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

2.2　緒言

富士製薬工業株式会社

目次

2.2 緒言 4
2.2.1 参考文献 6

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）
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 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
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	—
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

2.2 緒言

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 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、FDA によれば、OC 非使用者の VTE 頻度は 1～5/10000 婦人・年に対して、OC 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 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 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、OC 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/LNG の VTE リスクは E2V/DNG 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 DSG、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。

本剤は、E4 及び DRSP を含有する EP 配合剤であり、Mithra 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）の記載から、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、病態生理学的にはエストロゲン受容体 β（以下、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。（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。

本邦における臨床開発については、医薬品医療機器総合機構と対面助言を実施し、日本人の健康な閉経前成人女性を対象にした臨床薬理試験、日本人の機能性・器質性月経困難症患者を対象にした国内第 III 相試験及び日本人の子宮内膜症患者を対象とした国内第 III 相試験によって、有効性及び安全性を評価した。

これらの臨床試験成績から、本剤は月経困難症における新たな治療選択肢に成り得ると考え、医薬品製造販売承認を行った。

2.2.1 参考文献

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.