日 6mg を 10 日間 (合計 60mg) 投与した時、子宮内膜の生検による組織学的検索により第 3 投与周期の増殖相から分泌相への変化、及び間質において粘膜形成やコイル状動脈形成のような子宮内膜腺の発達に関するプロゲスチン作用が認められた。

#### 2) 排卵抑制作用に対する DRSP の用量依存性 (添付資料 5.3.4.1.5、試験番号 ■013、参考資料)

外国人健康成人女性 (19～35 歳) を対象に DRSP0.5、1mg、2mg 及び 3mg を月経周期の初日から 1 日 1 回 21 日間反復投与した時、DRSP0.5mg 群、DRSP1mg 群及び DRSP2mg 群の各 1 例で排卵ありと診断され、当該被験者を除き、投与周期中の血清中 E2 及びプロゲステロン濃度は低下した。卵胞成熟が認められた被験者は、DRSP0.5mg 群で 6/11 例、DRSP1mg 群で 8/12 例、DRSP2mg 群で 5/12 例及び DRSP3mg 群で 1/11 例であった。

血清中 DRSP 濃度が定常状態に達したと考えられる投与 8～20 日目のトラフ値は DRSP0.5mg 群で 2.3

±0.5ng/mL (平均値±標準偏差、以下同様)、DRSP1mg 群で 5.0±1.1ng/mL、DRSP2mg 群で 7.5±3.3ng/mL 及び DRSP3mg 群で 15.0±4.8ng/mL であった。

### 3) RAAS 及び電解質に及ぼす DRSP/EE 配合剤の影響 (添付資料 5.3.4.1.6、試験番号 ■110、参考資料)

外国人健康成人女性 (19~34 歳) 70 例 (各群 35 例) に、DRSP2mg/EE0.03mg 配合剤及び DRSP3mg/EE0.03mg 配合剤を、1 日 1 回 21 日間反復投与した後 7 日間休薬を行う投与方法を 1 投与周期として 3 投与周期投与した。血漿中のレニン基質濃度は上昇した。また、血漿中レニン活性及び血漿中アルドステロン濃度も上昇し、第 1 投与周期の 21 日目には DRSP3mg/EE0.03mg 群が DRSP2mg/EE0.03mg 群よりも有意に高かった ( $p<0.05$ 、治験薬投与前の平均値を共変量とした共分散分析) が、第 3 投与周期の 21 日目には両製剤間に有意差は認められなかった。血清ナトリウム及びカリウム濃度は投与前と比較し有意な変動は認められず、血圧は第 3 投与周期の 21 日目で 32 例中 22 例が 10mmHg 以内の変動であった。第 1~3 投与期間中に投与前に比べ体重が 2kg 以上増加した被験者は DRSP2mg/EE0.03mg 群で 0 例、DRSP3mg/EE0.03mg 群で 2 例であった。

### 4) ホルモン制御系に及ぼす DRSP/EE 配合剤の影響 (添付資料 5.3.4.1.7、試験番号 ■099、参考資料)

外国人健康成人女性 (20~35 歳) 52 例 (各群 26 例) に、DRSP2mg/EE0.03mg 配合剤及び DRSP3mg/EE0.03mg 配合剤を、1 日 1 回 21 日間反復投与した後 7 日間休薬を行う投与方法を 1 投与周期として 3 投与周期投与した。

投与前、第 3 投与周期及び投与終了後の血漿中性ホルモン濃度 (各投与周期 4 日目から 20 日までの平均値) について、DRSP2mg 群では、LH 濃度が 7.16、2.47 及び 6.23 U/L (投与前、第 3 投与周期及び投与終了後、以下同順)、FSH 濃度が 5.66、2.80 及び 4.40 U/L、E2 濃度が 102.1、26.9 及び 132.8ng/L、プロゲステロン濃度が 2.34、0.37 及び 6.6 $\mu$ g/L であった。DRSP3mg 群では、LH 濃度が 7.20、1.82 及び 7.63 U/L、FSH 濃度が 5.84、2.40 及び 5.88 U/L、E2 濃度が 80.9、17.1 及び 105.3ng/L、プロゲステロン濃度が 2.01、0.58 及び 4.26 $\mu$ g/L であった。DRSP3mg 群では排卵は確認されなかった一方、DRSP2mg 群では 3 例で排卵が確認され、うち 1 例は排卵が不確実、1 例は治験薬の服用ミスであった。第 1 から 3 投与周期の 12 日目から 20 日目における DRSP の血漿中濃度は、DRSP2mg 群で平均 21.4~26.4ng/mL、DRSP3mg 群で 27.9~32.6ng/mL であった。

### 5) 子宮内膜形態に及ぼす DRSP/EE 配合剤の影響 (添付資料 5.3.4.1.8、試験番号 ■151、参考資料)

外国人健康成人女性 (19~36 歳) に DRSP3mg/EE0.03mg 配合剤を、1 日 1 回 21 日間反復投与した後 7 日間休薬を行う投与方法を 1 投与周期として 13 投与周期投与した時、腺細胞径及び腺細胞上皮厚は、ベースラインに比べ投与期間中では縮小した。排卵の形態学的兆候である腺細胞 1,000 個あたりの空胞化腺細胞数は、ベースラインでは平均 376 個であったが、0 個へと抑制された。子宮内膜の組織学的検査において、ベースライン時には全 26 例で子宮内膜増殖が認められたが、13 投与周期投与後には 10 例で増殖抑制、16 例で萎縮の徴候がみられた。超音波検査により測定した子宮内膜厚の平均値は、投与前で 7.5mm、第 13 周期投与終了後で 3.9mm であった。

### 6) 21 日間処方における排卵抑制作用 (日本人女性) (添付資料 5.3.4.1.1、試験番号 305466、参考資料)

日本人健康成人女性 (21~35 歳) に DRSP3mg/EE- $\beta$ -CD0.02mg 配合剤を 1 日 1 回 21 日間反復投与した後プラセボ錠を 7 日間反復投与した。本投与方法を 1 投与周期として 2 投与周期投与した時、第 2 投

与周期において、経膈超音波検査及び血清中性ホルモン濃度（E2 及びプロゲステロン）により評価した Hoogland スコアが 6（排卵）と判定された被験者は認められなかった。投与前の最大卵胞径の中央値は 17.70mm、第 1 投与周期では 9.80mm、第 2 投与周期では 10.90mm、投与終了後では 16.50mm であった。プロゲステロン濃度は、投与前の周期では投与 7 日目に 2.35nmol/L（平均値、以下同様）、23 日目には最高濃度の 34.63nmol/L に上昇し、投与後の第 2 投与周期では、投与 1 日目から 28 日目まで 1.81～4.20nmol/L であった。投与終了後の周期のプロゲステロン濃度は、投与 3 日目に 1.97nmol/L、15 日目には最高濃度の 28.92nmol/L に上昇した。

#### 7) 21 日間処方における排卵抑制作用（外国人女性）（添付資料 5.3.4.1.2、試験番号 ■133、参考資料）

外国人健康成人女性（18～36 歳）に DRSP3mg/EE-β-CD0.02mg 配合剤を 1 日 1 回 21 日間反復投与した後 7 日間休薬を行う投与方法を 1 投与周期として 2 投与周期投与した時、第 2 投与周期において Hoogland スコアは 29 例中 27 例で 6 未満であった。投与前の最大卵胞径の中央値は 18.40mm、第 2 投与周期における最大卵胞径の中央値は 8.90mm であった。投与終了後における最大卵胞径の中央値は 18.00mm であった。血清中プロゲステロン濃度は、投与前の周期では投与 7 日目に 0.97ng/mL（平均値、以下同様）、23 日目には最高濃度の 11.59ng/mL に上昇し、投与後第 2 投与周期では、投与 1 日目から 28 日目まで 1.08～1.70ng/mL であった。投与終了後の周期の血清中プロゲステロン濃度は、投与 3 日目に 1.03ng/mL、投与 15 日目には最高濃度の 12.64ng/mL に上昇した。

#### 8) 21 日間処方と 24 日間処方の卵胞発育に対する作用の比較（添付資料 5.3.4.1.3、試験番号 308382、参考資料）

外国人健康成人女性（18～35 歳）に、第 2 投与周期では通常の用法で、第 3 投与周期では計画的な未服用（第 3 投与周期の 1～3 日に 3 錠を未服用）があった場合の排卵抑制作用について、DRSP3mg/EE-β-CD0.02mg 配合剤を 21 日間処方と 24 日間処方により投与した場合を比較した。1 周期を 28 日間とし、21 日間処方群では DRSP3mg/EE-β-CD0.02mg 配合剤を 21 日間反復投与後、プラセボ錠を 7 日間反復投与した。24 日間処方群では DRSP3mg/EEβ-CD0.02mg 配合剤を 24 日間反復投与後、プラセボ錠を 4 日間反復投与した。第 2 投与周期では、24 日間処方群 49 例（PPS、以下同様）のうち、1 例（Hoogland スコア 4）を除く全ての被験者が、Hoogland スコア 1（43 例）又は 2（5 例）に分類され、21 日間処方群 50 例のうち 28 例が Hoogland スコア 1 に、11 例が Hoogland スコア 2 に分類された。さらに、9 例が Hoogland スコア 4 に、1 例が Hoogland スコア 5 に、1 例が Hoogland スコア 6 と分類された。第 3 投与周期では、24 日間処方群 49 例のうち、27 例が Hoogland スコア 1 に、8 例が Hoogland スコア 2 に、13 例が Hoogland スコア 4 に、1 例が Hoogland スコア 6 に分類された。21 日間処方群では、15 例の被験者が Hoogland スコア 1 に、7 例が Hoogland スコア 2 に、24 例が Hoogland スコア 4 に、4 例が Hoogland スコア 6 と分類された。

24 日間処方群及び 21 日間処方群における最大卵胞径の中央値は、投与前で 18.30 及び 19.90mm、第 2 投与周期で 8.10 及び 9.60mm、第 3 投与周期で 10.20 及び 14.25mm、投与終了後で 20.40 及び 19.75mm であった。24 日間処方群での血清プロゲステロン濃度は、投与前の周期では、投与 7 日目に 0.68ng/mL、31 日目には最高濃度の 8.16ng/mL に上昇した。第 2 投与周期では投与 3 日目から 26 日目まで 0.73～0.99ng/mL、第 3 周期では投与 2 日目から 26 日目まで 0.56～1.25ng/mL であった。投与終了後の周期では、投与 3 日目に 0.54ng/mL、投与 19 日目には最高濃度の 5.58ng/mL に上昇した。21 日間処方群においても同様の推移であった。

## <審査の概略>

### (1) 月経困難症に対する本剤の作用機序と用量の関係について

申請者は、月経困難症に対する本剤の作用機序について、本剤の薬力学的作用を検討した臨床試験結果を踏まえ以下のとおり説明している。

月経困難症の疼痛発現は、PG (PGF<sub>2α</sub>、PGE<sub>2</sub> 等) 等の過剰分泌に関連する子宮平滑筋の収縮、それに伴う虚血及び神経末端刺激によりもたらされると考えられている。EP 配合剤は、その子宮内膜増殖抑制作用により、また排卵抑制作用によってホルモン変動を抑制することにより、月経困難症患者で認められる子宮内膜からの過剰な PG の産生を抑制し、子宮平滑筋の強い収縮を抑制する。その結果として、疼痛等の症状が軽減すると考えられる。

■146 試験から、子宮内膜の形質転換に要する DRSP の用量は、1 日 4~6mg の 10 日間投与（各投与周期あたり 40~60mg）と考えられ、申請用量である DRSP3mg を 24 日間処方（24 日間実薬投与ののち 4 日間の休薬又はプラセボ投与）により投与した場合、各投与周期あたりの DRSP 総投与量は 72mg であり、子宮内膜は形質転換すると考えられる。また、■151 試験における DRSP3mg/EE0.03mg 配合剤の 13 周期投与により子宮内膜増殖抑制作用が示された。

また、白人健康女性を対象に DRSP0.5mg、1mg、2mg 及び 3mg を 1 周期投与し排卵抑制効果及び卵胞成熟抑制効果に関する用量依存性を検討した ■013 試験において、DRSP0.5mg、1mg 及び 2mg では、いずれも排卵抑制効果及び卵胞成熟抑制効果は不十分であったが、DRSP3mg 投与例では 100%の症例で排卵が抑制され、卵胞成熟抑制作用も 91%の症例で確認された。また、305466 試験、■133 試験及び 308382 試験においても日本人女性及び白人女性に DRSP3mg/EE-β-CD0.02mg 配合剤を投与した時の排卵抑制作用が示された。

以上より、申請用量において子宮内膜増殖抑制作用及び排卵抑制作用が期待できるものとする。

機構は、以下のように考える。今般提出された薬力学的試験において、子宮内膜増殖作用の用量反応関係は示されていないものの、申請用量での子宮内膜増殖抑制作用は認められていると考える。一方、本剤の排卵抑制作用の用量反応関係は認められており、申請用量での排卵抑制作用は薬力学的試験においては示されていると考える。月経困難症に対する本剤の至適用量については、月経困難症患者を対象とした有効性及び安全性の臨床試験結果を踏まえ引き続き検討する（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、審査の概略、(5) 用法・用量について、1) DRSP の用量について」の項参照）。

### (2) 肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する本剤の投与について

機構は、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に本剤を 1 日 1 回反復投与したときの血清中 DRSP 濃度の増加が安全性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。

肝機能障害患者について、肝機能障害患者における DRSP の薬物動態及び安全性を検討した 304666 試験では中等度肝機能障害群では t<sub>1/2</sub> が肝機能正常群より 1.8 倍延長し、経口クリアランス (CL/F) は正常群の約 50%であったものの、血清カリウム値に明らかな差は認められなかった。304666 試験で得られた、中等度肝機能障害患者に E2 1mg/DRSP3mg を単回投与した時の血清中濃度を基に、当該患者に DRSP3mg を連日反復投与した時の定常状態（投与 29 日目）の血清中 DRSP 濃度を、1 次吸収及び 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルに当てはめシミュレーションしたところ、■081 試験において肝

機能が正常な閉経後女性に E2 1mg/DRSP4mg を連日反復投与した場合の定常状態（投与 28 日目）の血清中 DRSP 濃度と同様であった。なお、■081 試験では、肝機能が正常な閉経後女性に DRSP4mg を 28 日間反復投与したときの忍容性は良好であった。さらに、■097 試験において健康成人女性に DRSP4mg/EE0.03mg 配合剤を 3 ヶ月間反復投与した時の忍容性は良好であり、当該試験での第 1 及び 3 投与周期の最終投与後における DRSP の AUC<sub>0-24h</sub> の平均値は、それぞれ 804 及び 983ng・h/mL であり、上述のシミュレーション結果及び■081 試験成績と同程度の曝露量であった。

腎機能障害患者について、腎機能障害患者における DRSP の薬物動態及び安全性を検討した 303063 試験では、軽度腎機能障害群及び中等度腎機能障害群の血清中 DRSP 濃度は腎機能が正常の被験者に比べ高値を示したものの、いずれの群でも DRSP 投与の忍容性は良好であり、DRSP 投与による血清中カリウム濃度への臨床的に有意な影響も認められなかった。

本邦において実施された 310283 試験及び 310284 試験では、「重篤な肝障害のある患者」及び「重度の腎機能不全もしくは急性腎不全の患者」は対象患者から除外されていたことから、肝機能障害及び腎機能障害患者における血清中 DRSP 濃度の増加と本剤の安全性に及ぼす影響について明確に評価することはできなかった。両試験について、スクリーニング時に肝機能障害及び腎機能障害に関連する臨床検査値の異常を示した患者を抽出した結果、310283 試験では肝機能障害あるいは腎機能障害が疑われる患者は認められなかった。一方、310284 試験においては、スクリーニング時に AST、ALT あるいは  $\gamma$ -GTP の検査値から肝機能障害が疑われる 10 例の患者及び尿素窒素の検査値から腎機能障害が疑われる 3 例の患者が認められたが、いずれの患者においても基準範囲からの逸脱はわずかであり、疑われる障害は軽度であると考えられた。これらの患者でみられた有害事象について検討を行った結果、肝機能障害及び腎機能障害が疑われる患者に重篤な有害事象は発現しなかった。さらに、これらの患者で報告された副作用について、複数の患者で発現した副作用（悪心、血中トリグリセリド増加、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、頭痛、月経過多、不正子宮出血）は、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加を除いて、いずれも、両試験において比較的高い発現率が見られており、肝機能障害及び腎機能障害が疑われる患者に特有なものとは考えられなかった。また、器官分類別の発現率でも、2 つの臨床試験全体の発現率とほぼ同様な傾向がみられた。また、これらの 13 例の患者のうち高度な副作用が認められた患者は 3 例であり、両試験での発現率（30%~40%）と大きな違いはみられなかった。

以上より、検討できた症例数は少ないものの、少なくとも臨床試験の結果からは、肝機能障害あるいは腎機能障害を有する月経困難症患者に本剤を投与した場合の曝露量の増加は、健康成人女性に本剤を投与した際の忍容性が確認されている用量範囲内の変動であり、安全性に大きな問題はないと考えられた。しかし、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における潜在的なリスクは必ずしも完全には排除することができなかったと判断したことから、本剤の添付文書（案）においては、「重篤な肝障害のある患者」及び「重篤な腎障害又は急性腎不全のある患者」は禁忌とする。また、その他の肝機能障害及び腎機能障害のある患者も慎重投与とし、本剤の製造販売後調査においても、本剤の投与に関して腎機能障害あるいは肝機能障害のある患者について報告があった場合には詳細を追跡することとしている。

機構は、以下のように考える。304666 試験及び 303063 試験結果から肝機能障害患者及び腎機能障害患者で DRSP の曝露量の増加が認められたこと及び月経困難症患者を対象とした国内第 II/III 相試験（310283 試験及び 310284 試験）に組み入れられた肝機能及び腎機能障害を有する患者数が非常に限られていたことから、申請者の説明も踏まえると、肝機能障害患者については、既存の EP 配合剤と同様に「重篤な肝障害のある患者」を禁忌とし、その他の肝機能障害患者を慎重投与とすることは妥当と考

える。また、DRSP の抗ミネラルコルチコイド作用に伴う血清中カリウム濃度上昇のリスクについて、310283 試験及び310284 試験、並びに腎機能障害患者を対象とした303063 試験において安全性上の大きな問題は認められていないが、DRSP の薬理学的特徴を考慮し、「重篤な腎障害のある患者」を禁忌とすることは適切と考える。

なお、中等度及び軽度の肝機能障害患者並びに腎機能障害患者に対する DRSP の安全性について、製造販売後調査において引き続き情報収集することが必要と考える。

### (3) 薬物相互作用

#### ① DRSP と EE の薬物相互作用

DRSP 及び EE を併用した際の薬物動態及び薬物相互作用に関し、■097 試験において、DRSP4mg 併用時の EE の血清中濃度が DRSP2mg 併用時より高値を示していたことから、機構は、当該試験成績は DRSP の併用が EE の血清中濃度を増加させることを示唆した結果ではないのか説明した上で、EE と DRSP を配合することの妥当性及び DRSP の用量を 1 及び 2mg ではなく、3mg としたことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した ■097 試験では、単回投与及び反復投与いずれにおいても、DRSP4mg 併用時の EE の血清中濃度が DRSP2mg 併用時よりもやや高値を示したが、ヒト肝マイクロソームを用いて EE の代謝に対する DRSP の影響を *in vitro* で検討した結果、DRSP は EE の代謝に影響を与えないことが示されており、EE の代謝過程において DRSP が影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。また、EE の薬物動態は大きな個体間及び個体内変動を示すことが報告されており (*Handbook of experimental pharmacology: Berlin Springer-Verlag: 281-291, 1999*)、■097 試験 (DRSP2mg/EE0.03mg 及び DRSP4mg/EE0.03mg の 3 ヶ月投与) 及び ■026 試験 (DRSP3mg/EE0.03mg の 1 年投与) においても  $AUC_{0-24h}$  の平均値は試験間で異なっていた。さらに、月経困難症患者を対象とした 310283 試験において、DRSP1mg/EE0.02mg、DRSP2mg/EE0.02mg 及び DRSP3mg/EE0.02mg を投与したときの DRSP 及び EE の薬物動態について母集団薬物動態解析を実施しており、EE の  $AUC_{0-24h}$  の個別推定値の中央値は 721pg·h/mL、被験者の 90% が 405~1,399pg·h/mL の範囲に分布し、EE の CL の個別推定値も DRSP の併用量には依存しないことを確認した。以上のことから、■097 試験における EE の血清中濃度の増加は、少数例の検討において個体間及び個体内変動により偶発的にみられたためであり、DRSP4mg までの併用によって EE の薬物動態は影響を受けないと考える。このため、DRSP の併用量にかかわらず、EE は既存の EP 配合剤と同様の有効性及び安全性を示すと考えられ、EE と DRSP を配合することは妥当と考える。また、310283 試験において DRSP3mg が至適用量であること、及び 310284 試験において DRSP3mg 併用時の EE の有効性及び安全性が確認されている。

機構は、以下のように考える。申請者が示した母集団薬物動態解析の結果より、DRSP の配合量別の EE の CL/F の個別推定値は、大きなばらつきはあるものの、中央値は DRSP の用量依存的に高くなる傾向があり、DRSP の配合量の増加に伴い EE の血清中濃度が増加することを示唆する結果ではなかった。したがって、■097 試験での検討用量の範囲では DRSP の用量が高い場合に EE の血清中濃度の増加がみられたものの、■026 試験成績及び申請用量に関する母集団薬物動態解析の結果から EE の薬物動態に大きな個体間及び個体内変動が示唆されるという申請者の回答も踏まえると、DRSP と EE の薬物相互作用の観点から、DRSP と EE を配合すること、及び DRSP の用量を 3mg とすることが問題となる可能性は低いと考える。

## ②血清中カリウム濃度を増加させる可能性のある薬剤と本剤の併用について

申請者は、以下のように説明している。DRSP が抗ミネラルコルチコイド作用を有しており（「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、1）DRSP に関する効力を裏付ける試験」の項参照）、血清カリウム濃度を増加させると考えられる他の薬剤を本剤と併用すると、高カリウム血症が発現する可能性がある。DRSP を ACE 阻害剤又は非ステロイド系消炎鎮痛薬（以下、NSAIDs）と併用時に高カリウム血症を発現する可能性について、98106 試験及び 304181 試験結果より ACE 阻害剤又は NSAIDs と DRSP 配合剤を併用投与しても、血清中カリウム濃度に臨床上問題となる影響はないと考える。また、本邦における月経困難症患者を対象とした DRSP 及び EE の至適用量及び長期安全性を検討する 2 試験（310283 試験及び 310284 試験）においても、月経困難症又は骨盤痛の緩和のための NSAIDs を含む鎮痛剤の使用は制限されておらず、各患者の血清中カリウム濃度は試験期間中 5.5mEq/L を超えず（本試験における基準範囲：3.5～5.0mEq/L）、高カリウム血症が発現した患者はみられなかったことを確認した。ただし、添付文書の相互作用の項においては、血清中のカリウム濃度を上昇させる可能性のある製剤（カリウム製剤、ACE 阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤、カリウム保持性利尿薬）を併用注意とする。

機構は、以下のように考える。血清中のカリウム濃度を上昇させる可能性のある製剤（カリウム製剤、ACE 阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤、カリウム保持性利尿薬）を併用注意とする申請者の対応は妥当なものとする。一方、申請者は、NSAIDs との併用が可能であった国内臨床試験において高カリウム血症の発現例がなかったことを理由に NSAIDs を併用注意としていないが、血清カリウム値を上昇させるリスクに関し、NSAIDs も上記血清中のカリウム濃度を上昇させる可能性のある製剤と同様な注意喚起が必要と考え、申請者に対応を求めることとした。

## ③DRSP と CYP 基質との薬物相互作用

機構は、シンバスタチンを用いた 303741 試験成績及びミダゾラムを用いた 306946 試験成績より、標準基質や試験デザインの違いを考慮した上で、CYP3A4 活性に対する DRSP の影響をどのように結論づけられるのか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。シンバスタチン及びミダゾラムはいずれも、CYP3A4 の指標薬として用いることが可能な薬物として、「薬物相互作用の検討方法について」（平成 13 年 6 月 4 日医薬審発第 813 号）に挙げられている。シンバスタチンの BA が 5%未満（ZOCOR (simvastatin) Tablets, US label revised on June 2008, Merck & Co.,Inc.）であるのに対してミダゾラムの BA は 36%（Midazolam hydrochloride syrup, US label, Roxane Laboratories, Inc）と高いため、ミダゾラムの薬物動態はばらつきが比較的小さいと考えられる。303741 試験において、シンバスタチンの薬物動態は、臨床的に問題となる薬物間相互作用を示唆するような結果は得られなかったものの、当初の推測より大きな被験者内変動を認めため、本試験結果から最終的な結論を導くことはできなかった。一方、ミダゾラムを用いた臨床試験では、DRSP 併用投与及び非併用投与下において、ミダゾラムを隔日で 2 回投与し、各投与後においてミダゾラム及び CYP3A4 による生成代謝物である 1-水酸化体の  $AUC_{0-last}$  を算出し、2 回投与の平均値を主要評価パラメータとした。その結果、予め定義した「相互作用なし」の判定基準内であった。以上のように、両試験の結果の違いは、標準基質とした薬物自身の薬物動態の個体内変動の大きさの違い、及びミダゾラムを用いた臨床試験では各被験者にミダゾラムを 2 回投与後に得られた平均  $AUC_{0-last}$  を評価に用いたため被験者内変動の影響を小さくできたことにより生じたと考えられる。また、CYP2C19 の標準基質としてオメプラゾールを用いた相互作用試験（■231 試験）において、CYP3A4 による代謝物であ

るオメプラゾールスルホンの生成量にも DRSP は顕著な影響を及ぼさず、DRSP が CYP3A4 活性に対して影響を及ぼさないことを支持するものであった。このことから、DRSP は CYP3A4 活性に対して影響を及ぼさず、CYP3A4 によって主に代謝される薬物と DRSP との間に代謝を介した臨床的に問題となる薬物相互作用は起こりにくいと考える。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請に際し提出された臨床試験は、臨床薬理試験を含め、第 I 相試験 18 試験（うち国内試験 2 試験）、第 II 相試験 7 試験（いずれも海外試験）、第 II/III 相試験 2 試験（いずれも国内試験）、第 III 相試験 11 試験（いずれも海外試験）であった。このうち、有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として提出された臨床試験は表 1 のとおりであった。

表 1 臨床試験一覧（有効性及び安全性）

相	試験番号	実施国	対象者	有効性	安全性
I	300080	日本	健康な日本人女性	-	評価
I	305103	ドイツ、日本	健康な日本人及び白人女性	-	評価
II	305466	米国	健康な日本人女性	-	参考
II	308382	オランダ	健康な女性	-	参考
II/III	310283	日本	月経困難症患者	評価	評価
II/III	310284	日本	月経困難症患者	評価	評価
III	301888	オランダ	健康な女性	-	参考
III	303740	オーストリア等	健康な女性	-	参考
III	308020	オーストリア、フィンランド等	健康な女性	-	参考
III	308021	チェコ、イタリア等	健康な女性	-	参考
III	304049	米国	月経前不快気分障害患者	-	参考
III	305141	米国	月経前不快気分障害患者	-	参考
III	306820	米国	尋常性ざ瘡を有する女性	-	参考
III	306996	米国	尋常性ざ瘡を有する女性	-	参考

このうち、有効性及び安全性の評価資料とされた臨床試験の概要を以下に示す。なお、以下に示したいずれの臨床試験においても、申請処方である DRSP/EE-β-CD 配合剤が使用されたことから、以後 DRSP/EE-β-CD 配合剤を DRSP/EE 配合剤とする。

また、310283 試験及び 310284 試験の有効性の評価指標とされた月経困難症スコアの概要は下表のとおりである。

表 2 月経困難症スコア

項目	程度	内容	スコア
月経困難症の程度	なし	なし	0
	軽度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす	2
	重度	1 日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3
鎮痛薬の使用	なし	なし	0
	軽度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を 1 日使用した	1
	中等度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を 2 日使用した	2
	重度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を 3 日以上使用した	3

**(1) 国内第 I 相試験 (添付資料 5.3.3.1.1、試験番号 300080<20■■年■■月~20■■年■■月>)**

健康な日本人女性(目標症例数 36 例:A 群 18 例及び B、C、D 群各 6 例)を対象とし、DRSP3mg/EE0.02mg 配合剤 (A 群) 及び DRSP1mg (B 群)、3mg (C 群) 及び 6mg (D 群) を単回投与したときの薬物動態を検討することを目的とした非盲検試験が、国内 1 施設で実施された。用法・用量は、各群共に、各被験者の月経周期 3、4、5 日目のいずれかの日に治験薬を単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた 36 例 (A 群 18 例及び B、C、D 群各 6 例) 全例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象とされた。有害事象は 7/36 例 (19.4%) に 7 件認められ、その内訳は、月経中間期出血 (A 群 4 例)、頭痛 (A 群 1 例及び D 群 1 例)、及び上気道感染 (B 群 1 例) であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。血液学的検査、血清生化学的検査並びに尿検査において、臨床的に問題があると考えられる変動は認められなかった。

**(2) 国内及び国外第 I 相試験 (添付資料 5.3.3.1.3、試験番号 305103<20■■年■■月~20■■年■■月>)**

健康な白人女性及び日本人女性(目標症例数 48 例:白人 24 例及び日本人 24 例)に DRSP3mg/EE0.02mg 配合剤を反復経口投与した時の薬物動態を 2 施設において検討する非盲検試験が、国内及びドイツの各 1 施設にて実施された。用法・用量は、月経周期の 2~4 日目から DRSP3mg/EE0.02mg 配合剤を 1 日 1 錠 21 日間反復経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた 48 例 (白人 24 例及び日本人 24 例) 全例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象とされた。試験期間中に死亡例や重篤な有害事象は認められなかった。全 48 例に少なくとも 1 件の有害事象 (合計 94 件、白人女性 65 件及び日本人女性 29 件) が認められた。このうち、治験薬の投与と関連があると考えられた有害事象は、消退出血 (白人 17 例及び日本人 20 例)、頭痛 (白人 13 例及び日本人 0 例)、月経中間期出血 (白人 4 例及び日本人 8 例)、月経困難症 (白人 5 例及び日本人 0 例) 等であった。臨床検査値異常は 1 例に認められた (白血球数の増加、日本人症例)。1 例 (白人症例) で有害事象 (ヘリコバクター・ピロリ性胃炎) のため治験薬の投与が中止されたが、治験薬との因果関係は関連ないと判定された。

**(3) 国内第 II/III 相試験 (添付資料 5.3.5.1.2、試験番号 310283<20■■年■■月~20■■年■■月>)**

月経困難症患者(目標症例数 232 例:各群 58 例)を対象として、EE0.02mg と DRSP の配合剤の、DRSP の月経困難症に対する至適用量を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が、国内 12 施設で実施された。主な組み入れ基準として、同意取得時に年齢 20 歳以上の月経困難症患者で、直前 2 回の月経時における月経困難症スコア合計が 3 点以上等が設定された。なお、本試験では、ベースラインの月経困難症スコア合計の点数 (3、4、5 又は 6) を層別因子とした層別割付が実施された。

投与群は、DRSP1mg/EE0.02mg 群、DRSP2mg/EE0.02mg 群、DRSP3mg/EE0.02mg 群及びプラセボ群が設定された。用法・用量は、28 日を 1 周期とし、月経開始 1~5 日目から各投与群の治験薬を 1 日 1 錠 24 日間服用した後、各投与群ともにプラセボを 1 日 1 錠 4 日間服用することとされ、16 週間 (4 周期) 投与継続することとされた。249 例が無作為化され (DRSP1mg/EE0.02mg 群 62 例、DRSP2mg/EE0.02mg 群 63 例、DRSP3mg/EE0.02mg 群 62 例、プラセボ群 62 例)、このうち治験薬の投与を受けた 242 例 (DRSP1mg/EE0.02mg 群 61 例、DRSP2mg/EE0.02mg 群 63 例、DRSP3mg/EE0.02mg 群 61 例、プラセボ群 59 例) が FAS とされ、安全性の解析対象及び有効性の主要な解析対象として採用された。なお、本試験の治験薬投与期を完了したのは 208 例 (DRSP1mg/EE0.02mg 群 55 例、DRSP2mg/EE0.02mg 群 55 例、

DRSP3mg/EE0.02mg 群 51 例、プラセボ群 47 例) であった。本試験の中止例における主な中止理由は同意撤回及び有害事象の発現等であった。

有効性について、主要評価項目である、月経困難症スコア合計のベースラインから最終評価までの変化は下表のとおりであった。

表 3 月経困難症スコア合計の変化 (FAS、310283 試験)

投与群	例数	月経困難症スコア合計 (平均値 (標準偏差))			プラセボ群との差 (95%信頼区間)	検定**
		ベースライン時	最終評価時	変化量*		
DRSP1mg/EE0.02mg	61	4.0 (0.91)	1.5 (1.36)	-2.5 (1.52)	-1.44 (-2.00, 0-0.89)	p<0.001
DRSP2mg/EE0.02mg	62	4.0 (0.91)	1.9 (1.57)	-2.1 (1.51)	-1.10 (-1.64, -0.55)	p<0.001
DRSP3mg/EE0.02mg	61	4.0 (0.91)	2.0 (1.75)	-1.9 (1.63)	-0.92 (-1.49, -0.34)	p<0.001
プラセボ群	58	4.0 (0.96)	3.0 (1.58)	-1.0 (1.53)	-	-

\*最終評価時-ベースライン時

\*\*DRSP3mg/EE0.02mg 群とプラセボ群、DRSP2mg/EE0.02mg 群とプラセボ群、DRSP1mg/EE0.02mg 群とプラセボ群の順に閉手順で片側 t 検定 (片側有意水準 0.025) を実施

安全性について、本試験で認められた主な有害事象は下表のとおりであった。

表 4 主な有害事象\* (310283 試験)

	DRSP1mg/EE0.02mg 群 (61 例)	DRSP2mg/EE0.02mg 群 (62 例)	DRSP3mg/EE0.02mg 群 (61 例)	プラセボ群 (58 例)
全ての有害事象	59 (96.7%)	60 (96.8%)	61 (100%)	56 (96.6%)
頭痛	21 (34.4%)	28 (45.2%)	30 (49.2%)	23 (39.7%)
月経困難症	16 (26.2%)	18 (29.0%)	22 (36.1%)	26 (44.8%)
鼻咽頭炎	17 (27.9%)	24 (38.7%)	24 (39.3%)	26 (44.8%)
性器出血	20 (32.8%)	19 (30.6%)	23 (37.7%)	8 (13.8%)
悪心	16 (26.2%)	18 (29.0%)	22 (36.1%)	17 (29.3%)
不正子宮出血	20 (32.8%)	18 (29.0%)	8 (13.1%)	4 (6.9%)
凝固検査異常	9 (14.8%)	6 (9.7%)	13 (21.3%)	4 (6.9%)
処置後出血	8 (13.1%)	8 (12.9%)	8 (13.1%)	8 (13.8%)
背部痛	4 (6.6%)	8 (12.9%)	3 (4.9%)	4 (6.9%)
下腹部痛	5 (8.2%)	7 (11.3%)	9 (14.8%)	3 (5.2%)

\*いずれかの群で発現率 10%以上、臨床検査値異常を含む

治験薬の投与中止に至った有害事象は、DRSP1mg/EE0.02mg 群で 1 例 (シェーンライン・ヘノッホ紫斑病)、DRSP2mg/EE0.02mg 群で 1 例 (神経症)、DRSP3mg/EE0.02mg 群で 2 例 (胃炎 1 例及びフィブリン D ダイマー増加及びプロテイン S 減少 1 例)、プラセボ群で 2 例 (拡張期血圧上昇及び脂肪腫各 1 例) に報告された。重篤な有害事象は、DRSP1mg/EE0.02mg 群で 1 例 (シェーンライン・ヘノッホ紫斑病)、DRSP2mg/EE0.02mg 群で 2 例 (虫垂炎及び子宮頸癌各 1 例)、プラセボ群で 1 例 (脂肪腫) 報告され、いずれも治験薬との因果関係は否定された。試験期間中の死亡例はなかった。

#### (4) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (添付資料 5.3.5.1.4、試験番号 310284<20 年 月~20 年 月>)

月経困難症患者 (目標症例数 390 例 : DRSP3mg/EE0.02mg 群 330 例及び DRSP3mg/EE0.03mg 群 60 例) を対象とし、EE と DRSP3mg の配合剤の EE の至適用量及び DRSP3mg/EE0.02mg を 52 週間 (13 周期) 投与したときの長期安全性を検討することを目的とした無作為化単盲検比較試験が、国内 26 施設で実施された。主な組み入れ基準として、同意取得時に年齢 20 歳以上の月経困難症患者で、直前 2 回の月経時

における月経困難症スコア合計が 3 点以上、等が設定された。DRSP3mg/EE0.02mg 群及び DRSP3mg/EE0.03mg 群が設定され、各群の用法・用量はいずれも月経開始 1～5 日目から実薬を 1 日 1 錠 24 日間内服した後プラセボ錠を 1 日 1 錠 4 日間内服し、これを 1 周期として、DRSP3mg/EE0.02mg 群は 52 週間（13 周期）、DRSP3mg/EE0.03mg 群は 24 週間（6 周期）投与することとされた。主要評価項目は治験薬投与開始後第 6 周期の月経中間期出血の発現率とされた。本試験では、まず、全被験者が第 6 周期投与を終了した時点でデータカットオフを行いその時点までの成績を評価することとされ、さらに、全被験者が本試験を終了した時点で最終評価時点までの成績を評価することとされた。なお、データカットオフは 2009 年 1 月に実施された。本試験に組み入れられた 420 例が無作為化され（DRSP3mg/EE0.02mg 群 355 例及び DRSP3mg/EE0.03mg 群 65 例）、このうち治験薬の投与を受けた 414 例（DRSP3mg/EE0.02mg 群 349 例及び DRSP3mg/EE0.03mg 群 65 例）が FAS とされ、安全性の解析対象及び有効性の主要な解析対象として採用された。なお、DRSP3mg/EE0.03mg 群に無作為化された 65 例のうち 6 周期投与を完了したのは 56 例であり、DRSP3mg/EE0.02mg 群に無作為化された 355 例のうち 13 周期投与を完了したのは 254 例であった。本試験の中止例における主な中止理由は、同意撤回及び有害事象の発現等であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与開始後第 6 周期の月経中間期出血の発現率は、DRSP3mg/EE0.02mg 群で 12.6%（29/231 例）でありその 95%信頼区間は 8.57%～17.53%、DRSP3mg/EE0.03mg 群で 7.1%（4/56 例）でありその 95%信頼区間は 1.98%～17.29%であった（以上、データカットオフ時点の評価）。いずれの投与群においても 95%信頼区間の上限の発現率が、予め設定した閾値発現率 27.56%を下回っていた。なお、最終評価時点の評価では、DRSP3mg/EE0.02mg 群における治験薬投与開始後第 6 周期の月経中間期出血の発現率は、13.4%（40/299 例）でありその 95%信頼区間は 9.73%～17.77%であった。（機構注：データカットオフ時点の DRSP3mg/EE0.02mg 群の月経中間期出血の成績と最終評価時点の DRSP3mg/EE0.02mg 群の月経中間期出血の成績が異なった理由として、データカットオフ時点では 6 周期目の月経（出血期間）終了が未確定の症例が存在したこと等があげられる。）

また、月経困難症スコア合計の推移は下表のとおりであった。

表 5 月経困難症スコア合計の推移（310284 試験）

投与群		ベースライン	第 6 周期	第 13 周期	投与終了後
DRSP3mg/EE0.02mg 群	例数	349	272	242	244
	平均値 ± 標準偏差	4.2 ± 0.96	1.7 ± 1.50	1.6 ± 1.54	2.7 ± 1.68
DRSP3mg/EE0.03mg 群	例数	65	54	-	49
	平均値 ± 標準偏差	4.1 ± 1.09	1.8 ± 1.61	-	2.9 ± 1.72

安全性について、本試験で認められた主な有害事象は下表のとおりであった。

表 6 主な有害事象\*（310284 試験）

	第6周期投与終了時点（データカットオフ時点）までの成績	第13周期終了時点（最終評価時点）までの成績
	DRSP3mg/EE0.02mg（349例）	DRSP3mg/EE0.03mg（65例）
全ての有害事象	337（96.6）	64（98.5）
		DRSP3mg/EE0.02mg（349例）
		343（98.3）

	第6周期投与終了時点（データカットオフ時点）までの成績		第13周期終了時点（最終評価時点）までの成績
頭痛	185 (53.0)	39 (60.0)	215 (61.6)
鼻咽頭炎	147 (42.1)	34 (52.3)	182 (52.1)
悪心	115 (33.0)	25 (38.5)	128 (36.7)
月経困難症	105 (30.1)	20 (30.8)	124 (35.5)
不正子宮出血	83 (23.8)	9 (13.8)	97 (27.8)
凝固検査異常	65 (18.6)	12 (18.5)	70 (20.1)
プラスミノーゲン増加	11 (3.2)	7 (10.8)	18 (5.2)
性器出血	61 (17.5)	14 (21.5)	97 (27.8)
処置後出血	9 (2.6)	11 (16.9)	55 (15.8)
下腹部痛	34 (9.7)	5 (7.7)	53 (15.2)
季節性アレルギー	21 (6.0)	4 (6.2)	35 (10.0)
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	14 (4.0)	1 (1.5)	35 (10.0)

\*いずれかの群で発現率 10%以上、臨床検査値異常を含む

試験期間中、死亡例はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、DRSP3mg/EE0.02mg 群で 27 例、DRSP3mg/EE0.03mg 群で 3 例に報告された（DRSP3mg/EE0.02mg 群：肝機能検査異常、頭痛、悪心、嘔吐（各 2 例）等）。DRSP3mg/EE0.02mg 群の 5 例で、重篤な有害事象（虫垂炎、子宮内膜癌、月経困難症、感染性腸炎、顔面神経麻痺各 1 例）が報告された。このうち子宮内膜癌及び顔面神経麻痺が、治験責任医師によって治験薬との関連性が否定できないと判定された。

## <審査の概略>

### (1) 臨床的位置付け及び配合意義について

申請者は、ヤーズ配合錠（以下、本剤という）の月経困難症治療における有用性について次のように説明している。

月経困難症は激しい下腹部痛、腰痛、下肢に放散する痛みを主とする局所症状を呈するのみならず、悪心、嘔吐、乳房痛等の全身症状を伴うこともあり、これらの症状が個人の社会生活や生活の質（quality of life、以下 QOL）に与える影響は非常に大きい。月経困難症は、器質的疾患を伴わない機能的月経困難症と、器質的病変に基づく器質性月経困難症に大別される（臨床婦人科産科 59: 990-993, 2005）。器質性疾患を伴わない機能的月経困難症は、初経後 2~3 年により始まり、10 代の終わりから 20 代前半の分娩経験のない患者が圧倒的に多く、痛みの性質は痙攣性、周期性で、原因はホルモンレベルの変動により引き起こされる PG 過剰による子宮平滑筋の過収縮と、それに伴う低酸素状態及び末梢神経の刺激であるとされている（臨床婦人科産科 59: 994-997, 2005）。一方、器質性月経困難症は子宮内膜症、子宮筋腫等の器質的疾患に伴うものであり、機能的月経困難症と比べて比較的高い年齢層により多くみられる。しかしながら、器質疾患の病巣の大きさと疼痛の強さは必ずしも関連しない。また、月経困難症の症状と器質的基礎疾患の因果関係が必ずしも特定できない場合もある。

いわゆる月経痛のための鎮痛薬として、87.1%が一般薬を使用しており、処方薬の使用は 13.9%にすぎないことから（平成 12 年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）研究報告書：505-550, 2001）、月経困難症の患者は、市販の鎮痛薬等を既に服用し、鎮痛薬の効果に満足できない場合に初めて医療機関を受診することが多いと考えられる。医療機関では、医師の診断に基づき、器質性疾患が認められる場合は原疾患の治療を含めた薬物療法又は手術療法が選択される。原因となる器質性疾患がない機能的月経困難症では薬物療法が選択され、最も一般的には、NSAIDs が使用される（臨床婦人科産科 59: 994-997, 2005）。また、EP 配合剤が選択される場合もある。器質性月経困難症患者では、患者の年齢や

症状を考慮した上で、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（gonadotropin-releasing hormone、以下、GnRH）アゴニストやダナゾールが選択される。さらに、子宮内膜症に対しては2008年にプロゲステロンの選択的アゴニストであるジエノゲストが承認されている。1970年代に本邦で承認された中用量に分類されるEP配合剤は、月経困難症に対する適応も有しているが、ホルモン用量に依存して副作用の発現頻度が高い。GnRHアゴニストは低エストロゲン症状、骨密度の低下等の副作用により投与期間が限られており、ダナゾールはアンドロゲン作用に基づく副作用があることから、月経困難症の疼痛の長期的管理には適していない。器質性月経困難症に対しては、原因となる疾患の治療を行うが、疼痛管理が優先する場合は、EP配合剤投与等の薬物療法により症状が軽快することが多い。

経口避妊薬を含むEP配合剤は、排卵を抑制するとともに、子宮内膜の増殖及びPGの産生量を抑制することで、子宮筋の収縮を抑えることにより疼痛を軽減させると考えられている。そのため、一般的にEP配合剤には月経困難症の症状緩和効果が期待され、ガイドライン及び月経困難症に関する多くの総説にその効用についての記載がなされている（*Am Fam Physician* 71: 285-291, 2005, *Obstet Gynecol* 108: 428-441, 2006, *BMJ* 332: 1134-1138, 2006, *Expert Opin Pharmacother* 9: 2661-2672, 2008）。月経困難症に対する低用量経口避妊薬の効果は、米国及びカナダでは副効用として添付文書に記載されている。本邦の低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン（改訂版）（日本産婦人科学会編、2005年）では、避妊以外の利点（副効用）の一つとして月経困難症の症状改善が記載されている。国内では、既承認の低用量経口避妊薬と同一成分・同一分量のEE/ノルエチステロン（norethisterone、以下、NET）配合剤（EE0.035mg/NET1.0mg）が「子宮内膜症に伴う月経困難症」を適応として2008年4月に承認されている。

本剤はプロゲステロンであるDRSPとエストロゲンであるEEの配合錠である。DRSPは、プロゲステロン作用に加え、抗ミネラルコルチコイド作用及び抗アンドロゲン作用を併せ持ち、天然のプロゲステロンに近い薬理作用を持つプロゲステンである。このため、DRSPはナトリウム貯留及び血漿量増加への影響が少なく、それらに伴う浮腫、体重増加及び血圧上昇等の副作用が比較的少ないと期待される。本剤の投与方法は、市販の経口避妊薬で採用されている21日間処方（21日間実薬投与ののち7日間の休薬又はプラセボ投与）ではなく、24日間処方（24日間実薬投与ののち4日間の休薬又はプラセボ投与）である。24日間処方では、休薬期間が短くホルモンレベルの変動がより少ないため、その間の卵胞成熟をより強く抑制し、月経困難症の原因となる排卵をより確実に抑制することが期待される（*Obstet Gynecol* 95: 261-266, 2000）。

1960年代に開発された経口避妊薬は高用量のEEを含有し、嘔気、乳房痛、体重増加等の副作用のため忍容性が低く、一般的に、安全性の面からEEの用量は低い方が望ましいと考えられていることからEEの用量は低用量化が図られてきている。初期の製剤のEE含有量は0.15mgであったが、1970年代に国内で承認されたEP配合剤では0.05mgとなり、現在の国内の低用量経口避妊薬では0.03～0.04mgであり、現在海外では0.02mgの製剤も存在する。申請製剤のEE用量は0.02mgであり、国内の既存のEP配合剤のうち最小EE用量の製剤となる。

本剤の有効性及び安全性の検証・確認によって、副作用発現リスクのために投与期間に制限のある同効薬のGnRHアゴニスト、ダナゾールと異なり、月経困難症の長期的管理が可能となることが示された。EP配合剤として本邦で最も低用量のEE、及び既存のプロゲステンとは異なる薬理作用を有するDRSPを含有し、より効果の期待される24日間処方を採用する本剤は、長期投与が可能な月経困難症治療薬として新たな選択肢となるものと考えられる。

機構は、従来より国内外で経口避妊薬が月経困難症に対して使用され、教科書や診療ガイドライン等に記載されていることも考慮すると、海外で経口避妊薬として用いられている EP 配合剤の本剤を、月経困難症を対象として開発したことは、月経困難症の治療選択肢を増やす観点から意義があるものと判断している。一方、月経困難症の治療においては、器質的疾患の状態や妊娠の希望等の患者の状態を考慮して外科的治療や他の薬剤の使用が優先される場合もあり、他の EP 配合剤や GnRH アゴニスト、ダナゾール等と本剤の月経困難症に対する有効性及び安全性を直接比較した臨床試験成績は得られていないことも踏まえると、本剤の投与にあたっては、他の治療法や薬剤の特性の違いも考慮して選択されることが重要であり、投与中も患者の状態を定期的に観察し、必要に応じて他の治療法を検討することが必要と考える。

また、機構は、本剤は海外では経口避妊薬として用いられているが、日本人女性においては避妊効果を検証した結果が得られていないことも考慮し、本剤が避妊目的で使用されないよう留意する必要があると考える。

なお、日本人を対象とした臨床試験では、310283 試験では 3 例（いずれもプラセボ群）に妊娠が報告された。310284 試験では、投与終了後の追跡調査中に DRSP3mg/EE0.02mg の 1 例に妊娠が報告された（妊娠時期は投与終了後であることが確認されている）。いずれの症例も結果として実薬が投与された期間の妊娠ではなかったが、本剤は妊娠中に投与された場合胎児への毒性が懸念される薬剤であり、特に 310283 試験では投与群が異なれば胎児が治験薬に曝露されていた可能性も否定できない。機構は、治験期間中の避妊を徹底すべきである前提で実施された臨床試験において妊娠例が複数例認められていることは、インフォームドコンセント時の説明や投与中の注意喚起が徹底されていなかった結果ともいえることであり、申請者は治験実施体制の見直しを図る必要があると考える。

## (2) 有効性について

### 1) 月経困難症スコアによる有効性評価について

310283 試験における有効性の主要評価項目は、月経困難症スコア合計の変化量と設定されていた。申請者は、月経困難症に対する本剤の有効性の評価指標として、月経困難症スコアを用いた理由を次のとおり説明している。

月経困難症は下腹部痛等の局所の痛みを主な症状とするものの、全身症状を伴うこともあり、これらの症状が個人の社会生活や QOL に与える影響が大きいことが知られている。このため、月経困難症の重症度あるいはその変化を評価することを目的として、単に Visual Analogue Scale（視覚的アナログスケール、以下、VAS）に代表される痛みの評価基準だけではなく、QOL に対する影響も行われ、その中で、Biberoglu ら（*Am J Obstert Gynecol* 139: 645-654, 1981）、Andersch ら（*Am J Obstert Gynecol* 144: 655-660, 1982）、Vercellini ら（*Fertil Steril* 60: 75-79, 1993）等により Verbal Rating Scale（多元式質問項目への応答スケール、以下、VRS）に基づく評価が行われてきた。これらの VRS では、月経困難症による日常生活への支障、全身の症状や鎮痛剤の使用に関する項目が設定されている。このうち、Vercellini らによる VRS（*Fertil Steril* 60: 75-79, 1993）では、日常生活への支障、全身の症状及び鎮痛剤の使用に関する項目があるが、全身の症状に挙げられた内容（頭痛、吐き気等）は、経口避妊薬を含む EP 配合剤の副作用としても知られたものであることから、この VRS を経口避妊薬の月経困難症に対する有効性評価を行う臨床試験に用いる場合には、「全身の症状」を削除した後に使用することが妥当と考えられる。

「月経困難症スコア」は、上記の背景に基づいて「日常活動への影響」及び「鎮痛薬の使用」を評価する VRS である。本剤の臨床試験計画立案当時、類薬である EE/NET 配合剤の、子宮内膜症に伴う月経

困難症に対する開発が進んでおり、有効性は「月経困難症スコア」を用いて評価され（日本不妊学会誌 50: 169, 2005（5.4.37 参照）、2005 年には同配合剤を用いた第Ⅲ相比較臨床試験の治験実施計画書が発表されていた（*Prog Med* 25:739-758, 2005）。申請者は、当該スコアが本邦における臨床試験で使用されていることも踏まえ、本剤の臨床試験にも月経困難症スコアを採用することとした。

機構は、以下のように考える。月経困難症に対する薬物治療の有効性の評価方法として、従来より VRS による評価方法が汎用されていることを踏まえると、月経困難症に対する薬剤の有効性を評価する指標を構築するにあたって、既存の方法を参考にした VRS による評価方法を用い、鎮痛剤の使用を考慮した指標としたこと、及び、月経困難症による日常生活への活動制限を段階的かつ具体的に示した指標としたことについては妥当であると考え。全身症状を項目に含めなかったことについては、月経困難症の症状のうち、主として痛みに対する有効性を評価するという目的において、妥当であったと考える。

また、機構は、月経困難症スコアを、月経困難症の程度スコアと鎮痛剤の使用スコアの単純な和として構成したことの妥当性は十分に説明されていないと考えるが、本スコアについては類薬の臨床開発を通じて月経困難症に対する有効性の評価指標としての有用性が示されていることも鑑みると、月経困難症スコアで月経困難症に対する本剤の有効性を評価することは可能と判断した。

## 2) 月経困難症に対する有効性について

申請者は、310283 試験における検証仮説の設定根拠を次のとおり説明している。

310283 試験及び 310284 試験を計画していた当時、既に市販の経口避妊薬と同成分・同一用量の EP 配合剤 (EE/NET) の子宮内膜症に伴う月経困難症に対する効果について、月経困難症スコアを用いた予備的な臨床試験が実施され、結果が報告されていた（日本不妊学会誌 50: 169, 2005）。

診療実態においては、器質的疾患の治療が優先される場合を除き、器質性月経困難症患者と機能性月経困難症患者に同様な薬物療法が施されており、患者背景により薬剤の効果に大きな違いはないものと想定されたこと、EP 配合剤の月経困難症に対する作用機序を考慮すると、薬剤が含有するプロゲステンの違いにより両患者背景間で効果に大きな差はないと推定されたことから、治験薬の有効性の仮定にあたっては、上記の子宮内膜症に伴う月経困難症患者での成績を参考にすることとした。以上を踏まえ、本剤を月経困難症患者に投与した場合の月経困難症スコアの変化量は、上記報告で示された月経困難症スコアの変化量（最終評価時－ベースライン時）を参考に、 $-2.5$  と設定した。

なお、DRSP を 3mg 含有する製剤は排卵抑制効果も確認されており、上述の仮定が成り立つものの、DRSP1mg 群及び 2mg 群については、月経困難症患者に投与した場合の月経困難症スコアの変化量を想定することはできなかった。また、プラセボの効果に関する情報は得られなかったが、臨床的観点から、薬剤による月経困難症治療の効果を、月経困難症スコアで評価した場合、実薬群ではプラセボ群に比べ、「日常活動」あるいは「鎮痛剤の使用」の指標が少なくとも 1 段階は改善されることは临床上意義のある変化と考えた。そこで、ベースラインから最終評価までの月経困難症スコア合計の変化が、プラセボ群と実薬群とで 1 以上差があることを、本剤の有効性を検証する上での仮定とし、本剤投与による月経困難症スコアの変化を  $-2.5$ 、及び、プラセボ投与による月経困難症スコアの変化を  $-1.5$  と設定した。

機構は、申請者の説明を了承し、DRSP の有効性を評価する目的において 310283 試験における検証仮説の設定内容は妥当であったと判断した。同試験の結果、実薬群 3 群（DRSP1mg/EE0.02mg 群、DRSP2mg/EE0.02mg 群、DRSP3mg/EE0.02mg 群）はいずれも、プラセボ群と比較して月経困難症スコア合計の改善がみられ、統計学的有意差も認められていたことから、機構は、本剤各実薬群の月経困難症

に対する有効性は示されたと判断した。また、同試験においては鎮痛剤の服用が許容されていたことから月経困難症の VAS による評価結果は参考情報の位置づけではあるが、各実薬群の VAS の変化量（下表）はプラセボ群と比較して大きく、月経困難症スコア合計における結果と矛盾するものではないことを機構は確認した。

表 7 月経困難症の VAS による評価（310283 試験、FAS）

投与群	例数	(平均値±標準偏差)			検定*
		ベースライン時	最終評価時	変化量**	
DRSP1mg/EE0.02mg	61	63.0±16.37	21.4±19.43	-41.5±23.56	p<0.001
DRSP2mg/EE0.02mg	62	58.1±16.45	22.8±21.81	-35.3±24.98	p<0.001
DRSP3mg/EE0.02mg	61	59.0±17.92	28.1±23.81	-30.8±24.92	p<0.001
プラセボ群	58	56.3±18.23	46.2±24.29	-10.2±24.42	p=0.002

\*各投与群におけるベースラインと最終評価時の比較（1 標本 t 検定）

\*\*最終評価時－ベースライン時

DRSP の至適用量については、「(5) 用法・用量について、1) DRSP の用量について」で詳述する。

### 3) 器質的疾患の有無による有効性について

310283 試験及び 310284 試験では、月経困難症と思われる症状を主訴として来院した患者のうち、月経困難症スコアが 3 以上である患者を「月経困難症」と定義し、治験参加の同意を得た後、スクリーニングにより選択基準を満たす患者が月経困難症患者として登録された。登録された患者には、双合診及び経膈超音波検査を含む婦人科検査により器質的異常・病変の有無が診断され、検査において骨盤内に器質的疾患（子宮内膜症、子宮筋腫及び子宮腺筋症）が見出された場合「器質性月経困難症」、器質的疾患が見出されなかった場合「機能性月経困難症」とされた。

310283 試験における、機能性及び器質性月経困難症患者における月経困難症スコアの変化量は下表のとおりであった。

表 8 患者集団ごとの月経困難症スコア合計の変化量（310283 試験）

	投与群	例数	ベースライン時	最終評価時	変化量*	検定**	検定***
機能性	DRSP3mg/EE0.02mg 群	36	3.89	2.06	-1.83	p<0.001	p=0.024
	DRSP2mg/EE0.02mg 群	44	3.98	1.80	-2.18	p<0.001	p<0.001
	DRSP1mg/EE0.02mg 群	41	3.93	1.59	-2.34	p<0.001	p<0.001
	プラセボ	38	3.92	2.95	-0.97	p<0.01	—
器質性	DRSP3mg/EE0.02mg 群	18	4.06	1.83	-2.22	p<0.001	p=0.023
	DRSP2mg/EE0.02mg 群	13	4.15	2.08	-2.08	p<0.001	p=0.076
	DRSP1mg/EE0.02mg 群	14	3.93	1.00	-2.93	p<0.001	p<0.001
	プラセボ	16	4.13	3.19	-0.94	0.047	—

\*最終評価時－ベースライン時

\*\*ベースラインと最終評価時の比較（1 標本 t 検定）

\*\*\*ベースラインから最終評価時までの変化量に関する実薬とプラセボの比較（2 標本 t 検定）

申請者は、いずれの患者集団に対しても本剤の有効性が確認されており、月経困難症の VAS、子宮内膜厚の変化、及び血清 E2 濃度及び血清プロゲステロン濃度に関しても両患者集団で臨床的に意味のある違いは認められなかったと説明している。

機構は、探索的な結果ではあるものの、310283 試験における患者集団ごとの検討では、各実薬群とも

に、器質的疾患の有無によらず月経困難症スコア合計の改善が認められており、プラセボ群と比較しても器質的疾患の有無を問わず本剤の月経困難症に対する有効性が期待できる結果が得られていると判断した。

### (3) 安全性について

機構は、本剤の安全性の評価にあたり、次のように考えた。

本剤は海外では低用量経口避妊薬としての使用実績が蓄積されており、安全性プロファイルは他の低用量経口避妊薬と特に異ならないと考えられる。

有害事象は頭痛、悪心、不正子宮出血、凝固検査異常等であり、既存の EP 配合剤の有害事象と類似しており、EP 配合剤として未知の副作用は特に認められていない。機構は、本剤を月経困難症患者に投与した際の安全性プロファイルは既存の低用量経口避妊薬と大きく異ならないと考えるが、器質的疾患を有する患者にも投与されること、本剤の EE 用量は既存の低用量経口避妊薬より低用量であり不正子宮出血の発現に注視すべきであること、長期間の投与が想定されること等を踏まえ、安全性に関する以下の検討を行った。

その結果、機構は、月経困難症患者に本剤を投与した際の忍容性は認められると判断した。添付文書等における安全性に関する情報提供では、既存の低用量経口避妊薬と同様の注意喚起に加えて、器質的疾患を有する患者では特に十分な経過観察が必要である旨が周知されることが重要と考える。

#### 1) 性器出血の発現状況及び子宮内膜の所見について

申請者は、両試験における性器出血の発現状況について次のとおり説明した。310283 試験では、投与開始前から投与開始後第 4 周期までほぼ一定に出血日数が継続していたプラセボ群に比べ、いずれの実薬投与群でも、投与開始後第 1 周期では出血日数が増加し、その後次第に減少した（表 9）。DRSP3mg/EE0.02mg 群では第 2 周期における出血日数が投与前値と同程度に回復したが、DRSP の用量がより低い実薬投与群では回復が遅れる傾向が認められた。実薬投与群の消退出血の程度は、投与前月経に比べ投与後に軽減する傾向がみられた。310284 試験においても、各実薬投与群ともに投与開始後第 1 周期で出血日数が増加し、その後次第に減少していた（表 10）。消退出血の程度は投与前周期に比べ投与後 6 周期目及び 13 周期目で軽減する傾向がみられた。

表 9 各周期における出血日数（310283 試験、FAS）

評価時期	プラセボ群	DRSP1mg/EE0.02mg 群	DRSP2mg/EE0.02mg 群	DRSP3mg/EE0.02mg 群
投与前周期	6.9±1.72 (58)	6.9±1.39 (61)	7.3±3.05 (62)	7.1±2.26 (61)
第 1 周期	7.0±2.16 (58)	13.0±6.06 (61)	12.0±6.51 (62)	12.2±7.25 (61)
第 2 周期	6.6±2.31 (55)	9.0±5.09 (58)	8.3±4.93 (59)	6.4±4.25 (58)
第 3 周期	6.4±2.17 (51)	7.1±3.75 (57)	7.7±4.69 (56)	6.9±4.79 (56)
第 4 周期	6.4±1.51 (48)	8.1±4.37 (54)	6.7±4.14 (55)	6.6±4.31 (52)

平均値±標準偏差（例数）

表 10 各周期における出血日数（310284 試験、FAS、最終評価時点）

評価時期	DRSP3mg/EE0.02mg 群	DRSP3mg/EE0.03mg 群
投与前周期	7.1±2.46 (349)	6.9±1.80 (65)
第 1 周期	13.5±7.56 (348)	11.3±7.14 (65)
第 6 周期	6.3±4.21 (293)	6.5±4.67 (56)
第 13 周期	6.2±3.96 (244)	—

平均値±標準偏差（例数）

310283 試験における子宮内膜厚の変化は下表のとおりであり、プラセボ群では変化が認められなかった一方、各実薬投与群では、ほぼ同程度の子宮内膜の菲薄化が認められた。子宮内膜細胞診に関して、310283 試験及び 310284 試験では投与前には class III以上の異常はみられなかったが、投与後の細胞診において、310283 試験では DRSP2mg/EE0.02mg 群の 3 例 (5.5%) に、310284 試験では DRSP3mg/EE0.02mg 群の 1 例 (0.4%) に各々 class IIIが認められた。310284 試験における class IIIの 1 例 (DRSP3mg/EE0.02mg 群) は、投与開始約 6 ヶ月後に子宮内膜細胞診により子宮内膜増殖症と診断され、本剤の投与を中止した。その後他院で子宮内膜癌と診断され、約 1 ヶ月後に腹式単純子宮全摘術及び両側付属器摘出術を施行し回復した。治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連あるかも知れない」と判断されている。

表 11 子宮内膜厚の変化 (310283 試験、FAS)

評価時期	プラセボ群	DRSP1mg/EE0.02mg 群	DRSP2mg/EE0.02mg 群	DRSP3mg/EE0.02mg 群
ベースライン	10.9±2.98 (58)	10.8±3.59 (60)	11.2±3.49 (62)	11.4±2.71 (61)
第 4 周期	10.9±3.51 (47)	5.4±3.51 (54)	4.2±2.32 (53)	5.1±3.08 (50)

平均値±標準偏差 (mm) (例数)

機構は、310283 試験及び 310284 試験の各実薬群における性器出血の発現状況は、既存の低用量経口避妊薬における発現状況と同様であり、忍容可能な範囲と考えるが、不正出血が続く症例においては、悪性疾患等、他の疾患との鑑別を行うことが重要と考える。

## 2) 器質性疾患の増悪の有無について

機構は、器質性月経困難症患者に本剤を投与した際の器質的疾患の経過を示すとともに、器質的及び機能的月経困難症患者で本剤投与時に安全性プロファイルが異ならないか説明するよう求め、申請者は次のとおり説明した。

310283 試験及び 310284 試験ともに、骨盤内の器質的疾患は、双合診及び経膈超音波検査により以下の診断及び観察を行った。

- ・ 双合診：子宮可動性の制限、ダグラス窩の硬結及び卵巣腫大の有無
- ・ 経膈超音波検査：子宮内膜症、子宮筋腫及び子宮腺筋症の有無（子宮内膜症の患者では、卵巣チョコレート嚢胞の数及び大きさも観察）

DRSP3mg/EE0.02mg 投与例に関して、310283 試験においては、双合診での異常あるいは経膈超音波検査での器質的疾患が治験薬投与期間中に新たに見出された患者はなく、器質的疾患の増悪はみられなかった。310284 試験においては、DRSP3mg/EE0.02mg 群で 6 周期投与後までに器質的異常や疾患が新たに見出された患者は、双合診で子宮可動性の制限、ダグラス化の硬結、卵巣腫大各 3 例、経膈超音波で子宮筋腫 2 例及びその他 4 例であり、少数例であった。ベースラインにおいて子宮内膜症が認められ、DRSP3mg/EE0.02mg が投与された、310283 試験の 4 例及び 310284 試験の 24 例において、チョコレート嚢胞の軽度増大や新たに小さなチョコレート嚢胞が認められた症例があったが、臨床的に意味があると考えられるチョコレート嚢胞の数及びサイズの変化は認められなかった。以上、DRSP/EE 配合剤投与による、器質的異常あるいは疾患の、臨床的に意味のあると考えられる明らかな増悪・改善は認められなかった。

月経困難症患者にとって、器質的疾患を伴う場合であっても、症状を改善することは、患者の QOL 向上の面から重要であると考え。これら患者において、月経困難症の諸症状の改善が優先される場合、本剤には、機能的月経困難症患者に対する有用性と同等の有用性が期待できると考えるが、器質的疾患の治療が優先される場合、本剤を含む薬物療法は治療の第一選択肢とはならないと考える。本剤が器質

性月経困難症の患者に用いられた際に、器質的疾患の増悪を見逃したり、有効性が認められないのに漫然と使用を継続したりすることのないよう、定期的な検査を実施する必要がある旨を添付文書に記載し注意喚起するとともに、計画中の製造販売後調査においても器質的月経困難症患者における有効性及び安全性についてさらに情報収集を行う予定である。

機構は、提出された臨床試験成績においては、器質的疾患の増悪傾向は特に認められていないが、本剤投与中に増悪する可能性も否定できないこと、器質的疾患の状態や将来的な挙児希望の有無等によっては手術療法等の他の治療が優先される場合もあることから、器質的疾患を伴う月経困難症患者においては、内診及び経膈超音波等による定期的な診察が行われ、他の治療法も勘案したうえで投与継続の判断がなされることが重要と考える。

### 3) 長期投与時の安全性について

申請者は、本剤長期投与時の安全性について次のように説明している。

310283 試験及び 310284 試験において、主な副作用は投与初期（2 周期まで）に最も多く発現し、その後発現率は減少した。6 ヶ月以上投与した際に新たに副作用が出現した症例は少数であった。

低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン（改訂版）（日本産科婦人科学会編、2005 年）では、静脈血栓塞栓症、虚血性脳卒中、乳癌、子宮頸癌の発症リスクが低用量経口避妊薬の投与に伴って増加するとされている。これらの疾患は発現率が低く、症例数及び投与期間が限られる臨床試験の範囲で十分に評価することは困難であるが、EE 及び DRSP を含有する経口避妊薬を用いて海外で実施された大規模研究の結果からは、血栓塞栓症の発現リスクを始め、本剤と他の経口避妊薬の安全性プロファイルは同様と考えられる。したがって、日本人月経困難症患者に対して本剤を長期的に投与した場合にも、既存の経口避妊薬に比べて静脈血栓塞栓症、虚血性脳卒中、乳癌、子宮頸癌等の発症リスクが特に高まるとは考えられない。以上より、本剤を 1 年を超えて長期に投与した場合の安全性も、既存の低用量経口避妊薬の長期使用から予想される範囲であると考え、低用量経口避妊薬と同様にこれらのリスクに対して十分に注意する必要があると考える。

機構は、310284 試験の 13 周期投与の成績からは投与中は有効性が持続することが示されており、有害事象の発現状況から投与期間を制限すべきような安全性の問題はみられておらず、投与期間を制限する必要はないと考えるが、投与初期には有害事象の発現に留意する必要があるとともに、投与中には、定期的に投与継続の可否について判断がなされるべきと考える。血栓塞栓症の発症リスクについては後述する。

### 4) 若年者への投与について

機構は、本剤は血中 E2 濃度を低下させる作用があることを踏まえ、最大骨塩量に達していない若年女性に投与した際の安全性について説明するよう申請者に求め、申請者は次のとおり説明した。

国内で実施された 310283 試験及び 310284 試験は、同意取得時に年齢 20 歳以上の患者を対象としたため、日本人においては、最大骨塩量に達していない若年の患者に本剤を投与した場合の安全性、特に、骨密度に対する影響は評価できていない。

骨塩量が最大に達していない思春期以降の若年女性における骨の成熟に対する EP 配合剤の影響については、経口避妊薬の長期使用は骨塩量の蓄積を阻害する可能性があるとの報告（*Contraception* 78: 226-231, 2008, *Fertil.Steril* 90 :2060-2067, 2008, *Contraception* 81: 35-40(in press), 2010）がある一方、経口避妊薬は、若年女性における骨密度及び骨回転マーカーに有意な影響はないとする報告（*Eur J Contracept*

*Reprod Health Care* 14: 207-214, 2009) や、健康な十代の女性における経口避妊薬の使用は最大骨密度への到達に影響しないとの報告 (*Fertil Steril* 74: 734-738, 2000) もある。

思春期以降、骨密度が最大に達する 18 歳前後までは、いわゆる女性ホルモンの周期的な変動が安定しない場合もあり、月経困難症、特に機能性月経困難症が多くみられる年齢層でもある。海外では、これらの若年の機能性月経困難症患者を対象とした臨床研究において、月経困難症の症状緩和に対する EP 配合剤の有効性が示されている (*Am J Obstet Gynecol* 144: 655-660, 1982, *Obstet Gynecol* 106: 97-104, 2005)。これらの情報を踏まえると、若年女性における骨の成熟に対する EP 配合剤使用のリスクを完全に払拭することはできないものの、本剤を若年の月経困難症患者に投与することは有用と考える。

機構は、月経困難症患者を対象とした臨床試験での投与経験がない 20 代未満の患者への投与を一律に避ける必要はないと考えるが、成長段階にあり最大骨塩量に達していない患者においては、本剤投与による骨密度へのリスクも否定できないことから、治療法の選択にあたっては、リスクとベネフィットが十分に勘案されたいうで本剤の投与が判断されるべきと考える。

## 5) 血栓塞栓症のリスクについて

低用量経口避妊薬を含む EP 配合剤には血栓塞栓症のリスクが知られている。日本人月経困難症患者を対象とした臨床試験 (310283 及び 310284 試験) では血栓塞栓症は認められていないが、対象患者数が限られていることから、機構は、本剤、及び、DRSP を含有する EP 配合剤投与による血栓塞栓症のリスクについて、海外における投与経験等に基づいて説明するよう求め、申請者は次のとおり説明した。

海外で承認され、DRSP を含有する EP 配合剤は、経口避妊薬として YAZ (本剤と同一用法用量)、Yasmin (DRSP3mg/EE0.03mg、21 日間処方)、及び、更年期障害に対するホルモン補充療法及び閉経後骨粗鬆症の効能を有する Angeliq (E2 1mg/DRSP0.5、1、2mg) がある。このうち Angeliq は閉経後の比較的高齢女性が対象患者であり、月経困難症患者と年齢や基礎疾患をはじめとした患者背景が異なり、EP 配合剤使用に伴う副作用のリスクも異なると考えられるため、低用量経口避妊薬に関する情報を以下に示す。

DRSP を含有する経口避妊薬及びそれ以外の経口避妊薬を投与された女性の動脈及び静脈血栓塞栓症の発症リスクを検討した前向きコホート研究として、European Active Surveillance (以下、EURAS) 市販後研究 (European Active Surveillance Study (EURAS-OC) Final Study Report, 2006)、EURAS 市販後研究の延長追跡調査として実施されている Long-term Active Surveillance Study for Oral Contraceptives (LASS) (Clinical Expert Statement, Bayer Schering Pharma, 2009)、Yasmin の第IV相試験の一部として実施された Dispensing Practices, Health Outcomes, and Pregnancy Outcomes in Women Taking Yasmin and Other Oral Contraceptives (Ingenix Study) (Ingenix i3 Drug Safety Epidemiology, 2006) 及び International Active Surveillance (INAS) 市販後研究 (International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives (INAS OC) Fifth update, 2008) がある。いずれの研究においても、DRSP を含有する経口避妊薬と、その他の経口避妊薬を投与された女性における血栓塞栓症の発症リスクは同程度であった。その他、DRSP を含有する経口避妊薬とその他の経口避妊薬での血栓塞栓症のリスクを検討した研究としては、National follow-up study (*BMJ* 339: b2890, 2009) や、MEGA case-control study (*BMJ* 339: b2921, 2009) があり、DRSP を含有する経口避妊薬は LNG 等を含有する経口避妊薬と比較して血栓塞栓症の発症リスクが比較的高いとする結果であったが、これらはいずれも後ろ向き研究であること、BMI 等の VTE の発症リスクが考慮されていないこと等から、結果の解釈には限界があると申請者は考えている。

以上、本剤投与による血栓塞栓症の発症リスクは、DRSP 以外のプロゲステンを含有する他の経口避妊薬と比較して違いがないと考える。

機構は、本剤投与による血栓塞栓症の発症に対しては他の低用量経口避妊薬と同様に留意すべきと考えられ、発症リスクが高いと考えられる患者では投与を避けることや、VTEが疑われる症状に留意すべきである等、経口避妊薬と同様の注意喚起がなされることが重要と考えるとともに、経口避妊薬に含有される他のプロゲスチンと比較すると DRSP は比較的新しいプロゲスチンであることから、国内外で引き続き情報収集が必要と考える。

#### (4) 効能・効果について

機構は、提出された臨床試験成績から、月経困難症の原因となりうる器質的疾患（子宮内膜症、子宮筋腫及び子宮腺筋症）の有無を問わず、本剤の月経困難症に対する有効性は示されていると判断している。したがって、本剤の効能・効果を、申請効能・効果と同じく「月経困難症」と設定することが妥当と判断した。

#### (5) 用法・用量について

##### 1) DRSP の用量について

310283 試験における月経困難症スコア合計は、設定された実薬群 3 群（DRSP1mg/EE0.02mg 群、DRSP2mg/EE0.02mg 群、DRSP3mg/EE0.02mg 群）いずれも、プラセボ群と比較して改善がみられ、統計学的有意差も認められている（表 3 参照）。実薬群における月経困難症スコア合計の変化量のプラセボ群との差については、点推定値では DRSP1mg/EE0.02mg 群が最も改善していた。申請者は、DRSP の至適用量を 3mg であるとしており、その主な理由として、DRSP3mg が排卵抑制作用を有する用量であることを挙げている。

機構は、DRSP3mg が日本人女性においても排卵抑制作用が期待できる用量であるか説明するとともに、DRSP 用量の選択にあたって、月経困難症に対する有効性の他に排卵抑制作用を必要とする理由を説明するよう求め、申請者は次のとおり説明した。

白人健康女性を対象に DRSP0.5mg、1mg、2mg 及び 3mg を 1 周期投与し排卵抑制効果及び卵胞成熟抑制効果を比較した ■013 試験において、DRSP0.5mg、1mg 又は 2mg では、いずれも排卵抑制効果及び卵胞成熟抑制効果は不十分であったが、DRSP3mg 投与例では 100%排卵が抑制され、卵胞成熟抑制作用も 91%と高かった。さらに、米国在住の日本人女性を対象に排卵抑制を評価する目的で実施された 305466 試験において、投与 2 周期目で、DRSP3mg/EE0.02mg 投与による卵胞発育の抑制、及び排卵抑制が確認されている。同時期にドイツで実施した排卵抑制試験（■133 試験）においても DRSP3mg/EE0.02mg 投与により排卵抑制効果が確認されている。海外で DRSP3mg/EE0.02mg（24 日間処方）の避妊効果を検討するために 303740 試験（添付資料 5.3.5.4.3）及び 308021 試験（添付資料 5.3.5.4.5）が実施され、いずれの試験においても高い避妊効果が確認されている。

DRSP3mg は、1mg 及び 2mg に比べ、月経困難症に対する有効性の面では差がみられなかったものの、卵胞成熟抑制及び排卵抑制に対するより信頼できる効果があること、310283 試験の実薬群のうち、不正性器出血の発現率が最も低いのは DRSP3mg/EE0.02mg 群であり、性器出血に対するより好ましい効果があること、海外で避妊効果が確認されていること、及び安全性に関する膨大なデータベースがあることから、DRSP3mg を月経困難症治療薬としての DRSP/EE 配合剤に含有する DRSP の推奨用量と決定した。本剤のようなホルモン製剤による治療中に、予期せぬ妊娠の可能性を最小限に抑えることは、ベネフィット/リスクの観点から極めて重要であり、排卵を確実に抑制できる用量である DRSP3mg を選択す

ることは妥当と考える。

排卵を抑制しない DRSP 用量でも有効性が認められたことについては、本剤を含む EP 配合剤は、排卵抑制作用のみならず、子宮内膜の増殖抑制、及び、PG の過剰分泌を抑制し子宮の収縮を抑制する生理学的経路を有することから、月経困難症を直接的に抑制あるいは改善するといわれている (*Expert Opin Pharmacother* 9: 2661-2672, 2008)。子宮内膜増殖抑制作用が、排卵抑制作用と同様に子宮平滑筋の過剰収縮を抑制する作用機序の一つであり、本剤の 310283 試験においても、1mg、2mg 及び 3mg の DRSP 用量で、ほぼ同等の子宮内膜厚の減少作用が認められたことを考慮すると、排卵抑制に対しては必ずしも十分ではない DRSP 用量においても、月経困難症スコアの改善が見られたことは説明可能と考える。

機構は、DRSP の用量について次のとおり考える。

EP 配合剤ではエストロゲン及びプロゲスチン共に可能な限り低用量とすることが望ましく、各実薬投与群で示された有効性がほぼ同様であった 310283 試験の結果を踏まえれば、最も低用量である 1mg を DRSP の用量として選択すべきであるとも考えることができる。一方、月経困難症患者は正常な性周期をもつ患者であることが多く、妊娠する可能性が高い患者集団であり、本剤投与中の妊娠を避けるための確実な避妊を行う必要がある。確実な避妊方法としては経口避妊薬、子宮内避妊器具（以下、IUD）、避妊手術等が挙げられるが、EP 配合剤である本剤投与中は経口避妊薬を投与できないこと、IUD 及び避妊手術はいずれも出産経験がある女性が対象となること、避妊手術は不可逆的であること等から、本剤の投与患者には IUD 及び避妊手術は適応とならない患者も少なくないことを踏まえると、本剤投与中の妊娠を可能な限り避ける意味では、排卵抑制作用が期待できる用量を選択することは理解できると考える。310283 試験及び 310284 試験において DRSP3mg 投与例での忍容性が認められ、経口避妊薬としての投与ではあるものの海外の使用経験において他の経口避妊薬と同様の安全性プロファイルが得られていることも考慮すると、日本人女性においても排卵抑制作用が期待できる 3mg を選択することが妥当と判断した。ただし、日本人における避妊効果を検証した試験成績は得られていないため、本剤を避妊目的で投与することは避けるべきであることに加え、一般に経口避妊薬は避妊効果が高いが適切に内服してもまれに妊娠する場合がある (*Contraceptive Technology: Eighteenth Revised Edition, New York: Ardent Media, 2004*) ことから、本剤を月経困難症患者に投与する際にも妊娠の兆候に留意する必要があると考える。

以上の判断については、専門協議で議論を行いたい。

## 2) EE の用量について

申請者は、EE の用量設定根拠、及び、EE 用量の妥当性を評価する目的で設定した、310284 試験における 6 周期目の月経中間期出血の発現割合の許容限界値の設定根拠について次のとおり説明している。

一般に EP 配合剤ではエストロゲンの用量は安全性の観点から低い方が望ましいとされていることから、310284 試験では、既存の EP 配合剤（低用量経口避妊薬）のうち最も低い EE 用量である 0.03mg と、さらに低い EE 用量で、海外の EP 配合剤で既に使用されている用量である 0.02mg を検討することとした。

EP 配合剤における EE 配合の目的の一つは月経周期調節であることから、EE の用量を低減することにより、月経中間期出血頻度の上昇等が起こり忍容性が低下する可能性が考えられる。実際、本剤と同様の薬理学的特徴を有する低用量経口避妊薬の治験における中止の最大の理由は月経中間期出血と報告されており (*Hormone Frontier in Gynecology* 7: 171-178, 2000)、性器出血異常は、服用コンプライアンス

を左右する重要な因子の1つと考えられる。

本邦で実施された1相性EP配合剤の臨床試験での6周期目の月経中間期出血の発現率は下表のとおりであった。

表12 1相性EP配合剤の臨床試験での6周期目の月経中間期出血の発現率

		参考とした文献		
		臨床医薬 6: 2409-2442, 1990	産科と婦人科 57: 2507-2532, 1990	基礎と臨床 25: 4575-4607, 1991
製剤	EEの用量	0.035mg	0.03mg	0.035mg
	プロゲステロンの種類と用量	ノルエチステロン 0.5mg	デソゲストレル 0.15mg	ノルエチステロン 1.0mg
第6周期の月経中間期出血		22.2% (61/275例)	4.9% (32/653例)	13.2% (49/371例)

これらの製剤より低用量のEEを含有する本剤では、月経中間期出血の発現率はより高くなる可能性がある。310284試験では、上記3試験のうち月経中間期出血の頻度が最も高かった報告（臨床医薬6: 2409-2442, 1990）を参考に、本剤投与における第6周期の月経中間期出血発現率の95%信頼区間の上限が、当該報告における月経中間期出血発現率（22.2%）の95%信頼区間（17.41%～27.56%）の上限（27.56%）を下回れば、本剤投与による第6周期での月経中間期出血の発現率は許容できると判断することとした。

310284試験の投与開始後第6周期における月経中間期出血の発現率は、DRSP3mg/EE0.02mg群では12.6%（29/231例）でありその95%信頼区間は8.57%～17.53%、DRSP3mg/EE0.03mg群では7.1%（4/56例）でありその95%信頼区間は1.98%～17.29%であった（以上、データカットオフ時点の評価）。DRSP3mg/EE0.02mg群における月経中間期出血の発現率はDRSP3mg/EE0.03mg群より高かったものの、発現率の95%信頼区間上限（17.53%）は予め設定した許容限界値（27.56%）を下回っていたことから、DRSP3mg/EE0.02mg群における月経中間期出血の発現率は許容できるものであり、EE用量を0.02mgとすることが妥当と判断した。

機構は、EEの用量を安全性の観点からさらに低用量とするとの開発コンセプトは理解できるものであり、既存の低用量経口避妊薬を参考にEE0.02mgを中心とした用量設定を行ったこと、及び、月経周期調節の観点からEE用量の評価を行い、EE0.02mgの忍容性を評価したことは適切であったと判断している。EEが既存の低用量経口避妊薬より低用量であることも考慮すると、310284試験における許容限界値は臨床的に妥当な範囲に設定されていたと考える。310284試験の結果から、結果的に既存の報告と比較して大きく忍容性が劣るものではないと考えられたため、EEの用量として0.02mgを選択することは妥当と判断した。

### 3) 用法（24日投与4日休薬）について

本剤の用法として、24日投与4日休薬（プラセボ投与）と設定した理由を、申請者は次のとおり説明している。

健康な外国人女性を対象とした308382試験において、24日間処方群と21日間処方群を設定し、卵胞サイズと排卵の頻度を比較検討したところ、24日間処方は21日間処方に比べ、より強い卵巣機能抑制作用、卵胞成熟抑制作用を示し、より確実に排卵を抑制できると考えられた（「(ii) 臨床薬理試験の概要、提出された資料の概略、(6) 薬理学試験」の項参照）。健康女性を対象とした国際的な前向きコホート研究であるINASの中間集計において、DRSP/EE配合剤の21日間処方あるいはDRSP以外のプロゲステロンを含有する経口避妊薬に比べ、DRSP/EE配合剤の24日間処方により高い避妊効果が得られた（The

American College of Obstetricians and Gynecologists 6, 2009)。以上より、21 日間処方に比べ 24 日間処方が、より確実な排卵抑制作用を持つこと推測される。EP 配合剤による月経困難症の症状緩和の作用機序は、排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用による過剰な PG の産生抑制と考えられることから、21 日間処方に比べより強い卵巣機能抑制作用、卵胞成熟抑制作用を示す 24 日間処方は、より確実に PG 産生を抑制し、結果として、月経困難症の症状をより確実に緩和できる処方であると考えられる。

262 人の女性を対象に、経口避妊薬使用者での、ホルモンに関連する諸症状（下腹部痛、出血、頭痛、鎮痛薬の使用、悪心・嘔吐、膨満感、乳房痛）の発症時期、頻度、重症度について、ホルモン服用時と休薬時について比較した報告（*Obstet Gynecol* 95: 261-266, 2000）において、いずれの症状も、ホルモン服用の 3 週間に比べ、休薬期間で高い発生頻度を示していた。本剤が採用した 24 日間処方は、休薬期間あるいはプラセボ投与期間が 4 日間と従来の経口避妊薬より短いため、21 日間処方よりホルモン消退時に起こる諸症状を最小限にし、この期間に起こる月経困難症の諸症状についてもより確実に緩和できる可能性が高いと考えられる。

機構は、本剤を用いた 21 日間処方と 24 日間処方の月経困難症に対する有効性及び安全性を比較した成績は得られておらず、24 日間処方の方がより高い有効性が期待でき副作用が軽減可能であるのかは明らかではないと考える。しかしながら、本剤の月経困難症に対する薬理作用は主として排卵抑制に基づくものであることを考慮すると、21 日間処方と比較してより強い排卵抑制作用を持つと考えられる 24 日間処方によって本剤の開発を行ったこと、及び、経口避妊薬としての使用経験ではあるがこれまで海外で得られている 24 日間処方である YAZ（DRSP3mg/EE0.02mg、24 日間処方）の安全性プロファイルは既存の経口避妊薬と比較しても特に異なるものであり、日本人月経困難症患者を対象とした臨床試験において YAZ と同一の用法・用量を中心とした開発を行ったことは理解できるものとする。機構は、310283 試験及び 310284 試験において、DRSP3mg/EE0.02mg 24 日間処方の有効性が示され、忍容性も認められていたことから、24 日間処方とすることは妥当と判断した。

以上を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量として、DRSP3mg/EE0.02mg を 1 日 1 回、24 日間経口投与し、続いてプラセボを 1 日 1 回 4 日間経口投与するとの内容で設定することが妥当と判断した。

なお、本剤は、DRSP3mg/EE0.02mg を含有する淡赤色錠 24 錠及びこれらのホルモン成分を含有しない白色のプラセボ製剤 4 錠から構成され、淡赤色の実薬 24 錠に続いてプラセボ 4 錠が順に配置されている製剤であることから、用法・用量は以下のとおり設定することが妥当と判断している。

「1 日 1 錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（淡赤色錠から開始する）28 日間連続経口投与する。以上 28 日間を投与 1 周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29 日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。」

## (6) 製造販売後調査について

申請者は、3,000 例を対象とした製造販売後調査（登録期間：3 年間、観察期間：最長 3 年間）を計画しており、その目的と内容を次のとおり説明している。

月経困難症患者を対象とした国内臨床試験においては検討症例数や治験薬の投与期間が限られていたことを踏まえると、本剤の長期使用時の副作用及びその発現率に関して、実施された臨床試験の範囲で評価することには限界があり、製造販売後には本剤の適正使用に関する幅広い情報を得るために 3,000 例を対象とした製造販売後調査を実施することとしたい。3,000 例の症例を収集することにより、本剤の臨床試験において認められた主な副作用である頭痛、悪心並びに生殖系及び乳房障害等の副作用につい

ても比較検討が可能になると考える。また、機能性月経困難症及び器質性月経困難症で様々な背景を有する患者についても副作用の比較検討が可能になると考える。さらに、本剤投与下で特に注意すべき重篤な副作用である静脈及び動脈の血栓塞栓症及び血栓症が疑われた症例については、詳細に情報を収集する予定である。月経困難症に対する有効性に関しても、長期にわたり経時的な推移を観察することとする。また、投与対象に未成年者が含まれている場合は結果を注視する。本調査で集積された症例に肝機能及び腎機能異常を有する患者が含まれる場合は該当症例を層別することにより評価を行いその安全性を評価する。なお、服用中に妊娠が認められた場合は、その後の経過を確認するとともに、出産に至った場合は出産時の状況及び新生児の情報を得ることとする。

機構は、申請者の提示している製造販売後調査について、実施の詳細はさらに検討する必要はあるものの、概ね妥当であると判断している。調査内容を始め、製造販売後の適正使用のための方策に関しては、専門協議において議論を行いたい。

### Ⅲ. 総合評価

提出された資料から、本剤の月経困難症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。従来より国内外で経口避妊薬が月経困難症に対して使用され、教科書や診療ガイドライン等に記載されていることも考慮すると、海外で経口避妊薬として用いられている本剤は月経困難症の治療選択肢を増やす観点から臨床的意義があるものと考え。なお、既存の低用量経口避妊薬と同様に、静脈及び動脈の血栓塞栓症及び血栓症、長期投与時の有効性、未成年者・肝機能及び腎機能障害を有する患者の安全性、服用中に妊娠が認められた症例についてはその後の経過、出産時の状況及び新生児に関する情報については、製造販売後調査において収集し、検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 22 年 5 月 17 日

### I. 申請品目

〔販 売 名〕	ヤーズ配合錠
〔一 般 名〕	ドロスピレノン/エチニルエストラジオール ベータデクス
〔申 請 者 名〕	バイエル薬品株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 8 月 10 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、国内外で経口避妊薬が月経困難症に対して使用され、教科書や診療ガイドライン等に副効用として月経困難症が記載されていることも考慮すると、海外で経口避妊薬として用いられているエストロゲン/プロゲステロン配合剤（以下、EP 配合剤）のヤーズ配合錠（ドロスピレノン（以下、DRSP）3mg 及びエチニルエストラジオール（以下、EE）0.02mg を含有、以下、本剤）を、月経困難症を対象として開発したことは、月経困難症の治療選択肢を増やす観点から意義があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

#### (2) 有効性について

機構は、本剤の月経困難症に対する有効性を検討した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（310283 試験）において、月経困難症スコアを有効性の評価指標として用いたことは妥当と判断した。また、当該試験における有効性の検証仮説の設定は妥当であり、同試験の結果、実薬群 3 群（DRSP1mg/EE0.02mg 群、DRSP2mg/EE0.02mg 群、DRSP3mg/EE0.02mg 群）はいずれも、プラセボ群と比較して月経困難症スコア合計の改善がみられ、統計学的有意差も認められていたことから、本剤各実薬群の月経困難症に対する有効性は示されたと判断した。さらに、同試験における患者集団ごとの検討では、各実薬群ともに、月経困難症の原因となりうる器質的疾患（子宮筋腫、子宮腺筋症及び子宮内膜症）の有無によらず月経困難症スコア合計の改善が認められており、プラセボ群と比較しても有効性が認められていることから、探索的な結果ではあるものの、器質的疾患の有無を問わず本剤の月経困難症に対する有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。（DRSP の用量については、「(5) 用法・用量について、1) DRSP の用量について」参照）

#### (3) 安全性について

##### 1) 安全性について

機構は、月経困難症患者を対象とした本剤の臨床試験における有害事象は頭痛、悪心、不正子宮出血、

凝固検査異常等であり、既存の EP 配合剤の有害事象の発現状況と類似しており、未知の副作用は特に認められていないことから、本剤を月経困難症患者に投与した際の安全性プロファイルは既存の低用量経口避妊薬と大きく異ならず、忍容可能であると判断した。なお、本剤は海外で低用量経口避妊薬としての使用実績が蓄積されており、これまで得られた情報からは本剤の安全性プロファイルは他の低用量経口避妊薬と特に異なるものではないと考えられる。

ただし、本剤は器質的疾患を有する患者にも投与されること、本剤の EE 用量は既存の低用量経口避妊薬より低用量であり不正子宮出血の発現が懸念されること、長期間の投与が想定されること等を踏まえ、添付文書等における安全性に関する情報提供では、既存の低用量経口避妊薬と同様の静脈血栓塞栓症、虚血性脳卒中、乳癌、子宮頸癌等に関する注意喚起に加えて、器質的疾患を有する患者では特に十分な経過観察が必要であること、不正子宮出血の発現に注意すること、長期投与中は定期的に投与継続の可否について検討すること等を周知する必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、申請者に対し、器質的疾患を伴う月経困難症患者に対する本剤の投与にあたっては不正子宮出血の発現に注意すること、及び、内診及び超音波検査等による定期的な診察を行い他の治療法も勘案したうえで投与継続の判断を行うことを、「重要な基本的注意」の項で注意喚起するよう指示し、申請者はこれを了承した。

## 2) 血栓塞栓症のリスクについて

機構は、海外において本剤と同一成分である経口避妊薬 Yasmin (DRSP3mg/EE0.03mg) 等の DRSP を含有する経口避妊薬の製品情報に、血栓塞栓症の発症リスクに関する最新データを追加するとの情報が得られたことから、当該リスクに対する海外規制当局の評価、海外添付文書における注意喚起の状況等に関する最新の情報を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国では、2つの市販後研究 (EURAS study、Ingenix study) において、Yasmin の血栓塞栓症リスクは levonorgestrel を含有する経口避妊薬と同等であることが示されたこと、他の2つの研究 (BMJ 339: b2890, 2009、BMJ 339: b2921, 2009) では Yasmin の血栓塞栓症リスクは levonorgestrel を含有する経口避妊薬と比較して高かったことを、Yasmin 及び YAZ (DRSP3mg/EE0.02mg) の添付文書に記載するよう、FDA より改訂の要請を受けた。FDA と Bayer HealthCare Pharmaceuticals (Bayer Schering Pharma 社米国法人) との協議の結果、これらの試験結果並びに考察、評価に関する記載を追加することが 2010 年 4 月 7 日付で承認された。欧州では、EMA の Pharmacovigilance Working Party の月間報告 (2010 年 3 月 25 日付) に、新たな試験結果から、DRSP 含有経口避妊剤の製品特性概要書に血栓塞栓症の発症リスクに関する最新データを追加すべきであるとの結論が示された。

本剤の添付文書(案)は、申請時まで得られた国内及び海外臨床試験結果、及び市販後研究 (EURAS、Ingenix 及び INAS study) の結果等をもとに作成したが、本剤申請後、EURAS study の追跡研究である LASS study (Long-term Active Surveillance Study for Oral Contraceptives) の中間報告がなされ、経口避妊薬の使用期間が血栓塞栓症の発症リスクに及ぼす影響についての解析結果が 2009 年 11 月に報告された。この結果をうけ、申請者は、本剤の添付文書にもこれらの試験結果を追記する予定である。

機構は、海外臨床試験結果及び市販後研究等による血栓塞栓症の発症リスクに関する成績については、適応疾患が異なるものの、海外添付文書における注意喚起の状況を踏まえて本剤の添付文書等にも適切に情報提供すべきと考え申請者に指示を行い、申請者はこれを了承した。

#### (4) 効能・効果について

機構は、提出された臨床試験成績から、月経困難症の原因となりうる器質的疾患（子宮内膜症、子宮筋腫及び子宮腺筋症）の有無を問わず、本剤の月経困難症に対する有効性及び安全性は示されているものとする。したがって、本剤の効能・効果を、申請効能・効果と同じく「月経困難症」と設定することが妥当と判断し、以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

#### (5) 用法・用量について

##### 1) DRSP の用量について

機構は、DRSP の用量について EP 配合剤ではエストロゲン及びプロゲスチン共に可能な限り低用量とすることが望ましく、310283 試験では各実薬投与群で示された有効性がほぼ同様であった結果を踏まえると、DRSP の用量として最も低用量である 1mg を選択すべきであるとも考えられる一方、月経困難症患者の多くは正常な性周期をもち、妊娠する可能性が高い患者集団と考えられることから、投与中の妊娠は避ける必要があると考える。しかしながら、確実な避妊方法のうち、経口避妊薬は本剤投与中には使用できないこと、子宮内避妊器具及び避妊手術は適応とならない患者も少なくないことを考慮し、日本人女性においても排卵抑制作用が期待でき、海外では経口避妊薬として承認されている DRSP 用量である 3mg を選択することが妥当と判断した。

ただし、日本人における本剤の避妊効果を検証した試験成績は得られていないため、避妊目的で本剤を投与することは避けるべきであることに加え、一般に経口避妊薬は避妊効果が高いものの適切に内服してもまれに妊娠する可能性があることから、本剤を月経困難症患者に投与中も妊娠の兆候に留意する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、申請者に対し、本剤を避妊目的で内服すべきでない旨の注意喚起を添付文書に記載するよう指示し、申請者はこれを了承した。

##### 2) EE の用量について

機構は、EE の用量を、既存の低用量経口避妊薬を参考に 0.02mg を中心とした用量設定を行ったこと、及び、月経周期調節の観点から EE の用量の評価を行ったことは適切であったと判断した。EE の用量を検討した 310284 試験において、既存の報告を参考に設定された許容限界値は臨床的に許容可能な範囲に設定されており、当該試験の結果から、EE の用量として 0.02mg を選択することは妥当と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

##### 3) 用法（24 日投与 4 日休薬）について

機構は、本剤の月経困難症に対する薬理作用は主として排卵抑制に基づくものであることを考慮すると、21 日間処方（21 日投与 7 日休薬）と比較してより強い排卵抑制作用を持つと考えられる 24 日間処方（24 日投与 4 日休薬）によって本剤の開発を行ったことは理解できるものであり、経口避妊薬としての使用経験ではあるがこれまで海外で得られている YAZ（DRSP3mg/EE0.02mg、24 日間処方製剤）の安全性プロファイルは既存の経口避妊薬と比較しても特に異なるものであることも考慮すると、日本人月経困難症患者を対象とした臨床試験において YAZ と同一の用法・用量を中心とした開発を行ったことは妥当と考える。また、310283 試験及び 310284 試験において、DRSP3mg/EE0.02mg 24 日間処方の

有効性が示され、忍容性も認められていたことから、本剤の用法を 24 日間処方とすることは妥当と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

#### 4) 用法・用量について

以上 1) ～3) を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量として、DRSP3mg/EE0.02mg を 1 日 1 回、24 日間経口投与し、続いてプラセボを 1 日 1 回 4 日間経口投与するとの内容で設定することは妥当と考えた。なお、本剤は、1 シート中に DRSP3mg/EE0.02mg を含有する淡赤色の実薬 24 錠と有効成分を含有しないプラセボ 4 錠が順に配置されている製剤であることから、用法・用量は以下のとおり設定することが妥当と判断した。

「1 日 1 錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（淡赤色錠から開始する）28 日間連続経口投与する。以上 28 日間を投与 1 周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29 日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。」

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

#### (6) 製造販売後について

申請者が示した製造販売後調査計画について、今後検討する必要はあるものの概ね妥当であるとの機構の判断を支持する意見が専門委員より出された一方で、薬剤自体が海外では既に多くの使用経験を持っている上に、国内臨床試験でも従来見られなかった有害作用も認められておらず、安全性の観点からは製造販売後調査を実施することの意義は低いのではないかとの意見も出された。機構より、DRSP は本邦において新規のプロゲスチンであること、海外の適応とは異なり本邦では月経困難症の治療薬として使用されること、また、本剤は月経困難症の効能を有する既承認類薬に比してより多様な背景を有する患者に対して投与されることを考慮すると、申請者の計画する調査を実施することは妥当と判断した旨説明し、最終的に機構の判断は支持された。

また、製造販売後調査の調査項目について、専門委員より器質性月経困難症患者、特に子宮筋腫を有する患者に使用する場合には、筋腫のある場所や大きさにより本剤の不正出血等の副作用に及ぼす影響が強くなる可能性が考えられるため、器質性疾患を有する患者の情報収集が必要との意見、器質性月経困難症患者において本剤投与中の子宮筋腫や子宮嚢胞の大きさの変化、及び子宮内膜症患者での CA-125 の変化等について情報収集が可能であるか検討すること等の意見も出された。

機構は、専門協議の議論を踏まえ申請者に製造販売後調査の実施計画を検討するよう求め、申請者は、以下のように回答した。

本剤の製造販売後調査において、婦人科検診についての調査項目を設定し、調査票においては、婦人科検診の実施の有無、及び、器質性疾患を有する患者の場合には当該疾患の増悪の有無の記入欄を設定し情報収集することとした。また、検査・検診項目として、CA-125 及び骨密度を含め、乳房超音波検査、マンモグラフィ、子宮頸部細胞診、子宮内膜細胞診、経膈超音波検診、経腹超音波検診、内診所見を設定し、若年者に限定することなく、これらの検査が実施された場合には情報収集が可能となるような形式とした。

機構は、細部にわたる検討は今後必要であるものの、現時点で申請者の考える製造販売後調査の内容は妥当なものと判断した。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.2、5.3.5.1.3 及び 5.3.5.1.4）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において被験者への情報提供とその同意について文書に記録していなかった事例、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の使用）及び症例報告書と原資料との不整合（有害事象の未記載）の事例、並びに原資料（エコー画像）が保存されていなかった事例が確認され、また治験依頼者においてモニタリングの不備が確認されたが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### Ⅳ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
4	34	24 日間実薬投与ののち 4 日間の <u>休薬又はプラセボ投与</u>	24 日間実薬投与ののち 4 日間のプラセボ投与
23	37	DRSP/EE400mg/4mg/kg	DRSP/EE <u>(400mg/4mg/kg)</u>
24	8	雌ウサギ	雌ウサギ <u>(体重 2.8～3.6kg)</u>
24	9	DRSP/EE600µg/6µg/kg	DRSP/EE <u>(600µg/6µg/kg)</u>
24	16	DRSP/EE60/0.6 及び 600µg/6µg/kg	DRSP/EE <u>(60/0.6 及び 600µg/6µg/kg)</u>
25	35	提出された <u>試験</u> の概略、	提出された <u>資料</u> の概略
25	37	血漿アル <u>デ</u> ステロン	血漿アル <u>ド</u> ステロン
26	4	心血管系の有害事象は、不整脈 2 例 2 件、 <u>頻脈及び動悸各 1 例 1 件、浮動性めまい 16 例 18 件認められたが、</u>	心血管系の有害事象は、不整脈、 <u>頻脈及び動悸が各 2 例に 2 件、浮動性めまいが 18 例に 20 件認められたが</u>
26	18	腎機能障害患者に対する	腎機能障害患者 <u>に</u> 対する
31	7	予測因子とはならない述べてられている。	予測因子とはならない <u>と</u> 述べてられている。
41	30	<u>Pharmacology &amp; Toxicology 88:223-231, 2001</u>	<u>Proc Natl Acad Sci USA 87:7772-7776, 1990</u>
41	36	トキシコキネ <u>チ</u> クス	トキシコキネ <u>テ</u> イクス
41	37	付加対数はヌクレオチド <u>109</u> 個あたり	付加対数はヌクレオチド <u>10<sup>9</sup></u> 個あたり
42	14	包接化製剤と非包接化剤	包接化製剤と非包接化製剤
53	31	腎機能障害患者に対する	腎機能障害患者 <u>に</u> 対する
61	17	初経後 2～3 年により始まり	初経後 2～3 年から始まり
62	26	24 日間実薬投与ののち 4 日間の <u>休薬又はプラ</u>	24 日間実薬投与ののち 4 日間のプラセボ投与

頁	行	改訂前	改訂後
		セボ投与	
63	31	( <i>Am J Obstet Gynecol</i> 139: 645-654, 1981) 、 Andersch ら ( <i>Am J Obstet Gynecol</i> 144: 655-660, 1982)	( <i>Am J Obstet Gynecol</i> 139: 645-654, 1981) 、 Andersch ら ( <i>Am J Obstet Gynecol</i> 144: 655-660, 1982)
68	39	<i>Fertil_ Steril</i>	<i>Fertil Steril</i>
68	39	<i>Contraception</i> 81: 35-40( <u>in press</u> ), 2010	<i>Contraception</i> 81: 35-40, 2010
69	6	<i>Am J Obstet Gynecol</i> 144: 655-660, 1982	<i>Am J Obstet Gynecol</i> 144: 655-660, 1982
71	15	子宮内避妊器具	子宮内避妊用具

## V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認しても差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも毒薬、劇薬には該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 月経困難症

[用法・用量] 1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（淡赤色錠から開始する）28日間連続経口投与する。以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。