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

2.5　臨床に関する概括評価

富士製薬工業株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価 8
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 薬理学的分類 8
2.5.1.2 目標適応症 8
2.5.1.2.1 月経困難症の概要 8
2.5.1.2.2 月経困難症におけるエストロゲン・プロゲスチン（EP）配合剤の位置づけ 9
2.5.1.3 製品開発の科学的根拠 10
2.5.1.3.1 現行の治療法とその問題点 10
2.5.1.3.2 FSN-013 の臨床的意義 11
2.5.1.4 臨床開発の経緯 12
2.5.1.4.1 海外における臨床開発及び承認状況 14
2.5.1.4.2 本邦における臨床開発 17
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 28
2.5.2.1 製剤設計 28
2.5.2.2 食事の影響 36
2.5.2.3 E4/DRSP 15 mg/3 mg と EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 又は EE/DRSP 0.03 mg/3 mg との DRSP に関する相対的バイオアベイラビリティ試験 36
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 37
2.5.3.1 薬物動態 37
2.5.3.1.1 日本人における単回及び反復投与後の薬物動態 37
2.5.3.1.2 外国人における単回及び反復投与後の薬物動態 40
2.5.3.1.3 吸収 43
2.5.3.1.4 分布 44
2.5.3.1.5 代謝 44
2.5.3.1.6 排泄 45
2.5.3.1.7 母集団薬物動態解析 45
2.5.3.1.8 薬物動態に対する内因性要因の影響 47
2.5.3.1.9 薬物動態に対する外因性要因の影響 49
2.5.3.2 薬力学的作用 51
2.5.3.2.1 海外での避妊を効能・効果とした用量設定経緯 51
2.5.3.2.2 特別な試験 65
2.5.3.2.3 日本人への用法・用量の外挿可能性 77
2.5.4 有効性に関する概括評価 80
2.5.4.1 月経困難症 80
2.5.4.1.1 有効性評価に用いた臨床試験 80
2.5.4.1.2 試験デザイン及びその設定根拠 80
2.5.4.1.3 試験対象集団の特性 84
2.5.4.1.4 主要評価項目 84

2.5.4.1.5 副次評価項目 86
2.5.4.1.6 部分集団における結果の比較 91
2.5.4.2 有効性に関する結論 91
2.5.5 安全性の概括評価 94
2.5.5.1 安全性評価の計画 94
2.5.5.2 国内試験 94
2.5.5.2.1 全般的な曝露状況及び人口統計学的特性 94
2.5.5.2.2 有害事象の全般的な発現状況 95
2.5.5.2.3 比較的よくみられる有害事象 96
2.5.5.2.4 時期別発現割合 116
2.5.5.2.5 死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象 117
2.5.5.2.6 治験薬の投与中止に至った有害事象 118
2.5.5.2.7 特に注目すべき有害事象 118
2.5.5.2.8 臨床検査値の評価 119
2.5.5.2.9 血液凝固線溶系の評価 121
2.5.5.2.10 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目 122
2.5.5.2.11 子宮内膜 123
2.5.5.2.12 再来月経までの日数 123
2.5.5.2.13 出血パターン 123
2.5.5.3 海外試験 126
2.5.5.3.1 安全性統合解析対象試験 126
2.5.5.3.2 被験者の内訳及び治験薬が投与された被験者数、曝露期間及び曝露量 126
2.5.5.3.3 有害事象 127
2.5.5.3.4 子宮内膜への影響 130
2.5.5.3.5 出血パターン 131
2.5.5.4 市販後の使用経験 131
2.5.5.5 安全性に関する結論 132
2.5.6 ベネフィット及びリスクに関する結論 133
2.5.6.1 治療の背景 133
2.5.6.1.1 疾患又は症状 133
2.5.6.1.2 現行の治療 133
2.5.6.2 ベネフィット 134
2.5.6.2.1 月経困難症患者での月経困難症スコアに対する有効性 134
2.5.6.2.2 その他の月経困難症に対する効果 134
2.5.6.2.3 月経困難症に関する効果の発現時期・持続性 135
2.5.6.3 リスク 136
2.5.6.3.1 副作用 136
2.5.6.3.2 血栓症リスク 136
2.5.6.3.3 月経中間期出血 137
2.5.6.3.4 血圧 138

2.5.6.3.5 悪心 139
2.5.6.3.6 骨成長及び維持 139
2.5.6.3.7 EP 配合剤及び DRSP 投与に関連するリスク 139
2.5.6.3.8 器質性疾患に関連するリスク 139
2.5.6.3.9 薬物相互作用 139
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 141
2.5.6.5 補遺 142
2.5.7 参考文献 144

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）
ALT	L-alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APC	activated protein C	活性化プロテイン C
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BMI	body mass index	ボディマス指数
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COC	combined oral contraceptive	配合型経口避妊薬
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
CTX-1	type I collagen telopeptide	I 型コラーゲン C 末端テロペプチド
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DNG	dienogest	ジエノゲスト
DRSP	drospirenone	ドロスピレノン
DSG	desogestrel	デソゲストレル
E2	estradiol	エストラジオール
E2V	estradiol valerate	吉草酸エストラジオール
E4	estetrol hydrate	エステトロール水和物 ［但し、生体試料中薬物濃度は特記ない限りエステトロール、すなわち E4 のフリー体（無水物）換算で表記した。］
EE	ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EP	estrogen / progestine	エストロゲン・プロゲスチン
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
ETP	endogenous thrombin potential	内因性トロンビン産生能
F1+2	prothrombin fragments 1+2	プロトロンビンフラグメント F1+2
FCT	film coated tablet	フィルムコート錠
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL	high-density lipoprotein	高比重リポ蛋白
IC_{50}	median inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonization	医薬品規制調和国際会議
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
ISS	integrated summaries of safety	安全性に関する統合解析
ITT	intention-to-treat	－
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素

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）
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LNG	levonorgestrel	レボノルゲストレル
LOCF	last observation carried forward	－
MATE	multidrug and toxin extrusion	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NET	norethisterone	ノルエチステロン
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド抗炎症薬
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1	プラスミノーゲン活性化抑制因子－1
P-gp	p-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetics	－
PP	per protocol	－
PT	preferred term	基本語
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT	補正した QT
SHBG	sex hormone binding globulin	性ホルモン結合グロブリン
SOC	system organ class	器官別大分類
SULT	sulfotransferase	硫酸転移酵素
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TFPI	free tissue factor pathway inhibitor	組織因子経路インヒビター
T_{max}	time to reach maximum concentration	最高血中濃度到達時間
t-PA	tissue plasminogen activator	組織プラスミノーゲン活性化因子
TVUS	transvaginal ultrasonography	経腟的超音波断層法
UGT	uridine diphosphate - glucuronyltransferase	ウリジン二リン酸－グルクロン酸転移酵素
USA	United States of America	米国
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログスケール
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症

用語集

用語	定義
[redacted]	[redacted]
ジェミーナ®配合錠	本邦で承認された EE/LNG 0.02 mg/0.09 mg 製剤の販売名
ルナベル®配合錠 LD	本邦で承認された EE/NET 0.035 mg/1 mg 製剤の販売名
ルナベル®配合錠 ULD	本邦で承認された EE/NET 0.020 mg/1 mg 製剤の販売名
ヤーズ®配合錠	本邦で承認された EE/DRSP 0.020 mg/3 mg の周期投与製剤の販売名
ヤーズフレックス®配合錠	本邦で承認された EE/DRSP 0.020 mg/3 mg のフレックス投与製剤の販売名
Qlaira®	海外で承認された E2V 3 mg、E2V/DNG 2 mg/2 mg、E2V/DNG 2 mg/3 mg 及び E2V 1 mg から構成される製剤の販売名
Yasmin®	海外で承認された EE/DRSP 0.030 mg/3 mg 製剤の販売名
Yaz®	海外で承認された EE/DRSP 0.020 mg/3 mg の周期投与製剤の販売名

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

FSN-013 の今回の申請に係る有効成分の一般名、剤形、薬効分類名、効能・効果及び用法・用量を表 2.5-1 に要約した。

表 2.5-1 申請する FSN-013 の有効成分の一般名、剤形、薬効分類名、効能・効果及び用法・用量の要約

有効成分の一般名	JAN（日本名）：エステトロール水和物 JAN（英名）：Estetrol Hydrate JAN（日本名）：ドロスピレノン JAN（英名）：Drospirenone
剤形	エステトロール水和物（E4）15 mg とドロスピレノン（DRSP）3 mg とを併せた 1 つの配合錠フィルムコート錠とプラセボ錠
薬効分類名	混合ホルモン剤
申請する効能・効果	月経困難症
用法・用量	1 日 1 錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（ピンク色錠から開始する）28 日間連続経口投与する。以上 28 日間を投与 1 周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29 日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

FSN-013 の有効成分は E4 と DRSP から構成される。

DRSP とエストロゲンの配合剤は国内で「月経困難症」、「子宮内膜症に伴う疼痛の改善」及び「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」を効能として、海外では「避妊」などを効能として承認・販売されている。

E4 と DRSP の配合剤は Mithra Pharmaceutical 社によって避妊を効能として開発され、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 の国又は地域で経口避妊薬として承認されている。

2.5.1.2 目標適応症

2.5.1.2.1 月経困難症の概要

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）。

上述の月経困難症による様々な症状は、プロスタグランジン等の過剰分泌に関連する子宮の過収縮であると考えられている（産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2023, 2023）。

2.5.1.2.2 月経困難症におけるエストロゲン・プロゲスチン（EP）配合剤の位置づけ

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 配合薬も有効である（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 配合剤の効果については、視床下部―下垂体―卵巣軸に作用し、卵胞刺激ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）の分泌を減少させる。そして卵胞の発育及び排卵を抑制することで、卵巣の休止状態を誘導し、かつ、受精卵着床のために必要な子宮内膜肥厚を抑制することで、避妊効果を発揮する。このような EP 配合剤が持つ排卵抑制作用や子宮内膜肥厚抑制作用といった薬理作用により、月経困難症治療に対しても有効であることが 1960 年代より知られている。すなわち、EP 配合剤は、性腺刺激ホルモンの分泌を抑制して低エストロゲン環境を作り、排卵を抑制し、肥厚した子宮内膜の菲薄化をもたらす。その結果、経血量が減少し、同時に内膜原性プロスタグランジンの産生が減少して疼痛を軽減することで月経困難症に対して効果を示す（Wong, 2009、家坂, 2012）。

上記のとおり、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニストも治療選択肢となり得る一方で、疾患特性上、長期にわたる薬剤治療を要するため、プロゲスチン単剤も含め極度な低エストロゲン状態の持続は、罹患女性の健康と破綻出血に対する課題があるとの指摘がある（Vercellini, 2016）。

2.5.1.3 製品開発の科学的根拠

2.5.1.3.1 現行の治療法とその問題点

2023 年 4 月時点で、本邦で上市され、月経困難症を効能に持つ EP 配合剤及び FSN-013 を表 2.5-2 に示す。

表 2.5-2 FSN-013 及び EP 配合剤の一覧

製剤名	エストロゲン		プロゲスチン		投与方法
	種類	用量（mg）	種類	用量（mg）	
FSN-013	E4	15	DRSP	3	周期投与
ルナベル®配合錠 LD	EE	0.035	NET	1	周期投与
ルナベル®配合錠 ULD	EE	0.02	NET	1	周期投与
ヤーズ®配合錠	EE	0.02	DRSP	3	周期投与
ヤーズフレックス®配合錠	EE	0.02	DRSP	3	連続投与
ジェミーナ®配合錠	EE	0.02	LNG	0.09	周期投与 連続投与

EP 配合剤の主要なリスクとして静脈血栓塞栓症（VTE）リスクが挙げられる。

VTE とは、一連の病態である肺動脈が血栓塞栓子により閉塞する疾患である肺血栓塞栓症と、筋膜より深い部分を走行する深部静脈に生じる血栓症である深部静脈血栓症の総称である（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, 2018）。

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, 2021e）。

血栓症に関する因子である凝固線溶系には、凝固系、抗凝固系及び線溶系が存在する（図 2.5-1）。EP 配合剤投与時、凝固線溶系の中でも特に抗凝固系である活性化プロテイン C（APC）抵抗性が高くなることにより、VTE リスクは上昇すると考えられている。EP 配合錠服用による後天性 APC 抵抗性の惹起には、その背景として APC 活性化の補助因子である遊離型プロテイン S 及び遊離型組織因子経路インヒビター（遊離型 TFPI）抗原量の低下が明らかにされている（OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021e）。

表 2.5-2 に示すとおり、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、エストラジオール（E2）と比較してさらに高いエストロゲン強度を有するため（Mashchak, 1982）、凝固線溶系の変化を来たすと考えられている。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/レボノルゲストレル（LNG）の VTE リスクは吉草酸エストラジオール（E2V）/ジエノゲスト（DNG）に比べて高いことが示されている（Dinger, 2016）。

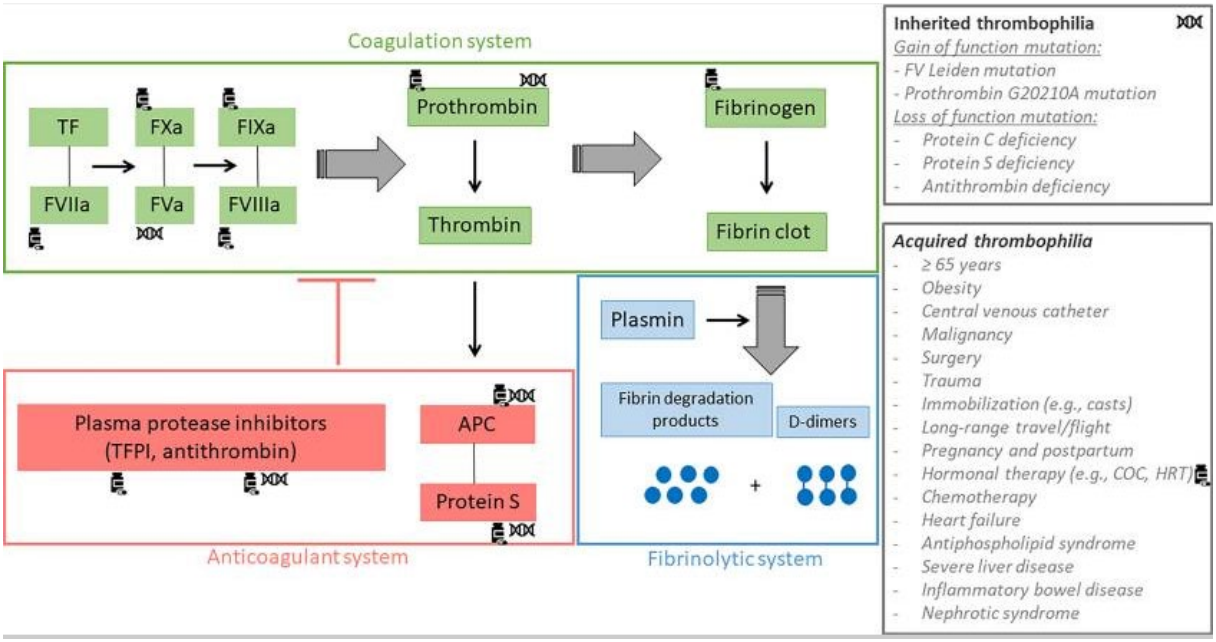


図 2.5-1 凝固線溶系（Morimont, 2021）

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（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 配合剤の間では 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。

2.5.1.3.2 FSN-013 の臨床的意義

効能効果について、FSN-013 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さらに悪化する（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 FSN-013 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た。

2.5.1.4 臨床開発の経緯

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から、表 2.5-3 に示すとおり、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。

表 2.5-3 FSN-013 の開発計画

試験の種類				試験名	
大分類	小分類	目的	相	日本	海外
MIT-Es0001- C109によりPKの、FSN-013P-02とMIT-ES0001-C202の比較によってPDの民族差が無いことが示せたため、海外での避妊を対象とした承認用法用量を外挿					
外挿海外試験					
生物薬剤学試験報告書	比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験報告書	E4/DRSP 高脂肪食の影響	I	Es0001-C101	Es0001-C101
臨床薬物動態(PK)試験報告書	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	E4 マスバランス及び代謝物プロファイルの評価	I	MIT-Es0001-C105	MIT-Es0001-C105
		E4/DRSP QTcへの影響	I	MIT-Es0001-C106	MIT-Es0001-C106
	内因性要因を検討したPK試験報告書	E4/DRSP 日本人と白人のPK比較	I	MIT-Es0001-C109	
		E4単剤 肝障害患者	I	MIT-Do001-C102	MIT-Do001-C102
		E4単剤 腎障害患者	I	MIT-Do001-C103	MIT-Do001-C103
	外因性要因を検討したPK試験報告書	E4/DRSP バルプロ酸の影響評価	I	MIT-Es0001-C110	MIT-Es0001-C110
臨床薬力学(PD)試験報告書	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	E4/DRSP 卵巣機能抑制作用評価	II	MIT-Es0001-C202	MIT-Es0001-C202
		E4/DRSP、E4/LNG 排卵抑制比較	II	ES-C01	ES-C01
		E4/DRSP、E4/LNG 出血評価	II	ES-C02	ES-C02
有効性及び安全性試験報告書	非対照試験報告書	E4/DRSP 避妊効果の検証と安全性評価	III	MIT-Es0001-C301	MIT-Es0001-C301
		E4/DRSP 避妊効果の検証と安全性評価	III	MIT-Es0001-C302	MIT-Es0001-C302
	複数の試験成績を併せて解析した報告書	E4/DRSP 併合安全性評価(海外避妊試験)	-	MIT-Es0001-C301、MIT-Es0001-C302、MIT-Es0001-C201、MIT-Es0001-C202、ES-C02	MIT-Es0001-C301、MIT-Es0001-C302、MIT-Es0001-C201、MIT-Es0001-C202、ES-C02
閉経前日本人を対象とした試験					
臨床薬物動態(PK)試験報告書	ポピュレーションPK試験報告書	E4/DRSP 母集団薬物動態解析(月経困難症患者及び子宮内膜症患者)	-	MIT-Es0001-C109、FSN-013P-02、FSN-013P-05、FSN-013P-03、FSN-013P-04	
臨床薬力学(PD)試験報告書	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	E4/DRSP 排卵阻害作用とPK確認	II	FSN-013P-02	
	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	E4/DRSP 子宮内膜症患者に対する有効性と凝固系評価	II	FSN-013P-05	
有効性及び安全性試験報告書	申請する適応症に関する比較対象試験報告書	E4/DRSP 月経困難症患者に対する有効性検証	III	FSN-013P-03	
	非対照試験報告書	E4/DRSP 月経困難症患者に対する安全性評価	III	FSN-013P-03	
		E4/DRSP 子宮内膜症患者に対する安全性評価	III	FSN-013P-04	
	複数の試験成績を併せて解析した報告書	E4/DRSP 安全性評価(月経困難症患者及び子宮内膜症患者)	-	FSN-013P-03、FSN-013P-04	
以下、参考試験					
生物薬剤学試験報告書	比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験報告書	E4/DRSP DRSP配合の影響	I	0030CA001	0030CA001
		E4/LNG LNG配合の影響	I	0031CA001	0031CA001
		E4/LNG 高脂肪食の影響	I	0031CA002	0031CA002
		E4/DRSP EE 0.02 mg/DRSPとのDRSP吸収率比較	I	MIT-Es001-C112	MIT-Es001-C112
		E4/DRSP EE 0.03 mg/DRSPとのDRSP吸収率比較	I	MIT-Es001-C113	MIT-Es001-C113
臨床薬物動態(PK)試験報告書	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	E4単剤 漸増単回投与	I	PR3050	PR3050
		E4単剤 反復投与	I	PR3054	PR3054
		E4単剤 健康男性に対するPK及びPD作用	I	PR3077	PR3077
		E4単剤 単回投与及び反復投与	I	MIT-Es0001-C102	MIT-Es0001-C102
		E4/DRSP PK及びQTの評価	I	MIT-Es0001-C103	MIT-Es0001-C103
		E4 閉経後日本人への単回及び反復投与	I	FSN-014P-101	
臨床薬力学(PD)試験報告書	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	E4単剤、E4/DSG、E4/P4の排卵阻害、出血パターン評価	II	PR3081	PR3081
		E4/DRSP 凝固系・内分泌・脂質糖質への作用評価	II	MIT-Es0001-C201	MIT-Es0001-C201
有効性及び安全性試験報告書	複数の試験成績を併せて解析した報告書	E4/DRSP 併合有効性評価(避妊)	-	MIT-Es0001-C301、MIT-Es0001-C302	MIT-Es0001-C301、MIT-Es0001-C302

2.5.1.4.1 海外における臨床開発及び承認状況

海外において FSN-013 は、Mithra Pharmaceutical 社によって避妊を効能として開発された。

第 I 相臨床試験として、E4 単剤による臨床薬理試験を実施した。すなわち、閉経後女性を対象に 0.1～100 mg の投与量での単回投与試験（PR3050 試験）、並びに 2～40 mg の投与量での 28 日間反復投与試験（PR3054 試験）を実施し、E4 の薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性を検討した。反復投与において、FSH 濃度低下、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）濃度上昇、腟成熟、子宮内膜増殖、ホットフラッシュの減少などの用量依存的なエストロゲン作用が確認された。さらに、E4 の 2 mg は、腟成熟、ホットフラッシュ、FSH 及び LH 濃度に対して E2V 2 mg と同様の作用を示した一方、SHBG 及び子宮内膜に対し E2V 2 mg と同様の作用を得るには、E4 の 2～10 mg を必要とすることが明らかになった。

第 II 相臨床試験では、E4 単剤の 10 mg 又は 20 mg 経口投与により、卵巣機能抑制及び排卵抑制作用を検討した（PR3081 試験）。続いて、E4 5～20 mg を LNG 0.15 mg 又は DRSP 3 mg と併用投与したときの卵巣機能（ES-C01 試験）及び腟出血に対する作用を検討（ES-C02 試験）した結果、強力な排卵抑制、良好な月経周期調節、良好な忍容性が認められたことを踏まえ、E4 15 mg と DRSP 3 mg の組み合わせを選択し、以降の開発を進めた。

有効性及び安全性を検討する第 III 相試験として、欧州／ロシア（MIT-Es0001-C301 試験）及び米国／カナダ（MIT-Es0001-C302 試験）のそれぞれの地域で大規模な 1 年間の臨床試験を実施した。いずれの試験でも高い避妊効果が確認された。また、不正出血の発現率も低かったことから、良好な月経周期調節能を持つことが確認された。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の種類、発現率及び程度、並びに有害事象による中止例も少なかったことから、安全性に特段の懸念はないと判断した。

また、これら臨床試験と並行して、生物薬剤学、QT/補正した QT（QTc）間隔、薬物相互作用等に関する臨床薬理試験を適宜実施し、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（表 2.5-4）。

表 2.5-4 各国の承認・販売状況

Country	Health Authority	Product Name	Indication	Status / Date of approval	Marketing status
European Union	European Medicines Agency (EMA)	Drovelis	Oral contraception	Approved 19-05-2021	Currently launch in: DE, AT, PL, HU, BE, SK, IT, FR, CZ, PT, NL, ES, FI, HR, SE, BG, DK, NO, LV, LT, RO, and SI
		Lydisilka			Launch only in: BE & LU
USA	Food and Drug Administration (FDA)	Nextstellis	Nextstellis (drospirenone and estetrol tablets) for use by females of reproductive potential to prevent pregnancy	Approved 15-04-2021	Launch
Canada	Health Canada	Nextstellis	Oral contraceptive	Approved 05-03-2021	Launch

表 2.5-4 各国の承認・販売状況（続き）

Country	Health Authority	Product Name	Indication	Status / Date of approval	Marketing status
Australia	Therapeutic Goods Administration (TGA)	Nextstellis	Nextstellis is indicated for use by females of reproductive potential to prevent pregnancy	Approved 26-11-2021	Launch
Switzerland	Swissmedic	Drovelis	Oral contraception	Approved 05-05-2022	Launch
Eurasian Economic Union (EAEU) - Russia	Ministry of Health of the Russian Federation	Esteretta	Oral contraception	Approved 03-09-2021	Launch: RU-only
Brazil	Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa)	Nextela	Oral contraception	Approved 03-04-2023	No
Taiwan	Taiwan Food and Drug Administration (TFDA)	Alyssa	Oral contraception	Approved 28-07-2022	Launch
Thailand	Thai FDA	Nextstellis	Oral contraception	Approved 08-09-2022	Launch
Hong Kong	Hong Kong Drug Office	Alyssa	Contraceptive pill that is used to prevent pregnancy	Approved 12-07-2022	No
Ecuador	ARCSA	Drovelis	Oral contraception	Approved 21-11-2022	No
Chile	Chilean Public Health Institute	Drovelis	Oral contraception	Approved 06-01-2023	No

2.5.1.4.2 本邦における臨床開発

2.5.1.4.2.1 開発計画の概略

2.5.1.4.2.1.1 月経困難症の開発計画

FSN-013 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、FSN-013 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。

以上のことを踏まえ、日本人の機能性・器質性月経困難症患者を対象に、FSN-013 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、FSN-013 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。

2.5.1.4.2.1.2 月経困難症のデータパッケージ

海外臨床試験において予定効能・効果であった避妊に対する有効性、安全性が確認された用法・用量を日本人での用法・用量とすべく、その外挿に関わる薬物動態試験（MIT-Es0001-C109）及び薬力学的試験（FSN-013P-02、FSN-013P-05）、また日本人の月経困難症患者を対象とした有効性に関するプラセボ対照検証試験・長期安全性試験（FSN-013P-03）、並びに FSN-013P-03 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（FSN-013P-04）を併合した安全性評価を日本人被験者における試験成績として提出する。加えて、外国人を対象に実施した生物薬剤学、薬物動態、用法・用量の根拠（ES-C01、ES-C02、MIT-Es0001-C202）、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性［医薬品規制調和国際会議（ICH）-E14］」（MIT-Es0001-C106）、並びに避妊に対する有効性及び安全性（MIT-Es0001-C301、MIT-Es0001-C302）に関する各海外臨床試験を提出する。なお、更年期障害を予定効能効果とする E4 単剤の臨床開発が国内外で計画、進行中であるが、被験者対象（閉経後女性）が異なることから E4 単剤の第 II 相試験及び第 III 相試験の成績の提出は不要と考える。

表 2.5-5 月経困難症を適応症としたデータパッケージに含まれる臨床試験の一覧

国内・海外別 試験番号	試験 デザイン	目的	対象	投与群	評価／ 参考資料
【国内試験】 FSN-014P-101 第I相 5.3.3.1-09 2.7.6.15	単施設、無作為化割付け、二重盲検、プラセボ対照試験	E4 単回経口投与及び 14 日間反復経口投与後の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。	日本人の健康な閉経後女性	単回投与 - E4 15 mg - E4 20 mg - E4 45 mg - プラセボ群 反復投与 - E4 20 mg 群 - プラセボ群	参考
【国内試験】 FSN-013P-02 第 II 相 5.3.4.1-01 2.7.6.20	多施設共同、無作為化割付け、非盲検試験	E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合剤を 3 周期（28 日間/周期）、周期投与（24 日間連日経口投与後に 4 日間のプラセボ投与）又は連続投与し、排卵抑制作用、薬物動態及び安全性を評価する。	日本人の健康な閉経前女性	- E4/DRSP 15 mg/3 mg 周期投与群 - E4/DRSP 15 mg/3 mg 連続投与群	評価
【国内試験】 FSN-013P-05 第 II 相 5.3.4.2-01 2.7.6.26	多施設共同、無作為化割付け、非盲検試験	E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合剤を 3 周期（28 日間/周期）、周期投与（24 日間連日経口投与後に 4 日間のプラセボ投与）した際の、疼痛改善効果、血液凝固線溶系及び内分泌系に対する薬力学的作用、薬物動態並びに安全性を評価する。	日本人の子宮内膜症患者	- E4/DRSP 15 mg/3 mg 群 - EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 群	評価
【国内試験】 FSN-013P-03 第 III 相 比較試験期 5.3.5.1-dys01 2.7.6.27	多施設共同、無作為化割付け、二重盲検、プラセボ対照並行群間試験	E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠を 24 日間、直後にプラセボ錠を 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、4 周期（16 週間）投与した際の月経困難症スコア合計について、プラセボに対する優越性を検証する。また、13 周期（52 週間）投与した際の長期安全性を検討する。	日本人の月経困難症患者	- E4/DRSP 15 mg/3 mg 群 - プラセボ群	評価
【国内試験】 FSN-013P-03 第 III 相 5.3.5.2-dys01 2.7.6.28	長期継続投与試験 24 週	FSN-013P-03 試験の継続投与により長期安全性を評価する。	日本人の月経困難症患者	- E4/DRSP 15 mg/3 mg 群	評価
【国内試験】 FSN-013P-03 第 III 相 5.3.5.2-dys02 2.7.6.29	長期継続投与試験 52 週	FSN-013P-03 試験の継続投与により長期安全性を評価する。	日本人の月経困難症患者	- E4/DRSP 15 mg/3 mg 群	評価
【国内試験】 FSN-013P-04 第 III 相 5.3.5.2-end01 2.7.6.30	長期継続投与試験 24 週	FSN-013P-04 試験の継続投与により長期安全性を評価する。	日本人の子宮内膜症患者	- E4/DRSP 15 mg/3 mg 群	評価
【国内試験】 FSN-013P-04 第 III 相 5.3.5.2-end02 2.7.6.31	長期継続投与試験 52 週	FSN-013P-04 試験の継続投与により長期安全性を評価する。	日本人の子宮内膜症患者	- E4/DRSP 15 mg/3 mg 群	評価
【国内試験】 安全性に関する統合解析 24 週 5.3.5.3-int01		対象試験 FSN-013P-03 試験、FSN-013P-04 試験		- E4/DRSP 15 mg/3 mg	評価

表 2.5-5　月経困難症を適応症としたデータパッケージに含まれる臨床試験の一覧（続き）

国内・海外別 試験番号	試験 デザイン	目的	対象	投与群	評価／ 参考資料
【国内試験】 安全性に関する統合解析 52 週 5.3.5.3-int07		対象試験 FSN-013P-03 試験、FSN-013P-04 試験		- E4/DRSP 15 mg/3 mg	評価
【海外試験】 0030CA001 第I相 5.3.1.2-01 2.7.6.2	単施設、無作為化割付け、非盲検、2×2 クロスオーバー試験	空腹時単回経口投与における E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠の生物学的同等性を評価する。	健康な若年女性	- E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠 - E4 15 mg 錠及び DRSP 3 mg 錠併用	参考
【海外試験】 0031CA001 第I相 5.3.1.2-02 2.7.6.3	単施設、無作為化割付け、非盲検、2×2 クロスオーバー試験	空腹時単回経口投与における E4/LNG 20 mg/150 µg 配合錠の生物学的同等性を評価する。	健康な若年女性	- E4/LNG 20 mg/150 µg 配合錠 - E4 20 mg 錠及び LNG 150 µg 錠併用	参考
【海外試験】 0031CA002 第I相 5.3.1.2-03 2.7.6.4	単施設、無作為化割付け、非盲検、2×2 クロスオーバー試験	E4/LNG 20 mg/0.15 mg 配合錠単回経口投与時のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価する。	健康な若年女性	- E4/LNG 20 mg/0.15 mg 配合錠 空腹時投与 - E4/LNG 20 mg/0.15 mg 配合錠 食後投与	参考
【海外試験】 Es0001-C101 第I相 5.3.1.2-04 2.7.6.5	単施設、無作為化割付け、非盲検、2×2 クロスオーバー試験	E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠単回経口投与時のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価する。	健康な成人女性	- E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠 空腹時投与 - E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠 食後投与	評価
【海外試験】 MIT-Es001-C112 第I相 5.3.1.2-05 2.7.6.6	単施設、無作為化割付け、非盲検、2×2 クロスオーバー試験	Yaz®に対する E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠の DRSP に関する相対的バイオアベイラビリティを評価する。	健康な閉経前女性	- E4/DRSP 15 mg/3 mg - EE/DRSP 0.02 mg/3 mg	参考
【海外試験】 MIT-Es001-C113 第I相 5.3.1.2-06 2.7.6.7	単施設、無作為化割付け、非盲検 2×2 クロスオーバー試験	Yasmin®に対する E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠の DRSP に関する相対的バイオアベイラビリティを評価する。	健康な成人女性	- E4/DRSP 15 mg/3 mg - EE/DRSP 0.03 mg/3 mg	参考
【海外試験】 PR3050 第I相 5.3.3.1-01 2.7.6.8	単施設、無作為化割付け、二重盲検、プラセボ対照試験	E4 単回経口投与時の安全性、忍容性、薬力学的作用及び薬物動態を評価する	健康な閉経後女性	- E4 0.1 mg 群 - E4 1 mg 群 - E4 10 mg 群 - E4 100 mg 群 - プラセボ群	参考
【海外試験】 PR3054 第I相 5.3.3.1-02 2.7.6.9	単施設、無作為化割付け、非盲検試験	E4 反復経口投与時（28 日間）の安全性、忍容性、薬力学的作用及び薬物動態を評価する。	健康な閉経後女性	- E4 2 mg - E4 10 mg - E4 20 mg - E4 40 mg - E2V 2 mg	参考
【海外試験】 PR3077 第I相 5.3.3.1-03 2.7.6.10	単施設、無作為化割付け、二重盲検、プラセボ対照試験	E4 反復経口投与時（28 日間）の安全性、忍容性、薬力学的作用及び薬物動態を評価する。	健康な成人男性	- E4 2 mg 群 - E4 10 mg 群 - プラセボ群	参考

表 2.5-5 月経困難症を適応症としたデータパッケージに含まれる臨床試験の一覧（続き）

国内・海外別 試験番号	試験 デザイン	目的	対象	投与群	評価／ 参考資料
【海外試験】MIT-Es0001-C102 第I相 5.3.3.1-04 2.7.6.11	単施設、無作為化割付け、非盲検試験	E4 単回経口投与及び 14 日間反復経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。	年齢 18～55 歳の健康女性	単回投与 - E4 5 mg 群 - E4 15 mg 群 - E4 45 mg 群 反復投与 - E4 15 mg 群	参考
【海外試験】MIT-Es0001-C103 第I相 5.3.3.1-05 2.7.6.12	単施設、無作為化割付け、二重盲検、プラセボ対照試験	E4/DRSP 配合錠単回投与及び 14 日間反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び心電図パラメータへの影響を評価する。	健康な女性	- E4/DRSP 15 mg/3 mg 群 - E4/DRSP 30 mg/6 mg 群 - E4/DRSP 60 mg/12 mg 群 - E4/DRSP 75 mg/15 mg 群 - プラセボ群	参考
【海外試験】MIT-Es0001-C105 第I相 5.3.3.1-06 2.7.6.13	単施設、非無作為化、非盲検試験	E4 単回経口投与後のマスバランス、薬物動態及び代謝物を評価する。	妊娠の可能性のない健康女性	- [^{14}C]-E4 15 mg	評価
【海外試験】MIT-Es0001-C106 第I相 5.3.3.1-08 2.7.6.14	単施設、無作為化割付け、二重盲検、実薬対照試験	治療用量及び治療用量を超える用量の E4/DRSP の QTc に対する影響、安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。	健康な成人女性	- E4/DRSP 15 mg/3 mg 群 - E4/DRSP 75 mg/15 mg 群 - Moxifloxacin 400 mg 群	評価
【海外試験】MIT-Es0001-C109 第I相 5.3.3.3-01 2.7.6.16	単施設、無作為化割付け、二重盲検、プラセボ対照試験	日本人又は白人に E4 及び E4/DRSP 配合錠を単回投与した際の薬物動態、安全性、忍容性を評価する。	健康な成人女性	- E4 15 mg 群 - E4/DRSP 5 mg/3 mg 群 - E4/DRSP 15 mg/3 mg 群 - E4/DRSP 20 mg/3 mg 群 - プラセボ群	評価
【海外試験】MIT-Es0001-C110 第I相 5.3.3.4-01 2.7.6.19	単施設、無作為化割付け、非盲検、2×2 クロスオーバー試験	バルプロ酸併用による E4/DRSP 単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	健康な閉経前女性	- E4/DRSP 15 mg/3 mg - バルプロ酸 500 mg	評価
【海外試験】MIT-Do001-C102 第I相 5.3.3.3-02 2.7.6.17	多施設共同、非盲検試験	E4 単独投与時の薬物動態に対する肝機能の影響を評価する。	18～75 歳の健康又は軽度～重度の肝障害を持つ女性	- E4 20 mg	評価
【海外試験】MIT-Do001-C103 第I相 5.3.3.3-03 2.7.6.18	多施設共同、非盲検試験	E4 単独投与時の薬物動態に対する腎機能の影響を評価する。	18～75 歳の健康又は軽度～重度の腎障害を持つ女性	- E4 20 mg	評価
【海外試験】 PR3081 前期第 II 相 5.3.4.1-02 2.7.6.21	単施設、無作為化割付け、非盲検試験	E4 単独投与、あるいはプロゲステロン又は DSG と併用投与した際の卵巣機能抑制、視床下部－下垂体－卵巣軸阻害、腟出血パターン、安全性、忍容性並びに薬物動態を評価する。	妊娠の可能性のある健康な女性	- E4 10 mg 群 - E4 20 mg 群 - E4/DSG 20 mg/150 µg 群 - E4/プロゲステロン 20 mg/200 mg 群	参考

表 2.5-5 月経困難症を適応症としたデータパッケージに含まれる臨床試験の一覧（続き）

国内・海外別 試験番号	試験 デザイン	目的	対象	投与群	評価／ 参考資料
【海外試験】 MIT-Es0001-C201 第 II 相 5.3.4.1-03 2.7.6.22	単施設、無作為化割付け、非盲検試験	E4/DRSP 配合錠投与時の血液凝固線溶系、内分泌機能、脂質及び糖質代謝に対する影響、並びに安全性、忍容性を評価する。	健康成人女性	- E4/DRSP 15 mg/3 mg 群 - EE/LNG 0.03 mg/0.15 mg 群 - EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 群	参考
【海外試験】 MIT-Es0001-C202 第 II 相 5.3.4.1-04 2.7.6.23	単施設、無作為化割付け、非盲検試験	E4/DRSP 配合錠投与時の卵巣機能抑制効果を評価する。	妊娠の可能性のある健康な閉経前女性	- E4/DRSP 15 mg/3 mg 群 - EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 群	評価
【海外試験】 ES-C01 第 II 相 5.3.4.1-05 2.7.6.24	単施設、無作為化割付け、非盲検試験	E4 を DRSP 又は LNG と併用投与した際の排卵抑制及び肝機能への影響を評価する。	妊娠の可能性のある健康な閉経前女性	- E4/DRSP 5 mg/3 mg - E4/DRSP 10 mg/3 mg - E4/LNG 5 mg/0.15 mg - E4/LNG 10 mg/0.15 mg - E4/LNG 20 mg/0.15 mg - EE/DRSP 0.02 mg/3 mg	評価
【海外試験】 ES-C02 第 II 相 5.3.4.1-06 2.7.6.25	多施設共同、無作為化割付け、非盲検試験	E4 を LNG 又は DRSP と併用投与した際の腟出血パターンを評価する。	妊娠の可能性のある健康な閉経前女性	- E4/DRSP 15 mg/3 mg - E4/DRSP 20 mg/3 mg - E4/LNG 15 mg/0.15 mg - E4/LNG 20 mg/0.15 mg - E2V 1 mg/2 mg/3 mg plus DNG 0 mg/2 mg/3 mg	評価
【海外試験】 MIT-Es0001-C301 第 III 相 5.3.5.2-int01 2.7.6.32	多施設共同、非盲検、単群検証的試験	E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠の避妊効果を評価する試験。	妊娠の可能性のある健康な閉経前女性	- E4/DRSP 15 mg/3 mg	評価
【海外試験】 MIT-Es0001-C302 第 III 相 5.3.5.2-int02 2.7.6.33	多施設共同、非盲検、単群検証的試験	E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠の避妊効果を評価する試験。	妊娠の可能性のある健康な閉経前女性	- E4/DRSP 15 mg/3 mg	評価
【海外試験】 安全性及び有効性に関する統合解析 5.3.5.3-int02		対象試験 MIT-Es0001-C301 試験、MIT-Es0001-C302 試験、MIT-Es0001-C201 試験、MIT-Es0001-C202 試験、ES-C02 試験		- E4/DRSP 15 mg/3 mg	評価

2.5.1.4.2.2 規制当局による助言

FSN-013 の開発にあたり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と行った、対面助言における機構の見解、それに関する対応を以下に要約した。

2.5.1.4.2.2.1 [redacted]相談[redacted]

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との[redacted]相談[redacted]を行い、以下の助言を得た。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

2.5.1.4.2.2.3 [redacted]相談[redacted]

令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との[redacted]相談[redacted]を行い、以下の助言を得た。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

2.5.1.4.2.2.4 [redacted]相談[redacted]

令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との[redacted]相談[redacted]を行い、以下の助言を得た。

[redacted]

[redacted]

2.5.1.4.2.3 国内第 II 相試験

2.5.1.4.2.3.1 日本人健康成人女性を対象に FSN-013 を 3 周期、周期投与及び連続投与した際の薬力学的作用、薬物動態及び安全性を評価する第 II 相試験（FSN-013P-02 試験）

日本人健康成人女性に、FSN-013 を 3 周期投与（実薬 24 日間投与に続くプラセボ 4 日間投与 1 周期とする）又は 84 日間の連続投与による排卵抑制作用、薬物動態及び安全性を評価した。

2.5.1.4.2.3.2 子宮内膜症患者を対象に FSN-013 を 3 周期、周期投与した際の薬力学的作用、薬物動態及び安全性を評価する臨床薬理試験（FSN-013P-05 試験）

日本人の子宮内膜症患者を対象に、FSN-013 を 24 日間の連日経口投与と直後の 4 日間のプラセボ服薬期間を設けた 28 日間を 1 周期とする周期投与を 3 周期投与し、[redacted]（EE/DRSP 配合錠）を参照薬として、疼痛改善効果を探索的に検討するとともに、血液凝固線溶系に対する薬力学的作用、薬物動態及び安全性を検討した。

2.5.1.4.2.4 国内第 III 相試験

2.5.1.4.2.4.1 日本人月経困難症患者を対象に、FSN-013 を周期経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（FSN-013P-03 試験）

日本人の月経困難症患者を対象に、FSN-013 を 24 日間、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、4 周期（16 週間）投与した際の月経困難症に対する有効性について、月経困難症スコア合計値を主要評価項目とし、プラセボに対する優越性を検証した。また、13 周期（52 週間）投与した際の長期安全性を検討した。

2.5.1.4.2.4.2 日本人子宮内膜症患者を対象に、FSN-013 を周期経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（FSN-013P-04 試験）

日本人の子宮内膜症患者を対象に、FSN-013 を 24 日間、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、6 周期（24 週間）投与した際の子宮内膜症に伴う骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の改善について、最大の骨盤痛（下腹部痛･腰痛）の VAS を主要評価項目とし、プラセボに対する優越性を検証した。また、13 周期（52 週間）投与した際の長期安全性を検討した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤設計

E4/DRSP 15 mg/3 mg は、薬理学的分類「全身用ホルモン避妊薬―プロゲストゲンとエストロゲン、抱合型」（解剖治療化学分類コード G03AA18）に属する新規混合ホルモン剤である。FSN-013 の申請用法・用量は、E4/DRSP 15 mg/3 mg フィルムコート固定用量配合錠を、「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。

本邦で行われた臨床試験及び各試験に用いた製剤の概要を表 2.5-6 に、海外で行われた臨床試験及び各試験に用いた製剤の概要を表 2.5-7 に示す。

E4 単剤の第 I 相臨床試験及び proof-of-concept 試験の実施に際し、経口用液剤を開発した。開発当初は、E4 との配合成分であるプロゲスチンとして DRSP と LNG の 2 種類を候補とした。

探索的第 II 相用量設定試験は、個々の錠剤（E4 含有錠剤と DRSP 又は LNG 含有錠剤）の併用投与により実施した。最終製剤である配合錠の開発に際しては、DRSP 又は LNG の単剤と配合錠とで相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を評価する 2 試験を実施した（0030CA001 試験、0031CA001 試験）。

最終的に決定された用量である E4/DRSP 15 mg/3 mg 固定用量配合錠投与後での E4 の最高血中濃度（C_{max}）は、E4 及び DRSP の各単剤併用投与後に比較してわずかに高く、配合錠／単剤併用の比の両側 90%信頼区間（89.02%～127.77%）は生物学的同等性の範囲をわずかに逸脱した。一方、E4 の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）$_{0\text{-}72}$ に関する同比の両側 90%信頼区間は 90.76%～108.66%であり、生物学的に同等であった。また、DRSP の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72}$ は単剤併用時に比し約 10%高かった。C_{max} に関する配合錠／単剤併用の比の両側 90%信頼区間（94.75%～134.14%）は生物学的同等性の範囲を逸脱したが、$AUC_{0\text{-}72}$ の同比（101.86%～115.00%）は生物学的同等性判定基準の範囲内であった。C_{max} のわずかな逸脱は、製剤間の固有の差でなく、被験者数が不足（n=12）し個体間変動が増大したことに起因すると考えられた。なお、E4/LNG 20 mg/0.15 mg 固定用量配合錠と単剤併用投与時の E4 の C_{max} についても、生物学的同等性判定基準からのわずかな逸脱が認められた（0031CA001 試験）。

個別の錠剤と固定用量配合錠との間で認められた生物学的同等性判定基準からのわずかな逸脱は、最終的な用量設定には重大な影響を及ぼさないと考えられる。初期の用量設定試験（ES-C01 試験及び ES-C02 試験）は個別の錠剤を用いて実施し、最終的な用量確認／作用機序検討試験（MIT-Es0001-C202 試験）は、固定用量配合錠の最終製剤を用いて実施した。

最終的な固定用量配合錠では、最終的なフィルムコート錠（FCT）の溶出挙動を最適化するために、崩壊剤のアルファ化デンプンの代わりにより崩壊性の高い崩壊剤であるデンプングリコール酸ナトリウム（タイプ A）を使用した。実際に、アルファ化デンプンを変更したことで、製剤の溶出特性が改善した。最終的な E4/DRSP 15 mg/3 mg FCT の溶出値から、pH 6.8 で E4 及び DRSP が極めて速やかに溶出し、その溶出が再現性を示し、15 分後の溶出率はそれぞれ 90%及び 80%を上回ることが明らかとなった。アルファ化デンプン含有の旧製剤は pH 6.8 での溶出速度が明らかに遅く、15 分後の E4 及び DRSP の溶出率は約 75%であった（2.7.1 表 2.7.1-14 及び 2.7.1 表 2.7.1-15）。この変更が *in vivo* で及ぼす影響はごくわずかであると考えられ、初期の 2 試験のデータを用いて崩壊剤としてアルファ化デンプンを用いた FCT と超崩壊剤としてデンプングリ

コール酸ナトリウムを用いた FCT を直接比較した結果（0030CA001 試験及び 0031CA001 試験）、デンプングリコール酸ナトリウムを用いた製剤の方が最高血中濃度到達時間（T_{max}）はわずかに短かったものの（2.7.1 表 2.7.1-17 及び 2.7.1 表 2.7.1-18）、C_{max} 及び AUC に大きな影響はないと示唆されている。

これらの開発初期の臨床試験で使用した E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠の処方変更は、以降の臨床開発期間を通じて実施していない。以下の臨床試験のいずれにおいても、市販予定製剤である E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠と同じ処方の治験薬を用いた。

国内臨床試験

- 日本人健康成人女性を対象に FSN-013 を 3 周期、周期投与及び連続投与した際の薬力学的作用、薬物動態及び安全性を評価する第 II 相試験（FSN-013P-02 試験）
- 子宮内膜症患者を対象に FSN-013 を 3 周期、周期投与した際の薬力学的作用、薬物動態及び安全性を評価する臨床薬理試験（FSN-013P-05 試験）
- 日本人月経困難症患者を対象に、FSN-013 を周期経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（FSN-013P-03 試験）
- 日本人子宮内膜症患者を対象に、FSN-013 を周期経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（FSN-013P-04 試験）

海外臨床試験

- 食事の影響試験（Es0001-C101 試験）
- 治療用量及び治療用量を上回る用量で単回及び反復投与したときの薬物動態、並びに QTc 間隔への影響評価する臨床薬理試験（MIT-Es0001-C103 試験）
- 薬物動態の民族間差（白人女性と日本人女性）に関する臨床薬理試験（MIT-Es0001-C109 試験）
- QT/QTc 間隔への影響を検討する臨床薬理試験（MIT-Es0001-C106 試験）（QTc 評価試験）
- バルプロ酸との薬物間相互作用試験（MIT-Es0001-C110 試験）
- E4/DRSP 15 mg/3 mg 及び EE/DRSP 0.02 mg/3 mg の単回経口投与後における DRSP の相対的バイオアベイラビリティ試験（MIT-Es001-C112 試験）
- E4/DRSP 15 mg/3 mg 及び EE/DRSP 0.03 mg/3 mg の単回又は反復経口投与における DRSP の相対的バイオアベイラビリティ試験（MIT-Es001-C113 試験）
- 血液凝固線溶系及び代謝パラメータに対する薬力学的作用の検討試験（MIT-Es0001-C201 試験）
- 卵巣機能抑制に関する用量確認試験（MIT-Es0001-C202 試験）
- 第 III 相有効性検証試験及び長期安全性試験（MIT-Es0001-C301 試験及び MIT-Es0001-C302 試験）

表 2.5-6 本邦で行われた臨床試験及び各試験に用いた製剤の概要

試験名	相、 試験の種類	治験名	組成、用量（mg）、投与期間
Clinical pharmacology E4 alone			
FSN-014P-101	1 Safety–PK	FSN-014 の第 I 相臨床試験（単回投与及び反復投与）	Tablet E4 15, 20, 45 mg; single dose E4 20 mg; 28 days
Dose selection and confirmation			
FSN-013P-02	2 PK-PD/safety	日本人健康成人女性を対象に FSN-013 を 3 周期、周期投与及び連続投与した際の薬力学的作用、薬物動態及び安全性を評価する第 II 相試験	Tablet (combination) E4/DRSP 15/3 mg; 3 cycles (1 cycle = 28 days)
FSN-013P-05	2 PD/safety	子宮内膜症患者を対象に FSN-013 を 3 周期、周期投与した際の薬力学的作用、薬物動態及び安全性を評価する臨床薬理試験	Tablet (combination) E4/DRSP 15/3 mg; 3 cycles (1 cycle = 28 days)
Phase 3, final film-coated fixed combination tablets			
FSN-013P-03	3 Efficacy/safety	日本人月経困難症患者を対象に、FSN-013 を周期経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	Tablet (combination) E4/DRSP 15/3 mg; 13 cycles (1 cycle = 28 days)
FSN-013P-04	3 Efficacy/safety	日本人子宮内膜症患者を対象に、FSN-013 を周期経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	Tablet (combination) E4/DRSP 15/3 mg; 13 cycles (1 cycle = 28 days)

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, PD = pharmacodynamics, PK = pharmacokinetics

表 2.5-7 海外で行われた臨床試験及び各試験に用いた製剤の概要

Study ID	Phase, Study Type	Title	Formulation, dose (mg), treatment duration
Biopharmaceutics			
0030CA001	1 Bioequivalence	An open label, single centre, single dose, randomised, two-period, crossover two-stage bioequivalence study between two formulations of 15 mg estetrol and 3 mg drospirenone in healthy young female subjects	Combined tablet vs separate tablets E4/DRSP 15/3 mg; single dose E4 15 mg+ DRSP 3 mg; single dose
Es0001-C101	1 Food Effect	A study to characterize the effect of food on the bioavailability of 15 mg estetrol/3 mg drospirenone tablets in healthy female volunteers	Combined tablet E4/DRSP 15/3 mg; single dose
MIT-Es001-C112	1 Comparative bioavailability	An open-label, single dose, randomized, two-period, two-treatment, two-way crossover, comparative bioavailability study between a combined oral contraceptive (COC) containing estetrol (E4) 15 mg and drospirenone (DRSP) 3 mg and a COC containing ethinylestradiol (EE) 0.02 mg and DRSP 3 mg (Yaz®) in healthy female volunteers.	Combined tablet E4/DRSP 15/3 mg; single dose EE/DRSP 0.02/3 mg; single dose
MIT-Es001-C113	1 Comparative bioavailability	An open-label, single dose and multiple dose, randomized, two-period, two-treatment, two-way crossover, comparative bioavailability study between a combined oral contraceptive (COC) containing estetrol monohydrate (E4) 15 mg and drospirenone (DRSP) 3 mg and a COC containing ethinylestradiol (EE) 0.03 mg and DRSP 3 mg (Yasmin®) in healthy female volunteers	Combined tablet E4/DRSP 15/3 mg; single dose + 14-day multiple dose EE/DRSP 0.03/3 mg; single dose + 14-day multiple dose

表 2.5-7 海外で行われた臨床試験及び各試験に用いた製剤の概要（続き）

Study ID	Phase, Study Type	Title	Formulation, dose (mg), treatment duration
Clinical pharmacology E4 alone			
PR3050	1 Safety–PK-PD	A double-blind, randomized, placebo-controlled, single rising dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of estetrol in healthy postmenopausal volunteers.	Oral solution E4 0.1,1,10,100 mg; single dose
PR3054	1b Safety–PK-PD	A phase I, partly randomized, open-label, multiple dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of 3 dosages of estetrol, the lowest dose of 2 mg estetrol compared with 2 mg of estradiol, after daily oral administration for 28 days in healthy postmenopausal women	Oral solution E4 2, 10, 20, 40 mg; 28days E2V 2 mg; 28 days
MIT-Es0001-C102	1 PK -Safety	An open-label, single center, randomized, two period study to characterize the safety, tolerability and pharmacokinetics (PK) of estetrol (E4) after single and multiple oral doses in healthy female volunteers	Tablet E4 5, 15, 45mg; single dose E4 15 mg; 14 days
MIT-Es0001-C105	1 Mass balance	An open-label, single dose study designed to assess the mass balance recovery, metabolite profiles and metabolite identification of [^{14}C] estetrol in healthy female volunteers	Oral solution [^{14}C] E4, 15 mg; single dose
MIT-Do001-C102	1 Hepatic impairment	A phase 1, open-label, parallel group, single-dose study to evaluate the pharmacokinetics and safety of estetrol (E4) in subjects with varying degrees of hepatic function	Tablet E4 20 mg; single dose
MIT-Do001-C103	1 Renal impairment	A phase 1, open-label, sequential group, single-dose study to evaluate the pharmacokinetics and safety of estetrol monohydrate (E4) in female subjects with varying degrees of renal function	Tablet E4 20 mg; single dose

表 2.5-7 海外で行われた臨床試験及び各試験に用いた製剤の概要（続き）

Study ID	Phase, Study Type	Title	Formulation, dose (mg), treatment duration
Clinical pharmacology E4/DRSP combination, final film-coated fixed combination tablets			
MIT-Es0001-C103	1 SD&MD PK-Steady state PK, QTc	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, single center study to investigate the pharmacokinetics, safety, tolerability, and QT concentration-effect modelling of estetrol (E4) in combination with drospirenone (DRSP) after single and multiple dosing in healthy women	Combined Tablets (encapsulated) E4/DRSP 15/3 mg, 30/6 mg, 60/12 mg, 75/15 mg; 14 days
MIT-Es0001-C109	1 SD PK-Ethnic comparison	A single-center, double-blind, placebo-controlled, randomized study to compare the pharmacokinetic profile of different dosages of estetrol (E4) combined with drospirenone (DRSP) or E4 alone between Japanese and Caucasian populations	Combined tablets E4: 15 mg; single dose E4/DRSP: 5/3 mg,15/3 mg, 20/3; single dose
MIT-Es0001-C110	1 SD PK-DDI	An open-label, two-way cross-over study to determine the effect of multiple doses of valproic acid on the pharmacokinetics and safety of a single oral dose of estetrol/drospirenone in healthy female subjects	Combined tablet E4/DRSP 15/3 mg; single dose
MIT-Es0001-C106	1 SD&MD PK, tQTc	A phase 1, randomized, double-blind, multiple-dose, parallel group with a nested crossover design study to investigate the effects of therapeutic and supratherapeutic concentrations of estetrol (E4) in combination With drospirenone (DRSP) on the heart rate corrected QT interval (QTc) in healthy women	Combined tablets (encapsulated) E4/DRSP 15/3 mg, 75/15 mg; 10 days both doses
Dose selection and confirmation			
PR3081	2a PD-PK/PD-Saf	A feasibility study into the contraceptive effect of estetrol alone or combined with either progesterone or desogestrel by daily oral administration to healthy female volunteers for 28 days	E4: Oral solution; DSG tablet; P capsule. E4: 10, 20 mg; 28 days E4/DSG 20/0.15 mg; 28 days E4/P 20/200 mg; 28 days

表 2.5-7 海外で行われた臨床試験及び各試験に用いた製剤の概要（続き）

Study ID	Phase, Study Type	Title	Formulation, dose (mg), treatment duration
ES-C01	2a Eff/saf (df -PD)	A dose-finding study with active control group Yaz® to assess the contraceptive efficacy and the effect on liver function of 5 or 10 mg estetrol combined with either 3 mg drospirenone or 150 µg levonorgestrel, or 20 mg estetrol combined with 150 µg levonorgestrel, by daily oral administration to healthy female volunteers for 3 cycles of 24 days each followed by a 4-day treatment pause	Separate tablets E4 5 and 10 mg + DRSP 3 mg; 3 cycles (1 cycle = 28 days) E4 5, 10, and 20 mg + LNG 0.15 mg; 3 cycles (1 cycle = 28 days) Reference, combined tablet: EE/DRSP 0.02/3; 3 cycles (1 cycle = 28 days)
ES-C02	2b Eff/saf (df -PD)	A randomized, open-label, multicenter study to assess the cycle control of 15 mg or 20 mg estetrol combined with either 150 µg levonorgestrel or 3 mg drospirenone, compared to a combined oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest	Separate tablets E4 15 or 20 mg + DRSP 3 mg; 6 cycles (1 cycle = 28 days) E4 15 or 20 mg + LNG 0.15 mg; 6 cycles (1 cycle = 28 days) Reference, combined tablet: E2V 1/2/3 mg+ DNG 0/2/3 mg (Qlaira®); 6 cycles (1 cycle = 28 days)
MIT-Es0001-C201	2 Safety/PD	A single-center, randomized, open-label, three-arm study to evaluate the effect of E4 (15 mg) in combination with DRSP (3 mg) and of two reference COCs containing either EE (30 ug) and LNG (150 ug) or EE (20 ug) and DRSP (3 mg) on endocrine function, metabolic control and hemostasis during 6 treatment cycles.	Tablet (combination) E4/DRSP 15/3 mg; 6 cycles (1 cycle = 28 days) EE/DRSP 0.02/3 mg; 6 cycles (1 cycle = 28 days) EE/LNG 0.03/0.15 mg; 6 cycles (1 cycle = 28 days)

表 2.5-7 海外で行われた臨床試験及び各試験に用いた製剤の概要（続き）

Study ID	Phase, Study Type	Title	Formulation, dose (mg), treatment duration
MIT-Es0001-C202	2 Efficacy/PD	A single-center, randomized, open-label, two-arm study to evaluate the ovarian function of a monophasic combined oral contraceptive (COC) containing 15 mg Estetrol (E4) and 3 mg drospirenone (DRSP) and a monophasic COC containing 20 µg ethinylestradiol (EE)/3 mg DRSP (Yaz®), administered orally once daily in a 24/4 day regimen for three consecutive cycles	Tablet (combination) E4/DRSP 15/3 mg; 3 cycles (1 cycle = 28 days) EE/DRSP 0.02/3 mg; 3 cycles (1 cycle = 28 days)
Phase 3, final film-coated fixed combination tablets			
MIT-Es0001-C301	3 Efficacy/safety EU/Rus	A multicenter, open-label, single-arm study to evaluate the contraceptive efficacy and safety of a combined oral contraceptive containing 15 mg estetrol and 3 mg drospirenone	Tablet (combination) E4/DRSP 15/3 mg; 13 cycles (1 cycle = 28 days)
MIT-Es0001-C302	3 Efficacy/safety USA/Can	A multicenter, open-label, single-arm study to evaluate the contraceptive efficacy and safety of a combined oral contraceptive containing 15 mg estetrol and 3 mg drospirenone	Tablet (combination) E4/DRSP 15/3 mg; 13 cycles (1 cycle = 28 days)

DNG = dienogest, DRSP = drospirenone, DSG = desogestrel, E4 = estetrol, LNG = levonorgestrel, E2V = estradiol valerate, PD = pharmacodynamics, PK = pharmacokinetics

2.5.2.2 食事の影響

E4/DRSP 配合錠（Es0001-C101 試験）又は E4/LNG 配合錠（0031CA002 試験）を食後（高脂肪食）に単回経口投与した際のバイオアベイラビリティに及ぼす影響を評価する試験を実施した。

E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠 1 錠を経口投与したときの AUC により評価した E4 及び DRSP の吸収量は、食後投与と絶食下投与とで同様であった。一方、食後投与による E4 及び DRSP の吸収速度は絶食下投与と比較してわずかに遅延し、E4 の T_{max} の平均値は、絶食下投与で 0.45 時間、食後投与で 0.67 時間、また DRSP の T_{max} の平均値は、絶食下投与で 1.23 時間、食後投与で 1.76 時間であった。C_{max} の幾何平均値は、E4 では絶食下投与で 14.33 ng/mL、食後投与で 7.20 ng/mL、また DRSP では絶食下投与で 27.72 ng/mL、食後投与で 20.68 ng/mL であった（Es0001-C101 試験）。E4/LNG 錠でも同様の結果が得られた（0031CA002 試験）。吸収速度は食後投与で影響を受けるものの、総曝露量（AUC）は影響を受けないとの結果は、他の EP 配合剤でも報告されている（Ndefo, 2010、FDA, 2017）。総曝露量（AUC）が臨床的に最も重要と考えられることから（Studd, 1999）、国内外の第 III 相試験では食事摂取に絡む用法の制限を設けず、他の市販 EP 配合剤と同様、添付文書の用法に食事に関連する服用タイミングは記載していない。

2.5.2.3 E4/DRSP 15 mg/3 mg と EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 又は EE/DRSP 0.03 mg/3 mg との DRSP に関する相対的バイオアベイラビリティ試験

E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠（被験薬）及び EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 配合錠（Yaz®、対照薬）による比較バイオアベイラビリティ試験（MIT-Es001-C112 試験）にて DRSP の曝露量を検討した。

E4/DRSP 配合錠を単回経口投与した際の DRSP の吸収の速度及び量は、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 配合錠と同様であることが明らかになった。すなわち、DRSP の C_{max} は 2 製剤間で同様であり（E4/DRSP 配合錠：35.0 ng/mL、EE/DRSP 配合錠：36.0 ng/mL）、被験薬／対照薬の比［両側 90%信頼区間］は 97.26%（88.63%～106.72%）であった。また、E4/DRSP 配合錠投与後における DRSP の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は、それぞれ 453 及び 504 ng*hr/mL、EE/DRSP 配合錠投与後はそれぞれ 493 及び 556 ng*hr/mL であり、被験薬／対照薬の比（両側 90%信頼区間）は、$AUC_{0\text{-tldc}}$ では 92.11%（88.68%～95.68%）、また $AUC_{0\text{-inf}}$ では 91.65%（87.89%～95.56%）であり、生物学的に同等と判断された。

さらに、E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠及び EE/DRSP 0.03 mg/3 mg 配合錠（Yasmin®、対照薬）の単回投与及び反復投与後における DRSP の相対的バイオアベイラビリティを比較することを目的とした試験を実施した（MIT-Es001-C113 試験）。

単回投与後の被験薬／対照薬の比（両側 95%信頼区間）は、C_{max} では 94.08%（86.65%～102.15%）、また、$AUC_{0\text{-inf}}$ は 103.21%（99.51%～107.05%）であった。一方、14 日間反復投与後における被験薬／対照薬の比（両側 95%信頼区間）は、C_{max} では 76.84%（72.16%～81.82%）、また $AUC_{0\text{-24}}$ では 74.74%（71.03%～78.65%）であった。これらの結果より、単回投与後における DRSP の相対的バイオアベイラビリティは製剤間で同様と判断された。

一方、EE による DRSP の代謝阻害による蓄積は過去に報告されており、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 反復投与後の定常状態での DRSP 曝露量は、DRSP 4 mg 反復投与時と比較して、約 80%未満に減少した（Richter, 2020）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 日本人における単回及び反復投与後の薬物動態

日本人及び外国人（白人）の健康成人女性を対象に、E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠（市販予定製剤）、並びに E4/DRSP 5 mg/3 mg 配合錠及び E4/DRSP 20 mg/3 mg 配合錠を単回経口投与し、E4 及び DRSP の薬物動態を検討した（MIT-Es0001-C109 試験）。

E4 の単回投与時の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.5-8 に示す。

日本人を対象とした E4 の血漿中濃度は、投与後 0.415 から 1.375 時間に C_{max} に達した。以降、投与後 24 時間にかけて二峰性のピークを示しながら、16.70～20.85 時間（幾何平均値、以下同）の半減期で消失した。$AUC_{0\text{-}tldc}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、それぞれ 22.63～90.73 ng·h/mL、並びに 25.58～106.90 ng·h/mL であり、C_{max} も含め、用量依存的に増加した。

また、E4 の投与量、C_{max}、$AUC_{0\text{-}tldc}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を自然対数変換し、ベキ回帰モデルにより検討した結果、日本人を対象とした傾きの点推定値は 0.92～1.01 であり、また両側 95%信頼区間も 1 を含んでいたことから、E4 の薬物動態は用量比例的であることが示された（2.7.2 表 2.7.2-34）。

DRSP の単回投与時の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.5-9 に示す。

日本人を対象とした DRSP の血漿中濃度は、投与後 1.000～1.650 時間に C_{max} に達した。以降、28.72～30.22 時間の半減期で消失した。また、$AUC_{0\text{-}tldc}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、それぞれ 367.3～402.4 ng·h/mL 及び 440.5～477.9 ng·hr/mL、C_{max} は 29.38～36.63 ng/mL であり、それぞれ E4 の投与量によらず、ほぼ同様な値を示した。

本邦でも、健康成人女性を対象に、E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠を 3 周期（28 日間/周期）周期投与（24 日間連日経口投与後に 4 日間のプラセボ投与）、又は 84 日間連続投与し、初回投与開始 14 日目における E4 及び DRSP の薬物動態を検討した（FSN-013P-02 試験）。

E4 の血漿中濃度の T_{max} は投与後 0.50 時間（中央値）であった。C_{max} は 26.07 ng/mL（平均値）であり、$AUC_{0\text{-}24}$ は 81.61 ng·hr/mL（平均値）であった。また、DRSP の T_{max} は投与後 1 時間であった。C_{max} は 57.12 ng/mL であり、$AUC_{0\text{-}24}$ は、546.9 ng·hr/mL であった。

表 2.5-8 日本人及び外国人（白人）の健康な閉経前成人女性を対象に E4/DRSP 配合錠を単回経口投与したときの血漿中 E4 の薬物動態パラメータ（MIT-Es0001-C109 試験）

Dose Race	Statistics	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (hr)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng*hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	$\%AUC_{ex}$ (%)	K_{el} (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr)	V/F (mL)
E4/DRSP 5/3 mg										
Caucasian	Arith Mean (SD)	3.188 (1.762)	0.750	18.90 (7.850)	22.93 (9.794)	16.51 (7.426)	0.03114 (0.01016)	24.36 (7.469)	292600 (208500)	9077000 (4191000)
(n=10)	GM (GM CV%)	2.837 (52.1)	0.33-2.00	16.90 (59.4)	20.31 (62.7)	14.44 (68.6)	0.02974 (32.7)	23.31 (32.7)	246200 (62.7)	8278000 (47.2)
Japanese	Arith Mean (SD)	6.140 (3.957)	0.415	24.16 (8.917)	28.03 (12.58)	11.24 (7.480)	0.04604 (0.04524)	21.08 (7.846)	215000 (101900)	5778000 (2638000)
(n=10)	GM (GM CV%)	5.306 (59.4)	0.33-1.50	22.63 (40.6)	25.58 (48.3)	8.711 (100.9)	0.03681 (65.1)	18.83 (65.1)	195400 (48.3)	5309000 (45.7)
E4/DRSP 15/3 mg										
Caucasian	Arith Mean (SD)	12.72 (9.699)	0.500	73.97 (26.50)	87.42 (32.65)	14.47 (6.248)	0.02985 (0.007830)	24.53 (5.679)	212900 (142800)	7093000 (3536000)
(n=10)	GM (GM CV%)	10.10 (82.8)	0.33-2.52	68.45 (48.0)	80.22 (51.4)	13.12 (51.3)	0.02901 (25.1)	23.89 (25.1)	187000 (51.4)	6445000 (47.6)
Japanese	Arith Mean (SD)	13.34 (6.041)	1.375	55.46 (24.36)	78.26 (33.56)	15.61 (15.57)	0.04182 (0.03088)	26.26 (19.81)	231400 (111000)	6939000 (3519000)
(n=10)[b]	GM (GM CV%)	12.13 (49.6)	0.33-2.50	49.94 (54.9)	71.47 (49.6)	8.486 (229.4)	0.03324 (84.6)	20.85 (84.6)	209900 (49.6)	6314000 (46.5)
E4/DRSP 20/3 mg										
Caucasian	Arith Mean (SD)	23.88 (11.85)	0.750	87.10 (40.73)	96.54 (44.97)	9.898 (6.141)	0.03756 (0.01190)	20.71 (8.590)	246800 (102100)	7811000 (6598000)
(n=10)	GM (GM CV%)	20.18 (79.3)	0.33-1.75	79.24 (48.4)	88.13 (46.7)	8.280 (71.6)	0.03564 (36.9)	19.45 (36.9)	226900 (46.7)	6366000 (67.3)
Japanese	Arith Mean (SD)	22.84 (11.55)	1.000	98.66 (39.10)	116.80 (46.02)	8.940 (7.690)	0.04887 (0.03143)	19.24 (10.13)	209300 (117000)	4716000 (1454000)
(n=10)	GM (GM CV%)	20.78 (46.6)	0.18-1.50	90.73 (47.6)	106.90 (50.6)	5.181 (210.5)	0.04152 (64.8)	16.70 (64.8)	187100 (50.6)	4507000 (33.6)
E4 15 mg										
Caucasian	Arith Mean (SD)	19.76 (7.126)	0.340	64.10 (27.68)	81.35 (41.56)	16.19 (13.62)	0.03298 (0.01727)	26.94 (14.22)	268700 (197900)	8399000 (4699000)
(n=10)	GM (GM CV%)	18.56 (39.4)	0.33-2.00	57.09 (59.6)	69.02 (73.7)	10.25 (165.1)	0.02913 (57.0)	23.79 (57.0)	217300 (73.7)	7460000 (52.5)
Japanese	Arith Mean (SD)	17.64 (9.425)	0.500	75.93 (19.65)	83.88 (22.15)	9.828 (6.758)	0.03554 (0.007185)	20.54 (5.996)	190200 (49550)	5578000 (1832000)
(n=10)[c]	GM (GM CV%)	14.66 (83.7)	0.17-2.65	73.74 (25.8)	81.33 (26.9)	8.363 (63.8)	0.03474 (24.4)	19.95 (24.4)	184400 (26.9)	5309000 (34.6)

a): T_{max} is summarized by median and range, b): n=8 for K_{el} dependent parameters, c): n=9 for K_{el} dependent parameters.

Arith Mean= arithmetic mean, AUC = area under the plasma concentration-versus-time curve, $AUC_{0\text{-}inf}$ = AUC from zero to infinite time, $AUC_{0\text{-}tlast}$ = from time 0 to the last quantifiable concentration, $\%AUC_{ex}$ = percent of $AUC_{0\text{-}inf}$ extrapolated, C_{max} = maximum concentration, CL/F = apparent total body clearance, GM CV = coefficient of variation of the geometric mean, DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, GM = geometric mean, K_{el} = elimination rate constant, n = number of observations, SD = standard deviation, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, V/F = apparent volume of distribution, T_{max} = time to C_{max}

MIT-Es0001-C109 試験（資料番号 5.3.3.3-01）Table 11-3（$AUC_{0\text{-}tlast}$ の単位を pg·hr/mL から ng·hr/mL に、C_{max} の単位を pg/mL から ng/mL に、$AUC_{0\text{-}inf}$ の単位を µg·hr/mL から ng·hr/mL に改変）より作成

表 2.5-9 日本人及び外国人（白人）の健康な閉経前成人女性を対象に E4/DRSP 配合錠を単回経口投与したときの血漿中 DRSP の薬物動態パラメータ（MIT-Es0001-C109 試験）

Dose Race	Statistics	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (hr)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng*hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	$\%AUC_{ex}$ (%)	K_{el} (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr)	V/F (mL)
E4/DRSP 5/3 mg										
Caucasian	Arith Mean (SD)	30.54 (11.57)	1.500	343.8 (52.23)	425.0 (76.26)	18.42 (7.693)	0.02260 (0.005375)	32.64 (9.680)	7250 (1188)	332800 (72800)
(n=10)	GM (GM CV%)	28.89 (35.2)	0.73-4.00	340.5 (14.5)	419.2 (17.4)	17.25 (38.0)	0.02196 (26.7)	31.57 (26.7)	7157 (17.4)	326000 (21.7)
Japanese	Arith Mean (SD)	36.86 (7.611)	1.000	372.1 (50.92)	453.9 (105.0)	16.45 (9.261)	0.02415 (0.007586)	32.09 (12.69)	6874 (1305)	302300 (78860)
(n=10)	GM (GM CV%)	36.20 (20.1)	0.75-3.00	369.2 (13.0)	444.5 (21.1)	14.42 (57.3)	0.02294 (36.4)	30.22 (36.4)	6749 (21.1)	294200 (24.3)
E4/DRSP 15/3 mg										
Caucasian	Arith Mean (SD)	25.03 (5.684)	1.750	303.3 (71.25)	375.9 (113.5)	17.41 (8.786)	0.02476 (0.008438)	31.09 (10.54)	8843 (3350)	362300 (68780)
(n=10)	GM (GM CV%)	24.44 (23.6)	0.75-3.00	294.5 (27.1)	358.5 (34.8)	15.38 (57.6)	0.02349 (35.3)	29.50 (35.3)	8368 (34.8)	356200 (19.9)
Japanese	Arith Mean (SD)	29.81 (5.469)	1.650	375.0 (79.94)	452.3 (100.2)	16.02 (10.40)	0.02617 (0.01102)	31.06 (12.41)	7030 (2023)	298500 (90400)
(n=10)	GM (GM CV%)	29.38 (18.0)	1.25-3.02	367.3 (21.9)	440.5 (25.9)	12.41 (96.0)	0.02413 (44.6)	28.72 (44.6)	6811 (25.9)	282200 (39.7)
E4/DRSP 20/3 mg										
Caucasian	Arith Mean (SD)	33.48 (8.069)	1.375	357.8 (79.04)	482.8 (154.6)	23.18 (12.25)	0.01933 (0.005805)	39.81 (15.42)	6774 (1996)	362300 (84400)
(n=10)	GM (GM CV%)	32.58 (25.4)	0.75-2.50	350.4 (21.5)	461.9 (31.9)	20.47 (56.3)	0.01843 (35.2)	37.61 (35.2)	6495 (31.9)	352500 (26.1)
Japanese	Arith Mean (SD)	37.49 (8.113)	1.625	409.8 (90.07)	487.6 (108.9)	15.69 (4.480)	0.02386 (0.003901)	29.77 (4.932)	6393 (1221)	271500 (50750)
(n=10)	GM (GM CV%)	36.63 (23.6)	0.75-3.00	402.4 (19.6)	477.9 (20.9)	15.10 (30.5)	0.02357 (16.6)	29.40 (16.6)	6278 (20.9)	266300 (22.2)

a): T_{max} is summarized by median and range

Arith Mean= arithmetic mean, AUC = area under the plasma concentration-versus-time curve, $AUC_{0\text{-}inf}$ = AUC from zero to infinite time, $AUC_{0\text{-}tlast}$ = from time zero to the last quantifiable concentration, %AUCex = percent of AUC0-inf extrapolated, C_{max} = maximum concentration, CL/F = apparent total body clearance, GM CV = coefficient of variation of the geometric mean, DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, GM = geometric mean, Kel = elimination rate constant, n = number of observations, SD = standard deviation, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, V/F = apparent volume of distribution, T_{max} = time to C_{max}

MIT-Es0001-C109 試験（資料番号 5.3.3.3-01）Table 11-4 より作成

2.5.3.1.2 外国人における単回及び反復投与後の薬物動態

MIT-Es0001-C103 試験では、健康女性を対象に、市販予定製剤の E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠を単回及び反復（14 日間）経口投与したときの薬物動態を評価した。単回投与後、14 日間の休薬期間後、14 日間反復投与した。また、治療用量の 2 倍量（E4/DRSP 30 mg/6 mg）、4 倍量（E4/DRSP 60 mg/12 mg）及び 5 倍量（E4/DRSP 75 mg/15 mg）に相当する投与量を単回及び反復投与した。

E4 及び DRSP の単回投与時及び反復投与時の薬物動態学的パラメータの要約統計量を表 2.5-10 に、また反復投与後の血漿中濃度推移及び反復投与期間中のトラフ濃度推移を図 2.5-2 に示す。

E4/DRSP 15 mg/3 mg 投与後の E4 及び DRSP 濃度は、トラフ濃度推移（図 2.5-2、右）から、それぞれ反復投与開始約 4 日目及び約 10 日目に定常状態に達すると考えられた。反復投与後における E4 の血漿中濃度は、投与後 0.50～2.00 時間（中央値）に最高濃度である 17.9 ng/mL（幾何平均値）に到達し、24.3 時間（幾何平均値）の半減期で消失した。$AUC_{0\text{-}24}$ は 59.1 ng·h/mL（幾何平均値）であり、定常状態における平均血中濃度は 2.46 ng/mL と推定された。DRSP は、投与後 1.00～3.00 時間に最高濃度である 48.7 ng/mL に到達し、34.2 時間の半減期で消失した。$AUC_{0\text{-}24}$ は 519 ng·h/mL であり、定常状態における平均血中濃度は 21.6 ng/mL と考えられた。また、反復投与後の蓄積率（幾何平均値）は、E4 では 1.62、また DRSP では 2.32 と推定された。

E4 の血中濃度推移においては、投与後 24 時間後までに二峰性ピークがみられ（図 2.5-2）、腸肝循環の関与を示唆した。

表 2.5-10　健康な閉経前女性に E4/DRSP 配合錠を単回及び 14 日間反復経口投与したときの血漿中 E4 及び DRSP の薬物動態パラメータ（MIT-Es0001-C103 試験）

薬物	パラメータ	Day	E4/DRSP 投与量			
			15 mg/3 mg (N=10)	30 mg/6 mg (N=10)	60 mg/12 mg (N=10)[a)]	75 mg/15 mg (N=9)[b)]
E4	C_{max} (ng/mL)	1	20.4 (9.64) [18.0 (61.3)]	33.2 (20.1) [26.9 (87.3)]	54.6 (22.5) [50.1 (48.4)]	83.8 (32.4) [75.1 (62.4)]
		14	21.7 (16.3) [17.9 (68.1)]	33.4 (11.8) [32.0 (29.4)]	64.3 (32.7) [58.7 (45.6)]	81.3 (30.1) [76.2 (41.3)]
	T_{max} (hr)	1	0.80 (0.54) [0.50 (0.50-2.00)][c)]	0.97 (0.60) [0.57 (0.50-2.05)][c)]	0.85 (0.41) [0.75 (0.50-1.50)][c)]	0.72 (0.36) [0.50 (0.50-1.50)][c)]
		14	0.80 (0.48) [0.51 (0.50-2.00)][c)]	0.61 (0.21) [0.52 (0.50-1.00)][c)]	0.95 (0.53) [1.00 (0.50-2.00)][c)]	1.26 (0.46) [1.26 (0.50-2.00)][c)]
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	1	37.8 (10.5) [36.4 (29.9)]	86.5 (25.6) [82.6 (34.3)]	136 (37.4) [131 (29.8)]	188 (52.3) [182 (26.1)]
		14	60.6 (14.2) [59.1 (24.3)]	140 (29.0) [137 (23.2)]	259 (74.2) [250 (28.5)]	343 (122) [319 (46.0)]
		R_A	1.64 (0.24) [1.62 (15.0)]	1.69 (0.37) [1.66 (20.0)]	1.92 (0.45) [1.87 (24.2)]	1.88 (0.50) [1.80 (34.2)]
	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	1	75.2 (23.7) [72.0 (31.7)]	170 (53.7) [162 (36.5)]	301 (128) [277 (45.6)]	365 (141) [341 (41.7)]
		14	NC	NC	NC	NC
	$t_{1/2}$ (hr)	1	25.9 (9.77) [24.3 (39.2)]	23.2 (7.54) [21.9 (40.3)]	22.3 (5.77) [21.5 (28.5)]	26.0 (11.0) [24.0 (46.2)]
		14	25.0 (6.58) [24.3 (27.4)]	21.1 (6.17) [20.2 (32.4)]	24.2 (7.42) [23.1 (34.3)]	23.4 (9.46) [21.7 (45.3)]
DRSP	C_{max} (ng/mL)	1	33.7 (9.37) [32.4 (30.9)]	50.9 (14.5) [48.9 (30.3)]	95.2 (24.4) [92.3 (27.1)]	137 (33.8) [133 (23.8)]
		14	50.0 (12.8) [48.7 (24.6)]	94.9 (13.3) [94.0 (14.9)]	172 (23.0) [171 (13.6)]	210 (49.1) [205 (24.2)]
	T_{max} (hr)	1	1.75 (0.98) [1.50 (1.00-4.00)][c)]	2.15 (0.79) [2.00 (1.00-3.03)][c)]	1.95 (0.90) [1.50 (1.00-4.00)][c)]	1.67 (0.90) [1.50 (1.00-4.00)][c)]
		14	1.30 (0.63) [1.00 (1.00-3.00)][c)]	1.46 (0.94) [1.01 (1.00-4.05)][c)]	1.78 (1.06) [1.50 (1.00-4.00)][c)]	2.13 (0.95) [2.00 (1.00-4.00)][c)]
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	1	233 (69.1) [224 (31.9)]	460 (73.1) [454 (17.2)]	833 (171) [816 (21.6)]	1066 (169) [1055 (15.6)]
		14	536 (150) [519 (27.7)]	1174 (265) [1147 (22.9)]	2135 (361) [2106 (18.1)]	2739 (713) [2660 (26.1)]
		R_A	2.36 (0.47) [2.32 (19.7)]	2.56 (0.44) [2.52 (16.6)]	2.65 (0.64) [2.58 (24.7)]	2.53 (0.62) [2.47 (24.7)]
	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	1	515 (207) [484 (37.0)]	1042 (296) [1007 (27.7)]	1726 (415) [1679 (25.4)]	2536 (619) [2476 (22.9)]
		14	NC	NC	NC	NC
	$t_{1/2}$ (hr)	1	34.3 (11.4) [32.9 (30.3)]	33.9 (11.3) [32.4 (30.7)]	29.1 (6.34) [28.4 (24.6)]	34.6 (6.90) [33.9 (21.3)]
		14	35.7 (11.2) [34.2 (32.2)]	34.2 (11.2) [32.8 (28.7)]	32.5 (5.84) [32.0 (19.1)]	38.4 (9.88) [37.1 (28.9)]

平均値（標準偏差）、[　]：幾何平均（幾何 CV%）、R_A：AUC の蓄積率、NC：算出せず

a)：Day 14 は N=9、b)：Day 14 は N=8、c)：中央値（範囲）

MIT-Es0001-C103 試験（資料番号 5.3.3.1-05）Table 6、7、15.2.13、15.2.14、Global Exposure and PK Geometric CVs Computations（資料番号 5.3.5.3-06）Section 4.2 より作成

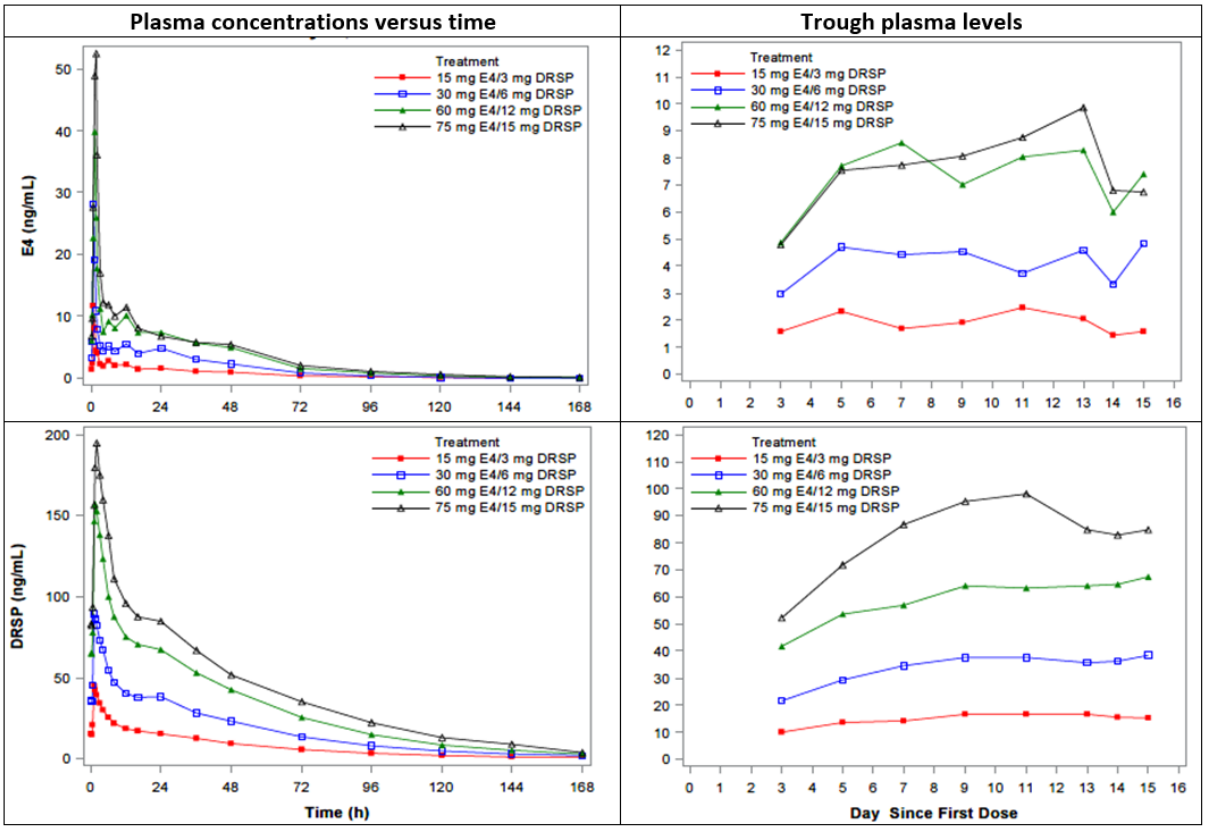


図 2.5-2 E4/DRSP 15 mg/3 mg、30 mg/6 mg、60 mg/12 mg 及び 75 mg/15 mg を反復経口投与したときの E4 及び DRSP の薬物動態（幾何平均）（MIT-Es0001-C103 試験）

DRSP=drospirenone, E4=estetrol

引用元：MIT-Es0001-C103（資料番号 5.3.3.1-05）Figure 15.2.7、Figure 15.2.8、Figure 15.2.11 及び Figure 15.2.12 を引用

用量比例性を評価するため、C_{max} 及び AUC_{0-24}、並びにそれらの投与量による標準化した値を表 2.5-11 に示す。

単回及び反復投与後の E4 及び DRSP のいずれについても、投与量により標準化した C_{max} 及び AUC_{0-24} は検討した投与量を通じておおむね同様な値であり、用量比例性を示した。

表 2.5-11 健康な閉経前女性に E4/DRSP 配合錠を 14 日間反復経口投与したときの E4 及び DRSP の C_{max} 及び AUC（幾何平均値及び投与量で標準化した幾何平均値）（MIT-Es0001-C103 試験）

E4	E4/DRSP							
	15/3 mg		30/6 mg		60/12 mg		75/15 mg	
	SD	MD	SD	MD	SD	MD	SD	MD
C_{max} (ng/mL)	18.0	17.9	26.9	32	50.1	58.7	75.1	76.2
AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	36.4	59.1	82.6	137	131	250	182	319
dn C_{max} (ng/mL/mg)	1.20	1.19	0.90	1.07	0.84	0.98	1.00	1.02
dn AUC (ng*hr/mL/mg)	2.43	3.94	2.75	4.57	2.18	4.17	2.43	4.25
DRSP	E4/DRSP							
	15/3 mg		30/6 mg		60/12 mg		75/15 mg	
	SD	MD	SD	MD	SD	MD	SD	MD
C_{max} (ng/mL)	32.4	48.7	48.9	94	92.3	171	133	205
AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	224	519	454	1147	816	2106	1055	2660
dn C_{max} (ng/mL/mg)	10.8	16.2	8.2	15.7	7.7	14.3	8.9	13.7
dn AUC (ng*hr/mL/mg)	74.7	173	75.7	191.2	68.0	175.5	70.3	177.3

AUC_{0-24} = area under the plasma concentration versus-time-curve from time 0 to 24 hours post-dose, C_{max} = maximum plasma concentration, dn = dose normalized, DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, GM = geometric mean, SD = single dose, MD = multiple dose

Dose normalized values were calculated based on data provided in these tables, i.e GM mean values of C_{max} and AUC_{0-24} were divided by the respective doses.

MIT-Es0001-C103 試験（資料番号 5.3.4.1-05）15.2.13、15.2.14 より作成

QT/QTc 間隔に対する影響を検討した試験（MIT-Es0001-C106 試験）においても、E4/DRSP の推定臨床用量及びその 5 倍量（E4/DRSP 75 mg/15 mg）で反復投与した際の薬物動態は、用量比に応じた薬物曝露量が認められた。

2.5.3.1.3 吸収

エステトロール及びドロスピレノン

[^{14}C]-E4 15 mg を単回経口投与したマスバランス試験（MIT-Es0001-C105 試験）において、投与放射能の約 69%が尿中に排泄されたことから、吸収率は 69%以上と考えられる（2.5.3.1.6 項）。また、E4/DRSP の臨床開発計画において DRSP の絶対的バイオアベイラビリティは検討していないが、約 76%と報告されている（Krattenmacher, 2000）。

E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠を食後投与（高脂肪食）（Es0001-C101 試験）した結果、E4 及び DRSP のいずれについても AUC は空腹時投与と同様であり、吸収量に対し臨床的に問題となる相互作用はみられなかった（2.5.2.2 項）。

2.5.3.1.4 分布

エステトロール

ヒト血漿（女性）における蛋白結合率は 45.4～50.4%（平衡透析法）であり、また検討濃度範囲で結合率の濃度依存性は認められなかった（ES-T33 試験）。E4 はヒト血漿タンパク質（61.63%）及びヒト血清アルブミン（58.55%）に対して中程度の結合性を示し、ヒト α-糖タンパク質（11.21%）に対しては低い結合性を示した（[redacted] Preclinical Studies）。E4 は SHBG とは結合しなかった（PR3025）。

また、[^{3}H]ジヒドロテストステロン又は[^{3}H]E2 を SHBG に対するリガンドとして用いた競合結合試験において、E4 はヒト SHGB に対する結合競合性を示さなかった（PR3025 試験）。ヒト血液を用い血球移行性を検討したところ、E4 は 1 μM までの濃度で血漿と血球に均等に分布した（0031-104 試験）。

ドロスピレノン

DRSP の血清蛋白結合率は約 95%～97%であり、主にアルブミンと結合する。また、DRSP は SHBG に結合しない（Krattenmacher, 2000）。

2.5.3.1.5 代謝

エステトロール

[^{14}C]E4 15 mg（2.8 MBq）を単回経口投与したマスバランス試験（MIT-Es0001-C105 試験）において検討した。

E4 は広範な第 II 相代謝を受け、E4-3-グルクロニド、E4-16-グルクロニド及び E4-グルクロニド-硫酸抱合体（硫酸抱合部位は A-環の C-3 位であり、グルクロン酸抱合部位は D-環であるものの位置は特定できず）に変換された。量的な主要代謝物は、E4-16-グルクロニドであった。E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドは、投与後 0～2 時間のプール血漿中放射能のそれぞれ 15.3%及び 61.3%を占め、投与後 0～120 時間の尿中へはそれぞれ投与量の 15.9%及び 46.0%が排泄された（MIT-Es0001-C105-UTN/14、Es0001-NC-012 試験、2.6.4.5.1.2）。糞中には E4 未変化体のみが検出された（投与量の 10%超）。

E4 はヒト肝ミクロソーム及びチトクローム P450（CYP）分子種発現系酵素による顕著な酸化的代謝を受けなかった（PR3100 試験、0031-102 試験）。ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素（UGT）分子種発現系酵素での検討から、ヒト肝での E4-16-グルクロニドの生成には、主に UGT2B7 が関与すると考えられた（0031-106 試験、Es0001-NC-011 試験）。また、硫酸転移酵素（SULT）分子種発現系酵素での検討により、E4 の硫酸抱合には主に SULT1E1 が関与すると考えられた（PR3099 試験）。

主代謝物である E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドは、ERα 及び ERβ トランス活性化アッセイでエストロゲン活性をほとんど示さなかった（2.7.2.2.1.1.1.2）。

ドロスピレノン

経口又は静脈内投与後、DRSP は広範に代謝され、少なくとも 20 種類の代謝物が同定されている（Blode, 2012、Krattenmacher, 2000）。未変化体の尿中及び糞中排泄はごく微量である。尿中に 38～47%、また糞中に 17～20%の割合で検出される代謝物の大部分は、グルクロニド及び硫

酸抱合体である。血漿中の 2 種類の主要代謝物は、ラクトン環の開環により生成される DRSP の酸性型及び 4,5-ジヒドロドロスピレノン-3-硫酸であり、いずれも薬理作用には寄与しない（Blode, 2012）。CYP 分子種発現系酵素を用いた *in vitro* 試験では、CYP 酵素はドロスピレノンの代謝物の生成への関与の程度が低いことが示唆されており（Blode, 2002）、CYP3A4 を阻害する薬剤は DRSP の代謝に影響を及ぼすことが示されている（2.5.3.1.9.2）。

2.5.3.1.6 排泄

エステトロール

E4 の主排泄経路は、グルクロン酸抱合化後の尿中排泄である。マスバランス試験（MIT-Es0001-C105 試験）において、[^{14}C]E4 の 15 mg を単回経口投与後 312 時間までの累積放射能排泄率は、尿中に約 69%、糞中に約 22%、合計で約 91%であった。投与後最初の 24 時間までに投与量の約 38%が尿中に排泄された（2.7.2 表 2.7.2-26、2.7.2 表 2.7.2-27）。

尿中放射能の主成分は E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドであり、投与後 0～120 時間の尿中にはそれぞれ投与量の 15.9%及び 46.0%が排泄された（MIT-Es0001-C105-UTN/14、2.6.4.5.1.2）。糞中には未変化の E4 のみが認められた。

E4 の非臨床及び臨床乳汁中移行試験は実施していない。しかし、E4 と同じくステロイド骨格を有する他のエストロゲン及びプロゲスチンで乳汁中への移行が報告されていることから、E4 も乳汁中に移行する可能性はあると考えられる（2.6.4.6.1.2）。

ドロスピレノン

DRSP 及びその代謝産物の排泄は、経口投与後 10 日以内に完了し、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（Krattenmacher, 2000、Blode, 2002）。尿中及び糞中では少なくとも 20 種類の代謝物が認められている。尿中代謝物のうち、約 38%～47%はグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として排泄される。糞中では、約 17%～20%がグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として排泄される。

DRSP は乳汁中へ移行する。EE/DRSP 0.03 mg/3 mg 錠を経口投与したとき、投与した DRSP の約 0.02%が 24 時間以内に分娩後の女性の乳汁中に排泄され、その結果、乳児における DRSP の 1 日最大曝露量は約 0.003 mg と概算された（Blode, 2001）。

2.5.3.1.7 母集団薬物動態解析

日本人を対象とした以下の 5 試験を併合し、計 271 例から得られた E4 又は DRSP の血漿中濃度を用い、母集団薬物動態解析を実施した。

- MIT-Es0001-C109 試験：日本人及び外国人の閉経前健康女性を対象とした単回投与試験
- FSN-013P-02 試験：日本人の閉経前健康女性を対象とした排卵抑制に対する影響
- FSN-013P-05 試験：日本人の子宮内膜症患者を対象とした疼痛（骨盤痛）抑制及び血液凝固線溶系パラメータに対する影響
- FSN-013P-03 試験：日本人の月経困難症患者を対象とした有効性、安全性評価試験
- FSN-013P-04 試験：日本人の子宮内膜症患者を対象とした有効性、安全性評価試験

E4 及び DRSP の薬物動態モデルとして、1 次吸収及び 1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルを選択した。構築した基本モデルをもとに薬物動態学的パラメータの個別推定値と被験者固有の要因［ボディマス指数（BMI）、身長、体重、年齢、臨床検査値］との相関性を検討したが、寄与率約 10%以上（相関係数≧0.3）の被験者固有の要因は認められなかった。なお、外国人を対象とした同一薬物動態モデルによる母集団薬物動態解析が実施されているが、薬物動態学的パラメータに影響を与える被験者固有の要因は認められていない（Population Pharmacokinetic Report, 2019）。

E4 及び DRSP に関する最終モデルにおける薬物動態学的パラメータを表 2.5-12、表 2.5-13 に示す。

表 2.5-12 E4—母集団薬物動態解析の最終モデルによるパラメータ推定値

Parameter	Estimate[a)]	%RSE	95% Confidence Interval		CV%	Bootstrap Estimate[b)]	Bootstrap %RSE	Bootsrap, 95% Confidence Interval		Bootstrap CV%	Ratio (%) b)/a)
			Lower	Upper				Lower	Upper		
THETA											
KA	2.51	8.88	2.07	2.95	-	2.43	15.3	1.81	2.97	-	96.9
V2	701	9.67	568	834	-	666	14.1	452	843	-	94.9
CL	239	4.44	218	260	-	239	4.72	221	262	-	100.1
Q	1000	6.80	867	1130	-	992	7.20	852	1110	-	99.2
V3	6930	10.9	5450	8410	-	6864	10.5	5700	8620	-	99.1
F1	1 Fixed	-	-	-	-	1 Fixed	-	-	-	-	-
FORM2 ON F1	-0.199	45.6	-0.377	-0.0212	-	-0.187	51.0	-0.356	0.00417	-	94.0
FORM3 ON KA	-0.533	25.3	-0.798	-0.268	-	-0.499	29.6	-0.726	-0.151	-	93.7
OMEGA					IIV					IIV	
1, 1 (KA)	1.52 (53.2)[c)]	28.7	0.663	2.38	123	1.36	56.0	0.200	2.75	116.6	89.5
2, 2 (V2)	0.870 (59.6)	23.6	0.468	1.27	93.3	1.05	58.3	0.198	2.67	102.6	121.1
3, 3 (CL)	0.344 (21.6)	16.3	0.234	0.454	58.7	0.344	16.6	0.241	0.478	58.6	99.9
4, 4 (Q)	0 Fixed	-	-	-	-	0 Fixed	-	-	-	-	-
5, 5 (V3)	0.205 (68.2)	43.5	0.0302	0.380	45.3	0.181	45.0	0.0208	0.342	42.5	88.2
6, 6 (F1)	0 Fixed	-	-	-	-	0 Fixed	-	-	-	-	-
SIGMA					RSV					RSV	
1, 1	0.428	10.7	0.339	0.517	65.4	0.426	11.0	0.347	0.527	65.3	99.6

c) Eta shrinkage was given in each parenthesis.
*Indicates 95% confidence interval that includes zero, %RSE is percent relative standard error (100% x SE/EST)
Akaike Information Criterion: 822.155, Schwarz Bayesian Criterion: 901.903
CONDITION NUMBER = 26.9 (DOES NOT EXCEED 1000)

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Table 2.2.A を引用

表 2.5-13 DRSP—母集団薬物動態解析の最終モデルによるパラメータ推定値

Parameter	Estimate[a)]	%RSE	95% Confidence Interval		CV%	Bootsrap, 95%					Ratio (%) b)/a)
			Lower	Upper		Bootstrap Estimate[b)]	Bootstrap %RSE	Confidence Interval Lower	Confidence Interval Upper	Bootstrap CV%	
THETA											
KA	2.35	10.3	1.87	2.83	-	2.33	12.5	1.84	3.04	-	99.1
F1	1 Fixed	-	-	-	-	1 Fixed	-	-	-	-	100.0
V2	64.1	5.35	57.4	70.8	-	63.8	6.51	56.1	73.1	-	99.6
CL	6.10	3.21	5.72	6.48	-	6.10	3.34	5.68	6.53	-	100.0
V3	178	6.57	155	201	-	178	6.97	156	206	-	99.9
Q	20.4	5.88	18.0	22.8	-	20.4	6.06	17.9	22.8	-	100.0
ALAG	0.314	0.723	0.310	0.318	-	0.314	0.833	0.308	0.318	-	100.0
OMEGA					IIV					IIV	
1, 1 (KA)	1.18	14.0	0.857	1.50	109	1.18	16.6	0.838	1.58	109	100.0
2, 2 (F1)	0.143	19.7	0.0879	0.198	37.8	0.136	23.0	0.0756	0.197	36.8	94.8
3, 2 (F1 - V2)	0.176	23.3	0.0956	0.256	0.944 (R)	0.169	26.7	0.0722	0.272	0.933 (R)	96.1
3, 3 (V2)	0.243	28.4	0.108	0.378	49.3	0.242	36.0	0.0771	0.42	49.2	99.6
4, 4 (CL)	0.0988	33.6	0.0337	0.164	31.4	0.102	39.2	0.0449	0.212	32.0	103.6
SIGMA					RSV					RSV	
1, 1	0.0605	15.8	0.0418	0.0792	24.6	0.0609	15.5	0.0432	0.0805	24.7	100.6

*Indicates 95% confidence interval that includes zero, %RSE is percent relative standard error (100% x SE/EST)
Akaike Information Criterion: -1557.53, Schwarz Bayesian Criterion: -1472.7
CONDITION NUMBER = 635.9 (DOES NOT EXCEED 1000)

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Table 2.2.B を引用

2.5.3.1.8 薬物動態に対する内因性要因の影響

2.5.3.1.8.1 疾患（月経困難症、子宮内膜症）

日本人の月経困難症患者、子宮内膜症患者及び閉経前健康女性から得た血漿中濃度に基づく母集団薬物動態解析により検討した。最終モデルによる CL、V2 及び AUC の個別推定値は、疾患の有無・種類（なし、月経困難症、子宮内膜症）によらず、同様な分布にあった。また、疾患の有無・種類を固定効果とする分散分析から、月経困難症患者あるいは子宮内膜症患者における薬物曝露量は、健康成人女性と比較し、大差のないことが示された。

2.5.3.1.8.2 腎機能障害

2.5.3.1.8.2.1 エステトロール

腎機能正常者又は軽度、中等度若しくは重度腎障害（推定糸球体濾過量 ≥60～<90 mL/min/1.73 m^2、≥30～<60 mL/min/1.73 m^2 又は<30 mL/min/1.73 m^2）の女性被験者を対象とした E4 の単回投与（20 mg）臨床薬理試験（MIT-Do001-C103 試験）を実施し、これらの被験者集団間で E4 の PK を比較した。

E4 の C_{max} の幾何平均値について、腎機能正常者に対する比は、軽度腎障害者では 1.092（90%信頼区間：0.714～1.668）、中等度腎障害者では 1.440（90%信頼区間：0.942～2.200）、重度腎障害者では 1.580（90%信頼区間：1.034～2.415）であった。

E4 の AUC_{inf} の幾何平均値について、腎機能正常者に対する比は、軽度腎障害者では 1.400（90%信頼区間：0.985～1.988）、中等度腎障害者では 1.996（90%信頼区間：1.423～2.800）、重度腎障害者では 2.139（90%信頼区間：1.506～3.038）であった。

主要代謝物 E4-3-グルクロニドの C_{max} の幾何平均値について、腎機能正常者に対する比は、軽度腎障害者では 1.082（90%信頼区間：0.757～1.548）、中等度腎障害者では 1.464（90%信頼区

間：1.024～2.093）、重度腎障害者では 1.933（90%信頼区間：1.352～2.764）であった。AUC_{inf} については、腎機能正常者に対する比は、軽度腎障害者では 1.330（90%信頼区間：0.819～2.161）、中等度腎障害者では 2.974（90%信頼区間：1.862～4.748）、重度腎障害者では 7.758（90%信頼区間：4.859～12.387）であった。

主要代謝物 E4-16-グルクロニドの C_{max} の幾何平均値について、腎機能正常者に対する比は、軽度腎障害者では 1.629（90%信頼区間：1.127～2.355）、中等度腎障害者では 1.771（90%信頼区間：1.225～2.560）、重度腎障害者では 2.920（90%信頼区間：2.019～4.222）であった。AUC_{inf} については、腎機能正常者に対する比は、軽度腎障害者では 1.855（90%信頼区間：1.334～2.581）、中等度腎障害者では 2.309（90%信頼区間：1.680～3.175）、重度腎障害者では 5.519（90%信頼区間：4.014～7.587）であった。

2.5.3.1.8.2.2 ドロスピレノン

中等度腎機能障害は DRSP の血清 C_{max} 及び血清 AUC_{0-24} をそれぞれ 18%及び 37%上昇させることが示されている（Schürmann, 2006）。

2.5.3.1.8.3 肝機能障害

2.5.3.1.8.3.1 エステトロール

肝機能正常者又は軽度、中等度若しくは重度肝障害（Child-Pugh 分類で A、B 及び C）の女性被験者を対象とした E4（20 mg）の単回投与試験（MIT-Do001-C102 試験）を実施し、これらの被験者集団間で E4 の PK を比較した。

E4 の C_{max} の幾何平均値について、肝機能正常者に対する比は、軽度肝障害者で 1.661（90%信頼区間：0.991～2.783）、中等度肝障害者では 1.896（90%信頼区間：1.132～3.178）、重度肝障害者で 5.359（90%信頼区間：3.198～8.981）であった。

E4 の AUC_{inf} の幾何平均値について、肝機能正常者に対する比は、軽度肝障害者で 1.120（90%信頼区間：0.808～1.552）、中等度肝障害者で 1.032（90%信頼区間：0.745～1.431）、重度肝障害者では 1.894（90%信頼区間：1.367～2.625）であった。

2.5.3.1.8.3.2 ドロスピレノン

肝機能障害患者を対象として DRSP を投与したデータは無い。

2.5.3.1.8.4 高齢者

予定効能･効果は、月経困難症であり、65 歳以上の高齢者を対象とした試験は実施していない。

2.5.3.1.8.5 人種

日本人及び外国人の閉経前健康女性を対象に、E4/DRSP 5 mg/3 mg、E4/DRSP 15 mg/3 mg、E4/DRSP 20 mg/3 mg、又は E4 15 mg を単回投与し、E4 及び DRSP の薬物動態に対する人種の影響を検討した（MIT-Es0001-C109 試験）。1 投与量あたりの被験者数は、日本人 10 例、白人 10 例の各 20 例とした。

E4 について、自然対数変換した投与量及び C_{max} 又は AUC のベキ回帰モデルにより用量比例性を検討した結果、日本人、白人のいずれについても用量比例性を認めた。続いて、投与量により標準化した C_{max} 又は AUC を自然対数変換後、民族を固定効果とする分散分析により、各薬物動態学的パラメータについて幾何平均値の比（日本人／白人）を推定した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の「日本人／白人」の幾何平均値の比は、それぞれ 0.99、1.04 及び 1.09 であったことから、E4 の薬物動態に民族差は影響しないことが示された。

DRSP の薬物動態に対する民族差の影響はみられず、C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の「日本人／白人」の幾何平均値の比は、それぞれ 1.04、1.04 及び 1.07 であった。

2.5.3.1.9 薬物動態に対する外因性要因の影響

2.5.3.1.9.1 食事の影響

2.5.2.2 参照。

2.5.3.1.9.2 薬物間相互作用

2.5.3.1.9.2.1 エステトロール

併用薬剤による E4 の薬物動態への影響

E4 のヒト肝代謝における CYP の関与は小さく（0031-102 試験）、主代謝物であるグルクロン酸抱合体の生成には主に UGT2B7 が関与していると考えられる（0031-106 試験）。したがって、併用薬剤による CYP 代謝を阻害、誘導で E4 の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。また、臨床薬物相互作用試験（MIT-Es0001-C110 試験）において、E4 の薬物動態は UGT2B7 の阻害剤であるバルプロ酸の併用により顕著な影響を受けなかったことから、仮に併用薬剤に UGT2B7 に対する阻害作用があったとしても、E4 の薬物動態に臨床上有意な影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

トランスポーターに関しては、E4 は有機アニオントランスポーター（OAT）1、有機カチオントランスポーター（OCT）2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE2-K の基質ではなく、OAT3 の基質である可能性は完全には否定できないが、基質であるとしてもその重要性は低いと考えられる（0031-107 試験、Es0001-NC-020 試験）。したがって、併用薬剤がこれらのトランスポーターを阻害することで E4 の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。一方、E4 は消化管にも存在する P-糖タンパク質（P-gp）及び乳がん耐性タンパク質（BCRP）の基質であると考えられるが（0031-103 試験、Es0001-NC-013 試験）、E4 は高溶解性及び中～高透過性の化合物であり（0031-NC017 試験、0031-103 試験、Es0001-NC-013 試験）、かつ E4 の経口吸収率は代謝物を含めた尿中排泄率をもとに約 69%（MIT-Es0001-C105 試験）～約 80%以上（ES-C01 試験）と見積もられることから、仮に消化管で P-gp 又は BCRP が阻害されたとしても、E4 の吸収過程に及ぼす影響（吸収率の増加）は限定的と考えられ、併用薬剤が P-gp 又は BCRP を介して E4 の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと推察される。

E4 による併用薬剤の薬物動態への影響

ヒト肝ミクロソーム中での CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 代謝に対する E4 の 50%阻害濃度（IC_{50}）値は、CYP3A4（基質：テストステロン）に対して 38.7 μM、

CYP3A4（基質：ミダゾラム）及び他の CYP 分子種に対してはいずれも 100 μM 以上であり、時間依存的阻害もみられなかった（0031-101 試験）。また、E4 は CYP 分子種を誘導しないと考えられた（0031-100 試験、Es0001-NC-019 試験）。

ヒト肝ミクロソーム及び UGT 発現系ミクロソーム中での E4 の UGT 代謝に対する IC_{50} 値は、UGT1A9 及び 2B7 に対しそれぞれ 25.8～95.5 μM 及び 38.0～89.4 μM、他の分子種（UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A10、2B4、2B10、2B15 及び 2B17）に対しては 100 μM 以上であった（0031-105 試験）。

各種トランスポーター（P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K）に対する E4 の阻害作用は弱く、IC_{50} 値は OAT3 に対しては 16.5 μM、他のトランスポーターに対しては 30 μM 以上であった（0031-103 試験、0031-107 試験、Es0001-NC-013 試験、Es0001-NC-021 試験）。

これら IC_{50} 値を用い、E4 の臨床予定用量である 15 mg を経口投与したときの併用薬剤に対する薬物相互作用の可能性を評価した結果、いずれの対象に関しても、臨床薬物相互作用試験の実施を考慮するカットオフ値を下回った（2.7.2 表 2.7.2-85）。

また、E4 のヒト主代謝物である E4-3-グルクロニド及び E-16-グルクロニドの CYP（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）及びトランスポーター（P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K）に対する IC_{50} 値（Es001-NC-017 試験、Es0001-NC-018 試験）を、E4/DRSP 15 mg/3 mg 単回経口投与時の当該代謝物の幾何平均 C_{max}（MIT-Es0001-C110 試験、2.7.2 表 2.7.2-38）と比較すると、IC_{50}/C_{max} 比は E4-3-グルクロニドでは CYP に対して 538 倍以上、トランスポーターに対して 65 倍以上であり、E-16-グルクロニドでは CYP に対して 109 倍以上、OAT3 に対して 35 倍、他のトランスポーターに対して 65 倍以上であることから、いずれも十分な乖離があると考えられる。

以上のことから、E4 及びその主代謝物がこれら代謝酵素及びトランスポーターの阻害を介して併用薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

EE 含有 COC を使用している女性では、抗 C 型肝炎ウイルス併用療法であるオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル（Viekirax®）の併用は、ダサブビル併用の有無を問わず、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇のリスクを高めることが示されている。EE 以外のエストロゲンを含有する医薬品又はプロゲスチン単剤の避妊薬を使用している女性では、ALT 上昇の発現率が性ステロイドを投与されていない女性と同様であった（Menon, 2015）。抗 C 型肝炎ウイルス併用療法に関する EMA の評価報告書（EMA, 2014b）では、「EE 以外の全身エストロゲンに関する安全性データセットは、申請予定の禁忌を EE に限定することを支持できるだけの十分な安心材料になると判断する」と結論されている。しかし、他のエストロゲンを服用中の女性に関するデータセットが限られていることには注意が必要である。

2.5.3.1.9.2.2 ドロスピレノン

併用薬剤による DRSP の薬物動態への影響

in vitro において、DRSP はヒト肝 CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 では代謝されず、CYP3A4 によりわずかに代謝された（Blode, 2002）。CYP3A4 阻害薬であるボセプレビル及びケトコナゾールの併用投与により、DRSP の C_{max} は約 1.5～2 倍、AUC は約 2～3 倍に増加す

ることが示されている（Levin, 2011、Wiesinger, 2015）。したがって、CYP3A4 に影響を及ぼす薬剤（阻害薬及び誘導薬）が DRSP に対して臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は否定できないと考えられる。

DRSP による併用薬剤の薬物動態への影響

in vitro において、DRSP の CYP 各分子種に対する阻害は弱く、Yasmin®を反復経口投与したときの DRSP の定常状態での非結合型 C_{max} の 100～1000 倍の濃度でのみ阻害が認められ、その阻害は CYP2C19 で最も強かった。一方、*in vivo* 臨床薬物相互作用試験において、DRSP 3 mg の反復経口投与は、オメプラゾール（CYP2C19 の典型基質）及びその代謝物（CYP2C19 及び 3A4 で生成）の薬物動態に影響を及ぼさなかった（Blode, 2002）。

2.5.3.2 薬力学的作用

2.5.3.2.1 海外での避妊を効能・効果とした用量設定経緯

2.5.3.2.1.1 E4 とプロゲスチンの用量の探索

適切な排卵抑制と許容可能な月経周期調節（出血パターン）を示す E4 とプロゲスチンとの組み合わせを選択することを目的として、探索的な用量設定試験を実施した。

E4 単剤を用いた初期の薬力学的試験は、閉経後女性を対象に実施したため、排卵抑制作用の評価は困難であるが、E4 が視床下部－下垂体－卵巣系及び子宮内膜に影響を及ぼす可能性が明らかになった。PR3050 試験では、E4 を経口液剤として 0.1、1、10 又は 100 mg の用量で単回投与した。投与後 168 時間にわたって顕著で持続的な FSH 濃度の抑制が認められたことより、中枢性の性腺刺激ホルモン分泌阻害活性が示された。また、PR3054 試験では、各群 10 例の閉経後女性に E4 の経口液剤（用量 2、10、20 又は 40 mg）又は E2V 2 mg 含有の錠剤を 28 日間連日投与した。子宮内膜保護のため、E2V 又は E4 を 2 及び 10 mg の用量で投与された全ての被験者には投与中止後 14 日間、プロゲスチンであるリネストレノールを投与した。子宮摘出女性では E4 の 2 つの最高用量を検討した。図 2.5-3 に示すとおり、FSH 濃度は E4 の投与量に伴って顕著かつ用量依存的に低下した。また、LH 濃度には投与の最終週まで明らかな用量依存性は認められず、E4 20 mg 及び 40 mg 群で最も低い濃度が確認された。これらホルモン濃度の平均値はいずれも投与中止から 28～35 日後にはベースライン値（又はその付近）に回復した。また、ベースライン時、投与 14 日後、投与 28 日後及び投与中止 28 日後に経腟超音波検査により子宮内膜厚を測定した。子宮内膜厚は、E4 2 mg の影響をほとんど受けなかったが、E2V 2 mg 及び E4 10 mg では増加することが確認されたことから（それぞれ 2.28 mm から 5.53 mm への増加及び 1.54 mm から 10.71 mm への増加）、月経周期調節の観点で重要であると考えられる E4 の子宮内膜増殖作用が認められた。

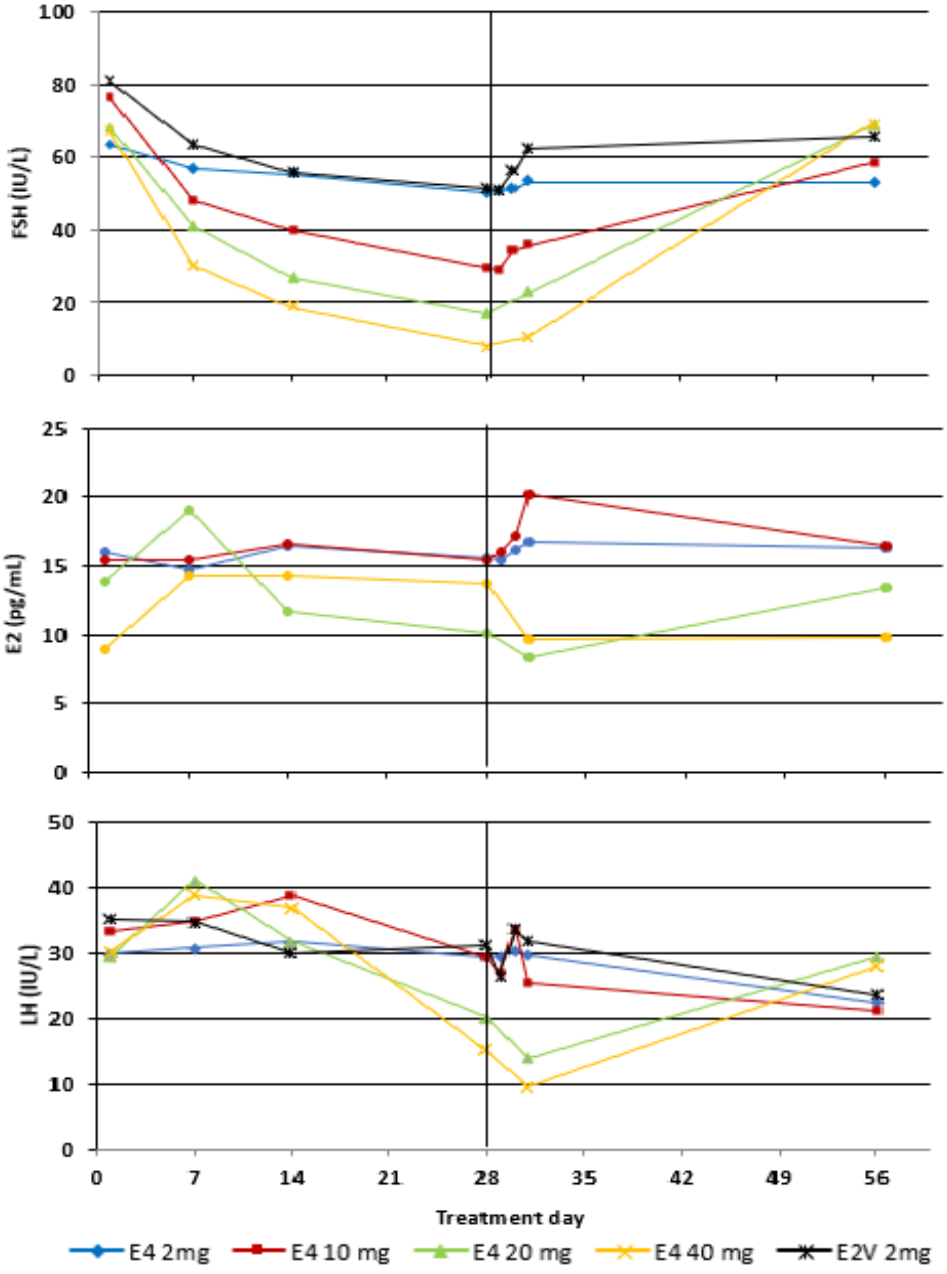


図 2.5-3 閉経後女性を対象として E4 溶液（2、10、20 又は 40 mg を含有）又は E2V 2 mg 錠を 28 日間連日経口投与した際の FSH、E2 及び LH の平均濃度（PR3054 試験）

E2 = estradiol, E4 = estetrol, E2V = estradiol-valerate, FSH = follicle stimulating hormone, LH = luteinizing hormone
Levels of E2 converted from pmol/L to pg/mL.
PR3054（資料番号 5.3.3.1-02）Appendix B、Table 4 より作成

E4 単剤又は E4 とプロゲステロン又は DSG 併用時の排卵抑制を評価する反復投与試験を実施した（PR3081 試験）。投与前周期で排卵が確認された 18 歳以上 40 歳以下の健康女性を組み入れた。被験者には、E4 10 mg（N=10）又は E4 20 mg（N=10）を含有した E4 経口液剤、E4 20 mg 経口液剤＋DSG 錠（2*0.075 mg；N=15）又は E4 20 mg 経口液剤＋微粉化プロゲステロン 200 mg 含有カプセル（N=16）を 28 日間連日投与した。投与完了後、E4 単剤群の全ての被験者には、

E4 単剤投与時に予想される子宮内膜増殖作用から保護するため、リネステレノール 5 mg を 14 日間投与した。

図 2.5-4 に示すとおり、E4 10 mg 又は 20 mg 単剤を投与した結果、LH 及び FSH 濃度は低下しなかったが、E4 20 mg 投与時は E4 10 mg 投与時と比較して E2 濃度が低かった。E4 20 mg と DSG 0.15 mg の併用時のみ、LH 及び FSH 濃度の低下が認められ、E4 20 mg とプロゲステロン 200 mg の併用時には低下は認められなかった。

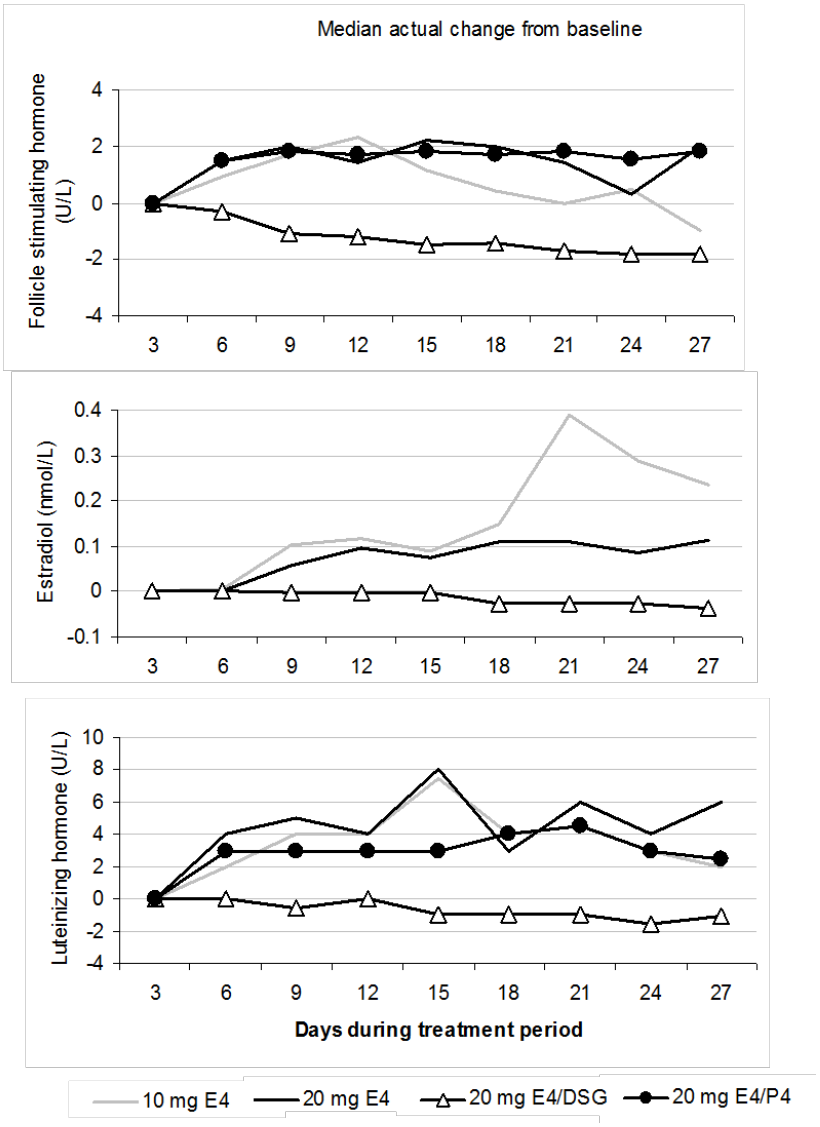


図 2.5-4 排卵が確認された健康女性を対象として E4 10 mg 又は 20 mg 単独投与、若しくは E4 20 mg と DSG 0.15 mg との併用又は微粉化プロゲステロン 200 mg との併用投与した際の、FSH、E2 及び LH 濃度のベースラインからの平均変化量（PR3081 試験）

DSG = desogestrel, E4 = estetrol, E2 = estradiol, FSH = follicle stimulating hormone, LH = luteinizing hormone, P4 = progesterone (micronized)

引用元：PR3081（資料番号 5.3.4.1-02）Figure 11-5、Figure 11-6 及び Figure 11-7 を引用

また、卵巣の経腟超音波検査を実施して卵胞成熟を観察した（図 2.5-5）。投与周期中に認められた最大卵胞径は、各ホルモン濃度の結果と一致しており、E4/DSG 20 mg/0.15 mg 投与時のみ、卵胞最大径の平均値が 10 mm を下回り、かつ投与周期を通して最大径が 15 mm を超える被験者は認められなかった。さらに、それぞれのホルモンデータ及び経腟超音波検査データを統合し、卵巣機能を表す Hoogland スコア（Hoogland, 1993）を評価した（表 2.5-14）。その結果、E4 10 mg 群及び E4 20 mg 群ではそれぞれ 6 例（60%）及び 3 例（30%）で排卵が認められ、E4 単剤は排卵発生率を用量依存的に低下させると考えられたが、E4 20 mg 投与時にも全被験者で一貫して排卵が抑制されることはなかった。プロゲステロン 200 mg の併用時、排卵が認められない被験者の割合は増加したが、依然 3 名（18.8%）では排卵が認められた。排卵が完全に抑制されたのは E4 20 mg に DSG 0.15 mg を併用した場合のみであった。この結果は、DSG 0.075 mg の単剤投与時の、卵胞発育促進は伴うものの（Rice, 1999）排卵抑制効果を示す（Korver, 2005）報告を反映したと考えられた。

これらの結果から、E4 と DSG との併用投与時、卵胞成熟抑制作用が用量依存的に増加することが示唆された。E4 単剤として 1 日あたり 20 mg までの用量では排卵を一貫して抑制できなかったが、E4 はプロゲスチンによる卵巣抑制の程度を増大させ、排卵抑制の確実性を高めることが示された。

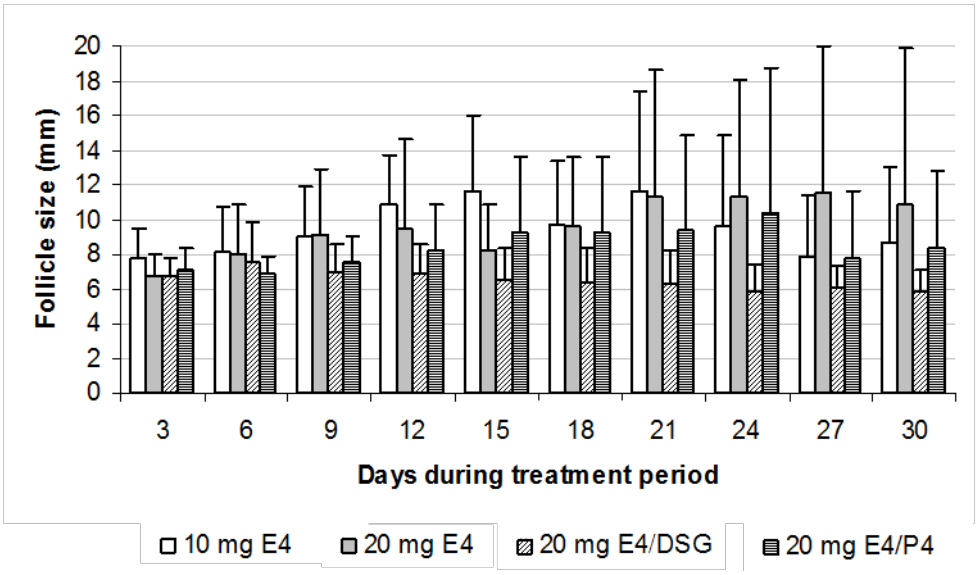


図 2.5-5 排卵が確認された健康女性を対象として E4 10 mg 又は 20 mg 単独投与、若しくは E4 20 mg と DSG 0.15 mg との併用時又は微粉化プロゲステロン 200 mg との併用投与した際の治療期間での平均卵胞径（有効性解析対象集団）（PR3081 試験）

E4 = estetrol, DSG = desogestrel, P4 = progesterone (micronized), SD = standard deviation
引用元：PR3081（資料番号 5.3.4.1-02）Figure 11-1 を引用

表 2.5-14 排卵が確認された健康女性を対象として E4 10 mg 又は 20 mg 単独投与、若しくは E4 20 mg と DSG 0.15 mg との併用時又は微粉化プロゲステロン 200 mg との併用投与した際の Hoogland スコアの頻度分布（有効性解析対象集団）（PR3081 試験）

Scoring of ovulation inhibition according to the Hoogland score				Number of subjects			
	FLS	E2	P	E4 10 mg	E4 20 mg	E4 20 mg/ DSG 0.15 mg	E4 20 mg/ P4 200 mg*
Score / Activity	mm	nmol/L (pg/mL)	nmol/L (ng/mL)	(N=10)	(N=10)	(N=15)	(N=16)
1 / No activity	≤10			0	6	12	9
2 / Potential activity	>10			2	0	3	3
3 / Non-active FLS	>13	≤0.1 (≤27.2)		0	0	0	-
4 / Active FLS	>13	>0.1 (>27.2)	≤5 (≤1.6)	2	1	0	-
5 / LUF	>13, persist	>0.1 (>27.2)	>5 (>1.6)	0	0	0	-
6 / Ovulation	>13, rupture	>0.1 (>27.2)	>5 (>1.6)	6	3	0	3
Total				10	10	15	-

* Due to the presence of exogenous progesterone in the E4/P4 group, the Hoogland score could not be determined without speculation

DSG = desogestrel, E2 = estradiol, E4 = estetrol, FLS =follicle-like structure, LUF = luteinized unruptured follicle, N = number of subjects, P= progesterone, P4 = progesterone (micronized)

PR3081（資料番号 5.3.4.1-02）Table 11-3 より作成

前期第 II 相用量設定試験（ES-C01 試験）では、妊娠可能な年齢の健康女性に E4 5 mg 又は 10 mg と DRSP 3 mg 又は LNG 0.15 mg を併用、若しくは E4 20 mg と LNG 0.15 mg を併用し 3 周期投与した。対照群は、既存の COC である EE/DRSP 0.020 mg/3 mg（Yaz®）とした。各投与周期は 24 日間実薬を投与し、4 日間を休薬期間とする 28 日周期とした。主要目的は卵巣の卵胞活性の抑制及び排卵抑制に対する影響を検討することとし、1 周期目及び 3 周期目に評価を実施した。

いずれも卵胞成熟を抑制したが、3 周期目には E4 5 mg 及び E4 10 mg を投与した群でプロゲスチンの種類に関わらず最大卵胞径の平均値が高値を示した。卵巣機能の抑制は E4/LNG 20 mg/0.15 mg 及び EE/DRSP 0.020 mg/3 mg 群で顕著に認められた（図 2.5-6）。これらの傾向は、E4/LNG 20 mg/0.15 mg 及び EE/DRSP 0.020 mg/3 mg 群で LH、FSH 及び E2 濃度の平均値が低いことからも確認できた。プロゲステロン濃度はいずれの群でも同様に抑制された（表 2.5-15）。

排卵はいずれの群でも抑制されることが、Hoogland スコアから判定された（表 2.5-16）。スコア 1（不活性）の被験者割合より、残存する卵巣機能の程度には群間差がみられると考えられ、スコア 1 の被験者割合は E4 の用量に伴って用量依存的に増加した。

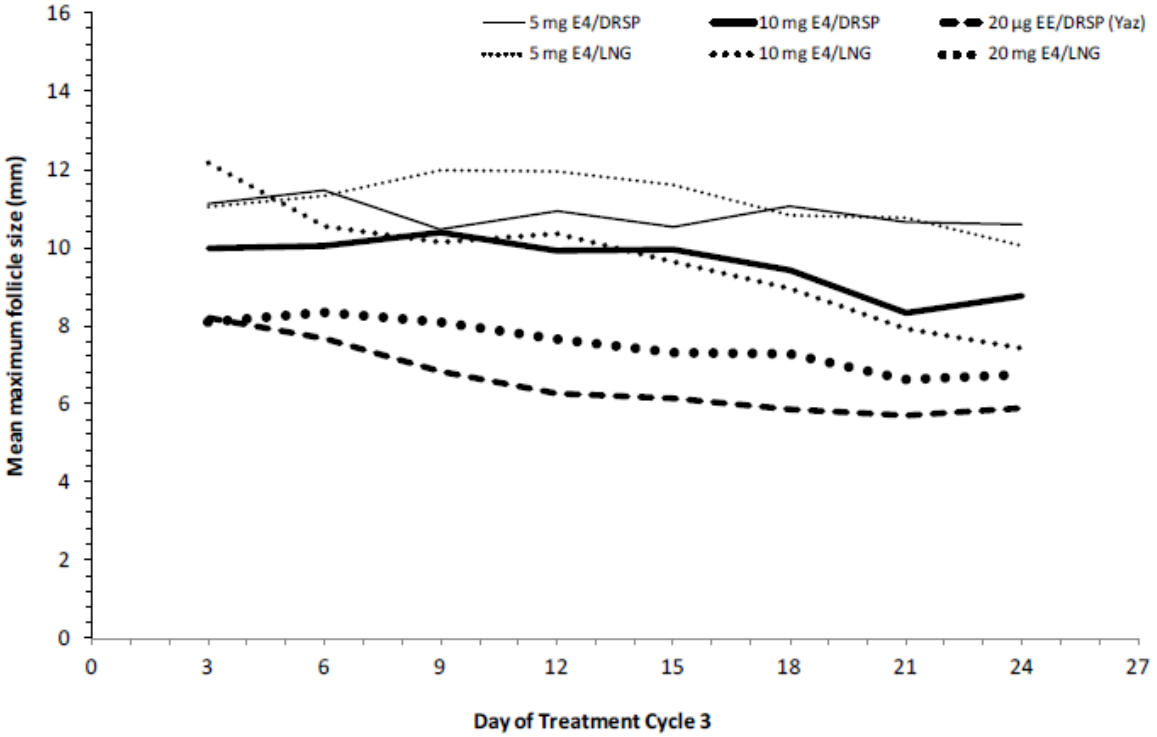


図 2.5-6 健康な閉経前女性を対象に E4/DRSP 5 mg/3 mg、E4/DRSP 10 mg/3 mg、EE/DRSP 0.020 mg/3 mg、E4/LNG 5 mg/0.15 mg、E4/LNG 10 mg/0.15 mg 及び E4/LNG 20 mg/0.15 mg を 3 周期投与した際の 3 周期目での平均最大卵胞径（ITT 集団）（ES-C01 試験）

DSRP = drospirenone, EE = ethinylestradiol, E4 = estetrol, ITT = intention-to-treat, LNG = levonorgestrel
引用元：ES-C01（資料番号 5.3.4.1-05）Figure 2 を引用

表 2.5-15 健康な閉経前女性を対象に E4/DRSP 5 mg/3 mg、E4/DRSP 10 mg/3 mg、EE/DRSP 0.020 mg/3 mg、E4/LNG 5 mg/0.15 mg、E4/LNG 10 mg/0.15 mg 及び E4/LNG 20 mg/015 mg を 3 周期投与した際の LH、FSH、E2 及びプロゲステロンの平均濃度（ITT 集団）（ES-C01 試験）

Parameter	Mean (standard deviation)					
	E4/DRSP 5/3 mg	E4/DRSP 10/3 mg	EE/DRSP 0.02/3 mg	E4/LNG 5/0.15 mg	E4/LNG 10/0.15 mg	E4/LNG 20/0.15 mg
	N=17	N=19	N=20	N=18	N=17	N=18
LH (mIU/mL)	5.51 (2.929)[a]	6.46 (3.059)	3.10 (1.795)	5.67 (2.311)	5.81 (1.829)[b]	3.68 (1.537)[c]
FSH (mIU/mL)	6.38 (1.430)[a]	6.38 (1.391)	3.74 (1.747)	5.73 (1.447)	6.25 (1.614)[b]	4.22 (1.605)[c]
E2 (pg/mL)	35.4 (22.9)[a]	24.5 (20.2)	16.3 (12.5)	30.0 (20.2)	19.1 (8.7)[b]	13.6 (4.9)[c]
Progesterone (nmol/L)	1.33 (0.291)[a]	1.29 (0.405)	1.30 (0.417)	1.36 (0.391)	1.13 (0.324)[b]	1.38 (0.547)[c]

DRSP = drospirenone, E2 = estradiol, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, FSH = follicle stimulating hormone, ITT = intention-to-treat, LH = luteinizing hormone, LNG = levonorgestrel, N = number of subjects

E2 converted from nmol/L to pg/mL (multiplication factor 272.38)

a n=15; b n=16; c n=17;

ES-C01（資料番号 5.3.4.1-05）Table 22 より作成

表 2.5-16 健康な閉経前女性を対象に E4/DRSP 5 mg/3 mg、E4/DRSP 10 mg/3 mg、EE/DRSP 0.020 mg/3 mg、E4/LNG 5 mg/0.15 mg、E4/LNG 10 mg/0.15 mg 及び E4/LNG 20 mg/0.15 mg を 3 周期投与した際の Hoogland スコア（ITT 集団）（ES-C01 試験）

	Number (%) of subjects					
Hoogland score	E4/DRSP 5/3 mg	E4/DRSP 10/3 mg	EE/DRSP 0.02/3 mg	E4/LNG 5/0.15 mg	E4/LNG 10/0.15 mg	E4/LNG 20/0.15 mg
	N=17	N=19	N=20	N=18	N=17	N=18
Treatment Cycle 1						
1: No activity	8 (53.3)	14 (73.7)	15 (75.0)	13 (72.2)	10 (62.5)	16 (94.1)
2: Potential activity	4 (26.7)	5 (26.3)	3 (15.0)	3 (16.7)	6 (37.5)	0
3: Non-active FLS	1 (6.7)	0	1 (5.0)	0	0	0
4: Active FLS	2 (13.3)	0	1 (5.0)	2 (11.1)	0	1 (5.9)
5: LUF	0	0	0	0	0	0
6: Ovulation	0	0	0	0	0	0
Treatment Cycle 3						
1: No activity	5 (33.3)	7 (46.7)	14 (77.8)	3 (18.8)	4 (33.3)	14 (87.5)
2: Potential activity	4 (26.7)	4 (26.7)	4 (22.2)	7 (43.8)	2 (16.7)	0
3: Non-active FLS	0	0	0	0	0	1 (6.3)
4: Active FLS	6 (40.0)	4 (26.7)	0	6 (37.5)	6 (50.0)	1 (6.3)
5: LUF	0	0	0	0	0	0
6: Ovulation	0	0	0	0	0	0

DRSP = drospirenone, EE = ethinylestradiol, E4 = estetrol, FLS = follicle-like structure, ITT = intention-to- treat, LNG = levonorgestrel, LUF = luteinized unruptured follicle, N = number of subjects

The percentages are calculated over the total number of non-missing observations per treatment group and cycle.

引用元：ES-C01（資料番号 5.3.4.1-05）Table 13 を引用

「予期された出血期間」及び「予期された非出血期間」に基づき、腟出血パターンを評価した。予期された出血期間は、月経 25 日目から次周期の最初の 3 日間までを含めた 7 日間とした。また、予期された非出血期間は当該周期の月経 4 日目～月経 24 日目とした。

図 2.5-7 に示すように、3 周期目の予期された非出血期間で出血のない状態が維持される割合は、E4/LNG 20 mg/0.15 mg 及び EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 群で最も高く、E4/DRSP 10 mg/3 mg 及び E4/DRSP 5 mg/3 mg 群で次いで高く、E4/LNG 5 mg/0.15 mg 及び E4/LNG 10 mg/0.15 mg 群では最も低かった。

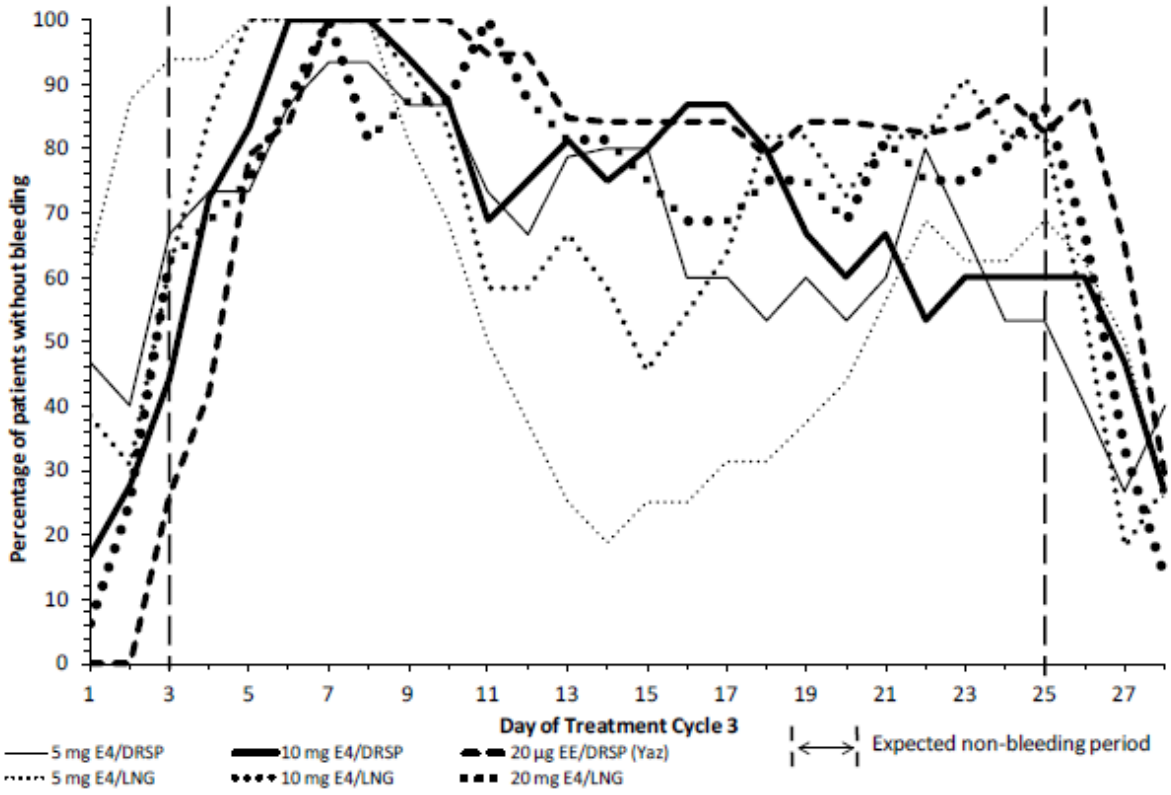


図 2.5-7 健康な閉経前女性を対象に E4/DRSP 5 mg/3 mg、E4/DRSP 10 mg/3 mg、EE/DRSP 0.020 mg/3 mg、E4/LNG 5 mg/0.15 mg、E4/LNG 10 mg/0.15 mg 及び E4/LNG 20 mg/015 mg を 3 周期投与した際の 3 周期目に出血が認められなかった被験者の割合（ES-C01 試験）

DSRP = drospirenone, EE = ethinylestradiol, E4 = estetrol, LNG = levonorgestrel
引用元：ES-C01（資料番号 5.3.4.1-05）Figure 21 を引用

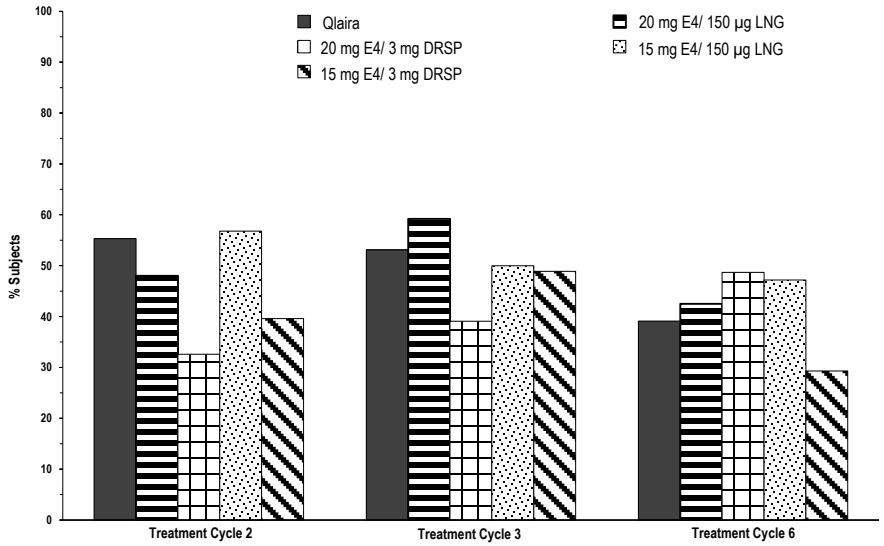
以上に示したとおり、いずれの投与群でも排卵が抑制され、E4 の用量増加に伴って残存卵巣活性の低下が認められた。確実に周期を制御するために必要な E4 の用量は 10 mg 超と考えられ、また同じ量の E4 を投与した際、出血コントロールの観点から E4 と DRSP の併用の方が E4 と LNG の併用よりもわずかに優れていると考えられた。

当時の開発段階では、10 mg 超の E4 と DRSP 又は LNG の併用が COC の候補になると考えられたが、月経周期調節についてさらに適切に評価するためには、投与期間を長くして症例数を増やすほか、プロゲスチンと併用する E4 の用量をさらに調整する必要があると判断した。よって、腟出血のパターンを評価するため E4/DRSP 15 mg/3 mg、E4/DRSP 20 mg/3 mg、E4/LNG 15 mg/0.15 mg、E4/LNG 20 mg/0.15 mg を比較する 6 周期試験として ES-C02 試験を実施した。この試験では、E2V/DNG を含有する市販の多相性 COC（Qlaira®）を対照群とし、各群約 80 例の女性を組み入れた。

予期された出血期間及び非出血期間における出血／点状出血の発現状況を図 2.5-8 に示す。予期された非出血期間での出血／点状出血の発現頻度は、E4/DRSP 群が他の投与群と比較して低く、6 周期目の E4/DRSP 15 mg/3 mg 群の発現率が全群で最も低かった（図 2.5-8、A）。予期された出血期間中に出血／点状出血が認められない割合は、E4/LNG 群及び Qlaira®群と比較して

E4/DRSP 群で顕著に低かった（図 2.5-8、B）。よって、腟出血の予測可能性は E4/LNG 又は Qlaira®群と比較して E4/DRSP 群が高いと考えられた。

A Occurrence of bleeding-spotting during expected non-bleeding interval



B Non-occurrence of bleeding-spotting during expected bleeding interval

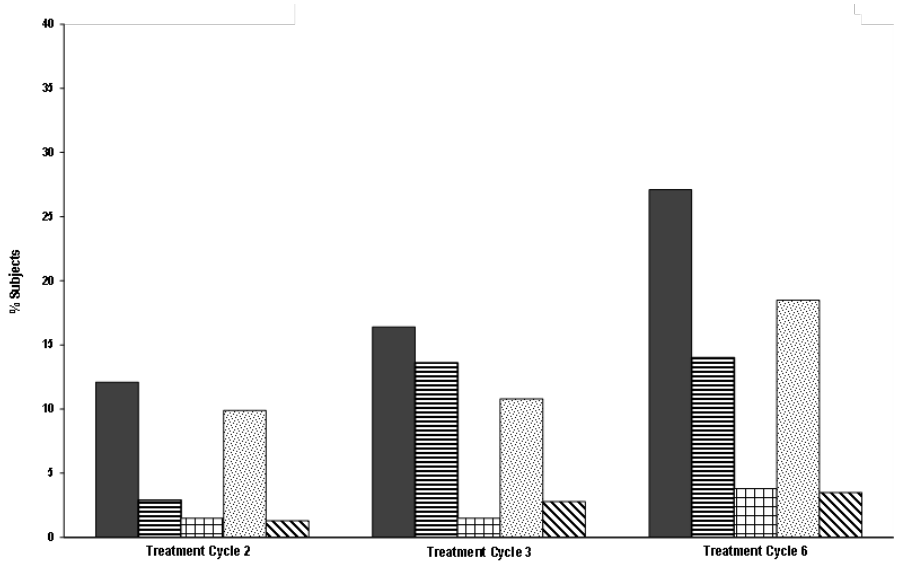


図 2.5-8 健康な閉経前女性を対象に E4 15 mg 又は 20 mg と LNG 0.15 mg 又は DRSP 3 mg を 6 周期併用した際の予期された非出血期間に出血／点状出血を経験した被験者の割合（A）、また予期された出血期間に出血／点状出血を経験しなかった被験者の割合（B）（PP 集団）（ES-C02 試験）

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, LNG = levonorgestrel, Qlaira = estradiol-valerate/dienogest combination, PP = per protocol

引用元：ES-C02（資料番号 5.3.4.1-06）Figure 4 and Figure 5 を引用

E4/DRSP 群では、出血パターンの予測可能性が良好であることに加え、予期された非出血期間中の出血／点状出血日数の平均値が低かった（図 2.5-9）。

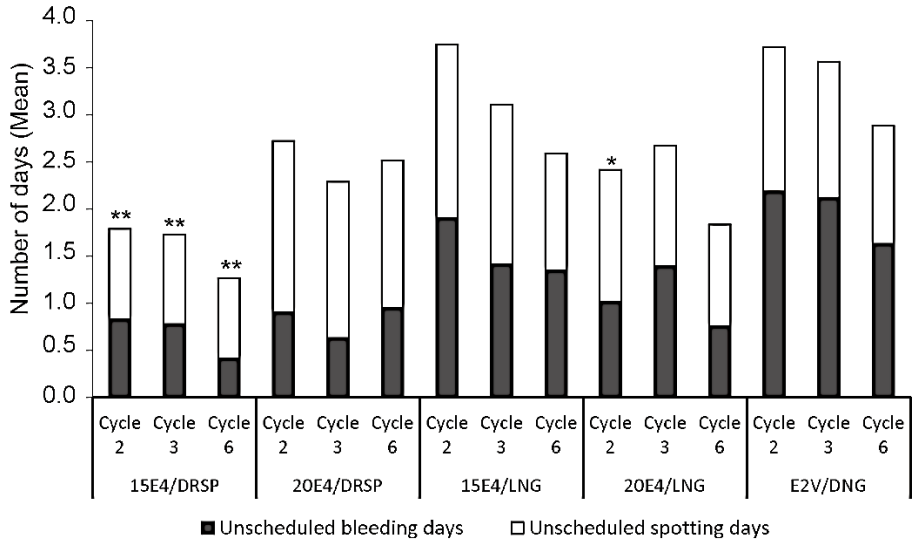


図 2.5-9 健康な閉経前女性を対象に E4 15 mg 又は 20 mg と LNG 0.15 mg 又は DRSP 3 mg を 6 周期併用した際の予期された非出血期間における出血及び点状出血日数の平均値（PP 集団）（ES-C02 試験）

* a significant ($p<0.05$) difference vs E2V/DNG. ** Significance vs E2V/DNG ($p<0.005$) (t Test)
DNG = dienogest, DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, E2V = estradiol valerate, LNG = levonorgestrel
引用元：Apter, 2016 Fig. 5 を引用

E4/DRSP 15 mg/3 mg 群の中止率（8.9%）は、E4/LNG 15 mg/0.15 及び 20 mg/0.15 群（それぞれ 25.0%及び 29.9%）又は E4/DRSP 20 mg/3 mg 群（20.0%）と比較して大幅に低かった。

以上のことから、E4/DRSP 群は E4/LNG 群及び Qlaira®群と比較して出血プロファイルが良好であると考えられた。また、E4/DRSP 20 mg/3 mg 群は、E4/DRSP 15 mg/3 mg 群と比較して、予期された非出血期間中の出血／点状出血日数が多く、中止率が高かった。したがって、月経周期調節及び受容性の点から、E4/DRSP 15 mg/3 mg の成績が最も優れていると考えられた。

なお、いずれの投与群でも全ての周期で排卵が抑制されることが、最初の 4 周期中の尿中プレグナンジオールグルクロニドの測定から明らかになった。連続 2 回以上の測定でプレグナンジオールグルクロニド／クレアチニン比が 600 nmol/mmol を超える被験者はおらず、いずれの周期でも有意な上昇はみられなかった。

結論として、尿中プレグナンジオールグルクロニドデータ（ES-C02 試験）、DRSP 3 mg と低用量 E4（5 mg 及び 10 mg）の併用による排卵抑制データ、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 及び LNG 0.15 mg と E4 5、10 及び 20 mg の併用により得られた間接的なデータ（ES-C01 試験）に基づき、E4/DRSP 15 mg/3 mg の併用が、避妊効果に適する用量であると判断された。

2.5.3.2.1.2 推定臨床用量における排卵抑制作用の検討

2.5.3.2.1.1 に述べたように、最適な月経周期調節に対する組み合わせは E4/DRSP 15 mg/3 mg の併用であることが確認された。従って、E4/DRSP 15 mg/3 mg を推定臨床用量とし、24 日間実薬を投与に続く 4 日間休薬する用法による避妊効果を検討するために、MIT-Es0001-C202 試験を実施した。

E4/DRSP 15 mg/3 mg 群及び EE/DRSP 0.02 mg/3 mg（Yaz®）群を設定し、卵巣活性、性腺刺激ホルモン産生･分泌及び子宮内膜厚を評価した。18 歳以上 35 歳以下でスクリーニング期間中に排卵が確認された 82 例の女性を各群（各群 n=41）に無作為に割り付けた。投与 1 周期目及び投与 3 周期目にホルモン濃度の評価及び超音波検査による卵胞成熟の評価により、視床下部－卵巣機能をモニタリングした。

卵胞成熟抑制は、投与 1 周期目及び投与 3 周期目のいずれにおいても認められた。投与 3 周期目の E4/DRSP 15 mg/3 mg 群における卵胞成熟抑制効果は、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 群と比較して低かったが、臨床的には問題にならない程度であった（図 2.5-10）。また、性腺刺激ホルモンである FSH 及び LH の各濃度も、E4/DRSP 15 mg/3 mg 群では比較的高値を示した。E2 濃度は、投与 1 周期目及び投与 3 周期目の第 1 週目には E4/DRSP 15 mg/3 mg 群で比較的高値を示したが、それ以降にわずかに低下し、周期全体の平均値としては約 20 pg/mL であった。プロゲステロン濃度は、いずれの群でも投与 1 周期目及び投与 3 周期目を通して低値を示した（約 1 nmol/L）（図 2.5-11）。

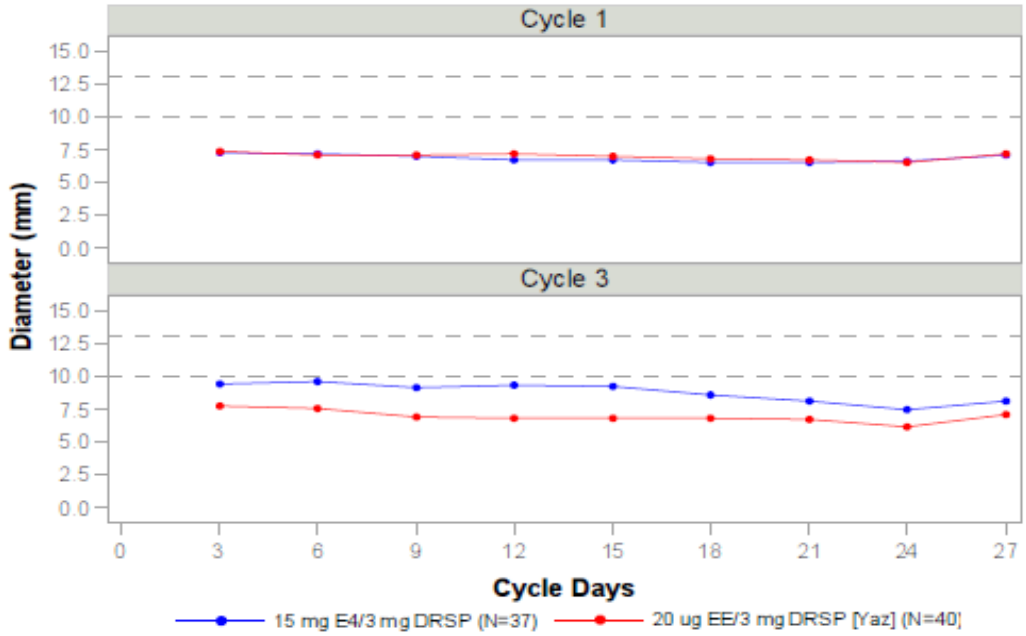


図 2.5-10 健康な閉経前女性を対象に E4/DRSP 15 mg/3 mg 又は EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を投与した際の 1 周期目及び 3 周期目での平均卵胞径（FAS）（MIT-Es0001-C202 試験）

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol

引用元：MIT-Es0001-C202（資料番号 5.3.4.1-04）Figure 3 を引用

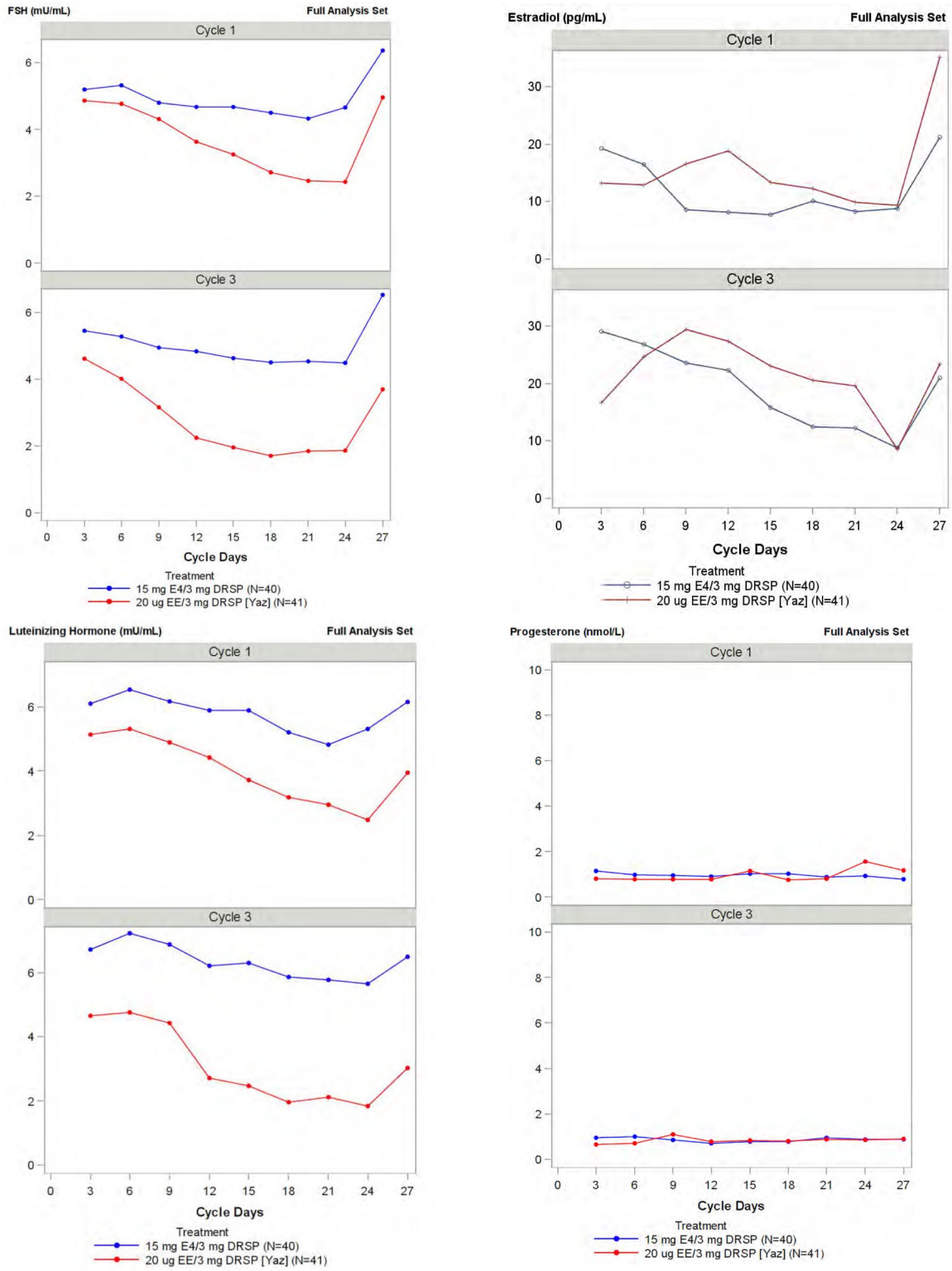


図 2.5-11 健康な閉経前女性を対象に E4/DRSP 15 mg/3 mg 又は EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を投与した際の 1 周期目及び 3 周期目での FSH、LH、E2 及びプロゲステロンの平均濃度（FAS）（MIT-Es0001-C202 試験）

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, FSH = follicle stimulating hormone

引用元：MIT-Es0001-C202（資料番号 5.3.4.1-04） Figure 6 (FSH), Figure 4 (estradiol), Figure 7 (luteinizing hormone), and Figure 8 (progesterone)を引用

図 2.5-12 に示すとおり、ほとんどの被験者は Hoogland スコアが 1（不活性）であった。E4/DRSP 15 mg/3 mg 群では 4 を超える Hoogland スコアは認められず、排卵は認められなかった。EE/DRSP 群のうち投与 1 周期目及び投与 3 周期目のいずれについても、1 例でスコア 6（排卵）が認められた。

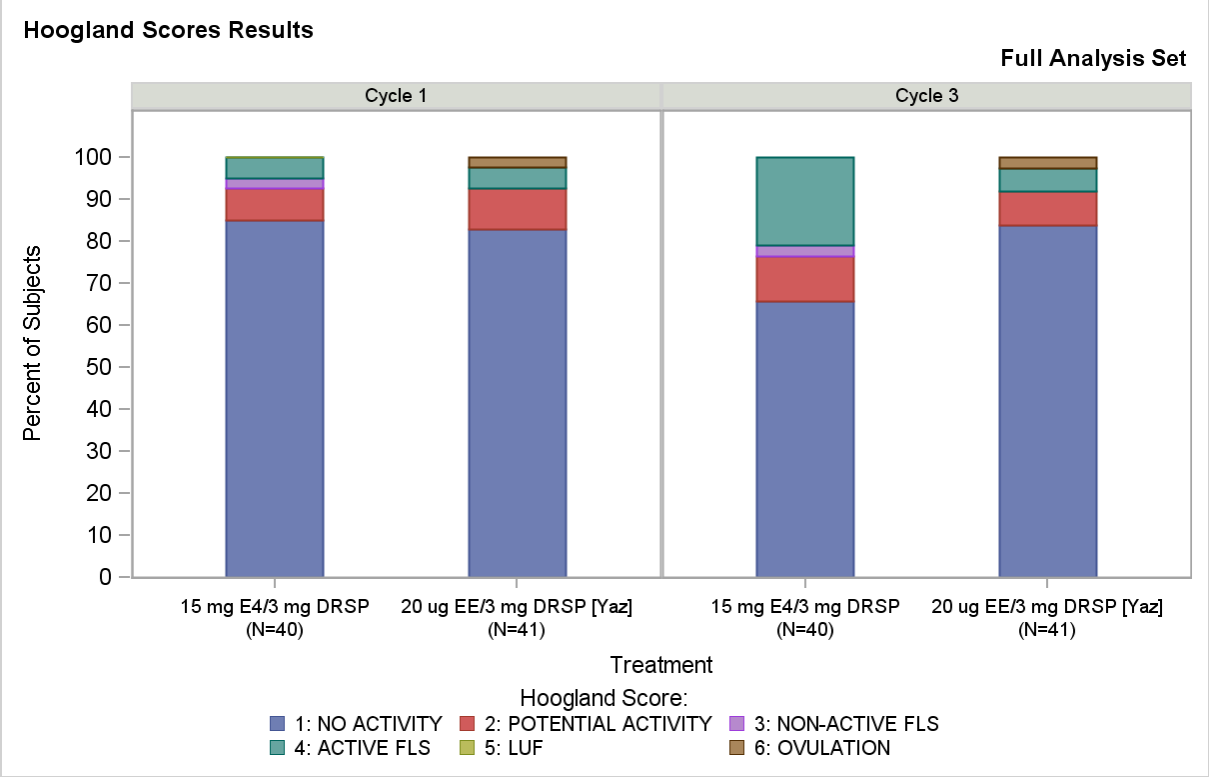


図 2.5-12 健康な閉経前女性を対象に E4/DRSP 15 mg/3 mg 又は EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を投与した際の 1 周期目及び 3 周期目での Hoogland スコア分布（FAS）（MIT-Es0001-C202 試験）

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, FLS = follicle-like structure, LUF = luteinized unruptured follicle.

引用元：MIT-Es0001-C202（資料番号 5.3.4.1-04）Figure 2 を引用

排卵の再開状況は、投与中止後の頻回のホルモン検査及び超音波モニタリングにより評価した。また、排卵再開までの期間から、排卵が起こるまでに服用忘れが許容される最大限の日数も推察した。結果を図 2.5-13 に示す。

最後のプラセボ投与終了後の最初の排卵までの平均日数は、E4/DRSP 15 mg/3 mg 群で 15.5 日であった。最も早い排卵は、37 例中 2 例の女性で最後（プラセボ）の錠剤服用から 9 日後に認められた。EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 群では、E4/DRSP 15 mg/3 mg 群と比較して平均約 3 日遅れて排卵が認められた。しかし、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 群での最も早い排卵は、最終（プラセボ）錠剤服用から 6 日後に認められた。この被験者は、1 周期目及び 3 周期目中に排卵が認められた被験者と同じであった。

以上のデータから、E4/DRSP 15 mg/3 mg は、確かな避妊作用を有し、その作用は可逆的であることが示された。排卵が起こると想定される最も早い時期は最終のプラセボ錠剤の服用後 9 日（最終の実薬錠剤の服用後 13 日に相当）であることから、錠剤を服用し忘れても避妊効果が直

ちに失われることはないと推察される。

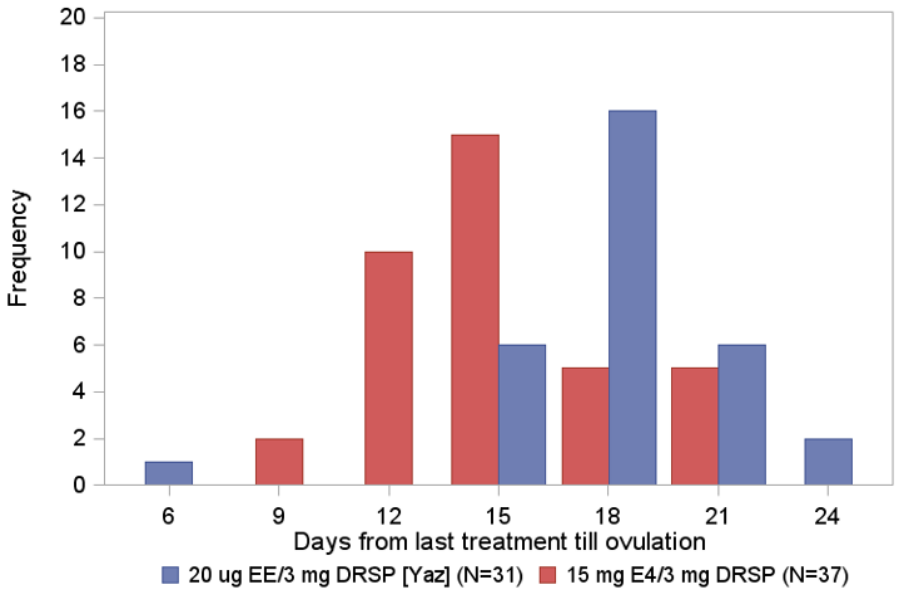


図 2.5-13 E4/DRSP 15 mg/3 mg 又は EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を投与した際の最終投与日から排卵までの日数の頻度（FAS）（MIT-Es0001-C202 試験）

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinyl estradiol
引用元：MIT-Es0001-C202（資料番号 5.3.4.1-04）Figure 10 を引用

2.5.3.2.1.3 海外での避妊を効能・効果とした薬力学的作用についての結論

E4 は用量依存的に排卵活性を抑制する。E4 を 20 mg までの用量で毎日単独投与した際には、排卵を完全に抑制することはできなかったが、E4 はプロゲスチン誘導性の排卵抑制を高め、結果的に E4 とプロゲスチンの配合による頑健な排卵抑制に貢献する。5 mg 又はそれ以上の E4 と DRSP 3 mg 又は LNG 0.15 mg の全ての配合は排卵抑制作用を示すが、適切な周期コントロールのためには E4 10 mg 以上が必要であると考えられた。E4 と DRSP 又は LNG の最適な組み合わせは、E4/DRSP 15 mg/3 mg の 24/4 日投与であり、この投与により完全な排卵抑制と最も予測可能な性器出血パターンを達成できる。

2.5.3.2.2 特別な試験

2.5.3.2.2.1 QT/QTc 間隔に及ぼす影響

MIT-Es0001-C106 試験において、外国人の健康な閉経前女性を対象に、QT/QTc 間隔に対する影響を検討し、FSN-013 の心筋再分極遅延に対する可能性を評価した。

E4/DRSP 15 mg/3 mg（推定臨床用量）及び 75 mg/15 mg（推定臨床用量の 5 倍量）の 10 日間の各反復投与により検討した。なお、感度分析の観点から、モキシフロキサシン 400 mg の単回投与を陽性対象に設定した。

FSN-013 投与後の QTcF の両側 90%信頼区間上限は、いずれの時点においても 10 msec を超えず、また推定臨床用量の 5 倍量にあたる曝露量においても、QTcF の延長はみられなかった（図

2.5-14）。なお、陽性対照であるモキシフロキサシン投与後における QTcF の両側 90%信頼区間下限は、10 msec を超えていた（図 2.5-15）。

また、MIT-Es0001-C106 試験に先立ち実施した MIT-Es0001-C103 試験では、プラセボを対照とし、E4/DRSP の 15 mg/3 mg、30 mg/6 mg、60 mg/12 mg 及び 75 mg/15 mg（治療用量の 5 倍量）の投与量による単回投与及び 14 日間反復投与により検討したが、心電図パラメータ（QTcF、HR、PR、QRS 又は T 波の形状）に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示された。

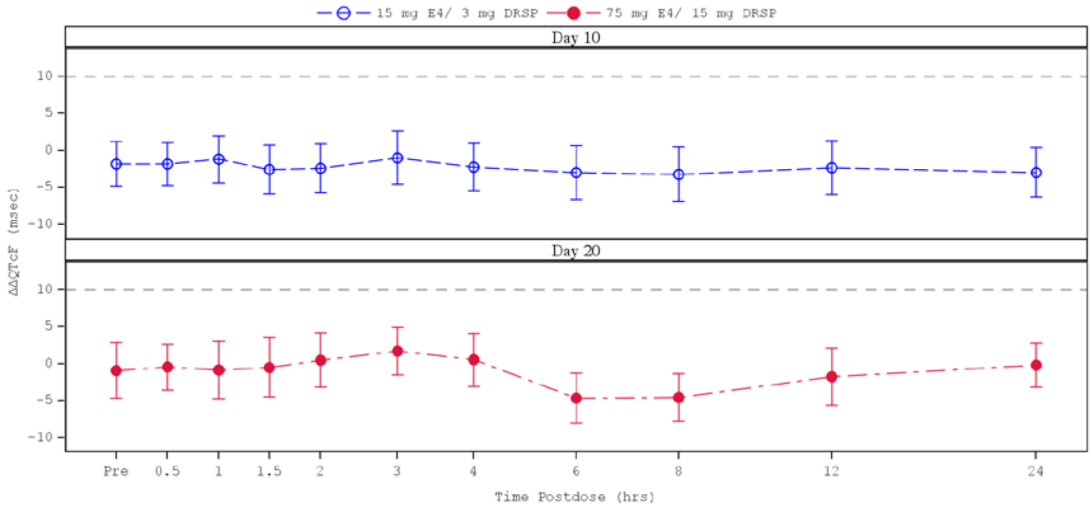


図 2.5-14 E4/DRSP 15 mg/3 mg 又は E4/DRSP 75 mg/15 mg を投与した際のプラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）（MIT-Es0001-C106 試験）

LS mean and 90% CI based on a linear mixed-effects model. The gray dotted line indicates the reference line of +10 msec

Group 1 : 15 mg E4/ 3 mg DRSP (Days 1 to 10), 75 mg E4/ 15 mg DRSP (Days 11 to 20), Placebo of Moxifloxacin (Day 1, Day 21)

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol

引用元：MIT-Es0001-C106（資料番号 5.3.3.1-08）Figure 5 を引用

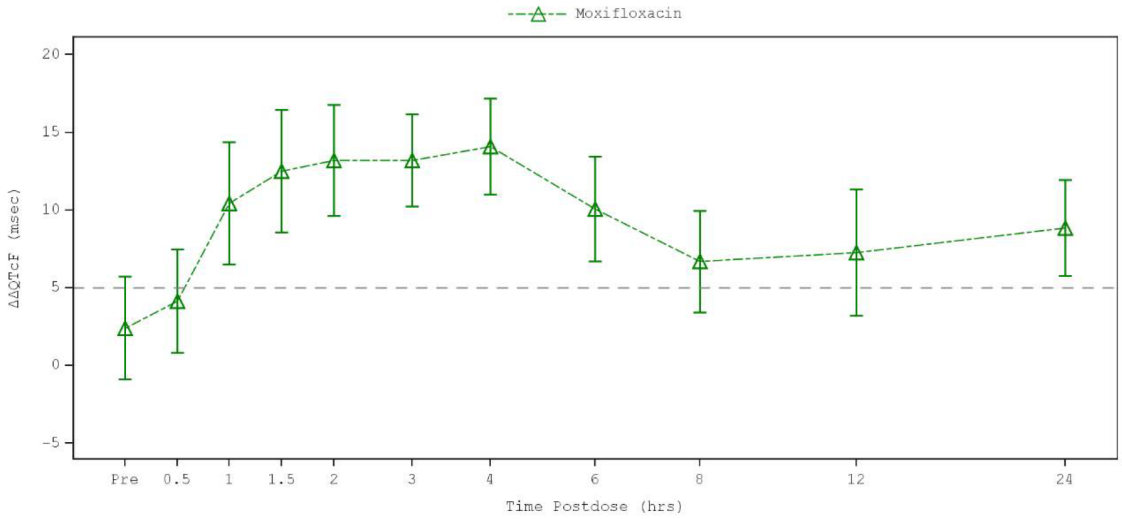


図 2.5-15 E4/DRSP 15 mg/3 mg 又は E4/DRSP 75 mg/15 mg を投与した際のプラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）（MIT-Es0001-C106 試験）

LS mean and 90% CI based on a linear mixed-effects model. For Group 2A: Baseline for moxijloxacin on Day 1 is the time-matched values on Day 21 and placebo assessed on Day 20, baseline is the time-matched values on Day - 1, Baseline is the time-matched values on Day 20. The gray dotted line indicates the reference line of 5 msec
引用元：MIT-Es0001-C106（資料番号 5.3.3.1-08）Figure 6 を引用

2.5.3.2.2.2 心機能に及ぼす影響

MIT-Es0001-C201 試験において、乳酸脱水素酵素（LDH）-1、LDH-2 及びトロポニンの血清中濃度に及ぼす影響を検討したが、6 周期投与後においていずれのパラメータにも臨床的に問題となる変化は認められなかった。同様な結果は、MIT-Es0001-C202 試験での 3 周期投与後においても認められた。また、最大で臨床推定用量の 5 倍相当量を投与した MIT-Es0001-C103 試験においても検討したが、特に影響は認められなかった。これら 3 試験では、同時に心電図検査、心エコー検査及びホルター心電図検査（MIT-Es0001-C103 試験）も実施したが、臨床的に問題となる所見は認められなかった（QTc 評価については 2.5.3.2.2.1 項を参照）。

以上、心筋線維化に対する臨床検査値（LDH-1、LDH-2 及びトロポニン）、心電図及び心エコー図検査から、E4/DRSP 投与の影響は認められなかった。

2.5.3.2.2.3 血液凝固線溶系に及ぼす影響

2.5.3.2.2.3.1 日本人の子宮内膜症患者における検討

FSN-013P-05 試験において、子宮内膜症と診断された被験者を対象に、FSN-013 を 3 周期投与（24 日間実薬投与に続く 4 日間プラセボ投与を 1 周期とする）又は EE 0.02 mg/DRSP 3 mg 配合錠を 84 日間フレックス投与し、血液凝固線溶系関連パラメータへの影響を比較、検討した。

血液凝固線溶系パラメータの投与前からの変化率に関する Forest プロットを図 2.5-16 に示す。

E4/DRSP 群で抗凝固因子である遊離型 TFPI 抗原量は 21.1%減少したが、遊離型プロテイン S 抗原量は 7.8%増加した。一方、EE/DRSP 群では遊離型 TFPI 抗原量は 46.2%減少し、FSN-013 の約 2 倍の影響がみられ、遊離型プロテイン S 抗原量も 13.3%低下した。

また、EE/DRSP は遊離型 TFPI が複合体を形成する凝固因子の第 X 因子及び第 VII 因子を E4/DRSP に比し約 2 倍及び約 4 倍増加させ、APC 抵抗性［内因性トロンビン産生能（ETP）based］を E4/DRSP の約 4 倍（E4/DRSP 群：41.54%、EE/DRSP 群：155.62%）に増加させた。同時に、凝固系活性化の指標であるプロトロンビンフラグメント F1＋2（F1+2）は EE/DRSP において 47.2%の増加がみられたが、E4/DRSP では明らかな変化はなかった。その他のパラメータに関する変動についても、EE/DRSP 群に比し、E4/DRSP 群では総じて軽微であった。

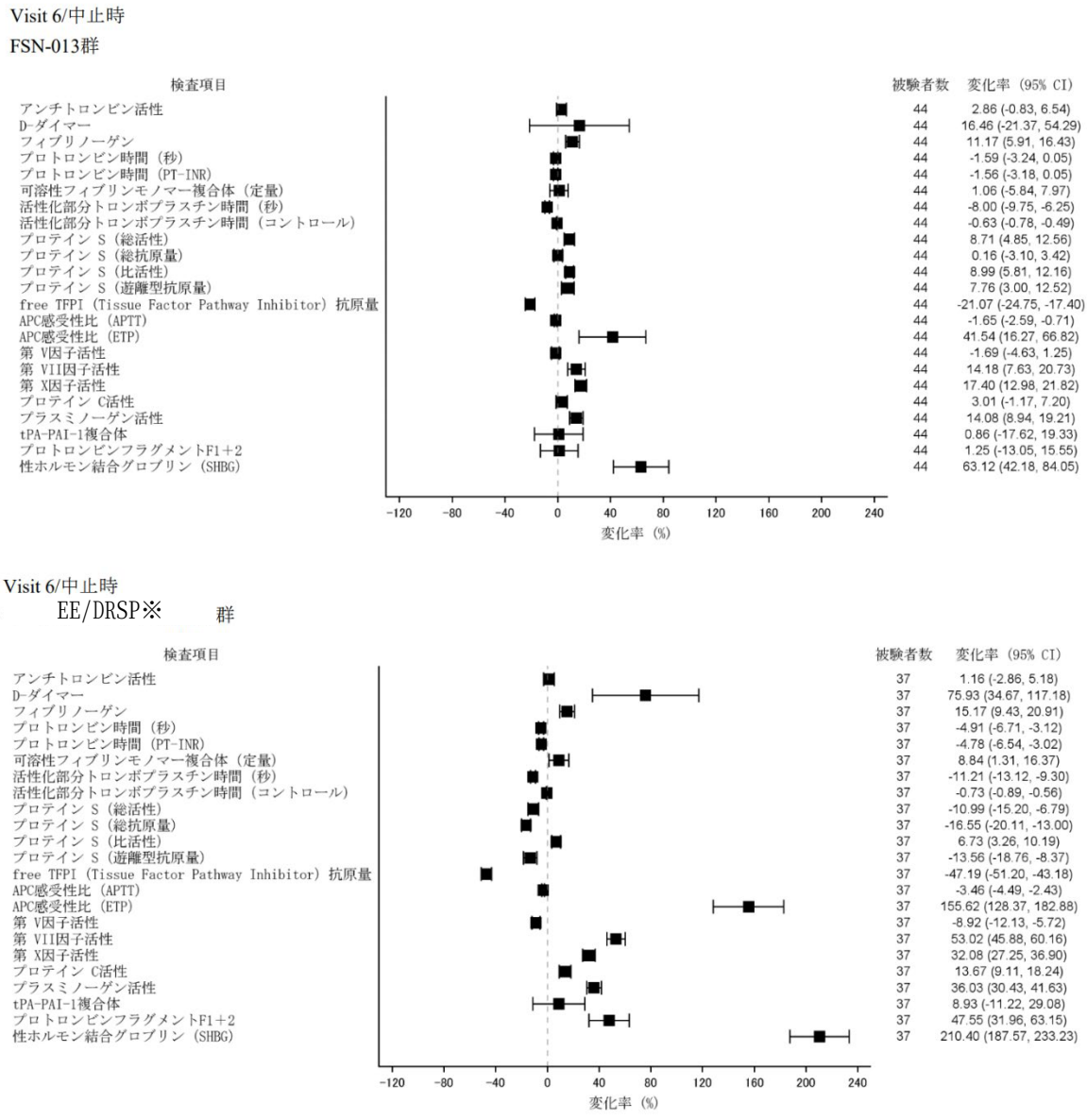


図 2.5-16 日本人子宮内膜症患者に E4/DRSP 15 mg/3 mg を 3 周期（28 日間/周期）、周期投与（24 日間連日経口投与後に 4 日間のプラセボ投与）又は EE 0.02 mg/DRSP 3 mg を 84 日間フレックス投与（25 日目以降に 3 日間連続で出血が認められた場合、4 日間休薬）したときの血液凝固線溶系関連パラメータの Forest plot［治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）］（FSN-013P-05 試験）

引用元：FSN-013P-05 試験（資料番号 5.3.4.2-01）図 11.4-12 を引用

※新薬承認情報提供時に置き換えた

2.5.3.2.2.3.2 外国人の健康成人女性における検討

MIT-Es0001-C201 試験において、E4/DRSP 15 mg/3 mg の血液凝固線溶系に及ぼす影響を検討するために、EMA の推奨（EMA, 2014a）及び最新のエビデンスに基づくパラメータを含め、VTE リスクと関連する薬力学的作用を検討した。なお、EMA の推奨に準じ EE/LNG を、またエストロゲン成分の差異に鑑み、EE/DRSP も比較対照薬とした。各パラメータの第 6 周期目における投与前からの変化率を表 2.5-17 に示す。

表 2.5-17 血液凝固線溶系パラメータのベースラインからの変化率（PP Population）（MIT-Es0001-C201 試験）

Parameter	E4/DRSP 15/3 mg	EE/LNG 0.03/0.15 mg	EE/DRSP 0.02/3 mg
	N=34	N=27	N=30
Coagulation			
Activated Protein C Resistance - (ETP based)	30.0 [370] *,1,2	164.5 [126.0] *,1,3	218.5 [145.0] *,2,3
Activated Protein C Resistance - (APTT based)	0.0 [22.0]	5.0 [26.0] *	-1.0 [23.0]
Fibrinogen (mg/dL)	10.0 [26.0] *	5.0 [34.0]	16.0 [31.5] *
Factor VII Activity (%)	-3.0 [19.0] 2	-5.0 [14.0] *	20.0 [24.0]*
Factor VIII Activity (%)	5.0 [18.0]	3.0 [42.0]	9.0 [35.0]
von Willebrand Factor (%)	5.0 [22.0]	-2.0 [18.0] 3	13.0 [24.0]*,3
Prothrombin Activity (%)	7.0 [12.0] *	13.0 [13.0] *	7.0 [14.5] *
Prothrombin Fragments 1+2 (nmol/L)	23.0 [56.0] *,1,2	71.0 [55.0] *,1	64.0 [54.0] *,2
Coagulation Inhibitors			
Antithrombin (%)	-1.0 [7.0]	-5.0 [11.0] *	-3.5 [13.5]
Protein S activity (%)	-4.0 [17.0] 2	-5.0 [21.0] 3	-30.5 [12.5] *,2,3
Protein S, Free (%)	5.0 [14.0] 2	-3.0 [25.0] 3	-22.5 [16.5] *,2,3
Protein C (Factor XIV Activity) (%)	2.0 [10.0] 2	7.0 [22.0] *	17.5 [21.5]*,2
Free tissue factor pathway inhibitor (U/mL)	-8.5 [29.0]	-6.0 [39.0]	-20.0 [30.0] *
Fibrinolysis			
Plasminogen (%)	12.0 [12.0] * 1,2	40.0 [18.0] *,1	35.5 [17.5] *,2
Tissue Plasminogen Activator Antigen (ng/mL)	-7.0 [32.0] 1,2	-33.0 [30.0] *,1	-39.5 [36.0] *,2
Plasminogen Activator Inhibitor-1 (U/mL)	20.0 [78.0]	0.0 [50.0]	0.0 [63.0]
D-Dimer (mcg/mL FEU)	4.0 [32.0] *	7.0 [38.0]	0.0 [33.5]
Endothelial adhesion factor			
Soluble E-Selectin (ng/mL)	2.5 [24.0] 1,2	-31.0 [15.0] *	-21.0 [19.0] *

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE=ethinylestradiol, LNG = levonorgestrel, PP = per protocol

EMA recommended variables printed in italics.

*Statistically significant ($p<0.05$) change from baseline;

1,2,3 Statistically significant ($p<0.05$) between treatments: 1 = E4/DRSP vs EE/LNG; 2 = E4/DRSP vs EE/DRSP; 3 = EE/LNG vs EE/DRSP

Data are expressed as median values [Inter Quartile Range].

MIT-Es0001-C201（資料番号 5.3.4.1-03）Table 15.2.22 より作成

EE/LNG 0.03 mg/0.15 mg の 6 周期投与により、APC 抵抗性（ETP based、APTT based）、プロトロンビン活性及び F1+2 を含む複数のパラメータが統計的に有意に上昇し、抗凝固因子である AT の減少と、またプロテイン C の増加がみられた。一方、線溶系の活性化が示され、プラスミノーゲンの増加及び組織プラスミノーゲン活性化因子（t-PA）の減少が認められた。

EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 投与後の変化は、EE/LNG に比し大きかった。特に、APC 抵抗性（ETP based）の変化は EE/LNG に比べて大きく、フィブリノーゲン、第 VII 因子、第 VIII 因子及び von Willebrand 因子にも統計的に有意なベースラインからの増加がみられた。プロテイン S 総活性、遊離型プロテイン S 活性及び TFPI の抗凝固因子は、統計的に有意にベースラインから減少するとともに、プロテイン C は増加した。また、D-ダイマーに変化はみられなかったが、プラスミノーゲン増加に対し t-PA の減少がみられ線溶系の変化を示唆した。

E4/DRSP 15 mg/3 mg 投与後の変化は、最も小さかった。すなわち、APC 抵抗性（ETP based）は EE/LNG 及び EE/DRSP に比べて明らかに低く、投与前からの変化率は、それぞれ 30.0%、164.5%及び 218.5%であった。同様に、F1+2 の変化率も 23%であり、EE/LNG の 71.0%及び EE/DRSP の 64.0%に比べて明らかに小さかった。また、抗凝固因子には統計的に有意な変化は認められなかった。プラスミノーゲン、D-ダイマー、t-PA 及びプラスミノーゲン活性化抑制因子－1（PAI-1）のベースラインからの変化率は、それぞれ 12.0%、4.0%、-7.0%並びに 20.0%であり、臨床的に問題とならず、また 2 種類の比較対照薬で認められるような線溶系の活性化は示唆されなかった。

E4/DRSP 15 mg/3 mg は EE/LNG 及び EE/DRSP と異なり、炎症及び凝固線溶系に関与する内皮接着分子である可溶性セレクチン濃度に影響を及ぼさなかった。

SHBG 及び他の結合グロブリン、アンジオテンシノーゲン、並びに C-反応性タンパク（CRP）の変化は、いずれも E4/DRSP 15 mg/3 mg では EE/LNG 0.03 mg/0.15 mg 及び EE/DRSP 0.02 mg/3 mg に比して小さく（2.5.3.2.2.6 参照）、E4/DRSP の低いエストロゲン作用を裏付ける結果であった。以上のことから、E4/DRSP の血液凝固線溶系に対する作用は、EE/LNG 及び EE/DRSP に比べて軽微であった。

同様な結果は、女性を対象に、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg、E4/DRSP 5 mg/3 mg 及び 10 mg/3 mg、又は E4/LNG 5 mg/0.15 mg、10 mg/0.15 mg 及び 20 mg/0.15 mg を 3 周期投与した探索的な用量設定試験（ES-C01 試験）においても確認された。すなわち、EE/DRSP 群では APC 抵抗性（ETP based）、F1+2 及び t-PA の変化が大きく、E4/DRSP 群及び E4/LNG 群では同様な変化は認められないか、もしくは明らかに小さい変化であった（Kluft, 2017）。さらに、閉経後女性を対象にした、E4 単剤の 2～40 mg の 28 日間連日経口投与試験（PR3054 試験）においても、APC 抵抗性（ETP based）、F1+2 及び t-PA に対する影響はほとんど認められなかった。

比較対照薬の EE/LNG 及び EE/DRSP で得た結果は、おおむね公表データと一致し、また E4/DRSP 15 mg/3 mg の血液凝固線溶系パラメータに対する軽微な影響は、EE/LNG 0.03 mg/0.15 mg に比べて小さく、加えて E2 含有 COC（Ågren, 2011、Gaussem, 2011）及び E2V 含有 COC（Junge, 2011、Raps, 2013）と比較しても小さいことが示された。E2V 含有 COC の VTE リスクは、EE/LNG と同程度に低いとされ、調整ハザード比が 0.5（95%信頼区間：0.2～1.3）であることからも裏付けられている（Dinger, 2016）。一方、DRSP 4 mg の単剤での成績として、APC 抵抗性（ETP based）、第 VII 因子、AT、PC 活性及び D-ダイマーに関するベースライン変化率は、それぞれ 10.6%、-5.1%、4.7%、-2.8%、並びに-17.8%との報告があるが（Regidor,

2016)、E4/DRSP 15 mg/3 mg の結果は、これらに極めて類似していた。なお、プロゲスチン単剤の避妊薬は VTE リスクの上昇を伴わないとの報告がある（Blanco, 2012)。

2.5.3.2.2.4 脂質代謝

MIT-Es0001-C201 試験において、脂質代謝パラメータに及ぼす影響を検討した。6 投与周期目におけるベースラインからの変化率を表 2.5-18 に示す。

E4/DRSP 15 mg/3 mg では、問題となるようなベースラインからの変化はみられなかった。トリグリセリドの中央値に 24.0%（約 16.5 mg/dL）の上昇が認められたが、EE/LNG の 28.0%と同様であり、一方、EE/DRSP の 65.5%に比べて明らかに小さかった。比較対照薬とした EE/LNG では、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール及びアポリポタンパク A1 の減少、低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール及びアポリポタンパク B の増加、HDL/LDL 比の低下が認められた。一方、EE/DRSP では、HDL コレステロール、アポリポ蛋白 A1 及びトリグリセリドの増加が明らかに大きかった。これら薬剤間の違いは、エストロゲン活性とアンドロゲン活性とのバランスを反映している（Sitruk, 2011）との報告があり、EE/LNG 0.03 mg/0.15 mg ではアンドロゲン活性が優位であるのに対し、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg ではエストロゲン活性が優位であり、一方、E4/DRSP 15 mg/3 mg は両者活性の均衡を示していると考えられる。

表 2.5-18 脂質及びリポ蛋白のベースラインからの変化率（PP Population）
（MIT-Es0001-C201 試験）

Parameter	E4/DRSP 15/3 mg	EE/LNG 0.03/0.15 mg	EE/DRSP 0.02/3 mg
	N=34	N=27	N=30
Cholesterol (mg/dL)	4.0 [14.0]	1.0 [6.0]	6.5 [16.0] *
HDL Cholesterol (mg/dL)	4.0 [15.0] [1]	-16.0 [13.0] *[1,3]	8.5 [21.0] *[3]
Apolipoprotein A1 (mg/dL)	5.0 [15.0] *[1,2]	-3.0 [8.0] *[1,3]	19.5 [18.5] *[2,3]
LDL Cholesterol (mg/dL)	-2.0 [16.0]	7.0 [20.0]	-5.0 [19.0]
Apolipoprotein B (mg/dL)	4.0 [22.0] *[1,2]	23.0 [18.0] *[1,3]	11.5 [20.0] *[2,3]
HDL Cholesterol/LDL Cholesterol	0.0 [28.0] [1]	-17.0 [35.0] *[1,3]	17.0 [22.0] *[3]
Triglycerides (mg/dL)	24.0 [52.0] *[2]	28.0 [47.0] *[3]	65.5 [59.0] *[3]
Lipoprotein-a (nmol/L)	0.0 [7.0]	0.0 [30.0]	0.0 [23.0]

DRSP = drospirenone E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, HDL = high-density lipoprotein, LDL = low-density lipoprotein, LNG = levonorgestrel, PP = per protocol

Data are expressed as median values [Inter Quartile Range].

* Statistically significant ($p<0.05$) change from baseline;

[1],[2],[3] Statistically significant ($p<0.05$) between treatments: [1] = E4/DRSP vs EE/LNG; [2] = E4/DRSP vs EE/DRSP; [3] = EE/LNG vs EE/DRSP

MIT-Es0001-C201（資料番号 5.3.4.1-03）Table 15.2.25 より作成

また、投与期間を 3 周期（24 日間実薬投与に続く 4 日間プラセボ投与を 1 周期とする）投与とし、E4 5 mg 又は 10 mg と DRSP 3 mg を併用投与、E4 5、10 又は 20 mg と LNG 0.15 mg を併用投与、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 配合錠投与による検討も行った（ES-C01 試験)。

E4/DRSP 群ではベースラインから第 3 投与周期 Day 24 までの間で脂質及びリポ蛋白値のわずかな上昇が認められたが（5.0%～10.0%）、E4/LNG 群では概してこれらのパラメータの低下が認められた（-29.7%～-5.9%）。LDL コレステロールのみについては、E4/LNG 20 mg/0.15 mg 群（8.9%）及び E4/DRSP 群（6.3%～6.7%）ではベースラインからのわずかな上昇が認められたが、EE/DRSP 群、並びに E4/LNG 5 mg 及び 10 mg/0.15 mg 群では平均値の低下（EE/DRSP 群：-9.2%）が認められた。総コレステロール、HDL コレステロール及び LDL コレステロールでは明らかな用量依存的な傾向は認められなかった。トリグリセリド値については、EE/DRSP 群（61.2%）では E4 5 mg 及び 10 mg/DRSP 群（6.4%～10.0%）と比較して大きな上昇が認められたが、E4/LNG 群では LNG 0.15 mg を E4 5 mg 及び 10 mg と併用投与した場合に低下したが、E4 20 mg との併用時にはわずかな上昇が認められた。

2.5.3.2.2.5 糖質代謝

MIT-Es0001-C201 試験において、経口糖負荷試験を行い、E4/DRSP 15 mg/3 mg のグルコース濃度及びインスリン分泌量に対する影響を評価した（図 2.5-17）。6 周期投与目におけるグルコース濃度及びインスリン分泌量の各時間曲線下面積は、それぞれ投与前から 3.68%並びに 2.51%程度の増加であり、変動はみられなかった。一方、比較対照薬での変化率はわずかに大きく、EE/LNG での各当該値は、それぞれ 4.40%及び 8.87%、また EE/DRSP では、それぞれ 8.12%及び 10.14%であった。一方、空腹時のヘモグロビン A1c（HbA1c）及び血糖値には、いずれの群でも変化はみられなかった。また、E4/DRSP 15 mg/3 mg では 6 周期投与目に空腹時インスリン（中央値）が 21.0%、また C-ペプチドが 17.0%（中央値）のわずかな上昇を認めたが、EE/LNG 0.03 mg/0.15 mg での各変化率（空腹時インスリン：31.0%、C-ペプチド：16.0%）、並びに EE/DRSP での当該値（空腹時インスリン：42.0%、C-ペプチド： 27.0%）に比べると軽度な増加であった。

また、ES-C01 試験において、E4 5 又は 10 mg と DRSP 3 mg の併用投与、E4 5、10 又は 20 mg と LNG 0.15 mg の併用投与、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を 3 周期投与した際、ベースラインから第 3 投与周期 Day 24 までの糖代謝パラメータ、並びに空腹時血清グルコースには明らかな用量依存的な傾向及び治験薬との関連性のある傾向は認められなかった。

以上のことから、E4/DRSP 15 mg/3 mg は血糖コントロールにほとんど影響を及ぼさないと考えられた。

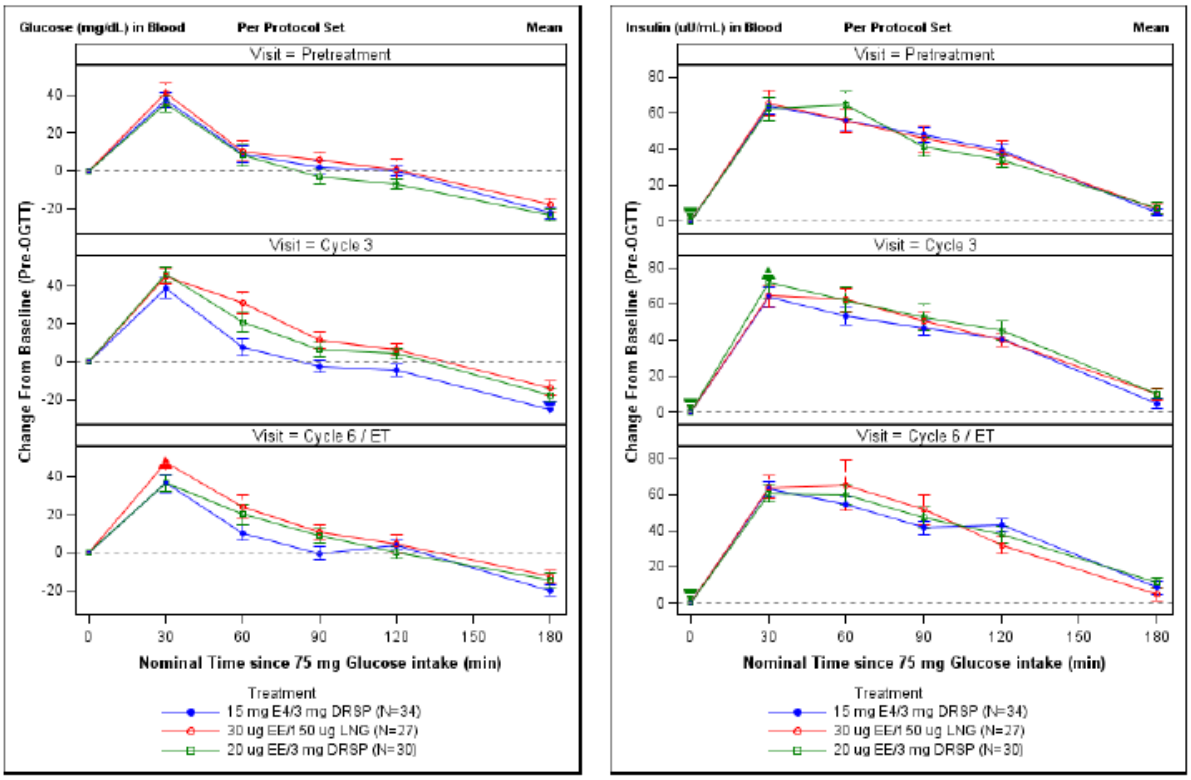


図 2.5-17 経口糖負荷試験実施時のベースライン、3 周期目及び 6 周期目の血漿中グルコース（左）及びインスリン（右）濃度（平均値±SE）（PP Population）（MIT-Es0001-C201 試験）

DRSP =drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, LNG = levonorgestrel, oGTT = oral glucose tolerance test; PP = per protocol, SE = standard error

引用元：MIT-Es0001-C201（資料番号 5.3.4.1-03）Figure 24 を引用

2.5.3.2.2.6 肝タンパク質産生能への影響

MIT-Es0001-C201 試験において、肝タンパク質の産生に対する影響を検討した。結果を表 2.5-19 に要約した。

SHBG の増加は、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg で特に顕著であり、ベースラインから 251.0%に増加した。一方、E4/DRSP 15 mg/3 mg 及び EE/LNG 0.03 mg/0.15 mg での増加は小さく、ベースラインからの増加率は、55.0%並びに 74.0%と同程度であった。これら SHBG の変化は、薬剤間のエストロゲン活性とアンドロゲン活性とのバランスを反映しており、血液凝固線溶系及び脂質代謝パラメータなどの他のエストロゲン感受性の変化と相関する可能性がある（Sitruk, 2011）。なお、SHBG はテストステロンと結合し、バイオアベイラブル・テストステロンを減少させる。また、同様に、コルチゾール結合グロブリン及びチロキシン結合グロブリンの濃度が上昇し、特に EE 含有の経口避妊薬で上昇する。

血管収縮作用を有するアンジオテンシンの α2−グロブリン前駆体であるアンジオテンシノーゲンの増加にも薬剤間で差が認められ、EE 含有の経口避妊薬で明らかに増加したが、E4/DRSP 15 mg/3 mg の影響は軽度であった。また、CRP は、E4/DRSP の影響を受けなかった。

表 2.5-19 キャリアタンパク質、アンギオテンシノーゲン及び CRP のベースラインからの変化率（PP Population）（MIT-Es0001-C201 試験）

Parameter	E4/DRSP 15/3 mg	EE/LNG 0.03/0.15 mg	EE/DRSP 0.02/3 mg
	N=34	N=27	N=30
SHBG	55.0 [51.0] *,2	74.0 [71.0] *,3	251.0 [98.0] *1,3
Cortisol Binding Globulin	40.0 [30.0] *,1,2	152.0 [68.0] *,2	140.0 [90.0] *,1
Thyroxin Binding Globulin	17.0 [27.0] *,1,2	37.0 [30.0] *,1	70.0 [35.0] *2,3
Angiotensinogen	75.0 [108.0] *,1,2	170.0 [228.0] *,1	206.5 [164.0] *,2
C-Reactive Protein	0.0 [100.0]	30.0 [180.0]	30.0 [220.0] *

DRSP = drospirenone, EE = ethinylestradiol, E4 = estetrol, , LNG = levonorgestrel, PP = per protocol

Data are expressed as median values [Inter Quartile Range].

* Statistically significant ($p<0.05$) change from baseline;

1,2,3 Statistically significant ($p<0.05$) between treatments: 1 = E4/DRSP vs EE/LNG; 2 = E4/DRSP vs EE/DRSP; 3 = EE/LNG vs E4/DRSP

MIT-Es0001-C201（資料番号 5.3.4.1-03）Table 15.2.24 より作成

2.5.3.2.2.7 成長に係る内分泌系への影響

ES-C01 試験において、各群 17～20 例に E4/DRSP 5 mg/3 mg、E4/DRSP 10 mg/3 mg、E4/LNG 5 mg/0.15 mg、E4/LNG 10 mg/0.15 mg 又は EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を 3 周期投与したときの成長ホルモンの変化を評価した。

全ての投与群で、インスリン様成長因子 1（IGF-1）は、ベースラインからおおむね減少した。投与期間全体にわたり、EE/DRSP 群では E4/DRSP 群と比較して IGF-1 の減少が大きかった。E4 の用量の IGF-1 値に対する影響はそれほど明確ではなかったが、概して最高用量の 20 mg ではベースラインからの低下が大きかった。IGF-1 の平均値の変化には、使用したプロゲスチンの種類（DRSP 又は LNG）による顕著な差は認められなかった。IGF-2 は、EE/DRSP 群では投与期間にわたってベースラインから増加し、E4/DRSP 群ではおおむね減少した。IGF-1 及び IGF-2 値は追跡調査周期でベースライン付近まで回復した。

インスリン様成長因子結合蛋白質 1（IGFBP1）は、E4/DRSP 群では、IGFBP1 はおおむね一定のまま推移したか、又はベースラインからのわずかな増加を示したのみであったが、EE/DRSP 群ではベースラインからの増加を示した。LNG 群ではおおむね低下が認められた。IGFBP3 については、ベースラインからのわずかな増加が認められ、E4/LNG 20 mg/0.15 mg 群で他に比べて大きな増加が認められた点を除き、EE/DRSP 群、E4/DRSP 群及び E4/LNG 群で同程度であった。

成長ホルモン（GH）は E4/DRSP 群で増加したが E4/LNG 群では減少し、E4/DRSP 群では用量依存性が認められた（特に第 3 投与周期 Day 24）。EE/DRSP 群では E4/DRSP 群と比較して GH 値の上昇が大きかった。

2.5.3.2.2.8 アンドロゲン産生･分泌に対する影響

MIT-Es0001-C201 試験において、アンドロゲンの産生、分泌に対する影響を検討した。結果を表 2.5-20 に示す。

投与期間中に各種アンドロゲン濃度が低下したが、既知の変化であった。EE/DRSP 0.02 mg/3 mg では遊離テストステロン濃度が最も低かったが、これは強力な SHBG 産生亢進作用によると考えられる（表 2.5-19）。

表 2.5-20 アンドロゲンパラメータのベースラインからの変化率（PP Population）（MIT-Es0001-C201 試験）

Parameter	E4/DRSP 15/3 mg	EE/LNG 0.03/0.15 mg	EE/DRSP 0.02/3 mg
	N=34	N=27	N=30
Testosterone (ng/dL)	-31.0 [12.0] *	-37.5 [35.0] *	-33.0 [26.0] *
Free testosterone (ng/dL)	-50.0 [27.0] *	-50.0 [27.0] *	-71.0 [23.0] *
Androstenedione (nmol/L)	-31.0 [24.0] *	-49.0 [32.0] *	-40.0 [28.0] *
Dehydroepiandrosterone sulfate (mcg/dL)	-10.5 [23.0] *,2	-16.0 [21.0] *,3	-27.0 [23.0] *,1,3
Dihydrotestosterone (nmol/L)	-13.0 [55.0]	-25.0 [70.0] *	-3.5 [57.0]

DRSP = drospirenone, EE = ethinylestradiol, E4 = estetrol, , LNG = levonorgestrel, PP = per protocol

Data are expressed as median values [Inter Quartile Range].

* Statistically significant (p<0.05) change from baseline;

[1],[2],[3] Statistically significant (p<0.05) between treatments: [1] = E4/DRSP vs EE/LNG; [2] = E4/DRSP vs EE/DRSP; [3] = EE/LNG vs EE/DRSP

MIT-Es0001-C201（資料番号 5.3.4.1-03）Table 15.2.23 より作成

2.5.3.2.2.9 副腎及び甲状腺ホルモンの産生･分泌に及ぼす影響

MIT-Es0001-C201 試験において、副腎及び甲状腺ホルモンの産生、分泌に対する影響を検討した。結果を表 2.5-21 に示す。

表 2.5-21 副腎及び甲状腺ホルモンのベースラインからの変化率（PP Population）（MIT-Es0001-C201 試験）

Parameter	E4/DRSP 15/3 mg	EE/LNG 0.03/0.15 mg	EE/DRSP 0.02/3 mg
	N=34	N=27	N=30
Aldosterone (pmol/L)	103.0 [207.0] *1	-40.0 [77.0] *1,3	179.5 [252.0] *3
Cortisol (µg/dL)	26.0 [49.0] *1,2	109.0 [71.0] *1	107.0 [81.0] *2
Triiodothyronine, free (pg/mL)	-4.5 [17.0] 1	6.0 [18.0] *1	2.0 [18.0]
Thyroxine, free (ng/dL)	4.0 [15.0] *	6.0 [18.0] *	2.0 [8.0] *
Thyrotropin (mU/L)	6.0 [36.0]	12.0 [45.0]	7.0 [57.0]

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, LNG = levonorgestrel, PP = per protocol

Data are expressed as median values [Inter Quartile Range].

* Statistically significant (p<0.05) change from baseline;

[1],[2],[3] Statistically significant (p<0.05) between treatments: [1] = E4/DRSP vs EE/LNG; [2] = E4/DRSP vs EE/DRSP; [3] = EE/LNG vs EE/DRSP

MIT-Es0001-C201（資料番号 5.3.4.1-03）Table 15.2.23 より作成

E4/DRSP 及び EE/DRSP の投与期間中にアルドステロン濃度が上昇したが、これは DRSP の抗ミネラルコルチコイド活性に関連すると考えられる（Krattenmacher, 2000）。また、E4/DRSP 15 mg/3 mg ではコルチゾール濃度がわずかに上昇したが、EE/LNG 及び EE/DRSP と比較して上昇は小さかった。甲状腺ホルモンへの影響はほとんどなかった。

2.5.3.2.2.10 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に対する作用

MIT-Es001-C113 試験において、外国人の健康な閉経前女性を対象に、E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠又は EE 0.03 mg/DRSP 3 mg を 14 日間反復経口投与し、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に及ぼす影響を検討した。

アンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン I、アンジオテンシン II 及びアルドステロンの各濃度は、E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠の 14 日間反復投与により投与前に比して上昇したものの、その程度は EE/DRSP 0.03 mg/3 mg 配合錠よりも軽度であった。また、レニンの濃度は減少したが、EE/DRSP 0.03 mg/3 mg でより顕著であった。

また、アンジオテンシノーゲンは MIT-Es0001-C201 試験でも評価され、2.5.3.2.2.6 で述べた通り、EE 含有の経口避妊薬で明らかに増加したが、E4/DRSP 15 mg/3 mg の影響は軽度であった。

2.5.3.2.2.11 免疫パラメータ

10 例の閉経後女性に E4 10 mg を単剤で 28 日間反復投与したとき、総 T 細胞（CD3 陽性）、CD4 及び CD8 陽性 T 細胞、対応する CD4/CD8 比、補体因子 C3 及び C4、並びに免疫グロブリン（Ig）A、IgG 及び IgM の各抗体価に臨床的に問題となる変化は認められなかった（PR3054 試験）。CRP の結果については 2.5.3.2.2.6 項で考察している。

2.5.3.2.2.12 骨パラメータ［I 型コラーゲン C 末端テロペプチド（CTX-1）、オステオカルシン］

外国人の閉経前女性を対象に E4/DRSP 5 mg/3 mg、E4/DRSP 10 mg/3 mg、E4/LNG 5 mg/0.15 mg、E4/LNG 10 mg/0.15 mg、E4/LNG 20 mg/0.15 mg 又は EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を 3 周期投与（24 日間実薬投与に続く 4 日間プラセボ投与を 1 周期）し、骨代謝パラメータ（CTX-1、オステオカルシン）への影響を検討した（ES-C01 試験）。オステオカルシン及び CTX-1 の平均値は E4 の投与量の増加に従い減少した。更に、EE/DRSP 投与では E4/DRSP 5 mg/3 mg 及び E4/DRSP 10 mg/3 mg と比較してより大きいオステオカルシン（-22.3% vs -10.4%及び-16.3%）並びに CTX-1（-34.9% vs -8.6%及び-13.4%）の減少が認められた。プロゲスチンの種類（LNG と DRSP）によって関連する傾向は認められなかった。

各群 10 例の閉経後女性に E4 2、10、20 若しくは 40 mg、又は E2V 2 mg を 28 日間反復投与後、骨吸収マーカーである CTX-1 及び骨形成マーカーであるオステオカルシンの血清中濃度を測定した（PR3054 試験）。CTX-1 の平均値は、投与 27 日後に E2V 2 mg では-36%、E4 10 mg では-32%、E4 20 mg では-34%、及び E4 40 mg では-47%の低下を示したが、E4 2 mg 群では変化がみられなかった。オステオカルシンの平均値は、E4 20 及び 40 mg 群でそれぞれ 9%及び 11%低下したが、E4 2 mg 群では 7%上昇し、E2V 群では変化がみられなかった。E4 10 mg 群でもほぼ変化は認められなかった。

また、閉経後女性に対して E4 2.5、5、10 若しくは 15 mg、又はプラセボを 12 週間反復投与後、オステオカルシンは E4 5、10 又は 15 mg 群（中央値：-2.5%、-3.4%又は-3.1%）でプラセボ群（中央値：+28.1%）と比較して有意な減少が認められ、CTX-1 は E4 10 又は 15 mg 群（中央値：-36.9%又は-45.3%）で、プラセボ群（中央値：-2.9%）と比較して有意な減少が認められたと報告されている（Douxfils, 2023）。

2.5.3.2.3 日本人への用法・用量の外挿可能性

2.5.3.2.3.1 月経困難症

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, 2021b、OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021c）の記載から、2.5.3.2.1 にて述べた海外臨床薬理試験で設定され、その後海外第 III 相試験で検証された、避妊の効能・効果として海外規制当局から承認を得た用法・用量（E4/DRSP 15 mg/3 mg）を日本人へ外挿する開発計画とした。

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 試験）、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。

MIT-Es0001-C109 試験では、日本人及び外国人（白人）の健康な閉経前成人女性に E4/DRSP の配合剤（5 mg/3 mg、15 mg/3 mg 又は 20 mg/3 mg）又は E4 15 mg 単剤を単回経口投与し、E4 及び DRSP の薬物動態における民族間差を評価した。2.5.3.1.8 に示したとおり、日本人と白人との薬物動態は同様であると考えられた。

FSN-013P-02 試験において Hoogland スコアを評価した。1 周期投与後及び 3 周期投与後における「活性なし（1: No activity）」の被験者割合は、それぞれ 80.0%及び 73.7%であり、海外で実施した MIT-Es0001-C202 試験（2.5.3.2.1.2）での 85.0%（1 周期投与後）、並びに 62.5%（3 周期投与後）と比較し、大差のない結果であった。また、MIT-Es0001-C202 試験と同様、5: LUF（黄体化未破裂卵胞）又は 6: Ovulation（排卵）を示した被験者は、FSN-013P-02 試験の周期投与群でもみられず（表 2.5-22）、E4/DRSP 15 mg/3 mg の卵巣機能抑制効果は、MIT-Es0001-C202 試験で対照とした EE/DRSP 20 μg/3 mg 配合剤とおおむね同様な効果であった。同時に、FSN-013P-02 試験と MIT-Es0001-C202 試験ともに、Hoogland スコアの評価項目のひとつである卵胞径サイズはおおむね同様な縮小を示し、推移した（図 2.5-18）。さらに、経腟的超音波断層法（TVUS）により測定した最大子宮内膜厚もおおむね同様に菲薄化し、推移した（図 2.5-19）。

以上のことから、卵巣機能抑制効果は、民族間で類似していると考えられた。

表 2.5-22　健康な日本人又は外国人閉経前女性における卵巣機能抑制効果（Hoogland スコア）
－日本人（FSN-013P-02 試験）、外国人（MIT-Es0001-C202 試験）

Cycle Phase	Hoogland Score	FSN-013P-02	MIT-Es0001-C202	
		E4/DRSP 15/3 mg Cyclic	E4/DRSP 15/3 mg	EE/DRSP 20mcg/3 mg
		N = 20	N = 40	N = 41
Cycle 1	n	20	40	41
	1 : No Activity	16 (80.0)	34 (85.0)	34 (82.9)
	2 : Potential Activity	4 (20.0)	3 (7.5)	4 (9.8)
	3 : Non-active FLS	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
	4 : Active FLS	0 (0.0)	2 (5.0)	2 (4.9)
	5 : Luteinized unruptured follicl	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	6 : Ovulation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
Cycle 3	n	19	38	37
	1 : No Activity	14 (73.7)	25 (62.5)	31 (75.6)
	2 : Potential Activity	2 (10.5)	4 (10.0)	3 (7.3)
	3 : Non-active FLS	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
	4 : Active FLS	3 (15.8)	8 (20.0)	2 (4.9)
	5 : Luteinized unruptured follicl	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	6 : Ovulation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)

（%）

FSN-013P-02 試験では、パーセンテージは n を分母として計算した。

MIT-Es0001-C202 試験では、パーセンテージは N を分母として計算した。

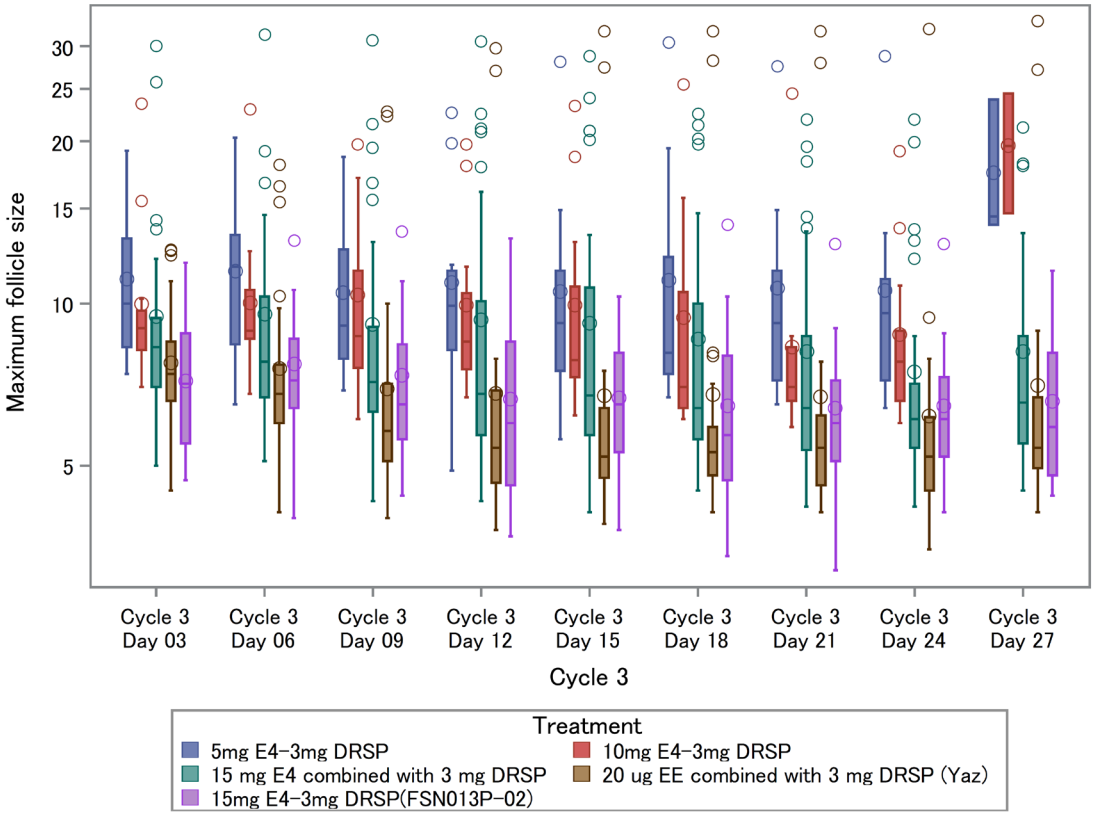


図 2.5-18　健康な日本人又は外国人閉経前女性における卵胞成熟に対する第 3 投与周期の抑制効果（最大卵胞径）－日本人（FSN-013P-02 試験）、外国人（MIT-Es0001-C202 試験）

FSN-013P-02 試験（日本人：15 mg E4/3 mg DRSP、24+4 周期投与）、MIT-Es0001-C202 試験（外国人：15 mg E4/3 mg DRSP、20 µg EE/3 mg DRSP、24+4 周期投与）及び ES-C01 試験（外国人：5 mg E4/3 mg DRSP、10 mg E4/3 mg DRSP、24+4 周期投与）を併合の上、Box- and -Whisker プロットにて図示した。

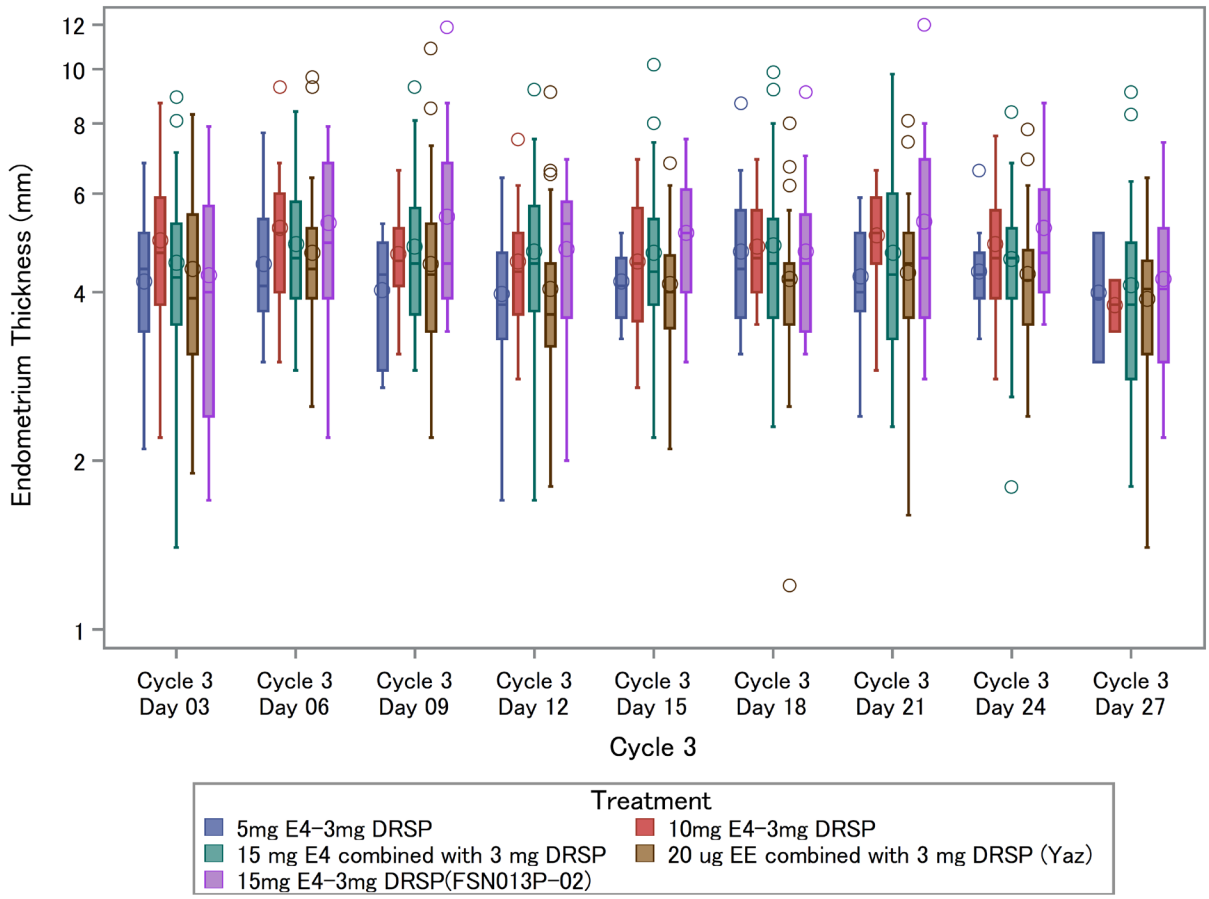


図 2.5-19 健康な日本人又は外国人閉経前女性における第 3 投与周期の子宮内膜菲薄化効果－日本人（FSN-013P-02 試験）、外国人（MIT-Es0001-C202 試験）

FSN-013P-02 試験（日本人：15 mg E4/3 mg DRSP、24+4 周期投与）、MIT-Es0001-C202 試験（外国人：15 mg E4/3 mg DRSP、20 µg EE/3 mg DRSP、24+4 周期投与）及び ES-C01 試験（外国人：5 mg E4/3 mg DRSP、10 mg E4/3 mg DRSP、24+4 周期投与）を併合の上、Box- and -Whisker プロットにて図示した。

また、FSN-013P-02 試験における投与周期ごとの中間期出血発現率は、45.0%（第 1 投与周期）、10.0%（第 2 投与周期）、15.8%（第 3 投与周期）であり、投与開始 2 周期目以降から漸減し、ほぼ一定に推移（Hickey, 2009）した。ES-C02 試験における第 6 投与周期での中間期出血発現率（33.8%）に比し低いものの、海外臨床試験の有効性に関する統合解析結果（第 1 投与周期：27.1%、第 2 投与周期：20.6%、第 3 投与周期：19.8%、第 6 投与周期：17.4%）と第 2 投与周期以降ほぼ同様な発現頻度であり、民族間差はみられなかった。

有害事象については、海外臨床試験の安全性統合解析結果と比較し、日本人に特有の事象は認められず、いずれも EP 配合剤でよくみられる事象であった。FSN-013P-02 試験及び海外臨床試験の詳細な安全性の結果は 2.7.4 に記載した。

以上の結果から、FSN-013（E4/DRSP 15 mg/3 mg）の「卵胞成熟－排卵－黄体形成」抑制に関わる薬力学的作用、中間期出血発現頻度、安全性、並びに薬物動態に関する成績から、海外第 III 相試験 2 試験（MIT-Es0001-C301 試験、MIT-Es0001-C302 試験）により検証された避妊を効能・効果とする本剤の用法・用量を、日本人の月経困難症の用法・用量に外挿し、国内第 III 相試験を開始することは可能と判断した。

2.5.4 有効性に関する概括評価

2.5.4.1 月経困難症

2.5.4.1.1 有効性評価に用いた臨床試験

日本人の月経困難症患者を対象にした国内第 III 相試験（FSN-013P-03 試験）成績により評価した。

2.5.4.1.2 試験デザイン及びその設定根拠

試験デザインを図 2.5-20 に示す。

日本人月経困難症患者を対象に、FSN-013 を 4 周期（16 週間）投与した際の月経困難症に対する有効性について、プラセボを対照とする多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験として実施した。本試験では、FSN-013 群及びプラセボ群で各群 75 例、全体で 150 例の被験者の 2 次登録を予定した。2 次登録後、初回の月経開始日に治験薬の投与を開始した。中止後は後観察期を実施した。

計 6 周期（24 週間）投与後にデータベースロック、開鍵後、比較試験期 4 周期のデータより有効性の評価を実施した。

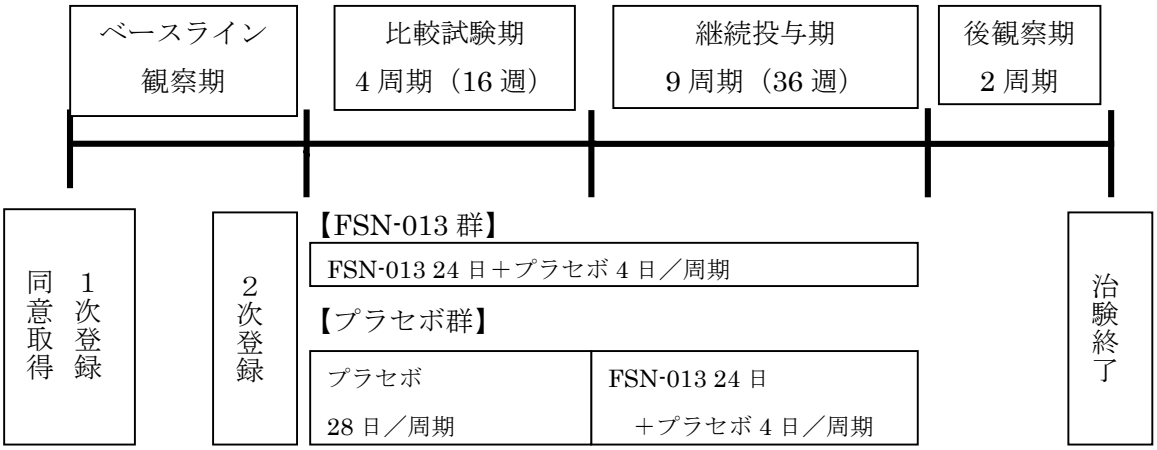


図 2.5-20 治験デザイン（FSN-013P-03 試験）

試験デザインの設定根拠を以下に示す。

国内既承認の EP 配合剤［EE/ノルエチステロン（NET）配合剤、EE/DRSP 配合剤、EE/LNG 配合剤］の各臨床試験成績を参考に、投与期間は 4 周期投与とした。また、同様に月経困難症スコア変化量の薬剤群間差（実薬群−プラセボ群）は−1.0～−0.9 であることを踏まえ、プラセボ群間差として 1 段階程度の月経困難症スコアの改善は、臨床的に意味のある改善と考え、本試験はプラセボに対する FSN-013 の優越性を検証するためのプラセボ対照試験とした。

また、ICH-E1 ガイドライン「致命的ではない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」に則り、FSN-013 の総投与期間が 52 週間となるよう継続投与期を設定した。

2.5.4.1.2.1 患者の選択及びその設定根拠

FSN-013P-03 試験では、月経困難症に対する有効性及び長期投与時の安全性を検討するため、器質性月経困難症又は機能性月経困難症と診断された日本人患者を対象とした。器質性月経困難症は、開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症又は子宮腺筋症と確定診断された患者、若しくは TVUS 又は核磁気共鳴画像法（MRI）により子宮内膜症（卵巣チョコレート嚢胞を認める）、子宮腺筋症、又は子宮筋腫と診断された患者と定義した。機能性月経困難症は、問診、内診及び TVUS 等（1 次登録時、2 次登録時）により、器質性疾患が否定された患者と定義した。

鎮痛剤投与による疼痛症状管理が不十分な中等度以上の患者を対象とするため、無作為割付前の直前 2 回の月経時において月経困難症スコア（2.5.4.1.2.3.1 に詳述）合計がいずれも 3 点以上の患者を組み入れた。

主な除外基準としては、有効性評価及び安全性への影響を制限するため、スクリーニング前 2 ヶ月以内に、嚢胞穿刺（経腟アルコール固定等）、開腹又は腹腔鏡検査による子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫に対する外科治療を受けた患者、月経困難症症状（中等度、高度の痛み）の治療で経口避妊薬やプロゲスチンを含むホルモン治療が無効であった患者、本治験期間中に月経困難症の治療目的以外に鎮痛薬を常用する可能性のある患者などを設定した。

2.5.4.1.2.2 用法・用量及びその設定根拠

FSN-013P-03 試験では、E4/DRSP 15 mg/3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 1 錠、毎日原則一定の時刻に経口投与することとした。

FSN-013 群では、24 日間 FSN-013 を投与した後 4 日間プラセボを投与し、プラセボ群ではプラセボを 28 日間投与した。いずれの群も 28 日間を 1 周期として、4 周期投与した（比較試験期）。その後の継続投与期（9 周期）では、いずれの群でも、FSN-013 を 24 日間投与し、直後の 4 日間プラセボを投与することとした。用法・用量の設定根拠は 2.5.3.2.3.1 に示した。

2.5.4.1.2.3 有効性評価項目

2.5.4.1.2.3.1 主要評価項目

ベースライン観察期から比較試験期（4 周期、16 週間）までの月経困難症スコア合計値（表 2.5-23）の変化量を有効性に関する主要評価項目とした。なお、ベースライン観察期は、治験薬投与開始前 2 回の月経周期とした。

主要評価項目に関する設定根拠を以下に示す。

月経困難症に対する薬剤治療の有効性評価として、活動制限、鎮痛薬使用及び全身状態の 3 項目を得点化する Verbal Multidimensional Scoring System［Biberoglu の方法（Biberoglu, 1981）、Andresch の方法（Andersch, 1982）］が使用されている。一方、頭痛、嘔気などの全身症状は薬物治療の有害事象と重なるため、これらを除外した「月経困難症の程度スコア」と「鎮痛剤使用のスコア」の 2 項目を得点化する「月経困難症スコア」が構築され（Harada, 2008）、本邦既承認の EE/NET 配合剤、EE/DRSP 配合剤、並びに EE/LNG 配合剤の月経困難症患者を対象とした臨床試験において有効性の主要評価項目として使用された実績がある。また、本邦既承認の EP 配合剤（EE/NET 配合剤、EE/DRSP 配合剤、EE/LNG 配合剤）の各臨床試験成績より、月経困難症スコア合計は、28 日間を 1 投与周期とする用法、すなわち「21 日間投与に続く 7 日間プラセボ投

与」又は「24 日間投与に続く 4 日間プラセボ投与」のいずれの用法においても第 2 投与周期からおおむねプラトーに推移することが示されていることから、有効性の評価時点を 4 周期（16 週間）とした。

表 2.5-23 月経困難症スコアの定義（Harada, 2008、Harada,2011）

	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

2.5.4.1.2.3.2 副次評価項目

以下の項目を副次評価項目とした。

- 治療が有効であった被験者の割合
- 月経困難症症状に対する VAS 値のベースライン観察期からの変化量
- 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値
- 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアのベースライン観察期からの変化量
- 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースライン観察期からの変化量
- ダグラス窩の硬結
- 子宮可動性の制限
- 骨盤の圧痛
- TVUS によるチョコレート嚢胞の数・大きさ
- TVUS による子宮の大きさ
- 血清 E2 濃度
- 血清プロゲステロン濃度
- 血清 FSH 濃度
- 血清 LH 濃度

- TVUS による子宮内膜厚
- 鎮痛薬の使用
- 日常活動に対する障害
- 睡眠に対する障害
- 労働生産性に対する障害
- 臨床的全般改善度
- 臨床的全般満足度

以上の項目を副次評価項目に設定した妥当性を以下に示す。

月経困難症は、月経の開始に伴う激しい下腹部痛、腰痛、下肢に放散する痛みなどの疼痛症状が主訴であるが、程度、パターン、持続性を含め多岐にわたる。疼痛症状に関しては、疼痛の強度・質、鎮痛薬使用状況、並びに疼痛症状による日常活動度への影響、臨床的全般改善度、臨床的全般満足度の評価が推奨されていること、並びに月経困難症を有する就労女性の総労働損失は、月経時及び非月経時ともに健康な就労女性よりも有意に大きいことが報告されていること（日本医療政策機構, 2016）、また薬力学的作用及び器質的病変への影響の側面から設定した。

2.5.4.1.2.4 解析対象集団

有効性解析の対象集団は、最大の解析対象集団とするが、治験実施計画書に適合した対象集団による解析も補足的に行った。

治験へ登録された被験者のうち、無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者を最大の解析対象集団とした。

最大の解析対象集団のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画書規定を満たし、主要評価項目が評価可能な被験者を治験実施計画書に適合した対象集団とした。

2.5.4.1.2.5 解析方法

主要評価項目の主解析としては、最大の解析対象集団を対象に、FSN-013 群及びプラセボ群の薬剤群別に要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最大値、最小値、四分位値；以下同様）及び平均値の両側 95%信頼区間を算出した。また、ベースライン観察期（Visit 2～Visit 3）から比較試験期（4 周期、16 週間）までの月経困難症スコア合計値の変化量を従属変数、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に基づいて、両群間の差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値及び標準誤差を算出し、有意水準を 2.5%（片側）として比較した。

治験薬投与開始後の当該評価時点に評価可能なデータが存在しない場合には、Last observation carried forward（LOCF）法を適用した。なお、本治験で適用する LOCF 法は、以下のとおりであった。「治験薬投与開始後の当該評価時点に評価可能なデータが存在しない場合には、それ以前の評価可能なデータのうち、最も近いものを当該評価時点のデータとして採用する。ただし、治験薬投与開始前の評価時点のデータは、治験薬投与開始後の各評価時点のデータとして採用しない。」また、副解析として、最大の解析対象集団を対象に、多重代入法により欠測値補完した場合の感度分析を実施した。さらに、治験実施計画書に適合した対象集団を対象に、主解析と同様な解析を行い、結果の安定性を確認した。

2.5.4.1.3 試験対象集団の特性

最大の解析対象集団における人口統計学的特性及び他の基準値の特性を以下に示す。

被験者の年齢は FSN-013 群で 34.6±8.47 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、プラセボ群で 32.6±8.17 歳、BMI は FSN-013 群で 21.34±3.010 kg/m^2、プラセボ群で 21.67±2.375 kg/m^2 であった。

月経困難症の疾患分類のうち、機能性月経困難症患者の割合は FSN-013 群で 35.8%、プラセボ群で 38.0%、また器質性月経困難症患者の割合は 64.2%、62.0%であった。最大の解析対象集団において、子宮内膜症を合併する患者は FSN-013 群で 8.6%、プラセボ群で 10.1%、子宮腺筋症は 44.4%、45.6%、子宮筋腫は 27.2%、17.7%であった。月経困難症スコア合計値は FSN-013 群で 4.7±0.89、プラセボ群で 4.7±0.86、月経周期は 28.92±2.807 日、29.54±2.967 日であった。

出血日数は FSN-013 群で 4.96±1.015 日、プラセボ群で 4.99±1.322 日、点状出血日数は 1.36±0.945 日、1.68±1.243 日であった。

原疾患に対する前治療薬がある患者の割合は、FSN-013 群で 92.6%、プラセボ群で 89.9%であった。

それ以外の項目を含め、FSN-013 群とプラセボ群の間で被験者背景に大きな差は認められなかった。

2.5.4.1.4 主要評価項目

2.5.4.1.4.1 月経困難症スコア

最大の解析対象集団を対象に、月経困難症スコア合計値の投与前からの変化量に関する要約統計量を表 2.5-24 に示す。

投与 4 周期目（比較試験期）までの月経困難症スコア合計値の変化量は、FSN-013 群で-2.3±1.59（-2.6～-1.9）、プラセボ群で-0.9±1.26（-1.1～-0.6）であった。

主解析である投与前からの変化量に関する共分散分析結果を表 2.5-25 に示す。

投与前から投与 4 周期目までの変化量の両群間の差（FSN-013 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、プラセボ群に対する FSN-013 群の優越性が検証された（p<0.001）。

月経困難症スコア合計値の投与前からの変化量の推移図を図 2.5-21 に示す。

投与 2 周期目まで減少した後、継続投与期 9 周期を含む投与 13 周期目までおおむねプラトーに推移した。投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群でも FSN-013 群と同様に推移した。

また、欠測値補完法として FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用した多重代入法による結果、プラセボ群のみのデータを使用したプラセボ多重代入法による結果、並びに治験実施計画書に適合した対象集団を用いた共分散分析（LOCF 法）のいずれにおいても、主解析と同様な結果が認められ、結果の安定性を認めた。

表 2.5-24 月経困難症スコア合計値及び投与前からの変化量（最大の解析対象集団）[FSN-013P-03 試験（比較試験期）]

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period			
				Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Dysmenorrhea Score	Value	FSN-013	n	81	81	0	81	74	67	70
			Mean	4.4	4.4	-	3.2	2.7	2.8	2.4
			SD	0.98	0.92	-	1.53	1.55	1.80	1.62
			Min	3	3	-	0	0	0	0
			Q1	4.0	4.0	-	2.0	1.0	1.0	1.0
			Median	4.0	5.0	-	3.0	3.0	3.0	2.5
			Q3	5.0	5.0	-	5.0	4.0	5.0	4.0
			Max	6	6	-	6	5	6	6
		Placebo	n	79	79	0	79	75	68	74
			Mean	4.4	4.4	-	3.8	3.9	3.8	3.8
			SD	0.96	0.96	-	1.27	1.22	1.24	1.30
			Min	3	3	-	1	0	1	0
			Q1	4.0	4.0	-	3.0	3.0	3.0	3.0
			Median	4.0	4.0	-	4.0	4.0	4.0	4.0
			Q3	5.0	5.0	-	5.0	5.0	5.0	5.0
			Max	6	6	-	6	6	6	6
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	81	74	67	70
			Mean	-	-	-	-1.5	-1.9	-1.9	-2.3
			SD	-	-	-	1.61	1.51	1.78	1.59
			Min	-	-	-	-5	-5	-5	-6
			Q1	-	-	-	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0
			Median	-	-	-	-1.0	-2.0	-1.0	-2.0
			Q3	-	-	-	0.0	-1.0	-1.0	-1.0
			Max	-	-	-	2	2	3	1
			95% CI Lower	-	-	-	-1.9	-2.3	-2.3	-2.6
			95% CI Upper	-	-	-	-1.2	-1.6	-1.4	-1.9
		Placebo	n	-	-	-	79	75	68	74
			Mean	-	-	-	-0.9	-0.8	-0.8	-0.9
			SD	-	-	-	1.11	1.19	1.21	1.26
			Min	-	-	-	-4	-6	-5	-4
			Q1	-	-	-	-2.0	-1.0	-1.0	-2.0
			Median	-	-	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
			Q3	-	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	-	-	-	1	2	2	2
			95% CI Lower	-	-	-	-1.1	-1.1	-1.1	-1.1
			95% CI Upper	-	-	-	-0.6	-0.6	-0.5	-0.6

Baseline : Maximum Dysmenorrhea Score from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-6 を引用

表 2.5-25 月経困難症スコア合計値の投与前からの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）［FSN-013P-03 試験（比較試験期）］

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-1.4	0.22	-1.8	-1.0	< 0.001

Baseline : Maximum Dysmenorrhea Score from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Dysmenorrhea Score at Visit 8 / Discontinuation as dependent variable. Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline dysmenorrhea score as covariable.

Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by LOCF.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-7 を引用

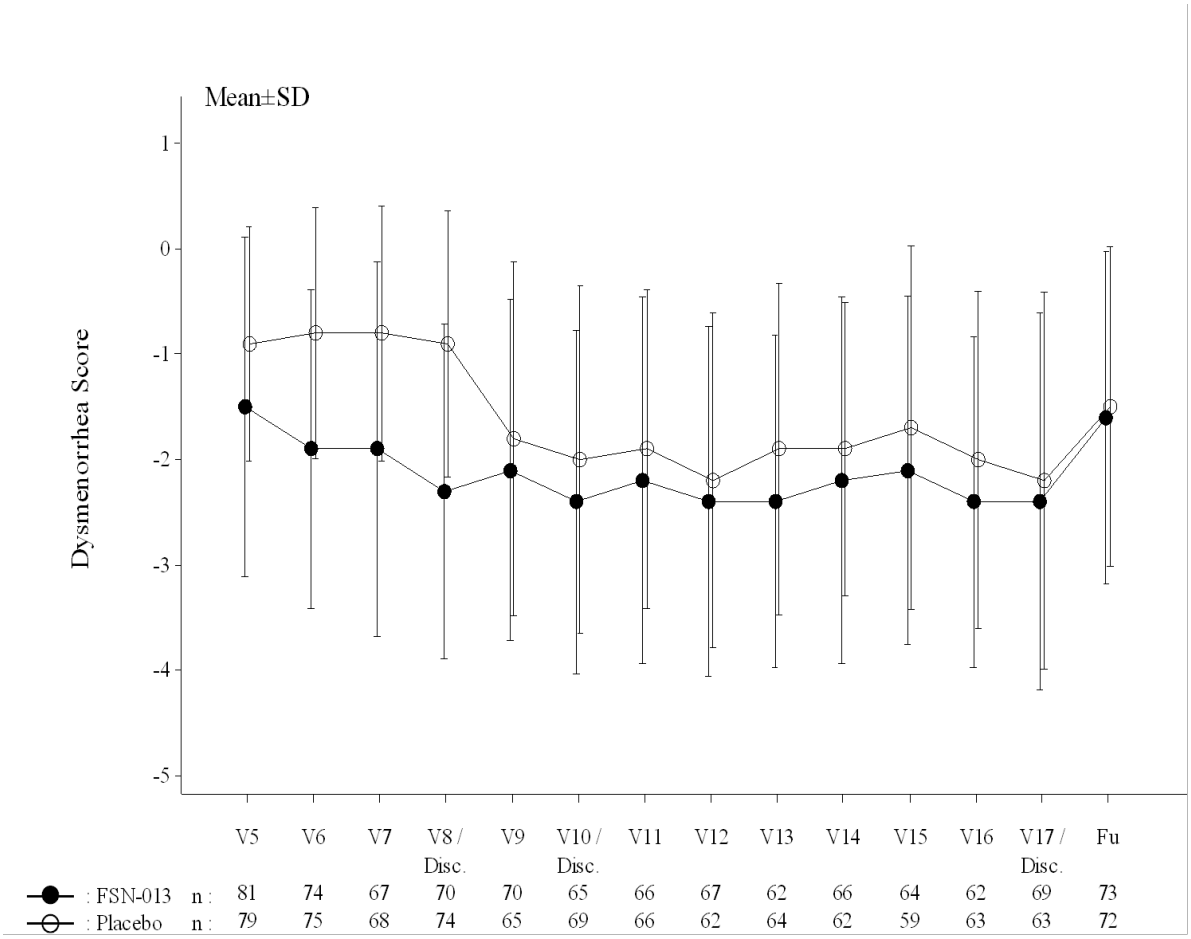


図 2.5-21 月経困難症スコア合計値の投与前からの変化量（最大の解析対象集団）［FSN-013P-03 試験（継続投与期 52 週）］

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）図 11-1 を引用

2.5.4.1.5 副次評価項目

以下、特記しない限り、最大の解析対象集団を対象とした結果を述べる。

2.5.4.1.5.1 治療が有効であった被験者の割合

投与前から投与 4 周期目までに月経困難症スコア合計値が 2 点以上改善した被験者の割合は、FSN-013 群では 64.3%、プラセボ群で 28.4%であり、FSN-013 群はプラセボ群に比べて治療が有効であった被験者の割合が数値的に高いことが示された。また、投与 13 周期目の FSN-013 群でも同様（64.8%）であった。投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群でも FSN-013 群と同様な結果（64.6%）を示した。

2.5.4.1.5.2 月経困難症症状に対する VAS 値

投与 4 周期目までの月経困難症症状に対する VAS 値の投与前からの変化量に関し、共分散分析に基づく群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両測 95%信頼区間）は、-25.8（-33.6～-18.0）mm であり、FSN-013 群はプラセボ群に比較して統計学的に有意な VAS 値の改善を示した（p<0.001）。またその推移は、投与 2 周期目まで減少した後、継続投与期 9 周期を含む投与 13 周期目までおおむねプラトーに推移した。投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群でも FSN-013 群と同様に推移した。

2.5.4.1.5.3 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値

投与 4 周期目までの月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の投与前からの変化量に関し、共分散分析に基づく群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両測 95%信頼区間）は、-25.6（-33.7～-17.4）mm であり、FSN-013 群はプラセボ群に比較して統計学的に有意な VAS 値の改善を示した（p<0.001）。またその推移は、投与 2 周期目まで減少した後、継続投与期 9 周期を含む投与 13 周期目までおおむねプラトーに推移した。投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群でも FSN-013 群と同様に推移した。

2.5.4.1.5.4 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア

投与 4 周期目までの月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアの投与前からの変化量に関し、共分散分析に基づく群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両測 95%信頼区間）は、-0.1（-0.5～0.4）であり、両群間で差はみられなかった（p=0.771）。投与 13 周期目の FSN-013 群の結果も、投与 4 周期目と同様であった。

2.5.4.1.5.5 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値

投与 4 周期目までの月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量に関し、共分散分析に基づく群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両測 95%信頼区間）は、-3.0（-9.3～3.3）mm であり、両群間で差はみられなかった（p=0.351）。投与 13 周期目の FSN-013 群の結果も、投与 4 周期目と同様であった。

2.5.4.1.5.6 器質性病変に対する影響

2.5.4.1.5.6.1 ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、骨盤の圧痛

器質性月経困難症と診断された被験者を対象に、双合診であるダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限及び骨盤の圧痛に対する影響を評価した。なお、双合診評価（なし、軽度、中等度、高

度）が投与前から 1 段階以上変化した場合を改善又は悪化、変化しなかった場合を不変と定義し、各定義における被験者の割合を求めた。

ダグラス窩の硬結が改善した被験者の割合は、投与 4 周期目では FSN-013 群で 15.4%（8/52 例）、プラセボ群で 10.2%（5/49 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群に比べて数値的な改善を示した。なお、悪化した被験者の割合は、FSN-013 群では 3.8%（2/52 例）、プラセボ群では 2.0%（1/49 例）であった。FSN-013 群の投与 13 周期目では、改善した被験者の割合［20.9%（10/48 例）］は投与 4 周期目よりさらに数値的に増加した。

子宮可動性制限が改善した被験者の割合は、投与 4 周期目では FSN-013 群で 23.1%（12/52 例）、プラセボ群で 6.1%（3/49 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群に比べて数値的な改善を示した。なお、悪化した被験者の割合は、FSN-013 群では 1.9%（1/52 例）、プラセボ群では 4.0%（2/49 例）であった。FSN-013 群の投与 13 周期目では、改善した被験者の割合［29.2%（14/48 例）］は投与 4 周期目よりもさらに数値的に増加した。

骨盤の圧痛が改善した被験者の割合は、投与 4 周期目では FSN-013 群で 26.9%（14/52 例）、プラセボ群で 10.2%（5/49 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群に比べて数値的な改善を示した。なお、悪化した被験者の割合は、FSN-013 群では 3.8%（2/52 例）、プラセボ群では 4.1%（2/49 例）であった。FSN-013 群の投与 13 周期目では、改善した被験者の割合［43.8%（21/48 例）］は投与 4 周期目よりもさらに数値的に増加した。

2.5.4.1.5.6.2 チョコレート嚢胞の数・大きさ

器質性月経困難症と診断された被験者のうち、投与前からチョコレート嚢胞を有する被験者数は少ない（FSN-013：7 例、プラセボ群：8 例）ことから、十分に評価できなかった。なお、投与 4 周期における FSN-013 群でのチョコレート嚢胞の大きさ（長径、短径、体積）の投与前からの変化率は縮小傾向にあり、投与 13 周期でさらに縮小傾向にあった。

2.5.4.1.5.7 子宮の大きさ

交差する長径の投与 4 周期目における投与前からの変化量（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群では-1.38（-3.06～0.31）mm、またプラセボ群では-1.29（-3.05～0.47）mm であり、両群間で差は認められなかった。交差する短径も同程度の変化量であった［FSN-013 群：-1.00（-2.40～0.40）mm、プラセボ群：0.35（-0.77～1.46）mm］。投与 13 周期目の FSN-013 群の結果でも、子宮の増大は認められなかった。

2.5.4.1.5.8 血清 CA125 濃度（安全性評価項目・有効性側面から追記）

投与 4 周期目における血清 CA125 濃度の投与前からの変化量は、FSN-013 群では-5.10±12.017 U/mL、またプラセボ群では 6.85±71.653 U/mL であり、FSN-013 群において低下傾向がみられた。投与 13 周期目における FSN-013 群では投与 4 周期よりも改善し、プラセボ群でも FSN-013 群同様に改善した。

2.5.4.1.5.9 血清 E2、プロゲステロン、FSH、LH 濃度

血清 E2 濃度の平均値（両側 95%信頼区間）及び血清プロゲステロン濃度の平均値は、投与 4 周期目における変化量として、FSN-013 群［-118.9（-147.4～-90.3）pg/mL 及び-8.68（-10.27～-

7.09）ng/mL］においてプラセボ群［-18.4（-55.0～18.2）pg/mL 及び-2.56（-4.69～-0.44）ng/mL］よりも明らかに低下した。投与 8 周期における FSN-013 群でもそれぞれ投与 4 周期と同様な結果が認められ、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群でもそれぞれ FSN-013 群と同様な推移を示した。

また、卵胞成熟の閾値である血清 E2 濃度 27.2 pg/mL 未満又は以上の被験者の割合、及び血清プロゲステロン濃度 1.57 ng/mL 未満又は以上の被験者の割合を比較した。

投与 4 周期目における血清 E2 濃度が 27.2 pg/mL 未満の被験者の割合は、FSN-013 群では 81.5%であり、プラセボ群での 12.7%と比較して数値的に高かった。同様に、血清プロゲステロン濃度が 1.57 ng/mL 未満の被験者の割合は FSN-013 群では 95.1%であり、プラセボ群での 46.8%と比較して数値的に高かった。投与 8 周期における FSN-013 群でもそれぞれ投与 4 周期と同様な結果が認められ、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群でもそれぞれ FSN-013 群と同様な推移を示した。

さらに、上位ホルモンである性腺刺激ホルモン（FSH 及び LH）の血清中濃度は、投与 4 周期目における変化量として FSN-013 群においてプラセボ群より数値的な低下がみられた。投与 8 周期における FSN-013 群でもそれぞれ投与 4 周期と同様な結果が認められ、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群でもそれぞれ FSN-013 群と同様な推移を示した。

よって、FSN-013 投与による視床下部－下垂体－卵巣軸に対する明らかな抑制が示された。

2.5.4.1.5.10 子宮内膜厚

投与 4 周期目における子宮内膜厚の投与前からの変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は FSN-013 群で-4.91（-5.76～-4.05）mm であり、プラセボ群の-1.40（-2.35～-0.45）mm と比較して子宮内膜厚の菲薄化を認め、卵胞成熟－排卵－黄体形成の抑制を示した。投与 13 周期における FSN-013 群でも投与 4 周期と同様な結果が認められ、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群でも FSN-013 群と同様な推移を示した。

2.5.4.1.5.11 鎮痛薬の使用

投与周期（28 日）ごとの「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用日数」は、FSN-013 群では投与 2 周期より減少を認め、投与 4 周期目では投与前の 3.49±2.926 日（平均値±標準偏差）から 1.92±2.864 日に減少し、それ以降はおおむねプラトーに推移した。投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群でも FSN-013 群と同様な推移を示した。

また、投与 1 周期目から投与 4 周期目までの、投与周期（28 日）ごとの「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積日数」は、FSN-013 群での 10.54±11.957 日（中央値：7.00 日）に対し、プラセボ群では 11.34±8.857 日（中央値：9.00 日）であり、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に少なかった。

投与 1 周期目から投与 4 周期目までの、投与周期（28 日）ごとの「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積錠数」は、FSN-013 群で 15.21±17.601 錠（中央値：11.00 錠）、プラセボ群で 17.74±16.723 錠（中央値：12.00 錠）であり、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に少なかった。投与 5 周期目以降、FSN-013 群の投与錠数の変化量は一定であった。投与 5 周

期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群でも、FSN-013 群と同様な推移を示した。

2.5.4.1.5.12 日常活動、睡眠、労働生産性

2.5.4.1.5.12.1 日常活動の障害

前回来院時から当該来院時までの日常活動への障害の程度を 5 段階で評価した。

投与 4 周期目の程度別の被験者割合は、いずれも FSN-013 群で数値的な改善がみられ、うち「極端に妨げられた」と評価した被験者は FSN-013 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 FSN-013 群での 8.6%に対し、プラセボ群では 24.1%と多かった。さらに、「全く妨げられなかった」及び「あまり妨げられなかった」の被験者割合は、合計で FSN-013 群では 54.3%、プラセボ群では 29.1%であった。投与 13 周期目の FSN-013 群では、「全く妨げられなかった」の被験者割合はより増加し、「妨げられた」の被験者割合はより減少した。投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群でも FSN-013 群と同様な改善が認められた。

患者日誌にて連日収集した程度別日数も被験者割合と同様な傾向を示し、投与 4 周期目に「全く妨げられなかった」と評価した日数は、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に増加した。

2.5.4.1.5.12.2 睡眠に対する障害

前回来院時から当該来院時までの睡眠に対する障害の程度を 5 段階で評価した。

投与 4 周期目の程度別の被験者割合は、いずれも FSN-013 群で数値的な改善がみられ、うち「極端に妨げられた」と評価した被験者は FSN-013 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 FSN-013 群での 4.9%に対し、プラセボ群では 15.2%と多かった。さらに、「全く妨げられなかった」及び「あまり妨げられなかった」の被験者割合は、合計で FSN-013 群では 82.7%、プラセボ群では 54.4%であり、特に「全く妨げられなかった」の被験者割合はプラセボ群での 11.4%に対し、FSN-013 群では 44.4%と数値的に高かった。投与 13 周期目の FSN-013 群では、「あまり妨げられなかった」の被験者割合は増加し、「妨げられた」の被験者割合は減少した。投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群でも FSN-013 群と同様な改善が認められた。

患者日誌にて連日収集した程度別日数も被験者割合と同様な傾向を示し、投与 4 周期目に「全く妨げられなかった」と評価した日数は、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に増加した。

2.5.4.1.5.12.3 労働生産性に対する障害

来院時に労働生産性に対する障害を評価した。

「過去 7 日間の就業効率への影響（0 から 10 段階評価）」（平均値±標準偏差）は、投与 4 周期目の FSN-013 群では 1.7±2.59（投与前：4.1±2.73）、プラセボ群では 2.2±2.60（投与前：4.3±3.11）であった。投与 13 周期目の FSN-013 群でも同様な結果であり、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群でも FSN-013 群と同様な改善が認められた。

また、「過去 7 日間の就労時の欠務時間（健康上の問題）」は、投与 4 周期目の FSN-013 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、FSN-013 群では数値的な改善がみられた。投与 13 周期目の FSN-013 群でも同様な結果であった。投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では一定の変化を示さなかった。

「過去 7 日間の日常活動への影響（0 から 10 段階評価）」は、投与 4 周期目の FSN-013 群では 1.8±2.56（投与前：4.2±2.79）、プラセボ群では 2.4±2.58（投与前：4.5±3.02）であった。投与 13 周期目の FSN-013 群でも同様な結果であり、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群でも FSN-013 群と同様な改善が認められた。

2.5.4.1.5.13 臨床的全般改善度

投与 4 周期目の来院時において、医師による「臨床的全般改善度」の評価を行った。7 段階評価のうち上位 2 つの評価に相当する、投与前と比較して「著明な改善／改善」に該当する被験者の割合は、FSN-013 群で 44.4%、プラセボ群で 13.9%であり、FSN-013 群ではプラセボ群と比較して数値的に高かった。投与 13 周期目の FSN-013 群では、「著明な改善／改善」に該当する被験者の割合はより増加した。投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群でも FSN-013 群と同様な改善が認められた。

2.5.4.1.5.14 臨床的全般満足度

投与 4 周期目の来院時において、被験者自身による「臨床的全般満足度」の評価を行った。7 段階評価のうち上位 2 つの評価に相当する、投与前と比較して「著しく満足／大変満足」に該当する被験者の割合は、FSN-013 群で 49.4%、プラセボ群で 10.1%であり、FSN-013 群ではプラセボ群と比較して数値的に高かった。投与 13 周期目の FSN-013 群では、「著しく満足／大変満足」に該当する被験者の割合はより増加した。投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群でも FSN-013 群と同様な改善が認められた。

2.5.4.1.6 部分集団における結果の比較

追加解析として、割付因子である月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの「月経困難症スコア合計値」、「月経困難症症状に対する VAS 値」、及び「月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値」を評価した。

投与 4 周期目における月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の平均値（両側 95%信頼区間）は、機能性月経困難症患者で-1.2（-2.0～-0.4）、器質性月経困難症患者で-1.5（-2.2～-0.9）であり、同様の結果であった。

また、月経困難症症状に対する VAS 値のベースライン観察期からの変化量［機能性：-22.2（-36.6～-7.8）、器質性：-28.2（-38.1～-18.2）］、及び月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値［機能性：22.5（-36.8～-8.2）、器質性：-30.2（-41.2～-19.2）］も同様の結果であった。

2.5.4.2 有効性に関する結論

月経困難症に対する有効性（FSN-013P-03 試験）

日本人の月経困難症患者を対象に、FSN-013 を 24 日間、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、4 周期（16 週間）投与したとき、主要評価項目であるベースライン観察期から投与 4 周期目までの月経困難症スコア合計値の変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）］は、FSN-013 群で-2.3±1.59（-2.6～-1.9）、プラセボ群で-0.9±1.26（-1.1～-0.6）であった。共分散分析の結果、ベースラインからの変化量に関する FSN-013 群とプラセボ群との差（FSN-013 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、主要評価項目について FSN-013 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p<0.001）。また、副解析として実施した、欠測値に対する多重代入法及びプラセボ多重代入法を用いた感度分析、並びに治験実施計画書に適合した対象集団を対象とした共分散分析（LOCF 法）から、主解析の結果の安定性が確認された。

月経困難症を効能・効果とする国内既承認薬（EE/NET 配合剤、EE/DRSP 配合剤、EE/LNG 配合剤）に関するプラセボ対照検証試験における月経困難症スコア合計値の変化量は、実薬群で-2.3～-1.8、プラセボ群で-1.3～-0.9、また群間差（実薬群−プラセボ群）は-1.0～-0.9 であったことが報告されている。本治験（FSN-013P-03 試験）における群間差（FSN-013 群－プラセボ群）は、既承認薬と同様、1 点以上の月経困難症スコア合計値の改善であった。さらに、月経困難症スコア合計値の投与前からの変化量が 2 点以上の有効例割合は、投与 4 周期目において 64.3%であり、多くの被験者で 2 点以上の改善がみられ、プラセボ群での被験者割合（28.4%）の約 2.3 倍に相当した。なお、国内既承認薬に関するプラセボ対照検証試験における月経時の疼痛 VAS の投与前からの変化量は-20.6～-13.1 mm であり、疼痛スコア（NRS）の 1～2 段階の改善に相当する。

また、機能性月経困難症患者と器質性月経困難症患者に対しても、月経困難症スコア合計値の変化量は同様の結果であったことから、FSN-013 はいずれに対しても改善が期待できると考えられた。

一方、月経困難症の主訴である疼痛に加えて症状の多様性に鑑み、月経困難症症状、月経時又は消退出血時の骨盤痛、並びに月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛について VAS による評価を行った。

投与前から投与 4 周期目までの VAS 値変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両測 95%信頼区間）は、月経困難症症状に対する VAS 値では-25.8（-33.6～-18.0）mm、月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値は-25.6（-33.7～-17.4）mm であり、いずれの評価項目においてもプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた（p<0.001）。機能性月経困難症患者と器質性月経困難症患者に対しても、月経困難症症状に対する VAS 値、及び月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の変化量は同様の結果であった。

なお、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛については両群間で差は認められなかったが、月経困難症に伴う骨盤痛は月経期間中に増悪することから、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア及び VAS 値のベースラインが低かったことによるものと推察される。

また、器質性月経困難症の原疾患である子宮筋腫、子宮内膜症及び子宮腺筋症と診断された被験者を対象に、子宮可動性制限、骨盤圧痛及びダグラス窩硬結の双合診を実施し、投与前後にお

ける変化を改善率（なし、軽度、中等度、高度の 4 段階評価から投与前後で 1 段階以上の改善）として評価した。ダグラス窩硬結、子宮可動性制限及び骨盤圧痛の各改善率は、FSN-013 群ではそれぞれ 15.4%、23.1%及び 26.9%であり、プラセボ群での改善率 6.1～10.2%と比較して、数値的に大きな改善が FSN-013 の 4 周期投与によりみられた。また、子宮の大きさについては、FSN-013 群において増大を示唆する所見はみられなかった。

月経困難症に伴う疼痛緩和を目的に鎮痛薬が使用された日数・錠数は、プラセボ群と比較して FSN-013 群の方が少なかったことから、FSN-013 は月経困難症の改善により、月経困難症患者の鎮痛薬の使用日数及び使用錠数を減少させることが示された。

以上のように、FSN-013 の 4 周期投与により、月経困難症に伴う疼痛及び関連症状の緩和がみられ、日常活動度や睡眠障害の改善、並びに医師評価の治療改善度や被験者評価の治療満足度の結果に反映されたと考えられる。

これらの結果より、FSN-013 は月経困難症に対し、有効性を示すことが確認された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の計画

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）により評価した。また、個々の試験ごとの評価に加え、これらの 2 試験を併合した結果を用いて長期安全性を評価した。

その他に、海外で避妊を効能効果として安全性を評価した Integrated Summary of Safety（ISS）に基づき、安全性試験結果の類似性及び相違点を検討した。なお、海外 ISS には第 III 相試験 2 試験（MIT-Es0001-C301 試験及び MIT-Es0001-C302 試験）及び第 II 相試験 3 試験（MIT-Es0001-C201 試験、MIT-Es0001-C202 試験及び ES-C02 試験）が含まれる。

FSN-013P-03 及び FSN-013P-04 試験では、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。継続投与試験（併合解析）の投与後 52 週までの解析時では、FSN-013P-03 及び FSN-013P-04 試験の安全性解析対象集団のうち、Primary Safety Population（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験で FSN-013 群に割り付けられた被験者）を解析対象集団とした。

2.5.5.2 国内試験

2.5.5.2.1 全般的な曝露状況及び人口統計学的特性

2.5.5.2.1.1 全般的な曝露状況

2.5.5.2.1.1.1 FSN-013P-03 試験

治験に登録された被験者のうち、2 次登録された被験者で治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 160 例（FSN-013 群：81 例、プラセボ群：79 例）を安全性解析対象集団として採用した。服薬率はいずれの群もほぼ 100%であった。

2.5.5.2.1.1.2 FSN-013P-04 試験

治験に登録された被験者のうち、2 次登録された被験者で治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 162 例（FSN-013 群：79 例、プラセボ群：83 例）を安全性解析対象集団として採用した。服薬率はいずれの群もほぼ 100%であった。

2.5.5.2.1.1.3 継続投与試験（併合解析）

FSN-013 群で、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された安全性解析対象集団 160 例を Primary Safety Population として採用した。服薬率はほぼ 100%であった。

2.5.5.2.1.2 人口統計学的特性

2.5.5.2.1.2.1 FSN-03P-03 試験

被験者の年齢（平均値±標準偏差）は FSN-013 群で 34.6±8.47 歳、プラセボ群で 32.6±8.17 歳、BMI は FSN-013 群で 21.34±3.010 kg/m^2、プラセボ群で 21.67±2.375 kg/m^2 であった。

月経周期は FSN-013 群で 28.92±2.807 日、プラセボ群で 29.54±2.967 日であった。

出血日数は FSN-013 群で 4.96±1.015 日、プラセボ群で 4.99±1.322 日、点状出血日数は 1.36±0.945 日、1.68±1.243 日であった。

それ以外の項目も含め、FSN-013 群とプラセボ群の間で被験者背景に大きな差は認められなかった。

2.5.5.2.1.2.2 FSN-03P-04 試験

被験者の年齢（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群で 34.6±6.89 歳、プラセボ群で 34.8±7.48 歳、BMI は、FSN-013 群で 21.31±2.369 kg/m^2、プラセボ群で 21.47±2.805 kg/m^2 であった。

月経周期は FSN-013 群で 28.78±2.672 日、プラセボ群で 28.97±2.863 日であった。

出血日数は FSN-013 群で 4.96±1.208 日、プラセボ群で 4.89±1.495 日、点状出血日数は 1.80±1.362 日、1.87±1.465 日であった。

それ以外の項目も含め、FSN-013 群とプラセボ群の間で被験者背景に大きな差は認められなかった。

2.5.5.2.1.2.3 継続投与試験（併合解析）

Primary Safety Population での年齢及び BMI（平均値±標準偏差）は、それぞれ 34.6±7.7 歳、21.3±2.7 kg/m^2 であった。月経周期は 28.85±2.733 日、出血日数は 4.96±1.111 日、点状出血日数は 1.58±1.187 日であった。

2.5.5.2.2 有害事象の全般的な発現状況

2.5.5.2.2.1.1 FSN-03P-03 試験

投与後 24 週までの TEAE の発現割合は、FSN-013 群で 97.5%、プラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え）で 93.7%に発現し、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は FSN-013 群で 85.2%、プラセボ群で 77.2%に発現した。

死亡及びその他の重篤な TEAE は認められなかった。投与中止に至った TEAE として、FSN-013 群で片頭痛が 1 例に 1 件、プラセボ群で倦怠感が 1 例に 1 件、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。

投与後 52 週までの TEAE の発現割合は、FSN-013 群で 100.0%、プラセボ群（以下、52 週データは投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切り替えた 36 週間のデータのみを集計）で 95.9%に発現し、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は FSN-013 群で 93.8%、プラセボ群で 90.5%に発現した。

死亡は認められなかった。その他の重篤な TEAE として、FSN-013 群で統合失調感情障害が 1 例に 1 件、物質使用障害が 1 例に 1 件、プラセボ群でトリプルネガティブ乳癌が 1 例に 1 件認められた。投与中止に至った TEAE として、FSN-013 群で片頭痛が 1 例に 1 件、プラセボ群で貧血が 1 例に 1 件、フィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、可溶性フィブリンモノマー複合体増加が 1 例に 1 件、前兆を伴う片頭痛が 1 例に 1 件、月経中間期出血が 1 例に 1 件認められた。

2.5.5.2.2.1.2 FSN-03P-04 試験

投与後 24 週までの TEAE の発現割合は、FSN-013 群で 97.5%、プラセボ群で 86.7%に発現し、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は FSN-013 群で 83.5%、プラセボ群で 36.1%に発現した。

死亡及びその他の重篤な TEAE は認められなかった。投与中止に至った TEAE として、FSN-013 群で認められず、プラセボ群で D-ダイマー上昇が 1 例に 1 件認められた。

投与後 52 週までの TEAE の発現割合は、FSN-013 群で 100%、プラセボ群（以下、52 週データは投与 7 周期目以降に FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）で 97.4%に発現し、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は FSN-013 群で 89.9%、プラセボ群で 85.7%に発現した。

死亡は認められなかった。その他の重篤な TEAE として、FSN-013 群で中咽頭癌が 1 例に 1 件認められた。投与中止に至った TEAE として、FSN-013 群で中咽頭癌が 1 例に 1 件、プラセボ群でフィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件及び甲状腺機能検査異常が 1 例に 1 件認められた。

2.5.5.2.2.1.3 継続投与試験（併合解析）

FSN-013 群での投与後 24 週までの TEAE の発現割合は、97.5%であり、治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE は、84.4%の頻度で発現した。

死亡及びその他の重篤な TEAE は認められなかった。投与中止に至った TEAE として、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。

投与後 52 週までの Primary Safety Population における TEAE の発現割合は 100.0%であり、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は 91.9%の頻度で発現した。死亡は認められなかった。その他の重篤な TEAE として PT 別で、中咽頭癌が 1 例に 1 件、統合失調感情障害が 1 例に 1 件、物質使用障害が 1 例に 1 件認められた。投与中止に至った TEAE として、中咽頭癌が 1 例に 1 件、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。

2.5.5.2.3 比較的よくみられる有害事象

2.5.5.2.3.1.1 FSN-013P-03 試験

投与後 24 週までの比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別の発現割合を表 2.5-26 に示す。

FSN-013 群で 5%以上の割合で発現した TEAE は、月経中間期出血（65.4%）、発熱（23.5%）、頭痛（19.8%）、重度月経出血（17.3%）、COVID-19（13.6%）、上咽頭炎（12.3%）、悪心（11.1%）、乳房痛（7.4%）、ワクチン接種部位疼痛（7.4%）及び上腹部痛（6.2%）であった。

FSN-013 群で 5%以上の頻度で発現した治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は、月経中間期出血（64.2%）、重度月経出血（17.3%）、悪心（9.9%）、乳房痛（7.4%）であった。

重度の TEAE として血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 例に 1 件認められたが（因果関係関連なし）、その他の TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。

表 2.5-26 比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合［FSN-013P-03 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（24 週）

System Organ Class Preferred Term		FSN-013 N = 81		Placebo N = 79	
		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		424	79 (97 5)	318	74 (93 7)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3	3 (3 7)	2	2 (2 5)
Lymphadenopathy	リンパ節症	2	2 (2 5)	1	1 (1 3)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	6	5 (6 2)	2	2 (2 5)
Vertigo	回転性めまい	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	40	23 (28 4)	26	21 (26 6)
Nausea	悪心	9	9 (11 1)	7	7 (8 9)
Abdominal pain upper	上腹部痛	9	5 (6 2)	4	3 (3 8)
Stomatitis	口内炎	7	4 (4 9)	0	0 (0 0)
Toothache	歯痛	4	4 (4 9)	3	3 (3 8)
Dental caries	齲歯	3	3 (3 7)	1	1 (1 3)
Diarrhoea	下痢	3	3 (3 7)	1	1 (1 3)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1	1 (1 2)	4	4 (5 1)
Constipation	便秘	1	1 (1 2)	3	3 (3 8)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害及び投与部位の状態	32	28 (34 6)	37	30 (38 0)
Pyrexia	発熱	19	19 (23 5)	26	26 (32 9)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	7	6 (7 4)	1	1 (1 3)
Malaise	倦怠感	2	2 (2 5)	4	4 (5 1)
Axillary pain	腋窩痛	1	1 (1 2)	2	2 (2 5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	47	31 (38 3)	32	26 (32 9)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	14	10 (12 3)	12	10 (12 7)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	11	11 (13 6)	5	5 (6 3)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	4	4 (4 9)	2	2 (2 5)
Cystitis	膀胱炎	4	3 (3 7)	3	3 (3 8)
Genital herpes	陰部ヘルペス	3	2 (2 5)	1	1 (1 3)
Gastroenteritis	胃腸炎	2	2 (2 5)	2	2 (2 5)
Injury, poisoning and procedural complications	障害、中毒および処置合併症	8	6 (7 4)	7	6 (7 6)
Procedural pain	処置による疼痛	5	4 (4 9)	4	3 (3 8)
Investigations	臨床検査	11	8 (9 9)	8	5 (6 3)
Soluble fibrin monomer complex increased	可溶性フィブリンモノマー複合体増加	2	2 (2 5)	2	2 (2 5)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	2	2 (2 5)	1	1 (1 3)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	1	1 (1 2)	3	3 (3 8)

表 2.5-26 比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合［FSN-013P-03 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（24 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term		FSN-013 N = 81		Placebo N = 79	
		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		424	79 (97 5)	318	74 (93 7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	18	17 (21 0)	9	8 (10 1)
Neck pain	頚部痛	4	4 (4 9)	0	0 (0 0)
Arthralgia	関節痛	3	3 (3 7)	3	3 (3 8)
Back pain	背部痛	3	3 (3 7)	3	3 (3 8)
Arthritis	関節炎	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Pain in extremity	四肢痛	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Nervous system disorders	神経系障害	36	22 (27 2)	39	30 (38 0)
Headache	頭痛	29	16 (19 8)	28	21 (26 6)
Dizziness	浮動性めまい	2	2 (2 5)	1	1 (1 3)
Somnolence	傾眠	2	2 (2 5)	3	3 (3 8)
Migraine	片頭痛	1	1 (1 2)	2	2 (2 5)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	186	62 (76 5)	136	52 (65 8)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	144	53 (65 4)	110	44 (55 7)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	17	14 (17 3)	2	2 (2 5)
Breast pain	乳房痛	7	6 (7 4)	8	8 (10 1)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	7	4 (4 9)	0	0 (0 0)
Pelvic pain	骨盤痛	4	4 (4 9)	3	2 (2 5)
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	2	2 (2 5)	1	1 (1 3)
Oligomenorrhoea	希発月経	1	1 (1 2)	9	8 (10 1)
Breast discomfort	乳房不快感	0	0 (0 0)	2	2 (2 5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦郭障害	14	9 (11 1)	6	5 (6 3)
Cough	咳嗽	4	3 (3 7)	2	2 (2 5)
Cough variant asthma	咳喘息	4	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3	3 (3 7)	1	1 (1 3)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0 (0 0)	2	2 (2 5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9	9 (11 1)	7	7 (8 9)
Acne	ざ瘡	3	3 (3 7)	1	1 (1 3)
Urticaria	蕁麻疹	2	2 (2 5)	1	1 (1 3)
Eczema	湿疹	0	0 (0 0)	3	3 (3 8)

MedDRA : Version 24 0

Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events : Treatment emergent adverse events with incidence of 2% or more in at least one of the groups

FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 12-3 より作成

投与後 52 週までの比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.5-27 に示す。

FSN-013 群で 5%以上の発現割合で認められた TEAE は、月経中間期出血（81.5%）、COVID-19（33.3%）、頭痛（32.1%）、発熱（30.9%）、重度月経出血（23.5%）、上咽頭炎（21.0%）、悪心（13.6%）、ワクチン接種部位疼痛（12.3%）、外陰部腟カンジダ症（9.9%）、口腔咽頭痛（8.6%）、上腹部痛（8.6%）、乳房痛（7.4%）、下痢（7.4%）、膀胱炎（7.4%）、倦怠感（6.2%）、骨盤痛（6.2%）、歯痛（6.2%）、背部痛（6.2%）、コロナウイルス感染（6.2%）、回転性めまい（6.2%）、咳嗽（6.2%）、胃腸炎（6.2%）、頚部痛（6.2%）であった。

FSN-013 群で 5%以上の頻度で発現した治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は、月経中間期出血（79.0%）、重度月経出血（23.5%）、悪心（9.9%）、乳房痛（7.4%）、頭痛（6.2%）及び骨盤痛（6.2%）であった。

重度の TEAE として血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 例に 1 件認められたが（因果関係関連なし）、その他の TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。

プラセボ群では投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替えた後、重度の TEAE としてトリプルネガティブ乳癌（因果関係関連なし）が 1 例に 1 件認められた。

表 2.5-27 比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合［FSN-013P-03 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（52 週）

System Organ Class Preferred Term		FSN-013 N = 81		Placebo N = 74	
		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		859	81 (100 0)	550	71 (95 9)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	6	6 (7 4)	3	3 (4 1)
Lymphadenopathy	リンパ節症	2	2 (2 5)	1	1 (1 4)
Anaemia	貧血	1	1 (1 2)	2	2 (2 7)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	10	9 (11 1)	6	5 (6 8)
Vertigo	回転性めまい	5	5 (6 2)	2	2 (2 7)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	0	0 (0 0)	2	2 (2 7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	70	34 (42 0)	29	17 (23 0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	12	7 (8 6)	1	1 (1 4)
Nausea	悪心	11	11 (13 6)	9	8 (10 8)
Diarrhoea	下痢	10	6 (7 4)	3	1 (1 4)
Stomatitis	口内炎	7	4 (4 9)	0	0 (0 0)
Toothache	歯痛	5	5 (6 2)	4	4 (5 4)
Dental caries	齲歯	4	4 (4 9)	2	2 (2 7)
Abdominal pain	腹痛	3	3 (3 7)	3	1 (1 4)
Constipation	便秘	3	3 (3 7)	2	2 (2 7)
Gastritis	胃炎	3	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	2	2 (2 5)	1	1 (1 4)
Anal fissure	裂肛	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Enterocolitis	腸炎	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Vomiting	嘔吐	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Abdominal distension	腹部膨満	1	1 (1 2)	2	2 (2 7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	54	38 (46 9)	30	21 (28 4)
Pyrexia	発熱	30	25 (30 9)	17	17 (23 0)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	11	10 (12 3)	2	2 (2 7)
Malaise	倦怠感	5	5 (6 2)	6	5 (6 8)
Fatigue	疲労	2	2 (2 5)	1	1 (1 4)
Immune system disorders	免疫系障害	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	109	48 (59 3)	63	40 (54 1)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	27	27 (33 3)	17	17 (23 0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	27	17 (21 0)	12	10 (13 5)
Genital herpes	陰部ヘルペス	9	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	8	8 (9 9)	6	6 (8 1)
Cystitis	膀胱炎	7	6 (7 4)	1	1 (1 4)

表 2.5-27 比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合［FSN-013P-03 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（52 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term		FSN-013 N = 81		Placebo N = 74	
		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Gastroenteritis	胃腸炎	6	5 (6 2)	1	1 (1 4)
Coronavirus infection	コロナウイルス感染	5	5 (6 2)	3	3 (4 1)
Tonsillitis	扁桃炎	4	3 (3 7)	0	0 (0 0)
Gingivitis	歯肉炎	2	2 (2 5)	3	3 (4 1)
Influenza	インフルエンザ	2	2 (2 5)	1	1 (1 4)
Periodontitis	歯周炎	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰腟炎	1	1 (1 2)	6	5 (6 8)
Pharyngitis	咽頭炎	1	1 (1 2)	4	4 (5 4)
Vulvitis	外陰部炎	1	1 (1 2)	3	2 (2 7)
Pericoronitis	歯冠周囲炎	0	0 (0 0)	2	2 (2 7)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	12	10 (12 3)	13	11 (14 9)
Procedural pain	処置による疼痛	5	4 (4 9)	4	3 (4 1)
Arthropod sting	節足動物刺傷	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Ligament sprain	靭帯捻挫	2	2 (2 5)	3	2 (2 7)
Contusion	挫傷	0	0 (0 0)	2	2 (2 7)
Investigations	臨床検査	21	13 (16 0)	9	6 (8 1)
Soluble fibrin monomer complex increased	可溶性フィブリンモノマー複合体増加	4	4 (4 9)	2	2 (2 7)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	4	4 (4 9)	1	1 (1 4)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	2	2 (2 5)	4	4 (5 4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	29	24 (29 6)	13	10 (13 5)
Neck pain	頚部痛	6	5 (6 2)	0	0 (0 0)
Back pain	背部痛	5	5 (6 2)	4	4 (5 4)
Arthralgia	関節痛	3	3 (3 7)	2	2 (2 7)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	3	3 (3 7)	2	1 (1 4)
Myalgia	筋肉痛	3	3 (3 7)	1	1 (1 4)
Arthritis	関節炎	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Osteoarthritis	変形性関節症	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Pain in extremity	四肢痛	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	2 (2 5)	3	3 (4 1)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	2	2 (2 5)	1	1 (1 4)
Nervous system disorders	神経系障害	88	34 (42 0)	60	28 (37 8)
Headache	頭痛	74	26 (32 1)	51	22 (29 7)
Dizziness	浮動性めまい	4	3 (3 7)	1	1 (1 4)

表 2.5-27　比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合［FSN-013P-03 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（52 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term		FSN-013 N = 81		Placebo N = 74	
		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Somnolence	傾眠	3	3 (3.7)	4	4 (5.4)
Parosmia	嗅覚錯誤	2	2 (2.5)	1	1 (1.4)
Taste disorder	味覚障害	2	2 (2.5)	1	1 (1.4)
Psychiatric disorders	精神障害	9	7 (8.6)	3	3 (4.1)
Depression	うつ病	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Insomnia	不眠症	1	1 (1.2)	2	2 (2.7)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	375	74 (91.4)	281	61 (82.4)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	297	66 (81.5)	235	53 (71.6)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	30	19 (23.5)	12	8 (10.8)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	15	4 (4.9)	7	1 (1.4)
Breast pain	乳房痛	7	6 (7.4)	8	7 (9.5)
Pelvic pain	骨盤痛	7	5 (6.2)	4	4 (5.4)
Hypomenorrhoea	過少月経	3	3 (3.7)	3	2 (2.7)
Polymenorrhoea	頻発月経	3	3 (3.7)	1	1 (1.4)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	3	3 (3.7)	0	0 (0.0)
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Oligomenorrhoea	希発月経	2	1 (1.2)	8	8 (10.8)
Breast discomfort	乳房不快感	0	0 (0.0)	2	2 (2.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	25	17 (21.0)	15	10 (13.5)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	8	7 (8.6)	2	2 (2.7)
Cough	咳嗽	7	5 (6.2)	1	1 (1.4)
Cough variant asthma	咳喘息	4	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2	2 (2.5)	3	2 (2.7)
Productive cough	湿性咳嗽	1	1 (1.2)	2	2 (2.7)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0 (0.0)	5	4 (5.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	26	19 (23.5)	14	12 (16.2)
Acne	ざ瘡	5	4 (4.9)	1	1 (1.4)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	3	3 (3.7)	1	1 (1.4)
Urticaria	蕁麻疹	3	3 (3.7)	2	2 (2.7)
Dermatitis	皮膚炎	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Miliaria	汗疹	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Pruritus	そう痒症	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Eczema	湿疹	1	1 (1.2)	4	3 (4.1)

MedDRA : Version 24 0

Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events : Treatment emergent adverse events with incidence of 2% or more in at least one of the groups

FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward

FSN-013P-03 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 12-3 より作成

2.5.5.2.3.1.2　FSN-013P-04 試験

投与後 24 週までの比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.5-28 に示す。

FSN-013 群で 5%以上の割合で発現した TEAE は、月経中間期出血（69.6%）、発熱（24.1%）、頭痛（17.7%）、重度月経出血（15.2%）、ワクチン接種部位疼痛（12.7%）、上咽頭炎（8.9%）、COVID-19（8.9%）、悪心（6.3%）、傾眠（6.3%）、齲歯（5.1%）、関節痛（5.1%）、処置による疼痛（5.1%）、乳房不快感（5.1%）及び乳房痛（5.1%）であった。

FSN-013 群で 5%以上の頻度で発現した治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は、月経中間期出血（69.6%）、重度月経出血（15.2%）、頭痛（6.3%）、悪心（6.3%）、傾眠（6.3%）、乳房不快感（5.1%）及び乳房痛（5.1%）であった。

いずれの TEAE も軽度もしくは中等度であり、重度の事象はなかった。

表 2.5-28 比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合［FSN-013P-04 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（24 週）

System Organ Class Preferred Term		FSN-013 N = 79		Placebo N = 83	
		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		389	77 (97 5)	235	72 (86 7)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2	2 (2 5)	5	5 (6 0)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	2	2 (2 5)	3	3 (3 6)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1	1 (1 3)	3	3 (3 6)
Vertigo	回転性めまい	0	0 (0 0)	2	2 (2 4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	24	17 (21 5)	26	20 (24 1)
Nausea	悪心	5	5 (6 3)	5	5 (6 0)
Dental caries	齲歯	4	4 (5 1)	4	4 (4 8)
Toothache	歯痛	3	3 (3 8)	3	3 (3 6)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2	2 (2 5)	1	1 (1 2)
Constipation	便秘	2	2 (2 5)	2	2 (2 4)
Diarrhoea	下痢	2	2 (2 5)	2	2 (2 4)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0 (0 0)	2	2 (2 4)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害及び投与部位の状態	38	29 (36 7)	31	22 (26 5)
Pyrexia	発熱	20	19 (24 1)	20	20 (24 1)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	10	10 (12 7)	5	5 (6 0)
Malaise	倦怠感	3	3 (3 8)	2	2 (2 4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	34	23 (29 1)	43	26 (31 3)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	7	7 (8 9)	10	10 (12 0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	7	7 (8 9)	11	10 (12 0)
Tonsillitis	扁桃炎	3	3 (3 8)	0	0 (0 0)
Coronavirus infection	コロナウイルス感染	2	2 (2 5)	1	1 (1 2)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	2	2 (2 5)	1	1 (1 2)
Cystitis	膀胱炎	2	1 (1 3)	3	3 (3 6)
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰腟炎	1	1 (1 3)	3	3 (3 6)
Gastroenteritis	胃腸炎	1	1 (1 3)	4	2 (2 4)
Injury, poisoning and procedural complications	障害、中毒および処置合併症	14	10 (12 7)	7	6 (7 2)
Procedural pain	処置による疼痛	7	4 (5 1)	1	1 (1 2)
Contusion	挫傷	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	2	2 (2 5)	4	4 (4 8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	14	14 (17 7)	6	6 (7 2)
Arthralgia	関節痛	4	4 (5 1)	2	2 (2 4)
Back pain	背部痛	3	3 (3 8)	1	1 (1 2)

表 2.5-28　比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合［FSN-013P-04 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（24 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term		FSN-013 N = 79		Placebo N = 83	
		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		389	77 (97 5)	235	72 (86 7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Nervous system disorders	神経系障害	30	22 (27 8)	46	22 (26 5)
Headache	頭痛	21	14 (17 7)	36	19 (22 9)
Somnolence	傾眠	5	5 (6 3)	2	2 (2 4)
Dizziness	浮動性めまい	2	2 (2 5)	3	3 (3 6)
Parosmia	嗅覚錯誤	0	0 (0 0)	2	2 (2 4)
Taste disorder	味覚障害	0	0 (0 0)	2	2 (2 4)
Psychiatric disorders	精神障害	3	3 (3 8)	3	3 (3 6)
Insomnia	不眠症	0	0 (0 0)	2	2 (2 4)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	191	64 (81 0)	39	26 (31 3)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	156	55 (69 6)	20	13 (15 7)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	15	12 (15 2)	8	6 (7 2)
Breast discomfort	乳房不快感	4	4 (5 1)	1	1 (1 2)
Breast pain	乳房痛	4	4 (5 1)	1	1 (1 2)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	4	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Hypomenorrhoea	過少月経	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Oligomenorrhoea	希発月経	2	2 (2 5)	5	4 (4 8)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	0 (0 0)	2	2 (2 4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	14	10 (12 7)	11	10 (12 0)
Pruritus	そう痒症	3	3 (3 8)	2	2 (2 4)
Alopecia	脱毛症	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Acne	ざ瘡	0	0 (0 0)	6	6 (7 2)
Eczema	湿疹	0	0 (0 0)	2	2 (2 4)

MedDRA : Version 24.0
Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events : Treatment emergent adverse events with incidence of 2% or more in at least one of the groups.

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 12-3 より作成

投与後 52 週までの比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.5-29 に示す。

FSN-013 群で 5%以上の割合で発現した TEAE は、月経中間期出血（78.5%）、発熱（32.9%）、COVID-19（24.1%）、頭痛（27.8%）、COVID-19（24.1%）、上咽頭炎（20.3%）、ワクチン接種部位疼痛（16.5%）、重度月経出血（15.2%）、コロナウイルス感染（11.4%）、背部痛（7.6%）、乳房痛（7.6%）、悪心（7.6%）、齲歯（6.3%）、関節痛（6.3%）、傾眠（6.3%）、処置による疼痛（6.3%）、外陰部腟カンジダ症（6.3%）、ワクチン接種関連合併症（6.3%）、上腹部痛（5.1%）、乳房不快感（5.1%）、歯痛（5.1%）、靭帯捻挫（5.1%）であった。

FSN-013 群で 5%以上の頻度で発現した治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は、月経中間期出血（77.2%）、重度月経出血（15.2%）、頭痛（8.9%）、乳房痛（6.3%）、悪心（6.3%）、傾眠（6.3%）及び乳房不快感（5.1%）であった。

重度の TEAE として中咽頭癌が 1 例に 1 件認められたが（因果関係関連なし）、その他の TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。

表 2.5-29 比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合［FSN-013P-04 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（52 週）

System Organ Class Preferred Term		FSN-013 N = 79		Placebo N = 77	
		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		775	79 (100 0)	420	75 (97 4)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	5	4 (5 1)	4	3 (3 9)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	4	3 (3 8)	2	2 (2 6)
Cardiac disorders	心臓障害	3	2 (2 5)	2	2 (2 6)
Palpitations	動悸	3	2 (2 5)	1	1 (1 3)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2	2 (2 5)	7	5 (6 5)
Vertigo	回転性めまい	0	0 (0 0)	4	2 (2 6)
Eye disorders	眼障害	5	4 (5 1)	3	2 (2 6)
Dry eye	ドライアイ	0	0 (0 0)	2	2 (2 6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	40	23 (29 1)	33	20 (26 0)
Nausea	悪心	6	6 (7 6)	7	3 (3 9)
Dental caries	齲歯	5	5 (6 3)	4	4 (5 2)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4	4 (5 1)	4	3 (3 9)
Toothache	歯痛	4	4 (5 1)	2	2 (2 6)
Diarrhoea	下痢	4	3 (3 8)	2	2 (2 6)
Constipation	便秘	3	3 (3 8)	1	1 (1 3)
Stomatitis	口内炎	3	2 (2 5)	4	4 (5 2)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	59	38 (48 1)	33	21 (27 3)
Pyrexia	発熱	30	26 (32 9)	19	16 (20 8)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	15	13 (16 5)	6	6 (7 8)
Malaise	倦怠感	4	3 (3 8)	4	4 (5 2)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3	3 (3 8)	2	2 (2 6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	83	48 (60 8)	43	30 (39 0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	21	16 (20 3)	11	9 (11 7)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	20	19 (24 1)	13	13 (16 9)
Coronavirus infection	コロナウイルス感染	9	9 (11 4)	2	2 (2 6)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	5	5 (6 3)	0	0 (0 0)
Tonsillitis	扁桃炎	3	3 (3 8)	0	0 (0 0)
Vulvitis	外陰部炎	3	3 (3 8)	3	1 (1 3)
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰腟炎	3	1 (1 3)	2	2 (2 6)
Gastroenteritis	胃腸炎	2	2 (2 5)	2	2 (2 6)
Herpes zoster	帯状疱疹	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Pharyngitis	咽頭炎	1	1 (1 3)	2	2 (2 6)
Helicobacter gastritis	ヘリコバクター性胃炎	0	0 (0 0)	2	2 (2 6)

表 2.5-29 比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合［FSN-013P-04 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（52 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term		FSN-013 N = 79		Placebo N = 77	
		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	31	18 (22 8)	4	4 (5 2)
Procedural pain	処置による疼痛	13	5 (6 3)	1	1 (1 3)
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	5	5 (6 3)	0	0 (0 0)
Ligament sprain	靱帯捻挫	4	4 (5 1)	0	0 (0 0)
Contusion	挫傷	3	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Arthropod sting	節足動物刺傷	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Investigations	臨床検査	20	12 (15 2)	7	6 (7 8)
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	3	3 (3 8)	3	3 (3 9)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	30	22 (27 8)	16	14 (18 2)
Back pain	背部痛	8	6 (7 6)	9	8 (10 4)
Arthralgia	関節痛	5	5 (6 3)	3	3 (3 9)
Myalgia	筋肉痛	2	2 (2 5)	1	1 (1 3)
Neck pain	頚部痛	2	2 (2 5)	1	1 (1 3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6	6 (7 6)	1	1 (1 3)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	2	2 (2 5)	1	1 (1 3)
Nervous system disorders	神経系障害	69	31 (39 2)	37	23 (29 9)
Headache	頭痛	58	22 (27 8)	29	16 (20 8)
Somnolence	傾眠	5	5 (6 3)	3	3 (3 9)
Dizziness	浮動性めまい	2	2 (2 5)	1	1 (1 3)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2	2 (2 5)	2	2 (2 6)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	379	72 (91 1)	201	65 (84 4)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	329	62 (78 5)	162	53 (68 8)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	19	12 (15 2)	13	9 (11 7)
Breast pain	乳房痛	6	6 (7 6)	4	4 (5 2)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	5	3 (3 8)	5	3 (3 9)
Breast discomfort	乳房不快感	4	4 (5 1)	3	3 (3 9)
Amenorrhoea	無月経	4	3 (3 8)	0	0 (0 0)
Oligomenorrhoea	希発月経	3	2 (2 5)	7	6 (7 8)
Breast disorder	乳房障害	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Hypomenorrhoea	過少月経	2	2 (2 5)	1	1 (1 3)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	2	2 (2 5)	0	0 (0 0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	8 (10 1)	13	8 (10 4)

表 2.5-29 比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合［FSN-013P-04 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（52 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term		FSN-013 N = 79		Placebo N = 77	
		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Cough	咳嗽	3	3 (3.8)	5	5 (6.5)
Cough variant asthma	咳喘息	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0 (0.0)	2	2 (2.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	22	15 (19.0)	6	4 (5.2)
Pruritus	そう痒症	3	3 (3.8)	0	0 (0.0)
Dermatitis	皮膚炎	3	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Urticaria	蕁麻疹	3	2 (2.5)	2	2 (2.6)
Alopecia	脱毛症	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Hand dermatitis	手皮膚炎	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Drug eruption	薬疹	0	0 (0.0)	2	2 (2.6)
Vascular disorders	血管障害	2	1 (1.3)	2	2 (2.6)
Hot flush	ほてり	2	1 (1.3)	2	2 (2.6)

MedDRA : Version 24 0

Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events : Treatment emergent adverse events with incidence of 2% or more in at least one of the groups

FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）表 12-3 より作成

2.5.5.2.3.1.3 継続投与試験（併合解析）

投与後 24 週までの FSN-013 群での比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.5-30 に示す。

5%以上の割合で発現した TEAE は、月経中間期出血（67.5%）、発熱（23.8%）、頭痛（18.8%）、重度月経出血（16.3%）、COVID-19（11.3%）、上咽頭炎（10.6%）、ワクチン接種部位疼痛（10.0%）、悪心（8.8%）、乳房痛（6.3%）及び処置による疼痛（5.0%）であった。

5%以上の頻度で発現した治験薬との因果関係が「関連あり」である 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%）であった。

重度の TEAE として血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 例に 1 件認められたが（因果関係関連なし）、その他の TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。

表 2.5-30 比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合［(継続投与試験（併合解析)］(Primary Safety Population)（24 週）

Table 4.4.1.1.16 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled N=160	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		813	156 (97 5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	64	40 (25 0)
Nausea	悪心	14	14 (8 8)
Abdominal pain upper	上腹部痛	11	7 (4 4)
Stomatitis	口内炎	8	5 (3 1)
Dental caries	齲歯	7	7 (4 4)
Toothache	歯痛	7	7 (4 4)
Diarrhoea	下痢	5	5 (3 1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害及び投与部位の状態	70	57 (35 6)
Pyrexia	発熱	39	38 (23 8)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	17	16 (10 0)
Malaise	倦怠感	5	5 (3 1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	81	54 (33 8)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	21	17 (10 6)
COVID-19	COVID-19	18	18 (11 3)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	6	6 (3 8)
Cystitis	膀胱炎	6	4 (2 5)
Injury, poisoning and procedural complications	障害、中毒および処置合併症	22	16 (10 0)
Procedural pain	処置による疼痛	12	8 (5 0)

Page 1 of 2

MedDRA : Version 24 0

Program Name: t_4_4_1_1_16.sas / Output: t_4_4_1_1_16.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:47
Data Source: adae

表 2.5-30 比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合［(継続投与試験（併合解析)］(Primary Safety Population)（24 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled N=160	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	32	31 (19 4)
Arthralgia	関節痛	7	7 (4 4)
Back pain	背部痛	6	6 (3 8)
Neck pain	頚部痛	4	4 (2 5)
Nervous system disorders	神経系障害	66	44 (27 5)
Headache	頭痛	50	30 (18 8)
Somnolence	傾眠	7	7 (4 4)
Dizziness	浮動性めまい	4	4 (2 5)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	377	126 (78 8)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	300	108 (67 5)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	32	26 (16 3)
Breast pain	乳房痛	11	10 (6 3)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	11	6 (3 8)
Breast discomfort	乳房不快感	4	4 (2 5)
Pelvic pain	骨盤痛	4	4 (2 5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦郭障害	16	11 (6 9)
Cough	咳嗽	5	4 (2 5)

Page 2 of 2

MedDRA : Version 24 0

Program Name: t_4_4_1_1_16.sas / Output: t_4_4_1_1_16.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:47
Data Source: adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01）表 4.4.1.1.16 より作成

投与後 52 週までの Primary Safety Population での比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.5-31 に示す。

Primary Safety Population において 5%以上の割合で発現した TEAE は、月経中間期出血（80.0%）、発熱（31.9%）、頭痛（30.0%）、COVID-19（28.8%）、上咽頭炎（20.6%）、重度月経出血（19.4%）、ワクチン接種部位疼痛（14.4%）、悪心（10.6%）、コロナウイルス感染（8.8%）、外陰部腟カンジダ症（8.1%）、乳房痛（7.5%）、上腹部痛（6.9%）、背部痛（6.9%）、処置による疼痛（5.6%）、下痢（5.6%）、齲歯（5.6%）、歯痛（5.6%）、咳嗽（5.0%）、倦怠感（5.0%）、関節痛（5.0%）及び傾眠（5.0%）であった。

Primary Safety Population において 5%以上の頻度で発現した治験薬との因果関係が「関連あり」である 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%）であった。

重度の TEAE として血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 例に 1 件、中咽頭癌が 1 例に 1 件、トリプルネガティブ乳癌が 1 例に 1 件認められたが、治験薬との因果関係はないと判断された。その他の TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。

表 2.5-31 比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合［（継続投与試験（併合解析）］（Primary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.1.1.16 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

System Organ Class Preferred Term		Primary FSN-013 Pooled N=160 n Events	Primary FSN-013 Pooled N=160 n (%) Subjects	Secondary FSN-013 Pooled N=311 n Events	Secondary FSN-013 Pooled N=311 n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		1634	160 (100.0)	2604	306 (98.4)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	11	10 (6.3)	18	16 (5.1)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	5	4 (2.5)	7	6 (1.9)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	12	11 (6.9)	25	21 (6.8)
Vertigo	回転性めまい	5	5 (3.1)	11	9 (2.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	110	57 (35.6)	172	94 (30.2)
Nausea	悪心	17	17 (10.6)	33	28 (9.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	16	11 (6.9)	21	15 (4.8)
Diarrhoea	下痢	14	9 (5.6)	19	12 (3.9)
Stomatitis	口内炎	10	6 (3.8)	14	10 (3.2)
Dental caries	齲歯	9	9 (5.6)	15	15 (4.8)
Toothache	歯痛	9	9 (5.6)	15	15 (4.8)
Constipation	便秘	6	6 (3.8)	9	9 (2.9)
Abdominal pain	上腹部痛	4	4 (2.5)	8	6 (1.9)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name: t 4 4 1 1 16.sas / Output: t 4 4 1 1 16.rtf
Date of Table Generation: 2023-10-27 22:33
Data Source: adae

表 2.5-31 比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合［（継続投与試験（併合解析）］（Primary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled N=160		Secondary FSN-013 Pooled N=311	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	113	76 (47.5)	176	118 (37.9)
Pyrexia	発熱	60	51 (31.9)	96	84 (27.0)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	26	23 (14.4)	34	31 (10.0)
Malaise	倦怠感	9	8 (5.0)	19	17 (5.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	192	96 (60.0)	298	166 (53.4)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	48	33 (20.6)	71	52 (16.7)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	47	46 (28.8)	77	76 (24.4)
Coronavirus infection	コロナウイルス感染	14	14 (8.8)	19	19 (6.1)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	13	13 (8.1)	19	19 (6.1)
Cystitis	胆嚢炎	9	7 (4.4)	11	9 (2.9)
Gastroenteritis	クロストリジウム菌性胃腸炎	8	7 (4.4)	11	10 (3.2)
Tonsillitis	扁桃炎	7	6 (3.8)	7	6 (1.9)
Vulvitis	外陰部炎	4	4 (2.5)	10	7 (2.3)
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰腟炎	4	2 (1.3)	12	9 (2.9)
Pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	2	2 (1.3)	8	8 (2.6)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name: t 4 4 1 1 16.sas / Output: t 4 4 1 1 16.rtf
Date of Table Generation: 2023-10-27 22:33
Data Source: adae

表 2.5-31 比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合［（継続投与試験（併合解析）］（Primary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

System Organ Class Preferred Term		Primary FSN-013 Pooled N=160 n Events	 n (%) Subjects	Secondary FSN-013 Pooled N=311 n Events	 n (%) Subjects
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	43	28 (17.5)	60	43 (13.8)
Procedural pain	処置による疼痛	18	9 (5.6)	23	13 (4.2)
Ligament sprain	靭帯捻挫	6	6 (3.8)	9	8 (2.6)
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	6	6 (3.8)	7	7 (2.3)
Arthropod sting	節足動物刺傷	4	4 (2.5)	4	4 (1.3)
Investigations	臨床検査	41	25 (15.6)	57	37 (11.9)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	6	6 (3.8)	7	7 (2.3)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	5	5 (3.1)	12	12 (3.9)
Soluble fibrin monomer complex increased	可溶性フィブリンモノマー複合体増加	5	5 (3.1)	8	8 (2.6)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	4 (2.5)	4	4 (1.3)

Page 3 of 6

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16.sas / Output t 4 4 1 1 16.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.5-31 比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合［（継続投与試験（併合解析）］（Primary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

System Organ Class Preferred Term		Primary FSN-013 Pooled N=160 n Events	 n (%) Subjects	Secondary FSN-013 Pooled N=311 n Events	 n (%) Subjects
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	59	46 (28.8)	88	70 (22.5)
Back pain	背部痛	13	11 (6.9)	26	23 (7.4)
Arthralgia	関節痛	8	8 (5.0)	13	13 (4.2)
Neck pain	頚部痛	8	7 (4.4)	9	8 (2.6)
Myalgia	筋肉痛	5	5 (3.1)	7	7 (2.3)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	4	4 (2.5)	6	5 (1.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9	8 (5.0)	13	12 (3.9)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	4	4 (2.5)	6	6 (1.9)
Nervous system disorders	神経系障害	157	65 (40.6)	254	116 (37.3)
Headache	頭痛	132	48 (30.0)	212	86 (27.7)
Somnolence	傾眠	8	8 (5.0)	15	15 (4.8)
Dizziness	浮動性めまい	6	5 (3.1)	8	7 (2.3)

Page 4 of 6

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name: t 4 4 1 1 16.sas / Output: t 4 4 1 1 16.rtf
Date of Table Generation: 2023-10-27 22:33
Data Source: adae

表 2.5-31 比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合［（継続投与試験（併合解析）］（Primary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

System Organ Class Preferred Term		Primary FSN-013 Pooled N=160 n Events	 n (%) Subjects	Secondary FSN-013 Pooled N=311 n Events	 n (%) Subjects
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	754	146 (91.3)	1236	272 (87.5)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	626	128 (80.0)	1023	234 (75.2)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	49	31 (19.4)	74	48 (15.4)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	20	7 (4.4)	32	11 (3.5)
Breast pain	乳房痛	13	12 (7.5)	25	23 (7.4)
Pelvic pain	骨盤痛	7	5 (3.1)	11	9 (2.9)
Hypomenorrhoea	過少月経	5	5 (3.1)	9	8 (2.6)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	5	5 (3.1)	5	5 (1.6)
Amenorrhoea	無月経	5	4 (2.5)	5	4 (1.3)
Oligomenorrhoea	希発月経	5	3 (1.9)	20	17 (5.5)
Breast discomfort	乳房不快感	4	4 (2.5)	9	9 (2.9)
Polymenorrhoea	頻発月経	4	4 (2.5)	6	6 (1.9)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16.sas / Output t 4 4 1 1 16.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.5-31 比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合［（継続投与試験（併合解析）］（Primary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

System Organ Class Preferred Term		Primary FSN-013 Pooled N=160 n Events	 n (%) Subjects	Secondary FSN-013 Pooled N=311 n Events	 n (%) Subjects
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	34	25 (15.6)	62	43 (13.8)
Cough	咳嗽	10	8 (5.0)	16	14 (4.5)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	8	7 (4.4)	12	11 (3.5)
Cough variant asthma	咳喘息	6	4 (2.5)	6	4 (1.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	48	34 (21.3)	68	50 (16.1)
Acne	ざ瘡	6	5 (3.1)	8	7 (2.3)
Urticaria	蕁麻疹	6	5 (3.1)	10	9 (2.9)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	5	5 (3.1)	6	6 (1.9)
Pruritus	そう痒症	5	5 (3.1)	5	5 (1.6)
Dermatitis	皮膚炎	5	4 (2.5)	5	4 (1.3)

Page 6 of 6

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t_4_4_1_1_16.sas / Output t_4_4_1_1_16.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07）表 6-10 より作成

2.5.5.2.4 時期別発現割合

2.5.5.2.4.1 FSN-013P-03 試験

2.5.5.2.3.1.1 に示した治験薬との因果関係が「関係あり」である TEAE のうち、FSN-013 群で発現割合が 5%以上の TEAE について投与周期別の発現状況を検討した。

月経中間期出血は、FSN-013 群及びプラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え）で全ての投与周期を通じて発現したが、FSN-013 群では投与 1 周期目の発現割合が最も高く、プラセボ群でも FSN-013 投与に切替えた後の FSN-013 の投与 1 周期目の発現割合が最も高かった。

重度月経出血は、FSN-013 群において全ての投与周期を通じて発現した。最も多い発現割合は投与 1 周期目にみられた。プラセボ群では投与期間に伴う発現割合の顕著な変動は認められなかった。

悪心は、FSN-013 群の投与 1 周期目及び投与 2 周期目に発現し、投与 1 周期目で発現割合が最も高く、プラセボ群でも FSN-013 投与に切替えた後の FSN-013 の投与 1 周期目で発現割合が高かった。

乳房痛は、FSN-013 群の投与 1 周期目、投与 3～4 周期目に発現し、投与 1 周期目で頻度が高かった。プラセボ群でも FSN-013 投与に切替えた後の FSN-013 投与 1～2 周期目で発現割合が高かった。

頭痛及び骨盤痛は、FSN-013 群及びプラセボ群で投与期間に伴う発現割合の顕著な変動は認められず、投与期間と発現割合との明らかな関係は認められなかった。

2.5.5.2.4.2 FSN-013P-04 試験

2.5.5.2.3.1.2 に示した治験薬との因果関係が「関係あり」である TEAE のうち、FSN-013 群で発現割合が 5%以上の TEAE について投与周期別の発現状況を検討した。

月経中間期出血は、FSN-013 群及びプラセボ群（投与 7 周期目以降に FSN-013 投与に切替え）で全ての投与周期を通じて発現した。FSN-013 群では投与 1 周期目の発現割合が最も高く、プラセボ群でも FSN-013 投与に切替えた後の FSN-013 の投与 1 周期目で発現割合が最も高かった。

重度月経出血は、FSN-013 群で投与 1 周期目の発現割合が最も高かった。プラセボ群でも FSN-013 投与に切替えた後の FSN-013 の投与 1 周期目で発現割合が最も高かった。

頭痛は、FSN-013 群の投与 2 周期目で発現しなかったが、プラセボ群も含め投与 3～4 周期目までの発現割合に大差は認められなかった。投与 5～6 周期目で、FSN-013 群では発現割合の減少、プラセボ群では FSN-013 投与に切替えた後発現割合の上昇がみられた。

悪心は、FSN-013 群の投与 1 周期目の発現割合が最も高かった。プラセボ群でも FSN-013 投与に切替えた後の FSN-013 投与 1 周期目で発現割合が最も高かった。

傾眠は、FSN-013 群で、投与 3～4 周期目までの投与周期を通じて発現し、投与 1 周期目の発現割合が最も高かった。プラセボ群では投与 1 周期目及び投与 2 周期目並びに FSN-013 投与に切替えた後の FSN-013 投与 1 周期目に発現がみられた。

乳房不快感は、FSN-013 群で投与 1 周期目のみに、プラセボ群では投与 5～6 周期目及び FSN-013 投与に切替えた後の FSN-013 投与 1 周期目に発現がみられた。

乳房痛は、FSN-013 群で、投与 3～4 周期目までの投与周期を通じて発現し、投与 1 周期目の発現割合が最も高かった。プラセボ群では投与 1 周期目及び FSN-013 投与に切替えた後の FSN-013 投与 1～2 周期目に発現がみられた。

2.5.5.2.4.3 継続投与試験（併合解析）

2.5.5.2.3.1.3 に示した治験薬との因果関係が「関係あり」である TEAE のうち、Primary Safety Population で発現割合が 5%以上の TEAE について投与周期別又は 90 日ごとの発現状況を検討した。

月経中間期出血及び重度月経出血は、全ての投与周期を通じて発現した。いずれも投与 1 周期目の発現割合が最も高かった。治験薬投与開始日から 90 日以内の発現割合はそれぞれ 58.1%及び 13.8%であった。

悪心は、投与 1 周期目、投与 2 周期目及び投与 5～6 周期目に発現し、投与 1 周期目の発現割合が最も高かった。治験薬投与開始日から 90 日以内の発現割合は 8.1%であった。

乳房痛は、投与 3～4 周期目までの投与周期を通じて発現し、投与 1 周期目の発現割合が最も高かった。治験薬投与開始日から 90 日以内の発現割合は 6.3%であった。

頭痛は、投与 2 周期目で発現しなかったが、投与 5～6 周期目までの発現割合に大差は認められなかった。治験薬投与開始日から 90 日以内の発現割合は 10.6%であり、91 日以降でも 90 日単位での発現割合は同様であった。

傾眠は、投与 1 周期目の発現割合が最も高く、投与 2 周期目以降は減少した。治験薬投与開始日から 90 日以内の発現割合は 4.4%であった。

2.5.5.2.5 死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象

2.5.5.2.5.1 死亡

国内試験（FSN-013P-03 試験、FSN-013P-04 試験、FSN-013P-02 試験及び FSN-013P-05 試験）で、死亡例の報告はなかった。

2.5.5.2.5.2 その他の重篤な有害事象

国内試験（FSN-013P-03 試験、FSN-013P-04 試験、FSN-013P-02 試験及び FSN-013P-05 試験）のうち、FSN-013P-03 試験では、FSN-013 投与後に FSN-013 群で統合失調感情障害が 1 例に 1 件、物質使用障害が 1 例に 1 件、プラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え後）でトリプルネガティブ乳癌が 1 例に 1 件認められた。

FSN-013P-04 試験では、FSN-013 投与後に FSN-013 群で中咽頭癌が 1 例に 1 件認められ、プラセボ群では認められなかった。

FSN-013P-02 試験及び FSN-013P-05 試験では、FSN-013 投与後にその他の重篤な TEAE は認められなかった

また、FSN-013P-05 試験の EE/DRSP フレックス投与群において、1 例に 1 件の深部静脈血栓症が発現した。

2.5.5.2.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象について、国内試験（FSN-013P-03 試験、FSN-013P-04 試験、FSN-013P-02 試験及び FSN-013P-05 試験）のうち、FSN-013P-03 試験では、FSN-013 群で片頭痛が 1 例に 1 件、プラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え前）で倦怠感が 1 例に 1 件、片頭痛が 1 例に 1 件、プラセボ群（FSN-013 投与に切替え後）で貧血が 1 例に 1 件、フィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、可溶性フィブリンモノマー複合体増加が 1 例に 1 件、前兆を伴う片頭痛が 1 例に 1 件、月経中間期出血が 1 例に 1 件認められた。

FSN-013P-04 試験では、FSN-013 群で中咽頭癌が 1 例に 1 件、プラセボ群（投与 7 周期目以降に FSN-013 投与に切替え前）でフィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、プラセボ群（FSN-013 投与に切替え後）でフィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、甲状腺機能検査異常が 1 例に 1 件認められた。

また、FSN-013P-05 試験では、FSN-013 群では認められなかった。EE/DRSP フレックス投与群では 1 例に 2 件認められ、その内訳は倦怠感、食欲減退であった。

2.5.5.2.7 特に注目すべき有害事象

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験で収集した特に注目すべき TEAE（重篤か否かは問わない）は、治験薬特異的に懸念される事象の 1 つである。治験責任医師又は治験分担医師はこれを継続的に監視し、その発現を治験依頼者に速やかに連絡した。特に注目すべき TEAE として、以下の 4 種類を設定した。

- 血栓症（血栓塞栓症を含む）に関連する有害事象
  EP 配合剤が APC 抵抗性の状態をきたし、血栓を形成しやすい状況になることが知られている。本邦既承認の EP 配合剤の添付文書には、重要な基本的注意として血栓症が記載されている。このことを踏まえ、「血栓症に関連する有害事象」を設定した。
  - 「血栓症に関連する有害事象」として、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（standardised MedDRA queries: SMQ）における「動脈の塞栓および血栓（SMQ）」、「静脈の塞栓および血栓（SMQ）」及び「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓（SMQ）」のサブ SMQ に含まれる事象
- EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の有害事象
  EP 配合剤投与により血栓症の他に、神経系障害に分類される有害事象が報告されていることから、以下の事象を設定した。
  - 「神経系障害（SOC）」として、MedDRA 高位グループ用語の以下の事象：頭痛
- DRSP 投与に関連すると考えられる有害事象
  FSN-013（E4/DRSP 15 mg/3 mg）に含まれる DRSP は、抗ミネラルコルチコイド作用も有することから、他剤併用時等において血清カリウム濃度上昇のリスクが考えられる。このことを踏まえ、以下の事象を設定した。
  - 高カリウム血症、血中カリウム増加、血中カリウム異常
  - 「心臓障害（SOC）に関連する有害事象」、「血管障害（SOC）に関連する有害事象」、「神経系障害（SOC）に関連する有害事象」として、MedDRA/J の基本語（PT）の以下の事象：不整脈、徐脈、頻脈、浮動性めまい、動悸及び失神
- 器質性疾患に関連する有害事象

月経困難症の器質性病変の悪化が考えられることから、「子宮内膜症、子宮腺筋症及び子宮内筋腫の悪化」として、MedDRA/J の PT の以下の事象を設定した。

- 子宮内膜症、出血性卵巣嚢胞、腺筋症、子宮平滑筋腫

投与 52 週終了までに、特に注目すべき TEAE のうち、血栓症に関連する有害事象、DRSP 投与に関連すると考えられる有害事象及び器質性疾患に関連する有害事象は認められなかった。FSN-013 投与後に認められた EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の有害事象として、FSN-013P-03 試験の FSN-013 群で片頭痛が 1 例に 1 件、プラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え後）で前兆を伴う片頭痛が 1 例に 1 件、FSN-013P-04 試験のプラセボ群（投与 7 周期目以降に FSN-013 投与に切替え後）で片頭痛が 1 例に 1 件認められた。

2.5.5.2.8 臨床検査値の評価

EP 配合剤は糖代謝及び脂質代謝に影響を与えるとの報告、並びに非臨床試験で心筋間質線維化及び心肥大が発現したことを踏まえ、以下の通り検討した。なお、以下に示す以外の血液学的検査、血液化学的検査及び尿検査結果に、臨床的に問題となる変動はなかった。

2.5.5.2.8.1 糖代謝

2.5.5.2.8.1.1 FSN-013P-03 試験

投与後 52 週までに、FSN-013 群でのグルコース及び HbA1c の投与前からの平均変化量に変動はみられなかった。また、投与後 24 週時における基準値上限又は下限から逸脱した被験者割合は、いずれも薬剤群間（FSN-013 群、プラセボ群）で同様であり、FSN-013 群の 52 週時における当該値も FSN-013 群の 24 週時と比較して同様であった。

2.5.5.2.8.1.2 FSN-013P-04 試験

投与後 52 週までに、FSN-013 群でのグルコース及び HbA1c の投与前からの平均変化量に変動はみられなかった。また、投与後 24 週時における基準値上限又は下限から逸脱した被験者割合は、いずれも薬剤群間（FSN-013 群、プラセボ群）で同様であり、FSN-013 群の 52 週時における当該値も FSN-013 群の 24 週時と比較して同様であった。

2.5.5.2.8.1.3 継続投与試験（併合解析）

投与後 52 週までに、Primary Safety Population での FSN-013 投与後のグルコース及び HbA1c の投与前からの平均変化量に変動はみられなかった。また、投与後 24 週時における基準値上限又は下限から逸脱した被験者割合は、同じ投与期間である FSN-013P-04 試験のプラセボ群と比較して大差は認められず、投与後 52 週時における当該値も投与後 24 週時と比較して大差は認められなかった。

2.5.5.2.8.2 脂質代謝

2.5.5.2.8.2.1 FSN-013P-03 試験

投与後 52 週までに、FSN-013 群での中性脂肪、総コレステロール、LDL-コレステロール及び HDL-コレステロールの投与前からの平均変化量に変動はみられなかった。また、投与後 24 週時

における基準値上限又は下限から逸脱した被験者割合は、いずれも薬剤群間（FSN-013 群、プラセボ群）で同様であり、FSN-013 群の 52 週時における当該値も FSN-013 群の 24 週時と比較して同様であった。

2.5.5.2.8.2.2 FSN-013P-04 試験

投与後 52 週までに、FSN-013 群での中性脂肪、総コレステロール、LDL-コレステロール及び HDL-コレステロールの投与前からの平均変化量に変動はみられなかった。また、投与後 24 週時における基準値上限又は下限から逸脱した被験者割合は、いずれも薬剤群間（FSN-013 群、プラセボ群）で同様であり、FSN-013 群の 52 週時における当該値も FSN-013 群の 24 週時と比較して同様であった。

2.5.5.2.8.2.3 継続投与試験（併合解析）

投与後 52 週までに、Primary Safety Population での FSN-013 投与後の中性脂肪、総コレステロール、LDL-コレステロール及び HDL-コレステロールの投与前からの平均変化量に変動はみられなかった。また、投与後 24 週時における基準値上限又は下限から逸脱した被験者割合は、同じ投与期間である FSN-013P-04 試験のプラセボ群と比較して、大差は認められず、投与後 52 週時における当該値も投与後 24 週時と比較して大差は認められなかった。

2.5.5.2.8.3 カリウム

2.5.5.2.8.3.1 FSN-013P-03 試験

投与後 52 週までに、FSN-013 群でのカリウム値の投与前からの平均変化量に変動はみられなかった。また、投与後 24 週時における基準値上限又は下限から逸脱した被験者割合は、いずれも薬剤群間（FSN-013 群、プラセボ群）で同様であり、FSN-013 群の 52 週時における当該値も FSN-013 群の 24 週時と比較して同様であった。「高カリウム血症」の有害事象報告もなかった。

2.5.5.2.8.3.2 FSN-013P-04 試験

投与後 52 週までに、FSN-013 群でのカリウム値の投与前からの平均変化量に変動はみられなかった。また、投与後 24 週時における基準値上限又は下限から逸脱した被験者割合は、いずれも薬剤群間（FSN-013 群、プラセボ群）で同様であり、FSN-013 群の 52 週時における当該値も FSN-013 群の 24 週時と比較して同様であった。「高カリウム血症」の有害事象報告もなかった。

2.5.5.2.8.3.3 継続投与試験（併合解析）

投与後 52 週までに、Primary Safety Population での FSN-013 投与後のカリウム値の投与前からの平均変化量に変動はみられなかった。また、投与後 24 週時における基準値上限又は下限から逸脱した被験者割合は、同じ投与期間である FSN-013P-04 試験のプラセボ群と比較して、大差は認められず、投与後 52 週時における当該値も投与後 24 週時と比較して大差は認められなかった。「高カリウム血症」の有害事象報告もなかった。

2.5.5.2.8.4 心機能

2.5.5.2.8.4.1 FSN-013P-03 試験

投与後 52 週までに、FSN-013 群での LDH-1、LDH-2 及びトロポニン I の投与前からの平均変化量に変動はみられなかった。また、投与後 24 週時における基準値上限又は下限から逸脱した被験者割合は、いずれも薬剤群間（FSN-013 群、プラセボ群）で同様であり、FSN-013 群の 52 週時における当該値も FSN-013 群の 24 週時と比較して同様であった。

2.5.5.2.8.4.2 FSN-013P-04 試験

投与後 52 週までに、FSN-013 群での LDH-1、LDH-2 及びトロポニン I の投与前からの平均変化量に変動はみられなかった。また、投与後 24 週時における基準値上限又は下限から逸脱した被験者割合は、いずれも薬剤群間（FSN-013 群、プラセボ群）で同様であり、FSN-013 群の 52 週時における当該値も FSN-013 群の 24 週時と比較して同様であった。

2.5.5.2.8.4.3 継続投与試験（併合解析）

投与後 52 週までに、Primary Safety Population での FSN-013 投与後の LDH-1、LDH-2 及びトロポニン I の投与前からの平均変化量に変動はみられなかった。また、投与後 24 週時における基準値上限又は下限から逸脱した被験者割合は、同じ投与期間である FSN-013P-04 試験のプラセボ群と比較して、大差は認められず、投与後 52 週時における当該値も投与後 24 週時と比較して大差は認められなかった。

2.5.5.2.9 血液凝固線溶系の評価

血栓症リスクは、EP 配合剤の重要な有害事象であることから検討した。なお、本項では、凝固系活性化により変動するトロンビン・アンチトロンビン III 複合体及び可溶性フィブリンモノマー複合体、抗凝固因子であるプロテイン C 及びその補助因子であるプロテイン S、並びに凝固線溶状態を示す D-ダイマーについて特記する。

2.5.5.2.9.1 FSN-013P-03 試験

投与後 52 週までに、トロンビン・アンチトロンビン III 複合体、可溶性フィブリンモノマー複合体、プロテイン C、プロテイン S 及び D-ダイマーに関する投与前後の平均変化量に特記すべき変動はみられなかった。

また、投与後 24 週時における D-ダイマーの基準値上限を逸脱した被験者割合は、FSN-013 群では 3.7%（3/81 例）、プラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え）では 6.3%（5/79 例）であり、両群間で同様であった。他の各項目についても、基準値上限又は下限逸脱例の割合は、薬剤群間（FSN-013 群、プラセボ群）で同様であった。投与後 52 週時における D-ダイマーの基準値上限を逸脱した被験者割合は、FSN-013 群では 4.9%（4/81 例）であった。

2.5.5.2.9.2 FSN-013P-04 試験

投与後 52 週までに、トロンビン・アンチトロンビン III 複合体、可溶性フィブリンモノマー複合体、プロテイン C、プロテイン S 及び D-ダイマーに関する投与前後の平均変化量に変動はみられなかった。プラセボ群でも FSN-013 群とおおむね同様な傾向が認められた。

また、投与後 24 週時における D-ダイマーの基準値上限を逸脱した被験者割合は、FSN-013 群では 6.3%（5/79 例）、プラセボ群では 8.4%（7/83 例）であり、両群間で同様であった。他の各項目についても、基準値上限又は下限逸脱例の割合は、薬剤群間（FSN-013 群、プラセボ群）で同様であった。投与後 52 週時における D-ダイマーの基準値上限を逸脱した被験者割合は、FSN-013 群では 13.9%（11/79 例）であった。

2.5.5.2.9.3 継続投与試験（併合解析）

投与後 52 週までに、Primary Safety Population での FSN-013 投与後のトロンビン・アンチトロンビン III 複合体、可溶性フィブリンモノマー複合体、プロテイン C、プロテイン S 及び D-ダイマーに関する投与前後の平均変化量に変動はみられなかった。

また、投与後 24 週時における D-ダイマーの基準値上限を逸脱した被験者割合は、FSN-013 群では 5.0%（8/160 例）であり、同じ投与期間である FSN-013P-04 試験のプラセボ群と比較して同様であった。他の各項目の当該値についても大差は認められなかった。投与後 52 週時における当該値も投与後 24 週時と比較して大差は認められなかった。投与後 52 週時における D-ダイマーの基準値上限を逸脱した被験者割合は、FSN-013 群で 9.4%（15/160 例）であった。

2.5.5.2.10 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目

2.5.5.2.10.1 バイタルサイン

FSN-013P-03 試験又は FSN-013P-04 試験で、血圧（収縮期、拡張期）、脈拍数及び体温に関する投与前から投与後 52 週までの平均変化量に変動はみられなかった。また、両試験の併合解析においても、各当該値に変動はみられなかった。

2.5.5.2.10.2 体重

FSN-013P-03 試験又は FSN-013P-04 試験で、体重に関する投与前から投与後 52 週までの平均変化量に変動はみられなかった。また、両試験の併合解析においても、当該値に変動はみられなかった。

2.5.5.2.10.3 心電図

FSN-013P-03 試験又は FSN-013P-04 試験での 12 誘導心電図について、投与後 52 週までの各波間隔（PR、RR、QRS、QT､QTcB、QTcF）の平均変化量に変動はみられず、心電図所見についても問題となる変動はなかった。また、両試験の併合解析における QTcB 及び QTcF のカテゴリカル解析から、QTcB 又は QTcF がベースライン時に正常である被験者のうち、投与 1 周期後に 1 例 QTcF が 480 msec を超えた被験者が認められたが、それ以外では投与開始から投与後 52 週までに 480 msec 及び特に懸念すべき 500 msec を超える被験者はみられなかった。

2.5.5.2.10.4 乳房検査

FSN-013P-03 試験又は FSN-013P-04 試験で、乳房検査により数例に異常が認められたが、ベースライン時と投与後 52 週の間でその例数に異常な増加は認められなかった。また、両試験の併合解析においても、当該値に異常な変動はみられなかった。

2.5.5.2.11 子宮内膜

E4 を含むエストロゲンは子宮内膜増殖を誘発する可能性があるため、E4/DRSP の子宮内膜への影響を検討した。なお、FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験では、子宮内膜厚は有効性評価項目として、最大の解析対象集団を対象として評価した。

FSN-013P-03 試験の結果を 2.5.4.1.5.10 に示す。

いずれの試験においても、子宮内膜の菲薄化が認められた。

2.5.5.2.12 再来月経までの日数

治験薬投与終了後の後観察期に評価した再来月経までの日数（平均値±標準偏差）は、FSN-013P-03 試験では FSN-013 群で 28.7±5.31 日、FSN-013P-04 試験では FSN-013 群で 27.9±5.70 日であった。プラセボ群でも FSN-013 群とおおむね同様であった。両試験の併合解析では 28.3±5.50 日であった。

血清ホルモン検査により閉経したことを確認し、再来月経の追跡を終了した 1 例［FSN-013P-03 試験、プラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え)］、被験者の安全のためホルモン剤投与が必要と判断し、後観察期後の追跡調査を中止した 1 例（FSN-013P-04 試験、FSN-013 群）及び後観察期終了までに同種同効薬の使用により治験薬の月経再開に関する適切な評価が困難であることから、治験の中止及び治験としての再来月経の追跡は終了した 1 例（FSN-013P-04 試験、FSN-013 群）を除き、全ての被験者に再来月経が認められた。

2.5.5.2.13 出血パターン

2.5.5.2.13.1 評価方法

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験において、「出血の状況」を以下に示す評価スケールを用い、治験期間中毎日、被験者自身が患者日誌に入力した。また、治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の来院ごとに月経又は消退出血の開始日及び終了日を決定し、症例報告書に記入した。

0：なし
1：ごく少量（点状出血程度）
2：通常の月経量より少ない
3：通常の月経量
4：通常の月経量より多い

2.5.5.2.13.2 月経中間期出血（治験責任医師が TEAE と判定）

2.5.5.2.13.1 に示した方法で収集した出血の状況をもとに、治験責任医師に有害事象として報告された月経中間期出血の発現割合を評価した。

2.5.5.2.13.2.1 FSN-013P-03 試験

被験者自身が患者日誌に入力した出血事象に関し、治験責任医師が月経中間期出血と判定した TEAE の発現割合は、FSN-013 群で投与 1 周期目に 39.5%であったが、以降漸減し、投与 2 周期～投与 13 周期目では 19.5～30.6%、また点状出血は 7.8～17.3%であった。

2.5.5.2.13.2.2 FSN-013P-04 試験

被験者自身が患者日誌に入力した出血事象に関し、治験責任医師が月経中間期出血と判定したTEAE の発現割合は、FSN-013 群で投与 1 周期目に 52.0%認められたが、以降漸減し、投与 2 周期～投与 13 周期目では 24.3～32.8%、また点状出血は 11.5～22.9%に認められた。

2.5.5.2.13.2.3 継続投与試験（併合解析）

Primary Safety Population において、被験者自身が患者日誌に入力した出血事象に関し、治験責任医師が月経中間期出血と判定した TEAE の発現割合は、FSN-013 群で投与 1 周期目に 45.6%認められたが、以降漸減し、投与 2 周期～投与 13 周期目では 23.8～31.5%、また点状出血は 10.8～19.1%に認められた。

2.5.5.2.13.3 月経中間期出血（Mishell の定義）

2.5.5.2.13.3.1 Mishell の定義

月経中間期出血の日数を評価するため、Mishell（Mishell, 2007）により定められた以下の表 2.5-32 の定義に従って出血エピソードを分類し、月経中間期出血の発現割合及び日数を集計した。

表 2.5-32 性器出血の発現期間に関する定義

区分	定義
出血又は点状出血の発現期間	前後に 2 日以上の出血がない期間がある、1 日以上の出血（出血の程度 2～4）又は点状出血（出血の程度 1）がある期間
点状出血の発現期間	前後に 2 日以上の出血がない期間がある、1 日以上の点状出血がある期間
消退出血	休薬期間（各投与周期の 25～28 日目）及び次周期の 1 日目～3 日目に発現した出血または点状出血 ※ 1 周期目の 1 日目～7 日目の出血は出血なしとみなす。
月経中間期出血又は月経中間期点状出血	投与期間中の消退出血の定義に当てはまらない出血又は点状出血（出血の程度 1～4）
月経中間期出血	投与期間中の消退出血の定義に当てはまらない出血（出血の程度 2～4）
月経中間期点状出血	投与期間中の消退出血の定義に当てはまらない点状出血（出血の程度 1）
早期消退出血	消退出血期間前から開始し、消退出血期間に継続している消退出血 又は消退出血期間前から開始し、消退出血期間終了以降に継続している消退出血
継続した消退出血	消退出血期間に開始し、消退出血期間以降に継続している消退出血

2.5.5.2.13.3.2 FSN-013P-03 試験

表 2.5-32 の定義を満たした月経中間期出血又は月経中間期点状出血の発現割合は、FSN-013 群で投与 1 周期目に 38.3%認められたが、以降漸減し、投与 2 周期～投与 13 周期目では 7.9～22.7%、また投与 2 周期～投与 13 周期目に点状出血を経験した被験者の割合は 5.3～14.1%であった。

月経中間期出血又は月経中間期点状出血を経験した日数（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群で投与 1 周期目に 1.7±3.18 日認められたが、以降漸減し、投与 2 周期～投与 13 周期目では 0.3±1.41～1.0±2.47 日認められた。

2.5.5.2.13.3.3 FSN-013P-04 試験

表 2.5-32 の定義を満たした月経中間期出血又は月経中間期点状出血の発現割合は、FSN-013 群で投与 1 周期目に 39.2%認められたが、以降漸減し、投与 2 周期～投与 13 周期目では 12.2～22.1%、また投与 2 周期～投与 13 周期目の点状出血を経験した被験者の割合は 9.0～20.5%であった。

月経中間期出血又は月経中間期点状出血を経験した日数（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群で投与 1 周期目に 2.4±3.75 日認められたが、以降漸減し、投与 2 周期～投与 13 周期目では 0.3±1.10～1.0±2.46 日認められた。

2.5.5.2.13.3.4 継続投与試験（併合解析）

Primary Safety Population において、表 2.5-32 の定義を満たした月経中間期出血又は月経中間期点状出血の発現割合は、FSN-013 群で投与 1 周期目に 38.8%認められたが、以降漸減し、投与 2 周期～投与 13 周期目では 11.3～20.5%、また投与 2 周期～投与 13 周期目の点状出血を経験した被験者の割合は 8.6～15.2%であった。

月経中間期出血又は月経中間期点状出血を経験した日数（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群の投与 1 周期目に 2.0±3.48 日認められたが、以降漸減し、投与 2 周期～投与 13 周期目では 0.3±1.04 日～0.9±2.35 日認められた。

2.5.5.2.13.4 消退出血

Mishell の定義（表 2.5-32）に従って、消退出血が認められなかった被験者の割合及び消退出血の日数を集計した。

2.5.5.2.13.4.1 FSN-013P-03 試験

表 2.5-32 の定義を満たした消退出血が認められなかった被験者の割合は、FSN-013 群の投与 1 周期目～投与 13 周期目に 1.3～8.0%であり、ほとんどの被験者に消退出血が認められた。

また、FSN-013 群での消退出血の日数（平均値±標準偏差）は投与 1 周期目では 9.8±7.42 日であったが、以降漸減し、投与 2 周期～投与 13 周期目では 5.6±3.31～6.9±5.16 日であった。

2.5.5.2.13.4.2 FSN-013P-04 試験

表 2.5-32 の定義を満たした消退出血が認められなかった被験者の割合は、FSN-013 群の投与 1 周期目～投与 13 周期目で 2.5～7.1%であり、ほとんどの被験者に消退出血が認められた。

また、FSN-013 群での消退出血の日数（平均値±標準偏差）は投与 1 周期目では 11.3±8.65 日であったが、以降漸減し、投与 2 周期～投与 13 周期目では 5.6±3.89～8.1±7.53 日であった。

2.5.5.2.13.4.3 継続投与試験（併合解析）

Primary Safety Population において、表 2.5-32 の定義を満たした消退出血が認められなかった被験者の割合は、FSN-013 群の投与 1 周期目～投与 13 周期目で 2.1～6.0%であり、ほとんどの被験者に消退出血が認められた。

また、FSN-013 群での消退出血の日数（平均値±標準偏差）は投与 1 周期目では 10.5±8.06 日であったが、以降漸減し、投与 2 周期～投与 13 周期目では 5.8±3.91～7.0±6.04 日であった。

2.5.5.3 海外試験

外国人を対象とした臨床試験の ISS から、有害事象の発現状況を概括する。本項は、避妊を効能･効果とする海外承認時資料に基づく。

2.5.5.3.1 安全性統合解析対象試験

以下の基準を満たす、第 III 相試験 2 試験（MIT-Es0001-C301 試験、MIT-Es0001-C302 試験）及び第 II 相試験 3 試験（MIT-Es0001-C201 試験、MIT-Es0001-C202 試験、ES-C02 試験）を対象とした。

- 選択除外基準を満たす 16～50 歳（そのうち 2 つの第 II 相試験では 18～35 歳）の健康閉経前女性。
- 用法・用量は、実薬 E4/DRSP 15 mg/3 mg の 24 日間投与に続いてプラセボ 4 日間投与する 24/4 日投与。
- 投与期間は、28 日を 1 周期とした最低 3 周期。

2.5.5.3.2 被験者の内訳及び治験薬が投与された被験者数、曝露期間及び曝露量

組み入れられた全ての被験者の内訳を図 2.5-22 に示す。

組み入れられた 3884 例のうち、治験薬を服用しなかったことが確認された 94 例を除いた 3790 例を安全性の解析対象集団とした。

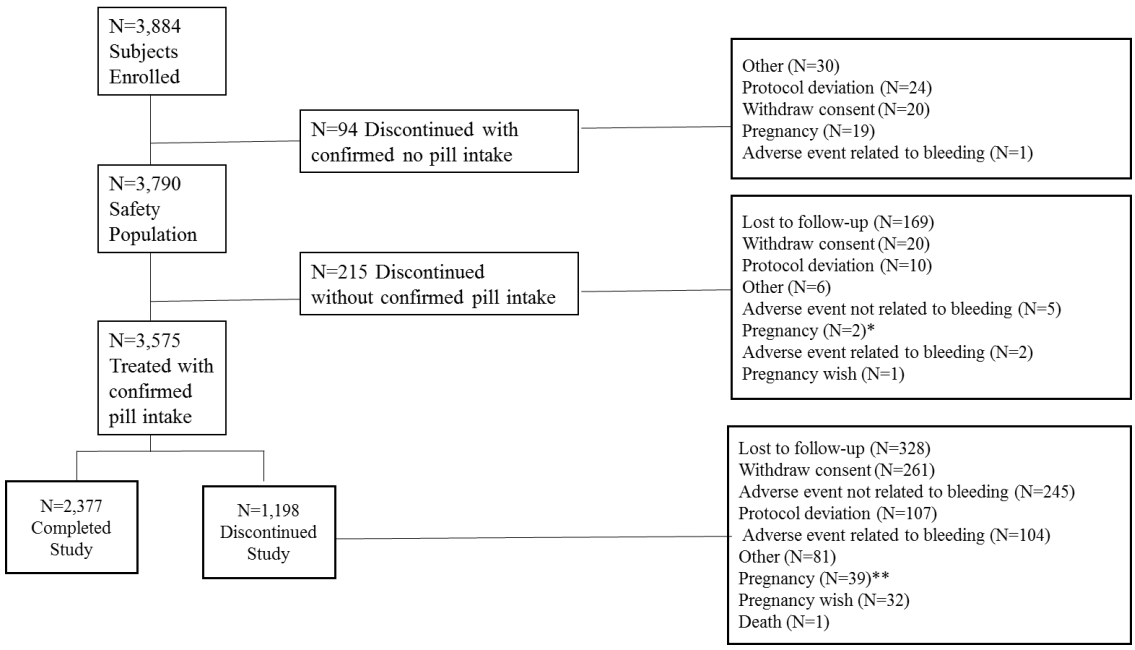


図 2.5-22 被験者の内訳（海外 ISS）

* Pregnancy narratives confirmed subjects were not treated.

** Including 6 pre-treatment pregnancies

引用元：Integrated summary of safety（資料番号 5.3.5.3-int02）Figure 1 を引用

第 III 相試験 2 試験で 13 周期の投与を完了した被験者は 2212 例であった（5.3.5.3-int02 Table 14.1.8.3.1）。曝露期間は、2735 婦人年又は 35677[1]周期であった（5.3.5.3-int02 Table 14.1.8.3.2）。

投与が確認された集団のうち、1198 例（33.5%）が早期中止に至った。中止理由は、追跡不能（N=328）、同意撤回（N=261）、出血と関連しない TEAE（N=245）、治験実施計画書からの逸脱（N=107）、出血と関連する TEAE（N=104）、妊娠（N=39）、妊娠の希望（N=32）、死亡（N=1）であった。TEAE による中止については 2.5.5.3.3.3 項で取り扱う。

2.5.5.3.3 有害事象

第 III 相試験のみの統合データ（N=3632）と第 III 相試験及び第 II 相試験の統合データ（N=3790）での、TEAE の発現割合の要約を表 2.5-33 に示す。

第 III 相試験及び第 II 相試験で発現した有害事象のうち、約半数が E4/DRSP 15 mg/3 mg と因果関係ありと判定された。中止に至った TEAE は 10%未満であった。重度の TEAE の割合は低かった（3.4%）。重篤な TEAE の発現率は 1.1%であり、そのうち E4/DRSP 15 mg/3 mg と関連ありと判定された事象は少なかった（n=3、0.1%）。1 例が重篤な TEAE（フェンタニル及びアルプラゾラムの偶発的過量投与）のため死亡したが、この TEAE は E4/DRSP 15 mg/3 mg と関連なしと判定された。

[1] 周期数は、下式に従って、人年数、1 年間の日数及び 1 周期あたりの日数に基づいて算出した。

すべての被験者：周期数 = (2735*365.25)/28 = 35677

16～35 歳の被験者：周期数 = (2408*365.25)/28 = 31412

36～50 歳の被験者：周期数= (327*365.25)/28 = 4266

表 2.5-33 TEAE の発現割合の要約（海外 ISS）（安全性解析対象集団）

	Phase 3 Studies E4/DRSP 15/3 mg (N=3,632)*			Phase 3 and 2 Studies E4/DRSP 15/3 mg (N=3,790)*		
Adverse event category	n	%	m	n	%	m
Any TEAEs	1,803	49.6	4,877	1,924	50.8	5,323
Any TEAEs related to study drug	986	27.1	2,001	1,056	27.9	2,148
Any TEAEs of severe intensity	125	3.4	185	130	3.4	191
Any Serious TEAEs	41	1.1	45	41	1.1	45
Any Serious TEAEs related to study drug**	4	0.1	4	4	0.1	4
Any TEAEs leading to study discontinuation	347	9.6	383	357	9.4	402
Any serious TEAEs leading to study discontinuation	6	0.2	6	6	0.2	6
Any TEAEs leading to death	1	0.0	1	1	0.0	1
Any Serious TEAEs leading to death	1	0.0	1	1	0.0	1

m = number of events, n = number of subjects, TEAE = treatment-emergent adverse event

* The ISS Safety Population includes 3,575 subjects with confirmed exposure to E4/DRSP 15/3 mg and 215 subjects for whom neither exposure nor non-exposure could be confirmed. All 215 subjects were included in Phase 3 studies.

** One subject reported a drug-related serious TEAE (acute pancreatitis) which was subsequently corrected into non-drug-related by the Investigator.

Integrated Summary of Safety（資料番号 5.3.5.3-int02）Table 14.2.1.1.1 より作成

2.5.5.3.3.1 比較的よくみられた TEAE

比較的よくみられた TEAE について、臨床に関する概括評価では MedDRA ver 24.0 にて読み替えたものを示す。

第 III 相試験及び第 II 相試験の統合データ並びに第 III 相試験のみの統合データでの、比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.5-34 に示す。

第 III 相試験及び第 II 相試験の統合データで最も多く認められた TEAE は、SOC 別で「感染症および寄生虫症」であり、21.2%の被験者に認められたが、これらの TEAE の大多数は E4/DRSP 15 mg/3 mg との関連性が否定された。5%以上の頻度で発現した TEAE はその他に、「生殖系および乳房障害」（19.0%）、「胃腸障害」（9.9%）、「神経系障害」（9.1%）、「皮膚および皮下組織障害」（6.3%）及び「臨床検査」（5.1%）であった。5%以上の頻度で発現した TEAE は PT 別で、「頭痛」（6.4%）であった。

また、16 歳以上 35 歳以下の被験者のみを対象とした TEAE の分布は、全被験者集団を対象とした際と同様であった。

なお、MedDRA ver 24.0 にて読み替える前の、比較的よくみられる TEAE 及び比較的よくみられる治験薬と因果関係がある TEAE の発現割合は、補遺として表 2.5-35 に示す。

表 2.5-34 比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合（海外 ISS）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term MedDRA version 24.0		PHASE 3 STUDIES		PHASE 3 AND 2 STUDIES	
		N = 3632		N = 3790	
		m Events	n (%) Subjects	m Events	n (%) Subjects
Any Treatment-Emergent Adverse Events		4877	1803 (49.6)	5323	1924 (50.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1114	738 (20.3)	1213	804 (21.2)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	133	112 (3.1)	166	140 (3.7)
Urinary tract infection	尿路感染	106	94 (2.6)	107	95 (2.5)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1093	679 (18.7)	1160	720 (19.0)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	245	172 (4.7)	247	174 (4.6)
Dysmenorrhoea	月経困難症	143	113 (3.1)	158	124 (3.3)
Vaginal haemorrhage	腟出血	198	117 (3.2)	198	117 (3.1)
Breast pain	乳房痛	78	68 (1.9)	110	89 (2.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	535	342 (9.4)	591	377 (9.9)
Nausea	悪心	101	92 (2.5)	110	101 (2.7)
Abdominal pain	腹痛	93	77 (2.1)	98	81 (2.1)
Nervous system disorders	神経系障害	424	310 (8.5)	496	343 (9.1)
Headache	頭痛	271	214 (5.9)	333	241 (6.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	252	215 (5.9)	278	240 (6.3)
Acne	ざ瘡	138	128 (3.5)	151	140 (3.7)
Investigations	臨床検査	235	192 (5.3)	238	195 (5.1)
Weight increased	体重増加	99	99 (2.7)	100	100 (2.6)

m = number of events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, n = number of subjects

The ISS Safety Population includes 3,575 subjects with confirmed exposure to E4/DRSP 15/3 mg and 215 subjects for whom neither exposure nor non-exposure could be confirmed. All 215 subjects were included in Phase 3 studies.

Adverse events were coded using MedDRA version 20.0. For each category, subjects were only counted once but subjects with multiple events of a specific type were counted once for each occurrence in the number of events column.

Integrated Summary of Safety（資料番号 5.3.5.3-int02）Table 14.2.1.2.1 を MedDRA ver 24.0 にて読み替えて作成

2.5.5.3.3.2 死亡及び重篤な TEAE

海外では MIT-Es0001-C302 試験で 1 件の死亡が報告された。当該被験者は、試験中、薬剤過量投与（フェンタニル及びアルプラゾラム）のため死亡した。この過量投与は、E4/DRSP 15 mg/3 mg とおそらく関連なしと判定された。

安全性解析対象集団では、41 例（1.1%）に合計 45 件の重篤な TEAE が報告された（5.3.5.3-int02 Table 37）。3 件の重篤な TEAE（0.1%）が E4/DRSP 15 mg/3 mg と関連ありと判定され、異所性妊娠、うつ病及び静脈血栓症であった。その他 1 件の重篤な TEAE（急性膵炎）が治験薬との関連性がある事象として ISS に記載されていたが、後日治験薬との関連性が否定された（5.3.5.3-int02 Section 8.4.2）。

MIT-Es0001-C301 試験において、1 件の静脈血栓症が認められた。統合した臨床試験（3575 人に 1 年間投与）で認められた静脈血栓症の発現率（ポワソン分布に基づく 95%信頼区間）は 10000 婦人年あたり 2.80（0.68～15.59）件となり、実際に確認できた曝露期間が 2735 婦人年であったことを考慮すると（2.5.5.3.2）、発現率は 10000 婦人年あたり 3.66（0.89～20.37）件であった。この推定値は、FDA（FDA, 2017）による COC を使用している女性で報告されている範囲の下限（10000 婦人年あたり 3～9 件）、COC を使用していない非妊娠女性について言及されている範囲内（10000 婦人年あたり 1～5 件）に相当する。

MIT-Es0001-C106 試験において、E4/DRSP 15 mg/3 mg（10 日間）及び E4/DRSP 75 mg/15 mg（治療用量の 5 倍、10 日間）の使用から 2 日後に静脈血栓症の TEAE がもう 1 件報告された。本試験は、用量（治療用量の 5 倍）、投与期間（20 日間）及び選択基準が異なる（年齢 50 歳超）ため、統合安全性データセットには含められていない。

2.5.5.3.3.3 有害事象による中止

安全性解析対象集団は 3790 例から構成され（図 2.5-22）、そのうち 1413 例（37.3%）が中止に至った。

中止に至った TEAE で最も多かった SOC（1%以上）は、「生殖系および乳房障害」（3.6%）、「精神障害」（2.5%）及び「皮膚および皮下組織障害」（1.1%）であった。高頻度に認められた中止に至った個々の事象［発現割合 0.2%（6 例に相当）以上］は、発現割合の順に、不正子宮出血（1.1%）、ざ瘡（0.9%）、腟出血（0.7%）、月経過多（0.6%）であった（5.3.5.3-int02 Table 14.2.1.2.25）。

1 件の死亡例は治験薬との関連性が否定された。

2.5.5.3.4 子宮内膜への影響

欧州／ロシアの第 III 相臨床試験（MIT-Es0001-C301 試験）では、スクリーニング時と投与 11 周期、投与 12 周期又は投与 13 周期の Day 12～19 に一部の被験者で子宮内膜生検を行った。

合計 108 例で子宮内膜生検結果が得られた。初回評価では、経口避妊薬の使用で想定されている変化と一致する変化パターンが明らかになった（5.3.5.2-int01 12.6）。初回判定結果と外部病理医による再評価の結果（その後初回判定者と第三者判定者により確認された）に相違があったため、別途、詳述したとおり（2.7.4.4.8.1.1.1.2）、新たに 3 例の独立した判定者によりスライドを総合判定することにした。この新たな分析により、2019 年 3 月 14 日付の総括報告書に記載のとおり、子宮内膜に対する安全性の初回評価の結果が確かめられた。すなわち、スクリーニング時

に子宮内膜安全性サブスタディの対象とした、十分な検体量のある全ての被験者について子宮内膜生検結果が良性と判定された。同様に、投与後でも、十分な検体量のある全ての被験者で子宮内膜生検結果は良性と判定された。したがって、超音波検査及び組織学的検査結果から、E4/DRSP 15 mg/3 mg の子宮内膜に対する安全性が確認された。

2.5.5.3.5 出血パターン

出血の評価は MIT-Es0001-C301 試験と MIT-Es0001-C302 試験の有効性統合解析にて、ITT 集団を対象に評価した。なお、FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験同様、Mishell の定義（表 2.5-32）に従って解析した。

2.5.5.3.5.1 月経中間期出血又は月経中間期点状出血

月経中間期出血又は点状出血の発現割合は、第 1 周期は 27.1%であったが、その後、1 周期あたり 14.0%～19.8%となった。そのうち多くは点状出血のみであり、各周期とも約 90%の被験者には生理用品の使用を必要とする月経中間期出血が認められなかった。

第 2～第 12 周期では、月経中間期出血又は点状出血日数の平均値は 1 周期あたり 0.4～0.6 日であった。点状出血を除いた月経中間期出血日数の平均値は 0.2～0.3 日であった。

全体として、13 周期の投与を完了した女性の 41%では月経中間期出血又は点状出血が全く認められず、それ以外の 34%では 1 周期又は 2 周期のみで月経中間期出血又は点状出血が認められた。

月経中間期出血又は点状出血が認められた被験者のみを対象として解析した場合、第 2～第 12 周期の月経中間期出血又は点状出血日数の平均値は 1 周期あたり 3.63～4.36 日であった。このうち点状出血を除く月経中間期出血日数は 1.02～1.30 日であった。

2.5.5.3.5.2 消退出血

1 周期あたり 9.6%～12.8%の被験者で消退出血が認められなかったため、87.2%～90.4%の女性には消退出血が認められたと考えられた。第 2～第 12 周期目の 1 周期あたりの消退出血日数の平均値は 4.4～5.0 日で、そのうち出血日数と点状出血日数はほとんど同数であった。消退出血日数の中央値は 4.0～5.0 日であった（5.3.5.3-int03 4.3）。

2.5.5.4 市販後の使用経験

本邦での初回治験届提出日（2018 年 5 月 28 日）以降、2023 年 4 月 21 日までに海外提携企業などから入手した、FSN-013 と同一成分である E4/DRSP 製剤あるいは FSN-013 の有効成分の一つである E4 または DRSP を含有する製剤による重篤な副作用及び海外提携企業などが実施した海外臨床試験による重篤な副作用は、FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合にて認められた有害事象と大きく異ならなかった。

安全性のための規制上の措置については、本邦での初回治験届提出日（2018 年 5 月 28 日）以降、2023 年 4 月 21 日までに、E4 に関する措置報告は入手していない。DRSP に関する措置報告としては以下のものが挙げられる。

- EMA における添付文書等の改訂に関する情報として、EMA/Pharmacovigilance Risk Assessment Committee により、ホルモン性避妊薬の Summary of product characteristics 及び Package leaflet にうつ病並びにうつ病に伴う自殺行為の発現に関する注意喚起を行うよう勧告がされた。
- ドイツにおける緊急安全性情報の発出に関する情報として、混合ホルモン性避妊薬について Rote-Hand-Brief（緊急安全性情報）が発出され VTE に対する注意喚起がされた。
- ニュージーランドにおける緊急安全性情報の発出に関する情報として、COC 使用者に対して、VTE の徴候及び症状について助言するよう、処方者に再度注意喚起がされた。

2.5.5.5 安全性に関する結論

本邦で評価した FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合では、FSN-013 群として 160 例に治験薬が投与され、投与 52 週時の安全性の評価対象例数は 160 例であった。

TEAE の発現割合及び重症度に関しては特記すべき点はなかった。FSN-013 投与後に「有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断される場合」を理由に中止された被験者数は 9 例であり、その内訳は FSN-013P-03 試験では、FSN-013 群で片頭痛が 1 例に 1 件、プラセボ群（FSN-013 投与に切替え後）で貧血が 1 例に 1 件、フィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、可溶性フィブリンモノマー複合体増加が 1 例に 1 件、前兆を伴う片頭痛が 1 例に 1 件、月経中間期出血が 1 例に 1 件であり、FSN-013P-04 試験では、FSN-013 群で中咽頭癌が 1 例に 1 件、プラセボ群（FSN-013 投与に切替え後）でフィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、甲状腺機能検査異常が 1 例に 1 件であった。また、FSN-013 投与後の臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図及び乳房検査に特記すべき変動は認められなかった。TEAE として報告された月経中間期出血は、FSN-013 群で投与 1 周期目に 45.6%認められたが、以降漸減し、投与 2 周期～投与 13 周期目では 23.8～31.5%、また点状出血は 10.8～19.1%に認められた。消退出血が認められなかった被験者の割合は FSN-013 群の投与 1 周期目～投与 13 周期目で 2.1～6.0%であり、ほとんどの被験者に消退出血が認められた。

2.5.6 ベネフィット及びリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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）。

2.5.6.1.2 現行の治療

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, 2021e）。

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。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 月経困難症患者での月経困難症スコアに対する有効性

月経困難症に対する E4/DRSP 15 mg/3 mg の有効性検証を目的に、国内第 III 相試験（FSN-013P-03 試験）を実施した。

投与 4 周期目における月経困難症スコア合計値のベースラインの変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）］は、FSN-013 群では-2.3±1.59（-2.6～-1.9）、またプラセボ群では-0.9±1.26（-1.1～-0.6）であった。ベースラインからの変化量に関する FSN-013 群とプラセボ群との差（FSN-013 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、FSN-013 のプラセボに対する優越性が検証された（$p<0.001$）。

月経困難症を効能・効果とする国内既承認薬（EE/NET 配合剤、EE/DRSP 配合剤及び EE/LNG 配合剤）に関するプラセボ対照検証試験における月経困難症スコア合計値の変化量は、実薬群で-2.3～-1.8、プラセボ群で-1.3～-0.9、また群間差（実薬群－プラセボ群）は-1.0～-0.9 であったことが報告されている。同時に、これら臨床試験で評価した月経時の疼痛（VAS）のベースラインからの変化量は、実薬群ではプラセボ群よりも-20.6～-13.1 mm 改善しており、この改善は疼痛評価スケールである NRS の 1～2 段階の改善に相当する。

よって、FSN-013 は、国内既承認の EP 配合剤に匹敵する月経困難症症状の改善効果を期待できる。

2.5.6.2.2 その他の月経困難症に対する効果

副次評価項目の評価により、FSN-013 は下記症状も改善することが示唆された。

2.5.6.2.2.1 月経困難症に伴う諸症状の改善

月経困難症症状に対する VAS 値の変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両測 95%信頼区間）は-25.8（-33.6～-18.0）mm であり、プラセボ群と比較して有意に改善した（p< 0.001）。

2.5.6.2.2.2 月経困難症に伴う疼痛症状の改善

月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両測 95%信頼区間）は-25.6（-33.7～-17.4）mm であり、プラセボ群と比較して有意に改善した（p<0.001）。

2.5.6.2.2.3 高い有効例割合

月経困難症スコアのベースライン変化量が 2 点以上低下した被験者割合は、FSN-013 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。

2.5.6.2.2.4 器質的病変の改善

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%、23.1%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。

2.5.6.2.2.5 臨床的全般改善度（医師評価）及び臨床的全般満足度（被験者評価）に関する高い評価

臨床的全般改善度の「著明な改善／改善」に該当する被験者の割合は 44.4%で、プラセボ群（13.9%）に比し、数値的な改善を認めた。

また、臨床的全般満足度の「著しく満足／大変満足」に該当する被験者の割合は 49.4%で、プラセボ群（10.1%）に比し、数値的な改善を認めた。

2.5.6.2.2.6 日常活動度、睡眠障害及び労働生産性の改善

日常活動の障害について、FSN-013 群で「極端に妨げられた」と評価した被験者は FSN-013 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 FSN-013 群での 8.6%に対し、プラセボ群では 24.1%と数値的に多かった。

睡眠障害について、FSN-013 群で「極端に妨げられた」と評価した被験者は FSN-013 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 FSN-013 群での 4.9%に対し、プラセボ群では 15.2%と数値的に多かった。

労働生産性について、「過去 7 日間の就労時の欠務時間（健康上の問題）」は、FSN-013 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、FSN-013 群では数値的な改善がみられた。

2.5.6.2.3 月経困難症に関する効果の発現時期・持続性

本邦既承認の EP 配合剤（EE/NET 配合剤、EE/DRSP 配合剤、EE/LNG 配合剤）の各臨床試験成績から、月経困難症スコア合計は、28 日間を 1 投与周期とする用法、すなわち「21 日間投与

に続く 7 日間プラセボ投与」又は「24 日間投与に続く 4 日間プラセボ投与」のいずれの用法においても第 2 投与周期からおおむねプラトーに推移することが示されている。

FSN-013 においても、FSN-013P-03 試験では、FSN-013 群ではプラセボ群と比較して、投与開始してから投与 2 周期まで減少傾向が認められ、それ以降はおおむねプラトーに推移した。

また、効果の持続性については、FSN-013P-03 試験の比較試験期［投与後 4 周期（16 週間）］でみられた月経困難症スコアは、投与後 13 周期（52 週）でも維持されており、FSN-013 の耐薬性は発現しないことが確認された。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 副作用

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の FSN-013 群の 52 週間投与安全性データを併合解析した。

Primary Safety Population での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%、悪心 8.1%、頭痛 7.5%、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、治験薬と因果関係が「関連あり」である死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった

これらの副作用は既存の EP 配合剤に類似していたことから、FSN-013 投与による有害事象は、既存の EP 配合剤と同様に管理可能であると考える。

2.5.6.3.2 血栓症リスク

EP 配合剤の主要なリスクとして血栓症が挙げられる。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）。

EP 配合剤と血栓症との発症に関してはエストロゲン活性が重要であり、低用量化が進められてきた。特に EE は高いエストロゲン活性により、凝固・線溶系因子の肝生成･分泌能への影響が大きいと考えられている（Mashchak, 1982）。一方、プロゲスチンの世代別によっても血栓症の発症リスクは異なるが、その副作用であるアンドロゲン活性の低減を目的に開発が進展し、配合時における総エストロゲン活性と血栓症発症リスクとの関連性が報告されている（Morimont, 2021）。

E4 は胎児肝により特異的に産生、分泌される内因性エストロゲンであり、胎児及び母体の血漿中 E4 濃度は妊娠期間を通じて上昇し、妊娠終了時に最高濃度に達する（母体血漿中で約 1 ng/mL）（Tulchinsky, 1975、Coelingh, 2008b）。分娩時の胎児の血漿中濃度は母体の血漿中濃度の 10 倍を超えると報告されている（Coelingh, 2008b）。また、E4 は膜型 ERα に対しては拮抗的に作用することが明らかとなっており（Gérard, 2015、Abot, 2014）、その生理作用に関する研究が進められている。

EP 配合錠服用による後天性 APC 抵抗性の惹起が報告されているが、その背景として APC 活性化の補助因子である遊離型プロテイン S 及び遊離型 TFPI 抗原量の低下が明らかにされている（OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021e）。いずれも抗凝固因子であり、これらを含めた

FSN-013 による一連の血液凝固線溶系パラメータへの影響を検討すべく、以下のとおり国内外で臨床薬理試験が実施された。

血栓症発症リスク因子として年齢が知られていることから、国内臨床試験（FSN-013P-05 試験）においては好発年齢が比較的高年齢であり、器質性月経困難症の原疾患である子宮内膜症と診断された被験者を対象とし、評価した。

FSN-013 の 3 周期投与後、遊離型 TFPI 抗原量は 21.1%減少したが、遊離型プロテイン S 抗原量は 7.8%増加した。一方、参照薬とした EE/DRSP を 84 日間にわたりフレックス投与した際、遊離型 TFPI 抗原量は 47.2%減少（FSN-013 の約 2 倍）し、遊離型プロテイン S 抗原量も 13.6%減少した。これら FSN-013 のより少ない抗凝固因子への影響を反映し、APC 抵抗性（ETP based）の変化率は EE/DRSP で約 4 倍上昇する（FSN-013：41.544%、EE/DRSP：155.624%）とともに、複合体形成の対象凝固因子である第 VII 因子及び第 X 因子活性の変化率も、EE/DRSP では FSN-013 の約 4 倍及び約 2 倍増加した。

海外臨床薬理試験（MIT-Es0001-C201 試験）は、健康成人女性を対象に、EE/LNG 0.02 mg/0.15 mg 及び EE/DRSP 002 mg/3 mg を比較対照薬として実施した。APC 抵抗性（ETP based）は EE/DRSP、EE/LNG により強く惹起され、投与前からの変化率はそれぞれ 218.5%、並びに 164.5%であり、FSN-013 での変化率 30.0%に比較して、約 7.3 倍（EE/DRSP）、約 5.5 倍（EE/LNG）の違いがみられた。また、遊離型プロテイン S 活性及び遊離型 TFPI 抗原量は、EE/DRSP において明らかに減少し、第 VII 因子活性に関する変化率も最も高かった。

これら国内外で実施した血液凝固線溶系への影響に関する臨床薬理試験成績から、EE を含有した他の上市されている EP 配合剤と比較して、血栓症の発症リスクは低いと考えられた。

月経困難症患者を対象とした第 III 相試験（FSN-013P-03 試験）及び子宮内膜症患者を対象とした第 III 相試験（FSN-013P-04 試験）の併合解析から、投与 52 週間時点において、特定有害事象である「血栓症（血栓塞栓症を含む）に関連する有害事象」は認められず、さらにトロンビン・アンチトロンビン III 複合体、可溶性フィブリンモノマー複合体、プロテイン C、プロテイン S 及び D-ダイマーに関する投与前後の平均変化量に変動はみられなかった。さらに、投与 24 週時点において、D-ダイマーの基準値上限を逸脱した被験者割合は、FSN-013 群では 5.0%（8/160 例）で、同じ投与期間である FSN-013P-04 試験のプラセボ群と比較して同様であり、FSN-013 投与後 52 週時における当該値［9.4%（15/160 例）］も FSN-013 投与後 24 週時と比較して大差は認められなかった。

海外の安全性統合解析から、血栓症の発現割合は、10000 婦人年あたり 3.66（両側 95%信頼区間：0.89～20.37）件であった。当該値は、FDA の添付文書記載要件（FDA, 2017）の言及する経口避妊薬を使用していない非妊娠女性での頻度（10000 婦人年あたり 1～5 件）の範囲内であり、また経口避妊薬の使用女性における頻度（10000 婦人年あたり 3～9 件）の下限に相当した。

以上のことから、FSN-013 投与による血栓症の発症リスクは、既承認 EP 配合剤と比較して低いことが期待される。なお、米国及び欧州にて、血栓症発症リスクに関する製造販売後調査が計画されている。

2.5.6.3.3 月経中間期出血

EP 配合剤の主要なリスクとして月経中間期出血の発現が挙げられる。

月経困難症患者を対象とした第 III 相試験（FSN-013P-03 試験）及び子宮内膜症患者を対象とした第 III 相試験（FSN-013P-04 試験）の併合解析から、治験責任医師が月経中間期出血と判定した TEAE の発現割合、及び Mishell の定義（2.5.5.2.13.3.1）を満たした月経中間期出血の発現割合を評価した。

治験責任医師が月経中間期出血と判定した TEAE の発現割合は、FSN-013 群では投与 1 周期目に 45.6%認められたが、以降漸減し、投与 2 周期～投与 13 周期目では 23.8～31.5%、また点状出血は 10.8～19.1%に認められた。

また Mishell の定義を満たした月経中間期出血（点状出血を含む）は、FSN-013 群で投与 1 周期目に 38.8%認められたが、以降漸減し、投与 2 周期～投与 13 周期目では 11.3～20.5%、また投与 2 周期～投与 13 周期目の点状出血を経験した被験者の割合は 8.6～15.2%であった。この結果は同じ定義を用いた海外試験結果と大きく差がなかった。

なお、投与 52 週時点において、出血エピソードを理由とする投与中止例は、FSN-013P-03 試験のプラセボ群（FSN-013 投与に切替え後）で 1 例に 1 件（月経中間期出血）認められたのみであり、FSN-013 のアドヒアランスへの影響はほとんど認められていない。

以上のことから、FSN-013 によって発生した月経中間期出血は忍容可能であると判断した。

2.5.6.3.4 血圧

OC/LEP ガイドラインでは、OC/LEP の使用は軽度高血圧患者の収縮期血圧を上昇（日中及び夜間でそれぞれ平均 8.3 mmHg 及び 6.1 mmHg 上昇）させること、高血圧のコントロールがされにくくなること、及び妊娠中に高血圧の既往のある女性では未使用者と比べ血圧の上昇が認められる（収縮期血圧は上昇傾向、拡張期血圧は有意に上昇）ことなど、EP 配合剤による血圧上昇のリスクが示されている。さらに、OC/LEP の使用は高血圧患者の心筋梗塞のリスクを増加させることも示されており、血栓症の観点でもリスクとなり得る（OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021f）。EE は肝タンパク質の合成を増加させることが知られており（Bitzer, 2011）、その肝タンパク質の中には、血管収縮作用を有し血圧コントロールにおいて重要な因子であるアンジオテンシノーゲンが含まれる。

MIT-Es0001-C201 試験では、EE/LNG 0.03 mg/0.15 mg 及び EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 投与後にアンジオテンシノーゲン濃度は明らかに増加したが、E4/DRSP 15 mg/3 mg の影響は軽度であった。同様に MIT-Es001-C113 試験でも、E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠の投与後のアンジオテンシノーゲン濃度の増加は EE/DRSP 0.03 mg/3 mg 配合錠よりも軽度であった。

さらに、月経困難症患者を対象とした第 III 相試験成績（FSN-013P-03 試験）及び子宮内膜症患者を対象とした第 III 相試験成績（FSN-013P-04 試験）の併合解析では、血圧の変動はほとんど認められず（ベースラインからの変化量：収縮期-1.6～1.1 mmHg、拡張期 0.5～2.3 mmHg）、血圧上昇に関連する治験薬と因果関係のある TEAE は 1 件も認められなかった。

以上のことから、FSN-013 による血圧上昇のリスクは、他の EE を含む EP 配合剤と比較して低いと考えられた。一方で血圧上昇リスクを完全には否定できないことから、高血圧症のある患者（軽度の高血圧を除く）は禁忌、軽度の高血圧（妊娠中の高血圧の既往も含む）のある患者は慎重投与とした。

2.5.6.3.5 悪心

悪心は EP 配合剤にみられる副作用であり、国内既承認 EP 配合剤の添付文書上、高い頻度で認められている［ヤーズ配合錠（29.8%）、ヤーズフレックス配合錠（20.8%）、ジェミーナ配合錠（10.4%）及びルナベル配合錠 LD／ULD（17.9%）］。悪心は、服薬アドヒランスの不全に至る副作用であり（Darney, 1997）、OC・LEP ガイドラインでは嘔吐があった場合の対処法について述べられている（OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021g）。

FSN-013P-05 試験での FSN-013 の 12 週間投与時における悪心の発現率は、FSN-013 群では 6.7%と少なく、かつ対照群である EE/DRSP フレックス投与群（22.0%）と比較しても少なかった。さらに、FSN-013P-03 試験成績及び FSN-013P-04 試験成績の併合解析から、FSN-013 の 52 週間投与時における悪心の発現率は 8.1%であることが示され、FSN-013P-05 試験と同様の発現率であるとともに、国内既承認 EP 配合剤での発現率と比較して低かった。

以上、FSN-013 は国内既承認 EP 配合剤と比較して悪心の発現率が低く、良好な服薬アドヒランスが期待できる薬剤と考えられる。

2.5.6.3.6 骨成長及び維持

IGF-1 は骨の成長及び維持のために重要な因子であると考えられているが（Dixit, 2021）、EE を含有した EP 配合剤は血中 IGF-1 濃度を減少させることが知られている（Balogh, 2000）。

ES-C01 試験では、E4/DRSP 5 mg/3 mg 及び E4/DRSP 10 mg/3 mg は EE/DRSP 0.02 mg/3 mg と比較して IGF-1 の減少が小さいことが示されたことから、FSN-013 は骨成長因子に対する影響が少ない可能性が示唆された。

2.5.6.3.7 EP 配合剤及び DRSP 投与に関連するリスク

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験での安全性データを併合解析し、特に注目すべき有害事象として、EP 配合剤及び DRSP 投与に関連する有害事象を評価した。

EP 配合剤に関連する有害事象として、FSN-013 群において片頭痛が 1 例（0.6%、投与中止に至った）に認められ、プラセボ群（FSN-013 投与に切替え後）でも前兆を伴う片頭痛が 1 例（投与中止に至った）、片頭痛が 1 例に認められたが、血栓症を疑う症状（下肢の浮腫など）は認められなかった。また、DRSP に関連する有害事象である高カリウム血症及び関連する症状は、認められなかった。

以上のことから、FSN-013 投与後に特記すべき EP 配合剤に関連する有害事象はないと考えられた。

2.5.6.3.8 器質性疾患に関連するリスク

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験での安全性データを併合解析し、特に注目すべき有害事象として、子宮内膜症、出血性卵巣嚢胞、腺筋症、子宮平滑筋腫を評価した。

その結果、これらの有害事象は認められなかった。

2.5.6.3.9 薬物相互作用

2.5.6.3.9.1 CYP による DRSP の薬物動態への影響

DRSP は CYP3A4 により代謝される。

- CYP450 阻害薬

  DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を CYP3A4 阻害剤であるボセプレビル 800 mg との併用で反復経口投与したときの DRSP の AUC は 1.99 倍であった。また、DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を CYP3A4 の強い阻害薬であるケトコナゾールとの併用で反復投与したときの DRSP の $AUC_{(0\text{-}24)}$が 2.68 倍上昇した。よって、DRSP は CYP3A4 阻害薬との併用により薬物相互作用を受けると考えられた。

  以上のことから、CYP3A4 阻害剤を併用注意とした。

- CYP450 誘導薬

  CYP3A4 の強い誘導薬であるリファンピシン 10 mg/day 及び 600 mg/day の反復経口投与中に、DRSP 3 mg/EE 0.03 mg を単回経口投与したとき、DRSP の $AUC_{0\text{-}inf}$は単独投与時と比較してそれぞれ 0.701 及び 0.139 倍を示したことから、DRSP は CYP3A4 の強い誘導薬との併用により薬物相互作用を受けると考えられた。

  以上のことから、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、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）含有食品を併用注意とした。

2.5.6.3.9.2 その他 FSN-013 の薬物動態に影響を及ぼす可能性のある物質

COC と併用投与した場合、多くの組み合わせのヒト免疫不全ウイルスプロテアーゼ阻害薬及び非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（C 型肝炎ウイルス阻害薬との併用を含む）はエストロゲン及びプロゲスチンの血漿中濃度を上昇又は低下させる可能性がある。このような変化は、場合によって臨床的に問題となる可能性がある。

2.5.6.3.9.3 DRSP がカリウムに及ぼす影響

FSN-013 に含まれる DRSP は抗ミネラルコルチコイド作用を有し、血清カリウム上昇のリスクが考えられるため、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、NSAIDs を併用注意とした。特に、腎障害患者、血清カリウムの高い患者は危険因子である。

2.5.6.3.9.4 FSN-013 が ALT に及ぼす影響

COC などの EE 含有配合剤と、オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル含有製剤（ダサブビルの配合の有無を問わない）との併用は、女性で ALT 増加のリスクを上昇させる可能性がある。E2 などの EE 以外のエストロゲンを含有する医薬品を使用中の女性は、エストロゲンを投与されていない女性と比較して、ALT 増加の発現率は同程度であった。しかし、このような EE 以外のエストロゲンを服用中の女性の数が少ないため、解釈には注意が必要である。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤の「月経困難症」に対する重要なベネフィットは、主訴である疼痛症状を改善することである。加えて、病勢の進展阻止・抑制を示す器質性病変所見は、進行性の疾患特性上、同様なベネフィットであり、これらにより生活の質（QOL）の改善・向上につながる。一方、EP 配合剤に共通するリスクは血栓症である。本剤は新規エストロゲン成分である E4 を含有する EP 配合剤であり、血栓症リスクと関連する APC 抵抗性の獲得は、EE をエストロゲン成分とする低用量 EP 配合剤に比し明らかに低いと同時に、D-ダイマー正常上限値逸脱頻度はプラセボ群と同様であった。また、月経中間期出血のリスク、有害事象の種類・頻度は既承認の低用量 EP 配合剤と同様と考えられ、加えて特に注目した有害事象（EP 配合剤に関連するリスク、DRSP に関連するリスク、器質性疾患のリスク）も発現を認めないか、もしくは忍容可能であった。

以上のことから、本剤のベネフィットはリスクを上回ると考えられ、新たな治療選択肢となりうる。

2.5.6.5 補遺

表 2.5-35 MedDRA 読み替え前の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上の TEAE 又は治験薬と関連がある 1%以上の TEAE）の SOC 別、PT 別の発現割合（海外 ISS）（Safety Population）

System Organ Class Preferred Term	Phase 3 and 2 Studies E4/DRSP 15/3 mg (N=3,790)			
	Related TEAEs		All TEAEs	
	n	%	n	%
Any Treatment-Emergent Adverse Events	1,056	27.9	1,924	50.8
Infections and infestations	35	0.9	804	21.2
Viral upper respiratory tract infection	0	0.0	148	3.9
Urinary tract infection	5	0.1	95	2.5
Reproductive system and breast disorders	599	15.8	721	19.0
Metrorrhagia	162	4.3	174	4.6
Dysmenorrhoea	92	2.4	124	3.3
Vaginal haemorrhage	103	2.7	117	3.1
Breast pain	79	2.1	89	2.3
Breast tenderness	67	1.8	70	1.8
Menorrhagia	51	1.3	54	1.4
Gastrointestinal disorders	138	3.6	377	9.9
Nausea	52	1.4	101	2.7
Abdominal pain	31	0.8	81	2.1
Psychiatric disorders	211	5.6	321	8.5
Libido decreased	56	1.5	64	1.7
Mood swings	50	1.3	59	1.6
Nervous system disorders	170	4.5	344	9.1
Headache	123	3.2	241	6.4
Skin and subcutaneous tissue disorders	155	4.1	241	6.4
Acne	122	3.2	140	3.7
Investigations	122	3.2	195	5.1
Weight increased	75	2.0	100	2.6

表 2.5-35 MedDRA 読み替え前の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上の TEAE 又は治験薬と関連がある 1%以上の TEAE）の SOC 別、PT 別の発現割合（海外 ISS）（Safety Population）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 3 and 2 Studies E4/DRSP 15/3 mg (N=3,790)			
	Related TEAEs		All TEAEs	
	n	%	n	%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	14	0.4	140	3.7
General disorders and administration site conditions	51	1.3	124	3.3
Injury, poisoning and procedural complications	2	0.1	116	3.1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	0.1	97	2.6

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, TEAE = treatment-emergent adverse event, n = number of subjects

ISS（資料番号 5.3.5.3-int02）Table 14.2.1.2.7 及び Table 14.2.1.3.1 より作成

2.5.7 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. 日本産科婦人科学会雑誌. 2007;59(9):N454-60.

Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, Rantala ML, Rautiainen H, Sommer WF, et al. 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. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2011 Dec;16(6):444-57.

Andersch B, Milsom I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. Am J Obstet Gynecol. 1982 Nov 15;144(6):655-60.

Balogh A, Kauf E, Vollanth R, Gräser G, Klinger G, Oettel M. Effects of two oral contraceptives on plasma levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and growth hormone (hGH). Contraception. 2000 Nov;62(5):259-69.

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.

Biberoglu KO, Behrman SJ. Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis: short-term and long-term effectiveness. Am J Obstet Gynecol. 1981 Mar 15;139(6):645-54.

Bitzer J. Pharmacological profile of estrogens in oral contraception. Minerva Ginecol. 2011 Jun;63(3):299-304.

Blanco-Molina MA, Lozano M, Cano A, Cristobal I, Pallardo LP, Lete I. Progestin-only contraception and venous thromboembolism. Thromb Res. 2012 May;129(5):e257-62.

Blode H, Foidart JM, Heithecker R. Transfer of drospirenone to breast milk after a single oral administration of 3 mg drospirenone + 30 microg ethinylestradiol to healthy lactating women. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2001 Sep;6(3):167-71.

Blode H, Kowal K, Roth K, Reif S. Pharmacokinetics of drospirenone and ethinylestradiol in Caucasian and Japanese women. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2012 Aug;17(4):284-97.

Blode H. Pharmacokinetics of drospirenone. Gynaecol Forum. 2002;7 (1):18-22.

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.

Darney PD. OC practice guidelines: minimizing side effects. Int J Fertil Womens Med. 1997;Suppl 1:158-69.

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.

Dixit M, Poudel SB, Yakar S. Effects of GH/IGF axis on bone and cartilage. Mol Cell Endocrinol. 2021 Jan 1;519:111052.

Douxfils J, Gaspard U, Taziaux M, Jost M, Bouvy C, Lobo RA, Utian WH, Foidart JM. Impact of estetrol (E4) on hemostasis, metabolism and bone turnover in postmenopausal women. Climacteric. 2023 Feb;26(1):55-63.

European Medicines Agency. Assessment report for combined hormonal contraceptives containing medicinal products. EMA/739865/2013, 2014a.

European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Viekirax® Assessment Report. EMA/768346/2014, 2014b.

Gaussem P, Alhenc-Gelas M, Thomas JL, Bachelot-Loza C, Remones V, Ali FD, et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17β-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study. Thromb Haemost. 2011 Mar;105(3):560-7.

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.

合同研究班参加学会. 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）. 2018: 6-11

Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Fertil Steril. 2008 Nov;90(5):1583-8.

Harada T, Momoeda M, Terakawa N, Taketani Y, Hoshiai H. Evaluation of a low-dose oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Fertil Steril. 2011 May;95(6):1928-31.

Hickey M, Agarwal S. Unscheduled bleeding in combined oral contraceptive users: focus on extended-cycle and continuous-use regimens. J Fam Plann Reprod Health Care. 2009 Oct;35(4):245-8.

Hoogland HJ, Skouby SO. Ultrasound evaluation of ovarian activity under oral contraceptives. Contraception. 1993 Jun;47(6):583-90.

家坂清子. 特集 適正な避妊をめざして. 4. 経口避妊薬の副効用. 産科と婦人科. 2012;79(11): 1363-8.

Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open- label, single-centre study. Clin Drug Investig. 2011;31(8):573-584.

Kluft C, Zimmerman Y, Mawet M, Klipping C, Duijkers IJM, Neuteboom J, et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. Contraception. 2017 Feb;95(2):140-147.

Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, Duijkers I, van Osta G, Dieben T. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-microg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette) after scheduled 12-h delays in tablet intake. Contraception. 2005 Jan;71(1):8-13.

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, 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. 2021f. p.87-8.

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. 2021g. p.24.

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.

Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. Contraception. 2000 Jul;62(1):29-38.

Levin J. Clinical Pharmacology of Boceprevir: Metabolism, Excretion, and Drug-Drug Interactions. In: Kasserra C, Hughes E, Treitel M, Gupta S, O'Mara E, editors. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2011 Feb 27-Mar 2; Boston, MA. Available from: URL:https://www.natap.org/2011/CROI/croi_11.htm

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.

Menon RM, Badri PS, Wang T, Polepally AR, Zha J, Khatri A, et al. Drug-drug interaction profile of the all-oral anti-hepatitis C virus regimen of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir. J Hepatol. 2015 Jul;63(1):20-9.

Meresman GF, Augé L, Barañao RI, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. Fertil Steril. 2002 Jun;77(6):1141-7.

Mishell DR Jr, Guillebaud J, Westhoff C, Nelson AL, Kaunitz AM, Trussell J, et al. Recommendations for standardization of data collection and analysis of bleeding in combined hormone contraceptive trials. Contraception. 2007 Jan;75(1):11-5.

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.

Ndefo UA, Mosely N. Estradiol valerate and estradiol valerate/dienogest (natazia) tablets: the first four-phasic oral contraceptive. P T. 2010 Nov;35(11):614-7.

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.

Population Pharmacokinetic Report. Pharmacokinetic Modeling of Drospirenone and Estetrol. Estetra SPRL. 2019 Aug.（社内資料）

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

Raps M, Rosendaal F, Ballieux B, Rosing J, Thomassen S, Helmerhorst F, et al. Resistance to APC and SHBG levels during use of a four-phasic oral contraceptive containing dienogest and estradiol valerate: a randomized controlled trial. J Thromb Haemost. 2013 May;11(5):855-61.

Regidor PA, Colli E, Schindler AE. 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. Gynecol Endocrinol. 2016 Sep;32(9):749-751.

Rice CF, Killick SR, Dieben T, Coelingh Bennink H. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 micrograms and levonorgestrel 30 micrograms daily. Hum Reprod. 1999 Apr;14(4):982-5.

Richter WH, Koytchev R, Kirkov V, Merki G, Colli E, Regidor PA. Comparative pharmacokinetic estimates of drospirenone alone and in combination with ethinyl estradiol after single and repeated oral administration in healthy females. Contraception. 2020 Feb;101(2):137-143.

Schürmann R, Blode H, Benda N, Cronin M, Küfner A. Effect of drospirenone on serum potassium and drospirenone pharmacokinetics in women with normal or impaired renal function. J Clin Pharmacol. 2006 Aug;46(8):867-75.

Sitruk-Ware R, Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids. Rev Endocr Metab Disord. 2011 Jun;12(2):63-75.

Studd J, Pornel B, Marton I, Bringer J, Varin C, Tsouderos Y, et al. Efficacy and acceptability of intranasal 17 beta-oestradiol for menopausal symptoms: randomised dose-response study. Aerodiol Study Group. Lancet. 1999 May 8;353(9164):1574-8.

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.

特定非営利活動法人 日本医療政策機構. 働く女性の健康増進調査. 2016.

Tulchinsky D, Frigoletto FD Jr, Ryan KJ, Fishman J. Plasma estetrol as an index of fetal well-being. J Clin Endocrinol Metab. 1975 Apr;40(4):560-7.

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, Buggio L, Berlanda N, Barbara G, Somigliana E, Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. Fertil Steril. 2016 Dec;106(7):1552-1571.e2.

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.

Wiesinger H, Berse M, Klein S, Gschwend S, Höchel J, Zollmann FS, et al. Pharmacokinetic interaction between the CYP3A4 inhibitor ketoconazole and the hormone drospirenone in combination with ethinylestradiol or estradiol. Br J Clin Pharmacol. 2015 Dec;80(6):1399-410.

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.