

審議結果報告書

平成 28 年 12 月 2 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ヤーズフレックス配合錠
[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 28 年 2 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 11 月 25 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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 4 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 28 年 11 月 2 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] ヤーズフレックス配合錠
- [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] バイエル薬品株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 2 月 26 日
- [剤形・含量] 1 錠中にドロスピレノン 3 mg 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 0.020 mg を含有する錠剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第二部
- [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の子宮内膜症に伴う疼痛に対する有効性、及び月経困難症に関する新用法の有効性は示され、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。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

子宮内膜症に伴う疼痛の改善
月経困難症

[用法及び用量]

1 日 1 錠を経口投与する。24 日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25 日目以降に 3 日間連続で出血 (点状出血を含む) が認められた場合、又は、連続投与が 120 日に達した場合は、4 日間休薬する。

休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 9 月 29 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- 〔販 売 名〕 フレキシール配合錠
(ヤーズフレックス配合錠に変更予定)
- 〔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〕 バイエル薬品株式会社
- 〔申請年月日〕 平成 28 年 2 月 26 日
- 〔剤形・含量〕 1 錠中にドロスピレノン 3 mg 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 0.020 mg を含有する錠剤
- 〔申請時の効能又は効果〕 子宮内膜症に伴う疼痛の改善
月経困難症
- 〔申請時の用法及び用量〕 1 日 1 錠を連続経口投与する。24 日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25 日目以降に原則 3 日間連続で出血（点状出血を含む）が認められた場合、又は、連続投与が 120 日に達した場合は、4 日間休薬する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。

〔目 次〕

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.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	6
8. 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.....	23
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	23

〔略語等一覧〕

略語	英語	日本語
AUC	Area Under the Concentration vs. time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	—
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL/F1	—	見かけの全身クリアランス

CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DRSP	Drospirenone	ドロスピレノン
EE	Ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
EP	Estrogen-Progestin	エストロゲン-プロゲスチン
FAS	Full Analysis Set	ー
GC-MS	Gas Chromatograph-Mass Spectrometry	ガスクロマトグラフ質量分析
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LEP	Low dose estrogen-progestin	低用量エストロゲン-プロゲスチン
NRS	Numerical Rating Scale	数値的評価尺度
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
RIA	Radioimmunoassay	ラジオイムノアッセイ
TEAE	Treatment Engagement Adverse Events	治験薬投与下で発現した有害事象
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的アナログ尺度
機構	ー	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	ー	フレキシール配合錠（ヤーズフレックス配合錠）

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

本剤は、DRSP 3 mg 及び EE 0.020 mg を有効成分として含有する実薬錠 28 錠を 1 シートに包装した LEP 配合剤であり、2010 年 7 月に承認されたヤーズ配合錠（実薬錠 24 錠と有効成分を含有しないプラセボ錠 4 錠からなる 28 錠を 1 シートに包装した製剤）の実薬錠と同一製剤である。

子宮内膜症とは、子宮内膜又はその類似組織が子宮外に異所性に存在することにより生じる疾患であり（産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第 3 版. 日本産科婦人科学会; 2013. p214）、主な症状は、月経痛、月経時以外の下腹部痛、腰痛、性交痛等の疼痛である（子宮内膜症取扱い規約 第 2 部 治療編・診療編. 金原出版; 2010. p1-2）。子宮内膜症に対する薬物治療は主として子宮内膜症に伴う疼痛の改善を目的として行われており、卵巣機能抑制及び子宮内膜増殖抑制作用を有する LEP 配合剤が選択肢の一つとされているが（産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2014. 日本産科婦人科学会; 2014. p94-5）、本邦で子宮内膜症に対する効能・効果で承認を有している LEP 配合剤はない。

月経困難症は、月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状と定義され、主な症状は月経痛である。本邦では、ヤーズ配合錠を含む LEP 配合剤が「月経困難症」の効能・効果で、28 日間（うち 4 又は 7 日間休薬）を 1 周期とする用法・用量で承認されている。一方、海外では、1 周期の実薬投与期間を延長することにより消退出血の低減が期待できることから、申請用法・用量と同様に 28 日以上を 1 周期とする用法・用量が汎用されており、本剤については、「避妊を望む女性における月経困難症の治療」等を効能・効果として、最長 124 日間（うち 4 日間休薬）を 1 周期とする用法・用量にて、2016 年 7 月現在、17 カ国で承認されている。

以上の状況を踏まえ、本邦では、子宮内膜症に伴う疼痛の改善及び月経困難症に関して、それぞれ最長 124 日間（うち 4 日間休薬）を 1 周期とする用法・用量にて国内第Ⅲ相試験が実施され、当該臨床試験成績等に基づき、今般、子宮内膜症に伴う疼痛改善の効能追加、及び月経困難症に対する用法追加に係る製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能、新用量及び剤形追加に係るものであり、「品質に関する資料」が提出されているが、機構において追加される剤形の品質について審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能、新用量及び剤形追加に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」はヤーズ配合錠承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能、新用量及び剤形追加に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」はヤーズ配合錠承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能、新用量及び剤形追加に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第Ⅲ相試験（15457 試験及び 16114 試験）、海外第Ⅲ相試験（310882 試験、308683 試験、311642 試験及び 14701 試験）及び海外第Ⅰ相試験（16245 試験）で用いられた製剤は、市販予定製剤と同一処方の製剤である。

DRSP の血清中濃度は RIA 又は LC-MS/MS、EE の血清中濃度は GC-MS により測定され、定量下限は、DRSP で 0.100 ng/mL、EE で 1.00～10.0 pg/mL であった。

6.2 臨床薬理試験の概要

臨床薬理試験で検討された用法・用量は表 2 のとおりである（7 の項参照）。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 外国人健康女性を対象とした PPK 解析（308683 試験、CTD 5.3.3.5.1）

海外第Ⅲ相試験（308683 試験）において、最大 124 日周期法、124 日周期法及び 28 日周期法で DRSP 3 mg/EE 0.020 mg が投与された外国人健康女性 1096 例から得られた DRSP の 4042 点の血清中濃度データ、及び 1109 例から得られた EE の 4218 点の血清中濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。

DRSP の PPK 解析における解析対象の患者背景は、年齢 24 [18～35] 歳（中央値 [最小値～最大値]、以下同様）、体重 62.0 [45.0～93.1] kg、BMI 22.0 [17.4～30.8] kg/m²、吸ったたばこの本数 0 [0～25] 本であった。民族は白人 1079 例、黒人 1 例、ヒスパニック 1 例、アジア人 7 例、その他 8 例、飲酒の習慣はなし 136 例、ほとんどなし 581 例、時々あり 332 例、あり 47 例、喫煙習慣はなし 758 例、あり 338 例、アセトアミノフェンの併用はなし 1083 例、あり 13 例、CYP3A 誘導剤の併用はなし 1094 例、あり 2 例、CYP3A 阻害剤の併用はなし 1095 例、あり 1 例であった。以上の背景因子のうち、年齢、体重、BMI、飲酒及び喫煙が DRSP の PK パラメータに対する共変量の候補とされた。DRSP の薬物動態は 1 次吸収過程及び 1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルで記述された。PPK の最終モデルにおいて、最大 124 日周期法群、124 日周期法群及び 28 日周期法群における DRSP の AUC₀₋₂₄ の個別推定値の分布は類似しており、中央値 [最小値～最大値] はそれぞれ 879 [172～2540]、862 [401～1655]、876 [181～2725] ng・h/mL であった。有意な影響を及ぼす共変量として、CL/FI に対して体重が選択された。体重 51 kg（5 パーセンタイル値）の被験者と比較して、体重 79.8 kg（95 パーセンタイル値）の被験者の定常状態における AUC₀₋₂₄ は 17.2%低いと推定された。

EE の PPK 解析における解析対象の患者背景は、年齢 24 [18～35] 歳、体重 62.0 [45.0～93.1] kg、BMI 22.0 [17.4～30.8] kg/m²、吸ったたばこの本数 0 [0～25] 本であった。民族は白人 1093 例、黒人 1 例、ヒスパニック 1 例、アジア人 6 例、その他 8 例、飲酒の習慣はなし 135 例、ほとんどなし 585 例、時々あり 335 例、あり 54 例、喫煙の習慣はなし 764 例、あり 345 例、アセトアミノフェンの併用はなし 1102 例、あり 7 例、CYP3A 誘導剤の併用はなし 1107 例、あり 2 例、CYP3A 阻害剤の併用はなし 1108 例、あり 1 例であった。以上の背景因子のうち、年齢、体重、BMI、飲酒及び喫煙が EE の PK パラメータに対する共変量の候補とされた。EE の薬物動態は 1 次吸収過程及び 1 次消失過程を含む 3-コンパートメントモデルで記述された。PPK の最終モデルにおいて、最大 124 日周期法群、124 日周期法群及び 28 日周期法群における EE の AUC₀₋₂₄ の個別推定値の分布は類似しており、中央値 [最小値～最大値] はそれぞれ 811 [320～3204]、782 [331～2395]、818 [341～2740] pg・h/mL であった。有意な影響を及ぼす共変量

として、CL/F1 に対して年齢及び体重が選択された。体重 62 kg（中央値）の場合、19 歳（5 パーセンタイル値）の被験者と比較して 34 歳（95 パーセンタイル値）の被験者の定常状態における AUC_{0-24} は 11.2% 低く、年齢 24 歳（中央値）の場合、体重 51 kg（5 パーセンタイル値）の被験者と比較して体重 79.8 kg（95 パーセンタイル値）の被験者の定常状態における AUC_{0-24} は 15.3%低いと推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内第Ⅲ相試験における用法・用量の妥当性について

申請者は、異なる用法での DRSP 及び EE の薬物動態について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（308683 試験）で得られた DRSP 及び EE の血清中濃度データを用いて PPK 解析を実施したところ、最大 124 日周期法、124 日周期法及び 28 日周期法の各群における DRSP 及び EE の AUC_{0-24} の個別推定値の分布は類似していたため、用法の違いは定常状態における DRSP 及び EE の薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。また、日本人及び白人女性の薬物動態比較試験（305103 試験）の結果から、定常状態における DRSP 及び EE の薬物動態に明らかな民族差は認められなかった（「ヤーズ配合錠」承認申請時添付資料）。以上を踏まえると、外国人女性と同様に、日本人女性においても最大 124 日周期法と 28 日周期法で定常状態における DRSP 及び EE の薬物動態に臨床的に意味のある差はないと考える。

機構は、子宮内膜症患者及び月経困難症患者における薬物動態の異同について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。月経困難症を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（310283 試験）（「ヤーズ配合錠」承認申請時添付資料）において DRSP/EE 配合剤（DRSP 1 mg/EE 0.020 mg、DRSP 2 mg/EE 0.020 mg 及び DRSP 3 mg/EE 0.020 mg）を投与したときの定常状態における DRSP 及び EE の AUC_{0-24} は、子宮内膜症を有する患者と子宮内膜症を有さない患者で同程度であり（表 1）、例数に偏りがあるものの、子宮内膜症の有無により DRSP 及び EE の薬物動態に明らかな差異は認められていないと考える。

表 1 日本人女性に DRSP/EE 配合剤を投与したときの定常状態における DRSP 及び EE の AUC_{0-24}

対象被験者	例数	DRSP ^{a b}	EE ^{a c}
子宮内膜症患者	8	365 [239, 483]	590 [389, 1200]
子宮内膜症以外の月経困難症患者	162	314 [221, 471]	725 [406, 1382]

a：中央値 [5 パーセンタイル, 95 パーセンタイル]

b： AUC_{0-24} /用量 (ng・h/mL/mg) c： AUC_{0-24} (pg・h/mL)

機構は、以下のように考える。海外第Ⅲ相試験（308683 試験）の結果に基づく PPK 解析から、用法の差異が定常状態における DRSP 及び EE の薬物動態に影響を及ぼさないことが示されていること、DRSP 及び EE の薬物動態に明らかな国内外差は認められていないことを踏まえると、日本人女性においても、国内第Ⅲ相試験（15457 試験及び 16114 試験）で検討された最大 124 日周期法と既承認の用法である 28 日周期法で投与したときの定常状態における DRSP 及び EE の薬物動態に大きな差が認められる可能性は低い。また、月経困難症を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（310283 試験）において、子宮内膜症の有無により DRSP 及び EE の薬物動態に明らかな差異は認められていないとの申請者の説明も踏まえると、国内第Ⅲ相試験（15457 及び 16114 試験）において検討された本剤の用法・用量は、薬物動態の観点からは問題がないと判断した。なお、本剤の用法・用量の適切性については、国内第Ⅲ相試験（15457 試験及び 16114 試験）における本剤の有効性及び安全性の成績も踏まえ、7.R.3 の項で引き続き検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請にあたり、評価資料として国内臨床試験 2 試験の成績が、参考資料として海外臨床試験 4 試験の成績が提出された。主な臨床試験成績を以下に示す。なお、臨床試験で検討された用法・用量は表 2 のとおりである。

表 2 臨床試験で検討された用法・用量

最大 124 日周期法	1 日 1 回 1 錠を 120 日間連続経口投与した後、4 日間休薬する 124 日間を 1 周期とする。 ただし、各周期の投与開始後 25 日目以降から 120 日目の間で少なくとも 3 日間の連続する出血（点状出血を含む）が認められた場合は、その時点で 4 日間の休薬を行い、次の周期を開始する（1 周期における休薬期間は 4 日間を超えないこととする）。
124 日周期法	1 日 1 回 1 錠を 120 日間連続経口投与した後、4 日間休薬する 124 日間を 1 周期とする。
28 日周期法	1 日 1 回 1 錠を 24 日間連続経口投与した後、プラセボ錠を 4 日間投与する 28 日間を 1 周期とする。

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（15457 試験、CTD 5.3.5.1.1、2012 年 10 月～2014 年 12 月）

日本人子宮内膜症患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化並行群間比較試験が国内 32 施設で実施された（目標症例数：本剤群 125 例、プラセボ群 125 例、ジェノゲスト群 50 例、合計 300 例）。なお、本試験では、本剤群とプラセボ群のみ二重盲検とし、ジェノゲスト群は性器出血の発現状況を比較するための参照群として設定し、非盲検とされた。

ベースライン観察期において 2 回の月経周期を確認した後、次の月経から、本剤又はプラセボは月経 1～5 日目から最大 124 日周期法により、ジェノゲストは月経 2～5 日目から 1 日 2 mg が 2 回に分けて経口投与された。比較試験期（24 週間）ではプラセボと比較した本剤の有効性及び安全性が評価された。比較試験期終了後は長期継続投与期（28 週間）とされ、本剤群及びプラセボ群に本剤が比較試験期と同一の用法・用量で投与され、本剤の長期の有効性及び安全性が評価された。

主な選択基準は、以下のいずれかの基準を満たし、ベースライン観察期における 2 回の月経周期が 25～38 日間であり、ベースライン観察期の骨盤痛（下腹部痛・腰痛を含む、以下同様）の VAS¹⁾ の最高値が 40 mm 以上である 20 歳以上の子宮内膜症患者とされた。また、子宮内膜症による骨盤痛の緩和の目的での鎮痛薬の併用は可能とされた。

- ・ 開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症と診断されている。（ただし、ベースライン観察期前 2 カ月以内に子宮内膜症に対する外科的治療を受けた患者は除く。）
- ・ 経膈超音波検査により卵巣チョコレート嚢胞が認められている。（ただし、40 歳以上で、長径が 10 cm を超える患者や嚢胞中に充実性部分が認められる患者は除く。）
- ・ 内診・直腸診により、ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限又は骨盤の圧痛のいずれかが認められる臨床的子宮内膜症と診断されている。

409 例がスクリーニングされ、ベースライン観察期で適格性が確認された 312 例（本剤群 130 例、プラセボ群 129 例、ジェノゲスト群 53 例）が無作為化された。治験薬が投与されなかったプラセボ群の 1 例を除く 311 例（本剤群 130 例、プラセボ群 128 例、ジェノゲスト群 53 例）が比較試験期（投与開始から

¹⁾ VAS は電子患者日誌（スケール表示幅は約 47 mm）を用いて記録された結果を 100 mm スケールに変換し、0～100 の値とした。

24 週まで)と長期継続投与期(25 週から 52 週まで)を含む治験薬投与期(投与開始から 52 週まで)の FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団及び安全性の解析対象集団とされた。

① 比較試験期(投与開始から 24 週まで)

有効性の主要評価項目とされたベースライン観察期から比較試験期 17～24 週までの最も高度な骨盤痛の VAS の変化量は表 3 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められた($p<0.0001$ 、投与群及びベースライン観察期における VAS (60 mm 未満、60 mm 以上)を固定効果とした分散分析)。

表 3 ベースライン観察期から治験薬投与 17～24 週までの最も高度な骨盤痛の VAS (mm) (FAS) ^a

投与群	ベースライン ^{a,b}	17～24 週 ^b	変化量 ^b	変化量 ^{c,e}	群間差 ^{d,e}	p 値 ^e
本剤群	77.2±16.5 (130)	40.5±25.1 (114)	-36.6±23.9 (114)	-32.4±2.20	-26.3 [-31.6, -20.9]	<0.0001
プラセボ群	77.7±15.6 (128)	66.4±21.8 (117)	-10.7±18.0 (117)	-6.2±2.22		
ジェノゲスト群 (参照群)	76.3±16.5 (53)	25.9±23.5 (50)	-50.0±25.0 (50)	—	—	—

a: 比較試験期 17～24 週のデータが得られなかった 30 例(本剤群 16 例、プラセボ群 11 例、ジェノゲスト群 3 例)は変化量の算出から除外された。

b: 平均値±標準偏差(例数) c: 最小二乗平均値±標準誤差 d: 最小二乗平均値 [95%CI]

e: 投与群及びベースライン観察期における VAS (60 mm 未満、60 mm 以上)を固定効果とした分散分析

TEAE の発現割合は、本剤群、プラセボ群及びジェノゲスト群でそれぞれ 78.5% (102/130 例)、67.2% (86/128 例) 及び 84.9% (45/53 例) であった。いずれかの群で 5%以上発現した TEAE は、表 4 のとおりであった。

表 4 比較試験期(投与開始から 24 週まで)にいずれかの群で 5%以上発現した TEAE (FAS)

事象名	本剤群 (130 例)	プラセボ群 (128 例)	ジェノゲスト群 (53 例)
鼻咽頭炎	26.2% (34)	29.7% (38)	26.4% (14)
性器出血	21.5% (28)	4.7% (6)	30.2% (16)
頭痛	16.9% (22)	15.6% (20)	17.0% (9)
悪心	11.5% (15)	4.7% (6)	1.9% (1)
プラスミノージェン増加	11.5% (15)	0% (0)	0% (0)
不正子宮出血	7.7% (10)	3.9% (5)	22.6% (12)
気管支炎	1.5% (2)	0.8% (1)	7.5% (4)
胃腸炎	1.5% (2)	1.6% (2)	5.7% (3)
下痢	1.5% (2)	7.0% (9)	5.7% (3)
出血性卵巣嚢胞	0.8% (1)	7.0% (9)	1.9% (1)

発現割合(例数)

重篤な TEAE は、本剤群の 1 例(肺塞栓症及び深部静脈血栓症)に発現し、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は、本剤群で 12 例(凝固検査異常、フィブリン D ダイマー増加及びプラスミノージェン増加各 2 例、上腹部痛、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加、片頭痛、無感情、乳房痛、子宮出血、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例)、プラセボ群で 2 例(頭痛及び出血性卵巣嚢胞各 1 例)に発現し、ジェノゲスト群では認められなかった。死亡例は認められなかった。

② 治験薬投与期（投与開始から 52 週まで）

治験薬投与期での FAS におけるベースライン観察期からの最も高度な骨盤痛の VAS の変化量は、表 5 のとおりであった。

表 5 ベースライン観察期から治験薬投与 48～52 週までの最も高度な骨盤痛の VAS (mm) (FAS) ^a

投与群	ベースライン	48～52 週	変化量
本剤群	77.2±16.5 (130)	28.4±28.3 (86)	-48.8±24.7 (86)
プラセボ群 ^b	77.7±15.6 (128)	34.1±24.6 (90)	-42.2±25.4 (90)
ジェノゲスト群 (参照群)	76.3±16.5 (53)	17.4±22.9 (45)	-57.6±26.8 (45)

平均値±標準偏差 (例数)

a : 長期継続投与期に移行した症例 261 例（本剤群 104 例、プラセボ群 111 例、ジェノゲスト群 46 例）のうち、治験薬投与 48～52 週のデータが得られなかった 40 例（本剤群 18 例、プラセボ群 21 例、ジェノゲスト群 1 例）が変化量の算出から除外された。

b : 比較試験期（24 週間）はプラセボを投与し、その後の長期継続投与期（28 週間）は本剤を投与

TEAE の発現割合は、本剤群、プラセボ群（長期継続投与期では本剤に切替え）及びジェノゲスト群でそれぞれ 91.5% (119/130 例)、91.4% (117/128 例) 及び 98.1% (52/53 例) であった。いずれかの群で 5% 以上発現した TEAE は、表 6 のとおりであった。

表 6 治験薬投与期（投与開始から 52 週まで）にいずれかの群で 5%以上発現した TEAE (FAS)

事象名	本剤群 (130 例)	プラセボ群 ^a (128 例)	ジェノゲスト群 (53 例)
鼻咽頭炎	38.5% (50)	39.8% (51)	39.6% (21)
頭痛	25.4% (33)	25.8% (33)	26.4% (14)
性器出血	23.8% (31)	21.9% (28)	32.1% (17)
プラスミノゲン増加	18.5% (24)	7.0% (9)	0% (0)
悪心	15.4% (20)	13.3% (17)	3.8% (2)
不正子宮出血	10.0% (13)	11.7% (15)	24.5% (13)
インフルエンザ	6.2% (8)	3.9% (5)	0% (0)
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	5.4% (7)	8.6% (11)	3.8% (2)
子宮平滑筋腫	5.4% (7)	5.5% (7)	3.8% (2)
凝固検査異常	5.4% (7)	5.5% (7)	0% (0)
上腹部痛	3.8% (5)	7.0% (9)	3.8% (2)
胃腸炎	3.1% (4)	7.0% (9)	11.3% (6)
下痢	3.1% (4)	8.6% (11)	5.7% (3)
背部痛	3.1% (4)	1.6% (2)	5.7% (3)
気管支炎	1.5% (2)	0.8% (1)	7.5% (4)
咽頭炎	1.5% (2)	1.6% (2)	5.7% (3)
出血性卵巣嚢胞	1.5% (2)	10.2% (13)	3.8% (2)

発現割合 (例数)

a : 比較試験期（24 週間）はプラセボを投与し、その後の長期継続投与期（28 週間）は本剤を投与

長期継続投与期（25 週から 52 週まで）において、重篤な TEAE は、プラセボ群で 3 例（気胸、出血性卵巣嚢胞及び深部静脈血栓症各 1 例）に発現し、深部静脈血栓症は治験薬との因果関係が否定されず、その他の事象は治験薬との因果関係が否定された。治験薬の投与中止に至った TEAE は、本剤群の 6 例（凝血異常及び凝固検査異常各 2 例、フィブリン D ダイマー増加及びトロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加各 1 例）、プラセボ群の 11 例（凝固検査異常 6 例、凝血異常、視力障害、トロンビン・アンチト

ロンビンⅢ複合体増加、頭蓋内動脈瘤及び深部静脈血栓症各 1 例) に発現し、ジェノゲスト群には認められなかった。死亡例は認められなかった。

7.1.2 月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (16114 試験、CTD 5.3.5.1.3、2013 年 7 月～2015 年 8 月)

日本人月経困難症患者を対象に、最大 124 日周期法又は 28 日周期法で DRSP 3 mg/EE 0.020 mg を投与したときの有効性及び安全性を比較検討する目的で、無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験が国内 8 施設で実施された (目標症例数: 最大 124 日周期法群 102 例、28 日周期法群 102 例、合計 204 例)。

ベースライン観察期において 2 回の月経周期を確認後、次の月経 1～5 日目から DRSP 3 mg/EE 0.020 mg が最大 124 日周期法又は 28 日周期法により経口投与された。治療期 (投与開始から 24 週まで) では、最大 124 日周期法と 28 日周期法の有効性及び安全性が評価され、長期治療期 (25 週から 52 週まで) では最大 124 日周期法での長期の有効性及び安全性が評価された。

主な選択基準は、ベースライン観察期における 2 回の月経周期が 25～38 日間であり、各月経時の月経困難症スコアの合計 (各項目のスコアの和、表 7 参照) がいずれも 3 点以上である 20 歳以上 (ただし、35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者は除く) の月経困難症患者とされた。

表 7 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	痛みなし	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
鎮痛剤の使用状況	なし	なし	0
	軽度	直前 (又は現在) の月経期間中に鎮痛剤を 1 日使用した	1
	中等度	直前 (又は現在) の月経期間中に鎮痛剤を 2 日使用した	2
	重度	直前 (又は現在) の月経期間中に鎮痛剤を 3 日以上使用した	3

335 例がスクリーニングされ、ベースライン観察期で適格性が確認された 216 例が無作為化された。治験薬が投与されなかった 3 例 (最大 124 日周期法群 2 例、28 日周期法群 1 例) 及び投与状況が確認できなかった最大 124 日周期法群の 1 例を除く 212 例 (最大 124 日周期法群 105 例、28 日周期法群 107 例) が治療期 (投与開始から 24 週まで) と長期治療期 (25 週から 52 週まで) を含む治験薬投与期 (投与開始から 52 週まで) の FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

月経痛は「患者日誌に記録された消退出血又は月経の事象に対応して認められる断続的な骨盤痛又は下腹部痛であり、背部又は腿部に広がることもある。疼痛は出血の 2 日前から認められることもあり、消退出血又は月経の最終日までに終了する」と定義された。主要評価項目である「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」は、月経痛の評価基準 (表 8) に基づき、140 日間の評価期間中に少なくとも軽度の月経痛が認められた日数とされた。

表 8 月経痛の重症度の定義

重症度	定義
なし	疼痛なし
軽度	鎮痛剤を必要とせず、日常活動を害さない程度の月経痛
中等度	市販の鎮痛剤を必要とする中等度の月経痛。鎮痛剤の服用により、痛みが軽減する。不快症状により通常の日常生活に支障がある。
高度	鎮痛剤を必要とする高度な月経痛。市販の鎮痛剤服用では痛みが緩和しない場合がある。不快症状により仕事や通常の日常活動ができない。

① 治療期（投与開始から 24 週まで）

有効性の主要評価項目とされた投与開始後 25 日目からの 140 日間における月経痛を伴う日数は表 9 のとおりであり、最大 124 日周期法群と 28 日周期法群との間に有意差が認められた（ $p=0.03$ 、二標本 t 検定）。

表 9 投与開始後 25 日目からの 140 日間における月経痛を伴う日数（FAS）^a

投与群	日数 ^b	群間差 ^{c,d}	p 値 ^d
最大 124 日周期法群	11.9±9.4 (99)	-3.4 [-6.5, -0.3]	0.03
28 日周期法群	15.3±11.8 (91)		

a：投与開始後 25 日目から 70 日間以上のデータが得られなかった 22 例（最大 124 日周期法群 6 例、28 日周期法群 16 例）が主要評価項目の解析から除外された。

70 日間以上のデータは得られたものの、140 日間の評価期間を完遂しなかった被験者は、当該期間内のデータに基づき、「140 日間の評価期間における月経痛を伴う日数」を、（「評価された月経痛を伴う日数」/「実際に評価された日数」）×140 として算出した。

b：平均値±標準偏差（例数） c：平均値 [95%CI] d：二標本 t 検定

TEAE の発現割合は、最大 124 日周期法群及び 28 日周期法群でそれぞれ 91.4% (96/105 例) 及び 90.7% (97/107 例) であった。いずれかの群で 5%以上発現した TEAE は、表 10 のとおりであった。

表 10 治療期（投与開始から 24 週まで）にいずれかの群で 5%以上発現した TEAE（安全性解析対象集団）

事象名	最大 124 日周期法群 (105 例)	28 日周期法群 (107 例)
性器出血	35.2% (37)	26.2% (28)
頭痛	21.9% (23)	20.6% (22)
鼻咽頭炎	21.0% (22)	25.2% (27)
プラスミノーゲン増加	20.0% (21)	17.8% (19)
不正子宮出血	11.4% (12)	11.2% (12)
悪心	10.5% (11)	7.5% (8)
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	8.6% (9)	13.1% (14)
胃腸炎	8.6% (9)	8.4% (9)
フィブリン D ダイマー増加	6.7% (7)	5.6% (6)
咽頭炎	5.7% (6)	6.5% (7)

発現割合（例数）

重篤な TEAE は、28 日周期法群の 1 例（てんかん）に発現し、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った TEAE は、最大 124 日周期法群で 1 例（血小板数減少）、28 日周期法群で 6 例（フィブリン D ダイマー増加及び頭痛各 2 例、下痢、悪心、胸部不快感、倦怠感及び末梢性浮腫各 1 例）に発現した。死亡例は認められなかった。

② 治験薬投与期（投与開始から 52 週まで）

治験薬投与期における最大 124 日周期法群の TEAE の発現割合は、94.3% (99/105 例) であり、5%以上発現した TEAE は、表 11 のとおりであった。

表 11 治験薬投与期（投与開始から 52 週まで）に 5%以上発現した TEAE（安全性解析対象集団）

事象名	最大 124 日周期法群 (105 例)
性器出血	38.1% (40)
鼻咽頭炎	31.4% (33)
頭痛	24.8% (26)
プラスミノーゲン増加	24.8% (26)
不正子宮出血	14.3% (15)
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	12.4% (13)
胃腸炎	12.4% (13)
悪心	11.4% (12)
咽頭炎	8.6% (9)
フィブリン D ダイマー増加	6.7% (7)

発現割合（例数）

長期治療期（25 週から 52 週まで）において、重篤な TEAE は 1 例（虫垂炎）に発現し、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った TEAE 及び死亡例は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 子宮内膜症に伴う疼痛の改善について

7.R.1.1 有効性について

7.R.1.1.1 第Ⅲ相試験（15457 試験）のデザインについて

申請者は、15457 試験のデザインについて、以下のように説明した。15457 試験の主要目的は、日本人の子宮内膜症患者に本剤を 24 週間投与したときの子宮内膜症に伴う骨盤痛の変化について、プラセボに対する本剤の優越性を検証することとした。主要評価項目である骨盤痛は、疼痛の評価方法として汎用されている VAS を用い、被験者が記録することにより評価することとしたが、VAS は被験者による主観的評価であることを考慮し、プラセボ群を対照群とした二重盲検比較試験を実施することとした。また、本剤の有用性を評価するため、本邦において「子宮内膜症」の効能・効果で承認されているジェノゲストと性器出血の発現状況について比較することとした。ジェノゲストは出血の有無に関わらず連続投与する用法であるため、本剤とジェノゲストの二重盲検下での比較は困難であることから、参照群とし非盲検下での検討を行った。

有効性の主要評価項目は、子宮内膜症の症状のうち最も発生頻度が高く、子宮内膜症患者にとって重要と考えられる「最も高度な骨盤痛」を評価することが適切と考え、「最も高度な骨盤痛の VAS のベースラインからの変化量」と設定した。また、EP 配合剤又はプロゲスチン単剤において、子宮内膜症患者を対象とした臨床試験では 3 カ月後以降又は月経 3 周期目以降に VAS が最小値に達する報告があること（Hum Reprod 2010: 25; 633-41、Int J Womens Health 2014: 6; 989-98）、子宮内膜症に伴う疼痛に対する治療効果の望ましい評価測定時期を 3、6、12 カ月後時点とする報告があること（Hum Reprod Update 2015: 21; 136-52）、治験薬投与後の評価期間をベースラインの評価期間と同等とすることが望ましいと考えたことから、投与後の評価時期を 17～24 週と設定した。

機構は、以下のように考える。15457 試験のデザインについて、子宮内膜症に伴う疼痛に関してプラセボに対する本剤の優越性を二重盲検下で検証することを主目的としたこと、及び本剤の特徴を把握する上で、同一試験内でジェノゲストとの性器出血の発現状況の比較を行うデザインとしたことは妥当であった。また、投与方法の違いから、本剤とジェノゲストを二重盲検下で比較することは困難であり、非盲検下での評価としたことは、やむを得なかったものと判断した。主要評価項目を「最も高度な骨盤痛の VAS のベースラインからの変化量」としたこと、その評価時期を投与後 17～24 週としたことについては、骨盤痛の改善が子宮内膜症に伴う疼痛の主要な治療目標であり、公表文献等における治療効果の望ましい評価時期についての申請者の説明を踏まえると妥当であった。なお、子宮内膜症は、持続的又は間欠的な骨盤痛、性交痛、排便痛等の多様な疼痛症状を呈することから、子宮内膜症に伴う疼痛に関する副次評価項目も併せて確認することが重要と判断した。

7.R.1.1.2 有効性の評価について

申請者は、子宮内膜症に伴う疼痛に対する本剤の有効性について、以下のように説明した。15457 試験の主要評価項目である「ベースライン観察期から比較試験期 17～24 週までの最も高度な骨盤痛の VAS の変化量」（平均値±標準偏差）は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ -36.6 ± 23.9 mm 及び -10.7 ± 18.0 mm であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。48～52 週までにおいてもベースラインからの最も高度な骨盤痛の VAS の変化量（平均値±標準偏差）は本剤群で -48.8 ± 24.7 mm であり、本剤の有効性は 52 週時まで維持されていた。また、来院ごとの評価に基づく最も高度な骨盤痛の経時的推移は、表 12 のとおりであった。

表 12 来院ごとの評価に基づく最も高度な骨盤痛の経時的推移（VAS）（15457 試験：FAS）

投与群	ベースライン	ベースラインからの変化量					
		来院 5	来院 6	来院 7	来院 8	来院 9	来院 10
本剤群	70.0 ± 21.9 (130)	-24.3 ± 25.8 (128)	-37.0 ± 30.9 (123)	-40.1 ± 32.1 (114)	-43.0 ± 31.5 (114)	-40.9 ± 29.6 (110)	-43.4 ± 27.2 (102)
プラセボ群	69.7 ± 21.2 (128)	-18.2 ± 28.2 (125)	-14.9 ± 25.4 (122)	-15.7 ± 26.7 (118)	-14.5 ± 26.4 (115)	-17.0 ± 28.9 (114)	-14.2 ± 25.7 (111)

平均値±標準偏差（mm）（例数）

治験薬投与前（来院 4）から 28±14 日ごとに来院することとされ、各来院ごとに前回来院時からの振り返り評価を行った。

また、ベースラインにおける年齢、体重、子宮内膜症を除く病歴の有無、妊娠分娩歴の有無、子宮内膜症に伴う疼痛症状（月経困難症、月経時以外の骨盤痛及び性交痛の有無）、血清エストラジオール濃度、血清プロゲステロン濃度、子宮内膜症の診断方法（臨床症状、臨床症状以外、開腹手術又は腹腔鏡手術による診断の有無）、子宮筋腫又は子宮腺筋症疑い合併の有無、及び鎮痛剤の有無が本剤の有効性に及ぼす影響を検討したところ、背景因子によっては症例数が少なく評価に限界があったものの、本剤の有効性に影響を及ぼす因子は認められなかった。さらに、ベースラインにおける骨盤痛の程度が本剤の有効性に及ぼす影響を検討したところ、ベースラインにおける VAS が 60 mm 未満及び 60 mm 以上の症例における 17～24 週までの VAS の変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群でそれぞれ -23.7 ± 21.9 mm 及び -39.7 ± 23.4 mm、プラセボ群で -1.4 ± 18.9 mm 及び -12.6 ± 17.4 mm であり、ベースラインでの疼痛の程度によらず、本剤群での VAS の変化量はプラセボ群よりも大きかった。

機構は、15457 試験において、主要評価項目の解析から除外された症例が一定数あった状況下で、本剤の有効性評価が適切に行われたのかを説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。15457 試験における FAS（本剤群 130 例、プラセボ群 128 例）のうち、試験を中止し、投与後 17～24 週のデータが得られなかった 27 例（本剤群 16 例、プラセボ群 11 例）が主要評価項目の解析から除外されたが、解析から除外された症例のうち、子宮内膜症の悪化により試験を中止した可能性がある症例は、本剤群 3 例（子宮出血 1 例、骨盤痛悪化 2 例）、プラセボ群 1 例（骨盤痛が辛い）といずれの群でも少数であった。

投与後 17～24 週のデータが得られなかった症例（27 例）のデータを補完した場合の主要評価項目の FAS（本剤群 130 例、及びプラセボ群 128 例）での感度解析の結果は表 13 のとおりであり、主解析の結果と同様であった。なお、15457 試験の主要評価項目は、患者日誌への毎日の記録に基づくものであるが、全試験期間を通して、被験者が疼痛の程度等を毎日記録することは負担が大きいため、脱落例が多く生じ、治験の完遂が極めて困難になる可能性があると考えたことから、ベースライン観察期及び投与後の限定した期間に疼痛の程度等を毎日記録する計画とした。そのため、試験中止例について、中止時点の毎日の記録に基づく評価結果は得られていないが、これまでの子宮内膜症患者を対象とした臨床試験で汎用され、15457 試験においても収集した来院ごとの振り返り評価の結果を用いた感度解析も行った。

以上より、投与 17～24 週のデータが得られず一定数の症例が解析から除外されたものの、本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

表 13 15457 試験において欠測値の補完を行った場合の主要評価項目の結果（VAS）（FAS：感度解析）

欠測値の補完に用いた VAS	本剤群 ^{a,c}	プラセボ群 ^{a,c}	群間差 ^{b,c}
100	-25.4±2.5	-4.2±2.6	-21.2 [-27.3, -15.1]
ベースライン観察期の最も高度な値	-28.5±2.2	-5.9±2.2	-22.6 [-27.9, -17.3]
各来院時に取得した VAS のうち最も高度な値	-28.9±2.2	-6.3±2.2	-22.6 [-27.8, -17.3]
各来院時に取得した VAS のうち最終の観察値	-32.9±2.3	-8.6±2.4	-24.3 [-29.9, -18.7]
主解析の結果	-32.4±2.2	-6.2±2.2	-26.3 [-31.6, -20.9]

a：最小二乗平均値±標準誤差（mm）

b：最小二乗平均値 [95%CI]

c：投与群及びベースライン観察期における VAS（60 mm 未満、60 mm 以上）を固定効果とした分散分析

機構は、子宮内膜症に伴う疼痛は、持続的又は間欠的な骨盤痛、性交痛、排便痛等の多様な疼痛症状を呈することから、副次評価項目の結果等も踏まえて本剤の有効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。15457 試験における子宮内膜症に伴う疼痛に関する副次評価項目は表 14 のとおりであり、いずれの評価項目についてもベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して本剤群で上回っていた。副次評価項目の結果からも、子宮内膜症に伴う疼痛に対する本剤の有効性は示されていると考える。

表 14 子宮内膜症に伴う疼痛に関する副次評価項目の結果 (FAS)

評価項目	本剤群		プラセボ群	
	ベースライン	変化量	ベースライン	変化量
月経時又は消退出血時の骨盤痛 (NRS) ^a	6.6±2.0 (128)	-3.0±2.3 (65)	6.7±2.0 (125)	-0.9±2.2 (104)
月経時以外及び消退出血時以外の骨盤痛 (NRS) ^a	4.1±2.3 (128)	-1.4±2.6 (101)	3.9±2.6 (128)	-0.3±2.7 (111)
最も高度な性交痛 (NRS) ^b	3.5±2.8 (62)	-1.5±2.4 (41)	3.0±2.7 (65)	-0.2±2.1 (48)
最も高度な排便痛 (NRS) ^b	4.9±2.6 (130)	-2.0±2.6 (114)	4.6±2.6 (128)	-0.8±2.6 (117)
性交痛及び排便痛を除く最も高度な骨盤痛 (NRS) ^b	7.5±1.7 (130)	-2.9±2.2 (114)	7.6±1.5 (128)	-0.9±1.6 (117)
常に関じられ、長期間継続する最も高度な骨盤痛 (NRS) ^b	6.6±1.9 (130)	-3.1±2.2 (114)	6.5±1.8 (128)	-1.0±2.1 (117)
急に発症し、短期間で消失する最も高度な骨盤痛 (NRS) ^b	7.4±1.9 (130)	-3.0±2.3 (114)	7.4±1.7 (128)	-0.9±2.0 (117)
平均的疼痛 ^{b, c} (VAS) (mm)	20.0±16.1 (130)	-9.2±13.1 (114)	19.4±16.1 (128)	-2.2±10.7 (117)

平均値±標準偏差 (例数)

a : ベースライン (来院 3) から投与 24 週までの変化量が算出された。

b : ベースライン (来院 1~4) から投与 17~24 週までの変化量が算出された。

c : 患者日誌に記録された骨盤痛に関する VAS の合計/評価日数

機構は、以下のように考える。投与後 17~24 週の VAS が得られなかったため、15457 試験の主要評価項目の解析から一定数の症例が除外されたことについて、試験計画時に規定した評価時点でデータが得られない症例が一定程度生じることが想定されたのであれば、欠測した症例を単に除外し解析するのではなく、事前にデータの取得方法及びその取扱い等について工夫する必要があった。一方で、事後的ではあるものの、主要評価項目について、いくつかの方法で欠測値を補完した感度解析の結果等を踏まえると、一定数の症例が解析から除外されていたものの、有効性の評価は可能であったと判断でき、15457 試験の結果から、子宮内膜症患者における最も高度な骨盤痛の改善について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示されたものと判断した。また、その他の子宮内膜症に伴う疼痛に関する評価項目の結果 (表 12 及び 14) から本剤の有効性を支持する結果が得られたと判断した。

7.R.1.2 安全性について

申請者は、子宮内膜症患者を対象とした 15457 試験における本剤投与時の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。15457 試験の比較試験期 (24 週間) における TEAE の発現割合は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 78.5% (102/130 例) 及び 67.2% (86/128 例) であった。また、5%以上に認められた TEAE は表 4 のとおりであり (7.1.1 参照)、プラセボ群よりも 5%以上発現割合が高かった TEAE は、性器出血 (本剤群 21.5%、プラセボ群 4.7%、以下同様)、プラスミノゲン増加 (11.5%、0%)、悪心 (11.5%、4.7%) であったが、これらの事象の発現状況は、同一有効成分を同量含有する既承認のヤーズ配合錠と比べて大きく異なるものではなかった。

治験薬投与期 (52 週間) に 5%以上で認められた TEAE は表 6 のとおりであり (7.1.1 参照)、本剤群については、比較試験期 (24 週間) と治験薬投与期 (52 週間) で発現した TEAE の種類に大きな違いはなく、発現割合にも大きな変化はなかった。一方、プラセボ群は、24 週以降に本剤に切り替えられたことから、本剤投与により認められた事象がプラセボ群で同様に認められた。また、初発の TEAE の発現

時期別の発現割合は、投与3カ月以内、投与4～6カ月、投与7～9カ月、投与10～12カ月及び投与12カ月以降で、それぞれ、70.0% (91/130例)、47.1% (57/121例)、45.9% (50/109例)、33.0% (31/94例) 及び8.2% (7/85例) であり、投与期間の延長に伴い TEAE の発現割合が増加する傾向は認められなかった。加えて、5%以上で認められる TEAE はいずれも投与開始～3カ月後で初発の発現割合が高く、遅延的に認められる事象はなかった。

重篤な TEAE は、本剤群で1例（比較試験期（24週）に認められた肺塞栓症及び深部静脈血栓症）及びプラセボ群（長期継続投与期に本剤へ切替え）で3例（気胸、出血性卵巣嚢胞及び深部静脈血栓症各1例）に認められ、肺塞栓症及び深部静脈血栓症以外の事象は治験薬との因果関係が否定された。TEAE の重症度について、比較試験期及び治験薬投与期に認められた TEAE のうち、上記の重篤な TEAE 以外はいずれも軽度又は中等度であった。

また、申請者は、15457試験における本剤群の性器出血の発現状況について、プラセボ及びジェノゲストと比較した結果を以下のように説明した。投与開始から90日間における性器出血の発現状況は、表15のとおりであり、出血（点状出血を含む）の発現日数、並びに個々の症例における出血（点状出血を含む）事象の平均期間及び最長期間は、ジェノゲスト群と比べて本剤群及びプラセボ群で短かったことから、ジェノゲストでは不正子宮出血が発現した場合、長期間継続することが示唆された。また、個々の症例における出血（点状出血を含む）の期間の範囲の結果から、本剤群及びプラセボ群はジェノゲスト群と比べて出血期間のばらつきが小さいと考える。以上を踏まえると、ジェノゲスト投与時の不正子宮出血は、長期間継続する傾向があり、個人の出血期間のばらつきも大きいと、出血を管理することは容易ではないが、本剤では、出血が生じた場合にそれに続く休薬によって消退出血を起こすことから、出血を管理することが可能であり、ホルモン製剤に一般的な投与中の出血を休薬により管理できることは有用と考える。

表 15 15457 試験の投与開始後 90 日間における点状出血又は出血の発現日数及び期間（FAS）

評価項目	本剤群 (81 例)	プラセボ群 (86 例)	ジェノゲスト群 (28 例)
出血（点状出血を含む）の発現日数	27.4±14.7	25.1±8.2	43.4±21.3
点状出血のみの発現日数	10.2±8.4	6.0±5.1	21.4±16.8
出血（点状出血を含む）事象の平均期間 ^a	8.7±4.4	6.8±2.5	26.9±25.3
出血（点状出血を含む）事象の最長期間 ^b	11.8±5.7	8.6±6.0	45.2±39.6
出血（点状出血を含む）事象の期間の範囲 ^c	6.0±6.1	3.2±6.3	33.5±39.7

平均値±標準偏差

a：個々の症例における出血期間の平均値 b：個々の症例における出血期間の最長値

c：個々の症例における出血期間の最大値と最小値の差

機構は、以下のように考える。15457試験において、本剤群でプラセボ群よりも発現割合の高かった事象の種類及び発現割合は既承認のヤーズ配合錠と比べて大きく異なるものではなく、本剤の性器出血の発現状況は臨床使用において問題となるものではないこと、発現した TEAE のほとんどが軽度及び中等度であったことを踏まえると、子宮内膜症患者における本剤の安全性は、臨床上許容可能であると判断した。また、15457試験において、本剤投与24週間と52週間で発現した TEAE の種類及び発現割合に大きな変化がないことから、子宮内膜症患者に対する本剤長期投与時の安全性について、特段の懸念はないものと判断した。なお、本剤に特徴的な「血栓塞栓症に関連すると考える TEAE」及び「EP 配合剤投与に関連すると考える TEAE」については、7.R.2.2 で議論する。

7.R.2 新用法の有用性について

7.R.2.1 月経困難症に対する最大 124 日周期法の有効性について

申請者は、本剤の用法として、最大 124 日周期法を開発した経緯を以下のように説明した。月経困難症で承認されている LEP 配合剤の 28 日周期法は通常の月経を模して設定されたものである（Contraception 2000; 62: 277-84、Lancet 2000; 355: 922-4 等）。1 周期の投与期間を 28 日より延長することによって、確実な卵巣機能抑制及び月経に伴う諸症状の改善効果が期待できること（Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008; 22: 355-74、Contraception 2006; 73: 235-43）、本剤を含む LEP 配合剤使用時に生じるホルモンの消退に起因する出血（消退出血）は休薬期間中に多いこと（Obstet Gynecol 2000; 95: 261-6）が報告されており、1 周期の投与期間を 28 日以上に延長する用法は、消退出血の回数の低減等の観点から海外では汎用されている。しかしながら、休薬をせずに投与を継続すると予期しない出血（破綻出血）が高頻度かつ症例毎に異なる時期に発現することから、出血発現時に休薬することで出血の管理が容易となり、28 日周期法よりも消退出血の回数の低減が可能になることを踏まえて、最大 124 日周期法を開発することとした。

また、申請者は、月経困難症を対象とした国内第Ⅲ相試験（16114 試験）の主要評価項目を「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」と設定した理由、及び本剤最大 124 日周期法の有効性について、以下のように説明した。本剤最大 124 日周期法は既承認の 28 日周期法の定期的な休薬時に生じる消退出血とそれに伴う諸症状の回数を低減することを目的とした用法であることを踏まえ、「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」を主要評価項目とした。主要評価項目の評価期間は、124 日を 1 周期とする最大 124 日周期法で少なくとも 1 回の消退出血を認める期間として、治験薬投与開始 25 日目から 140 日間とし、140 日間の評価を完遂せずに中止に至った症例については、少なくとも 70 日間以上のデータが得られた場合、実際に評価された日数に基づき算出した（観察された月経痛を伴う日数/実際の観察日数×140 日）。また、月経困難症スコア及び月経時骨盤痛の VAS のベースラインからの変化量についても確認することとした。

16114 試験の結果、主要評価項目である「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数（平均値±標準偏差）」は最大 124 日周期法群及び 28 日周期法群でそれぞれ 11.9 ± 9.4 日及び 15.3 ± 11.8 日で、群間差 [95%CI] は $-3.4 [-6.5, -0.3]$ 日であり、最大 124 日周期法群の 28 日周期法群に対する優越性が示された。また、副次評価項目である月経困難症スコア及び月経時骨盤痛の VAS のベースラインからの変化量は最大 124 日周期法と 28 日周期法で同程度であり（表 16）、52 週時まで維持された。

表 16 月経困難症の症状に関する副次評価項目の結果（16114 試験：FAS）

評価項目	最大 124 日周期法群			28 日周期法群	
	ベースライン	24 週時の変化量	52 週時の変化量	ベースライン	24 週時の変化量
月経困難症スコア	4.7 ± 1.0 (105)	-2.5 ± 1.8 (64)	-2.7 ± 1.8 (26)	4.7 ± 1.1 (107)	-2.6 ± 1.7 (96)
月経時の骨盤痛 (VAS) (mm)	70.1 ± 13.3 (105)	-35.6 ± 26.9 (64)	-41.1 ± 25.7 (26)	71.2 ± 16.3 (107)	-37.2 ± 29.0 (96)

平均値±標準偏差（例数）

なお、ベースラインにおける年齢、体重、月経困難症を除く病歴の有無、妊娠分娩歴の有無、血清エストラジオール濃度、血清プロゲステロン濃度、月経困難症の診断（機能性、器質性）、器質性月経困難症の種類（子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症）、月経困難症スコア及び鎮痛剤使用の有無が本剤最大 124

日周期法の「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」に及ぼす影響を検討したところ、背景因子によっては症例数が少なく評価に限界があったものの、最大 124 日周期法の有効性に影響を及ぼす背景因子は認められなかった。

機構は、16114 試験において、主要評価項目の解析から除外された症例が一定数あった状況下で、本剤最大 124 日周期法の有効性評価が適切に行われたのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。16114 試験の主要評価項目とした「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」について、140 日間の評価期間を完遂しなかった症例のうち、70 日間未満のデータしか得られなかった最大 124 日周期法群 6 例 (5.7%)、28 日周期法群 16 例 (15.0%) を解析から除外した。除外した症例のほとんどが同意撤回による中止例であり、月経困難症の悪化を示唆する症例は両群で認められなかったことも踏まえると、主要評価項目の評価から除外された症例が有効性の評価結果に大きな影響を及ぼす可能性は低く、評価は適切に行われたと考える。

機構は、最大 124 日周期法群及び 28 日周期法群で認められた性器出血の発現状況について、臨床上許容可能なのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。16114 試験の治療期 (24 週間) における性器出血の発現状況は、表 17 のとおりであり、最大 124 日周期法群では、28 日周期法群に比べて点状出血の日数、出血 (点状出血を含む) の平均期間が長かったものの、出血 (点状出血を含む) の日数は群間で大きな差は認められず、点状出血に比べて重症な出血の日数及び出血 (点状出血を含む) の回数は 28 日周期法に比べ最大 124 日周期法で少なかったことから、性器出血による負担に群間で大きな差はないと考える。

表 17 16114 試験の治療期における性器出血の発現状況 (FAS)

評価項目	最大 124 日周期法群 (40 例)	28 日周期法群 (39 例)
出血 (点状出血を含む) の発現日数 (日)	46.8±16.2	46.0±14.9
出血 (点状出血を除く) の発現日数 (日)	25.9±9.3	29.4±8.0
点状出血の発現日数 (日)	21.1±14.6	16.5±13.6
出血 (点状出血を含む) 事象の回数 (回)	5.1±2.0	7.4±1.9
出血 (点状出血を含む) 事象の平均期間 (日)	7.8±2.1	5.3±1.6
点状出血事象の回数 (回)	1.1±1.5	0.7±1.8
点状出血事象の平均期間 (日)	1.0±1.1	0.7±1.5

平均値±標準偏差

また、24 週時に有害事象として報告された性器出血の発現割合は、28 日周期法群 (26.2% (28 例)) と比べて最大 124 日周期法群 (35.2% (37 例)) で高かったものの、最大 124 日周期法群で認められた性器出血の程度は軽度で、治験の中止に至った症例はなかった。治験責任医師が患者日誌に記録された性器出血のタイミング、程度、継続期間、重症度等に基づき、通常の消退出血とは異なると判定した場合に有害事象として報告されたことを考慮すると、28 日周期法においては、消退出血とそれ以外の性器出血を容易に鑑別でき、有害事象と判定された症例が少なくなったものと考えた。以上より、用法の違いによって性器出血の発現状況に差異は認められるものの、最大 124 日周期法における性器出血の発現状況は、臨床上許容される範囲内であると考ええる。

機構は、以下のように考える。16114 試験において、主要評価項目を「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」としたことは、最大 124 日周期法が既承認の 28 日周期法の定期的な休薬時に生じる消退出血とそれに伴う諸症状の発現割合を低減することを目的とした用法であることを踏まえると、妥当と判断した。また、既承認の用法と同程度の月経困難症の症状の改善が得られること、及び用法の変更に伴う性器出血の発現状況の差異が臨床許容可能なものであることも確認した上で、最大 124 日周期法の有効性を評価する必要があると判断した。

16114 試験の結果、主要評価項目の解析から除外された症例が一定数あったことについて、評価期間の初期（投与開始 25 日目から 70 日間未満）のデータしか得られなかった症例を解析から除外する計画としたことは、28 日周期法（24 日投与+4 日休薬）では休薬時の消退出血に伴う疼痛が定期的に発現するため、評価期間の初期において月経痛を伴う日数が最大 124 日周期法に比べて多くなることが想定されることを考慮すると、理解できるものであった。解析から除外された症例には月経困難症の悪化を示唆する症例はなかったことも踏まえると、16114 試験の有効性の評価は適切に行われたと考えられ、主要評価項目の「評価期間中（140 日間）における月経痛を伴う日数」について、最大 124 日周期法群の 28 日周期法群に対する優越性が示されたと判断した。また、副次評価項目である月経困難症スコア及び月経時骨盤痛の VAS の変化量は両群で同程度であったこと、性器出血の発現状況については、最大 124 日周期法では点状出血の期間が長かったが、点状出血よりも重症な出血の日数は短い傾向が認められており、臨床的に許容可能であったことから、最大 124 日周期法に期待される有効性が示されていると判断した。

7.R.2.2 最大 124 日周期法の安全性について

申請者は、月経困難症患者を対象とした 16114 試験における最大 124 日周期法の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。治療期（24 週間）における TEAE の発現割合は最大 124 日周期法群及び 28 日周期法群でそれぞれ 91.4%（96/105 例）及び 90.7%（97/107 例）であり、発現割合に群間差は認められなかった。いずれかの群で 5%以上発現した TEAE は表 10 のとおりであり（7.1.2 参照）、性器出血を除き、最大 124 日周期法群と 28 日周期法群での TEAE の種類及び発現割合に大きな差異はなかった。また、有害事象としての性器出血の発現状況は、臨床許容される範囲であると考えた（7.R.2.1 参照）。治験薬投与期（52 週間）における最大 124 日周期法群の TEAE の発現割合は 94.3%（99/105 例）で、5%以上発現した TEAE は表 11 のとおりであり（7.1.2 参照）、治療期（24 週間）と治験薬投与期（52 週間）で発現した TEAE の種類に大きな違いはなく、発現割合にも大きな変化はなかった。また、初発の TEAE の発現時期別の発現割合は、投与 3 カ月以内、投与 4～6 カ月、投与 7～9 カ月、投与 10～12 カ月及び投与 12 カ月以降で、それぞれ、81.9%（86/105 例）、55.4%（56/101 例）、27.6%（27/98 例）、53.4%（31/58 例）及び 19.0%（11/58 例）であり、投与期間の延長に伴い TEAE の発現割合が増加する傾向は認められなかった。加えて、5%以上で認められる TEAE はいずれも投与開始～3 カ月後で初発の発現割合が高く、遅延的に認められる事象はなかった。

重篤な TEAE として、治療期の 28 日周期法群ででんかん 1 例、治験薬投与期に虫垂炎 1 例が発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。TEAE の重症度について、治療期及び治験薬投与期に認められた全ての TEAE はいずれも軽度又は中等度であり、高度な TEAE は認められなかった。

申請者は、本剤の薬理作用等を考慮して、本剤に特徴的な TEAE と考えた「血栓塞栓症に関連すると考える TEAE」及び「EP 配合剤投与に関連すると考える TEAE」について、16114 試験に加えて、子宮内

膜症患者を対象として最大 124 日周期法を用いた 15457 試験の結果を踏まえて、以下のように説明した。

「血栓塞栓症に関連する TEAE」は、15457 試験において本剤最大 124 日周期法群で 0.8% (1/130 例) に深部静脈血栓症及び肺塞栓症が、プラセボ群（長期継続投与期で本剤に切替え後）で 0.8% (1/128 例) に深部静脈血栓症が認められた。いずれの症例も血栓症の発現リスクが高い時期とされている投与開始後 3 カ月以内（Contraception 2007; 75: 344-54）の発現であった。また、1 例は 45 歳であり、加齢とともに血栓症のリスクが高くなることから（Am J Prev Med 2010; 38: S495-501、Circulation 2003; 107: I9-16 等）、年齢的に血栓症リスクが高い症例であったと考えられた。16114 試験では血栓塞栓症の発現はなかった。

「血液凝固系検査異常に関連する TEAE」は、15457 試験において本剤最大 124 日周期法群 28.5% (37/130 例)、プラセボ群 20.3% (26/128 例) に認められた。なお、プラセボ群の 24 週までの発現割合は 3.1% (4/128 例) であり、多くの事象は本剤に切替え後に発現した。16114 試験では、最大 124 日周期法群 35.2% (37/105 例) 及び 28 日周期法群で 29.9% (32/107 例) に認められた。

また、「EP 配合剤に関連すると考える TEAE」として悪心、頭痛、不正子宮出血又は性器出血、乳癌、良性及び悪性の肝腫瘍、子宮頸癌及びトリグリセリド増加の発現状況を検討したところ、その発現割合は、15457 試験では本剤最大 124 日周期法群で 56.2% (73/130 例)、プラセボ群で 54.7% (70/128 例) であった。なお、プラセボ群の 24 週までの発現割合は 27.3% (35/128 例) であった。16114 試験では、最大 124 日周期法群で 66.7% (70/105 例)、28 日間周期法群で 56.1% (60/107 例) であった。

したがって、最大 124 日周期法における「血栓塞栓症に関連すると考える TEAE」及び「EP 配合剤に関連すると考える TEAE」の発現割合はプラセボと比較して高くなる可能性があるものの、既承認の 28 日間周期法と比較して大きな差はなく、最大 124 日周期法によりこれらのリスクが高くなる傾向は示唆されなかった。なお、最大 124 日周期法においても、既承認の 28 日周期法（ヤーズ配合錠）と同様に、添付文書において、血栓塞栓症の症状があらわれた場合には直ちに服用を中止して救急医療機関を受診するよう患者に説明する旨を記載し、血栓症に関して注意喚起を行う予定である。

以上より、有害事象の発現状況、及び凝固系・線容系検査値の変動について、最大 124 日周期法と 28 日周期法とで大きな差はないことから、用法の違いによる安全性プロファイルに差異はないものと判断した。

機構は、本剤を最大 124 日周期法で用いた際の卵巣機能の回復状況について、既承認の 28 日周期法との差異を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。15457 試験及び 16114 試験の長期投与期を含めた最大 124 日周期法群における投与終了後の月経再来までの日数（平均値±標準偏差）は、それぞれ 33.3±10.4 日及び 34.5±7.7 日であった。16114 試験の 28 日周期法群における 24 週間治験薬投与後の月経再来までの日数は 31.9±7.7 日であり、用法の違いによる差は認められなかった。また、両群において、治験薬投与後に月経が再来しなかった症例はなかった。

機構は、以下のように考える。16114 試験の治療期（24 週間）で認められた TEAE の種類及び発現割合について、最大 124 日周期法と既承認の 28 日周期法とで大きな差異はなかったこと、最大 124 日周期法における治療期（24 週間）と治験薬投与期（52 週間）で発現した TEAE の種類及び発現割合に大きな変化はなかったこと、並びにいずれの事象も軽度及び中等度であったこと、さらに最大 124 日周期法で投与されることにより卵巣機能の回復状況が 28 日周期法と異なる傾向は認められなかったことから、用法

の違いによる有害事象の発現状況に大きな差異はなく、最大 124 日周期法での長期投与に伴い新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと判断した。

また、本剤の薬理作用等を考慮して、本剤に特徴的な TEAE として検討された「血栓塞栓症に関連すると考える TEAE」及び「EP 配合剤投与に関連すると考える TEAE」について、月経困難症患者を対象とした 16114 試験及び子宮内膜症患者を対象とした 15457 試験成績から、プラセボよりは発現割合が高いものの、既承認の 28 日周期法と比べて、発現リスクが高くなる傾向は示唆されなかったとの申請者の説明は妥当であり、既承認の 28 日周期法（ヤーズ配合錠）と同様の注意喚起が行われるのであれば、最大 124 日周期法の安全性は、臨床上許容可能なものと判断した。

7.R.3 申請用法及び用量の妥当性について

申請者は、本剤の用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。子宮内膜症に伴う疼痛に対する有用性を検討した 15457 試験における本剤の 1 日用量については、同一有効成分を含有するヤーズ配合錠の月経困難症の効能・効果に係る臨床試験（310283 及び 310284 試験）において、子宮内膜症を有する月経困難症患者に対しても有効性が確認されていること、一般的に子宮内膜症に対する作用機序は、月経困難症に対する作用機序と基本的に変わらないと考えられることから、既承認のヤーズ配合錠と同一の DRSP 3 mg 及び EE 0.020 mg とした。また、15457 試験における用法については、既承認の 28 日周期法と最大 124 日周期法では薬物動態に差異が認められていないこと、休薬時に引き起こされる消退出血により子宮内膜組織が剥離し、その後、新たな内膜が形成される現象が休薬前の期間に影響されないと考えたこと、28 日周期法と最大 124 日周期法を比較した海外臨床試験（310882 試験）における性器出血の発現状況に問題はなかったことから、最大 124 日周期法とした。その上で、15457 試験において、本剤の子宮内膜症に伴う疼痛に対する有効性が示されたこと、16114 試験において、本剤最大 124 日周期法は既承認の 28 日周期法と比べて月経痛を伴う日数を有意に減少させ、月経困難症症状や月経時疼痛に対して同程度の改善が認められたこと、及びいずれの臨床試験においても最大 124 日周期法で投与した際の安全性は許容可能であったことから、国内第Ⅲ相臨床試験と同一の用法・用量を本剤の用法・用量とすることは妥当と考えた。

機構は、既承認のヤーズ配合錠の用法・用量を参考に、休薬後に出血が止まっていない場合も連続投与を再開することが明確となるように用法・用量を再検討するよう求めた。

申請者は、「休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。」を追加し、以下の用法・用量とすると説明した。

[用法・用量]

1 日 1 錠を連続経口投与する。24 日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25 日目以降に原則 3 日間連続で出血（点状出血を含む）が認められた場合、又は、連続投与が 120 日に達した場合は、4 日間休薬する。

休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。

機構は、以下のように考える。本剤を含む LEP 配合剤の休薬時に生じる消退出血に伴う症状は、子宮内膜症に伴う疼痛や月経困難症の症状と重複するものであり、消退出血の回数の低減を目的として、既承認の 28 日周期法よりも 1 周期の実薬投与日数を延長する用法を開発したことは理解できる。月経困難症患者を対象とした 16114 試験において、最大 124 日周期法は、既承認の 28 日周期法と比較して月経痛を伴う日数を減少させたこと、月経困難症症状や月経時疼痛に対しては同程度の改善が認められたこと、安全性は許容可能であったことから、月経困難症について、16114 試験と同様の用法・用量を追加することは妥当と判断した。また、子宮内膜症に伴う疼痛に対する有用性を検討した 15457 試験の用法・用量の設定に関する申請者の説明は妥当であり、15457 試験において子宮内膜症に伴う疼痛に対する本剤の有効性が認められ、安全性は許容可能であったことから、子宮内膜症に伴う疼痛に対する本剤の用法・用量についても、15457 試験と同様の設定とすることが妥当と判断した。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、子宮内膜症の適応を有する既承認の薬剤との違いを含め、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。子宮内膜症は、子宮内膜又はその類似組織が異所性に存在することにより生じる疾患であり（産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第 3 版. 日本産科婦人科学会; 2013. p214）、主な症状は、月経痛、月経時以外の骨盤痛、性交痛等の疼痛である（子宮内膜症取扱い規約 第 2 部 治療編・診療編. 金原出版; 2010. p1-2）。子宮内膜症の治療は手術と薬物治療に大別される。薬物治療としては、NSAIDs のほか、NSAIDs でコントロールできない疼痛の改善等を目的として、LEP 配合剤、ジェノゲストが第一選択とされ、副作用に対する懸念から長期使用が制限されるダナゾール及び GnRH アゴニスト製剤が第二選択とされている（産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2014, 日本産科婦人科学会. 2014: p94-5）。

15457 試験の主要評価項目である最も高度な骨盤痛について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示され、安全性も特段の問題はなく許容範囲であると考え、52 週投与時の有効性及び安全性が確認されていることを踏まえると、本剤は子宮内膜症に伴う疼痛の改善を目的とした長期投与が可能な薬剤として使用されるものと考え。なお、15457 試験において、本剤の有用性を示すことを目的にジェノゲストと本剤の性器出血の発現状況を比較した。その結果、本剤はジェノゲストに比べ投与初期における出血（点状出血を含む）の日数が少なく、出血期間も短いことに加え、個々の患者における出血期間のばらつきが小さかったことから、本剤投与時の性器出血は管理が容易であると考えた。したがって、子宮内膜症に伴う疼痛に対する本剤の最大 124 日周期法は、既存の LEP 配合剤よりも消退出血の回数を低減するとともに、休薬によって意図的に消退出血を起こすことによって、患者のコンプライアンスに影響を与える長期間にわたる性器出血や貧血を伴う重大な出血のリスクを回避しうる利点があると考え。なお、有効性について、主要評価項目である最も高度な骨盤痛のベースラインからの VAS の変化量は本剤群でジェノゲスト群よりも小さかったものの、月経時又は消退出血時以外の骨盤痛等、消退出血の影響を受けにくい疼痛関連の副次評価項目については同程度の改善が認められている。本剤は、休薬時の消退出血の発現が前提となっており、主要評価項目である最も高度な骨盤痛には消退出血の影響を受ける痛みも含まれること、ジェノゲスト群は非盲検下での評価であったことから本剤と比較することには限界があることを考慮すると、主要評価項目のみについて、消退出血が起こらないジェノゲストと単純に比較することは困難であり、副次評価項目も含めた結果から、全般的な疼痛に対する改善の程度に大きな差がないと判断することは可能と考える。

また、申請者は、月経困難症治療に最大 124 日周期法を提供することの臨床的な意義について、以下のように説明した。本邦において、現在、月経困難症を効能・効果として承認されている LEP 配合錠の用法・用量はいずれも 28 日周期法（21 日間実薬投与＋7 日間休薬又は 24 日間実薬投与＋4 日間休薬）である。16114 試験において、投与開始後 25 日目から 140 日間における月経痛を伴う日数は 28 日周期法と比較して、最大 124 日周期法で有意に少なく、月経困難症の症状の改善は 28 日周期法と同程度であったことが確認され、最大 124 日周期法群で発現した有害事象は既承認の 28 日周期法及び LEP 配合剤と同様であり、安全性は許容可能であることが示された。したがって、最大 124 日周期法は、月経痛の回数低減を期待する月経困難症患者に対して有用な選択肢となり得る。一方で、最大 124 日周期法は休薬時期（休薬のきっかけとなる破綻出血の発現時期）が予測しにくいことから、予定しない出血（破綻出血及びそれに続く休薬時の消退出血）が受け入れ難い患者では既承認の 28 日周期法の LEP 配合剤が有用と考える。月経困難症患者を対象としたアンケート調査（実施期間：平成 27 年 12 月 4～7 日）において、1 カ月に 1 度の定期的な月経発来を好む患者が一定数いるとの結果が示されたことも踏まえると、月経困難症の治療において、患者の嗜好や生活様式に応じて、本剤の最大 124 日周期法は、既承認の 28 日周期法の LEP 配合剤と使い分けられるものとする。

機構は、以下のように考える。子宮内膜症に伴う疼痛について、15457 試験において、本剤の有効性のプラセボに対する優越性が示され、また 52 週時まで維持されること（7.R.1.1 参照）、安全性は許容可能であったことから（7.R.1.2 参照）、本剤は長期投与が可能な子宮内膜症に伴う疼痛の治療薬の選択肢の一つとして位置付けられるとの申請者の説明は妥当と判断した。なお、15457 試験では、非盲検下ではあるものの、既に子宮内膜症に対する適応で承認されているジェノゲストを参照群と設定し、本剤群との性器出血の発現状況について比較検討が行われた。その結果、本剤及びジェノゲストともに子宮内膜症の疼痛に対して一定の改善効果が示された上で、本剤はジェノゲストと比較して、投与初期の出血の頻度及び期間が抑えられ、出血の時期を休薬により管理することが可能とする申請者の説明を踏まえると、既に子宮内膜症に対する適応で承認されている薬剤とは異なる特徴を有する本剤を医療現場に提供する意義はあるものとする。

また、月経困難症患者を対象に実施された 16114 試験において、最大 124 日周期法は 28 日周期法よりも「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」を減少させたこと（7.R.2.1 参照）、安全性は許容可能であったこと（7.R.2.2 参照）、及び既承認のヤーズ配合錠を含む LEP 配合剤の 28 日周期法とは患者の嗜好や生活様式に応じて使い分けられるとの申請者の説明を踏まえると、本邦の月経困難症に対する治療の選択肢の一つとして、本剤の最大 124 日周期法を医療現場に提供する意義はあるものと判断した。

7.R.5 効能又は効果について

機構は、15457 試験の成績から、本剤の子宮内膜症に伴う疼痛に対する有効性が示され、安全性についても特段の問題は認められていないことから（7.R.1 参照）、申請者から提示されたように、「子宮内膜症に伴う疼痛の改善」を本剤の効能・効果とすることは妥当と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査の計画について、以下のように説明した。子宮内膜症に伴う疼痛を有する患者及び月経困難症患者を対象に、本剤の使用実態下における安全性及び有効性の検討を目的とし

た使用成績調査を実施する。調査項目は、有害事象の発現状況、臨床経過（月経困難症の程度、骨盤痛の有無、性器出血日数等）とし、目標症例数は 600 例（子宮内膜症 300 例、月経困難症 300 例）、観察期間は本剤投与後最大 2 年間、調査期間は 3 年間とする。なお、本剤投与中に妊娠が認められた場合は、別途詳細な調査を行う。目標症例数は、国内第Ⅲ相試験（15457 試験）において新たに認められた出血性卵巣嚢胞 1.5%（2/130 例）、ヤーズ配合錠の月経困難症患者を対象とした使用成績調査において高頻度で認められた不正子宮出血 4.0%、性器出血 1.9%を踏まえ、1%の発現頻度の事象を 95%以上の確率で少なくとも 1 件以上検出するために必要な症例数として、月経困難症、子宮内膜症それぞれで 300 例（計 600 例）と設定した。

機構は、提示された製造販売後調査の計画の適切性については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したいと考える。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（不要な薬物濃度測定用採血の実施）

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の子宮内膜症に伴う疼痛に対する有効性、及び月経困難症に関する新用法の有効性は示され、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。本品目は、子宮内膜症に伴う疼痛の改善に対する治療選択肢を提供し、月経困難症の治療においては既承認の LEP 配合剤とは異なる新たな用法を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。

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

審査報告（2）

平成 28 年 11 月 2 日

申請品目

〔販 売 名〕 ヤーズフレックス配合錠
〔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〕 バイエル薬品株式会社
〔申請年月日〕 平成 28 年 2 月 26 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持された。なお、機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関して、専門協議での議論を踏まえ、申請者が提示した製造販売後調査の計画（案）（表 18）は妥当なものと判断した。

表 18 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握する
調査方法	中央登録方式
対象患者	子宮内膜症患者及び月経困難症患者
観察期間	本剤投与後最大 2 年間
予定症例数	600 例（子宮内膜症患者 300 例、月経困難症患者 300 例）
主な調査項目	- 患者背景 - 本剤の投与状況 - 有害事象の発現状況 - 出血（月経/性器出血）の程度 - 有効性 - 最も高度な骨盤痛（NRS）の変化量 - 月経困難症スコア（月経困難症の程度、鎮痛剤の使用状況）の変化量 - 月経痛を伴う日数

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 19 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 20 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
血栓症	- 乳癌 - 良性及び悪性の肝腫瘍 - 子宮頸癌 - 高カリウム血症 - 器質性疾患の増悪	なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における子宮内膜症に伴う疼痛、月経困難症に対する有効性		

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 使用成績調査	- 市販直後調査による情報提供 - 患者向け資材の作成、配布

2. 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	訂正前	訂正後
7	7	固定効果とした分散分析)	固定効果とした分散分析(有意水準:片側2.5%)
16	7~8	ホルモンの消退に起因する出血(消退出血)は休薬期間中に多いこと	ホルモンの消退に起因する出血(消退出血)及び諸症状は休薬期間中に多いこと

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及び用法・用量の再審査期間は4年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

子宮内膜症に伴う疼痛の改善
月経困難症

[用法及び用量]

1日1錠を連続経口投与する。24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25日目以降に原則3日間連続で出血(点状出血を含む)が認められた場合、又は、連続投与が120日に達した場合は、4日間休薬する。

休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。

(申請時用法及び用量より取消線部削除、下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上