

審議結果報告書

令和 6 年 9 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] アリッサ配合錠
[一 般 名] エステトロール水和物／ドロスピレノン
[申 請 者 名] 富士製薬工業株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 10 月 18 日

[審 議 結 果]

令和 6 年 8 月 26 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、薬事審議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 8 年、原体及び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

令和6年8月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

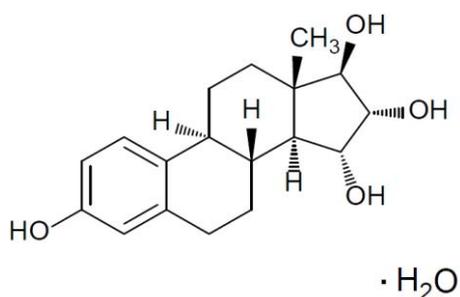
承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] アリッサ配合錠
[一般名] エステトロール水和物／ドロスピレノン
[申請者] 富士製薬工業株式会社
[申請年月日] 令和5年10月18日
[剤形・含量] 1錠中にエステトロール水和物 15 mg 及びドロスピレノン 3 mg を含有する錠剤（ピンク色錠）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]

<エステトロール水和物>



分子式： C₁₈H₂₄O₄ · H₂O

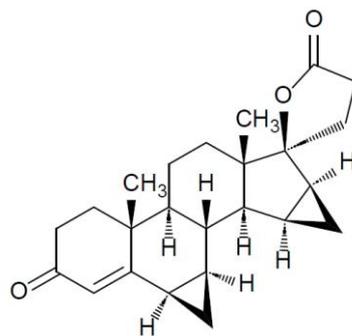
分子量： 322.40

化学名：

（日本名） エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,15α,16α,17β-テトロール 一水和物

（英名） Estra-1,3,5(10)-triene-3,15α,16α,17β-tetrol monohydrate

<ドロスピレノン>



分子式： $C_{24}H_{30}O_3$

分子量： 366.49

化学名：

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

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

[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。

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]

月経困難症

[用法及び用量]

1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（ピンク色錠から開始する）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。

[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)

令和6年7月8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] アリッサ配合錠
[一般名] エステトロール水和物／ドロスピレノン
[申請者] 富士製薬工業株式会社
[申請年月日] 令和5年10月18日
[剤形・含量] 1錠中にエステトロール水和物 15 mg 及びドロスピレノン 3 mg を含有する錠剤（ピンク色錠）24錠及びプラセボ錠（白色錠）4錠

[申請時の効能・効果]
月経困難症

[申請時の用法・用量]
28日間を1周期とし、本剤を1日1錠毎日一定の時刻に24日間連日経口投与した後、4日間プラセボを1日1錠毎日一定の時刻に経口投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	5
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	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
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	22
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	31
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	45
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	45

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、スウェーデンの Karolinska Institutet で発見されたヒト胎児の肝臓で生成される天然型卵胞ホルモンであるエストロール (J Steroid Biochem Mol Biol 2008; 110: 138-43) の水和物 (E4)、及び合成黄体ホルモン DRSP を有効成分としてそれぞれ 15 mg 及び 3 mg 含有する実薬錠 24 錠、並びに有効成分を含有しないプラセボ錠 4 錠から構成される LEP 配合剤である。

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、下腹部痛及び腰痛を主とした症候群である (OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 公益社団法人 日本産科婦人科学会/一般社団法人 日本女性医学学会; 2020. p37-8)。月経困難症において NSAIDs 等の鎮痛薬の効果が不十分な場合には、LEP 配合剤を使用することが推奨されており (産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2023 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会; 2023. p86-7 及び p116-7)、本邦において、本剤と同様に DRSP 3 mg を含有するヤーズ配合錠及びヤーズフレックス配合錠を含む複数の LEP 配合剤が月経困難症を効能・効果として承認されている。

本剤の臨床開発は、Mithra Pharmaceuticals 社により 20 年より開始され、2024 年 6 月現在、本剤は米国、欧州、カナダ等 12 の国又は地域で経口避妊薬として承認されているが、月経困難症に係る効能・効果ではいずれの国又は地域においても承認されていない。本邦では、20 年より本剤の臨床開発が開始され、今般、国内の臨床試験成績等に基づき、「月経困難症」を申請効能・効果として、医薬品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

2.1 原薬

2.1.1 E4

E4 は、 により MF 登録番号 として MF に登録されている。

2.1.1.1 E4 の特性

E4 は、白色～灰白色の粉末であり、性状、結晶形、融点、溶解性、pH、吸湿性、旋光度及び粒子径分布について検討されている。実生産における製造方法では一水和物結晶形 () のみが生成されることが確認されている。

E4 は 7 個の不斉中心を有し、その化学構造は、NMR (¹H-、¹³C-NMR)、MS、IR 及び UV/VIS により確認されている。

2.1.1.2 E4 の製造方法

E4 の製造方法は、別添 1 のとおりである。

2.1.1.3 E4 の管理

E4 の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、確認試験 (IR、HPLC、粉末 X 線回折)、旋光度、純度試験 [類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (GC)、元素不純物 (ICP-OES)]、水分、強熱残分、粒子径分布 (レーザー回折法)、 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.1.4 E4の安定性

E4で実施された主な安定性試験は、表1のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、E4は光に安定であった。

表1 E4の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット1ロット	25℃	60%RH	PE袋(二重)	24カ月
加速試験	+実生産2ロット	40℃	75%RH	+紙製ファイバードラム	6カ月

以上より、E4のリテスト期間は、ICH Q1Eガイドラインに基づき、二重のPE袋に入れ、これを紙製のファイバードラムで室温保存するとき、36カ月と設定された。

2.1.2 DRSP

DRSPは、XXXXXXXXXXによりMF登録番号XXXXXXXXXXとして、XXXXXXXXXXによりMF登録番号XXXXXXXXXXとして、それぞれMFに登録されている。

2.1.2.1 DRSPの特性

DRSPは白色の粉末であり、性状、結晶形、旋光度、融点、溶解性及び吸湿性、並びにpH、UV/VIS及びXXXXXXXXXX(製造方法1¹⁾で製造されたDRSP)若しくはXXXXXXXXXX(製造方法2²⁾で製造されたDRSP)について検討されている。実生産における製造方法1及び2では、結晶形のDRSPのみが生成されることが確認されている。

DRSPは10個の不斉中心を有し、その化学構造は、NMR (¹H-、¹³C-NMR)、IR及びMS並びに元素分析及び粉末X線回折(製造方法2で製造されたDRSPのみ)により確認されている。

2.1.2.2 DRSPの製造方法

DRSPの製造方法1及び2は、それぞれ別添2及び3のとおりである。

2.1.2.3 DRSPの管理

DRSPの規格及び試験方法として、含量、性状(外観)、確認試験(旋光度、IR)、純度試験[類縁物質(HPLC)、残留溶媒(GC)]、乾燥減量、粒子径分布(レーザー回析法)及び定量法(HPLC)並びに純度試験[元素不純物(ICP-MS)](製造方法2で製造されたDRSPのみ)が設定されている。

2.1.2.4 DRSPの安定性

DRSPで実施された主な安定性試験は、表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、DRSPは光に不安定であった。

1) MF登録番号XXXXXXXXXXとして登録されている製造方法。

2) MF登録番号XXXXXXXXXXとして登録されている製造方法。

表 2 DRSP の主な安定性試験

製造方法	試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
製造方法 1	長期保存試験	パイロット 1 ロット	25℃	60%RH	PE 袋 (二重) + 紙箱	24 カ月
	加速試験	実生産 2 ロット	40℃	75%RH		6 カ月
製造方法 2	長期保存試験	実生産 7 ロット	25℃	60%RH	低密度 PE 袋 (二重) +セルロース製ファイバードラム又は PP 容器 (低密度 PE 製キャップ付き)	60 カ月
	加速試験	実生産 14 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、DRSP のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、製造方法 1 で製造された DRSP については、二重の PE 袋に入れ、これを紙箱で室温保存するとき 36 カ月、製造方法 2 で製造された DRSP については、二重の低密度 PE 袋に入れ、これをセルロース製ファイバードラム又は低密度 PE 製キャップをして PP 容器で室温保存するとき 60 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に E4 及び DRSP をそれぞれ 15 mg 及び 3 mg 含有するピンク色の実薬錠 24 錠と有効成分を含有しない白色のプラセボ錠 4 錠から構成され、実薬錠及びプラセボ錠はいずれもフィルムコーティング錠である。

実薬錠には、乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム及び [REDACTED] が添加剤として含まれる。

プラセボ錠には、[REDACTED]、ステアリン酸マグネシウム及び [REDACTED] が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、実薬錠に係る [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程、プラセボ錠に係る [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程、並びに [REDACTED] 工程により製造される。なお、実薬錠に係る [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程、並びにプラセボ錠に係る [REDACTED] 及び [REDACTED] 工程が重要工程とされ、実薬錠に係る [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程、プラセボ錠に係る [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程、並びに [REDACTED] 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、実薬錠の品質の管理戦略が構築されている (表 3)。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表 3 実薬錠の管理戦略の概要

CQA	管理方法
[REDACTED]	製造方法、規格及び試験方法
[REDACTED]	製造方法

2.2.3 製剤の管理

実薬錠の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC、UV/VIS）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、XXXXXXXXXX、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。プラセボ錠の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（HPLC）、XXXXXXXXXX及び崩壊性が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は、表4のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の主な安定性試験

製剤	試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
実薬錠	長期保存試験	実生産3ロット	25℃	60%RH	PTP ^a 包装品	60カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6カ月
プラセボ錠	長期保存試験	実生産3ロット	25℃	60%RH	PTP ^a 包装品	60カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6カ月

a : PVC 及びアルミニウム箔

以上より、製剤の有効期間は、PVC 及びアルミニウム箔で PTP 包装し、紙箱に入れ、室温保存するとき、3年と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する資料に関する審査を行った結果は、別添 1～3 のとおりである。

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

本申請に際し、新有効成分である E4 の効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。DRSP については、既承認の LEP 配合剤の有効成分であることから、新たな薬理試験は実施されていない。なお、E4 について、本項ではエストロールとしての投与量を記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 ER に対する E4 の結合作用 (CTD 4.2.1.1-01 (参考資料)、4.2.1.1-02 (参考資料))

放射標識又は蛍光標識された E2 とヒト ER α 及び ER β との結合に対する E4 及び E2 の阻害作用が検討された。その結果、E4 及び E2 の ER α に対する IC₅₀ (個別値) はそれぞれ 66 及び 1.1 nmol/L、ER β に対する IC₅₀ (個別値) はそれぞれ 420 及び 7 nmol/L であった。

ヒト ER α 及び ER β に対する E4³⁾ の結合親和性が検討された。その結果、E4 の ER α 及び ER β に対する K_i 値 (平均値±標準誤差) はそれぞれ 4.9±0.567 及び 19±1 nmol/L であった。

3) ER α に対しては 0.1 nmol/L～1 μ mol/L、ER β に対しては 0.1 nmol/L～10 μ mol/L

3.1.1.2 ER に対する E4 及び代謝物の作用 (CTD 4.2.1.1-04 (参考資料)、CTD 4.2.1.1-05 (参考資料))

ヒト ER α 又は ER β 、及びエストロゲン応答性ルシフェラーゼレポーター遺伝子を発現する U2-OS 細胞を用い、E4、E2 及び EE⁴⁾ による ER α 及び ER β 活性化作用が検討された。その結果、E4、E2 及び EE の ER α に対する EC₅₀ (個別値、以下同様) はそれぞれ 0.62、0.0023 及び 0.00087 nmol/L、ER β に対する EC₅₀ はそれぞれ 12、0.053 及び 0.25 nmol/L であった。

同様の試験系を用い、ヒトにおける E4 の主要な代謝物である E4 の 3-グルクロン酸抱合体及び E4 の 16-グルクロン酸抱合体 (各 0.1 pmol/L~100 μ mol/L) による ER α 及び ER β 活性化作用が検討された。その結果、E4 の 3-グルクロン酸抱合体の ER α に対する EC₅₀ は 11 μ mol/L、E4 の 16-グルクロン酸抱合体の ER α 及び ER β に対する EC₅₀ はそれぞれ 1.7 及び 9.0 μ mol/L であった。E4 の 3-グルクロン酸抱合体の ER β に対する EC₅₀ は、検討された濃度の範囲で用量反応曲線が得られず算出されなかった。

さらに同様の試験系を用いて、E2⁵⁾ による ER α 及び ER β 活性化に対する E4 (1 pmol/L~100 μ mol/L) の阻害作用が検討された結果、E4 はいずれの受容体に対しても E2 による活性化を阻害しなかった。

3.1.2 In vivo 試験**3.1.2.1 卵巣摘出ラットにおける膣上皮及び子宮に対する作用 (CTD 4.2.1.1-06 (参考資料))**

卵巣摘出 SD ラット (各群 8 例) に E4 (0.1、0.3、1 又は 3 mg/kg)、EE (0.05 mg/kg) 又は溶媒 (10% (v/v) エタノールを含有するゴマ油) が 1 日 1 回 7 日間反復経口投与され、各日の投与前及び最終投与翌日の剖検前に採取された膣垢塗抹標本により膣上皮の角化が評価された。その結果、E4 群では投与 3 日目から膣上皮の角化が認められ、投与 3 日目に膣上皮の角化が認められた動物数は 0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg 群でそれぞれ 0/8 例、1/8 例、4/8 例及び 6/8 例であった。E4 の各用量群 (0.1、0.3、1 又は 3 mg/kg) では投与 6 日目までに、EE 群では投与 4 日目までにすべての動物で膣上皮の角化が認められた。また、剖検前の体重は E4 1 及び 3 mg/kg 群並びに EE 群で溶媒群と比較して有意に低く、子宮重量は E4 1 及び 3 mg/kg 群並びに EE 群で溶媒群と比較して有意に高かった。

3.1.2.2 ラットにおける排卵抑制作用 (CTD 4.2.1.1-07 (参考資料))

4 日間の性周期を示す雌 SD ラット (各群 8 例) に、発情日から E4 (0.03、0.1、0.3、1 又は 3 mg/kg)、EE (0.0003、0.001、0.003、0.01 及び 0.03 mg/kg) 又は溶媒 (10% (v/v) エタノールを含有するゴマ油) が 1 日 2 回 4 日間反復経口投与され、最終投与翌日に卵管が摘出されて卵管内の卵子数が測定された。排卵が認められた動物数は、溶媒群で 8/8 例、E4 0.03、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg 群でそれぞれ 8/8 例、6/8 例、3/8 例、1/8 例及び 0/8 例、EE 0.0003、0.001、0.003、0.01 及び 0.03 mg/kg 群でそれぞれ 7/7 例、8/8 例、7/8 例、4/8 例及び 0/8 例であり、E4 及び EE の用量依存的な排卵抑制作用が認められた。

3.2 副次的薬理試験**3.2.1 各種受容体等に対する E4 の作用 (CTD 4.2.1.1-02 (参考資料))**

約 130 種の受容体 (プロゲステロン、アンドロゲン及びエストロゲン受容体 (ER α 及び ER β) を含む)、トランスポーター及びイオンチャネルと放射標識されたリガンドとの結合に対する E4 (10 μ mol/L) の

4) E4 : ER α に対しては 1 pmol/L~100 nmol/L、ER β に対しては 100 pmol/L~300 nmol/L

E2 : ER α に対しては 0.01 pmol/L~0.3 nmol/L、ER β に対しては 1 pmol/L~3 nmol/L

EE : ER α に対しては 0.01 pmol/L~0.3 nmol/L、ER β に対しては 3 pmol/L~10 nmol/L

5) EC₅₀ 及び EC₅₀ の 100 倍の濃度 (ER α に対しては 0.002 及び 0.2 nmol/L、ER β に対しては 0.05 及び 5 nmol/L) を用いた。

阻害作用が検討された結果、E4 はエストロゲン受容体 (ER α 及び ER β) を除き、いずれの分子に対しても 50%以上の阻害作用を示さなかった。

3.2.2 乳癌リスクに関する検討

3.2.2.1 ヒト乳腺細胞及びヒト乳癌細胞の増殖に対する E4 の作用 (CTD 4.2.1.2-01 (参考資料))

ヒト乳腺細胞及びヒト乳癌細胞である MCF-7 細胞に対する E4 (0.01~1 $\mu\text{mol/L}$) 及び E2 (乳腺細胞: 0.01 $\mu\text{mol/L}$ 、MCF-7 細胞: 0.0001 $\mu\text{mol/L}$) による細胞増殖作用が、チミジン- ^3H 標識体の取込みを指標に検討された。その結果、E4 はヒト乳腺細胞の増殖を濃度依存的に促進した。また、E4 はすべての検討濃度で MCF-7 細胞の増殖を促進し、その作用はヒト乳腺細胞に対する E4 1 $\mu\text{mol/L}$ の細胞増殖作用と同程度であった。E2 はヒト乳腺細胞及び MCF-7 細胞の増殖を、それぞれ 0.01 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.0001 $\mu\text{mol/L}$ で促進し、その作用は E4 1 及び 0.01 $\mu\text{mol/L}$ で認められた細胞増殖作用と同程度であった。

3.2.2.2 ヒト乳癌細胞の遊走及び浸潤に対する E4 の作用 (4.2.1.2-02 (参考資料))

ER 陽性ヒト乳癌細胞である T47-D 細胞を用い、E4 (0.0001~0.1 $\mu\text{mol/L}$) 及び E2 (0.001 $\mu\text{mol/L}$) による細胞遊走及び浸潤促進作用が、細胞を染色すること等により検討された。その結果、E4 による T47-D 細胞の遊走及び浸潤に対する濃度依存的な促進作用が認められた。また、E4 0.1 $\mu\text{mol/L}$ による T47-D 細胞の遊走及び浸潤促進作用は、E2 (0.001 $\mu\text{mol/L}$) による促進作用よりも小さかった。

3.2.3 凝固線溶系リスクに関する検討

3.2.3.1 SHBG の発現に対する E4 の作用 (CTD 4.2.1.2-06 (参考資料))

ER α を過剰発現させたヒト肝癌由来の Hep89 細胞を用い、SHBG⁶⁾ の発現に対する E4 (0.0001~1 $\mu\text{mol/L}$) の作用が蛍光免疫測定法により検討された。その結果、Hep89 細胞における SHBG の発現量は、陰性対照として用いられた ER α を発現していない HepG2 細胞と同様であり、E4 による SHBG の発現誘導は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は、表 5 のとおりであった。

6) SHBG は肝臓で産生されるタンパク質であり、エストロゲン活性に応じて発現が亢進することから、VTE リスクの指標となる可能性が報告されている (Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81: 482-90、Hum Reprod 2005; 20: 563-8 等)。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	ラット (SD) (雌 1 群 8 例)	FOB 法	0 ^a 、1.5、15、150 mg/kg	経口	150 mg/kg : 直腸温低下	4.2.1.3-3
心血管系	hERG チャネル安定発現 HEK293 細胞	hERG 電流	0 ^b 、28.17 μmol/L	<i>in vitro</i>	対照群と比較して 28.17 μmol/L で hERG 電流を 7.1% 抑制	4.2.1.3-4
	サル (カニクイザル) (雌 1 群 6 例)	血圧、心拍数、心電図 (テレメトリー法)	0 ^a 、1、10、100 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-1
呼吸系	ラット (SD) (雌 1 群 8 例)	呼吸数、最大吸気、呼気流量、一回換気量、分時換気量、気道収縮指標 (プレチスモグラフィ法)	0 ^a 、1.5、15、150 mg/kg	経口		4.2.1.3-2

a : 0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース水溶液、b : 0.1% (v/v) DMSO

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本剤の月経困難症に対する作用について

申請者は、本剤の月経困難症に対する作用について、以下のように説明した。EP 配合剤は、性腺刺激ホルモンの分泌抑制等によって卵胞の発育及びエストロゲンの分泌を抑制し、排卵を抑制するとともに、子宮内膜細胞の増殖及びプロスタグランジンの産生を抑制することにより月経困難症に対する治療効果を示すと考えられている (Cochrane Database Syst Rev 2009; 2009: CD002120、産科と婦人科 2012; 79: 1363-8)。本剤は、既承認の EP 配合剤で用いられている黄体ホルモン DRSP と新規の卵胞ホルモン E4 の配合剤であり、E4 について、ER α 及び ER β 活性化作用、並びに用量依存的な膈上皮の角化及び排卵抑制が認められたことを踏まえると、本剤について、月経困難症に対する治療効果が期待できると考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本剤による月経困難症への治療効果が期待できると判断する。

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

エストロールの血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、マウス、ラット、サル及びウサギにおけるエストロールの定量下限はそれぞれ 40.0、25.0、25.0 及び 1000、並びに 25.0 pg/mL であった。また、E4 の ¹⁴C-標識体投与後の生体試料中の放射能は、定量的全身オートラジオグラフィ又は液体シンチレーションカウンターにより測定された。

DRSP の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、サルにおける DRSP の定量下限は 1 ng/mL であった。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。なお、E4 について、本項ではエストロールとしての投与量、添加濃度及び生体試料中濃度を記載する。

DRSP 単剤の「非臨床薬物動態試験に関する資料」は既承認の LEP 配合剤の承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

4.1.1.1 ラット (CTD 4.2.2.2-03 (参考資料))

雌性ラットに E4 を単回経口投与したときの E4 の PK パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 雌性ラットに E4 を単回経口投与したときの E4 の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
0.05	3	14.6	0.5	—	33.9	—
0.5	3	52.0	0.5	—	230	—
5	3	204	0.5	6.4	1090	1265

— : 算出せず

a : 中央値

4.1.1.2 サル (CTD 4.2.3.1-02)

雌性サル (4 例) に、投与開始 1、6 及び 14 日目にそれぞれ E4 1、100 及び 1000 mg/kg を単回漸増経口投与したときの E4 の PK パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7 雌性サルに E4 を単回漸増経口投与したときの E4 の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
1	30.5±16.9	0.5	8.7、10.6 ^b	69.3±22.2	85、153 ^b
100	2282±977	1.0	7.4±1.7	6816±2293	9087±2652
1000	13564±2903	4.0	7.3±2.7	93303±17964	97967 ^c

a : 中央値、b : 2 例の個別値、c : 1 例の個別値

4.1.2 反復投与

4.1.2.1 マウス (CTD 4.2.3.2-03)

雌性マウスに、E4 0.3、1、3 又は 10 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したときの E4 の PK パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 雌性マウスに E4 を 13 週間反復経口投与したときの E4 の PK パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
0.3	1 日目	3	13.2	0.5	2.09	15.9
	13 週目	3	13.2	0.5	1.59	21.6
1	1 日目	3	45.6	0.5	1.41	67.3
	13 週目	3	39.4	0.5	2.88	87.2
3	1 日目	3	151	0.5	1.85	204
	13 週目	3	136	0.5	3.03	292
10	1 日目	3	598	0.5	1.89	846
	13 週目	3	494	0.5	2.68	872

a : 中央値

4.1.2.2 ラット (CTD 4.2.3.2-05)

雌性ラットに、E4 1.5、5 又は 15 mg/kg/日を 26 週間反復経口投与したときの E4 の PK パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9 雌性ラットに E4 を 26 週間反復経口投与したときの E4 の PK パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
1.5	1 日目	3	77.4	0.5	6.24	139
	13 週目	3	58.0	0.5	2.61	158
	26 週目	3	56.8	0.5	2.36	196
5	1 日目	3	290	0.5	3.55	553
	13 週目	3	189	0.5	2.46	594
	26 週目	3	238	0.5	3.03	736
15	1 日目	3	1048	0.5	4.55	1862
	13 週目	3	551	0.5	2.69	1958
	26 週目	3	574	0.5	2.72	2376

a : 中央値

4.1.2.3 サル (CTD 4.2.3.2-09、4.2.3.2-10)

雌性サルに、E4 1、3 又は 10 mg/kg/日を 39 週間反復経口投与したときの E4 の PK パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10 雌性サルに E4 を 39 週間反復経口投与したときの E4 の PK パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
1	1 日目	8	31.7±14.5	0.5	12.8±3.7 ^b	120±34.0
	13 週目	8	30.4±14.7	0.75	14.6±3.9 ^c	163±38.9
	26 週目	8	19.8±13.9	0.5	16.9±7.4 ^d	109±30.8
	39 週目	8	33.0±17.8	0.5	14.2±5.1 ^e	123±38.2
3	1 日目	8	110±50.6	0.5	13.4±4.2 ^b	340±67.5
	13 週目	8	89.5±70.6	0.75	14.5±3.4 ^f	402±45.3
	26 週目	8	84.9±46.0	0.75	14.7±8.6	312±68.3
	39 週目	8	97.2±45.3	1.0	14.2±3.9 ^f	328±40.9
10	1 日目	12	365±190.4	0.5	16.7±8.3 ^f	1078±224.3
	13 週目	12	433±221.3	1.0	12.9±4.3 ^g	1420±274.8
	26 週目	12	245±90.3	1.0	11.7±4.4 ^g	1024±181.9
	39 週目	12	452±170.9	0.5	14.3±4.3 ^h	1250±300.7

a : 中央値、b : 3 例、c : 5 例、d : 7 例、e : 4 例、f : 6 例、g : 11 例、h : 8 例

雌性サルに、E4 単独、DRSP 単独及び E4/DRSP の併用で 13 週間反復経口投与したときの E4 及び DRSP の PK パラメータは、表 11 のとおりであった。

表 11 雌性サルに E4 単独、DRSP 単独及び E4/DRSP の併用で 13 週間反復経口投与したときの
E4 及び DRSP の PK パラメータ

測定物質	投与量 ^a (mg/kg/日)	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
E4	3/0.6	1 日目	5	173±67	0.5	21.9±12.4	341±79
		13 週目	4	173±72	0.5	14.6±6.5	483±70
	10/2	1 日目	5	658±179	1.0	17.3±12.0	1430±127
		13 週目	5	380±184	1.0	21.3±10.1	1608±229
	30/6 (20/4) ^c	1 日目	9	1965±1547	0.5	10.2±2.3	5733±2322
		13 週目	5	722±190	1.0	8.6±2.2	3733±404
30/0 (20/0) ^d	1 日目	5	884±474	1.0	20.0±21.1	3108±769	
	13 週目	5	687±328	1.0	13.5±6.3	2281±582	
DRSP	3/0.6	1 日目	5	116±31	1.0	4.5±1.5	745±188
		13 週目	4	105±65	2.0	5.3±1.6	630±229
	10/2	1 日目	5	435±114	2.0	4.7±0.6	2490±424
		13 週目	5	205±64	2.0	6.1±1.7	1867±486
	30/6 (20/4) ^c	1 日目	9	930±357	2.0	5.1±1.0	6766±2405
		13 週目	5	338±89	3.0	5.3±0.9	2769±744
0/6 (0/4) ^d	1 日目	5	758±215	3.0	4.1±0.8	6186±1428	
	13 週目	5	399±124	3.0	6.5±2.2	3150±741	

a : E4/DRSP、b : 中央値、c : 投与 50 日目に減量。d : 投与 53 日目に減量。

4.1.2.4 ウサギ (CTD 4.2.3.5.2-05)

妊娠雌性ウサギに、E4 を反復経口投与したときの E4 の PK パラメータは、表 12 のとおりであった。

表 12 妊娠雌性ウサギに E4 を反復経口投与したときの E4 の PK パラメータ

投与スケジュール	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
0.05 mg/kg/日を妊娠 6～18 日に反復経口投与	妊娠 6 日目	4	0.802±0.363	2.0	8.5、21.5 ^b	4.19±0.870
	妊娠 18 日目	4	0.925±0.215	2.0	13.4±10.9 ^c	6.84±1.96
0.15 mg/kg/日を妊娠 6～18 日に反復経口投与	妊娠 6 日目	4	3.58±0.757	2.0	—	19.3±2.26
	妊娠 18 日目	3	3.82±0.950	2.0	—	24.5±8.13
0.45 mg/kg/日を妊娠 6～15 日に反復経口投与	妊娠 6 日目	4	9.38±4.09	2.0	—	50.8±9.8
	妊娠 15 日目	4	4.17±1.37	3.0	18.0 ^d	57.5±14.5

— : 算出せず

a : 中央値、b : 2 例の個別値、c : 3 例、d : 1 例の個別値

4.2 分布

4.2.1 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-01)

マウス、ラット又はサルの血漿に E4 0.938～937.8 ng/mL を添加したとき、E4 の血漿タンパク結合率は、それぞれ 44.8～55.9%、49.2～66.0%及び 50.3～67.2%であった。

4.2.2 SHBG 結合 (CTD 5.3.2.1-01)

SHBG 1 nmol/L とジヒドロテストステロンの ³H-標識体 10 nmol/L 又は E2 の ³H-標識体 10 nmol/L を、E4 0.17～33 μmol/L 存在下、室温で 1 時間インキュベーションし、各放射標識リガンドと SHBG との結合に対する E4 の阻害作用が検討された。その結果、E4 はいずれの放射標識リガンドに対しても SHBG との結合を阻害しなかった。

4.2.3 胎盤通過性

E4 の胎盤通過性に関する試験は実施されていない。申請者は、エストロールはヒト胎児の肝臓で生成される天然型卵胞ホルモンであり（1 項参照）、妊娠女性の血漿、血清及び尿中において胎児由来のエストロールが認められること（Climacteric 2008; 11: 69-72、Journal of Steroid Biochemistry 1971; 2: 83-93）から、E4 は胎盤を通過すると考えると説明している。

4.2.4 組織分布 (CTD 4.2.2.2-02)

雌性白色ラットに E4 の ^{14}C -標識体 15 mg/kg を単回経口投与したときの、投与 0.5、1、2、5、8、24 及び 48 時間後における各組織の放射能濃度が全身オートラジオグラフィーにより測定された（各時点 1 例）。評価したすべての組織⁷⁾のうち、盲腸内容物及び盲腸粘膜を除くいずれの組織においても、投与 0.5 又は 1 時間後に放射能濃度は最高値を示し、血液中 (4.95 $\mu\text{g eq/g}$) と比較して高い最高放射能濃度が認められた組織は、膀胱内容物 (41.6 $\mu\text{g eq/g}$)、肝臓 (12.5 $\mu\text{g eq/g}$)、膵臓 (7.51 $\mu\text{g eq/g}$)、腎臓 (7.21 $\mu\text{g eq/g}$)、唾液腺 (6.43 $\mu\text{g eq/g}$) 及び消化管⁸⁾であった（いずれも投与 0.5 時間後）。評価した組織のうち、投与 48 時間後に定量可能な放射能が認められた組織は、肝臓 (1.73 $\mu\text{g eq/g}$)、膀胱内容物 (0.170 $\mu\text{g eq/g}$)、甲状腺 (0.132 $\mu\text{g eq/g}$) 及び消化管⁹⁾であり、その他の組織では定量下限濃度 (0.076 $\mu\text{g eq/g}$) 未満となった。

雌性有色ラットに E4 の ^{14}C -標識体 15 mg/kg を単回経口投与したときの、投与 0.5、8 及び 24 時間後、並びに 7、14 及び 35 日後における各組織の放射能濃度が全身オートラジオグラフィーにより測定された（各時点 1 例）。評価したすべての組織⁷⁾において投与 0.5 又は 8 時間後に放射能濃度は最高値を示し、血液中 (6.37 $\mu\text{g eq/g}$) と比較して高い最高放射能濃度が認められた組織は、膀胱内容物 (32.0 $\mu\text{g eq/g}$)、肝臓 (13.7 $\mu\text{g eq/g}$)、腎臓 (7.17 $\mu\text{g eq/g}$)、膵臓 (6.95 $\mu\text{g eq/g}$) 及び消化管¹⁰⁾であった（投与 0.5 又は 8 時間後）。評価した組織のうち、投与 7 日後に定量可能な放射能が認められた組織は、肝臓 (0.410 $\mu\text{g eq/g}$) 及び大腸内容物 (0.076 $\mu\text{g eq/g}$) であり、その他の組織では定量下限濃度 (0.076 $\mu\text{g eq/g}$) 未満となった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-01)

マウス、ラット、ウサギ及びサル肝細胞に E4 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 1、2 又は 4 時間インキュベーションしたとき、主な代謝物として、マウスでは水酸化された E4 の硫酸抱合体、ラットではメトキシ化された E4 のグルクロン酸抱合体 (2 種類)、E4 のグルクロン酸抱合体及び E4 の硫酸抱合体、ウサギでは E4 の 3-グルクロン酸抱合体、サルでは E4 のグルクロン酸抱合体 (2 種類) 及び E4 の硫酸抱合体が認められた。

7) 消化管については、盲腸内容物、盲腸粘膜、胃粘膜、胃内容物、大腸内容物、大腸粘膜、小腸内容物及び小腸粘膜それぞれの放射能濃度が測定された。

8) 小腸内容物 (654 $\mu\text{g eq/g}$)、胃内容物 (359 $\mu\text{g eq/g}$)、小腸粘膜 (16.1 $\mu\text{g eq/g}$) 及び胃粘膜 (6.33 $\mu\text{g eq/g}$)

9) 大腸内容物 (1.79 $\mu\text{g eq/g}$)、盲腸内容物 (1.14 $\mu\text{g eq/g}$)、小腸内容物 (0.797 $\mu\text{g eq/g}$)、大腸粘膜 (0.150 $\mu\text{g eq/g}$)、小腸粘膜 (0.109 $\mu\text{g eq/g}$)、盲腸粘膜 (0.094 $\mu\text{g eq/g}$)

10) 胃内容物 (448 $\mu\text{g eq/g}$)、小腸内容物 (301 $\mu\text{g eq/g}$)、大腸内容物 (195 $\mu\text{g eq/g}$)、盲腸内容物 (125 $\mu\text{g eq/g}$)、大腸粘膜 (9.89 $\mu\text{g eq/g}$)、小腸粘膜 (8.83 $\mu\text{g eq/g}$)、盲腸粘膜 (6.94 $\mu\text{g eq/g}$)

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD 4.2.2.4-05、4.2.2.4-06、4.2.2.4-07)

雌性マウス (4 例) に E4 の ^{14}C -標識体 15 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.5 時間後に血漿中に認められた E4 の未変化体の割合 (試料中の総放射能に対する割合、以下同様) は 29.6% であり、主な代謝物として E4 の 3-グルクロン酸抱合体 (19.9%) が認められた。

雌性ラット (3 例) に E4 の ^{14}C -標識体 15 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.5 時間後に血漿中に認められた E4 の未変化体の割合は 49.7% であり、主な代謝物として、E4 の 3-グルクロン酸抱合体 (19.4%) が認められた。

雌性サル (5 例) に E4 10 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、最終投与 1 時間後の血漿中における各代謝物の比率 (E4 の未変化体のピーク面積を 1.000 とした場合の各代謝物のピーク面積の比率) は、E4 の 16-グルクロン酸抱合体 1.283、E4 の 15-グルクロン酸抱合体 0.945 及び E4 の 3-グルクロン酸抱合体 0.281 であった。

4.3.2.2 尿中、糞中及び胆汁中代謝物 (CTD 4.2.2.4-05、4.2.2.4-06)

雌性マウス (4 例) に E4 の ^{14}C -標識体 15 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 12~48 時間後の尿中に排泄された E4 の未変化体の割合 (試料中の総放射能に対する割合、以下同様) は 13.4% であり、主な代謝物として E4 の 3-グルクロン酸抱合体 (10.0%) が認められた。投与 48 時間後までの糞中に排泄された E4 の未変化体の割合は 5.0% であり、E4 の 3-グルクロン酸抱合体、E4 のグルクロン酸及び硫酸抱合体、並びに E4 の 16-グルクロン酸抱合体は認められなかった。

胆管カニューレを留置した雌性ラット (3 例) に E4 の ^{14}C -標識体 15 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間までの尿中に排泄された E4 の未変化体の割合は 35.9% であり、主な代謝物として E4 の 16-グルクロン酸抱合体 (14.9%) が認められた。投与 48 時間後までの糞中に排泄された E4 の未変化体の割合は 11.0% であった。投与 12 時間後までの胆汁中には E4 の未変化体は認められず、主な代謝物として E4 の 3-グルクロン酸抱合体 (23.7%)、E4 のグルクロン酸及び硫酸抱合体 (15.2%)、並びに E4 の 16-グルクロン酸抱合体 (16.4%) が認められた。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2-01、4.2.2.2-02)

雌性マウス (9 例) に E4 の ^{14}C -標識体 15 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) はそれぞれ 16.45% 及び 66.91% であった。

雌性ラット (3 例) に E4 の ^{14}C -標識体 15 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 11.11% 及び 86.86% であった。また、胆管カニューレを留置した雌性ラット (3 例) に E4 の ^{14}C -標識体 15 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中、糞中及び胆汁中排泄率はそれぞれ 18.42%、2.72% 及び 71.93% であった。

4.4.2 乳汁移行性

E4 の乳汁移行性に関する試験は実施されていない。申請者は、E4 と同じくステロイド骨格を有する他のエストロゲンやプロゲステンを授乳婦に投与した際に乳汁中に移行することが報告されていることから (Acta Endocrinol 1969; 61: 665-77、Acta Endocrinol 1969; 61: 255-74 等)、E4 も同様に乳汁中に移行する可能性があることを説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、本剤の非臨床薬物動態の評価は適切と判断した。

4.R.1 組織分布について

機構は、組織分布試験（4.2.4 項参照）において E4 の肝臓への高い集積が認められ、他の組織と比較して長期間にわたり残存が認められたことを踏まえ、肝臓に E4 又はその代謝物が分布することで、安全性上の問題が生じる可能性はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。E4 の反復投与毒性試験（マウス 4 週間、ラット 4 週間及び 26 週間）において、肝クッパー細胞過形成及び肥大、肝臓重量の増加、肝細胞の微小空胞化を伴う肝細胞肥大及び肝臓の変色、並びに E4 の反復投与毒性試験（サル 39 週間）において肝臓グリコーゲン含量の軽微な減少が認められたものの（表 14 参照）、肝毒性を示唆する臨床検査値や病理組織学的変化は認められなかった。したがって、E4 又はその代謝物の肝臓への分布に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、マウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験の結果を踏まえると、E4 又はその代謝物の肝臓への分布に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いとの申請者の説明は妥当と判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

E4 の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。DRSP の「毒性試験に関する資料」は既承認の LEP 配合剤の承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。なお、E4 について、本項ではエステトロールとしての投与量、添加濃度及び生体試料中濃度を記載する。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 E4 の単回投与毒性試験

ラットを用いた単回投与の用量設定試験、及びサルを用いた単回用量漸増試験の結果から急性毒性が評価された（表 13）。いずれも E4 の概略の致死量は 1000 mg/kg を超えるものと推察された。

表 13 E4 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌ラット (SD)	経口	10、100、1000	≥100：体重増加量低値	>1000	参考 4.2.3.1-01
雌サル (カニクイザル)	経口	0 ^a 、1、10、100、1000	≥10：ALP 低値 ≥100：無機リン低値 1000：嘔吐、赤血球数・Hb・PCV 低値	>1000	4.2.3.1-02

a：0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース水溶液

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 E4の反復投与毒性試験

マウスを用いた4及び13週間反復投与毒性試験、ラットを用いた4、13及び26週間反復投与毒性試験、並びにサルを用いた4、13及び39週間反復投与試験が実施された(表14)。主な所見として、生殖器系を主とするホルモン分泌組織、免疫系、体重への影響が認められたが、休薬により回復性が見込まれると判断されている。なお、ラット26週間反復投与毒性試験の無毒性量(5 mg/kg/日)における曝露量(AUC_{0-t}: 736 ng・h/mL)は臨床曝露量(AUC_{0-24h}: 81.61 ng・h/mL)の約9.0倍であり、サル39週間反復投与毒性試験の無毒性量(3 mg/kg/日)における曝露量(AUC_{0-t}: 328 ng・h/mL)は臨床曝露量(AUC_{0-24h}: 81.61 ng・h/mL)の約4.0倍であった。

表14 E4反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌 マウス (CD-1)	経口	4週間	0 ^a 、0.03、 0.3、3、30	<p>≥0.3: 体重増加量高値、Cr 低値、脾臓重量高値、脾臓髓外造血、卵管上皮空胞化、乳腺過形成</p> <p>≥3: 体重高値、尿素低値、肝臓重量高値、大腿骨骨梁増加、肝細胞肥大、下垂体好酸性細胞過形成/肥大、子宮扁平上皮化生、子宮内膜腺肥厚/過形成/拡張/嚢胞、子宮間質細胞過形成</p> <p>30: 胸腺重量低値、肝クッパー細胞過形成/肥大、胸腺リンパ組織萎縮、腔過角化</p>	30	4.2.3.2-02
雌 マウス (CD-1)	経口	13週間	0 ^a 、0.3、1、 3、10	<p>≥0.3: 副腎被膜下紡錘形細胞過形成、副腎X帯の空胞化/変性、腔扁平上皮過形成</p> <p>≥1: 赤血球数・白血球数・リンパ球数・尿素低値、MCH・網赤血球率高値、脾臓重量高値、子宮腺嚢胞状過形成</p> <p>≥3: 体重増加量高値、好酸球数・単球数低値、肝臓・子宮重量高値、卵管上皮空胞化</p> <p>10: MCV・無機リン・ALP高値、腎重量高値、卵巣黄体の欠如/発達不良</p>	算出せず	4.2.3.2-03
雌 ラット (SD)	経口	4週間 + 休薬 2週間	0 ^a 、5、15、 50、150	<p>≥5: 体重低値、一般状態悪化(削瘦、脱毛等)、総蛋白・ALP高値、総コレステロール低値、副腎・肝臓重量高値、副腎網状帯肥大・うっ血、腎臓色素沈着、肝細胞肥大、乳腺腺房過形成・分泌物増加、卵巣間質腺萎縮・閉鎖/嚢胞状卵胞増加、子宮内膜腺過形成/肥厚、腔上皮の過形成/肥厚・粘液産生/空胞、性周期異常</p> <p>≥15: 体重増加量低値、A/G比低値、胸腺重量低値、腎臓緑色化、胸腺退縮、骨髓細胞充実性低下、腎尿管上皮細胞空胞化、胸腺リンパ組織萎縮、腔好酸球浸潤</p> <p>≥50: 赤血球数・Hb・PCV・MCH・白血球数・リンパ球数低値、PT延長、脾臓重量低値、子宮・腔重量高値、肝臓白色化、子宮半透明の内容物を含む拡張、乳腺導管拡張、毛包萎縮/毛包数減少、脾臓リンパ組織萎縮・髓外造血・褐色色素増加</p> <p>150: MCV・好酸球数・フィブリノーゲン・Cl・Cr低値、アルブミン高値、肝臓の変色・腫大、脾臓退縮、肝細胞微小空胞、子宮扁平上皮化生</p> <p>回復性: あり</p>	15	4.2.3.2-04

雌 ラット (SD)	経口	26 週間 + 休薬 8 週間	0 ^a 、1.5、5、 15	<p>瀕死屠殺：1.5 (1/20 例)^b</p> <p>≥1.5：体重増加量・体重低値、赤血球数・Hb・PCV・Cr 低値、PT 延長、副腎・腎臓・肝臓重量高値、子宮重量低値、副腎皮質びまん性肥大・嚢胞変性、大腿骨骨梁増加、腎臓褐色色素、肝細胞肥大・微小空胞化、乳腺腺腔拡張、卵巣黄体の欠如/発達不良・間質萎縮、脾臓褐色色素、子宮扁平上皮化生・内膜肥厚、膈上皮肥厚・粘液分泌・好酸球浸潤、性周期停止</p> <p>≥5：摂餌量低値、一般状態悪化（削瘦、円背、脱毛等）、総コレステロール低値、胸腺重量低値、腎尿細管拡張、乳腺小葉/腺房過形成、胸腺リンパ組織萎縮</p> <p>15：好中球数・無機リン・総蛋白高値、APTT 延長、A/G 比低値、卵巣重量低値</p> <p>回復性：あり</p>	5	4.2.3.2-05
雌 ラット (Wistar)	経口	13 週間	0 ^a 、0.2、 0.6、2、6	<p>≥0.2：体重増加量・体重低値、肝臓重量高値、子宮好酸球浸潤</p> <p>≥0.6：総コレステロール低値、副腎重量高値、副腎皮質びまん性肥大、乳腺腺腔拡張、子宮上皮肥厚、膈扁平上皮過形成、性周期異常</p> <p>≥2：PT 延長、子宮扁平上皮化生・腺嚢胞性拡張・腺変性/アポトーシス</p> <p>6：摂餌量低値、ALP 高値、胸腺・子宮重量低値、乳腺腺房細胞肥大/空胞化、子宮内膜腺減少、性周期停止</p>	算出せず	4.2.3.2-06
雌 サル (カニク イザル)	経口	4 週間	0 ^a 、5、15、 50	<p>≥5：胸腺重量低値、胸腺退縮、卵巣黄体欠如、下垂体好酸性細胞増加、胸腺リンパ組織萎縮、子宮体部筋層肥大・内膜間質硝子化、子宮頸部上皮肥厚/過形成・好中球浸潤・扁平上皮化生</p> <p>≥15：アルブミン・ALP 低値、副腎網状帯萎縮</p> <p>50：削瘦、クロール・グルコース・総蛋白低値、総コレステロール高値、卵管重量高値</p>	15	4.2.3.2-07
雌 サル (カニク イザル)	経口	13 週間 + 休薬 4 週間	0 ^a 、3、10、 30	<p>≥3：Hb・Ca・総蛋白・アルブミン・ALP・A/G 比・GGT 低値、ALT 高値、胸腺重量低値、卵管腫大、胸腺小型化、副腎球状帯肥大/空胞化、束状帯肥大、網状帯萎縮、乳腺発達・蛋白性分泌物、リンパ節・脾臓・胸腺リンパ組織萎縮、卵巣黄体欠如、卵管上皮肥大/過形成・内腔拡張、下垂体好酸性細胞増加、子宮体部筋層肥大・内膜萎縮・内膜間質硝子化・内膜腺拡張、子宮頸部上皮肥厚/過形成・びらん/潰瘍・炎症・好酸球浸潤・扁平上皮化生、膈上皮萎縮、性周期停止</p> <p>≥10：体重増加量低値、PCV・LDH 低値、卵管重量高値</p> <p>30：赤血球数低値、乳腺腺房細胞核の大小不同/巨核症、毛包萎縮</p> <p>回復性：あり</p>	3	4.2.3.2-08
雌 サル (カニク イザル)	経口	39 週間 + 休薬 6 週間	0 ^a 、1、3、10	<p>≥1：体重低値、PT 短縮、Ca・総蛋白・アルブミン・A/G 比・ALP 低値、総コレステロール・ALT 高値、卵巣嚢胞、脱毛、副腎束状帯肥大/空胞化、網状帯萎縮、骨髓脂肪組織増加、肝臓グリコーゲン含量減少、乳腺腺房発達・細胞核大小不同、卵巣黄体欠如・硝子化、卵管上皮肥大/過形成、下垂体好酸性細胞増加、毛包萎縮・空洞化、胸腺リンパ組織萎縮、子宮体部内膜萎縮・内膜間質硝子化、子宮頸部上皮肥厚/過形成・頸部腺拡張・扁平上皮化生、膈上皮萎縮、性周期停止</p> <p>≥3：赤血球数・Hb 低値、総ビリルビン高値、脾臓・胸腺重量低値、卵管拡張、卵管内腔拡張・筋層部肥大、子宮頸部慢性炎症</p> <p>10：PCV・GGT 低値、骨髓細胞充実性低下、子宮体部筋層肥大</p> <p>回復性：あり</p>	3	4.2.3.2-09

a：0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース水溶液

b：投与過誤に起因する瀕死屠殺

5.2.2 E4/DRSP 併用の反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験が実施された (表 15)。認められた所見は E4 又は DRSP の単独投与で認められたものと同様であったが、併用投与により脾臓への影響が増悪し、高血糖等に起因する一般状態の悪化に伴う瀕死屠殺が生じた。高血糖は LEP 配合剤における既知のリスクであるが、当該所見が認められた用量における E4 の AUC_{0-24h} は、臨床曝露量 (AUC_{0-24h} : 81.61 ng·h/mL) の約 46 倍であったこと、及び本剤の臨床試験においてグルコース恒常性に影響が認められていないことから、臨床的に問題となる可能性は低いと申請者は説明している。また、心臓において間質の線維化や心筋細胞の肥大・空胞化が認められた。なお、無毒性量 (E4 3 mg/kg/日/DRSP 0.6 mg/kg/日) における E4 の曝露量 (AUC_{0-t} : 483 ng·h/mL) は臨床曝露量 (AUC_{0-24h} : 81.61 ng·h/mL) の約 5.9 倍であり、DRSP の曝露量 (AUC_{0-t} : 630 ng·h/mL) は臨床曝露量 (AUC_{0-24h} : 546.9 ng·h/mL) の約 1.2 倍であった。

表 15 E4/DRSP 併用の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^a (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 ^a (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌サル (カニクイザル)	経口	13 週間 + 休薬 4 週間	0/0 ^b 、3/0.6、 10/2、30/6 (20/4) ^c 、30/0 (20/0) ^d 、0/6 (0/4) ^d	死亡・瀕死屠殺: 30/6 (4/9 例) ^e $\geq 3/0.6$: Ca・総蛋白・アルブミン・ALP・GGT 低値、総コレステロール・トリグリセリド高値、胸腺退縮、副腎球状帯肥大、乳腺腺房発達・導管拡張・リンパ球浸潤・細胞核大小不同、卵巣黄体欠如、卵管上皮萎縮、下垂体好酸性細胞増加、毛包萎縮、胸腺リンパ組織萎縮、子宮内膜間質脱落膜化・筋層肥大・頸部肥大・頸部粘液増加、膈上皮萎縮、性周期停止 $\geq 10/2$: PT 短縮、子宮腫大、副腎網状帯萎縮、骨髓細胞充実性低下、心臓心室/中隔間質の線維化、心筋細胞空胞化、乳腺腺房細胞空胞化、卵胞発達不良、膵島細胞空胞化、子宮体部内膜厚増加 $30/6$ (20/4): 低体温、歯肉蒼白、フルクトサミン低値、腸管系リンパ組織萎縮、心筋細胞肥大、乳腺アポトーシス、脾臓胚中心欠如・辺縁帯減少 $30/0$ (20/0): Hb・Ca・総蛋白・アルブミン・ALP・フルクトサミン低値、PT 短縮、トリグリセリド・ALT 高値、胸腺退縮、副腎球状帯肥大・網状帯萎縮、腸管系・胸腺リンパ組織萎縮、乳腺腺房発達・導管拡張・リンパ球浸潤・細胞核大小不同・アポトーシス、卵巣黄体欠如・卵胞発達不良、卵管上皮過形成、下垂体好酸性細胞増加、毛包萎縮、子宮体部間質密度上昇・内膜間質硝子化・頸部上皮細胞過形成・頸部扁平上皮化生、性周期停止 $0/6$ (0/4): アルブミン高値、副腎球状帯肥大・網状帯萎縮、乳腺腺房細胞空胞化・リンパ球浸潤、卵巣黄体欠如、卵管上皮萎縮、膵島細胞空胞化、子宮内膜間質脱落膜化・頸部上皮厚減少、膈上皮萎縮、性周期停止 回復性: あり	3/0.6	4.2.3.2-10

a: E4/DRSP

b: 溶媒: 0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース水溶液

c: 投与 50 日目から減量

d: 投与 53 日目から減量

e: うち 1 例は投与過誤に起因する瀕死屠殺

5.3 遺伝毒性試験

5.3.1 E4 の遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髓小核試験及びコメット試験が実施された (表 16)。

申請者は、以下の点を踏まえると、E4 がヒトにおいて遺伝毒性を示す可能性は低いと考える旨説明している。

- ・ *In vitro* 試験（細菌を用いた復帰突然変異試験）で E4 が突然変異を誘発する可能性が示唆されたものの、がん原性試験においてホルモン誘発性の発がん以外認められなかった（5.4.1 項参照）ことから、生体内で突然変異誘発性が問題になる可能性は低いと考えること
- ・ *In vitro* マウスリンフォーマ試験で一部不確かな結果であったものの、*in vivo* 小核試験の結果は陰性であったことから、E4 が染色体異常を誘発する可能性は低いと考えること
- ・ *In vivo* コメット試験で一部不確かな結果が得られたものの、再試験で陰性であったことから、E4 が DNA 損傷を誘発する可能性は低いと考えること

表 16 E4 の遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate、µg/mL ^a 又は mM ^b) 用量 (mg/kg/回)	試験成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (1)	ネズミチフス菌： TA1535、TA1537、 TA98、TA100、TA102	S9- / +	0 ^c 、78.13、156.3、 312.5、625、 1250、2500、5000 ^e	TA102 株で代謝活性化の有無によらず、 ≥2500 で陽性	4.2.3.3.1-01
	細菌を用いた復帰突然変異試験 (2)	ネズミチフス菌： TA102	S9- / +	0 ^d 、312.5、625、 1250、2500、5000	代謝活性化の有無によらず、 ≥2500 で陽性	参考 4.2.3.3.1-02
	細菌を用いた復帰突然変異試験 (3)	ネズミチフス菌： TA102 大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	S9- / +	0 ^d 、100、333、1000、 3330、5000	陰性	4.2.3.3.1-03
	マウスリンフォーマ試験 (1)	L5178Y TK ^{+/+} マウスリンパ腫細胞	S9- (3時間)	0 ^c 、31.3、62.5、 125、250、500 ^e 、750 ^e 、1000 ^e	S9-：陰性 S9+：不確か	4.2.3.3.1-04
			S9+ (3時間)	0 ^c 、15.6、31.3、62.5、 125、187.5、250、375		
			S9- (24時間)	0 ^c 、62.5、125、250、 500 ^e 、750 ^e 、875 ^e 、1000 ^e		
			S9+ (3時間)	0 ^c 、0.031、0.063、0.13、 0.25、0.5、1		
	マウスリンフォーマ試験 (2)	L5178Y TK ^{+/+} マウスリンパ腫細胞	S9- (3時間)	0 ^c 、0.031、0.063、0.13、 0.25、0.5、1	陰性	4.2.3.3.1-05
			S9+ (3時間)	0 ^c 、0.031、0.063、0.13、 0.25、0.5、0.75、1		
			S9- (24時間)	0 ^c 、500、1000、2000 (24時間) 0 ^f 、2000 (48時間)		
S9+ (3時間)			0 ^c 、500、1000、2000			
<i>in vivo</i>	ラット小核試験	雌ラット (SD) 骨髄	/	陰性	4.2.3.3.2-01	
	コメット試験 (1)	雌ラット (SD) 肝臓、十二指腸	/	肝臓：陰性 十二指腸：不確か	4.2.3.3.2-02	
	コメット試験 (2)	雌ラット (SD) 肝臓、十二指腸	/	陰性	4.2.3.3.2-03	

a : マウスリンフォーマ試験 (1)

b : マウスリンフォーマ試験 (2)

c : DMSO

d : エタノール

e : 沈殿が認められた

f : 0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース水溶液

5.4 がん原性試験

5.4.1 E4 のがん原性試験

マウス及びラットを用いた経口投与による長期がん原性試験 (表 17 及び表 18) が実施された。子宮、乳腺及び下垂体で腫瘍形成が認められた他、肺及び肝臓においても過形成病変が認められた。申請者は、当該所見について以下のように説明している。これらは E4 のエストロゲン作用に起因するものであるが、非発がん量における E4 の曝露量 (AUC_{0-t}) は、マウスで 4.60 ng・h/mL、ラットで 18.8 ng・h/mL であり、臨床曝露量 (AUC_{0-24h}: 81.61 ng・h/mL) のそれぞれ約 0.06 倍及び約 0.23 倍であることから、本剤投与による発がんリスクは否定できない。したがって、本剤の添付文書において、本邦既承認の LEP 配合剤における臨床使用時の副作用情報を踏まえた注意喚起を行う。

表 17 E4 のマウス長期がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 (mg/kg/日)	非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				0 ^{a,b} , 0.125, 0.25, 0.5, 1		
雌マウス (CD-1)	経口	104 週間	腫瘍性病変	子宮及び子宮頸部: ≥0.25 で上皮性腫瘍、間質性腫瘍 乳腺: ≥0.5 で乳腺腫瘍 下垂体: 1 で前葉腫瘍	0.125	4.2.3.4.1.1
			非腫瘍性病変	増殖性病変: ≥0.125: 子宮腺嚢胞状過形成、乳腺腺房細胞過形成 1: 下垂体前葉過形成、肺胞過形成 非増殖性病変: ≥0.125: 子宮脱、子宮頸部及び腔扁平上皮増加、腔萎縮抑制、乳腺導管硝子物質増加、副腎皮髄境界部色素増加、胸骨・大腿骨骨線維化病変 ≥0.25: 腔粘液産生減少、副腎球状帯びまん性肥大、肝細胞空胞化減少、胃腺拡張 ≥0.5: 子宮筋症、腔脱、子宮頸部萎縮抑制、乳腺嚢胞増加、下垂体血管拡張、脾臓髓外造血、脾臓へモジゲリン色素沈着 1: 下垂体うっ血、脳下垂体による脳実質の圧迫、肝臓髓外造血、肝臓へモジゲリン色素沈着及びクッパー細胞色素沈着、甲状腺嚢胞状濾胞拡張		

a: 0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース水溶液

b: 溶媒対照群を 2 群設けた。

表 18 E4 のラット長期がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 (mg/kg/日)	非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				0 ^{a,b} , 0.08, 0.27, 0.8		
雌ラット (Wistar)	経口	105 週間	腫瘍性病変	乳腺: 0.8 で乳腺腫瘍	0.27	4.2.3.4.1.2
			非腫瘍性病変	増殖性病変: ≥0.08: 子宮腺嚢胞状過形成、乳腺腺房細胞過形成 ≥0.27 肝臓明細胞巣 非増殖性病変: ≥0.08 子宮炎症、子宮及び腔の萎縮抑制、子宮頸部及び腔上皮粘液産生増加、肝細胞空胞化、肝臓褐色色素沈着、副腎束状帯嚢胞変性、副腎皮髄境界部色素沈着、脳下垂体による脳実質の圧迫、脳室拡張、脾臓マクロファージ色素沈着 ≥0.27 卵巣嚢胞、脾臓髓外造血、腸間膜リンパ節好酸球浸潤、胸腺リンパ組織萎縮、胸腺上皮過形成、副腎皮質肥大、副腎球状帯肥大抑制 0.8: 卵巣褐色色素沈着、卵巣萎縮、肝細胞肥大、腸間膜リンパ節リンパ組織萎縮		

a: 0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース水溶液

b: 溶媒対照群を 2 群設けた。

5.5 生殖発生毒性試験

5.5.1 E4 の生殖発生毒性試験

E4 の投与により、排卵及び着床が阻害されることから、ラットを用い、E4 投与後の受胎能回復性が評価された。その他、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 19)。申請者は、これらの試験結果について以下のように説明している。ラット受胎能回復性試験では、1 回目の試験で妊娠率及び着床後の胚死亡率の高値が認められたものの、当該結果は雄動物の性成熟が不完全であったことが原因と考えられ、より成熟した雄動物を用いた 2 回目の試験では問題が認められなかったことから、休薬により適切に受胎能が回復するものと判断した。ラットの胚・胎児発生試験では、骨の短縮、肥厚及び彎曲所見が認められたが、これらの所見は母体毒性に起因して認められ、出生後に消失すると考えられることから、E4 の催奇形性を示唆する所見ではないと考える。しかし、生殖能及び次世代の発育に対して最も低い無毒性量はラットで 0.17 mg/kg/日、ウサギで 0.05 mg/kg/日であり、これらの試験における E4 の曝露量 (AUC_{0-t}: それぞれ 13.4 及び 6.84 ng・h/mL) は臨床曝露量 (AUC_{0-24h}: 81.61 ng・h/mL) のそれぞれ約 0.16 倍及び約 0.08 倍であったことから、本剤が臨床用量で母体の生殖能や次世代の発育に対する影響を示す可能性は否定できない。したがって、既承認の LEP 配合剤と同様に、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の投与を禁忌とし、本剤投与後に妊娠を希望する場合には、服用中止後月経周期が回復するまで避妊を行うことが望ましい旨注意喚起する。また、E4 の乳汁移行性 (4.4.2 項参照) 及び児の発生に影響する可能性を考慮し、授乳婦に対しては授乳しないことが望ましい旨注意喚起する。

表 19 E4 の生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能回復性試験 (1)	雌 ラット (Wistar)	経口	4週間 + 休薬 3週間	0 ^a , 0.17, 0.5, 1.5	親動物： ≥0.5：体重低値 対照群を含め、妊娠率低値、着床後の胚死亡率高値 ^b	親動物 一般毒性：0.17 生殖能：算出せず 胚・胎児：算出せず	4.2.3.5.1-01
受胎能回復性試験 (2)	雌 ラット (Wistar)	経口	4週間 + 休薬 3週間	0 ^a , 0.17, 0.5, 1.5	親動物： 1.5：体重低値 胚・胎児： 特記すべき所見なし	親動物 一般毒性：0.5 生殖能：1.5 胚・胎児：1.5	4.2.3.5.1-02
胚・胎児 発生試験	雌 ラット (Wistar)	経口	妊娠 6～17日	0 ^a , 0.3, 1, 3	親動物： ≥1：摂餌量低値、体重増加量低 値 胚・胎児： ≥1：足関節重度屈曲・異常回転 3：前肢上腕骨肥厚、肩甲骨彎曲	親動物 一般毒性：0.3 未 満 生殖能：1 胚・胎児：0.3	4.2.3.5.2-03
	雌 ウサギ (New Zealand White)	経口	妊娠 6～18日	0 ^a , 0.05, 0.15, 0.45	親動物： ≥0.15：瀕死屠殺、流産、胚吸 収、脱毛、削瘦、摂餌量低 値、体重低値 胚・胎児： ≥0.15：不完全骨化 0.45：生存胎児数低値、後期吸収 胚数高値、着床後胚死亡率高値	親動物 一般毒性：0.05 未 満 生殖能：0.05 胚・胎児：0.05	4.2.3.5.2-05
出生前及 び出生後 の発生並 びに母体 の機能に 関する試 験	雌 ラット (Wistar)	経口	妊娠 6～ 18日、 分娩後 1 ～21日	0 ^a , 0.17, 0.5, 1.5	親動物： ≥0.5：死亡・瀕死屠殺、分娩困 難、赤色腔分泌物、摂餌量低 値、体重増加量低値 1.5：四肢蒼白、接触時冷感、立 毛、自発運動低下、虚脱 F1 出生児： ≥0.5：死亡/食殺 1.5：出生児数低値、出生後生存 率低値	親動物 一般毒性：0.17 生殖能：0.17 F1 出生児：0.17	4.2.3.5.3-03

a：0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース水溶液

b：雄動物の性成熟が不完全であったことが原因と考察されている。

5.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。本剤が既承認の LEP 配合剤と同様に生殖発生毒性を示す可能性は否定できないこと、また、エストロゲン依存性の悪性腫瘍の発生リスクがあることについては、既承認の LEP 配合剤と同様に注意喚起が必要と判断するが、提出された資料及び以下の検討結果から、本剤の臨床使用に際し、上記以外の安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断する。

5.R.1 E4/DRSP の併用投与時に認められた心臓への影響について

機構は、E4/DRSP 併用の反復投与毒性試験 (5.2.2 項参照) で認められた心臓の所見 (心筋細胞空胞化、心臓心室及び中隔間質の線維化、心筋細胞の肥大化) について、本剤投与との関連性及びヒトに対する影響を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。心臓の所見については、明確な裏付けはないものの、試験に用いたカニクイザルの系統 (モーリシャス島由来) に起因する可能性があり、潜在的に心臓の所見が発現しやすい系統特異的要因に E4 及び DRSP の高用量投与におけるストレス及びそれに続発したカテコールアミン放出が加わったことにより、発現した可能性が考えられる。なお、臨床試験においては E4 及び DRSP の投与に起因した心臓への影響について、LDH、トロポニン、心電図及び心エコー図検査によりモニタリングされたが、心毒性を示唆する明確なシグナルは検出されなかった。

機構は、本剤の臨床用量について、心臓に対する無毒性量と考えられる E4 10 mg/kg/日/DRSP 2 mg/kg/日に対し、AUC に基づく安全域が一定程度 (E4 : 約 20 倍、DRSP : 約 3.4 倍) 確保されていること、及び申請者の説明を踏まえると、本剤の臨床使用において心臓への影響が問題となる可能性は低いものと判断する。

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

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。なお、E4 について、臨床試験においては、E4 としての投与量及びエストロールとしての生体試料中濃度をそれぞれ記載する。また、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験においては、エストロールとしての添加濃度及び生体試料中濃度を記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

食事の影響試験 (Es0001-C101 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03 試験) では市販予定製剤が用いられた。

エストロール及び DRSP の血漿中及び尿中濃度は LC-MS/MS により測定された。定量下限は、表 20 のとおりである。

表 20 エストロール及び DRSP の血漿中及び尿中の定量下限

測定物質	血漿中	尿中
エストロール	25.0、25.9 ng/L	25.0 ng/L
DRSP	0.49、0.500 µg/L	—

— : 評価せず

6.1.1 食事の影響試験 (Es0001-C101 試験、CTD 5.3.1.2-04、実施期間 20■年 ■月～■月)

外国人健康成人女性 28 例を対象に、E4 15 mg/DRSP 3 mg を空腹時又は食後に単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間 : 28 日以上)。E4 について、空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.51 [0.37, 0.70] 及び 1.01 [0.86, 1.19] であった。また、DRSP について、空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.75 [0.66, 0.84] 及び 1.08 [1.02, 1.14] であった。E4 及び DRSP の t_{max} (中央値) は空腹時投与 (それぞれ 0.50 h 及び 1.23 h) と比較して食後投与 (それぞれ 0.75 h 及び 1.67 h) で遅延する傾向が認められた。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行 (CTD 4.2.2.3-01、5.3.2.1-02)

ヒト血漿に E4 0.938~46.9 ng/mL を添加したとき、エストロールの血漿タンパク結合率は、45.4~50.4%であった。

ヒト血液に E4 の ^{14}C -標識体 0.1 又は 1 µmol/L を添加したとき、血液/血漿中濃度比はそれぞれ 1.21 及び 1.18 であった。

6.2.1.2 *In vitro* 代謝

6.2.1.2.1 E4 の代謝 (CTD 4.2.2.4-01、5.3.2.3-03、5.3.2.3-04)

ヒト肝細胞に E4 1 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 1、2 又は 4 時間インキュベーションしたとき、主な代謝物として E4 のグルクロン酸抱合体及び E4 の硫酸抱合体が認められた。

ヒト肝ミクロソームに E4 の ^{14}C -標識体 5 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 60 分間インキュベーションしたとき、代謝物の生成は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームに E4 の ^{14}C -標識体 3~10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 10、20、30、45 又は 60 分間インキュベーションしたとき、E4 の 16-グルクロン酸抱合体が生成された。

6.2.1.2.2 E4 の代謝に関する酵素の検討 (CTD 5.3.2.3-02 (参考資料)、5.3.2.3-03、5.3.2.3-04、5.3.2.3-05、4.2.2.4-06、5.3.2.3-06 (参考資料))

ヒトの各 CYP 分子種 (CYP1A1、1B1 及び 3A4) 発現系に E4 100 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 30 分間インキュベーションしたとき、代謝された E4 の割合はそれぞれ 10.1%、16.3% 及び 2.3% であった。CYP1A1 及び 3A4 では E4 の水酸化体の生成が認められ、1B1 では 1A1 及び 3A4 で認められた水酸化体に加えて、異なる E4 の水酸化体の生成も認められた。

ヒトの各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) 発現系に E4 の ^{14}C -標識体 5 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、15 分間インキュベーションしたとき、CYP3A4 発現系で単一の代謝物¹¹⁾ が認められたものの、当該代謝物は NADPH 非存在下でも認められた。また、CYP3A4 を除く発現系では当該代謝物が微量認められた。

ヒトの各 UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15、2B17) 発現系に E4 の ^{14}C -標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 15 分間インキュベーションしたとき、UGT2B7 発現系では E4 の 16-グルクロン酸抱合体の生成が認められた。一方で、UGT2B7 を除く発現系では当該代謝物の生成は認められなかった。

ヒトの各 SULT 分子種 (SULT1A1、1A3、1B1、1C2、1E1、2A1 及び 2B1b) 発現系に、E4 の ^{14}C -標識体を添加し、37°C でインキュベーションしたとき、SULT1A1、1E1、2A1 及び 2B1b 発現系ではいずれも E4 の 3-硫酸化体の生成が認められた。一方で、SULT1A3、1B1 及び 1C2 発現系では代謝物の生成は認められなかった。

6.2.1.3 酵素阻害

6.2.1.3.1 CYP 分子種に対する阻害 (CTD 5.3.2.3-07 (参考資料)、5.3.2.3-08、5.3.2.3-15)

ヒトの各 CYP 分子種 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) 発現系及び各 CYP 分子種の基質¹²⁾ を用いて、各 CYP 分子種に対する E4 10 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した結果、ほとんど阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 10 $\mu\text{mol/L}$ 超)。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) の基質¹³⁾ を用いて、各 CYP 分子種に対する E4 0.01~100 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。E4 は CYP3A4

11) 構造未同定

12) 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2、2C9、2C19、2D6: 3-シアノ-7-エトキシマリン、3A4: 7-ベンジルオキシ-4-トリフルオロメチル-クマリン

13) 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2: フェナセチン、2B6: ブプロピオン、2C8: アモジアキン、2C9: トルブタミド、2C19: S-メフェニトイン、2D6: プフラロール、2E1: クロルゾキサゾン、3A4: テストステロン及びミダゾラム

(基質：テストステロン) に対して阻害作用を示し、 IC_{50} は $38.7 \mu\text{mol/L}$ であったが、時間依存的な阻害作用を示さなかった。E4 はその他の CYP 分子種に対してはほとんど阻害作用を示さなかった (IC_{50} : $100 \mu\text{mol/L}$ 超)。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) の基質¹⁴⁾ を用いて、各 CYP 分子種に対する E4 の 3-グルクロン酸抱合体及び E4 の 16-グルクロン酸抱合体 $0.1 \sim 50 \mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。E4 の 3-グルクロン酸抱合体及び E4 の 16-グルクロン酸抱合体はいずれの CYP 分子種に対してもほとんど阻害作用を示さなかった (IC_{50} : $50 \mu\text{mol/L}$ 超)。

6.2.1.3.2 UGT 分子種に対する阻害 (CTD 5.3.2.3-10)

各 UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15、2B17) 発現系及び各 UGT 分子種の基質¹⁵⁾ を用いて、各 UGT 分子種に対する E4 $0.1 \sim 100 \mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。また、ヒト肝ミクロソーム及び各 UGT 分子種 (UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B7、2B17) の基質¹⁵⁾ を用いて、各 UGT 分子種に対する E4 $0.1 \sim 100 \mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。E4 は UGT1A9 及び 2B7 に対して阻害作用を示し、 IC_{50} はそれぞれ $25.8 \sim 95.5 \mu\text{mol/L}$ 及び $38.0 \sim 89.4 \mu\text{mol/L}$ であった。E4 はその他の UGT 分子種に対してはほとんど阻害作用を示さなかった (IC_{50} : $100 \mu\text{mol/L}$ 超)。

6.2.1.4 酵素誘導 (CTD 5.3.2.3-17)

ヒト肝細胞に E4 $0.01 \sim 25 \mu\text{mol/L}$ を添加し、 37°C で 48 時間インキュベーションしたときの CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導作用を検討した。CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量は溶媒添加時と比較してそれぞれ最大で 2.42 倍、2.06 倍及び 1.97 倍増加したが、これらの増加に濃度依存性は認められなかった。

6.2.1.5 トランスポーターに関する検討

6.2.1.5.1 Caco-2 細胞透過性 (CTD 5.3.2.3-11 (参考資料))

Caco-2 細胞に E4 $2 \sim 200 \mu\text{mol/L}$ を添加したとき、E4 の頂端膜側から基底膜側への P_{app} ($P_{\text{app}} \text{A} \rightarrow \text{B}$) は $1.33 \sim 2.35 \times 10^{-5} \text{ cm/s}$ 、E4 の基底膜側から頂端膜側への P_{app} ($P_{\text{app}} \text{B} \rightarrow \text{A}$) は $4.39 \sim 6.03 \times 10^{-5} \text{ cm/s}$ であり、E4 の排出比 ($P_{\text{app}} \text{B} \rightarrow \text{A} / P_{\text{app}} \text{A} \rightarrow \text{B}$) は $2.57 \sim 3.47$ であった。

6.2.1.5.2 トランスポーターによる輸送 (CTD 5.3.2.3-13、5.3.2.3-14、5.3.2.3-12、5.3.2.3-18)

P-gp を発現させた MDCK II 細胞及びそのコントロール細胞に E4 $0.1 \sim 30 \mu\text{mol/L}$ を添加したとき、E4 の排出比 ($P_{\text{app}} \text{B} \rightarrow \text{A} / P_{\text{app}} \text{A} \rightarrow \text{B}$) はそれぞれ $2.32 \sim 10.1$ 及び $0.850 \sim 8.75$ であった。また、BCRP を発現させた MDCK II 細胞及びそのコントロール細胞に E4 $0.1 \sim 30 \mu\text{mol/L}$ を添加したとき、E4 の排出比 ($P_{\text{app}} \text{B} \rightarrow \text{A} / P_{\text{app}} \text{A} \rightarrow \text{B}$) はそれぞれ $0.529 \sim 20.2$ 及び $0.0545 \sim 0.701$ であった。

P-gp を発現させた MDCK II 細胞及びそのコントロール細胞に E4 $1.9 \sim 190 \mu\text{mol/L}$ を添加したとき、E4 の排出比 ($P_{\text{app}} \text{B} \rightarrow \text{A} / P_{\text{app}} \text{A} \rightarrow \text{B}$) はそれぞれ $2.15 \sim 2.90$ 及び $0.742 \sim 0.997$ であった。

14) 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2: フェナセチン、2B6: ブプロピオン、2C8: アモジアキン、2C9: ジクロフェナク、2C19: S-メフェニトイン、2D6: デキストロメトルファン、3A4: ミダゾラム及びテストステロン

15) 各 UGT 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。UGT1A1 及び 1A3: 17β -エストラジオール、1A4: トリフルオペラジン、1A6: 1-ナフトール、1A7、1A8、1A10、2B4 及び 2B15: 7-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチルクマリン、1A9: プロポフォール、2B7: モルヒネ、2B10: アミトリプチリン、2B17: テストステロン

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞及びそのコントロール細胞に E4 0.1~30 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、コントロール細胞に対する各トランスポーター発現細胞の細胞内 E4 濃度の比は表 21 のとおりであった。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞及びそのコントロール細胞に E4 5.5~550 nmol/L で添加したとき、コントロール細胞に対する各トランスポーター発現細胞の細胞内 E4 濃度の比はそれぞれ 1.05~1.67 及び 1.06~1.74 であった。

表 21 コントロール細胞に対する各トランスポーター発現細胞の細胞内 E4 濃度の比

トランスポーター	細胞内 E4 濃度の比
OATP1B1	0.894~1.47
OATP1B3	1.04~1.14
OAT1	1.33~1.88
OAT3	1.58~3.09
OCT2	0.894~1.13
MATE1	0.941~1.15
MATE2-K	1.10~1.91

6.2.1.5.3 トランスポーターに対する阻害作用 (CTD 5.3.2.3-13、5.3.2.3-12、5.3.2.3-19、5.3.2.3-16)

P-gp を発現させた MDCK II 細胞に P-gp の基質であるジゴキシンの ^3H -標識体 5 $\mu\text{mol/L}$ 及び E4 0.1~30 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、E4 は P-gp を介したジゴキシンの輸送に対してほとんど阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 30 $\mu\text{mol/L}$ 超)。BCRP を発現させた MDCK II 細胞に BCRP の基質であるプラゾシンの ^3H -標識体 1 $\mu\text{mol/L}$ 及び E4 0.1~30 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、E4 は BCRP を介したプラゾシンの輸送に対してほとんど阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 30 $\mu\text{mol/L}$ 超)。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞に各トランスポーターの基質¹⁶⁾ 及び E4 0.1~30 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、E4 は OAT3 に対して阻害作用を示し、 IC_{50} は 16.5 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他の各トランスポーターに対してはほとんど阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 30 $\mu\text{mol/L}$ 超)。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞に各トランスポーターの基質¹⁷⁾ 及び E4 0.1~30 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、E4 は OATP1B1 及び OATP1B3 に対してはほとんど阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 30 $\mu\text{mol/L}$ 超)。

P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞、並びに MATE1 又は MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞に各トランスポーターの基質¹⁸⁾ 及び E4 の 3-グルクロン酸抱合体 0.094~6 $\mu\text{mol/L}$ 又は E4 の 16-グルクロン酸抱合体 0.04~30 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、E4 の 3-グルクロン酸抱合体はいずれのトランスポーターに対してもほとんど阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 6 $\mu\text{mol/L}$ 超)。E4 の 16-グルクロン酸抱合体は OAT3 に対して阻害作用を示したが (OAT3 :

16) 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。OATP1B1、OATP1B3: エストラジオール-17 β -D-グルクロン酸抱合体の ^3H -標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$)、OAT1: パラアミノ馬尿酸の ^3H -標識体 (30 $\mu\text{mol/L}$)、OAT3: エストロン 3-硫酸の ^3H -標識体 (2 $\mu\text{mol/L}$)、OCT2・MATE1・MATE2-K: メトホルミンの ^{14}C -標識体 (100 $\mu\text{mol/L}$)

17) OATP1B1、OATP1B3: エストラジオール-17 β -D-グルクロン酸抱合体の ^3H -標識体 (2 $\mu\text{mol/L}$)

18) P-gp: *N*-メチル-キノジンの ^3H -標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$)、BCRP: エストロン 3-硫酸の ^3H -標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B1: エストラジオール-17 β -D-グルクロン酸抱合体の ^3H -標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B3: コレシストキニン 8 の ^3H -標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$)、OAT1: テノホピルの ^3H -標識体 (5 $\mu\text{mol/L}$)、OAT3: エストロン 3-硫酸の ^3H -標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$)、OCT2・MATE1・MATE2-K: メトホルミンの ^{14}C -標識体 (10 $\mu\text{mol/L}$)

IC₅₀ : 16.01 μmol/L)、その他の各トランスポーターに対してはほとんど阻害作用を示さなかった (IC₅₀ : 30 μmol/L 超)。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 E4/DRSP の併用投与試験

6.2.2.1.1 国内第Ⅱ相試験 (FSN-013P-02 試験、CTD 5.3.4.1-01、実施期間 20■年 ■月～20■年 ■月)

日本人の閉経前健康成人女性に、表 22 に示した用法・用量で E4 15 mg/DRSP 3 mg を反復経口投与したときの E4 及び DRSP の PK パラメータは表 22 のとおりであった。

表 22 E4/DRSP を反復経口投与したときの E4 及び DRSP の PK パラメータ

用法・用量	測定物質	評価時点 (日)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
E4 15 mg/DRSP 3 mg を 1 日 1 回 24 日間連続経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間連続経口投与する	E4	14	16	28.08±15.15	0.50	72.68±32.92
	DRSP	14	16	59.81±12.33	1.00	546.8±102.0
E4 15 mg/DRSP 3 mg を 1 日 1 回 28 日間連続経口投与する	E4	14	19	24.38±17.02	0.50	89.12±36.62
	DRSP	14	19	54.86±16.42	1.00	546.9±134.9

a : 中央値

6.2.2.1.2 海外第Ⅰ相試験 (MIT-Es0001-C109 試験、CTD 5.3.3.3-01、実施期間 20■年 ■月～■月)

日本人及び外国人の閉経前健康成人女性に、E4/DRSP の併用又は E4 単独で単回経口投与したときの E4 及び DRSP の PK パラメータは表 23 のとおりであった。

表 23 E4/DRSP 又は E4 を単回経口投与したときの E4 及び DRSP の PK パラメータ

測定物質	人種	投与量 ^a (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/hr)	V/F (mL)
E4	日本人	5/3	10	6.140±3.957	0.415	24.16±8.917	28.03±12.58	21.08±7.846	215000±101900	5778000±2638000
		15/3	10	13.34±6.041	1.375	55.46±24.36	78.26±33.56	26.26±19.81	231400±111000	6939000±3519000
		20/3	10	22.84±11.55	1.000	98.66±39.10	116.8±46.02	19.24±10.13	209300±117000	4716000±1454000
		15/0	10	17.64±9.425	0.500	75.93±19.65	83.88±22.15	20.54±5.996	190200±49550	5578000±1832000
	外国人	5/3	10	3.188±1.762	0.750	18.90±7.850	22.93±9.794	24.36±7.469	292600±208500	9077000±4191000
		15/3	10	12.72±9.699	0.500	73.97±26.50	87.42±32.65	24.53±5.679	212900±142800	7093000±3536000
		20/3	10	23.88±11.85	0.750	87.10±40.73	96.54±44.97	20.71±8.590	246800±102100	7811000±6598000
		15/0	10	19.76±7.126	0.340	64.10±27.68	81.35±41.56	26.94±14.22	268700±197900	8399000±4699000
DRSP	日本人	5/3	10	36.86±7.611	1.000	372.1±50.92	453.9±105.0	32.09±12.69	6874±1305	302300±78860
		15/3	10	29.81±5.469	1.650	375.0±79.94	452.3±100.2	31.06±12.41	7030±2023	298500±90400
		20/3	10	37.49±8.113	1.625	409.8±90.07	487.6±108.9	29.77±4.93	6393±1221	271500±50750
	外国人	5/3	10	30.54±11.57	1.500	343.8±52.23	425.0±76.26	32.64±9.680	7250±1188	332800±72800
		15/3	10	25.03±5.684	1.750	303.3±71.25	375.9±113.5	31.09±10.54	8843±3350	362300±68780
		20/3	10	33.48±8.069	1.375	357.8±79.04	482.8±154.6	39.81±15.42	6774±1996	362300±84400

a : E4/DRSP

b : 中央値

6.2.2.2 マスバランス試験 (MIT-Es0001-C105 試験、CTD 5.3.3.1-06、実施期間 20■■年 ■月～■月、MIT-Es0001-C105-UTN/14 試験、CTD 5.3.3.1-07、実施期間 20■■年 ■月～■月)

外国人の外科的不妊手術を受けた又は閉経後の健康成人女性 6 例に、E4 の ¹⁴C-標識体 15 mg を単回経口投与したとき、投与 312 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) はそれぞれ 68.970±7.304%及び 21.883±8.291%であった。

尿中には主に E4 の 3-グルクロン酸抱合体及び E4 の 16-グルクロン酸抱合体、糞中には主に E4 が排泄された。血漿中には主に E4 の 3-グルクロン酸抱合体及び E4 の 16-グルクロン酸抱合体が検出された。

6.2.3 内因性要因の影響の検討

6.2.3.1 腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験 (MIT-Do001-C103 試験、CTD 5.3.3.3-03、実施期間 20■■年 ■月～20■■年 ■月)

外国人の軽度 (eGFR: 60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満)、中等度 (eGFR: 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満) 及び重度 (eGFR: 30 mL/min/1.73 m² 未満) の腎機能障害被験者各 8 例、並びに腎機能障害被験者と年齢、BMI 及び喫煙習慣を対応させた腎機能が正常 (eGFR: 90 mL/min/1.73 m² 以上) な被験者 10 例に E4 20 mg を空腹時に単回経口投与したとき、腎機能正常被験者に対する腎機能障害被験者の E4 の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比は表 24 のとおりであった。

表 24 腎機能正常被験者に対する腎機能障害被験者の E4 の PK パラメータの幾何平均値の比

対象	C _{max}	AUC _{0-∞}
軽度腎機能障害被験者	1.092 [0.714, 1.668]	1.400 [0.985, 1.988]
中等度腎機能障害被験者	1.440 [0.942, 2.200]	1.996 [1.423, 2.800]
重度腎機能障害被験者	1.580 [1.034, 2.415]	2.139 [1.506, 3.038]

幾何最小二乗平均値の比 [90%CI]

6.2.3.2 肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験 (MIT-Do001-C102 試験、CTD 5.3.3.3-02、実施期間 20■■年 ■月～20■■年 ■月)

外国人の軽度 (Child-Pugh 分類 A)、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 及び重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害被験者各 8 例、並びに肝機能障害被験者と年齢、BMI 及び喫煙習慣を対応させた肝機能が正常な被験者 8 例に E4 20 mg を空腹時に単回経口投与したとき、肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者の E4 の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比は表 25 のとおりであった。

表 25 肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者の E4 の PK パラメータの幾何平均値の比

対象	C _{max}	AUC _{0-∞}
軽度肝機能障害被験者	1.661 [0.991, 2.783]	1.120 [0.808, 1.552]
中等度肝機能障害被験者	1.896 [1.132, 3.178]	1.032 [0.745, 1.431]
重度肝機能障害被験者	5.359 [3.198, 8.981]	1.894 [1.367, 2.625]

幾何最小二乗平均値の比 [90%CI]

6.2.4 薬物相互作用の検討

6.2.4.1 薬物動態学的薬物相互作用

6.2.4.1.1 バルプロ酸セミナトリウム塩との薬物相互作用試験 (MIT-Es0001-C110 試験、CTD 5.3.3.4-01、実施期間 20■■年 ■月～■■月)

外国人の閉経前健康成人女性 21 例を対象に、E4 の PK に対するバルプロ酸セミナトリウム塩の影響を検討する目的で 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：14～21 日)。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期に E4 15 mg/DRSP 3 mg を単回経口投与、又はバルプロ酸セミナトリウム塩¹⁹⁾ (バルプロ酸として 500 mg) を 1 日 2 回 12 日間反復経口投与し (最終日は 1 回投与)、バルプロ酸セミナトリウム塩の投与開始 5 日目に E4 15 mg/DRSP 3 mg を単回経口投与することとされた。E4/DRSP 投与時に対する E4/DRSP 及びバルプロ酸セミナトリウム塩併用投与時の E4 の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、1.3551 [1.1116, 1.6519] 及び 1.2451 [1.0919, 1.4198] であった。

6.2.5 薬力学試験

6.2.5.1 QT 評価試験 (MIT-Es0001-C106 試験、CTD 5.3.3.1-08、実施期間 20■■年 ■月～■■月)

外国人の健康成人女性 64 例を対象に、E4/DRSP を表 26 に示す投与スケジュールで反復経口投与したときの QT/QTc 間隔への影響が検討された。

19) UGT2B7 の阻害剤。UGT2B7 は E4 の主要な代謝物である E4 の 16-グルクロン酸抱合体の生成に寄与している。

表 26 投与スケジュール

投与群	例数	投与開始 1 日目	投与開始 2～10 日目	投与開始 11～20 日目	投与開始 21 日目
第 1 群	32	E4 15 mg/DRSP 3 mg (1 錠) 及びプラセボ ^a (1 錠)	E4 15 mg/DRSP 3 mg (1 錠)	E4 15 mg/DRSP 3 mg (5 錠)	プラセボ ^a (1 錠)
第 2A 群	16	モキシフロキサシン 400 mg (1 錠) 及びプラセボ ^b (1 錠)	プラセボ ^b (1 錠)	プラセボ ^b (5 錠)	プラセボ ^a (1 錠)
第 2B 群	16	プラセボ ^{a,b} (各 1 錠)	プラセボ ^b (1 錠)	プラセボ ^b (5 錠)	モキシフロキサシン 400 mg (1 錠)

a : モキシフロキサシン 400 mg のプラセボ錠、b : E4 15 mg/DRSP 3 mg のプラセボ錠

E4 15 mg/DRSP 3 mg (1 錠) 及び E4 15 mg/DRSP 3 mg (5 錠) を反復経口投与したときの E4 及び DRSP の PK パラメータは表 27 のとおりであった。

また、E4 15 mg/DRSP 3 mg (1 錠) 及び E4 15 mg/DRSP 3 mg (5 錠) 投与時における QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) について、90%CI の上限値は投与開始 10 及び 20 日目のいずれの評価時点においても 10 ms 未満であった。なお、モキシフロキサシン投与時における $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の 90%CI の下限値は、投与開始 1 及び 21 日目のいずれの評価時点においても 10 ms を超えていた。

表 27 E4/DRSP を反復経口投与したときの E4 及び DRSP の PK パラメータ

測定物質	投与量	例数	測定時点 (日)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
E4	E4 15 mg/DRSP 3 mg (1 錠)	32	10	14.35±6.511	1	84.43±24.49
	E4 15 mg/DRSP 3 mg (5 錠)	31	20	78.24±35.996	1	379.93±89.00 ^b
DRSP	E4 15 mg/DRSP 3 mg (1 錠)	32	10	40.66±9.058	1.55	455.5±113.47
	E4 15 mg/DRSP 3 mg (5 錠)	31	20	217.81±40.449	2	2605.4±532.51 ^b

a : 中央値、b : 30 例

6.2.5.2 外国人における排卵抑制作用及び子宮内膜菲薄化作用 (MIT-Es0001-C202 試験、CTD 5.3.4.1-04、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月)

外国人の閉経前健康成人女性を対象に、月経 1 日目から E4 15 mg/DRSP 3 mg 又は EE 0.020 mg/DRSP 3 mg を 1 日 1 回 24 日間連続経口投与後にプラセボを 4 日間連続経口投与する用法・用量を 3 月経周期繰り返したとき、1 及び 3 月経周期目の Hoogland スコア (Contraception 1993; 47: 583-90)、並びに最大卵胞径及び最大子宮内膜厚は表 28 及び 29 のとおりであった。

表 28 E4/DRSP 又は EE/DRSP を反復経口投与したときの Hoogland スコア

投与群	月経周期	例数	Hoogland スコア					
			1 不活性	2 潜在活性	3 不活性 FLS	4 活性化 FLS	5 黄体化未破裂卵胞	6 排卵
E4 15 mg /DRSP 3 mg 群	1	40	85.0 (34)	7.5 (3)	2.5 (1)	5.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
	3	38	62.5 (25)	10.0 (4)	2.5 (1)	20.0 (8)	0.0 (0)	0.0 (0)
EE 0.020 mg /DRSP 3 mg 群	1	41	82.9 (34)	9.8 (4)	0.0 (0)	4.9 (2)	0.0 (0)	2.4 (1)
	3	37	75.6 (31)	7.3 (3)	0.0 (0)	4.9 (2)	0.0 (0)	2.4 (1)

% (例数)

表 29 E4/DRSP 又は EE/DRSP を反復経口投与したときの
最大卵胞径及び最大子宮内膜厚

投与群	月経周期	例数	最大卵胞径	最大子宮内膜厚
E4 15 mg /DRSP 3 mg 群	1	40	8.44±2.538 mm	6.16±1.482 mm
	3	39	11.36±6.133 mm	6.21±1.617 mm
EE 0.020 mg /DRSP 3 mg 群	1	41	8.82±3.983 mm	6.43±2.164 mm
	3	37	9.04±5.731 mm	5.85±1.545 mm

6.2.5.3 日本人における排卵抑制作用及び子宮内膜菲薄化作用 (FSN-013P-02 試験、CTD 5.3.4.1-01、実施期間 20■年 ■月～20■年 ■月)

日本人の閉経前健康成人女性を対象に、月経 1 日目から E4 15 mg/DRSP 3 mg を 1 日 1 回 24 日間連続経口投与後にプラセボを 1 日 1 回 4 日間連続経口投与する用法・用量 (周期投与法)、又は月経 1 日目から E4 15 mg/DRSP 3 mg を 1 日 1 回 28 日間連続経口投与する用法・用量 (連続投与法) を 3 月経周期繰り返したとき、1 及び 3 月経周期目の Hoogland スコア、並びに最大卵胞径及び最大子宮内膜厚は表 30 及び 31 のとおりであった。

表 30 E4/DRSP を反復経口投与したときの Hoogland スコア

投与群	月経周期	例数	Hoogland スコア					
			1 不活性	2 潜在活性	3 不活性 FLS	4 活性化 FLS	5 黄体化未 破裂卵胞	6 排卵
周期投与群	1	20	80.0 (16)	20.0 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	3	19	73.7 (14)	10.5 (2)	0.0 (0)	15.8 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
連続投与群	1	22	86.4 (19)	9.1 (2)	0.0 (0)	4.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
	3	21	85.7 (18)	14.3 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

% (例数)

表 31 E4/DRSP を反復経口投与したときの最大卵胞径及び最大子宮内膜厚

投与群	月経周期	例数	最大卵胞径	最大子宮内膜厚
周期投与群	1	20	8.53±1.800 mm	7.57±2.493 mm
	3	19	8.97±2.540 mm	7.49±1.545 mm
連続投与群	1	22	8.82±3.169 mm	8.52±2.367 mm
	3	21	8.01±1.943 mm	7.85±1.924 mm

6.2.6 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-01)

日本人被験者を対象とした臨床試験 5 試験 (MIT-Es0001-C109 試験、FSN-013P-02 試験、FSN-013P-03 試験、FSN-013P-05 試験²⁰⁾ 及び FSN-013P-04 試験²¹⁾) における被験者 271 例²²⁾ から得られた E4 (1505 点) 及び DRSP (1483 点) の血漿中濃度データを用いて、PPK 解析が実施された (NONMEM version 7.12)。E4 及び DRSP の PK 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により記述され、共変量の候補は、年齢 (34.0 (20~50) 歳 (中央値 (最小値~最大値)、以下同様))、体重 (53.20 (37.9~79.1) kg)、BMI (20.90 (15.9~29.6) kg/m²)、臨床検査値 (体表面積 (1.530 (1.29~1.90) m²)、アルブミン (4.30 (3.6~5.2) g/dL)、ALP (62.0 (25~320) U/L)、ALT (11.0 (4~78) U/L)、AST (16.0 (6~43) U/L)、BUN (10.80 (4.4~20.9) mg/dL)、CPK (73.0 (29~416) U/L)、Cr (0.600 (0.39~

20) 子宮内膜症患者を対象に本剤を周期投与した際の薬力学的作用、PK 及び安全性を評価した臨床薬理試験。

21) 子宮内膜症患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価した第Ⅲ相試験。

22) アルブミン、CPK、C 反応性タンパク及び LDH については 241 例。

0.86) mg/dL)、C 反応性タンパク (0.020 (0.01~1.01) mg/dL)、GFR (81.60 (51.4~141.8) mL/min)、GGT (13.0 (6~178) U/L)、LDH (150.0 (61~219) U/L)、総ビリルビン (0.60 (0.3~1.7) mg/dL)、総タンパク (7.00 (5.9~8.3)) g/dL) とされた。最終 PPK モデルにおいて、E4 及び DRSP の PK に有意な影響を及ぼす共変量は選択されなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03 試験) における E4 及び DRSP の用法・用量について

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03試験) におけるE4及びDRSPの用法・用量について、以下のように説明した。EP配合剤の月経困難症に対する有効性は、排卵の抑制、子宮内膜細胞の増殖抑制及びプロスタグランジンの産生抑制によってもたらされると考えられており (3.R.1項参照)、経口避妊薬の副効用として月経困難症に対する効果が挙げられている (OC・LEPガイドライン2020年度版. 公益社団法人 日本産科婦人科学会/一般社団法人 日本女性医学学会; 2020. p37-8)。上記を踏まえ、E4及びDRSPのPK、並びに薬力学的作用に明確な国内外差が認められない場合、国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03試験) における用法・用量として、海外の避妊に対する承認用法・用量と同一の用法・用量を設定し、月経困難症に対する本剤の有効性及び安全性を検討する計画とした。国内第Ⅱ相試験 (FSN-013P-02試験) の結果、海外の避妊に対する承認用法・用量でE4 15 mg/DRSP 3 mgを反復経口投与したときのHooglandスコア、並びに最大卵胞径及び最大子宮内膜厚等は、海外第Ⅱ相試験 (MIT-Es0001-C202試験) の成績と類似していた (6.2.5.2及び6.2.5.3項参照)。また、海外第Ⅰ相試験 (MIT-Es0001-C109試験) において、E4及びDRSPの C_{max} 、 AUC_{0-t} 等のPKパラメータは日本人と外国人で類似していた (6.2.2.1.2項参照)。以上より、国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03試験) の用法・用量は、海外の避妊に対する承認用法・用量と同一の「E4 15 mg/DRSP 3 mgを1日1回24日間連続経口投与した後、プラセボを1日1回4日間連続経口投与する」とした。

機構は以下のように考える。申請者の説明、並びに PK 及び薬力学的作用に関する国内外の臨床試験結果を踏まえると、国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03 試験) における用法・用量を、海外の避妊に対する承認用法・用量と同一の「E4 15 mg/DRSP 3 mg を 1 日 1 回 24 日間連続経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間連続経口投与する」と設定したことは妥当と考える。

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

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 32 に示す 2 試験の成績が提出された (薬力学及び PK については 6.2 項参照)。

表 32 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略 ^a	主な評価項目
評価	国内	FSN-013P-02	II	健康閉経前女性	43	周期投与群：E4 15 mg/DRSP 3 mg を 1 日 1 回 24 日間連続経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間連続経口投与する用法・用量を 3 月経周期（12 週間）繰り返す。 連続投与群：E4 15 mg/DRSP 3 mg を 1 日 1 回 28 日間連続経口投与する用法・用量を 3 月経周期（12 週間）繰り返す。	薬力学 PK 安全性
	国内	FSN-013P-03	III	月経困難症患者	162	比較試験期： 本剤群：E4 15 mg/DRSP 3 mg を 1 日 1 回 24 日間連続経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間連続経口投与する用法・用量を 4 月経周期（16 週間）繰り返す。 プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回 28 日間連続経口投与する用法・用量を 4 月経周期（16 週間）繰り返す。 継続投与期： 本剤群：E4 15 mg/DRSP 3 mg を 1 日 1 回 24 日間連続経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間連続経口投与する用法・用量を 9 月経周期（36 週間）繰り返す。 プラセボ群 ^b ：E4 15 mg/DRSP 3 mg を 1 日 1 回 24 日間連続経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間連続経口投与する用法・用量を 9 月経周期（36 週間）繰り返す。	比較試験期： 有効性 安全性 継続投与期： 安全性 有効性

a：1 月経周期は 28 日間と定義された。

b：プラセボを 4 月経周期（比較試験期）投与したのち、5 月経周期目から本剤群と同様の投与方法に切り替えた。

7.1 第 II 相試験

7.1.1 国内第 II 相試験（FSN-013P-02 試験、CTD5.3.4.1-01、実施期間 20■■年 ■月～20■■年 ■月）

日本人閉経前健康成人女性を対象に、E4 15 mg/DRSP 3 mg を周期投与方法又は連続投与方法で投与した際の薬力学的作用、PK 及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検試験が国内 2 施設で実施された（目標症例数：周期投与群 20 例、連続投与群：20 例、計 40 例）。

主な選択基準は、月経周期が 25～38 日であり、無作為化直前の月経周期において 9～27 日目に排卵し、その後のプロゲステロン濃度が 5 ng/mL 以上の 20 歳以上 35 歳未満の健康成人女性とされた。

本試験の 1 月経周期は 28 日間と定義され、周期投与群では、月経 1 日目から E4 15 mg/DRSP 3 mg を 1 日 1 回 24 日間連続経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間連続経口投与する用法・用量を 3 月経周期（12 週）繰り返すこととされた。連続投与群では、月経 1 日目から E4 15 mg/DRSP 3 mg を 1 日 1 回 28 日間連続経口投与する用法・用量を 3 月経周期繰り返すこととされた。

無作為化された 43 例（周期投与群 21 例、連続投与群 22 例、以下同順）のうち治験薬が投与された 42 例（20 例、22 例）が、安全性解析対象集団とされた。治験薬投与開始後の中止例は 2 例（周期投与群 1 例、連続投与群 1 例、以下同順）であり、中止理由はいずれも同意撤回であった。

治験薬投与開始から 3 月経周期終了までの期間における有害事象の発現割合は、周期投与群 100%（20/20 例）、連続投与群 95.5%（21/22 例）であり、いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は表 33 のとおりであった。試験期間中に死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 33 いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	周期投与群 (20 例)	連続投与群 (22 例)
不正子宮出血	50.0 (10)	90.9 (20)
上咽頭炎	35.0 (7)	27.3 (6)
血中鉄減少	30.0 (6)	9.1 (2)
乳房腫脹	25.0 (5)	31.8 (7)
月経過多	25.0 (5)	18.2 (4)
頭痛	25.0 (5)	4.5 (1)
上気道感染	15.0 (3)	4.5 (1)
倦怠感	10.0 (2)	9.1 (2)
下腹部痛	10.0 (2)	9.1 (2)
乳房圧痛	10.0 (2)	9.1 (2)
C-反応性蛋白増加	10.0 (2)	4.5 (1)
ヘモグロビン減少	10.0 (2)	4.5 (1)
インフルエンザ	0.0 (0)	9.1 (2)
アミラーゼ増加	0.0 (0)	9.1 (2)

% (例数)

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03 試験、CTD5.3.5.1-2、実施期間 20■年 ■月～20■年 ■月)

日本人月経困難症患者を対象に、E4 15 mg/DRSP 3 mg の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 17 施設で実施された (目標症例数: 無作為化例数として 150 例 (各群 75 例)²³⁾)。本試験の 1 月経周期は 28 日間と定義され、比較試験期 (治験薬投与開始から 4 月経周期 (16 週))、継続投与期 (治験薬投与開始 5 月経周期目から 13 月経周期目までの 9 月経周期 (36 週)) 及び後観察期 (治験薬投与終了から 2 月経周期 (8 週)) で構成された。比較試験期では、E4 15 mg/DRSP 3 mg の有効性及び安全性が評価され、継続投与期では主に E4 15 mg/DRSP 3 mg の長期の安全性が評価された。

主な選択基準は、無作為化の直前 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合計 (各項目のスコアの和、表 34) がいずれも 3 点以上である 20 歳以上の機能性月経困難症又は器質性月経困難症患者とされた。

表 34 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
鎮痛剤の使用状況	なし	なし	0
	軽度	直前 (又は現在) の月経 (又は消退出血) 期間中に鎮痛薬を 1 日使用した	1
	中等度	直前 (又は現在) の月経 (又は消退出血) 期間中に鎮痛薬を 2 日使用した	2
	重度	直前 (又は現在) の月経 (又は消退出血) 期間中に鎮痛薬を 3 日以上使用した	3

用法・用量は、表 35 のとおり、月経 1 日目から E4 15 mg/DRSP 3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回連続経口投与することとされた。

23) 既承認の LEP 配合剤の臨床試験成績を参考に、主要評価項目である比較試験期における月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群の差の平均値を -1.0、各群共通の標準偏差を 1.6 と仮定した。有意水準を 2.5% (片側) とすると、本剤群のプラセボ群に対する優越性を検出力 90% で示すために必要な症例数は 110 例 (各群 55 例) であった。中止・脱落割合約 33% を考慮して、目標症例数は 150 例 (各群 75 例) とした。

表 35 FSN-013P-03 試験の用法・用量

投与群	用法・用量の概略
本剤群	比較試験期： E4 15 mg/DRSP 3 mg を 1 日 1 回 24 日間連続経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間連続経口投与する用法・用量を 4 月経周期（16 週間）繰り返す。 継続投与期： E4 15 mg/DRSP 3 mg を 1 日 1 回 24 日間連続経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間連続経口投与する用法・用量を 9 月経周期（36 週間）繰り返す。
プラセボ群	比較試験期： プラセボを 1 日 1 回 28 日間連続経口投与する用法・用量を 4 月経周期（16 週間）繰り返す。 継続投与期： E4 15 mg/DRSP 3 mg を 1 日 1 回 24 日間連続経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間連続経口投与する用法・用量を 9 月経周期（36 週間）繰り返す。

患者は月経困難症の診断分類（機能的／器質性）を層別因子として、本剤群又はプラセボ群に無作為に割り付けられた。無作為化された 162 例（本剤群 82 例、プラセボ群 80 例、以下同順）のうち、160 例（81 例、79 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。比較試験期における治験薬投与開始後の中止例は 8 例（3 例、5 例）であり、中止理由の内訳は、同意撤回 4 例（1 例、3 例）、有害事象 2 例（1 例、1 例）、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断 2 例（1 例、1 例）であった。比較試験期において治験薬の投与を完了した 152 例（78 例、74 例）全例が継続投与期に移行した。継続投与期における中止例は 14 例（7 例、7 例）であり、中止理由の内訳は、同意撤回 6 例（3 例、3 例）、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断 4 例（3 例、1 例）、有害事象 3 例（0 例、3 例）、追跡不能 1 例（1 例、0 例）であった。

① 比較試験期（治験薬投与開始から 4 月経周期）

有効性について、主要評価項目とされた治験薬投与開始から 4 月経周期目における月経困難症スコアのベースラインからの変化量は表 36 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

表 36 治験薬投与開始から 4 月経周期目における
月経困難症スコアのベースラインからの変化量（FAS）

月経周期	本剤群		プラセボ群	
	例数	月経困難症スコア	例数	月経困難症スコア
ベースライン	-2	81	79	4.4±0.96
	-1	81	79	4.4±0.96
比較試験期	4	70	74	3.8±1.30
ベースラインからの変化量 ^a		70	74	-0.9±1.26
プラセボ群との変化量の差 ^{b,c,d} p 値		—	—	—

平均値±標準偏差

a：無作為化の直前 2 回の月経周期における月経困難症スコアの高い方の値をベースライン値として算出した。

b：最小二乗平均値 [95%CI]

c：投与群、月経困難症の診断分類（機能的／器質性）を固定効果、ベースラインの月経困難症スコアを共変量とした共分散分析、有意水準 2.5%（片側）

d：欠測値は LOCF 法により補完された。

安全性について、治験薬投与開始から 4 月経周期終了までにおける有害事象の発現割合は、本剤群 92.6% (75/81 例)、プラセボ群 78.5% (62/79 例) であり、いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は表 37 のとおりであった。

表 37 治験薬投与開始から 4 月経周期終了までに
いずれかの群で 5%以上発現した有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (81 例)	プラセボ群 (79 例)
月経中間期出血	61.7 (50)	16.5 (13)
発熱	18.5 (15)	26.6 (21)
重度月経出血	14.8 (12)	0.0 (0)
頭痛	13.6 (11)	17.7 (14)
悪心	11.1 (9)	0.0 (0)
上咽頭炎	9.9 (8)	7.6 (6)
乳房痛	7.4 (6)	1.3 (1)
COVID-19	6.2 (5)	3.8 (3)
腹部不快感	1.2 (1)	5.1 (4)

% (例数)

治験薬投与開始から 4 月経周期終了までに死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群の 1 例 (片頭痛)、プラセボ群の 2 例 (片頭痛及び倦怠感) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

② 比較試験期及び継続投与期 (治験薬投与開始から 13 月経周期)

有効性について、治験薬投与開始から 13 月経周期目までにおける月経困難症スコアのベースラインからの変化量の推移は表 38 のとおりであった。

表 38 治験薬投与開始から 13 月経周期目までにおける月経困難症スコアの
ベースラインからの変化量の推移 (FAS)

月経周期		本剤群			プラセボ群 ^a		
		例数	月経困難症 スコア	ベースライン からの変化量 ^b	例数	月経困難症 スコア	ベースライン からの変化量 ^b
ベースライン	-2	81	4.4±0.98	—	79	4.4±0.96	—
	-1	81	4.4±0.92	—	79	4.4±0.96	—
比較試験期	1	81	3.2±1.53	-1.5±1.61	79	3.8±1.27	-0.9±1.11
	2	74	2.7±1.55	-1.9±1.51	75	3.9±1.22	-0.8±1.19
	3	67	2.8±1.80	-1.9±1.78	68	3.8±1.24	-0.8±1.21
	4	70	2.4±1.62	-2.3±1.59	74	3.8±1.30	-0.9±1.26
継続投与期	5	70	2.6±1.75	-2.1±1.62	65	3.0±1.79	-1.8±1.68
	6	65	2.3±1.66	-2.4±1.63	69	2.7±1.54	-2.0±1.65
	7	66	2.5±1.69	-2.2±1.74	66	2.8±1.53	-1.9±1.51
	8	67	2.3±1.65	-2.4±1.66	62	2.5±1.66	-2.2±1.59
	9	62	2.3±1.73	-2.4±1.58	64	2.8±1.65	-1.9±1.57
	10	66	2.5±1.83	-2.2±1.74	62	2.8±1.54	-1.9±1.40
	11	64	2.6±1.74	-2.1±1.65	59	2.9±1.65	-1.7±1.73
	12	62	2.3±1.61	-2.4±1.57	63	2.7±1.59	-2.0±1.60
	13	69	2.3±1.78	-2.4±1.79	63	2.4±1.60	-2.2±1.79

平均値±標準偏差

a : 5 月経周期から本剤群と同様の投与方法に切り替えた。

b : 無作為化の直前 2 回の月経周期における月経困難症スコアの高い方の値をベースライン値として算出した。

安全性について、治験薬投与開始から 13 月経周期終了までにおける有害事象の発現割合は、本剤群 100.0% (81/81 例)、プラセボ群²⁴⁾ で 95.9% (71/74 例) であり、いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は表 39 のとおりであった。

24) 継続投与期 (E4 15 mg/DRSP 3 mg を 1 日 1 回 24 日間連続経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間連続経口投与への切り替え後) の発現に基づく。

表 39 治験薬投与開始から 13 月経周期終了までに
いずれかの群で 5%以上発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 ^a (81 例)	プラセボ群 ^b (74 例)
月経中間期出血	81.5 (66)	71.6 (53)
COVID-19	33.3 (27)	23.0 (17)
頭痛	32.1 (26)	29.7 (22)
発熱	30.9 (25)	23.0 (17)
重度月経出血	23.5 (19)	10.8 (8)
上咽頭炎	21.0 (17)	13.5 (10)
悪心	13.6 (11)	10.8 (8)
ワクチン接種部位疼痛	12.3 (10)	2.7 (2)
外陰部腔カンジダ症	9.9 (8)	8.1 (6)
口腔咽頭痛	8.6 (7)	2.7 (2)
上腹部痛	8.6 (7)	1.4 (1)
乳房痛	7.4 (6)	9.5 (7)
下痢	7.4 (6)	1.4 (1)
膀胱炎	7.4 (6)	1.4 (1)
倦怠感	6.2 (5)	6.8 (5)
歯痛	6.2 (5)	5.4 (4)
背部痛	6.2 (5)	5.4 (4)
骨盤痛	6.2 (5)	5.4 (4)
コロナウイルス感染	6.2 (5)	4.1 (3)
回転性めまい	6.2 (5)	2.7 (2)
胃腸炎	6.2 (5)	1.4 (1)
咳嗽	6.2 (5)	1.4 (1)
頸部痛	6.2 (5)	0.0 (0)
傾眠	3.7 (3)	5.4 (4)
フィブリン D ダイマー増加	2.5 (2)	5.4 (4)
希発月経	1.2 (1)	10.8 (8)
細菌性外陰腔炎	1.2 (1)	6.8 (5)
咽頭炎	1.2 (1)	5.4 (4)
上気道炎	0.0 (0)	5.4 (4)

% (例数)

a : 比較試験期以降、治験薬を少なくとも 1 回投与された患者

b : 継続投与期以降、治験薬を少なくとも 1 回投与された患者

治験薬投与開始から 13 月経周期終了までに死亡は認められなかった。継続投与期において、死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群の 1 例 (統合失調感情障害・物質使用障害)、プラセボ群の 1 例 (トリプルネガティブ乳癌) に認められ、治験終了後に本剤群で子宮平滑筋肉腫が 1 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

継続投与期において、治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 3 例 (貧血・月経中間期出血、フィブリン D ダイマー増加・可溶性フィブリンモノマー複合体増加及び前兆を伴う片頭痛) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03 試験) の比較試験期では、本邦で既承認の月経困難症の効能・効果を有する LEP 配合剤で有効性の評価指標として用いられていた月経困難症スコアのベースラインからの

変化量を主要評価項目に設定した。また、既承認の LEP 配合剤の臨床試験において、当該スコアは治療薬投与開始後 2 月経周期目から概ねプラトーに達する傾向であったことから (Reprod Med Biol 2021; 20: 215-23, Fertil Steril 2008; 90: 1583-8 等)、有効性の評価時期は 4 月経周期目と設定した。主要評価項目の結果は表 36 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。プラセボ群と比較して本剤群で 1 段階程度の月経困難症スコアの改善が認められたことは、月経困難症スコアの構成 (表 34) を踏まえると、臨床的に意義があると考えられる。また、継続投与期の本剤群において、月経困難症スコアのベースラインからの変化量は 5 月経周期目から 13 月経周期目まで同程度で維持された (表 38)。

副次評価項目に設定した、治験薬投与開始から 4 月経周期目における月経困難症症状に対する VAS 値²⁵⁾ のベースラインからの変化量²⁶⁾ (平均値±標準偏差) は、本剤群で -42.3 ± 26.24 mm、プラセボ群で -16.3 ± 22.47 mm であり、主要評価項目と同様に本剤群で変化量が大きい傾向を示した。

加えて、治験薬投与開始から 4 月経周期目における診断分類別の月経困難症スコアのベースラインからの変化量は表 40 のとおりであり、いずれの集団でも同様の結果であったことから、機能的月経困難症患者、器質性月経困難症患者のいずれに対しても本剤の有効性が期待できると考える。

表 40 治験薬投与開始から 4 月経周期目における診断分類別の月経困難症スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

月経周期		機能的月経困難症		器質性月経困難症	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
ベースライン	-2	4.3±1.07 (29)	4.3±0.92 (30)	4.4±0.94 (52)	4.4±1.00 (49)
	-1	4.4±0.95 (29)	4.3±0.99 (30)	4.4±0.91 (52)	4.4±0.96 (49)
比較試験期	4	2.4±1.58 (27)	3.4±1.53 (27)	2.4±1.67 (43)	4.1±1.11 (47)
ベースラインからの変化量 ^a		-2.4 ± 1.45 (27)	-1.2 ± 1.42 (27)	-2.2 ± 1.68 (43)	-0.7 ± 1.13 (47)

平均値±標準偏差 (例数)

a: 無作為化の直前 2 回の月経周期における月経困難症スコアの高い方の値をベースライン値として算出した。

以上の結果より、本剤の月経困難症に対する有効性が示されたと考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03 試験) の比較試験期において、治験薬投与開始から 4 月経周期目における月経困難症スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目として、月経困難症に対する本剤の有効性を評価したことは妥当と判断する。また、以下の点を踏まえると、国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03 試験) の結果に基づき、本剤の月経困難症に対する有効性が示されたと判断する。

- ・ 比較試験期の主要評価項目について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示され、申請者の説明を踏まえると、本剤群とプラセボ群の群間差に臨床的意義が認められると判断できること。また、副次評価項目についても主要評価項目を支持する結果であったこと
- ・ 比較試験期における診断分類別の結果から、機能的月経困難症及び器質性月経困難症のいずれの患者に対しても本剤の有効性が期待できること

25) 月経又は消退出血が認められた日における最大の月経困難症症状 (下腹痛、腰痛、腹部膨満感、嘔気、頭痛、疲労・脱力感、食欲不振、いらいら、下痢及び憂うつ)。

26) 無作為化の直前 2 回の月経周期における月経困難症症状に対する VAS 値の高い方の値をベースライン値として算出した。

- ・ 継続投与期における本剤群の月経困難症スコアのベースラインからの変化量の推移から、本剤の長期投与時に比較試験期と同程度の効果が維持されると判断できること

7.R.2 安全性について

機構は、本申請に係る国内外の臨床試験等における有害事象の発現状況及び以下の検討結果から、本剤の有効性を踏まえると(7.R.1項参照)、月経困難症患者における本剤の安全性は許容可能と判断する。

7.R.2.1 性器出血について

申請者は、国内第Ⅲ相試験(FSN-013P-03試験)の比較試験期において、プラセボ群と比較して本剤群で重度月経出血及び月経中間期出血が多く認められたこと(表37)を踏まえ、本剤投与時の性器出血について以下のように説明した。

重度月経出血について、国内第Ⅲ相試験(FSN-013P-03試験)の比較試験期及び継続投与期に本剤群で有害事象として報告された重度月経出血19例(表39)の治験担当医師により報告された事象名は、1例(過多月経の悪化)を除きすべて過長月経であった。重症度は、過多月経の悪化(中等度)及び同一患者で認められた過長月経(中等度)を除き軽度であり、全例で回復が認められた。重度月経出血は本剤投与開始時に多く認められる傾向があったことから、本剤投与開始時のホルモンバランスの乱れにより発現した可能性が高い。

月経中間期出血について、国内第Ⅲ相試験(FSN-013P-03試験)の比較試験期及び継続投与期に本剤群で有害事象として報告された月経中間期出血の発現割合及び出血の程度の分布は表41のとおりであり、重症度はいずれも軽度であった。また、発現時期に基づき定義した月経中間期出血又は月経中間期点状出血²⁷⁾が認められた本剤群の患者の割合は、1月経周期目で38.3%(31/81例)、4月経周期目で19.2%(15/78例)、13月経周期目で15.5%(11/71例)であり、発現日数(平均値±標準偏差)は1月経周期目で1.7±3.18日、4月経周期目で0.4±1.18日、13月経周期目で0.7±2.15日であった。OC・LEPガイドライン2020年度版において、「OC服用者の20%が異常子宮出血を経験する」と記載されていることを踏まえると、国内第Ⅲ相試験(FSN-013P-03試験)の本剤群における月経中間期出血の発現状況は、LEP配合剤投与時の一般的な性器出血のプロファイルの範囲内と考える。

また、発現時期に基づき定義した消退出血²⁸⁾が認められなかった本剤群の患者の割合は1月経周期目で2.5%(2/81例)、13月経周期目で0.0%(0/71例)であり、ほとんどの患者で1月経周期目から消退出血が認められた。消退出血の日数(平均値±標準偏差)は1月経周期目で9.8±7.42日、4月経周期目で6.3±4.15日、13月経周期目で6.5±4.16日であった。本剤群で実薬投与期間中及びプラセボ投与期間中に認められた出血の程度別の発現割合は表42のとおりであり、実薬投与期間中では、1月経周期目に認められた出血の程度は、ごく少量(点状出血)及び通常の間月経量より少ない出血の発現割合が高い傾向であったが、月経周期を重ねるにつれて当該出血の発現割合は減少した。また、通常の間月経量より多い出血は、月経周期を重ねるにつれてほとんど認められなくなった。プラセボ投与期間中では、13月経周期を通してごく少量(点状出血)～通常の間月経量の出血が一定の割合で認められ、通常の間月経量より多い出血はほとんど認められなかった。

なお、国内第Ⅲ相試験(FSN-013P-03試験)において、性器出血が原因で本剤の投与中止に至った患者は継続投与期のプラセボ群で1例認められたが(7.2.1項参照)、重症度は軽度で転帰は回復であった。

27) 28) で示す「消退出血」の定義に当てはまらない投与期間中の出血又は点状出血

28) プラセボ投与期間(各月経周期の25～28日目)及び次周期の1～3日目に発現した出血又は点状出血(1月経周期目の1～7日目の出血を除く)

以上より、本剤投与時の性器出血は許容可能と考える。

表 41 本剤群で有害事象として報告された月経中間期出血の発現割合及び出血の程度の分布
(安全性解析対象集団)

月経周期	例数	発現割合	出血の程度				
			なし	ごく少量 (点状出血)	通常の月経量 より少ない	通常の月経量	通常の月経量 より多い
1	81	39.5 (32)	0.0 (0)	50.0 (16)	37.5 (12)	9.4 (3)	3.1 (1)
4	78	27.0 (21)	0.0 (0)	52.4 (11)	38.1 (8)	4.8 (1)	4.8 (1)
13	71	25.4 (18)	0.0 (0)	61.1 (11)	22.2 (4)	16.7 (3)	0.0 (0)

% (例数)

表 42 本剤群で実薬投与期間中及びプラセボ投与期間中に認められた出血の
程度別の発現割合 (安全性解析対象集団)

月経周期	全観測数 ^a	出血の程度				
		なし	ごく少量 (点状出血)	通常の月経量 より少ない	通常の月経量	通常の月経量 より多い
実薬投与期間中						
1	1944	50.9 (990)	15.8 (307)	18.0 (349)	11.0 (213)	3.7 (72)
4	1872	77.8 (1456)	8.3 (155)	8.6 (161)	3.0 (56)	0.4 (8)
13	1704	78.2 (1332)	8.6 (146)	8.0 (136)	2.7 (46)	0.2 (4)
プラセボ投与期間中						
1	320	36.3 (116)	15.3 (49)	31.3 (100)	15.6 (50)	0.3 (1)
4	312	51.6 (161)	11.9 (37)	22.8 (71)	8.7 (27)	2.9 (9)
13	284	50.7 (144)	11.6 (33)	27.5 (78)	9.2 (26)	0.4 (1)

発現割合 (観測数)

a: 例数×日数 (実薬投与期間中: 24 日、プラセボ投与期間中: 4 日)

機構は、以下のように考える。本剤の作用機序及び国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03 試験) における性器出血の発現状況から、本剤を使用した場合、大部分の患者が月経中間期出血を含め、通常の月経とは異なる性器出血プロファイルを経験すると考えられるが、以下の点を踏まえると、月経困難症の効能・効果を有する既承認の LEP 配合剤と同様の注意喚起、及び本剤投与下の出血プロファイルについて適切な情報提供を行うことにより、本剤投与下の性器出血は、臨床的に大きな問題とならない程度に管理可能と判断する。

- ・ 国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03 試験) で認められた重度月経出血及び月経中間期出血の発現状況に関する申請者の説明、並びに性器出血の程度及びその推移 (表 42) を踏まえると、本剤の出血プロファイルは既承認の LEP 配合剤と大きく異なるものではないと判断可能であること
- ・ 国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03 試験) において、性器出血が原因で本剤の投与中止に至った患者は 1 例のみで、重症度は軽度で転帰は回復であったこと

7.R.2.2 血栓症について

申請者は、本剤による血栓症の発現リスクについて、以下のように説明した。血栓症は、LEP 配合剤の重篤な副作用として知られており、血栓症の発現には、エストロゲン活性の寄与が大きく、特に EE はエストロゲン活性が高いため、凝固・線溶系因子の肝生成・分泌能への影響が大きいと考えられている (Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 511-8)。一方、本剤は卵胞ホルモンとして E4 を配合しており、国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験²¹⁾) において、13 月経周期までに血栓症に関連す

る有害事象は認められなかったことに加え、以下の臨床試験成績等を踏まえると、本剤による血栓症の発現リスクは既承認の LEP 配合剤と比較して低いと考えられる。

- ・ 子宮内膜症患者を対象とする臨床薬理試験 (FSN-013P-05 試験²⁹⁾)において、E4 15 mg/DRSP 3 mg²⁹⁾ 又は EE 0.02 mg/DRSP 3 mg³⁰⁾ を 3 月経周期投与した際の ETP に基づく APC 感受性比³¹⁾ の投与前からの変化率は、それぞれ 41.544%及び 155.624%であったこと
- ・ 健康成人女性を対象とした海外第 II 相試験 (MIT-Es0001-C201 試験)において、E4 15 mg/DRSP 3 mg²⁹⁾、EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg³²⁾ 又は EE 0.02 mg/DRSP 3 mg³³⁾ を 3 月経周期投与した際の ETP に基づく APC 感受性比の投与前からの変化率は、それぞれ 30.0%、164.5%及び 218.5%であったこと

しかしながら、本剤により血栓症が発現する可能性は否定できないことから、既承認の LEP 配合剤と同様に、添付文書等で血栓症について注意喚起するとともに、異常が認められた場合に医療機関を受診するよう患者に促すために、血栓症の初期症状やリスク因子等について患者向け資材で情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。申請者は、APC 感受性比等の血液凝固線溶系パラメータの成績等に基づき本剤による血栓症の発現リスクが既承認の LEP 配合剤と比較して低い旨説明しているが、現時点で APC 感受性比等は、血栓症の発現リスクを反映する指標として確立しているとは言えない。また、国内第 III 相試験 (FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験) では血栓症の発現は認められていないが、既存の EP 配合剤による血栓症の発現リスクに関する公表文献 (BMJ 2009; 339: b2890) 等を踏まえると、本剤の国内第 III 相試験 (FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験) は、本剤による血栓症の発現リスクの多寡を評価しうる規模であったということは困難であり、現時点で本剤が既承認の LEP 配合剤と比較して血栓症の発現リスクが低い薬剤であるとは判断できない。

したがって、本剤による血栓症の発現リスクについては、適切な注意喚起を行う必要があると考える。既承認の LEP 配合剤投与による血栓症の発現リスクについては、本邦の診療ガイドライン (OC・LEP ガイドライン 2020 年度版. 公益社団法人 日本産科婦人科学会/一般社団法人 日本女性医学学会; 2020. p62-6、108-9) に従い、医療現場において適切な管理がなされていると考えられることから、本剤による血栓症の発現リスクについても、添付文書及び患者向け資材において、既承認の LEP 配合剤と同様の注意喚起及び情報提供を行うことで、臨床的に大きな問題とならない程度に管理可能と判断する。

7.R.2.3 その他の安全性について

申請者は、性器出血及び血栓症の発現リスク以外の本剤投与時の安全性について、以下のように説明した。

1) 国内臨床試験における有害事象の発現状況について

29) E4 15 mg/DRSP 3 mg を 1 日 1 回 24 日間連続経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間連続経口投与。

30) EE 0.02 mg/DRSP 3 mg を 1 日 1 回 24 日間連続経口投与し、25 日目以降に 3 日間連続で出血が認められた場合、4 日間休薬。3 月経周期目の 25~28 日は休薬。

31) 患者血漿及び正常コントロール血漿に APC を添加した際の ETP 抑制の程度を比で表したものの VTE リスクとの関連が報告されている (Eur J Contracept Reprod Health Care 2022; 27: 373-83)。

32) EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を 1 日 1 回 21 日間連続経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 7 日間連続経口投与。

33) EE 0.02 mg/DRSP 3 mg を 1 日 1 回 24 日間連続経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間連続経口投与。

国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03 試験) の治験薬投与開始から 4 月経周期終了までに認められた主な有害事象は表 37 のとおりであり、重度月経出血及び月経中間期出血 (7.R.2.1 項参照) の他、悪心及び乳房痛の発現割合が、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。悪心については、LEP 配合剤で一般的に認められる副作用であり、既承認の LEP 配合剤における発現割合 (「ヤーズ配合錠」審査報告書 (平成 22 年 5 月 17 日付け) 等) と比較して高い傾向は認められない。乳房痛については、いずれも重症度は軽度であり処置を要することなく消失したことから、本剤投与によるホルモンバランスの乱れに伴う一時的なものと考えられる。したがって、悪心及び乳房痛が本剤の臨床使用において大きな問題となる懸念はないと考える。

2) 長期投与時の安全性について

国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験²¹⁾) の併合解析において、13 月経周期終了までの本剤群における有害事象の発現割合は 100.0% (160/160 例) であり、5%以上発現した有害事象は表 43 のとおりであった。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は 2 例 (中咽頭癌、統合失調感情障害・物質使用が各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03 試験) の治験薬投与開始から 13 月経周期終了までにおける有害事象の発現状況 (表 39)、並びに国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験) の併合解析において、月経周期を重ねることにより発現が増加する傾向を示す有害事象は認められなかった。したがって、本剤を月経困難症に対して長期間使用した場合に、臨床使用において大きな問題となる懸念はないと考える。

表 43 FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の投与開始から 13 月経周期終了までに本剤群で 5% 以上発現した有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 ^a (160 例)
月経中間期出血	80.0 (128)
発熱	31.9 (51)
頭痛	30.0 (48)
COVID-19	28.8 (46)
上咽頭炎	20.6 (33)
重度月経出血	19.4 (31)
ワクチン接種部位疼痛	14.4 (23)
悪心	10.6 (17)
コロナウイルス感染	8.8 (14)
外陰部腔カンジダ症	8.1 (13)
乳房痛	7.5 (12)
背部痛	6.9 (11)
上腹部痛	6.9 (11)
齲歯	5.6 (9)
歯痛	5.6 (9)
処置による疼痛	5.6 (9)
下痢	5.6 (9)
倦怠感	5.0 (8)
傾眠	5.0 (8)
咳嗽	5.0 (8)
関節痛	5.0 (8)

%例数

a: FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験において本剤群に割り付けられた患者

3) EP 配合剤投与に関連するその他の有害事象について

EP 配合剤投与に関連して発現する可能性のある有害事象として、神経系障害、血清カリウム濃度上昇、心臓障害等、子宮内膜症、子宮腺筋症及び子宮内筋腫の悪化、乳癌、良性及び悪性の肝腫瘍、並びに子宮頸癌が知られている (OC・LEP ガイドライン 2020 年度版、Contraception 2000; 62: 29-38 等)。本剤の国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03 試験) において、これらの有害事象のうち神経系障害以外の有害事象は認められなかった。神経系障害として、比較試験期の本剤群で片頭痛が 1 例、継続投与期のプラセボ群で前兆を伴う片頭痛が 1 例認められた (7.2.1 項参照)。いずれも治験薬との因果関係は否定されず、投与中止に至ったが、転帰は回復であった。したがって、上記の EP 配合剤投与に関連する有害事象が本剤の臨床使用において大きな問題となる懸念はないと考える。

4) 卵巣機能への影響について

国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03 試験) において、本剤群の治験薬投与終了から再来月経までの日数 (平均値±標準偏差) は 28.7 ± 5.31 日であり、本剤群のすべての患者において月経再来が確認された。また、FSN-013P-03 試験の本剤群における血清 E2 濃度 (平均値±標準偏差) は、ベースラインで 142.3 ± 127.36 pg/mL、治験薬投与開始から 8 月経周期目で 22.6 ± 36.80 pg/mL、後観察期終了時 (治験薬投与終了後 2 月経周期目) で 147.0 ± 125.89 pg/mL と推移し、血清 E2 濃度の回復が確認された。したがって、本剤投与による卵巣機能への影響は可逆的であり、臨床上問題となることはないとする。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（FSN-013P-03 試験）における有害事象の発現状況及び申請者の説明を踏まえると、性器出血（7.R.2.1 項参照）及び血栓症（7.R.2.2 項参照）の発現リスク以外の本剤投与時の安全性についても、既承認の LEP 配合剤と比較して新たな懸念は示唆されていないことから、月経困難症の効能・効果を有する既承認の LEP 配合剤と同様の注意喚起を行うことにより、臨床的に大きな問題とならない程度に管理可能と判断する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

機構は、現時点で提示された情報からは、本剤による血栓症の発現リスクが既承認の LEP 配合剤より低いと判断することはできず（7.R.2.2 項参照）、提出された臨床試験成績から認められた有効性及び安全性を踏まえると（7.R.1 及び 7.R.2 項参照）、本剤は、既承認の LEP 配合剤と同様に、月経困難症の治療選択肢の一つと位置付けることが妥当と判断する。

7.R.4 効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験（FSN-013P-03 試験）において、機能的又は器質性の別によらず本剤の月経困難症に対する有効性は示されていることから（7.R.1 項参照）、本剤の効能・効果を、申請どおり「月経困難症」とすることは妥当と判断する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（FSN-013P-03 試験）における本剤群の用法・用量は、日本人と外国人における E4 及び DRSP 投与時の PK、並びに排卵抑制作用及び子宮内膜菲薄化作用の類似性に基づき、海外の避妊に対する承認用法・用量と同一の「15 mg E4/3 mg DRSP を 1 日 1 回 24 日間連続経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間連続経口投与する」とした（6.R.1 項参照）。

国内第Ⅲ相試験（FSN-013P-03 試験）の結果、月経困難症患者に対する本剤の有効性及び許容可能な安全性が示されたこと（7.R.1 及び 7.R.2 項参照）、及び以下の点を踏まえ、申請用法・用量を整備した上で、本剤の用法・用量を下記のとおり設定することが適切と考える。

- ・ 本剤はプラセボ錠と実薬錠から構成されること
- ・ 本剤の用法は実薬投与期間とプラセボ投与期間からなる 28 日間の投与を繰り返すものであること

[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（ピンク色錠から開始する）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。

機構は、申請者の説明を踏まえると、申請者が提示した用法・用量は妥当と判断する。

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。月経困難症患者を対象に、本剤の使用実態下の安全性及び有効性の把握を目的とした一般使用成績調査を実施する（調査方法：中央登録方式、観察期間：24 週間、目標症例数：800 例）。目標症例数について、国内第Ⅲ相試験（FSN-

013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験²¹⁾) において、13 月経周期までに血栓症に関連する有害事象は認められなかったことから (7.R.2.2 項参照)、既承認の LEP 配合剤投与時の血栓症の発現割合 (0.6%) を参考に、本剤の使用実態下における血栓症の発現割合が 0.6% より大幅に高かった場合にそのリスク上昇を検出可能な例数として 800 例と設定した。

機構は、以下のように考える。下記の点を踏まえると、現時点では市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動による情報収集に加えて製造販売後調査で検討すべき事項は認められないことから、本剤の製造販売後調査を承認後直ちに実施する必要性は低いと判断する。

- ・ 本邦において、月経困難症を効能・効果とする LEP 配合剤が既に複数承認されており (1 項参照)、それらの使用実績から LEP 配合剤の安全性プロファイルは明らかになっていること
- ・ 既承認の LEP 配合剤投与による血栓症の発現リスクについては、本邦の診療ガイドラインに従い、医療現場において適切な管理がなされていると考えられることを踏まえると、本剤による血栓症の発現リスクについても、既承認の LEP 配合剤と同様の注意喚起及び情報提供を行うことにより、臨床的に大きな問題とならない程度に管理可能と判断できること (7.R.2.2 項参照)
- ・ 血栓症以外の本剤の安全性について、国内第Ⅲ相試験 (FSN-013P-03 試験) 等における有害事象の発現状況から、既承認の LEP 配合剤と比較して新たな懸念は示唆されていないこと (7.R.2.1 及び 7.R.2.3 項参照)

ただし、本剤の製造販売後に新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

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適合性書面調査を実施した。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-dys01、CTD 5.3.5.2-end01) に対して GCP 実地調査を実施した。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。

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。本剤は月経困難症患者における治療の選択肢を提供するものであり、医療現場に提供する意義があると考えられる。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 8 月 6 日

申請品目

[販 売 名] アリッサ配合錠
[一 般 名] エステトロール水和物／ドロスピレノン
[申 請 者] 富士製薬工業株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 10 月 18 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

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) に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画 (案) について

審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討を踏まえ、本剤の製造販売後調査を承認後直ちに実施する必要性は低いものの、本剤の製造販売後に新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があるとした機構の判断は、専門委員から支持された。

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 44 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 45 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 44 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 ・器質性疾患の増悪	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

表 45 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追加の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	・市販直後調査による情報提供 ・患者向け資材の作成及び提供（アリッサ配合錠を服用される患者さんへ、患者携帯カード）

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後																		
2	3	本剤は、(略)天然型卵胞ホルモンである E4 (J Steroid Biochem Mol Biol 2008; 110: 138-43)、(略)	本剤は、(略)天然型卵胞ホルモンであるエストロロール (J Steroid Biochem Mol Biol 2008; 110: 138-43) の水和物 (E4)、(略)																		
5	24	—	なお、E4 について、本項ではエストロロールとしての投与量を記載する。																		
8	17~18	E4 の血漿中濃度は (略) ウサギにおける E4 の定量下限は (略) 並びに 25.0 pg/mL であった。	エストロロールの血漿中濃度は (略) ウサギにおけるエストロロールの定量下限は (略) 並びに 25.0 pg/mL であった。																		
8	23~24	なお、非臨床薬物動態試験においては E4 が用いられたが、投与量及び血漿中濃度は無水物換算量で記載する。	なお、E4 について、本項ではエストロロールとしての投与量、添加濃度及び生体試料中濃度を記載する。																		
12	2~4	申請者は、E4 はヒト胎児の肝臓で生成される (略) 胎児由来の E4 が認められること (略)	申請者は、エストロロールはヒト胎児の肝臓で生成される (略) 胎児由来のエストロロールが認められること (略)																		
14	22~23	なお、毒性試験においては E4 が用いられたが、投与量は無水物換算量で記載する。	なお、E4 について、本項ではエストロロールとしての投与量、添加濃度及び生体試料中濃度を記載する。																		
21	10	5.2.3 項参照	5.2.2 項参照																		
22	8~11	なお、ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験においては E4 が用いられたが、投与量は無水物換算量で記載する。	なお、E4 について、臨床試験においては E4 としての投与量及びエストロロールとしての生体試料中濃度を記載する。また、ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験においては、エストロロールとしての添加濃度及び生体試料中濃度を記載する。																		
22	16~19	E4 及び DRSP の血漿中及び尿中濃度は LC-MS/MS により測定された。定量下限は、表 20 のとおりである。 表 20 E4 及び DRSP の血漿中及び尿中の定量下限 <table border="1" data-bbox="338 1048 869 1146"> <thead> <tr> <th>測定物質</th> <th>血漿中</th> <th>尿中</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>E4</td> <td>25.0、25.9 ng/L</td> <td>25.0 ng/L</td> </tr> <tr> <td>DRSP</td> <td>0.49、0.500 µg/L</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>—：評価せず</p>	測定物質	血漿中	尿中	E4	25.0、25.9 ng/L	25.0 ng/L	DRSP	0.49、0.500 µg/L	—	エストロロール及び DRSP の血漿中及び尿中濃度は LC-MS/MS により測定された。定量下限は、表 20 のとおりである。 表 20 エストロロール及び DRSP の血漿中及び尿中の定量下限 <table border="1" data-bbox="885 1048 1417 1146"> <thead> <tr> <th>測定物質</th> <th>血漿中</th> <th>尿中</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エストロロール</td> <td>25.0、25.9 ng/L</td> <td>25.0 ng/L</td> </tr> <tr> <td>DRSP</td> <td>0.49、0.500 µg/L</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>—：評価せず</p>	測定物質	血漿中	尿中	エストロロール	25.0、25.9 ng/L	25.0 ng/L	DRSP	0.49、0.500 µg/L	—
測定物質	血漿中	尿中																			
E4	25.0、25.9 ng/L	25.0 ng/L																			
DRSP	0.49、0.500 µg/L	—																			
測定物質	血漿中	尿中																			
エストロロール	25.0、25.9 ng/L	25.0 ng/L																			
DRSP	0.49、0.500 µg/L	—																			
22	33~34	ヒト血漿に E4 0.938~46.9 ng/mL を添加したとき、E4 の血漿タンパク結合率は、45.4~50.4%であった。	ヒト血漿に E4 0.938~46.9 ng/mL を添加したとき、エストロロールの血漿タンパク結合率は、45.4~50.4%であった。																		

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、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する。本品目は新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤であることから再審査期間は 8 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、原体及び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・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 (ピンク色錠から開始する) 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。

[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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G 比	—	アルブミン/グロブリン比
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APC	Activated protein C	活性化プロテイン C
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve of the analyte	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	—	投与 0 時間後から投与 24 時間後までの AUC
AUC _{0-t}	—	投与 0 時間後から最終定量可能時点までの AUC
AUC _{0-∞}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BMI	Body mass index	体格指数
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum concentration of analyte	最高濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
Cr	Creatinine	クレアチニン
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DRSP	Drospirenone	ドロスピレノン
E2	Estradiol	エストラジオール
E4	Estetrol hydrate	エステトロール水和物
EC ₅₀	50% Effective concentration	50%有効濃度
EE	Ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
EE 0.020 mg/DRSP 3 mg	—	EE 0.020 mg 及び DRSP 3 mg を含有する配合剤
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
E4 15 mg/DRSP 3 mg	—	E4 15 mg 及び DRSP 3 mg を含有する配合剤
EP	—	エストロゲン・プロゲステロン
ER α	Estrogen receptor α	エストロゲン受容体 α
ER β	Estrogen receptor β	エストロゲン受容体 β
ETP	Endogenous thrombin potential	内因性トロンビン産生能
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FLS	Follicle-like structure	卵胞様構造
FOB	Functional observation battery	機能観察総合評価
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GFR	glomerular filtration rate	糸球体ろ過量
GGT	γ -glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン

hERG	Human ether a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」 (平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ICP-MS	Inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析法
ICP-OES	Inductively coupled plasma-optical emission spectrometry	誘導結合プラズマ発光分光分析法
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
Ki	Inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LEP	Low dose estrogen-progestin	低用量エストロゲン・プロゲスチン
LOCF	Last observation carried forward	—
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MDCK	Madin-Darby canine kidney	イヌ腎臓尿細管上皮由来
MF	—	原薬等登録原簿
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced form	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P _{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの膜透過係数
P _{app} A→B	Apical-to-basolateral apparent permeability coefficient	基底膜側から頂端膜側への見かけの膜透過係数
P _{app} B→A	Basolateral-to-apical apparent permeability coefficient	頂端膜側から基底膜側への見かけの膜透過係数
PCV	Packed cell volume	赤血球容積比
PE	Polyethylene	ポリエチレン
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PP	Polypropylene	ポリプロピレン
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PTP	Press through packaging	—
PVC	Polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル

QTcF	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SHBG	Sex hormone binding globulin	性ホルモン結合グロブリン
SULT	Sulfotransferase	硫酸転移酵素
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
t_{max}	Time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
VAS	Visual Analogue Scale	—
VTE	Venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
日局	—	日本薬局方
本剤	—	アリッサ配合錠