アリッサ配合錠
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は富士製薬工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

富士製薬工業株式会社

FSN-013

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

富士製薬工業株式会社

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
CoA	Certificate of Analysis	分析証明書
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
EE	Ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
EP	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
EP 配合剤	Estrogen Progestin Combination	エストロゲン・プロゲスチン配合剤
ER	Estrogen receptor	エストロゲン受容体
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
[redacted] 社	[redacted]	—
[redacted] 社	[redacted]	—
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
LEP	Low dose Estrogen Progestin Combination	低用量エストロゲン・プロゲスチン配合剤
LNG	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
Mithra 社	Mithra Pharmaceuticals	—
MF	Master file	原薬等登録原簿
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド抗炎症薬
VTE	Venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
日局	—	日本薬局方
薬添規	—	医薬品添加物規格

1.12 及び 1.13 においても同様の略語・略号を用いる。

用語の定義

用語	定義
ICH Q3C	「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」（平成 10 年 3 月 30 日 医薬審第 307 号）及び 「医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正について（平成 14 年 12 月 25 日　医薬審発第 1225006 号）」及び 「医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正について」（平成 23 年 2 月 21 日　薬食審査発 0221 第 1 号）及び 「医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正について」（平成 30 年 7 月 19 日　薬生薬審発 0719 第 3 号）
ICH Q3D	「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」（平成 27 年 9 月 30 日 薬食審査発 0930 第 4 号）及び 「医薬品の元素不純物ガイドラインの改正について」（令和 2 年 6 月 26 日薬生審査発 0626 第 1 号）
本剤	E4 15 mg／DRSP 3 mg 含有製剤（FSN-013）

1.12 及び 1.13 においても同様の用語の定義を用いる。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起源又は発見の経緯

本剤は、富士製薬工業株式会社がベルギーに本社を置く Mithra 社より導入した低用量エストロゲン・プロゲスチン配合剤（EP 配合剤）であり、エステトロール水和物（E4）15 mg 及びドロスピレノン（DRSP）3 mg を含有する。E4 は胎児肝で産生される天然型エストロゲンで、エストロゲン α 受容体の核内受容体に選択性を示し、EP 配合剤の重篤な副作用である静脈血栓塞栓症（VTE）リスクとその危険因子とされる脂質代謝異常が低減されるなど、合成エストロゲン誘導体を含有する既存の EP 配合剤にないメリットが期待されている。DRSP は抗ミネラルコルチコイド作用及び抗アンドロゲン作用を併せ持つ合成プロゲスチンであり、避妊又は月経困難症の効能効果を有する DRSP 含有ホルモン配合剤として国内外で広く販売されている。E4 及び DRSP の化学構造式を図 1.5.1-1 に示す。

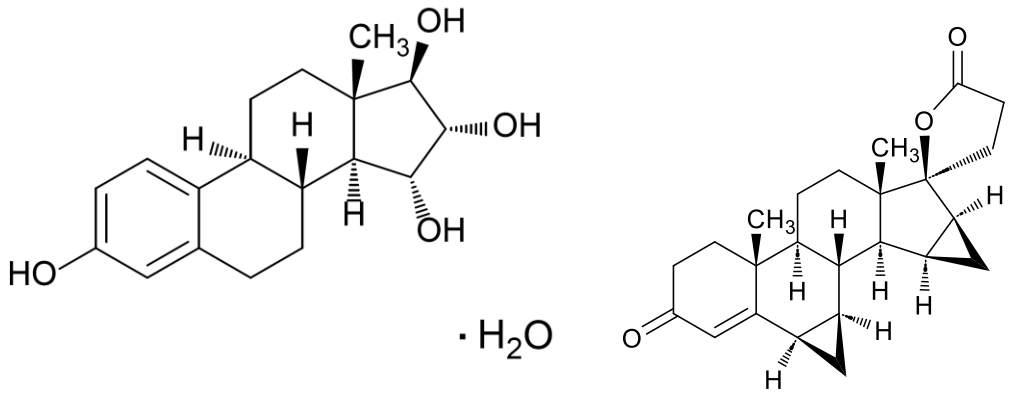


図 1.5.1-1 化学構造式（左：E4、右：DRSP）

本剤は、Mithra 社によって、経口避妊薬の適応として開発され、2020 年 3 月にカナダにおいて初めて承認された。その後、NEXTSTELLIS、DROVELIS といった商品名で、現在では世界 12 の国又は地域で承認されている。

1.5.2 開発の経緯

海外において本剤は、Mithra Pharmaceutical 社によって避妊を適応症として開発された。

本邦では、経口避妊薬はその副効能として月経困難症治療薬として使用できるとのガイドライン（OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021b、OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021c）の記載及び規制当局による助言（資料番号 1.13.2-1）から、海外の避妊薬としての承認用法・用量を日本の月経困難症に外挿する計画とした。

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であり、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、下痢及び憂うつの順に多くみられる（OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021b）。平成 13 年の報告では、日本人の再生産年齢女性において、67.3%の月経痛が社会生活に影響を与えることはないと考える一方、鎮痛剤服用により日常生活が普通に行える程度の月経痛は 26.8%、また、6%が鎮痛剤を服用しても日常生活に支

障を来たし、更に、2%の女性は月経時に寝込まざるを得ない状態であることが報告されている。すなわち、月経時に「何らかの医学的介入が必要な女性」は全体の 3 分の 1 に相当する（武谷, 2001）。月経困難症は、器質的疾患を伴わない機能性月経困難症と、子宮内膜症、子宮腺筋症や子宮筋腫などの器質的病変が原因である器質性月経困難症に大別される（OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021b）。機能性月経困難症は、初経直後から発症し、月経時の疼痛を主訴とする。一方、器質性月経困難症は通常は 25 歳以上で多く認められ、月経時以外の疼痛を訴えることもある（Proctor, 2006）。

産婦人科診療ガイドライン（産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2023, 2023）では、月経困難症の発生には子宮内膜で産生されるプロスタグランジンの関与が大きいので、プロスタグランジン合成阻害薬である非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）（Marjoribanks, 2015）及び低用量 EP 配合剤も有効である（Wong, 2009）と示されている。一方、月経困難症の 20～30%に NSAIDs は無効であるため、その際には EP 配合剤を使用することが推奨されている（安達, 2007）。

OC・LEP ガイドラインでも経口避妊薬の避妊以外の利点（副効用）の一つ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, 2021b、OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021c）。

EP 配合剤の主要なリスクとして VTE リスクが挙げられる。

EP 配合剤使用者の VTE 発生頻度については、米国食品医薬品局（FDA）によれば、経口避妊薬非使用者の VTE 頻度は 1～5/10000 婦人・年に対して、経口避妊薬使用者は 3～9/10000 婦人・年に上昇することが報告されている（FDA, 2017）。VTE を発症しても適切な治療を行えばほとんどの患者の血栓は消失するが、患者のなかで血栓がまれに肺まで移動して肺塞栓症を発症し、そのなかで約 1/100 が致死的な結果となる（OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021）。

本邦で上市されている EP 配合剤は全てエチニルエストラジオール（EE）を含有しているが、EE は肝内での停滞時間が長く、さらに高いエストロゲン強度を有するため、凝固線溶系の変化を来たすと考えられている（Mashchak, 1982）。また、EE 5 μg の力価は微粉化エストラジオール（E2）1 mg に相当するとされ、EE 20 μg を含む低用量 EP 配合剤は生理学的用量の 4～6 倍のエストロゲンと同等であると考えられている（Casper, 2017）。実際、経口避妊薬に含まれる EE が 30 μg の VTE リスクを 1.0 とした場合、20 μg の EE ではそのリスクが 0.8（0.5～1.2）と有意差はないが、50 μg の EE では 1.9（1.1～3.4）と有意に高値を示すことが報告されている（van, 2009）。さらに、EE/レボノルゲストレル（LNG）の VTE リスクは E2V/ジエノゲストに比べて高いことが示されている（Dinger, 2016）。

また、EP 配合剤に使用されているプロゲスチンとして、アンドロゲン作用が相対的に高い LNG、アンドロゲン作用が相対的に低いデソゲストレル、そして抗アンドロゲン作用や抗ミネラルコルチコイド作用を持つ DRSP などが知られている（Morimont, 2021）。EE/LNG 配合剤の VTE リスクは EE/DRSP 配合剤と比較して低いことなど、エストロゲン用量は同じだがプロゲスチンの種類が異なる EP 配合剤の間でも VTE リスクは異なることが知られていることから、プロゲスチンの違いが VTE の発症に寄与する可能性が示唆されてきた（Morimont, 2021）。しかし、プロゲスチンのみを含有する経口避妊薬は凝固を促進しないことが知られていることから、EP 配合剤の間の VTE リスクの差異は、EE の凝固促進効果をプロゲスチンが調節することに起因すると

考えられている（Morimont, 2021）。特に、抗アンドロゲン活性を有する DRSP と比較して、LNG はその強いアンドロゲン活性により、凝固線溶系に対するエストロゲン依存性の変化を調節し、EE 誘発性の凝固促進作用を相殺すると考えられている（Morimont, 2021）。実際に *in vitro* では、DRSP の添加によって抗凝固因子であるプロテイン S の産生量は変化しないが、LNG の添加によってプロテイン S の産生量は増加することが報告されている（Kozuka, 2016）。

以上のことから、EP 配合剤による VTE リスクの増加には、EE のエストロゲン作用の影響が大きいと考えられる。

効能効果について、本剤は海外で経口避妊薬として承認されている薬剤であるため、本邦で既に上市されている他の EP 配合剤と同様に、月経困難症への効果が期待できる。

E4 はヒトの胎児の肝臓によって生成される天然ホルモンである。E4 はエストロゲン受容体（ER）α に対して ERβ の 4～5 倍の選択性がある（Visser, 2008、Coelingh, 2008b）。さらに、E4 は核型 ERα に対してはアゴニストとして作用するが（Benoit, 2017）、膜型 ERα に対しては拮抗的に作用することが明らかとなっている（Gérard, 2015、Abot, 2014）。

器質性月経困難症の原疾患である子宮内膜症は、病態生理学的には ERβ の過剰発現による局所的高エストロゲン状態と解され、子宮内膜症細胞の増殖、腫瘍壊死因子 α 依存性アポトーシス抑制、シクロオキシゲナーゼ 2 誘導によるプロスタグランジン産生亢進がある（Bulun, 2010a、Yu, 2022、Bulun, 2019、Vercellini, 2014）。また、ERβ の過剰発現はプロゲステロン受容体 B の発現を抑制し、E2 の低活性エストロンへの代謝に関わる 17β－ヒドロキシステロイドデハイドロゲナーゼの産生抑制やアロマターゼの産生増により、局所的高エストロゲン状態は更に悪化する（Bulun, 2010a、Bulun, 2019、Vercellini, 2014、Bulun, 2010b、Bulun, 2006、Burney, 2007）。以上のことから、ERα に高い結合選択性を示す E4 は子宮内膜症への悪影響が少ないことが期待できる。また、E4 はヒト子宮内膜症細胞株において、プロゲステロン受容体の蛋白量を増加させ、ヒト子宮内膜症間質細胞株において、プロゲステロンによるプロゲステロン応答性遺伝子の発現を促進した（Patiño-García, 2023）。この作用の詳細なメカニズムは不明だが、E4 の子宮内膜症への良い影響も示唆される。

また、EP 配合剤の重要なリスクである血栓症の発症リスクについても、E4 はそのリスクが低いことが示されている。*in vivo* では、卵巣摘出マウスに E4 を 3 週間投与後、尾出血時間が延長し、動脈及び静脈の血栓症から防御されたと考えられ、*ex vivo* では動脈血流条件下でコラーゲンによって生じる血栓の成長を低下させた（2.4.2.2.1、Valéra, 2018）。実際に、海外での本剤の初期開発段階において種々の E4 とプロゲスチンとの併用試験が実施され、血液凝固線溶系への影響は EE をエストロゲン成分とする EP 配合剤よりも軽微であることが示された。これら E4 の作用の詳細な機序は不明だが、先述した膜型 ERα に対しての拮抗的作用などが寄与している可能性が期待できる。

以上のことから、E4 は月経困難症を効能に持つ新たな治療選択肢に成り得ると考えられ、開発に至った。

1.5.3 品質に関する試験の経緯

1.5.3.1 原薬及び製剤の製造方法に関する検討

E4 原薬は[redacted]社が原薬等登録原簿（MF）登録（MF 登録番号：[redacted]）した E4 を用いている。

DRSP 原薬は[redacted]社（MF 登録番号：[redacted]）及び[redacted]社（MF 登録番号：[redacted]）が MF 登録した DRSP を用いている。

製剤は Mithra 社が海外で承認取得している NEXTSTELLIS と同一の処方・製法である。富士製薬工業株式会社は、本剤を[redacted]社より輸入し、治験薬とした。

1.5.3.2 原薬の特性解析

E4 は化学合成品である。DRSP は欧州薬局方（EP）及び米国薬局方（USP）にて収載されている。

1.5.3.3 原薬及び製剤の規格及び試験方法の検討

E4 については、性状、粒子径分布、複数の確認試験、複数の純度試験、水分、強熱残分、[redacted]を設定した。DRSP については 2 つの原薬製造所（[redacted]社、[redacted]社）がある。両社ともに EP を準用した規格となっており、各製造所で製造工程の評価を踏まえて残留溶媒、元素不純物、[redacted]を設定している。

1.5.3.4 原薬及び製剤の安定性試験

原薬 E4 の安定性試験は、原薬製造業者（[redacted]社）によって実施され、その安定性試験結果を準用した。リテスト期間は 36 箇月とした。

原薬 DRSP の安定性試験は、原薬製造業者である[redacted]社と[redacted]社によって実施され、その安定性試験結果を準用した。[redacted]社の原薬 DRSP のリテスト期間は 60 箇月、[redacted]社の原薬 DRSP のリテスト期間は 36 箇月とした。

製剤の安定性試験は、長期保存試験（温度 25°C、湿度 60%RH）、加速試験（温度 40°C、湿度 75%RH）を実施しており、長期保存試験及び加速試験において、全ての試験項目について規格に適合した。

以上のことから、本剤の最終包装品（PTP（press through package）及び紙箱包装）は、室温において 36 箇月間は安定であると推定され、有効期間は 3 年とした。

1.5.4 非臨床試験の経緯

1.5.4.1 非臨床試験

CTD 2.6 に、本剤の製造販売承認申請を裏付けるために実施した非臨床試験を記載している。20[redacted]年から 20[redacted]年までの E4 の初期開発は Pantarhei Bioscience 社が行い、E4 の効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験の大部分を実施した。20[redacted]年以降、Estetra SPRL 社（Mithra Pharmaceuticals の子会社）が開発プログラムを継承し、安全性薬理試験、薬物動態試験及び毒性

試験を含む E4 単独投与の非臨床試験一式を完了した。他にも、E4 の薬理学的特性に関する多くの公表文献があり、CTD 2.6.2 及び 2.6.3 にその内容を記載した。

Estetra SPRL 社は DRSP 単独での非臨床試験は実施していないが、雌サルを用いた E4/DRSP 併用の 13 週間反復経口投与毒性試験を実施しており、この試験には E4 単独群及び DRSP 単独群が含まれる。公表されている情報源に基づく DRSP の薬理学的特性、薬物動態特性及び毒性プロファイルに関するデータを CTD 2.4、2.6.2、2.6.4 及び 2.6.6 に示す。

以上を踏まえ、CTD 2.6 中では薬理（効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験）、薬物動態（分析法、吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的薬物相互作用）及び毒性（単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性、局所刺激性及びその他の毒性）の各項を E4 に関する項と DRSP に関する項に細分し記載した。

1.5.4.2 規制当局による助言

本剤の開発にあたり、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談[redacted]を行い、[redacted]との見解を得た（資料番号 1.13.2-2）。また、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに[redacted]相談[redacted]を行い、[redacted]との見解を得た。さらに[redacted]との見解を得た（資料番号 1.13.2-4）。

1.5.5 臨床試験の経緯

1.5.5.1 臨床薬理試験

本剤の海外での避妊を効能・効果として承認された用法・用量（E4/DRSP 15 mg/3 mg）に関する日本人への外挿可能性を目的に、薬物動態の民族間類似性を確認する臨床薬理試験（MIT-Es0001-C109）、及び日本人の健康な閉経前成人女性を対象にした「卵胞成熟－排卵－黄体形成」の抑制に関する臨床薬理試験（FSN-013P-02）を実施した。その結果、本剤の日本人における薬物動態、薬力学的作用及び中間期出血頻度は外国人成績と類似することが確認され、また有害事象も EP 配合剤でみられるものであった。

1.5.5.2 国内第 III 相比較試験

日本人の機能性・器質性月経困難症患者を対象に、本剤を 4 周期（16 週）投与した際の月経困難症スコアを有効性主要評価項目とするプラセボ優越性検証試験として国内第 III 相試験（FSN-013P-03）を実施した。その結果、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関する本剤群とプラセボ群との差（本剤群－プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-1.4（-1.8～-1.0）であり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

1.5.5.3 国内第 III 相長期投与試験

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験（日本人の子宮内膜症患者を対象とした国内第 III 相試験）の本剤 13 周期（52 週）投与安全性データを併合解析した。

本剤 13 周期投与後、治験薬と因果関係が「関連あり」の有害事象の発現割合は、91.9%であった。そのうち、5%以上の頻度で発現した有害事象は、月経中間期出血 78.1%、重度月経出血 19.4%、頭痛 7.5%、悪心 8.1%、乳房痛 6.9%及び傾眠 5.0%であり、いずれも EP 配合剤でよくみられる事象であった。なお、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった

1.5.5.4 治験相談

本剤の開発に対し、以下の治験相談を行った。詳細は 2.5 に記載した。

- [redacted]相談 [redacted]（実施日・番号：平成[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日・[redacted]）
- [redacted]相談 [redacted]（実施日・番号：令和[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日・[redacted]）
- [redacted]相談 [redacted]（実施日・番号：令和[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日・[redacted]）
- [redacted]相談 [redacted]（実施日・番号：令和[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日・[redacted]）

1.5.6 医薬品の製造販売承認申請

以上の成績から、本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.7 開発の経緯図

第 3 部（品質）、第 4 部（非臨床）及び第 5 部（臨床）に関する開発の経緯を図 1.5.7-1 に示した。

資料区分	試験項目		[redacted]
品質	原薬　E4		
	DRSP		
	製剤　本剤		
	プラセボ錠		
薬理	効力を裏付ける試験		
	副次的薬理試験		
	安全性薬理試験		
薬物動態	分析法及び validation		
	吸収・分布・代謝・排泄試験		
毒性	単回投与毒性試験	ラット	
		サル	
	反復投与毒性試験	ラット	
		サル	
	遺伝毒性試験	*in vitro*	
		in vivo	
	がん原性試験	マウス	
		ラット	
	生殖発生毒性試験	FEED	
		EFD	

資料区分	試験項目			[redacted]
			PPND	
	その他の毒性試験			
臨床	生物学的分析法及び validation			
	ヒト生体試料 *in vitro* 試験			
	第Ⅰ相	0030CA001	参考資料	
		0031CA001	参考資料	
		0031CA002	参考資料	
		Es0001-C101	評価資料	
		MIT-Es001-C112	参考資料	
		MIT-Es001-C113	参考資料	
		PR3050	参考資料	
		PR3054	参考資料	
		PR3077	参考資料	
		MIT-Es0001-C102	参考資料	
		MIT-Es0001-C103	参考資料	
		MIT-Es0001-C105	評価資料	
		MIT-Es0001-C106	評価資料	
		FSN-014P-101	参考資料	
		MIT-Es0001-C109	評価資料	
		MIT-Do001-C102	評価資料	
		MIT-Do001-C103	評価資料	
		MIT-Es0001-C110	評価資料	

資料区分	試験項目			[redacted]
	第II相	FSN-013P-02	評価資料	
		PR3081	参考資料	
		MIT-Es0001-C201	参考資料	
		MIT-Es0001-C202	評価資料	
		ES-C01	評価資料	
		ES-C02	評価資料	
		FSN-013P-05	評価資料	
	第III相	FSN-013P-03（比較試験期）	評価資料	
		FSN-013P-03（継続投与期）	評価資料	
		FSN-013P-04（継続投与期）	評価資料	
		MIT-Es0001-C301	評価資料	
		MIT-Es0001-C302	評価資料	

図 1.5.7-1 開発の経緯

1.5.8 相談履歴

（1） [redacted]：[redacted]相談 [redacted]（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（2） [redacted]：[redacted]相談 [redacted]（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（3） [redacted]：[redacted]相談 [redacted]（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（4） [redacted]：[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（5） [redacted]：[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（6） [redacted]：[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（7） [redacted]：[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（8） [redacted]：[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（9） [redacted]：[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（10） [redacted]：[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

1.5.9 引用文献

Abot A, Fontaine C, Buscato M, Solinhac R, Flouriot G, Fabre A, et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor α modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. EMBO Mol Med. 2014 Oct;6(10):1328-46.

安達知子. クリニカルカンファレンス（生殖内分泌領域）;2. 思春期の女性医学 3) 月経困難症.

Benoit T, Valera MC, Fontaine C, Buscato M, Lenfant F, Raymond-Letron I, et al. Estetrol, a Fetal Selective Estrogen Receptor Modulator, Acts on the Vagina of Mice through Nuclear Estrogen Receptor α Activation. Am J Pathol. 2017 Nov;187(11):2499-2507.

Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, Xue Q, Attar E, Trukhacheva E, et al. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis. Semin Reprod Med. 2010a Jan;28(1):36-43.

Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, et al. 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 deficiency and progesterone resistance in endometriosis. Semin Reprod Med. 2010b Jan;28(1):44-50.

Bulun SE, Cheng YH, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, Attar E, et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. Mol Cell Endocrinol. 2006 Mar 27;248(1-2):94-103.

Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. Endocr Rev. 2019 Aug 1;40(4):1048-1079.

Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Nyegaard M, Nezhat CR, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. Endocrinology. 2007 Aug;148(8):3814-26.

Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. Fertil Steril. 2017 Mar;107(3):533-536.

Coelingh Bennink HJ, Holinka CF, Diczfalusy E. Estetrol review: profile and potential clinical applications. Climacteric. 2008b;11 Suppl 1:47-58.

Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. Contraception. 2016 Oct;94(4):328-39.

Gérard C, Mestdagt M, Tskitishvili E, Communal L, Gompel A, Silva E, et al. Combined estrogenic and anti- estrogenic properties of estetrol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms. Oncotarget. 2015 Jul 10;6(19):17621-36.

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. OC・LEP ガイドライン 2020 年度版. 2021b. p.37-8.

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. OC・LEP ガイドライン 2020 年度版. 2021c. p.42.

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. OC・LEP ガイドライン 2020 年度版. 2021e. p.62-6.

公益社団法人 日本産科婦人科学会, 公益社団法人 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2023. 2023. p.86-7, 116-7.

Kozuka T, Tamura S, Kawamura N, Nakata Y, Hasebe R, Makiyama A, et al. Progestin isoforms provide different levels of protein S expression in HepG2 cells. Thromb Res. 2016 Sep;145:40-5.

Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti- inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 30;2015(7):CD001751.

Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, Eggena P, Nakamura RM, Brenner PF, et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. Am J Obstet Gynecol. 1982 Nov 1;144(5):511-8.

Morimont L, Haguet H, Dogné JM, Gaspard U, Douxfils J. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Dec 9;12:769187.

日本産科婦人科学会雑誌. 2007;59(9):N454-60.

Patiño-García D, Palomino J, Pomés C, Celle C, Torres-Estay V, Orellana R. Estetrol Increases Progesterone Genetic Response without Triggering Common Estrogenic Effects in Endometriotic Cell Lines and Primary Cultures. Biomedicines. 2023 Apr 13;11(4):1169.

Proctor M, Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhoea. BMJ. 2006 May 13;332(7550):1134-8.

武谷 雄二. 平成 12 年度厚生科学研究「リプロダクティブ・ヘルスからみた子宮内膜症等の予防、診断、治療に関する研究」. 2001.

U.S. department of health and human services Food and Drug Administration center for drug evaluation and research. Labeling for Combined Hormonal Contraceptives Guidance for Industry. 2017.

Valéra MC, Noirrit-Esclassan E, Dupuis M, Fontaine C, Lenfant F, Briaux A, et al. Effect of estetrol, a selective nuclear estrogen receptor modulator, in mouse models of arterial and venous thrombosis. Mol Cell Endocrinol. 2018 Dec 5;477:132-139.

van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ. 2009 Aug 13;339:b2921.

Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2014 May;10(5):261-75.

Visser M, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. Climacteric. 2008;11 Suppl 1:64-8.

Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;2009(4):CD002120.

Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Feb 28;13:827724.

FSN-013

1.6　外国における使用状況等に関する資料

富士製薬工業株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は経口避妊薬として 2021 年 3 月にカナダで初めて承認され、2023 年 4 月現在では EU、米国をはじめ 12 の国又は地域で承認されている。月経困難症を適応症として承認された国はない。

本剤の欧州及び米国における添付文書の原文及び和訳（概要）、並びに企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）の原文を添付する。

表 1.6-1 承認された国

国名	承認年月日
EU	2021年5月19日
米国	2021年4月15日
カナダ	2021年3月5日
オーストラリア	2021年11月26日
スイス	2022年5月5日
ロシア	2021年9月3日
ブラジル	2023年4月3日
台湾	2022年7月28日
タイ	2022年9月8日
香港	2022年7月12日
エクアドル	2022年11月21日
チリ	2023年1月6日

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lydisilka 3 mg/14.2 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pink active tablet contains 3 mg drospirenone and estetrol monohydrate equivalent to 14.2 mg estetrol.

Each white placebo tablet does not contain active substances.

Excipient with known effect

Each pink active tablet contains 40 mg lactose monohydrate.

Each white placebo tablet contains 68 mg lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

The active film-coated tablet is pink, 6 mm diameter, round, biconvex with a drop-shaped logo embossed on one side.

The placebo film-coated tablet is white to off-white, 6 mm diameter, round, biconvex with a drop-shaped logo embossed on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Oral contraception.

The decision to prescribe Lydisilka should take into consideration the individual woman's current risk factors, particularly those for venous thromboembolism (VTE), and how the risk of VTE with Lydisilka compares with other combined hormonal contraceptives (CHCs) (see sections 4.3 and 4.4).

4.2 Posology and method of administration

Posology and method of administration

How to take Lydisilka

Oral use.

One tablet is to be taken daily for 28 consecutive days. The tablets must be taken every day at about the same time, if necessary, with a little liquid, in the order shown on the blister pack. Each pack starts with 24 pink active tablets, followed by 4 white placebo tablets. Each subsequent pack is started the day after the last tablet of the previous pack.
Stickers marked with the 7 days of the week are provided, and the relevant weekday sticker should be stuck on the tablet blister as an indicator of when the first tablet has been taken.
Withdrawal bleeding usually starts on day 2-3 after starting the white placebo tablets and may not have finished before the next pack is started. See 'Cycle control' in section 4.4.

How to start Lydisilka

- *No preceding hormonal contraceptive use (in the past month)*

Tablet-taking has to start on day 1 of the woman's menstrual cycle, i.e., the first day of her menstrual bleeding, and when doing so, no additional contraceptive measures are necessary.
If the first tablet is taken on days 2 to 5 of the woman's menstruation, this medicinal product will not be effective until after the first 7 consecutive days of pink active tablet-taking. A reliable barrier method of contraception such as a condom must therefore be used additionally during these first 7 days. The possibility of pregnancy should be considered before starting Lydisilka.

- *Changing from a CHC (combined oral contraceptive (COC), vaginal ring or transdermal patch)*

The woman should start with Lydisilka preferably on the day after the last active tablet (the last tablet containing the active substances) of her previous COC, but at the latest on the day following the usual tablet-free or placebo tablet interval of her previous COC.
In case a vaginal ring or transdermal patch has been used the woman should start using Lydisilka preferably on the day of removal, but at the latest when the next application would have been due.

- *Changing from a progestogen-only-method (progestogen-only pill, injection, implant) or from a progestogen-releasing intrauterine system (IUS)*

The woman may switch any day from the progestogen-only pill (from an implant or the IUS on the day of its removal, from an injectable when the next injection would be due) but should in all of these cases be advised to additionally use a barrier method for the first 7 consecutive days of tablet-taking.

- *Following first-trimester abortion*

The woman may start immediately. When doing so, she needs not take additional contraceptive measures.

- *Following delivery or second-trimester abortion*

Women should be advised to start between day 21 and 28 after delivery or second-trimester abortion. When starting later, the woman should be advised to additionally use a barrier method for the first 7 days. However, if intercourse has already occurred, pregnancy should be excluded before the actual start of CHC use or the woman has to wait for her first menstrual period.

For breast-feeding women see section 4.6.

Management of missed tablets

White placebo tablets from the last row of the blister can be disregarded. However, they should be discarded to avoid unintentionally prolonging the placebo tablet phase.

The following advice only refers to **missed pink active tablets**:

If the user is **less than 24 hours** late in taking any pink active tablet, contraceptive protection is not reduced. The woman should take the tablet as soon as possible and should take further tablets at the usual time.

If she is **more than 24 hours** late in taking any pink active tablet, contraceptive protection may be reduced. The management of missed tablets can be guided by the following two basic rules:

1. The recommended hormone-free tablet interval is 4 days, tablet-taking must never be discontinued for longer than 4 days.

2. Seven days of uninterrupted pink active tablet-taking are required to attain adequate suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian-axis.

Accordingly, the following advice can be given in daily practice:

Day 1-7
The user should take the last missed tablet as soon as possible, even if this means taking two tablets at the same time. She then continues to take tablets at her usual time. In addition, a barrier method such as a condom should be used until she has completed 7 days of uninterrupted pink active tablet-taking. If intercourse took place in the preceding 7 days, the possibility of a pregnancy should be considered. The more tablets are missed and the closer they are to the placebo tablet phase, the higher the risk of a pregnancy.

Day 8-17
The user should take the last missed tablet as soon as possible, even if this means taking two tablets at the same time. She then continues to take tablets at her usual time. Provided that the woman has taken her tablets correctly in the 7 days preceding the first missed tablet, there is no need to use extra contraceptive precautions. However, if she has missed more than 1 tablet, the woman should be advised to use extra precautions until she has completed 7 days of uninterrupted pink active tablet-taking.

Day 18-24
The risk of reduced reliability is imminent because of the forthcoming placebo tablet phase. However, by adjusting the tablet-intake schedule, reduced contraceptive protection can still be prevented. By adhering to either of the following two options, there is therefore no need to use extra contraceptive precautions, provided that in the 7 days preceding the first missed tablet the woman has taken all tablets correctly. If this is not the case, she should follow the first of these two options and use extra precautions until she has completed 7 days of uninterrupted pink active tablet-taking as well.

1. The user should take the last missed tablet as soon as possible, even if this means taking two tablets at the same time. She then continues to take tablets at her usual time until the pink active tablets are used up. The 4 white placebo tablets from the last row must be discarded. The next blister pack must be started right away. The user is unlikely to have a withdrawal bleed until the end of the pink active tablets section of the second pack, but she may experience spotting or breakthrough bleeding on pink active tablet-taking days.

2. The woman may also be advised to discontinue pink active tablet-taking from the current blister pack. She should then take white placebo tablets from the last row for up to 4 days, including the days she missed tablets, and subsequently continue with the next blister pack.

If the woman missed tablets and subsequently has no withdrawal bleeding in the placebo tablet phase, the possibility of a pregnancy should be considered.

Advice in case of gastro-intestinal disturbances
In case of severe gastro-intestinal disturbances (e.g., vomiting or diarrhoea), absorption may not be complete and additional contraceptive measures should be taken. If vomiting occurs within 3-4 hours after pink active tablet-taking, a new (replacement) tablet should be taken as soon as possible. The new pink active tablet should be taken within 24 hours of the usual time of tablet-taking if possible. If more than 24 hours elapse, the advice concerning missed tablets, as given in section 4.2 "*Management of missed tablets*", is applicable. If the woman does not want to change her normal tablet-taking schedule, she has to take the extra pink active tablet(s) from another blister pack.

How to postpone a withdrawal bleed
To delay a period the woman should continue with another blister pack of Lydisilka without taking the white placebo tablets from her current pack. The extension can be carried on for as long as wished until the end of the pink active tablets in the second pack. During the extension the woman may experience breakthrough-bleeding or spotting. Regular intake of Lydisilka is then resumed after the placebo tablet phase.

To shift her periods to another day of the week than the woman is used to with her current scheme, she can be advised to shorten her forthcoming placebo tablet phase by as many days as she likes. The shorter the interval, the higher the risk that she does not have a withdrawal bleed and will experience breakthrough-bleeding and spotting during the subsequent pack (just as when delaying a period).

Special populations

Elderly
Lydisilka is not indicated after menopause.

Renal impairment
Lydisilka has not been specifically studied in patients with renal impairment. Lydisilka is contraindicated in women with severe renal insufficiency (see section 4.3).

Hepatic impairment

A study to evaluate the effect of hepatic disease on the pharmacokinetics of estetrol is presented in section 5.2. The study results indicate that the increase of estetrol plasma exposure in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) compared to subjects with a normal hepatic function could be of clinical relevance.

Based on currently available data, Lydisilka is contraindicated in women with severe hepatic disease as long as liver function values have not returned to normal (see section 4.3).

Based on currently available data, no dose adjustment for Lydisilka is required in patients with mild or moderate hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population
Lydisilka is only indicated after menarche. The safety and efficacy of Lydisilka in adolescents aged under 16 years of age has not been established. No data are available.

4.3 Contraindications

As no epidemiological data are yet available for estetrol-containing CHCs, the contraindications for ethinylestradiol-containing CHCs are considered applicable to the use of Lydisilka. CHCs should not be used in the following conditions. Should any of the conditions appear for the first time during Lydisilka use, the medicinal product should be stopped immediately.

- Presence or risk of venous thromboembolism (VTE)
  - VTE - current VTE (on anticoagulants) or history of VTE (e.g., deep venous thrombosis [DVT] or pulmonary embolism [PE]).
  - Known hereditary or acquired predisposition for venous thromboembolism, such as activated protein C (APC)-resistance (including factor V Leiden), antithrombin-III-deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency.
  - Major surgery with prolonged immobilisation (see section 4.4).
  - A high risk of venous thromboembolism due to the presence of multiple risk factors (see section 4.4).
- Presence or risk of arterial thromboembolism (ATE)

- ATE - current ATE, history of ATE (e.g., myocardial infarction [MI]) or prodromal condition (e.g., angina pectoris).
- Cerebrovascular disease – current stroke, history of stroke or prodromal condition (e.g., transient ischaemic attack [TIA]).
- Known hereditary or acquired predisposition for arterial thromboembolism, such as hyperhomocysteinaemia and antiphospholipid-antibodies (anticardiolipin-antibodies, lupus anticoagulant).
- History of migraine with focal neurological symptoms.
- A high risk of arterial thromboembolism due to multiple risk factors (see section 4.4) or to the presence of one serious risk factor such as:
  - diabetes mellitus with vascular symptoms;
  - severe hypertension;
  - severe dyslipoproteinaemia.

- Presence or history of severe hepatic disease as long as liver function values have not returned to normal.
- Severe renal insufficiency or acute renal failure.
- Presence or history of liver tumours (benign or malignant).
- Known or suspected sex steroid-influenced malignancies (e.g., of the genital organs or the breasts).
- Undiagnosed vaginal bleeding.
- Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Warnings

If any of the conditions or risk factors mentioned below is present, the suitability of Lydisilka should be discussed with the woman before she decides to start using Lydisilka.

In the event of aggravation, or first appearance of any of these conditions or risk factors, the woman should be advised to contact her doctor to determine whether the use of Lydisilka should be discontinued. All data presented below are based upon epidemiological data obtained with CHCs containing ethinylestradiol. Lydisilka contains estetrol. As no epidemiological data are yet available with estetrol containing-CHCs, the warnings are considered applicable to the use of Lydisilka.

In case of suspected or confirmed VTE or ATE, CHC use must be discontinued. In case anticoagulant therapy is started, adequate alternative non-hormonal contraception should be initiated because of the teratogenicity of anticoagulant therapy (coumarins).

Circulatory disorders

Risk of VTE
The use of any CHC increases the risk of VTE compared with no use. **Products that contain low dose ethinylestradiol (<50 µg ethinylestradiol) combined with levonorgestrel, norgestimate or norethisterone are associated with the lowest risk of VTE. It is not yet known how the risk with Lydisilka compares with these lower risk products. The decision to use any product other than one known to have the lowest VTE risk should be taken only after a discussion with the woman to ensure she understands the risk of VTE with CHCs, how her current risk factors influence this risk, and that her VTE risk is highest in the first ever year of use.**

There is also some evidence that the risk is increased when a CHC is re-started after a break in use of 4 weeks or more.

In women who do not use a CHC and are not pregnant about 2 out of 10,000 will develop a VTE over the period of one year. However, in any individual woman the risk may be far higher, depending on her underlying risk factors (see below).

Epidemiological studies in women who use low dose (<50 µg ethinylestradiol) combined hormonal contraceptives have found that out of 10,000 women between about 6 and 12 will develop a VTE in one year.

It is estimated[1] that out of 10,000 women who use a CHC containing ethinylestradiol and drospirenone, between 9 and 12 women will develop a VTE in one year; this compares with about 6[2] in 10,000 women who use a levonorgestrel-containing CHC.

It is not yet known how the risk of VTE with CHC containing estetrol and drospirenone compares with the risk with low dose levonorgestrel-containing CHCs.

The number of VTEs per year with low-dose CHCs is fewer than the number expected in women during pregnancy or in the postpartum period.

VTE may be fatal in 1-2% of cases.

Extremely rarely, thrombosis has been reported to occur in CHC users in other blood vessels, e.g., hepatic, mesenteric, renal or retinal veins and arteries.

Risk factors for VTE
The risk for venous thromboembolic complications in CHC users may increase substantially in a woman with additional risk factors, particularly if there are multiple risk factors (see table 1).

Lydisilka is contraindicated if a woman has multiple risk factors that put her at high risk of venous thrombosis (see section 4.3). If a woman has more than one risk factor, it is possible that the increase in risk is greater than the sum of the individual factors – in this case her total risk of VTE should be considered. If the balance of benefits and risks is considered to be negative a CHC should not be prescribed (see section 4.3).

Table 1: Risk factors for VTE

Risk factor	**Comment**
Obesity (body mass index [BMI] over 30 kg/m²).	Risk increases substantially as BMI rises. Particularly important to consider if other risk factors also present.
Prolonged immobilisation, major surgery, any surgery to the legs or pelvis, neurosurgery, or major trauma. Note: temporary immobilisation including air travel >4 hours can also be a risk factor for VTE, particularly in women with other risk factors.	In these situations, it is advisable to discontinue use of the pill (in the case of elective surgery at least four weeks in advance) and not resume until two weeks after complete remobilisation. Another method of contraception should be used to avoid unintentional pregnancy. Antithrombotic treatment should be considered if Lydisilka has not been discontinued in advance.

[1]These incidences were estimated from the totality of the epidemiological study data, using relative risks for the different products compared with levonorgestrel-containing CHCs.
[2] Mid-point of range of 5-7 per 10,000 WY, based on a relative risk for CHCs containing levonorgestrel versus non-use of approximately 2.3 to 3.6

Positive family history (VTE ever in a sibling or parent especially at a relatively early age, e.g., before 50 years).	If a hereditary predisposition is suspected, the woman should be referred to a specialist for advice before deciding about any CHC use.
Other medical conditions associated with VTE.	Cancer, systemic lupus erythematosus, haemolytic uraemic syndrome, chronic inflammatory bowel disease (Crohn's disease or ulcerative colitis) and sickle cell disease.
Increasing age.	Particularly above 35 years.

There is no consensus about the possible role of varicose veins and superficial thrombophlebitis in the onset or progression of venous thrombosis.

The increased risk of thromboembolism in pregnancy, and particularly the 6-week period of the puerperium, must be considered (for information on pregnancy and lactation see section 4.6).

Symptoms of VTE (DVT and PE)
In the event of symptoms, women should be advised to seek urgent medical attention and to inform the healthcare professional that she is taking a CHC.

Symptoms of DVT can include:
- unilateral swelling of the leg and/or foot or along a vein in the leg;
- pain or tenderness in the leg which may be felt only when standing or walking;
- increased warmth in the affected leg; red or discoloured skin on the leg.

Symptoms of PE can include:
- sudden onset of unexplained shortness of breath or rapid breathing;
- sudden coughing which may be associated with haemoptysis;
- sharp chest pain;
- severe light headedness or dizziness;
- rapid or irregular heartbeat.

Some of these symptoms (e.g., ‘shortness of breath’, ‘coughing’) are non-specific and might be misinterpreted as more common or less severe events (e.g., respiratory tract infections).
Other signs of vascular occlusion can include: sudden pain, swelling and slight blue discoloration of an extremity.
If the occlusion occurs in the eye symptoms can range from painless blurring of vision which can progress to loss of vision. Sometimes loss of vision can occur almost immediately.

Risk of ATE
Epidemiological studies have associated the use of CHCs with an increased risk for arterial thromboembolism (myocardial infarction [MI]) or for cerebrovascular accident (e.g., TIA, stroke). Arterial thromboembolic events may be fatal.

Risk factors for ATE
The risk of arterial thromboembolic complications or of a cerebrovascular accident in CHC users increases in women with risk factors (see table 2). Lydisilka is contraindicated if a woman has one serious or multiple risk factors for ATE that puts her at high risk of arterial thrombosis (see section 4.3). If a woman has more than one risk factor, it is possible that the increase in risk is greater than the sum of the individual factors – in this case her total risk should be considered. If the balance of benefits and risks is considered to be negative a CHC should not be prescribed (see section 4.3).

Table 2: Risk factors for ATE

Risk factor	**Comment**
Increasing age.	Particularly above 35 years.

Smoking.	Women should be advised not to smoke if they wish to use a CHC. Women over 35 years who continue to smoke should be strongly advised to use a different method of contraception.
Hypertension.	
Obesity (BMI over 30 kg/m^2).	Risk increases substantially as BMI increases. Particularly important in women with additional risk factors.
Positive family history (arterial thromboembolism ever in a sibling or parent especially at relatively early age, e.g., below 50 years).	If a hereditary predisposition is suspected, the woman should be referred to a specialist for advice before deciding about any CHC use.
Migraine.	An increase in frequency or severity of migraine during CHC use (which may be prodromal of a cerebrovascular event) may be a reason for immediate discontinuation.
Other medical conditions associated with adverse vascular events.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinaemia, valvular heart disease and atrial fibrillation, dyslipoproteinaemia and systemic lupus erythematosus.

Symptoms of ATE
In the event of symptoms women should be advised to seek urgent medical attention and to inform the healthcare professional that she is taking a CHC.

Symptoms of a cerebrovascular accident can include:
- sudden numbness or weakness of the face, arm or leg, especially on one side of the body;
- sudden trouble walking, dizziness, loss of balance or coordination;
- sudden confusion, trouble speaking or understanding;
- sudden trouble seeing in one or both eyes;
- sudden, severe or prolonged headache with no known cause;
- loss of consciousness or fainting with or without seizure.

Temporary symptoms suggest the event is a transient ischaemic attack (TIA).

Symptoms of myocardial infarction (MI) can include:
- pain, discomfort, pressure, heaviness, sensation of squeezing or fullness in the chest, arm, or below the breastbone;
- discomfort radiating to the back, jaw, throat, arm, stomach;
- feeling of being full, having indigestion or choking;
- sweating, nausea, vomiting or dizziness;
- extreme weakness, anxiety, or shortness of breath;
- rapid or irregular heartbeats.

Tumours
An increased risk of cervical cancer in long-term users of CHCs containing ethinylestradiol (>5 years) has been reported in some epidemiological studies, but there continues to be controversy about the extent to which this finding is attributable to the confounding effects of sexual behaviour and other factors such as human papilloma virus (HPV).

With the use of the higher-dosed CHCs (50 µg ethinylestradiol) the risk of endometrial and ovarian cancer is reduced. Whether this also applies to estetrol-containing CHCs remains to be confirmed.

A meta-analysis from 54 epidemiological studies reported that there is a slightly increased relative risk (RR=1.24) of having breast cancer diagnosed in women who are currently using CHCs containing ethinylestradiol. The excess risk gradually disappears during the course of the 10 years after cessation of CHC use. Because breast cancer is rare in women under 40 years of age, the excess number of breast cancer diagnoses in current and recent CHC users is small in relation to the overall risk of breast cancer. The breast cancers diagnosed in ever-users tend to be less advanced clinically than the cancers diagnosed in never-users. The observed pattern of increased risk may be due to an earlier diagnosis of breast cancer in CHC users, the biological effects of CHCs or a combination of both.

In rare cases, benign liver tumours, and even more rarely, malignant liver tumours have been reported in users of CHCs containing ethinylestradiol. In isolated cases, these tumours have led to life-threatening intra-abdominal haemorrhages. Therefore, a hepatic tumour should be considered in the differential diagnosis when severe upper abdominal pain, liver enlargement or signs of intra-abdominal haemorrhage occur in women taking CHCs.

Hepatitis C
During clinical studies with patients treated for hepatitis C virus (HCV) infection with medicinal products containing ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with or without ribavirin, ALT elevations higher than 5 times the upper limit of normal occurred significantly more frequently in women using ethinylestradiol-containing medicinal products such as CHCs. Additionally, also in patients treated with glecaprevir/pibrentasvir or sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, ALT elevations were observed in women using ethinylestradiol-containing medications such as CHCs. Women using medicinal products containing oestrogens other than ethinylestradiol had a rate of ALT elevation similar to those not receiving any oestrogens; however, due to the limited number of women taking these other oestrogens, caution is warranted for co-administration with the combination therapeutic regimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with or without ribavirin and also the regimen glecaprevir/pibrentasvir or sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. See also section 4.5.

Other conditions
The progestogen component in Lydisilka, drospirenone, is an aldosterone antagonist with potassium sparing properties. In most cases, no increase of potassium levels would be expected. In a clinical study with drospirenone, however, in some patients with mild or moderate renal impairment and concomitant use of potassium-sparing medicinal products, serum potassium levels increased slightly, but not significantly, during intake of 3 mg drospirenone for 14 days. Therefore, it is recommended to check serum potassium during the first treatment cycle with Lydisilka in patients presenting with renal insufficiency and a pretreatment serum potassium in the upper reference range, and particularly during concomitant use of potassium sparing medicinal products. See also section 4.5.

Women with hypertriglyceridaemia, or a family history thereof, may be at an increased risk of pancreatitis when using CHCs.

Although small increases in blood pressure have been reported in many women taking CHCs, clinically relevant increases are rare. A relationship between CHC use and clinical hypertension has not been established. However, if a sustained clinically significant hypertension develops during the use of a CHC, then it is prudent for the physician to suspend the intake of the tablets and treat the hypertension. Where considered appropriate, CHC use may be resumed if normotensive values can be achieved with antihypertensive therapy.

The following conditions have been reported to occur or deteriorate with both pregnancy and CHC use, but the evidence of an association with CHC use is inconclusive: jaundice and/or pruritus related to cholestasis; gallstone formation; porphyria; systemic lupus erythematosus; haemolytic uraemic syndrome; Sydenham’s chorea; herpes gestationis; otosclerosis-related hearing loss.

Exogenous estrogens may induce or exacerbate symptoms of hereditary and acquired angioedema. Acute or chronic disturbances of liver function may necessitate the discontinuation of CHC use until markers of liver function return to normal. Recurrence of cholestatic jaundice which occurred first during pregnancy or previous use of sex steroids necessitates the discontinuation of CHCs.

Although CHCs may have an effect on peripheral insulin resistance and glucose tolerance, there is no evidence for a need to alter the therapeutic regimen in diabetics using low-dose CHCs (containing <50 µg ethinylestradiol). However, diabetic women should be carefully observed, particularly in the early stage of CHC use.

Worsening of endogenous depression, of epilepsy, of Crohn's disease and ulcerative colitis has been reported during CHC use.

Depressed mood and depression are well-known undesirable effects of hormonal contraceptive use (see section 4.8). Depression can be serious and is a well-known risk factor for suicidal behaviour and suicide. Women should be advised to contact their physician in case of mood changes and depressive symptoms, including shortly after initiating the treatment.

Chloasma may occasionally occur, especially in women with a history of chloasma gravidarum. Women with a tendency to chloasma should avoid exposure to the sun or ultraviolet radiation whilst taking CHCs.

Medical examination/consultation
Prior to the initiation or reinstitution of Lydisilka a complete medical history (including family history) should be taken and pregnancy must be ruled out. Blood pressure should be measured and a physical examination should be performed, guided by the contraindications (see section 4.3) and warnings (see section 4.4). It is important to draw a woman's attention to the information on venous and arterial thrombosis, including the risk of Lydisilka compared with other CHCs, the symptoms of VTE and ATE, the known risk factors and what to do in the event of a suspected thrombosis. The woman should also be instructed to carefully read the user leaflet and to adhere to the advice given. The frequency and nature of examinations should be based on established practice guidelines and be adapted to the individual woman.
Women should be advised that hormonal contraceptives do not protect against human immunodeficiency virus (HIV) infection and/or acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other sexually transmitted diseases.

Reduced efficacy
The efficacy of CHCs may be reduced in the event of missed tablets (see section 4.2), gastro-intestinal disturbances during pink active tablet taking (see section 4.2) or concomitant medicinal products (see section 4.5).

Cycle control
With all CHCs, unscheduled bleeding (spotting or bleeding) may occur, especially during the first months of use. Therefore, the evaluation of any irregular bleeding is only meaningful after an adaptation interval of about three cycles. Unscheduled bleeding or spotting occurred in 14% to 20% of women using Lydisilka. Most of these episodes concerned spotting only.

If bleeding irregularities persist or occur after previously regular cycles, then non-hormonal causes should be considered, and adequate diagnostic measures are indicated to exclude malignancy or pregnancy. These may include curettage.

In a small percentage of women (6-8%), withdrawal bleeding may not occur during the placebo tablet phase. If absence of withdrawal bleeding occurs and Lydisilka has been taken according to the instructions as described in section 4.2, pregnancy is unlikely. However, pregnancy must be ruled out before Lydisilka use is continued, if Lydisilka has not been taken as directed, or if two consecutive withdrawal bleeds do not occur.

Laboratory tests
The use of contraceptive steroids may influence the results of certain laboratory tests, including biochemical parameters of liver, thyroid, adrenal and renal function, plasma levels of (carrier) proteins, e.g., corticosteroid binding globulin (CBG) and lipid/lipoprotein fractions, parameters of

carbohydrate metabolism and parameters of coagulation and fibrinolysis. Changes generally remain within the normal laboratory range. Drospirenone causes an increase in plasma renin activity and plasma aldosterone induced by its mild anti-mineralocorticoid activity.

Excipients
Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Note: The prescribing information of concomitant medicinal products should be consulted to identify potential interactions.

Pharmacokinetic interactions

Effects of other medicinal products on Lydisilka

Interactions can occur with medicinal products that induce microsomal enzymes, resulting in increased clearance of sex hormones, which may lead to breakthrough bleeding and/or contraceptive failure.

- *Management*

Enzyme induction can already be observed after a few days of treatment. Maximum enzyme induction is generally observed within a few weeks. After the cessation of medicinal product therapy, enzyme induction may be sustained for about 4 weeks.

- *Short-term treatment*

Women on treatment with enzyme-inducing medicinal products should temporarily use a barrier method or another method of contraception in addition to the CHC. The barrier method must be used during the whole time of the concomitant medicinal product therapy and for 28 days after its discontinuation. If the medicinal product therapy runs beyond the end of the pink active tablets in the CHC pack, the white placebo tablets must be discarded and the next CHC pack should be started right away.

- *Long-term treatment*

In women on long-term treatment with hepatic enzyme-inducing active substances, another reliable, non-hormonal, method of contraception is recommended.

The following interactions have been reported in the literature.

Medicinal products increasing the clearance of CHCs (enzyme-induction), e.g.:
barbiturates, bosentan, carbamazepine, phenytoin, primidone, rifampicin and HIV medicinal products (e.g. ritonavir, nevirapine and efavirenz) and possibly also felbamate, griseofulvin, oxcarbazepine, topiramate and products containing the herbal St. John's wort (*Hypericum perforatum*).

Medicinal products with variable effects on the clearance of CHCs:
When co-administered with CHCs, many combinations of HIV protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, including combinations with HCV inhibitors can increase or decrease plasma concentrations of oestrogens and progestogens. The effect of these changes may be clinically relevant in some cases.

Therefore, the prescribing information of concomitant HIV/HCV medicinal products should be consulted to identify potential interactions and any related recommendations. In case of any doubt, an additional barrier method of contraception should be used by women on protease inhibitor or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy.

Medicinal products decreasing the clearance of CHCs (enzyme inhibitors):
The clinical relevance of potential interactions with enzyme inhibitors remains unknown. Concomitant administration of strong CYP3A4 inhibitors can increase plasma concentrations of oestrogens or progestogens or both.

- *Potential interactions with drospirenone*

In a multiple dose study with a drospirenone (3 mg/day) / ethinylestradiol (0.02 mg/day) combination, co-administration of the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole for 10 days increased the area under the curve during a 24-hour period ($AUC_{(0\text{-}24\ h)}$) of drospirenone (and ethinylestradiol) 2.7-fold (and 1.4-fold, respectively).

- *Potential interactions with estetrol*

Estetrol is predominantly glucuronised by UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 enzyme (see section 5.2 'Pharmacokinetic properties'). No clinically relevant interaction was observed with estetrol and the strong UGT inhibitor valproic acid.

Effects of Lydisilka on other medicinal products

Oral contraceptives may affect the metabolism of certain other active substances. Accordingly, plasma and tissue concentrations may either increase (e.g., ciclosporin) or decrease (e.g., lamotrigine).

Based on *in vitro* inhibition studies and *in vivo* interaction studies in female volunteers using omeprazole, simvastatin and midazolam as marker substrate, an interaction of drospirenone at doses of 3 mg with the metabolism of other active substances is unlikely.

Based on *in vitro* inhibition studies, an interaction of estetrol contained in Lydisilka with the metabolism of other active substances is unlikely.

Pharmacodynamic interactions
Concomitant use with the HCV medicinal products containing ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir, with or without ribavirin, may increase the risk of ALT elevations in women using ethinylestradiol containing medicinal products such as CHCs (see section 4.4). Women using medicinal products containing oestrogens other than ethinylestradiol, had a rate of ALT elevation similar to those not receiving any oestrogens; however, due to the limited number of women taking these other oestrogens, caution is warranted for co-administration with the combination therapeutic regimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with or without ribavirin and also the regimen with glecaprevir/pibrentasvir or sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (see section 4.4).

In patients without renal impairment, the concomitant use of drospirenone and angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitors or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) did not show a significant effect on serum potassium. Nevertheless, concomitant use of Lydisilka with aldosterone antagonists or potassium-sparing diuretics has not been studied. In this case, serum potassium should be tested during the first treatment cycle. See also section 4.4.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Lydisilka is not indicated during pregnancy.

If pregnancy occurs while taking Lydisilka, further intake must be stopped.

There are limited amount of data from the use of Lydisilka in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Based on animal experience, harmful effects due to hormonal action of the active substances cannot be excluded.

The increased risk of VTE during the postpartum period should be considered when re-starting Lydisilka (see section 4.2 and 4.4).

Breast-feeding

Small amounts of the contraceptive steroids and/or their metabolites may be excreted with the breast milk and might affect the child.

Breast-feeding may be influenced by CHCs as they may reduce the quantity and change the composition of breast milk. Therefore, the use of CHCs should not be recommended until the breast-feeding mother has completely weaned her child and an alternative method of contraception should be proposed to women wishing to breastfeed.

Fertility

Lydisilka is indicated for oral contraception. For information on return to fertility, see section 5.1.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lydisilka has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions with Lydisilka are metrorrhagia (4.3%), headache (3.2%), acne (3.2%), vaginal haemorrhage (2.7%) and dysmenorrhoea (2.4%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions that have been identified are listed below (see table 3).
Adverse reactions are listed according to the MedDRA system organ class and ranked under frequency groupings using the following convention: common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100) and rare (≥1/10,000 to <1/1,000).

Table 3: List of adverse reactions

System organ class	Common	Uncommon	Rare
Infections and infestations		Fungal infection Vaginal infection Urinary tract infection	Mastitis
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)			Fibroadenoma of breast
Immune system disorders			Hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders		Appetite disorder	Hyperkalaemia Fluid retention

System organ class	Common	Uncommon	Rare
Psychiatric disorders	Mood disorders and disturbances[1] Libido disorder	Depression[2] Anxiety disorder[3] Insomnia Emotional disorder[4] Stress	Nervousness
Nervous system disorders	Headache	Migraine Dizziness Paraesthesia Somnolence	Amnesia
Eye disorders			Visual impairment Vision blurred Dry eye
Ear and labyrinth disorders			Vertigo
Vascular disorders		Hot flush	Hypertension Venous thrombosis Thrombophlebitis Hypotension Varicose vein
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain Nausea	Abdominal distension Vomiting Diarrhoea	Gastroesophageal reflux disease Colitis Gastrointestinal motility disorder Constipation Dyspepsia Flatulence Dry mouth Lip swelling
Skin and subcutaneous tissue disorders	Acne	Alopecia Hyperhidrosis[5] Skin disorders[6]	Dermatitis[7] Pigmentation disorder[8] Hirsutism Seborrhoea Pruritus Swelling of face Urticaria Skin discolouration
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Back pain	Muscle spasms Limb discomfort Joint swelling Pain in extremity
Renal and urinary disorders			Bladder spasm Urine odour abnormal
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions			Ectopic pregnancy
Reproductive system and breast disorders	Breast pain Metrorrhagia Vaginal haemorrhage Dysmenorrhoea	Abnormal withdrawal bleeding[9] Breast swelling Vulvovaginal disorder[10]	Ovarian cyst Lactation disorders Endometrial disorder Dysfunctional uterine

System organ class	Common	Uncommon	Rare
	Menorrhagia	Vaginal discharge Premenstrual syndrome Breast mass[11] Uterine spasm Uterine haemorrhage Menometrorrhagia Dyspareunia	bleeding Pelvic pain Nipple disorder Breast discolouration Coital bleeding
General disorders and administration site conditions		Fatigue Oedema Chest pain Feeling abnormal	Malaise[12] Pain Hyperthermia
Investigations	Weight fluctuation	Hepatic enzyme increased Lipids abnormal	Blood pressure increased Renal function test abnormal Blood potassium increased Blood glucose increased Haemoglobin decreased Serum ferritin decreased Blood in urine

(1) including affect lability, anger, euphoric mood, irritability, altered mood and mood swings
(2) including depressed mood, depressive symptom, tearfulness and depression
(3) including agitation, anxiety, generalised anxiety disorder and panic attack
(4)including emotional disorder, emotional distress and crying
(5) including night sweats, hyperhidrosis and cold sweat
(6) including dry skin, rash and skin swelling
(7) including dermatitis and eczema
(8) including chloasma and skin hyperpigmentation
(9) including abnormal withdrawal bleeding, amenorrhoea, menstrual disorder, irregular menstruation, oligomenorrhoea and polymenorrhoe
(10) including vaginal odour, vulvovaginal discomfort, vulvovaginal dryness, vulvovaginal pain, vulvovaginal pruritus and vulvovaginal burning sensation
(11) including breast mass and fibrocystic breast disease
(12) including malaise and decreased performance status

Description of selected adverse reactions

An increased risk of arterial and venous thrombotic and thromboembolic events, including myocardial infarction, stroke, transient ischemic attacks, venous thrombosis and pulmonary embolism has been observed in women using CHCs, which is discussed in more detail in section 4.4.

The following serious adverse events have been reported in women using CHCs, which are discussed in section 4.4 Special warning and precautions for use:
- Venous thromboembolic disorders;
- Arterial thromboembolic disorders;
- Hypertension;
- Liver tumours;
- Occurrence or deterioration of conditions for which association with CHC use is not conclusive: Crohn’s disease, ulcerative colitis, epilepsy, uterine myoma, porphyria, systemic lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenham's chorea, haemolytic uremic syndrome, cholestatic jaundice;
- Chloasma;
- Acute or chronic disturbances of liver function may necessitate the discontinuation of CHC use until markers of liver function return to normal.

- Exogenous estrogens may induce or exacerbate symptoms of hereditary and acquired angioedema.

The frequency of diagnosis of breast cancer is very slightly increased among CHC users. As breast cancer is rare in women under 40 years of age the excess number is small in relation to the overall risk of breast cancer. Causation with CHC use is unknown. For further information, see sections 4.3 and 4.4.

Interactions
Breakthrough bleeding and/or contraceptive failure may result from interactions of other medicinal products (enzyme inducers) with oral contraceptives (see section 4.5).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There has not yet been any experience of overdose with Lydisilka. On the basis of general experience with combined oral contraceptives, symptoms that may possibly occur in case of taking an overdose of pink active tablets are nausea, vomiting and withdrawal bleeding. Withdrawal bleeding may even occur in girls before their menarche, if they accidentally take the medicinal product. There are no antidotes and further treatment should be symptomatic.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Sex hormones and modulators of the genital system, progestogens and oestrogens, fixed combinations, ATC code: G03AA18

Mechanism of action

Lydisilka contains the oestrogen estetrol and the progestogen drospirenone. Estetrol is an oestrogen that is only produced during pregnancy by the human foetal liver.

Estetrol demonstrates anti-gonadotropic activity characterised by a dose-dependent decrease in both serum follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) levels.

The progestogen drospirenone possesses progestagenic, antigonadotropic, antiandrogenic and mild antimineralocorticoid properties and has no oestrogenic, glucocorticoid or antiglucocorticoid activity. These properties are pharmacologically similar to the natural hormone progesterone.

The contraceptive effect of Lydisilka is based on the interaction of various factors, the most important of which is inhibition of ovulation.

Clinical efficacy and safety

Two clinical studies were performed worldwide, one pivotal study in the EU/Russia and a supportive study in the US in women between 16 and 50 years of age for 13 cycles/1 year.

The following Pearl Indices in women 18-35 years of age were found in the pivotal EU/Russia study based on a total of 14,759 cycles in which cycles with back-up contraception and cycles with no sexual activity have been excluded:

Method failure: 0.26 (upper limit 95% confidence interval 0.77);
Method and user failure: 0.44 (upper limit 95% confidence interval 1.03).

The study in the US found higher Pearl Indices than noted in the EU/Russia study. It is known that Pearl Indices of studies performed in the US are higher than noted in EU studies, but the cause of this discrepancy is unknown.

In a randomised open-label study, 97% of women in the Lydisilka group demonstrated a return to ovulation by the end of the post-treatment cycle.

Endometrial histology was investigated in a subgroup of women (n=108) in one clinical study after up to 13 cycles of treatment. There were no abnormal results.

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Lydisilka in one or more subsets of the paediatric population in oral contraception (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Estetrol

Absorption
Estetrol is rapidly absorbed after ingestion. After intake of Lydisilka, average peak plasma concentrations of 17.9 ng/mL are reached 0.5-2 hours after single ingestion.
The overall exposure to estetrol is similar irrespective of food intake. The C_{max} of estetrol is reduced with approximately 50% after food intake.

Distribution
Estetrol does not bind to SHBG. Estetrol displayed moderate binding to human plasma proteins (45.5% to 50.4%) and human serum albumin (58.6%), and low binding to human alpha-glycoprotein (11.2%). Estetrol is equally distributed between red blood cells and plasma.

In vitro studies indicated that estetrol is a substrate of P-gp and BCRP transporters. Co-administration of drugs that affect the activity of P-gp and BCRP is however unlikely to result in a clinically relevant drug interaction with estetrol.

Biotransformation
After oral administration, estetrol undergoes extensive phase 2 metabolism to form glucuronide and sulphate conjugates. The two main metabolites estetrol-3-glucuronide and estetrol-16-glucuronide have negligible oestrogenic activity. UGT2B7 is the dominant UGT isoform involved in the biotransformation of estetrol into a direct glucuronide. Estetrol undergoes sulfation, mainly by specific oestrogen sulfotransferase (SULT1E1).

Elimination
The terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) of estetrol was observed to be around 24 hours under steady state conditions.
Following administration of a single oral solution of 15 mg [^{14}C]-estetrol, approximately 69% of the total recovered radioactivity was detected in urine and 21.9% in faeces.

Linearity/non-linearity
When Lydisilka is administered from 1 to 5 times the dose, estetrol plasma levels do not show any relevant deviation from dose-proportionality, after single administration as well as in steady-state conditions.

Steady-state conditions

Steady-state is achieved after 5 days. C_{max} of estetrol is about 17.9 ng/mL and is reached 0.5-2 hours after dosing. Average serum concentrations are 2.46 ng/mL. The accumulation is very limited with daily area under the curve (AUC) at steady-state 60% larger than after a single dose.

Drospirenone

Absorption
Drospirenone is rapidly and almost completely absorbed. After intake of Lydisilka, C_{max} of about 48.7 ng/mL is reached at about 1-3 h after multiple ingestion. Bioavailability is between 76 and 85%. The overall exposure to drospirenone is similar regardless of food intake around tablet intake of Lydisilka.

Distribution
Drospirenone is bound to serum albumin and does not bind to SHBG or CBG. Only 3-5% of the total serum concentrations of the active substance are present as free steroid. The mean apparent volume of distribution of drospirenone is 3.7 ± 1.2 L/kg.

Biotransformation
Drospirenone is extensively metabolised after oral administration. The major metabolites in plasma are the acid form of drospirenone, generated by opening of the lactone ring, and the 4,5-dihydro-drospirenone-3-sulfate, formed by reduction and subsequent sulfation. Drospirenone is also subject to oxidative metabolism catalyzed by CYP3A4.

Elimination
After oral administration of Lydisilka, serum drospirenone levels decrease with a terminal elimination half-life observed around 34 hours. The metabolic clearance rate of drospirenone in serum is 1.5 ± 0.2 mL/min/kg. Drospirenone is excreted only in trace amounts in unchanged form. The metabolites of drospirenone are excreted with the faeces and urine at an excretion ratio of about 1.2 to 1.4. The $t_{1/2}$ of metabolite excretion with the urine and faeces is about 40 h.

Linearity/non-linearity
Drospirenone plasma levels do not show any relevant deviation from dose-proportionality over the 3-15 mg dose range, after single administration as well as in steady-state conditions.

Steady-state conditions
Steady-state is achieved after 10 days. C_{max} of drospirenone of about 48.7 ng/mL is reached after about 1-3 hours after dosing. The mean concentration during steady state over a 24-hour dosing period is approximately 22 ng/mL. The accumulation is very limited with daily AUC at steady-state 80% larger than after a single dose.

Special populations

Renal impairment
No studies were performed to evaluate the effect of renal disease on the pharmacokinetics of estetrol. In a study performed with drospirenone 3 mg alone administered orally for 14 days, steady-state serum drospirenone levels in women with mild renal impairment (creatinine clearance (CLcr)=50-80 mL/min) were comparable to those of women with normal renal function. The serum drospirenone levels were on average 37% higher in women with moderate renal impairment (CLcr=30-50 mL/min) compared with those in women with normal renal function.

Hepatic impairment

Estetrol

A study has been performed with a single oral dose of 20 mg estetrol monohydrate administered in female subjects with normal hepatic function, mild hepatic impairment (Child-Pugh class A),

moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B), and severe hepatic impairment (Child-Pugh class C).
The results show that C_{max} and AUC_{inf} ratios for estetrol were ~1.7 fold and ~1.1 fold, respectively, in mild hepatic impairment versus subjects with normal hepatic function, ~1.9 fold and ~1 fold, respectively, in moderate hepatic impairment versus subjects with normal hepatic function, and ~5.4 fold and ~1.9 fold, respectively, in severe hepatic impairment versus subjects with normal hepatic function.

Drospirenone

In a single dose study, oral clearance of drospirenone (CL/F) was decreased approximately 50% in volunteers with moderate hepatic impairment as compared to those with normal liver function.

Paediatric population
The pharmacokinetics of estetrol and drospirenone in postmenarcheal female adolescents (below 16 years of age) after intake of Lydisilka have not been investigated.

Other special populations

Ethnic groups
No clinically relevant differences in the pharmacokinetics of estetrol or drospirenone between Japanese and Caucasian women have been observed after single dose administration of Lydisilka.

5.3 Preclinical safety data

Repeated dose toxicity studies with estetrol, drospirenone or the combination have indicated expected estrogenic and gestagen effects.

At exposures exceeding those in users of Lydisilka **(~**27-fold multiple for estetrol and **~**3.5-fold multiple for drospirenone), ventricular histological changes, without clinical effects, were observed in monkeys after repeated administration of the combination.

Reproductive toxicity studies in rats and rabbits performed with estetrol have shown embryotoxic and fetotoxic effects in animals at clinically relevant exposures; the effects possibly dependent on uterotonic effects in late gestation.

Genotoxicity and carcinogenicity studies were not conducted with the combination. Estetrol and drospirenone are not considered to be genotoxic. However, it is known that due to their hormonal action, sex steroids can promote the growth of certain hormone-dependent tissues and tumours.

Environmental risk assessment studies with drospirenone have shown that drospirenone may pose a risk to the aquatic environment (see section 6.6). Environmental risk assessment studies with estetrol including the Japanese medaka fish extended one generation reproduction test indicated that the predicted environmental exposure to estetrol will not affect the aquatic ecosystem.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Pink active film-coated tablets

Tablet core
Lactose monohydrate
Sodium starch glycolate
Maize starch
Povidone K30

Magnesium stearate (E470b)

Tablet coating
Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Talc (E553b)
Cottonseed oil, hydrogenated
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide red (E172)

White placebo film-coated tablets

Tablet core
Lactose monohydrate
Maize starch
Magnesium stearate (E470b)

Tablet coating
Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Talc (E553b)
Cottonseed oil, hydrogenated
Titanium dioxide (E171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

4 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Transparent PVC/aluminium blister containing 28 film-coated tablets (24 pink active tablets and 4 white placebo tablets) in a carton with an etui storage bag and 1, 3, 6 or 13 self-adhesive weekday sticker(s).

Pack sizes: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) and 364 (13 × 28) film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Drospirenone containing medicinal products may pose a risk to the environment (see section 5.3). Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Estetra SRL
Rue Saint Georges 5-7

4000 Liège
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1548/001
EU/1/21/1548/002
EU/1/21/1548/003
EU/1/21/1548/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 19.05.2021

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

05/2024

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

付録 I　製品概要

▼本剤は追加のモニタリングの対象となる。これにより、新たな安全性情報が迅速に特定される。医療従事者には副作用が疑われる全ての事象を報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照のこと。

1. 製品名

Lydisilka 3 mg/14.2 mg　フィルムコーティング錠

2. 定性的・定量的組成

ピンク色の有効成分を含む錠剤 1 錠中にドロスピレノン 3 mg 及びエステトロール 14.2mg に相当するエステトロール一水和物を含有する。

白色の各プラセボ錠は有効成分を含有しない。

作用が既知の添加物

ピンク色の有効成分を含む錠剤 1 錠あたりラクトース一水和物 40 mg を含有する。

白色のプラセボ錠 1 錠あたりラクトース一水和物 68 mg を含有する。

全添加物の一覧については、6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

フィルムコーティング錠（錠剤）

有効成分を含む錠剤は、ピンク色の両凸円形、直径 6 mm のフィルムコーティング錠で、片面にドロップ型のロゴが刻印されている。

プラセボ錠は、白色～オフホワイトの両凸円形、直径 6 mm のフィルムコーティング錠で、片面にドロップ型のロゴが刻印されている。

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

経口避妊薬

Lydisilka の処方を決定する際は、個々の女性における現在の危険因子、特に静脈血栓塞栓症（VTE）に対する危険因子を考慮する必要がある。また、本剤使用による VTE のリスクを他の複合ホルモン避妊薬（CHC）のリスクと比較する必要がある（4.3 項及び 4.4 項を参照）。

4.2 用法・用量

用法・用量

Lydisilka の服用方法

経口投与

1 日 1 錠を 28 日間連続で服用する。錠剤は毎日一定の時刻に、必要に応じて少量の水分とともに、ブリスター包装に表示された順序で服用すること。包装ごとに、まずピンク色の有効成分を含む錠剤を 24 錠服用し、次に白色のプラセボ錠を 4 錠服用する。次の包装は、前の包装の最後の錠剤を服用し終えた翌日から開始する。
曜日ステッカーを付属しており、服用を開始した日を指標として該当する曜日のステッカーを錠剤シートに貼付する。
通常、白色プラセボ錠服用開始の 2～3 日後に消退出血が始まり、次の包装の服用開始前には終了しない場合がある。4.4 項　「月経周期調節性」 を参照。

Lydisilka の服用開始方法

- *ホルモン避妊薬の使用歴なし（過去 1 ヵ月間）*

錠剤の服用は、女性の月経周期の 1 日目、すなわち月経出血の初日に開始すること。その場合、他の避妊法を併用する必要はない。
月経の 2～5 日目に服用を開始した場合、ピンク色の有効成分を含む錠剤を最初の 7 日間連続で服用するまで本剤の効果は得られない。したがって、服用開始後 7 日間はコンドームなどの信頼性の高いバリア避妊法を併用しなければならない。本剤の投与を開始する前に妊娠の可能性を考慮すること。

- *CHC（複合経口避妊薬（COC）、膣リング又は経皮パッチ）からの変更*

女性は、できれば先行の COC の最後の有効成分錠剤（有効成分を含む最後の錠剤）の翌日に、遅くとも先行の COC の通常の休薬期間又はプラセボ錠の服用期間終了日の翌日に、Lydisilka の服用を開始する。
膣リング又は経皮パッチを使用している場合、本剤の服用はそれらを除去した当日が望ましいが、遅くとも次の適用が予定されていた日までに開始すること。

- *プロゲストゲン単独投与（プロゲストゲン単剤ピル、注射、インプラント）又はプロゲストゲン放出型子宮内避妊システム（IUS）からの変更*

プロゲストゲン単剤ピルからの切り替えはいつでも可能（インプラント又は IUS は除去当日から、注射剤は次回の注射が予定されていた日から）だが、いずれの場合も、服用開始後の連続 7 日間はバリア法の併用を勧めること。

- *妊娠初期の流産後*

直ちに本剤の服用を開始してよい。その場合、他の避妊法を併用する必要はない。

- *分娩後又は妊娠中期の流産後*

分娩後又は妊娠中期の流産後 21～28 日目の服用開始を勧めること。開始が遅れた場合、服用開始後 7 日間はバリア法の併用を勧めること。ただし、既に性交渉があった場合は、CHC の服用を開始する前に妊娠していないことを確認するか、あるいは最初の月経を待たなければならない。

授乳婦への使用については、4.6 項を参照のこと。

飲み忘れの対処

ブリスター最終列の白色プラセボ錠は無視してよい。しかし、意図せずにプラセボ錠の服用期間を延長することがないよう破棄すること。

以下の勧告は、**ピンク色の有効成分を含む錠剤の飲み忘れ**のみに関するものである。

ピンク色の有効成分を含む錠剤の服用の遅れが **24 時間以内**の場合は、避妊効果は低下しない。できるだけ早く飲み忘れた錠剤を服用し、次の錠剤は通常の時刻に服用する。

ピンク色の有効成分を含む錠剤の服用の遅れが **24 時間を超えた**場合は、避妊効果が低下している可能性がある。以下の 2 つの原則に従って飲み忘れに対処する。

1. 推奨休薬期間は 4 日間とし、服用の中断が 4 日間を超えないこと。

2. 視床下部-下垂体-卵巣-軸の十分な抑制を得るには、ピンク色の有効成分を含む錠剤を 7 日間連続で服用する必要がある。

したがって、診療時には以下の指示を行う。

1～7 日目
できるだけ早く飲み忘れたうちの最後の錠剤を服用する。場合によっては同時に 2 錠服用することになる。その後は通常の時刻に服用する。また、ピンク色の有効成分を含む錠剤を 7 日間連続で服用するまでは、コンドームなどのバリア法を併用することとする。それまでの 7 日間に性交渉があった場合は、妊娠の可能性を考慮しなければならない。錠剤の飲み忘れが多いほど、またプラセボ錠の服用期間に近いほど、妊娠のリスクが高くなる。

8～17 日目
できるだけ早く飲み忘れたうちの最後の錠剤を服用する。場合によっては同時に 2 錠服用することになる。その後は通常の時刻に服用する。最初の飲み忘れまでの 7 日間、錠剤を正しく服用していれば、他の避妊法を併用する必要はない。しかし、1 錠を超えて飲み忘れた場合には、ピンク色の有効成分を含む錠剤を 7 日間連続で服用するまで、他の避妊法を併用するよう指導すること。

18～24 日目
プラセボ錠の服用期間が近くなっているため、信頼性低下のリスクが高くなっている。ただし、服薬スケジュールの調整により、避妊効果の低下は回避可能である。最初の飲み忘れまでの 7 日間、全ての錠剤を正しく服用している場合は以下の 2 つの選択肢のうちいずれかを遵守すれば、他の避妊法を併用する必要はない。そうでない場合は、2 つの選択肢のうち最初の選択肢に従った上で、ピンク色の有効成分を含む錠剤を 7 日間連続で服用するまで他の避妊法を併用する必要がある。

1. できるだけ早く飲み忘れたうちの最後の錠剤を服用する。場合によっては同時に 2 錠服用することになる。その後、ピンク色の有効成分を含む錠剤がなくなるまで通常の時刻に服用を続ける。最終列の白色のプラセボ錠 4 錠は破棄すること。直ちに次のブリスター包装の服用を開始する。2 つ目の包装のピンク色の有効成分を含む錠剤部分が終わるまで消退出血が起こる可能性は低いが、ピンク色の有効成分を含む錠剤服用日に点状出血又は破綻出血が起こることがある。

2. 使用中のブリスター包装の、ピンク色の有効成分を含む錠剤の服用を中止するよう指示する。飲み忘れた日数を含めて最長 4 日間最終列の白色のプラセボ錠を服用した後、次のブリスター包装を続けて服用する。

飲み忘れ後のプラセボ服用期間に消退出血が認められない場合は、妊娠の可能性を考慮しなければならない。

胃腸障害の場合
重度の胃腸障害（嘔吐又は下痢など）の場合、完全に吸収されない可能性があるため、他の避妊法を併用することとする。ピンク色の有効成分を含む錠剤を服用後 3～4 時間以内に嘔吐した場合は、できるだけ早く新しい（代替）錠剤を服用すること。可能であれば、新しいピンク色の有効成分を含む錠剤は通常の服用時刻から 24 時間以内に服用する。24 時間を超える場合は、4.2 項「*飲み忘れの対処*」に示す飲み忘れに関する勧告を適用する。通常の服

用スケジュールの変更を望まない場合、別のブリスター包装から追加のピンク色の有効成分を含む錠剤を服用しなければならない。

消退出血を遅らせる方法

消退出血の期間を遅らせるには、使用中の包装の白色のプラセボ錠を服用せずに、別のブリスター包装の Lydisilka を続けて服用する必要がある。2 つ目の包装のピンク色の有効成分を含む錠剤がなくなるまで、希望する限り延長可能である。延長中、破綻出血や点状出血が起きる場合がある。Lydisilka の定期服用は、プラセボ錠服用期間後に再開する。

現状想定されている通常の月経を別の曜日に変更するには、次回のプラセボ錠の服用期間を希望する日数分短縮するよう指導する。プラセボ錠の服用期間が短いほど、消退出血がなく、次の包装の使用時に破綻出血や点状出血が起こるリスクが高くなる（月経を遅らせる場合と同様）。

特殊な集団

高齢者
本剤は閉経後には適用されない。

腎機能障害
腎機能障害患者を対象とした試験は特に実施していない。本剤は重度の腎不全患者には禁忌である（4.3 項を参照）。

肝機能障害
肝疾患がエステトロールの薬物動態に及ぼす影響を評価する試験は、5.2 項に示されている。この試験結果から、重度の肝障害（Child-Pugh クラス C）の被験者では、肝機能が正常な被験者と比較してエステトロールの血漿中曝露量の増加が臨床的意義のあることとして示唆された。

現在入手可能なデータに基づき、Lydisilka は、肝機能値が正常に戻らない限り、重度の肝疾患の女性には禁忌である（4.3 項を参照）。

現在入手可能なデータに基づくと、軽度または中等度の肝障害の患者では、Lydisilka の用量調節は必要ない（5.2 項を参照）。

小児集団
本剤の使用は初経後に適用される。16 歳未満の若年者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。

4.3　禁忌

現時点でエステトロール含有 CHC の疫学データは得られていないため、本剤の使用にはエチニルエストラジオール含有 CHC の禁忌を適用しうると考えられる。次に該当する場合には CHC を投与しないこと。また、本剤服用中に以下のいずれかの疾患が新たに発現した場合は、直ちに本剤の服用を中止すること。

- 静脈血栓塞栓症（VTE）又はその危険因子を有する
  - VTE-現在の VTE（抗凝固剤の投与も含めて）又は VTE の既往歴（深部静脈血栓症［DVT］又は肺塞栓症［PE］）。
  - 活性化プロテイン C（APC）抵抗性（第 V 因子ライデンを含む）、アンチトロンビン III 欠乏症、プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症など、静脈血栓塞栓症の既知の遺伝性又は後天性素因がある場合。

    - 長時間の身体固定を伴う大手術（4.4 項を参照）。
    - 複数の危険因子の存在により静脈血栓塞栓症のリスクが上昇している場合（4.4 項を参照）。
- 動脈血栓塞栓症（ATE）又はその危険因子を有する
    - ATE-現在の ATE、ATE（心筋梗塞［MI］等）又はその前駆症状（狭心症等）の既往歴。
    - 脳血管疾患-現在の脳卒中、脳卒中又はその前駆症状（一過性脳虚血発作［TIA］等）の既往歴。
    - 高ホモシステイン血症及び抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体、ループス抗凝固因子）など、動脈血栓塞栓症の既知の遺伝的又は後天的素因がある場合。
    - 限局性神経症状を伴う片頭痛の既往歴。
    - 複数の危険因子の存在により動脈血栓塞栓症のリスクが上昇している（4.4 項を参照）、又は次のような高度の危険因子の存在により動脈血栓塞栓症のリスクが上昇している場合:
        - 血管障害を伴う糖尿病
        - 重度の高血圧
        - 重度の異常リポ蛋白血症
- 肝機能検査値異常を伴う重度の肝疾患又はその既往歴
- 重度の腎障害又は急性腎不全
- 肝腫瘍（良性、悪性を含む）又はその既往歴
- 性ステロイド依存性悪性腫瘍又はその疑い（生殖器や乳房など）。
- 診断の確定していない膣出血
- 本剤の有効成分又は 6.1 項に記載のその他の添加物に対する過敏症

4.4 特別な警告及び使用上の注意

<u>警告</u>

以下の疾患又は危険因子のいずれかを有する場合は、本剤の使用を決定する前に適不適についてよく話し合う必要がある。

これらの疾患又は危険因子が悪化又は新たに発現した場合には、医師に連絡すること。医師は本剤の使用を中止すべきか否かを判断すること。以下に示すデータは、いずれもエチニルエストラジオール含有 CHC で得られた疫学データに基づく。本剤はエステトロールを含有する。現時点でエステトロール含有 CHC の疫学データは得られていないため、本剤の使用には当該警告を適用しうると考えられる。

VTE 又は ATE が疑われる又は確定した場合には、CHC の使用を中止すること。抗凝固剤療法を開始する場合は、抗凝固療法（クマリン）には催奇形性があるため、適切な非ホルモン性の代替避妊法を開始すること。

<u>循環障害</u>

VTE のリスク
CHC の非使用者と比較して、使用者は VTE のリスクが上昇する。**レボノルゲストレル、ノルゲスチメート又はノルエチステロンを配合した低用量エチニルエストラジオール（エチニルエストラジオール 50μg 未満）を含有する医薬品は、VTE のリスクが最も低い。現時点では、これらの低リスク医薬品と比較した本剤のリスクは不明である。VTE リスクが最小でない薬剤の使用を決定する場合は、使用者と事前に話し合い、CHC による VTE のリスク、現在の危険因子がそのリスクに与える影響、使用開始後最初の 1 年間で VTE のリスクが最も高いことを確実に理解させること。**

また、4 週間以上の中断後に CHC の使用を再開させた場合には、リスクが上昇することも証明されている。

CHC 非使用の妊娠していない女性では、1 年間に 10,000 人中約 2 例が VTE を発症する。ただし、個々の女性で見た場合、その潜在的危険因子によってはリスクははるかに高い（下記参照）。

低用量（エチニルエストラジオール 50μg 未満）の複合ホルモン避妊薬使用者を対象とした疫学研究では、1 年間で 10,000 人中約 6～12 例の女性が VTE を発症することが明らかとなっている。
エチニルエストラジオール及びドロスピレノン含有 CHC 使用者では、1 年間で 10,000 人中 9～12 例の女性が VTE を発症すると推定されている [1]。これに対し、レボノルゲストレル含有の CHC 使用者では 10,000 人中約 6[2]例であった。

現時点で、低用量のレボノルゲストレル含有 CHC による VTE のリスクと比較したエステトロール及びドロスピレノン含有 CHC によるリスクについては不明である。

低用量 CHC による 1 年あたりの VTE 発現数は、妊娠期間中又は分娩後の女性に予想される発現数よりも少ない。

VTE による死亡率は症例数の 1～2%である。

極めてまれではあるが、CHC 使用者で、肝臓、腸間膜、腎臓又は網膜の動静脈などの血管に血栓症が発現することが報告されている。

VTE の危険因子
CHC 使用者で、他の危険因子を有する、特に複数の危険因子が存在する場合には、静脈血栓塞栓性合併症のリスクが大幅に上昇することがある（表 1 を参照）。

複数の危険因子が存在し、それにより静脈血栓症のリスクが上昇している女性への本剤の使用は禁忌とする（4.3 項を参照）。複数の危険因子が存在している女性では、個々の危険因子を総和したリスク以上に VTE のリスクが上昇する可能性がある。この場合、VTE の総リスクを考慮する必要がある。ベネフィット・リスクバランスが不利と考えられる場合には、CHC を処方すべきではない（4.3 項を参照）。

表 1：VTE の危険因子

危険因子	注釈
肥満［30 kg/m を上回るボディマス指数（BMI）］。	BMI の上昇と共に、リスクが大幅に上昇する。 他の危険因子が存在している場合には、特に考慮することが重要である。
長期間の身体固定、大手術、下肢や骨盤の手術、神経外科手術、又は大きな外傷。	このような場合は、錠剤の服用を中止し（待機的手術の場合は少なくとも 4 週間前から）、完全に動けるようになってから 2 週間が経過するまでは再開しないことが望ましい。望まない妊娠を避けるため、別の避妊法を使用すること。

[1] この発症率は疫学研究の全体的データから推定したものであり、レボノルゲストレル含有 CHC 使用と比較したその他の製品についての相対リスクが用いられている。
[2] 女性 1 万人・年あたり 5～7 例の平均値であり、レボノルゲストレル含有 CHC 使用対非使用（約 2.3～3.6 例）の相対リスクに基づく。

注意：特に他の危険因子を有する使用者では、4 時間を超える飛行を含む一時的な身体固定も VTE の危険因子となりうる。	本剤を事前に中止できなかった場合には、抗血栓症療法を考慮に入れる必要がある。
家族歴陽性（兄弟姉妹又は親に、特に比較的若年齢［50 歳未満］での VTE）。	遺伝的素因が疑われる場合は、CHC の使用を決定する前に専門医の診察を受けること。
VTE に関連するその他の疾患	がん、全身性エリテマトーデス、溶血性尿毒症症候群、慢性炎症性腸疾患（クローン病又は潰瘍性大腸炎）、鎌状赤血球症
加齢	特に 35 歳以上

静脈血栓症の発症又は進行における静脈瘤及び表在性血栓性静脈炎の関与については、一致した見解はない。

妊娠期間中や、特に産褥期の 6 週間は血栓塞栓症のリスクが上昇することを考慮すべきである（妊娠及び授乳に関する情報については 4.6 項を参照）。

VTE の症状（DVT 及び PE）
症状が発現した場合は、直ちに治療を受け、医療従事者に CHC を服用していることを知らせるよう患者に指導すること。

DVT の際には、次のような症状が発現することがある。
- 下肢及び/又は足部、又は下肢静脈に沿った片側性の腫脹
- 下肢の疼痛又は圧痛、これらは起立時又は歩行時にのみ認められることがある。
- 下肢の熱感、脚の皮膚の発赤又は変色

PE の際には、次のような症状が発現することがある。
- 突然の原因不明の息切れ又は呼吸促迫の発症
- 突発的咳嗽（喀血を伴うことがある）
- 鋭い胸痛
- 重度の立ちくらみやめまい
- 頻脈又は不整脈

これらの症状（例えば「呼吸促拍」、「咳嗽」）には非特異的な症状も含まれており、より一般的な又は重篤ではない事象（例えば、気道感染症）と誤って判断されることがある。
血管閉塞のその他の徴候として、四肢の突然の疼痛、腫脹、変色（わずかな青色）などがある。
眼に血管閉塞が発現した場合には、無痛性の霧視から視力喪失に至ることがある。場合によっては、ほぼ即座に視力喪失が現れる場合もある。

ATE のリスク
疫学研究では、CHC の使用が動脈血栓塞栓症（心筋梗塞［MI］）又は脳血管障害（TIA、脳卒中など）のリスクの上昇と関連することが示されている。
動脈血栓塞栓事象は死に至る場合がある。

ATE の危険因子
危険因子を有する CHC 使用者は、動脈血栓塞栓性合併症又は脳血管障害のリスクが上昇す

る（表 2 を参照）。1 つでも重大な危険因子がある、又は複数の危険因子がある場合で、それにより ATE のリスクが高まる場合は、本剤の使用は禁忌とする（4.3 項を参照）。複数の危険因子が存在している使用者では、個々の危険因子の総和以上にリスクが上昇する可能性がある。この場合、総リスクを考慮する必要がある。ベネフィット・リスクバランスが不利と考えられる場合には、CHC を処方すべきではない（4.3 項を参照）。

表 2：ATE の危険因子

危険因子	注釈
加齢	特に 35 歳以上
喫煙	CHC の使用を希望する女性には、禁煙するよう忠告を与える。35 歳以上で喫煙を続けている女性には、他の避妊法を使用することを強く勧める。
高血圧	
肥満（30 kg/m^2 を上回る BMI）	BMI の上昇と共に、リスクが大幅に上昇する。
	他の危険因子を有する患者には、特に重要である。
家族歴陽性（兄弟姉妹又は親に、特に比較的若年齢［50 歳未満］での動脈血栓塞栓症）。	遺伝的素因が疑われる場合は、CHC の使用を決定する前に専門医の診察を受けること。
片頭痛	CHC 使用中に片頭痛の発現頻度又は重症度が悪化した場合（脳血管事象の前駆症状の可能性がある）は、直ちに使用を中止する理由となりうる。
有害な血管事象に関連するその他の疾患	糖尿病、高ホモシステイン血症、心臓弁膜症、心房細動、異常リポ蛋白血症、全身性エリテマトーデス

ATE の症状
症状が発現した場合は、直ちに治療を受け、医療従事者に CHC を服用していることを知らせるよう患者に指導すること。

脳卒中の際には次のような症状が現れることがある。
- 特に体の片側に発現する顔面、腕、下肢の急激なしびれ感又は脱力
- 突然の歩行困難、めまい、平衡感覚喪失、協調運動障害
- 突発性の錯乱、発話困難又は理解力低下
- 片眼又は両眼の突然の視覚障害
- 原因不明の急激で重度又は長期持続性の頭痛
- 意識消失又は失神（発作を伴う場合と伴わない場合がある）

症状が一過性の場合には、当該事象が一過性脳虚血発作（TIA）であることが示唆される。

心筋梗塞（MI）の際には、次のような症状が現れることがある。
- 胸部、腕、胸骨下部における疼痛、不快感、圧迫感、重圧感、締め付けられるような感じ、又は膨満感
- 背部、顎部、咽頭、腕、胃に放散する不快感
- 膨満感、消化不良、窒息感
- 発汗、悪心、嘔吐、又はめまい
- 極度の虚脱感、不安、息切れ
- 頻脈又は不整脈

腫瘍
エチニルエストラジオール含有 CHC の長期使用者（5 年超）において、子宮頸癌リスクが上昇することがいくつかの疫学研究で報告されているが、その結果がどの程度性行動やヒトパピローマウイルス（HPV）などの他因子の交絡作用に起因しているかについてはまだ議論がある。

高用量 CHC（エチニルエストラジオール 50 μg）の使用により、子宮内膜癌及び卵巣癌のリスクが低下する。これがエステトロール含有 CHC にも該当するかについてはまだ確認されていない。

54 件の疫学研究のメタ分析で、エチニルエストラジオール含有 CHC を使用している女性は、乳癌と診断される相対的リスク（RR=1.24）がわずかに増加することが報告されている。CHC 使用中止後 10 年経過中に、過剰リスクは次第に消失する。40 歳未満の女性の乳癌はまれであるため、乳癌の全体的なリスクとの関連で、CHC を現在使用中又は最近使用した者において乳癌と診断される過剰例数は少ない。使用経験者で診断される乳癌は、未使用者の癌と比較して臨床的に進行度が低い傾向がある。認められたリスク上昇パターンの原因として、CHC 使用者における乳癌の早期診断、CHC の生物学的作用又はその両方が考えられる。
エチニルエストラジオール含有 CHC の使用者において、まれに良性肝腫瘍が、さらにまれに悪性肝腫瘍が報告されている。特殊な症例では、これらの腫瘍が生命を脅かす腹腔内出血を引き起こした。したがって、CHC を使用している女性に重度の上腹部痛、肝腫大又は腹腔内出血の徴候が認められた場合は、鑑別診断では肝腫瘍を考慮すること。

C 型肝炎
C 型肝炎ウイルス（HCV）感染症患者を対象に、リバビリン併用又は非併用下でオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル及びダサブビル含有製剤を投与した臨床試験では、CHC などのエチニルエストラジオール含有製剤を使用している女性において、基準値上限の 5 倍以上の ALT 上昇が高頻度に認められた。さらに、グレカプレビル/ピブレンタスビル又はソホスブビル/ベルパタスビル/ボキシラプレビルを投与された患者でも、CHC などのエチニルエストラジオール含有製剤の使用者で ALT 上昇が認められた。エチニルエストラジオール以外のエストロゲン含有製剤使用者の ALT 上昇率は、未使用者と同程度であった。ただし、他のエストロゲン含有製剤使用者の症例数が少ないため、リバビリン併用又は非併用下でのオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル及びダサブビルの併用療法、並びにグレカプレビル/ピブレンタスビル又はソホスブビル/ベルパタスビル/ボキシラプレビルの併用療法との併用には注意が必要である。4.5 項も参照のこと。

その他の状態
本剤のプロゲストゲン成分であるドロスピレノンは、カリウム保持性を有するアルドステロン拮抗薬である。ほとんどの場合、カリウム濃度の上昇は予想されない。しかし、ドロスピレノンを用いた臨床試験では、軽度又は中等度の腎機能障害を有し、カリウム保持性製剤を併用している一部の患者において、ドロスピレノン 3 mg を 14 日間服用したとき、有意ではないものの血清中カリウム濃度がわずかに上昇した。したがって、投与開始前の血清中カリウム濃度が基準範囲の上限にある腎機能不全患者で、特にカリウム保持性製剤を併用している場合は、本剤の最初の投与サイクル中に血清中カリウム濃度を確認することが推奨される。4.5 項も参照のこと。

高トリグリセリド血症の女性又はその家族歴を有する女性は、CHC 使用時に膵炎のリスクが高くなることがある。

多くの女性で CHC 服用中のわずかな血圧上昇が報告されているが、臨床的に意味のある上昇はまれである。CHC の使用と臨床的高血圧との関連性は確立されていない。しかし、CHC 使用中に持続性の臨床的に意味のある高血圧が発現した場合には、医師は錠剤の投与

を中止し、高血圧の治療を行うのが賢明である。適切と考えられる場合は、降圧治療により血圧が正常値に回復すれば、CHC の使用を再開してもよい。

妊娠及び CHC の使用により、以下の疾患の発現又は悪化が報告されているが、CHC 使用との関連性を示すエビデンスは得られていない。胆汁うっ滞による黄疸及び/又はそう痒症、胆石、ポルフィリン症、全身性エリテマトーデス、溶血性尿毒症症候群、シデナム舞踏病、妊娠ヘルペス、耳硬化症による難聴。

外因性エストロゲンは、遺伝性及び後天性血管浮腫の症状を誘発又は悪化させることある。

急性又は慢性肝機能障害の場合、肝機能マーカーが正常に回復するまで CHC の使用を中止しなければならないことがある。妊娠中又は過去の性ステロイド使用中に発現した胆汁うっ滞性黄疸が再発した場合は、CHC の使用を中止しなければならない。

CHC は末梢インスリン抵抗性及び耐糖能に影響を及ぼす可能性があるが、低用量 CHC（エチニルエストラジオール含量 50μg 未満）を使用して糖尿病患者の治療法を変更する必要があることを示すエビデンスはない。しかし、特に CHC 使用開始初期は、糖尿病の女性を注意深く観察すること。

CHC の使用中に、内因性うつ病、てんかん、クローン病及び潰瘍性大腸炎の悪化が報告されている。

ホルモン避妊薬の使用で認められる望ましくない作用として、抑うつ気分及びうつ病がよく知られている（4.8 項を参照）。うつ病は重篤な場合があり、自殺行動や自殺の危険因子であることがよく知られている。治療開始直後を含め、気分の変化や抑うつ症状が認められた場合には、医師に連絡するよう指導すること。

特に妊娠性肝斑の既往歴のある女性では、ときに肝斑が発現することがある。肝斑が発現しやすい女性は、CHC 服用中は日光又は紫外線への曝露を避けること。

検査／診察
Lydisilka の投与開始又は再開前に、詳細な病歴（家族歴を含む）を聴取し、妊娠していないことを確認すること。禁忌（4.3 項を参照）及び警告（4.4 項を参照）を参考にして血圧を測定し、診察を行うこと。他の CHC と比較した場合の本剤のリスク、VTE 及び ATE の症状、既知の危険因子、血栓症が疑われる場合の対処法など、静脈血栓症及び動脈血栓症について、患者に注意喚起しておくことが重要である。また、使用者には使用説明書を熟読し、記載されている指示に従うよう指導すること。検査の頻度や種類は、現行の診療ガイドラインに従い、個々の使用者に応じて行うこと。
ホルモン避妊薬は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症又は後天性免疫不全症候群（AIDS）、及びその他の性行為感染症を予防するものではないことを説明すること。

効果の減弱
本剤の飲み忘れ（4.2 項を参照）、ピンク色の有効成分を含む錠剤を服用期間中の胃腸障害（4.2 項を参照）、又は併用薬（4.5 項を参照）などにより、CHC の効果が減弱することがある。

月経周期調節性
全ての CHC で、特に使用開始の最初の数ヵ月間、不正出血（点状出血又は出血）が起こることがある。したがって、不正出血の評価は、およそ 3 周期の順応期間後までは意味がない。不正出血や点状出血は、本剤を使用した女性の 14～20%で認められた。その大部分は、点状出血のみに関するものであった。

以前の定期周期後も不正出血が持続するか、又は発現した場合は、ホルモン以外の原因を検討し、適切な診断法により悪性腫瘍及び妊娠ではないことを確認すること。これらには掻爬も含む。

一部の女性（6～8%）では、プラセボ錠剤服用期間に消退出血が発来しないこともある。消退出血がなくても、4.2 項の指示通りに本剤を服用している場合、妊娠の可能性は低い。ただし、指示通りに服用していない、又は 2 周期連続して消退出血が発来しない場合は、必ず妊娠していないことを確認した上で使用を継続すること。

臨床検査
避妊ステロイドの使用は、肝機能、甲状腺機能、副腎機能、腎機能の生化学的パラメータ、血漿中（担体）蛋白質濃度［例：コルチコステロイド結合グロブリン（CBG）及び脂質/リポ蛋白分画］、炭水化物代謝パラメータ、凝固及び線維素溶解パラメータなど、一部の臨床検査結果に影響を及ぼすことがある。一般に、変動は正常範囲内にとどまる。ドロスピレノンは、その軽度の抗ミネラルコルチコイド活性により、血漿中レニン活性及び血漿中アルドステロンを増加させる。

添加物
ガラクトース不耐症、総ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症のまれな遺伝的問題を有する患者には、本剤を投与しないこと。
本剤のナトリウム含量は 1 錠当たり 1 mmol（23 mg）未満であり、実質的に「ナトリウムを含まない」と言える。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

注意：併用する薬剤の処方情報を調べ、潜在的相互作用を確認すること。

薬物動態学的相互作用

他の医薬品が本剤に及ぼす影響

性ホルモンのクリアランスを上昇させるミクロソーム酵素を誘導する薬剤との相互作用が生じ、その結果、破綻出血及び/又は避妊失敗に至ることがある。

- *対処*

服用の数日後に酵素誘導が認められることがある。酵素誘導作用が最大になるのは、通常数週間以内である。服用中止後も、酵素誘導作用は約 4 週間持続することがある。

- *短期療法*

酵素誘導性医薬品で治療を受けている女性は、CHC に加えてバリア法や他の避妊法を一時的に併用すること。バリア法は、併用薬の全投与期間及び投与終了から 28 日間後まで使用すべきである。併用薬治療が続いていて、CHC 包装のピンク色の有効成分を含む錠剤を最後まで使い終わっている場合は、白いプラセボ錠剤を廃棄して、直ちに次の CHC 包装の服用を開始する。

- *長期療法*

肝酵素誘導活性物質を長期間投与される患者には、他の適切な非ホルモン性避妊法が推奨される。

次のような相互作用が文献で報告されている。

CHC のクリアランスを上昇させる医薬品（酵素誘導）。
バルビツール酸塩、ボセンタン、カルバマゼピン、フェニトイン、プリミドン、リファンピシン及び HIV 治療薬（例:リトナビル、ネビラピン、エファビレンツ）、並びにフェルバメ

ート、グリセオフルビン、オキシカルバゼピン、トピラマート、また生薬としてセイヨウオトギリソウ（*Hypericum perforatum*）を含有する製品も可能性がある。

CHC のクリアランスに様々な影響を及ぼす医薬品
CHC と併用した場合、HCV 阻害剤との併用を含め、多くの HIV プロテアーゼ阻害剤及び非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤が、エストロゲン及びプロゲストゲンの血漿中濃度を上昇又は低下させるおそれがある。これらの変化の影響は、臨床的に問題となる可能性がある。

このため、併用投与される HIV/HCV 治療薬の処方情報を調べ、潜在的相互作用やその場合の推奨事項を確認する必要がある。疑わしい場合には、プロテアーゼ阻害薬又は非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬による治療を受けている女性は、他のバリア法による避妊を行うべきである。

CHC のクリアランス低下させる医薬品（酵素阻害薬）。
酵素阻害剤との潜在的相互作用の臨床的重要性については知られていない。強力な CYP3A4 阻害剤との併用により、エストロゲン、プロゲストゲン又はその両方の血漿中濃度が上昇することがある。
- *ドロスピレノンとの潜在的相互作用*
ドロスピレノン（3 mg/日）／エチニルエストラジオール（0.02 mg/日）配合剤の反復投与試験では、強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールを 10 日間併用投与すると、ドロスピレノンの $AUC_{(0\text{-}24\ h)}$（24 時間の曲線下面積）は 2.7 倍、エチニルエストラジオールの $AUC_{(0\text{-}24\ h)}$ は 1.4 倍上昇した。

- *エステトロールとの潜在的相互作用*
エステトロールは、主として UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）2B7 によりグルクロン酸抱合を受ける（5.2 項「薬物動態特性」を参照）。エステトロールと強力な UGT 阻害剤であるバルプロ酸との間に、臨床的に意味のある相互作用は認められていない。

本剤が他の医薬品に及ぼす影響

経口避妊薬は、一部の有効成分の代謝に影響を及ぼすことがある。したがって、血漿及び組織中濃度を増加（シクロスポリンなど）又は減少（ラモトリギンなど）させることがある。

オメプラゾール、シンバスタチン及びミダゾラムをマーカー基質とする *in vitro* 阻害試験及び女性被験者を対象とした *in vivo* 相互作用試験から、ドロスピレノン 3 mg と他の有効成分の代謝に相互作用が生じる可能性は低い。

In vitro 阻害試験の結果から、本剤に含まれるエステトロールと他の有効成分の代謝に相互作用が生じる可能性は低い。

薬力学的相互作用

リバビリン併用又は非併用下で、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル及びダサブビルを含有する HCV 治療薬と併用する場合、CHC などのエチニルエストラジオール含有製剤を使用している女性は ALT 上昇のリスクが高まることがある（4.4 項を参照）。エチニルエストラジオール以外のエストロゲン含有製剤使用者の ALT 上昇率は、未使用者と同程度であった。ただし、他のエストロゲン含有製剤使用者の症例数が少ないため、リバビリン併用又は非併用下でのオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル及びダサブビルの併用療法、並びにグレカプレビル/ピブレンタスビル又はソホスブビル/ベルパタスビル/ボキシラプレビルの併用療法との併用には注意が必要である（4.4 項を参照）。

腎機能正常患者では、ドロスピレノンとアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤又は非ス

テロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を併用した場合、血清中カリウムへの重大な影響は認められなかった。しかし、本剤とアルドステロン拮抗薬又はカリウム保持性利尿薬との併用については検討されていない。この場合、初回の服用周期中に血清中カリウム濃度の検査を実施すること。4.4 項も参照。

小児集団

相互作用試験は成人のみを対象に実施されている。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

本剤は妊娠中は適用されない。

本剤服用中に妊娠した場合は、それ以降の服用を中止すること。

妊婦への本剤使用に関するデータは限られている。

動物試験では生殖毒性が認められている（5.3 項を参照）。動物実験データから、有効成分のホルモン作用による有害作用は除外できない。

分娩後に本剤を再開する場合は、VTE リスクが上昇していることを考慮すること（4.2 項及び 4.4 項を参照）。

授乳

母乳に少量の避妊ステロイド及び/又はその代謝物が分泌され、子供に影響を及ぼす可能性がある。

CHC により母乳の量が減少し、組成が変化することがあるため、授乳に影響を及ぼす可能性がある。したがって、授乳婦には完全に離乳するまで CHC を使用しないよう推奨し、授乳を希望する女性には他の避妊法を提案すること。

受胎能

本剤は経口避妊薬である。受胎能の回復に関する情報については、5.1 項を参照のこと。

4.7　自動車運転及び機械操作能力に及ぼす影響

本剤が自動車運転及び機械操作能力に及ぼす影響は認められないか、もしくは無視できる程度である。

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

最も多く認められた本剤の副作用は、不正子宮出血（4.3%）、頭痛（3.2%）、ざ瘡（3.2%）、膣出血（2.7%）、及び月経困難症（2.4%）である。

副作用一覧表

確認された副作用を以下に示す（表 3 を参照）。
副作用は MedDRA の器官別大分類ごとに一覧にし、以下の規定に従って発現頻度を分類し

た。かなり（1/100～1/10 未満）、ときに（1/1000～1/100 未満）、まれに（1/10000～1/1000 未満）。

表 3：副作用一覧表

器官別大分類	かなり	ときに	まれに
感染症及び寄生虫症		真菌感染症 腟感染症 尿路感染症	乳腺炎
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）			乳腺線維腺腫
免疫系障害			過敏症
代謝及び栄養障害		食欲障害	高カリウム血症 体液貯留
精神障害	気分障害 (1) 及び性欲障害	うつ病(2) 不安障害 (3) 不眠症 情動障害 (4) ストレス	神経質
神経系障害	頭痛	片頭痛 浮動性めまい 錯感覚 傾眠	健忘
眼障害			視力障害 霧視 ドライアイ
耳及び迷路障害			回転性めまい
血管障害		ほてり	高血圧 静脈血栓症 血栓性静脈炎 低血圧静脈瘤
胃腸障害	腹痛 悪心	腹部膨満 嘔吐 下痢	胃食道逆流症 大腸炎 消化管運動障害 便秘 消化不良 鼓腸 口内乾燥 口唇腫脹

器官別大分類	かなり	ときに	まれに
皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡	脱毛症 多汗症 (5) 皮膚障害(6)	皮膚炎 (7) 色素異常症 (8) 多毛症 脂漏 そう痒症 顔面腫脹蕁麻疹 皮膚変色
筋骨格系及び結合組織障害		背部痛	筋痙攣 四肢不快感 関節腫脹 四肢痛
腎及び尿路障害			膀胱痙攣 尿臭異常
妊娠、産褥及び周産期の状態			異所性妊娠
生殖系及び乳房障害	乳房痛 不正出血 腟出血 月経困難症 月経過多	異常消退出血 (9) 乳房腫脹 外陰腟障害 (10) 腟分泌物 月経前症候群 乳房腫瘤 (11) 子宮痙攣 子宮出血 機能性子宮出血 性交疼痛症	卵巣嚢胞 乳汁分泌障害 子宮内膜障害 機能不全性子宮出血 骨盤痛 乳頭障害 乳房変色 性交出血
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労 浮腫 胸痛 異常感	倦怠感 (12) 疼痛 高体温症
臨床検査	体重変動	肝酵素上昇 脂質異常	血圧上昇腎機能検査異常 血中カリウム増加血中ブドウ糖増加ヘモグロビン減少血清フェリチン減少 血尿

(1) 感情不安定、怒り、多幸気分、易刺激性、気分変化、気分動揺を含む
(2) 抑うつ気分、抑うつ症状、涙ぐむ、うつ病を含む
(3) 激越、不安、全般性不安障害、パニック発作を含む
(4) 情動障害、感情的苦悩、泣きを含む
(5) 寝汗、多汗症、冷汗を含む
(6) 皮膚乾燥、発疹、皮膚腫脹を含む
(7) 皮膚炎、湿疹を含む
(8) 肝斑、皮膚色素過剰を含む
(9) 異常消退出血、無月経、月経障害、不規則月経、希発月経、頻発月経を含む
(10) 腟部異臭、外陰腟不快感、外陰腟乾燥、外陰腟痛、外陰腟そう痒症、外陰腟灼熱感を含む

(11) 乳房腫瘤、線維嚢胞性乳腺疾患を含む
(12) 倦怠感、パフォーマンス・ステータスの低下を含む

特定の副作用の説明

CHC 使用者において、心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、静脈血栓症、肺塞栓症などの動脈又は静脈血栓性／血栓塞栓性事象のリスクが上昇することが認められている。これについては 4.4 項で詳細に述べる。

CHC 使用者で以下の重篤な有害事象が報告されている。これについては 4.4 項「特別な警告及び使用上の注意」で詳細に述べる。
- 静脈血栓塞栓症
- 動脈血栓塞栓症
- 高血圧
- 肝腫瘍
- 以下の疾患が発現又は悪化することが報告されているが、CHC 使用との関連性については結論が出ていない。クローン病、潰瘍性大腸炎、てんかん、子宮筋腫、ポルフィリン症、全身性エリテマトーデス、妊娠ヘルペス、シデナム舞踏病、溶血性尿毒症症候群、胆汁うっ滞による黄疸。
- 肝斑
- 急性又は慢性肝機能障害の場合、肝機能マーカーが正常に回復するまで CHC の使用を中止しなければならないことがある。
- 外因性エストロゲンは、遺伝性及び後天性血管浮腫の症状を誘発又は悪化させることある。

CHC 使用者は乳癌と診断される頻度がごくわずかに増加する。40 歳未満の女性の乳癌はまれであるため、乳癌の全体的リスクとの関連で、過剰例数は少ない。CHC 使用との因果関係は不明である。詳細については、4.3 項及び 4.4 項を参照のこと。

相互作用
経口避妊薬と他の医薬品（酵素誘導剤）との相互作用より、破綻出血及び／又は避妊失敗に至ることがある（4.5 項を参照）。

副作用の疑いの報告

医薬品承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。それにより、医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、付録 V で示す国の報告システムを介して、副作用の疑いを報告するよう求められる。

4.9 過量投与

本剤での過量投与の経験はない。複合経口避妊薬の一般的な経験に基づき、ピンク色の有効成分を含む錠剤の過量投与によって発現する可能性がある症状は、悪心、嘔吐及び消退出血である。初経前の女児でも、誤って本剤を服用した場合には消退出血が起こることがある。解毒剤はなく、治療は対症療法となる。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：性ホルモン及び生殖系調節物質、プロゲストゲン及びエストロゲン、固定配合剤、ATC コード：G03AA18

作用機序

Lydisilka はエストロゲンであるエステトロールとプロゲストゲンであるドロスピレノンを含有する。エステトロールは、妊娠中にヒト胎児肝臓によってのみ産生されるエストロゲンである。

エステトロールは抗性腺刺激ホルモン作用を示し、血清卵胞刺激ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）値を用量依存的に低下させる。

プロゲストゲンのドロスピレノンは、プロゲストゲン／抗性腺刺激ホルモン／抗アンドロゲン／軽度の抗ミネラルコルチコイド作用を有するが、エストロゲン／グルココルチコイド／抗グルココルチコイド作用は有さない。これらの特性は、天然ホルモンであるプロゲステロンと薬理学的に類似している。

本剤の避妊効果は様々な要素の相互作用に基づいており、その中で最も重要なのは排卵抑制である。

臨床的有効性及び安全性

2 つの臨床試験が海外で実施されており、重要な試験は EU/ロシアで、補足試験は米国で、16～50 歳の女性を対象として 13 サイクル／1 年間実施された。

EU/ロシアでの重要な試験では、18～35 歳の女性を対象とした合計 14,759 サイクルに基づき、次のようなパール指数が示された。補助的避妊法を用いたサイクル及び性交渉を行わないサイクルは除外した。
方法に由来する避妊失敗：0.26（95%信頼区間の上限：0.77）
方法及び使用者に由来する避妊失敗：0.44（95%信頼区間の上限：1.03）

米国での試験は、EU/ロシアでの試験よりもパール指数が高かった。米国で実施された試験のパール指数が EU での試験よりも高いことは知られているが、この相違の理由は不明である。

無作為化非盲検試験では、Lydisilka 群の女性の 97%で投与後サイクルの終了までに排卵の回復が認められた。

１つの臨床試験では、被験者の部分集団（n=108）を対象に最大 13 サイクル投与後の内膜組織像を調べた。その結果異常は認められなかった。

小児集団
欧州医薬品庁は、経口避妊薬を用いた複数の小児集団サブセットを対象とした本剤の試験成績については提出義務を延期している（小児への投与に関する情報については 4.2 項を参照）。

5.2　薬物動態学的特性

エステトロール

吸収
経口投与後、エステトロールは速やかに吸収される。本剤服用後の平均血漿中濃度は、単回経口投与後 0.5～2 時間で最高濃度（17.9 ng/mL）に達する。
エステトロールの総曝露量は食事摂取にかかわらず同程度である。エステトロールの C_{max} は食事摂取後に約 50%低下する。

分布
エステトロールはSHBGと結合しない。エステトロールは、ヒト血漿蛋白（45.5%～50.4%）及びヒト血清アルブミン（58.6%）との中程度の結合性を示したが、ヒトα糖蛋白と結合性は低かった（11.2%）。エステトロールは赤血球と血漿に均等に分布している。

In vitro 試験では、エステトロールがP-gp及びBCRPトランスポーターの基質であることが示されている。しかし、P-gp及びBCRPの活性に影響を及ぼす薬剤とエステトロールを併用した場合、臨床的に問題となる薬物相互作用が生じる可能性は低い。

生体内変換
経口投与後、エステトロールは広範な第2相代謝を受け、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体を形成する。2つの主要代謝物、エステトロール-3-グルクロニド及びエステトロール-16-グルクロニドのエストロゲン活性は無視できる程度である。UGT2B7は主要なUGTアイソフォームであり、エステトロールの直接グルクロン酸抱合体への生体内変換に関与する。エステトロールは、主に特異的エストロゲン硫酸転移酵素（SULT1E1）により硫酸化される。

排泄
定常状態下で、エステトロールの終末相消失半減期（$t_{1/2}$）は約24時間であった。
［^{14}C］-エステトロール15 mg溶液を単回経口投与後、総回収放射能の約69%が尿中に、21.9%が糞中に認められた。

線形性／非線形性
Lydisilkaを1～5倍の用量で投与した場合、単回投与後及び定常状態でのエステトロールの血漿中濃度は、用量比例性からの逸脱は認められない。

定常状態
投与から5日後に定常状態に達する。血漿中エステトロール濃度は、投与後0.5～2時間でC_{max}（約17.9 ng/mL）に達する。血清中濃度の平均値は2.46 ng/mLである。定常状態での1日曲線下面積（AUC）は単回投与後よりも60%大きいことから、蓄積はごくわずかである。

ドロスピレノン

吸収
ドロスピレノンは速やかにほぼ完全に吸収される。Lydisilka服用後、反復投与後約1～3時間でC_{max}（約48.7 ng/mL）に達する。バイオアベイラビリティは76～85%である。ドロスピレノンの総曝露量は、本剤服用前後の食事摂取にかかわらず同程度である。

分布
ドロスピレノンは血清アルブミンと結合するが、SHBGやCBGとは結合しない。有効成分の総血清中濃度のわずか3～5%が遊離ステロイドとして存在する。ドロスピレノンの見かけの分布容積（平均）は3.7±1.2 L/kgである。

生体内変換
経口投与後、ドロスピレノンは広範な代謝を受ける。血漿中の主要代謝物は、ラクトン環の開環により生じたドロスピレノンの酸性型、及び還元とその後の硫酸化により生成された4,5-ジヒドロ-ドロスピレノン-3-硫酸である。また、ドロスピレノンはCYP3A4が触媒する酸化的代謝を受ける。

排泄
本剤の経口投与後、ドロスピレノンの血清中濃度は低下し、終末相消失半減期は約34時間

である。血清中のドロスピレノンの代謝クリアランス率は 1.5±0.2 mL/分/kg であり、排泄される未変化体は微量である。ドロスピレノン代謝物の糞中排泄と尿中排泄の比は約 1.2 対 1.4 である。代謝物の尿中及び糞中排泄の $t_{1/2}$ は約 40 時間である。

線形性／非線形性
単回投与後及び定常状態でのドロスピレノンの血漿中濃度は、3～15mg の用量で用量比例性からの逸脱は認められない。

定常状態
投与から 10 日後に定常状態に達する。ドロスピレノンは、投与後約 1～3 時間で C_{max}（約 48.7 ng/mL）に達する。24 時間の投与期間中、定常状態での血清中濃度の平均値は約 22 ng/mL である。定常状態での 1 日 AUC は単回投与後よりも 80%大きいことから、蓄積はごくわずかである。

特殊な集団

腎機能障害
腎疾患がエステトロールの薬物動態に及ぼす影響を評価する試験は実施していない。ドロスピレノン 3 mg を単独で 14 日間経口投与した試験では、軽度腎機能障害［クレアチニンクリアランス（CLcr）：50～80 mL/分］を有する女性の定常状態における血清中ドロスピレノン濃度は、腎機能が正常な女性と同等であった。中等度腎機能障害（CLcr：30～50 mL/分）を有する女性の血清中ドロスピレノン濃度は、腎機能が正常な女性に比べて平均で 37%高かった。

肝機能障害

エステトロール
肝機能正常、軽度肝障害（Child-Pugh クラス A）、中等度肝障害（Child-Pugh クラス B）、重度肝障害（Child-Pugh クラス C）の女性被験者に、エステトロール一水和物 20mg を単回経口投与した試験が実施された。
その結果、エステトロールの Cmax と AUCinf 比は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度肝障害ではそれぞれ～1.7 倍と～1.1 倍、中等度肝障害では～1.9 倍と～1 倍、重度肝障害の被験者では～5.4 倍と～1.9 倍であった。

ドロスピレノン
単回投与試験において、ドロスピレノンの経口クリアランス（CL/F）は、中等度肝機能障害のあるボランティアでは、肝機能正常者と比較して約 50％減少した。

小児集団
初経後の若年女性（16 歳未満）を対象とした、本剤服用後のエステトロール及びドロスピレノンの薬物動態については検討されていない。

その他の特殊な集団

民族集団
本剤を単回投与したときのエステトロール及びドロスピレノンの薬物動態には、日本人女性と白人女性の間に臨床的に問題となる差異は認められなかった。

5.3　非臨床安全性データ

エステトロール、ドロスピレノン又はその配合剤を用いた反復投与毒性試験では、予想されたエストロゲン作用及びゲストゲン作用が認められた。

本剤の臨床曝露量を超える曝露（最大でエステトロール約 27 倍、ドロスピレノン約 3.5 倍）では、配合剤を反復投与した結果、サルの心室で組織学的変化がみられたが、臨床効果は認められなかった。

ラット及びウサギを用いたエステトロールの生殖毒性試験では、臨床曝露量で胚毒性及び胎児毒性が認められた。影響は妊娠後期の子宮収縮作用によって異なる可能性がある。

本配合剤の遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施しなかった。エステトロール及びドロスピレノンは遺伝毒性を示さないと考えられる。しかし、性ステロイドはそのホルモン作用により、特定のホルモン依存性組織及び腫瘍の増殖を促進することが知られている。

ドロスピレノンを用いた環境リスク評価研究では、ドロスピレノンが水環境に危険を及ぼす可能性があることが示された（6.6 項を参照）。エステトロールを用いたメダカ拡張一世代繁殖試験などの環境リスク評価試験では、エステトロールの予測環境曝露量は水圏生物系に影響を及ぼさないことが示された。

6. 製剤特性

6.1 添加物一覧

<u>ピンク色の有効成分を含むフィルムコーティング錠剤</u>

素錠
ラクトース一水和物
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 K30
ステアリン酸マグネシウム（E470b）

錠剤コーティング
ヒプロメロース（E464）
ヒドロキシプロピルセルロース（E463）
タルク（E553b）
硬化綿実油
二酸化チタン（E171）
赤色酸化鉄（E172）

<u>白色のプラセボフィルムコーティング錠</u>

素錠
ラクトース一水和物
トウモロコシデンプン
ステアリン酸マグネシウム（E470b）

錠剤コーティング

ヒプロメロース（E464）
ヒドロキシプロピルセルロース（E463）
タルク（E553b）
硬化綿実油
二酸化チタン（E171）

6.2　配合禁忌

該当なし

6.3　有効期間

4 年間

6.4　保存上の特別な注意

本剤は特別な保管条件を必要としない。

6.5　容器の性質及び内容物

フィルムコーティング錠 28 錠（ピンク色の有効成分を含む錠剤 24 錠、白色のプラセボ錠 4 錠）入りの透明な PVC/アルミブリスター包装。箱には保存袋と、1、3、6 又は 13 枚の粘着性曜日ステッカーが入っている。

包装単位：フィルムコーティング錠 28 錠（1×28 錠）、84 錠（3×28 錠）、168 錠（6×28 錠）及び 364 錠（13×28 錠）

全ての包装単位が市販されているとは限らない。

6.6　廃棄処分上の特別な注意

ドロスピレノン含有製剤は環境に危険を及ぼす可能性がある（5.3 項を参照）。未使用の医薬品又は廃棄物は、現地の要件に従って廃棄すること。

7.　製造販売業者

Estetra SRL
Rue Saint Georges 5-7
4000 Liège
Belgium

8.　製造販売承認番号

EU/1/21/1548/001
EU/1/21/1548/002
EU/1/21/1548/003
EU/1/21/1548/004

9.　初回承認日/承認更新日

初回承認日：2021 年 5 月 19 日

10.　本文書の改訂日

2024 年 5 月

本剤に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で閲覧可能である。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use NEXTSTELLIS safely and effectively. See full prescribing information for NEXTSTELLIS.

NEXTSTELLIS (drospirenone and estetrol tablets), for oral use
Initial U.S. Approval: 2021

WARNING: CIGARETTE SMOKING AND SERIOUS CARDIOVASCULAR EVENTS
See full prescribing information for complete boxed warning.
- **Females over 35 years old who smoke should not use NEXTSTELLIS (4)**
- **Cigarette smoking increases the risk of serious cardiovascular events from combination oral contraceptive (COC) use. (4)**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------
Warnings and Precautions (5.5) 04/2022

----------INDICATIONS AND USAGE----------
NEXTSTELLIS is a combination of drospirenone, a progestin, and estetrol, an estrogen, indicated for use by females of reproductive potential to prevent pregnancy. (1)

Limitations of Use
NEXTSTELLIS may be less effective in females with a BMI ≥ 30 kg/m^2. In females with BMI ≥ 30 kg/m^2, decreasing effectiveness may be associated with increasing BMI (14).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Take one tablet by mouth at the same time every day. (2.1)
- Take tablets in the order directed on the blister pack. (2.1)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
NEXTSTELLIS consists of 28 tablets in the following order (3):
- 24 pink active tablets each containing drospirenone 3 mg and estetrol 14.2 mg
- 4 white inert tablets

----------CONTRAINDICATIONS----------
- A high risk of arterial or venous thrombotic diseases (4)
- Breast cancer or history of breast cancer (4)
- Hepatic adenoma, hepatocellular carcinoma, acute hepatitis or decompensated cirrhosis (4)
- Co-administration with hepatitis C drug combinations containing ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, with or without dasabuvir (4, 7.1)
- Abnormal uterine bleeding that has an undiagnosed etiology (4)
- Renal impairment (4)
- Adrenal insufficiency (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Thromboembolic Disorders and Other Vascular Problems: Stop NEXTSTELLIS if a thrombotic or thromboembolic event occurs. Start no earlier than 4 weeks after delivery. Consider all cardiovascular risk factors before initiating in any female, particularly in the presence of multiple risk factors. (5.1)
- Hyperkalemia: Check serum potassium concentration during the first NEXTSTELLIS treatment cycle in females on long-term treatment with medications that may increase serum potassium concentration. (5.2, 7.2)
- Hypertension: Monitor blood pressure periodically and stop use if blood pressure rises significantly. (5.3)
- Migraine: Discontinue if new, recurrent, persistent, or severe migraines occur. (5.4)
- Hormonally-Sensitive Malignancy: Discontinue NEXTSTELLIS if a hormonally-sensitive malignancy is diagnosed. (5.5)
- Liver Disease: Withhold or permanently discontinue for persistent or significant elevation of liver enzymes. (5.6)
- Glucose Tolerance and Hypertriglyceridemia: Monitor glucose in females with prediabetes or diabetes. Consider an alternate contraceptive method for females with hypertriglyceridemia. (5.8)
- Gallbladder Disease and Cholestasis: Consider discontinuing NEXTSTELLIS in females with symptomatic gallbladder or cholestatic disease. (5.9)
- Bleeding Irregularities and Amenorrhea: May cause irregular bleeding or amenorrhea. Evaluate for other causes if symptoms persist. (5.11)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions (≥2%): bleeding irregularities, mood disturbance, headache, breast symptoms, dysmenorrhea, acne, weight increased, and libido decreased (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Mayne Pharma at 1-844-825-8500 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

----------DRUG INTERACTIONS----------
- CYP3A Inducers: May lead to contraceptive failure and/or increase breakthrough bleeding. Avoid concomitant use. If concomitant use is unavoidable, use an alternative or back-up contraceptive method during co-administration and up to 28 days after discontinuation of the CYP3A inducer. (7.1)
- See Full Prescribing Information for additional clinically significant drug interactions (7).

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Pregnancy: Discontinue if pregnancy occurs. (8.1)
- Lactation: Advise postpartum females that NEXTSTELLIS can decrease milk production. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 04/2022

Reference ID: 4976303

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: CIGARETTE SMOKING AND SERIOUS CARDIOVASCULAR EVENTS
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage and Administration
2.2 Additional Administration Information
2.3 Missed Doses
2.4 Administration Recommendations after Vomiting or Acute Diarrhea
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Thromboembolic Disorders and Other Vascular Problems
5.2 Hyperkalemia
5.3 Hypertension
5.4 Migraine
5.5 Malignant Neoplasms
5.6 Liver Disease
5.7 Risk of Liver Enzyme Elevations with Concomitant Hepatitis C Treatment
5.8 Glucose Tolerance and Hypertriglyceridemia
5.9 Gal bladder Disease and Cholestasis
5.10 Effect on Binding Globulins
5.11 Bleeding Irregularities and Amenorrhea
5.12 Depression
5.13 Hereditary Angioedema
5.14 Chloasma
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effects of Other Drugs on Hormonal Contraceptives
7.2 Effects of NEXTSTELLIS on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
8.7 Renal Impairment
8.8 Race/Ethnicity
8.9 Body Mass Index (BMI)/Body Weight
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage
16.3 Disposal
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
PRINCIPAL DISPLAY PANEL

*Sections or subsections omitted from the full prescr bing information are not listed

Reference ID: 4976303

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: CIGARETTE SMOKING AND SERIOUS CARDIOVASCULAR EVENTS

Cigarette smoking increases the risk of serious cardiovascular events from combined hormonal contraceptive (CHC) use. This risk increases with age, particularly in females over 35 years of age, and with the number of cigarettes smoked. For this reason, CHCs, including NEXTSTELLIS, are contraindicated in females who are over 35 years of age and smoke. *[See Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1)]*

1 INDICATIONS AND USAGE

NEXTSTELLIS is indicated for use by females of reproductive potential to prevent pregnancy.

Limitations of Use

NEXTSTELLIS may be less effective in females with a BMI ≥ 30 kg/m^2. In females with BMI ≥ 30 kg/m^2, decreasing effectiveness may be associated with increasing BMI *[see Clinical Studies (14)].*

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage and Administration

Start NEXTSTELLIS using a Day 1 start. Take one tablet by mouth at the same time every day with or without food.

2.2 Additional Administration Information

To achieve maximum contraceptive effectiveness, Take one tablet every day at about the same time each day. The recommended dosage of NEXTSTELLIS is one tablet daily for 28 consecutive days: one pink active tablet daily during the first 24 days followed by one white inactive tablet daily during the 4 following days (see Table 1).

Table 1 NEXTSTELLIS Administration Instructions

Starting NEXTSTELLIS in females with no current use of hormonal contraception	**Important:** • In females with irregular menstrual cycles, pregnancy testing may be necessary prior to initiation of this product. **Day 1 Start**: • Take the first pink active tablet on the first day of menses. • Take subsequent pink active tablets once daily at the same time each day for a total of 24 days. • Take one white inert tablet daily for 4 days and at the same time of day that active tablets were taken. • Begin each subsequent 28-day pack on the same day of the week as the first cycle pack (i.e., on the day after taking the last tablet) If not starting on the first day of menses, use a non-hormonal contraceptive (e.g. condoms and/or spermicide) as back-up until one active tablet has been taken daily for 7 days in a row.

Reference ID: 4976303

Switching to NEXTSTELLIS from another contraceptive method	**Start NEXTSTELLIS on the day:**
• Combined Oral Contraceptive (COC)	• When the new pack of the previous COC would have started.
• Transdermal System	• When the next application would have been scheduled.
• Vaginal Insert	• When the next insertion would have been scheduled.
• Injection	• When the next injection would have been scheduled.
• Intrauterine System (IUS)	• After removal.
• Implant	• After removal.
• Progestin-only pill	• After the last tablet was taken.
Starting NEXTSTELLIS after delivery (>20 weeks gestation)	Must not start earlier than 4 weeks after delivery (due to the increased risk of thromboembolism *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1)]* If menstrual cycles have returned, follow instructions for "Starting NEXTSTELLIS in females with no current use of hormonal contraception". If menstrual cycles have not resumed, consider the possibility of ovulation and pregnancy. If not pregnant, use additional nonhormonal contraception for the first 7 days of NEXTSTELLIS use.
Starting NEXTSTELLIS after Abortion or Miscarriage • **≤14 weeks gestation**	Within the first 7 days of complete first trimester abortion or miscarriage, use additional nonhormonal contraception for the next 7 days. After the first 7 days, follow instructions for "Starting NEXTSTELLIS in females with no current use of hormonal contraception".
• **> 14 weeks but ≤ 20 weeks gestation**	After 4 weeks following second trimester abortion or miscarriage. Consider duration of pregnancy and increased risk of thromboembolism *[see Warnings and Precautions (5.1)]* If menstrual cycles have returned, follow instructions for "Starting NEXTSTELLIS in females with no current use of hormonal contraception." If menstrual cycles have not resumed, consider the possibility of ovulation and pregnancy. If not pregnant, use additional nonhormonal contraception for the first 7 days of NEXTSTELLIS use.

Reference ID: 4976303

2.3 Missed Doses

Table 2 Instructions for Missed NEXTSTELLLIS Tablets in a Monthly Dosing Regimen

• If one pink active tablet is missed	Take the missed tablet as soon as possible and take the next tablet at the scheduled time, even if two active tablets are taken in one day. Continue taking one tablet a day until the pack is finished.
• If two or more pink active tablets are missed in Week 1 or Week 2	Take one missed tablet as soon as possible and take the tablet for the current day (that means taking two tablets in one day) and discard the other missed tablets. Continue taking one tablet a day until the pack is finished. Use additional non-hormonal contraception as back-up until pink tablets have been taken for 7 consecutive days.
• If two pink active tablets are missed in Week 3	Take one missed tablet as soon as possible and take the tablet for the current day (that means taking two tablets in one day) and discard the other missed tablets. Finish the active tablets and discard the inactive tablets in the pack. Start a new pack of tablets the next day. Use additional non-hormonal contraception as back-up until pink tablets have been taken for 7 consecutive days.
• If one or more white inert tablets are missed	Skip the missed pill days and continue taking one tablet a day until the pack is finished.

2.4 Administration Recommendations after Vomiting or Acute Diarrhea

If vomiting or acute diarrhea occurs within 3 to 4 hours after taking an active tablet, take the new active tablet (scheduled for the next day) as soon as possible. Take the new tablet within 12 hours of the usual time of tablet-taking if possible. If more than two tablets are missed, follow the advice concerning missed tablets, including using backup non-hormonal contraception. For additional recommendations, refer to the table above *[see Dosage and Administration (2.3)].*

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

NEXTSTELLIS (drospirenone and estetrol tablets) is available in a blister card, with 28 6-mm round, bi-convex film-coated tablets in the following order:

- 24 pink active tablets containing 3 mg drospirenone and 14.2 mg estetrol embossed with a drop-shaped logo on one side.
- 4 white inert tablets embossed with a drop-shaped logo on one side.

4 CONTRAINDICATIONS

NEXTSTELLIS is contraindicated in females who are known to have or develop the following conditions:

- A history of, increased risk for, or current arterial or venous thrombotic/thromboembolic diseases. Examples include females who are known to:
  - Smoke, if 35 years of age and older *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*

Reference ID: 4976303

- Have current or history of deep vein thrombosis or pulmonary embolism *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Have cerebrovascular disease *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Have coronary artery disease *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Have thrombogenic valvular or thrombogenic rhythm diseases of the heart (for example, subacute bacterial endocarditis with valvular disease, or atrial fibrillation) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Have inherited or acquired hypercoagulopathies *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Have uncontrolled hypertension or hypertension with vascular disease *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Have diabetes mellitus with hypertension or end-organ damage; or diabetes mellitus of > 20 years duration *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Have migraine headaches with aura *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

- Current diagnosis of, or history of, breast cancer, which may be hormone-sensitive [see Warnings and Precautions (5.5)]
- Hepatic adenoma, hepatocellular carcinoma, acute hepatitis, or severe (decompensated) cirrhosis *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Use of hepatitis C drug combinations containing ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, with or without dasabuvir, due to the potential for ALT elevations *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Abnormal uterine bleeding that has an undiagnosed etiology *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Renal Impairment *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Adrenal insufficiency *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Thromboembolic Disorders and Other Vascular Problems

- Stop NEXTSTELLIS if an arterial or venous thrombotic/thromboembolic event occurs.
- Stop NEXTSTELLIS if there is unexplained loss of vision, proptosis, diplopia, papilledema, or retinal vascular lesions and evaluate for retinal vein thrombosis immediately.
- Discontinue NEXTSTELLIS during prolonged immobilization.
- Start NEXTSTELLIS no earlier than four weeks after delivery in females who are not breast feeding. The risk of postpartum thromboembolism decreases after the third postpartum week, whereas the likelihood of ovulation increases after the third postpartum week.

Before starting NEXTSTELLIS, evaluate any past medical history or family history of thrombotic or thromboembolic disorders and consider whether the history suggests an inherited or acquired hypercoagulopathy. NEXTSTELLIS is contraindicated in females with a high risk of arterial or venous thrombotic/thromboembolic diseases *[see Contraindications (4)]*.

<u>Cardiovascular and Cerebrovascular Events</u>

Use of CHCs increases the risk of cardiovascular events and cerebrovascular events, such as myocardial infarction and stroke. The risk is greater among females over age 40, smokers, and females with hypertension, dyslipidemia, diabetes, or obesity. The risk increases with age, particularly in females 35 years of age and older, and with the number of cigarettes smoked. In addition to cigarettes, use of other nicotine-containing products – including cigars, smokeless tobacco, hookah tobacco, e-cigarettes, and nicotine replacement therapy – may also increase the risk of serious cardiovascular events from CHC use.

Reference ID: 4976303

Venous Thromboembolism

Use of CHCs also increases the risk of venous thromboembolic events (VTEs), such as deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The rate of VTE in females using COCs has been estimated to be *3 to 9 cases per 10,000 woman-years* and should be considered in the context of other female of reproductive potential subpopulations who are not taking CHCs *[see Adverse Reactions (6.1)].*

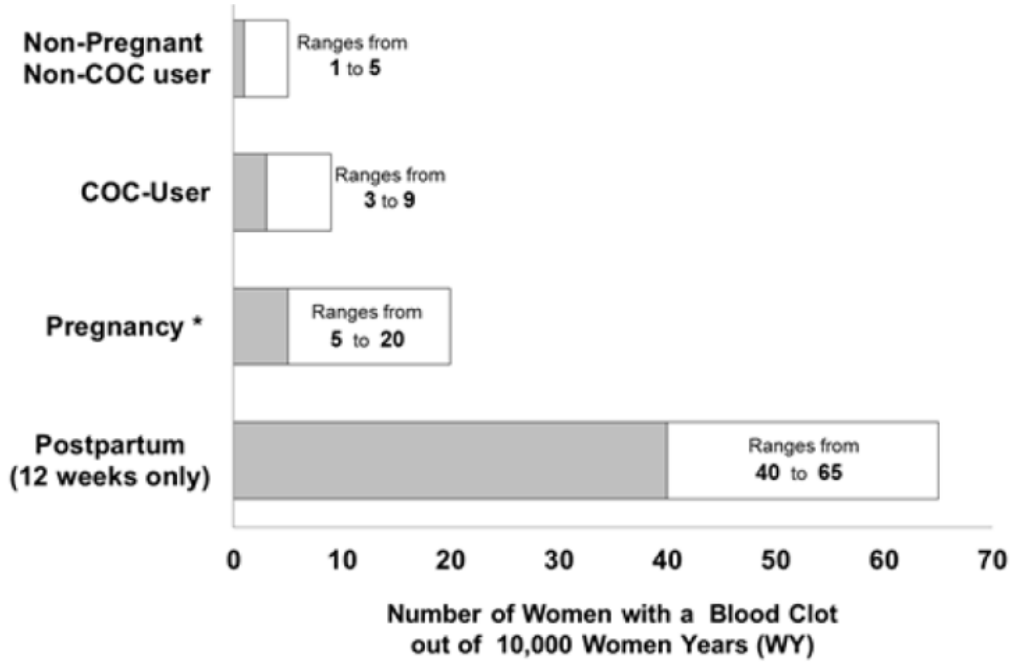
Risk factors for VTEs include smoking, obesity, family history of VTE, and prolonged immobilization in addition to other factors that contraindicate use of CHCs *[see Contraindications (4)]*. The presence of multiple risk factors for VTE may increase the risk synergistically. The risk of VTE is highest during the first year of CHC use and when restarting hormonal contraception after a break of four weeks or longer. The risk of VTE returns to baseline approximately 3 months after CHC use is discontinued.

Postpartum Venous Thromboembolism

The risk of VTE is increased during the first six weeks postpartum compared to the risk in non-pregnant, non-postpartum females. The risk is highest in the first three weeks postpartum, but remains higher than baseline until at least six weeks postpartum. The presence of multiple risk factors for VTE may further increase the risk. Obstetric complications may extend the elevated risk up to 12 weeks postpartum.

Figure 1 shows the risk of developing a VTE for females who are not pregnant and do not use COCs, for females who use COCs, for pregnant females, and for females in the postpartum period. To put the risk of developing a VTE into perspective: if 10,000 females who are not pregnant and do not use oral contraceptives are followed for one year, between 1 and 5 of these females will develop a VTE.

Figure 1 Likelihood of Developing a VTE



Reference ID: 4976303

Two prospective studies of NEXTSTELLIS have been conducted, one in Europe/Russia (NCT02817828; C301) and one in North America (NCT02817841; C302) (N=3,632), for the prevention of pregnancy in females 16-50 years of age. There was one reported VTE in the Europe/Russia study *[see Adverse Reactions (6.1)*].

5.2 Hyperkalemia

NEXTSTELLIS is contraindicated in females with conditions that predispose to hyperkalemia (e.g., renal impairment, hepatic impairment, and adrenal insufficiency). Females receiving daily, long-term treatment for chronic conditions or diseases with medications that may increase serum potassium concentration should have their serum potassium concentration checked during the first treatment cycle. Monitor serum potassium concentration in females at increased risk for hyperkalemia (i.e., those females who take a strong CYP3A4 inhibitor long-term and concomitantly with NEXTSTELLIS). *[see Drug interactions (7)]*. Monitor females taking NEXTSTELLIS who later develop medical conditions and/or begin medication that put them at an increased risk for hyperkalemia.

NEXTSTELLIS contains drospirenone, a progestin, which has anti-mineralocorticoid activity, including the potential for hyperkalemia in high-risk females, comparable to a 25 mg dose of spironolactone. In two Phase 3 trials of NEXTSTELLIS (N = 3,632) for the prevention of pregnancy in females 16-50 years of age, seven subjects were noted to have hyperkalemia and one subject discontinued due to elevated potassium levels. Most females who developed hyperkalemia in the clinical development studies of NEXTSTELLIS had only mild potassium elevations and/or isolated increases that returned to normal while still on study medication.

5.3 Hypertension

NEXTSTELLIS is contraindicated in females with uncontrolled hypertension or hypertension with vascular disease *[see Contraindications (4)]*. For all females, including those with well-controlled hypertension, monitor blood pressure periodically and stop NEXTSTELLIS if blood pressure rises significantly.

An increase in blood pressure has been reported in females using COCs. This increase is more likely in older females with extended duration of use.

5.4 Migraine

NEXTSTELLIS is contraindicated in females who have migraines with aura *[see Contraindications (4)]*. Discontinue NEXTSTELLIS in females using NEXTSTELLIS who develop new migraines that are recurrent, persistent, or severe. Discontinue NEXTSTELLIS if there is an increased frequency or severity of migraines during CHC use (which may be prodromal of a cerebrovascular event).

Migraines with aura increase the risk for stroke. This stroke risk is further increased in females who have migraines with aura with use of CHCs.

5.5 Malignant Neoplasms

Breast Cancer

NEXTSTELLIS is contraindicated in females who currently have or have had breast cancer because breast cancer may be hormonally sensitive [see Contraindications (4)].

Epidemiology studies have not found a consistent association between use of combined oral contraceptives (COCs) and breast cancer risk. Studies do not show an association between ever (current or past) use of COCs and risk of breast cancer. However, some studies report a small

Reference ID: 4976303

increase in the risk of breast cancer among current or recent users (<6 months since last use) and current users with longer duration of COC use [see Postmarketing Experience (6.2)].

Cervical Cancer

A causal relationship between the use of CHCs and the development of cervical cancer and intraepithelial neoplasia has not been clearly established. In observational studies, the use of oral hormonal contraceptives in females for five years or more, compared to females who did not use oral hormonal contraceptives, was associated with an increased risk of cervical cancer and intraepithelial neoplasia. In these studies, the use of oral hormonal contraceptives in females for 10 years or more, compared to females who received oral hormonal contraceptives for 5-9 years, was associated with an increased risk of cervical cancer and intraepithelial neoplasia. Limitations in these epidemiologic studies include potential recall bias, differences in sexual behavior, and other factors such as establishing whether there were data on persistent high-risk Human Papilloma Virus (HPV) infection.

5.6 Liver Disease

Elevated Liver Enzymes

NEXTSTELLIS is contraindicated in females with acute hepatitis or severe (decompensated) cirrhosis *[see Contraindications (4)]*. Withhold or permanently discontinue NEXTSTELLIS for persistent or significant elevation of liver enzymes. NEXTSTELLIS can cause elevated liver enzymes.

Liver Tumors

NEXTSTELLIS is contraindicated in females with hepatic adenomas and malignant liver tumors *[see Contraindications (4)]*. CHCs increase the risk of hepatic tumors, particularly hepatic adenomas. Rupture of hepatic adenomas may cause death from abdominal hemorrhage.

5.7 Risk of Liver Enzyme Elevations with Concomitant Hepatitis C Treatment

CHCs, such as NEXTSTELLIS, are contraindicated for use with Hepatitis C drug combinations containing ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (with or without dasabuvir) *[see Contraindications (4)].* Discontinue NEXTSTELLIS prior to starting therapy with the combination drug regimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (with or without dasabuvir). NEXTSTELLIS can be restarted approximately 2 weeks following completion of treatment with this hepatitis C combination drug regimen.

During clinical trials with the above-mentioned Hepatitis C combination drug regimen, ALT elevations greater than 5 times the upper limit of normal (ULN), including some cases greater than 20 times the ULN, were significantly more frequent in females using ethinyl estradiol (EE)-containing drugs, such as CHCs. Females using medications containing estrogens other than EE had a rate of ALT elevation similar to those not receiving any estrogens. NEXTSTELLIS contains E4 rather than EE, but as no data are available for co-administration with this Hepatitis C combination drug regimen, caution is warranted.

5.8 Glucose Tolerance and Hypertriglyceridemia

Glucose Tolerance

Carefully monitor females with prediabetes and diabetes who are using NEXSTELLIS. NEXTSTELLIS may decrease glucose tolerance *[see Clinical Pharmacology (12.2)].*

Reference ID: 4976303

Hypertriglyceridemia
Consider alternative contraception for females with hypertriglyceridemia. Females with hypertriglyceridemia, or a family history thereof, may have an increase in serum triglyceride concentrations when using NEXSTELLIS, which may increase the risk of pancreatitis.

5.9 Gallbladder Disease and Cholestasis
Consider discontinuing NEXTSTELLIS in females with symptomatic gallbladder disease or cholestatic disease. Studies suggest an increased risk of developing gallbladder disease among CHC users. Use of CHCs may also worsen existing gallbladder disease.

A past history of CHC-related cholestasis predicts an increased risk with subsequent CHC use. Females with a history of pregnancy-related cholestasis may be at an increased risk for CHC-related cholestasis.

5.10 Effect on Binding Globulins
Increase the dosage of thyroid hormone replacement therapy as needed in females taking NEXTSTELLIS *[see Clinical Pharmacology (12.2)].* The estrogen component of NEXTSTELLIS may increase the serum concentrations of thyroxine-binding globulin, sex hormone-binding globulin, and cortisol-binding globulin.

5.11 Bleeding Irregularities and Amenorrhea
Unscheduled Bleeding and Spotting
Females using NEXTSTELLIS may experience unscheduled (breakthrough or intracyclic) bleeding and spotting, especially during the first 4 months of use. Bleeding irregularities may resolve over time or by changing to a different contraceptive product. If bleeding persists or occurs after previously regular cycles, evaluate for causes such as pregnancy or malignancy.

Unscheduled bleeding was defined as bleeding or spotting that occurred on Day 4 through Day 24 of a 28-day cycle. Based on subject diaries from C302 (US/CA), the proportion of subjects reporting unscheduled bleeding or spotting per 28-day cycle decreased over time: 30.3% at Cycle 1 versus 17.4% at Cycle 12. The mean number of unscheduled bleeding/spotting days per cycle also gradually decreased over time, with a mean of 0.4 (± 1.42) bleeding days at Cycle 1, versus a mean of 0.2 (± 0.98) bleeding days at Cycle 12.

Absence of Scheduled Bleeding
Females who use NEXTSTELLIS may experience absence of scheduled (withdrawal) bleeding, even if they are not pregnant *[See Adverse Reactions (6)]*. The proportion of subjects reporting absence of scheduled bleeding remained constant overall, with on average 15.5% of subjects reporting absence of scheduled bleeding from Cycles 1 through 12.

If scheduled bleeding does not occur, consider the possibility of pregnancy. If the patient has not adhered to the prescribed dosing schedule (missed one or two active tablets or started taking them on a day later than prescribed), consider the possibility of pregnancy at the time of the first missed period and perform appropriate diagnostic measures.

After discontinuation of NEXTSTELLIS, amenorrhea or oligomenorrhea may occur, especially if these conditions were pre-existent.

Reference ID: 4976303

5.12 Depression
Monitor females with a history of depression and discontinue NEXTSTELLIS if depression recurs to a serious degree. Data on the association of COCs with onset of depression or exacerbation of existing depression are limited.

5.13 Hereditary Angioedema
Avoid NEXTSTELLIS in females with hereditary angioedema. Exogenous estrogens may induce or exacerbate symptoms of hereditary angioedema.

5.14 Chloasma
Avoid NEXTSTELLIS in females with a history of chloasma gravidarum or increased sensitivity to sun and/or ultraviolet radiation exposure. Chloasma may occur with NEXTSTELLIS use, especially in females with a history of chloasma gravidarum.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions with the use of COCs are discussed elsewhere in labeling:

- Serious cardiovascular events including venous and arterial thromboembolism *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hyperkalemia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Liver disease *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of one drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data provided reflect the experience with the use of NEXTSTELLIS in two large prospective studies, one in Europe/Russia (C301) and one in North America (C302) (N = 3,632) of NEXTSTELLIS for the prevention of pregnancy in females 16-50 years of age. The mean duration of NEXTSTELLIS exposure was 317 and 257 days for the respective studies. The study population was 27 years of age on average, with a mean BMI of 25 kg/m^2. The racial distribution was 83% White; 11% Black; 3% Asian; and 3% Other.

Table 4 Adverse Reactions Occurring in ≥ 2% of Females Receiving NEXTSTELLIS in Studies C301 and C302

Preferred Term (PT)	Participants with Adverse Reaction – US/Canada Phase 3 trial (n [%]) (N = 2073)*	Participants with Adverse Reaction – Two Phase 3 trials (n [%]) (N=3632)**
Any adverse reaction***	1205 (58.1)	2126 (58.5)
Mood disturbance[1]	226 (10.9)	329 (9.1)
Bleeding irregularities[2]	201 (9.7))	393 (10.8)
Breast symptoms[3]	110 (5.3)	197 (5.4)
Headache[4]	100 (4.8)	227 (6.3)
Dysmenorrhea[5]	84 (4.1)	133 (3.7)
Weight increased[6]	68 (3.3)	108 (3.0)

Reference ID: 4976303

Acne[7]	66 (3.2)	136 (3.7)
Libido decreased/lost[8]	27 (1.3)	72 (2.0)

*Represents the safety population of C302 only (US/Canada).
**Represents the safety population of C301/C302 for DRSP/E4.
***Any adverse reaction equals any adverse event ≥ 2%.

1. Includes PTs: adjustment disorder, affective disorder, agitation, anger, anxiety, depressed mood, depression, depressive symptom, disorientation, emotional disorder, emotional distress, euphoric mood, generalized anxiety disorder, insomnia, irritability, mood altered, mood swings, nervousness, panic attack, panic disorder, performance fear, restlessness, sleep disorder, stress, suicidal ideation, tearfulness
2. Includes PTs: abnormal withdrawal bleeding, amenorrhea, cervix hemorrhage uterine, coital bleeding, dysfunctional uterine bleeding, menometrorrhagia, menorrhagia, menstrual disorder, menstruation irregular, metrorrhagia, oligomenorrhea, polymenorrhea, uterine hemorrhage, vaginal hemorrhage.
3. Includes PTs: anisomastia, breast cyst, breast discoloration, breast discomfort, breast disorder, breast engorgement, breast enlargement, breast mass, breast edema, breast pain, breast swelling, breast tenderness, fibrocystic breast disease, galactorrhea, gynecomastia, mastoptosis, nipple disorder, nipple pain.
4. Includes PTs headache, premenstrual headache, and tension headache.
5. Includes PTs adnexa uteri pain, dysmenorrhea, premenstrual cramps, pelvic discomfort, pelvic pain, uterine spasm.
6. Includes PTs: weight increased, weight fluctuation, body mass index increased, weight loss poor, and obesity.
7. Includes PTs acne and cystic acne.
8. Includes PTs: libido decreased and loss of libido

Adverse Reactions Leading to Study Discontinuation (> 1%)

Of 3,632 females in two clinical studies for prevention of pregnancy in females 16-50 years of age, 9.6% discontinued due to an adverse reaction; the most frequent adverse reaction leading to discontinuation was bleeding irregularity (2.8%). Six subjects (0.17%) discontinued study participation due to new onset of migraine with aura; two subjects (0.05%) discontinued due to severe migraine.

Thromboembolic Disorders and Other Vascular Problems

During studies C301 and C302, one thromboembolic event was reported in a female who had been taking NEXTSTELLIS for 75 days and had normal BMI < 25 kg/m^2.

Depression

In Study C302 (US/CA), 36 (1.7%) subjects reported depression while using NEXTSTELLIS. Nine (0.3%) subjects had drug withdrawn as a result of symptoms of depression.

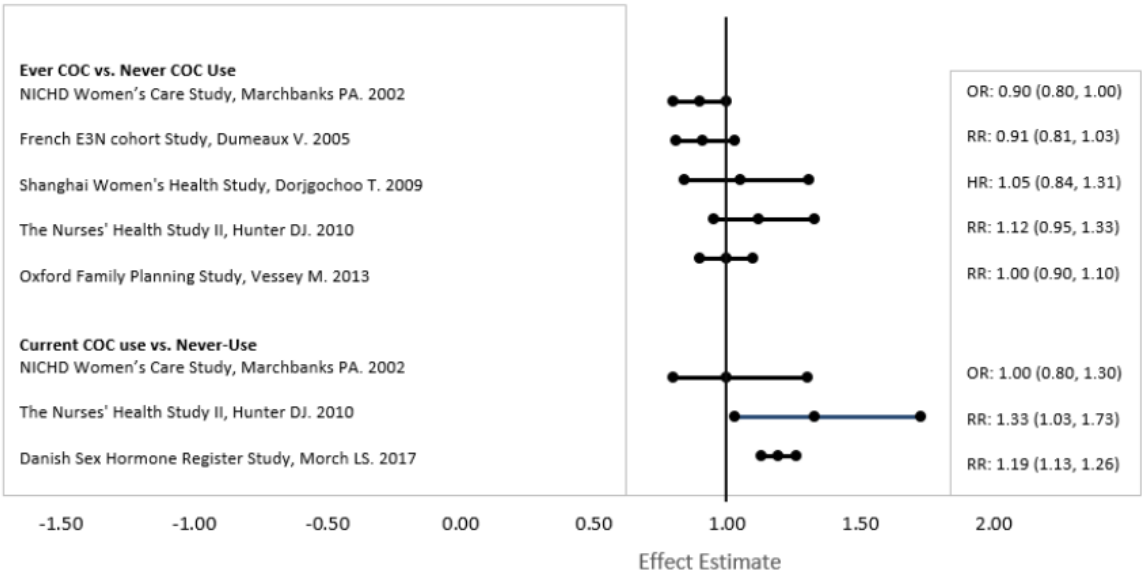
6.2 Postmarketing Experience

Five studies that compared breast cancer risk between ever-users (current or past use) of COCs and never-users of COCs reported no association between ever use of COCs and breast cancer risk, with effect estimates ranging from 0.90 - 1.12 (Figure X).

Three studies compared breast cancer risk between current or recent COC users (<6 months since last use) and never users of COCs (Figure X). One of these studies reported no association between breast cancer risk and COC use. The other two studies found an increased relative risk of 1.19 - 1.33 with current or recent use. Both of these studies found an increased risk of breast cancer with current use of longer duration, with relative risks ranging from 1.03 with less than one year of COC use to approximately 1.4 with more than 8-10 years of COC use.

Reference ID: 4976303

Figure 2 Relevant Studies of Risk of Breast Cancer with Combined Oral Contraceptives



RR = relative risk; OR = odds ratio; HR = hazard ratio. "ever COC" are females with current or past COC use; "never COC use" are females that never used COCs.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Other Drugs on Hormonal Contraceptives

Clinically significant drug interactions with other drugs that affect NEXTSTELLIS are presented in Table 5.

Table 5. Clinically Significant Drug Interactions With Other Drugs that Affect NEXTSTELLIS

CYP3A Inducers		
Clinical Effect	DRSP is a CYP3A4 substrate. Concomitant use with strong CYP3A inducers or certain moderate or weak CYP3A inducers may decrease DRSP exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may lead to contraceptive failure.	
Prevention or Management	Strong CYP3A Inducers	Avoid concomitant use. If concomitant use is unavoidable, use an alternative contraceptive method (e.g., intrauterine system) or backup non-hormonal contraceptive method during coadministration and up to 28 days after discontinuation of the strong CYP3A inducer.
	Moderate and Weak CYP3A Inducers	Use an alternative or backup contraceptive method during coadministration and up to 28 days after discontinuation of the CYP3A inducer, unless the Prescribing Information of the specific moderate or weak CYP3A inducer indicates there is no clinically significant interaction with NEXTSTELLIS.
Strong CYP3A Inhibitors		
Clinical Effect	DRSP is a CYP3A4 substrate. Concomitant use with a strong CYP3A inhibitor may increase DRSP exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the	

Reference ID: 4976303

	risk of adverse reactions of NEXTSTELLIS, including hyperglycemia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
Prevention or Management	Consider monitoring serum potassium concentration in patients who take a strong CYP3A4 inhibitor long-term and concomitantly with NEXTSTELLIS.
Drugs that May Reduce the Absorption of NEXTSTELLIS	
Clinical Effect	Concomitant use with drugs such as bile acid sequestrants may decrease the E4 and DRSP exposure, which may lead to contraceptive failure and/or an increase in breakthrough bleeding.
Prevention or Management	Separate time of administration of NEXTSTELLIS and the concomitant drug. Refer to the concomitant drug's Prescribing Information for additional information.

7.2 Effects of NEXTSTELLIS on Other Drugs

Table 6 includes clinically significant drug interactions with NEXTSTELLIS that affect other drugs.

Table 6. Clinically Significant Drug Interactions of NEXTSTELLIS on Other Drugs

Anti-Diabetic Drugs	
Clinical Effect	Concomitant use of NEXTSTELLIS may reduce the blood glucose lowering effect of anti-diabetic drugs [see Warnings and Precautions (5.8) and Clinical Pharmacology (12.2).
Prevention or Management	Increase frequency of glucose monitoring and increase anti-diabetic drug dosage, as needed, based on glucose levels.
Drugs that may increase serum potassium concentration	
Clinical Effect	There is a potential for an increase in serum potassium concentration in females taking NEXTSTELLIS with other drugs that may increase serum potassium concentration [see Warnings and Precautions (5.2) and Clinical Pharmacology (12.2)].
Prevention or Management	Monitor serum potassium concentration in females at increased risk for hyperkalemia.
Lamotrigine	
Clinical Effect	Concomitant use of NEXTSTELLIS may decrease lamotrigine exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce efficacy of lamotrigine.
Prevention or Management	Adjust lamotrigine dosage as recommended in its Prescribing Information based on NEXTSTELLIS initiation or discontinuation.
Systemic Corticosteroids	
Clinical Effect	Concomitant use of NEXTSTELLIS may increase the exposure of certain systemic corticosteroids, which may increase the risk of corticosteroid-related adverse reactions [*see Clinical Pharmacology (12.2*).
Prevention or Management	Follow the recommendation for the corticosteroid in accordance with its Prescribing Information. Consider more frequent monitoring for corticosteroid adverse reactions when used concomitantly with NEXTSTELLIS.

Reference ID: 4976303

Thyroid Hormone Replacement Therapy	
Clinical Effect	*Concomitant use of NEXTSTELLIS may increase thyroid-binding globulin concentration [see Warnings and Precautions (5.10) and Clinical Pharmacology (12.2)].*
Prevention or Management	*Monitor thyroid-stimulating hormone (TSH) level and follow the recommendation for thyroid hormone replacement in accordance with its Prescribing Information.*

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Discontinue NEXTSTELLIS if pregnancy occurs, because there is no reason to use hormonal contraceptives during pregnancy *[see Contraindications (4)]*. Epidemiologic studies and meta-analyses have not found an increased risk of genital or nongenital birth defects (including cardiac anomalies and limb-reduction defects) following exposure to COCs before conception or during early pregnancy. Reproductive toxicity studies performed with E4 alone have shown expected pharmacologic effects in animals, which are considered consistent with estrogen exposure.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4 percent and 15 to 20 percent, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

Contraceptive hormones and/or metabolites are present in human milk. COCs can reduce milk production in breast-feeding females. This reduction can occur at any time but is less likely to occur once breast-feeding is well established. When possible, advise the nursing woman to use other methods of contraception until she discontinues breast-feeding *[see also Dosage and Administration (2.1)]*. The developmental and health benefits of breast-feeding should be considered along with the mother's clinical need for NEXTSTELLIS and any potential adverse effects on the breast-fed child from NEXTSTELLIS or from the underlying maternal condition.

After oral administration of /DRSP 3 mg/EE 30 μg, about 0.02% of the DRSP dose was excreted into the breast milk of postpartum females within 24 hours. This results in a potential maximal daily dose of less than 1 μg DRSP in an infant.

8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy of NEXTSTELLIS have been established in females of reproductive potential. The study population of C302 *[see Clinical Studies (14)]* was in females of reproduction age 16-50 years of age. Use of NEXTSTELLIS before menarche is not indicated.

8.5 Geriatric Use

NEXTSTELLIS has not been studied in postmenopausal females and is not indicated in this population.

8.6 Hepatic Impairment

NEXTSTELLIS is contraindicated in females with hepatic impairment *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1, 5.3)]***.** The mean exposure to drospirenone (DRSP) in females with moderate liver impairment is approximately three times higher than the exposure in females

Reference ID: 4976303

with normal liver function. NEXTSTELLIS has not been studied in females with severe hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)].*

8.7 Renal Impairment
NEXTSTELLIS is contraindicated in females with renal impairment *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1)*].

In subjects with creatinine clearance (CLcr) of 50–79 mL/min, serum DRSP levels were comparable to those in a control group with CLcr ≥ 80 mL/min. In subjects with CLcr of 30–49 mL/min, serum DRSP concentrations were on average 37% higher than those in the control group. In addition, there is a potential to develop hyperkalemia in subjects with renal impairment whose serum potassium is in the upper reference range, and who are concomitantly using potassium sparing drugs *[see Warnings and Precautions (5.2), Drug Interactions (7.2) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.8 Race/Ethnicity
No clinically significant difference was observed between the pharmacokinetics of E4 or DRSP depending on race *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

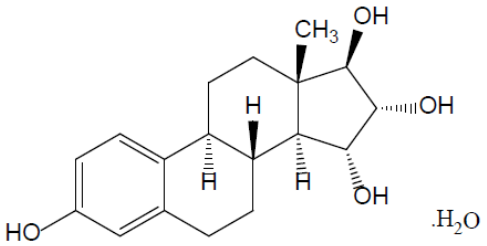
8.9 Body Mass Index (BMI)/Body Weight
The safety and efficacy of NEXTSTELLIS in females with a BMI ≥ 35 kg/m^2 have not been adequately evaluated.

10 OVERDOSAGE
Overdosage of CHCs may cause nausea, vomiting, and severe headaches. Individual reports of thromboembolic complications and vaginal bleeding have occurred from overdosage. Pediatric patients with unintended CHC ingestion have reported nausea and vomiting and some developed irritability and drowsiness; rare reports described vaginal bleeding.

Overdosage Management Recommendations
Consider short-term prophylactic anticoagulation therapy for patients with high risk of VTE.
Monitor serum potassium and sodium levels, and for evidence of metabolic acidosis.

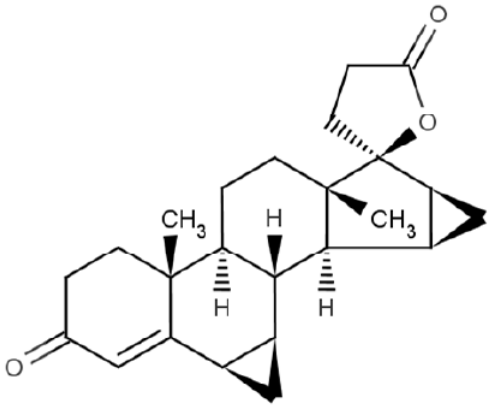
11 DESCRIPTION
NEXTSTELLIS™ (drospirenone and estetrol tablets) is an oral contraceptive. It is supplied in a transparent PVC/aluminum blister cards containing 28 tablets:
• 24 pink active tablets contain 3 mg drospirenone and 14.2 mg of estetrol on the anhydrous basis. Drospirenone is a synthetic progestin and estetrol is a synthetic estrogen.
• 4 white inert tablets.
The chemical name for estetrol is estra-1,3,5(10)-triene-3,15α,16α,17α-tetrol monohydrate. It has a molecular formula of $C_{18}H_{24}O_4 \cdot H_2O$ and a molecular weight of 322.4 g/mol, equivalent to 304.4 g/mol (anhydrous). Estetrol has the following chemical structure:

Reference ID: 4976303



Estetrol (monohydrate) is a white to off-white crystalline solid that is poorly soluble in water and aqueous solutions. It is soluble in methanol, ethanol, sparingly soluble in acetone, and slightly soluble in ethyl acetate and acetonitrile.

Drospirenone is chemically described as (6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,15S,16S,17S)-1,3',4',6,6a,7,8,9,10,11,12,13,14,15,15a,16-hexadecahydro10,13-dimethylspiro-[17H-dicyclopropa-[6,7:15,16]cyclopenta[a]phenanthrene-17,2'(5H)-furan]-3,5'(2H)-dione). It has a molecular weight of 366.5 g/mol, a molecular formula of $C_{24}H_{30}O_3$, and the structural formula below:



Drospirenone is a white to almost white or slightly yellow crystalline powder. It is a neutral molecule with slight solubility in water.

The active tablet is a 6 mm, round pink film-coated tablet which contains 3 mg of drospirenone and 15 mg of estetrol as the monohydrate, equivalent to 14.2 mg of estetrol on the anhydrous basis, and the following inactive ingredients: corn starch, lactose monohydrate, magnesium stearate, povidone, and sodium starch glycolate, , and . Each tablet is embossed on one side with a drop-shaped logo. The pink film-coating has the following inactive ingredients: hydrogenated cottonseed oil, hydrogenated cottonseed oil, hydroxypropylcellulose, hypromellose, iron oxide red, talc, and titanium dioxide

The inert tablet is a 6 mm, round white film-coated tablet which contains the inactive ingredients corn starch, lactose monohydrate, and magnesium stearate. Each tablet is embossed on one side with a drop-shaped logo. The film-coating has the following inactive ingredients: hydrogenated cottonseed oil, hydroxypropylcellulose, hypromellose, talc, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

CHCs prevent pregnancy primarily by suppressing ovulation.

Reference ID: 4976303

12.2 Pharmacodynamics

Drospirenone is a spironolactone analogue with anti-mineralocorticoid and antiandrogenic activity. The estrogen in NEXTSTELLIS is estetrol, a synthetic analogue of a native estrogen present during pregnancy, that is selective for nuclear estrogen receptor-α (ER-α) and ER-β.

Effect of NEXTSTELLIS on ovarian function

A clinical study evaluated the effect of NEXTSTELLIS on the suppression of ovarian activity as assessed by measurement of follicle size via transvaginal ultrasound and serum hormone (progesterone and estradiol) analyses in two of the three treatment cycles (24-day active tablet period plus 4-day pill-free period). No ovulations were observed during the study.

Cardiac Electrophysiology

At a dose 5 times the maximum recommended dose (i.e., supra-therapeutic dose of 15 mg DRSP /71 mg E4), NEXTSTELLIS does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

Drugs That Have the Potential to Increase Serum Potassium Concentration

There is a potential for an increase in serum potassium concentration in females taking NEXTSTELLIS with other drugs that may increase serum potassium concentration [see Warnings and Precautions (5.2)].

A drug-drug interaction study of DRSP 3 mg /E2 1 mg versus placebo was performed in 24 mildly hypertensive postmenopausal females taking enalapril maleate 10 mg twice daily. Potassium concentrations were obtained every other day for a total of 2 weeks in all subjects. Mean serum potassium concentrations in DRSP/E2 treatment group relative to baseline were 0.22 mEq/L higher than those in the placebo group. Serum potassium concentrations also were measured at multiple time points over 24 hours at baseline and on Day 14. On Day 14, the ratios for serum potassium C_{max} and AUC in the DRSP/E2 group to those in the placebo group were 0.955 (90% CI: 0.914, 0.999) and 1.010 (90% CI: 0.944, 1.08), respectively. No patient in either treatment group developed hyperkalemia (serum potassium concentrations > 5.5 mEq/L).

Other PD effects of NEXTSTELLIS

Table 7 displays pharmacodynamic effects of CHCs on hemostatic, metabolic, and endocrine parameters.

Table 7: Pharmacodynamics Effects of CHCs on Hemostatic, Metabolic, and Endocrine Parameters

Category	Direction of Change[1]		
	Increase	Decrease	No change
Coagulation Factors	↑ Platelet count; factors II, VII antigen, VIII coagulant activity, IX, X, XII, VII-X complex, and beta-thromboglobulin; fibrinogen and fibrinogen activity; plasminogen antigen and activity	↓(Accelerated) Prothrombin time, partial thromboplastin time, and platelet aggregation time ↓ Anti-factor Xa and antithrombin III, antithrombin III activity	

Reference ID: 4976303

Corticosteroids	↑ Corticosteroid-binding globulin (CBG), total circulating corticosteroids	-	-
Glucose	-	↓ Glucose tolerance	-
Lipids	↑	↓ Low-density lipoprotein concentration	Plasma high-density lipoprotein (HDL) and HDL2 cholesterol subfraction concentration, triglyceride levels
Mineralocorticoids	↑ Aldosterone		
Plasma proteins	↑ Concentrations of angiotensinogen/renin substrate, alpha-1 antitrypsin, ceruloplasmin	-	-
Sex hormones	↑ Sex hormone-binding globulin (SHBG)	↓ Possible decreased free testosterone concentrations ↓ Androstenedione, progesterone, free testosterone, estradiol	DHEA-S, FSH, LH,Dihydrotestosterone
Thyroid hormones	↑ Thyroxin-binding globulin (TBG), total thyroid hormone levels, total T4 and T3 levels	↓ T3 resin uptake	↔ TSH, Free T4 and free T3 concentrations in females with normal thyroid function

12.3 Pharmacokinetics

Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion

The pharmacokinetic properties of E4 and DRSP following administration of NEXTSTELLIS are provided in TABLE 8.

Table 8. Pharmacokinetics of E4 and DRSP

	E4	**DRSP**
Multiple-dose pharmacokinetics parameters		
Mean (CV%) C_{max}, ng/mL	17.9 (68.1)	48.7 (24.6)
Mean (CV%) $AUC_{0\text{-}24h}$, ng*hr/mL	59.1 (24.3)	519.0 (27.7)
Dose Proportionality	15 mg to 75 mg	1-10 mg
Time to Steady State, days	4	10
Accumulation Ratio	1.6	2.3
Absorption		

Reference ID: 4976303

Median (range) T_{max}, hours	0.5 (0.5 to 2)	1.0 (1.0 to 3.0)
Effect of high-fat meal (relative to fasting)		
Geometric Mean (90% CI) $C_{max,}$ Ratio	0.51 (0.37, 0.70)	0.75 (0.66, 0.84)
Geometric Mean (90% CI) $AUC_{0\text{-}INF,}$ Ratio	1.01 (0.86, 1.19)	1.08 (1.02, 1.14)
Distribution		
Plasma Protein Binding	46% to 50%	95% to 97%[a]
Elimination		
Elimination Half-life, hours	27[b]	34
Metabolism		
Primary Pathways	Phase 2 metabolism to form glucuronide and sulphate conjugates which have negligible in-vitro estrogenic activity. In vitro studies show that UGT2B7 is the dominant UGT isoform that catalyzes the formation of E4-16-glucuronide	CYP3A4; two main metabolites: acid form of DRSP generated by opening of lactone ring and the 4,5-dihydrodrospirenone formed by reduction followed by sulfation. Both metabolites are not pharmacologically active.
Excretion		
Primary Pathways		
% Dose in Urine	69% (0% unchanged)	38%
% Dose in Feces	22% (100% unchanged)	44%

[a] Bound primarily to albumin
[b] Undergoes enterohepatic recycling

C_{max}= Maximum plasma concentration; $AUC_{0\text{-}t}$= Area under the plasma concentration-time curve integrated from time of administration (0) to time of last quantifiable observation (t); $AUC_{0\text{-}INF}$= Area under the plasma concentration-time curve from time of administration extrapolated to infinity from $AUC_{0\text{-}t}$; CI= Confidence interval; T_{max}= Time to maximum concentration

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of E4 or DRSP in females were observed based on race/ethnicity (Japanese and Caucasian).

Patients with Hepatic Impairment

The effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of E4 is unknown.

The mean exposure to DRSP is approximately three times higher in females with moderate liver impairment than the exposure in females with normal liver function. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of DRSP is unknown.

Reference ID: 4976303

Patients with Renal Impairment
The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of E4 is unknown. The mean serum DRSP concentrations increased by 37% in subjects with CLcr of 30 to 49 mL/min on a low potassium diet using potassium-sparing drugs. No clinically significant differences in the pharmacokinetics of DRSP were observed based on CLcr of 50 to 79 mL/min. DRSP treatment did not show any clinically significant effect on serum potassium concentration. Although hyperkalemia was not observed in the study, in five of the seven subjects who continued use of potassium-sparing drugs during the study, mean serum potassium concentrations increased by up to 0.33 mEq/L.

Drug Interaction Studies
Clinical Studies

Strong CYP3A4 Inhibitor: Concomitant use of a COC containing DRSP 3 mg/EE 20 μg with ketoconazole (strong CYP3A4 inhibitor) increased the $AUC_{0\text{-}24h}$ and C_{max} of DRSP by 2.68-fold (90% CI: 2.44, 2.95) and 1.97-fold (90% CI: 1.79, 2.17), respectively.

CYP3A4 Inducer: Concomitant use of a COC containing DRSP 3 mg/EE 20 μg with high dose (strong CYP3A induction) and low dose of rifampin (weak CYP3A4 induction) decreased the $AUC_{0\text{-}24h}$ of DRSP by 86% (90% CI: 85%, 87%) and 30% (90% CI: 25%, 34%), respectively.

UGT2B7 Inhibitor: No clinically significant differences in the pharmacokinetics of NEXTSTELLIS were observed when used concomitantly with valproic acid (UGT2B7 inhibitor).

CYP3A Substrate: Pharmacokinetics of CYP3A substrates midazolam and simvastatin were not influenced by steady state DRSP concentrations achieved after administration of 3 mg DRSP/day.

CYP2C19 Substrate: Daily oral administration of 3 mg DRSP for 14 days did not affect the oral clearance of the CYP2C19 substrate omeprazole (40 mg, single oral dose) and the CYP2C19 product 5-hydroxy omeprazole.

In Vitro Studies
E4 is not a substrate of CYP1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K. E4 is unlikely to induce CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4 or inhibit CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, UGT1A9, UGT2B7, drug transporters P-pg, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K or at clinically relevant dose.

Effects of NEXTSTELLIS on Lamotrigine
Estrogens are known to decrease plasma concentrations of lamotrigine, likely due to induction of lamotrigine glucuronidation. No in vitro or in vivo data are available to determine the impact of E4 on lamotrigine exposure.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
In a 24-month oral carcinogenicity study in mice with doses up to 10 mg/kg/day DRSP, equating to 2 times the maximum clinical exposure (based on AUC), there was an increase in carcinomas of the harderian gland in the high dose DRSP group. In a similar study in rats given doses up to 10 mg/kg/day DRSP, 10 times the maximum clinical exposure (based on AUC), there was an increased incidence of benign and total (benign and malignant) adrenal gland pheochromocytomas in the high dose DRSP group.

Reference ID: 4976303

Mutagenesis studies for DRSP were conducted *in vivo* and *in vitro* and no evidence of mutagenic activity was observed. E4 is not considered to be genotoxic based on weight of evidence from *in vivo* and *in vitro* mutagenesis studies.

14 CLINICAL STUDIES

Pregnancy Prevention

The efficacy of NEXTSTELLIS was evaluated in a prospective, multicenter, open-label, single-arm study in North America (NCT02817841; C302) of one-year duration that enrolled 1,674 females 16 to 35 years of age. The mean age was 25.8 years and mean BMI was 25.8 kg/m^2. Females with a BMI between 30 and 35 kg/m^2 accounted for 22.3% of the study population. Females with a BMI greater than 35 kg/m^2 were not enrolled in the study. The racial distribution was 70.1% Caucasian, 19.5% Black or African American, 4.8% Asian, 0.9% American Indian or Alaska native, 0.4% Native Hawaiian or other Pacific Islander and 4.2% other.

A total of 26 on-treatment pregnancies occurred in 1,524 females contributing 12,763 at-risk cycles. The overall Pearl Index was 2.65 (95% CI: 1.73-3.88) per 100 woman-years of use. Table 9 lists the Pearl Index by BMI subgroup. A trend of decreasing effectiveness with increasing BMI was observed in the study.

Table 9 Pearl Index Based on At-Risk Cycles and Reported Pregnancies in Females ≤ 35 Years of Age in Study C302

Subgroup	N*	On-treatment pregnancies	At-risk cycles	Pearl Index (95% CI)
Study C302	1524	26	12,763	2.65 (1.73, 3.88)
BMI (kg/m^2)				
< 30	1,187	20	10,113	2.57 (1.57, 3.97)
≥ 30 to < 35**	337	6	2,650	2.94 (1.08, 6.41)

* N = all females aged 16-35 with at least 1 at-risk cycle.
**One female with a BMI of 48 kg/m^2 was enrolled and included in the efficacy analysis.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

NEXTSTELLIS (drospirenone and estetrol tablets) is available in a blister card, with 28 6-mm round, bi-convex film-coated tablets in the following order:

- 24 pink active film-coated tablets containing 3 mg drospirenone and 14.2 mg estetrol embossed with a drop-shaped logo on one side.
- 4 white inert film-coated tablets embossed with a drop-shaped logo on one side.

NEXTSTELLIS is supplied in cardboard cartons containing 1 blister card of 28 tablets: NDC **51862-258-01.**

16.2 Storage

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F), excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

16.3 Disposal

Dispose unused medication via a take-back option if available. Otherwise, follow FDA instructions for disposing medication in the household trash, www.fda.gov/drugdisposal. Do NOT flush down the toilet.

Reference ID: 4976303

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-Approved patient labeling (Patient Information and Instructions of Use).

Sexually Transmitted Infections

Advise females that NEXTSTELLIS does not protect against HIV infection or other sexually transmitted infections.

Important Administration Instructions and Instructions for Missed Doses

Instruct females to take one tablet daily by mouth at the same time every day. Advise patients about what to do in the event that pills are missed *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

- Advise females starting NEXTSTELLIS to use additional nonhormonal contraception for 7 days after the first dose unless NEXTSTELLIS is started on the first day (Day 1) of menses *[see Dosage and Administration (2.1)]*
- Advise females who miss more than two consecutive days of NEXTSTELLIS or experience vomiting or diarrhea for > 48 hours consecutively to use additional nonhormonal contraception for 7 days *[see Dosage and Administration (2.3, 2.4)]*

Thromboembolic Disorders and Other Vascular Problems *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

- Advise females that there is an increased risk of arterial and/or venous thrombotic/thromboembolic events with NEXTSTELLIS and the risk of arterial and/or venous thrombotic/thromboembolism is greater in smokers and females with preexisting medical conditions including hypertension, dyslipidemia, diabetes, and obesity.
- Advise patients of the pertinent factors that further increase their risk and ways to diminish the risk, e.g., to stop smoking (if applicable).
- Advise patients to contact their healthcare professional for any signs or symptoms of arterial and/or VTE
- Advise patients to contact their healthcare professional if they will be immobilized for a prolonged period of time.

Hyperkalemia

Advise females to contact their healthcare professional if signs or symptoms of hyperkalemia develop *[see Warnings and Precautions (5.2)].*

Hypertension

Advise females that NEXTSTELLIS can cause an increase in blood pressure over time. Instruct patients to contact their healthcare professional if blood pressure increases *[see Warnings and Precautions (5.3)].*

Liver Disease

Advise females that use of NEXTSTELLIS can cause elevated liver enzymes and can increase the risk of liver tumors. Instruct females to contact their healthcare professional for any signs or symptoms of liver disease *[see Warnings and Precautions (5.5)].*

Glucose Tolerance

Advise females that NEXTSTELLIS may decrease glucose tolerance. Instruct females with diabetes and prediabetes to contact their healthcare professional for any signs or symptoms of hyperglycemia *[see Warnings and Precautions (5.7) and Clinical Pharmacology (12.2)].*

Reference ID: 4976303

Gallbladder Disease and Cholestasis
Advise females that use of NEXTSTELLIS is associated with an increased risk of developing and/or worsening gallbladder disease. Instruct patients to contact their healthcare professional for any signs or symptoms of gallbladder disease *[see Warnings and Precautions (5.8)].*

Bleeding Irregularities, Amenorrhea, and Pregnancy
Advise females that NEXTSTELLIS can cause unscheduled bleeding and spotting, as well as amenorrhea and oligomenorrhea. Advise females to contact their health care professional if amenorrhea occurs in two or more consecutive cycles or symptoms of pregnancy occur, e.g., morning sickness or unusual breast tenderness. Instruct females to stop NEXTSTELLIS if pregnancy is confirmed during use *[see Warnings and Precautions (5.11) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

Chloasma
Advise females that NEXTSTELLIS can cause chloasma and the risk is highest in females with a history of chloasma, especially chloasma gravidarum. Instruct females to take precautions to limit UVA and UVB exposure while using NEXTSTELLIS *[see Warnings and Precautions (5.14)]*.

Lactation
Advise postpartum females that NEXTSTELLIS may reduce breast milk production. Advise females that this reduction is less likely to occur if breast-feeding is well established *[see Use in Specific Populations (8.2)].*

Drug Interactions

NEXTSTELLIS may interact with many drugs, foods, and dietary supplements. Therefore, advise females to report to their healthcare professional the use of any other prescription or nonprescription drugs or dietary supplements *[see Drug Interactions (7.1, 7.2)]*.

Manufactured for:
Mayne Pharma LLC
1240 Sugg Parkway
Greenville, NC 27834

Manufactured in Germany

Date: 04/2022

Reference ID: 4976303

処方情報のハイライト
これらのハイライトは、NEXTSTELLIS の安全かつ有効な使用に必要なすべての情報を網羅しているわけではない。NEXTSTELLIS の全処方情報を参照のこと。

NEXTSTELLIS（ドロスピレノン及びエステトロール錠）経口投与用
米国における初回承認：2021 年

警告：喫煙及び重篤な心血管系事象
枠組み警告の全文については全処方情報を参照のこと。
- **喫煙している 35 歳超の女性は NEXTSTELLIS を使用しないこと（4）**
- **喫煙は複合経口避妊薬（COC）の使用による重篤な心血管系事象のリスクを上昇させる。（4）**

----------最近の主な変更----------
警告及び使用上の注意（5.5） 2022/04

----------効能・効果----------
NEXTSTELLIS は、プロゲスチンであるドロスピレノンとエストロゲンであるエステトロールの配合剤であり、妊娠予防のために生殖可能な女性による使用を適応とする。（1）

使用制限
BMI が 30 kg/m^2 以上の女性では NEXTSTELLIS の有効性が低下する可能性がある。
BMI が 30 kg/m^2 以上の女性では、有効性の低下は BMI の増加と関連する可能性がある（14）。

----------用法・用量----------
- 毎日同じ時間に 1 錠を服用すること。(2.1)
- ブリスター包装に記載された指示に従って錠剤を服用すること。(2.1)

----------剤形及び含量----------
NEXTSTELLIS は以下の順に 28 錠で構成される（3）：
- ドロスピレノン 3 mg 及びエステトロール 14.2 mg を含有するピンク色の有効成分を含む錠剤 24 錠
- 白色の有効成分を含まない錠剤 4 錠

----------禁忌----------
- 動脈又は静脈血栓性疾患のリスクが高い（4）
- 乳癌に罹患している又は乳癌の既往歴を有する（4）
- 肝腺腫、肝細胞癌、急性肝炎又は非代償性肝硬変（4）
- オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを含有する C 型肝炎治療薬の配合剤（ダサブビル併用又は非併用）との併用投与（4、7.1）
- 原因不明の異常子宮出血（4）
- 腎機能障害（4）
- 副腎機能不全（4）

----------警告及び使用上の注意----------
- 血栓塞栓性疾患及びその他の血管障害：血栓性又は血栓塞栓性事象が発現した場合は、NEXTSTELLIS の投与を中止すること。分娩後 4 週間以上経過してから投与開始すること。特に複数のリスク因子を有する女性では、投与開始前にすべての心血管リスク因子を検討すること。(5.1)
- 高カリウム血症：血清カリウム濃度を上昇させる可能性のある薬剤の長期投与を受けている女性では、NEXTSTELLIS の初回投与サイクル中に血清カリウム濃度を確認すること。(5.2, 7.2)
- 高血圧：定期的に血圧をモニタリングし、血圧が著しく上昇した場合には使用を中止すること。(5.3)
- 片頭痛：新たな、再発性、持続性又は重度の片頭痛が発現した場合は中止すること。(5.4)
- ホルモン感受性悪性腫瘍：ホルモン感受性悪性腫瘍と診断された場合は、NEXTSTELLIS の投与を中止すること。(5.5)
- 肝疾患：肝酵素の持続的又は顕著な上昇が認められた場合は、投与を中断又は中止すること。(5.6)
- 耐糖能及び高トリグリセリド血症：糖尿病前症又は糖尿病の女性では、グルコースをモニタリングすること。高トリグリセリド血症の女性には別の避妊法を検討すること。（5.8）
- 胆嚢疾患及び胆汁うっ滞：症候性胆嚢疾患又は胆汁うっ滞性疾患を有する女性においては、NEXTSTELLIS の中止を検討すること。(5.9)
- 不規則出血及び無月経：不規則出血又は無月経を引き起こす可能性がある。症状が持続する場合、他の原因について評価すること。(5.11)

----------副作用----------
最も多い副作用（2%以上）：不規則出血、気分障害、頭痛、乳房症状、月経困難症、ざ瘡、体重増加、リビド一減退（6）

副作用が疑われる場合は、Mayne Pharma 社（1-844-825-8500）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に報告すること。

----------薬物相互作用----------
- CYP3A 誘導薬：避妊失敗及び／又は破綻出血の増加に至る可能性があるため、併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、CYP3A 誘導薬の併用中及び中止後 28 日間は代替又は予備の避妊法を使用すること。(7.1)
- その他の臨床的に重要な薬物相互作用については、全処方情報を参照のこと（7）。

----------特別な集団への投与----------
- 妊娠：妊娠した場合は中止すること。(8.1)
- 授乳：分娩後の女性には、NEXTSTELLIS が乳汁産生を低下させる可能性がある旨を説明すること。(8.2)

患者カウンセリング情報及び FDA 承認済みの患者向け添付文書については、17 項を参照のこと。

2022 年 4 月改訂

参照 ID：4976303

全処方情報：目次*

警告：喫煙及び重篤な心血管系事象
1　効能・効果
2　用法・用量
2.1　推奨される用法・用量
2.2　その他の投与情報
2.3　飲み忘れ
2.4　嘔吐又は急性下痢後の投与に関する推奨事項
3　剤形及び含量
4　禁忌
5　警告及び使用上の注意
5.1　血栓塞栓性疾患及びその他の血管障害
5.2　高カリウム血症
5.3　高血圧
5.4　片頭痛
5.5　悪性新生物
5.6　肝疾患
5.7　C 型肝炎治療との併用による肝酵素上昇のリスク
5.8　耐糖能及び高トリグリセリド血症
5.9　胆嚢疾患及び胆汁うっ滞
5.10 結合グロブリンに対する作用
5.11 不規則出血及び無月経
5.12 うつ病
5.13 遺伝性血管浮腫
5.14 肝斑
6　副作用
6.1　臨床試験の経験
6.2　市販後の使用経験
7　薬物相互作用
7.1　他の薬剤がホルモン避妊薬に及ぼす影響
7.2　NEXTSTELLIS が他剤に及ぼす影響
8　特別な集団への投与
8.1　妊娠
8.2　授乳
8.4　小児等への投与
8.5　高齢者への投与
8.6　肝機能障害
8.7　腎機能障害
8.8　人種／民族
8.9　ボディマス指数（BMI）／体重
10　過量投与
11　性状
12　臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13　非臨床毒性試験
13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
14　臨床成績
16　包装／貯法及び取扱い
16.1 包装
16.2 貯法
16.3 廃棄
17　患者カウンセリング情報
主表示パネル

*全処方情報から省略された項又は小項目は記載していない。

全処方情報

警告：喫煙及び重篤な心血管系事象
喫煙は複合ホルモン避妊薬（CHC）の使用による重篤な心血管系事象のリスクを上昇させる。このリスクは、特に 35 歳超の女性では加齢及び喫煙本数に伴い増加する。このため、NEXTSTELLIS を含む CHC は 35 歳以上で喫煙者の女性には禁忌である。*［禁忌（4）及び警告及び使用上の注意（5.1）参照］*

1 効能・効果
NEXTSTELLIS は、妊娠予防のために生殖可能な女性による使用を適応とする。

使用制限
BMI が 30 kg/m^2 以上の女性では NEXTSTELLIS の有効性が低下する可能性がある。BMI が 30 kg/m^2 以上の女性では、有効性の低下は BMI の増加と関連する可能性がある*［臨床試験（14）参照］*。

2 用法・用量

2.1 推奨される用法・用量
NEXTSTELLIS を Day 1 スタートで開始する。食事の有無にかかわらず、毎日同じ時間に 1 錠を服用すること。

2.2 その他の投与情報
最大限の避妊効果を得るために、毎日ほぼ同じ時間に 1 錠を服用すること。NEXTSTELLIS の推奨用量は 28 日間連続での 1 日 1 錠であり、最初の 24 日間はピンク色の有効成分を含む錠剤を 1 日 1 錠、その後の 4 日間は白色の有効成分を含まない錠剤を 1 日 1 錠服用する（表 1 参照）。

表 1　NEXTSTELLIS の投与方法

ホルモン避妊法を使用していない女性における NEXTSTELLIS の投与開始	**重要：** ● 月経周期が不規則な女性では、本剤の投与開始前に妊娠検査が必要な場合がある。 **Day 1 スタート：** ● 最初のピンク色の有効成分を含む錠剤を月経の初日に服用する。 ● 続いて、ピンク色の有効成分を含む錠剤を 1 日 1 回、毎日同じ時間に合計 24 日間服用する。 ● 白色の有効成分を含まない錠剤 1 錠を 1 日 1 回 4 日間、有効成分を含む錠剤を服用したのと同じ時間に服用する。 ● その後の 28 日間分の錠剤の服用は、最初のサイクル分と同じ曜日（すなわち、最後の錠剤を服用した翌日）に開始する。 月経の初日に服用を開始しない場合は、7 日間連続で 1 日 1 錠有効成分を含む錠剤を服用するまで、非ホルモン避妊法（例：コンドーム及び／又は殺精子剤）を予備として使用する。

参照 ID：4976303

他の避妊法から NEXTSTELLIS に切り替える場合	**以下の日に NEXTSTELLIS を開始する：**
• 複合経口避妊薬（COC）	• 過去の COC の新規分が開始されると考えられる時点。
• 経皮吸収型製剤	• 次回分が予定されている時点。
• 膣挿入避妊薬	• 次回の挿入が予定されている時点。
• 注射剤	• 次回の注射が予定されている時点。
• 子宮内避妊システム（IUS）	• 抜去後。
• 植込み型避妊具	• 抜去後。
• プロゲスチン単独の錠剤	• 最後の錠剤を服用した後。
分娩後（妊娠 20 週超）に NEXTSTELLIS を開始する場合	分娩後 4 週間以内に開始してはならない（血栓塞栓症のリスクが増大するため*［禁忌（4）及び警告及び使用上の注意（5.1）参照］*） 月経周期が再開した場合は、「ホルモン避妊法を使用していない女性における NEXTSTELLIS の投与開始」の指示に従うこと。 月経周期が再開していない場合は、排卵及び妊娠の可能性を考慮すること。妊娠していない場合、NEXTSTELLIS 使用開始後 7 日間は非ホルモン避妊法を併用すること。
妊娠中絶又は流産後に NEXTSTELLIS を開始する場合 ● **妊娠 14 週以内**	妊娠初期の妊娠中絶又は流産から 7 日以内に、非ホルモン避妊法をその後 7 日間併用すること。 最初の 7 日間が経過した後は、「ホルモン避妊法を使用していない女性における NEXTSTELLIS の投与開始」の指示に従うこと。
● **妊娠 14 週～20 週以内**	妊娠中期の妊娠中絶又は流産から 4 週間後。妊娠期間及び血栓塞栓症のリスク上昇を考慮すること*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。 月経周期が再開した場合は、「ホルモン避妊法を使用していない女性における NEXTSTELLIS の投与開始」の指示に従うこと。 月経周期が再開していない場合は、排卵及び妊娠の可能性を考慮すること。妊娠していない場合、NEXTSTELLIS 使用開始後 7 日間は非ホルモン避妊法を併用すること。

参照 ID：4976303

2.3 飲み忘れ

表 2　月 1 回の投与レジメンで NEXTSTELLIS 錠を飲み忘れた場合の指示

● ピンク色の有効成分を含む錠剤 1 錠を飲み忘れた場合	1 日に有効成分を含む錠剤を 2 錠服用する場合でも、飲み忘れた錠剤を速やかに服用し、次回分は服用予定時刻に服用すること。すべての錠剤を服用するまで、1 日 1 錠の服用を継続すること。
● 1 週目又は 2 週目にピンク色の有効成分を含む錠剤 2 錠以上を飲み忘れた場合	飲み忘れた錠剤を速やかに 1 錠服用し、当日分の錠剤を服用（1 日に 2 錠服用）し、もう 1 錠は廃棄すること。すべての錠剤を服用するまで、1 日 1 錠の服用を継続すること。 ピンク色の錠剤を連続 7 日間服用するまで、その他の非ホルモン避妊法を予備として使用する。
● 3 週目にピンク色の有効成分を含む錠剤 2 錠を飲み忘れた場合	飲み忘れた錠剤を速やかに 1 錠服用し、当日分の錠剤を服用（1 日に 2 錠服用）し、もう 1 錠は廃棄すること。有効成分を含む錠剤を服用し、包装内の有効成分を含まない錠剤を廃棄すること。翌日、新規の包装の錠剤の服用を開始する。 ピンク色の錠剤を連続 7 日間服用するまで、その他の非ホルモン避妊法を予備として使用する。
● 白色の有効成分を含まない錠剤を 1 錠以上飲み忘れた場合	飲み忘れた日はスキップし、すべての錠剤を服用するまで、1 日 1 錠の服用を継続すること。

2.4 嘔吐又は急性下痢後の投与に関する推奨事項

有効成分を含む錠剤の服用から 3～4 時間以内に嘔吐又は急性下痢が生じた場合は、できるだけ早く新しい有効成分を含む錠剤（翌日分）を服用すること。可能であれば、新しい錠剤は通常の服用時刻から 12 時間以内に服用する。2 錠を超えて飲み忘れた場合は、予備の非ホルモン避妊法の使用を含め、飲み忘れた錠剤に関する助言に従うこと。その他の推奨事項については、上記の表を参照のこと *［用法・用量（2.3）参照］*。

3 剤形及び含量

NEXTSTELLIS（ドロスピレノン及びエステトロール錠）はブリスターカードで提供され、以下の順序で 6 mm の円形、両凸のフィルムコーティング錠 28 錠が含まれる。

- 片面にドロップ型のロゴが刻印されたドロスピレノン 3 mg 及びエステトロール 14.2 mg を含有するピンク色の有効成分を含む錠剤 24 錠。
- 片面にドロップ型のロゴが刻印された白色の有効成分を含まない錠剤 4 錠。

4 禁忌

以下の疾患を有する又は発症した女性では、NEXTSTELLIS は禁忌である：

● 動脈又は静脈血栓性／血栓塞栓性疾患の既往歴、リスク増加、又は現病歴を有する者。例として、以下が判明している女性が挙げられる。
- 35 歳以上の場合、喫煙している *［枠組み警告並びに警告及び使用上の注意（5.1）参照］*

参照 ID：4976303

- 深部静脈血栓症又は肺塞栓症の現病歴又は既往歴を有する*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 脳血管疾患を有する*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 冠動脈疾患を有する*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 血栓形成性の心臓弁膜症又は血栓形成性心疾患（弁膜症を伴う亜急性細菌性心内膜炎、又は心房細動など）を有する*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 遺伝性又は後天性の凝固障害を有する*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- コントロール不良の高血圧又は血管疾患を伴う高血圧を有する*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 高血圧又は末端臓器障害を伴う糖尿病、又は 20 年を超える糖尿病を有する*［警告及び使用上の注意（5.9）参照］*
- 前兆を伴う片頭痛を有する*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*

● ホルモン感受性の可能性がある乳癌の現病歴又は既往歴を有する［警告及び使用上の注意（5.5）参照］
● 肝腺腫、肝細胞癌、急性肝炎又は重度の（非代償性）肝硬変を有する*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*
● ALT 上昇の可能性があるため、オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを含有する C 型肝炎治療薬の配合剤（ダサブビル併用又は非併用）を投与している*［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*
● 原因不明の異常子宮出血を有する*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*
● 腎機能障害を有する*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
● 副腎機能不全を有する*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*

5 警告及び使用上の注意

5.1 血栓塞栓性疾患及びその他の血管障害

● 動脈又は静脈血栓性／血栓塞栓性事象が発現した場合は、NEXTSTELLIS の投与を中止すること。
● 原因不明の視力喪失、眼球突出、複視、乳頭浮腫又は網膜血管病変が認められた場合は、NEXTSTELLIS の投与を中止し、網膜静脈血栓症の有無を直ちに評価すること。
● 長期間の身体固定中は NEXTSTELLIS を中止すること。
● 授乳中でない女性には、分娩後 4 週間以上経過してから NEXTSTELLIS 投与を開始すること。分娩後 3 週以降は分娩後血栓塞栓症のリスクが低下するのに対し、排卵率は分娩後 3 週以降に上昇する。

NEXTSTELLIS の開始前に、血栓性又は血栓塞栓性障害の既往歴又は家族歴を評価し、既往歴又は家族歴から遺伝性又は後天性の凝固異常が示唆されるかどうかを検討すること。動脈又は静脈血栓性／血栓塞栓性疾患のリスクが高い女性では、NEXTSTELLIS は禁忌である*［禁忌（4）参照］*。

<u>心血管事象及び脳血管事象</u>

CHC の使用は心筋梗塞や脳卒中などの心血管事象及び脳血管事象のリスクを増大させる。リスクは 40 歳超の女性、喫煙者、高血圧、脂質異常症、糖尿病又は肥満の女性で上昇する。このリスクは、特に 35 歳以上の女性では加齢及び喫煙本数に伴い増加する。紙巻タバコに加え、葉巻、無煙タバコ、フーカタバコ、電子タバコ、ニコチン置換療法などの他のニコチン含有製品の使用も、CHC 使用による重篤な心血管事象のリスクを増加させる可能性がある。

参照 ID：4976303

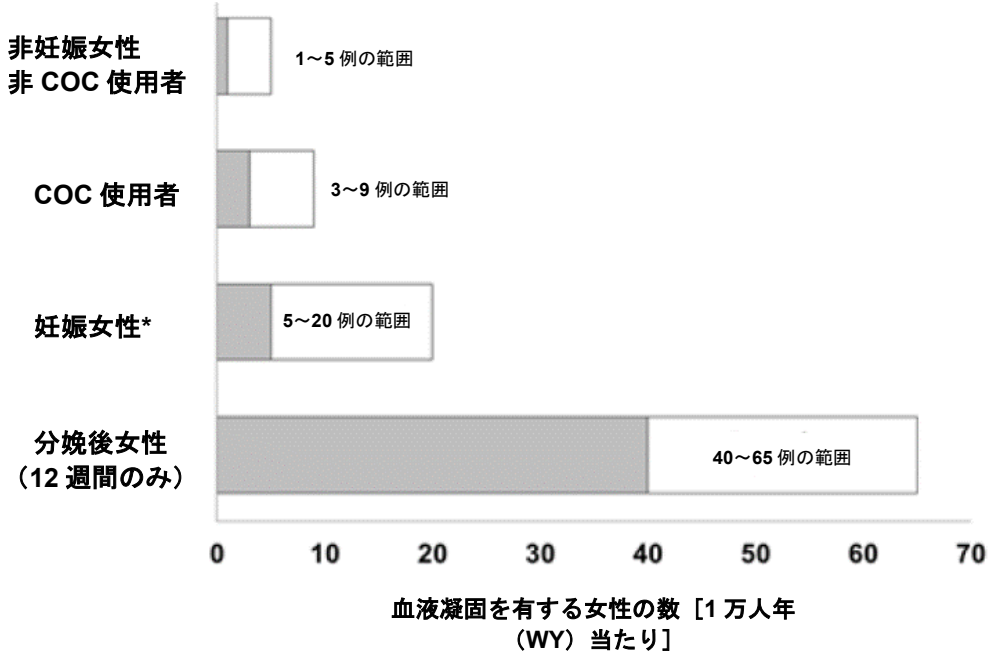
静脈血栓塞栓症
CHC の使用は深部静脈血栓症や肺塞栓症などの静脈血栓塞栓イベント（VTE）のリスクも増加させる。COC を使用する女性の VTE 発生率は、*女性 1 万人・年当たり 3～9 例*と推定されており、CHC を使用していない他の生殖能力のある女性の部分集団と比較して考慮する必要がある*［副作用（6.1）参照］*。

VTE のリスク因子には、喫煙、肥満、VTE の家族歴、及び長期間の身体固定に加えて、CHC の使用が禁忌となる他の因子が含まれる*［禁忌（4）参照］*。VTE のリスク因子が複数存在すると、相乗的にリスクが増大する可能性がある。VTE のリスクは、CHC 使用の最初の 1 年間及び 4 週間以上の中断後にホルモン避妊法を再開する場合に最も高くなる。VTE のリスクは、CHC の使用を中止してから約 3 ヵ月後にベースライン値に戻る。

分娩後静脈血栓塞栓症
VTE のリスクは、妊娠していない非分娩後女性のリスクと比較して、分娩後最初の 6 週間に増加する。リスクは分娩後最初の 3 週間が最も高いが、分娩後少なくとも 6 週間はベースラインより高いままである。VTE のリスク因子が複数存在すると、さらにリスクが上昇する可能性がある。産科合併症は、上昇したリスクを分娩後 12 週まで延長させる可能性がある。

図 1 は、妊娠しておらず COC を使用していない女性、COC を使用している女性、妊娠女性及び分娩後の女性の VTE 発症リスクを示す。VTE 発症リスクを大局的に把握する：妊娠しておらず、経口避妊薬を使用していない女性 1 万例を 1 年間追跡調査すると、これらの女性のうち 1～5 例が VTE を発症する。

図 1　　VTE 発症の可能性



参照 ID：4976303

NEXTSTELLIS の 2 つの前向き試験が実施されており、16～50 歳の女性における妊娠予防を目的として、1 試験は欧州／ロシア（NCT02817828、C301）、1 試験は北米（NCT02817841、C302）で実施された（N=3,632）。欧州／ロシアの試験では 1 件の VTE が報告された*［副作用（6.1）参照］*。

5.2 高カリウム血症

高カリウム血症の素因となる疾患（腎機能障害、肝機能障害、副腎機能不全など）を有する女性では、NEXTSTELLIS は禁忌である。慢性症状又は疾患の治療のため、血清カリウム濃度を上昇させる可能性のある薬剤の長期投与を連日受けている女性では、初回投与サイクル中に血清カリウム濃度を確認すること。高カリウム血症のリスクが高い女性（強力な CYP3A4 阻害薬を長期投与し、NEXTSTELLIS と併用する女性）では、血清カリウム濃度を観察すること*［薬物相互作用（7）参照］*。NEXTSTELLIS を服用し、高カリウム血症のリスクを高める疾患を後に発症したり、高カリウム血症のリスクを高める薬剤の投与を開始する女性を観察すること。

NEXTSTELLIS は、抗ミネラルコルチコイド活性を有するプロゲスチンであるドロスピレノンを含有しており、高リスク女性における高カリウム血症の可能性を含め、用量 25 mg のスピロノラクトンと同等である。16～50 歳の女性における妊娠予防を目的とした NEXTSTELLIS の 2 件の第 3 相試験（N=3,632）において、7 例に高カリウム血症が認められ、1 例がカリウム値上昇により試験を中止した。NEXTSTELLIS の臨床開発試験において高カリウム血症を発現したほとんどの女性では、軽度のカリウム上昇及び／又は孤発性のカリウム上昇のみが認められ、治験薬の投与を継続している間に正常値に回復した。

5.3 高血圧

NEXTSTELLIS は、コントロール不良の高血圧又は血管疾患を伴う高血圧を有する女性において禁忌である*［禁忌（4）参照］*。コントロール良好な高血圧患者を含むすべての女性について、定期的に血圧をモニタリングし、血圧が著しく上昇した場合には NEXTSTELLIS を中止すること。

COC を使用した女性で血圧上昇が報告されている。この上昇は、使用期間が長い高齢女性でより起こりやすい。

5.4 片頭痛

NEXTSTELLIS は、前兆を伴う片頭痛を有する女性において禁忌である*［禁忌（4）参照］*。再発性、持続性又は重度の新規片頭痛を発現した女性では、NEXTSTELLIS を中止すること。CHC 使用中に片頭痛の発現頻度又は重症度が増加した場合（脳血管事象の前駆症状の可能性がある）は、NEXTSTELLIS を中止すること。

前兆を伴う片頭痛は脳卒中のリスクを増加させる。この脳卒中リスクは、CHC の使用により前兆を伴う片頭痛を有する女性においてさらに高まる。

5.5 悪性新生物

<u>乳癌</u>

乳癌はホルモン感受性である可能性があるため、NEXTSTELLIS は乳癌の現病歴又は既往歴を有する女性において禁忌である［禁忌（4）参照］。

疫学研究では、複合経口避妊薬（COC）の使用と乳癌リスクの間に一貫した関連性は示されてい

参照 ID：4976303

ない。試験では、COC の使用歴（現在又は過去）と乳癌リスクの関連性は示されていない。しかし、一部の試験では、COC の使用期間が長い現在又は最近の使用者（前回の使用から 6 ヵ月未満）と現在の使用者において、乳癌リスクのわずかな増加が報告されている［市販後の使用経験（6.2）参照］。

子宮頸癌
CHC の使用と子宮頸癌及び上皮内腫瘍の発現との因果関係は明らかになっていない。観察研究において、経口ホルモン避妊薬を 5 年以上使用した女性は、使用しなかった女性と比較して、子宮頸癌及び上皮内腫瘍のリスク上昇と関連していた。これらの研究では、経口ホルモン避妊薬の使用歴が 10 年以上の女性は、経口ホルモン避妊薬の使用歴が 5～9 年の女性と比較して、子宮頸癌及び上皮内腫瘍のリスク上昇と関連していた。これらの疫学的研究の限界として、潜在的な想起バイアス、性行動の差、及び持続的な高リスクヒトパピローマウイルス（HPV）感染に関するデータの有無の確認などのその他の因子が挙げられる。

5.6 肝疾患
肝酵素上昇
NEXTSTELLIS は、急性肝炎又は重度（非代償性）の肝硬変を有する女性において禁忌である*［禁忌（4）参照］*。肝酵素の持続的又は顕著な上昇が認められた場合は、NEXTSTELLIS 投与を中断又は中止すること。NEXTSTELLIS は肝酵素の上昇を引き起こす可能性がある。

肝腫瘍
NEXTSTELLIS は、肝腺腫及び悪性肝腫瘍を有する女性において禁忌である*［禁忌（4）参照］*。CHC は肝腫瘍、特に肝腺腫のリスクを増大させる。肝腺腫が破裂すると、腹部出血により死亡することがある。

5.7 C 型肝炎治療との併用による肝酵素上昇のリスク
NEXTSTELLIS などの CHC は、オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビルを含有する C 型肝炎治療薬の配合剤（ダサブビル併用又は非併用）との併用投与が禁忌である*［禁忌（4）参照］*。オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル（ダサブビル併用又は非併用）の配合剤の投与を開始する前に、NEXTSTELLIS の投与を中止すること。NEXTSTELLIS は、この C 型肝炎治療薬の配合剤投与完了から約 2 週間後に再開可能である。

上述の C 型肝炎治療薬の配合剤を用いた臨床試験において、基準値上限（ULN）の 5 倍を超える ALT 上昇（ULN の 20 倍を超える一部の症例を含む）が、CHC などのエチニルエストラジオール（EE）含有薬を使用した女性で有意に多く認められた。EE 以外のエストロゲン含有製剤を使用している女性の ALT 上昇の発現率は、エストロゲン含有製剤を使用していない女性と同程度であった。NEXTSTELLIS には EE ではなく E4 が含まれているが、この C 型肝炎治療薬の配合剤との併用に関するデータは得られていないため、注意が必要である。

5.8 耐糖能及び高トリグリセリド血症
耐糖能
NEXSTELLIS を使用している糖尿病前症及び糖尿病の女性を注意深く観察すること。
NEXTSTELLIS は耐糖能を低下させることがある*［臨床薬理（12.2）参照］*。

高トリグリセリド血症
高トリグリセリド血症の女性には別の避妊法を検討すること。高トリグリセリド血症又はその家

参照 ID：4976303

族歴を有する女性は、NEXSTELLIS 使用時に血清トリグリセリド濃度が上昇する可能性があり、膵炎のリスクが増加する可能性がある。

5.9 胆嚢疾患及び胆汁うっ滞
症候性胆嚢疾患又は胆汁うっ滞性疾患を有する女性においては、NEXTSTELLIS の中止を検討すること。複数の研究から、CHC 使用者では胆嚢疾患の発症リスクが高いことが示唆されている。また、CHC の使用は既存の胆嚢疾患を悪化させる可能性がある。

CHC 関連胆汁うっ滞の既往歴があると、その後の CHC 使用によるリスクの増加が予測される。妊娠関連胆汁うっ滞の既往歴を有する女性は、CHC 関連胆汁うっ滞のリスクが高い可能性がある。

5.10　結合グロブリンに対する作用
NEXTSTELLIS を服用している女性では、必要に応じて甲状腺ホルモン補充療法の用量を増量すること*［臨床薬理（12.2）参照］*。NEXTSTELLIS のエストロゲン成分はサイロキシン結合グロブリン、性ホルモン結合グロブリン及びコルチゾール結合グロブリンの血清中濃度を増加させる可能性がある。

5.11　不規則出血及び無月経
予定外の出血及び点状出血
NEXTSTELLIS を使用している女性では、特に使用開始後 4 ヵ月間、予定外の（破綻又は中間期）出血及び点状出血が生じる可能性がある。不規則出血は経時的に消失するか、別の避妊薬に変更することによって消失する場合もある。規則的であった月経周期の後に出血が持続又は発現する場合は、妊娠や悪性腫瘍などの原因を評価する。

予定外の出血は、28 日間の月経周期の Day 4 から Day 24 までに発生した出血又は点状出血と定義した。C302 試験（米国/カナダ）の被験者日誌に基づくと、28 日間の月経周期ごとに予定外の出血又は点状出血を報告した被験者の割合は経時的に低下し、周期 1 で 30.3%、周期 12 で 17.4%であった。月経周期あたりの予定外の出血／点状出血日数の平均値も経時的に徐々に減少し、周期 1 では平均出血日数 0.4（±1.42）日であったのに対し、周期 12 では平均出血日数 0.2（±0.98）日であった。

予定された出血がない
NEXTSTELLIS を使用する女性は、妊娠していない場合でも予定された（消退）出血が生じない可能性がある*［副作用（6）参照］*。予定された出血がないと報告した被験者の割合は全体的に一定であり、平均で被験者の 15.5%が周期 1 から周期 12 まで予定された出血がないと報告した。

予定された出血がない場合は、妊娠の可能性を考慮すること。患者が規定の投与スケジュールを遵守しなかった場合（有効成分を含む錠剤 1 錠又は 2 錠を服用しなかった、あるいは規定の日よりも後に服用を開始した場合）は、最初の月経がなかった時期の妊娠の可能性を考慮し、適切な診断法を実施する。

NEXTSTELLIS の投与中止後、無月経又は希発月経が発現する可能性がある（特に、これらの状態が既に存在していた場合）。

参照 ID：4976303

5.12　うつ病
うつ病の既往歴がある女性を観察し、うつ病が再発して重篤化した場合は NEXTSTELLIS を中止すること。COC とうつ病の発症又は既存のうつ病の増悪との関連性に関するデータは限られている。

5.13　遺伝性血管浮腫
遺伝性血管浮腫の女性には NEXTSTELLIS を投与しないこと。外因性エストロゲンは、遺伝性血管浮腫の症状を誘発又は悪化させる可能性がある。

5.14　肝斑
妊娠性肝斑の既往歴がある女性、日光や紫外線曝露に対する感受性が高い女性には、NEXTSTELLIS を投与しないこと。特に妊娠性肝斑の既往歴を有する女性では、NEXTSTELLIS の使用により肝斑が発現する可能性がある。

6 副作用
COC の使用に伴う以下の重大な副作用は、添付文書の他の項で考察されている。
- 静脈血栓塞栓症及び動脈血栓塞栓症を含む重篤な心血管系事象 *［枠組み警告並びに警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 高カリウム血症 *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
- 肝疾患 *［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*

6.1 臨床試験の経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

提供されたデータは、16～50 歳の女性の妊娠予防を目的とした NEXTSTELLIS の欧州／ロシア（C301）及び北米（C302）（N=3,632）で実施された 2 件の大規模前向き試験における NEXTSTELLIS の使用経験を反映したものである。NEXTSTELLIS の平均曝露期間は、それぞれの試験で 317 日及び 257 日であった。試験対象集団の平均年齢は 27 歳、平均 BMI は 25 kg/m^2 であった。人種の分布は 83%が白人、11%が黒人、3%がアジア人、3%がその他であった。

表 4　C301 試験及び C302 試験において NEXTSTELLIS 投与を受けた女性の 2%以上で発現した副作用

基本語（PT）	副作用が発現した被験者–米国／カナダの第 3 相試験 (n [%]) (N = 2073)*	副作用が発現した被験者-2 件の第 3 相試験 (n [%]) (N=3632)**
すべての副作用***	1205 (58.1)	2126 (58.5)
気分障害 [1]	226 (10.9)	329 (9.1)
不規則出血 [2]	201 (9.7))	393 (10.8)
乳房症状 [3]	110 (5.3)	197 (5.4)
頭痛 [4]	100 (4.8)	227 (6.3)
月経困難症 [5]	84 (4.1)	133 (3.7)
体重増加 [6]	68 (3.3)	108 (3.0)

参照 ID：4976303

ざ瘡 [7]	66 (3.2)	136 (3.7)
リビドー減退／消失 [8]	27 (1.3)	72 (2.0)

*C302 試験の安全性解析対象集団のみを示す（米国／カナダ）。
**DRSP/E4 に関する C301/C302 試験の安全性解析対象集団を示す。
***すべての副作用は 2%以上のすべての有害事象を指す。

1. 以下の PT を含む：適応障害、感情障害、激越、怒り、不安、抑うつ気分、うつ病、うつ症状、失見当識、情動障害、感情的苦悩、多幸気分、全般性不安障害、不眠症、易刺激性、気分変化、気分動揺、神経過敏、パニック発作、パニック障害、行為恐怖、落ち着きのなさ、睡眠障害、ストレス、自殺念慮、涙ぐむ
2. 以下の PT を含む：異常消退出血、無月経、子宮頚部出血、性交出血、機能不全性子宮出血、過長過多不規則月経、月経過多、月経障害、不規則月経、不正子宮出血、希発月経、頻発月経、子宮出血、膣出血
3. 以下の PT を含む：乳房不同、乳房嚢胞、乳房変色、乳房不快感、乳房障害、乳房うっ滞、乳房腫大、乳房腫瘤、乳房浮腫、乳房痛、乳房腫脹、乳房圧痛、線維嚢胞性乳腺疾患、乳汁漏出症、女性化乳房、乳房下垂、乳頭障害、乳頭痛
4. 以下の PT を含む：頭痛、月経前頭痛及び緊張性頭痛
5. 以下の PT を含む：子宮付属器痛、月経困難症、月経前痙攣、骨盤不快感、骨盤痛及び子宮痙攣
6. 以下の PT を含む：体重増加、体重変動、ボディマス指数増加、体重減少不良及び肥満
7. 以下の PT を含む：ざ瘡及び嚢胞性ざ瘡
8. 以下の PT を含む：リビドー減退及びリビドー消失

試験中止に至った副作用（> 1%）

16～50 歳の女性を対象とした妊娠予防に関する 2 件の臨床試験の女性 3,632 例のうち、9.6%が副作用により中止した。主な中止に至った副作用は不規則出血（2.8%）であった。6 例（0.17%）が前兆を伴う片頭痛の新たな発現により治験参加を中止し、2 例（0.05%）が重度の片頭痛により試験を中止した。

血栓塞栓性疾患及びその他の血管障害

C301 及び C302 試験中、NEXTSTELLIS を 75 日間服用し、BMI 正常であった（25 kg/m$_2$ 未満）女性 1 例で、1 件の血栓塞栓性事象が報告された。

うつ病

C302 試験（米国／カナダ）では、NEXTSTELLIS 使用中に 36 例（1.7%）がうつ病を報告した。9 例（0.3%）がうつ病の症状により投与を中止した。

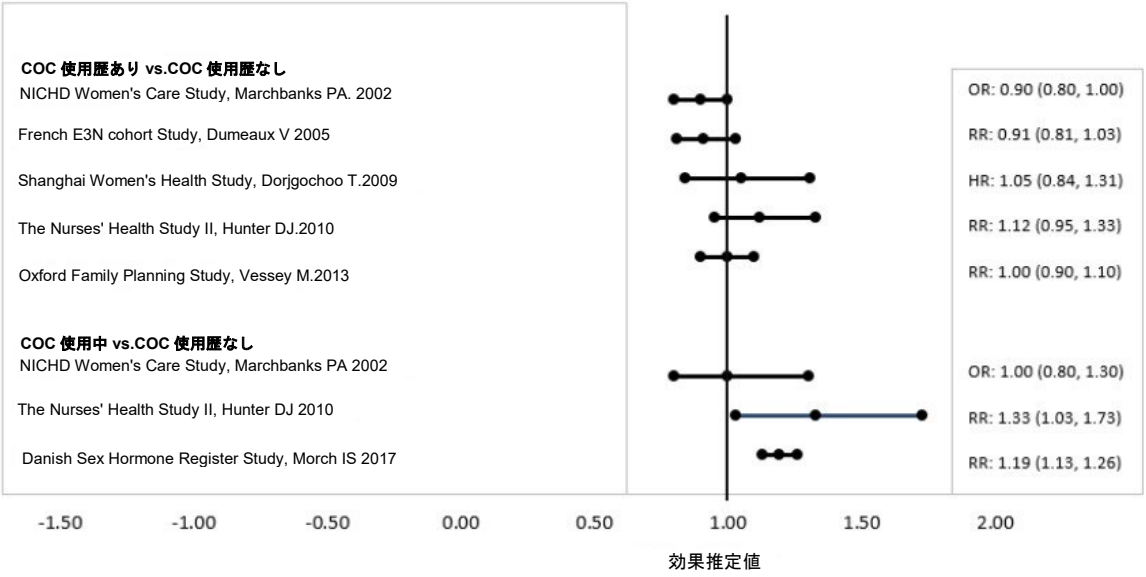
6.2 市販後の使用経験

COC の使用歴のある患者（現在又は過去の使用）と COC の使用歴のない患者で乳癌リスクを比較した 5 件の研究では、COC の使用歴と乳癌リスクとの間に関連性は報告されず、効果推定値は 0.90-1.12 であった（図 X）。

3 件の研究では、COC の現在又は最近の使用者（前回使用から 6 ヵ月未満）と COC の使用歴のない者で乳癌リスクを比較した（図 X）。これらの研究のうち 1 件では、乳癌リスクと COC 使用の間に関連性は報告されなかった。他の 2 件の研究は、現在又は最近の使用により相対リスクが 1.19-1.33 増加することを明らかにした。いずれの研究でも、より長期間使用した場合に乳癌リスクが上昇することが判明し、相対リスクは COC 使用期間が 1 年未満の場合の 1.03 から 8～10 年を超えた場合の約 1.4 までの範囲であった。

参照 ID：4976303

図 2　　複合経口避妊薬を用いた乳癌リスクに関する関連試験



RR = 相対リスク、OR = オッズ比、HR = ハザード比。「COC 使用歴あり」とは現在又は過去に COC を使用していた女性を指す。「COC 使用歴なし」は COC を使用したことがない女性を指す。

7 薬物相互作用

7.1 他の薬剤がホルモン避妊薬に及ぼす影響

NEXTSTELLIS に影響を及ぼす他の薬剤との臨床的に重要な薬物相互作用を表 5 に示す。

表 5.　　NEXTSTELLIS に影響を及ぼす他の薬剤との臨床的に重要な薬物相互作用

CYP 3A 誘導薬		
臨床的影響	DRSP は CYP3A4 基質である。強力な CYP3A 誘導薬又は特定の中程度もしくは弱い CYP3A 誘導薬との併用は、DRSP 曝露量を低下させ*［臨床薬理（12.3）参照］*、避妊失敗につながる可能性がある。	
予防又は管理	強力な CYP3A 誘導薬	併用を避けること。やむを得ず併用する場合は、強力な CYP3A 誘導薬の併用中及び中止後 28 日間は代替（例：子宮内避妊システム）又は予備の非ホルモン避妊法を使用すること。
	中程度及び弱い CYP3A 誘導薬	CYP3A 誘導薬の併用中及び中止後 28 日間は代替又は予備の避妊法を使用すること。ただし、特定の CYP3A の中程度又は弱い誘導薬の添付文書に、NEXTSTELLIS との臨床的に重要な相互作用がない旨が記載されている場合を除く。
強力な CYP3A 阻害薬		
臨床的影響	DRSP は CYP3A4 基質である。強力な CYP3A 阻害薬との併用により DRSP 曝露量が増加する可能性があり*［臨床薬理（12.3）参照］*、これによって高血糖を含む NEXTSTELLIS の副作用発現リスクが増加する可能性がある*［警告及び使用上の*	

参照 ID：4976303

	注意（5.2）参照］。
予防又は管理	強力な CYP3A4 阻害薬を長期投与し、NEXTSTELLIS と併用する患者では、血清カリウム濃度のモニタリングを考慮すること。
NEXTSTELLIS の吸収を低下させる可能性のある薬剤	
臨床的影響	胆汁酸封鎖剤などの薬剤との併用は E4 及び DRSP の曝露量を低下させ、避妊失敗及び／又は破綻出血の増加につながる可能性がある。
予防又は管理	NEXTSTELLIS と併用薬の投与時間の間隔を空けること。詳細については併用薬の添付文書を参照のこと。

7.2 NEXTSTELLIS が他剤に及ぼす影響

他の薬剤に影響を及ぼす NEXTSTELLIS との臨床的に重要な薬物相互作用を表 6 に示す。

表 6.NEXTSTELLIS の他剤との臨床的に重要な薬物相互作用

糖尿病治療薬	
臨床的影響	NEXTSTELLIS の併用により、糖尿病治療薬の血糖降下作用が低減する可能性がある［警告及び使用上の注意（5.8）及び臨床薬理（12.2）参照］。
予防又は管理	血糖モニタリングの頻度を増やし、必要に応じて血糖値に基づいて糖尿病治療薬を増量する。
血清カリウム濃度を上昇させる可能性のある薬剤	
臨床的影響	血清中カリウム濃度を増加させる可能性のある他の薬剤と NEXTSTELLIS を併用した女性では、血清中カリウム濃度が増加する可能性がある［警告及び使用上の注意（5.2）及び臨床薬理（12.2）参照］。
予防又は管理	高カリウム血症のリスクが高い女性では、血清カリウム濃度を観察すること。
ラモトリギン	
臨床的影響	NEXTSTELLIS の併用によりラモトリギンの曝露量が低下する可能性があり*［臨床薬理（12.3）参照］*、これによりラモトリギンの有効性が低下する可能性がある。
予防又は管理	ラモトリギンの投与量は添付文書の推奨に従い、NEXTSTELLIS の投与開始又は中止に基づいて調節すること。
全身コルチコステロイド	
臨床的影響	NEXTSTELLIS の併用により特定の全身コルチコステロイドの曝露量が増加し、コルチコステロイドによる副作用のリスクが高まる可能性がある*［臨床薬理（12.2）参照］*。
予防又は管理	添付文書に従い、コルチコステロイドの推奨事項を遵守すること。NEXTSTELLIS と併用する場合は、コルチコステロイドの副作用のより頻回なモニタリングを考慮すること。

参照 ID：4976303

甲状腺ホルモン補充療法	
臨床的影響	*NEXTSTELLIS の併用により、甲状腺結合グロブリン濃度が増加する可能性がある［警告及び使用上の注意（5.10）及び臨床薬理（12.2）参照］。*
予防又は管理	*甲状腺刺激ホルモン（TSH）濃度を観察し、その添付文書に従って甲状腺ホルモン補充療法の推奨事項を遵守すること。*

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

リスクの概要

妊娠中にホルモン避妊薬を使用する理由がないため、妊娠した場合は NEXTSTELLIS の投与を中止すること *［禁忌（4）参照］*。疫学研究及びメタアナリシスでは、受胎前又は妊娠初期に COC に曝露された場合に生殖器系又は非生殖器系の先天性欠損（心臓異常及び肢欠損を含む）のリスク増加は認められていない。E4 のみを用いて実施した生殖毒性試験では、動物において予想された薬理作用が認められ、これはエストロゲン曝露と一致すると考えられる。

米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

8.2 授乳

リスクの概要

ホルモン避妊薬及び／又はその代謝物はヒト乳汁中に移行する。COC は授乳中の女性の乳汁産生を低下させる可能性がある。この低下はいつでも生じる可能性があるが、授乳が安定すると生じる可能性は低い。可能であれば、授乳中の女性には授乳を中止するまで他の避妊法を用いるよう指導すること *［用法・用量（2.1）も参照］*。授乳の発達及び健康上の有益性は、母親の NEXTSTELLIS に対する臨床的必要性、及び NEXTSTELLIS 又は母体の基礎疾患による授乳中の子供への潜在的な有害作用とともに考慮すべきである。

DRSP 3 mg/EE 30 μg を経口投与した場合、DRSP 投与量の約 0.02%が 24 時間以内に産後の女性の乳汁中に排泄された。その結果、乳児における DRSP の 1 日最大用量は 1 μg 未満となる。

8.4 小児等への投与

生殖可能な女性における NEXTSTELLIS の安全性及び有効性は確立されている。C302 試験の対象集団 *［臨床試験（14）参照］* は、16～50 歳の生殖可能な女性であった。初経前の NEXTSTELLIS の使用は適応されない。

8.5 高齢者への投与

閉経後女性を対象とした NEXTSTELLIS の試験は実施されておらず、この集団には適応されない。

8.6 肝機能障害

NEXTSTELLIS は、肝機能障害を有する女性において禁忌である *［禁忌（4）、警告及び使用上の注意（5.1、5.3）参照］*。中等度の肝機能障害を有する女性におけるドロスピレノン（DRSP）の平均曝露量は、肝機能が正常な女性の曝露量より約 3 倍高い。重度の肝機能障害を有する女性を対象とした NEXTSTELLIS の試験は実施されていない *［臨床薬理（12.3）参照］*。

参照 ID：4976303

8.7 腎機能障害
NEXTSTELLIS は、腎機能障害を有する女性において禁忌である*［禁忌（4）、警告及び使用上の注意（5.1）］*。

クレアチニンクリアランス（CLcr）が 50〜79 mL/min の被験者の血清中 DRSP 濃度は、CLcr が 80 mL/min 以上の対照群と同程度であった。CLcr が 30〜49 mL/min の被験者の血清中 DRSP 濃度は、対照群よりも平均 37%高かった。また、血清カリウム値が基準値上限であり、カリウム保持性利尿薬を併用している腎機能障害患者では、高カリウム血症が発現する可能性がある*［警告及び使用上の注意（5.2）、薬物相互作用（7.2）及び臨床薬理（12.3）参照］*。

8.8 人種／民族
人種による E4 又は DRSP の薬物動態の間に、臨床的に重要な差は認められなかった*［臨床薬理（12.3）参照］*。

8.9 ボディマス指数（BMI）／体重
BMI が 35 kg/m^2 以上の女性における NEXTSTELLIS の安全性及び有効性は十分に評価されていない。

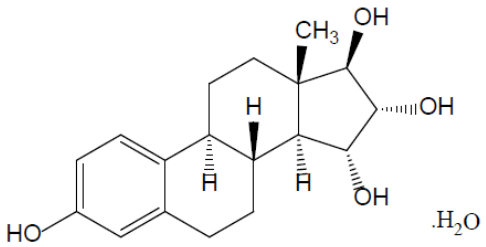
10　過量投与
CHC の過量投与は悪心、嘔吐、重度の頭痛を引き起こすことがある。過量投与による血栓塞栓性合併症及び膣出血の個別報告がある。意図せずに CHC を経口摂取した小児患者では、悪心及び嘔吐が報告され、一部は易刺激性及び傾眠状態を発現した。まれに膣出血が報告されている。

過量投与の管理に関する推奨事項
VTE のリスクが高い患者には、短期的な予防的抗凝固療法を検討する。
血清カリウム値及び血清ナトリウム値をモニタリングし、代謝性アシドーシスの徴候を確認すること。

11　性状
NEXTSTELLIS™（ドロスピレノン及びエステトロール錠）は経口避妊薬である。28 錠入りの透明な PVC/アルミニウムブリスターカードで供給される。
- ピンク色の有効成分を含む錠剤 24 錠は、無水基剤中にドロスピレノン 3 mg 及びエステトロール 14.2 mg を含有する。ドロスピレノンは合成プロゲスチンの一種であり、エステトロールは合成エストロゲンの一種である。
- 白色の有効成分を含まない錠剤 4 錠

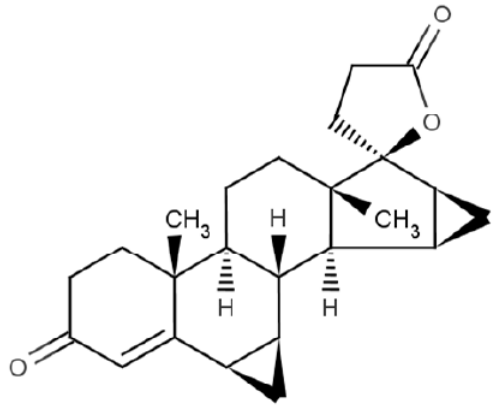
エステトロールの化学名は estra-1,3,5(10)-triene-3,15α,16α,17α-tetrol monohydrate である。分子式は $C_{18}H_{24}O_4 \cdot H_2O$、分子量は 322.4 g/mol であり、304.4 g/mol（無水）に相当する。エステトロールの化学構造式は以下のとおりである。

参照 ID：4976303



エステトロール（一水和物）は、白色～オフホワイトの結晶性固体であり、水及び水溶液に溶けにくい。メタノール、エタノールにやや溶けやすく、アセトンにやや溶けにくく、酢酸エチル、アセトニトリルに溶けにくい。

ドロスピレノンの化学名は、(6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,15S,16S,17S)-1,3’,4’,6,6a,7,8,9,10,11,12,13,14,15,15a,16-hexadecahydro10,13-dimethylspiro-[17H-dicyclopropa-[6,7:15,16]cyclopenta[a]phenanthrene-17,2’(5H)-furan]-3,5’(2H)-dione)である。分子量は 366.5 g/mol、分子式は $C_{24}H_{30}O_3$、構造式は以下のとおりである。



ドロスピレノンは白色～ほとんど白色又は淡黄色の結晶性の粉末である。中性分子であり、水に溶けにくい。

有効成分を含む錠剤は 6 mm の円形のピンク色のフィルムコーティング錠であり、一水和物としてドロスピレノン 3 mg 及びエステトロール 15 mg を含有し、無水基剤中でエステトロール 14.2 mg に相当し、添加剤としてトウモロコシデンプン、ラクトース一水和物、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウムを含有する。各錠剤には片面にドロップ型のロゴが刻印されている。ピンク色のフィルムコーティングは、以下の添加剤を含有する：硬化綿実油、硬化綿実油、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、赤色酸化鉄、タルク、二酸化チタン。

有効成分を含まない錠剤は、6 mm の円形の白色フィルムコーティング錠であり、添加剤としてトウモロコシデンプン、ラクトース一水和物、及びステアリン酸マグネシウムを含有する。各錠剤には片面にドロップ型のロゴが刻印されている。フィルムコーティングは、以下の添加剤を含有する：硬化綿実油、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、タルク、二酸化チタン。

12　臨床薬理

参照 ID：4976303

12.1　作用機序
CHC は主に排卵を抑制することによって妊娠を防ぐ。

12.2　薬力学
ドロスピレノンは、抗ミネラルコルチコイド及び抗アンドロゲン作用を有するスピロノラクトンのアナログである。NEXTSTELLIS に含まれるエストロゲンは、核内エストロゲン受容体 α（ER-α）及び ER-β に選択的な、妊娠中に存在する天然エストロゲンの合成アナログであるエステトロールである。

NEXTSTELLIS が卵巣機能に及ぼす影響
臨床試験では、3 つの投与サイクルのうち 2 つの投与サイクル（有効成分を含む錠剤の 24 日間の投与期 + 4 日間の休薬期）において、経膣超音波による卵胞サイズの測定及び血清ホルモン（プロゲステロン及びエストラジオール）分析により評価した卵巣活性の抑制に及ぼす NEXTSTELLIS の影響を評価した。試験中に排卵は認められなかった。

心臓電気生理学
最大推奨用量の 5 倍の用量（すなわち、治療用量以上である 15 mg DRSP/71 mg E4）では、NEXTSTELLIS は、臨床的に意義のある程度まで QT 間隔を延長させない。

血清カリウム濃度を上昇させる可能性のある薬剤
血清中カリウム濃度を増加させる可能性のある他の薬剤と NEXTSTELLIS を併用した女性では、血清中カリウム濃度が増加する可能性がある［警告及び使用上の注意（5.2）］。

エナラプリルマレイン酸塩 10 mg を 1 日 2 回投与した軽度高血圧の閉経後女性 24 例を対象に、DRSP 3 mg/E2 1 mg とプラセボを比較する薬物相互作用試験を実施した。すべての被験者でカリウム濃度を 2 日に 1 回、計 2 週間測定した。DRSP/E2 群のベースラインに対する平均血清カリウム濃度は、プラセボ群よりも 0.22 mEq/L 高かった。また、ベースライン及び Day 14 の複数時点において、24 時間にわたり血清カリウム濃度を測定した。Day 14 の DRSP/E2 群における血清カリウムの C_{max} 及び AUC のプラセボ群に対する比は、それぞれ 0.955（90% CI：0.914、0.999）及び 1.010（90% CI：0.944、1.08）であった。いずれの投与群でも高カリウム血症（血清カリウム濃度> 5.5 mEq/L）を発現した患者はいなかった。

NEXTSTELLIS のその他の PD 作用
表 7 に、止血、代謝及び内分泌パラメータに対する CHC の薬力学的作用を示す。

表 7：止血、代謝及び内分泌パラメータに対する CHC の薬力学的作用

カテゴリー	変化の方向 [1]		
	増加	減少	変化なし
凝固因子	↑血小板数、第 II 因子、第 VII 因子抗原、第 VIII 凝固活性、第 IX 因子、第 X 因子、第 XII 因子、第 VII-X 因子複合体、β-トロンボグロブリン、フィブリノゲン及びフィブリノゲン活性、プラスミノーゲン抗原及び活性	↓（加速） プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、血小板凝集時間 ↓抗第 Xa 因子及び抗トロンビン III、抗トロンビン III 活性	

参照 ID：4976303

コルチコステロイド	↑コルチコステロイド結合グロブリン（CBG）、総循環コルチコステロイド	-	-
グルコース	-	↓耐糖能	-
脂質	↑	↓低比重リポ蛋白濃度	血漿中高比重リポ蛋白（HDL）及び HDL2 コレステロール亜分画濃度、トリグリセリド濃度
ミネラルコルチコイド	↑アルドステロン		
血漿蛋白	↑アンジオテンシノーゲン／レニン基質濃度、α1 アンチトリプシン濃度、セルロプラスミン濃度	-	-
性ホルモン	↑性ホルモン結合グロブリン（SHBG）	↓遊離テストステロン濃度の低下の可能性 ↓アンドロステンジオン、プロゲステロン、遊離テストステロン、エストラジオール	DHEA-S、FSH、LH、ジヒドロテストステロン
甲状腺ホルモン	↑サイロキシン結合グロブリン（TBG）、総甲状腺ホルモン濃度、総 T4 及び T3 濃度	↓T3 レジン取り込み	↔甲状腺機能正常女性における TSH、遊離 T4 及び遊離 T3 濃度

12.3　薬物動態

吸収、分布、代謝及び排泄

NEXTSTELLIS 投与後の E4 及び DRSP の薬物動態特性を表 8 に示す。

表 8.E4 及び DRSP の薬物動態		
	E4	**DRSP**
反復投与時の薬物動態パラメータ		
平均（CV%）C_{max}（ng/mL）	17.9 (68.1)	48.7 (24.6)
平均（CV%）$AUC_{0\text{-}24h}$（ng*hr/mL）	59.1 (24.3)	519.0 (27.7)
用量比例性	15 mg～75 mg	1～10 mg
定常状態到達時間（日）	4	10
蓄積比	1.6	2.3
吸収		
中央値（範囲）T_{max}（時間）	0.5（0.5～2）	1.0（1.0～3.0）
高脂肪食の影響（空腹時との比較）		

参照 ID：4976303

幾何平均（90% CI）C_{max}、比	0.51 (0.37, 0.70)	0.75 (0.66, 0.84)
幾何平均（90% CI）$AUC_{0\text{-}INF}$、比	1.01 (0.86, 1.19)	1.08 (1.02, 1.14)
分布		
血漿蛋白結合	46%～50%	95%～97%[a]
消失		
消失半減期（時間）	27[b]	34
代謝		
主要経路	第 2 相代謝でグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が生成されたが、in vitro でのエストロゲン活性はごくわずかであった。In vitro 試験では、UGT2B7 が E4-16-グルクロニドの生成を触媒する主要な UGT アイソフォームであることが示されている。	CYP3A4、2 つの主要代謝物：ラクトン環の開裂により生成する DRSP の酸性型及び還元後に硫酸化により生成する 4, 5-ジヒドロドロスピレノン。 いずれの代謝物も薬理活性を示さない。
排泄		
主要経路		
尿中投与量（%）	69%（未変化体 0%）	38%
糞便中投与量（%）	22%（未変化体 100%）	44%

[a] 主にアルブミンと結合
[b] 腸肝循環を受ける

C_{max} = 最高血漿中濃度、$AUC_{0\text{-}t}$ = 投与（0）時間から最終定量可能時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}INF}$ = $AUC_{0\text{-}t}$ から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CI = 信頼区間、T_{max} = 最高濃度到達時間

特別な集団

女性における E4 又は DRSP の薬物動態に、人種／民族（日本人及び白人）に基づく臨床的に有意な差は認められなかった。

肝機能障害患者

肝機能障害が E4 の薬物動態に及ぼす影響は不明である。

中等度の肝機能障害を有する女性における DRSP の平均曝露量は、肝機能が正常な女性の曝露量より約 3 倍高い。重度の肝機能障害が DRSP の薬物動態に及ぼす影響は不明である。

腎機能障害患者

腎機能障害が E4 の薬物動態に及ぼす影響は不明である。カリウム保持性利尿薬を使用し、低カリウム食を摂取している CLcr 30～49 mL/min の被験者では、平均血清 DRSP 濃度が 37%増加した。CLcr 50～79 mL/min では、DRSP の薬物動態に臨床的に有意な差は認められなかった。DRSP の投与は血清カリウム濃度に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。この試験

参照 ID：4976303

では高カリウム血症は認められなかったが、試験中にカリウム保持性利尿薬の使用を継続した 7 例中 5 例において、平均血清カリウム濃度が最大 0.33 mEq/L まで増加した。

薬物相互作用試験
臨床試験

強力な CYP3A4 阻害薬：DRSP 3 mg/EE 20 μg を含有する COC をケトコナゾール（強力な CYP3A4 阻害薬）と併用した場合、DRSP の $AUC_{0\text{-}24h}$ は 2.68 倍（90% CI：2.44、2.95）、C_{max} は 1.97 倍（90% CI：1.79、2.17）増加した。

CYP3A4 誘導薬：DRSP 3 mg/EE 20μg を含有する COC を高用量（強力な CYP3A 誘導）及び低用量リファンピン（弱い CYP3A4 誘導）と併用した場合、DRSP の $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 86%（90% CI：85%、87%）及び 30%（90% CI：25%、34%）減少した。

UGT2B7 阻害薬：バルプロ酸（UGT2B7 阻害薬）と併用した場合、NEXTSTELLIS の薬物動態に臨床的に有意な差は認められなかった。

CYP3A 基質：CYP3A 基質であるミダゾラム及びシンバスタチンの薬物動態は、DRSP 3 mg/日の投与後に得られた定常状態における DRSP 濃度の影響を受けなかった。

CYP2C19 基質：DRSP 3 mg を 14 日間連日経口投与しても、CYP2C19 基質のオメプラゾール（40 mg、単回経口投与）及び CYP2C19 生成物の 5-ヒドロキシオメプラゾールの経口クリアランスに影響はなかった。

In vitro 試験
E4 は、CYP1A1、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K の基質ではない。E4 が臨床的に意義のある用量で CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 を誘導したり、CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、UGT1A9、UGT2B7、薬物トランスポーターP-pg、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害する可能性は低い。

NEXTSTELLIS がラモトリギンに及ぼす影響
エストロゲンはラモトリギンの血漿中濃度を低下させることが知られており、これはラモトリギンのグルクロン酸抱合の誘導による可能性が高い。ラモトリギン曝露に対する E4 の影響を検討する in vitro 又は in vivo データは得られていない。

13　非臨床毒性試験

13.1　がん原性、変異原性、受胎能障害

最大臨床曝露量（AUC に基づく）の 2 倍に相当する 10 mg/kg/日 DRSP までの用量を用いたマウスにおける 24 ヵ月経口がん原性試験において、高用量 DRSP 群でハーダー腺の癌が増加した。最大臨床曝露量（AUC に基づく）の 10 倍に相当する 10 mg/kg/日 DRSP までの用量をラットに投与した同様の試験において、高用量 DRSP 群で良性及び全体的な（良性及び悪性）副腎褐色細胞腫の発現率が上昇した。
DRSP の変異原性試験を *in vivo* 及び *in vitro* で実施したところ、変異原性のエビデンスは認められなかった。*In vivo* 及び *in vitro* 変異原性試験から得られた証拠の重みに基づき、E4 は遺伝毒性を示さないと考えられる。

参照 ID：4976303

14 臨床成績

妊娠予防

16 歳～35 歳の女性 1,674 例を登録した 1 年間の北米における前向き、多施設共同、非盲検、単群試験（NCT02817841、C302）において、NEXTSTELLIS の有効性を評価した。平均年齢は 25.8 歳、平均 BMI は 25.8 kg/m2 であった。BMI が 30～35 kg/m2 の女性は試験集団の 22.3%を占めた。BMI が 35 kg/m2 を超える女性は本試験に登録しなかった。人種分布は白人 70.1%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 19.5%、アジア人 4.8%、アメリカ先住民又はアラスカ先住民 0.9%、ハワイ先住民又は他の太平洋諸島住民 0.4%、その他 4.2%であった。

女性 1,524 例において投与期間中の妊娠は計 26 例であり、リスクサイクルは 12,763 であった。全体的なパール指数は 100 女性年の使用あたり 2.65（95% CI：1.73～3.88）であった。BMI 部分集団別のパール指数を表 9 に示す。本試験では、BMI の増加に伴い有効性が低下する傾向が認められた。

表 9　C302 試験の 35 歳以下の女性におけるリスクサイクル及び報告された妊娠に基づくパール指数

部分集団	N*	投与期間中の妊娠	リスクサイクル	パール指数（95% CI）
C302 試験	1524	26	12,763	2.65(1.73, 3.88)
BMI (kg/m^2)				
< 30	1,187	20	10,113	2.57 (1.57, 3.97)
≥ 30～< 35**	337	6	2,650	2.94 (1.08, 6.41)

* N = リスクサイクルを 1 回以上有する 16～35 歳のすべての女性。

**BMI が 48 kg/m^2 の女性 1 例が登録され、有効性解析対象とされた。

16 包装／貯法及び取扱い

16.1　包装

NEXTSTELLIS（ドロスピレノン及びエステトロール錠）はブリスターカードで提供され、以下の順序で 6 mm の円形、両凸のフィルムコーティング錠 28 錠が含まれる。

- 片面にドロップ型のロゴが刻印されたドロスピレノン 3 mg 及びエステトロール 14.2 mg を含有するピンク色の有効成分を含むフィルムコーティング錠剤 24 錠。
- 片面にドロップ型のロゴが刻印された白色の有効成分を含まないフィルムコーティング錠剤 4 錠。

NEXTSTELLIS は、28 錠入りのブリスターカード 1 枚を含む段ボール箱で供給される：NDC **51862-258-01.**

16.2　貯法

20°C～25°C（68°F～77°F）で保管すること。15°C～30°C（59°F～86°F）の逸脱は許容される［USP Controlled Room Temperature 参照］。

16.3　廃棄

未使用の薬剤は、利用可能であれば回収オプションにより廃棄すること。利用できない場合は、家庭ごみとしての薬剤の廃棄に関する FDA の指示（www.fda.gov/drugdisposal）に従うこと。 トイレに流さないこと。

参照 ID：4976303

17 患者カウンセリング情報
FDA 承認済みの患者向け添付文書（患者向け情報及び使用説明書）を読むよう患者に指導すること。

性感染症
NEXTSTELLIS は HIV 感染やその他の性感染症を予防するものではない旨を説明すること。

重要な投与に関する指示及び飲み忘れに関する指示
毎日同じ時間に 1 日 1 錠を服用するよう指示すること。錠剤を飲み忘れた場合の対処法について患者に指導すること *［用法・用量（2.3）参照］*。

- NEXTSTELLIS を開始する女性には、月経の初日（Day 1）に NEXTSTELLIS を開始する場合を除き、初回投与後 7 日間は非ホルモン避妊法を併用するよう指示すること *［用法・用量（2.1）参照］*。
- 連続して 2 日以上 NEXTSTELLIS を飲み忘れた場合、又は 48 時間を超えて連続して嘔吐又は下痢が認められた場合、非ホルモン避妊法を 7 日間併用するよう指導すること *［用法・用量（2.3、2.4）参照］*。

血栓塞栓性疾患及びその他の血管障害 *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。
- NEXTSTELLIS により動脈及び／又は静脈血栓性／血栓塞栓性事象のリスクが上昇する旨、並びに動脈及び／又は静脈血栓性／血栓塞栓性事象のリスクは、喫煙者及び高血圧、脂質異常症、糖尿病、及び肥満を含む基礎疾患を有する女性でより高い旨を説明すること。
- リスクをさらに高める関連因子及びリスクを低減する方法［例：禁煙する（該当する場合）］について患者に説明すること。
- 動脈及び／又は VTE の徴候又は症状が認められた場合は、担当の医療従事者に連絡するよう患者に指示すること。
- 長期間身体固定する場合は、担当の医療従事者に連絡するよう患者に指示すること。

高カリウム血症
高カリウム血症の徴候又は症状が発現した場合は、担当の医療従事者に連絡するよう患者に指示すること *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

高血圧
NEXTSTELLIS により血圧が経時的に上昇する可能性がある旨を説明すること。血圧が上昇した場合は医療従事者に連絡するよう患者に指示すること *［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

肝疾患
NEXTSTELLIS 使用により肝酵素が増加し、肝腫瘍のリスクが増加する可能性がある旨を説明すること。肝疾患の徴候又は症状がある場合は担当の医療従事者に連絡するよう指示すること *［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。

耐糖能
NEXTSTELLIS が耐糖能を低下させる可能性がある旨を説明すること。糖尿病及び糖尿病前症の女性には、高血糖の徴候又は症状がある場合は担当の医療従事者に連絡するよう指示すること *［警告及び使用上の注意（5.7）及び臨床薬理（12.2）参照］*。

参照 ID：4976303

胆嚢疾患及び胆汁うっ滞
NEXTSTELLIS の使用により胆嚢疾患の発症や悪化のリスクが増大する旨を説明すること。胆嚢疾患の徴候又は症状がある場合は担当の医療従事者に連絡するよう患者に指示すること*［警告及び使用上の注意（5.8）参照］*。

不規則出血、無月経及び妊娠
NEXTSTELLIS が予定外の出血及び点状出血、並びに無月経及び希発月経を引き起こす可能性がある旨を説明すること。連続して 2 サイクル以上無月経になった場合や、つわりや異常な乳房圧痛など妊娠の症状がみられた場合は、担当の医療従事者に連絡するよう指示すること。使用中に妊娠が確認された場合は、NEXTSTELLIS の使用を中止するように指示すること*［警告及び使用上の注意（5.11）及び特別な集団への投与（8.1）参照］*。

肝斑
NEXTSTELLIS が肝斑を引き起こす可能性があり、肝斑、特に妊娠性肝斑の既往歴がある女性でリスクが最も高い旨を説明すること。NEXTSTELLIS 使用中は UVA 及び UVB への曝露を制限するよう指示すること*［警告及び使用上の注意（5.14）参照］*。

授乳
分娩後の女性には、NEXTSTELLIS が乳汁産生を低下させる可能性がある旨を説明すること。授乳が安定している場合、この低下が生じる可能性は低い旨を説明すること*［特別な集団への投与（8.2）参照］*。

薬物相互作用

NEXTSTELLIS は多くの薬剤、食品、栄養補助食品と相互作用する可能性がある。したがって、その他の処方箋薬又は非処方箋薬又は栄養補助食品の使用について、担当の医療従事者に報告するよう指示すること*［薬物相互作用（7.1, 7.2）参照］*。

製造業者：
Mayne Pharma LLC
1240 Sugg Parkway
Greenville, NC 27834

ドイツ製

日付：2022 年 4 月

参照 ID：4976303

ESTETRA

Company Core Data Sheet on
Estetrol monohydrate and Drospirenone

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

97～119ページは情報公開時に削除した

FSN-013

1.7　同種同効品一覧表

富士製薬工業株式会社

1.7 同種同効品一覧表

販売名	アリッサ配合錠	ヤーズ配合錠	ヤーズフレックス配合錠	ジェミーナ配合錠	ルナベル配合錠 LD／ルナベル配合錠 ULD
一般名	エステトロール水和物・ドロスピレノン	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	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	レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール	ノルエチステロン・エチニルエストラジオール
会社名	富士製薬工業株式会社	バイエル薬品株式会社	バイエル薬品株式会社	ノーベルファーマ株式会社	ノーベルファーマ株式会社
効能又は効果	月経困難症	月経困難症	子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整	月経困難症、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整	月経困難症、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整
添付文書改訂日	―	2020 年 6 月 1 日	2022 年 9 月 22 日	2023 年 11 月 1 日	2022 年 3 月 22 日

＊2020年6月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
872482

承認番号	販売開始
22200AMX00869000	2010年11月

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

月経困難症治療剤
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠
処方箋医薬品注)

ヤーズ®配合錠
YAZ combination tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

D5

1. 警告

本剤の服用により、血栓症があらわれ、致死的な経過をたどることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

緊急対応を要する血栓症の主な症状

下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等

患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。

[2.4-2.11、2.14、2.15、8.2-8.6、9.1.2、9.1.5-9.1.10、11.1.1参照]

＊2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者

2.2 エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）、子宮頸癌及びその疑いのある患者[腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。][8.7、8.8、8.10、8.11参照]

2.3 診断の確定していない異常性器出血のある患者[性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある。][8.7、8.8、8.11参照]

2.4 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者[血液凝固能が亢進され、これらの症状が増悪することがある。][1.、11.1.1参照]

2.5 35歳以上で1日15本以上の喫煙者[心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。][1.、8.6、9.1.2、9.1.5、11.1.1参照]

2.6 前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者[前兆を伴う片頭痛の患者は前兆を伴わない患者に比べ脳血管障害（脳卒中等）が発生しやすくなるとの報告がある。][1.、11.1.1参照]

2.7 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。][1.、9.1.9、11.1.1参照]

2.8 血管病変を伴う糖尿病患者（糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等）[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。][1.、11.1.1参照]

2.9 血栓性素因のある患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。][1.、11.1.1参照]

2.10 抗リン脂質抗体症候群の患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。][1.、11.1.1参照]

2.11 手術前4週以内、術後2週以内、産後4週以内及び長期間安静状態の患者[血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。][1.、8.5、11.1.1参照]

2.12 重篤な肝障害のある患者[9.3.1参照]

2.13 肝腫瘍のある患者[症状が増悪することがある。]

2.14 脂質代謝異常のある患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるため、症状が増悪することがある。][1.、11.1.1参照]

2.15 高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者を除く）[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。][1.、9.1.10、11.1.1参照]

2.16 耳硬化症の患者[症状が増悪することがある。]

2.17 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者[症状が再発するおそれがある。]

2.18 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.4.1、9.4.2、9.5.1参照]

2.19 授乳婦[9.6参照]

2.20 骨成長が終了していない可能性がある患者[骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。]

2.21 重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者[9.2.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ヤーズ配合錠	
	実薬錠	プラセボ錠
有効成分	1錠中ドロスピレノン3mg及びエチニルエストラジオールベータデクスとしてエチニルエストラジオール0.020mg含有	含有せず
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄	結晶セルロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	ヤーズ配合錠	
	実薬錠	プラセボ錠
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
色調	淡赤色	白色
錠数	24錠	4錠
外形	DS	DP
直径	6mm	6mm
厚さ	2.90mm	2.85mm
質量	83.0mg	80.0mg

販売名	ヤーズ配合錠	
	実薬錠	プラセボ錠
識別コード	DS	DP

4. 効能又は効果
月経困難症

6. 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(淡赤色錠から開始する)28日間連続経口投与する。
以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 毎日一定の時刻に服用させること。
7.2 本剤の投与にあたっては、不正性器出血の予防及びホルモン剤服用中の妊娠のリスクを最小限にとどめるため、飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。
7.3 服用開始日
本剤を初めて服用させる場合、月経第1日目から服用を開始させる。服用開始日が月経第1日目から遅れた場合、妊娠のリスクを考慮し、飲みはじめの最初の1週間はホルモン剤以外の避妊法を用いること。
7.4 万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用する。2日以上服薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の1錠を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケジュールどおり服用を継続すること。

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤を避妊目的で使用しないこと。日本人における避妊目的での有効性及び安全性は確認されていない。
8.2 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[1.、11.1.1参照]
血栓症が疑われる症状
下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等
8.3 血栓症のリスクが高まる状態(体を動かせない状態、顕著な血圧上昇、脱水等)が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[1.、11.1.1参照]
8.4 本剤服用患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。[1.、11.1.1参照]
・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。
・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。
・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。
8.5 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。[1.、2.11、11.1.1参照]
8.6 年齢及び喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が増大するとの報告がある。従って、本剤服用患者には禁煙するよう指導すること。[1.、2.5、9.1.2、9.1.5、11.1.1参照]
8.7 本剤の投与にあたっては患者の病歴調査及び検診が必要である。この検診には、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査が含まれる。本剤投与中は6ヵ月ごとの検診を行い、1年に1回以上、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を行うこと。また、1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。[2.2、2.3、9.1.1参照]
8.8 器質的疾患を伴う月経困難症患者に対する本剤の投与にあたっては、器質的疾患の増悪の有無を確認するため、不正性器出血の発現に注意し、定期的に内診及び超音波検査等による診察を行うこと。本剤投与中に腫瘤が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合や、臨床症状の改善がみられない場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の判断を行うこと。特に、子宮内膜症性卵巣のう胞(卵巣チョコレートのう胞)は、頻度は低いものの自然経過において悪性化を示唆する報告があるので、画像診断や腫瘍マーカー等の検査も行うこと。[2.2、2.3参照]
8.9 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。
8.10 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。[2.2、9.1.3、9.1.4参照]
8.11 服用中に不正性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、長期間持続する場合は、腟細胞診等の検査で悪性疾患によるものではないことを確認の上、投与すること。[2.2、2.3参照]
8.12 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良を来すことがあり、不正性器出血の発現の可能性及び妊娠のリスクが高くなるので注意すること。
8.13 本剤投与により希発月経等の月経異常や不正性器出血がみられる。患者にはあらかじめ十分に説明し、通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が長い場合あるいは月経の発来がない場合には、医師へ相談するよう指導すること。出血が続く患者には必要に応じて血液検査等を実施し、異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止など適切な処置を行うこと。
8.14 本剤は黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤であることから、黄体ホルモンまたは卵胞ホルモンを含有する薬剤(経口避妊剤等)を使用している場合は、本剤の投与開始前に中止させること。また、本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう患者に指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 子宮筋腫のある患者
定期的に内診や画像診断等の検査を行うなど慎重に投与すること。筋腫の腫大を促すことがある。[8.7参照]
9.1.2 40歳以上の患者(ただし、1日15本以上の喫煙者には投与しないこと)
一般に心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがある。[1.、2.5、8.6、11.1.1参照]
9.1.3 乳癌の既往歴のある患者
乳癌が再発するおそれがある。[8.10参照]
9.1.4 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者
定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もある。[8.10参照]
9.1.5 喫煙者(ただし、35歳以上で1日15本以上の喫煙者には投与しないこと)
心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[1.、2.5、8.6、11.1.1参照]
9.1.6 肥満の患者
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[1.、11.1.1参照]

9.1.7 血栓症の家族歴を持つ患者
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[1.、11.1.1参照]

9.1.8 前兆を伴わない片頭痛の患者
脳血管障害(脳卒中等)が発生しやすくなるとの報告がある。[1.、11.1.1参照]

9.1.9 心臓弁膜症の患者(ただし、肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者には投与しないこと)
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[1.、2.7、11.1.1参照]

9.1.10 軽度の高血圧(妊娠中の高血圧の既往も含む)のある患者
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。[1.、2.15、11.1.1参照]

9.1.11 耐糖能の低下している患者(糖尿病患者及び耐糖能異常の患者)
十分コントロールを行いながら投与すること。耐糖能が低下することがある。

9.1.12 ポルフィリン症の患者
症状が増悪することがある。

9.1.13 心疾患又はその既往歴のある患者
ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。

9.1.14 てんかん患者
症状が増悪することがある。

9.1.15 テタニーのある患者
症状が増悪することがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者
投与しないこと。ドロスピレノンの弱い抗ミネラルコルチコイド作用により、血漿中レニン及びアルドステロン活性が上昇することがある。[2.21参照]

9.2.2 腎障害のある患者(重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者を除く)
ドロスピレノンの弱い抗ミネラルコルチコイド作用により、血漿中レニン及びアルドステロン活性が上昇することがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者
投与しないこと。代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。[2.12参照]

9.3.2 肝障害のある患者(重篤な肝障害のある患者を除く)
代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 本剤投与に際しては、問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを十分に確認すること。[2.18、9.5.1参照]

9.4.2 服用中に消退出血が2周期連続して発来しなかった場合、投与継続に先だって妊娠していないことを確認すること。[2.18、9.5.1参照]

9.4.3 妊娠を希望する場合には、本剤の服用を中止後、月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠が確認された場合には投与を中止すること。[2.18、9.4.1、9.4.2参照]

9.5.2 卵胞ホルモン剤を妊娠動物(マウス)に投与した場合、児の成長後腟上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する結果が報告されている。
また、新生児(マウス)に投与した場合、児の成長後腟上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。

9.6 授乳婦
投与しないこと。授乳中の患者には他の治療法をすすめるなど適切な指導をすること。母乳の量的質的低下が起こることがある。また、母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が報告されている。[2.19参照]

9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

＊10. 相互作用

＊10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン プレドニゾロン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
テオフィリン チザニジン塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素(CYP1A2)を阻害すると考えられる。
リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン等	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下剤 インスリン製剤、スルフォニル尿素系製剤、スルフォンアミド系製剤、ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。
HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル(リトナビル併用時)、ロピナビル・リトナビル配合剤等 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールのAUCが減少する。
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビリン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	エトラビリンは本剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
ボリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ボリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ボリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。 本剤がボリコナゾールの代謝酵素(CYP2C19)を阻害すると考えられる。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
カリウム製剤 塩化カリウム、グルコン酸カリウム等 ACE阻害剤 カプトプリル、エナラプリル等 アンジオテンシンII受容体拮抗剤 ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル等 カリウム保持性利尿薬 スピロノラクトン、トリアムテレン、カンレノ酸カリウム等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	高カリウム血症を誘発することがあるので、血清カリウム値を観察するなど十分注意すること。	これらの薬剤による血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症(四肢、肺、心、脳、網膜等)(頻度不明)

下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.、2.4-2.11、2.14、2.15、8.2-8.6、9.1.2、9.1.5-9.1.10参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
生殖器	不正子宮出血(25.4%)、性器出血、月経痛、下腹部痛	月経過多、機能性子宮出血、消退出血、無月経、外陰部腟カンジダ症、子宮平滑筋腫	月経前症候群、骨盤痛、CA125上昇、細胞診異常、子宮頸部上皮異形成、子宮頸管ポリープ、卵巣のう腫、出血性卵巣のう胞、腟感染、外陰腟そう痒症	過少月経、性器分泌物、腟炎、腟乾燥
乳房		乳房不快感、乳房痛、乳腺症、乳腺線維腺腫、線維のう胞性乳腺疾患	乳房腫瘤	乳房腫大、乳汁分泌

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心(29.8%)	嘔吐、腹部不快感、腹痛、上腹部痛、便秘、下痢、胃炎、胃腸炎、口内炎	腹部膨満、細菌性胃腸炎、口渇、齲歯	消化不良、鼓腸
精神神経系	頭痛(41.0%)	傾眠、不眠症、浮動性めまい、回転性めまい、感覚鈍麻	耳鳴、抑うつ気分、うつ病、気力低下	情動不安定、リビドー減退、錯感覚、神経過敏、片頭痛
循環器			動悸、高血圧	静脈瘤
呼吸器		鼻咽頭炎	気管支炎、喘息、口腔咽頭痛、アレルギー性鼻炎	
肝臓			肝機能検査異常、Al-P低下、γ-GTP上昇	
腎臓		尿中タンパク陽性		血漿中レニン活性上昇、血漿中アルドステロン活性上昇
血液	凝固検査異常(20.2%)、トロンビン・アンチトロンビンIII複合体上昇、プラスミノーゲン上昇	プロテインS低下、フィブリノゲン上昇、フィブリンDダイマー上昇、プロトロンビン時間短縮、血清鉄低下	血小板減少、プロテインC上昇、貧血、鉄欠乏性貧血、白血球増加、白血球減少、血清鉄上昇	
電解質代謝		末梢性浮腫	顔面浮腫、浮腫	
内分泌・代謝系	トリグリセリド上昇	コレステロール上昇	脂質異常	
筋・骨格系		背部痛	四肢痛、筋骨格硬直	筋痙縮
皮膚		ざ瘡、湿疹、じん麻疹、色素沈着注)	発疹	そう痒症、多形紅斑
眼			アレルギー性結膜炎	
その他		倦怠感、CRP上昇、体重増加	膀胱炎、発熱	無力症、ほてり、多汗、体重減少

注)長時間太陽光を浴びないように注意すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

含有するエチニルエストラジオールの作用による血清タンパク(コルチコイド結合性グロブリン、サイロキシン結合性グロブリン等)の増加により、総コルチゾール、総T_3、総T_4の上昇がみられることがある。また、これらの遊離型は変化しないとされている。これら検査値の判定に際しては注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国の疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、類薬(経口避妊剤)を服用している女性は服用していない女性に比し、3.25～4.0倍高くなるとの報告がある。また、静脈血栓症のリスクは経口避妊剤服用開始の最初の1年間において最も高くなるとの報告がある。さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊剤の服用を開始した時だけでなく、4週間以上の中断後に服用を再開した時又は4週間以上の中断後に別の経口避妊剤へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後3ヵ月間が特に高いとの報告がある。

外国での大規模市販後調査における2年以上の追跡調査の結果、本剤の静脈血栓症の発現率は10000婦人年当たり7.2件であり、静脈血栓症のリスクは類薬(レボノルゲストレル等を含有する経口避妊剤)と同等であることが報告されている。なお、外国での少数例又は後ろ向きの疫学調査において、結果の評価は確立していないが、本剤と同一成分でエチニルエストラジオール含量0.030mg製剤の服用者での静脈血栓症のリスクは、類薬(レボノルゲストレルを含有する経口避妊剤)の服用者より高かったとの報告もある。

15.1.2 外国での疫学調査の結果、類薬(経口避妊剤)の服用により乳癌及び子宮頸癌になる可能性が高くなるとの報告がある。

15.1.3 外国で、類薬(経口避妊剤)を2年以上服用した場合、良性肝腫瘍が10万人当たり3.4人発生するとの報告がある。また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。一方、悪性肝腫瘍(肝癌)の発生率は極めて低く、100万人当たり1人に満たない。

15.1.4 外国で、類薬(経口避妊剤)の服用により全身性エリテマトーデス(SLE)の悪化、アナフィラキシー、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれたとの報告がある。

15.1.5 外国で、類薬(経口避妊剤)の服用による角膜厚の変化等によりコンタクトレンズがうまく調整されないため、視力・視野の変化、装用時の不快感等がみられたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康女性に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。血清中ドロスピレノン(DRSP)濃度は投与1.5時間後に最高血清中濃度(Cmax)に達し、その後二相性の消失を示した。血清中エチニルエストラジオール(EE)濃度は投与1.5時間後にCmaxに達した後、速やかに消失し、投与6～48時間後には定量限界以下となった[1)]。

	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	AUC[a)] (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
DRSP	37.4 ±12.2	1.5 (0.5-4)	501 ±88.1	27.0 ±5.60
EE	0.0538 ±0.0191	1.5 (1-4)	0.229 ±0.142	−

平均値±標準偏差、tmaxのみ中央値(範囲)、n=18
a)DRSPはAUC(0-∞)、EEはAUC(0-t_{last})を示す。

16.1.2 反復投与

健康女性に本剤を計21日間反復投与したときの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。血清中DRSP濃度は投与8日後に定常状態に到達し、投与21日目の蓄積率は3.0であった。血清中EE濃度の投与21日目の蓄積率は2.5であった[2)]。

	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
DRSP 1日目	40.5 ±11.0	1.5 (1-2)	277 ±56.1	−
DRSP 21日目	80.8 ±17.7	1.5 (1-2)	825 ±189	29.5 ±5.28
EE 1日目	0.0362 ±0.0162	1.5 (1-2)	0.119 ±0.0783	−
EE 21日目	0.0576 ±0.0286	1.25 (1-2)	0.275 ±0.168	−

平均値±標準偏差、tmaxのみ中央値(範囲)、n=24

16.4 代謝

健康閉経後女性に^{14}C-DRSPを経口投与後のヒト血漿中に、ラクトン環の開環により生じたDRSPの酸性型及び4,5-ジヒドロ-DRSP-3-硫酸が、主要な不活性代謝物として検出された[3)](外国人データ)。DRSPは、*in vitro*で薬物代謝酵素CYP3A4により僅かに代謝された。EEは主にCYP3A4で代謝され、硫酸抱合及びグルクロン酸抱合を受ける[4)]。

16.5 排泄

健康閉経後女性に^{14}C-DRSPを経口投与後、放射活性は投与10日以内にほぼ完全に糞尿中に排泄され、尿中より糞便中にやや多く排泄された。糞尿中に排泄された未変化体は僅かであった[3)](外国人データ)。健康女性に^{3}H-EEを経口投与後、放射活性は投与10日以内にほぼ完全に糞尿中に排泄され、尿糞便中排泄比は4:6であった[5)](外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相比較試験

月経困難症患者(平均30.8歳、20～48歳)を対象とし、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した[6)]。月経困難症の程度及び鎮痛薬の使用日数を指標とした月経困難症スコア[b)]を用いた。その結果、最終評価時(最大4周期投与後)の投与前からの変化量はプラセボ投与群(58例、投与前:4.0±0.96、変化量:-1.0±1.53)と比較し本剤投与群(61例、投与前:4.0±0.91、変化量:-1.9±1.63)において有意に大きいことが示された。

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	横になって休息したくなるほど仕事(学業・家事)への支障を来す	2
	重度	1日以上寝込み、仕事(学業・家事)ができない	3
鎮痛薬の使用	なし	なし	0
	軽度	直前(あるいは現在)の月経期間中に鎮痛薬を1日使用した	1
	中等度	直前(あるいは現在)の月経期間中に鎮痛薬を2日使用した	2
	重度	直前(あるいは現在)の月経期間中に鎮痛薬を3日以上使用した	3

b)ノーベルファーマ株式会社: Prog Med. 2005; 25: 739-758

副作用(臨床検査値異常を含む)は61例中57例(93.4%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、悪心17例(27.9%)、頭痛15例(24.6%)、凝固検査異常13例(21.3%)、性器出血13例(21.3%)、月経痛9例(14.8%)、不正子宮出血8例(13.1%)、下腹部痛7例(11.5%)等であった。

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相長期投与試験

月経困難症患者(平均29.3歳、20～44歳)を対象とし、本剤の24週間(6周期)投与における月経中間期出血に対する有効性及び52週間(13周期)投与における安全性を評価することを目的とした長期投与試験を実施した[7)]。その結果、月経中間期出血の発現率(12.6%、95%信頼区間:8.57～17.53%)は許容範囲内であり、長期投与における安全性が確認された。また、月経困難症に対する有効性は投与中持続することが示された。

副作用(臨床検査値異常を含む)は349例中314例(90.0%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、頭痛153例(43.8%)、悪心105例(30.1%)、不正子宮出血96例(27.5%)、凝固検査異常70例(20.1%)、月経痛68例(19.5%)、性器出血67例(19.2%)、下腹部痛39例(11.2%)等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用によって、プロスタグランジン類等の過剰産生を抑制することにより子宮収縮運動を抑制し、月経困難症の疼痛などの症状を軽減すると考えられる。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 ドロスピレノン

一般的名称:ドロスピレノン(Drospirenone)

化学名:3-Oxo-6*β*,7*β*:15*β*,16*β*-dimethano-17*α*-pregn-4-ene-21,17-carbolactone

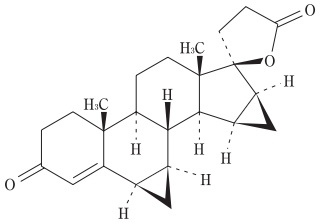
分子式:$C_{24}H_{30}O_3$

分子量:366.49

性状:本品は白色の粉末である。

本品はアセトニトリル又は*N*,*N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式:



19.2 エチニルエストラジオール　ベータデクス

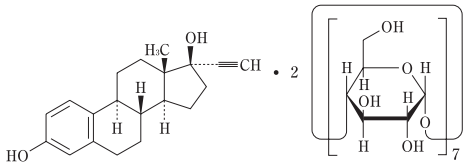
一般的名称:エチニルエストラジオール　ベータデクス(Ethinylestradiol Betadex)

化学名:19-Nor-17*α*-pregna-1,3,5(10)-triene-20-yne-3,17-diol—di-*β*-cyclodextrin

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

分子量:2,566.37

性状：本品は白色の粉末である。
本品は水に溶けにくい。
本品は吸湿性である。
化学構造式：



22．包装

84錠[28錠(プラセボ錠4錠含む)(PTP)×3]
168錠[28錠(プラセボ錠4錠含む)(PTP)×6]
840錠[28錠(プラセボ錠4錠含む)(PTP)×30]

23．主要文献

1)社内資料: 薬物動態(単回投与)(2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.2.1)
2)社内資料: 薬物動態(反復投与)(2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.2.3)
3)社内資料: 薬物動態(代謝・排泄)(2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
4)社内資料: 薬物動態(代謝)(2010年7月23日承認、CTD2.7.2.3.1.3)
5)Speck U, et al.: Contraception. 1976; 14: 151-163
6)社内資料: 月経困難症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相比較試験(2010年7月23日承認、CTD2.7.6.29)
7)社内資料: 月経困難症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相長期投与試験(2010年7月23日承認、CTD2.7.6.30)

24．文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話0120-106-398

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

2022年9月改訂(第5版、再審査結果)
2022年4月改訂(第4版)

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
872482

承認番号	販売開始
22800AMX00728000	2017年4月

子宮内膜症に伴う疼痛改善剤・月経困難症治療剤
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠
処方箋医薬品注)

ヤーズフレックス®配合錠

Yaz Flex combination tablets

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

D3

1. 警告

本剤の服用により、血栓症があらわれ、致死的な経過をたどることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

緊急対応を要する血栓症の主な症状

下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等

患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。

[2.4-2.11、2.14、2.15、8.2-8.6、9.1.2、9.1.5-9.1.10、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者

2.2 エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば、乳癌、子宮内膜癌)、子宮頸癌及びその疑いのある患者[腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。][8.8-8.10、8.12参照]

2.3 診断の確定していない異常性器出血のある患者[性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある。][8.8、8.10、8.12参照]

2.4 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者[血液凝固能が亢進され、これらの症状が増悪することがある。][1.、11.1.1参照]

2.5 35歳以上で1日15本以上の喫煙者[心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。][1.、8.6、9.1.2、9.1.5、11.1.1参照]

2.6 前兆(閃輝暗点、星型閃光等)を伴う片頭痛の患者[前兆を伴う片頭痛の患者は前兆を伴わない患者に比べ脳血管障害(脳卒中等)が発生しやすくなるとの報告がある。][1.、11.1.1参照]

2.7 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。][1.、9.1.9、11.1.1参照]

2.8 血管病変を伴う糖尿病患者(糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等)[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。][1.、11.1.1参照]

2.9 血栓性素因のある患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。][1.、11.1.1参照]

2.10 抗リン脂質抗体症候群の患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。][1.、11.1.1参照]

2.11 手術前4週以内、術後2週以内、産後4週以内及び長期間安静状態の患者[血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。][1.、8.5、11.1.1参照]

2.12 重篤な肝障害のある患者[9.3.1参照]

2.13 肝腫瘍のある患者[症状が増悪することがある。]

2.14 脂質代謝異常のある患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるため、症状が増悪することがある。][1.、11.1.1参照]

2.15 高血圧のある患者(軽度の高血圧の患者を除く)[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。][1.、9.1.10、11.1.1参照]

2.16 耳硬化症の患者[症状が増悪することがある。]

2.17 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者[症状が再発するおそれがある。]

2.18 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.4.1、9.4.2、9.5.1参照]

2.19 授乳婦[9.6参照]

2.20 骨成長が終了していない可能性がある患者[骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。]

2.21 重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者[9.2.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ヤーズフレックス配合錠
有効成分	1錠中ドロスピレノン3mg及びエチニルエストラジオール　ベータデクスとしてエチニルエストラジオール0.020mg含有
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ヤーズフレックス配合錠
剤形	フィルムコーティング錠
色調	淡赤色
外形	DS
直径	6mm
厚さ	2.90mm
質量	83.0mg
識別コード	DS

4. 効能又は効果

○子宮内膜症に伴う疼痛の改善
○月経困難症
○生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

5. 効能又は効果に関連する注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

妊娠率や生産率の報告を踏まえると、本剤を含む低用量黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤で調節卵巣刺激

の開始時期の調整を行った場合は、開始時期の調整を行わない場合と比べて、妊娠率や生産率が低下する可能性があるので、このことを患者に説明した上で、本剤の投与の要否は、患者ごとに治療上の必要性及び危険性を考慮して慎重に判断すること。[15.1.6参照]

6. 用法及び用量

〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善〉

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。

〈月経困難症〉

下記のいずれかを選択する。

・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。

・1日1錠を24日間連続経口投与し、4日間休薬する。
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。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

1日1錠を、通常、14～28日間連続経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 毎日一定の時刻に服用させること。

7.2 万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用する。2日以上服薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の1錠を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケジュールどおり服用を継続すること。

〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症〉

7.3 休薬期間は4日間を超えないこと。

7.4 本剤の投与にあたっては、不正性器出血の予防及びホルモン剤服用中の妊娠のリスクを最小限にとどめるため、飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。

7.5 服用開始日
本剤を初めて服用させる場合、月経第1日目から服用を開始させる。服用開始日が月経第1日目から遅れた場合、妊娠のリスクを考慮し、飲みはじめの最初の1週間はホルモン剤以外の避妊法を用いること。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

7.6 本剤の投与にあたっては、飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤を避妊目的で使用しないこと。日本人における避妊目的での有効性及び安全性は確認されていない。

8.2 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[1.、11.1.1参照]
血栓症が疑われる症状
下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等

8.3 血栓症のリスクが高まる状態(体を動かせない状態、顕著な血圧上昇、脱水等)が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[1.、11.1.1参照]

8.4 本剤服用患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。[1.、11.1.1参照]
・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。
・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。
・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。

8.5 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。[1.、2.11、11.1.1参照]

8.6 年齢及び喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が増大するとの報告がある。従って、本剤服用患者には禁煙するよう指導すること。[1.、2.5、9.1.2、9.1.5、11.1.1参照]

8.7 本剤は黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤であることから、黄体ホルモンまたは卵胞ホルモンを含有する薬剤(経口避妊剤等)を使用している場合は、本剤の投与開始前に中止させること。また、本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう患者に指導すること。

〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症〉

8.8 本剤の投与にあたっては患者の病歴調査及び検診が必要である。この検診には、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査が含まれる。本剤投与中は6ヵ月ごとの検診を行い、1年に1回以上、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を行うこと。また、1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。[2.2、2.3、9.1.1参照]

8.9 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。[2.2、9.1.3、9.1.4参照]

8.10 本剤の投与にあたっては、器質的疾患の増悪の有無を確認するため、不正性器出血の発現に注意し、定期的に内診及び超音波検査等による診察を行うこと。本剤投与中に腫瘤が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合や、臨床症状の改善がみられない場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の判断を行うこと。特に、子宮内膜症性卵巣のう胞(卵巣チョコレートのう胞)は、頻度は低いものの自然経過において悪性化を示唆する報告があるので、画像診断や腫瘍マーカー等の検査も行うこと。[2.2、2.3参照]

8.11 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。

8.12 用法・用量に従って服用しても、性器出血が長期間持続する場合は、腟細胞診等の検査で悪性疾患によるものではないことを確認の上、投与すること。[2.2、2.3参照]

8.13 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良を来すことがあり、不正性器出血の発現の可能性及び妊娠のリスクが高くなるので注意すること。

8.14 本剤投与により希発月経等の月経異常や不正性器出血がみられる。患者にはあらかじめ十分に説明し、通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が長い場合あるいは月経の発来がない場合には、医師へ相談するよう指導すること。出血が続く患者には必要に応じて血液検査等を実施し、異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止など適切な処置を行うこと。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

8.15 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

8.16 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良を来すことがあり、予定した時期に消退出血が発来しない可能性があるので、医師に相談すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 子宮筋腫のある患者

定期的に内診や画像診断等の検査を行うなど慎重に投与すること。筋腫の腫大を促すことがある。[8.8参照]

9.1.2 40歳以上の患者(ただし、1日15本以上の喫煙者には投与しないこと)

一般に心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがある。[1.、2.5、8.6、11.1.1参照]

9.1.3 乳癌の既往歴のある患者

乳癌が再発するおそれがある。[8.9参照]

9.1.4 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者

定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もある。[8.9参照]

9.1.5 喫煙者(ただし、35歳以上で1日15本以上の喫煙者には投与しないこと)

心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[1.、2.5、8.6、11.1.1参照]

9.1.6 肥満の患者

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[1.、11.1.1参照]

9.1.7 血栓症の家族歴を持つ患者

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[1.、11.1.1参照]

9.1.8 前兆を伴わない片頭痛の患者

脳血管障害(脳卒中等)が発生しやすくなるとの報告がある。[1.、11.1.1参照]

9.1.9 心臓弁膜症の患者(ただし、肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者には投与しないこと)

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[1.、2.7、11.1.1参照]

9.1.10 軽度の高血圧(妊娠中の高血圧の既往も含む)のある患者

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。[1.、2.15、11.1.1参照]

9.1.11 耐糖能の低下している患者(糖尿病患者及び耐糖能異常の患者)

十分コントロールを行いながら投与すること。耐糖能が低下することがある。

9.1.12 ポルフィリン症の患者

症状が増悪することがある。

9.1.13 心疾患又はその既往歴のある患者

ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。

9.1.14 てんかん患者

症状が増悪することがある。

9.1.15 テタニーのある患者

症状が増悪することがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者

投与しないこと。ドロスピレノンの弱い抗ミネラルコルチコイド作用により、血漿中レニン及びアルドステロン活性が上昇することがある。[2.21参照]

9.2.2 腎障害のある患者(重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者を除く)

ドロスピレノンの弱い抗ミネラルコルチコイド作用により、血漿中レニン及びアルドステロン活性が上昇することがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。[2.12参照]

9.3.2 肝障害のある患者(重篤な肝障害のある患者を除く)

代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。

9.4 生殖能を有する者

〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症〉

9.4.1 本剤投与に際しては、問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを十分に確認すること。[2.18、9.5.1参照]

9.4.2 服用方法を遵守していない場合等何らかの理由により妊娠の可能性が疑われる場合は、医師へ相談するよう指導し、妊娠の有無について確認すること。なお、月経困難症に対し28日周期で正しく服用しているにもかかわらず、服用中に消退出血が2周期連続して発来しなかった場合、投与継続に先だって妊娠していないことを確認すること。[2.18、9.5.1参照]

9.4.3 妊娠を希望する場合には、本剤の服用を中止後、月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠が確認された場合には投与を中止すること。[2.18、9.4.1、9.4.2参照]

9.5.2 卵胞ホルモン剤を妊娠動物(マウス)に投与した場合、児の成長後腟上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する結果が報告されている。
また、新生児(マウス)に投与した場合、児の成長後腟上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。

9.6 授乳婦

投与しないこと。授乳中の患者には他の治療法をすすめるなど適切な指導をすること。母乳の量的質的低下が起こることがある。また、母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が報告されている。[2.19参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン プレドニゾロン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン チザニジン塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素(CYP1A2)を阻害すると考えられる。
リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン等	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤、スルフォニル尿素系製剤、スルフォンアミド系製剤、ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。
HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル(リトナビル併用時)、ロピナビル・リトナビル配合剤等 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールのAUCが減少する。
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビリン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	エトラビリンは本剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
ボリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ボリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ボリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。 本剤がボリコナゾールの代謝酵素(CYP2C19)を阻害すると考えられる。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム製剤 塩化カリウム、グルコン酸カリウム等 ACE阻害剤 カプトプリル、エナラプリル等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル等 カリウム保持性利尿薬 スピロノラクトン、トリアムテレン、カンレノ酸カリウム等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	高カリウム血症を誘発することがあるので、血清カリウム値を観察するなど十分注意すること。	これらの薬剤による血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症(四肢、肺、心、脳、網膜等)(0.3%)

下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.、2.4-2.11、2.14、2.15、8.2-8.6、9.1.2、9.1.5-9.1.10参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
生殖器	性器出血(23.7%)、不規則な子宮出血、月経痛、下腹部痛	月経過多、機能性子宮出血	外陰部腟カンジダ症、無月経、消退出血、子宮平滑筋腫、骨盤痛、月経前症候群、CA125上昇、細胞診異常、子宮頸部上皮異形成、出血性卵巣のう胞、子宮頸管ポリープ、卵巣のう腫、腟感染、外陰腟そう痒症、性器分泌物	過少月経、腟炎、腟乾燥
乳房		乳房不快感、乳房痛、乳腺線維腺腫	乳腺症、線維のう胞性乳腺疾患、乳房腫瘤、乳汁分泌	乳房腫大
消化器	悪心(20.8%)	嘔吐、腹部不快感、便秘、下痢、上腹部痛、胃炎、口内炎	腹痛、胃腸炎、腹部膨満、口渇、細菌性胃腸炎、齲歯、消化不良	鼓腸
精神神経系	頭痛(25.5%)	傾眠、浮動性めまい、不眠症、回転性めまい	感覚鈍麻、片頭痛、耳鳴、うつ病、抑うつ気分、気力低下、情動不安定、リビドー減退	錯感覚、神経過敏
循環器			動悸、高血圧	静脈瘤
呼吸器			鼻咽頭炎、アレルギー性鼻炎、気管支炎、喘息、口腔咽頭痛	
肝臓			肝機能検査異常、Al-P低下、γ-GTP上昇	
腎臓			尿中タンパク陽性	血漿中レニン活性上昇、血漿中アルドステロン活性上昇
血液	凝固検査異常、プラスミノーゲン上昇、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇	フィブリンDダイマー上昇、プロテインS低下、フィブリノゲン上昇、血清鉄低下	プロトロンビン時間短縮、鉄欠乏性貧血、白血球増加、血小板減少、貧血、白血球減少、プロテインC上昇、血清鉄上昇	
内分泌・代謝系		トリグリセリド上昇、コレステロール上昇	脂質異常	
筋・骨格系		背部痛	四肢痛、筋骨格硬直、筋痙縮	
皮膚		ざ瘡	湿疹、発疹、じん麻疹、色素沈着注)	多形紅斑、そう痒症
眼			アレルギー性結膜炎	
その他		浮腫、倦怠感	発熱、CRP上昇、体重増加、膀胱炎、顔面浮腫、ほてり	急性胆のう炎、無力症、多汗、体重減少

注)：長時間太陽光を浴びないように注意すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

含有するエチニルエストラジオールの作用による血清タンパク(コルチコイド結合性グロブリン、サイロキシン結合性グロブリン等)の増加により、総コルチゾール、総T_3、総T_4の上昇がみられることがある。また、これ

らの遊離型は変化しないとされている。これら検査値の判定に際しては注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国の疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、類薬(経口避妊剤)を服用している女性は服用していない女性に比し、3.25～4.0倍高くなるとの報告がある。また、静脈血栓症のリスクは経口避妊剤服用開始の最初の1年間において最も高くなるとの報告がある。さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊剤の服用を開始した時だけでなく、4週間以上の中断後に服用を再開した時又は4週間以上の中断後に別の経口避妊剤へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後3ヵ月間が特に高いとの報告がある。外国での大規模市販後調査における2年以上の追跡調査の結果、本剤と同一成分・含量の製剤の静脈血栓症の発現率は10000婦人年当たり7.2件であり、静脈血栓症のリスクは類薬(レボノルゲストレル等を含有する経口避妊剤)と同等であることが報告されている。なお、外国での少数例又は後ろ向きの疫学調査において、結果の評価は確立していないが、本剤と同一成分でエチニルエストラジオール含量0.030mg製剤の服用者での静脈血栓症のリスクは、類薬(レボノルゲストレルを含有する経口避妊剤)の服用者より高かったとの報告もある。

15.1.2 外国での疫学調査の結果、類薬(経口避妊剤)の服用により乳癌及び子宮頸癌になる可能性が高くなるとの報告がある。

15.1.3 外国で、類薬(経口避妊剤)を2年以上服用した場合、良性肝腫瘍が10万人当たり3.4人発生するとの報告がある。また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。一方、悪性肝腫瘍(肝癌)の発生率は極めて低く、100万人当たり1人に満たない。

15.1.4 外国で、類薬(経口避妊剤)の服用により全身性エリテマトーデス(SLE)の悪化、アナフィラキシー、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれたとの報告がある。

15.1.5 外国で、類薬(経口避妊剤)の服用による角膜厚の変化等によりコンタクトレンズがうまく調整されないため、視力・視野の変化、装用時の不快感等がみられたとの報告がある。

15.1.6 調節卵巣刺激の前周期に低用量黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤を投与した場合の生産率や継続妊娠率は、投与しなかった場合と比較して低かったとの報告がある[1]。[5.参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康女性に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。血清中ドロスピレノン(DRSP)濃度は投与1.5時間後に最高血清中濃度(Cmax)に達し、その後二相性の消失を示した。血清中エチニルエストラジオール(EE)濃度は投与1.5時間後にCmaxに達した後、速やかに消失し、投与6～48時間後には定量限界以下となった[2]。

	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	AUC[a] (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
DRSP	37.4 ±12.2	1.5 (0.5-4)	501 ±88.1	27.0 ±5.60
EE	0.0538 ±0.0191	1.5 (1-4)	0.229 ±0.142	−

平均値±標準偏差、tmaxのみ中央値(範囲)、n=18
a)DRSPはAUC(0-∞)、EEはAUC(0-t_{last})を示す。

16.1.2 反復投与

健康女性に本剤を計21日間反復投与したときの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。血清中DRSP濃度は投与8日後に定常状態に到達し、投与21日目の蓄積率は3.0であった。血清中EE濃度の投与21日目の蓄積率は2.5であった[3]。

	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
DRSP 1日目	40.5 ±11.0	1.5 (1-2)	277 ±56.1	−
DRSP 21日目	80.8 ±17.7	1.5 (1-2)	825 ±189	29.5 ±5.28
EE 1日目	0.0362 ±0.0162	1.5 (1-2)	0.119 ±0.0783	−
EE 21日目	0.0576 ±0.0286	1.25 (1-2)	0.275 ±0.168	−

平均値±標準偏差、tmaxのみ中央値(範囲)、n=24

16.4 代謝

健康閉経後女性に^{14}C-DRSPを経口投与後のヒト血漿中に、ラクトン環の開環により生じたDRSPの酸性型及び4,5-ジヒドロ-DRSP-3-硫酸が、主要な不活性代謝物として検出された[4](外国人データ)。DRSPは、*in vitro*で薬物代謝酵素CYP3A4により僅かに代謝された。EEは主にCYP3A4で代謝され、硫酸抱合及びグルクロン酸抱合を受ける[5]。

16.5 排泄

健康閉経後女性に^{14}C-DRSPを経口投与後、放射活性は投与10日以内にほぼ完全に糞尿中に排泄され、尿中より糞便中にやや多く排泄された。糞尿中に排泄された未変化体は僅かであった[4](外国人データ)。健康女性に^{3}H-EEを経口投与後、放射活性は投与10日以内にほぼ完全に糞尿中に排泄され、尿糞便中排泄比は4：6であった[6](外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善〉

17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験

子宮内膜症患者(最大124日周期群：平均35.7歳、22～47歳、プラセボ群：平均35.3歳、20～49歳)を対象とし、プラセボ対照二重盲検及び実薬(ジエノゲスト)対照非盲検の比較試験を実施した[7]。有効性についてはプラセボを対照とし、最も高度な骨盤痛を視覚的アナログスケール(VAS)を用いて評価した。最も高度な骨盤痛について、投与前から投与開始後17～24週までのVAS値の変化量(平均値±標準偏差)は、最大124日周期群(114例)で−36.6±23.9mm、プラセボ群(117例)で−10.7±18.0mmであった。群間差の最小二乗平均値[95%信頼区間]は−26.3mm[−31.6mm、−20.9mm]であり、最大124日周期群のプラセボ群に対する優越性が示された[片側p<0.0001、投与群及びベースライン観察期におけるVAS(60mm未満、60mm以上)を固定効果とした分散分析]。副作用(臨床検査値異常を含む)は241例中151例(62.7%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、性器出血59例(24.5%)、プラスミノーゲン上昇32例(13.3%)、不正子宮出血29例(12.0%)、悪心25例(10.4%)等であった。

〈月経困難症〉

17.1.2 国内第Ⅲ相比較試験

月経困難症患者(最大124日周期群：平均28.9歳、20～46歳、28日周期群[注)]：平均30.4歳、20～45歳)を対象とし、実薬対照非盲検の比較試験を実施した[8)]。有効性については、治験薬投与開始後25日目からの140日間の評価期間中における月経痛を伴う日数により評価した。140日間における月経痛を伴う日数(平均値±標準偏差)は、最大124日周期群(99例)で11.9±9.4日、28日周期群(91例)で15.3±11.8日であった。群間差の平均値[95%信頼区間]は−3.4日[−6.5日、−0.3日]であり、最大124日周期群の28日周期群に対する優越性が示された(p=0.0300、二標本t検定)。

副作用(臨床検査値異常を含む)は105例中80例(76.2%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、性器出血40例(38.1%)、プラスミノーゲン上昇26例(24.8%)、不正子宮出血15例(14.3%)等であった。

17.1.3 国内第Ⅱ/Ⅲ相比較試験

月経困難症患者(28日周期群[注)]：平均30.8歳、20～48歳)を対象とし、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した[9)]。月経困難症の程度及び鎮痛薬の使用日数を指標とした月経困難症スコア[b)]を用いた。その結果、最終評価時(最大4周期投与後)の投与前からの変化量はプラセボ群(58例、投与前：4.0±0.96、変化量：-1.0±1.53)と比較し28日周期群(61例、投与前：4.0±0.91、変化量：-1.9±1.63)において有意に大きいことが示された。

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	横になって休息したくなるほど仕事(学業・家事)への支障を来す	2
	重度	1日以上寝込み、仕事(学業・家事)ができない	3
鎮痛薬の使用	なし	なし	0
	軽度	直前(あるいは現在)の月経期間中に鎮痛薬を1日使用した	1
	中等度	直前(あるいは現在)の月経期間中に鎮痛薬を2日使用した	2
	重度	直前(あるいは現在)の月経期間中に鎮痛薬を3日以上使用した	3

b)ノーベルファーマ株式会社: Prog Med. 2005; 25: 739-758

副作用(臨床検査値異常を含む)は61例中57例(93.4%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、悪心17例(27.9%)、頭痛15例(24.6%)、凝固検査異常13例(21.3%)、性器出血13例(21.3%)、月経痛9例(14.8%)、不正子宮出血8例(13.1%)、下腹部痛7例(11.5%)等であった。

17.1.4 国内第Ⅱ/Ⅲ相長期投与試験

月経困難症患者(28日周期群[注)]：平均29.3歳、20～44歳)を対象とし、28日周期群の24週間(6周期)投与における月経中間期出血に対する有効性及び52週間(13周期)投与における安全性を評価することを目的とした長期投与試験を実施した[10)]。その結果、月経中間期出血の発現率(12.6%、95%信頼区間：8.57～17.53%)は許容範囲内であり、長期投与における安全性が確認された。また、月経困難症に対する有効性は投与中持続することが示された。

副作用(臨床検査値異常を含む)は349例中314例(90.0%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、頭痛153例(43.8%)、悪心105例(30.1%)、不正子宮出血96例(27.5%)、凝固検査異常70例(20.1%)、月経痛68例(19.5%)、性器出血67例(19.2%)、下腹部痛39例(11.2%)等であった。

注)ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠を24日間連続投与後、プラセボ錠を4日間投与する28日間を1周期とする。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症〉

18.1.1 本剤の排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用によって、プロスタグランジン類等の過剰産生を抑制することにより子宮収縮運動を抑制し、月経困難症や子宮内膜症における疼痛などの症状を軽減すると考えられる。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

18.1.2 本剤を一定期間投与し、内因性の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの分泌を抑制した上で、本剤の有効成分である合成卵胞ホルモンと合成黄体ホルモンの血中濃度を一定期間維持し、本剤の中止によりそれらの血中濃度を急激に低下させることで子宮内膜がはく落し、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期を規定する消退出血が生じる。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 ドロスピレノン

一般的名称：ドロスピレノン(Drospirenone)

化学名：3-Oxo-6*β*,7*β*:15*β*,16*β*-dimethano-17*α*-pregn-4-ene-21,17-carbolactone

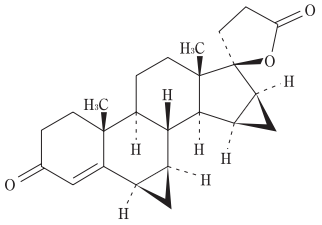
分子式：$C_{24}H_{30}O_3$

分子量：366.49

性状：本品は白色の粉末である。

本品はアセトニトリル又は*N*,*N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



19.2 エチニルエストラジオール　ベータデクス

一般的名称：エチニルエストラジオール　ベータデクス(Ethinylestradiol Betadex)

化学名：19-Nor-17*α*-pregna-1,3,5(10)-triene-20-yne-3,17-diol—di-*β*-cyclodextrin

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

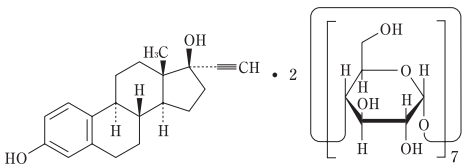
分子量：2,566.37

性状：本品は白色の粉末である。

本品は水に溶けにくい。

本品は吸湿性である。

化学構造式：



22. 包装

84錠[28錠(PTP)×3]

336錠[28錠(PTP)×12]

23．主要文献

1)Farquhar C, et al.: Cochrane Database Syst Rev. 2017; 5: CD006109
2)社内資料: 薬物動態(単回投与)(ヤーズ配合錠2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.2.1)
3)社内資料: 薬物動態(反復投与)(ヤーズ配合錠2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.2.3)
4)社内資料: 薬物動態(代謝・排泄)(ヤーズ配合錠2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
5)社内資料: 薬物動態(代謝)(ヤーズ配合錠2010年7月23日承認、CTD2.7.2.3.1.3)
6)Speck U, et al.: Contraception. 1976; 14: 151-163
7)社内資料: 子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(2016年12月19日承認、CTD2.7.6.2)
8)社内資料: 月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(2016年12月19日承認、CTD2.7.6.3)
9)社内資料: 月経困難症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相比較試験(ヤーズ配合錠2010年7月23日承認、CTD2.7.6.29)
10)社内資料: 月経困難症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相長期投与試験(ヤーズ配合錠2010年7月23日承認、CTD2.7.6.30)

24．文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話0120-106-398

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

2023年11月改訂(第5版、承認条件の項削除)
＊2023年 9月改訂(第4版)

貯法：室温保存
＊**有効期間**：36箇月

処方箋医薬品注)

月経困難症治療剤
レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合製剤

ジェミーナ®配合錠
Jemina® tablets

日本標準商品分類番号
872482

承認番号	23000AMX00484000
販売開始	2018年10月

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者
2.2 エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば乳癌、子宮内膜癌)、子宮頸癌及びその疑いのある患者[腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。][8.9-8.11、8.13参照]
2.3 診断の確定していない異常性器出血のある患者[性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある。][8.9、8.11、8.13 参照]
2.4 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者[血液凝固能が亢進され、これらの症状が増悪することがある。][11.1.1 参照]
2.5 35歳以上で1日15本以上の喫煙者[心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。][8.7、9.1.2、9.1.5、11.1.1 参照]
2.6 前兆(閃輝暗点、星型閃光等)を伴う片頭痛の患者[前兆を伴う片頭痛の患者は前兆を伴わない患者に比べ脳血管障害(脳卒中等)が発生しやすくなるとの報告がある。][11.1.1 参照]
2.7 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。][9.1.9、11.1.1 参照]
2.8 血管病変を伴う糖尿病患者(糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等)[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。][11.1.1 参照]
2.9 血栓性素因のある患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。][11.1.1 参照]
2.10 抗リン脂質抗体症候群の患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。][11.1.1 参照]
2.11 手術前4週以内、術後2週以内、産後4週以内及び長期間安静状態の患者[血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。][8.6、11.1.1 参照]
2.12 重篤な肝障害のある患者[9.3.1 参照]
2.13 肝腫瘍のある患者[症状が増悪することがある。]
2.14 脂質代謝異常のある患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるため、症状が増悪することがある。][11.1.1 参照]
2.15 高血圧のある患者(軽度の高血圧の患者を除く)[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。][9.1.10、11.1.1 参照]
2.16 耳硬化症の患者[症状が増悪することがある。]
2.17 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者[症状が再発するおそれがある。]
2.18 妊婦又は妊娠している可能性のある患者[9.4.1、9.4.2、9.4.4、9.5.1 参照]
2.19 授乳婦[9.6 参照]
2.20 骨成長が終了していない可能性がある患者[骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分(1錠中)	レボノルゲストレル	0.09mg
	エチニルエストラジオール(日局)	0.02mg
添加剤	無水乳糖、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ	

3.2 製剤の性状

色・剤形		白色のフィルムコーティング錠
外形		表面 NPC 裏面 33 側面
大きさ	直径	6.1mm
	厚さ	3.2mm
	重量	110mg
識別コード		NPC33

4. 効能又は効果

○ **月経困難症**
○ **生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整**

5. 効能又は効果に関連する注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉
妊娠率や生産率の報告を踏まえると、本剤を含む低用量卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤で調節卵巣刺激の開始時期の調整を行った場合は、開始時期の調整を行わない場合と比べて、妊娠率や生産率が低下する可能性があるので、このことを患者に説明した上で、本剤の投与の要否は、患者ごとに治療上の必要性を考慮して慎重に判断すること。[15.1.6 参照]

6. 用法及び用量

〈月経困難症〉
下記のいずれかを選択する。
・1日1錠を毎日一定の時刻に21日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上28日間を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日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。
・1日1錠を毎日一定の時刻に77日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上84日間を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、85日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉
1日1錠を毎日一定の時刻に、通常、14～28日間連続経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 毎日一定の時刻に服用させること。
7.2 本剤の服用にあたっては飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。

7.3 万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用する。2日以上服薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の1錠を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケジュールとおり服用を継続すること。

〈月経困難症〉

7.4 初めて服用させる場合、原則として月経第1～5日目に服用を開始させること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤を避妊目的で使用しないこと。

8.2 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

緊急対応を要する血栓症の主な症状

下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等

患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。[11.1.1 参照]

8.3 本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[11.1.1 参照]

血栓症が疑われる症状

下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等

8.4 血栓症のリスクが高まる状態(体を動かせない状態、顕著な血圧上昇、脱水等)が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[11.1.1 参照]

8.5 患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。[11.1.1 参照]

- 血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。
- 血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。
- 血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。

8.6 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。[2.11、11.1.1 参照]

8.7 年齢及び喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が増大するとの報告があるので、本剤服用患者には禁煙するよう指導すること。[2.5、9.1.2、9.1.5、11.1.1 参照]

8.8 本剤は黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤であることから、黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する薬剤(経口避妊薬等)を使用している場合は、本剤の投与開始前に中止させること。また、本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう患者に指導すること。

〈月経困難症〉

8.9 本剤の投与に際しては、患者の病歴調査及び検診が必要である。この検診には、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査が含まれる。本剤投与中は6ヵ月毎の検診を行い、1年に1回以上、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を行うこと。また、1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。[2.2、2.3、9.1.1 参照]

8.10 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。[2.2、9.1.3、9.1.4 参照]

8.11 本剤投与中の器質的疾患を伴う月経困難症患者では、不正性器出血の発現に注意するとともに定期的に内診及び超音波検査等を実施して、器質的疾患の増悪の有無を確認すること。特に、子宮内膜症性卵巣嚢胞(卵巣チョコレート嚢胞)は、自然経過において悪性化することを示唆する報告があるので、画像診断や腫瘍マーカー等の検査も行うこと。本剤投与中に腫瘤が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の可否を判断すること。[2.2、2.3 参照]

8.12 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。

8.13 服用中に不正性器出血が長期間持続する場合は、腟細胞診等の検査で悪性疾患によるものではないことを確認の上、投与すること。[2.2、2.3 参照]

8.14 本剤投与により希発月経等の月経異常や不正性器出血がみられる。患者にはあらかじめ十分に説明し、通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が長い場合あるいは月経の発来がない場合には、医師へ相談するよう指導すること。出血が続く患者には必要に応じて血液検査等を実施し、異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止など適切な処置を行うこと。

8.15 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良をきたすことがあり、妊娠する可能性が高くなるので注意すること。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

8.16 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

8.17 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良を来すことがあり、予定した時期に消退出血が発来しない可能性があるので、医師に相談すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 子宮筋腫のある患者

定期的に内診や画像診断等の検査を行うなど慎重に投与すること。筋腫の腫大を促すことがある。[8.9 参照]

9.1.2 40歳以上の患者(ただし、1日15本以上の喫煙者には投与しないこと)

一般に心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがある。[2.5、8.7、11.1.1 参照]

9.1.3 乳癌の既往歴のある患者

乳癌が再発するおそれがある。[8.10 参照]

9.1.4 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者

定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もある。[8.10 参照]

9.1.5 喫煙者(ただし、35歳以上で1日15本以上の喫煙者には投与しないこと)

心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[2.5、8.7、11.1.1 参照]

9.1.6 肥満の患者

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1 参照]

9.1.7 血栓症の家族歴を持つ患者

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1 参照]

9.1.8 前兆を伴わない片頭痛の患者

脳血管障害(脳卒中等)が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1 参照]

9.1.9 心臓弁膜症の患者(ただし、肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者には投与しないこと)

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[2.7、11.1.1 参照]

9.1.10 軽度の高血圧(妊娠中の高血圧の既往も含む)のある患者

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。[2.15、11.1.1 参照]

9.1.11 耐糖能の低下している患者(糖尿病患者及び耐糖能異常の患者)

十分コントロールを行いながら投与すること。耐糖能が低下することがある。

9.1.12 ポルフィリン症の患者

症状が増悪することがある。

9.1.13 心疾患又はその既往歴のある患者

ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。

9.1.14 てんかん患者

症状が増悪することがある。

9.1.15 テタニーのある患者

症状が増悪することがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎疾患又はその既往歴のある患者

ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。[2.12 参照]

9.3.2 肝障害のある患者(重篤な肝障害の患者を除く)

代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。

9.4 生殖能を有する者

〈月経困難症(用法及び用量共通)〉

9.4.1 本剤の投与に際しては、問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを十分に確認すること。[2.18、9.5.1 参照]

9.4.2 本剤の服用方法を遵守していない場合等何等かの理由により妊娠の可能性が疑われる場合は、医師に相談するよう指導し、妊娠の有無について確認すること。[2.18、9.5.1 参照]

9.4.3 妊娠を希望する場合には、本剤の服用を中止後に月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。

〈月経困難症(21日投与7日休薬の用法及び用量)〉

9.4.4 本剤を服用中に消退出血が2周期連続して発来しなかった場合、投与継続に先だって妊娠していないことを確認すること。[2.18、9.5.1 参照]

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠が確認された場合には投与を中止すること。[2.18、9.4.1、9.4.2、9.4.4 参照]

9.5.2 卵胞ホルモン剤を妊娠動物(マウス)に投与した場合、児の成長後腟上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する結果が報告されている。また、新生児(マウス)に投与した場合、児の成長後腟上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。

9.6 授乳婦

投与しないこと。母乳の量的質的低下が起こることがある。また、母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が起こるとの報告がある。[2.19 参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン プレドニゾロン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン テオフィリン オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
チザニジン		本剤は肝の薬物代謝酵素(CYP1A2)を阻害し、この薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
リファンピシン リファブチン	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素(CYP3A4等)を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート		これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン等		これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤 スルフォンアミド系製剤 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩 ホスアンプレナビル（リトナビル併用時）	エチニルエストラジオールの血中濃度が低下するおそれがある。	機序不明
リトナビル ダルナビル（リトナビル併用時）		リトナビルは薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
ロピナビル・リトナビル配合剤		この薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン		機序不明
エファビレンツ	レボノルゲストレルの血中濃度が低下するおそれがある。	
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビリン		この薬剤は本剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害すると考えられる。
アプレピタント ホスアプレピタント	本剤の効果が減弱されるおそれがある。	機序は解明されていないが、これらの薬剤との併用により本剤の代謝が亢進すると考えられる。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。
ボリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ボリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ボリコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。 本剤がボリコナゾールの代謝酵素（CYP2C19）を阻害すると考えられる。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
ルフィナミド	本剤の効果が減弱化するおそれがある。	機序不明
セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）（頻度不明）

下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。［2.4-2.11、2.14、2.15、8.2-8.7、9.1.2、9.1.5-9.1.10 参照］

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症			発疹
血液		貧血、鉄欠乏性貧血	
内分泌代謝		浮腫、体重増加	
精神神経	頭痛（11.2%）	不快気分、浮動性めまい、体位性めまい、感覚鈍麻、傾眠、回転性めまい、倦怠感	神経過敏、抑うつ
眼		閃輝暗点	網膜血流障害による視力障害
循環器		動悸、静脈瘤、ほてり、末梢性浮腫、血圧上昇	
消化器	悪心（10.4%）	食欲亢進、食欲減退、腹部不快感、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、便秘、下痢、痔核、胃炎、嘔吐、口渇	口内炎
肝臓			肝機能異常、黄疸
皮膚		ざ瘡	色素沈着注）
筋・骨格		背部痛、四肢痛	肩こり
卵巣		卵巣嚢胞	
子宮	下腹部痛（20.3%）、無月経（10.4%）、月経過多（21.6%）、不正子宮出血（72.9%）、希発月経（44.6%）	子宮平滑筋腫、月経困難症、過少月経、頻発月経、月経前症候群、腟分泌物	経血量変化
乳房		乳房硬結、乳房痛、乳汁漏出症、乳房不快感	乳房腫大、乳汁分泌、乳房萎縮
臨床検査		ALT増加、AST増加、血中クレアチニン増加、血中フィブリノゲン増加、血中鉄減少、血中LDH増加、血中トリグリセリド増加、フィブリンDダイマー増加、γ-GTP増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、プラスミノーゲン減少、プラスミノーゲン増加、プロテインC減少、プロトロンビン時間延長、赤血球数減少、アンチトロンビンⅢ減少、プロテインS減少、血小板数増加	総コレステロール上昇
その他		突発性難聴、呼吸困難、腋窩痛	カンジダ腟炎、熱感、冷感、代償性鼻出血

注）長時間太陽光を浴びないよう注意すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

含有するエチニルエストラジオールの作用による血清蛋白（コルチコイド結合性グロブリン、サイロキシン結合性グロブリン等）の増加により、総コルチゾール、総T_3、総T_4の上昇がみられることがある。また、これらの遊離型は変化しないとされている。これら検査値の判定に際しては注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国の疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、経口避妊薬を服用している女性は服用していない女性に比し、3.25～4.0倍高くなるとの報告がある。

また、静脈血栓症のリスクは経口避妊薬服用開始の最初の1年間において最も高くなるとの報告がある。

さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊薬の服用を開始した時だけでなく、4週間以上の中断後に服用を再開した時又は4週間以上の中断後に別の経口避妊薬へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後3ヵ月間が特に高いとの報告がある。

15.1.2 外国での疫学調査の結果、経口避妊薬の服用により乳癌及び子宮頸癌になる可能性が高くなるとの報告がある。

15.1.3 外国で、経口避妊薬を2年以上服用した場合、良性肝腫瘍が10万人当たり3.4人発生するとの報告がある。

また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。一方、悪性肝腫瘍(肝癌)の発生率は極めて低く、100万人当たり1人に満たない。

15.1.4 外国で、経口避妊薬の服用により全身性エリテマトーデス(SLE)の悪化、アナフィラキシー、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれたとの報告がある。

15.1.5 外国で、経口避妊薬の服用による角膜厚の変化等によりコンタクトレンズがうまく調整されないため、視力・視野の変化、装用時の不快感等がみられたとの報告がある。

15.1.6 調節卵巣刺激の前周期に低用量卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤を投与した場合の生産率及び継続妊娠率は、投与しなかった場合と比較して低かったとの報告がある[1)]。[5. 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人女性13例への本剤(レボノルゲストレル0.09mg、エチニルエストラジオール0.02mg)21日間反復経口投与時の薬物動態パラメータは、以下のとおりであった[2)]。

	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
レボノルゲストレル	67.0±29.6	5.3±1.8	1.3±0.4	28.4±7.0
エチニルエストラジオール	0.603±0.241	0.067±0.032	1.6±0.8	14.3±3.4

(n=13、平均値±標準偏差)

16.4 代謝

外国人において、レボノルゲストレルの主要代謝物は3α,5β-テトラヒドロノルゲストレルであり、ほとんどがグルクロン酸抱合体として存在する。エチニルエストラジオールは肝ミクロゾーム代謝酵素によって不活性代謝物へ変換され、その後3位で直接硫酸抱合あるいはグルクロン酸抱合を受ける[3,4)]。

16.5 排泄

外国人において、レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールは、いずれも糞尿中に排泄された[3,5)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈月経困難症〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

月経困難症患者(21日投与7日休薬群：16～50歳、平均32.1歳、77日投与7日休薬群：17～48歳、平均31.6歳、プラセボ群：18～47歳、平均33.1歳)を対象としたプラセボ対照比較試験において、月経困難症スコア合計[注1)]の投与前から3周期(1～3周期の平均)までの変化量は、21日投与7日休薬群及び77日投与7日休薬群のいずれもプラセボ群と比較して有意差が認められた。また、月経困難症に対する効果は投与52週まで持続することが確認された[6)]。

月経困難症スコア合計の投与前から3周期(1～3周期の平均)までの変化量の群間比較

	1～3周期変化量[注2)，注3)]	群間差[注2)，注3)]	P値[注3)，注4)]
21日投与7日休薬群(n=81)	−1.8±0.12	−0.9±0.16	<0.001
77日投与7日休薬群(n=86)	−3.1±0.12	−2.2±0.16	<0.001
プラセボ群(n=78)	−0.9±0.13	-	-

注1)月経困難症スコア合計(月経困難症の程度＋鎮痛薬の使用)

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

注2)最小二乗平均値±標準誤差

注3)投与群と観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、相関構造にCompound Symmetryを仮定した混合効果モデル

注4)シミュレーション法により検定の多重性を調整

副作用(臨床検査値異常を含む)の発現頻度は、88.8%(214/241例)であった。

21日投与7日休薬群(プラセボからの切り替え症例を含む)における副作用の発現頻度は83.2%(129/155例)であった。主な副作用(10%以上)は、不正子宮出血67.7%(105例)、希発月経27.1%(42例)、月経過多18.7%(29例)、下腹部痛14.2%(22例)であった。

77日投与7日休薬群における副作用の発現頻度は98.8%(85/86例)であった。主な副作用(10%以上)は、不正子宮出血95.3%(82例)、希発月経86.0%(74例)、月経過多32.6%(28例)、無月経31.4%(27例)、下腹部痛31.4%(27例)、頭痛12.8%(11例)、悪心11.6%(10例)であった[6)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

〈月経困難症〉

18.1.1 本剤は、排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用により、プロスタグランジンの産生を抑制し、子宮平滑筋収縮等による疼痛を緩和すると考えられる。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

18.1.2 本剤を一定期間投与し、内因性の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの分泌を抑制した上で、本剤の有効成分である合成卵胞ホルモンと合成黄体ホルモンの血中濃度を一定期間維持し、本剤の中止によりそれらの血中濃度を急激に低下させることで子宮内膜がはく落し、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期を規定する消退出血が生じる。

18.2 排卵抑制作用

健康成人女性(13例)に本剤を1日1回1錠21日間投与した時、エストラジオール及びプロゲステロンの分泌抑制が認められた[2)]。

18.3 子宮内膜増殖抑制作用

国内第Ⅲ相試験において、本剤21日投与7日休薬群及び77日投与7日休薬群のいずれもプラセボ群と比較して子宮内膜の厚さの有意な菲薄化が認められた[6)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 レボノルゲストレル

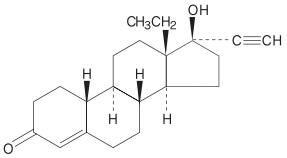
一般名：レボノルゲストレル（Levonorgestrel）

化学名：（－）-13-Ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one

分子式：$C_{21}H_{28}O_2$

分子量：312.45

構造式：



性　状：白色の粉末である。
テトラヒドロフランにやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール、エタノール（99.5）又はアセトンに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融　点：232～239℃

19.2 エチニルエストラジオール

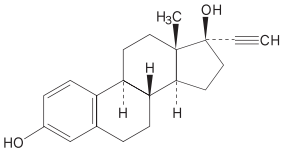
一般名：エチニルエストラジオール（Ethinylestradiol）

化学名：19-Nor-17 α -pregna-1,3,5（10）-triene-20-yne-3,17-diol

分子式：$C_{20}H_{24}O_2$

分子量：296.40

構造式：



性　状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
ピリジン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、エタノール（95）又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融　点：180～186℃又は142～146℃

＊20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

＊22. 包装

63錠［21錠（PTP）×3］（脱酸素剤入り）
84錠［28錠（PTP）×3］（脱酸素剤入り）

23. 主要文献

1）Farquhar C, et al. Oral contraceptive pill, progestogen or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. Cochrane Database Syst Rev 2017; 5: CD006109
2）社内資料：健康成人女性への反復経口投与試験（2018年7月2日承認、申請資料概要2.7.2.2）
3）Sisenwine SF, et al . Drug Metab. Dispos. 1975; 3: 180－188.
4）Orme ML' E, et al . Clin. Pharmacokinet. 1983; 8: 95－136.
5）Speck U, et al . Contraception. 1976; 14: 151－163.
6）社内資料：第Ⅲ相長期投与試験-無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験（2018年7月2日承認、申請資料概要2.7.6.2）.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノーベルファーマ株式会社　カスタマーセンター
〒104-0033　東京都中央区新川1-17-24
フリーダイヤル：0120-003-140
あすか製薬株式会社　くすり相談室
〒108-8532　東京都港区芝浦二丁目5番1号
TEL：0120-848-339
FAX：03-5484-8358

25. 保険給付上の注意

本剤が避妊の目的で処方された場合には、保険給付の対象とはしないこと。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川１－１７－２４

26.2 提携

あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目5番1号

＊＊2022年3月改訂（第3版、効能変更、用法変更）
＊2021年6月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
872482

	ルナベル配合錠LD	ルナベル配合錠ULD
承認番号	22500AMX00835000	22500AMX00985000
販売開始	2008年7月	2013年9月

月経困難症治療剤
ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤

処方箋医薬品注)

ルナベル®配合錠LD
ルナベル®配合錠ULD

LUNABELL® tablets LD
LUNABELL® tablets ULD

貯法：室温保存
有効期間：3年

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者
2.2 エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば乳癌、子宮内膜癌）、子宮頸癌及びその疑いのある患者［腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。］［8.9-8.11、8.13参照］
2.3 診断の確定していない異常性器出血のある患者［性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある。］［8.9、8.11、8.13参照］
2.4 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者［血液凝固能が亢進され、これらの症状が増悪することがある。］［11.1.1参照］
2.5 35歳以上で1日15本以上の喫煙者［心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［8.7、9.1.2、9.1.5、11.1.1参照］
2.6 前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者［前兆を伴う片頭痛の患者は前兆を伴わない患者に比べ脳血管障害（脳卒中等）が発生しやすくなるとの報告がある。］［11.1.1参照］
2.7 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［9.1.9、11.1.1参照］
2.8 血管病変を伴う糖尿病患者（糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等）［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［11.1.1参照］
2.9 血栓性素因のある患者［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［11.1.1参照］
2.10 抗リン脂質抗体症候群の患者［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［11.1.1参照］
2.11 手術前4週以内、術後2週以内、産後4週以内及び長期間安静状態の患者［血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。］［8.6、11.1.1参照］
2.12 重篤な肝障害のある患者［9.3.1参照］
2.13 肝腫瘍のある患者［症状が増悪することがある。］
2.14 脂質代謝異常のある患者［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるため、症状が増悪することがある。］［11.1.1参照］
2.15 高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者を除く）［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。］［9.1.10、11.1.1参照］
2.16 耳硬化症の患者［症状が増悪することがある。］
2.17 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者［症状が再発するおそれがある。］
2.18 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［9.4.1、9.4.2、9.5.1参照］
2.19 授乳婦［9.6参照］
2.20 骨成長が終了していない可能性がある患者［骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ルナベル配合錠LD	ルナベル配合錠ULD
有効成分（1錠中）	ノルエチステロン（日局）1mg エチニルエストラジオール（日局）0.035mg	ノルエチステロン（日局）1mg エチニルエストラジオール（日局）0.02mg
添加剤	無水乳糖、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名		ルナベル配合錠LD	ルナベル配合錠ULD
色・剤形		白色の素錠	白色の素錠
外形		表面 NPC 31 裏面 側面	表面 NPC 32 裏面 側面
大きさ	直径	6.5mm	6.5mm
	厚さ	2.2mm	2.2mm
	重量	100mg	100mg
識別コード		NPC31	NPC32

＊＊4. 効能又は効果

○月経困難症
○生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

＊＊5. 効能又は効果に関連する注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉
妊娠率や生産率の報告を踏まえると、本剤を含む低用量卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤で調節卵巣刺激の開始時期の調整を行った場合は、開始時期の調整を行わない場合と比べて、妊娠率や生産率が低下する可能性があるので、このことを患者に説明した上で、本剤の投与の要否は、患者ごとに治療上の必要性を考慮して慎重に判断すること。［15.1.6参照］

＊＊6. 用法及び用量

〈月経困難症〉
1日1錠を毎日一定の時刻に21日間経口投与し、その後7日間休薬する。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。
〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉
1日1錠を毎日一定の時刻に、通常、14～21日間経口投与する。

＊＊7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 毎日一定の時刻に服用させること。

7.2 本剤の投与にあたっては飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。

7.3 万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用する。2日以上服薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の1錠を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケジュールとおり服用を継続すること。

〈月経困難症〉

7.4 初めて服用させる場合、原則として月経第1～5日目に服用を開始させること。

7.5 本剤の1年を超える投与における有効性及び安全性は確立していないので、1年を超える投与は治療上必要と判断される場合にのみ行い、定期的に画像診断及び臨床検査(血液検査等)を行うなど、患者の状態に十分注意すること。

7.6 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠ULDのエチニルエストラジオールの用量はノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠LDより低用量であり、臨床試験においてノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠LDと比較して不正性器出血の発現率が高いことを踏まえ、症状や治療目標に応じて治療薬を選択すること。[11.2参照]

＊＊8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤を避妊目的で使用しないこと。

8.2 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

緊急対応を要する血栓症の主な症状

下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等

患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。[11.1.1参照]

8.3 本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[11.1.1参照]

血栓症が疑われる症状

下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等

8.4 血栓症のリスクが高まる状態(体を動かせない状態、顕著な血圧上昇、脱水等)が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[11.1.1参照]

8.5 患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。[11.1.1参照]

・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。

・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。

・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。

8.6 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。[2.11、11.1.1参照]

8.7 年齢及び喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が増大するとの報告があるので、本剤服用患者には禁煙するよう指導すること。[2.5、9.1.2、9.1.5、11.1.1参照]

8.8 本剤は黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤であることから、黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する薬剤(経口避妊薬等)を使用している場合は、本剤の投与開始前に中止させること。また、本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう患者に指導すること。

〈月経困難症〉

8.9 本剤の投与に際しては、患者の病歴調査及び検診が必要である。この検診には、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査が含まれる。本剤投与中は6ヵ月毎の検診を行い、1年に1回以上、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を行うこと。また、1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。[2.2、2.3、9.1.1参照]

8.10 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。[2.2、9.1.3、9.1.4参照]

8.11 本剤投与中の器質的疾患を伴う月経困難症患者では、不正性器出血の発現に注意するとともに定期的に内診及び超音波検査等を実施して、器質的疾患の増悪の有無を確認すること。特に、子宮内膜症性卵巣嚢胞(卵巣チョコレート嚢胞)は、自然経過において悪性化することを示唆する報告があるので、画像診断や腫瘍マーカー等の検査も行うこと。本剤投与中に腫瘤が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の可否を判断すること。[2.2、2.3参照]

8.12 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。

8.13 服用中に不正性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、長期間持続する場合は、腟細胞診等の検査で悪性疾患によるものではないことを確認の上、投与すること。[2.2、2.3参照]

8.14 本剤投与により希発月経等の月経異常や不正性器出血がみられる。患者にはあらかじめ十分に説明し、通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が長い場合あるいは月経の発来がない場合には、医師へ相談するよう指導すること。出血が続く患者には必要に応じて血液検査等を実施し、異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止など適切な処置を行うこと。

8.15 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良をきたすことがあり、妊娠する可能性が高くなるので注意すること。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

8.16 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

8.17 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良を来すことがあり、予定した時期に消退出血が発来しない可能性があるので、医師に相談すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 子宮筋腫のある患者

定期的に内診や画像診断等の検査を行うなど慎重に投与すること。筋腫の腫大を促すことがある。[8.9参照]

9.1.2　40歳以上の患者（ただし、1日15本以上の喫煙者には投与しないこと）

一般に心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがある。[2.5、8.7、11.1.1参照]

9.1.3　乳癌の既往歴のある患者

乳癌が再発するおそれがある。[8.10参照]

9.1.4　乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者

定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もある。[8.10参照]

9.1.5　喫煙者（ただし、35歳以上で1日15本以上の喫煙者には投与しないこと）

心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[2.5、8.7、11.1.1参照]

9.1.6　肥満の患者

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1参照]

9.1.7　血栓症の家族歴を持つ患者

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1参照]

9.1.8　前兆を伴わない片頭痛の患者

脳血管障害（脳卒中等）が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1参照]

9.1.9　心臓弁膜症の患者（ただし、肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者には投与しないこと）

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[2.7、11.1.1参照]

9.1.10　軽度の高血圧（妊娠中の高血圧の既往も含む）のある患者

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。[2.15、11.1.1参照]

9.1.11　耐糖能の低下している患者（糖尿病患者及び耐糖能異常の患者）

十分コントロールを行いながら投与すること。耐糖能が低下することがある。

9.1.12　ポルフィリン症の患者

症状が増悪することがある。

9.1.13　心疾患又はその既往歴のある患者

ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。

9.1.14　てんかん患者

症状が増悪することがある。

9.1.15　テタニーのある患者

症状が増悪することがある。

9.2　腎機能障害患者

9.2.1　腎疾患又はその既往歴のある患者

ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。

9.3　肝機能障害患者

9.3.1　重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。[2.12参照]

9.3.2　肝障害のある患者（重篤な肝障害の患者を除く）

代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。

＊＊9.4　生殖能を有する者

〈月経困難症〉

9.4.1　本剤の投与に際しては、問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを十分に確認すること。[2.18、9.5.1参照]

9.4.2　服用中に消退出血が2周期連続して発来しなかった場合、投与継続に先だって妊娠していないことを確認すること。[2.18、9.5.1参照]

9.4.3　妊娠を希望する場合には、本剤の服用を中止後に月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。

9.5　妊婦

9.5.1　妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠が確認された場合には投与を中止すること。[2.18、9.4.1、9.4.2参照]

9.5.2　卵胞ホルモン剤を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後腟上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する結果が報告されている。また、新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後腟上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。

＊9.6　授乳婦

投与しないこと。母乳の量的質的低下が起こることがある。また、母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が起こるとの報告がある。[2.19参照]

9.7　小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2　併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン 　プレドニゾロン等 三環系抗うつ剤 　イミプラミン等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン テオフィリン オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
チザニジン		本剤は肝の薬物代謝酵素（CYP1A2）を阻害し、この薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
リファンピシン リファブチン	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素（CYP3A4等）を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
バルビツール酸系製剤 　フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 　フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート		これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質 　テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 　アンピシリン等		これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤 スルフォンアミド系製剤 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩 ホスアンプレナビル(リトナビル併用時)	エチニルエストラジオールの血中濃度が低下するおそれがある。	機序不明
リトナビル ダルナビル(リトナビル併用時)		リトナビルは薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
ロピナビル・リトナビル配合剤		この薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン		機序不明
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビリン		この薬剤は本剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害すると考えられる。
アプレピタント ホスアプレピタント	本剤の効果が減弱されるおそれがある。	機序は解明されていないが、これらの薬剤との併用により本剤の代謝が亢進すると考えられる。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
ボリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。ボリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ボリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。本剤がボリコナゾールの代謝酵素(CYP2C19)を阻害すると考えられる。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
ルフィナミド	本剤の効果が減弱化するおそれがある。	機序不明
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症(四肢、肺、心、脳、網膜等)(頻度不明)

下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.4-2.11、2.14、2.15、8.2-8.7、9.1.2、9.1.5-9.1.10参照]

11.1.2 アナフィラキシー(頻度不明)

呼吸困難、蕁麻疹、血管浮腫、そう痒感等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、薬疹、顔面浮腫	
血液		貧血	
内分泌代謝		浮腫、体重増加、体重減少、高プロラクチン血症	高脂血症
精神神経	頭痛(15.5%)	倦怠感、めまい、いらいら感、ふらつき、感覚鈍麻、嗅覚錯誤、眠気、不眠症、感情不安定、顔面感覚鈍麻、片頭痛、異常感、知覚過敏、睡眠障害	神経過敏、頭重、しびれ感、振戦、抑うつ
眼		霧視	視覚障害(視力低下、視野欠損等)
循環器		血圧上昇、動悸、ほてり、末梢性浮腫、起立性低血圧	

種類＼頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
消化器	悪心(17.9%)、上腹部痛	嘔吐、腹痛、下痢、便秘、胃痛、腹部膨満、鼓腸、胃炎、過敏性腸症候群、胃不快感、歯痛、排便痛、消化管運動障害、口内炎、食欲不振、痔核、腸炎、腹部不快感、消化不良、胃腸炎	口渇、胸やけ、食欲亢進
肝臓		肝機能異常	黄疸
皮膚		ざ瘡、湿疹、蕁麻疹、多形紅斑、アトピー性皮膚炎、女性陰部そう痒症、紅斑、そう痒症、皮膚乾燥、紫斑	色素沈着[注1)]、脱毛症、結節性紅斑
筋・骨格		背部痛	四肢痛、筋痙縮、筋骨格硬直
腎・尿路		尿道炎、尿中蛋白陽性	
卵巣		出血性卵巣嚢胞、卵巣新生物、卵巣嚢胞、卵巣血腫、卵巣出血	
子宮	不正性器出血(破綻出血、点状出血)(LD:60.0%、ULD:81.1%)[注2)]、希発月経(LD:14.1%、ULD:35.8%)、月経過多、下腹部痛、過少月経、頻発月経	無月経、不規則月経、性器分泌物、子宮肥大、消退出血不規則、性交出血、子宮類線維腫の変性、子宮平滑筋腫、子宮頸管ポリープ、月経前症候群、子宮出血	経血量の変化、帯下の増加
乳房	乳房痛、乳房不快感	乳房緊満感、乳房萎縮、乳汁分泌、乳癌、乳房腫瘤、乳汁漏出症、線維嚢胞性乳腺疾患、乳腺線維腺腫	
臨床検査		AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、プラスミノーゲン増加、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加、血中フィブリノゲン増加、血中鉄減少、血小板数増加、血中ビリルビン増加、血中鉄増加、子宮頸部スミア異常	フィブリンDダイマー増加
その他		性欲減退、熱感、胸部不快感、炎症性疼痛、帯状疱疹、副鼻腔炎、齲歯、カンジダ症、鼻炎、髄膜腫、発熱、耳鳴、外陰腟乾燥、アレルギー性鼻炎	多汗

注1)長時間太陽光を浴びないよう注意すること。
注2)[7.6参照]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

含有するエチニルエストラジオールの作用による血清蛋白(コルチコイド結合性グロブリン、サイロキシン結合性グロブリン等)の増加により、総コルチゾール、総T_3、総T_4の上昇がみられることがある。また、これらの遊離型は変化しないとされている。これら検査値の判定に際しては注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国の疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、経口避妊薬を服用している女性は服用していない女性に比し、3.25～4.0倍高くなるとの報告がある。
また、静脈血栓症のリスクは経口避妊薬服用開始の最初の1年間において最も高くなるとの報告がある。
さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊薬の服用を開始した時だけでなく、4週間以上の中断後に服用を再開した時又は4週間以上の中断後に別の経口避妊薬へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後3ヵ月間が特に高いとの報告がある。

15.1.2 外国での疫学調査の結果、経口避妊薬の服用により乳癌及び子宮頸癌になる可能性が高くなるとの報告がある。

15.1.3 外国で、経口避妊薬を2年以上服用した場合、良性肝腫瘍が10万人当たり3.4人発生するとの報告がある。また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。一方、悪性肝腫瘍(肝癌)の発生率は極めて低く、100万人当たり1人に満たない。

15.1.4 外国で、経口避妊薬の服用により全身性エリテマトーデス(SLE)の悪化、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれたとの報告がある。

15.1.5 外国で、経口避妊薬の服用による角膜厚の変化等によりコンタクトレンズがうまく調整されないため、視力・視野の変化、装用時の不快感等がみられたとの報告がある。

＊＊15.1.6 調節卵巣刺激の前周期に低用量卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤を投与した場合の生産率及び継続妊娠率は、投与しなかった場合と比較して低かったとの報告がある[1)]。[5.参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈ルナベル配合錠LD〉

16.1.1 単回経口投与

健康成人女性29例への本剤（ノルエチステロン1mg、エチニルエストラジオール0.035mg）単回経口投与時の薬物動態パラメータは、以下のとおりであった[2)]。

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
ノルエチステロン	12.4 ± 4.4	1.7 ± 1.0	6.8 ± 1.1	75.2 ± 34.1
エチニルエストラジオール	0.094 ± 0.031	1.4 ± 0.5	9.3 ± 3.7	0.923 ± 0.357

（n=29、平均値 ± 標準偏差）

16.1.2 反復経口投与

健康成人女性9例に本剤と同一成分・含量の薬剤を21日間反復経口投与した場合の薬物動態パラメータは、以下のとおりであった[3)]。

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)
ノルエチステロン	22.4 ± 11.1	2.6 ± 3.7	9.7 ± 2.2	175.7 ± 51.3
エチニルエストラジオール	0.172 ± 0.052	1.3 ± 1.0	12.5 ± 2.7	1.999 ± 0.455

（n=9、平均値 ± 標準偏差）

〈ルナベル配合錠ULD〉

16.1.3 単回経口投与

健康成人女性12例への本剤（ノルエチステロン1mg、エチニルエストラジオール0.02mg）単回経口投与時の薬物動態パラメータは、以下のとおりであった[4)]。

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)
ノルエチステロン	12.5 ± 6.2	1.8 ± 0.8	7.4 ± 1.9	69.2 ± 36.3
エチニルエストラジオール	0.056 ± 0.017	1.5 ± 0.4	5.5 ± 2.2	0.368 ± 0.171

（n=12、平均値 ± 標準偏差）

16.1.4 反復経口投与

ノルエチステロン、エチニルエストラジオールともに投与4日目から定常状態に達すると考えられる。

16.2 吸収

16.2.1 生物学的利用率

外国人において、ラジオイムノアッセイ法により測定したノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの経口投与後の生物学的利用率はそれぞれ64%及び約40%であった[5)]。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

限外ろ過法により測定したノルエチステロン及びエチニルエストラジオールのヒト血漿中蛋白結合率はそれぞれ約96%及び99%であった[6)]（*in vitro*）。

16.4 代謝

ノルエチステロンは主にステロイド骨格中のA環の還元により代謝され、その後硫酸抱合あるいはグルクロン酸抱合を受ける。エチニルエストラジオールは肝ミクロゾーム代謝酵素によって不活性代謝物へ変換され、その後3位で直接硫酸抱合あるいはグルクロン酸抱合を受ける[5)]。

16.5 排泄

ラットに経口投与した場合、ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールは主に胆汁を経由して、糞中に排泄された[6)]。

17. 臨床成績

＊＊17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈月経困難症、ルナベル配合錠LD〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

子宮内膜症に伴う月経困難症患者（本剤群：21～44歳、平均31.7歳、プラセボ群：20～48歳、平均31.5歳）を対象とした4周期投与のプラセボ対照比較試験において、本剤は月経困難症スコア合計[注)]の変化量でプラセボに対して有意差（2標本t検定：$p<0.0001$）が認められた。

	投与前（－1周期）	最終観察周期（4周期投与後又は中止時）
本　剤	4.4 ± 1.12（n=49）	2.4 ± 1.43（n=49）
プラセボ	4.3 ± 1.02（n=47）	3.7 ± 1.27（n=47）

（平均値 ± 標準偏差）

副作用の発現頻度は本剤群80.0%（40/50例）、プラセボ群67.3%（33/49例）であった。本剤群の主な副作用（10%以上）は、不正性器出血60.0%（30例）、悪心24.0%（12例）、希発月経20.0%（10例）、頭痛14.0%（7例）、乳房不快感10.0%（5例）であった[7,8)]。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

子宮内膜症に伴う月経困難症患者（18～45歳、平均30.6歳）を対象とした、本剤13周期投与の長期投与試験における月経困難症スコア合計[注)]の推移は以下のとおりであった。

投与前（－1周期）	1周期投与後	3周期投与後	6周期投与後	9周期投与後	13周期投与後
4.3 ± 0.99 (n=123)	2.7 ± 1.90 (n=123)	2.1 ± 1.67 (n=121)	1.8 ± 1.61 (n=115)	1.5 ± 1.64 (n=107)	1.5 ± 1.64 (n=107)

（平均値 ± 標準偏差）

副作用の発現頻度は89.1%（114/128例）であった。主な副作用（10%以上）は不正性器出血59.4%（76例）、悪心25.8%（33例）、頭痛15.6%（20例）、希発月経12.5%（16例）、上腹部痛11.7%（15例）であった[9,10)]。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

機能性月経困難症患者（本剤群：20～42歳、平均29.1歳、プラセボ群：20～44歳、平均29.2歳）を対象とした4周期投与のプラセボ対照比較試験において、本剤は月経困難症スコア合計[注)]の変化量でプラセボに対して有意差（2標本t検定：$p<0.001$）が認められた。

	投与前（－1周期）	最終観察周期（4周期投与後又は中止時）
本　剤	3.8 ± 0.94（n=52）	1.2 ± 1.26（n=52）
プラセボ	3.6 ± 0.71（n=55）	2.2 ± 1.43（n=55）

（平均値 ± 標準偏差）

副作用の発現頻度は、本剤群80.7%（46/57例）、プラセボ群40.0%（22/55例）であった。本剤群の主な副作用（10%以上）は不正性器出血63.2%（36例）、悪心14.0%（8例）、希発月経12.3%（7例）であった[11,12)]。

〈月経困難症、ルナベル配合錠ULD〉

17.1.4　国内第Ⅲ相試験

月経困難症患者（本剤群：17～50歳、平均32.4歳、プラセボ群：20～48歳、平均30.4歳）を対象とした4周期投与のプラセボ対照比較試験において、本剤は月経困難症スコア合計[注)]の変化量でプラセボに対して有意差（2標本t検定：p <0.001）が認められた。

	投与前（－1周期）	最終観察周期（4周期投与後又は中止時）
本　剤	4.1 ± 1.00（n=105）	1.8 ± 1.57（n=105）
プラセボ	4.2 ± 0.95（n=54）	2.9 ± 1.55（n=54）

（平均値 ± 標準偏差）

副作用の発現頻度は、本剤群89.7%（96/107例）、プラセボ群57.4%（31/54例）であった。本剤群の主な副作用（10%以上）は、不正性器出血70.1%（75例）、希発月経22.4%（24例）、頭痛12.1%（13例）、下腹部痛10.3%（11例）であった[13)]。

17.1.5　国内第Ⅲ相試験

子宮内膜症に伴う月経困難症患者（20～47歳、平均33.2歳）を対象とした本剤13周期投与の長期投与試験において、月経困難症に対する効果は本剤投与期間中持続することが確認された。また、副作用の発現率は低下傾向を示し、発現率が上昇傾向を示す副作用は認められなかった。

副作用の発現頻度は98.6%（145/147例）であった。主な副作用（10%以上）は、不正性器出血89.1%（131例）、希発月経45.6%（67例）、頭痛21.1%（31例）、月経過多16.3%（24例）、過少月経15.0%（22例）、悪心14.3%（21例）、頻発月経12.9%（19例）であった[14)]。

注）月経困難症スコア合計（月経困難症の程度＋鎮痛薬の使用）

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

18. 薬効薬理

＊＊18.1　作用機序

〈月経困難症〉

18.1.1　本剤は、排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用により、プロスタグランジンの産生を抑制し、子宮平滑筋収縮等による疼痛を緩和すると考えられる。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

18.1.2　本剤を一定期間投与し、内因性の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの分泌を抑制した上で、本剤の有効成分である合成卵胞ホルモンと合成黄体ホルモンの血中濃度を一定期間維持し、本剤の中止によりそれらの血中濃度を急激に低下させることで子宮内膜がはく落し、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期を規定する消退出血が生じる。

18.2　排卵抑制作用

健康成人女性（14例）にノルエチステロン1mg及びエチニルエストラジオール（0.035mg又は0.02mg）配合製剤を1日1回1錠21日間投与した時、いずれもエストラジオール及びプロゲステロンの分泌抑制が認められた[15)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1　ノルエチステロン

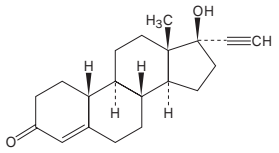
一般名：ノルエチステロン（Norethisterone）

化学名：17-Hydroxy-19-nor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-one

分子式：$C_{20}H_{26}O_2$

分子量：298.42

構造式：



性　状：白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。エタノール（95）、アセトン又はテトラヒドロフランにやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。光によって変化する。

融　点：203～209℃

19.2　エチニルエストラジオール

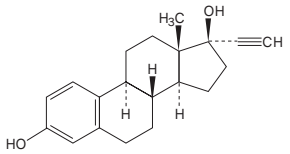
一般名：エチニルエストラジオール（Ethinylestradiol）

化学名：19-Nor-17α-pregna-1,3,5（10）-triene-20-yne-3,17-diol

分子式：$C_{20}H_{24}O_2$

分子量：296.40

構造式：



性　状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。ピリジン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、エタノール（95）又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融　点：180～186℃又は142～146℃

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

22. 包　　装

〈ルナベル配合錠LD〉

84錠［21錠（PTP）×4、乾燥剤入り］

210錠［21錠（PTP）×10、乾燥剤入り］

〈ルナベル配合錠ULD〉

63錠［21錠（PTP）×3、乾燥剤入り］

252錠［21錠（PTP）×12、乾燥剤入り］

＊＊23. 主要文献

1）Farquhar C, et al., Oral contraceptive pill, progestogen or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. Cochrane Database Syst Rev 2017; 5: CD006109

2）社内資料：健康成人女性への単回経口投与後の血中濃度検討（2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.1）

3）社内資料：臨床第Ⅰ相試験－反復経口投与試験（2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.2.2）

4）社内資料：健康成人女性への単回経口投与試験（2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.6U.1）
5）Orme ML' E, et al. Clin. Pharmacokinet. 1983; 8: 95-136.
6）百瀬裕子ほか, 基礎と臨床1990; 24: 4841-4872.
7）Harada T, et al. Fertil. Steril. 2008; 90: 1583-1588.
8）社内資料：第Ⅲ相比較試験－プラセボ対照二重盲検試験（2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.3）
9）百枝幹雄ほか, 産科と婦人科2008; 75: 1165-1181.
10）社内資料：第Ⅲ相長期投与試験（2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.4）
11）Harada T, et al. Fertil. Steril. 2011; 95: 1928-1931.
12）社内資料：第Ⅲ相比較試験－プラセボ対照二重盲検試験（2010年12月21日承認、申請資料概要2.7.6.1）
13）社内資料：第Ⅲ相比較試験－プラセボ対照二重盲検試験（2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.6U.3）
14）社内資料：第Ⅲ相長期投与試験（2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.6U.4）.
15）社内資料：健康成人女性への反復経口投与試験（2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.6U.2）

＊24. 文献請求先及び問い合わせ先

富士製薬工業株式会社　富山工場　学術情報課
〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地
（TEL）0120-956-792
（FAX）076-478-0336

25. 保険給付上の注意

本剤が避妊の目的で処方された場合には、保険給付の対象とはしないこと。

26. 製造販売業者等

26.1　製造販売元

ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川１－１７－２４

26.2　販売元

富士製薬工業株式会社
富山県富山市水橋辻ヶ堂１５１５番地

FSN-013

1.8　添付文書（案）

富士製薬工業株式会社

1.8 添付文書（案）

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 効能又は効果、用法及び用量及び使用上の注意とその設定理由 10

1.8.1　添付文書（案）

申請時の添付文書案を添付する。

※当該添付文書（案）は審査段階のものであり、確認に際しては最新の添付文書を参照すること。

FujiPharma

20XX 年 XX 月作成(第 1 版)

日本標準商品分類番号
872482

承認番号	
販売開始	

月経困難症治療剤

エステトロール・ドロスピレノン錠

貯法:室温保存
有効期間:3 年

アリッサ®配合錠

alyssa® combination tablets

処方箋医薬品注)

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者

2.2 エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば乳癌、子宮内膜癌)、子宮頸癌及びその疑いのある患者[腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。][8.8、8.12、8.14、8.15 参照]

2.3 診断の確定していない異常性器出血のある患者[性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある。][8.8、8.12、8.15 参照]

2.4 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者[血液凝固能が亢進され、これらの症状が増悪することがある。][11.1.1 参照]

2.5 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者[心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。][8.7、9.1.2、9.1.5、11.1.1 参照]

2.6 前兆(閃輝暗点、星型閃光等)を伴う片頭痛の患者[前兆を伴う片頭痛の患者は前兆を伴わない患者に比べ脳血管障害(脳卒中等)が発生しやすくなるとの報告がある。][11.1.1 参照]

2.7 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。][9.1.14、11.1.1 参照]

2.8 血管病変を伴う糖尿病患者(糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等)[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。][11.1.1 参照]

2.9 血栓性素因のある患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。][11.1.1 参照]

2.10 抗リン脂質抗体症候群の患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。][11.1.1 参照]

2.11 手術前 4 週以内、術後 2 週以内、産後 4 週以内及び長期間安静状態の患者[血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。][8.6、11.1.1 参照]

2.12 重篤な肝障害のある患者[9.3.1 参照]

2.13 肝腫瘍のある患者[症状が増悪することがある。]

2.14 脂質代謝異常のある患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるため、症状が増悪することがある。][11.1.1 参照]

2.15 高血圧のある患者(軽度の高血圧の患者を除く)[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。][9.1.9、11.1.1 参照]

2.16 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者[症状が再発するおそれがある。]

2.17 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[8.16、8.17、9.5 参照]

2.18 重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者[9.2.1 参照]

2.19 骨成長が終了していない可能性がある患者[骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		アリッサ配合錠	
		実薬錠	プラセボ錠
有効成分(1 錠中)	エステトロール水和物	15.0mg	含有せず
	ドロスピレノン	3.0mg	
添加剤		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、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、硬化油、酸化チタン、三二酸化鉄	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、硬化油、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名		アリッサ配合錠	
		実薬錠	プラセボ錠
錠数		24 錠	4 錠
色・剤形		ピンク色の円形フィルムコーティング錠	白色～微黄白色の円形フィルムコーティング錠
外形			
大きさ	直径	6.1mm	
	厚さ	2.8mm	
	質量	83mg	
識別コード(PTP シート)		FJ88	

4. 効能又は効果

月経困難症

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 毎日一定の時刻に服用させること。

7.2 服用開始日

本剤を初めて服用させる場合、月経第 1 日目から服用を開始させること。服用開始日が月経第 1 日目から遅れた場合、妊娠のリスクを考慮し、飲みはじめの最初の 1 週間はホルモン剤以外の避妊法を用いること。

7.3 本剤の投与にあたっては、不正性器出血の予防及びホルモン剤服用中の妊娠のリスクを最小限にとどめるため、飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。

7.4 万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用する。2 日以上服薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の 1 錠を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケジュールどおり服用を継続すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤を避妊目的で使用しないこと。日本人における避妊目的での有効性及び安全性は確認されていない。

8.2 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

緊急対応を要する血栓症の主な症状

下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等

患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。[11.1.1 参照]

8.3 本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[11.1.1 参照]

血栓症が疑われる症状

下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等

8.4 血栓症のリスクが高まる状態(体を動かせない状態、顕著な血圧上昇、脱水等)が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[11.1.1 参照]

8.5 本剤服用患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。[11.1.1 参照]

・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。

・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。

・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。

8.6 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。[2.11、11.1.1 参照]

8.7 年齢及び喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が増大するとの報告がある。従って、本剤服用患者には禁煙するよう指導すること。[2.5、9.1.2、9.1.5、11.1.1 参照]

8.8 服用中に不正性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に徐々に減少するが、長期間持続する場合は、腟細胞診等の検査で悪性疾患によるものではないことを確認の上、投与すること。[2.2、2.3 参照]

8.9 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良を来すことがあり、不正性器出血の発現の可能性及び妊娠のリスクが高くなるので注意すること。

8.10 本剤投与により希発月経等の月経異常や不正性器出血がみられる。患者にはあらかじめ十分に説明し、通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が長い場合あるいは月経の発来がない場合には、医師へ相談するよう指導すること。出血が続く患者には必要に応じて血液検査等を実施し、異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止など適切な処置を行うこと。

8.11 本剤は黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤であることから、黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する薬剤(経口避妊剤等)を使用している場合は、本剤の投与開始前に中止させること。また、本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう患者に指導すること。

8.12 本剤の投与にあたっては患者の病歴調査及び検診が必要である。この検診には、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査が含まれる。本剤投与中は 6 ヵ月ごとの検診を行い、1 年に 1 回以上、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を行うこと。また、1 年に 1 回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。[2.2、2.3、9.1.1 参照]

8.13 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。

8.14 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。[2.2、9.1.3、9.1.4 参照]

8.15 器質的疾患を伴う月経困難症患者に対する本剤の投与にあたっては、器質的疾患の増悪の有無を確認するため、不正性器出血の発現に注意し、定期的に内診及び超音波検査等による診察を行うこと。本剤投与中に腫瘤が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合や、臨床症状の改善がみられない場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の判断を行うこと。特に、子宮内膜症性卵巣のう胞(卵巣チョコレートのう胞)は、頻度は低いものの自然経過において悪性化を示唆する報告があるので、画像診断や腫瘍マーカー等の検査も行うこと。[2.2、2.3 参照]

8.16 本剤の投与に際しては、問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを十分に確認すること。[2.17、9.5 参照]

8.17 服用中に消退出血が 2 周期連続して発来しなかった場合、投与継続に先だって妊娠していないことを確認すること。[2.17、9.5 参照]

8.18 妊娠を希望する場合には、本剤の服用を中止後、月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 子宮筋腫のある患者

定期的に内診や画像診断等の検査を行うなど慎重に投与すること。症状が増悪することがある。[8.12 参照]

9.1.2 40 歳以上の患者(ただし、1 日 15 本以上の喫煙者には投与しないこと)

一般に心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがある。[2.5、8.7、11.1.1 参照]

9.1.3 乳癌の既往歴のある患者

乳癌が再発するおそれがある。[8.14 参照]

9.1.4 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者

定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もある。[8.14 参照]

9.1.5 喫煙者(ただし、35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者には投与しないこと)

心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[2.5、8.7、11.1.1 参照]

9.1.6 肥満の患者

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1 参照]

9.1.7 血栓症の家族歴を持つ患者

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1 参照]

9.1.8 前兆を伴わない片頭痛のある患者

脳血管障害(脳卒中等)が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1 参照]

9.1.9 軽度の高血圧(妊娠中の高血圧の既往も含む)のある患者

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。[2.15、11.1.1 参照]

9.1.10 耐糖能の低下している患者(糖尿病患者及び耐糖能異常の患者)

十分コントロールを行いながら投与すること。耐糖能が低下することがある。

9.1.11 ポルフィリン症の患者

症状が増悪することがある。

9.1.12 てんかん患者

症状が増悪することがある。

9.1.13 遺伝性及び後天性血管浮腫のある患者

症状が増悪するおそれがある。

9.1.14 心臓弁膜症の患者（ただし、肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者には投与しないこと）

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。［2.7、11.1.1 参照］

9.1.15 心疾患又はその既往歴のある患者

ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。

9.1.16 テタニーのある患者

症状が増悪することがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者

投与しないこと。ドロスピレノンのアルドステロン拮抗作用によりカリウム値が上昇するおそれがある。［2.18 参照］

9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者を除く）

ドロスピレノンのアルドステロン拮抗作用によりカリウム値が上昇するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。［2.12 参照］

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。エステトロール水和物を用いたラット及びウサギの生殖発生毒性試験では、臨床曝露量未満に相当する用量から胚毒性及び胎児毒性作用が認められている[1)、2)]。［2.17、8.16、8.17 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。類薬において、母乳の量的質的低下や母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が報告されている。

9.7 小児等

小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル	ドロスピレノンの血中濃度が上昇するおそれがある。	ドロスピレノンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。
フルコナゾール	ドロスピレノンの血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールはドロスピレノンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。
ボリコナゾール	ドロスピレノンの血中濃度が上昇するおそれがある。	ボリコナゾールはドロスピレノンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。
カリウム製剤 塩化カリウム、グルコン酸カリウム等 ACE 阻害剤 カプトプリル、エナラプリル等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル等 カリウム保持性利尿薬 スピロノラクトン、トリアムテレン、カンレノ酸カリウム等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	高カリウム血症を誘発することがあるので、血清カリウム値を観察するなど十分注意すること。	これらの薬剤による血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者
リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート	ドロスピレノンの効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、ドロスピレノンの代謝を促進すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	ドロスピレノンの効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は薬物代謝酵素を誘導し、ドロスピレノンの代謝を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン等	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH 誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤 スルフォンアミド系製剤 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）（頻度不明）

下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.4-2.11、2.14、2.15、8.2-8.7、9.1.2、9.1.5-9.1.9、9.1.14 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
生殖器	月経中間期出血(74.8%)、重度月経出血(16.8%)、希発月経、骨盤痛	異常子宮出血、過少月経、頻発月経、子宮頸管ポリープ	無月経、卵巣のう胞、子宮平滑筋腫、CA125上昇、腟分泌物	腟感染、月経前症候群、腟出血、子宮出血、異常消退出血、過長過多不規則月経、性交出血、外陰腟障害、外陰腟そう痒症、子宮内膜障害、子宮痙攣、異所性妊娠、性交困難
乳房	乳房痛	乳房不快感	乳頭痛、乳房良性腫瘍	乳房障害、乳房腫瘤、乳腺線維腺腫、乳房腫脹、乳汁分泌障害、乳腺炎、乳頭障害、乳房変色
消化器	悪心	下痢、便秘、腹部膨満、腹痛	腹部不快感、嘔吐	消化不良、消化管運動障害、口内乾燥、口渇、口内炎、胃腸炎、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、鼓腸、大腸炎、過敏性腸症候群
精神神経系	頭痛	傾眠、浮動性めまい、回転性めまい	片頭痛、前兆を伴う片頭痛、耳痛、感情不安定、自律神経失調、閉所恐怖症、抑うつ気分、気分の落ち込み、易刺激性	末梢性ニューロパチー、錯感覚、神経過敏、不眠症、うつ病、不安障害、情動障害、ストレス、無為、健忘、リビドー障害、リビドー減退
循環器			動悸、発作性頻脈、心電図QT延長、心電図T波逆転、胸部不快感	静脈瘤、高血圧、血圧上昇、低血圧
肝臓				肝酵素上昇、血中ビリルビン上昇、γ-GTP上昇
腎臓			頻尿	夜間頻尿、腎機能検査異常、尿臭異常、尿路感染
血液		フィブリンDダイマー上昇、可溶性フィブリンモノマー複合体上昇、トロンビン・アンチトロンビンIII複合体上昇、貧血	鉄欠乏性貧血	血糖値上昇、ヘモグロビン低下、血清フェリチン低下、尿中血陽性、血中カリウム上昇
内分泌・代謝系			食欲亢進	脂質異常、食欲障害
筋・骨格系		筋痙縮		背部痛、四肢痛、四肢不快感、関節腫脹
皮膚		ざ瘡、湿疹	発疹、蕁麻疹	そう痒症、皮膚炎、色素沈着障害、皮膚変色、多毛症、脱毛症、脂漏、皮膚乾燥、皮膚腫脹
眼				視力障害、霧視、ドライアイ
その他		倦怠感、浮腫、ほてり	膀胱炎、多汗症、寝汗、疲労、発熱	高体温症、体液貯留、末梢性浮腫、顔面腫脹、口唇腫脹、過敏症、高カリウム血症、膀胱痙縮、体重変動、体重増加、異常感、疼痛、胸痛、真菌感染

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

エストロゲン成分による血清タンパク(コルチコイド結合性グロブリン、サイロキシン結合性グロブリン等)の増加により、総コルチゾール、総 T_3、総 T_4 の上昇がみられることがある。また、これらの遊離型は変化しないとされている。これら検査値の判定に際しては注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国での疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、経口避妊剤を服用している女性は服用していない女性に比し、3.0～3.5 倍高くなるとの報告がある[3)-5)]。また、静脈血栓症のリスクは経口避妊剤服用開始の最初の 1 年間において最も高くなるとの報告がある。さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊剤の服用を開始した時だけでなく、4 週間以上の中断後に服用を再開した時又は 4 週間以上の中断後に別の経口避妊剤へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後 3 ヵ月間が特に高いとの報告がある。

15.1.2 外国での疫学調査の結果、経口避妊剤の服用により乳癌及び子宮頸癌になる可能性が高くなるとの報告がある。

15.1.3 外国で、経口避妊剤を2年以上服用した場合、良性肝腫瘍が10万人当たり3.4人発生するとの報告がある。また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。一方、悪性肝腫瘍(肝癌)の発生率は極めて低く、100万人当たり1人に満たない。

15.1.4 外国で、経口避妊剤の服用により全身性エリテマトーデス(SLE)の悪化、アナフィラキシー、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれたとの報告がある。

15.1.5 外国で、経口避妊剤の服用による角膜厚の変化等によりコンタクトレンズがうまく調整されないため、視力・視野の変化、装用時の不快感等がみられたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

エステトロール水和物及びドロスピレノンを臨床曝露量を超える用量(曝露量としてエステトロールは約20倍、ドロスピレノンは約3.4倍)で反復投与したサルにおいて、心機能や全身への影響を伴わない心室組織学的変化が観察されている[6)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康女性(10名)に本剤を単回経口投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[7)]。

	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	AUC_{0-inf} (ng·h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
エステトロール	13.34 ± 6.041	1.38 (0.33 - 2.50)	78.26 ± 33.56	26.26 ± 19.81
ドロスピレノン	29.81 ± 5.469	1.65 (1.25 - 3.02)	452.3 ± 100.2	31.06 ± 12.41

平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値(範囲)、n=10

16.1.2 反復投与

健康女性(35例)に本剤を1日1回24日間又は28日間反復投与した時の投与14日目の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[8)]。

	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/ml)
エステトロール	26.07 ± 16.07	0.50 (0.25 - 4.00)	81.61 ± 35.45
ドロスピレノン	57.12 ± 14.70	1.00 (0.50 - 4.00)	546.9 ± 119.3

平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値(範囲)、n=35

16.2 吸収

健康女性(28例)に本剤を食後投与した時、エステトロールのC_{max}及びAUC_{0-inf}はそれぞれ絶食下投与の51%及び101%であった。ドロスピレノンのC_{max}及びAUC_{0-inf}はそれぞれ絶食下投与の75%及び108%であった[9)](外国人データ)。

16.3 分布

*In vitro*試験において、エステトロールの血漿蛋白結合率は45.4～50.4%であり[10)]、ドロスピレノンの血清蛋白結合率は95～97%であった[11)]。

16.4 代謝

エステトロールの血漿中主代謝物はエステトロール-16-グルクロニドであり、その生成には主にウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素(UGT)2B7が関与する[12)、13)]。エステトロールは*in vitro*でチトクロームP450(CYP)による顕著な代謝を受けず[14)]、CYP及びUGTの各分子種に対し顕著な阻害を示さなかった[15)、16)]。ドロスピレノンの血漿中主代謝物は、ラクトン環の開環により生成する酸性型及び4,5-ジヒドロドロスピレノン-3-硫酸である。ドロスピレノンは*in vitro*でCYP3A4により僅かに代謝される[17)]。

16.5 排泄

[^{14}C]-標識エステトロール水和物を健康女性に経口投与後312時間までの放射能排出率は、尿中に約69%、糞中に約22%であった[18)](外国人データ)。ドロスピレノン及びその代謝産物の排泄は、経口投与後10日以内にほぼ完了し、未変化体としての尿及び糞中への排泄はごくわずかである[11)、17)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝機能障害のある成人にエステトロール水和物20mgを単回経口投与した時のC_{max}は、肝機能正常者と比較して、軽度肝機能障害者(Child-Pugh分類A)では1.7倍、中等度肝機能障害者(Child-Pugh分類B)では1.9倍、また重度肝機能障害者(Child-Pugh分類C)では5.4倍に増加した。AUC_{0-inf}は、軽度肝機能障害者では1.1倍、中等度肝機能障害者では1.03倍、また重度肝機能障害者では1.9倍に増加した[19)](外国人データ)。

16.6.2 腎機能障害患者

腎機能障害のある成人にエステトロール水和物20mgを単回経口投与した時のC_{max}は、腎機能正常者と比較して、軽度腎機能障害者(eGFR:60mL/min/1.73m^{2}以上90mL/min/1.73m^{2}未満)では1.1倍、中等度腎機能障害者(eGFR:30mL/min/1.73m^{2}以上60mL/min/1.73m^{2}未満)では1.4倍、また重度腎機能障害者(eGFR:30mL/min/1.73m^{2}未満)では1.6倍に増加した。AUC_{0-inf}は、軽度腎機能障害者では1.4倍、中等度腎機能障害者では2.0倍、また重度腎機能障害者では2.1倍に増加した[20)](外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

月経困難症患者(本剤群:20～49歳、平均34.6歳、プラセボ群:20～49歳、平均32.6歳)を対象とした無作為化プラセボ対照比較試験において、月経困難症スコア合計値[注1)]の投与前[注2)]から4周期[注3)]投与後までの変化量(平均値±標準偏差)は、本剤群では-2.3±1.59(70例、投与前:4.7±0.89(81例))、プラセボ群では-0.9±1.26(74例、投与前:4.7±0.86(79例))であった。両群間の差(本剤群－プラセボ群)の最小二乗平均値は-1.4(両側95%信頼区間:-1.8～-1.0)であり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された[$p<0.001$、投与群及び月経困難症診断カテゴリー(機能性、器質性)を固定効果、ベースライン観察期の月経困難症スコア合計値を共変量とする共分散分析、LOCF]。投与前から4周期[注3)]投与後までにおける本剤群の副作用は79%(64/81例)に認められ、主な副作用(10%以上)は月経中間期出血60.5%(49例)、重度月経出血14.8%(12例)であった[21)]。投与前から13周期[注3)]投与後における本剤群の副作用は93.8%(76/81例)に認められ、主な副作用(10%以上)は月経中間期出血79.0%(64例)、重度月経出血23.5%(19例)であった[22)]。

注1)月経困難症スコア(月経困難症の程度＋鎮痛薬の使用)[23)、24)]

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

注2)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合計値の高い方

注3)28日間を1周期とした

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用により、月経困難症に対して有効性を示すと考えられる。

18.2 ステロイドホルモン受容体に対する作用

In vitro 受容体結合試験において、エステトロールは、ヒトエストロゲン受容体α及びβに対して選択的な結合親和性を示した[25]。ドロスピレノンは、ヒトプロゲステロン受容体に対して黄体ホルモンと同程度の結合親和性を[26]、また鉱質コルチコイド受容体に対しても結合親和性を示した[11]。

18.3 排卵抑制作用

健康成人女性 20 例(20～34 歳)を対象とした国内第 II 相試験において、本剤を 3 周期投与し、3 周期目に Hoogland スコア[注4)]により評価した結果、排卵抑制作用が認められた[8]。

注 4)Hoogland スコア:最大卵胞径、血中プロゲステロン及びエストロゲン濃度に基づく排卵抑制効果スコア

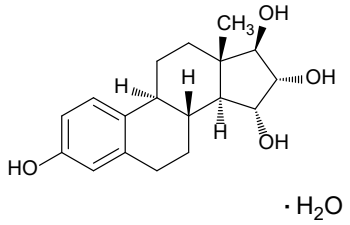
18.4 子宮内膜に対する作用

健康成人女性 20 例(20～34 歳)を対象とした国内第 II 相試験において、本剤を 3 周期投与し、3 周期目に経腟超音波検査法により子宮内膜厚を測定した結果、子宮内膜の菲薄化が認められた[8]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

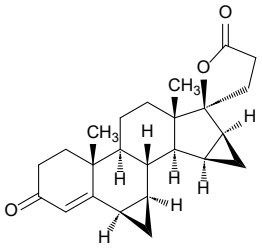
19.1 エステトロール水和物

一般名 : エステトロール水和物(Estetrol Hydrate)
化学名 : estra-1,3,5(10)-triene-3,15α,16α,17β-tetrol-monohydrate
分子式 : $C_{18}H_{24}O_4$-H_2O
分子量 : 322.40
性状 : 白～灰白色の粉末である。
構造式 :



19.2 ドロスピレノン

一般名 : ドロスピレノン(Drospirenone)
化学名 : 3-Oxo-6β,7β:15β,16β-dimethano-17α-pregn-4-ene-21,17-carbolactone
分子式 : $C_{24}H_{30}O_3$
分子量 : 366.49
性状 :白色の粉末である。
構造式 :



22. 包装

84 錠[28 錠(プラセボ錠 4 錠含む)(PTP)×3]
336 錠[28 錠(プラセボ錠 4 錠含む)(PTP)×12]

23. 主要文献

1)社内資料:ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験/ES-T03(202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD 4.2.3.5.2-03)
2)社内資料:ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験/ES-T19(202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD 4.2.3.5.2-05)
3) de Bastos M, et al. Cochrane Database Syst Rev 2014
4) Peragallo Urrutia R, et al. Obstet Gynecol. 2013; 122: 380-389
5) Manzoli L, et al. Drug Saf. 2012; 35: 191-205
6)社内資料:サルを用いたエステトロール水和物及びドロスピレノンの併用による 13 週間反復投与毒性試験/0030-NC-002(202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD 4.2.3.2-10)
7) 社内資料:日本人又は白人健康女性を対象とした海外第 I 相試験/MIT-Es0001-C109(202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.16)
8) 社内資料:日本人健康女性を対象とした国内第 II 相試験/FSN-013P-02(202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.20)
9) 社内資料:健康女性を対象とした海外第 II 相試験/Es0001-C101(202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.5)
10) 社内資料:*In vitro* 血漿蛋白結合試験/ES-T33(202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.2.2)
11) Krattenmacher R. Contraception. 2000;62(1): 29-38
12) 社内資料:*Ex vivo* 代謝プロファイル試験/MIT-Es0001-C105-UTN/14(202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.2.4)
13) 社内資料:*In vitro* 代謝酵素(UGT 分子種)の同定試験/0031-106(202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.2.5)
14) 社内資料:*In vitro* 代謝酵素(CYP 分子種)の同定試験/0031-102(202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.2.5)
15) 社内資料:*In vitro* CYP 阻害作用試験/0031-101(202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.2.6)
16) 社内資料:*In vitro* UGT 阻害作用試験/0031-105(202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.2.8)
17) Blode H. Pharmacokinetics of drospirenone. Gynaecol Forum. 2002;7(1): 18-22
18) 社内資料:海外ヒトマスバランス試験/MIT-Es0001-C105(202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.1.2.5)
19) 社内資料:肝障害女性を対象とした海外第 I 相試験/MIT-Do001-C102(202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.17)
20)社内資料:腎障害女性を対象とした海外第 I 相試験/MIT-Do001-C103(202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.18)
21) 社内資料:月経困難症患者を対象とした国内第 III 相比較試験/FSN-013P-03(202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.27)
22) 社内資料:月経困難症患者を対象とした国内第 III 相長期投与試験/FSN-013P-03(202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.29)
23) Harada T, et al. Fertil Steril. 2008 Nov; 90(5): 1583-1588
24) Harada T, et al. Fertil Steril. 2011 May; 95(6): 1928-1931
25) Visser M, et al. Climacteric. 2008; 11 Suppl 1: 64-68
26) Pollow K, et al. Contraception. 1992; 46: 561-574

24. 文献請求先及び問い合わせ先

富士製薬工業株式会社 くすり相談室
〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂 1515 番地
(TEL)0120-956-792
(FAX)076-478-0336

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

富士製薬工業株式会社
富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地

1.8.2 効能又は効果、用法及び用量及び使用上の注意とその設定理由

1.8.2.1 効能又は効果

1.8.2.1.1 効能又は効果（案）

4. 効能又は効果 月経困難症

1.8.2.1.2 設定理由

1.8.2.1.2.1 国内第Ⅲ相試験

日本人の機能性・器質性月経困難症患者を対象に、本剤を 4 周期（16 週）投与した際の月経困難症スコアを有効性主要評価項目とするプラセボ優越性検証試験、並びにプラセボ群に割付けられた被験者を 4 周期投与後、本剤に切換え、通算して 13 周期（52 週）まで投与を継続して安全性を評価する長期継続投与試験を計画し、国内第 III 相試験（FSN-013P-03）として実施した。

FSN-013P-03 試験における有効性の主要評価項目である月経困難症スコアのベースライン変化量は、本剤群では-2.3±1.59（平均値±標準偏差）、またプラセボ群では-0.9±1.26 であった。本剤群とプラセボ群との群間差は、-1.4（両側 95%信頼区間：-1.8～-1.0）であり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された（p<0.001）。副次的評価項目による月経困難症に伴う諸症状の改善について評価した VAS 値変化量に関する群間差、月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値変化量に関する群間差にはプラセボ群と比較して本剤群は有意に改善し、有効例割合について評価した月経困難症スコアのベースライン変化量が 2 スコア以上低下した被験者割合は本剤群では 64.3%であり、プラセボ群での被験者割合（28.4%）の約 2 倍以上であった。器質的病変の改善について評価したダグラス窩硬結、子宮可動性制限及び骨盤圧痛の改善を認めた被験者割合は、それぞれ 15.4%、22.6%並びに 26.9%であり、プラセボ群での被験者割合 6.1（子宮可動性制限）～10.2%（ダグラス窩硬結、骨盤圧痛）に比し改善傾向が認められた。医師による臨床的全般改善度に関する評価では、「著明な改善／改善」に該当する被験者の割合は、本剤群で 44.4%とプラセボ群の 13.9%に比し、数値的に高かった。被験者による臨床的全般満足度に関する評価では、「著しく満足／大変満足」に該当する被験者の割合は、本剤群で 49.4%とプラセボ群の 10.1%に比し、数値的に高かった。日常活動への障害について、「極端に妨げられた」と評価した被験者は本剤群では認められず、また「かなり妨げられた」と評価した被験者割合も本剤群での 8.6%に対し、プラセボ群では 24.1%と多く、本剤群で数値的な改善がみられた。睡眠に対する障害について、「極端に妨げられた」と評価した被験者は本剤群では認められず、また「かなり妨げられた」と評価した被験者割合も本剤群での 4.9%に対し、プラセボ群では 15.2%と多く、本剤群で数値的な改善がみられた。労働生産性に対する障害について、「過去 7 日間の就労時の欠務時間（健康上の問題）」は、本剤群では 0.74±2.837 時間（投与前：1.19±3.103 時間）、プラセボ群では 0.66±3.848 時間（投与前：0.63±1.832 時間）であり、投与前との比較から、本剤群では数値的な改善がみられた。

月経困難症の患者に対しての FSN-013 の安全性評価は、月経困難症患者を対象とした国内第 III 相試験（FSN-013P-03 試験）及び子宮内膜症患者を対象とした国内第 III 相試験（FSN-013P-04 試験）を併合した結果を用いた。

投与後 24 週までの 5%以上の割合で発現した治験薬と関連した TEAE は、月経中間期出血（66.9%）、重度月経出血（16.3%）、悪心（8.1%）、乳房痛（6.3%）及び頭痛（5.6%）であり、安

全性上の新たな問題点は認められなかった。また、投与後 52 週までの 5%以上の割合で発現した治験薬と関連した TEAE は、月経中間期出血（78.1%）、重度月経出血（19.4%）、頭痛（7.5%）、悪心（8.1%）、乳房痛（6.9%）及び傾眠（5.0%）であり、安全性上の新たな問題点は認められなかった。

以上より、国内第 III 相試験において月経困難症の主訴である疼痛症状を改善することに加え、病勢の進展阻止・抑制を示す器質性病変所見の改善、QOL の改善・向上が示され、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、申請効能・効果を「月経困難症」とした。

1.8.2.2 用法及び用量

1.8.2.2.1 用法及び用量（案）

6. 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。

1.8.2.2.2 設定理由

経口避妊薬はその副効能として月経困難症治療薬として使用できるとのガイドライン[1) 2)]の記載から、日本人における月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（FSN-013P-03）は、本剤の避妊を適応とする海外の用法・用量を外挿し実施することは可能と判断した。

FSN-013P-03 を始めるにあたって、薬物動態の民族間類似性確認を目的とした臨床薬理試験（MIT-Es0001-C109）、及び日本人の健康な閉経前成人女性を対象にした「卵胞成熟－排卵－黄体形成」の抑制に関する臨床薬理試験（FSN-013P-02 試験）を実施した。その結果、本剤の日本人における薬物動態、薬力学的作用及び中間期出血頻度は外国人成績と類似することが確認され、また有害事象もエストロゲンとプロゲスチンの配合剤（以下、EP 配合剤）でみられるものと同様であったことから、FSN-013P-03 における用法・用量は、海外での避妊を効能・効果として承認された用法・用量である「15 mg E4/3 mg DRSP を、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」と設定した。

FSN-013P-03 では、日本人月経困難症患者を対象に本剤を投与した際の有効性及び安全性についてプラセボを対照として実施した。

FSN-013P-03 の結果、主要評価項目である月経困難症スコアの変化量で本剤群はプラセボ群に対して優越性が検証され、その他月経困難症に伴う幅広い効果が示され、また安全性についても既存の EP 配合剤でよくみられる事象であり新たな安全性上の問題も認められなかったことから、用法・用量を「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。」とした。

1.8.2.3 使用上の注意（案）と設定理由

使用上の注意（案）	設定理由
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） **2.1** 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者 **2.2** エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば乳癌、子宮内膜癌）、子宮頸癌及びその疑いのある患者［腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。］［8.8、8.12、8.14、8.15 参照］ **2.3** 診断の確定していない異常性器出血のある患者［性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある。］［8.8、8.12、8.15 参照］ **2.4** 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者［血液凝固能が亢進され、これらの症状が増悪することがある。］［11.1.1 参照］ **2.5** 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者［心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［8.7、9.1.2、9.1.5、11.1.1 参照］ **2.6** 前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者［前兆を伴う片頭痛の患者は前兆を伴わない患者に比べ脳血管障害（脳卒中等）が発生しやすくなるとの報告がある。］［11.1.1 参照］ **2.7** 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［9.1.14、11.1.1 参照］ **2.8** 血管病変を伴う糖尿病患者（糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等）［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［11.1.1 参照］ **2.9** 血栓性素因のある患者［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［11.1.1 参照］ **2.10** 抗リン脂質抗体症候群の患者［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［11.1.1 参照］ **2.11** 手術前 4 週以内、術後 2 週以内、産後 4 週以内及び長期間安静状態の患者［血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。］［8.6、11.1.1 参照］ **2.12** 重篤な肝障害のある患者［9.3.1 参照］ **2.13** 肝腫瘍のある患者［症状が増悪することがある。］ **2.14** 脂質代謝異常のある患者［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるため、症状が増悪することがある。］［11.1.1 参照］ **2.15** 高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者を除く）［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。］［9.1.9、11.1.1 参照］ **2.16** 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者［症状が再発するおそれがある。］ **2.17** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［8.16、8.17、9.5 参照］ **2.18** 重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者［9.2.1 参照］ **2.19** 骨成長が終了していない可能性がある患者［骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。］	2.1:一般的な使用上の注意の記載に準じて、本剤の成分に過敏性素因のある患者は禁忌とした。 2.2:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。乳癌や子宮内膜癌の増殖に対して、卵胞ホルモンは促進効果を示すことが知られていることから設定した。 2.3:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。異常性器出血を来す疾患は多岐にわたるため、原因が確認できるまでは本剤を投与してはならないことから設定した。 2.4:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。外国の疫学調査の結果では、経口避妊剤の服用が静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞の発現増加に関連しているとの報告があることから設定した。 2.5:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。外国の疫学調査によって、35 歳以上の特に喫煙者により、経口避妊剤による重篤な心血管系副作用の危険性が増加することが報告されていることから設定した。 2.6:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。経口避妊剤服用と片頭痛はともに虚血性脳血管障害のリスクを高める可能性のある要因であること、前兆を伴う片頭痛は前兆を伴わない片頭痛に比べ、虚血性脳血管障害のリスクが高いという報告があることから設定した。 2.7:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。心臓弁膜症は脳や末梢血管の塞栓源となりうる基礎疾患であり、肺高血圧症や心房細動を合併している場合や亜急性細菌性心内膜炎の既往歴がある場合は、血栓症のリスクが高くなるとの報告があることから設定した。 2.8:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同

	様の注意を記載した。糖尿病に特徴的な合併症である神経障害、網膜症、腎症は、高血糖により末梢の細い血管に起こった障害が主な原因であり、糖尿病が進行し、血管に障害のある場合に本剤を服用すると血栓症が発現する可能性が高くなることから設定した。 2.9：国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。本剤の服用により、血液凝固能が亢進され、血栓症の発症リスクが高くなる可能性があることから設定した。 2.10：国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。抗リン脂質抗体症候群は血栓性素因の一つとして考えられていることから設定した。 2.11：国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。外国において、経口避妊剤服用により、手術後の合併症である血栓症の発症の危険性が増加することも報告されていることから設定した。 2.12：海外臨床試験結果において、本剤の血中濃度が上昇する恐れがあることから設定した。 2.13：国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。長期投与により、良性肝腫瘍及び悪性肝腫瘍のリスクが上昇したとの報告があることから設定した。 2.14：国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告があることから設定した。 2.15：国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。WHO の疫学調査で、静脈血栓症のリスクは妊娠中の高血圧の既往により上昇するとの報告があることから設定した。 2.16：国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。妊娠中に黄疸、そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往を有する患者では、これらの症状が再発することがあることから設定した。

	2.17:妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しての安全性は確立されていないため設定した。 2.18:ドロスピレノンのアルドステロン拮抗作用によりカリウム値が上昇するおそれがあることから設定した。 2.19:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。卵胞ホルモンは骨端線を閉鎖させ、骨の発育を停止させることが知られているので、骨成長が終了していない可能性のある患者に本剤を投与しないことが重要であることから設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 **7.1** 毎日一定の時刻に服用させること。 **7.2** 服用開始日 本剤を初めて服用させる場合、月経第 1 日目から服用を開始させること。服用開始日が月経第 1 日目から遅れた場合、妊娠のリスクを考慮し、飲みはじめの最初の 1 週間はホルモン剤以外の避妊法を用いること。 **7.3** 本剤の投与にあたっては、不正性器出血の予防及びホルモン剤服用中の妊娠のリスクを最小限にとどめるため、飲み忘れ等がないよう服用方法等を十分指導すること。 **7.4** 万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用する。2 日以上服薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の 1 錠を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケジュールどおり服用を継続すること。	7.1:本剤は 1 日 1 回投与であり、国内臨床試験においても毎日一定の時刻に服用するように指示した。他の EP 配合剤と同様、ほぼ一定の時刻に服用することがコンプライアンスを保つ上でも重要であることから設定した。 7.2:本剤は妊娠している患者には禁忌である。妊娠のリスクを確実に除外するためには、月経開始第 1 日目から服用させる必要があることから設定した。 7.3、7.4:不正性器出血の予防及びホルモン剤服用中の妊娠のリスクを最小限にとどめるため、飲み忘れた際の注意喚起を設定した。
8. 重要な基本的注意 **8.1** 本剤を避妊目的で使用しないこと。日本人における避妊目的での有効性及び安全性は確認されていない。 **8.2** 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 緊急対応を要する血栓症の主な症状 下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等 患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。[11.1.1 参照] **8.3** 本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[11.1.1 参照] 血栓症が疑われる症状 下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等 **8.4** 血栓症のリスクが高まる状態（体を動かせない状態、顕著な血圧上昇、脱水等）が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[11.1.1 参照] **8.5** 本剤服用患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。[11.1.1 参照] ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。 ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ち	8.1:本剤の効能・効果は「月経困難症」であることから、一般的な注意喚起として設定した。 8.2:服用中このような症状・状態になった場合には、直ちに医師に相談するよう、あらかじめ患者へ十分説明をし、服用を中止させることが重要であることから設定した。 8.3:黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤は血栓症のリスクを有することが知られていることから設定した。 8.4:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤は血栓症のリスクを有することが知られており、本剤を服用中に、体を動かせない等の血栓症のリスクが高まる状態になった場合は投与を中止するなど適正な処置を行うことが重要であることから設定した。 8.5:本剤服用患者には、投与開始時だけでなく継続時にも、血栓症について説明することや、血栓症

に服用を中止し医師等に相談すること。 ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。 8.6 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。[2.11、11.1.1 参照] 8.7 年齢及び喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が増大するとの報告がある。従って、本剤服用患者には禁煙するよう指導すること。[2.5、9.1.2、9.1.5、11.1.1 参照] 8.8 服用中に不正性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に徐々に減少するが、長期間持続する場合は、腟細胞診等の検査で悪性疾患によるものではないことを確認の上、投与すること。[2.2、2.3 参照] 8.9 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良を来すことがあり、不正性器出血の発現の可能性及び妊娠のリスクが高くなるので注意すること。 8.10 本剤投与により希発月経等の月経異常や不正性器出血がみられる。患者にはあらかじめ十分に説明し、通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が長い場合あるいは月経の発来がない場合には、医師へ相談するよう指導すること。出血が続く患者には必要に応じて血液検査等を実施し、異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止など適切な処置を行うこと。 8.11 本剤は黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤であることから、黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する薬剤（経口避妊剤等）を使用している場合は、本剤の投与開始前に中止させること。また、本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう患者に指導すること。 8.12 本剤の投与にあたっては患者の病歴調査及び検診が必要である。この検診には、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査が含まれる。本剤投与中は 6 ヵ月ごとの検診を行い、1 年に 1 回以上、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を行うこと。また、1 年に 1 回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。[2.2、2.3、9.1.1 参照] 8.13 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。 8.14 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。[2.2、9.1.3、9.1.4 参照] 8.15 器質的疾患を伴う月経困難症患者に対する本剤の投与にあたっては、器質的疾患の増悪の有無を確認するため、不正性器出血の発現に注意し、定期的に内診及び超音波検査等による診察を行うこと。本剤投与中に腫瘤が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合や、臨床症状の改善がみられない場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の判断を行うこと。特に、子宮内膜症性卵巣のう胞（卵巣チョコレートのう胞）は、頻度は低いものの自然経過において悪性化を示唆する報告があるので、画像診断や腫瘍マーカー等の検査も行うこと。[2.2、2.3 参照] 8.16 本剤の投与に際しては、問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを十分に確認すること。[2.17、9.5 参照] 8.17 服用中に消退出血が 2 周期連続して発来しなかった場合、投与継続に先だって妊娠していないことを確認すること。[2.17、9.5 参照] 8.18 妊娠を希望する場合には、本剤の服用を中止後、月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。	を疑い他の医療機関を受診する際には、本剤の使用を医師に告知することが重要であることから設定した。 8.6：外国において、経口避妊剤服用により、手術後の合併症である血栓症の発症の危険性が増加することも報告されていることから設定した。 8.7：喫煙により、経口避妊剤による重篤な心血管系副作用の危険性が増大することが知られていることから設定した。 8.8：国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。性器出血が長期間持続する場合は、子宮頸癌等の悪性疾患による可能性も考えられることから設定した。 8.9：国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。一般に激しい下痢、嘔吐により経口剤の成分の吸収が阻害され、その薬剤の効果が減弱することから設定した。 8.10：本剤投与によりみられる月経異常や不正性器出血について、あらかじめ患者への説明を行う必要があること、出血が続く患者に対する血液検査や、異常が認められた場合の鉄剤の投与あるいは投与中止などの処置を行う必要があることから設定した。 8.11：本剤は黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤であるため、経口避妊剤等の他の黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する製剤との併用を避ける必要があることから設定した。 8.12：国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。病歴調査及び検診等の十分なチェックが必要であることから設定した。 8.13：本剤の投与は治療目的であるため、有効性が認められない場合は、他の治療法を考慮する等の適切な対応を行うことが重要であることから設定した。 8.14：国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。経口避妊剤の服用により、乳癌発現のリスクが高くなるとの報告があるため、自己検診を行うよう指導し、早期発見に努めることが重要である

	ことから設定した。 8.15:器質的疾患を伴う月経困難症患者に対する本剤投与時には、器質的疾患の増悪の有無を確認するために、定期的に内診及び超音波検査等による診察を行うことが必要であることから設定した。 8.16:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤(経口避妊剤等)と同様の注意を記載した。妊婦に対する安全性は確立していないため、妊娠していないことを十分に確認することが重要であることから設定した。 8.17:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤(経口避妊剤等)と同様の注意を記載した。妊婦に対する安全性は確立していないため、服用中に消退出血が 2 周期連続して発来しなかった場合、妊娠していないことを確認することが重要であることから設定した。 8.18:妊娠を希望する場合の注意喚起を記載した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 子宮筋腫のある患者** 定期的に内診や画像診断等の検査を行うなど慎重に投与すること。症状が増悪することがある。[8.12 参照] **9.1.2 40 歳以上の患者(ただし、1 日 15 本以上の喫煙者には投与しないこと)** 一般に心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがある。[2.5、8.7、11.1.1 参照] **9.1.3 乳癌の既往歴のある患者** 乳癌が再発するおそれがある。[8.14 参照] **9.1.4 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者** 定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もある。[8.14 参照] **9.1.5 喫煙者(ただし、35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者には投与しないこと)** 心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[2.5、8.7、11.1.1 参照] **9.1.6 肥満の患者** 血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1 参照] **9.1.7 血栓症の家族歴を持つ患者** 血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1 参照] **9.1.8 前兆を伴わない片頭痛のある患者** 脳血管障害(脳卒中等)が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1 参照] **9.1.9 軽度の高血圧(妊娠中の高血圧の既往も含む)の患者** 血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。[2.15、11.1.1 参照]	9.1.1:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤(経口避妊剤等)と同様の注意を記載した。本剤投与により症状が増悪することがあることから設定した。 9.1.2:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤(経口避妊剤等)と同様の注意を記載した。一般的に 40 歳以上の患者において、これらのリスクが高まる恐れがあるため設定した。 9.1.3、9.1.4:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤(経口避妊剤等)と同様の注意を記載した。乳癌の既往歴や家族歴のある患者においては、乳癌の再発のおそれを否定できないことから設定した。 9.1.5:喫煙が経口避妊剤使用による重篤な循環器系副作用のリスクを増大させることから設定した。 9.1.6:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤(経口避妊剤等)と同様の注意を記載した。WHO の疫学調査で、静脈血栓症のリスクは BMI(肥満度)に比例して上昇することが報告されていることから設定した。 9.1.7:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤(経口避妊剤等)と同様の注意を記載した。血栓症の家族歴のある女性は、ない女性に比べて血栓症のリスクが高ま

9.1.10 耐糖能の低下している患者（糖尿病及び耐糖能異常の患者） 十分コントロールを行いながら投与すること。耐糖能が低下することがある。 **9.1.11 ポルフィリン症の患者** 症状が増悪することがある。 **9.1.12 てんかん患者** 症状が増悪することがある。 **9.1.13 遺伝性及び後天性血管浮腫のある患者** 症状が増悪するおそれがある。 **9.1.14 心臓弁膜症の患者（ただし、肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者には投与しないこと）** 血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[2.7、11.1.1 参照] **9.1.15 心疾患又はその既往歴のある患者** ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。 **9.1.16 テタニーのある患者** 症状が増悪することがある。 **9.2 腎機能障害患者** **9.2.1 重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者** 投与しないこと。ドロスピレノンのアルドステロン拮抗作用によりカリウム値が上昇するおそれがある。[2.18 参照] **9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者を除く）** ドロスピレノンのアルドステロン拮抗作用によりカリウム値が上昇するおそれがある。 **9.3 肝機能障害患者** **9.3.1 重篤な肝障害のある患者** 投与しないこと。代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。[2.12 参照] **9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）** 代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。 **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。エステトロール水和物を用いたラット及びウサギの生殖発生毒性試験では、臨床曝露量未満に相当する用量から胚毒性及び胎児毒性作用が認められている[1)、2)]。[2.17、8.16、8.17 参照] **9.6 授乳婦** 授乳しないことが望ましい。類薬において、母乳の量的質的低下や母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が報告されている。 **9.7 小児等** 小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。	ることから設定した。 9.1.8:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。前兆を伴わない片頭痛の患者であっても、本剤を服用する場合は注意が必要であることから設定した。 9.1.9:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。高血圧は各種循環器系疾患を引き起こす原因の一つであることから設定した。 9.1.10:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。外国において、経口避妊剤はインスリン感受性を低下させるとの報告があることから設定した。 9.1.11:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤でポルフィリン症が発症したとの報告があることから設定した。 9.1.12:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。月経時の本症については経口避妊剤の服用中、特に消退出血時に発作が増悪したとの報告があることから設定した。 9.1.13:外国の卵胞ホルモン製剤で遺伝性及び後天性血管浮腫のある患者に対し投与した場合、症状が増悪するおそれがあることから設定した。 9.1.14:禁忌以外の心臓弁膜症の患者において、血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告があることから設定した。 9.1.15:心疾患又はその既往歴のある患者において、ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがあることから設定した。 9.1.16:テタニーのある患者において、症状が増悪することがあることから設定した。 9.2.1、9.2.2:ドロスピレノンのアルドステロン拮抗作用によりカリウム値が上昇するおそれがあることから設定した。 9.3.1、9.3.2:代謝能が低下しており肝臓への負担が増加し、症状が増悪することがあることから設定した。

<table>
<tr>
<td></td>
<td>9.5:国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。妊婦に対する安全性は確立していないため、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」は禁忌とした。また、エステトロールを用いたラット及びウサギの生殖発生毒性試験結果を記載した。
9.6:類薬において、母乳の量的質的低下や母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が報告されていることから設定した。
9.7:小児等に対する使用経験がないため、安全性は確立されていないため、設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>HIV プロテアーゼ阻害剤
アタザナビル</td><td>ドロスピレノンの血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td>ドロスピレノンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。</td></tr>
<tr><td>フルコナゾール</td><td>ドロスピレノンの血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td>フルコナゾールはドロスピレノンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。</td></tr>
<tr><td>ボリコナゾール</td><td>ドロスピレノンの血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td>ボリコナゾールはドロスピレノンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。</td></tr>
<tr><td>カリウム製剤
塩化カリウム、グルコン酸カリウム等
ACE 阻害剤
カプトプリル、エナラプリル等
アンジオテンシン II 受容体拮抗剤
ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル等
カリウム保持性利尿薬
スピロノラクトン、トリアムテレン、カンレノ酸カリウム等
非ステロイド性消炎鎮痛剤
インドメタシン等</td><td>高カリウム血症を誘発することがあるので、血清カリウム値を観察するなど十分注意すること。</td><td>これらの薬剤による血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。
危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者</td></tr>
<tr><td>リファンピシン
バルビツール酸系製剤
フェノバルビタール等</td><td>ドロスピレノンの効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。</td><td>これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、ドロスピレノンの代謝を促進すると考えられる。</td></tr>
</table>
</td>
<td>HIV プロテアーゼ阻害剤：
相手薬がドロスピレノンの代謝酵素を阻害し、ドロスピレノンの血中濃度上昇の恐れがあることから設定した。

フルコナゾール：
相手薬がドロスピレノンの代謝酵素を阻害し、ドロスピレノンの血中濃度上昇の恐れがあることから設定した。

ボリコナゾール：
相手薬がドロスピレノンの代謝酵素を阻害し、ドロスピレノンの血中濃度上昇の恐れがあることから設定した。

カリウム製剤、ACE 阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤、カリウム保持性利尿薬、非ステロイド性消炎鎮痛剤：
これらの薬剤による血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用により、高カリウム血症を誘発することがあると考えらえることから設定した。

リファンピシン、バルビツール酸系製剤、ヒダントイン系製剤、カルバマゼピン、ボセンタン、モダフィニル、トピラマート：
これらの薬剤が薬物代謝酵素を誘導し、ドロスピレノンの代謝を促進するため、ドロスピレノンの効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがあると考えられることから設定した。</td>
</tr>
</table>

ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート		
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	ドロスピレノンの効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は薬物代謝酵素を誘導し、ドロスピレノンの代謝を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン等	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH 誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤 スルフォンアミド系製剤 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。

セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品：
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）は薬物代謝酵素を誘導し、ドロスピレノンの代謝を促進するため、ドロスピレノンの効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがあると考えられることから設定した。

テトラサイクリン系抗生物質、ペニシリン系抗生物質：
これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制することが否定できないことから設定した。

テルビナフィン塩酸塩：
機序は不明であるが、海外において黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告があることから、国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤添付文書と同様に設定した。

Gn-RH 誘導体：
ブセレリン酢酸塩等の Gn-RH 誘導体は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与はこれらの薬剤の治療効果を減弱する可能性があることから設定した。

血糖降下剤：
経口避妊剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させるおそれがあるとの報告があることから設定した。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）（頻度不明）

下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。［2.4-2.11、2.14、2.15、8.2-8.7、9.1.12、9.1.5-9.1.9、9.1.14 参照］

黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤は血栓症のリスクを有することが知られており、本剤においても国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤と同様の注意喚起を設定した。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
生殖器	月経中間期出血（74.8%）、	異常子宮出血、過少月経、頻発月経、子宮頚管	無月経、卵巣嚢胞、子宮平滑筋腫、CA125 上昇、腟分	腟感染、月経前症候群、腟出血、子宮出血、異常消退出血、過長過多不

国内臨床試験の結果及び海外添付文書に基づき設定した。

	重度月経出血(16.8%)、希発月経、骨盤痛	ポリープ	泌物	規則月経、性交出血、外陰膣障害、外陰膣そう痒症、子宮内膜障害、子宮痙攣、異所性妊娠、性交困難
乳房	乳房痛	乳房不快感	乳頭痛、乳房良性腫瘍	乳房障害、乳房腫瘤、乳腺線維腺腫、乳房腫脹、乳汁分泌障害、乳腺炎、乳頭障害、乳房変色
消化器	悪心	下痢、便秘、腹部膨満、腹痛	腹部不快感、嘔吐	消化不良、消化管運動障害、口内乾燥、口渇、口内炎、胃腸炎、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、鼓腸、大腸炎、過敏性腸症候群
精神神経系	頭痛	傾眠、浮動性めまい、回転性めまい	片頭痛、前兆を伴う片頭痛、耳痛、感情不安定、自律神経失調、閉所恐怖症、抑うつ気分、気分の落ち込み、易刺激性	末梢性ニューロパチー、錯感覚、神経過敏、不眠症、うつ病、不安障害、情動障害、ストレス、無為、健忘、リビドー障害、リビドー減退
循環器			動悸、発作性頻脈、心電図 QT 延長、心電図 T 波逆転、胸部不快感	静脈瘤、高血圧、血圧上昇、低血圧
肝臓				肝酵素上昇、血中ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇
腎臓			頻尿	夜間頻尿、腎機能検査異常、尿臭異常、尿路感染
血液		フィブリン D ダイマー上昇、可溶性フィブリンモノマー複合体上昇、トロンビン・アンチトロンビン III 複合体上昇、貧血	鉄欠乏性貧血	血糖値上昇、ヘモグロビン低下、血清フェリチン低下、尿中血陽性、血中カリウム上昇
内分泌・代謝系			食欲亢進	脂質異常、食欲障害
筋・骨格系		筋痙縮		背部痛、四肢痛、四肢不快感、関節腫脹
皮膚		ざ瘡、湿疹	発疹、蕁麻疹	そう痒症、皮膚炎、色素沈着障害、皮膚変色、多毛症、脱毛症、脂漏、皮膚乾燥、皮膚腫脹
眼				視力障害、霧視、ドライアイ
その他		倦怠感、浮腫、ほてり	膀胱炎、多汗症、寝汗、疲労、発熱	高体温症、体液貯留、末梢性浮腫、顔面腫脹、口唇腫脹、過敏症、高カリウム血症、膀胱痙縮、体重変動、体重増加、異常感、疼痛、胸痛、真菌感染

12. 臨床検査結果に及ぼす影響 エストロゲン成分による血清タンパク(コルチコイド結合性グロブリン、サイロキシン結合性グロブリン等)の増加により、総コルチゾール、総 T_3、総 T_4 の上昇がみられることがある。また、これらの遊離型は変化しないとされている。これら検査値の判定に際しては注意すること。	一般的な臨床検査結果に及ぼす影響について記載した。
14. 適用上の注意 **14.1 薬剤交付時の注意** PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	一般的な注意喚起として設定した。
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** **15.1.1** 外国での疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、経口避妊剤を服用している女性は服用していない女性に比し、3.0～3.5 倍高くなるとの報告がある[3)～5)]。また、静脈血栓症のリスクは経口避妊剤服用開始の最初の 1 年間において最も高くなるとの報告がある。さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊剤の服用を開始した時だけでなく、4 週間以上の中断後に服用を再開した時又は 4 週間以上の中断後に別の経口避妊剤へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後 3 ヵ月間が特に高いとの報告がある。 **15.1.2** 外国での疫学調査の結果、経口避妊剤の服用により乳癌及び子宮頸癌になる可能性が高くなるとの報告がある。 **15.1.3** 外国で、経口避妊剤を 2 年以上服用した場合、良性肝腫瘍が 10 万人当たり 3.4 人発生するとの報告がある。また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。一方、悪性肝腫瘍（肝癌）の発生率は極めて低く、100 万人当たり 1 人に満たない。 **15.1.4** 外国で、経口避妊剤の服用により全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化、アナフィラキシー、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれたとの報告がある。 **15.1.5** 外国で、経口避妊剤の服用による角膜厚の変化等によりコンタクトレンズがうまく調整されないため、視力・視野の変化、装用時の不快感等がみられたとの報告がある。 **15.2 非臨床試験に基づく情報** エステトロール水和物及びドロスピレノンを臨床曝露量を超える用量（曝露量としてエステトロールは約 20 倍、ドロスピレノンは約 3.4 倍）で反復投与したサルにおいて、心機能や全身への影響を伴わない心室組織学的変化が観察されている[6)]。	15.1.1：国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様に外国での疫学調査や市販後調査の結果を記載した。 15.1.2：国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様に外国での疫学調査の結果を記載した。 15.1.3：国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様に外国での疫学調査の結果を記載した。 15.1.4：国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様に、外国において、経口避妊剤の服用により全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化、アナフィラキシー様症状、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれたとの報告があることから記載した。 15.1.5：性ホルモンが角膜厚に影響を与えることが示唆されていることから記載した。 15.2：本剤の臨床曝露量を超える用量で、反復投与されたサルに心機能や全身への影響を伴わない心室組織学的変化が観察されたことから記載した。

FSN-013

1.9　一般的名称に係る文書

富士製薬工業株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 エステトロール水和物

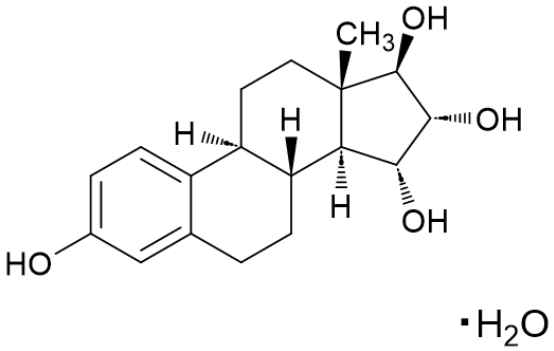
1.9.1.1 医薬品一般的名称（JAN）

一般的名称は、令和 2 年 1 月 9 日付薬生薬審発 0109 第 1 号により通知された。

JAN（日本名）：エステトロール水和物

JAN（英名）：Estetrol Hydrate

化学構造式：



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

1.9.1.2 国際一般名（INN）

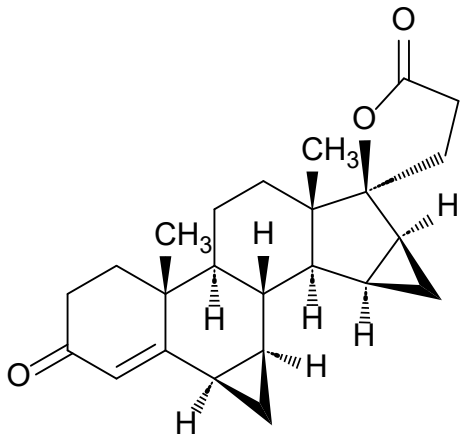
国際一般名は WHO Drug Information, Vol.33, No.1, 2019, List 81 により，estetrol として r-INN に収載された。

1.9.2 ドロスピレノン

1.9.2.1 医薬品一般的名称（JAN）

一般的名称は、平成 21 年 8 月 5 日付薬食審査発 0805 第 1 号により通知された。

JAN（日本名）: ドロスピレノン
JAN（英名）: Drospirenone
化学構造式：



化学名：3-Oxo-6β,7β:15β,16β-dimethano-17α-pregn-4-ene-21,17-carbolactone

1.9.2.2 国際一般名（INN）

国際一般名は WHO Drug Information, Vol.7, No.3, 1993, List 33 により，drospirenone として r-INN に収載された。

薬生薬審発 0109 第１号
令 和 ２ 年 １ 月 ９ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

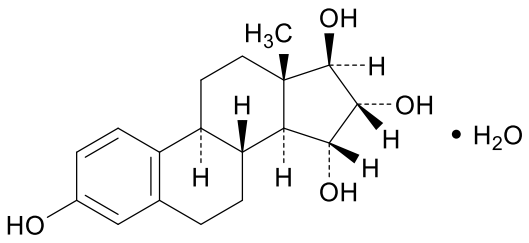
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　301-3-B7

JAN（日本名）: エステトロール水和物

JAN（英　名）: Estetrol Hydrate



$C_{18}H_{24}O_4$・H_2O

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

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

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 81

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 81

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 81

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

p. 119 **estetrolum**

estetrol *replace the molecular formula by the following one*
estétrol *remplacer la formule moléculaire brute par la suivante*
estetrol *sustitúyase la fórmula molecular por la siguiente*
$C_{18}H_{24}O_4$

p. 179 **vecabrutinibum**

vecabrutinib *replace the molecular formula by the following one*
vécabrutinib *remplacer la formule moléculaire brute par la suivante*
vecabrutinib *sustitúyase la fórmula molecular por la siguiente*
$C_{22}H_{24}ClF_4N_7O_2$

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 80
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 80
Denominaciones comunes internacionales recomendadas (DCI Rec.): Lista 80
(WHO Drug Information, Vol. 32, No. 3, 2018)

p. 429 **apraglutidum***

apraglutide *replace the description and structure by the following ones*
apraglutide *remplacer les description et structure par les suivantes*
apraglutida *sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes*

[Ala^2>Gly,Met^{10}>Ahx,Asn^{11}>D-Phe,Asn^{16}>Leu]human glucagon-like peptide 2 (1-33)-peptide 33-amide:
L-histidylglycyl-L-α-aspartylglycyl-L-seryl-L-phenylalanyl-L-seryl-L-α-aspartyl-L-α-glutamyl-L-2-aminohexanoyl-D-phenylalanyl-L-threonyl-L-isoleucyl-L-leucyl-L-α-aspartyl-L-leucyl-L-leucyl-L-alanyl-L-alanyl-L-arginyl-L-α-aspartyl-L-phenylalanyl-L-isoleucyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-glutaminyl-L-threonyl-L-lysyl-L-isoleucyl-L-threonyl-L-isoasparagine

[Ala^2>Gly,Met^{10}>Ahx,Asn^{11}>D-Phe,Asn^{16}>Leu]peptide semblable au glucagon 2 humain (1-33)-peptide 33-amide:
L-histidylglycyl-L-α-aspartylglycyl-L-séryl-L-phénylalanyl-L-séryl-L-α-aspartyl-L-α-glutamyl-L-2-aminohexanoyl-D-phénylalanyl-L-thréonyl-L-isoleucyl-L-leucyl-L-α-aspartyl-L-leucyl-L-leucyl-L-alanyl-L-alanyl-L-arginyl-L-α-aspartyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-glutaminyl-L-thréonyl-L-lysyl-L-isoleucyl-L-thréonyl-L-isoasparagine

[Ala^2>Gly,Met^{10}>Ahx,Asn^{11}>D-Phe,Asn^{16}>Leu]péptido similar al glucagón 2 humano (1-33)-péptido 33-amida:
L-histidilglicil-L-α-aspartilglicil-L-seril-L-fenilalanil-L-seril-L-α-aspartil-L-α-glutamil-L-2-aminohexanoil-D-fenilalanil-L-treonil-L-isoleucil-L-leucil-L-α-aspartil-L-leucil-L-leucil-L-alanil-L-alanil-L-arginil-L-α-aspartil-L-fenilalanil-L-isoleucil-L-asparaginil-L-triptofil-L-leucil-L-isoleucil-L-glutaminil-L-treonil-L-lisil-L-isoleucil-L-treonil-L-isoasparagina

H-His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Ahx-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH_2

薬食審査発 0805 第 1 号
平 成 21 年 8 月 5 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

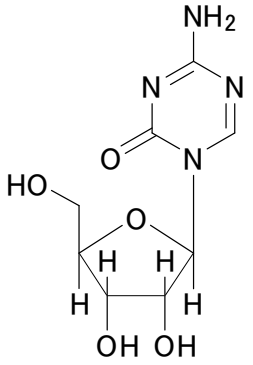
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところですが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めましたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮お願いいたします。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添ます。

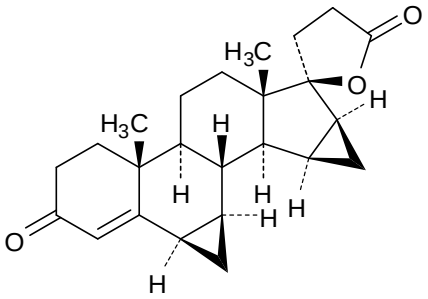
別添

○INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号：　20-4-B1
ＪＡＮ（日本名）：　アザシチジン
ＪＡＮ（英　名）：　Azacitidine



登録番号：　20-4-B2
ＪＡＮ（日本名）：　ドロスピレノン
ＪＡＮ（英　名）：　Drospirenone



登録番号：　20-4-B3
ＪＡＮ（日本名）：　エチニルエストラジオール　ベータデクス
ＪＡＮ（英　名）：　Ethinylestradiol Betadex

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances*, the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 33

Lists of proposed (1–65) and recommended (1–31) international nonproprietary names can be found in Cumulative List No. 8, 1992.

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
alestramustinum alestramustine	estradiol 3-[bis(2-chloroethyl)carbamate], 17-ester with L-alanine $C_{26}H_{36}Cl_2N_2O_4$
alglucerasum alglucerase	glucosylceramidase (human placenta isoenzyme protein moiety reduced) $C_{2532}H_{3854}N_{672}O_{711}S_{16}$ (*for non-glycosylated protein*)
alovudinum alovudine	3'-deoxy-3'-fluorothymidine $C_{10}H_{13}FN_2O_4$
altumomabum altumomab	immunoglobulin G 1 (mouse monoclonal ZCE025 anti-human antigen CEA), disulfide with mouse monoclonal ZCE025 light chain, dimer
amesergidum amesergide	*N*-cyclohexyl-1-isopropyl-6-methylergoline-8β-carboxamide $C_{25}H_{35}N_3O$
amitivirum amitivir	1,3,4-thiadiazole-2-carbamonitrile $C_3H_2N_4S$
andolastum andolast	4,4'-di-1*H*-tetrazol-5-ylbenzanilide $C_{15}H_{11}N_9O$
ardeparinum natricum ardeparin sodium	Sodium salt of depolymerized heparin obtained by peroxide degradation (at elevated temperature) of heparin from pork intestinal mucosa; the end chain structure appears to be the same as the starting material with no unusual sugar residues present; the low molecular weight heparin produced differs from the starting material in molecular weight only; the average relative molecular mass range is 5,500 to 6,500 daltons, 98 per cent of which ranging between 2,000 and 15,000; the degree of sulfation is approximately 2,7 per disaccharidic unit.

* *Official Records of the World Health Organization*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9).

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
clinprostum clinprost	(+)-methyl (3a*S*,5*R*,6*R*,6a*S*)-1,3a,4,5,6,6a-hexahydro-5-hydroxy-6-[(*E*)-(3*S*)-3-hydroxy-1-octenyl]-2-pentalenevalerate $C_{22}H_{36}O_4$
deferipronum deferiprone	3-hydroxy-1,2-dimethyl-4(1*H*)-pyridone $C_7H_9NO_2$
dexniguldipinum dexniguldipine	(+)-(*R*)-3-(4,4-diphenylpiperidino)propyl methyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(*m*-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate $C_{36}H_{39}N_3O_6$
dezinamidum dezinamide	3-[(α,α,α-trifluoro-*m*-tolyl)oxy]-1-azetidinecarboxamide $C_{11}H_{11}F_3N_2O_2$
dimiracetamum dimiracetam	(±)-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]imidazole-2,5(3*H*,6*H*)-dione $C_6H_8N_2O_2$
dorzolamidum dorzolamide	(4*S*,6*S*)-4-(ethylamino)-5,6-dihydro-6-methyl-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-2-sulfonamide 7,7-dioxide $C_{10}H_{16}N_2O_4S_3$
drospirenonum drospirenone	(6*R*,7*R*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,15*S*,16*S*,17*S*)-1,3',4',6,6a,7,8,9,10,11,12,13,14,15,15a,16-hexadecahydro-10,13-dimethylspiro-[17*H*-dicyclopropa[6,7:15,16]cyclopenta[*a*]phenanthrene-17,2'(5'*H*)-furan]-3,5'(2*H*)-dione $C_{24}H_{30}O_3$
duloxetinum duloxetine	(+)-(*S*)-*N*-methyl-γ-(1-naphthyloxy)-2-thiophenepropylamine $C_{18}H_{19}NOS$
ecabapidum ecabapide	*m*-[[[(3,4-dimethoxyphenethyl)carbamoyl]methyl]amino]-*N*-methylbenzamide $C_{20}H_{25}N_3O_4$
ecadotrilum ecadotril	*N*-[(*S*)-α-(mercaptomethyl)hydrocinnamoyl]glycine, benzyl ester, acetate (ester) $C_{21}H_{23}NO_4S$
enadolinum enadoline	*N*-methyl-*N*-[(5*R*,7*S*,8*S*)-7-(1-pyrrolidinyl)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl]-4-benzofuranacetamide $C_{24}H_{32}N_2O_3$
enazadremum enazadrem	4,6-dimethyl-2-[(6-phenylhexyl)amino]-5-pyrimidinol $C_{18}H_{25}N_3O$
enofelastum enofelast	(*E*)-4'-fluoro-3,5-dimethyl-4-stilbenol $C_{16}H_{15}FO$
epoetinum alfa epoetin alfa	1-165-erythropoietin (human clone λHEPOFL 13 protein moiety), glycoform α $C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$ (*for non-glycosylated protein*)
epoetinum beta epoetin beta	1-165-erythropoietin (human clone λHEPOFL 13 protein moiety), glycoform β $C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$ (*for non-glycosylated protein*)

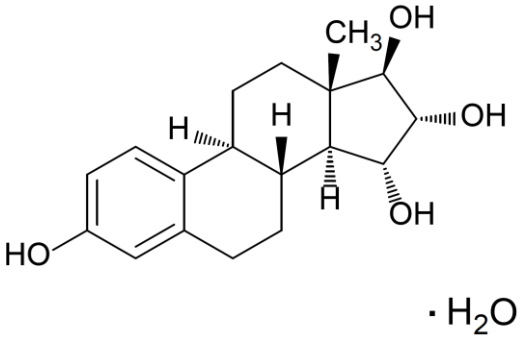
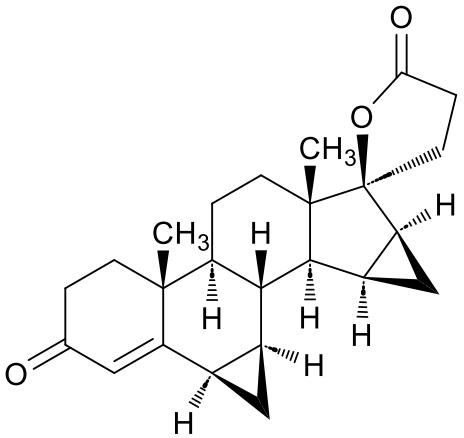
FSN-013

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

富士製薬工業株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	Estra-1,3,5(10)-triene-3,15α,16α,17β-tetrol monohydrate（別名：エステトロール水和物） 3-Oxo-6β,7β:15β,16β-dimethano-17α-pregn-4-ene-21,17-carbolactone（別名：ドロスピレノン）
構造式	エステトロール水和物  ドロスピレノン 
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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：エステトロール水和物、ドロスピレノン 製剤：アリッサ配合錠（1 錠中エステトロール水和物 15 mg 及びドロスピレノン 3 mg 含有）

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（つづき）

毒性

エステトロール水和物

急性毒性（単回投与）

動物種	投与経路	性別	概略の致死量（mg/kg）
ラット	経口	雌（4）	>1000
サル	経口	雌（4）	>1000

亜急性毒性（反復投与）

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット（雌）	4 週間	経口	0、5、15、50、150 mg/kg	15 mg/kg	一般状態の異常、体重及び摂餌量の減少、血液学的及び血液生化学的検査パラメータの変化。副腎、肝臓、子宮及び膣重量の増加、脾臓及び胸腺重量の減少。卵巣、子宮、膣、乳腺、副腎、骨髄、腎臓、肝臓、皮膚、脾臓及び胸腺の病理組織学的変化。
サル（雌）	4 週間	経口	0、5、15、50 mg/kg	15 mg/kg	体重及び摂餌量の減少。血液生化学的検査パラメータの変化。血中テストステロン濃度の低下。副腎、胸腺及び卵巣重量の減少、下垂体、卵管、子宮及び膣重量の増加。卵巣、卵管、子宮、下垂体、副腎、肝臓及び胸腺の病理組織学的変化。
サル（雌）	13 週間	経口	0、3、10、30 mg/kg	3 mg/kg	脱毛症。体重及び摂餌量の減少。血液学的及び血液生化学的検査パラメータの変化。性周期の停止。卵巣、胸腺及び脾臓重量の減少、下垂体、卵管、子宮及び膣重量の増加。卵巣、卵管、子宮及

					び腟、乳腺、下垂体、副腎、リンパ節、皮膚、脾臓及び胸腺の病理組織学的変化。

慢性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット（雌）	26 週間	経口	0、1.5、5、15 mg/kg	5 mg/kg	一般状態の異常、体重、体重増加量及び摂餌量の減少。血液学的及び血液生化学的検査パラメータの変化。副腎、腎臓及び肝臓重量の増加、卵巣、胸腺、子宮重量の減少。卵巣、子宮、腟、乳腺、副腎、大腿骨、腎臓、肝臓、脾臓及び胸腺の病理組織学的変化。
サル（雌）	39 週間	経口	0、1、3、10 mg/kg	3 mg/kg	脱毛症。体重の減少。血液学的及び血液生化学的パラメータの変化。性周期の停止。卵巣、脾臓及び胸腺重量の減少。卵巣、卵管、子宮、腟、乳腺、下垂体、副腎、骨髄、肝臓、リンパ節、皮膚、脾臓及び胸腺の病理組織学的変化。

ドロスピレノン
急性毒性（単回投与）
該当データなし。

亜急性毒性（反復投与）

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
サル（雌）	13 週間	経口	6（4） mg/kg（投与 53 日より減量）	不確定	性周期の停止。卵巣及び卵管重量の減少、副腎重量の増加。卵巣、卵管、

						子宮、腟、乳腺、副腎、肝臓、及び膵臓の病理組織学的変化。

副作用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　91.9%（147/160 例） 副作用の種類 月経中間期出血　78.1%（125/160 例） 重度月経出血　19.4%（31/160 例） 悪心　8.1%（13/160 例） 頭痛　7.5%（12/160 例） 乳房痛　6.9%（11/160 例） 等 臨床検査値異常の種類 トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加　3.1%（5/160 例） フィブリンＤダイマー増加　3.1%（5/160 例） 可溶性フィブリンモノマー複合体増加　2.5%（4/160 例） 血中ビリルビン増加　0.6%（1/160 例） 尿中血陽性　0.6%（1/160 例） 等
会社	富士製薬工業株式会社　製剤：輸入

第3部添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2　データ又は報告書							
3.2.S　原薬（エステトロール水和物、[redacted]）							
3.2.S.1　一般情報（エステトロール水和物、[redacted]）							
3.2.S.1.1	名称（エステトロール水和物、[redacted]）	[redacted]	—	—	—	—	評価
3.2.S.1.2	構造（エステトロール水和物、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.1.3	一般特性（エステトロール水和物、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.2　製造（エステトロール水和物、[redacted]）							
3.2.S.2.1	製造業者（エステトロール水和物、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（エステトロール水和物、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理（エステトロール水和物、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理（エステトロール水和物、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（エステトロール水和物、[redacted]	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯（エステトロール水和物、[redacted]	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.3　特性（エステトロール水和物、[redacted]							
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明（エステトロール水和物、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.3.1-01	[redacted]-2	Mithra	20[redacted]年[redacted]月	—	外国	Mithra社内資料	評価
3.2.S.3.2	不純物（エステトロール水和物、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.4　原薬の管理（エステトロール水和物、[redacted]）							
3.2.S.4.1	規格及び試験方法（エステトロール水和物、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）（エステトロール水和物、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.4.2-01	Characters	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.2-02	Specific optical rotation	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.2-03	[redacted]	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.2-04	IR	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.2-05	Active substance content and identification	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.2-06	Identity of crystal form	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.2-07	[redacted]	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.2-08	[redacted]	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.2-09	Metal residue OsPd	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.2-10	Related substances	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.2-11	Residual solvents	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.2-12	[redacted]	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（エステトロール水和物、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.4.3-01	Validation of Analytical Procedures	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3-02	[redacted]	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3-03	X-ray powder diffraction	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3-04	[redacted]	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3-05	Os and Pd impurities content	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3-06	Related substances-1	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3-07	Related substances-2	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価

第3部添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.3-08	Residual solvents	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3-09	[redacted]	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3-10	Assay and identification-1	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3-11	Assay and identification-2	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3-12	Assay and identification-3	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.4	ロット分析（エステトロール水和物、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（エステトロール水和物、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質（エステトロール水和物、[redacted]							
3.2.S.5	標準品又は標準物質（エステトロール水和物、[redacted]）	[redacted]	—	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系（エステトロール水和物、[redacted]）							
3.2.S.6	容器及び施栓系（エステトロール水和物、[redacted]）	[redacted]	—	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.7　安定性（エステトロール水和物、[redacted]							
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論（エステトロール水和物、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（エステトロール水和物、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.7.3	安定性データ（エステトロール水和物、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2　データ又は報告書							
3.2.S　原薬（ドロスピレノン、[redacted]）							
3.2.S.1　一般情報（ドロスピレノン、[redacted]）							
3.2.S.1.1	名称（ドロスピレノン、[redacted]	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.1.2	構造（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.1.3	一般特性（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.2　製造（ドロスピレノン、[redacted]）							
3.2.S.2.1	製造業者（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理（ドロスピレノン、[redacted]	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.3　特性（ドロスピレノン、[redacted]）							
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.3.2	不純物（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.3.2-01	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.3.2-02	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4　原薬の管理（ドロスピレノン、[redacted]）							
3.2.S.4.1	規格及び試験方法（ドロスピレノン、[redacted]	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.4.2-01	characters	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.2-02	specific-optical-rotation	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.2-03	[redacted]	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価

第3部添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.2-04	IR	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.2-05	related-substances	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.2-06	residual-solvents	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.2-07	[redacted]	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.2-08	[redacted]	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.2-09	active-substance-content	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.4.3-01	[redacted]	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3-02	related-substances-and-assay	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3-03	related-substances-and-assay-[redacted]	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3-04	[redacted]	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3-05	active-substance-content	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.4	ロット分析（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質（ドロスピレノン、[redacted]）							
3.2.S.5	標準品又は標準物質（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系（ドロスピレノン、[redacted]）							
3.2.S.6	容器及び施栓系（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.6-01	container-closure-system-specification	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.7　安定性（ドロスピレノン、[redacted]）							
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.7.3	安定性データ（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2　データ又は報告書							
3.2.S　原薬（ドロスピレノン、[redacted]）							
3.2.S.1　一般情報（ドロスピレノン、[redacted]）							
3.2.S.1.1	名称（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.1.2	構造（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.1.3	一般特性（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.2　製造（ドロスピレノン、[redacted]）							
3.2.S.2.1	製造業者（ドロスピレノン、[redacted]）	Mithra	—	—	外国	—	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理（ドロスピレノン、[redacted]）	Fuji	—	—	国内	—	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理（ドロスピレノン、[redacted]）	Fuji	—	—	国内	—	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（ドロスピレノン、[redacted]）	Fuji	—	—	国内	—	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯（ドロスピレノン、[redacted]）	Fuji	—	—	国内	—	評価

第3部添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.S.3　特性（ドロスピレノン、[redacted]）							
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.3.2	不純物（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.3.2-01	residual solvent	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4　原薬の管理（ドロスピレノン、[redacted]）							
3.2.S.4.1	規格及び試験方法（ドロスピレノン、[redacted]）	Mithra	—	—	外国	—	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）（ドロスピレノン、[redacted]）	Mithra	—	—	外国	—	評価
3.2.S.4.2-01	ir-spectrum	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.2-02	elemental-impurities	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（ドロスピレノン、[redacted]）	Mithra	—	—	外国	—	評価
3.2.S.4.3-01	residual-solvents	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3-02	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3-03	elemental-impurities	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3-04	related-substances	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.3-05	assay	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.4.4	ロット分析（ドロスピレノン、[redacted]）	Mithra	—	—	外国	—	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質（ドロスピレノン、[redacted]）							
3.2.S.5	標準品又は標準物質（ドロスピレノン、[redacted]）	Mithra	—	—	外国	—	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系（ドロスピレノン、[redacted]）							
3.2.S.6	容器及び施栓系（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.S.7　安定性（ドロスピレノン、[redacted]）							
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.7.3	安定性データ（ドロスピレノン、[redacted]）	[redacted]	—	—	外国	—	評価
3.2.S.7.3-01	photostability	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P　製剤（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.1　製剤及び処方（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2　製剤開発の経緯（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2-01	pharmaceutical-development-appendix-01	Mithra	—	—	外国	Mithra社内資料	評価
3.2.P.2-02	pharmaceutical-development-appendix-02	[redacted]、[redacted]	—	—	国内	[redacted]、[redacted]社	評価
3.2.P.2-03	pharmaceutical-development-appendix-03	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.2-04	pharmaceutical-development-appendix-04	Mithra	—	—	外国	Mithra社内資料	評価
3.2.P.2-05	pharmaceutical-development-appendix-05	Mithra	—	—	外国	Mithra社内資料	評価
3.2.P.2-06	pharmaceutical-development-appendix-06	Mithra	—	—	外国	Mithra社内資料	評価
3.2.P.2-07	pharmaceutical-development-appendix-07	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.2-08	pharmaceutical-development-appendix-08	[redacted]、[redacted]	—	—	国内	[redacted]、[redacted]社内	評価
3.2.P.2-09	pharmaceutical-development-appendix-09	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.2-10	pharmaceutical-development-appendix-10	Mithra	—	—	外国	Mithra社内資料	評価
3.2.P.2-11	pharmaceutical-development-appendix-11	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.2-12	pharmaceutical-development-appendix-12	Mithra	—	—	外国	Mithra社内資料	評価

第3部添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.2-13	pharmaceutical-development-appendix-13	EP	—	—	外国	EP	評価
3.2.P.2-14	pharmaceutical-development-appendix-14	Mithra	—	—	外国	Mithra社内資料	評価
3.2.P.2-15	pharmaceutical-development-appendix-15	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.2-16	pharmaceutical-development-appendix-16	Fuji	20[redacted]年[redacted]月	Fuji	国内	Fuji社内資料	評価
3.2.P.2-17	pharmaceutical-development-appendix-17	[redacted]	—	—	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.2-18	pharmaceutical-development-appendix-18	Mithra	—	—	外国	Mithra社内資料	評価
3.2.P.2.1　製剤成分（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.1.1	原薬（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.2.1.2	添加剤（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.2.2　製剤（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.2.1	製剤設計（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.2.2.2	過量仕込み（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.2.2.3	物理的化学的及び生物学的性質（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.2.3　製造工程の開発の経緯（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.4　容器及び施栓系（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.3　製造（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.3.1	製造者（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	Fuji	—	—	国内	—	評価
3.2.P.3.2	製造処方（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	Fuji	—	—	国内	—	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4　添加剤の管理（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—

第3部添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.6	新規添加剤（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5　製剤の管理（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	Fuji	—	—	国内	—	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	Fuji	—	—	国内	—	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5.4	ロット分析（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5.5	不純物の特性（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	Fuji	—	—	国内	—	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.6　標準品又は標準物質（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.6.1-01	定量用エステトロール水和物規格及び試験方法実測値	Fuji	20[redacted]年[redacted]月	Fuji	国内	Fuji社内資料	評価
3.2.P.6.1-02	定量用エステトロール水和物 [redacted]	Fuji	20[redacted]年[redacted]月	Fuji	国内	Fuji社内資料	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.7.1	容器及び施栓系（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	Fuji	—	—	国内	—	評価
3.2.P.7.1-01	PTP-AL-spec-coa	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	—	国内	Fuji社内資料	評価
3.2.P.8　安定性（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	Fuji	—	—	国内	—	評価
3.2.P.8.3	安定性データ（FSN-013（Fuji実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P　製剤（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.1　製剤及び処方（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.1	製剤及び処方（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	Fuji	—	—	国内	—	評価

第3部添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.2　製剤開発の経緯（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.1　製剤成分（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.1	製剤成分（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.2.1.1	原薬（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.2.1.2	添加剤（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.2.2　製剤（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.2.1	製剤設計（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.2.2.2	過量仕込み（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.2.3　製造工程の開発の経緯（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.4　容器及び施栓系（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.3　製造（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.3.1	製造者（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	Fuji	－	－	国内	－	評価
3.2.P.3.2	製造処方（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.4　添加剤の管理（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.4.6	新規添加剤（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－

第3部添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5　製剤の管理（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	Fuji	－	－	国内	－	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.5.4	ロット分析（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.5.5	不純物の特性（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	[redacted]／[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	－	国内	Fuji社内資料	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.6　標準品又は標準物質（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.7　容器及び施栓系（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.7	容器及び施栓系（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	Fuji	－	－	国内	－	評価
3.2.P.8　安定性（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	Fuji	－	－	国内	－	評価
3.2.P.8.3	安定性データ（FSN-013（Fujiプラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P　製剤（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.1　製剤及び処方（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.1	製剤及び処方（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	－	－	外国	－	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2	製剤開発の経緯（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	－	－	外国	－	評価
3.2.P.2-01	pharmaceutical-development-2	[redacted]	－	－	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.2-02	pharmaceutical-development-3	[redacted]	－	－	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.2-03	pharmaceutical-development-4	[redacted]	－	－	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.2.1　製剤成分（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.1	製剤成分（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－

第3部添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.2.1.1	原薬（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.2.1.2	添加剤（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.2.2　製剤（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.2.1	製剤設計（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.2.2.2	過量仕込み（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.2.2.3	物理的化学的及び生物学的性質（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.2.3　製造工程の開発の経緯（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.4　容器及び施栓系（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.3　製造（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.3.1	製造者（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	－	－	外国	－	評価
3.2.P.3.2	製造処方（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	－	－	外国	－	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	－	－	外国	－	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	－	－	外国	－	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	－	－	外国	－	評価
3.2.P.4　添加剤の管理（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.4-01	添加剤の管理（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）[redacted]	[redacted]	－	－	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.4-02	添加剤の管理（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）乳糖水和物	[redacted]	－	－	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.4-03	添加剤の管理（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	－	－	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.4-04	添加剤の管理（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）トウモロコシデンプン	[redacted]	－	－	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.4-05	添加剤の管理（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）ポビドン	[redacted]	－	－	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.4-06	添加剤の管理（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）デンプングリコール酸ナトリウム	[redacted]	－	－	外国	[redacted]社内資料	評価

第3部添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.6	新規添加剤（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5　製剤の管理（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	—	—	外国	—	参考
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	—	—	外国	—	参考
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5.3-01	分析方法のバリデーション（実薬）	[redacted]	—	[redacted]	外国	—	参考
3.2.P.5.3-02	Validation of the Assay, Active Substance Content Uniformity and Identification Test Method	[redacted]	—	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	参考
3.2.P.5.3-03	Validation of the Related Substances Test Method of Drospirenone	[redacted]	—	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	参考
3.2.P.5.3-04	Assay, active substance content uniformity and identification test for Estetrol + Drospirenone 14.2 mg / 3 mg film-coated tablet by UHPLC method	[redacted]	—	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	参考
3.2.P.5.3-05	Validation of the Related Substances Test Method of Estetrol	[redacted]	—	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	参考
3.2.P.5.3-06	Degradation test method of drospirenone active substance in Estetrol + Drospirenone 14.2 mg / 3 mg film-coated tablet by UHPLC method	[redacted]	—	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	参考
3.2.P.5.3-07	Validation of the Dissolution Test Method	[redacted]	—	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	参考
3.2.P.5.3-08	Degradation test method of estetrol active substance in Estetrol + Drospirenone 14.2 mg / 3 mg film-coated tablet by UHPLC method	[redacted]	—	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	参考
3.2.P.5.3-09	[redacted]	[redacted]	—	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	参考

第3部添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.4	ロット分析（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	―	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	―	―	外国	―	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	―	―	外国	―	参考
3.2.P.6　標準品又は標準物質（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.6	標準品又は標準物質（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	―	―	外国	[redacted]社内資料	参考
3.2.P.7　容器及び施栓系（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.7	容器及び施栓系（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	―	―	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.8　安定性（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	―	―	外国	―	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	―	―	外国	―	評価
3.2.P.8.3	安定性データ（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	―	―	外国	―	評価
3.2.P　製剤（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.1　製剤及び処方（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.1	製剤及び処方（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	―	―	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.1　製剤成分（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.1	製剤開発の経緯（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	―	―	外国	―	評価
3.2.P.2.1.1	原薬（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	―	―	―	―	―	―
3.2.P.2.1.2	添加剤（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	―	―	―	―	―	―
3.2.P.2.2　製剤（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.2.1	製剤設計（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	―	―	―	―	―	―
3.2.P.2.2.2	過量仕込み（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	―	―	―	―	―	―
3.2.P.2.2.3	物理的化学的及び生物学的性質（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	―	―	―	―	―	―

第3部添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.2.3　製造工程の開発の経緯（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.4　容器及び施栓系（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.3　製造（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.3.1	製造者（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	－	－	外国	－	評価
3.2.P.3.2	製造処方（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	－	－	外国	－	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	－	－	外国	－	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	－	－	外国	－	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	－	－	外国	－	評価
3.2.P.4　添加剤の管理（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.4-01	添加剤の管理（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）[redacted]	[redacted]	－	－	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.4-02	添加剤の管理（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	－	－	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.4-03	添加剤の管理（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）[redacted]	[redacted]	－	－	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.4.6	新規添加剤（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.5　製剤の管理（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	－	－	外国	－	参考
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	－	－	外国	－	参考

第3部添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	―	―	―	―	―	―
3.2.P.5.3-01	分析方法のバリデーション（プラセボ、[redacted]）	[redacted]	―	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	参考
3.2.P.5.3-02	分析方法のバリデーション（プラセボ）	[redacted]	―	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	参考
3.2.P.5.4	ロット分析（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	―	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	―	―	外国	―	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	―	―	外国	―	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.6	標準品又は標準物質（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	―	―	外国	―	参考
3.2.P.7　容器及び施栓系（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.7	容器及び施栓系（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	―	―	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.8　安定性（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	―	―	外国	―	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	―	―	外国	―	評価
3.2.P.8.3	安定性データ（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	[redacted]	―	―	外国	―	評価
3.2.P　製剤（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.1　製剤及び処方（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.1	製剤及び処方（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	―	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.1　製剤成分（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.1-01	pharmaceutical-development-active-[redacted]	Mithra	―	―	外国	―	評価
3.2.P.2.1-02	pharmaceutical-development-annex-batches-list	Mithra	―	―	外国	Mithra社内資料	評価
3.2.P.2.1.1	原薬（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	―	―	―	―	―	―
3.2.P.2.1.2	添加剤（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	―	―	―	―	―	―

第3部添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.2.2　製剤（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.2.1	製剤設計（FSN-013 [redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	―	―	―	―	―	―
3.2.P.2.2.2	過量仕込み（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	―	―	―	―	―	―
3.2.P.2.2.3	物理的化学的及び生物学的性質（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	―	―	―	―	―	―
3.2.P.2.3　製造工程の開発の経緯（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.4　容器及び施栓系（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.3　製造（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.3.1	製造者（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	―	評価
3.2.P.3.2	製造処方（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	―	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	―	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	―	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	―	―	―	―	―	―
3.2.P.3.5-01	process-validation-active-[redacted]	Mithra	―	―	外国	―	評価
3.2.P.3.5-02	process-validation-annex-risk-analysis-active-[redacted]	[redacted]	―	―	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.3.5-03	process-validation-annex-sampling-plan-active-[redacted]	[redacted]	―	―	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.3.5-04	process-validation-annex-report-active-[redacted]	[redacted]	―	―	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.4　添加剤の管理（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.4-01	添加剤の管理（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）[redacted]	Mithra	―	―	外国	Mithra社内資料	評価
3.2.P.4-02	添加剤の管理（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）乳糖水和物	Mithra	―	―	外国	Mithra社内資料	評価
3.2.P.4-03	添加剤の管理（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）ステアリン酸マグネシウム	Mithra	―	―	外国	Mithra社内資料	評価
3.2.P.4-04	添加剤の管理（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）トウモロコシデンプン	Mithra	―	―	外国	Mithra社内資料	評価
3.2.P.4-05	添加剤の管理（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）ポビドン	Mithra	―	―	外国	Mithra社内資料	評価
3.2.P.4-06	添加剤の管理（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）デンプングリコール酸ナトリウム	Mithra	―	―	外国	Mithra社内資料	評価

第3部添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.6	新規添加剤（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5　製剤の管理（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	Mithra	—	—	外国	—	参考
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	Mithra	—	—	外国	—	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5.3-01	分析方法のバリデーション（実薬）	Mithra	—	—	外国	—	評価
3.2.P.5.3-02	ID Assay Purity Report (AVR 2015 0010 V002)	[redacted]	—	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.5.3-03	ID Assay Purity report Suppl1-2 (AVR 2015 0010_1 &2 V002)	[redacted]	—	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.5.3-04	ID Assay Purity report Suppl3 (AVR 2015 0010_3 V001)	[redacted]	—	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.5.3-05	FDS Assay PurityValidation report (AVR 2015 0102 V002)	[redacted]	—	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.5.3-06	UDU Validation report (AVR 2015 0100_V002)	[redacted]	—	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.5.3-07	UDU Validation report Suppl1 (AVR 2015 0100_1 V001)	[redacted]	—	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.5.3-08	Addendum 1	[redacted]	—	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.5.3-09	Dissolution Validation Report (AVR 2015 0011 V001)	[redacted]	—	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.5.3-10	Dissolution Validation Report Suppl1 (AVR 2015 0011_1 V001)	[redacted]	—	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.5.3-11	[redacted]	[redacted]	—	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.5.4	ロット分析（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	Mithra	—	—	外国	—	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	Mithra	—	—	外国	—	評価

第3部添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	―	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.6	標準品又は標準物質（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	Mithra社内資料	参考
3.2.P.7　容器及び施栓系（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.7	容器及び施栓系（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	Mithra社内資料	評価
3.2.P.8　安定性（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	―	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	―	評価
3.2.P.8.3	安定性データ（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）	―	―	―	外国	―	評価
3.2.P.8.3-01	stability-data-active-[redacted]	Mithra	―	―	外国	―	評価
3.2.P.8.3-02	stability-data-annex-photostability	[redacted]	―	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P　製剤（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.1　製剤及び処方（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.1	製剤及び処方（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	―	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2	製剤開発の経緯（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	―	評価
3.2.P.2.1　製剤成分（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.1.1	原薬（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	―	―	―	―	―	―
3.2.P.2.1.2	添加剤（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	―	―	―	―	―	―
3.2.P.2.2　製剤（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.2.1	製剤設計（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	―	―	―	―	―	―
3.2.P.2.2.2	過量仕込み（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	―	―	―	―	―	―
3.2.P.2.2.3	物理的化学的及び生物学的性質（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	―	―	―	―	―	―
3.2.P.2.3　製造工程の開発の経緯（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.4　容器及び施栓系（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							

第3部添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.3　製造（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.3.1	製造者（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	Mithra	－	－	外国	－	評価
3.2.P.3.2	製造処方（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	Mithra	－	－	外国	－	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	Mithra	－	－	外国	－	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	Mithra	－	－	外国	－	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.3.5-01	process-validation-placebo	Mithra	－	－	外国	－	評価
3.2.P.3.5-02	process-validation-annex-risk-analysis-placebo	[redacted]	－	－	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.3.5-03	process-validation-annex-sampling-plan-placebo	[redacted]	－	－	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.3.5-04	process-validation-annex-report-placebo	[redacted]	－	－	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.4　添加剤の管理（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.4-01	添加剤の管理（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）[redacted]	Mithra	－	－	外国	Mithra社内資料	評価
3.2.P.4-02	添加剤の管理（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）ステアリン酸マグネシウム	Mithra	－	－	外国	Mithra社内資料	評価
3.2.P.4-03	添加剤の管理（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）[redacted]	Mithra	－	－	外国	Mithra社内資料	評価
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－
3.2.P.4.6	新規添加剤（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	－	－	－	－	－	－

第3部添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5　製剤の管理（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	―	参考
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	―	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	―	―	―	―	―	―
3.2.P.5.3-01	分析方法のバリデーション（プラセボ）	Mithra	―	―	外国	―	評価
3.2.P.5.3-02	分析方法のバリデーション（プラセボ、確認試験）	[redacted]	―	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.5.3-03	分析方法のバリデーション（プラセボ、[redacted]）	[redacted]	―	[redacted]	外国	[redacted]社内資料	評価
3.2.P.5.4	ロット分析（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	Mithra社内資料	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	Mithra社内資料	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	―	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.6	標準品又は標準物質（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	―	―
3.2.P.7　容器及び施栓系（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.7	容器及び施栓系（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	Mithra社内資料	―
3.2.P.8　安定性（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	―	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	―	評価
3.2.P.8.3	安定性データ（FSN-013（[redacted]プラセボ）、フィルムコーティング錠）	Mithra	―	―	外国	―	評価
3.2.A　その他							
3.2.A.1　製造施設及び設備（FSN-013、[redacted]）							
―	―	Fuji	―	―	国内	―	評価
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価（FSN-013、フィルムコーティング錠、[redacted]）							
―	―	Fuji	―	―	国内	―	評価
3.2.A.3　添加剤							
―	―	Fuji	―	―	国内	―	評価

第3部添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.A　その他							
3.2.A.1　製造施設及び設備（FSN-013、[redacted]）							
―	―	Fuji	―	―	国内	―	評価
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価（FSN-013、フィルムコーティング錠、[redacted]）							
―	―	Fuji	―	―	国内	―	評価
3.2.A.3　添加剤							
―	―	Fuji	―	―	国内	―	評価
3.2.R　各極の要求資料							
―	―	Fuji	―	―	国内	―	評価
3.3　参考文献							
―	―	―	―	―	―	―	―

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2　試験報告書								
4.2.1　薬理試験								
4.2.1.1　効力を裏付ける試験								
4.2.1.1-01	[redacted] Preclinical Studies of Estetrol	Report on Preclinical Studies of Estetrol Work Completed at [redacted] Pharmaceutical Research and Development	—	—	[redacted]	海外	—	参考
4.2.1.1-02	PR3019	[redacted] Pharmacology Data Report on Compound [redacted]-1 for Pantarhei Bioscience B.V.	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考
4.2.1.1-03	[redacted] study report, 20[redacted]	In Vitro Profiling of Estrogen-Induced Coregulator Recruitment by Estrogen Receptor Alpha	—	20[redacted]年[redacted]月終了	[redacted]	海外	—	参考
4.2.1.1-04	PR3046	Analysis of Transactivating Activity of Estetrol on Human ERα and ERβ using [redacted]' ER-CALUX® Bioassays	—	20[redacted]年[redacted]月終了	[redacted]	海外	—	参考
4.2.1.1-05	Es0001-NC-014	Determination of Activity of Estetrol (E4) and Two Metabolites by ERα, ERβ and Cytotox CALUX	—	20[redacted]年[redacted]月終了	[redacted]	海外	—	参考
4.2.1.1-06	PR3014	Evaluation of Estetrol (E4) and the Positive Controls, Ethinyl Estradiol (EE) and Estradiol (E2), for Estrogenic Activity Using Vaginal Cornification, the Uterotrophic Response, and Body Weight Suppression in the Ovariectomized Adult Rat as the Endpoints	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考
4.2.1.1-07	PR3015	Evaluation of Ethinyl Estradiol (EE) and Estetrol (E4) in the Rat Antiovulatory Assay: Treatment for Four Days	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考
4.2.1.1-08	PR3026	Evaluation of Estradiol (E2) and Estetrol (E4) in the Rat Antiovulatory Assay: Treatment for Four Days	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考
4.2.1.1-09	ES-T04	Pharmacokinetics and Ovulation Inhibition of Estetrol (E4) Following Oral Administration in Aqueous Suspending Vehicle (ASV) to Intact Female Rabbits	—	20[redacted]年[redacted]月終了	[redacted]	海外	—	参考
4.2.1.1-10	ES-T04-BR1031	Pharmacokinetics and Ovulation Inhibition of E4 (Estetrol) Following Oral Administration in Aqueous Suspending Vehicle (Asv) to Intact Female Rabbits, Report Bioanalytical Part	—	20[redacted]年[redacted]月終了	[redacted]	海外	—	参考
4.2.1.2　副次的薬理試験								
4.2.1.2-01	PR3032	Effect of Estetrol Alone and in Combination with Estradiol on Proliferation of Normal and Cancer Breast Cells	—	—	[redacted]、等	海外	—	参考
4.2.1.2-02	PR3101	Estetrol Effects on Breast Cancer Cell Migration and Invasion	—	20[redacted]年[redacted]月終了	[redacted]	海外	—	参考
4.2.1.2-03	PR3028	Prevention of DMBA Induced Tumor Grouth with Test Item Estetrol in the Rat	—	20[redacted]年[redacted]月終了	[redacted]	海外	—	参考

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.1.2-04	PR3049	Prevention of Mammary Tumor Develpoment with Estetrol in the DMBA Rat Model: Multiple Dose Level Study	—	20[redacted]年[redacted]月終了	[redacted]	海外	—	参考
4.2.1.2-05	PR3066	Therapeutical Potential of Estetrol in Inhibiting Grouth of Pre-existing Mammary Tumors in the DMBA Rat Model	—	20[redacted]年[redacted]月終了	[redacted]	海外	—	参考
4.2.1.2-06	PR3060	In Vitro Studies of the Relative Estrogenic Potency of Estetrol (E4)	—	20[redacted]年[redacted]月終了	[redacted]	海外	—	参考
4.2.1.2-07	PR3102	Estetrol Effects on Human Endothelial Cells	—	20[redacted]年[redacted]月終了	[redacted]	海外	—	参考
4.2.1.2-08	PR3093	Vasodilator Effects of Estetrol (E4) in Rat Arteries	—	20[redacted]年[redacted]月終了	[redacted]	海外	—	参考
4.2.1.2-09	PR3018	Evaluation of the Effects of Estetrol in an Animal Model of the Menopausal Hot Flush	—	20[redacted]年[redacted]月終了	[redacted]	海外	—	参考
4.2.1.2-10	PR3004	Test Article Effects on Bone Density and Mechanical Strength in Ovariectomized Female Rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考
4.2.1.2-11	PR3065	The Effect of Treatment with Estetrol on Collagen-Induced Arthritis (CIA) in the Mouse	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考
4.2.1.2-12	PR3064	The Efficacy of Estetrol in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) in the SJL Mouse	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考
4.2.1.3　安全性薬理試験								
4.2.1.3-01	ES-T23	Evaluation of Cardiovascular Function by Telemetry Following a Single Oral Administration in Conscious Adult Female Cynomolgus Monkeys	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.1.3-02	ES-T24	Evaluation of Respiratory Function Following a Single Oral Administration in Conscious Rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.1.3-03	ES-T25	Evaluation of Central Nervous System Activity Following a Single Oral Administration in Rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.1.3-04	ES-T30	Effects of Estetrol on hERG Channel Stably Expressed in HEK-293 Cells	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験								
—	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2　薬物動態試験								
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書								
4.2.2.1-01	ES-T28	Validation of a Method for the Determination of Estetrol (E4) in CD-1 Mouse EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.1-02	0031-NC-024	Validation of a LC-MS/MS Method for Quantification in Mouse Plasma	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.1-03	ES-T14	Validation of a Method for the Determination of Estetrol (E4) in Rat EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.1-04	0030-NC-016	Analytical Validation of an UHPLC-MS/MS Method for the Determination of Estetrol in Rat Plasma	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.1-05	0031-NC-025	Validation of a LC-MS/MS Method for Quantification in Rat Plasma	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.1-06	ES-T07	Validation of a Method for the Determination of Estetrol (E4) in New Zealand White Rabbit EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.1-07	ES-T08	Validation of a Method for the Determination of Estetrol (E4) in Cynomolgus Monkey EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.1-08	0030-NC-015	Analytical Validation of an UHPLC-MS/MS Method for the Determination of Estetrol in Monkey Plasma	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.1-09	0030-NC-014	Analytical Validation of an UHPLC-MS/MS Method for the Determination of Drospirenone in Money Plasma	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.1-10	0031-NC-021	Validation of a LC-MS/MS Method for Quantification in Cynomolgus Monkey Plasma	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.1-11	ES-T33-VR00914	Fit-for-purpose Validation of a Method for the Determination of E4 in Phosphate Buffered Saline (PBS) Samples by LC-MS/MS	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.2　吸収								
4.2.2.2-01	0031-NC-023	[14C]-Estetrol: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Studies Following Single Oral Dose Administration to Female Mice	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.2-02	0031-NC-022	[14C]-Estetrol: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Studies Following Single Oral Dose Administration to Female Rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.2-03	PR3002	A Study to Determine the Bioavailability of Steroid Compound Estetrol after Subcutaneous and Oral Administration in Female Sprague Dawley Rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考
4.2.2.3　分布								
4.2.2.3-01	ES-T33	In vitro Binding of Estetrol to Plasma Proteins by Equilibrium Dialysis	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.4　代謝								
4.2.2.4-01	ES-T06	E4: Metabolism in Cryopreserved Hepatocytes from Mouse, Rat, Rabbit, Monkey and Human	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.4-02	ES-T32	E4: Metabolism in Cryopreserved Hepatocytes from Mice (Strains CD-1, B6C3F1 and C57BL/6)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.4-03	PR3041	Species Comparison of the Metabolite Profile of Estetrol Using Rat and Human Primary Hepatocytes in vitro	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考
4.2.2.4-04	ES-T35	Identification of a Metabolite of Estetrol in Rat Urine – Phase I : Feasibility and Phase II	—	20[redacted]年[redacted]月終了	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.4-05	Es0001-NC-010	Generation of Plasma and Excreta Samples in Rat and Mouse for Comparison with Previously Analysed Human Samples Following a Single Oral Administration of [3-14C] Estetrol to Female Rats and Mice and to Bile Duct Cannulated Female Rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.4-06	Es0001-NC-012	Estetrol: Metabolite Comparison between Animal and Human, and Confirmation of Glucuronide Conjugate Position in Two Major Human Metabolites	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.4-07	Es0001-NC-016	Estetrol: Metabolite Screening Study in Cynomolgus Monkey Plasma Samples	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.5　排泄								
—	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）								
—	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.7　その他の薬物動態試験								
—	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3　毒性試験								
4.2.3.1　単回投与毒性試験								
4.2.3.1-01	ES-T09	Single dose and 10-day repeat dose range finding by oral administration (gavage) in female rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考
4.2.3.1-02	ES-T05	E4: Maximum tolerated dose (MTD) in female cynomolgus monkeys	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.2　反復投与毒性試験								
4.2.3.2-01	ES-T31	2-week toxicity study by the oral route (gavage) in mice	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考
4.2.3.2-02	ES-T34	4-week toxicity study by the oral route (gavage) in mice	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.2-03	ES-T40	E4: 13-week preliminary study by the oral route (gavage) in female mice	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.2-04	ES-T10	4-week toxicity study by the oral route (gavage) in rats followed by a 2-week treatment-free period		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.2-05	ES-T18	26-week preliminary study by the oral route (gavage) in rats followed by an 8-week treatment-free period	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.2-06	ES-T39	13-week preliminary study by the oral route (gavage) in female wistar rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.2-07	ES-T11	4-week toxicity study by the oral route (gavage) in adult female cynomolgous monkeys	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.2-08	ES-T15	13-week toxicity study by the oral route (gavage) in adult female cynomolgus monkeys followed by a 4-week treatment-free period	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.2-09	ES-T20	39-week toxicity study by the oral route (gavage) in adult female cynomolgus monkeys followed by a 6-week treatment-free period	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.2-10	0030NC002	13 week toxicity study by oral route (gavage) in adult female cynomolgus monkeys followed by a 4-week treatment-free period (E4/DRSP)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-11	0031NC018	13-week toxicity study by the oral route (gavage) in adult female cynomolgus monkeys followed by a 4-week treatment-free period (E4/LNG)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.3　遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1-01	ES-T21	Bacterial reverse mutation test	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.3.1-02	ES-T29	Bacterial reverse mutation test	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考
4.2.3.3.1-03	ES-T48	Evaluation of the mutagenic activity of estetrol in the Salmonella typhimurium reverse mutation assay with the tester strain TA102 and in the Escherichia coli reverse mutation assay with the tester strain WP2uvrA (with independent repeat)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.3.1-04	ES-T22	In vitro mammalian cell gene mutation test in L5178Y TK+/- mouse lymphoma cells	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.3.1-05	ES-T45	In vitro mammalian cell gene mutation test in L5178Y TK+/- mouse lymphoma cells	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.3.1-06	ES-T26	Stability study of estetrol as a solution vehicle: dimethylsulfoxide concentrations：50 and 300 mg/mL	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考
4.2.3.3.2-01	ES-T37	Bone marrow micronucleus test by oral route in rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.3.2-02	ES-T46	In vivo comet assay in the rat study performed on liver and duodenum(two treatments, one sampling time)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.3.2-03	0030NC001	Detection of DNA damage in the liver and duodenum of treated rats using the comet assay	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.4　がん原性試験								
4.2.3.4.1-01-0031-nc-004-01-pre-clinical-study-report	0031-NC-004	Carcinogenicity study by the oral route (gavage) in female mice	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.4.1-01-0031-nc-004-02-tables								
4.2.3.4.1-01-0031-nc-004-03-historical-data								
4.2.3.4.1-02-0031-nc-003-01-pre-clinical-study-report	0031-NC-003	Carcinogenicity study by the oral route (gavage) in female Wistar rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.4.1-02-0031-nc-003-02-historical-data								

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5　生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.1-01	ES-T27	Study of return to female fertility and early embryonic development to implantation by oral route (gavage) in rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.5.1-02	ES-T43	Study of return to female fertility and early embryonic development to implantation by oral route (gavage) in rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.5.2-01	ES-T01	Estetrol (E4): oral (gavage) range-finding study of embryo-foetal development in the rat	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.5.2-02	ES-T02	Estetrol (E4): oral (gavage) range-finding study of embryo-foetal development in the rat	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.5.2-03	ES-T03	Estetrol (E4): oral (gavage) study of embryo-foetal development in the rat	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.5.2-04	ES-T16	Effective dose of estetrol (E4) on fetal development after implantation on day 7 following oral administration in aqueous suspending vehicle (asv) to intact pregnant female rabbits	—	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考
4.2.3.5.2-05	ES-T19	Study for effects on embryo-fetal development by oral route (gavage) in rabbits	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.5.3-01	Es0001-NC-001	Preliminary study for effects on pre- and post-natal development by oral route (gavage) in rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考
4.2.3.5.3-02	Es0001-NC-009	Preliminary study for effects on parturition by oral route (gavage) in rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考
4.2.3.5.3-03	Es0001-NC-003	Estetrol: Study for effects on pre- and post-natal development by oral route (gavage) in rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.6　局所刺激性試験								
—	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7　その他の毒性試験								
4.2.3.7.7-01	ES-T44	Investigation of the induction of reactive oxygen species by estetrol in mouse L5178Y TK+/-	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考
4.3　参考文献								
4.3-001	—	The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptorα modulation, uncoupling nuclear and membrane activation.	Abot A, Fontaine C, Buscato M, Solinhac R, Flouriot G, Fabre A, et al.	—	—	—	EMBO Mol Med. 2014;6:1328-46.	—
4.3-002	—	Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial.	Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, Hanes V, Glant MD, Bitterman P, et al.	—	—	—	Menopause. 2005 Nov-Dec;12(6):716-27	—
4.3-003	—	Embryo survival, and fetal and placental growth following elevation of maternal estradiol blood concentrations in the rat.	Bartholomeusz RK, Bruce NW, Lynch AM.	—	—	—	Biol Reprod. 1999 Jul;61(1):46-50.	—

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3-004	—	Sexual development in the rat after treatment with ethinylestradiol (EE) together with drospirenone (DRSP) during the fetal phase of gestation.	Battenfeld R, Putz B, Siegmund F, Blode H.	—	—	—	European Teratology Abstaracts. 23rd Annual Conference of the European Teratorogy Society. 1995.Sep;20A.	—
4.3-005	—	Estetrol, a Fetal Selective Estrogen Receptor Modulator, Acts on the Vagina of Mice through Nuclear Estrogen Receptor α Activation.	Benoit T, Valera MC, Fontaine C, Buscato M, Lenfant F, Raymond-Letron I, et al.	—	—	—	Am J Pathol. 2017;187:2499-2507.	—
4.3-006	—	Pregnancy rate trial in Wistar Han rats.	[redacted]	—	—	—	[redacted]Study Number: 38083 RDR.	—
4.3-007	—	Influence of different progestogens on blood pressure of non-anaesthetized male spontaneously hypertensive rats.	Berger V, Beier S, Elger W, Müller U, Stock G.	—	—	—	Contraception. 1992 Jul;46(1):83-97.	—
4.3-008	—	A 1-year pharmacokinetic investigation of a novel oral contraceptive containing drospirenone in healthy female volunteers.	Blode H, Wuttke W, Loock W, Röll G, Heithecker R.	—	—	—	Eur J Contracept Reprod Health Care. 2000 Dec;5(4):256-64.	—
4.3-009	—	Transfer of drospirenone to breast milk after a single oral administration of 3 mg drospirenone + 30 microg ethinylestradiol to healthy lactating women.	Blode H, Foidart JM, Heithecker R.	—	—	—	Eur J Contracept Reprod Health Care. 2001;6(3):167-71.	—
4.3-010	—	Pharmacokinetics of drospirenone.	Blode H.	—	—	—	Gynaecol Forum. 2002;7(1):18-22.	—
4.3-011	—	Pharmacokinetics of drospirenone and ethinylestradiol in Caucasian and Japanese women.	Blode H, Kowal K, Roth K, Reif S.	—	—	—	Eur J Contracept Reprod Health Care. 2012 Aug;17(4):284-97.	—

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3-012	—	The selective estrogen receptor modulator, raloxifene: an overview of nonclinical pharmacology and reproductive and developmental testing.	Buelke-Sam J, Bryant HU, Francis PC.	—	—	—	Reprod Toxicol. 1998 May-Jun;12(3):217-21.	—
4.3-013	—	The selective estrogen receptor modulator, raloxifene: a segment II/III delivery study in rats.	Buelke-Sam J, Cohen IR, Wierda D, Griffey KI, Fisher LF, Francis PC.	—	—	—	Reprod Toxicol. 1998 May-Jun;12(3):271-88.	—
4.3-014	—	Steroid-induced urogenital tract changes and urine retention in laboratory rodents.	Buhl AE, Yuan YD, Cornette JC, Frielink RD, Knight KA, Ruppel PL, et al.	—	—	—	J Urol. 1985 Dec;134(6):1262-7.	—
4.3-015	—	Assessment of the Reproductive Hazard of Estetrol and Review of the Reproductive Toxicology Reports on Estetrol	[redacted].	—	—	—	[redacted] Study Reference ERX0006. 20[redacted].	—
4.3-016	—	Maternal and fetal estetrol levels during pregnancy.	Coelingh Bennink F, Holinka CF, Visser M, Coelingh Bennink HJ.	—	—	—	Climacteric. 2008;11(Suppl 1):69-72.	—
4.3-017	—	Ovulation inhibition by estetrol in an in vivo model.	Coelingh Bennink HJ, Skouby S, Bouchard P, Holinka CF.	—	—	—	Contraception. 2008 Mar;77(3):186-90.	—
4.3-018	—	Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model.	Coelingh Bennink HJ, Heegaard AM, Visser M, Holinka CF, Christiansen C.	—	—	—	Climacteric. 2008;11(Suppl 1):2-14.	—
4.3-019	—	Estetrol, a pregnancy-specific human steroid, prevents and suppresses mammary tumor growth in a rat model.	Coelingh Bennink HJT, Singer C, Simoncini T, Genazzani AR, Holinka CF, Kubista E.	—	—	—	Climacteric. 2008;11(suppl 1):29.	—
4.3-020	—	Combined oral contraceptive in female mice causes hyperinsulinemia due to β-cell hypersecretion and reduction in insulin clearance.	De Oliveira CAR, Dos Reis Araujo T, Aguiar GS, da Silva Junior JA, Vettorazzi JF, Freitas IN, et al.	—	—	—	J Steroid Biochem Mol Biol. 2019 Jun;190:54-63.	—
4.3-021	—	In vivo longitudinal micro-CT study of bent long limb bones in rat offspring.	De Schaepdrijver L, Delille P, Geys H, Boehringer-Shahidi C, Vanhove C.	—	—	—	Reproductive Toxicology. 2014;46:91-7.	—

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3-022	—	Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse female reproductive system.	Dixon D, Alison R, Bach U, Colman K, Foley GL, Harleman JH, et al.	—	—	—	J Toxicol Pathol. 2014;27(3-4 Suppl):1S-107S.	—
4.3-023	—	Gender difference in the activity but not expression of estrogenreceptors α and β in human lung adenocarcinoma cells.	Dougherty SM, Mazhawidza W, Bohn AR, Robinson KA, Mattingly KA, Blankenship KA, et al.	—	—	—	Endocr Relat Cancer. 2006 March ; 13(1): 113–134.	—
4.3-024	—	Delay of parturition in rats by various progestational steroids.	Edgren RA, Peterson DL.	—	—	—	Proc Soc Exp Biol Med. 1966 Dec;123(3):867-9.	—
4.3-025	—	Oral progestagens before menopause and breast cancer risk.	Fabre A, Fournier A, Mesrine S, Desreux J, Gompel A, Boutron-Ruault MC, et al.	—	—	—	Br J Cancer. 2007 Mar 12;96(5):841-4.	—
4.3-026	—	Drospirenone enhances GPIb-IX-V-mediated platelet activation.	Fan X, Chen X, Wang C, Dai J, Lu Y, Wang K, et al.	—	—	—	J Thromb Haemost. 2015 Oct;13(10):1918-24.	—
4.3-027	—	Guidance for Industry, Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers.	FDA	—	—	—	July 2005	—
4.3-028	—	MEMORANDUM OF MEETING MINUTES.	FDA	—	—	—	Type B: PIND Meeting. Application Number: PIND [redacted]. Reference ID: [redacted]. 20[redacted]	—
4.3-029	—	Response to Carcinogenicity Special Protocol Assessment Request	FDA	—	—	—	Final CAC Report - IND [redacted]. Reference ID: [redacted]. 20[redacted].	—

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3-030	—	Comparative actions of progesterone, medroxyprogesterone acetate, drospirenone and nestorone on breast cancer cell migration and invasion.	Fu XD, Giretti MS, Goglia L, Flamini MI, Sanchez AM, Baldacci C, et al.	—	—	—	BMC Cancer. 2008 Jun 9;8:166.	—
4.3-031	—	The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential.	Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzemeier KH.	—	—	—	Contraception. 1996;54(4):243-51.	—
4.3-032	—	Position paper concerning the effects of combined estrogens and progestogens on glucose metabolism and its consequences in animals and in women.	[redacted].	—	—	—	20[redacted]	—
4.3-033	—	Cyclic estradiol treatment normalizes body weight and test meal size in ovariectomized rats.	Geary N, Asarian L.	—	—	—	Physiol Behav. 1999 Aug 1;67(1):141-7.	—
4.3-034	—	Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation.	Gérard C, Blacher S, Communal L, Courtin A, Tskitishvili E, Mestdagt M, et al.	—	—	—	J Endocrinol. 2015;224:85-95.	—
4.3-035	—	Combined estrogenic and anti-estrogenic properties of estetrol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms.	Gérard C, Mestdagt M, Tskitishvili E, Communal L, Gompel A, Silva E, et al.	—	—	—	Oncotarget. 2015;6:17621-36.	—
4.3-036	—	Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause.	Gérard C, Arnal JF, Jost M, Douxfils J, Lenfant F, Fontaine C, et al.	—	—	—	Expert Rev Clin Pharmacol. 2022;15:121-37.	—
4.3-037	—	Estetrol: estrogenic activity and coregulator profiling.	Gérard C, Chatel G, Jost M, Foidart J-M.	—	—	—	Endocrine Abstracts of the European Congress of Endocrinology 2023; 13-16 May 2023; Istanbul, Turkey. 2023.	—
4.3-038	—	Effects of Estetrol on Migration and Invasion in T47-D Breast Cancer Cells through the Actin Cytoskeleton.	Giretti MS, Montt Guevara MM, Cecchi E, Mannella P, Palla G, Spina S, et al.	—	—	—	Front Endocrinol (Lausanne). 2014 May 26;5:80.	—

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3-039	—	Histopathology of Pre-clinical Toxicity Studies - Endocrine glands.	Greaves P	—	—	—	Academic Press; 2007. 780-860.	—
4.3-040	—	Histopathology of Preclinical Toxicity Studies - Chapter 13 Endocrine Glands.	Greaves P	—	—	—	Academic Press; 2012. 725-797.	—
4.3-041	—	Predominant Role of Nuclear Versus Membrane Estrogen Receptor α in Arterial Protection: Implications for Estrogen Receptor α Modulation in Cardiovascular Prevention/Safety.	Guivarc'h E, Buscato M, Guihot AL, Favre J, Vessières E, Grimaud L, et al.	—	—	—	J Am Heart Assoc. 2018;7. pii:e008950.	—
4.3-042	—	Metabolism of 17-beta-oestradiol-4-14-C in early infancy.	Hagen AA, Barr M, Diczfalusy E.	—	—	—	Acta Endocrinol (Copenh). 1965 Jun;49:207-20.	—
4.3-043	—	Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells.	Hammond GL, Hogeveen KN, Visser M, Coelingh Bennink HJ.	—	—	—	Climacteric. 2008;11 Suppl 1:41-6.	—
4.3-044	—	Estrogen promotes tumor progression in a genetically defined mouse model of lung adenocarcinoma.	Hammoud Z, Tan B, Badve S, Bigsby RM.	—	—	—	Endocr Relat Cancer. 2008 Jun;15(2):475-83.	—
4.3-045	—	A lipofuscin-like pigment in the kidneys of estrogen-treated rats.	Harris C.	—	—	—	Arch Pathol. 1966 Oct;82(4):353-5.	—
4.3-046	—	Endocrine pathology of estrogens: species differences.	Hart JE.	—	—	—	Pharmacol Ther. 1990;47(2):203-18.	—
4.3-047	—	Estrogenic uterovaginal effects of oral estetrol in the modified Allen-Doisy test.	Heegaard AM, Holinka CF, Kenemans P, Coelingh Bennink HJ.	—	—	—	Climacteric. 2008;11 Suppl 1:22-8.	—
4.3-048	—	Excretion of 15α-hydroxyestriol and estriol in maternal urine during normal pregnancy.	Heikkilä J.	—	—	—	Journal of Steroid Biochemistry. 1971;2:83-93.	—

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3-049	—	Regulation of endogenous gene expression in human non-small cell lung cancer cells by estrogen receptor ligands.	Hershberger PA, Vasquez AC, Kanterewicz B, Land S, Siegfried JM, Nichols M.	—	—	—	Cancer Res. 2005 Feb 15;65(4):1598-605.	—
4.3-050	—	THE EXPERIMENTAL TOXICOLOGY OF ESTROGENS	Heywood R, Wadsworth PF.	—	—	—	Pharmac. Ther. 1980; 8:125-42.	—
4.3-051	—	Vasorelaxing effects of estetrol in rat arteries.	Hilgers RH, Oparil S, Wouters W, Coelingh Bennink HJ.	—	—	—	J Endocrinol. 2012 Oct;215(1):97-106.	—
4.3-052	—	Preventive effect of oral estetrol in a menopausal hot flush model.	Holinka CF, Brincat M, Coelingh Bennink HJ.	—	—	—	Climacteric. 2008;11 Suppl 1:15-21.	—
4.3-053	—	Estetrol: a unique steroid inhuman pregnancy.	Holinka CF, Diczfalusy E, Coelingh Bennink HJT,	—	—	—	J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2008b;110:138-43	—
4.3-054	—	Estrogen leads to reversible hair cycle retardation through inducing premature catagen and maintaining telogen.	Hu HM, Zhang SB, Lei XH, Deng ZL, Guo WX, Qiu ZF, et al.	—	—	—	PLoS One. 2012;7(7):e40124.	—
4.3-055	—	IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; Volume 72; Hormonal Contraception andPost-menopausal Hormonal Therapy.	IARC	—	—	—	Lyon 1999.	—
4.3-056	—	IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; Volume 91; Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy.	IARC	—	—	—	Lyon 2007.	—
4.3-057	—	ESTROGEN-ONLY MENOPAUSAL THERAPY	IARC	—	—	—	IARC MONOGRAPHS – 100A, 2012.	—
4.3-058	—	COMBINED ESTROGEN–PROGESTOGEN MENOPAUSAL THERAPY	IARC	—	—	—	IARC MONOGRAPHS – 100A, 2012.	—

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3-059	—	COMBINED ESTROGEN–PROGESTOGEN CONTRACEPTIVES	IARC	—	—	—	IARC MONOGRAPHS – 100A, 2012.	—
4.3-060	—	Experimental simulation of neuroendocrine dynamics at periparturient periods--a synthetic approach to pregnancy maintenance, parturition and lactation by programmed infusion of sex steroids in ovariectomized rats.	Inoué S.	—	—	—	Endocrinol Jpn. 1981 Dec;28(6):747-55.	—
4.3-061	—	Effects of drospirenone on adhesion molecule expression and monocyte adherence in human endothelial cells.	Ito F, Mori T, Takaoka O, Tanaka Y, Koshiba A, Tatsumi H, et al.	—	—	—	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;201:113-7.	—
4.3-062	—	Parenteral 17beta-estradiol decreases fasting blood glucose levels in non-obese mice with short-term ovariectomy.	Kim JY, Jo KJ, Kim OS, Kim BJ, Kang DW, Lee KH, et al.	—	—	—	Life Sci. 2010 Sep 11;87(11-12):358-66.	—
4.3-063	—	Relationship between bent long bones, bent scapulae, and wavy ribs: malformations or variations?	Kimmel CA, Garry MR, DeSesso JM.	—	—	—	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2014 Oct;101(5):379-92.	—
4.3-064	—	Expert review of the genotoxicity of estetrol (E4)	[redacted].	—	—	—	20[redacted]	—
4.3-065	—	Spontaneous hypertrophic cardiomyopathy in a cynomolgus macaque (Macaca fascicularis).	Konishi S, Kotera T, Koga M, Ueda M.	—	—	—	J Toxicol Pathol. 2018 Jan;31(1):49-54.	—
4.3-066	—	Effects of DRSP on blood pressure and heart rate in rats measured by highly sensitive radioelemetry.	Krattenmacher R, Dobrindt C, Hegele-Hartung C.	—	—	—	Gynecol Endocrinol. 1996;10(Suppl. 2):183-5.	—
4.3-067	—	Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen.	Krattenmacher R.	—	—	—	Contraception. 2000;62(1):29-38.	—
4.3-068	—	Regulation of progesterone receptor gene expression and growth in the rat uterus: modulation of estrogen actions by progesterone and sex steroid hormone antagonists.	Kraus WL, Katzenellenbogen BS.	—	—	—	Endocrinology. 1993 Jun;132(6):2371-9.	—
4.3-069	—	Alopecia in three macaque species housed in a laboratory environment.	Kroeker R, Bellanca RU, Lee GH, Thom JP, Worlein JM.	—	—	—	Am J Primatol. 2014 Apr;76(4):325-34.	—

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3-070	—	Urinary retention induced by estrogen injections in mice: an analytical model.	Kuroda H, Kohrogi T, Uchida N, Imai I, Terada N, Matsumoto K, et al.	—	—	—	J Urol. 1985 Dec;134(6):1268-70.	—
4.3-071	—	Distinguishing cystic degeneration from other aging lesions in the adrenal cortex of Sprague-Dawley rats.	Laast VA, Larsen T, Allison N, Hoenerhoff MJ, Boorman GA.	—	—	—	Toxicol Pathol. 2014 Jul;42(5):823-9.	—
4.3-072	—	Studies for a genotoxic potential of some endogenous and exogenous sex steroids. I. Communication: examination for the induction of gene mutations using the Ames Salmonella/microsome test and the HGPRT test in V79 cells.	Lang R, Reimann R.	—	—	—	Environ Mol Mutagen. 1993; 21(3): 272-304.	—
4.3-073	—	Overall false positive rates in tests for linear trendin tumor incidence in animal carcinogenicitystudies of new drugs.	Lin KK, Rahman MA.	—	—	—	Journal of Biopharmaceutical Statistics.1998, 8(1), 1-15.	—
4.3-074	—	Estrogens and progestins.	Loose DS, Stancel GM.	—	—	—	In: Brunton LL, editor. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill Co; 2006. p.1541-71	—
4.3-075	—	Progestogens with antimineralocorticoid activity.	Losert W, Casals-Stenzel J, Buse M.	—	—	—	Arzneimittelforschung. 1985;35(2):459-71.	—
4.3-076	—	Comparing the androgenic and estrogenic properties of progestins used in contraception and hormone therapy.	Louw -du Toit R, Perkins MS, Hapgood JP, Africander D.	—	—	—	Biochem Biophys Res Commun. 2017;491:140-6.	—
4.3-077	—	Pharmacology and toxicology of ethinyl estradiol and norethindrone acetate in experimental animals.	Maier WE, Herman JR.	—	—	—	Regul Toxicol Pharmacol. 2001 Aug;34(1):53-61.	—
4.3-078	—	Infanticide exhibited by female mice: genetic, developmental and hormonal influences.	Mann MA, Kinsley C, Broida J, Svare B.	—	—	—	Physiol Behav. 1983 May;30(5):697-702.	—

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3-079	—	Species, sex and inter-individual differences in DNA repair induced by nine sex steroids in primary cultures of rat and human hepatocytes.	Martelli A, Mattioli F, Angiola M, Reimann R, Brambilla G.	—	—	—	Mutat Res. 2003 Apr 20;536(1-2):69-78.	—
4.3-080	—	Neonatal mouse model: review of methods and results.	McClain RM, Keller D, Casciano D, Fu P, MacDonald J, Popp J, et al.	—	—	—	Toxicol Pathol. 2001;29 Suppl:128-37.	—
4.3-081	—	BACKGROUND LESIONS IN LABORATORY ANIMALS, Wistar and Sprague–Dawley rats	Mclnnes EF	—	—	—	Elsevior, 2011. 17-36.	—
4.3-082	—	The novel use of a heterozygous knockout mouse for embryofetal development assessment of a glucokinase activator.	Mitchard T, Stewart J.	—	—	—	Birth defects research Part B, Developmental and Reproductive Toxicology. 2014;101(2):152-61.	—
4.3-083	—	Drospirenone induces decidualization in human eutopic endometrial stromal cells and reduces DNA synthesis of human endometriotic stromal cells.	Miyashita M, Koga K, Izumi G, Makabe T, Hasegawa A, Hirota Y, et al.	—	—	—	Fertil Steril. 2015;104:217-24.	—
4.3-084	—	Studies on the renal pigment of estrogen-treated rats histochemistry and electron microscopy.	Monserrat AJ, Porta EA.	—	—	—	Exp Mol Pathol. 1978 Oct;29(2):211-27.	—
4.3-085	—	Estetrol Modulates Endothelial Nitric Oxide Synthesis in Human Endothelial Cells.	Montt-Guevara MM, Giretti MS, Russo E, Giannini A, Mannella P, Genazzani AR, et al.	—	—	—	Front Endocrinol (Lausanne). 2015 Jul 22;6:111.	—
4.3-086	—	Regulatory effects of estetrol on the endothelial plasminogen pathway and endothelial cell migration.	Montt-Guevara MM, Palla G, Spina S, Bernacchi G, Cecchi E, Campelo AE,et al.	—	—	—	Maturitas. 2017;99:1-9.	—
4.3-087	—	Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. Pharmacological characterization in animal models.	Muhn P, Krattenmacher R, Beier S, Elger W, Schillinger E.	—	—	—	Contraception. 1995 Feb;51(2):99-110.	—
4.3-088	—	Distinct Effects of Estrogen on Mouse Maternal Behavior: The Contribution of Estrogen Synthesis in the Brain.	Murakami G.	—	—	—	PLoS One. 2016 Mar 23;11(3):e0150728.	—

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3-089	—	d-Norgestrel concentrations in maternal plasma, milk, and child plasma during administration of oral contraceptives to nursing women.	Nilsson S, Nygren K-G, Johansson EDB.	—	—	—	Am.J.Obstet.Gynecol. 1977a;129(2):178-84.	—
4.3-090	—	Megestrol acetate concentrations in plasma and milk during administration of an oral contraceptive containing 4 mg megestrol acetate to nursing.	Nilsson S, Nygren K-G, Johansson EDB.	—	—	—	Contraception. 1977b;16(6):615-24.	—
4.3-091	—	Ethinyl estradiol in human milk and plasma after oral administration.	Nilsson S, Nygren K-G, Johansson EDB.	—	—	—	Contraception. 1978a;17(2):131-9.	—
4.3-092	—	Transfer of estradiol to human milk.	Nilsson S, Nygren K-G, Johansson EDB.	—	—	—	Am J Obstet Gynecol. 1978b;132(6):653-7.	—
4.3-093	—	Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills?	Odlind V, Milsom I, Persson I, Victor A.	—	—	—	Acta Obstet Gynecol Scand. 2002;81(6):482-90.	—
4.3-094	—	The hair follicle as an estrogen target and source.	Ohnemus U, Uenalan M, Inzunza J, Gustafsson JA, Paus R.	—	—	—	Endocr Rev. 2006 Oct;27(6):677-706.	—
4.3-095	—	Comparative analysis of the uterine and mammary gland effects of drospirenone and medroxyprogesterone acetate.	Otto C, Fuchs I, Altmann H, Klewer M, Walter A, Prelle K, et al.	—	—	—	Endocrinology. 2008;149:3952-9.	—
4.3-096	—	Histopathology of the thymus.	Pearse G.	—	—	—	Toxicol Pathol. 2006;34(5):515-47.	—
4.3-097	—	Urinary retention and cystitis associated with subcutaneous estradiol pellets in female nude mice.	Pearse G, Frith J, Randall KJ, Klinowska T.	—	—	—	Toxicol Pathol. 2009 Feb;37(2):227-34.	—
4.3-098	—	Dihydrospirorenone (ZK30595): a novel synthetic progestagen--characterization of binding to different receptor proteins.	Pollow K, Juchem M, Elger W, Jacobi N, Hoffmann G, Möbus V.	—	—	—	Contraception. 1992;46(6):561-74.	—
4.3-099	—	Studies for a genotoxic potential of some endogenous and exogenous sex steroids. II. Communication: examination for the induction of cytogenetic damage using the chromosomal aberration assay on human lymphocytes In vitro and the mouse bone marrow micronucleus test in vivo.	Reimann R, Kalweit S, Lang R.	—	—	—	Environ Mol Mutagen. 1996; 28(2): 133-44.	—

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3-100	—	Progestogens and membrane-initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells.	Ruan X, Neubauer H, Yang Y, Schneck H, Schultz S, Fehm T, et al.	—	—	—	Climacteric. 2012;15:467-72.	—
4.3-101	—	Estrogen receptor-alpha promotes breast cancer cell motility and invasion via focal adhesion kinase and N-WASP.	Sanchez AM, Flamini MI, Baldacci C, Goglia L, Genazzani AR, Simoncini T.	—	—	—	Mol Endocrinol. 2010;24:2114-25.	—
4.3-102	—	Estradiol decreases the orexigenic effect of neuropeptide Y, but not agouti-related protein, in ovariectomized rats.	Santollo J, Eckel LA.	—	—	—	Behav Brain Res. 2008 Aug 22;191(2):173-7.	—
4.3-103	—	tudies of the components of an oral contraceptive agent in albino rats. I. Estrogenic component.	Schardein JL.	—	—	—	J Toxicol Environ Health. 1980 Jul;6(4):885-94.	—
4.3-104	—	Effects of drospirenone on cardiovascular markers in human aortic endothelial cells.	Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO.	—	—	—	Climacteric. 2009;12:80-7	—
4.3-105	—	Effect of drospirenone on proliferation of human benign and cancerous epithelial breast cells.	Seeger H, Ruan X, Neubauer H, Mueck AO.	—	—	—	Horm Mol Biol Clin Investig. 2011;6:211-4.	—
4.3-106	—	Differential effects of estrogens and progestins on the anticoagulant tissue factor pathway inhibitor in the rat.	Shirk RA, Zhang Z, Winneker RC.	—	—	—	J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;94(4):361-8.	—
4.3-107	—	Drospirenone increases endothelial nitric oxide synthesis via a combined action on progesterone and mineralocorticoid receptors.	Simoncini T, Fu XD, Caruso A, Garibaldi S, Baldacci C, Giretti MS, et al.	—	—	—	Hum Reprod. 2007;22:2325-34.	—
4.3-108	—	The Activation Function-1 of Estrogen Receptor Alpha Prevents Arterial Neointima Development Through a Direct Effect on Smooth Muscle Cells.	Smirnova NF, Fontaine C, Buscato M, Lupieri A, Vinel A, Valera MC, et al.	—	—	—	Circ Res. 2015;117:770-8.	—
4.3-109	—	STUDY SYNOPSIS STUDY No.: 41792 EPP STUDY TITLE: Microscopic examination of hearts stained with Masson's trichrome for background/historical data collection in mature mauritius female cynomolgus monkeys	[redacted].	—	—	—	[redacted] France No. 41792 EPP, 20[redacted].	—

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3-110	—	Effect of ethinylestradiol dose and progestagen in combined oral contraceptives on plasma sex hormone-binding globulin levels in premenopausal women.	Stegeman BH, Raps M, Helmerhorst FM, Vos HL, van Vliet HA, Rosendaal FR, et al.	—	—	—	J Thromb Haemost. 2013 Jan;11(1):203-5.	—
4.3-111	—	Estrogen and insulin-like growth factor 1 synergistically promote the development of lung adenocarcinoma in mice.	Tang H, Liao Y, Xu L, Zhang C, Liu Z, Deng Y, et al.	—	—	—	Int J Cancer. 2013 Nov 15;133(10):2473-82.	—
4.3-112	—	Comparative histomorphological review of rat and human hepatocellular proliferative lesions.	Thoolen B, Ten Kate FJ, van Diest PJ, Malarkey DE, Elmore SA, Maronpot RR.	—	—	—	J Toxicol Pathol. 2012 Sep;25(3):189-99.	—
4.3-113	—	High concentrations of 17 beta-estradiol stimulate trabecular bone formation in adult female rats.	Tobias JH, Chow J, Colston KW, Chambers TJ.	—	—	—	Endocrinology. 1991 Jan;128(1):408-12.	—
4.3-114	—	Plasma estetrol as an index of fetal well-being.	Tulchinsky D, Frigoletto FD Jr, Ryan KJ, Fishman J.	—	—	—	J Clin Endocrinol Metab. 1975 Apr;40(4):560-7.	—
4.3-115	—	Close correlation between estrogen treatment and renal phosphate reabsorption capacity.	Uemura H, Irahara M, Yoneda N, Yasui T, Genjida K, Miyamoto KI, et al.	—	—	—	J Clin Endocrinol Metab. 2000 Mar;85(3):1215-9.	—
4.3-116	—	Effect of estetrol, a selective nuclear estrogen receptor modulator, in mouse models of arterial and venous thrombosis.	Valéra MC, Noirrit-Esclassan E, Dupuis M, Fontaine C, Lenfant F, Briaux A, et al.	—	—	—	Mol Cell Endocrinol. 2018;477:132-139.	—
4.3-117	—	Studies with 4-14C-lynestrenol in normal and lactating women.	Van der Molen HJ, Hart PG, Wijmenga HG.	—	—	—	Acta Endocrinol (Copenh). 1969;61(2):255-74.	—
4.3-118	—	Nomegestrol acetate: steroid receptor transactivation profile in Chinese hamster ovary cells and ovulation inhibition in rat and monkey.	Van Diepen HA, Lam TW, Kuil CW.	—	—	—	Contraception. 2011 Aug;84(2):199-204.	—

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3-119	—	Cardiac Lesions in a 13-Week Study with Estetrol/Levonorgestrel Combination in Cynomolgus Monkeys	[redacted].	—	—	—	Review of Cardiac Findings - [redacted] Study 40427 TCP, 20[redacted].	—
4.3-120	—	New Insights in Cardiac Pathology Observed in Studies with Estetrol, Estetroi/Levonorgestrel and Estetroi/Drospirenone Combinations in Female Mauritian Cynomolgus Monkeys	[redacted].	—	—	—	Review of Cardiac Findings in E4 Studies, 20[redacted].	—
4.3-121	—	Association between sex hormone-binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of oral contraceptives containing different progestogens.	Van Vliet HA, Frolich M, Christella M, Thomassen LG, Doggen CJ, Rosendaal FR, et al.	—	—	—	Hum Reprod. 2005 Feb;20(2):563-8.	—
4.3-122	—	In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism.	Visser M, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ.	—	—	—	Climacteric. 2008;11(Suppl 1):64-8.	—
4.3-123	—	Clinical applications for estetrol.	Visser M, Coelingh Bennink HJT.	—	—	—	J Steroid Biochem Mol Biol. 2009;114:85-9.	—
4.3-124	—	Estetrol prevents and suppresses mammary tumors induced by DMBA in a rat model.	Visser M, Kloosterboer HJ, Bennink HJ.	—	—	—	Horm Mol Biol Clin Investig. 2012 Apr 1;9(1):95-103.	—
4.3-125	—	Binding properties of drospirenone with human serum albumin and lysozyme in vitro.	Wang Q, Ma X, He J, Sun Q, Li Y, Li H.	—	—	—	Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. 2016 Jan 15;153:612-8.	—
4.3-126	—	Klotho/fibroblast growth factor 23- and PTH-independent estrogen receptor-α-mediated direct downregulation of NaPi-IIa by estrogen in the mouse kidney.	Webster R, Sheriff S, Faroqui R, Siddiqui F, Hawse JR, Amlal H.	—	—	—	Am J Physiol Renal Physiol. 2016 Aug 1;311(2):F249-59.	—
4.3-127	—	Pre- and postnatal development studies of lasofoxifene, a selective estrogen receptor modulator (SERM), in Sprague-Dawley rats.	Weisenburger WP, Hagler AR, Tassinari MS.	—	—	—	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2004 Jun;71(3):171-84.	—

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3-128	—	Pharmacokinetic interaction between the CYP3A4 inhibitor ketoconazole and the hormone drospirenone in combination with ethinylestradiol or estradiol.	Wiesinger H, Berse M, Klein S, Gschwend S, Höchel J, Zollmann FS, Schütt B.	—	—	—	Br J Clin Pharmacol. 2015;80(6):1399-410.	—
4.3-129	—	Studies with 4-^{14}C-mestranol in lactating women.	Wijmenga HG, van der Molen HJ.	—	—	—	Acta Endocrinol (Copenh). 1969;61:665-77.	—
4.3-130	—	Female mice and rats exhibit species-specific metabolic and behavioral responses to ovariectomy.	Witte MM, Resuehr D, Chandler AR, Mehle AK, Overton JM.	—	—	—	Gen Comp Endocrinol. 2010 May 1;166(3):520-8.	—
4.3-131	—	Regulation of intestinal NaPi-IIb cotransporter gene expression by estrogen.	Xu H, Uno JK, Inouye M, Xu L, Drees JB, Collins JF, et al.	—	—	—	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2003 Dec;285(6):G1317-24.	—
4.3-132	—	Effects of a single oral administration of ethinyl estradiol on early pregnancy in the mouse.	Yanagimachi R, Sato A.	—	—	—	Fertil Steril. 1968 Sep-Oct;19(5):787-801.	—
4.3-133	—	Spontaneous cardiomyopathy in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis).	Zabka TS, Irwin M, Albassam MA.	—	—	—	Toxicol Pathol. 2009 Oct;37(6):814-8.	—
4.3-134	—	The different natural estrogens promote endothelial healing through distinct cell targets.	Davezac M, Zahreddine R, Buscato M, Smirnova NF, Febrissy C, Laurell H, et al.	—	—	—	JCI Insight. 2023 Feb 2;8(5):e161284.	—
4.3-135	—	Estetrol Increases Progesterone Genetic Response without Triggering Common Estrogenic Effects in Endometriotic Cell Lines and Primary Cultures.	Patiño-García D, Palomino J, Pomés C, Celle C, Torres-Estay V, Orellana R.	—	—	—	Biomedicines. 2023 Apr 13;11(4):1169.	—
4.3-136	—	FDA requirements for nonclinical testing of contraceptive steroids.	Jordan A.	—	—	—	Contraception. 1992 Dec;46(6):499-509.	—

第4部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3-137	—	Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 beta-oestradiol on ovarian function in comparison to a monophasic combined oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol.	Duijkers IJ, Klipping C, Grob P, Korver T.	—	—	—	Eur J Contracept Reprod Health Care. 2010 Oct;15(5):314-25.	—
4.3-138	—	Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis.	Girum T, Wasie A.	—	—	—	Contracept Reprod Med. 2018 Jul 23;3:9. Erratum in: Contracept Reprod Med. 2023 Apr 21;8(1):29.	—
4.3-139	—	Toxicological evaluation of [redacted] impurity in estetrol monohydrate drug substance.	[redacted].	—	—	—	[redacted], 20[redacted].	—
4.3-140	—	Inhibition of ovulation by a novel progestogen (drospirenone) alone or in combination with ethinylestradiol.	Rosenbaum P, Schmidt W, Helmerhorst FM, Wuttke W, Rossmanith W, Freundl F, et al.	—	—	—	Eur J Contracept Reprod Health Care. 2000 Mar;5(1):16-24.	—

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.2　全臨床試験一覧表									
5.2	—	全臨床試験一覧	—	—	—	—	—	—	—
5.3　臨床試験報告書									
5.3 1　生物薬剤学試験報告書									
5.3 1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3 1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
5.3.1.2-01	0030CA001	0030ca001-report-body	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra S.A	海外	—	参考	無
5.3.1.2-02	0031CA001	0031ca001-study-report	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra S.A	海外	—	参考	無
5.3.1.2-03	0031CA002	0031ca002-study-report	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-04	Es0001-C101	es0001-c101-study-report	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-3-crf	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-4-indiv-sub-data-list	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-1-11-pubs-based-study	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-1-12-pubs-referenced	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-1-2-sample-crf	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-1-3-iec-irb	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-1-4-investigators	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-1-5-signatures	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-1-6-list-patient-receive-drug	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-1-7-randomization	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-1-8-audit-cert	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-1-9-stat-methods	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-2-1-discontinued-patients	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-2-2-protocol-deviation	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-2-3-patient-excluded	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-2-4-demographic	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-2-5-compliance	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-2-6-indiv-efficacy-response	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-2-7-ae-listings	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-2-8-indiv-lab-measure	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-2-9-safety-variables	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-1-10-lab-methods	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-16-1-1-protocol	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-report-body	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.2-05	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-synopsis	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-1-1-protocol-amend	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-1-10-lab-methods	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-1-11-pub-on-study	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-1-12-pub-in-report	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-1-13-bioanalytical-rep	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-1-2-sample-crf	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-1-3-sc-consent	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-1-4-list-investigator	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-1-5-siginvestigator	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-1-6-list-subj-batches.pd	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-1-7-randomization	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-1-8-audit-cert	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-1-9-stats-analysis	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-2-1-complete-withdraw	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-2-2-protocol-dev	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-2-3-analysis-pop	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-2-4-demographic-data	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-2-5-comp-drug-conc	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-2-6-indivi-pk-data	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-2-7-ae-listings	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-2-8-indiv-lab-subj	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-2-9-other-safety-lists	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-3-crf	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-16-4-indivi-subj-listings	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-report-body	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.1.2-06	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-synopsis	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3 1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書									
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3 1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4-01	PR3053-VP200	Validation of the Determination of Estetrol in Human EDTA Plasma with LC-MS/MS	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.1.4-02	PR3053-VR0671	Partial Validation of a Method for the Determination of Estetrol in Human Potassium EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-03	PR3053-VR0719	Partial Validation of an Adapted Method for the Determination of Estetrol (E4) in Human EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-04	M1158	Analytical Validation of an UHPLC-MS/MS Method for the Determination of Estetrol and Drospirenone in Human Plasma	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.1.4-05	VR006	UHPLC-MS/MS Method for the Determination of Estetrol in Lithium-Heparin Human Plasma	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-06	VR007	UHPLC-MS/MS Method for the Determination of Drospirenone in Lithium-Heparin Human Plasma	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-07	PVR4011	UHPLC-MS/MS Method for the Determination of Estetrol in Lithium-Heparin Human Plasma	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.1.4-08	MTA738EC-157813-B	Validation of a Method for the Determination of Estetrol in Human Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (API5500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.1.4-09	MTA738EC-157813-B-Amendment-01	Amendment No. 01 to the Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of Estetrol in Human Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (API5500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.1.4-10	MTA738EC-157813-E	Validation of a Method for the Determination of Drospirenone in Human Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (API4000)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.1.4-11	MTA738EC-157813-E-Amendment-01	Amendment No. 01 to the Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of Drospirenone in Human Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (API4000)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.1.4-12	MHUEC302-161697-B	Validation of a Method for the Determination of Estetrol in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-13	MHUEC302-161697-B-Amendment-01	Amendment No. 01 to the Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of Estetrol in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-14	MHUEC302-161697-B-Amendment-02	Amendment No. 02 to the Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of Estetrol in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-15	MHUEC302-161697-B-Amendment-03	Amendment No. 03 to the Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of Estetrol in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-16	MHUEC302-161697-B-Amendment-04	Amendment No. 04 to the Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of Estetrol in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-17	MHUEC302-161697-E	Validation of a Method for the Determination of Drospirenone in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-18	MHUEC302-161697-E-Amendment-01	Amendment No. 01 to the Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of Drospirenone in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-19	MHUEC302-161697-E-Amendment-02	Amendment No. 02 to the Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of Drospirenone in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-20	MTA675EL-176753-D	Validation of a Method for the Determination of (16) C-3 Glucuronide and (7) C-16 Glucuronide in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-21	MTA675EL-176753-D-Amendment-01	Amendment No. 01 to the Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of (16) C-3 Glucuronide and (7) C-16 Glucuronide in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-22	MTA675EL-176753-D-Amendment-02	Amendment No. 02 to the Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of (16) C-3 Glucuronide and (7) C-16 Glucuronide in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-23	BP255	Quantitation of Estetrol in Plasma Samples from a Single Rising Dose Tolerance and Safety Study with Estetrol in Human Subjects - On-line Pharmacokinetics	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-24	BS0595	Determination of Estradiol (E2) and Estetrol (E4) Concentrations in Human Serum and EDTA Plasma Samples Originating from a Clinical Study in Healthy Postmenopausal Women	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.1.4-25	BS0744	Determination of Estetrol (E4) Concentrations in Human EDTA Plasma Samples Originating from a Clinical Study in Healthy Men	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.1.4-26	BS0840	Determination of Estetrol (E4) Concentrations in Human EDTA Plasma Samples Originating from Clinical Study PR3081	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.1.4-27	BS0971	Determination of Estetrol (E4) Concentrations in Human EDTA Plasma Samples Originating from Clinical Study PR3095/ES-C01	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-28	M1169	Determination of Estetrol and Drospirenone in Human Plasma Samples by a UHPLC-MS/MS Method within the Framework of a Bioequivalence Study	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.1.4-29	AR009	Analytical Report AR009 Estetrol	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-30	AR010	Analytical Report AR010 Drospirenone	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-31	AR3010	Analytical Report AR 3010 Estetrol	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.1.4-32	MTA226UL-172267-A	Determination of Estetrol in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-33	MTA226UL-172267-B	Determination of Drospirenone in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-34	MHUEC302-16197-C	Determination of Estetrol in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-35	MHUEC302-16197-F	Determination of Drospirenone in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-36	MTA243UF-182432-A	Determination of Estetrol in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-37	MTA243UF-182432-B	Determination of Drospirenone in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-38	MTA243UF-182432-C	Determination of Moxifloxacin in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-39	MTA19949-19949X-A	Determination of Drospirenone in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-40	MTA675EL-176753-A	Determination of Estetrol in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-41	MTA675EL-176753-B	Determination of Drospirenone in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-42	MTA675EL-176753-E	Determination of Compound (16) C-3 Glucuronide and Compound (7) C-16 Glucuronide in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-43	PRALABIN-19211X-B	Validation of a Method for the Determination of Norethindrone and Ethinylestradiol in Human K2-EDTA Plasma by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-44	PRALABIN-19211X-B-Amendment-01	Amendment No. 01 to the Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of Norethindrone and Ethinylestradiol in Human K2-EDTA Plasma by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-45	FUI19318-19318X-A	Determination of Estetrol in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-46	FUI035UL-180357-A	Determination of Estetrol in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-47	FUI035UL-180357-B	Determination of Drospirenone in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-48	FUI19914-19914X-A	Determination of Estetrol in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-49	FUI19914-19914X-B	Determination of Drospirenone in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-50	FUI19914-19914X-C	Determination of Ethinylestradiol in Human K2-EDTA Plasma by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-51	MEE21166-21166X-A	Determination of Estetrol in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-52	MEE21166-21166X-B	Determination of Drospirenone in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-53	MEE21167-21167X-A	Determination of Estetrol in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-54	MEE21167-21167X-B	Determination of Drospirenone in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-55	MTA20170-20170X-A	Determination of Drospirenone in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.1.4-56	MTA19177-19177X-A	Determination of Estetrol in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-57	MTA19177-19177X-B	Determination of Compound (16) C-3 Glucuronide and Compound (7) C-16 Glucuronide in Human Sodium Heparin Plasma Sample by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-58	MTA1975A-1975AX-B	Validation of a Method for the Determination of Estetrol in Human Urine Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-59	MTA1975A-1975AX-D	Validation of a Method for the Determination of E4-Glucuronide C3 and E4-Glucuronide C16 in Human Urine Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-60	MTA1975A-1975AX-E	Determination of Estetrol in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-61	MTA1975A-1975AX-F	Determination of E4-Glucuronide C3 and E4-Glucuronide C16 in Human Sodium Heparin Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-62	MTA1975A-1975AX-G	Determination of Estetrol in Human Urine Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.1.4-63	MTA1975A-1975AX-H	Determination of E4-Glucuronide C3 and E4-Glucuronide C16 in Human Urine Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3 2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3 2.1　血漿蛋白結合試験報告書									
5.3.2.1-01	PR3025	Relative Binding Affinity of Estetrol to Human Sex Hormone-binding Globulin	—	20[redacted]年[redacted]月終了	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.2.1-02	0031-104	Estetrol: In vitro Plasma/Blood Cell Partitioning in Human	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3 2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3 2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
5.3.2.3-01	Es0001-NC-015	Estetrol: Review of Data and Samples from UTN/14 and EST/03 for Hydroxylated Metabolites	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.2.3-02	PR3100	In vitro Study to Determine the Possible Formation of Catechol Derivatives from Estetrol Using Human Recombinant CYP1A1, CYP1B1 and CYP3A4 cDNA	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.2.3-03	0031-102	Estetrol: Identification of the Major Drug Metabolising Enzymes (CYP450) Involved in Human Hepatic Metabolism in vitro (CYP450 Reaction Phenotyping)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.2.3-04	0031-106	Estetrol: Identification of the Major UGT Drug Metabolising Enzymes Involved in Human Hepatic Metabolism in vitro (UGT Reaction Phenotyping)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.2.3-05	Es0001-NC-011	Estetrol: Identification of the Location of the Glucuronide Substituent in the Glucuronide-Estetrol Formed after Incubation of Estetrol with UDP-Glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.2.3-06	PR3099	Sulfation of Estetrol by Human Cytosolic Sulfotransferases	—	記載なし	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.2.3-07	PR3038	P450 Inhibition Prescreen Assay	—	20[redacted]年[redacted]月終了	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.2.3-08	0031-101	Estetrol: Assessment of the Potential to Inhibit Human Hepatic CYP450 Enzymes in vitro	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.2.3-09	0031-100	Estetrol: Assessment of the Potential to Induce Human Hepatic Cytochrome P450 (CYP) Enzymes Using Human Hepatocytes in Culture	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.2.3-10	0031-105	Estetrol: Assessment of the Potential to Inhibit UGT Enzymes in vitro	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.2.3-11	0031-NC-017	Study of the Solubility and the in vitro Permeability of Estetrol	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.2.3-12	0031-107	Estetrol: Assessment of Uptake Transporter Interactions	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.2.3-13	0031-103	Estetrol: Assessment of Efflux-Mediated Transport	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.2.3-14	Es0001-NC-013	Estetrol: P-Glycoprotein (P-gp) Substrate Interactions	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.2.3-15	Es0001-NC-017	In vitro Evaluation of E4-3-Glucuronide and E4-16-Glucuronide as Inhibitors of the Human CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 Metabolic Enzymes	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.2.3-16	Es0001-NC-018	In vitro Interaction Studies of E4-3-Glucuronide and E4-16-Glucuronide with Human BCRP and MDR1 Efflux (ABC) Transporters, and with Human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 and OCT2 Uptake Transporters	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.2.3-17	Es0001-NC-019	Estetrol: Cytochrome P450 (CYP) Induction	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.2.3-18	Es0001-NC-020	Estetrol: Interactions with OATP1B Drug Transporters as Substrate	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.2.3-19	Es0001-NC-021	Estetrol: Interactions with OATP1B Drug Transporters as Inhibitor	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3 3　臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3 3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.1-01	PR3050	pr3050-study-report	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.3.1-02	PR3054	pr3054-study-report	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.3.1-03	PR3077	pr3077-study-report	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	es0001-c102-16-2-10-indiv-lab-meas-subj	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	es0001-c102-16-2-11-other-safety-data	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	es0001-c102-16-2-9-narratives	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	es0001-c102-16-3-crfs	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	es0001-c102-16-4-indiv-patients-data-listings	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-16-1-1-protocol	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-16-1-10-method	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-16-1-11-pub-based	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-16-1-12-pub-refer	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-16-1-2-sample-crf	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-16-1-3-iec-irb	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-16-1-4-investigator	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-16-1-5-signature	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-16-1-6-batch	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-16-1-7-random	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-16-1-8-certificate	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-16-1-9-statistical	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-16-2-1-discontinued	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-16-2-2-prot-deviations	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-16-2-3-excluded	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-16-2-4-demographic	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-16-2-5-compliance	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-16-2-6-response	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-16-2-7-adverse	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-16-2-8-patient	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-04	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-report-body	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.3.1-05	MIT-Es0001-C103	mit-es0001-c103-study-report	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.3.1-06	MIT-Es0001-C105	mit-es0001-c105-study-report	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	無
5.3.3.1-07	MIT-Es0001-C105-UTN/14	An Open-Label, Single Dose Study Designed to Assess the Mass Balance Recovery, Metabolite Profiles and Metabolite Identification of [14C] Estetrol in Healthy Female Volunteers (Metabolite Profiling and Identification Phase)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価	無
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-16-1-1-protocol	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-16-1-10-method	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-16-1-14-cardiac-safety-rpt	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-16-1-2-sample-crf	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-16-1-3-iec-irb	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-16-1-4-investigator	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-16-1-7-random	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-16-1-9-statistical	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-16-2-1-discontinued	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-16-2-11-list-phys-exam	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-16-2-2-prot-deviations	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-16-2-3-excluded	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-16-2-4-demographic	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-16-2-5-compliance	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-16-2-6-response	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-16-2-7-adverse	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-16-2-8-patient	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-16-2-9-list-vital-signs	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-list-16-2-10-12-lead-ecg-results	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-report-body	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-08	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-synopsis	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.1-09	FSN-014P-101	fsn-014p-101	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	富士製薬工業株式会社	国内	—	参考	無
5.3 3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3 3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-14-1-report-body	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-14-2-report-body	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-14-3-report-body	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-1-1-protocol	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-1-10-method	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-1-11-pub-based	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-1-12-pub-refer	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-1-13-supple-doc	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-1-2-sample-crf	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-1-3-iec-irb	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-1-4-investigator	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-1-5-signature	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-1-6-batch	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-1-7-random	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-1-8-certificate	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-1-9-statistical	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-2-1-discontinued	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-2-2-prot-deviations	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-2-3-excluded	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-2-4-demographic	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-2-5-compliance	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-2-6-response	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-2-7-adverse	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-2-8-patient	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-2-9-other-safety-data	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-4-report-body	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-5-report-body	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-6-report-body	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-list-app	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-3-2-other-crfs	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-report-body-amendment	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-report-body	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-16-3-1-sample-crf	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-01	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-synopsis	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-audit-cert	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-ba-rpt	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-batch-list	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-crf-list	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-demog-data	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-disc-pat	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-iec-irb-icf	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-interlab-standards	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-investigator-list	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-list-12-lead-ecg-results	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-list-aes	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-list-comp-drug-conc	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-list-excl-subj	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-list-ind-pat	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-list-phys-exam	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-list-pk-pd-data	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-list-prot-dev	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-list-vital-signs	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-protocol	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-pub-based-on-study	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-pub-ref-in-report	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-randomization	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-report-body	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-report-body-erratum	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-sample-crf	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-sap	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-signatures	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-02	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-synopsis	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-12-lead-ecg	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-additional-reports	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-audit-cert	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-batch-list	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-crf-list	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-iec-irb-icf	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-interlab-standards	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-investigator-list	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-list-aes	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-list-analysis-sets	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-list-demog-data	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-list-disc-pat	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-list-ind-pat	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-list-pk-pd-data	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-list-prot-dev	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-list-vital-signs	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-phys-exam	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-protocol	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-pub-based-on-study	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-pub-ref-in-report	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-randomization	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-report-body	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-sample-crf	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-sap	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-signatures	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-study-drug-admin	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.3.3-03	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-synopsis	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SRL	海外	—	評価	有

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3 3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-1-1-protocol	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-1-10-method	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-1-11-pub-based	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-1-12-pub-refer	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-1-13-bio-report	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-1-2-sample-crf	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-1-3-iec-irb	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-1-4-investigator	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-1-5-signature	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-1-6-batch	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-1-7-random	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-1-8-certificate	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-1-9-statistical	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-2-1-discontinued	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-2-2-prot-deviations	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-2-3-excluded	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-2-4-demographic	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-2-5-compliance	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-2-6-response	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-2-7-adverse	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-2-8-patient	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-2-9-other-safety-listings	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-3-crf	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-16-4-indiv-subj-data-listings	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-report-body	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.3.4-01	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-synopsis	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3 3.5　ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5-01	fsn-013-poppk	fsn-013-poppk	—	—	富士製薬工業株式会社	－	—	評価	有
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.1-01	FSN-013P-02	fsn-013p-02	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	富士製薬工業株式会社	国内	—	評価	有
5.3.4.1-02	PR3081	pr3081-report-body	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.4.1-03	MIT-Es0001-C201	mit-es0001-c201-report-body	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.4.1-04	MIT-Es0001-C202	mit-es0001-c202-report-body	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.4.1-05	ES-C01	es-c01-report-body	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra S.A	海外	—	評価	有
5.3.4.1-06	ES-C02	es-c02-study-report	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra S.A	海外	—	評価	有

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.2-01	FSN-013P-05	fsn-013p-05	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	富士製薬工業株式会社	国内	—	評価	有
5.3 5　有効性及び安全性試験報告書（dysmenorrhea）									
5.3 5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1-dys01	FSN-013P-03-eff	fsn-013p-03-eff	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	富士製薬工業株式会社	国内	—	評価	有
5.3 5.2　非対照試験報告書									
5.3.5.2-dys01	FSN-013P-03-saf24	fsn-013p-03-saf24	—	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]	富士製薬工業株式会社	国内	–	評価	有
5.3.5.2-dys02	FSN-013P-03-52	fsn-013p-03-52	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	富士製薬工業株式会社	国内	–	評価	有
5.3 5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書									
—	—	—	—	—	—	–	—	–	—
5.3 5.4　その他の臨床試験報告書									
—	—	—	—	—	—	–	—	–	—
5.3 5　有効性及び安全性試験報告書（endometriosis）									
5.3 5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
—	—	—	—	—	—	–	—	–	—
5.3 5.2　非対照試験報告書									
5.3.5.2-end01	FSN-013P-04-saf24	fsn-013p-04-saf	—	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]	富士製薬工業株式会社	国内	—	評価	有
5.3.5.2-end02	FSN-013P-04-52	fsn-013p-04-52	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	富士製薬工業株式会社	国内	—	評価	有
5.3 5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書									
—	—	—	—	—	—	–	—	–	—
5.3 5.4　その他の臨床試験報告書									
—	—	—	—	—	—	–	—	–	—
5.3 5　有効性及び安全性試験報告書（integrated）									
5.3 5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
—	—	—	—	—	—	–	—	–	—
5.3 5.2　非対照試験報告書									
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-16-1-1-protocol	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-16-1-12-pub-referenced	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-16-1-2-sample-crf	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-16-1-3-1-iec-irb	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-16-1-4-investigator	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-16-1-5-signature	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-16-1-8-certificate	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-16-1-9-statistical	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-16-3-1-crfs-sae-ae	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-16-3-3-crfs-memo-to-file	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-combined-16-2-1thru16-2-5	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-list-16-2-10-1	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-list-16-2-11-1thru16-2-11-2	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-list-16-2-12-1thru16-2-12-4	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-list-16-2-12-5thru16-2-12-6	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-list-16-2-6-1-1thru16-2-6-1-3	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-list-16-2-6-1-4thru16-2-6-1-6	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-list-16-2-6-1-7thru16-2-6-1-9	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-list-16-2-6-2-1thru16-2-6-2-9	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-list-16-2-6-3-1thru16-2-6-3-2	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-list-16-2-6-4-1thru16-2-6-4-6	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-list-16-2-6-5	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-list-16-2-7-1	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-list-16-2-8-1	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-list-16-2-9-1thru16-2-9-2	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-list-16-2-9-3thru16-2-9-4	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-report-body	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int01	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-synopsis	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-16-1-1-protocol	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-16-1-12-pub-referenced	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-16-1-2-sample-crf	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-16-1-3-1-iec-irb	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-16-1-4-invest	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-16-1-5-signature	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-16-1-8-certificate	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-16-1-9-statistical	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-16-3-1-crf-list	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-10-1	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-11-1	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-11-2	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-12-1thru16-2-12-3	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-12-4	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-12-5	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-13-1	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-1thru16-2-5	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-6-1-1	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-6-1-2	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-6-1-3	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-6-1-4	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-6-1-5	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-6-1-6	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-6-1-7	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-6-1-8	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-6-1-9	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-6-2-1thru16-2-6-2-9	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-6-3-1thru16-2-6-3-2	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-6-4-1thru16-2-6-4-4	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-6-4-5	—	20■年■月～20■年■月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-6-4-6	—	20■年■月～20■年■月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-6-5	—	20■年■月～20■年■月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-7-1	—	20■年■月～20■年■月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-8-1	—	20■年■月～20■年■月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-9-1	—	20■年■月～20■年■月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-9-2a	—	20■年■月～20■年■月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-9-2b	—	20■年■月～20■年■月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-9-3	—	20■年■月～20■年■月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-list-16-2-9-4	—	20■年■月～20■年■月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-report-body	—	20■年■月～20■年■月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.5.2-int02	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-synopsis	—	20■年■月～20■年■月	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3 5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3-int01	0304safety	0304safety	—	—	富士製薬工業株式会社	–	—	評価	有
5.3.5.3-int02	MIT-ISS	iss-report	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int02	MIT-ISS	iss-statistical	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int02	MIT-ISS	iss-tables	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int02	MIT-ISS	iss-listing-16211-to-16212	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int02	MIT-ISS	iss-listing-162125	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int02	MIT-ISS	iss-listing-1622	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int02	MIT-ISS	iss-listing-16231-to-16234	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int02	MIT-ISS	iss-listing-16235-to-16237	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int02	MIT-ISS	iss-listing-16241-to-16249	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int02	MIT-ISS	iss-listing-16251	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int02	MIT-ISS	iss-listing-16252	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int02	MIT-ISS	iss-listing-16253	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int02	MIT-ISS	iss-listing-16254	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int02	MIT-ISS	iss-listing-16255	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int02	MIT-ISS	iss-listing-16256	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int02	MIT-ISS	iss-listing-16257	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int02	MIT-ISS	iss-listing-16261	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	ise-report	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	ise-statistical	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	ise-tables-figures	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	ise-listing-1621	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	ise-listing-162121-to-162122	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	ise-listing-162123-to-162124	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	ise-listing-1622	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	ise-listing-16251-16253	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	ise-listing-162611-to-1626115	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	ise-listing-1626116-to-1626123	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	ise-listing-1626124-to-1626130	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	ise-listing-1626131-to-1626132	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	ise-listing-16262	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	ise-listing-162631	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	ise-listing-162632	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	ise-listing-162633	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	ise-listing-162641	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	ise-listing-162642	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	ise-listing-162643	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	lise-isting-162644	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	lise-isting-162645	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	lise-isting-162646	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int03	MIT-ISE	lise-isting-16265	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int04	PLX-BEL 108119	plx-bel-108119-report-body	—	—	Mithra Pharmaceuticals	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int05	PLxBel-190194	plx-bel-190194-report-body	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int06	PLxBel-190196	plx-bel-190196-report-body	—	—	Estetra	海外	—	参考	無
5.3.5.3-int07	0304safety-52	0304safety-52	—	—	富士製薬工業株式会社	－	—	評価	有
5.3 5.4　その他の臨床試験報告書									
5.3.5.4-int01	BIMO	bimo-mit-es0001-c301-site-level-listings	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.4-int01	BIMO	bimo-mit-es0001-c302-site-level-listings	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.5.4-int01	BIMO	bimo-reviewer-guide	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6-01	postmark-exp	fsn-013 m536-postmark-exp	—	—	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7-ae-lists	0030CA001	0030ca001-ae-lists	—	—	Estetra S.A	海外	—	参考	無
5.3.7-ae-lists	0031CA001	0031ca001-ae-lists	—	—	Estetra S.A	海外	—	参考	無
5.3.7-ae-lists	0031CA002	0031ca002-ae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.7-ae-lists	Es0001-C101	es0001-c101-ae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.7-ae-lists	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-ae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.7-ae-lists	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-ae-lists	—	—	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.7-ae-lists	PR3050	pr3050-ae-lists	—	—	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.7-ae-lists	PR3054	pr3054-ae-lists	—	—	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.7-ae-lists	PR3077	pr3077-ae-lists	—	—	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.7-ae-lists	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-ae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.7-ae-lists	MIT-Es0001-C103	mit-es0001-c103-ae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.7-ae-lists	MIT-Es0001-C105	mit-es0001-c105-ae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	無
5.3.7-ae-lists	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-ae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.7-ae-lists	FSN-014P-101	fsn-014p-101-ae-lists	—	—	富士製薬工業株式会社	国内	—	参考	無
5.3.7-ae-lists	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-ae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.7-ae-lists	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-ae-lists	—	—	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.7-ae-lists	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-ae-lists	—	—	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.7-ae-lists	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-ae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.7-ae-lists	FSN-013P-02	fsn-013p-02-ae-lists	—	—	富士製薬工業株式会社	国内	—	評価	有
5.3.7-ae-lists	PR3081	pr3081-ae-lists	—	—	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.7-ae-lists	MIT-Es0001-C201	mit-es0001-c201-ae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.7-ae-lists	MIT-Es0001-C202	mit-es0001-c202-ae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.7-ae-lists	ES-C01	es-c01-ae-lists	—	—	Estetra S.A	海外	—	評価	有
5.3.7-ae-lists	ES-C02	es-c02-ae-lists	—	—	Estetra S.A	海外	—	評価	有
5.3.7-ae-lists	FSN-013P-05	fsn-013p-05-ae-lists	—	—	富士製薬工業株式会社	国内	—	評価	有
5.3.7-ae-lists	FSN-013P-03（比較試験期）	fsn-013p-03-eff-ae-lists	—	—	富士製薬工業株式会社	国内	—	評価	有
5.3.7-ae-lists	FSN-013P-03（継続投与期24週）	fsn-013p-03-saf-ae-lists	—	—	富士製薬工業株式会社	国内	—	評価	有
5.3.7-ae-lists	FSN-013P-04（継続投与期24週）	fsn-013p-04-saf-ae-lists	—	—	富士製薬工業株式会社	国内	—	評価	有
5.3.7-ae-lists	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-ae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.7-ae-lists	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-ae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.7-sae-lists	0030CA001	0030ca001-sae-lists	—	—	Estetra S.A	海外	—	参考	無
5.3.7-sae-lists	0031CA001	0031ca001-sae-lists	—	—	Estetra S.A	海外	—	参考	無
5.3.7-sae-lists	0031CA002	0031ca002-sae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.7-sae-lists	Es0001-C101	es0001-c101-sae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.7-sae-lists	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-sae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.7-sae-lists	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-sae-lists	—	—	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.7-sae-lists	PR3050	pr3050-sae-lists	—	—	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.7-sae-lists	PR3054	pr3054-sae-lists	—	—	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.7-sae-lists	PR3077	pr3077-sae-lists	—	—	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.7-sae-lists	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-sae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.7-sae-lists	MIT-Es0001-C103	mit-es0001-c103-sae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.7-sae-lists	MIT-Es0001-C105	mit-es0001-c105-sae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	無
5.3.7-sae-lists	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-sae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.7-sae-lists	FSN-014P-101	fsn-014p-101-sae-lists	—	—	富士製薬工業株式会社	国内	—	参考	無
5.3.7-sae-lists	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-sae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.7-sae-lists	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-sae-lists	—	—	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.7-sae-lists	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-sae-lists	—	—	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.7-sae-lists	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-sae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.7-sae-lists	FSN-013P-02	fsn-013p-02-sae-lists	—	—	富士製薬工業株式会社	国内	—	評価	有
5.3.7-sae-lists	PR3081	pr3081-sae-lists	—	—	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.7-sae-lists	MIT-Es0001-C201	mit-es0001-c201-sae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.7-sae-lists	MIT-Es0001-C202	mit-es0001-c202-sae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.7-sae-lists	ES-C01	es-c01-sae-lists	—	—	Estetra S.A	海外	—	評価	有
5.3.7-sae-lists	ES-C02	es-c02-sae-lists	—	—	Estetra S.A	海外	—	評価	有
5.3.7-sae-lists	FSN-013P-05	fsn-013p-05-sae-lists	—	—	富士製薬工業株式会社	国内	—	評価	有
5.3.7-sae-lists	FSN-013P-03（比較試験期）	fsn-013p-03-eff-sae-lists	—	—	富士製薬工業株式会社	国内	—	評価	有
5.3.7-sae-lists	FSN-013P-03（継続投与期24週）	fsn-013p-03-saf-sae-lists	—	—	富士製薬工業株式会社	国内	—	評価	有
5.3.7-sae-lists	FSN-013P-04（継続投与期24週）	fsn-013p-04-saf-sae-lists	—	—	富士製薬工業株式会社	国内	—	評価	有

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.7-sae-lists	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-sae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.7-sae-lists	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-sae-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.7-lab-lists	0030CA001	0030ca001-lab-lists	—	—	Estetra S.A	海外	—	参考	無
5.3.7-lab-lists	0031CA001	0031ca001-lab-lists	—	—	Estetra S.A	海外	—	参考	無
5.3.7-lab-lists	0031CA002	0031ca002-lab-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.7-lab-lists	Es0001-C101	es0001-c101-lab-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.7-lab-lists	MIT-Es001-C112	mit-es001-c112-lab-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.7-lab-lists	MIT-Es001-C113	mit-es001-c113-lab-lists	—	—	Estetra SRL	海外	—	参考	無
5.3.7-lab-lists	PR3050	pr3050-lab-lists	—	—	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.7-lab-lists	PR3054	pr3054-lab-lists	—	—	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.7-lab-lists	PR3077	pr3077-lab-lists	—	—	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.7-lab-lists	MIT-Es0001-C102	mit-es0001-c102-lab-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.7-lab-lists	MIT-Es0001-C103	mit-es0001-c103-lab-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.7-lab-lists	MIT-Es0001-C105	mit-es0001-c105-lab-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	無
5.3.7-lab-lists	MIT-Es0001-C106	mit-es0001-c106-lab-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.7-lab-lists	FSN-014P-101	fsn-014p-101-lab-lists	—	—	富士製薬工業株式会社	国内	—	参考	無
5.3.7-lab-lists	MIT-Es0001-C109	mit-es0001-c109-lab-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.7-lab-lists	MIT-Do001-C102	mit-do001-c102-lab-lists	—	—	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.7-lab-lists	MIT-Do001-C103	mit-do001-c103-lab-lists	—	—	Estetra SRL	海外	—	評価	有
5.3.7-lab-lists	MIT-Es0001-C110	mit-es0001-c110-lab-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.7-lab-lists	FSN-013P-02	fsn-013p-02-lab-lists	—	—	富士製薬工業株式会社	国内	—	評価	有
5.3.7-lab-lists	PR3081	pr3081-lab-lists	—	—	[redacted]	海外	—	参考	無
5.3.7-lab-lists	MIT-Es0001-C201	mit-es0001-c201-lab-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	参考	無
5.3.7-lab-lists	MIT-Es0001-C202	mit-es0001-c202-lab-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.7-lab-lists	ES-C01	es-c01-lab-lists	—	—	Estetra S.A	海外	—	評価	有
5.3.7-lab-lists	ES-C02	es-c02-lab-lists	—	—	Estetra S.A	海外	—	評価	有
5.3.7-lab-lists	FSN-013P-05	fsn-013p-05-lab-lists	—	—	富士製薬工業株式会社	国内	—	評価	有
5.3.7-lab-lists	FSN-013P-03（比較試験期）	fsn-013p-03-eff-lab-lists	—	—	富士製薬工業株式会社	国内	—	評価	有
5.3.7-lab-lists	FSN-013P-03（継続投与期24週）	fsn-013p-03-saf-lab-lists	—	—	富士製薬工業株式会社	国内	—	評価	有
5.3.7-lab-lists	FSN-013P-04（継続投与期24週）	fsn-013p-04-saf-lab-lists	—	—	富士製薬工業株式会社	国内	—	評価	有
5.3.7-lab-lists	MIT-Es0001-C301	mit-es0001-c301-lab-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5.3.7-lab-lists	MIT-Es0001-C302	mit-es0001-c302-lab-lists	—	—	Estetra SPRL	海外	—	評価	有
5 3.7-lab-figs	FSN-014P-101	fsn-014p-101-lab-figs	—	—	富士製薬工業株式会社	国内	—	参考	無

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.4 参考文献									
5.4-001	—	The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor α modulation, uncoupling nuclear and membrane activation	Abot A, Fontaine C, Buscato M, Solinhac R, Flouriot G, Fabre A, et al	—	—	—	EMBO Mol Med	—	—
5.4-002	—	クリニカルカンファレンス（生殖内分泌領域）;2. 思春期の女性医学 3) 月経困難症	安達知子	—	—	—	日本産科婦人科学会雑誌	—	—
5.4-003	—	Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism	Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, Rantala ML, Rautiainen H, Sommer WF, et al	—	—	—	Eur J Contracept Reprod Health Care	—	—
5.4-004	—	An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea	Andersch B, Milsom I	—	—	—	Am J Obstet Gynecol	—	—
5.4-005	—	Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA)	Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, et al	—	—	—	Contraception	—	—
5.4-006	—	Evaluation of Committee on Safety of Medicines yellow card reports on oral contraceptive-drug interactions with anticonvulsants and antibiotics	Back DJ, Grimmer SF, Orme ML, Proudlove C, Mann RD, Breckenridge AM	—	—	—	Br J Clin Pharmacol	—	—
5.4-007	—	Estetrol, a Fetal Selective Estrogen Receptor Modulator, Acts on the Vagina of Mice through Nuclear Estrogen Receptor α Activation	Benoit T, Valera MC, Fontaine C, Buscato M, Lenfant F, Raymond-Letron I, et al	—	—	—	Am J Pathol	—	—
5.4-008	—	Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis: short-term and long-term effectiveness	Biberoglu KO, Behrman SJ	—	—	—	Am J Obstet Gynecol	—	—
5.4-009	—	Progestin-only contraception and venous thromboembolism	Blanco-Molina MA, Lozano M, Cano A, Cristobal I, Pallardo LP, Lete I	—	—	—	Thromb Res	—	—
5.4-010	—	Transfer of drospirenone to breast milk after a single oral administration of 3 mg drospirenone + 30 microg ethinylestradiol to healthy lactating women	Blode H, Foidart JM, Heithecker R	—	—	—	Eur J Contracept Reprod Health Care	—	—

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.4-011	—	Pharmacokinetics of drospirenone	Blode H	—	—	—	Gynaecol Forum	—	—
5.4-012	—	Pharmacokinetics of drospirenone and ethinylestradiol in Caucasian and Japanese women	Blode H, Kowal K, Roth K, Reif S	—	—	—	Eur J Contracept Reprod Health Care	—	—
5.4-013	—	Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol	Bulun SE, Cheng YH, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, Attar E, et al	—	—	—	Mol Cell Endocrinol	—	—
5.4-014	—	Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis	Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, Xue Q, Attar E, Trukhacheva E, et al	—	—	—	Semin Reprod Med	—	—
5.4-015	—	17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 deficiency and progesterone resistance in endometriosis	Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, et al	—	—	—	Semin Reprod Med	—	—
5.4-016	—	Endometriosis	Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al	—	—	—	Endocr Rev	—	—
5.4-017	—	Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis	Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Nyegaard M, Nezhat CR, et al	—	—	—	Endocrinology	—	—
5.4-018	—	Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills	Casper RF	—	—	—	Fertil Steril	—	—
5.4-019	—	Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model	Coelingh Bennink HJ, Heegaard AM, Visser M, Holinka CF, Christiansen C	—	—	—	Climacteric	—	—
5.4-020	—	Estetrol review: profile and potential clinical applications	Coelingh Bennink HJ, Holinka CF, Diczfalusy E	—	—	—	Climacteric	—	—

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.4-021	—	Ovulation inhibition by estetrol in an in vivo model	Coelingh Bennink HJ, Skouby S, Bouchard P, Holinka CF	—	—	—	Contraception	—	—
5.4-022	—	Labeling guidance for combination oral contraceptives	Corfman PA	—	—	—	Contraception	—	—
5.4-023	—	Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives	Dinger J, Do Minh T, Heinemann K	—	—	—	Contraception	—	—
5.4-024	—	Impact of estetrol (E4) on hemostasis, metabolism and bone turnover in postmenopausal women	Douxfils J, Gaspard U, Taziaux M, Jost M, Bouvy C, Lobo RA, Utian WH, Foidart JM	—	—	—	Climacteric	—	—
5.4-025	—	Assessment report for combined hormonal contraceptives containing medicinal products	European Medicines Agency	—	—	—	—	—	—
5.4-026	—	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Viekirax® Assessment Report.	European Medicines Agency	—	—	—	—	—	—
5.4-027	—	Assessment report for combined hormonal contraceptives containing medicinal products	European Medicines Agency	—	—	—	—	—	—
5.4-028	—	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Viekirax® Assessment Report.	European Medicines Agency	—	—	—	—	—	—
5.4-029	—	Population Pharmacokinetic Report. Pharmacokinetic Modeling of Drospirenone and Estetrol.	Estetra SPRL	—	—	—	—	—	—
5.4-030	—	The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases	Ethell BT, Anderson GD, Burchell B	—	—	—	Biochem Pharmacol	—	—
5.4-031	—	Drospirenone enhances GPIb-IX-V-mediated platelet activation	Fan X, Chen X, Wang C, Dai J, Lu Y, Wang K, et al	—	—	—	J Thromb Haemost	—	—
5.4-032	—	Guidance for industry: estrogen and estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms—recommendations for clinical evaluation	US Food and Drug Administration	—	—	—	—	—	—
5.4-033	—	Labeling for Combined Hormonal Contraceptives Guidance for Industry	U.S. department of health and human services Food and Drug Administration center for drug evaluation and research	—	—	—	—	—	—

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.4-034	—	Guidance for Industry. In Vitro Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions	Food and Drug Administration	—	—	—	—	—	—
5.4-035	—	Maternal hormone therapy and congenital heart disease	Ferencz C, Matanoski GM, Wilson PD, Rubin JD, Neill CA, Gutberlet R	—	—	—	Teratology	—	—
5.4-036	—	Comparative actions of progesterone, medroxyprogesterone acetate, drospirenone and nestorone on breast cancer cell migration and invasion	Fu XD, Giretti MS, Goglia L, Flamini MI, Sanchez AM, Baldacci C, et al	—	—	—	BMC Cancer	—	—
5.4-037	—	The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential	Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzemeier KH	—	—	—	Contraception	—	—
5.4-038	—	Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17β-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study.	Gaussem P, Alhenc-Gelas M, Thomas JL, Bachelot-Loza C, Remones V, Ali FD, et al	—	—	—	Thromb Haemost	—	—
5.4-039	—	Combined estrogenic and anti- estrogenic properties of estetrol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms	Gérard C, Mestdagt M, Tskitishvili E, Communal L, Gompel A, Silva E, et al	—	—	—	Oncotarget	—	—
5.4-040	—	Drug-induced antiphospholipid syndrome: Analysis of the WHO international database	Gérardin C, Bihan K, Salem JE, Khachatryan H, Gerotziafas G, Fain O, et al	—	—	—	Autoimmun Rev	—	—
5.4-041	—	Effects of Estetrol on Migration and Invasion in T47-D Breast Cancer Cells through the Actin Cytoskeleton	Giretti MS, Montt Guevara MM, Cecchi E, Mannella P, Palla G, Spina S, et al	—	—	—	Front Endocrinol (Lausanne)	—	—
5.4-042	—	肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン（2017年改訂版）	合同研究班参加学会	—	—	—	—	—	—

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.4-043	—	Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial	Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N	—	—	—	Fertil Steril	—	—
5.4-044	—	Evaluation of a low-dose oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial	Harada T, Momoeda M, Terakawa N, Taketani Y, Hoshiai H	—	—	—	Fertil Steril	—	—
5.4-045	—	子宮内膜症の診かた, 考えかた	原田省	—	—	—	—	—	—
5.4-046	—	子宮内膜症の診かた, 考えかた	原田省	—	—	—	—	—	—
5.4-047	—	Births following oral contraceptive failures	Harlap S, Eldor J	—	—	—	Obstet Gynecol	—	—
5.4-048	—	JADERを用いたエストロゲン・プロゲステロン配合剤の有害事象のアソシエーション分析	長谷川栞, 松井利亘, 羽根由基, 阿部純子, 畠平春奈, 元岡佑美, 他	—	—	—	第21回日本医薬品情報学会総会・学術大会抄録	—	—
5.4-049	—	Estrogenic uterovaginal effects of oral estetrol in the modified Allen-Doisy test	Heegaard AM, Holinka CF, Kenemans P, Coelingh Bennink HJ	—	—	—	Climacteric	—	—
5.4-050	—	働く女性の健康増進調査	特定非営利活動法人 日本医療政策機構	—	—	—	—	—	—
5.4-051	—	Unscheduled bleeding in combined oral contraceptive users: focus on extended-cycle and continuous-use regimens	Hickey M, Agarwal S	—	—	—	J Fam Plann Reprod Health Care	—	—
5.4-052	—	Preventive effect of oral estetrol in a menopausal hot flush model	Holinka CF, Brincat M, Coelingh Bennink HJ	—	—	—	Climacteric	—	—
5.4-053	—	Ultrasound evaluation of ovarian activity under oral contraceptives	Hoogland HJ, Skouby SO	—	—	—	Contraception	—	—
5.4-054	—	Type of Combined Contraceptives, Factor V Leiden Mutation and Risk of Venous Thromboembolism	Hugon-Rodin J, Horellou MH, Conard J, Gompel A, Plu-Bureau G	—	—	—	Thromb Haemost	—	—
5.4-055	—	特集 適正な避妊をめざして. 4. 経口避妊薬の副効用.	家坂清子	—	—	—	産科と婦人科	—	—
5.4-056	—	Effects of drospirenone on adhesion molecule expression and monocyte adherence in human endothelial cells	Ito F, Mori T, Takaoka O, Tanaka Y, Koshiba A, Tatsumi H et al	—	—	—	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	—	—

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.4-057	—	月経困難症治療に用いられる女性ホルモン製剤と血栓症との関連性－JADERによる検討－	和泉静佳, 三原潔, 小川ゆかり, 小清水治太, 田島純一, 西牟田章戸, 他	—	—	—	日本薬学会第140年会	—	—
5.4-058	—	Oral contraceptives and birth defects	Janerich DT, Piper JM, Glebatis DM	—	—	—	Am J Epidemiol	—	—
5.4-059	—	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	—	—	—	—	—	—
5.4-060	—	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	—	—	—	—	—	—
5.4-061	—	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	—	—	—	—	—	—
5.4-062	—	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	—	—	—	—	—	—
5.4-063	—	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	—	—	—	—	—	—
5.4-064	—	Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open- label, single-centre study	Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M	—	—	—	Clin Drug Investig	—	—
5.4-065	—	Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol	Kluft C, Zimmerman Y, Mawet M, Klipping C, Duijkers IJM, Neuteboom J, et al	—	—	—	Contraception	—	—

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.4-066	—	Maintenance of ovulation inhibition with the 75-microg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette) after scheduled 12-h delays in tablet intake	Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, Duijkers I, van Osta G, Dieben T	—	—	—	Contraception	—	—
5.4-067	—	Progestin isoforms provide different levels of protein S expression in HepG2 cells	Kozuka T, Tamura S, Kawamura N, Nakata Y, Hasebe R, Makiyama A, et al	—	—	—	Thromb Res	—	—
5.4-068	—	Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen	Krattenmacher R	—	—	—	Contraception	—	—
5.4-069	—	Comparison of serum unconjugated estriol and estetrol in normal and complicated pregnancies	Kundu N, Wachs M, Iverson GB, Petersen LP	—	—	—	Obstet Gynecol	—	—
5.4-070	—	Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5th ed.	Kurman RJ	—	—	—	—	—	—
5.4-071	—	Clinical Pharmacology of Boceprevir: Metabolism, Excretion, and Drug-Drug Interactions	Levin J	—	—	—	—	—	—
5.4-072	—	Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study	Li C, Zhao WH, Zhu Q, Cao SJ, Ping H, Xi X, et al	—	—	—	BMC Pregnancy Childbirth	—	—
5.4-073	—	Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation	Lopez LM, Grey TW, Stuebe AM, Chen M, Truitt ST, Gallo MF	—	—	—	Cochrane Database Syst Rev	—	—
5.4-074	—	Comparing the androgenic and estrogenic properties of progestins used in contraception and hormone therapy	Louw-du Toit R, Perkins MS, Hapgood JP, Africander D	—	—	—	Biochem Biophys Res Commun	—	—
5.4-075	—	Nonsteroidal anti- inflammatory drugs for dysmenorrhoea	Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M	—	—	—	Cochrane Database Syst Rev	—	—
5.4-076	—	Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations	Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, Eggena P, Nakamura RM, Brenner PF, et al	—	—	—	Am J Obstet Gynecol	—	—

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.4-077	—	Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives	Mawet M, Maillard C, Klipping C, Zimmerman Y, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ	—	—	—	Eur J Contracept Reprod Health Care	—	—
5.4-078	—	Drug-drug interaction profile of the all-oral anti-hepatitis C virus regimen of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir	Menon RM, Badri PS, Wang T, Polepally AR, Zha J, Khatri A, et al	—	—	—	J Hepatol	—	—
5.4-079	—	Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis	Meresman GF, Augé L, Barañao RI, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C	—	—	—	Fertil Steril	—	—
5.4-080	—	Recommendations for standardization of data collection and analysis of bleeding in combined hormone contraceptive trials	Mishell DR Jr, Guillebaud J, Westhoff C, Nelson AL, Kaunitz AM, Trussell J, et al	—	—	—	Contraception	—	—
5.4-081	—	Drospirenone induces decidualization in human eutopic endometrial stromal cells and reduces DNA synthesis of human endometriotic stromal cells	Miyashita M, Koga K, Izumi G, Makabe T, Hasegawa A, Hirota Y, et al	—	—	—	Fertil Steril	—	—
5.4-082	—	Virtual Screening of DrugBank Reveals Two Drugs as New BCRP Inhibitors	Montanari F, Cseke A, Wlcek K, Ecker GF	—	—	—	SLAS Discov	—	—
5.4-083	—	Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk	Morimont L, Haguet H, Dogné JM, Gaspard U, Douxfils J	—	—	—	Front Endocrinol (Lausanne)	—	—
5.4-084	—	Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity	Muhn P, Fuhrmann U, Fritzemeier KH, Krattenmacher R, Schillinger E	—	—	—	Ann N Y Acad Sci	—	—
5.4-085	—	Estradiol valerate and estradiol valerate/dienogest (natazia) tablets: the first four-phasic oral contraceptive	Ndefo UA, Mosely N	—	—	—	P T	—	—
5.4-086	—	Long-term follow-up of children breast-fed by mothers using oral contraceptives	Nilsson S, Mellbin T, Hofvander Y, Sundelin C, Valentin J, Nygren KG	—	—	—	Contraception	—	—

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.4-087	—	Combined oral contraceptive in female mice causes hyperinsulinemia due to β-cell hypersecretion and reduction in insulin clearance	Oliveira CAR, Dos Reis Araujo T, Aguiar GS, da Silva Junior JA, Vettorazzi JF, Freitas IN, et al	—	—	—	J Steroid Biochem Mol Biol	—	—
5.4-088	—	Comparative analysis of the uterine and mammary gland effects of drospirenone and medroxyprogesterone acetate	Otto C, Fuchs I, Altmann H, Klewer M, Walter A, Prelle K, et al	—	—	—	Endocrinology	—	—
5.4-089	—	Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill	Palacios S, Colli E, Regidor PA	—	—	—	Acta Obstet Gynecol Scand	—	—
5.4-090	—	Main risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study in a sample of Iranian women	Parashi S, Moukhah S, Ashrafi M	—	—	—	Int J Fertil Steril	—	—
5.4-091	—	Estetrol Increases Progesterone Genetic Response without Triggering Common Estrogenic Effects in Endometriotic Cell Lines and Primary Cultures	Patiño-García D, Palomino J, Pomés C, Celle C, Torres-Estay V, Orellana R	—	—	—	Biomedicines	—	—
5.4-092	—	Dihydrospirorenone (ZK30595): a novel synthetic progestagen--characterization of binding to different receptor proteins	Pollow K, Juchem M, Elger W, Jacobi N, Hoffmann G, Möbus V	—	—	—	Contraception	—	—
5.4-093	—	Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide	Preston RA, Norris PM, Alonso AB, Ni P, Hanes V, Karara AH	—	—	—	Menopause	—	—
5.4-094	—	Diagnosis and management of dysmenorrhoea	Proctor M, Farquhar C	—	—	—	BMJ	—	—
5.4-095	—	Current treatment and unmet needs of hyperkalaemia in the emergency department	Rafique Z, Chouihed T, Mebazaa A, Frank Peacock W	—	—	—	Eur Heart J Suppl	—	—
5.4-096	—	Resistance to APC and SHBG levels during use of a four-phasic oral contraceptive containing dienogest and estradiol valerate: a randomized controlled trial	Raps M, Rosendaal F, Ballieux B, Rosing J, Thomassen S, Helmerhorst F, et al	—	—	—	J Thromb Haemost	—	—

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.4-097	—	Drospirenone as estrogen-free pill and hemostasis: coagulatory study results comparing a novel 4 mg formulation in a 24 + 4 cycle with desogestrel 75 μg per day	Regidor PA, Colli E, Schindler AE	—	—	—	Gynecol Endocrinol	—	—
5.4-098	—	Endometrial Hyperplasia: Management and Prognosis	Renata RU, Susan DR	—	—	—	—	—	—
5.4-099	—	A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 micrograms and levonorgestrel 30 micrograms daily	Rice CF, Killick SR, Dieben T, Coelingh Bennink H	—	—	—	Hum Reprod	—	—
5.4-100	—	Comparative pharmacokinetic estimates of drospirenone alone and in combination with ethinyl estradiol after single and repeated oral administration in healthy females	Richter WH, Koytchev R, Kirkov V, Merki G, Colli E, Regidor PA	—	—	—	Contraception	—	—
5.4-101	—	The Complete Drug Reference. Drospirenone.	Robert B	—	—	—	Martindale	—	—
5.4-102	—	Effect of modafinil on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol and triazolam in healthy volunteers	Robertson P Jr, Hellriegel ET, Arora S, Nelson M	—	—	—	Clin Pharmacol Ther	—	—
5.4-103	—	Inhibition of ovulation by a novel progestogen (drospirenone) alone or in combination with ethinylestradiol	Rosenbaum P, Schmidt W, Helmerhorst FM, Wuttke W, Rossmanith W, Freundl F, et al	—	—	—	Eur J Contracept Reprod Health Care	—	—
5.4-104	—	Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease	Rothman KJ, Fyler DC, Goldblatt A, Kreidberg MB	—	—	—	Am J Epidemiol	—	—
5.4-105	—	Progestogens and membrane-initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells	Ruan X, Neubauer H, Yang Y, Schneck H, Schultz S, Fehm T, et al	—	—	—	Climacteric	—	—
5.4-106	—	Teratogenic hazards of oral contraceptives analyzed in a national malformation register	Savolainen E, Saksela E, Saxén L	—	—	—	Am J Obstet Gynecol	—	—
5.4-107	—	Classification and pharmacology of progestins	Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al	—	—	—	Maturitas	—	—

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.4-108	—	Effect of drospirenone on serum potassium and drospirenone pharmacokinetics in women with normal or impaired renal function	Schürmann R, Blode H, Benda N, Cronin M, Küfner A	—	—	—	J Clin Pharmacol	—	—
5.4-109	—	Effects of drospirenone on cardiovascular markers in human aortic endothelial cells	Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO	—	—	—	Climacteric	—	—
5.4-110	—	Effect of drospirenone on proliferation of human benign and cancerous epithelial breast cells	Seeger H, Ruan X, Neubauer H, Mueck AO	—	—	—	Horm Mol Biol Clin Investig	—	—
5.4-111	—	Drospirenone increases endothelial nitric oxide synthesis via a combined action on progesterone and mineralocorticoid receptors	Simoncini T, Fu XD, Caruso A, Garibaldi S, Baldacci C, Giretti MS, et al	—	—	—	Hum Reprod	—	—
5.4-112	—	Metabolic effects of contraceptive steroids	Sitruk-Ware R, Nath A	—	—	—	Rev Endocr Metab Disord	—	—
5.4-113	—	Efficacy and acceptability of intranasal 17 beta-oestradiol for menopausal symptoms: randomised dose-response study	Studd J, Pornel B, Marton I, Bringer J, Varin C, Tsouderos Y, et al	—	—	—	Lancet	—	—
5.4-114	—	The epidemiological characteristics of thromboembolism related to oral contraceptives in Japan: Results of a national survey	Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T	—	—	—	J Obstet Gynaecol Res	—	—
5.4-115	—	Effect of Progesterone and Synthetic Progestins on Whole Blood Clot Formation and Erythrocyte Structure	Swanepoel AC, Emmerson O, Pretorius E	—	—	—	Microsc Microanal	—	—
5.4-116	—	平成12年度厚生科学研究「リプロダクティブ・ヘルスからみた子宮内膜症等の予防、診断、治療に関する研究」	武谷雄二	—	—	—	—	—	—
5.4-117	—	Ectopic pregnancy	Tay JI, Moore J, Walker JJ	—	—	—	BMJ	—	—
5.4-118	—	Background factors of ectopic pregnancy. I. Frequency distribution in a case-control study	Thorburn J, Berntsson C, Philipson M, Lindblom B	—	—	—	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	—	—
5.4-119	—	European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015: section 4. Cardiac arrest in special circumstances.	Truhlář A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonzo A, Bierens JJ, et al	—	—	—	Resuscitation	—	—

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.4-120	—	Plasma estetrol as an index of fetal well-being	Tulchinsky D, Frigoletto FD Jr, Ryan KJ, Fishman J	—	—	—	J Clin Endocrinol Metab	—	—
5.4-121	—	Effect of estetrol, a selective nuclear estrogen receptor modulator, in mouse models of arterial and venous thrombosis	Valéra MC, Noirrit-Esclassan E, Dupuis M, Fontaine C, Lenfant F, Briaux A, et al	—	—	—	Mol Cell Endocrinol	—	—
5.4-122	—	The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study	van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR	—	—	—	BMJ	—	—
5.4-123	—	Nomegestrol acetate: steroid receptor transactivation profile in Chinese hamster ovary cells and ovulation inhibition in rat and monkey	van Diepen HA, Lam TW, Kuil CW	—	—	—	Contraception	—	—
5.4-124	—	Endometriosis: pathogenesis and treatment	Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L	—	—	—	Nat Rev Endocrinol	—	—
5.4-125	—	Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis	Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, Barbara G, Somigliana E, Bosari S	—	—	—	Fertil Steril	—	—
5.4-126	—	In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism	Visser M, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ	—	—	—	Climacteric	—	—
5.4-127	—	Clinical applications for estetrol	Visser M, Coelingh Bennink HJ	—	—	—	J Steroid Biochem Mol Biol	—	—
5.4-128	—	Binding properties of drospirenone with human serum albumin and lysozyme in vitro	Wang Q, Ma X, He J, Sun Q, Li Y, Li H	—	—	—	Spectrochim Acta A Mol BiomolSpectrosc	—	—
5.4-129	—	Pharmacokinetic interaction between the CYP3A4 inhibitor ketoconazole and the hormone drospirenone in combination with ethinylestradiol or estradiol	Wiesinger H, Berse M, Klein S, Gschwend S, Höchel J, Zollmann FS, et al	—	—	—	Br J Clin Pharmacol	—	—

第5部添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.4-130	—	The Effects of Weak and Strong CYP3A Induction by Rifampicin on the Pharmacokinetics of Five Progestins and Ethinylestradiol Compared to Midazolam	Wiesinger H, Klein S, Rottmann A, Nowotny B, Riecke K, Gashaw I, et al	—	—	—	Clin Pharmacol Ther	—	—
5.4-131	—	Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea	Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M	—	—	—	Cochrane Database Syst Rev	—	—
5.4-132	—	Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium	Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL	—	—	—	Front Endocrinol (Lausanne)	—	—
5.4-133	—	Effects of two oral contraceptives on plasma levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and growth hormone (hGH)	Balogh A, Kauf E, Vollanth R, Gräser G, Klinger G, Oettel M	—	—	—	Contraception	—	—
5.4-134	—	Pharmacological profile of estrogens in oral contraception	Bitzer J	—	—	—	Minerva Ginecol	—	—
5.4-135	—	Effects of GH/IGF axis on bone and cartilage	Dixit M, Poudel SB, Yakar S	—	—	—	Mol Cell Endocrinol	—	—
5.4-136	—	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	—	—	—	—	—	—
5.4-137	—	OC practice guidelines: minimizing side effects.	Darney PD	—	—	—	Int J Fertil Womens Med	—	—
5.4-138	—	Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters	Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, Kinet V, Mawet M, Maillard C, et al	—	—	—	Contraception	—	—
5.4-139	—	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	—	—	—	—	—	—
5.4-140	—	Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone	Klipping C, Duijkers I, Mawet M, Maillard C, Bastidas A, Jost M, et al	—	—	—	Contraception	—	—
5.4-141	—	産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2023	公益社団法人 日本産科婦人科学会, 公益社団法人 日本産婦人科医会	—	—	—	—	—	—