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

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

富士製薬工業株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 5
2.7.1.1 背景及び概要 5
2.7.1.1.1 製剤開発プロセスの概要 8
2.7.1.1.1.1 最終処方とした実薬錠及びプラセボ錠の詳細 8
2.7.1.1.1.2 製剤プロセス開発の詳細 9
2.7.1.1.2 分析法の概要 18
2.7.1.1.2.1 pH 依存性 18
2.7.1.1.2.2 溶出試験 18
2.7.1.1.2.3 生物学的分析法の概要 18
2.7.1.2 各試験結果の概要 46
2.7.1.2.1 溶出試験 46
2.7.1.2.2 透過性試験 49
2.7.1.2.3 生物薬剤学的試験 49
2.7.1.2.3.1 BE 試験及び BA 試験の記述 51
2.7.1.2.3.2 食事の影響試験 63
2.7.1.3 各試験の結果の比較及び解析 67
2.7.1.3.1 BE 及び BA 試験の結果の比較及び解析 67
2.7.1.3.2 食事の影響試験の結果の比較及び解析 68
2.7.1.3.3 製剤及び力価の影響 69
2.7.1.4 参考文献 71
2.7.1.5 付録 71

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）
APCI	atmospheric pressure chemical ionization	大気圧化学イオン化
API	active pharmaceutical ingredient	医薬品有効成分
ATC	anatomical therapeutic chemical	解剖治療化学分類
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hrs post-dose	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	時間 0 から無限大までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-72}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 72 hrs post-dose	投与後 0 時間から 72 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-tlast}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured time point	時間 0 から最終測定可能時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCS	Biopharmaceutical Classification System	生物薬剤分類システム
BE	bioequivalence	生物学的同等性
Caco-2	human colon adenocarcinoma cell line	ヒト結腸癌由来細胞
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
COC	combined oral contraceptive	配合型経口避妊薬
DRSP	drospirenone	ドロスピレノン
DS	drug substance	原薬
E4	estetrol hydrate	エステトロール水和物 ［ただし、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。］
EDTA	ethylenediaminetetraacetatic acid	エチレンジアミン四酢酸
EE	ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
eq	equivalent	当量
FCT	film coated tablet	フィルムコーティング錠
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GLSM	geometric least square mean	幾何最小二乗平均値
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析

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）
LNG	levonorgestrel	レボノルゲストレル
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LOD	limit of detection	検出下限
MRM	multiple reaction monitoring	多重反応モニタリング
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
PK	pharmacokinetics	薬物動態
Q	quantity of dissolved active substance dissolved in a specified time, expressed as a percentage of the labeled content	規定の時間内に溶解した活性物質の量。表示した含有量のパーセンテージとして表す。
RDBE	ring double bond equivalent	環二重結合当量
SIL	stable isotopically labelled	安定同位体標識
SLE	supported liquid extraction	保持液抽出法
T_{max}	time of the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	消失半減期
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限
UHPLC-MS/MS	ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry	超高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概要

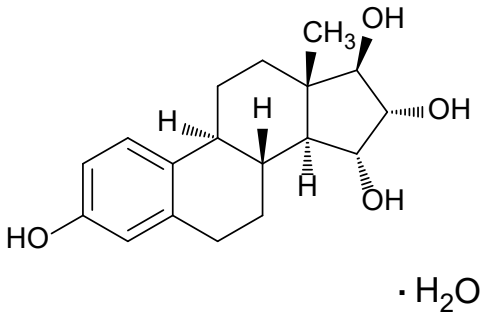
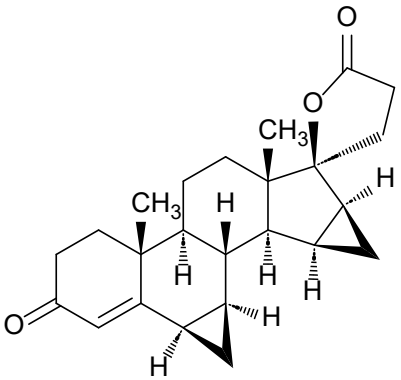
エステトロール水和物 15 mg/ドロスピレノン 3 mg（E4 15 mg/DRSP 3 mg）は、ステロイドホルモンであるエステトロール水和物（E4）とドロスピレノン（DRSP）を共に含有する月経困難症を予定される効能又は効果とする配合剤である。E4 15 mg/DRSP 3 mg は、薬理学的分類「全身用ホルモン避妊薬―プロゲストゲンとエストロゲン、抱合型」（解剖治療化学分類コード G03AA18）に属する新規混合ホルモン剤である。

E4 は、ヒト胎児の肝臓によって産生され、自然分泌されるエストロゲンである。E4 はヒトの妊娠中にのみ産生され、胎盤を通じて母体循環に到達する（Visser, 2009）。E4 は、早ければ妊娠 9 週目の母体尿から分離される。妊娠期間中、E4 は母体血漿中に比較的高濃度（約 1 ng/mL）で検出される（Tulchinsky, 1975）（Coelingh, 2008b）。胎児の血漿中濃度は、分娩時の母体血漿中濃度の 10 倍以上であることが報告されている（Kundu, 1981）。妊娠中の E4 の生理的機能は明らかになっていない。E4 はエストロゲン受容体（ER）に高い選択性を示し、ERα と ERβ のいずれにも結合するが、ERα に優先的に結合する（Visser, 2008）。エストロゲン作用薬として、膣、子宮、子宮内膜、骨、及び脳に対して作用する（Heegaard, 2008）（Holinka, 2008）（Coelingh, 2008a）。

DRSP は、抗ミネラルコルチコイド作用及び抗アンドロゲン作用を示すプロゲストーゲンである。カリウム保持性利尿薬として使用され、よく知られたアルドステロン拮抗薬であるスピロノラクトンと構造的に関連している（Krattenmacher, 2000）。DRSP は、すでに製造販売されている多くの混合型経口避妊薬（COC）で使用されているプロゲストーゲン成分である。

E4 及び DRSP の化学構造を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1 E4 及び DRSP の化学構造

E4 (estra-1,3,5(10)-triene-3,15α,16α,17β-tetrol monohydrate)	DRSP (6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,15S,16S,17S)-1,3',4',6,6a,7,8,9,10,11,12,13,14,15,15a,16-hexadecahydro-10,13-dimethylspiro-[17H-dicyclopropa[6,7:15,16]cyclopenta[a]phenanthrene-17,2' (5'H)-furan]-3,5'(2H)-dione)
	

E4 15 mg/DRSP 3 mg フィルムコーティング錠（FCT）の有効成分は、E4 及び DRSP である。E4 は新規化学物質であるため、いずれの薬局方にも記載されていない。

DRSP は欧州薬局方（Ph. Eur.）及び米国薬局方（USP）に記載されている。その[redacted]が使用される。

E4 は白色～微黄色の粉末であり、テトラヒドロフランに溶けやすく、メタノール、エタノール又は 2－プロパノールにやや溶けやすく、0.1M NaOH などの塩基性溶液にやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点は 235～247℃ である。E4 は多形分子であり、様々な結晶形を示すことがある。E4 は、[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）、及び[redacted]（[redacted]）の 3 つの異なる結晶多形体としてみられる。[redacted] 及び[redacted] は、E4 の最も安定な多形体である。これらには微妙な違いがみられる。

DRSP は白色又は微黄色の結晶性粉末であり、アセトン、ジクロロメタン及びトルエンなど他の有機溶媒に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水にはほとんど溶けない。融点は、試験前に 24 時間以上シリカゲル上で乾燥した場合に 198～203℃ である。

本製品の投与法は、E4 15 mg/DRSP 3 mg の固定用量の配合錠を 1 日 1 錠、24 日間服用した後、プラセボ錠を 1 日 1 錠、4 日間服用するというものである。

初期の第 I 相臨床試験及び E4 単独による概念実証試験のために、経口液剤を開発した。これらの試験から、E4 にプロゲスチンを添加した場合にのみ、完全な排卵阻害が認められたと結論できる。当初、DRSP とレボノルゲストレル（LNG）の両方が、E4 と組み合わせて経口避妊薬に配合するプロゲストーゲンの候補とみなされていた。第 II 相試験では個別の錠剤が用いられ、第 III 相試験及び最終製剤として配合錠が開発されたことを踏まえ、候補である 2 つのプロゲストーゲン DRSP（0030CA001 試験）及び LNG（0031CA001 試験）を用いて 2 つの試験を実施してバイオアベイラビリティ（BA）を評価し、個別の錠剤と配合錠の生物学的同等性（BE）を調査した。これらの臨床試験の結果、固定用量の配合錠と 2 つの個別の錠剤の併用では、E4 及び DRSP 又は LNG の生物学的利用量［血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC)］は同等であることが示唆された。

上記の BA/BE 試験に加えて 2 つの試験を実施し、E4 20 mg/LNG 0.15 mg の固定用量の配合錠（0031CA002 試験）又は E4 15 mg/DRSP 3 mg の固定用量の配合錠（Es0001-C101 試験）の、単回経口投与後の BA に対する高脂肪食の影響を評価した。これらの試験の結果、固定用量の配合錠（E4 15 mg/DRSP 3 mg 又は E4 20 mg/LNG 0.15 mg）の単回経口投与後、摂食条件下における E4、DRSP、及び LNG の生物学的利用量は絶食条件下と同等であることが示された。

海外で経口避妊薬として申請時、米国食品医薬品局（FDA）の規制要件を満たすため、追加試験を実施し、EE 0.02 mg/DRSP 3 mg（Yaz®、米国産）及び E4 15 mg/DRSP 3 mg（MIT-Es001-C112 試験)、並びに EE 0.03 mg/DRSP 3 mg（Yasmin®、米国産）及び E4 15 mg/DRSP 3 mg（MIT-Es001-C113 試験）を用いて DRSP の BA を比較した。

この開発プログラムの実施中、最終的な FCT の溶出挙動を最適化するため、崩壊剤である [redacted] を別の崩壊剤であるデンプングリコール酸ナトリウム（[redacted]）に置き換えた。この変更により、非常に迅速な溶解及び再現性のある即時放出プロファイルが保証される。全ての臨床試験のデータを薬物動態（PK）の知見と比較すると、E4 及び DRSP の吸収に対する製剤及び力価の影響は限定的であると結論できる。

最終的に、第 II 相試験の結果から、E4 15 mg/DRSP 3 mg の配合錠では最適な出血／点状出血パターンが認められ、E4/LNG 投与群より安全性及び生活の質が良好であることが示されている。したがって、E4 15 mg/DRSP 3 mg を最終的な製剤として選択し、さらに開発を進めた。

試験の計画及び実施の際には、以下のガイドラインを考慮した。

- FDA：
  Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies, 2002（現在は「Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs - Clinical Pharmacology Considerations, 2019」に置き換わっている）

  Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs - General Considerations, 2014（現在は「Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs - General Considerations,

2019」に置き換わっている）

- 欧州医薬品庁（EMA）：

Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products, 2015（EMEA/CPMP/281825/2015）（現在は「Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products, 2017（EMA/CHMP/158268/2017）」に置き換わっている）

Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010（CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr)

Guideline on Clinical Investigations of Steroid Contraceptives in Women（EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1）

Guideline on the investigation of drug interactions, 2012（CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2）

2.7.1.1.1　製剤開発プロセスの概要

2.7.1.1.1.1　最終処方とした実薬錠及びプラセボ錠の詳細

実薬錠は、E4 15 mg/DRSP 3 mg を含有する FCT であり、プラセボ錠は E4 15 mg/DRSP 3 mg を含有しない FCT である。実薬錠を 1 日 1 錠、24 日間投与した後、プラセボ錠を 1 日 1 錠、4 日間投与する。

最終処方とした実薬錠は E4 15 mg/DRSP 3 mg を含有する FCT であり、ピンク色の円形フィルムコーティング錠である。実薬錠の最終処方の組成を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2　実薬錠の最終処方の組成

	成分	規格	分量（mg）	配合目的
有効成分	E4	別紙規格 a)	15.0	有効成分
	DRSP	別紙規格 a)	3.0	有効成分
添加剤	乳糖水和物	日本薬局方 c)	39.9	賦形剤
	デンプングリコール酸ナトリウム（[redacted]）	日本薬局方 c)	5.0	崩壊剤
	トウモロコシデンプン	日本薬局方 c)	14.0	賦形剤
	ポビドン [redacted]	日本薬局方 c)	2.1	結合剤
	ステアリン酸マグネシウム	日本薬局方 c)	1.0	滑沢剤
	[redacted] b)	[redacted] b)	3.0	コーティング剤（[redacted]）
合計			83.0	

a) [redacted]

b) [redacted] は、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、硬化油、酸化チタン、三二酸化鉄で構成されている[redacted]である（3.2.P.4 添加剤の管理（FSN-013（[redacted] 実薬）、フィルムコーティング錠）[redacted]参照）。組成内容については、3.2.P.1 製剤及び処方（FSN-013（Fuji 実薬）、フィルムコーティング錠）参照。

c) 三薬局方での調和合意に基づき規定した医薬品である。

プラセボ錠は白色の円形フィルムコーティング錠である。プラセボ錠の最終処方の組成を表 2.7.1-3 に示す。

表 2.7.1-3　プラセボ錠の最終処方の組成

成分	規格	分量（mg）	配合目的
[redacted] a)	[redacted]	79.6	賦形剤
ステアリン酸マグネシウム	日本薬局方 c)	0.4	滑沢剤
[redacted] b)	[redacted]	3.0	コーティング剤（[redacted]）
合計		83.0	

a) [redacted]は乳糖水和物とトウモロコシデンプンで構成されている[redacted]である。

b) [redacted]は、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、硬化油、酸化チタンで構成されている[redacted]である（3.2.P.4 添加剤の管理（FSN-013（[redacted] プラセボ）、フィルムコーティング錠）[redacted]参照）。組成内容については、3.2.P.1 製剤及び処方（FSN-013（Fuji プラセボ）、フィルムコーティング錠）参照。

c) 三薬局方での調和合意に基づき規定した医薬品である。

実薬錠及びプラセボ錠は 25°C で 60 箇月間安定である（2.3.P.8 製剤（FSN-013、フィルムコーティング錠）参照）。

2.7.1.1.1.2　製剤プロセス開発の詳細

E4 単独による初期の第 I 相臨床試験（PR3050、PR3054、PR3077）のために、経口液剤を開発した。この経口液剤は基本的に、[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）で構成されている。開発された製剤の有効成分含有量は、溶液[redacted] g あたり E4 [redacted] mg、溶液[redacted] g あたり E4 [redacted] mg、溶液[redacted] g あたり E4 [redacted] mg、溶液[redacted] g あたり E4 [redacted] mg、溶液[redacted] g あたり E4 [redacted] mg、及び溶液[redacted] g あたり E4 [redacted] mg である。

第 II 相臨床試験（ES-C01、ES-C02）のために、5、10、15、20 mg の E4 FCT 及び DRSP 3 mg FCT を個別に開発した。

初期の製剤試作品は、経験則及び製造環境に関する情報に基づいて選択した。この初期製剤は、他の医薬品で使用されてきており、大規模な製造プロセスの特性を許容できるものであった。さらに、乳糖水和物、[redacted]、トウモロコシデンプン及びポビドン[redacted] は、特に避妊用ピルの湿式造粒製剤に最も一般的に使用される賦形剤である。E4 FCT はいずれも、組成及び総重量が同じであり、有効成分含量の増加による重量補正は、賦形剤（乳糖水和物）の量によって行った。3 mg の DRSP FCT は、E4 FCT と同一の組成及びプロセスで開発した。

第 III 相試験、追加の第 I 相試験及び第 II 相試験を含むその後の臨床プログラム、並びに将来の製品化の観点から、E4 FCT に DRSP を添加した。また、製剤開発の際に、崩壊剤である[redacted]を、膨潤性の高い別の崩壊剤であるデンプングリコール酸ナトリウム（[redacted]）に置き換えることにより、FCT を最適化して溶出特性を改善した。この化合物を錠剤の崩壊

時間を短縮するために添加したことから、*in vitro* における溶出挙動が改善した。実際に、この変更により、E4 の含有量が 1 錠あたり 15 mg と比較的高い場合でも再現性のある即時放出プロファイルが確かなものとなった。第 III 相臨床試験に加え、最終処方の製剤を用いて、第 I／II 相臨床試験をいくつか実施した。

臨床開発における製剤の変遷を表 2.7.1-4 に要約する。

表 2.7.1-4 臨床開発における製剤の変遷

	第 I 相、第 II 相の製剤						第 I 相 バイオアベイラビリティ製剤		第 II 相、第 III 相 最終処方製剤
剤型	経口液	FCT							
構成成分	E4 0.1, 1, 2, 10, 20, 40, 100 mg	E4 5, 10, 15, 20 mg				DRSP 3 mg	E4/LNG 20/0.15 mg	E4 15 mg/DRSP 3mg	E4 15 mg/DRSP 3mg
有効成分									
エステトロール水和物	X	X	X	X	X	-	X	X	X
ドロスピレノン	-	-	-	-	-	X	-	X	X
レボノルゲストレル	-	-	-	-	-	-	X	-	-
添加剤									
[redacted]	[redacted]								-
[redacted]									-
[redacted]									-
[redacted]									-
乳糖水和物									X
[redacted]									-
デンプングリコール酸ナトリウム（[redacted]）									X
トウモロコシデンプン									X
ポビドン [redacted]									X
ステアリン酸マグネシウム									X
[redacted]									-
[redacted]									-
[redacted]									X
[redacted]									-
[redacted]									-

3.2.P.2.2 製剤開発の経緯（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）Table 35 から改変

E4 15 mg/DRSP 3 mg の臨床開発の際に実施した BA 試験及び PK 試験の概要を、対応するバッチ番号及び製剤と併せて表 2.7.1-5、表 2.7.1-6 に示す。

表 2.7.1-5 E4/DRSP 臨床開発中の BA 及び PK の情報を含む臨床試験の概要並びに対応する組成及びバッチ番号

Study Number	Batch Number	Dose	Study title
Oral solutions			
Phase 1 studies			
PR3050	03P038 03P039 03P040 03P054	E4 0.1 mg E4 1 mg E4 10 mg E4 100 mg	A double-blind, randomized, placebo-controlled, single rising dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of estetrol in healthy postmenopausal volunteers
PR3054	05P067 05P104 06P123 07P049	E4 2 mg E4 10 mg E4 20 mg E4 40 mg	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
PR3077	06P127 07P047	E4 2 mg E4 10 mg	A phase I, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of 4 dosages of estetrol after daily oral administration for 28 days in healthy men
MIT-Es0001-C105	RLM 102	[^{14}C]-Estetrol monohydrate 15 mg	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
Film-coated tablets			
Phase 1 studies			
0030CA001	H1249 H1253 H1254	E4/DRSP 15/3 mg E4 15 mg DRSP 3 mg	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
0031CA001	H1332 H1309 H1324	E4/LNG 20/0.15 mg E4 20 mg LNG 0.15 mg	An open-label, single-center, single-dose, randomized, crossover, bioavailability study between two formulations of 20 mg estetrol and 150 µg levonorgestrel in healthy female

Study Number	Batch Number	Dose	Study title
			subjects
0031CA002	H1332	E4/LNG 20/0.15 mg	A study to characterize the effect of food on the bioavailability of 20 mg estetrol/150 µg levonorgestrel tablets in healthy female volunteers
Es0001-C101	H1468	E4/DRSP 15/3 mg	A study to characterize the effect of food on the bioavailability of 15 mg estetrol/3 mg drospirenone tablets in healthy female volunteers
MIT-Es0001-C102	H1499 H1525	E4 5 mg E4 15 mg	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
MIT-Es0001-C103	H1581	E4/DRSP 15/3 mg	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
MIT-Es0001-C106	H1583	E4/DRSP 15/3 mg	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
MIT-Es0001-C109	H1582 H1669 H1687 H1688	E4/DRSP 15/3 mg E4 15 mg E4/DRSP 5/3 mg E4/DRSP 20/3 mg	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
MIT-Es0001-C110	H1581	E4/DRSP 15/3 mg	An open-label, two-way cross-over, two center 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
MIT-Es001-C112	H1583 KT03BF2	E4/DRSP 15/3 mg EE/DRSP 0.02/3 mg	An open-label, single dose, randomized, two-period, two-treatment, two-way crossover, comparative bioavailability

Study Number	Batch Number	Dose	Study title
			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
MIT-Es001-C113	H1583 KT05S1C	E4/DRSP 15/3 mg EE/DRSP 0.03/3 mg	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
MIT-Do001-C102	H1852	E4 20 mg	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
MIT-Do001-C103	H1880	E4 20 mg	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
Phase 2 study			
ES-C01	H0831 H0830 H0822 H0844 WED25Z (commercial product)	E4 5 mg E4 10 mg DRSP 3 mg LNG 0.15 mg EE/DRSP 0.02/3 mg	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
Phase 3 study			
MIT-Es0001-C302, Appendix 16.1.13	H1582	E4/DRSP 15/3 mg	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, Population PK substudy

COC = combined oral contraceptive, DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, LNG = levonorgestrel, PK = pharmacokinetics

表 2.7.1-6 E4/DRSP の国内臨床試験の概要並びに対応する組成及びバッチ番号

Study Number	Batch Number	Dose	Study title
FSN-014P-101	H1851 H1852	E4 15 mg E4 20 mg E4 45 mg	FSN-014 の第 I 相臨床試験（単回投与及び反復投与）
FSN-013P-02	H1583	E4 15 mg/ DRSP 3 mg	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-05	H1583 H1896	E4 15 mg/ DRSP 3 mg	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（治験実施計画書番号：FSN-013P-05）
	WES4A4 WET2TA	EE 0.020 mg/ DRSP 3 mg	
FSN-013P-03	H1959	E4 15 mg/ DRSP 3 mg	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-04	H1959	E4 15 mg/ DRSP 3 mg	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

E4 15 mg/DRSP 3 mg FCT 最終製剤開発時の組成の変化を表 2.7.1-7 に示す。対応する *in vitro* 溶出試験の結果を表 2.7.1-14（E4）及び表 2.7.1-15（DRSP）に要約する。

表 2.7.1-7 E4 15 mg/DRSP 3 mg の製剤開発全体における FCT バッチの製剤組成

構成		E4 20 mg	E4 15 mg	DRSP 3 mg	E4/LNG 20/0.15 mg	LNG 0.15 mg	E4 20mg	E4 15 mg	E4 15 mg	E4 5 mg	E4/DRSP 15/3 mg	
構成成分	配合目的	H1309	H1253	H1254	H1332	H1324	H1852 H1880	H1851	H1525	H1499	H1249	H1468, H1581, H1582, H1583, H1896, H1959
		[redacted]を使用した初期の製剤										最終処方製剤
エステトロール水和物（[redacted]）	有効成分	20 mg	15 mg	-	20 mg	-				-	15 mg	-
エステトロール水和物（[redacted]）	有効成分	-	-	-	-	-	20 mg	15 mg	15 mg	5 mg	-	15 mg
ドロスピレノン	有効成分	-	-	3 mg	-	-	-	-	-	-	3 mg	3 mg
レボノルゲストレル	有効成分	-	-	-	0.15 mg	0.15 mg	-	-	-	-	-	-
乳糖水和物	賦形剤	[redacted]										39.9 mg
[redacted]	崩壊剤											-
デンプングリコール酸ナトリウム（[redacted]）	崩壊剤											5 mg
トウモロコシデンプン	賦形剤											14 mg
ポビドン [redacted]	結合剤											2.1 mg
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤											1 mg
[redacted]	コーティング剤（[redacted]）											-
[redacted]												-
[redacted]												3 mg
[redacted]												-
[redacted]												-
Study 0030CA001			X	X							X	
Study 0031CA001		X			X	X						
Study 0031CA002					X							
Study MIT-Es0001-C102									X	X		
Study Es0001-C101												X
Study MIT-Es0001-C103												X
Study MIT-Es0001-C106												X
Study MIT-Es0001-C302												X

構成		E4 20 mg	E4 15 mg	DRSP 3 mg	E4/LNG 20/0.15 mg	LNG 0.15 mg	E4 20mg	E4 15 mg	E4 15 mg	E4 5 mg	E4/DRSP 15/3 mg	
構成成分	配合目的	H1309	H1253	H1254	H1332	H1324	H1852 H1880	H1851	H1525	H1499	H1249	H1468, H1581, H1582, H1583, H1896, H1959
Study MIT-Es001-C112												X
Study MIT-Es001-C113												X
Study MIT-Do001-C102							X					
Study MIT-Do001-C103							X					
Study FSN-014P-101							X	X				
Study FSN-013P-02												X
Study FSN-013P-03												X
Study FSN-013P-04												X
Study FSN-013P-05												X

[redacted] : [redacted]（製造業者）、[redacted] : [redacted] [redacted]（製造業者）

3.2.P.2.2 製剤開発の経緯（FSN-013（[redacted]実薬）、フィルムコーティング錠）Table 34、Table35 から改変

2.7.1.1.2 分析法の概要

2.7.1.1.2.1 pH 依存性

E4 での pH[redacted]～[redacted]（pH[redacted]、pH[redacted]、pH[redacted]）における水性媒体及び水での溶解度の pH 依存性は認められなかった。業界向けガイダンス「Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a BCS（BCS に基づく即時放出型固形経口製剤の生体内バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験の免除）」によれば、最高用量が pH1.0～6.8 で水性溶媒 250 mL 以下に溶ける場合、その原薬は高溶解性に分類しなくてはならない。得られた結果に基づき、この pH 範囲では[redacted] mg を超える E4 が 250 mL の水性溶媒に溶解することが確認された。E4[redacted] mg を最高用量と仮定すると、生物薬剤分類システム（BCS）の分類では、E4 は高溶解性となる（3.2.P.2 製剤開発の経緯（FSN-013（[redacted] 実薬）、フィルムコーティング錠）参照）。

E4 と同一の試験系を用いて DRSP の pH 溶解度プロファイルを測定した。[redacted]では DRSP の溶解度は低いが、これは[redacted]における[redacted]によるものであり、そのような媒体における溶解度の制限によるものではない。DRSP の溶解度は、原薬が[redacted]（pH[redacted]）中で不安定であるため評価できなかった。（3.2.P.2 製剤開発の経緯（FSN-013（[redacted] 実薬）、フィルムコーティング錠）参照）。

2.7.1.1.2.2 溶出試験

E4 及び DRSP の両方の溶出試験を、現行の Ph. Eur. 2.9.3「Dissolution test for solid dosage forms：固形製剤の溶出試験」に従って、Ph. Eur.パドル装置を用いて実施した。分析は HPLC 及び UV 検出法（現行の Ph. Eur. 2.2.29 / USP <621>）を用いて実施した。*in vitro* 溶出試験は、pH[redacted] で最長[redacted] 分間実施した。プロファイル確認する場合は、少なくとも[redacted] 分、[redacted] 分及び[redacted] 分の時点でサンプリングを実施した。いくつかの試験では、[redacted] 分、[redacted] 分及び [redacted]分の時点で追加サンプリングを実施した。

分析は、現行の Ph. Eur. 2.2.29「Liquid Chromatography：液体クロマトグラフィー」に従って液体クロマトグラフィーを用いて実施した。

溶出試験の詳細は、3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（FSN-013（[redacted] 実薬）、フィルムコーティング錠）に記載している。

2.7.1.1.2.3 生物学的分析法の概要

本項では、E4 15 mg/DRSP 3 mg FCT の臨床開発を支援するために使用した生物学的分析法について記載しており、これには、ヒト血漿中の E4、DRSP 及び LNG、並びにヒト尿中 E4 の生物学的分析のための測定法が含まれる。ヒト血漿中及び尿中の E4、DRSP 及び LNG の濃度は、バリデーション済みの液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法又は超高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（UHPLC-MS/MS）法を用いて測定した。

E4 15 mg/DRSP 3 mg FCT の開発プログラムの際に実施した臨床 BA/BE 及び PK 試験に使用した生物学的分析法及びそのバリデーションの概要を表 2.7.1-8 に示す。

表 2.7.1-8 臨床 BA/BE 及び PK 試験における生物学的分析法及びそのバリデーションの概要

Study Number Study Phase	Location study narratives	Bioanalytical report	Location bioanalytical report	Validated analytical method	Location validation report
FSN-014P-101 Phase 1	2.7.2	E4: FUI19318-19318X-A	Module 5.3.1.4	Determination of E4 and DRSP in human plasma Validation reports: MHUEC302-161697-B (+ Amendment-01 + Amendment-02 + Amendment-03 + Amendment-04) (E4) MHUEC302-161697-E (+ Amendment-01 + Amendment-02) (DRSP) Method: UHPLC-MS/MS Range E4: 25.0 - 25,000 pg/mL Range DRSP: 0.500 - 500 ng/mL Lab: [redacted] Date of validation reports: 20[redacted]	Module 5.3.1.4
FSN-013P-02 Phase 2	2.7.2	E4: FUI035UL-180357-A DRSP: FUI035UL-180357-B	Module 5.3.1.4		
FSN-013P-03 Phase 3	2.7.2	E4: MEE21166-21166X-A DRSP: MEE21166-21166X-B	Module 5.3.1.4		
FSN-013P-04 Phase 3	2.7.2	E4: MEE21167-21167X-A DRSP: MEE21167-21167X-B	Module 5.3.1.4		
FSN-013P-05 Phase 2	2.7.2	E4: FUI19914-19914X-A DRSP: FUI19914-19914X-B	Module 5.3.1.4		
		Ethinylestradiol: FUI19914-19914X-C	Module 5.3.1.4	Determination of ethinylestradiol in human plasma Validation reports: [redacted]-19211X-B (+ Amendment-01) Method: UHPLC-MS/MS Range ethinylestradiol: 4.00 - 2000 pg/mL Lab: [redacted] Date of validation reports: 20[redacted]	Module 5.3.1.4

表 2.7.1-8 臨床 BA/BE 及び PK 試験における生物学的分析法及びそのバリデーションの概要（続き）

Study Number Study Phase	Location study narratives	Bioanalytical report	Location bioanalytical report	Validated analytical method	Location validation report
PR3050 Phase 1	2.7.2	E4: BP255	Module 5.3.1.4	Determination of E4 in human plasma Validation reports: PR3053-VP200 (for PR3050) PR3053-VR0671 (for PR3054 and PR3077) PR3053-VR0719 (for PR3081 and ES-C01) Method: LC-MS/MS Range: 25.0 - 10000 pg/mL Lab: [redacted], Date of validation reports: 20[redacted]-20[redacted] The validation report for the determination of E4 in human urine (Study ES-C01): NA	Module 5.3.1.4
PR3054 Phase 1	2.7.2	E4: BS0595	Module 5.3.1.4		
PR3077 Phase 1	2.7.2	E4: BS0744	Module 5.3.1.4		
PR3081 Phase 2	2.7.2	E4: BS0840	Module 5.3.1.4		
ES-C01 Phase 2	2.7.2	E4 in plasma: BS0971 E4 in urine: NA	Module 5.3.1.4		
0030CA001 Phase 1	Section 2.7.1.2.3.1.1	E4: M1169	Module 5.3.1.4	Determination of E4 and DRSP in human plasma Validation report: M1158 Method: UHPLC-MS/MS Range E4: 25.0 - 25000 pg/mL Range DRSP: 0.5 - 500 ng/mL Lab: [redacted] Date of validation report: 20[redacted]	Module 5.3.1.4
Es0001-C101 Phase 1	Section 2.7.1.2.3.2.1	E4: AR009 DRSP: AR010	Module 5.3.1.4	Determination of E4 and DRSP in human plasma Validation reports: VR006 (E4) and VR007 (DRSP) Method: UHPLC-MS/MS Range E4: 25.9 - 25948 pg/mL Range DRSP: 0.49 - 94.08 ng/mL Lab: [redacted] Date of validation reports: 20[redacted]	Module 5.3.1.4

表 2.7.1-8 臨床 BA/BE 及び PK 試験における生物学的分析法及びそのバリデーションの概要（続き）

Study Number Study Phase	Location study narratives	Bioanalytical report	Location bioanalytical report	Validated analytical method	Location validation report
MIT-Es0001-C103 Phase 1	2.7.2	E4: MTA738EC-157813-C DRSP: MTA738EC-157813-F	E4: MIT-Es0001-C103, Appendix 16.1.13.1 DRSP: MIT-Es0001-C103, Appendix 16.1.13.2	Determination of E4 and DRSP in human plasma Validation reports: MTA738EC-157813-B (+ Amendment-01) (E4) MTA738EC-157813-E (+ Amendment-01) (DRSP) Method: UHPLC-MS/MS Range E4: 25.0 - 25000 pg/mL Range DRSP: 0.5 - 100 ng/mL Lab: [redacted] Date of validation reports: 20[redacted]	Module 5.3.1.4
MIT-Es0001-C105 Phase 1	2.7.2	E4 in plasma: [redacted]277511QB05 E4 in urine: [redacted]277511QB06	E4 in plasma: MIT-Es0001-C105, Appendix 16.1.13.1 E4 in urine: MIT-Es0001-C105, Appendix 16.1.13.3	Determination of E4 in human plasma and urine Validation report: [redacted]277511QB03 (plasma) [redacted]277511QB04 (urine) Method: LC-MS/MS Range: 25.0 - 10000 pg/mL (plasma and urine) Lab: [redacted] Date of validation report: 20[redacted]	E4 in plasma: MIT-Es0001-C105, Appendix 16.1.13.2 E4 in urine: MIT-Es0001C105, Appendix 16.1.13.4
0031CA001 **Phase 1**	Section 2.7.1.2.3.1.2	E4 and LNG: B1132425	0031CA001, Appendix 16.2.5-4	Simultaneous determination of E4 and LNG in human plasma Validation report: B1133685 Method: UHPLC-MS/MS Range E4: 50.0 - 30000 pg/mL Range LNG: 20.0 - 12000 pg/mL Lab: [redacted] Date of validation report: 20[redacted]	0031CA001, Appendix 16.2.5-5
0031CA002 **Phase 1**	Section 2.7.1.2.3.2.2	E4 and LNG: B1132426	0031CA002, Appendix 16.1.12		
MIT-Es0001-C102 **Phase 1**	2.7.2	E4: AR3010	Module 5.3.1.4	Determination of E4 in human plasma Validation report: PVR4011 Method: UHPLC-MS/MS Range E4: 25.9 - 25948 pg/mL Lab: [redacted] Date of validation report: 20[redacted]	Module 5.3.1.4

表 2.7.1-8 臨床 BA/BE 及び PK 試験における生物学的分析法及びそのバリデーションの概要（続き）

Study Number Study Phase	Location study narratives	Bioanalytical report	Location bioanalytical report	Validated analytical method	Location validation report
MIT Es0001-C110 Phase 1	2.7.2	E4 metabolites E4-3-glucuronide and E4-16-glucuronide: MTA675EL-176753-E	Module 5.3.1.4	Determination of E4-3- and E4-16-glucuronide in human plasma Validation report: MTA675EL-176753-D Method: UHPLC-MS/MS Range E4-3-glucuronide: 0.250 - 250 ng/mL Range E4-16-glucuronide: 0.500 - 500 ng/mL Lab: [redacted] Date of validation report: 20[redacted]	Module 5.3.1.4
		E4: MTA675EL-176753-A DRSP: MTA675EL-176753-B		Determination of E4 and DRSP in human plasma Validation reports: MHUEC302-161697-B (+ Amendment-01 + Amendment-02) (E4) MHUEC302-161697-E (+ Amendment-01 + Amendment-02) (DRSP) Method: UHPLC - MS/MS Range E4: 25.0 - 25,000 pg/mL Range DRSP: 0.500 - 500 ng/mL Lab: [redacted] Date of validation reports: 20[redacted]	Module 5.3.1.4
MIT-Es0001-C109 Phase 1	2.7.2	E4: MTA226UL-172267-A DRSP: MTA226UL-172267-B	Module 5.3.1.4		
MIT-ES0001-C302 Phase 3	2.7.3	E4: MHUEC302-161697-C DRSP: MHUEC302-161697-F	Module 5.3.1.4		
MIT-Es001-C106 Phase 1	2.7.4	E4: MTA243UF-182432-A DRSP: MTA243UF-182432-B	Module 5.3.1.4		
		Moxifloxacin: MTA243UF-182432-C	Module 5.3.1.4	Determination of moxifloxacin in human plasma Validation report: [redacted]-US-SML-0037 / [redacted]-125527-B (+ Amendment) Method: UHPLC - MS/MS Range: 50.0 - 10,000 ng/mL LAB: [redacted] Date of validation reports: 20[redacted]	References 11 and 12 of bioanalytical report: Warren and Mills, 2013; Isringhausen and Mills, 2019

表 2.7.1-8 臨床 BA/BE 及び PK 試験における生物学的分析法及びそのバリデーションの概要（続き）

Study Number Study Phase	Location study narratives	Bioanalytical report	Location bioanalytical report	Validated analytical method	Location validation report
MIT-Es001-C112 Phase 1	Section 2.7.1.2.3.1.3	DRSP: MTA19949-19949X-A	Module 5.3.1.4	Determination of DRSP in human plasma Validation reports: MHUEC302-161697-E (+ Amendment-01 + Amendment-02) (DRSP) Method: UHPLC-MS/MS Range DRSP: 0.500 - 500 ng/mL Lab: [redacted] Date of validation reports: 20[redacted]	Module 5.3.1.4
MIT-Es001-C113 Phase 1	Section 2.7.1.2.3.1.4	DRSP: MTA20170-20170X-A	Module 5.3.1.4		Module 5.3.1.4
MIT-Do001-C102 Phase 1	2.7.2	E4: MTA19177-19177X-A	Module 5.3.1.4	Determination of E4 in human plasma Validation reports: MHUEC302-161697-B (+ Amendment-01 + Amendment-02 + Amendment-03 + Amendment-04) Method: UHPLC-MS/MS Range E4: 25.0 - 25,000 pg/mL Lab: [redacted] Date of validation reports: 20[redacted]	Module 5.3.1.4
		E4 metabolites E4-3-glucuronide and E4-16-glucuronide: MTA19177-19177X-B	Module 5.3.1.4	Determination of E4-3- and E4-16-glucuronide in human plasma Validation report: MTA675EL-176753-D (+ Amendment-01 + Amendment-02) Method: UHPLC-MS/MS Range E4-3-glucuronide: 0.250 - 250 ng/mL Range E4-16-glucuronide: 0.500 - 500 ng/mL Lab: [redacted] Date of validation reports: 20[redacted]	

表 2.7.1-8 臨床 BA/BE 及び PK 試験における生物学的分析法及びそのバリデーションの概要（続き）

Study Number Study Phase	Location study narratives	Bioanalytical report	Location bioanalytical report	Validated analytical method	Location validation report
MIT-Do001-C103 Phase 1	2.7.2	E4 in plasma: MTA1975A-1975AX-E E4 in urine: MTA1975A-1975AX-G	Module 5.3.1.4	Determination of E4 in human plasma and urine Validation reports: MHUEC302-161697-B (+ Amendment-01 + Amendment-02 + Amendment-03 + Amendment-04) (plasma) MTA1975A-1975AX-B (urine) Method: UHPLC-MS/MS Range E4: 25.0 - 25,000 pg/mL (plasma and urine) Lab: [redacted] Date of validation reports: 20[redacted] (plasma) and 20[redacted] (urine)	Module 5.3.1.4
		E4 metabolites E4-3-glucuronide and E4-16-glucuronide in plasma: MTA1975A-1975AX-F E4 metabolites E4-3-glucuronide and E4-16-glucuronide in urine: MTA1975A-1975AX-H	Module 5.3.1.4	Determination of E4-3- and E4-16-glucuronide in human plasma and urine Validation report: MTA675EL-176753-D (+ Amendment-01 + Amendment-02) (plasma) MTA1975A-1975AX-D (urine) Method: UHPLC-MS/MS Range E4-3-glucuronide: 0.250 - 250 ng/mL (plasma) 0.500 - 500 ng/mL (urine) Range E4-16-glucuronide: 0.500 - 500 ng/mL (plasma and urine) Lab: [redacted] Date of validation reports: 20[redacted] (plasma) and 20[redacted] (urine)	

BA = bioavailability, BE = bioequivalence, DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, LC-MS/MS = liquid chromatographic-tandem mass spectrometry, LNG = levonorgestrel, NA = not available, PK = pharmacokinetic, UHPLC-MS/MS = ultrahigh performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometry

2.7.1.1.2.3.1 ヒト血漿中及び尿中の E4、DRSP 及び LNG の測定

2.7.1.1.2.3.1.1 ヒト血漿中及び尿中 E4 の測定

PR3050、PR3054、PR3077、PR3081 及び ES-C01 試験におけるヒト血漿中 E4 の測定法

エチレンジアミン四酢酸（EDTA）添加ヒト血漿試料中 E4 濃度の測定は、Prospekt2 システムによる自動オンライン固相抽出及び高速液体クロマトグラフィー（HPLC）の後に API 4000 MS/MS による検出を用いた LC-MS/MS によって実施した（モジュール 5.3.1.4 の BP255、BS0595、BS0744、BS0840 及び BS0971）。内標準物質として 3 種の化合物［1,3,5(10)-estratien-2, 3, 15β, 16β, 17β-pentol 2-methyl ether（PR3050 試験）、エストリオール-d_2（PR3054 及び PR3077 試験）及びエステトロール-d_3（PR3081 及び ES-C01 試験）］を使用した。PR3050、PR3054 及び PR3077 試験においては、血漿試料をジエチルエーテルで液液抽出により処理したが、誘導体化は行わず、負モードの大気圧化学イオン化を用いて、MS/MS 検出による逆相 HPLC で分析した。PR3081 及び ES-C01 試験においては、試料をジエチルエーテルで液液抽出した後、塩基性条件下でダンシルクロリドで誘導体化した。誘導体化した試料は、エレクトロスプレーインターフェイスを用いてポジティブモードでイオン化した後、MS/MS 検出による逆相 HPLC で分析した。ヒト EDTA 血漿試料中 E4 の測定法は、表 2.7.1-9 に示すパラメータについてバリデーションを実施した。

ES-C01 試験におけるヒト尿中 E4 の測定法

ヒト尿中 E4 の測定に関する生物学的分析報告書は入手できなかった。

0030CA001 試験におけるヒト血漿中 E4 の測定法

ヒト血漿試料中 E4 濃度の測定は、UHPLC-MS/MS により実施した（モジュール 5.3.1.4 の M1169）。内標準物質としてエステトロール-d_4 を使用した。質量分析計は、ポジティブイオンモードで動作するエレクトロスプレーイオン化源を搭載し、Waters Acquity UPLC インレットシステムに接続された Waters Quattro Premier XE 質量分析計を使用した。データ取得には、MassLynx ソフトウェアバージョン 4.1 及び QuanLynx ソフトウェアバージョン 4.1 を使用した。ヒト血漿試料中 E4 の測定法は、表 2.7.1-9 に示すパラメータについてバリデーションを実施した。

Es0001-C101 試験におけるヒト血漿中 E4 の測定法

ヘパリンリチウム添加ヒト血漿中の E4 濃度の測定は、UHPLC-MS/MS により実施した（モジュール 5.3.1.4 の AR009）。内標準物質としてエステトロール-d_4 を使用した。試料処理は、液液抽出及び誘導体化により実施した。クロマトグラフィー分離は、アセトニトリル、水及びギ酸からなる移動相を用いた定組成溶離により、C18 分析カラムで実施した。検出は、ポジティブエレクトロスプレーイオン化及び多重反応モニタリング（MRM）-MS/MS モニタリングによるタンデム質量分析計で実施した。ヘパリンリチウム添加ヒト血漿試料中の E4 の測定法は、表 2.7.1-9 に示すパラメータについてバリデーションを実施した。

MIT-Es0001-C103 試験におけるヒト血漿中 E4 の測定法

ヘパリン添加ヒト血漿中の E4 濃度の測定は、UHPLC-MS/MS により実施した（MIT-Es0001-C103、付録 16.1.13.1 - MTA738EC-157813-C）。内標準物質としてエステトロール-d_4 を使用した。

試料処理は、試料量 100 µL を用いて、液液抽出を実施した後に誘導体化及び 2 回目の液液抽出を実施した。可能性のある代謝物及び干渉する内因性化合物の分離は、40°C の Acquity UPLC BEH C18 カラム及び流速 0.600 mL/分で移動相 A として 0.1%ギ酸、移動相 B としてアセトニトリルを用いたグラジエント溶出による UHPLC により行った。ポジティブイオンモードでの検出には、ターボイオンスプレー源を搭載したトリプル四重極タンデム質量分析計（Triple Quad 5500）を使用した。定量は、試料の E4 については m/z 538.2→171.1、内標準物質のエステトロール-d_4 については 542.3→171.1 の遷移の多重反応モニタリングに基づいて実施した。ヒト血漿試料中 E4 の測定法は、表 2.7.1-9 に示すパラメータについてバリデーションを実施した。

MIT-Es0001-C105 試験におけるヒト血漿中及び尿中の E4 の測定法

ヒト EDTA 血漿中及び尿試料中の E4 濃度の測定は、質量分析計 Sciex API 5500 及び保持液抽出法（SLE）を用いた LC-MS/MS により実施した（血漿：MIT-Es0001-C105、付録 16.1.13.1 - [redacted]277511QB05、尿：MIT-Es0001-C105、付録 16.1.13.3 - [redacted]277511QB06)。内標準物質としてエステトロール-d_4 を使用した。試料処理は、ギ酸アンモニウム（血漿）又は重炭酸アンモニウム（尿）を用いた液液抽出の後、ダンシルクロリドを用いた誘導体化により実施した。ヒト血漿及び尿試料中の E4 の測定法は、表 2.7.1-10 に示すパラメータについてバリデーションを実施した。

MIT-Es0001-C102 試験におけるヒト血漿中 E4 の測定法

ヘパリンリチウム添加ヒト血漿試料中の E4 濃度の測定は、UHPLC-MS/MS により実施した（モジュール 5.3.1.4 の AR3010)。試料処理は、酢酸エチルを用いた液液抽出の後、誘導体化により実施した。内標準物質としてエステトロール-d_4 を使用した。クロマトグラフィー分離は、アセトニトリル、水及びギ酸からなる移動相を用いた定組成溶離により、C18 分析カラムで実施した。検出は、ポジティブエレクトロスプレーイオン化並びに薬物及び内標準物質のプロトン化分子イオンの MRM-MS/MS モニタリングを用いてタンデム質量分析計で実施し、制御条件下で最も優勢な各フラグメントに分解した。ヘパリンリチウム添加ヒト血漿試料中の E4 の測定法は、表 2.7.1-9 に示すパラメータについてバリデーションを実施した。

FSN-014P-101、FSN-013P-02、FSN-013P-03、FSN-013P-04 及び FSN-013P-05 試験（以上、国内臨床試験）、並びに MIT-Es0001-C106、MIT-Es0001-C109、MIT-Es0001-C110、MIT-Es0001-C302、MIT-Do001-C102 及び MIT-Do001-C103 試験におけるヒト血漿中 E4 の測定法

ヘパリンナトリウム添加ヒト血漿中の E4 濃度の測定は、UHPLC-MS/MS により実施した（FSN-014P-101：モジュール 5.3.1.4 の FUI19318-19318X-A；FSN-013P-02：FUI035UL-180357-A；FSN-013P-03：MEE21166-21166X-A；FSN-013P-04：MEE21167-21167X-A；FSN-013P-05：FUI19914-19914X-A；MIT-Es0001-C106：MTA243UF-182432-A；MIT-Es0001-C109：MTA226UL-172267-A；MIT-Es0001-C110：MTA675EL-176753-A；MIT-Es0001-C302：MHUEC302-161697-C；MIT-Do001-C102：MTA19177-19177X-A；MIT-Do001-C103：MTA1975A-1975AX-E)。内標準物質としてエステトロール-d_4 を使用した。試料処理は、試料量 100 µL を用いて、保持液抽出（SLE）を実施した後に誘導体化及び 2 回目の液液抽出（LLE）を実施した。可能性のある代謝物及び干渉する内因性化合物の分離は、40°C の Waters Acquity BEH C18 カラム（50 x 2.1 mm、

1.7 µm 粒子）及び流速 0.600 mL/分で移動相 A として 0.1%ギ酸、移動相 B としてアセトニトリルを用いたグラジエント溶出による HPLC により行った。ポジティブイオンモードでの検出には、ターボイオンスプレー源を搭載したトリプル四重極タンデム質量分析計（Triple Quad 6500）を使用した。定量は、エステトロールについては m/z 538.1→171.1、内標準物質については 542.1→171.1 の遷移の多重反応モニタリングに基づいて実施した。ヒト血漿試料中 E4 の測定法は、表 2.7.1-9 に示すパラメータについてバリデーションを実施した。

MIT-Do001-C103 試験におけるヒト尿中 E4 の測定法

ヒト尿中の E4 濃度の測定は、UHPLC-MS/MS により実施した（モジュール 5.3.1.4 の MTA1975A-1975AX-G）。内標準物質としてエステトロール-d_4 を使用した。試料量 100 µL を用いて、誘導体化を伴う保持液抽出（SLE）を実施した。代謝物及び干渉する内因性化合物の分離は、40°C の ACE Excel Super C18 カラム及び流速 0.600 mL/分で移動相 A として 0.1%ギ酸、移動相 B としてアセトニトリルを用いた定組成溶離により行った。ポジティブイオンモードでの検出には、ターボイオンスプレー源を搭載したトリプル四重極タンデム質量分析計（Triple Quad 6500）を使用した。定量は、エステトロールについては m/z 538.1→171.1、内標準物質については 542.1→171.1 の遷移の多重反応モニタリングに基づいて実施した。ヒト尿試料中 E4 の測定法は、表 2.7.1-10 に示すパラメータについてバリデーションを実施した。

2.7.1.1.2.3.1.2 ヒト血漿中 DRSP の測定

Es0001-C101 試験におけるヒト血漿中 DRSP の測定法

ヘパリンリチウム添加ヒト血漿中の DRSP 濃度の測定は、UHPLC-MS/MS により実施した（モジュール 5.3.1.4 の AR010）。内標準物質としてドロスピレノン-d_4 を使用した。試料処理は、液液抽出及び誘導体化により実施した。クロマトグラフィー分離は、アセトニトリル、水及びギ酸からなる移動相を用いた定組成溶離により、C18 分析カラムで実施した。検出は、ポジティブエレクトロスプレーイオン化及び MRM-MS/MS モニタリングによるタンデム質量分析計で実施した。ヘパリンリチウム添加ヒト血漿試料中の DRSP の測定法は、表 2.7.1-11 に示すパラメータについてバリデーションを実施した。

0030CA001 試験におけるヒト血漿中 DRSP の測定法

ヒト血漿試料中 DRSP 濃度の測定は、UHPLC-MS/MS により実施した（モジュール 5.3.1.4 の M1169）。内標準物質として 16α-ヒドロキシテストステロンを使用した。質量分析計は、ポジティブイオンモードで動作するエレクトロスプレーイオン化源を搭載し、Waters Acquity UHPLC インレットシステムに接続された Waters Quattro Premier XE 質量分析計を使用した。データ取得には、MassLynx ソフトウェアバージョン 4.1 及び QuanLynx ソフトウェアバージョン 4.1 を使用した。ヒト血漿試料中 DRSP の測定法は、表 2.7.1-11 に示すパラメータについてバリデーションを実施した。

MIT-Es0001-C103 試験におけるヒト血漿中 DRSP の測定法

ヘパリン添加ヒト血漿中の DRSP 濃度の測定は、UHPLC-MS/MS により実施した（MIT-Es0001-C103、付録 16.1.13.2 - MTA738EC-157813-F）。内標準物質としてドロスピレノン-d_4 を使

用した。試料処理は、試料量 100 µL を用いた液液抽出により実施した。可能性のある代謝物及び干渉する内因性化合物の分離は、40°C の Waters Xbridge C18 カラム（100 x 4.6 mm、3.5 µm 粒子）及び流速 1.00 mL/分で移動相 A として 0.1%ギ酸、移動相 B としてアセトニトリルを用いたグラジエント溶出による UHPLC により行った。ポジティブイオンモードでの検出には、ターボイオンスプレー源を搭載したトリプル四重極タンデム質量分析計（Triple Quad 5500）を使用した。定量は、試料の DRSP については m/z 367.2→97.1、内標準物質のドロスピレノン-d_4 については 371.3→97.1 の遷移の多重反応モニタリングに基づいて実施した。ヒト血漿試料中 DRSP の測定法は、表 2.7.1-11 に示すパラメータについてバリデーションを実施した。

FSN-013P-02、FSN-013P-03、FSN-013P-04 及び FSN-013P-05 試験（以上、国内臨床試験）、並びに MIT-Es0001-C106、MIT-Es0001-C109、MIT-Es0001-C110、MIT-Es0001-C302、MIT-Es001-C112 及び MIT-Es001-C113 試験におけるヒト血漿中 DRSP の測定法

ヘパリンナトリウム添加ヒト血漿中の DRSP 濃度の測定は、UHPLC-MS/MS により実施した（FSN-013P-02：モジュール 5.3.1.4 の FUI035UL-180357-B；FSN-013P-03：MEE21166-21166X-B；FSN-013P-04：MEE21167-21167X-B；FSN-013P-05：FUI19914-19914X-B；MIT-Es0001-C106：MTA243UF-182432-B；MIT-Es0001-C109：MTA226UL-172267-B；MIT-Es0001-C110：MTA675EL-176753-B；MIT-Es0001-C302：MHUEC302-161697-F；MIT-Es001-C112：MTA19949-19949X-A 及び MIT-Es001-C113：MTA20170-20170X-A）。内標準物質としてドロスピレノン-d_4 を使用した。試料処理は、試料量 50.0 µL を用いた液液抽出により実施した。可能性のある代謝物及び干渉する内因性化合物の分離は、40°C の Waters Acquity BEH C18 カラム（50 x 2.1 mm、1.7 µm 粒子）及び流速 0.800 mL/分で移動相 A として 0.1%ギ酸、移動相 B としてアセトニトリルを用いたグラジエント溶出による UHPLC により行った。ポジティブイオンモードでの検出には、ターボイオンスプレー源を搭載したトリプル四重極タンデム質量分析計（Triple Quad 6500）を使用した。定量は、DRSP については m/z 367.2→97.1、内部標準物質については 371.3→97.1 の遷移の多重反応モニタリングに基づいて実施した。ヒト血漿試料中 DRSP の測定法は、表 2.7.1-11 に示すパラメータについてバリデーションを実施した。

2.7.1.1.2.3.1.3 ヒト血漿中の E4 及び LNG の測定

0031CA001 及び 0031CA002 試験におけるヒト血漿中の E4 及び LNG の同時測定法

ヘパリンリチウム添加ヒト血漿中の E4 及び LNG 濃度の測定は、UHPLC-MS/MS により実施した（0031CA001、付録 16.2.5-4 - B1132425；0031CA002、付録 16.1.12 - B1132426）。内標準物質としてエステトロール-d_4 及びレボノルゲストレル-d_7 を使用した。E4 試料及び LNG 試料の処理は、tert-ブチルメチルエーテルによる液液抽出で実施した。誘導体化工程の後、有機相を蒸発させ、LC/MS-MS システムに注入する前に残渣を注入溶媒で再溶解した。目的の化合物をタンデム質量分析で検出した。分離は、Kinetex C18 100 A、粒子サイズ 2.6 µm、100 x 3 mm I.D.カラムで、移動相 A（0.1 %ギ酸含有高純度水）と移動相 B（0.1 %ギ酸含有アセトニトリル）の混合物からなる移動相グラジエントを用いて行った。ヘパリンリチウム添加ヒト血漿試料中の E4 及び LNG の測定法は、表 2.7.1-12 に示すパラメータについてバリデーションを実施した。

2.7.1.1.2.3.1.4 E4、DRSP 及び LNG の測定に関するバリデーション結果

ヒト血漿中及び尿中の E4 及びヒト血漿中 DRSP の測定、並びにヒト血漿中の E4 と LNG の同時測定のバリデーションパラメータと結果をそれぞれ表 2.7.1-9、表 2.7.1-10、表 2.7.1-11 及び表 2.7.1-12 に要約する。バリデーションパラメータは設定基準を満たしており、測定法はいずれもヒト血漿中及び尿中の E4 並びにヒト血漿中の DRSP 及び LNG の分析に有効であると考えられた。

E4 のバリデーション結果（表 2.7.1-9 及び表 2.7.1-10）

1,3,5(10)-estratien-2, 3, 15β, 16β, 17β-pentol 2-methyl ether、エストリオール-d_2 又はエステトロール-d_3 を内標準物質としてヒト血漿中 E4 を測定するために、PR3050、PR3054、PR3077、PR3081 及び ES-C01 試験で使用した LC-MS/MS 法のバリデーションパラメータ及び結果を表 2.7.1-9 に要約する（モジュール 5.3.1.4：PR3053-VP200、PR3053-VR0671 及び PR3053-VR0719）。本法は E4 に対する十分な選択性及び感度を有することが示され、25.0～10000 pg/mL の検量線範囲で、直線性並びに許容可能な精度及び正確性を示した。検量線は、重み係数として $1/x^2$ の線形モデルを使用して、0.9933 以上の相関係数を示した。定量下限（LLOQ）及び定量上限（ULOQ）はそれぞれ 25.0 及び 10000 pg/mL であった。10 倍の最高希釈倍率は、E4 の分析に影響しなかった。E4 の安定性が示された。また、著しいキャリーオーバーは認められなかった。バリデーションパラメータは設定基準を満たしており、本法はヒト血漿中 E4 の分析に有効であると考えられた。

エステトロール-d_4 を内標準物質として使用したヒト血漿中及び尿中 E4 の測定のための LC-MS/MS 法又は UHPLC-MS/MS 法のバリデーションパラメータ及び結果を表 2.7.1-9 及び表 2.7.1-10 に要約する（FSN-014P-101、FSN-013P-02、FSN-013P-03、FSN-013P-04 及び FSN-013P-05 試験、並びに 0030CA001、Es0001-C101、MIT-Es0001-C102、MIT-Es0001-C103、MIT-Es0001-C105、MIT-Es0001-C106、MIT-Es0001-C109、MIT-Es0001-C110、 MIT-Es0001-C302、MIT-Do001-C102 及び MIT-Do001-C103 試験）。

0030CA001 試験でヒト血漿中 E4 の測定に使用した UHPLC-MS/MS 法は、E4 に対する十分な選択性及び感度を有することが示され、25.0～25000 pg/mL の検量線範囲で、直線性並びに許容可能な精度及び正確性を示した（モジュール 5.3.1.4 の M1158）。検量線は、重み係数として $1/x^2$ の線形モデルを使用して、0.9998 以上の相関係数を示した。LLOQ 及び ULOQ はそれぞれ 25.0 及び 25000 pg/mL であった。10 倍の最高希釈倍率は、E4 の分析に影響しなかった。E4 の安定性が示された。また、著しいキャリーオーバーやマトリクス効果は認められなかった。バリデーションパラメータは設定基準を満たしており、本法はヒト血漿中 E4 の分析に有効であると考えられた。

Es0001-C101 試験でヘパリンリチウム添加ヒト血漿中 E4 の測定に使用した UHPLC-MS/MS 法は、E4 に対する十分な選択性及び感度を有することが示され、25.9～25948 pg/mL の検量線範囲で、直線性並びに許容可能な精度及び正確性を示した（モジュール 5.3.1.4 の VR006）。検量線は、重み係数として $1/x^2$ の線形モデルを使用して、0.99 以上の相関係数を示した。LLOQ 及び

ULOQ はそれぞれ 25.9 及び 25948 pg/mL であった。10 倍の最高希釈倍率は、E4 の分析に影響しなかった。E4 の安定性が示された。高濃度の試料の直後に濃度ゼロ又は低濃度の試料を注入した場合、E4 でやや顕著なキャリーオーバーが認められた。また、著しいマトリクス効果は認められなかった。バリデーションパラメータは設定基準を満たしており、本法はヒト血漿中 E4 の分析に有効であると考えられた。

MIT-Es0001-C102 試験でヘパリンリチウム添加ヒト血漿中 E4 の測定に使用した UHPLC-MS/MS 法は、E4 に対する十分な選択性及び感度を有することが示され、25.9～25948 pg/mL の検量線範囲で、直線性並びに許容可能な精度及び正確性を示した（モジュール 5.3.1.4 の PVR4011）。検量線は、重み係数として $1/x^2$ の線形モデルを使用して、0.99 以上の相関係数を示した。LLOQ 及び ULOQ はそれぞれ 25.9 及び 25948 pg/mL であった。10 倍の最高希釈倍率は、E4 の分析に影響しなかった。E4 の安定性が示された。また、著しいマトリクス効果は認められなかった。高濃度の試料の直後に濃度ゼロ又は低濃度の試料を注入した場合、E4 でやや顕著なキャリーオーバーが認められた。バリデーションパラメータは設定基準を満たしており、本法はヒト血漿中 E4 の分析に有効であると考えられた。

MIT-Es0001-C103 試験でヘパリンリチウム添加ヒト血漿中 E4 の測定に使用した UHPLC-MS/MS 法は、E4 に対する十分な選択性及び感度を有することが示され、25.0～25000 pg/mL の検量線範囲で、直線性並びに許容可能な精度及び正確性を示した（モジュール 5.3.1.4 の MTA738EC-157813-B＋改訂-01）。検量線には、重み係数として $1/x^2$ の線形モデルを使用した。LLOQ 及び ULOQ はそれぞれ 25.0 及び 25000 pg/mL であった。10 倍の最高希釈倍率は、E4 の分析に影響しなかった。E4 の安定性が示された。また、著しいキャリーオーバーやマトリクス効果は認められなかった。バリデーションパラメータは設定基準を満たしており、本法はヒト血漿中 E4 の分析に有効であると考えられた。

MIT-Es0001-C105 試験でヒト EDTA 血漿中（MIT-Es0001-C105、付録 16.1.13.2 - [redacted]277511QB03）及び尿中（MIT-Es0001-C105、付録 16.1.13.4 - [redacted]277511QB04）E4 を測定するために使用した LC-MS/MS 法は、血漿及び尿マトリクスの両方の E4 に対する十分な選択性及び感度を有することが示され、25.0～10000 pg/mL の検量線範囲で、直線性並びに許容可能な精度及び正確性を示した。検量線は、重み係数として $1/x^2$ の線形モデルを使用して、0.9977 以上の相関係数を示した。いずれのマトリクスでも、LLOQ 及び ULOQ はそれぞれ 25.0 及び 10000 pg/mL であった。10 倍の最高希釈倍率は、E4 の分析に影響しなかった。血漿中及び尿中のいずれでも E4 の安定性が示された。また、著しいマトリクス効果は認められなかった。高濃度の試料の後に、低濃度の E4 の血漿試料の注入でやや顕著なキャリーオーバーが認められた。予防措置として、最高濃度の検量線試料の後に少なくとも 2 つのキャリーオーバーブランクを含める必要があり、高濃度の E4 を示すことが予想される試料についても考慮する必要がある。バリデーションパラメータは設定基準を満たしており、本法はヒト血漿中及び尿中の E4 の分析に有効であると考えられた。

FSN-014P-101、FSN-013P-02、FSN-013P-03、FSN-013P-04 及び FSN-013P-05 試験、並びに MIT-Es0001-C106、MIT-Es0001-C109、MIT Es0001-C110、MIT-Es0001-C302、MIT-Do001-C102 及び MIT-Do001-C103 試験でヘパリンナトリウム添加ヒト血漿中 E4 の測定に使用した UHPLC-MS/MS 法は、E4 に対する十分な選択性及び感度を有することが示され、25.0～25000 pg/mL の検量線範囲で、許容可能な精度及び正確性を示した（モジュール 5.3.1.4 の MHUEC302-161697-B＋改訂-01＋改定-02＋改訂-03＋改定-04）。検量線には、重み係数として $1/x^2$ の線形モデルを使用した。LLOQ 及び ULOQ はそれぞれ 25.0 及び 25000 pg/mL であった。10 倍の最高希釈倍率は、E4 の分析に影響しなかった。また、著しいキャリーオーバーやマトリクス効果は認められなかった。バリデーションパラメータは設定基準を満たしており、本法はヒト血漿中 E4 の分析に有効であると考えられた。

MIT-Do001-C103 試験でヒト尿中 E4 の測定に使用した UHPLC-MS/MS 法は、E4 に対する十分な選択性及び感度を有することが示され、25.0～10000 pg/mL の検量線範囲で、許容可能な精度及び正確性を示した（モジュール 5.3.1.4 の MTA1975A-1975AX-B）。検量線には、重み係数として $1/x^2$ の線形モデルを使用した。LLOQ 及び ULOQ はそれぞれ 25.0 及び 10000 pg/mL であった。10 倍の最高希釈倍率は、E4 の分析に影響しなかった。また、著しいキャリーオーバーやマトリクス効果は認められなかった。バリデーションパラメータは設定基準を満たしており、本法はヒト血漿中 E4 の分析に有効であると考えられた。

表 2.7.1-9 LC-MS/MS によるヒト血漿中 E4 測定法のバリデーションパラメータ及び結果

Study Identifier	PR3050	PR3054 PR3077	PR3081 ES-C01	0030CA001	Es0001-C101	MIT-EsC0001-C102	MIT-Es0001-C103	FSN-014P-101 FSN-013P-02, -03, -04, -05, MIT-Es0001-C106, -C109, -C110, -C302, MIT-Do001-C102, -C103
Validation report	PR3053-VP200	PR3053-VR0671 (addendum to VP200)	PR3053-VR0719	M1158	VR006	PVR4011	MTA738EC-157813-B + Amendment-01	MHUEC302-161697-B + Amendment-01 + Amendment-02 + Amendment-03 + Amendment 04
Location	M 5.3.1.4	M 5.3.1.4	M 5.3.1.4	M 5.3.1.4	M 5.3.1.4	M 5.3.1.4	M 5.3.1.4	M 5.3.1.4
Analyte	E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4
Matrix	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Method	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	UHPLC-MS/MS	UHPLC-MS/MS	UHPLC-MS/MS	UHPLC-MS/MS	UHPLC-MS/MS
Internal standard	1,3,5(10)-estratien-2,3, 15β, 16β, 17β-pentol 2-methyl ether	Estriol-d_2	Estetrol-d_3	Estetrol-d_4	Estetrol-d_4	Estetrol-d_4	Estetrol-d_4	Estetrol-d_4
Calibration curve range (pg/mL)	25.0 - 10000	25.0 - 10000	25.0 - 10000	25.0 - 25000	25.9 - 25948	25.9 - 25948	25.0 - 25000	25.0 - 25000
Weighting factor	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$
Correlation coefficient	≥ 0.9959	≥ 0.9933	≥ 0.9956	0.9998	≥ 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
Linearity over calibration curve	+	+	+	+	+	+	+	+
Sensitivity (pg/mL)	LLOQ: 25	LLOQ: 25	LLOQ: 25	LOD: 8	LLOQ: 25.9	LLOQ: 25.9	LLOQ: 25.0	LLOQ: 25.0
Selectivity			+	+	+	+	+	+
LLOQ (pg/mL)	25	25	25	25.0	25.9	25.9	25.0	25.0
ULOQ (pg/mL)	10000	10000	10000	25000	25948	25948	25000	25000

表 2.7.1-9 LC-MS/MS によるヒト血漿中 E4 測定法のバリデーションパラメータ及び結果（続き）

Study Identifier	PR3050	PR3054 PR3077	PR3081 ES-C01	0030CA001	Es0001-C101	MIT-EsC0001-C102	MIT-Es0001-C103	FSN-014P-101 FSN-013P-02, -03, -04, -05, MIT-Es0001-C106, -C109, -C110, -C302, MIT-Do001-C102, -C103
Accuracy (%bias)								
Intra-assay [at LLOQ]	-7.3 - 13.7 [-11.7 - 6.7]	ND	-7.1 - 7.9 [-14.9 - -6.3]	-3.9 - 3.0 [-2.0 - 4.1]	-3.76 - 1.84 [-3.90]	-11.7 - 14.8 [3.9 - 19.7]	-7.0 - -0.6 [-13.2 - 3.6]	-5.9 - -0.3 [-5.5 - -1.1]
Inter-assay [at LLOQ]	1.3 - 10.4 [-0.6]	-3.7 - 2.2	-5.4 - 5.6 [-10.4]	-3.22 - 2.66 [-0.056]	1.04 - 3.86 [2.45]	2.3 - 5.4 [12.5]	-5.3 - -1.4 [-4.1]	-4.8 - -1.9 [-3.8]
Precision (CV%)								
Intra-assay [at LLOQ]	9.4 - 13.9 [17.1]	ND	2.3 - 5.5 [9.1]	1.28 - 2.80 [3.42]	1.81 - 3.20 [6.84]	ND	1.1 - 4.1 [4.9 - 8.9]	1.7 - 3.7 [3.9 - 5.3]
Inter-assay [at LLOQ]	6.1 - 22.1 [24.0]	7.2 - 8.8	1.4 - 7.0 [11.4]	1.28 - 2.80 [4.46]	4.69 - 6.81 [9.99]	3.41 - 12.20 [10.13]	1.7 - 3.7 [10.9]	2.3 - 3.2 [5.0]
Stability								
Autosampler	34 hrs	ND	24 hrs	48 hrs	48 hrs	48 hrs	71 hrs	46 hrs
Freezing/thawing	3 cycles	ND	ND	3 cycles	4 cycles	4 cycles	5 cycles	5 cycles
Bench top (RT)	ND	ND	24 hrs	4 hrs	6 hrs	6 hrs	21 hrs	20 hrs
Long-term (-20°C)	ND	ND	≤ 16 months	≤ 7 weeks	≤ 154 days	≤ 281 days	≤ 201 days	≤ 1806 days
Recovery (%)	ND	ND	ND	98.9 - 102.7%	ND	77 - 101%	120 - 125%	62 - 68%
Dilution	10 x	ND	10 x	ND	10 x	10 x	10 x	10x
Matrix effect	ND	ND	ND	None	None	None	Within criteria	Within criteria
Carry-over	ND	ND	None	None	Significant carry-over for low concentration samples after sample with high concentration	Some significant carry-over for E4 after high concentration samples	Within criteria	None

≥ = at least, ≤ = up to, %bias = coefficient of deviation (experimental concentration – theoretical concentration / theoretical concentration) x 100 – used to describe inaccuracy, CV% = coefficient of variation, E4 = estetrol, hrs = hours, LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LLOQ = lower limit of quantification, LOD = lower limit of detection, M = Module, ND = not determined, RT = room temperature, UHPLC-MS/MS = ultra-high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometry, ULOQ = upper limit of quantification

表 2.7.1-10 LC-MS/MS によるヒト血漿中及び尿中 E4 測定法のバリデーションパラメータ及び結果

Study identifier	MIT-Es0001-C105		MIT-Do001-C103
Validation report	[redacted]277511QB03	[redacted]277511QB04	MTA1975A-1975AX-B
Location	M 5: MIT-Es0001-C105 Appendix 16.1.13.2	M 5: MIT-Es0001-C105 Appendix 16.1.13.4	M 5.3.1.4
Analyte	E4	E4	E4
Matrix	Plasma	Urine	Urine
Method	LC-MS/MS	LC-MS/MS	UHPLC-MS/MS
Internal standard	Estetrol-d_4	Estetrol-d_4	Estetrol-d_4
Calibration curve range (pg/mL)	25.0 - 10000	25.0 - 10000	25.0 - 10000
Weighting factor	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$
Correlation coefficient	0.9977	0.9961	> 0.99
Linearity over calibration curve	+	+	+
Sensitivity (pg/mL)	LLOQ: 25	LLOQ: 25	LLOQ: 25
Selectivity	+	+	+
LLOQ (pg/mL)	25.0	25.0	25.0
ULOQ (pg/mL)	10000	10000	10000
Accuracy (%bias)			
Intra-assay [at LLOQ]	-9.8 - 2.9 [-7.6 - 8.8]	-9.1 - 1.1 [-11.2 - 10.0]	-2.8 - 4.1 [-8.0 - -3.9]
Inter-assay [at LLOQ]	-3.5 - -2.6 [0.8]	-5.6 - -2.6 [-0.8]	-1.7 - 2.1 [-5.4]
Precision (CV%)			
Intra-assay [at LLOQ]	2.2 - 11.2 [5.6 - 9.1]	2.6 - 5.9 [10.4 - 17.0]	0.9 - 3.2 [4.1 - 6.9]
Inter-assay [at LLOQ]	5.2 - 8.1 [10.1]	5.0 - 5.5 [16.8]	2.1 - 2.7 [5.6]
Stability			
Autosampler	≤ 17 days	≤ 4 days	≤ 74 hours
Freezing/thawing	4 cycles	4 cycles	10 cycles
Bench top (RT)	24 hrs	24 hrs	24 hrs
Long-term (-20°C)	≤ 106 days	≤ 35 days	≤ 810 days
Recovery (%)	85.7 - 93.3%	91.9 - 95.1%	95.0 - 101.6%
Dilution	10 x	10 x	10 x
Matrix effect	None	None	Within criteria
Carry-over	Some significant carry-over for E4 after high concentration samples		None

≤ = up to, %bias = coefficient of deviation (experimental concentration – theoretical concentration / theoretical concentration) x 100 – used to describe inaccuracy, CV% = coefficient of variation, E4 = estetrol, hrs = hours, LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LLOQ = lower limit of quantification, M = Module, RT = room temperature, UHPLC-MS/MS = ultra-high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometry, ULOQ = upper limit of quantification

DRSP のバリデーション結果（表 2.7.1-11）

16α-ヒドロキシテストステロンを内標準物質とした 0030CA001 試験におけるヒト血漿中 DRSP の測定のための UHPLC-MS/MS 法のバリデーションパラメータ及び結果を表 2.7.1-11（モジュール 5.3.1.4 の M1158）に要約する。本法は DRSP に対する十分な選択性及び感度を有することが示され、0.5～500 ng/mL の検量線範囲で、直線性並びに許容可能な精度及び正確性を示した。検

量線は、重み係数として $1/x^2$ の線形モデルを使用して、0.9996 以上の相関係数を示した。LLOQ 及び ULOQ はそれぞれ 0.5 及び 500 ng/mL であった。DRSP の安定性が示された。また、著しいキャリーオーバーやマトリクス効果は認められなかった。バリデーションパラメータは設定基準を満たしており、本法はヒト血漿中 DRSP の分析に有効であると考えられた。

ドロスピレノン-d_4 を内標準物質として使用したヒト血漿中 DRSP の測定のための UHPLC-MS/MS 法のバリデーションパラメータ及び結果を表 2.7.1-11 に要約する（FSN-013P-02、FSN-013P-03、FSN-013P-04 及び FSN-013P-05 試験、並びに Es0001-C101、MIT-Es0001-C103、MIT-Es0001-C106、MIT-EsC001-C109、MIT-Es0001-C110、MIT-Es0001-C302、MIT-Es001-C112 及び MIT-Es001-C113 試験）。

Es0001-C101 試験でヘパリンリチウム添加ヒト血漿中 DRSP の測定に使用した UHPLC-MS/MS 法は、DRSP に対する十分な選択性及び感度を有することが示され、0.47～94.08 ng/mL の検量線範囲で、直線性並びに許容可能な精度及び正確性を示した（モジュール 5.3.1.4 の VR007）。検量線は、重み係数として $1/x^2$ の線形モデルを使用して、0.99 以上の相関係数を示した。LLOQ 及び ULOQ はそれぞれ 0.47 及び 94.08 ng/mL であった。10 倍の最高希釈倍率は、DRSP の分析に影響しなかった。DRSP の安定性が示された。また、著しいキャリーオーバーやマトリクス効果は認められなかった。バリデーションパラメータは設定基準を満たしており、本法はヒト血漿中 DRSP の分析に有効であると考えられた。

MIT-Es0001-C103 試験でヘパリンリチウム添加ヒト血漿中 DRSP の測定に使用した UHPLC-MS/MS 法は、DRSP に対する十分な選択性及び感度を有することが示され、0.5～100 ng/mL の検量線範囲で、直線性並びに許容可能な精度及び正確性を示した（モジュール 5.3.1.4 の MTA738EC-157813-E＋改訂-01）。検量線には、重み係数として $1/x^2$ の線形モデルを使用した。LLOQ 及び ULOQ はそれぞれ 0.5 及び 100 ng/mL であった。10 倍の最高希釈倍率は、DRSP の分析に影響しなかった。DRSP の安定性が示された。また、著しいキャリーオーバーやマトリクス効果は認められなかった。バリデーションパラメータは設定基準を満たしており、本法はヒト血漿中 DRSP の分析に有効であると考えられた。

FSN-013P-02、FSN-013P-03、FSN-013P-04 及び FSN-013P-05 試験、並びに MIT-Es0001-C106、MIT-Es0001-C109、MIT-Es0001-C110、MIT-Es0001-C302、MIT-Es001-C112 及び MIT-Es001-C113 試験でヘパリンナトリウム添加ヒト血漿中 DRSP の測定に使用した UHPLC-MS/MS 法は、DRSP に対する十分な選択性及び感度を有することが示され、0.5～500 ng/mL の検量線範囲で、直線性並びに許容可能な精度及び正確性を示した（モジュール 5.3.1.4 の MHUEC302-161697-E＋改訂 01＋改訂 02）。検量線には、重み係数として $1/x^2$ の線形モデルを使用した。LLOQ 及び ULOQ はそれぞれ 0.5 及び 500 ng/mL であった。10 倍の最高希釈倍率は、DRSP の分析に影響しなかった。また、著しいキャリーオーバーやマトリクス効果は認められなかった。バリデーションパラメータは設定基準を満たしており、本法はヒト血漿中 DRSP の分析に有効であると考えられた。

表 2.7.1-11 LC-MS/MS によるヒト血漿中 DRSP 測定法のバリデーションパラメータ及び結果

Study Identifier	0030CA001	Es0001-C101	MIT-Es0001-C103	FSN-013P-02, -03, -04, -05, MIT-Es0001-C106, -C109, -C110, -C302, MIT-Es001-C112, -C113
Validation report	M1158	VR007	MTA738EC-157813-E + Amendment-01	MHUEC302-161697-E + Amendment-01 + Amendment-02
Location	M 5.3.1.4	M 5.3.1.4	M 5.3.1.4	M 5.3.1.4
Analyte	DRSP	DRSP	DRSP	DRSP
Matrix	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Method	UHPLC-MS/MS	UHPLC-MS/MS	UHPLC-MS/MS	UHPLC-MS/MS
Internal standard	16α-hydroxytestosterone	Drospirenone-d_4	Drospirenone-d_4	Drospirenone-d_4
Calibration curve range (ng/mL)	0.5 - 500	0.47 - 94.08	0.5 - 100	0.5 - 500
Weighting factor	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^x$
Correlation coefficient	0.9996	≥ 0.99	≥ 0.99	≥ 0.99
Linearity over calibration curve	+	+	+	+
Sensitivity	LOD: 0.15 ng/mL	LLOQ: 0.47 ng/mL	LLOQ: 0.5 ng/mL	LLOQ: 0.5 ng/mL
Selectivity	+	+	+	+
LLOQ (ng/mL)	0.5	0.47	0.5	0.5
ULOQ (ng/mL)	500	94.08	100	500
Accuracy (%bias)				
Intra-assay [at LLOQ]	-4.8 - 3.4 [-2.6 - -0.3]	-0.70 - 3.77 [4.63]	4.0 - 9.3 [-1.2 - 5.2]	-1.7 - 6.8 [-5.5 - 4.8]
Inter-assay [at LLOQ]	-3.89 - 2.95 [-1.59]	-4.59 - -3.27 [-1.00]	6.5 - 7.9 [2.6]	-1.1 - 3.7 [-1.5]
Precision (CV%)				
Intra-assay [at LLOQ]	1.33 - 3.50 [3.49]	1.75 - 3.66 [3.40]	1.9 - 5.1 [5.1 - 6.5]	1.3 - 3.1 [3.1 - 5.0]
Inter-assay [at LLOQ]	1.48 - 3.50 [3.49]	3.44 - 6.02 [6.17]	2.6 - 4.4 [6.2]	2.2 - 3.4 [6.7]

表 2.7.1-11 LC-MS/MS によるヒト血漿中 DRSP 測定法のバリデーションパラメータ及び結果（続き）

Study Identifier	0030CA001	Es0001-C101	MIT-Es0001-C103	FSN-013P-02, -03, -04, -05, MIT-Es0001-C106, -C109, -C110, -C302, MIT-Es001-C112, -C113
Stability				
Autosampler	48 hrs	48 hrs	119 hrs	97 hrs
Freezing/thawing	3 cycles	4 cycles	5 cycles	5 cycles
Bench top (RT)	4 hrs	6 hrs	24 hrs	21 hrs
Long-term (-20°C)	≤ 1 month	≤ 147 days	≤ 188 days	≤ 640 days
Recovery (%)	> 100%[1]	ND	81.2 - 83.2%	65.6 - 68.0%
Dilution	ND	10 x	10 x	10 x
Matrix effect	None	None	Within criteria	Within criteria
Carry-over	None	None	None	None

≥ = at least, ≤ = up to, %bias = coefficient of deviation (experimental concentration – theoretical concentration / theoretical concentration) x 100 – used to describe inaccuracy, CV% = coefficient of variation, DRSP = drospirenone, LLOQ = lower limit of quantification, LOD = lower limit of detection, M = Module, ND = not determined, RT = room temperature, UHPLC-MS/MS = ultra-high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometry ULOQ = upper limit of quantification

[1] mean recoveries were not close to 100 % due to a difference in extraction of the internal standard between the validation samples and the reference solutions, the recovery variability is relatively low.

E4 及び LNG の同時測定に関するバリデーション結果（表 2.7.1-12）

0031CA001 及び 0031CA002 試験でヘパリンリチウム添加ヒト血漿中の E4 及び LNG の同時測定に使用した UHPLC-MS/MS 法は、検量線範囲で直線性並びに許容可能な精度及び正確性を示した（0031CA001、付録 16.2.5-5 - B1133685）。LNG の精度及び正確性は E4 の存在下では影響を受けず、E4 の精度及び正確性は LNG の存在下では影響を受けなかった。検量線は、重み係数として $1/x^2$ の線形モデルを使用して、E4 と LNG のいずれについても 0.98 以上の相関係数を示した。LLOQ 及び ULOQ は、それぞれ E4 で 50.0 及び 30000 pg/mL、LNG で 20.0 及び 12000 pg/mL であった。10 倍の最高希釈倍率は、E4 及び LNG の分析に影響しなかった。いずれの分析物についても安定性が示された。また、著しいキャリーオーバーは認められなかった。E4 のマトリクス効果は認められなかった。LNG のマトリクス効果試験では、1%の溶血血漿では許容範囲内であったが、2%の溶血血漿及び高脂血漿では許容範囲外であった。バリデーションパラメータは設定基準を満たしており、本法はヒト血漿中 E4 及び LNG の分析に有効であると考えられた。

表 2.7.1-12 LC-MS/MS によるヒト血漿中 E4 及び LNG 同時測定法のバリデーションパラメータ及び結果

Study identifier	0031CA001 and 0031CA002	
Analytical validation report	B1133685	
Location	Module 5, 0031CA001, Appendix 16.2.5-5	
Analyte	E4	LNG
Matrix	Plasma	Plasma
Method	UHPLC-MS/MS	UHPLC-MS/MS
Internal standard	estetrol-d_4	levonorgestrel-d_7
Calibration curve range (pg/mL)	50.0 - 30000	20.0 - 12000
Weighting factor	$1/x^2$	
Correlation coefficient	> 0.98	
Linearity	+	
Sensitivity	LLOQ: 50.0 pg/mL	LLOQ: 20.0 pg/mL
Selectivity	The precision and accuracy for LNG were not impacted in the presence of E4 and the precision and accuracy for E4 were not impacted in the presence of LNG. The method was therefore demonstrated to be selective for both analytes.	
LLOQ (pg/mL)	50.0	20.0
ULOQ (pg/mL)	30000	12000
Accuracy and Precision	The within and between-series and intra and inter-series imprecision (expressed as CV%) and the inaccuracy (expressed as RE%), were all below 15% (20% at the LLOQ) demonstrating that the method is precise, accurate and that the use of the lowest QC level as the LLOQ is justified.	
Stability		
Autosampler	≤ 6 days	
Freezing/thawing	3 cycles	
Bench top (RT)	≤ 4 hrs	
Long-term (≤-20°C)	≤ 4 months	
Recovery (%)	87.55% - 91.72%	96.61% - 103.67%
Dilution	10 x	
Matrix effect	No matrix effect was observed when using six independent sources of lithium heparinized human plasma. No matrix effect was observed for hemolyzed plasma samples (plasma spiked with 1 and 2% of hemolyzed blood) and for hyperlipidemic plasma samples with a lipid concentration of 10 and 20 mg/mL.	No matrix effect was observed when using six independent sources of lithium heparinized human plasma. No matrix effect was observed for hemolyzed plasma samples with 1% of hemolyzed blood. A matrix effect was observed for haemolysed plasma samples with 2% of haemolysed blood and for hyperlipidaemic plasma samples with a lipid concentration of 10 and 20 mg/mL.
Carry-over	None	

≤ = up to, CV% = coefficient of variation, E4 = estetrol, hrs = hours, LLOQ = lower limit of quantification, LNG = levonorgestrel, RE = relative error, RT = room temperature, UHPLC-MS/MS = ultra-high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometry, ULOQ = upper limit of quantification

2.7.1.1.2.3.2 MIT-Es0001-C110、MIT-Do001-C102 及び MIT-Do001-C103 試験におけるヒト血漿中の E4 代謝物 E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドの測定

ヘパリンナトリウム添加ヒト血漿試料中の E4 代謝物、E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニド濃度の測定は、UHPLC-MS/MS により実施した（モジュール 5.3.1.4 の生物学的分析報告書 MTA675EL-176753-E、MTA19177-19177X-B 及び MTA1975A-1975AX-F）。試料処理は、試料量 250 µL を用いた固相抽出により実施した。可能性のある代謝物及び干渉する内因性化合物の分離は、50°C の Acquity UPLC HSS T3 カラム（2.1 x 50 mm、1.8 µm）（両方の分析対象物）及び Acquity UPLC Peptide HSS T3 C18 Vanguard（2.1 x 5 mm、1.8 µm）プレカラムフィルター（E4-3-グルクロニドのみ）、並びに流速 0.800 mL/分で移動相 A として E4-3-グルクロニドの場合は 0.2%酢酸、E4-16-グルクロニドの場合は 0.1%ギ酸、移動相 B として E4-3-グルクロニドの場合はメタノール：アセトニトリル 50:50（v / v）、E4-16-グルクロニドの場合はアセトニトリル中 0.1%ギ酸を用いた溶出後ウォッシュオフを伴う定組成溶離による UHPLC により行った。ネガティブイオンモードでの検出には、ターボイオンスプレー源を搭載したトリプル四重極タンデム質量分析計（Triple Quad 6500）を使用した。定量は、E4-3-グルクロニドについては m/z 479.2→303.2、E4-3-グルクロニド-$^{13}C_6$（E4-3-グルクロニドの内標準物質）については 485.1→303.0、E4-16-グルクロニドについては 479.2→301.1、及び E4-16-グルクロニド-$^{13}C_6$（E4-16-グルクロニドの内標準物質）については 485.2→301.0 の遷移の多重反応モニタリング（MRM）に基づいて実施した。

MIT-Es001-C110、MIT-Do001-C102 及び MIT-Do001-C103 試験でヘパリンナトリウム添加ヒト血漿試料中の E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニド濃度の測定に使用した UHPLC-MS/MS 法は、両代謝物に対して十分な選択性及び感度を有することが示され、E4-3-グルクロニドについては 0.250～250 ng/mL、E4-16-グルクロニドについては 0.500～500 ng/mL の検量線範囲で、直線性並びに許容可能な精度及び正確性を示した（モジュール 5.3.1.4 のバリデーション報告書 MTA675EL-176753-D＋改訂-01＋改訂-02、表 2.7.1-13）。検量線には、重み係数として $1/x^2$ の線形モデルを使用した。LLOQ 及び ULOQ は、それぞれ E4-3-グルクロニドで 0.250 及び 250 ng/mL、E4-16-グルクロニドで 0.5 及び 500 ng/mL であった。10 倍の最高希釈倍率は、いずれの化合物の分析にも影響しなかった。また、著しいキャリーオーバーやマトリクス効果は認められなかった。バリデーションパラメータは設定基準を満たしており、本法はヒト血漿中 E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドの分析に有効であると考えられた。

2.7.1.1.2.3.3 MIT-Do001-C103 試験におけるヒト尿中の E4 代謝物 E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドの測定

ヒト尿試料中の E4 代謝物、E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニド濃度の測定は、UHPLC-MS/MS により実施した（モジュール 5.3.1.4 の生物学的分析報告書 MTA1975A-1975AX-H）。試料処理は、試料量 400 µL を用いた固相抽出により実施した。可能性のある代謝物及び干渉する内因性化合物の分離は、E4-3-グルクロニドの場合は 50°C の Acquity CSH C18 カラム（2.1 x 50 mm, 1.7 µm）、並びに流速 0.800 mL/分で移動相 A として水：酢酸 100:0.5、移動相 B としてメタノール：アセトニトリル 50:50、E4-16-グルクロニドの場合は 50°C の Acquity HSS T3 カラム（2.1 x 50 mm, 1.8 µm）、並びに流速 0.800 mL/分で移動相 A として水：酢酸 100:0.5、移動相 B としてアセトニトリルを用いた溶出後ウォッシュオフを伴う定組成溶離による UHPLC により行

った。ネガティブイオンモードでの検出には、ターボイオンスプレー源を搭載したトリプル四重極タンデム質量分析計（Triple Quad 6500）を使用した。定量は、E4-3-グルクロニドについては m/z 479.2→303.2、E4-3-グルクロニド-$^{13}C_6$（E4-3-グルクロニドの内標準物質）については 485.1→303.1、E4-16-グルクロニドについては 479.2→241.1、及び E4-16-グルクロニド-$^{13}C_6$（E4-16-グルクロニドの内標準物質）については 485.2→301.0 の遷移の多重反応モニタリング（MRM）に基づいて実施した。

MIT-Do001-C103 試験でヒト尿試料中の E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニド濃度の測定に使用した UHPLC-MS/MS 法は、両代謝物に対して十分な選択性及び感度を有することが示され、いずれの分析対象も 0.500～500 ng/mL の検量線範囲で、直線性並びに許容可能な精度及び正確性を示した（モジュール 5.3.1.4 のバリデーション報告書 MTA1975A-1975AX-D、表 2.7.1-13）。検量線には、重み係数として $1/x^2$ の線形モデルを使用した。LLOQ 及び ULOQ は、それぞれ 0.5 及び 500 ng/mL であった。10 倍の最高希釈倍率は、いずれの化合物の分析にも影響しなかった。また、著しいキャリーオーバーやマトリクス効果は認められなかった。バリデーションパラメータは設定基準を満たしており、本法はヒト尿中 E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドの分析に有効であると考えられた。

表 2.7.1-13 LC-MS/MS によるヒト血漿中及び尿中 E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニド測定法のバリデーションパラメータ及び結果

Study identifier	MIT-Es0001-C110 MIT-Do001-C102 MIT-Do001-C103		MIT-Do001-C103	
Validation report	MTA675EL-176753-D + Amendment-01 + Amendment-02		MTA1975A-1975AX-D	
Location	M 5.3.1.4		M 5.3.1.4	
Analyte	E4-3-glucuronide	E4-16-glucuronide	E4-3-glucuronide	E4-16-glucuronide
Matrix	Plasma	Plasma	Urine	Urine
Method	UHPLC-MS/MS	UHPLC-MS/MS	UHPLC-MS/MS	UHPLC-MS/MS
Internal standard	E4-3-glucuronide-$^{13}C_6$	E4-16-glucuronide-$^{13}C_6$	E4-3-glucuronide-$^{13}C_6$	E4-16-glucuronide-$^{13}C_6$
Calibration curve range (ng/mL)	0.250 - 250	0.500 - 500	0.500 - 500	0.500 - 500
Weighting factor	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$
Correlation coefficient	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
Linearity over calibration curve	+	+	+	+
Sensitivity (ng/mL)	LLOQ: 0.250	LLOQ: 0.500	LLOQ: 0.500	LLOQ: 0.500
Selectivity	+	+	+	+
LLOQ (ng/mL)	0.250	0.500	0.500	0.500
ULOQ (ng/mL)	250	500	500	500
Accuracy (%bias)				
Intra-assay [at LLOQ]	-2.0 - 3.7 [0.5 - 4.9]	-2.1 - 2.8 [0.1 - 10.5]	-6.0 - -0.6 [-1.9 - -1.3]	-1.6 - 5.8 [-2.6 - 7.3]
Inter-assay [at LLOQ]	0.5 - 3.6 [2.6]	-0.8 - 0.9 [4.7]	-4.9 - -1.8 [-1.6]	0.7 - 4.4 [2.8]
Precision (CV%)				
Intra-assay [at LLOQ]	0.8 - 4.3 [3.6 - 5.7]	1.2 - 3.9 [4.3 - 6.9]	0.7 - 3.1 [0.8 - 3.8]	1.1 - 4.8 [2.2 - 6.9]
Inter-assay [at LLOQ]	1.7 - 3.9 [4.8]	2.4 - 3.0 [7.3]	1.6 - 2.3 [2.5]	1.9 - 3.5 [6.6]
Stability				
Autosampler	122 hrs	96 hrs	72 hrs	72 hrs
Freezing/thawing	10 cycles	10 cycles	9 cycles	9 cycles
Bench top (RT)	48 hrs	48 hrs	24 hrs	24 hrs
Long-term (-20°C)	≤ 684 days	≤ 482 days	≤ 757 days	≤ 757 days
Recovery (%)	77.4 - 80.2%	76.4 - 86.5%	66.1 - 69.9%	82.5 - 84.1%
Dilution	10 x	10 x	10 x	10 x
Matrix effect	Within criteria	Within criteria	Within criteria	Within criteria
Carry-over	None	None	None	None

≤ = up to, %bias = coefficient of deviation (experimental concentration – theoretical concentration / theoretical concentration) x 100 – used to describe inaccuracy, CV% = coefficient of variation, E4 = estetrol, hrs = hours, LLOQ = lower limit of quantification, M = Module, RT = room temperature, UHPLC-MS/MS = ultra-high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometry, ULOQ = upper limit of quantification

2.7.1.1.2.3.4 FSN-013P-05 試験におけるヒト血漿中エチニルエストラジオールの測定

EDTA 添加ヒト血漿試料中のエチニルエストラジオール濃度の測定は、UHPLC-MS/MS により実施した（モジュール 5.3.1.4 の生物学的分析報告書 FUI19914-19914X-C）。内標準物質としてエチニルエストラジオール-d_7 を使用した。試料処理は、試料量 300 µL を用いた液液抽出により実施した。可能性のある代謝物及び干渉する内因性化合物の分離は、35°C の Waters Acquity UPLC CSH C18 カラム（2.1 x 50 mm, 1.7 µm）及び流速 0.500 mL/分で移動相 A として 5 mM ギ酸アンモニウム、移動相 B としてアセトニトリルを用いた定組成溶離による UHPLC により行った。ポジティブイオンモードでの検出には、ターボイオンスプレー源を搭載したトリプル四重極タンデム質量分析計（Triple Quad 6500）を使用した。定量は、エチニルエストラジオールについては m/z 530.2→171.2、エチニルエストラジオール-d_7（内標準物質）については 537.1→171.2 の遷移の多重反応モニタリング（MRM）に基づいて実施した。

FSN-013P-05 試験で EDTA 添加ヒト血漿試料中のエチニルエストラジオール濃度の測定に使用した UHPLC-MS/MS 法は、十分な選択性及び感度を有することが示され、4.00～2000 ng/mL の検量線範囲で、直線性並びに許容可能な精度及び正確性を示した（モジュール 5.3.1.4 のバリデーション報告書 [redacted]-19211X-B＋改訂-01）。検量線には、重み係数として $1/x^2$ の線形モデルを使用した。LLOQ 及び ULOQ は、それぞれ 4.00 及び 2000 ng/mL であった。10 倍の最高希釈倍率は分析に影響しなかった。また、著しいキャリーオーバーやマトリクス効果は認められなかった。バリデーションパラメータは設定基準を満たしており、本法はヒト血漿中エチニルエストラジオールの分析に有効であると考えられた。

2.7.1.1.2.3.5 MIT-Es0001-C106 試験におけるヒト血漿中モキシフロキサシンの測定

ヘパリンナトリウム添加ヒト血漿試料中のモキシフロキサシン濃度の測定は、UHPLC-MS/MS により実施した（モジュール 5.3.1.4 の生物学的分析報告書 MTA243UF-182432-C）。内標準物質としてモキシフロキサシン-d_4 を使用した。試料処理は、試料量 50.0 µL を用いたタンパク質沈殿により実施した。また、可能性のある代謝物及び干渉する内因性化合物を UHPLC により分離した。検量線試料と QC 試料の結果では、試験期間全体を通じて本法の性能が許容可能であることが示された。本法の性能及び安定性に関するデータは、報告された血漿中モキシフロキサシン濃度の結果が信頼できることを示唆している。

MIT-Es0001-C106 試験でヘパリンナトリウム添加ヒト血漿中モキシフロキサシン濃度の測定に使用した UHPLC-MS/MS 法は、モキシフロキサシンに対する十分な選択性及び感度を有することが示され、50.0～10000 ng/mL の検量線範囲で、直線性並びに許容可能な精度及び正確性を示した（バリデーション報告書 PRA-US-SML-0037 / [redacted]-125527-B＋改訂、測定施設社内資料）。検量線には、重み係数として 1/x の線形モデルを使用した。LLOQ 及び ULOQ はそれぞれ 50.0 及び 10,000 ng/mL であった。10 倍の最高希釈倍率は、50000 ng/mL の定量まで、モキシフロキサシンの分析に影響しなかった。また、著しいキャリーオーバーやマトリクス効果は認められなかった。バリデーションパラメータは設定基準を満たしており、本法はヒト血漿中モキシフロキサシンの分析に有効であると考えられた。

2.7.1.1.2.3.6 放射性標識及び液体シンチレーションカウンティング

E4 のバイオアベイラビリティ、排泄経路、代謝物プロファイル、及び PK プロファイルをさらに理解するため、1 つの試験（MIT-Es0001-C105）を実施した。本試験は、放射性標識した薬剤を用いて実施した（MIT-Es0001-C105-utn14）。本試験は、[^{14}C]で標識した E4 を用いて、血漿、尿及び糞中の E4 のマスバランス回収、PK、代謝物プロファイリング及び同定を検討・評価することを目的としてデザインされた。

代謝物プロファイリング及び同定は、Quotient Bioresearch が実施した。血漿、全血、尿及び糞試料中の総放射能濃度を測定した。LLOQ は、血漿、全血、尿及び糞に関し、それぞれ 5.6 ng eq/mL、7.74 ng eq/mL、1.17 ng eq/g 及び 4.55 ng eq/g であった（MIT-Es0001-C105、9.5.1.6 項）。

本試験用に開発したクロマトグラフィー法では、水溶性重炭酸アンモニウム／メタノールのグラジエント及び Gemini C6-phenyl HPLC カラムを使用した。血漿、尿及び糞試料は、ラジオクロマトグラムを取得するため、インラインでのフラクション回収及びオフラインでの計数を伴う LC-MS/MS によって分析した。

供給された試料に対して、正確な質量の陽イオン及び陰イオンのフルスキャン及びプロダクトイオン分析を用いた代謝物同定を実施し、「典型的な」又は「予測される」代謝物の存在についてスクリーニングした。試料は、E4、可能性のある水酸化、酸又はケトン代謝物、不飽和（-2H）代謝物、及びあらゆる第 II 相抱合代謝物［例：硫酸塩、グルクロン酸、糖との抱合（例：グルコース及びペントース）］についてスクリーニングした。正確な質量フルスキャン技術を用い、フラクション回収を行った[^{14}C]-ラジオクロマトグラムと直接比較することにより、帰属されていない追加成分の同定を試みた。

可能な場合、スペクトル中の主要な特徴あるフラグメントイオンを、正確な質量プロダクトイオンの元素組成の帰属と各フラグメントイオン上の環二重結合当量（RDBE）情報を解釈することによって帰属させた。

各試料中の注目すべき代謝物について、陽イオンの正確な質量抽出イオンクロマトグラム（質量精度 5 ppm まで）を作成し、代謝物は、帰属させた分子式、プロダクトイオンスペクトル（利用可能な場合）、及びオフライン（回収したフラクション）[^{14}C]-ラジオクロマトグラムとの直接比較によって検証した。

放射能の平均抽出回収率は、プールした血漿試料からは 95.6%、プールした糞試料からは 91.7%であった。尿試料は抽出しなかった。代表的な尿試料のクロマトグラフィー分析を実施したところ、カラム回収率は 99.5%であった。

血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイルについては、少なくとも 1 つの試料で総試料放射能の 10%超を占める成分を代謝物同定のために選択した。全試料で総試料放射能の 2%未満を占める成分は、顕著ではないとみなした。

MIT-Es0001-C105 試験でラジオクロマトグラムを取得するために使用した放射性標識法及び LC-MS/MS 法のバリデーションに関するデータは報告書に記載されていない。

2.7.1.2 各試験結果の概要

2.7.1.2.1 溶出試験

製剤開発時に使用した様々な FCT バッチの溶出試験結果の要約を、E4 については表 2.7.1-14 に、DRSP については表 2.7.1-15 に示す。対応する製剤組成を表 2.7.1-7 に示す。

表 2.7.1-14 臨床試験で使用された FCT バッチの in vitro 溶出試験の概要（E4、pH [redacted]）

臨床試験 No.	バッチ No.	剤型	試験数	サンプリングポイント (min) 平均溶出率 (RSD%)	備考
			[redacted]		
0030CA001	H1249	E4/DRSP 15/3 mg			
	H1253	E4 15mg			[redacted]
0031CA001	H1309	E4 20 mg			
0031CA001; 0031CA002	H1332	E4/LNG 20/0.15 mg			
Es0001-C101	H1468 a)	E4/DRSP 15/3 mg			最終製剤
MIT-Es0001-C102	H1525	E4 15 mg			
MIT-Es0001-C103; MIT-Es0001-C109; MIT-Es0001-C110; MIT-Es0001-C201; MIT-Es0001-C202; MIT-Es0001-C301	H1581	E4/DRSP 15/3 mg			最終製剤
MIT-Es0001-C109	H1687	E4/DRSP 5/3 mg			
	H1669	E4 15 mg			
	H1688	E4/DRSP 20/3 mg			
MIT-Es0001-C109; MIT-Es0001-C302	H1582	E4/DRSP 15/3 mg			最終製剤
MIT-Es0001-C106	H1583	E4/DRSP 15/3 mg			最終製剤

a)：バッチ H1468 の追加サンプリングポイントは[redacted]分。[redacted]%（[redacted]%）［平均溶出率（RSD)］。

RSD：相対標準偏差。

表 2.7.1-15 臨床試験で使用された FCT バッチの in vitro 溶出試験の概要（DRSP、pH [redacted]）

臨床試験 No.	バッチ No.	剤型	試験数	サンプリングポイント (min) 平均溶出率 (RSD%)	備考
			[redacted]		
0030CA001	H1249	E4/DRSP 15/3 mg			
	H1254	DRSP 3 mg			[redacted]
Es0001-C101	H1468 a)	E4/DRSP 15/3 mg			最終処方製剤
MIT-Es0001-C103; MIT-Es0001-C110; MIT-Es0001-C201; MIT-Es0001-C202; MIT-Es0001-C301	H1581	E4/DRSP 15/3 mg			最終処方製剤
MIT-Es0001-C109	H1687	E4/DRSP 5/3 mg			
	H1688	E4/DRSP 20/3 mg			
MIT-Es0001-C109; MIT-Es0001-C302	H1582	E4/DRSP 15/3 mg			最終処方製剤
MIT-Es0001-C106; MIT-Es001-C112	H1583	E4/DRSP 15/3 mg			最終処方製剤

a)： バッチ H1468 の追加サンプリングポイントは [redacted] 分。[redacted]%（[redacted]%）［平均溶解率（RSD）］。

RSD = 相対標準偏差

製剤開発時、有効成分 E4 と DRSP を 2 つの個別の錠剤ではなく、1 つの錠剤に配合した際に、E4 及び DRSP 単剤で使用されていた崩壊剤の[redacted]を、E4 15 mg/DRSP 3 mg の最終処方の配合錠では、より膨潤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（[redacted]）に変更した。この変更は、[redacted]を用いた製剤の崩壊が遅いことから、崩壊性、ひいては溶出性に相違が生じる可能性があったことから決定された。崩壊剤としてデンプングリコール酸ナトリウム（[redacted]）を使用することで、即時放出型製剤の許容範囲内で崩壊時間の短縮化が可能となった。

2.7.1.2.2 透過性試験

E4

[^{14}C]-E4 を用いたマスバランス試験 MIT-Es0001-C105 で、E4 の吸収を評価した。試験の結果、E4 は経口投与後に消化管から速やかにかつほぼ完全に吸収されることが明らかになった。投与された放射能の 86.6%～92.9%が試料採取期間終了時までに回収された。E4 の大部分は抱合化後に尿中に排泄される。[^{14}C]-E4 のマスバランスを測定したところ、総放射能の 69%が尿中に、22%が糞便中に回収された（モジュール 2.7.2 参照）。

E4 の腸管透過性を評価するため、腸管吸収の Caco-2 細胞モデルを用いて *in vitro* 透過性試験を実施した。双方向輸送試験では、ヒト Caco-2 細胞単層培養液の頂端膜側又は基底膜側コンパートメント（ドナーコンパートメント）に E4（2、10、50 及び 200 μM）を最長 120 分間添加したところ、頂端膜側から基底膜側への全体的な平均透過率は 1.8×10^{5} cm/秒であった（0031-NC-017）。また、E4 の基底膜側から頂端膜側への平均透過率は全濃度で 5.34×10^{-5} cm/秒であり、排出比は 2 を超えていた（0031-NC-017）。これらの結果は、E4 が排出型トランスポーターの基質であることを示唆している。E4 は ABC 排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP の基質となる可能性があるが、これらのトランスポーターは阻害しない（0031-103 及び Es0001-NC-013）（モジュール 2.7.2 及び 3.2.P.2_Active を参照）。

DRSP

DRSP の[redacted]（[redacted]）及び[redacted]（[redacted]）中での溶解性は、BCS 判定基準に関して、3 mg の 1 日用量を考慮すると高いと考えられる。DRSP の[redacted]（[redacted]）における溶解性は、原薬の不安定性のため評価できなかった（3.2.P.2_Active を参照）。DRSP の透過性データは入手できない。試験報告書 MIT-Es0001-C103（モジュール 2.7.2 参照）に記載されている PK データに基づくと、DRSP の透過性は比較的高いと推測できるが、確実な結論には至らなかった。

2.7.1.2.3 生物薬剤学的試験

E4 15 mg/DRSP 3 mg の臨床開発の際に実施した生物薬剤学的試験の一覧表を表 2.7.1-16 に示す。

表 2.7.1-16 BE 試験又は食事の影響を探索した臨床薬理試験一覧

Study Number	Type of study	Phase	Formulation	Study title	Study Report Location
0030CA001	BA/BE	1	E4/DRSP 15/3 mg E4 15 mg DRSP 3 mg	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 (refer to Section 2.7.1.2.3.1.1)	5.3.1.2-01
0031CA001	BA/BE	1	E4/LNG 20/0.15 mg E4 20 mg LNG 0.15 mg	An open-label, single-center, single-dose, randomized, crossover, bioavailability study between two formulations of 20 mg estetrol and 0.15 mg levonorgestrel in healthy female subjects (refer to Section 2.7.1.2.3.1.2)	5.3.1.2-02
0031CA002	BA/FE	1	E4/LNG 20/0.15 mg	A study to characterize the effect of food on the bioavailability of 20 mg estetrol/0.15 mg levonorgestrel tablets in healthy female volunteers (refer to Section 2.7.1.2.3.2.2)	5.3.1.2-03

表 2.7.1-16 BE 試験又は食事の影響を探索した臨床薬理試験一覧（続き）

Study Number	Type of study	Phase	Formulation	Study title	Study Report Location
Es0001-C101	BA/FE	1	E4/DRSP 15/3 mg	A study to characterize the effect of food on the bioavailability of 15 mg estetrol/3 mg drospirenone tablets in healthy female volunteers (refer to Section 2.7.1.2.3.2.1)	5.3.1.2-04
MIT-Es001-C112	BA	1	E4/DRSP 15/3 mg EE/DRSP 0.02/3 mg	An open-label, single dose, randomized, two-period, two-treatment, two-way crossover, comparative bioavailability study between a COC containing E4 15 mg and DRSP 3 mg and a COC containing EE 0.02 mg and DRSP 3 mg (Yaz®) in healthy female volunteers (refer to Section 2.7.1.2.3.1.3)	5.3.1.2-05
MIT-Es001-C113	BA	1	E4/DRSP 15/3 mg EE/DRSP 0.03/3 mg	An open-label, single dose and multiple dose, randomized, two-period, two-treatment, two-way crossover, comparative bioavailability study between a COC containing E4 15 mg and DRSP 3 mg and a COC containing EE 0.03 mg and DRSP 3 mg (Yasmin®) in healthy female volunteers (refer to Section 2.7.1.2.3.1.4)	5.3.1.2-06

BA=bioavailability, BE=bioequivalence, DRSP=drospirenone, E4=estetrol, FE＝Food effect, LNG=levonorgestrel

本項では、6 つの臨床試験を紹介する。

2.7.1.2.3.1 BE 試験及び BA 試験の記述

0030CA001 試験では、E4 及び DRSP の固定用量配合錠の吸収性を E4 及び DRSP の個別錠剤の併用時と比較した。さらに、E4 及び LNG の固定用量配合錠の吸収性を E4 及び LNG の個別錠剤の併用時と比較した追加的な臨床試験（0031CA001）においても、E4 の吸収に関連する裏付けとなるデータがいくつか得られている。これら 2 つの試験で得られた知見の要約を以下に示す。

2.7.1.2.3.1.1 健康若年女性被験者を対象とした E4 15 mg 及び DRSP 3 mg の 2 製剤の BA 試験（0030CA001 試験）

健康若年女性被験者を対象として、絶食条件下で、E4 15 mg/DRSP 3 mg（配合錠－被験薬）及び E4 15 mg 錠＋DRSP 3 mg 錠（個別錠剤－対照薬）の BE をクロスオーバー法にて評価した。

本試験では 2 つの試験パートを計画し、パート 2 に組み入れる被験者の数を確定するため、パート 1 終了後に中間 PK 解析（PK パラメータの統計的評価を含む）を予定していた。しかし、本試験の実施中に、当時の治験依頼者が E4 15 mg/DRSP 3 mg の開発中止を決定したため、本試験はパート 1 終了後、早期中止となった。

両治療群の PK パラメータを表 2.7.1-17 に示す。

表 2.7.1-17 健康女性被験者を対象として E4 15 mg/DRSP 3 mg の固定用量配合錠（治験薬）又は E4 15 mg 錠＋DRSP 3 mg 錠の個別錠剤を投与後の血漿中 E4 及び DRSP の PK パラメータ（0030CA001 試験）

PK Parameter	Geometric mean (GMCV%)		Ratio of GMs Test/Reference	90% CI for ratio
	E4/ DRSP (Test)	E4 plus DRSP (Reference)		
	E4			
C_{max} (pg/mL)	11,338 (42.7)	10,631 (50.1)	106.65	89.02- 127.77
AUC_{0-72} (hr*pg /mL)	52,872 (28.5)	53,241 (33.4)	99.31	90.76-108.66
T_{max} (hr) §	0.63 (0.25-1.25)	0.88 (0.5-2.00)	NC	NC
	DRSP			
C_{max} (ng/mL)	26.8 (24.5)	23.8 (24.8)	112.74	94.75 to 134.14
AUC_{0-72} (hr*ng/mL)	335 (21.4)	310 (18.0)	108.23	101.86 to 115.00
T_{max} (hr) §	1.25 (0.75-2.00)	1.25 (1.00-3.00)	NC	NC

§ Median (range)

AUC_{0-72} = area under the plasma concentration vs time curve from time 0 to 72 hrs post-dose, C_{max} = maximum plasma concentration, CI = confidence interval, GMCV = coefficient of variation of the geometric mean, E4 = estetrol, DRSP = drospirenone, GM = geometric mean, NC = not calculated

引用元：0030CA001 試験（資料番号 5.3.1.2-01） Tables 3.3, 3.4, 3.5, 3.6 を引用

表 2.7.1-17 に示すとおり、E4 15 mg/DRSP 3 mg 配合錠投与後の DRSP の最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与後 0 時間から 72 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-72}）は、DRSP 及び E4 の個別錠剤の投与後と比較して約 10%高かった。被験薬／対照薬比の 90%信頼区間（CI）について、DRSP の AUC_{0-72} は 80.00～125.00%の BE の範囲内（101.86～115.00%）であったが、DRSP の C_{max} は範囲外（94.75～134.14%）であった。

また、E4 15 mg/DRSP 3 mg 配合錠投与後、E4 の C_{max} は DRSP 及び E4 の個別錠剤の投与後と比較してわずかに高く、E4 の AUC_{0-72} はほぼ同一であった。被験薬／対照薬比の 90%CI について、E4 の AUC_{0-72} は 80.00～125.00%の BE の範囲内（90.76～108.66%）であったが、E4 の C_{max} は範囲外（89.02～127.77%）であった。

結論

E4 15 mg/DRSP 3 mg の固定用量配合錠を投与後の E4 及び DRSP の BA は、80.00～125.00%の BE の範囲を使用し、経口投与 72 時間後の AUC を比較した際、E4 15 mg 及び DRSP 3 mg の個別錠剤の投与後と同等であることが示された。

E4 15 mg/DRSP 3 mg の固定用量配合錠を投与後の E4 及び DRSP の C_{max} はいずれも、個別錠剤の投与後と比較して、BE は示されず、わずかに増加した。しかし、C_{max} の推定値及び個人間変動（20～30%）を考慮すると、この差は 2 つの製剤間の本質的な違いではなく、試験早期中止により症例数が限られていたことが原因である可能性があると考える。

2.7.1.2.3.1.2 健康女性被験者を対象とした E4 20 mg 及び LNG 0.15 mg の 2 製剤の BA 試験（0031CA001 試験）

両治療薬の PK パラメータを表 2.7.1-18 に示す。

表 2.7.1-18 健康女性被験者を対象として E4 20 mg/LNG 0.15 mg の固定用量配合錠（治験薬）又は E4 20 mg 錠＋LNG 0.15 mg 錠の個別錠剤を投与後の血漿中の E4 及び LNG の PK パラメータ（0031CA001 試験）

PK Parameter	Geometric mean (GM)		Ratio of GMs (Test/Reference)	90% CI
	E4/LNG (Test)	E4 plus LNG (Reference)		
	E4			
C_{max} (pg/mL)	12,498.03	13,862.56	90.16	74.32-109.37
T_{max} (hr)[$]	0.5 (0.3-3.0)	1.0 (0.3-12.0)	NC	NC
AUC_{0-72} (pg*hr/mL)	83,459.07	86,028.21	97.01	92.05-102.25
AUC_{0-inf} (pg*hr/mL)	106,934.0	106,145.1	100.74	91.80-110.56
	LNG			
C_{max} (pg/mL)	3,489.67	3,850.31	90.63	84.41-97.31
T_{max} (hr)[§]	1.3 (0.8-4.0)	1.0 (0.8-1.8)	NC	NC
AUC_{0-72} (pg*hr/mL)	44,641.70	44,306.03	100.76	96.52-105.18
AUC_{0-inf} (pg*hr/mL)	51,122.61	50,768.79	100.70	96.36-105.23

$ Median (range)

AUC = area under the plasma concentration vs time curv, AUC_{0-72} = AUC from time 0 to 72 hrs post-dose, AUC_{0-inf} = AUC from time 0 to infinity, C_{max} = maximum plasma concentration, CI = confidence interval, E4 = estetrol, GM = geometric mean, LNG = levonorgestrel, NC = not calculated, T_{max} = time to Cmax

引用元：0031CA001 試験（資料番号 5.3.1.2-02） Table 14.2.2.1, 14.2.3.1, 14.2.2.2 and 14.2.3.2 を引用

E4 20 mg/LNG 0.15 mg 配合錠（被験薬）又は E4 20 mg 及び LNG 0.15 mg の個別錠剤（対照薬）の経口投与後、E4 及び LNG の血漿中濃度は C_{max} 到達時間（T_{max}）まで急速に上昇し、その後、残りの治療期間にわたって対数線形的に低下した。被験薬及び対照薬の E4 及び LNG の平均血漿中濃度－時間プロファイルは同様であった。

表 2.7.1-18 に示すとおり、血漿中 E4 及び LNG の T_{max} は、E4 20 mg/LNG 0.15 mg の配合錠投与後と E4 及び LNG の個別錠剤の投与後とで同程度であった。E4 20 mg/LNG 0.15 mg の配合錠投与後、E4 及び LNG の C_{max} は、E4 及び LNG の個別錠剤の投与後と比較してわずかに低かった。配合錠投与後の E4 及び LNG の C_{max} 値は、個別錠剤の投与後の 90%であり、配合錠からの吸収速度がやや低いことが示唆された。E4 の C_{max} の被験薬／対照薬比の 90%CI は、80.00～125.00%

の BE の範囲からわずかに外れていた（74.32～109.37%）。LNG の C_{max} 比の 90%CI は 80.00～125.00%の BE の範囲内（84.41～97.31%）であった。

E4 及び LNG の生物学的利用量（AUC）について、E4 及び LNG の被験薬／対照薬比の 90%CI は、80.00%～125.00%の BE の範囲内にあり、配合錠は個別錠剤と同等であると考えられた（表 2.7.1-18）。

結論

E4 20 mg/LNG 0.15 mg の固定用量の配合錠を 1 錠投与した後の E4 及び LNG の吸収速度（C_{max}）は、E4 及び LNG の個別錠剤の投与後よりもわずかに低かった。E4/LNG 配合錠を 1 錠投与した後の E4 及び LNG の生物学的利用量（AUC）は、E4 及び LNG の個別錠剤の投与後と同程度であった。

2.7.1.2.3.1.3 E4 15 mg/DRSP 3 mg 及び EE 0.02 mg/DRSP 3 mg の BA 比較試験 （MIT-Es001-C112 試験）

健康女性志願者を対象として、E4 15 mg 及び DRSP 3 mg 配合剤と EE 0.02 mg 及び DRSP 3 mg を含有する経口避妊薬（Yaz®）を単回経口投与した後の DRSP の吸収の速度及び量を比較した。

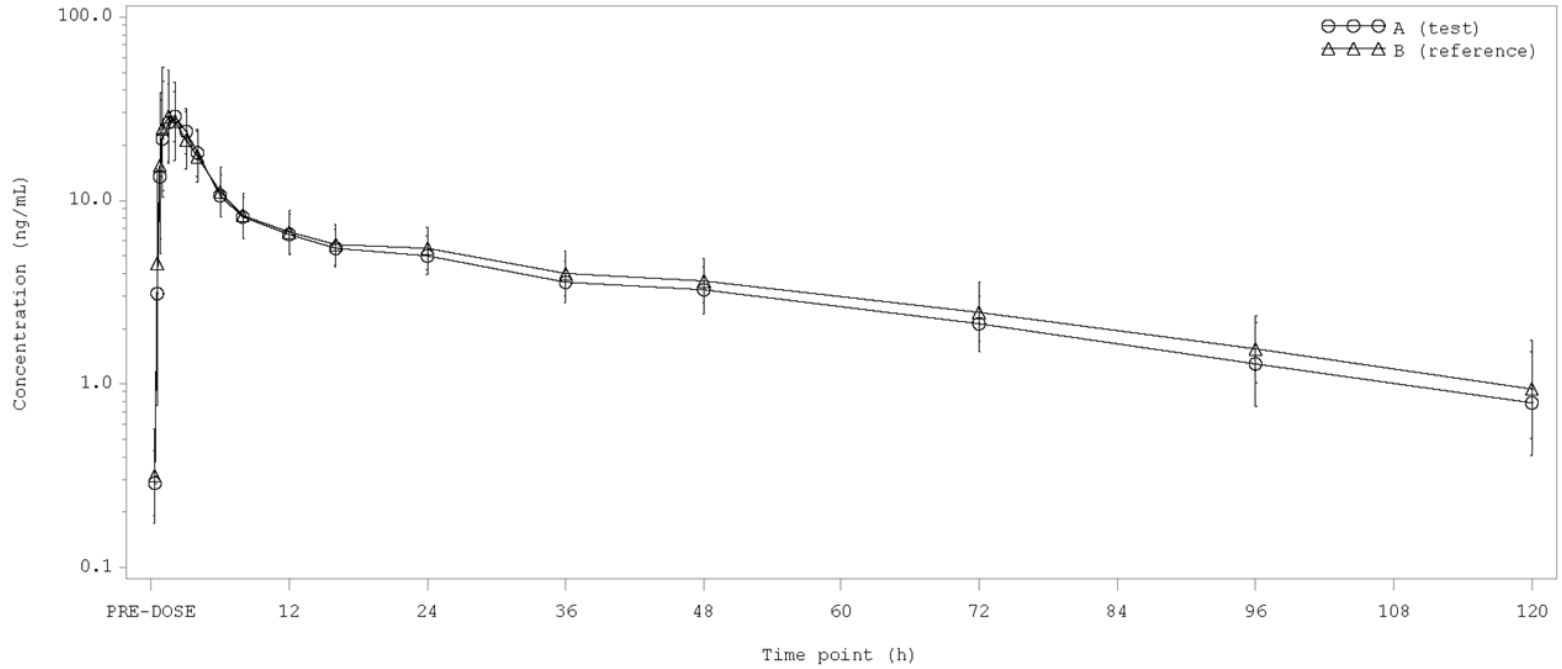
PK の結果を表 2.7.1-19 に要約する。PK の DRSP 血漿中濃度の経時的変化を図 2.7.1-4 に示す。2 種類の治療薬投与後の DRSP の相対的 BA を表 2.7.1-20 に示す。

表 2.7.1-19 健康女性被験者を対象として E4 と DRSP の配合剤（E4 15 mg/DRSP 3 mg）及び EE と DRSP の配合剤［EE 0.02 mg/DRSP 3 mg（Yaz®）］を単回経口投与後の DRSP の血漿中薬物動態パラメータ（MIT-Es001-C112 試験）

Treatment	Statistic	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	$AUC_{0-tlast}$ (ng*hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
A E4/DRSP 15/3 mg (N=27)	n	27	27	27	27	26	27
	Mean	1.820	35.8	234	467	521	39.084
	SD	0.698	7.77	48.1	118	140	8.295
	CV%	38.4	21.7	20.5	25.3	26.9	21.2
	Median	2.000	34.8	236	452	488	38.187
	Min	1.00	22.2	157	310	348	21.84
	Max	3.02	51.5	371	794	885	61.59
	Geometric mean	NC	35.0	229	453	504	38.202
	Geometric CV%	NC	22.4	20.5	25.0	26.3	22.5
B EE/DRSP 0.02/3 mg (N=27)	n	27	27	27	27	27	27
	Mean	1.825	37.1	241	509	577	38.639
	SD	1.168	8.70	57.0	136	168	8.531
	CV%	64.0	23.5	23.6	26.8	29.2	22.1
	Median	1.500	38.3	229	495	543	39.145
	Min	0.75	19.7	166	320	349	24.03
	Max	6.00	63.2	403	939	1090	54.41
	Geometric mean	NC	36.0	236	493	556	37.729
	Geometric CV%	NC	25.0	22.3	25.9	28.0	22.7

AUC = area under the plasma concentration vs time curve, AUC_{0-24} = AUC from time 0 to 24 hrs post-dose, AUC_{0-inf} = AUC from time 0 to infinity, $AUC_{0-tlast}$ = AUC from time zero to the last determined concentration, C_{max} = maximum plasma concentration, CV% = percent coefficient of variation, DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, Max = maximum, Min = minimum, PK = pharmacokinetic, SD = standard deviation, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, T_{max} = time of the maximum plasma concentration

引用元：MIT-Es001-C112 試験（資料番号 5.3.1.2-05） Table 9 を引用



Note: Data in the above graph are presented in Table 14.2.1
All subjects were to receive a single oral contraceptive tablet A (test): E4/DRSP 15/3 mg and
B (reference): EE/DRSP 0.02/3 mg (Yaz®) in a randomized manner over the two separate dosing occasions
For calculation of geometric summary statistics, values reported as BLQ have been set to ½ × LLOQ, except for
pre-dose values, which are not summarized. The LLOQ value was 0.500 ng/mL

PROGRAM PATH: Z:\~\QSC203723\~\TFLS\PRODUCTION\FIG-MEAN 11MAR2020 12:11

図 2.7.1-1 健康女性被験者に対して E4 と DRSP の配合剤（E4 15 mg/DRSP 3 mg）及び EE と DRSP の配合剤［EE 0.02 mg/DRSP 3 mg（Yaz®）］を単回経口投与後の DRSP の血漿中薬物動態濃度（MIT-Es001-C112 試験）

引用元：MIT-Es001-C112 試験（資料番号 5.3.1.2-05） Figure 1 を引用

表 2.7.1-20 健康女性被験者に対して E4 と DRSP の配合剤（E4 15 mg/DRSP 3 mg）及び EE と DRSP の配合剤［EE 0.02 mg/DRSP 3 mg（Yaz®）］を単回経口投与後の DRSP の相対的 BA の評価（MIT-Es001-C112 試験）

	A (E4/DRSP 15/3 mg)		B (EE/DRSP 0.02/3 mg)					
PK Parameter	n	Adj Geo Mean	n	Adj Geo Mean	Ratio	90% CI (%)	P-value c	CVw
C_{max} (ng/mL)	27	35.0	27	36.0	97.26	88.63, 106.72	0.61	20.2
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng*hr/mL)	27	454	27	493	92.11	88.68, 95.68	0.001	8.18
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng*hr/mL)	26	504	26	550	91.65	87.89, 95.56	0.002	8.84

Adj Geo Mean = adjusted geometric mean from the model, AUC = area under the plasma concentration vs time curve, $AUC_{0\text{-inf}}$ = AUC from time 0 to infinity, $AUC_{0\text{-tlast}}$ = AUC from time zero to the last determined concentration, C_{max} = maximum plasma concentration, CI = confidence interval, CVw = intra-subject variability, DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, PK = pharmacokinetic

引用元：MIT-Es001-C112 試験（資料番号 5.3.1.2-05） Table 10 を引用

表 2.7.1-19、図 2.7.1-4 及び表 2.7.1-20 に示すように、E4 15 mg/DRSP 3 mg の DRSP の最大血漿中曝露量（C_{max} に基づく）は、EE 0.02 mg/DRSP 3 mg（Yaz®）と比較して、相対的 BA に統計学的有意差がなく、比の 90%CI が 80.00%～125.00%の許容区間内であったため、E4 15 mg/DRSP 3 mg と EE 0.02 mg/DRSP 3 mg を同等とみなした（表 2.7.1-20）。

E4 15 mg/DRSP 3 mg の DRSP の生物学的利用量［$AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び時間 0 から無限大までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-inf}}$）に基づく］は、EE 0.02 mg/DRSP /3 mg と比較して有意に少なかったが、比の 90%CI はそれぞれ 80.00%～125.00%の許容区間内であったため、E4 15 mg/DRSP 3 mg と EE/DRSP 0.02/3 mg を同等とみなした（表 2.7.1-20）。

DRSP の吸収速度は、E4 15 mg/DRSP 3 mg 及び EE 0.02 mg/DRSP /3 mg の T_{max} 中央値がそれぞれ 2.00 時間及び 1.50 時間であったことから、E4 15 mg/DRSP 3 mg 製剤と EE 0.02 mg/DRSP 3 mg で一致していると考えられた（表 2.7.1-19）。

DRSP の消失は、EE 0.02 mg/DRSP 3 mg と E4 15 mg/DRSP 3 mg で変わらず、消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均は、いずれも約 38 時間であった（表 2.7.1-19）。

2.7.1.2.3.1.4 E4 15 mg/DRSP 3 mg 及び EE 0.03 mg/DRSP 3 mg の BA 比較試験 （MIT-Es001-C113 試験）

健康女性志願者を対象として、E4 15 mg 及び DRSP 3 mg 配合剤と EE 0.03 mg 及び DRSP 3 mg を含有する経口避妊薬（Yasmin®）を単回及び反復経口投与した後の DRSP の吸収の速度及び生物学的利用量、並びに薬力学的パラメータへの影響を比較した。

単回投与

PK の結果を表 2.7.1-21 に、血漿中 DRSP 濃度の経時的変化を図 2.7.1-5 に、DRSP の相対的 BA を表 2.7.1-22 に要約する。

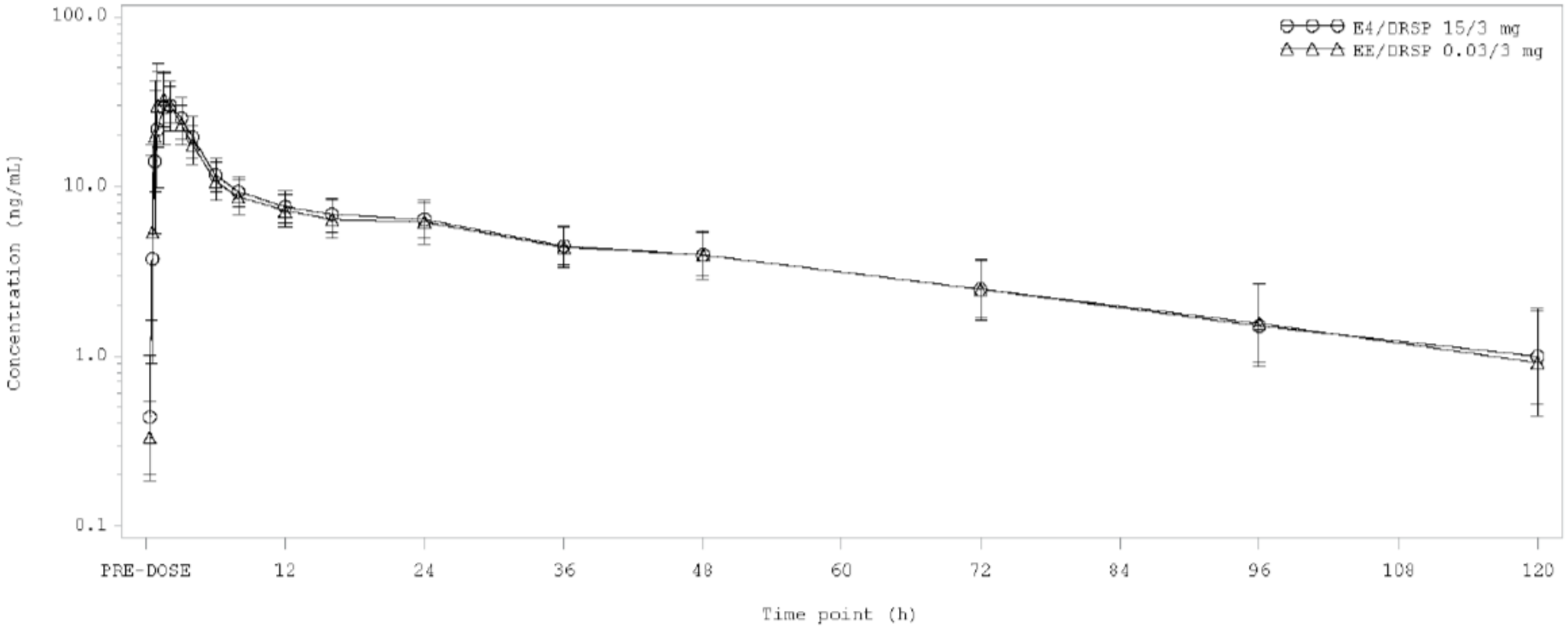
表 2.7.1-21 健康女性被験者を対象として E4 と DRSP の配合剤（E4 15 mg/DRSP 3 mg）及び EE と DRSP の配合剤［EE 0.03 mg /DRSP 3 mg（Yasmin®）］を単回経口投与後の DRSP の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（MIT-Es001-C113 試験）

Treatment Dose level	A 15/3 mg E4/DRSP	B 0.03/3 mg EE/DRSP
No. of Subjects Parameter	N = 27	N = 27
T_{max}[a] (hours)	2.000 (1.00-4.00)	1.500 (0.75-4.00)
C_{max} (ng/mL)	37.2 (19.4%)	39.7 (24.7%)
AUC_{0-24} (ng.h/mL)	259 (18.6%)	251 (20.7%)
$AUC_{0-tlast}$ (ng.h/mL)	536 (25.0%)	523 (27.3%)
AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	588 (27.8%) [n = 25]	574 (30.2%) [n = 25]
$t_{1/2}$ (hours)	38.560 (30.3%)	38.739 (29.5%)

[a] Median (range)

AUC = area under the plasma concentration vs time curve, AUC_{0-24} = AUC from time 0 to 24 hrs post-dose, AUC_{0-inf} = AUC from time 0 to infinity, $AUC_{0-tlast}$ = AUC from time zero to the last determined concentration, C_{max} = maximum plasma concentration, DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, Max = maximum, Min = minimum, PK = pharmacokinetic, SD = standard deviation, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, T_{max} = time of the maximum plasma concentration

引用元：MIT-Es001-C113 試験（資料番号 5.3.1.2-06） Table 8 を引用



Note: Data in the above graph are presented in Table 14.2.1
All subjects were to receive single and multiple oral doses of contraceptive tablet A: E4/DRSP 15/3 mg and B: EE/DRSP 0.03/3 mg (Yasmin®) in a randomized manner over the two separate treatment periods
For calculation of geometric summary statistics, values reported as BLQ have been set to ½ × LLOQ, up to the point at which all concentrations fall below the LLOQ, after which they will be presented as missing. Pre-dose values reported as BLQ are not summarized. The LLOQ value was 0.500 ng/mL

PROGRAM PATH: Z:\~\QSC204045\~\TFLS\PRODUCTION\FIG-MEAN1 13JUL2021 8:16

図 2.7.1-2 健康女性被験者に対して E4 と DRSP の配合剤（E4 15 mg/DRSP 3 mg）及び EE と DRSP の配合剤［EE 0.03 mg/DRSP 3 mg（Yasmin®）］を単回経口投与後の DRSP の血漿中薬物動態濃度（MIT-Es001-C113 試験）

引用元：MIT-Es001-C113 試験（資料番号 5.3.1.2-06）Figure 2 を引用

表 2.7.1-22 健康女性被験者に対して E4 と DRSP の配合剤（E4 15 mg/DRSP 3 mg）及び EE と DRSP の配合剤［EE 0.03 mg/DRSP 3 mg（Yasmin®）］を単回経口投与後の DRSP の相対的 BA の評価（MIT-Es001-C113 試験）

	A (E4/DRSP 15/3 mg)		B (EE/DRSP 0.03/3 mg)					
PK Parameter	n	Adj Geo Mean	n	Adj Geo Mean	Ratio	90% CI (%)	P-value c	CVw
C_{max} (ng/mL)	27	37.3	27	39.6	94.08	86.65, 102.15	0.22	17.80
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng*hr/mL)	27	537	27	521	103.07	99.56, 106.70	0.15	7.45
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng*hr/mL)	24	587	24	569	103.21	99.51, 107.05	0.15	7.36

Adj Geo Mean = adjusted geometric mean from the model, AUC = area under the plasma concentration vs time curve, $AUC_{0\text{-inf}}$ = AUC from time 0 to infinity, $AUC_{0\text{-tlast}}$ = AUC from time zero to the last determined concentration, C_{max} = maximum plasma concentration, CI = confidence interval, CVw = intra-subject variability, DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, PK = pharmacokinetic

引用元：MIT-Es001-C113 試験（資料番号 5.3.1.2-06） Table 10 を引用

E4/DRSP 単回投与後の C_{max}、$AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ について、EE/DRSP と比較して統計的な差は認められず、比の 90%CI も 80.00%～125.00%の許容区間内であったため、E4 15 mg/DRSP 3 mg と EE 0.03 mg/DRSP 3 mg を同等とみなした（表 2.7.1-22）。DRSP の吸収速度は、T_{max} 中央値が E4 15 mg/DRSP 3 mg 製剤と EE 0.03 mg/DRSP 3 mg でそれぞれ 2.0 時間及び 1.5 時間であったことから、同様であると考えられた（表 2.7.1-21）。

DRSP の消失は、EE 0.03 mg/DRSP 3 mg と E4 15 mg/DRSP 3 mg で変わらず、最終消失相 $t_{1/2}$ の幾何平均はいずれも約 38～39 時間であった（表 2.7.1-21）。

反復投与

14 日反復投与後の PK の結果を表 2.7.1-23 に、血漿中 DRSP 濃度の経時的変化を図 2.7.1-6 に、相対的 BA を表 2.7.1-24 に示す。

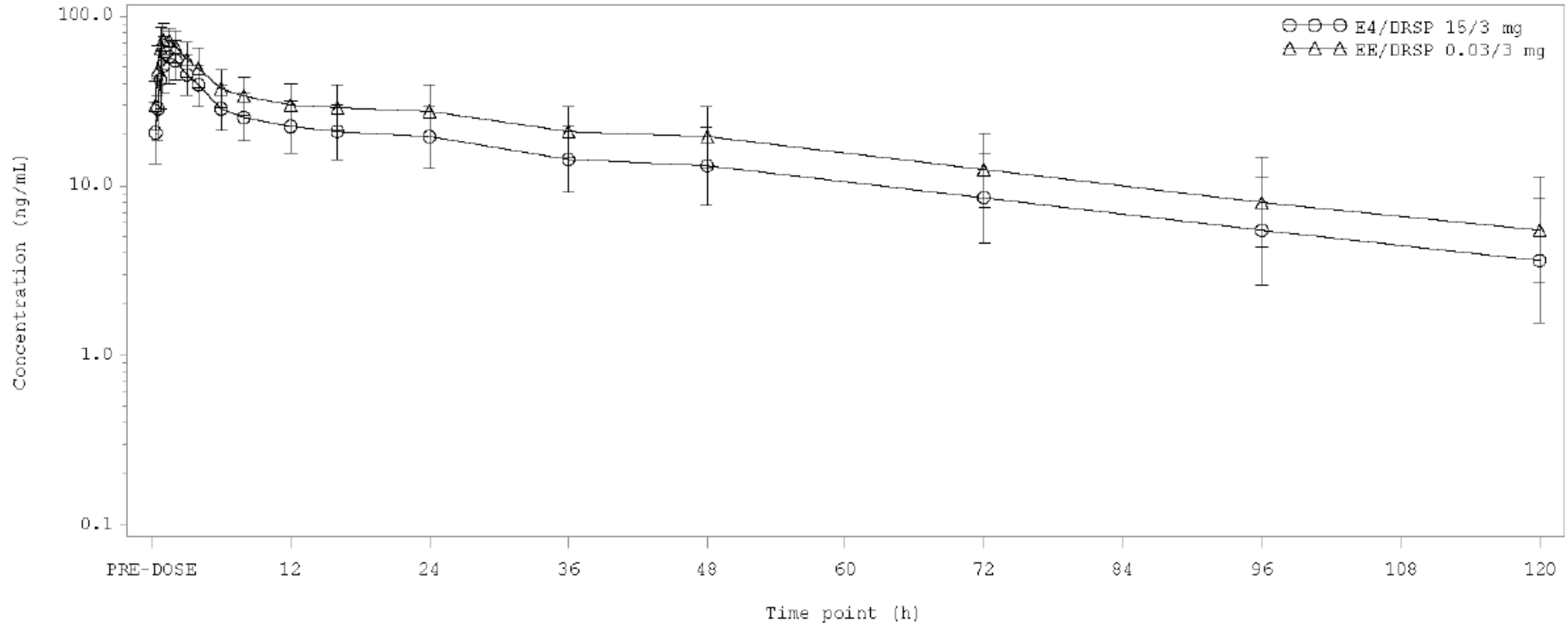
表 2.7.1-23 健康女性被験者を対象として E4 と DRSP の配合剤（E4 15 mg/DRSP 3 mg）及び EE と DRSP の配合剤［EE 0.03 mg/DRSP 3 mg（Yasmin®）］を 14 日反復経口投与後の DRSP の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数%）（MIT-Es001-C113 試験）

Treatment Dose level	A 15/3 mg E4/DRSP	B 0.03/3 mg EE/DRSP
No. of Subjects Parameter	N = 27	N = 27
T_{max}[a] (hours)	1.500 (1.00-3.00)	1.000 (0.75-4.00)
C_{max} (ng/mL)	60.7 (30.6%)	79.0 (19.4%)
C_{min} (ng/mL)	18.9 (43.1%)	26.6 (32.8%)
C_{av} (ng/mL)	27.0 (33.2%)	36.2 (26.6%)
AUC_{0-24} (ng.h/mL)	648 (33.2%)	868 (26.6%)
$AUC_{0-tlast}$ (ng.h/mL)	1570 (47.8%)	2210 (38.5%)
AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	1520 (48.3%) [n = 20]	2070 (33.2%) [n = 18]
$t_{1/2}$ (hours)	42.907 (34.2%)	43.011 (25.5%) [n = 26]
RAUC (NA)	2.458 (24.0%) [n = 26]	3.469 (19.2%)
Fluctuation (%)	150.4 (33.6%)	141.7 (31.5%)

[a] Median (range)

AUC = area under the plasma concentration vs time curve, AUC_{0-24} = AUC from time 0 to 24 hrs post-dose, AUC_{0-inf} = AUC from time 0 to infinity, $AUC_{0-tlast}$ = AUC from time zero to the last determined concentration, C_{av} = average concentration (AUC_{0-24}/24), C_{max} = maximum plasma concentration, CV% = percent coefficient of variation, DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, Max = maximum, Min = minimum, PK = pharmacokinetic, RAUC = accumulation ratio based on AUC_{0-24} multiple dose/AUC_{0-24} single dose, SD = standard deviation, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, T_{max} = time of the maximum plasma concentration

引用元：MIT-Es001-C113 試験（資料番号 5.3.1.2-06） Table 9 を引用



Note: Data in the above graph are presented in Table 14.2.1
All subjects were to receive single and multiple oral doses of contraceptive tablet A: E4/DRSP 15/3 mg and B: EE/DRSP 0.03/3 mg (Yasmin®) in a randomized manner over the two separate treatment periods
For calculation of geometric summary statistics, values reported as BLQ have been set to ½ × LLOQ, up to the point at which all concentrations fall below the LLOQ, after which they will be presented as missing. Pre-dose values reported as BLQ are not summarized. The LLOQ value was 0.500 ng/mL

PROGRAM PATH: Z:\~\QSC204045\~\TFLS\PRODUCTION\FIG-MEAN1 13JUL2021 8:16

図 2.7.1-3 健康女性被験者に対して E4 と DRSP の配合剤（E4 15 mg/DRSP 3 mg）及び EE と DRSP の配合剤［EE 0.03 mg /DRSP 3 mg（Yasmin®）］を 14 日反復経口投与後の DRSP の血漿中薬物動態濃度（MIT-Es001-C113 試験）

引用元：MIT-Es001-C113 試験（資料番号 5.3.1.2-06）Figure 3 を引用

表 2.7.1-24 健康女性被験者に対して E4 と DRSP の配合剤（E4 15 mg/DRSP 3 mg）及び EE と DRSP の配合剤［EE 0.03 mg /DRSP 3 mg（Yasmin®）］を 14 日反復経口投与後の DRSP の相対的バイオアベイラビリティの評価（MIT-Es001-C113 試験）

	A (E4/DRSP 15/3 mg)		B (EE/DRSP 0.03/3 mg)					
PK Parameter	n	Adj Geo Mean	n	Adj Geo Mean	Ratio	90% CI (%)	P-value c	CVw
C_{max} (ng/mL)	27	60.7	27	79.0	76.84	72.16, 81.82	<0.001	13.60
AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	27	648	27	868	74.74	71.03, 78.65	<0.001	11.0

Adj Geo Mean = adjusted geometric mean from the model, AUC = area under the plasma concentration vs time curve, AUC_{0-24} = AUC from time 0 to 24 hrs post-dose, C_{max} = maximum plasma concentration, CI = confidence interval, CVw = intra-subject variability, DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, PK = pharmacokinetic

引用元：MIT-Es001-C113 試験（資料番号 5.3.1.2-06） Table 11 を引用

EE 0.03 mg /DRSP 3 mg の 14 日間反復投与後、DRSP の T_{max} 中央値は 1.0 時間であった。血中濃度は緩徐に減少し、$t_{1/2}$ の幾何平均は 43.011 時間であった。DRSP の蓄積比［投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24}）］の幾何平均は 3.469 であった。14 日間反復投与時の C_{max} の幾何平均は、単回投与時と比較して 2.0 倍に増加した（表 2.7.1-21、表 2.7.1-23）。

E4 15 mg/DRSP 3 mg の 14 日間反復投与後、DRSP の T_{max} 中央値は 1.5 時間であった。血中濃度は緩徐に減少し、$t_{1/2}$ の幾何平均は 42.907 時間であった。DRSP の蓄積比（AUC_{0-24}）の幾何平均は 2.458 であった。14 日間反復投与時の C_{max} の幾何平均は、単回投与時と比較して 1.63 倍に増加した（表 2.7.1-21、表 2.7.1-23）。

E4 15 mg/DRSP 3 mg の DRSP の C_{max} 及び AUC_{0-24} について、EE 0.03 mg /DRSP 3 mg に対する比はそれぞれ 76.84%及び 74.74%であり、それぞれ統計的に有意であった（p<0.001）（表 2.7.1-24）。

薬力学

E4 15 mg/DRSP 3 mg 及び EE 0.03 mg /DRSP 3 mg の 14 日間反復投与後、ベースラインと比較してアルドステロン、アンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン I 及びアンジオテンシン II の濃度の算術平均は増加し、レニンの濃度は減少した。また、それらの変化量は EE 0.03 mg /DRSP 3 mg と比較して E4 15 mg/DRSP 3 mg でより小さかった。

2.7.1.2.3.2 食事の影響試験

固定用量の配合錠投与時の E4 及び DRSP のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を Es0001-C101 試験で評価した。別の臨床試験（0031CA002）では、E4 20 mg/LNG 0.15 mg の経口投与後の E4 及び LNG の吸収に対する食事の影響を検討し、E4 の吸収に対する食事の影響に関するいくつかの補助的なデータを提示した。

2.7.1.2.3.2.1 健康女性志願者における E4 15 mg/DRSP 3 mg 錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響（Es0001-C101 試験）

10 時間以上の絶食期間の後、被験者に以下の 2 種類の治療を行い、E4 15 mg/DRSP 3 mg 錠の経口投与後の E4 及び DRSP のバイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響を評価した。

治療薬 A（対照薬）：E4 15 mg/DRSP 3 mg 1 錠を、10 時間以上絶食した後に経口投与した（絶食条件下）

治療薬 B（被験薬）：10 時間以上一晩絶食した後、FDA 規定の高脂肪朝食開始 30 分後に E4 15 mg/DRSP 3 mg 1 錠を経口投与した（摂食条件下）。

E4 及び DRSP の記述的統計解析及び分散分析の要約を表 2.7.1-25 に示す。

表 2.7.1-25 健康女性被験者に対して摂食条件下又は絶食条件下で E4 15 mg/DRSP 3 mg を単回経口投与後の E4 及び DRSP の PK パラメータ（Es0001-C101 試験）

PK Parameter	Geometric Least Square mean (GLSM)		Ratio of GLSMs	
	Fed (Test)	Fasted (Reference)	Ratio (Fed/Fasted)	90% CI
	E4			
C_{max} (ng/mL)	7.20	14.13	0.51	0.37- 0.70
T_{max} (hr) §	0.75 (0.17-2.00)	0.50 (0.17-1.50)	-	-
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng*hr/mL)	56.34	60.21	0.94	0.86-1.02
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	65.28	64.56	1.01	0.86-1.19
	DRSP			
C_{max} (ng/mL)	20.65	27.61	0.75	0.66; 0.84
T_{max} (hr) §	1.67	1.23	-	-
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng*hr/mL)	317.32	295.54	1.07	1.04-1.11
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	395.82	366.19	1.08	1.02- 1.14

Reference: a single E4/DRSP 15/3 mg tablet without food (fasted), Test: a single E4/DRSP 15/3 mg tablet with food (fed).

§ median (range)

AUC = area under the plasma concentration vs time curve, $AUC_{0\text{-}72}$ = AUC from time 0 to 72 hrs post-dose, $AUC_{0\text{-}inf}$ = AUC from time 0 to infinity, C_{max} = maximum plasma concentration, CI = confidence interval, DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, GLSMs = Geometric Least Square Means, PK = pharmacokinetics, T_{max} = time to Cmax

引用元：Es0001-C101 試験（資料番号 5.3.1.2-04） Tables 13.2.1.1.2, 13.2.1.1.3, 13.2.1.1.4 and 13.2.1.1.5 for E4, Table 13.2.1.2.2, 13.2.1.2.3, 13.2.1.2.4 and 13.2.1.2.5 for DRSP を引用

E4 の薬物動態：E4 は投与前の血漿中に認められなかった。E4 15 mg/DRSP 3 mg の単回経口投与後、E4 濃度は、絶食条件下よりも摂食条件下の方が低速に増加し、その増加量も低かった。表 2.7.1-25 に示すとおり、E4 の C_{max} は、E4 15 mg/DRSP 3 mg 錠を摂食条件下で投与した際、絶食条件下と比較して低く（7.20 vs 14.13 ng/mL）、幾何最小二乗平均値（GLSM）比は 0.51 で、摂食条件下／絶食条件下の 90%CI は BE の範囲である 80.00%～125.00%の許容範囲外（0.37～0.70）であった。また、最高血漿中濃度への到達も摂食条件下より絶食条件下の方が早く、E4 の T_{max} 中央値は、摂食条件下では 0.75 時間であったのに対して絶食条件下では 0.50 時間であった。これらの結果より、E4 の C_{max} に対しては食事の影響があることが示された。

表 2.7.1-25 に示すとおり、摂食条件下での E4 生物学的利用量（AUC に基づく）は、絶食条件下と比較して同程度であった。E4 の $AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の摂食条件下／絶食条件下の GLSM 比はそれぞれ 0.94 及び 1.01 であり、90%CI は 80.00%～125.00%の BE の範囲内であった（$AUC_{0\text{-}tlast}$：0.86～1.02、$AUC_{0\text{-}inf}$：0.86～1.19）。

血漿中 E4 濃度はピークに達した後、摂食条件下よりも絶食条件下の方が早く減少した。約 1 時間後、E4 濃度は両治療群で同程度となり、サンプリング期間終了時（72 時間）まで同程度の濃度が維持された。全体的な濃度-時間プロファイル（AUC）より、72 時間のサンプリング期間全体を通じて、絶食条件下と摂食条件下で E4 濃度が同程度であることが示された。

DRSP の薬物動態：DRSP は投与前の血漿中に認められなかった。E4 15 mg/DRSP 3 mg の単回経口投与後、DRSP 濃度は、絶食条件下よりも摂食条件下の方が低速に増加し、その増加量も低かった。表 2.7.1-25 に示すように、摂食条件下の C_{max} は絶食条件下と比較して低かった（20.65 vs 27.61 ng/mL）。DRSP の C_{max} の摂食条件下／絶食条件下の GLSM 比は 0.75 であり、その 90%CI は BE 試験の許容範囲から外れていた（0.66～0.84）。また、最高血中濃度への到達も摂食条件下より絶食条件下の方が早かった（絶食条件下の T_{max}：1.23 時間、摂食条件下の T_{max}：1.67 時間）。これらの結果は、DRSP の C_{max} に対する食事の影響を示している。

表 2.7.1-25 に示すように、摂食条件下での DRSP 生物学的利用量（AUC）は、絶食条件下と同程度であった。DRSP の $AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の GLSM 比はそれぞれ 1.07 及び 1.08 であり、両治療群間の比の 90%CI は BE の範囲内であった（$AUC_{0\text{-}tlast}$：1.04～1.11、$AUC_{0\text{-}inf}$：1.02～1.14）。

約 3 時間後、絶食条件下の DRSP 濃度は摂食条件下と同程度の値まで減少した。血漿中濃度はサンプリング期間終了時（72 時間）まで絶食条件下と同程度で維持された。全体的な濃度－時間プロファイルより、72 時間のサンプリング期間全体を通じて、絶食条件下と摂食条件下でほとんどの場合に DRSP 濃度が同程度であることが示された。

結論

摂食条件下での E4 15 mg/DRSP 3 mg 1 錠の経口投与後の E4 及び DRSP の吸収速度（C_{max}）は、絶食条件下よりもわずかに低かった。この観察結果は、DRSP の吸収速度よりも E4 の吸収速度の方が顕著であった。摂食条件下での E4 15 mg/DRSP 3 mg 1 錠の経口投与後の E4 及び DRSP の生物学的利用量（AUC）は、絶食条件下と同等であった。

2.7.1.2.3.2.2 健康女性志願者における E4 20 mg/LNG 0.15 mg 錠の BA に対する食事の影響（0031CA002 試験）

E4 20 mg/LNG 0.15 mg 錠の経口投与後の E4 及び LNG の BA に対する高脂肪食の影響をクロスオーバー法にて評価した。

絶食条件下（対照薬）：E4 20 mg/LNG 0.15 mg 1 錠を、10 時間以上絶食した後に経口投与した。

摂食条件下（被験薬）：10 時間以上一晩絶食した後、FDA 規定の高脂肪朝食開始 30 分後に E4 20 mg/LNG 0.15 mg 1 錠を経口投与した。

E4 及び LNG の記述的統計解析及び分散分析の要約を表 2.7.1-26 に示す。

表 2.7.1-26 健康女性被験者に対して摂食条件下又は絶食条件下で E4 15 mg/DRSP 3 mg を単回経口投与後の E4 及び LNG の PK パラメータと要約統計量（0031CA002 試験）

PK Parameter	Geometric mean (GMCV%)		Ratio of GMs	
	Fed (Test)	Fasted (Reference)	Ratio (Fed/Fasted)	90% CI
	E4			
C_{max} (pg/mL)	7,881.7	11,479.3	0.6866	0.5602-0.8415
T_{max} (hr) §	1.4 (57.8)	0.9 (69.9)	-	-
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (pg*hr/mL)	69,386.8	77,470.0	0.8957	0.8497-0.9441
$AUC_{0\text{-inf}}$ (pg*hr/mL)	97,770.5	96,513.7	1.0130	0.9425-1.0888
	LNG			
C_{max} (pg/mL)	3,288.7	3,664.9	0.8973	0.7892-1.0203
T_{max} (hr) §	2.6 (52.1)	1.3 (38.2)	-	-
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (pg*hr/mL)	44,547.0	40,356.7	1.1038	1.0156-1.1997
$AUC_{0\text{-inf}}$ (pg*hr/mL)	50,466.2	44,670.3	1.1297	1.0392-1.2282

Reference: a single E4/LNG 20/0.15 mg tablet without food (fasted), Test: a single E4/LNG 20/0.15 mg tablet with food (fed)

§ Arithmetic mean (%CV)

$AUC_{0\text{-tlast}}$ = AUC from time 0 to the last determined concentration, $AUC_{0\text{-inf}}$ = AUC from time 0 to infinity, C_{max} = maximum plasma concentration, CI = confidence interval, E4 = estetrol, GMCV = coefficient of variation of the geometric mean, PK = pharmacokinetics, LNG = levonorgestrel, T_{max} = time to Cmax

引用元：0031CA002 試験（資料番号 5.3.1.2-03） Table 14.2.4.1 and Table 14.2.5.1 for E4, Table 14.2.4.2 and Table 14.2.5.3 for DRSP を引用

表 2.7.1-26 に示すとおり、E4 20 mg/LNG 0.15 mg の固定用量の配合錠を単回経口投与した後、摂食条件下での E4 の C_{max} は、絶食条件下と比較して 31%低かった。E4 の C_{max} の摂食条件下／絶食条件下の幾何平均比は 0.6866 であり、その 90%CI は BE の許容範囲である 80.00%～125.00%から外れていた（0.5602～0.8415）。C_{max} の平均時間（T_{max}）は、絶食条件下で 0.9 時間であったのに対し、摂食条件下では 1.4 時間であった。摂食条件下での E4 生物学的利用量（$AUC_{0\text{-tlast}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$）は、絶食条件下と比較して同等で、摂食条件下／絶食条件下の幾何平均比はそれぞれ 0.8957 及び 1.0130 であり、その 90%CI は BE の許容範囲内であった（$AUC_{0\text{-tlast}}$：0.8497～0.9441、$AUC_{0\text{-inf}}$：0.9425～1.0888）。

表 2.7.1-26 に示すとおり、E4 20 mg/LNG 0.15 mg の固定用量の配合錠を単回経口投与した後、摂食条件下における LNG の C_{max} は絶食条件下よりもやや低かった。LNG の C_{max} の摂食条件下／絶食条件下の幾何平均比は 0.8973 であり、90%CI（0.79～1.02）は BE の範囲からわずかに外れていた。摂食条件下の平均 T_{max} は 2.6 時間であったのに対し、絶食条件下では 1.3 時間であった。LNG の生物学的利用量（$AUC_{0\text{-tlast}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$）について、摂食条件下／絶食条件下の幾何平均比はほぼ同じであり（$AUC_{0\text{-tlast}}$：1.1038、$AUC_{0\text{-inf}}$：1.1297）、その 90%CI は BE の範囲内であった（$AUC_{0\text{-tlast}}$：1.0156～1.1997、$AUC_{0\text{-inf}}$：1.0392～1.2282）。

結論

摂食条件下で、E4 20 mg/LNG 0.15 mg の固定用量の配合錠 1 錠を経口投与した後の、E4 及び LNG の吸収速度（C_{max}）は、絶食条件下よりもわずかに低かった。この結果は、LNG の吸収速度よりも E4 の吸収速度の方が顕著であった。摂食条件下での E4 20 mg/LNG 0.15 mg 1 錠の経口投与後の E4 及び LNG の生物学的利用量（AUC）は、絶食条件下と同等であった。

2.7.1.3 各試験の結果の比較及び解析

2.7.1.3.1 BE 及び BA 試験の結果の比較及び解析

E4 は経口投与後、速やかに消化管から吸収される。2 つの製剤を経口投与後の E4 及び DRSP の BE を検討した 0030CA001 試験では、E4 及び DRSP の最大曝露量（C_{max}）は、E4 15 mg/DRSP 3 mg の固定用量の配合錠の投与後、E4 及び DRSP の個別錠剤の併用投与後と比較して、わずかに高かった（2.7.1.2.3.1.1 項を参照）。C_{max} の比の 90%CI は、E4 と DRSP のいずれについても通常の 80.00～125.00%の BE の範囲から外れていた。AUC については、E4 及び DRSP の比の 90%CI は 80.00～125%の BE の範囲内であった。本試験は、パート 1（12 例を無作為割付、11 例が完了）の終了後、当時の治験依頼者が E4 15 mg/DRSP 3 mg の開発を中止したために早期中止となったが、パート 1 で得られた限られたデータから、E4 15 mg/DRSP 3 mg 配合錠を 1 錠投与した後の E4 及び DRSP の生物学的利用量（AUC）は、最大曝露量はわずかに異なるが、E4 と DRSP の個別の錠剤と同等であると結論した。

固定用量の配合錠の経口投与後と個別の錠剤の併用による経口投与後の E4 20 mg と LNG 0.15 mg の BA を比較した 0031CA001 試験では、さらなる裏付けとなる情報が得られた。本試験では、E4 20 mg/LNG 0.15 mg の固定用量の配合錠投与時の C_{max} 及び AUC は、E4 20 mg 及び LNG 0.15 mg の個別の錠剤の併用時と比較して、同様の結果が得られた。その比の 90%CI について、E4 の C_{max} は 80.00～125.00%の BE の範囲からわずかに外れていたが、AUC は範囲内であった（2.7.1.2.3.1.2 項を参照）。

これらの試験結果から、2 種類の個別の錠剤の併用時と 1 種類の固定用量の配合錠投与時との相対的 BA（AUC）を考慮すると、E4 15 mg/DRSP 3 mg 又は E4 20 mg/LNG 0.15 mg を 1 錠投与した後の E4 及び DRSP 又は LNG の生物学的利用量（AUC）は、E4 の個別の錠剤と DRSP 又は LNG の個別の錠剤を 1 錠ずつ併用した場合とそれぞれ同等であると考えられた。ステロイドの場合、臨床的に重要なのはステロイド受容体への曝露量であり、そのほとんどは AUC に関連する（Studd, 1999）。したがって、両治療は生物学的に同等であると考えられた。

MIT-Es001-C112 試験（2.7.1.2.3.1.3 項を参照）及び MIT-Es001-C113 試験（2.7.1.2.3.1.4 項を参照）では、E4 15 mg/DRSP 3 mg（被験薬）と、EE 0.02 mg/DRSP 3 mg（Yaz®、対照薬）又は EE 0.03 mg /DRSP 3 mg（Yasmin®、対照薬）の単回投与後の DRSP の PK パラメータを比較した。被験薬である E4 15 mg/DRSP 3 mg の投与時には、EE 0.02 mg/DRSP 3 mg 又は EE 0.03 mg /DRSP 3 mg と比較して、DRSP の吸収に変化はみられず、T_{max} の中央値は E4/DRSP 投与時に 2.00 時間、両方の対照薬投与時に 1.50 時間であった。C_{max} に基づく DRSP の最大血漿中曝露量は E4/DRSP と両方の対照薬の間で同程度であり、相対的 BA（90%CI）は EE 0.02 mg/DRSP 3 mg 投与時 97.26%（90% CI：88.63%～106.72%）、EE 0.03 mg /DRSP 3 mg 投与時 94.08%（90% CI：86.65%～102.15%）であった。

MIT-Es001-C112 試験では、E4 15 mg/DRSP 3 mg 投与時の生物学的利用量（$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に基づく）は、EE 0.02 mg/DRSP 3 mg と比較してわずかに低く（$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ E4/DRSP：453 及び 504 ng· hr/mL；EE/DRSP：493 及び 556 ng· hr/mL）、被験薬／対照薬の比（90%CI）は $AUC_{0\text{-}tlast}$：92.11%（88.68%～95.68%）、$AUC_{0\text{-}inf}$：91.65%（87.89%～95.56%）であった。MIT-Es001-C113 試験では、E4 15 mg/DRSP 3 mg 投与時の生物学的利用量（$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に基づく）は、EE 0.03 mg /DRSP 3 mg と比較して同様であり（$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ E4/DRSP：536 及び 588 ng· hr/mL；EE/DRSP：523 及び 574 ng· hr/mL）、被験薬／対照薬の比（90%CI）は、$AUC_{0\text{-}tlast}$：103.07%（99.56%～106.70%）、$AUC_{0\text{-}inf}$：103.21%（99.51%～107.05%）であった。

双方の比較について、被験薬／対照薬の比の 90%CI は類似すると考えられる製剤間で一致しており、下限と上限は 80.00%～125.00%の許容基準内であった。E4 15 mg/DRSP 3 mg の DRSP の消失は EE 0.02 mg/DRSP 3 mg 又は EE 0.03 mg /DRSP 3 mg と比較して差は認められなかった。

2.7.1.3.2 食事の影響試験の結果の比較及び解析

E4 15 mg/DRSP 3 mg 1 錠を絶食条件下及び摂食条件下で経口投与したとき、摂食条件下での E4 及び DRSP の吸収速度（C_{max}）は絶食条件下よりもわずかに低かった（Es0001-C101 試験、2.7.1.2.3.2.1 項を参照）。この観察結果は、DRSP の吸収速度よりも E4 の吸収速度の方が顕著であった。

E4 及び DRSP の摂食／絶食条件下での C_{max} の GLSM 比はそれぞれ 0.51 及び 0.75 であり、90%CI（E4：0.37～0.70、DRSP：0.66～0.84）は 80.00%～125.00%の BE の範囲外であった。また、C_{max} への到達時間も摂食条件下より絶食条件下の方が早かった。これらの結果は、E4 及び DRSP の C_{max} に対する食事の影響を明確に示唆している。

一方、E4 及び DRSP の生物学的利用量（AUC）は、食事の影響を受けず、摂食条件下での E4 及び DRSP の AUC は、絶食条件下と同程度であった。対応する $AUC_{0\text{-}inf}$ の 90%CI は 80.00%～125.00%の BE の範囲内であった（E4：0.86～1.19、DRSP：1.02～1.14）。AUC として測定される全体的な濃度－時間プロファイルは、72 時間のサンプリング期間全体を通じて、絶食条件下と摂食条件下で E4 及び DRSP の濃度が同程度であることを示していた。したがって、E4 15 mg/DRSP 3 mg 錠に関し、摂食条件下での生物学的利用量は絶食条件下と同等であると結論できる。

本試験の結果は、E4 20 mg/LNG 0.15 mg の固定用量の配合錠を 1 錠投与した際の E4 及び LNG の吸収に対する食事の影響を検討した 0031CA002 試験の結果によって裏付けられている（2.7.1.2.3.2.2 項を参照）。本試験において、E4 及び LNG の吸収速度（C_{max}）は絶食条件下よりも摂食条件下の方が低く、この観察結果は E4 の吸収速度についてより顕著に認められた。摂食条件下での E4 及び LNG の生物学的利用量は、絶食条件下と同程度であり、$AUC_{0\text{-}inf}$ の 90%CI は、E4 と LNG のいずれについても 80.00%～125.00%の BE の範囲内であった（E4：0.94～1.09、LNG：1.04～1.23）。

結論として、Es0001-C101 試験及び 0031CA002 試験では、固定用量の配合錠（E4 15 mg/DRSP 3 mg、E4 20 mg/LNG 0.15 mg）の単回経口投与後、摂食条件下における E4、DRSP、及び LNG の全体的な生物学的利用量（AUC）は絶食条件下と同等であることが示された。摂食条件下における E4、DRSP 及び LNG の吸収速度（C_{max}）は、絶食条件下と比較して低下し、E4 の C_{max} は、絶食条件下よりも摂食後の方が 49%（E4 15 mg/DRSP 3 mg 錠）及び 31%（E4 20 mg/LNG 0.15 mg 錠）低かった。

この C_{max} の差は臨床的に重要な差ではないと考えられる。まず、E4 及び DRSP の AUC に基づく生物学的利用量は、食事の影響を受けないと考えられたが、他の COC でも同様に、C_{max} のみが食事に影響され、AUC は影響されないことが知られている。ステロイドの場合、臨床的に重要なのはステロイド受容体への曝露量であり、そのほとんどは AUC と関連すると考えられている（Studd J, 1999）。市販の EP 配合剤（EE/DRSP 及び EE/LNG）も食事に関する指示がないが、PK は E4 15 mg/DRSP 3 mg で明らかになったものとほぼ同程度である。よって、第 III 相試験での本剤投与にあたり、飲食の制限は不要であると判断した。

2.7.1.3.3 製剤及び力価の影響

表 2.7.1-5 に示したとおり、E4 の PK は、経口液剤又は各種錠剤として経口投与した後、様々な第 I 相及び第 II 相臨床試験で評価されている。経口液剤は、0.1～100 mg の単回投与、及び 2～40 mg の 1 日 1 回最長 28 日間反復投与で評価された。E4 は単剤若しくは DRSP 3 mg 又は LNG 0.15 mg との併用として各種錠剤が単回又は 1 日 1 回反復投与され、その E4 の用量は 5～75 mg であった。

これらの試験のほとんどは、E4 及び E4/DRSP の併用療法の PK 評価に主に焦点を合わせているため、2.7.2 で詳述している。

PK 所見を伴う臨床試験のデータはいずれも、経口投与後、E4 が消化管から急速に吸収され、C_{max} が 1 時間以内に認められることを示している。予想されるとおり、錠剤の方が経口液剤よりも吸収速度が遅い。しかし、その差はごくわずかであり、E4 の T_{max} は経口液剤では 0.5 時間後、FCT では 0.5～1 時間以内に認められる。

崩壊剤としてアルファ化デンプン又はスーパー崩壊剤としてA型デンプングリコール酸ナトリウムを使用したFCTを直接比較できる2つの初期試験のデータより、A型デンプングリコール酸ナトリウムを使用した製剤のT_{max}がわずかに短いが、C_{max}及びAUCは大きな影響を受けていないことが示唆された（0030CA001及び0031CA001、表 2.7.1-17及び表 2.7.1-18参照）。これらのデータは、この変更による*in vivo*での影響は少ないと考えられることを裏付けている。

製剤開発の初期段階で、E4原薬の供給元が変更になった（表 2.7.1-7参照）。しかし、薬剤開発中に得られ、2.7.2で包括的に紹介したPKデータに基づけば、この変更がE4の吸収に実質的な影響を与えるとは考えられない。

3つのPK試験にて、様々な剤形の力価のバイオアベイラビリティを検討した。増量したE4及びE4/DRSPの単回投与後、吸収の速度（C_{max}）及び量（AUC）はE4及びDRSPの増量に伴って上昇した。E4経口液剤では、PR3050試験において、E4 0.1～100 mgの用量でC_{max}及び$AUC_{0\text{-}tlast}$の用量非依存的な上昇が認められた。10倍に増量すると、C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$は15倍超上昇した（E4のC_{max}：1 mgで0.55 ng/mL、10 mgで8.55 ng/mL、100 mgで158 ng/mL、E4の$AUC_{0\text{-}tlast}$：10 mgで41.2 ng· hr/mL、100 mgで636 ng· hr/mL）。10 mg～100 mgの用量では、$AUC_{0\text{-}inf}$値はほぼ用量に比例していた。10倍に増量すると、$AUC_{0\text{-}inf}$は12.3倍上昇した（E4 $AUC_{0\text{-}inf}$：10 mgで52.6 ng· hr/mL、10 mgで649 ng· hr/mL）。さらに、E4 10 mg投与時のC_{max}及びAUCは、FCTによるE4 15 mg投与時と同程度の範囲であった。詳細なデータはモジュール2.7.2に示す。

FCTを用いて実施した2つの臨床試験では、C_{max}及びAUCはほぼ用量に比例して上昇していた。漸増用量によるE4 FCTのPKを検討したMIT-Es0001-C102試験では、E4を9倍に増量したところ、C_{max}（E4 5 mgで5.92 ng/mL、E4 45 mgで55.0 ng/mL）及び$AUC_{0\text{-}24}$（E4の$AUC_{0\text{-}24}$：5 mgで15.7 ng· hr/mL、45 mgで131 ng· hr/mL）が約9倍上昇した。E4/DRSP FCTを用いてさらに2つの試験を実施した。MIT-Es0001-C103試験では、E4/DRSPを5倍に増量したところ、E4のC_{max}（E4 15 mgで18.0 ng/mL、E4 75 mgで75.1 ng/mL）及びDRSPのC_{max}（DRSP 3 mgで32.4 ng/mL、DRSP 15 mgで133 ng/mL）は4倍超、E4の$AUC_{0\text{-}24}$（E4 15 mgで36.4 ng· hr/mL、E4 75 mgで182 ng· hr/mL）及びDRSPの$AUC_{0\text{-}24}$（DRSP 3 mgで224 ng· h /mL、DRSP 15 mgで1055 ng· h /mL）は約5倍上昇した。これらの結果は、MIT-Es0001-C106試験で確認され、この試験では、E4/DRSPを5倍に増量したところ、E4のC_{max}（E4 15 mgで13.04 ng/mL、E4 75 mgで70.8 ng/mL）及びDRSPのC_{max}（DRSP 3 mgで39.7 ng/mL、DRSP 15 mgで214.3 ng/mL）が5倍超上昇した。BA及びPK情報を用いた様々な臨床試験では、E4 15 mgのC_{max}及びE4 15 mgのAUCは各種製剤で同程度の値であった。詳細なデータはモジュール2.7.2に示す。

全ての臨床試験のデータと治療用量のPK所見及びBAの結果との比較から、E4及びDRSPの吸収に対する製剤及び力価の影響は限定的であると結論できる。

2.7.1.4 参考文献

Coelingh Bennink HJ, Heegaard AM, Visser M, Holinka CF, Christiansen C. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. Climacteric. 2008a;11 Suppl 1:2-14.

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

Heegaard AM, Holinka CF, Kenemans P, Coelingh Bennink HJ. Estrogenic uterovaginal effects of oral estetrol in the modified Allen-Doisy test. Climacteric. 2008;11 Suppl 1:22-8.

Holinka CF, Brincat M, Coelingh Bennink HJ. Preventive effect of oral estetrol in a menopausal hot flush model. Climacteric. 2008;11 Suppl 1:15-21.

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

Kundu N, Wachs M, Iverson GB, Petersen LP. Comparison of serum unconjugated estriol and estetrol in normal and complicated pregnancies. Obstet Gynecol. 1981 Sep;58(3):276-81.

Studd J, Pornel B, Marton I, Bringer J, Varin C, Tsouderos Y, Christiansen C. 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.

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.

Visser M, Coelingh Bennink HJ. Clinical applications for estetrol. J Steroid Biochem Mol Biol. 2009 Mar;114(1-2):85-9.

Visser M, Foidart J-M, Coelingh Bennink HJT. In vitro effecys of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. Climacteric 2008;11(Suppl 1):64-8.

2.7.1.5 付録

該当せず。

FSN-013

2.7.2　臨床薬理の概要

富士製薬工業株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理の概要 9
2.7.2.1 背景及び概観 9
2.7.2.1.1 背景 9
2.7.2.1.2 概観 9
2.7.2.1.2.1 エステトロール 9
2.7.2.1.2.2 ドロスピレノン 17
2.7.2.1.3 母集団薬物動態解析アプローチ 18
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.2.2.1 *In vitro* ヒト生体試料試験 18
2.7.2.2.1.1 エステトロールのヒト生体試料試験 18
2.7.2.2.1.2 ドロスピレノンのヒト生体試料試験 33
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 37
2.7.2.2.2.1 薬物動態を評価した臨床薬理試験 37
2.7.2.2.2.2 内因性要因を検討した試験 66
2.7.2.2.3 薬力学的作用 78
2.7.2.2.3.1 国内試験 78
2.7.2.2.3.2 海外試験 80
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 111
2.7.2.3.1 薬物動態 111
2.7.2.3.1.1 単回投与 111
2.7.2.3.1.2 反復投与 111
2.7.2.3.1.3 バイオアベイラビリティ 112
2.7.2.3.1.4 分布 112
2.7.2.3.1.5 代謝 113
2.7.2.3.1.6 排泄 114
2.7.2.3.1.7 母集団薬物動態解析 115
2.7.2.3.1.8 内因性要因による影響 121
2.7.2.3.1.9 外因性要因による影響 132
2.7.2.3.2 薬力学的作用 139
2.7.2.3.2.1 エステトロールの薬力学的作用 139
2.7.2.3.2.2 エステトロールの薬力学的作用に関する結論 144
2.7.2.3.2.3 ドロスピレノンの薬力学的作用に関する結論 144
2.7.2.3.2.4 エステトロール 15 mg 及びドロスピレノン 3 mg 配合錠投与時の薬力学的作用に関する民族間類似性 145
2.7.2.4 特別な試験 147
2.7.2.4.1 QT/QTc 間隔に対する影響（MIT-Es0001-C106 試験） 147
2.7.2.4.2 心機能に及ぼす影響（MIT-Es0001-C103 試験、MIT-Es0001-C201 試験、MIT-Es0001-C202 試験） 151

2.7.2.4.3 血液凝固線溶系に及ぼす影響 151
2.7.2.4.3.1 日本人の子宮内膜症患者における検討（FSN-013P-05 試験） 151
2.7.2.4.3.2 外国人の健康成人女性における検討 155
2.7.2.4.4 脂質代謝 158
2.7.2.4.4.1 外国人の健康成人女性における検討 158
2.7.2.4.5 糖質代謝 160
2.7.2.4.5.1 外国人の健康成人女性における検討 160
2.7.2.4.6 肝タンパク質産生能への影響 163
2.7.2.4.6.1 外国人の健康成人女性における検討 163
2.7.2.4.7 成長に係る内分泌系への影響（IGF-1、IGF-2、IGFBP1、IGFBP3、GH）（ES-C01 試験） 167
2.7.2.4.8 アンドロゲン産生•分泌に対する影響 168
2.7.2.4.8.1 外国人の健康成人女性における検討 168
2.7.2.4.9 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） 170
2.7.2.4.10 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） 170
2.7.2.4.11 免疫パラメータ（PR3054 試験） 176
2.7.2.4.12 骨パラメータ（CTX-1、オステオカルシン）（ES-C01 試験、PR3054 試験） 176
2.7.2.5 臨床薬理学に関する結論 176
2.7.2.5.1 薬物動態に関する結論 176
2.7.2.5.1.1 エステトロール単独投与及びドロスピレノンとの併用投与におけるエステトロールの PK に関する結論 176
2.7.2.5.1.2 ドロスピレノンに関する結論 177
2.7.2.5.2 薬力学的作用に関する結論 179
2.7.2.5.2.1 最終製剤におけるエステトロールとドロスピレノンの併用に関する結論 179
2.7.2.6 参考文献 181

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）
ABC	ATP-binding cassette	ATP 結合カセット
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
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
AR	androgen receptor	アンドロゲン受容体
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{norm}	dose-normalized area under the plasma concentration-time curve	投与量により標準化した AUC
$AUC_{0\text{-}24}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 h	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}72}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 72 h	投与後 0 時間から 72 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of last measurable concentration	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}tlast}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measured time point	投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}tldc}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration	投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\tau}$	AUC during a dosage interval (τ)	投与間隔（τ）における AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BMI	body mass index	ボディマス指数
Caco-2	human colon adenocarcinoma cell line	ヒト結腸癌由来細胞
CALUX	chemically activated luciferase reporter gene	化学活性化ルシフェラーゼ遺伝子発現
CBG	corticosteroid binding globulin	コルチコステロイド結合グロブリン
CL/F	apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニン・クリアランス
CLr	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration	最小血漿中濃度
COC	combined oral contraceptive	配合型経口避妊薬
CP	Child-Pugh	―
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
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用

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）
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
ECG	electrocardiogram	心電図
EC_{50}	median effective concentration	50%有効濃度
EE	ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ETP	endogenous thrombin potential	内因性トロンビン産生能
E2	estradiol	エストラジオール
E2V	estradiol valerate	エストラジオール吉草酸エステル
E3	estriol	エストリオール
E4	estetrol hydrate	エステトロール水和物 ［臨床試験での投与量はエステトロール水和物（E4）として表記したが、生体試料中薬物濃度はエステトロール、すなわち E4 のフリー体（無水物）換算で表記した。］
eNOS	endothelial nitric oxide synthase	内皮型一酸化窒素合成酵素
EP	estrogen / progestin	エストロゲン・プロゲスチン
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FLS	follicle-like structure	卵胞様構造
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
F1	bioavailability	バイオアベイラビリティ
F1+2	prothrombin fragments 1+2	プロトロンビンフラグメント F1＋2
GH	growth hormone	成長ホルモン
GM	geometric mean	幾何平均値
GPIb-IX-V	glycoprotein Ib-IX-V	血小板膜糖タンパク Ib-IX-V
GPVI	glycoprotein VI	血小板膜糖タンパク VI
GnRH	gonadotropin releasing hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
GR	glucocorticoid receptor	グルココルチコイド受容体
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HCC1500	human breast cancer cell line	ヒト乳癌細胞株
HDL	high-density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HepG2	human hepatocellular carcinoma cell line	ヒト肝細胞癌細胞株
Hep89	HepG2 cells overexpressing human ERα	—
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
HPO	hypothalamic–pituitary–gonadal	視床下部-下垂体-卵巣
hr	hour	時間
HUVEC	human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IC_{50}	median inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICAM-1	intercellular adhesion molecule-1	—
ICI 182 780	7α,17β-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol	7α,17β-[9-[(4,4,5,5,5-ペンタフルオロフェニル)スルフィニル]ノニル]エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17-ジオー

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）
		ル
ID_{100}	100% inhibitory dose	100%阻害用量
IGF	insulin-like growth factor	インスリン様成長因子
IGFBP	insulin-like growth factor binding protein	インスリン様成長因子結合タンパク質
ITT	intention-to-treat	—
Ka	first order absorption rate constant	吸収速度定数
Kd	dissociation constant	解離定数
Ki	inhibitory constant	阻害定数
Km	michaelis constant	ミカエリス定数（反応速度が V_{max} の半分となる基質濃度）
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
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
LOQ	limit of quantification	定量限界
LUF	luteinized unruptured follicle	黄体化未破裂卵胞
MATE	multidrug and toxin extrusion	—
MCF-7	human breast cancer cell line	ヒト乳癌細胞株
MCP-1	monocyte attracting protein-1	—
MDCKII	Madin-Darby canine kidney II	—
MEK	mitogen-activated protein kinase/ extracellular signal-related kinase kinase	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ／細胞外シグナル調節キナーゼ・キナーゼ
mPP	modified per protocol	—
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MPR	metabolite to parent ratio	代謝物／未変化体比の幾何平均
MR	mineralocorticoid receptor	ミネラルコルチコイド受容体
NA	not applicable	該当なし
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced form	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型
NO	nitric oxide	一酸化窒素
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OGTT	oral glucose tolerance test	経口ブドウ糖負荷試験
P4	progesterone	プロゲステロン
PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1	プラスミノーゲンアクチベータインヒビター1
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	p-glycoprotein	P-糖タンパク質
PGRMC1	progesterone receptor membrane component 1	プロゲステロン受容体膜成分 1

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）
PI3K	phosphoinositide 3-kinase/protein kinase b	―
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
QTcF	QT interval corrected for heart rate by Fridericia's formula	Fridericia 式により心拍数で補正した QT 間隔
RBA	relative binding affinity	相対結合親和性
SAS	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SHBG	sex hormone binding globulin	性ホルモン結合グロブリン
SLC	solute carrier	溶質キャリア
SULT	sulfotransferase	硫酸転移酵素
TBG	thyroxine binding globulin	チロキシン結合グロブリン
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	消失半減期
t_{last}	time of maximum observed concentration	最終測定可能濃度の採取時点
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高血中濃度到達時間
TFPI	tissue factor pathway inhibitor	組織因子経路インヒビター
t-PA	tissue plasminogen activator	組織プラスミノーゲン活性化因子
TVUS	transvaginal ultrasonography	経腟超音波断層法
T47-D	ER- and PR-positive human breast cancer cell line	―
U46619	9,11-dideoxy-11α,9α-epoxymethanoprostaglandin F2α	9,11-ジデオキシ-11α,9α-エポキシメタノプロスタグランジン F2α
U2-OS cells	human osteosarcoma cells	ヒト U2-OS 骨肉腫細胞
UDP	uridine diphosphate	ウリジン二リン酸
UDPGA	uridine diphosphoglucuronic acid	UDP グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	UDP－グルクロン酸転移酵素
VAS	visual analogue scale	痛みの評価スケール
Vz/F	apparent volume of distribution	みかけの分布容積
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1	―
V_{max}	maximum velocity	最大反応速度
vs	versus	対

用語の定義

用語	定義
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
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 0.03 mg/3 mg 製剤の販売名
Yaz®	海外で承認された EE/DRSP 0.02 mg/3 mg の周期投与製剤の販売名

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 背景

FSN-013 はエストロゲン・プロゲスチン（EP）配合剤であり、エストロゲンとして Estetrol Hydrate（エステトロール水和物：JAN、以下、E4）15 mg とプロゲスチンとして Drospirenone（ドロスピレノン：JAN、以下、DRSP）3 mg を含有する。

E4/DRSP 15 mg/3 mg は欧米で経口避妊薬として開発され、Pearl Index を有効性主要評価項目とする第 III 相検証試験にて、有効性、安全性ともに良好な成績が確認されたことから、欧州連合（EU）では 20[redacted] 年 [redacted]月に、米国では 20[redacted] 年 [redacted]月に製造販売承認申請され、EU では 2021 年 5 月、米国では 2021 年 4 月に承認された。

本邦では、経口避妊薬はその副効能として月経困難症の治療薬として使用できることがガイドライン（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）に記されている。月経困難症を予定効能・効果とする FSN-013 の国内開発を進めるにあたり、海外での経口避妊薬としての用法・用量を日本人の月経困難症患者の至適用法・用量に外挿する計画とした。

本項では、E4 単独又はプロゲスチンと併用した試験に関し、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び臨床試験で得られた薬物動態（PK）データ及び薬力学（PD）データについて述べる。

2.7.2.1.2 概観

2.7.2.1.2.1 エステトロール

E4 は、ヒト胎児の肝臓によって特異的に産生、分泌されるエストロゲンである。胎盤を通じて母体の全身循環に到達し（Visser, 2009）、妊娠 9 週目以降からの母体の尿中への排泄がみられる。母体における E4 の血漿中濃度は、妊娠 30 週以降に大幅に上昇するとされ、妊娠 40 週目における血漿中濃度は、妊娠 22～26 週目に比較して 7 倍に及ぶとの報告がある。妊娠末期では、E4 の母体血漿中濃度は比較的高い濃度（約 1 ng/mL）で認められる（Tulchinsky, 1975）。また、胎児における E4 の血漿中濃度は、母体血漿中濃度よりも 10 倍以上高いと報告されているが（Tulchinsky, 1975; Coelingh Bennink, 2008b）、E4 の生理学的機能は明らかになっていない。

E4 はエストロゲン受容体（ER）に高い選択性を示し、ERα と ERβ のいずれにも結合するが、ERα への親和性は ERβ より 4～5 倍高い（Visser, 2008）。E4 のエストロゲン特性は種々の動物モデルにより検討され、膣、子宮、子宮内膜、骨及び脳においてエストロゲン作用を示すことが確認された（Heegaard, 2008; Holinka, 2008; Coelingh Bennink, 2008a; Coelingh Bennink, 2008c）。動物モデルで認められた E4 のエストロゲン活性は、エチニルエストラジオール（EE）よりも 10～20 倍低く、さらにエストラジオール（E2）よりも低いことが明らかになった。また、E4 はヒトにおいてステロイド代謝の最終産物であり、エストリオール（E3）や E2 に再変換されない点は注視するところである（Coelingh Bennink, 2008b）。なお、ヒト血漿中及び尿中で同定される代謝物は、E4-3-グルクロニドと E4-16-グルクロニドの 2 種類で、量的には E4-16-グルクロニドが多い。

E4 は単独でも卵巣機能を抑制し、用量依存的に排卵を阻害するが、完全な卵巣機能の抑制は、E4 とプロゲスチンとの併用により認められる。経口避妊薬の開発にあたり、E4 と DRSP と

の配合は、臨床試験成績（PR3081 試験、ES-C01 試験、ES-C02 試験）に基づき、排卵抑制、月経周期調整、並びに忍容性についての至適なバランスを根拠として選択された。

2.7.2.1.2.1.1 エステトロールによる *in vitro* ヒト生体試料試験

E4 の PD 特性及び PK 特性を特徴付けるために実施した、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要を表 2.7.2-1 に示し、以下に簡潔に述べる。これらの試験の結果は、2.7.2.2.1 で詳細に要約している。

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧

試験内容	ヒト試料、試験系	被験物質 （添加濃度）	試験番号 （CTD 番号）
In vitro PD 試験			
エストロゲン受容体 相対結合親和性	ヒト ERα 受容体 ヒト ERβ 受容体	E4 （～10 μM）	PR3019 （4.2.1.1-02）
エストロゲン受容体 結合阻害定数	ヒト ERα 受容体 ヒト ERβ 受容体	E4 （記載なし）	[redacted] Preclinical Studies of Estetrol （4.2.1.1-01）
エストロゲン活性	ヒト ERα 受容体発現細胞 ヒト ERβ 受容体発現細胞	E4 （～1 μM）	PR3046 （4.2.1.1-04）
代謝物のエストロゲン活性	ヒト ERα 受容体発現細胞 ヒト ERβ 受容体発現細胞	E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニド （～100 μM）	Es0001-NC-014 （4.2.1.1-05）
オフターゲット活性	受容体、トランスポーター、イオンチャネルなど約 130 標的	E4 （10 μM）	PR3019 （4.2.1.1-02）
乳腺（乳癌）細胞の増殖に対する作用	ヒト正常乳腺細胞 MCF-7 細胞	E4 （0.1 nM～1 μM）	PR3032 （4.2.1.2-01）
乳癌細胞の遊走及び浸潤に対する作用	T47-D 乳癌細胞	E4 （0.1 nM～0.1 μM）	PR3101 （4.2.1.2-02）
NO 放出、eNOS 活性及び発現に対する作用	HUVEC 細胞	E4 （0.1 nM～0.01 μM）	PR3102 （4.2.1.2-07）
SHBG 相対結合親和性	ヒト SHBG	E4 （～33 μM）	PR3025 （5.3.2.1-01）
SHBG 及び CBG の誘導	HepG2 細胞 Hep89 細胞	E4 （0.1 nM～1 μM）	PR3060 （4.2.1.2-06）
In vitro PK 試験			
溶解性及び膜透過性	溶解性：pH 1.2～7.6 緩衝液 膜透過性：Caco-2 細胞	溶解性：E4 添加飽和溶液、膜透過性：E4 （2～200 μM）	0031-NC-017 （5.2.2.3-11）
血漿タンパク結合率	血漿	E4 （0.938～46.9 ng/mL）	ES-T33 （4.2.2.3-01）
結合タンパクの同定	血漿、ヒト血清アルブミン、ヒト α-糖タンパク質	E4 （10 μM）	[redacted] Preclinical Studies of Estetrol （4.2.1.1-01）
血球移行率	血液	[^{14}C]標識 E4 （0.1 及び 1 μM）	0031-104 （5.3.2.1-02）
In vitro 代謝プロファイル	凍結肝細胞	E4 （1 及び 10 μM）	PR3041 （4.2.2.4-03）
	凍結肝細胞	E4 （1 μM）	ES-T06 （4.2.2.4-01）
Ex vivo 代謝プロファイル	血漿、尿、糞	[^{14}C]標識 E4、女性、15 mg 単回経口投与	Es0001-NC-012 （4.2.2.4-06）
			MIT-Es0001-C105-UTN/14 （5.3.3.1-07）
			Es0001-NC-015 （5.3.2.3-01）

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧（続き）

試験内容	ヒト試料、試験系	被験物質 （添加濃度）	試験番号 （CTD 番号）
代謝酵素の同定 （CYP 分子種）	CYP 発現系酵素	E4 （100 μM）	PR3100 （5.3.2.3-02）
	肝ミクロソーム CYP 発現系酵素	[^{14}C]標識 E4 （5 μM）	0031-102 （5.3.2.3-03）
代謝酵素の同定 （UGT 分子種）	肝ミクロソーム UGT 発現系酵素	[^{14}C]標識 E4 （10 μM）	0031-106 （5.3.2.3-04）
	UGT 発現系酵素	[^{14}C]標識 E4 （10 μM）	Es0001-NC-011 （5.3.2.3-05）
代謝酵素の同定 （SULT 分子種）	SULT 発現系酵素	E4 （NA）	PR3099 （5.3.2.3-06）
CYP 阻害作用	CYP 発現系酵素	E4 （10 μM）	PR3038 （5.3.2.3-07）
	肝ミクロソーム CYP 発現系酵素	E4 （0.01～100 μM）	0031-101 （5.3.2.3-08）
代謝物の CYP 阻害作用	肝ミクロソーム	E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニド （0.1～50 μM）	Es0001-NC-017 （5.3.2.3-15）
UGT 阻害作用	肝ミクロソーム UGT 発現系酵素	E4 （0.1～100 μM）	0031-105 （5.3.2.3-10）
CYP 誘導作用	凍結肝細胞（72 h まで 24 h ごとに計 2 回培地交換）	E4 （0.01～25 μM）	0031-100 （5.3.2.3-09）
	凍結肝細胞（48 h まで 6 h ごとに計 7 回培地交換）	E4 （0.01～25 μM）	Es0001-NC-019 （5.3.2.3-17）
ABC トランスポーター 阻害作用及び基質認識性	Caco-2 細胞 P-gp 発現細胞 BCRP 発現細胞	E4 （0.1～30 μM）	0031-103 （5.3.2.3-13）
P-gp 基質認識性	P-gp 発現細胞	E4 （1.9～190 μM）	Es0001-NC-013 （5.3.2.3-14）
SLC トランスポーター 阻害作用及び基質認識性	OATP1B1、OATP1B3、 OAT1、OAT3、OCT2、 MATE1、MATE2-K 発現細胞	E4 （0.1～30 μM）	0031-107 （5.3.2.3-12）
OATP1B1 及び OATP1B2 阻害作用	OATP1B1、OATP1B3 発現細胞	E4 （0.1～30 μM）	Es0001-NC-021 （5.3.2.3-19）
OATP1B1 及び OATP1B2 基質認識性	OATP1B1、OATP1B3 発現細胞	E4 （5.5～550 nM）	Es0001-NC-020 （5.3.2.3-18）
代謝物の ABC 及び SLC トランスポーター 阻害作用及び基質認識性	P-gp、BCRP 発現膜ベシクル OATP1B1、OATP1B3、 OAT1、OAT3、OCT2、 MATE1、MATE2-K 発現細胞	E4-3-グルクロニド （0.094～6 μM）E4-16-グルクロニド（0.04～30 μM）	Es0001-NC-018 （5.3.2.3-16）

ABC：ATP 結合カセット、BCRP：乳癌耐性タンパク質、Caco-2：ヒト結腸癌由来細胞、CBG：コルチコステロイド結合グロブリン、CYP：チトクローム P450、eNOS：内皮型一酸化窒素合成酵素、ER：エストロゲン受容体、E4：エステトロール、Hep89：HepG2 cells overexpressing human ERα、HepG2：ヒト肝細胞癌細胞株、HUVEC：ヒト臍帯静脈内皮細胞、MATE：multidrug and toxin extrusion、MCF-7：human breast cancer cell line、NO：一酸化窒素、OAT：有機アニオントランスポーター、OATP：有機アニオン輸送ポリペプチド、OCT：有機カチオントランスポーター、PD：薬力学、P-gp：P-糖タンパク質、PK：薬物動態、SHBG：性ホルモン結合グロブリン、SLC：溶質キャリア、SULT：硫酸転移酵素、T47-D：ER- and PR-positive human breast cancer cell line、UGT：ウリジン二リン酸－グルクロン酸転移酵素

E4 のエストロゲン特性及び効力は、一連の *in vitro* 効力を裏付ける試験（主要 PD 試験）において評価している。これらの試験では、E4 を E2 や EE と比較した。また、E4 の一次代謝産物のエストロゲン活性及び効力も評価した。*In vitro* 副次的薬理試験（副次的 PD 試験）には、乳癌リ

スク、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）結合、SHBG 及びコルチコステロイド結合グロブリン（CBG）の誘導及び血管作用に関する試験が含まれた。さらに、*in vitro* スクリーニング［プロゲステロン受容体（PR）、アンドロゲン受容体（AR）、又はグルココルチコイド受容体（GR）を含む約 130 の標的］において、潜在的なオフターゲット活性の評価も実施した。

また、E4 の臨床薬理プログラムの一環として、ヒト生体試料を用いた *in vitro* PK 試験（*ex vivo* 試験を含む計 25 試験）を実施した。これらの試験では、溶解性及び膜透過性、血漿タンパク結合率、血球移行率、*in vitro* 及び *ex vivo* 代謝プロファイル、薬物代謝酵素［チトクローム P450（CYP）、ウリジン二リン酸－グルクロン酸転移酵素（UGT）及び硫酸転移酵素（SULT）分子種］の同定、CYP 阻害作用及び誘導作用、UGT 阻害作用、並びに各種トランスポーターに対する阻害作用及び基質認識性を評価した。

2.7.2.1.2.1.2 エステトロール単独又はプロゲスチンとの併用による臨床薬理試験

海外臨床薬理試験（表 2.7.2-2）及び国内臨床薬理試験（表 2.7.2-3）において、E4 単独投与又は DRSP との併用投与による PK、PD、安全性及び忍容性を評価した。

表 2.7.2-2 海外での E4 及び E4/DRSP を用いて実施した臨床薬理試験の要約表

Study ID	Phase Type	Title	Location
Clinical pharmacology trials with 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.	5.3.3.1-01
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	5.3.3.1-02
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	5.3.3.1-04
PR3077	1b Safety-PK-PD	A phase I, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of 4 dosages of estetrol after daily oral administration for 28 days in healthy men	5.3.3.1-03
MIT-Es0001-C105	1 Mass balance-Safety	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	5.3.3.1-06
MIT-Do001-C102	1 PK-Safety	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	5.3.3.3-02
MIT-Do001-C103	1 PK-Safety	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	5.3.3.3-03

表 2.7.2-2 海外での E4 及び E4/DRSP を用いて実施した臨床薬理試験の要約表（続き）

Study ID	Phase Type	Title	Location
Clinical pharmacology trials of the E4/DRSP combination			
Es0001-C101	1 FE-Safety	A study to characterize the effect of food on the bioavailability of 15 mg estetrol/3 mg drospirenone tablets in healthy female volunteers	5.3.1.2-04
MIT-Es0001-C103	1 PK-Safety	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	5.3.3.1-05
MIT-Es0001-C106	1 PK-Safety	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	5.3.3.1-08
MIT-Es0001-C110	1 DDI	An open-label, two-center, 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	5.3.3.4-01
MIT-Es0001-C109	1 PK-Safety	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	5.3.3.3-01
MIT-Es0001-C201	2 PD-Safety	A single center, randomized, open-label, controlled, three-arm study to evaluate the effect of a new combined oral contraceptive (COC) containing 15 mg estetrol (E4) and 3 mg drospirenone (DRSP) and of two reference cocs containing either 30 mcg ethinylestradiol (EE) and 150 mcg levonorgestrel (LNG) or 20 mcg ee and 3 mg drsp on endocrine function, metabolic control and hemostasis during 6 treatment cycles	5.3.4.1-03

表 2.7.2-2 海外での E4 及び E4/DRSP を用いて実施した臨床薬理試験の要約表（続き）

Study ID	Phase Type	Title	Location
Dose selection and confirmation			
PR3081	2a PD-PK/PD-Safety	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	5.3.4.1-02
ES-C01	2a Efficacy/safety (dose-finding) - 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	5.3.4.1-05
ES-C02	2b Efficacy/safety (dose-finding) - PD	A randomized, open-label, multicenter dose-finding study to evaluate 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	5.3.4.1-06
MIT-Es0001-C202	2 Efficacy/safety	A single-center, randomized, open-label, two-arm study to evaluate the ovarian function inhibition 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	5.3.4.1-04

DRSP = drospirenone, DDI = drug-drug interaction, E4 = estetrol, FE = Food-effect, PK = pharmacokinetics, PD = pharmacodynamics

表 2.7.2-3 本邦での E4 及び E4/DRSP を用いて実施した臨床薬理試験の要約表

Study ID	Phase Type	Title	Location
Clinical pharmacology trials with E4 alone			
FSN-014P-101	1 PK-safety	FSN-014 の第 I 相臨床試験（単回投与及び反復投与）	5.3.3.1-09
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	5.3.4.1-01
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	5.3.4.2-01

E4：エステトロール、PD：薬力学、PK：薬物動態

また、対照薬（Yaz®、Yasmin®）とのバイオアベイラビリティの比較、生物学的同等性及び食事の影響の検討を目的とした臨床薬理試験 4 試験（0030CA001 試験、MIT-Es001-C112 試験、MIT-Es001-C113 試験、Es0001-C101 試験）の結果を用いた考察についても本項に記載した。これらの試験の詳細は 2.7.1 に示す。

2.7.2.1.2.2 ドロスピレノン

DRSP はカリウム保持性利尿薬として使用されるスピロノラクトンの誘導体であり、抗ミネラルコルチコイド活性及び抗アンドロゲン活性を持つ（Krattenmacher, 2000）。

DRSP は、プロゲステロンに匹敵するヒトの PR への親和性を有する（Muhn, 1995）。主要及び副次的な PD データから、DRSP は天然型プロゲステロンに類似する薬理学的プロファイルを呈し、プロゲスチン作用、抗ミネラルコルチコイド作用及び抗アンドロゲン作用を示すことが認められる（2.6.2.2.2、2.6.2.3.2）。また、DRSP はエストロゲンによって誘発されるレニンーアンジオテンシンーアルドステロン系への作用を相殺するとともに、テストステロンの AR への結合を遮断する。PR 及びミネラルコルチコイド受容体（MR）に高い親和性で結合するが、AR への親和性は低く、GR への親和性は極めて低い。これらの特性により、DRSP は、体重、血圧、低比重リポ蛋白（LDL）値を低下させ、高比重リポ蛋白（HDL）値を上昇させる可能性が示唆されている。また、DRSP は 0.5～4 mg/日の用量で、子宮内膜の形質転換や排卵の阻害などのプロゲスチン作用、抗ミネラルコルチコイド作用、及び軽度の抗アンドロゲン作用が、ヒトで認められている。DRSP は、様々な配合型経口避妊薬（COC）の黄体ホルモン成分として EE と併用され、1 日 3 mg の用量で使用されている（Martindale, 2019）。また、プロゲスチンのみの避妊薬として、より微粉化された DRSP 4 mg が使用されている（Palacios, 2019）。

DRSP は経口投与後速やかに吸収され、投与後 1～2 時間後に最高血中濃度に達する。絶対的バイオアベイラビリティは 76%である（Krattenmacher, 2000）。血漿タンパク質との結合率は約 97%であるが、混合型ホルモン避妊薬に汎用されている 19-ノルテストステロン由来のプロゲスチンとは異なり、SHBG や CBG との結合能は有しない（Krattenmacher, 2000）。また、DRSP は広範な代謝反応を受け、約 30～40 時間の消失半減期（$t_{1/2}$）で体内から除去される（Martindale, 2019）。

DRSP を含有する COC は、避妊の信頼性及びサイクルコントロールが良好であり（Martindale, 2019）、体重増加、血圧、ざ瘡及び脂質値への影響は限定的である。

2.7.2.1.2.2.1 ドロスピレノンによるヒト生体試料試験及び臨床試験

プロゲスチン成分として DRSP を含有する EP 配合剤は、海外では主に避妊薬として、また本邦では月経困難症及び子宮内膜症に伴う疼痛に対する治療薬として広く処方されている。DRSP の有効性、安全性に関する臨床的知見は十分に蓄積されていることに鑑み、FSN-013 の開発に際し、ヒト生体試料を用いた DRSP 単独又は E4 との併用による試験、並びに DRSP 単独投与による臨床試験は実施していない。

2.7.2.1.3 母集団薬物動態解析アプローチ

日本人の閉経前健康女性を対象とした臨床薬理試験（MIT-Es0001-C109 試験、FSN-013P-02 試験）、日本人の月経困難症患者を対象とした有効性のプラセボ優越性検証試験（FSN-013P-03 試験）、日本人の子宮内膜症患者を対象とした臨床薬理試験（FSN-013P-05 試験）及び日本人の子宮内膜症患者を対象とした有効性のプラセボ優越性検証試験（FSN-013P-04 試験）において得られた E4 又は DRSP の血漿中濃度データを併合の上、母集団薬物動態解析を実施し、E4 又は DRSP の PK に及ぼす被験者固有の因子を検討した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 *In vitro* ヒト生体試料試験

2.7.2.2.1.1 エステトロールのヒト生体試料試験

E4 の PD 及び PK データの解釈の補助として、広範な *in vitro* 試験を実施している。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧を表 2.7.2-1 に示す。

E4 の PD の *in vitro* ヒト生体試料試験として、ER 結合及びトランス活性化アッセイ、E4 のオフターゲット活性を検討する試験、及び乳腺細胞の成長、増殖、遊走、及び浸潤に対する E4 の作用を検討する試験を実施し、E4 の主代謝物である E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドのエストロゲンのトランス活性化特性を評価した。また、SHBG に対する E4 の相対的結合親和性（RBA）、SHBG 及び CBG の誘導に対する E4 の作用、ヒト内皮細胞に対する E4 の作用を検討する追加試験も実施した。

ヒト生体試料を用いた E4 の *in vitro* PK 試験として、溶解性及び膜透過性、血漿タンパク結合率、血球移行率、ヒト肝細胞における代謝試験、ヒト血漿中の代謝物の同定、並びにヒト CYP450、UGT 及び SULT 表現型試験を実施した。薬物相互作用の可能性については、ヒト CYP450 阻害及び誘導試験、ヒト UGT 阻害試験で検討した。また、取り込みトランスポーター及び排出トランスポーターの基質及び阻害剤試験も実施した。

2.7.2.2.1.1.1 *in vitro* の主要及び副次的薬理試験の結果

2.7.2.2.1.1.1.1 エストロゲン特性及び選択性

E4 及びその代謝物のエストロゲン特性及び効力は、いくつかの *in vitro* の主要 PD 試験で評価した（2.6.2.2.1.1）。これらの試験では、E4 を対照化合物である E2 及び/又は EE と比較した。

ヒトエストロゲン受容体に対する RBA を検討した *in vitro* 試験では、E4 はヒト ERα と ERβ のいずれに対しても高い選択性を示し、ERα に対しては 4～5 倍優先的に結合することが明らかになった。ヒト ERα 及び ERβ に対する E4 の RBA は、E2 と比較して、ある試験ではいずれの受容

体に対しても 1.7%であり、別の試験ではそれぞれの受容体に対して 4%及び 0.68%であった（2.6.2.2.1.1）。

ERα 及び ERβ に対する E4 の RBA は、組換えヒト ER を用いた結合アッセイで、E2 を対照化合物として測定した（2.6.2.2.1.1）。また、ヒト ERα 及び ERβ に対する E4 の RBA も、[^{3}H]-エストラジオールを用いた放射性リガンド結合アッセイで測定した E4 の阻害定数（Ki）値及び E2 の解離定数（Kd）値から RBA = Kd/Ki[1]として推定した。

ERα 結合アッセイでは、E2 の 50%阻害濃度（IC_{50}）は 1.1 nM であり、E4 の IC_{50} は 66 nM であった。ERβ 結合アッセイでは、E2 の IC_{50} は 7 nM であり、E4 の IC_{50} は 420 nM であった。したがって、E4 の RBA はいずれのアッセイでも 0.017 又は 1.7%であった（2.6.2.2.1.1）。

ERα 及び ERβ への[^{3}H]-エストラジオール結合の E4 による阻害の Ki 値は、それぞれ 4.9 nM 及び 19 nM であった。E2 の Kd 値はそれぞれ、0.2 nM 及び 0.13 nM と報告されている。ERα に対する E4 の推定 RBA は 0.04（4%）、ERβ に対する E4 の推定 RBA は 0.0068（0.68%）であった（PR3019 試験）。E4 のヒル係数は ERα で 1.01、ERβ で 0.99 であり、いずれの受容体も結合部位が一つであることと一致する（Visser, 2008）。

E4 のエストロゲン作用及び抗エストロゲン作用は、トランス活性化アッセイ（ER-CALUX®アッセイ）で評価した。ヒト ERα 又は ERβ 及びエストロゲン応答性ルシフェラーゼレポーター遺伝子を安定的に発現するヒト U2-OS 骨肉腫細胞（U2-OS cells）を試験物質に曝露させた（2.6.2.2.1.2）。E4 は、ERα 及び ERβ のいずれに対してもエストロゲン活性を示し、ERα に対する効力の方が高かった。E4 の効力は、E2 や EE の効力よりも低かった。

E4 の EC_{50}（50%有効濃度）は、ERα 発現細胞では 6.2 x 10^{-10} M（E2 及び EE はそれぞれ 2.3 x 10^{-12} M 及び 8.7 x 10^{-13} M）、ERβ 発現細胞では 1.2 x 10^{-8} M（E2 及び EE はそれぞれ 5.3 x 10^{-11} M 及び 2.5 x 10^{-10} M）であった。このアッセイにおいて、E4 はいずれの受容体に対しても拮抗作用を示さなかった。

2.7.2.2.1.1.1.2 エステトロール代謝物の活性

E4 及び主代謝物である E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドのエストロゲンのトランス活性化特性をトランス活性化アッセイ（ER-CALUX®アッセイ）で評価した（2.6.2.2.1.2）。ヒト ERα 又は ERβ 及びエストロゲン応答性ルシフェラーゼレポーター遺伝子を安定的に発現する U2-OS cells を試験物質に曝露させた。

ERα バイオアッセイでは、代謝物である E4-3-グルクロニドと E4-16-グルクロニドのいずれも、E4 よりも効力は低かった（それぞれ 3793 倍及び 586 倍低い）ものの、エストロゲン活性を示した。代謝物のうち、E4-3-グルクロニドは E4-16-グルクロニドよりも効力が低かった。E4 は対照化合物である E2 よりも効力が低かった（305 倍低値）。

ERβ バイオアッセイでは、代謝物である E4-3-グルクロニドと E4-16-グルクロニドのいずれも、E4 よりも効力は低かった（E4-16-グルクロニドでは 409 倍低く、E4-3-グルクロニドでは完全な用量反応は生じなかった）ものの、エストロゲン活性を示した。代謝物のうち、E4-3-グルクロニドは E4-16-グルクロニドよりも効力が低かった。E4 は対照化合物である E2 よりも効力が

[1] Kd = （［酵素］ x ［リガンド］） / ［酵素-リガンド複合体］。50%結合時、［リガンド］ = Kd
Ki = （［酵素］ x ［阻害剤］） /［酵素-阻害剤複合体］。50%結合時、［阻害剤］ = Ki

低かった（147 倍低値）。E4-3-グルクロニドについては、完全な用量反応曲線が得られなかったため、相対的な効力は算出できなかった。

2.7.2.2.1.1.1.3 オフターゲット活性の可能性

神経伝達物質受容体及びトランスポーター、神経ペプチド受容体、ホルモン受容体、ロイコトリエン／プロスタグランジン受容体、サイトカイン受容体、及びイオンチャネルを含む約 130 の評価対象物質を用いた放射性リガンド結合アッセイにおいて、オフターゲット活性の可能性について E4 を評価した（2.6.2.3.1.1）。E4 は、10 μM の濃度で、主要な標的である ERα 及び ERβ を除き、評価したいずれの標的に対しても放射性リガンド結合の著しい阻害を示さなかった。また、プロゲステロン、アンドロゲン、グルココルチコイドの各受容体には結合しなかった。

2.7.2.2.1.1.1.4 乳房（癌）細胞に対する作用

ヒト乳癌細胞（MCF-7）及び正常ヒト乳腺細胞（美容整形目的の乳房縮小術を受けた女性の乳房標本から採取）の増殖に及ぼす作用について、*in vitro* で E4 を評価した。増殖は[3H]-チミジンの取り込み量を測定することにより判断した。E4（最大 1 μM）及び E2（正常ヒト乳腺細胞で 10 nM、MCF-7 細胞で 0.1 nM）を共培養することにより、このアッセイにおける E2 に対する E4 の潜在的な拮抗特性を評価した（2.6.2.3.1.2）。

E4 は、最大 1 μM の濃度で 72 時間又は 96 時間曝露した場合に、正常なヒト乳腺細胞及び MCF-7 細胞の増殖を促進した。乳腺細胞増殖に対する E4 の効力は E2 の 1%であった。正常ヒト乳腺細胞及び MCF-7 細胞の増殖に対する E4 の刺激作用は、抗エストロゲン剤である 7α,17β-[9-[(4,4,5,5,5-ペンタフルオロフェニル)スルフィニル]ノニル]エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17-ジオール（ICI 182 780）及びタモキシフェンによって遮断された。E4 は用量依存的に E2 の増殖効果を減弱させ、その作用はいずれの細胞型でも E4/E2 比が約 100 で顕著となった。E4/E2 比が 10000（E4 が 1 μM vs E2 が 0.1 nM）になると、MCF-7 細胞で再び増殖が増加する傾向がみられた（2.6.2.3.1.2）。

ER 及び PR 陽性ヒト乳癌細胞 T47-D を対象として、単独又は組み合わせて投与した場合の、細胞移動及び浸潤、アクチン再構築、及び細胞膜修飾に対する E4（0.1～100 nM）及び E2（1 nM）の作用について調査した（2.6.2.3.1.2、Giretti, 2014）。遊走を 48 時間モニタリングし、位相差顕微鏡／デジタルイメージングで定量化した。細胞浸潤は、24 時間にわたって評価した。アクチン細胞骨格は、免疫蛍光法によって可視化した。アクチン制御タンパク質であるモエシンの活性化（リン酸化）は、ウェスタンブロットにより測定した。E4 は、単独で投与した場合、弱いエストロゲンとして T47-D 細胞の移動と浸潤を促進し、その効力は E2 より大幅に低かった。ICI 182 780 は、E4 の細胞遊走への作用を減弱した。E4 は E2 との共培養時に、E2 が誘発する T47-D 細胞の遊走及び浸潤を減弱した。これらの作用を図 2.7.2-1 に要約する。

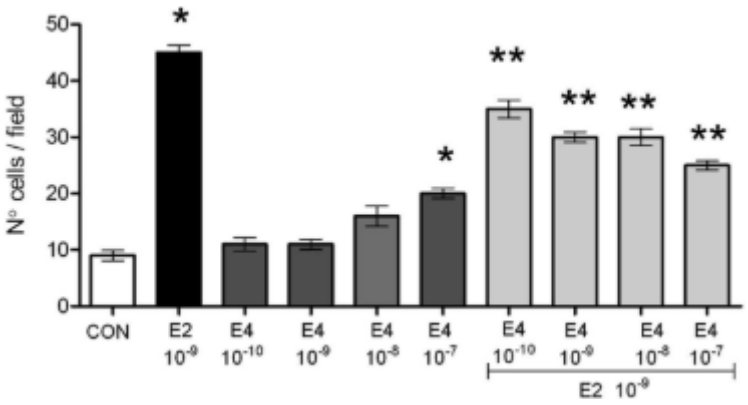
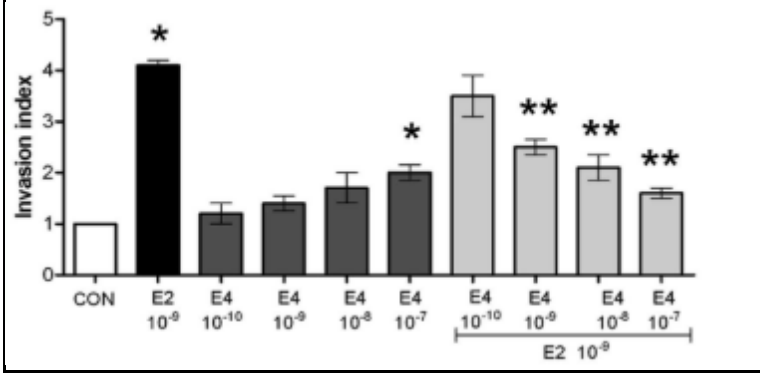
	Migration of T-47 D cells Concentration of E2: 10^{-9} M Concentration range of E4: 10^{-10} to 10^{-7} M
	Invasion of T-47 D cells Concentration of E2: 10^{-9} M Concentration range of E4: 10^{-10} to 10^{-7} M

図 2.7.2-1 T47-D 細胞の遊走及び浸潤に対する E4 の効果

con = control, E2 = estradiol, E4 = estetrol
引用元：Giretti, 2014 Figure 1、2 から作成

T47-D 細胞の遊走及び浸潤に対する E4 と E2 の効力の差は、細胞の遊走に関連したアクチン細胞骨格の再構築（仮足やラッフル膜の形成）及びアクチン制御タンパク質であるモエシンのリン酸化に対する作用においても明らかであった。

全体として、E4 は、ヒト乳腺細胞の増殖、遊走、及び浸潤の促進において E2 よりも効力が低く、*in vitro* では E2 に対して拮抗作用を示した。

2.7.2.2.1.1.1.5 肝細胞における SHBG 及び CBG 合成に対する作用

ERα を欠損させた野生型 HepG2 細胞及び ERα が過剰発現した HepG2 細胞株である Hep89 細胞において、E4 によるヒト SHBG 及び CBG の誘導を検討した。フェノールレッドを含まない培養液中で、0.1 nM～1 μM の E4、E2、エストリオール（E3）、又は EE 濃度に、細胞を最大 72 時間曝露させた。ERα を欠損させた野生型 HepG2 細胞では、試験したいずれのエストロゲンも SHBG の著しい誘導を引き起こさなかった。ERα が発現した Hep89 細胞では、E2、EE 及び E3 が SHBG 産生を増加させ、E2 について最も強い反応が得られた。一方、E4 は、この細胞株では SHBG を誘導しなかった（2.6.2.3.1.3）。

2.7.2.2.1.1.1.6 内皮細胞への作用

E4（0.1～10 nM）は、内皮型一酸化窒素合成酵素（eNOS）の過リン酸化（活性化）を介し、ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）において投与後 30 分以内に一酸化窒素（NO）の放出を誘導した。また、48 時間処理した場合にも、eNOS の発現を誘導した。濃度効果曲線はベル型であった。すなわち、用量の増加に伴い、刺激が減少した。前述のパラメータに対する E4 の作用は E2 の作用よりも弱く、ER 拮抗剤 ICI 182 780 によって阻害可能であった。E4 は、特に E2 の高濃度（10 nM）において、E2 の誘発による NO 放出、eNOS 活性化、及び eNOS 発現を減弱した。この拮抗作用は、E2 の濃度が低くなるにつれて徐々に失われた（2.6.2.3.1.4）。

2.7.2.2.1.1.1.7 *in vitro* におけるエステトロールの PD に関する結論

in vitro では、E4 は ERα と ERβ のいずれにも高い選択性を示し、ERα に対して 4～5 倍の結合優先性を示す。ERα に対する E4 の結合親和性は、E2 と比較して 25 倍以上低い（E2 に対する RBA：ERα 及び ERβ に対してそれぞれ 4%及び 0.68%）。E4 の効力は、E2 や EE の効力よりはるかに低い。E4 の代謝物である E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドは、ERα 及び ERβ のいずれにも弱いエストロゲン活性を示し、E4-3-グルクロニドは E4-16-グルクロニドより活性が低かった。これらの代謝物の効力は、E4 の効力より数百倍低い。E4 は、*in vivo* 試験で対照化合物である EE 及び E2 と同様の作用を示したが、効力はより低かった。

E4 は、その主な標的である ERα 及び ERβ 以外の 130 の薬物標的パネルと相互作用を示さない。E4 は、乳腺（癌）細胞の増殖、遊走、及び浸潤の促進において E2 よりも効力が低く、*in vitro* では E2 に対して拮抗作用を示した。E4 は、E2 及び EE とは対照的に、*in vitro* では SHBG 産生を誘導しない。E4 は、HUVEC 細胞において、迅速な NO 放出、eNOS 活性化、及び eNOS 発現を誘導し、E2 よりも効力が低い。E4 は、高濃度の E2 によって誘導される NO 合成を減弱する。

総合的に見て、*in vitro* の主要及び副次的 PD データは、E4 が ER への高度に選択的な結合を示す弱いエストロゲンのプロファイルを有しており、E2 や EE より効力が低いことを示している。E4 は、*in vitro* で EE 及び E2 よりもエストロゲン関連リスクに関して良好なプロファイルを示すと考えられる。

2.7.2.2.1.1.2 *In vitro* 薬物動態試験の結果

2.7.2.2.1.1.2.1 エステトロールの溶解性及び膜透過性（0031-NC-017）

E4 の pH 1.2～7.6 緩衝液中での溶解度（E4 添加飽和溶液をフィルターろ過したときのろ液中濃度）は、37°C で 516.5～764.3 µM であり、E4 の臨床用量における消化管腔内予測最高濃度（投与量 15 mg/250 mL として 186 µM）を上回ったことから、E4 は溶解性の高い化合物であると考えられた（0031-NC-017）。

E4（2～200 µM）の腸細胞における膜透過性について、*in vitro* でヒト結腸癌由来細胞（Caco-2）単層膜を用いて検討した。頂端膜側（A）から基底膜側（B）への E4 のみかけの透過係数（P_{app}, A to B）は平均で 1.80 x 10^{-5} cm/sec であり、膜透過性の高いマーカー基質である propranolol の透過係数（3.39 x 10^{-5} cm/sec）に近い値を示したことから、E4 は中～高透過性化合物であると考えられた（0031-NC-017、表 2.7.2-4）。また、efflux ratio（透過係数の B to A/A to B

比）は平均で 3.16 と 2 を超えたことから、E4 は排出トランスポーターの基質であると考えられた。

表 2.7.2-4 Caco-2 細胞における E4 の *in vitro* 膜透過性（0031-NC-017 試験）

E4 (μM)	みかけの透過係数（cm/sec）		Efflux ratio (B to A/A to B)
	A to B	B to A	
2	2.35 x 10^{-5} (15.0)	6.03 x 10^{-5} (18.6)	2.57 (10.5)
10	1.77 x 10^{-5} (37.2)	5.30 x 10^{-5} (7.01)	3.20 (26.7)
50	1.33 x 10^{-5} (24.5)	4.39 x 10^{-5} (25.4)	3.47 (37.6)
200	1.73 x 10^{-5} (24.1)	5.65 x 10^{-5} (7.25)	3.41 (26.9)
Mean	1.80 x 10^{-5} (30.2)	5.34 x 10^{-5} (17.9)	3.16 (27.3)

3 例の平均値（CV%）、A：頂端膜側、B：基底膜側

引用元：0031-NC-017 試験（資料番号 5.3.2.3-11）Table 21 から作成

2.7.2.2.1.1.2.2 *In vitro* タンパク結合及び血球移行

血漿タンパク結合率（ES-T33、[redacted] Preclinical Studies、PR3025）

平衡透析法によって評価した E4（0.938～46.9 ng/mL）の *in vitro* 血漿タンパク結合率は、女性血漿中で 45.4～50.4%であった（ES-T33）。予備的なタンパク結合試験において、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 は性ホルモン結合グロブリン（SHBG）とは結合しなかった（PR3025）。

血球移行率（0031-104）

ヒト女性血液に[^{14}C]標識 E4（0.1 及び 1 μM）を添加して 37°C で 2 時間インキュベートしたときの *in vitro* 血液／血漿中放射能濃度比は約 1.2 であり、血球移行率は約 49%であった。これらの値は E4 濃度及びインキュベーション時間に依存しなかった（0031-104）。

2.7.2.2.1.1.2.3 肝細胞における *in vitro* 代謝物プロファイル（PR3041、ES-T06）

ヒト凍結肝細胞（1 名の成人女性由来）中で E4（1 及び 10 μM）を 37°C で 4 時間インキュベートしたとき、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体と推定される 3 種の代謝物が生成した（PR3041）。また、ヒト凍結肝細胞（男女 10 名分のプール）中で E4（1 μM）を 37°C で 4 時間インキュベートしたとき、D 環の直接グルクロン酸抱合及び未確認部位の直接硫酸抱合による 2 つの代謝物のみが確認された。これらの代謝物は他の動物種、特にラット及びサルの肝細胞においても生成し、ヒト特有の代謝物の存在は示されなかった（ES-T06）。

2.7.2.2.1.1.2.4 ヒトマスバランス試験における *ex vivo* 血漿、尿及び糞中代謝物プロファイル（MIT-Es0001-C105-UTN/14、Es0001-NC-015）

E4 の推定代謝経路を図 2.7.2-2 に示す。健康な女性に[^{14}C]標識 E4 を 15 mg 単回経口投与したときの血漿、尿及び糞試料中の放射能の組成を検討した結果、血漿中では主に E4 のグルクロン酸抱合体［E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニド（主代謝物）］及びグルクロン酸-硫酸抱合体（E4-グルクロニド-硫酸抱合体）として、尿中では主に E4 のグルクロン酸抱合体（E4-3-グル

クロニド及び E4-16-グルクロニド）として存在した。このうち E4-グルクロニド-硫酸抱合体に関しては、硫酸抱合部位が A 環の C-3 位と推定され、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なかった。また、糞中では未変化の E4 のみが認められた。血漿中での E4、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-硫酸抱合体の存在率は、最高血中濃度到達時間（t_{max}）（投与後 0.25～0.5 時間）のプール血漿において総放射能のそれぞれ 7.54%、16.97%、61.67%及び 9.38%であり、投与後 0～2 時間の AUC を反映するようプールした個体別血漿（6 例）において総放射能のそれぞれ 3.11～10.41%、11.31～32.09%、47.25～72.61%及び 6.06～14.11%であった（MIT-Es0001-C105-UTN/14）。また、血漿及び尿中に認められたマイナー代謝物 1 種について追加検討した結果、少なくとも水酸化代謝物ではないことが確認された（Es0001-NC-015）。

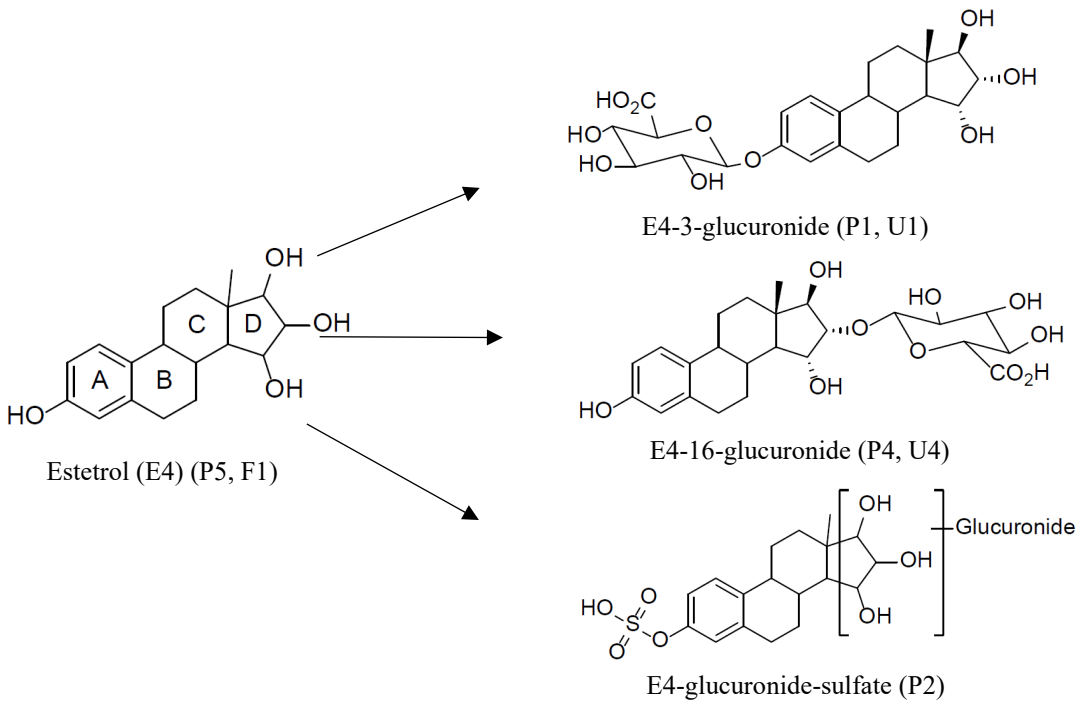


図 2.7.2-2 E4 のヒトにおける推定代謝経路（Es0001-NC-012 試験）

F = metabolite in feces, P = metabolite in plasma, U = metabolite in urine
引用元：Es0001-NC-012 試験（資料番号 4.2.2.4-06）10.1、10.1.2、10.1.5、10.3.2 項から作成

2.7.2.2.1.1.2.5 ヒト薬物代謝酵素の同定

E4 の代謝におけるヒト CYP、UGT 及び SULT の役割を評価するために、ヒト肝ミクロソーム及びこれら代謝酵素の分子種発現系を用いた *in vitro* 試験を実施した。

CYP（PR3100、0031-102）

ヒト CYP1A1、1B1 及び 3A4 発現系酵素による E4（100 µM）の代謝は、37°C、30 分間のインキュベート後でそれぞれ 10.1%、16.3%及び 2.3%と限定的であった（PR3100）。[^{14}C]標識 E4（5 µM）をヒト肝ミクロソーム中でニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型（NADPH）存在下 37°C、60 分間インキュベートした際、代謝物の生成は認められず、

CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 発現系酵素とインキュベートした際は CYP3A4 で微量の生成物ピークが認められたものの、代謝酵素的に生成したかは明らかでなく、E4 のヒト肝代謝における CYP の関与は小さいと考えられた（0031-102）。

UGT（0031-106、Es0001-NC-011、Es0001-NC-012）

[^{14}C]標識 E4（10 µM）をヒト肝ミクロソーム中でウリジン二リン酸グルクロン酸（UDPGA）存在下インキュベートしたとき、E4 の直接グルクロン酸抱合体と考えられる代謝物が生成し、その生成活性は UGT2B7 のマーカー酵素活性と最も強い相関（R^2=0.6438）が認められた（0031-106）。この代謝物はヒト UGT 分子種発現系酵素中では UGT2B7 でのみ生成が認められ、E4-16-グルクロニドと同定された（0031-106、Es0001-NC-011、Es0001-NC-012）。ヒト肝での直接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た。

SULT（PR3099）

E4 を 7 種のヒト SULT 分子種発現系酵素とインキュベートしたとき、SULT1A1、1E1、2A1 及び 2B1b において単一の代謝物が生成し、E4-3-硫酸と考えられた。このうち SULT1E1 でミカエリス定数（K_m）値が最も低く、最大反応速度（V_{max}）が最も高かったことから、E4 の硫酸抱合には主に SULT1E1 が関与していると考えられた（PR3099、表 2.7.2-5）。

表 2.7.2-5 E4 を遺伝子発現系 SULT1A1、1A3、1B1、1C2、1E1、2A1 及び 2B1b とインキュベートしたときの硫酸抱合体生成の酵素反応パラメータ（PR3099 試験）

SULT 分子種	K_m (µM)	V_{max} (nmol/min/mg)	K_{cat} (/sec)
1A1	15.0	ND	ND
1E1	0.54	41	19.0
2A1	42.0	21	4.2
2B1b	92	9.2	0.3

SULT1A3、1B1 及び 1C2 では代謝物の生成は認められなかった。
引用元：PR3099 試験（資料番号 5.3.2.3-06）Table 1 から作成

2.7.2.2.1.1.2.6 エステトロールの CYP 分子種に対する阻害作用（PR3038、0031-101）

E4 の CYP 分子種に対する阻害を発現系酵素を用いて検討した結果、E4 濃度 10 µM において、CYP1A2、2C9、2C19 及び 2D6 に対する阻害は 9%以下であり、CYP3A4 に対しては軽度（23%）な活性化がみられた（PR3038）。ヒト肝ミクロソーム中での CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 の典型基質の代謝に対する E4 の阻害作用を検討した結果、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、表 2.7.2-6）。

表 2.7.2-6 ヒト肝ミクロソーム中での CYP 分子種典型基質の代謝に対する E4 の IC_{50} 値（0031-101 試験）

反応条件			IC_{50} (μM)		
			CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1	CYP3A4	
阻害様式	Preincubation	NADPH		Testosterone	Midazolam
可逆的阻害	なし	-	> 100	38.7	> 100
時間依存的阻害	30 min	添加	> 100	63.6	> 100
	30 min	無添加	> 100	42.7	> 100

CYP 分子種（基質）：CYP1A2（phenacetin）、2B6（bupropion）、2C8（amodiaquine）、2C9（tolbutamide）、2C19（S-mephenytoin）、2D6（bufuralol）、2E1（chlorzoxazone）、3A4（testosterone 及び midazolam）

引用元：0031-101 試験（資料番号 5.3.2.3-08）Table 6 から作成

2.7.2.2.1.1.2.7 E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドの CYP 分子種に対する阻害作用（Es0001-NC-017）

ヒト肝ミクロソーム中での CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 の典型基質の代謝に対する E4 主代謝物である E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドの阻害作用を検討した結果、検討した最高濃度（50 μM）においても明確な阻害は認められず（代謝活性値は薬物無添加時の 69.7～162.3%）、IC_{50} 値はいずれも 50 μM 以上と考えられ、かつ時間依存的阻害もみられなかった（Es0001-NC-017、表 2.7.2-7）。

表 2.7.2-7 ヒト肝ミクロソーム中での CYP 分子種典型基質の代謝に対する E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドの阻害作用（Es0001-NC-017 試験）

CYP 分子種	基質	最高濃度（50 μM）における相対代謝活性（薬物無添加時の代謝活性値に対する%）			
		E4-3-グルクロニド		E4-16-グルクロニド	
		+ NADPH	- NADPH	+ NADPH	- NADPH
CYP1A2	Phenacetin	128.5	120.1	95.8	95.0
CYP2B6	Bupropion	87.7	92.5	98.0	102.4
CYP2C8	Amodiaquine	112.0	101.2	104.3	92.7
CYP2C9	Diclofenac	107.3	100.8	101.1	97.8
CYP2C19	S-Mephenytoin	106.8	104.5	118.8	104.4
CYP2D6	Dextromethorphan	95.9	96.6	90.2	93.9
CYP3A4	Midazolam	97.0	96.7	94.9	97.9
CYP3A4	Testosterone	69.7	76.0	141.7	162.3

3 例（tripricate）の平均値。薬物を先に反応系に添加して NADPH 添加又は無添加で 30 分プレインキュベートした後、基質を添加してインキュベートした。

引用元：Es0001-NC-017 試験（資料番号 5.3.2.3-15）Table 2、3、13 から作成

2.7.2.2.1.1.2.8 エステトロールの UGT 分子種に対する阻害作用（0031-105）

UGT 分子種典型基質の代謝に対する E4 の阻害作用をヒト肝ミクロソーム及び UGT 発現系酵素を用いて検討した結果、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、表 2.7.2-8）。

表 2.7.2-8 ヒト肝ミクロソーム及び UGT 発現系酵素中での UGT 分子種典型基質の代謝に対する E4 の IC_{50} 値（0031-105 試験）

酵素源	IC_{50} (μM)						
	1A1	1A3	1A4	1A6	1A7	1A8	1A9
ヒト肝ミクロソーム	> 100	NA	> 100	> 100	NA	NA	95.5
発現系酵素 a)	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	25.8
酵素源	IC_{50} (μM)						
	1A10	2B4	2B7	2B10	2B15	2B17	
ヒト肝ミクロソーム	NA	NA	89.4	NA	NA	> 100	
発現系酵素 a)	> 100	> 100	38.0	> 100	> 100	> 100	

NA：実施せず、UGT 分子種（基質）：UGT1A1 及び 1A3（17β-estradiol）、1A4（trifluoperazine）、1A6（1-naphthol）、1A7、1A8、1A10、2B4 及び 2B15（7-hydroxy-4-trifluoromethylcoumarin）、1A9（propofol）、2B7（morphine）、2B10（amitriptyline）、2B17（testosterone）、a)：Supersomes™
引用元：0031-105 試験（資料番号 5.3.2.3-10）Table 4 から作成

2.7.2.2.1.1.2.9 エステトロールの CYP 分子種に対する酵素誘導作用（0031-100、Es0001-NC-019）

E4（0.01～25 μM）をヒト凍結肝細胞中で 72 時間インキュベートしたとき、CYP1A2、2B6 及び 3A4 のメッセンジャーリボ核酸（mRNA）発現量が最大で 2.09～2.45 倍に増加したが、これらの増加に濃度依存性はみられず、かつ増加率は最大でも各分子種の陽性対照誘導剤による増加率の 20%未満にとどまったことから、E4 はこれら CYP 分子種を誘導しないと考えられた（0031-100、表 2.7.2-9）。

上記試験においては E4 含有培地を 24 時間ごとに計 2 回交換してインキュベートしたが、このときの培地中の E4 濃度を測定したところ、最終日の培地交換後の E4 濃度は経時的に低下し、24 時間後では多くの試料で定量下限（1 ng/mL）未満となることが認められた。そこで培地中の E4 濃度を可及的に長時間維持させるため、E4 含有培地を 6 時間ごとに計 7 回交換し、48 時間インキュベートした結果、E4 0.01～25 μM において CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量は最大で 1.97～2.42 倍に増加したが、これらの増加に濃度依存性はみられず、E4 はこれら CYP 分子種を誘導しないと考えられた（Es0001-NC-019、表 2.7.2-10）。

表 2.7.2-9 E4 をヒト凍結肝細胞中で 72 時間インキュベートしたときの CYP 分子種 mRNA 発現量に対する酵素誘導作用（E4 含有培地を 24 時間ごとに計 2 回交換）（0031-100 試験）

分子種	ドナー	mRNA 発現量の最大変動倍率（薬物無添加のコントロールに対する比）				
		被験薬物	1A2 陽性対照	2B6 陽性対照	3A4 陽性対照	陰性対照
		E4 [a)]	Omeprazole (50 µM)	Phenobarbital (1 mM)	Rifampicin (25 µM)	Flumazenil (25 µM)
CYP1A2	1	1.17 [0.1 µM]	22.3	-	-	1.45
	2	2.09 [20 µM]	84.8	-	-	1.35
	3	0.823 [0.01 µM]	52.3	-	-	0.447
CYP2B6	1	2.10 [25 µM]	-	30.8[b)]	-	1.15
	2	2.45 [20 µM]	-	34.9	-	0.733
	3	1.13 [25 µM]	-	41.6	-	0.717
CYP3A4	1	0.943 [10 µM]	-	-	6.56	1.27
	2	2.16 [25 µM]	-	-	155[b)]	1.40
	3	0.663 [10 µM]	-	-	66.7	0.703

3 例（tripricate）の平均値、[ ]：最大変動倍率を示した E4 添加濃度、-：実施せず、a)：添加濃度 0.01, 0.1, 1, 5, 10, 20 及び 25 µM、b)：2 例（duplicate）の平均値

引用元：0031-100 試験（資料番号 5.3.2.3-09）Table 4、5、6 から作成

表 2.7.2-10 E4 をヒト凍結肝細胞中で 48 時間インキュベートしたときの CYP 分子種 mRNA 発現量に対する酵素誘導作用（E4 含有培地を 6 時間ごとに計 7 回交換）（Es0001-NC-019 試験）

分子種	ドナー	mRNA 発現量の最大変動倍率（薬物無添加のコントロールに対する比）				
		被験薬物	1A2 陽性対照	2B6 陽性対照	3A4 陽性対照	陰性対照
		E4 [a)]	Omeprazole (50 µM)	Phenobarbital (1 mM)	Rifampicin (25 µM)	Flumazenil (25 µM)
CYP1A2	1	2.42 [5 µM][b)]	21.5	-	-	2.27[b)]
	3	1.80 [20 µM][b)]	12.1[b)]	-	-	1.58
	4	1.19 [0.1 µM]	65.3	-	-	0.755[b)]
CYP2B6	1	1.87 [25 µM]	-	11.3[b)]	-	1.78
	3	2.06 [0.01 µM]	-	8.36[b)]	-	2.50
	4	1.22 [0.1 µM]	-	8.60	-	0.868
CYP3A4	1	0.973 [5 µM][b)]	-	-	17.2	1.01
	3	1.97 [0.01 µM]	-	-	40.8[b)]	2.81
	4	1.32 [0.1 µM][b)]	-	-	14.7	1.2[b)]

3 例（tripricate）の平均値、[ ]：最大変動倍率を示した E4 添加濃度、-：実施せず、a)：添加濃度 0.01, 0.1, 1, 5, 10, 20 及び 25 µM、b)：2 例（duplicate）の平均値

引用元：Es0001-NC-019 試験（資料番号 5.3.2.3-17）Table 2、3、4 から作成

2.7.2.2.1.1.2.10 ABC トランスポーターに対する阻害作用及び基質認識性（0031-103、Es0001-NC-013）

アデノシン三リン酸（ATP）結合カセット（ABC）排出トランスポーターである P-糖タンパク質（P-gp）及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）によるプローブ基質の経細胞輸送に対する E4 の阻害作用を、Caco-2 細胞及び P-gp 又は BCRP 発現 Madin-Darby canine kidney II（MDCKII）細胞を用いて検討した結果、E4 の P-gp 及び BCRP に対する阻害は弱く、IC_{50} 値はいずれも 30 µM 以上であった（0031-103、表 2.7.2-11）。

表 2.7.2-11 Caco-2 細胞及び P-gp 又は BCRP 発現 MDCKII 細胞におけるプローブ基質の経細胞輸送に対する E4 の阻害作用（60 分インキュベート時の成績）（0031-103 試験）

トランスポーター		P-gp		BCRP
プローブ基質		[^{3}H]-Digoxin (5 μM)		[^{3}H]-Prazosin (1 μM)
使用細胞		Caco-2 cells	MDCKII-P-gp cells	MDCKII-BCRP cells
評価パラメータ		Efflux Ratio[a)]	Net Efflux Ratio[b)]	Net Efflux Ratio[b)]
E4 (μM)	0 (control)	7.97	5.73	25.1
	0.1	5.63	5.43	29.8
	1	6.22	4.69	27.1
	10	6.19	10.1	34.3
	30	7.16	21.7	27.5
Verapamil (50 μM)		0.981	4.42	-
Ko 143 (1 μM)		-	-	0.911

2 例以上の平均値、Verapamil：P-gp 陽性対照阻害剤、Ko 143：BCRP 陽性対照阻害剤、a)：みかけの透過係数（P_{app}）の B to A/A to B 比（A：頂端膜側、B：基底膜側）、b)：efflux ratio $_{\text{transfected cells}}$/efflux ratio $_{\text{wild-type cells}}$
引用元：0031-103 試験（資料番号 5.3.2.3-13）Table 10、15、25 から作成

E4（0.1～30 μM）の P-gp 発現細胞における経細胞輸送の net efflux ratio（efflux ratio $_{\text{transfected cells}}$/efflux ratio $_{\text{wild-type cells}}$）は 1.15～3.83 であり、E4 が P-gp の基質であることが示唆された（0031-103、表 2.7.2-12）。追加試験（Es0001-NC-013、表 2.7.2-13）においても E4（1.9～190 μM）の net efflux ratio は 2.17～3.14 と 2 を超え、かつ P-gp 阻害剤である verapamil の添加により低下したことから、E4 は P-gp の基質であると考えられた。また、E4（0.1～30 μM）の BCRP 発現細胞における経細胞輸送の net efflux ratio は 6.32～44.2 と 2 を超え、かつ BCRP 阻害剤である Ko 143 の添加により低下したことから、E4 は BCRP の基質であると考えられた（0031-103、表 2.7.2-14）。なお、E4 の P_{app}, A to B は平均で 4 x 10^{-6} cm/sec 以上（Es0001-NC-013）及び 2.43～3.40 x 10^{-6} cm/sec（0031-103）であり、E4 は中～高透過性化合物であると分類された。

表 2.7.2-12 Wild-type 及び P-gp 発現 MDCKII 細胞における E4 の経細胞輸送（0031-103 試験）

薬物	濃度 (μM)	30 min			45 min			60 min		
		Efflux ratio[a)]		Net[b)] efflux ratio	Efflux ratio[a)]		Net[b)] efflux ratio	Efflux ratio[a)]		Net[b)] efflux ratio
		MDCKII-Wild-type	MDCKII-P-gp		MDCKII-Wild-type	MDCKII-P-gp		MDCKII-Wild-type	MDCKII-P-gp	
E4	0.1	NC	≥ 0.654	NC	≥ 0.344	≥ 0.956	NC	8.75	10.1	1.15
	1	0.914	2.7	2.95	0.850	2.77	3.26	NC	NC	NC
	10	0.909	2.82	3.10	0.932	3.57	3.83	NC	NC	NC
	30	1.07	2.32	2.17	0.969	NC	NC	NC	NC	NC
E4 + Verapamil (50 μM)	0.1	NC	≥ 0.452	NC	≥ 0.507	≥ 0.650	NC	8.05	11.8	1.46
	1	0.638	1.45	2.27	0.742	1.21	1.63	NC	NC	NC
	10	0.423	1.11	2.62	0.480	0.919	1.91	NC	NC	NC
	30	0.694	0.675	0.97	0.757	1.29	1.70	NC	NC	NC

2 例以上の平均値、NC：算出不可、Verapamil：P-gp 陽性対照阻害剤、a)：みかけの透過係数（P_{app}）の B to A/A to B 比（A：頂端膜側、B：基底膜側）、b)：efflux ratio $_{\text{P-gp transfected cells}}$/efflux ratio $_{\text{wild-type cells}}$
引用元：0031-103 試験（資料番号 5.3.2.3-13）Table 6 から作成

表 2.7.2-13 Wild-type 及び P-gp 発現 MDCKII 細胞における E4 の経細胞輸送（追加試験）（Es0001-NC-013 試験）

薬物	濃度 (μM)	60 min			90 min			120 min		
		Efflux ratio[a)]		Net[b)] efflux ratio	Efflux ratio[a)]		Net[b)] efflux ratio	Efflux ratio[a)]		Net[b)] efflux ratio
		MDCKII-Wild-type	MDCKII-P-gp		MDCKII-Wild-type	MDCKII-P-gp		MDCKII-Wild-type	MDCKII-P-gp	
E4	1.9	0.918	2.88	3.14	0.936	2.90	3.10	0.859	2.56	2.98
	19	0.949	2.48	2.61	0.994	2.86	2.88	0.742	2.37	3.19
	60	0.900	2.35	2.61	0.997	2.49	2.50	0.871	2.26	2.59
	190	0.863	2.43	2.82	0.866	2.15	2.48	0.898	≥ 1.95	≥2.17
E4 + Verapamil (100 μM)	1.9	0.861	1.10	1.28	0.744	1.00	1.34	0.790	0.897	1.14
	19	0.920	1.21	1.32	0.650	0.926	1.42	0.786	0.980	1.25
	60	1.07	1.34	1.25	0.862	1.11	1.29	0.834	1.05	1.26
	190	1.06	1.45	1.37	0.874	1.03	1.18	0.809	0.960	1.19

2 例以上の平均値、Verapamil：P-gp 陽性対照阻害剤、a)：みかけの透過係数（P_{app}）の B to A/A to B 比（A：頂端膜側、B：基底膜側）、b)：efflux ratio $_{\text{P-gp transfected cells}}$/efflux ratio $_{\text{wild-type cells}}$

引用元：Es0001-NC-013 試験（資料番号 5.3.2.3-14）Table 4 から作成

表 2.7.2-14 Wild-type 及び BCRP 発現 MDCKII 細胞における E4 の経細胞輸送（0031-103 試験）

薬物	濃度 (μM)	30 min			45 min			60 min		
		Efflux ratio[a)]		Net[b)] efflux ratio	Efflux ratio[a)]		Net[b)] efflux ratio	Efflux ratio[a)]		Net[b)] efflux ratio
		MDCKII-Wild-type	MDCKII-BCRP		MDCKII-Wild-type	MDCKII-BCRP		MDCKII-Wild-type	MDCKII-BCRP	
E4	0.1	NC	≥ 0.744	NC	NC	≥ 0.988	NC	NC	≥ 1.04	NC
	1	0.614	≥ 6.68	≥10.9	0.701	≥ 9.83	≥14.0	0.538	≥ 8.00	≥14.9
	10	0.457	20.2	44.2	0.532	NC	NC	0.592	NC	NC
	30	0.0545	0.529	9.71	0.142	0.898	6.32	0.143	1.27	8.88
E4 + Ko 143 (1 μM)	0.1	≤ 0.132	NC	NC	NC	NC	NC	0.284	≤ 0.342	≤1.20
	1	0.746	0.825	1.11	0.710	0.748	1.05	0.585	0.605	1.03
	10	0.763	0.738	0.967	0.678	0.694	1.02	0.695	0.726	1.04
	30	0.644	0.580	0.901	0.725	0.683	0.942	0.707	0.649	0.918

2 例以上の平均値、NC：算出不可、Ko 143：BCRP 陽性対照阻害剤、a)：みかけの透過係数（P_{app}）の B to A/A to B 比（A：頂端膜側、B：基底膜側）、b)：efflux ratio $_{\text{BCRP-transfected cells}}$/efflux ratio $_{\text{wild-type cells}}$

引用元：0031-103 試験（資料番号 5.3.2.3-13）Table 20 から作成

2.7.2.2.1.1.2.11 SLC トランスポーターに対する阻害作用及び基質認識性（0031-107、Es0001-NC-021、Es0001-NC-020）

溶質キャリア（SLC）取り込み及び排出トランスポーターによるプローブ基質の細胞内取り込みに対する E4 の阻害作用を各種トランスポーター発現細胞を用いて検討した結果、IC_{50} 値は有機アニオントランスポーター（OAT）3 に対しては 16.5 μM であり、OAT1、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、multidrug and toxin extrusion（MATE）1、MATE2-K 及び有機カチオントランスポーター（OCT）2 に対してはいずれも 30 μM 以上であった。また、E4（0.1～30 μM）の OAT1、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K 及び OCT2 発現細胞における uptake ratio（uptake rate $_{\text{transfected cells}}$/uptake rate $_{\text{wild-type cells}}$）は 0.894～1.91 と 2 を下回り、E4 はこれらトランスポーターの基質ではないと考えられた。一方、E4 の OAT3 発現細胞における uptake ratio は 1.58～3.09 を示したが、2 を超えたのは 1 μM のみであり、OAT3 阻害剤である

probenecid の添加によっても明確な阻害はみられなかったことから、E4 が 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た（0031-107、表 2.7.2-15）。

上記の阻害作用評価において、E4 はプローブ基質と同時に細胞系に添加してインキュベートした。一方、OATP1B1 及び OATP1B3 に関しては、「平成 30 年 7 月 23 日付薬生薬審発 0723 第 6 号『医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン』について」（以下、「薬物相互作用ガイドライン」）で推奨されているように E4 を細胞系と 30 分間プレインキュベートしたのちにプローブ基質を添加した場合においても、IC_{50} 値は 30 μM 以上であった（Es0001-NC-021、表 2.7.2-16）。また、上記の基質認識性評価において E4 は 0.1～30 μM の濃度範囲で検討したが、低濃度領域（5.5～550 nM）で検討した場合においても、uptake ratio は 1.05～1.74 と 2 を下回り、E4 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた（Es0001-NC-020、表 2.7.2-16）。

表 2.7.2-15 各種 SLC トランスポーター発現細胞を用いたときのプローブ基質の取り込みに対する E4 の阻害作用及び E4 の基質認識性（0031-107 試験）

トランスポーター	OATP1B1[a)]	OATP1B3	OAT1	OAT3	OCT2	MATE1	MATE2-K
プローブ基質	[^{3}H]-Estradiol-17β-glucuronide (1 μM)		[^{3}H]-PAH (30 μM)	[^{3}H]-Estrone-3-sulfate (2 μM)	[^{14}C]-Metformin (100 μM)		
阻害剤	Rifampicin (50 μM)		Probenecid (50 μM)		Decynium-22 (10 μM)	Pyrimethamine (10 μM)	
＜阻害作用＞							
E4 (0.1～30 μM)	IC_{50} (μM)						
	＞30	＞30	＞30	16.5	＞30	＞30	＞30
＜基質認識性＞							
E4 (μM)	Uptake ratio[b)]						
0.1	1.47	1.13	1.88	1.58	0.894	1.08	1.91
1	1.15	1.14	1.77	3.09	1.00	1.15	1.59
10	1.07	1.04	1.45	1.95	1.07	0.941	1.21
30	0.894	1.05	1.33	1.95	1.13	1.07	1.10
0.1＋ 阻害剤	1.30	1.05	1.87	1.03	0.896	0.970	1.64
30＋ 阻害剤	0.936	1.01	1.24	1.53	0.903	0.920	1.01
プローブ基質	≥18.9	≥4.51	≥92.7	≥35.9	51.4	26.8	8.64
プローブ基質＋ 阻害剤	≥2.61	≥1.07	≥20.9	≥9.66	≥3.52	0.794	≥1.17

3 例（tripricate）の平均値、PAH：p-aminohippuric acid、a)：OATP1B1*1a（OATP1B1 の野生型）発現系を使用、

b)：uptake rate $_{\text{transfected cells}}$/uptake rate $_{\text{wild-type cells}}$

引用元：0031-107 試験（資料番号 5.3.2.3-12）Table 3～10、12、13 から作成

表 2.7.2-16 OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞を用いたときのプローブ基質の取り込みに対する E4 の阻害作用（E4 添加後 30 分プレインキュベート時）及び E4 の基質認識性（E4 低濃度条件時）（Es0001-NC-020 試験、Es0001-NC-021 試験）

トランスポーター	OATP1B1[a)]	OATP1B3
プローブ基質	[^{3}H]-Estradiol-17β-glucuronide (2 μM)	
阻害剤	Cyclosporine A (10 μM)	
＜阻害作用（E4 添加後 30 分プレインキュベート時）＞		
E4 (0.1～30 μM)	IC_{50} (μM)	
	> 30	> 30
＜基質認識性（E4 低濃度条件時）＞		
E4 (nM)	Uptake ratio[b)]	
5.5	1.67 ± NC	1.74 ± 0.28
20	1.13 ± 0.05	1.32 ± 0.19
55	1.17 ± 0.04	1.28 ± 0.03
550	1.05 ± 0.03	1.06 ± 0.03
E4 5.5 nM + 阻害剤	0.956 ± NC	1.68 ± 0.27
E4 550 nM + 阻害剤	0.974 ± 0.070	1.19 ± 0.05
プローブ基質	22.2 ± NC	3.67 ± NC
プローブ基質 + 阻害剤	2.53 ± 0.43	1.59 ± 0.23

3 例（tripricate）の平均値±標準偏差、NC：2 例の平均値のため算出せず、a)：OATP1B1*1a（OATP1B1 の野生型）発現系を使用、b)：uptake rate $_{\text{transfected cells}}$/uptake rate $_{\text{wild-type cells}}$

引用元：Es0001-NC-020 試験（資料番号 5.3.2.3-18）、Table 2、3、及び Es0001-NC-021 試験（資料番号 5.3.2.3-19）Table 2、4 から作成

2.7.2.2.1.1.2.12 E4-3-グルクロニド及び E-16-グルクロニドのトランスポーター阻害作用（Es0001-NC-018）

ABC トランスポーター発現膜ベシクル及び SLC トランスポーター発現細胞によるプローブ基質の取り込みに対する E4-3-グルクロニド及び E-16-グルクロニドの阻害作用を検討した（Es0001-NC-018、表 2.7.2-17）。E4-3-グルクロニド（0.094～6 μM）による最大阻害率は OATP1B1 に対して 23%、他のトランスポーターに対しては 20%未満であり、IC_{50} 値はいずれも 6 μM 以上と考えられた。また、E4-16-グルクロニド（0.04～30 μM）による最大阻害率は OATP1B3、OAT1 及び OCT2 に対して 20～21%、BCRP に対して 45%、OAT3 に対して 73%であり、他のトランスポーターに対しては 20%未満であった。IC_{50} 値は OAT3 に対して 16.01 μM であり、他のトランスポーターに対しては 30 μM 以上と考えられた。

表 2.7.2-17 ABC トランスポーター発現膜ベシクル及び SLC トランスポーター発現細胞によるプローブ基質の取り込みに対する E4-3-グルクロニド及び E-16-グルクロニドの阻害作用（Es0001-NC-018 試験）

トランスポーター		プローブ基質	最大阻害率	
			E4-3-グルクロニド (0.094～6 μM)	E4-16-グルクロニド (0.04～30 μM)
ABC	MDR1 (P-gp)	[^{3}H]-NMQ (1 μM)	< 20%	< 20%
	BCRP	[^{3}H]-E3S (1 μM)	< 20%	45%
SLC	OATP1B1	[^{3}H]-$E_2$17βG (1 μM)	23%	< 20%
	OATP1B3	[^{3}H]-CCK-8 (1 μM)	< 20%	21%
	OAT1	[^{3}H]-Tenofovir (5 μM)	< 20%	20%
	OAT3	[^{3}H]-E3S (1 μM)	< 20%	73% (IC_{50}: 16.01 μM)
	OCT2	[^{14}C]-Metformin (10 μM)	< 20%	21%
	MATE1	[^{14}C]-Metformin (10 μM)	< 20%	< 20%
	MATE2-K	[^{14}C]-Metformin (10 μM)	< 20%	< 20%

CCK-8：cholecystokinine-8、E3S：estrone-3-sulfate、$E_2$17βG：estradiol-17β-glucuronide、MDR1：multiple drug resistance 1、NMQ：N-methyl-quinidine

引用元：Es0001-NC-018 試験（資料番号 5.3.2.3-16）Table 3、4、9、11 から作成

2.7.2.2.1.1.2.13 エステトロールの *in vitro* における薬物動態に関する結論

E4 は女性血漿中でヒト血漿タンパク質と中程度の結合率（45.4～50.4%）を示した。E4 はヒト SHBG には結合しない。E4 はヒト血液中では血漿と血球の間に均等に分布する。また、*in vitro* でヒト肝細胞により広範に代謝される。ヒトの 2 つの主代謝物は、E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドと同定されており、E4-16-グルクロニドが定量的に最も重要である。CYP 酵素は、E4 の *in vitro* での肝代謝において主要な役割を担っていないと思われる。UGT2B7 は E4 の直接グルクロニドへの生体内変換を触媒する主たる UGT 分子種であり、SULT1E1 は E4 の硫酸抱合を触媒する主たる SULT 分子種である。E4 は主要な CYP 分子種を阻害せず、CYP1A2、2B6 及び 3A4 を誘導せず、臨床的に重要な UGT の阻害を示唆していない。Caco-2 双方向輸送試験により、E4 は中～高浸透性の化合物であることが示唆されている。E4 は、排出型 ABC トランスポーターである P-gp と BCRP の両方の基質であると考えられるが、これらのトランスポーターを阻害することはない。E4 が OAT3 の基質として機能することは完全には否定できないが、E4 の細胞内への取り込みにおけるこのトランスポーターの重要性は低いと考えられる。

2.7.2.2.1.2 ドロスピレノンのヒト生体試料試験

DRSP の使用が確立され、臨床的有効性及び安全性が実証されていることに鑑み、申請者は、DRSP 単独又は E4 及び DRSP との併用によるヒト生体試料を用いた *in vitro* PK 及び PD 試験を実施していない。

科学文献から特定された DRSP を用いた *in vitro* ヒト生体試料試験について、以下に要約する。

2.7.2.2.1.2.1 ドロスピレノンを用いた *in vitro* の主要及び副次的 PD 試験の結果

2.7.2.2.1.2.1.1 受容体結合試験及びトランス活性化試験

トランス活性化アッセイでは、ヒト PR での DRSP のアゴニスト効力はジエノゲスト（DNG）より高かったものの、レボノルゲストレル（LNG）、酢酸ノメゲストロール、又はプロゲステロンよりは低かった（van Diepen, 2011）。

受容体結合試験では、DRSP はプロゲステロンと同程度の親和性を示した（対照化合物 R5020 に対する RBA は DRSP で 20%、プロゲステロンで 30%）。DRSP の Kd は 0.109 nM であり、結合能は 465 fmol/mg タンパク質であった（Pollow, 1992）。

Krattenmacher は、DRSP の PD 特性及び PK 特性に関するレビューで、ヒト PR でのプロゲステロンに対する DRSP の RBA が 19%であったことを報告している（Krattenmacher, 2000）。ヒトステロイド受容体に対する DRSP 及びプロゲステロンの RBA を表 2.7.2-18 に示す。

表 2.7.2-18 ヒトステロイド受容体に対するドロスピレノン及びプロゲステロンの相対結合親和性（%）

Compound	PR	AR	ER	MR	GR
DRSP	19	2	<0.5	500	3
Progesterone	100	3	<0.5	1000	35

PR = プロゲステロン受容体、AR = アンドロゲン受容体、ER = エストロゲン受容体、MR = ミネラルコルチコイド受容体、GR = グルココルチコイド受容体

AR、ER、MR、及び GR の放射標識された対照化合物は、それぞれメチルトリエノロン、E2、アルドステロン、及びデキサメタゾンとした。これらの対照化合物の RBA は任意で 100%に設定した。

引用元：Krattenmacher の文献（Krattenmacher, 2000）Table 1 から作成

DRSP は MR に対する高い親和性を示し、AR と GR に対する親和性は低く、ER には親和性を示さなかった。その結合プロファイルは、GR に対する親和性はプロゲステロンの方がやや高かったことを除き、プロゲステロンと同等であった（Krattenmacher, 2000）。

ヒト ERα 受容体及びヒト ERβ 受容体のいずれにも結合しないことは、Louw-du Toit ら（Louw-du Toit, 2017）の結果によって確認された。さらに、この著者らは DRSP の抗アンドロゲン活性を確認し、DRSP が転写抑制の部分的なアンドロゲン受容体アゴニストであることを示した。

2.7.2.2.1.2.1.2 プロゲスチン作用

ヒト子宮内膜間質細胞の培養物を DRSP 単独（1～100 nM）又は E2（10 nM）との併用で 8 日間処理したところ、脱落膜化が生じ、細胞形態の変化（紡錘様形状）及びプロラクチン分泌の増強が認められた。プロラクチン分泌に対する作用は、PR 拮抗剤である RU486 によって阻害された。プロゲステロン（100 nM）単独又は E2（10 nM）との併用で、同様の作用が認められた（Miyashita, 2015）。

2.7.2.2.1.2.1.3 ヒト乳腺（乳癌）細胞の成長及び増殖に対する作用

高濃度の DRSP（1 µM 及び 10 µM）は、成長因子による正常ヒト乳腺細胞の増殖及び E2 による ER 陽性及び PR 陽性のヒト乳癌細胞 HCC1500 及び T47-D の増殖を阻害した（Seeger, 2011）。

DRSP とプロゲステロンの作用は同等であり、LNG や酢酸メドロキシプロゲステロンの作用よりも顕著であった。

DRSP（1 μM）によって、5 日間の曝露時に MCF-7 細胞の増殖が 18%増加した。1 μM のデソゲストレル（DSG）、ジドロゲステロン、LNG、及びノルエチステロンによっても同程度の増加が認められた。プロゲステロン受容体膜成分 1（PGRMC1）を安定的に導入した MCF-7 細胞では、DRSP によって 0.1 μM の濃度で 87%、1 μM の濃度で 156%の増殖が生じた。この作用は、5 μM の PGRMC1 阻害剤 AG205 で著しく減少したが、完全には減少しなかった。1 μM では、DRSP の効力は、ジドロゲステロンやノルエチステロンより弱く、LNG、DSG 又は酢酸メドロキシプロゲステロンより強かった。プロゲステロン、酢酸ノメゲストロール、及び酢酸クロルマジノンは、MCF-7 細胞と PGRMC1 が過剰発現した MCF-7 細胞のいずれでも増殖を刺激しなかった（Ruan, 2012）。

Fu ら（Fu, 2008）は、DRSP、プロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、及びネストロンを単独又は E2 との併用で、ER 陽性及び PR 陽性のヒト乳癌細胞 T47-D の遊走及び浸潤に対する作用について、PR3101 試験において E4 と同様の一連の実験で評価した（Fu, 2008）。対照と比較して、DRSP（100 nM）、プロゲステロン（100 nM）、酢酸メドロキシプロゲステロン（100 nM）、及びネストロン（1 nM）は T47-D 細胞の遊走をそれぞれ 32%、37%、54%、及び 26%促進した。E2 も T47-D 細胞の遊走を増加させたが、プロゲスチンのいずれかとの E4 の著しい相加作用はみられなかった。PR 拮抗剤である Org 31710 は、E2 の非存在下及び存在下のいずれでも、プロゲスチンに関連した細胞遊走を減少させた。T47-D 細胞浸潤指数は、DRSP（100 nM）、プロゲステロン（100 nM）、酢酸メドロキシプロゲステロン（100 nM）、及びネストロン（1 nM）で処理した場合、それぞれ 3.49、3.91、4.68、及び 3.73 であった。浸潤指数が 5.42 の場合、E2 はいずれのプロゲスチンよりも強力であった。細胞を E2 とプロゲスチンの組み合わせに曝露すると、酢酸メドロキシプロゲステロンを除き、E2 単独での投与と比較して浸潤指数が著しく低下した。プロゲスチンはいずれも、濃度及び時間依存的に T47-D 細胞でアクチン制御タンパク質であるモエシンのリン酸化を引き起こし、その結果、仮足及びラッフル膜の形成として明らかな一過性のアクチン細胞骨格のリモデリングを 30 分間にわたって引き起こした。モエシンの活性化を誘発する効力は、DRSP が最も弱く、酢酸メドロキシプロゲステロンが最も強力であった。ER 陽性及び PR 陽性 T47-D 細胞におけるプロゲスチンによるアクチン細胞骨格リモデリングは、PR 拮抗剤である Org 31710 によって遮断された。ER 陰性及び PR 陰性の乳癌細胞 MDA-MB-468 は、PR-A 及び PR-B をコードするプラスミドを導入した後、アクチン細胞骨格のリモデリングでプロゲスチンのみに応答し、PR の役割が確認された。プロゲスチンによるモエシン活性化に対する様々なシグナル伝達経路阻害剤の作用に違いが認められ、部分的に異なる PR 依存性核外シグナル伝達カスケードの動員にこの効力の違いが関連している可能性があることを示唆している。

DRSP は、E2 による乳腺上皮細胞の増殖促進より、E2 による子宮上皮細胞の増殖阻害における効力の方が強かった。DRSP は、卵巣切除した雌 C57BL/6 マウスの乳腺において、E2 による管側分岐及び上皮細胞増殖を促進し、皮下投与での ED_{50} 値はそれぞれ 69.4 及び 50.5 mg/kg/日、エストラジオールによる子宮上皮細胞増殖を阻害する用量である 100%阻害用量（ID_{100}）は 17.5 mg/kg/日であった（Otto, 2008）。

2.7.2.2.1.2.1.4 凝固リスクに関連する *in vitro* 試験

Fan ら（Fan, 2015）は、DRSP が凝固に及ぼす作用について *in vitro* 試験を実施した。濃度 360 ng/mL までの DRSP は、ヒト乏血小板血漿において、凝固パラメータであるプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、トロンビン時間、及びフィブリノーゲンに直接作用しなかった。DRSP（60 ng/mL）は、ヒト末梢血の洗浄血小板において血小板凝集を誘導しなかった。また、DRSP は、血小板膜糖タンパク VI（GPVI）[2]及び/又は各種 G タンパク質共役受容体を介した血小板活性化を伴う、コラーゲン、アデノシン二リン酸（ADP）、トロンビン、9,11-ジデオキシ-11α,9α-エポキシメタノプロスタグランジン F2α（U46619）、及びアドレナリン誘発血小板凝集に作用しなかった。DRSP（60 又は 300 ng/mL）は、ボトロセチン／von Willebrand 因子によって誘発される血小板凝集を促進したが、これは血小板膜糖タンパク Ib-IX-V（GPIb-IX-V）[3]受容体複合体によって媒介される。この凝集促進は、PGRMC1[4]阻害剤 AG205 を用いた培養によって減弱した。

2.7.2.2.1.2.1.5 血管への作用に関する *in vitro* 試験

Simoncini らは、HUVEC 細胞における NO 合成、eNOS 活性、及び eNOS 発現に対する DRSP の作用について検討した（Simoncini, 2007）。HUVEC 細胞において、DRSP（0.1 nM～1 μM）は、48 時間の曝露期間中に、NO 合成、eNOS 活性、及び eNOS 発現の増加を濃度依存的に誘導した。NO 合成及び eNOS 活性は曝露開始後 1 時間で早くも亢進した一方、eNOS 発現が増加し始めたのは 8 時間後であった。DRSP は、E2 による前述のパラメータの促進作用を妨げなかったが、アルドステロンによるミネラルコルチコイド受容体を介した eNOS の発現減少を完全に阻害した。30 分間にわたる曝露で、DRSP（100 nM）は、eNOS の発現が亢進していない場合であっても、NO 合成及び eNOS 活性を急速に誘導した。この急速な誘導は、MEK1/2 阻害剤 PD98059、PI3K 阻害剤ワートマニン、及び PR 拮抗剤 RU486 で阻害され、DRSP は PR を介して MAPK 及び PI3K シグナル伝達カスケードを動員することが示唆された。DRSP は、E4 の NO 合成及び eNOS 活性化に対する急速な促進作用を増強したが、アルドステロン誘発性の急速な作用には影響を与えなかった。

DRSP（100 nM）単独、若しくは E2（1 nM）又は EE（0.1 nM）との併用は、HUVEC 細胞における接着分子［E-セレクチン、P-セレクチン、intercellular adhesion molecule-1（ICAM-1）、vascular cell adhesion molecule-1（VCAM-1）］の産生に影響を与えず、HUVEC 細胞への U937 単球細胞の接着数を増加させなかった（Ito, 2016）。

DRSP（0.1 又は 10 μM）は、ヒト女性大動脈内皮細胞において E-セレクチン、monocyte attracting protein-1（MCP-1）、及びプラスミノーゲンアクチベータインヒビター1（PAI-1）の産生を低下させ、アルドステロンによるこれらの分子の増加を阻害した（Seeger, 2009）。

[2] GPVI は血小板の糖タンパク質受容体複合体であり、コラーゲンと結合する。
[3] GPIb-IX-V は血小板の糖タンパク受容体複合体であり、von Willebrand 因子を主要なリガンドとしてコラーゲンと結合する。
[4] PGRMC1 は、非核のプロゲスチン作用を媒介する。

2.7.2.2.1.2.2 ドロスピレノンを用いた *in vitro* PK 試験

2.7.2.2.1.2.2.1 *In vitro* タンパク結合

DRSP の薬理学的特性及び PK 特性に関する総説では、ヒト血清中の DRSP のタンパク結合率は 95～97%であり、主にアルブミンとの結合が関与していると考えられている(Krattenmacher, 2000)。DRSP はヒト血清アルブミンの部位 1 に結合する（Wang, 2016）。

2.7.2.2.1.2.2.2 SHBG 及び CBG に対する結合

DRSP は SHBG 及び CBG には結合しない（Krattenmacher, 2000）。

2.7.2.2.1.2.2.3 *In vitro* 代謝

ヒト肝ミクロソーム、ヒト CYP 酵素を発現させた V79 細胞（チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞）株、及び組換えヒト CYP3A4 による DRSP の代謝の程度は低く（代謝回転 10%未満）、ヒト肝細胞によって生成される主代謝物はラクトンの還元／硫酸抱合及び開裂によるものであった（Wiesinger, 2015）。

2.7.2.2.1.2.2.4 *In vitro* 薬物相互作用

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。また、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最高血漿中濃度（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（Blode, 2002）。

DRSP は 10 μM の濃度で排出トランスポーターである BCRP をわずかに阻害するのみであった（Montanari, 2017）。BCRP 発現ヒト骨髄性白血病細胞株 PLB985 における蛍光プローブ基質ミトキサントロンの細胞内蓄積に対する阻害率は、対照阻害剤 Ko 143（100%に設定）と比較して 15%未満であった。

2.7.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.1 薬物動態を評価した臨床薬理試験

2.7.2.2.1.1 エステトロール単剤投与

2.7.2.2.1.1.1 国内試験

####### 2.7.2.2.1.1.1.1 健康な閉経後女性を対象としてエステトロール単剤を単回投与及び 14 日間反復投与したときの薬物動態（FSN-014P-101 試験）

日本人の閉経後健康女性を対象に、単剤錠として 15、20 及び 45 mg の E4 を単回経口投与、並びに 20 mg の E4 を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与したときの PK を検討した。PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2-19 に示す。

15、20 及び 45 mg 単回経口投与したとき、血漿中 E4 濃度は投与後 0.875～1.250 時間（中央値）で C_{max} に到達した。以降、腸肝循環によると考えられる二峰性又は多峰性の推移を示し、20.806～26.793 時間の $t_{1/2}$ で消失した。

投与量により標準化した C_{max}、投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）、投与後 0 時間から 72 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-72}）及び投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）の対数変

換値について、投与量を固定効果とする分散分析を適用し、各 PK パラメータの投与量間の比の点推定値、並びに両側 90%信頼区間を算出した（表 2.7.2-20）。

各 PK パラメータの投与量間の比の点推定値は 0.658～1.269 の範囲にあり、被験者間の変動を踏まえると、いずれの PK パラメータもおおむね用量依存的に増加したと考えられた。

20 mg を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した際、血漿中 E4 のトラフ濃度は投与 6 日目以降、ほぼ同程度の値で推移し、投与開始 6 日目までには定常状態に到達したと考えられた。また、14 日間反復投与により、血漿中 E4 濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は、単回投与後のそれぞれ 1.61 及び 1.43 倍に増加した（表 2.7.2-19）。

表 2.7.2-19 日本人の閉経後健康女性に E4 を単回及び反復経口投与したときの血漿中 E4 の PK パラメータ［PK データの解析対象集団（プラセボ群を除く）］（FSN-014P-101 試験）

薬物	パラメータ	単回投与後			14 日間反復投与後
		15 mg (N=8)	20 mg (N=8)	45 mg (N=8)	20 mg (N=8)
E4	C_{max} (ng/mL)	27.19 (13.28) [23.72 (65.04)]	26.35 (8.99) [24.92 (37.90)]	77.40 (34.81) [70.42 (50.84)]	42.53 (16.30) [39.65 (43.43)]
	C_{min} (ng/mL)	NC	NC	NC	2.07 (0.86) [1.82 (70.71)]
	t_{max} (hr)	1.042 (0.702) 1.125 (0.17-2.00)[a)]	1.156 (0.960) 0.875 (0.33-3.00)[a)]	1.188 (0.496) 1.250 (0.50-2.00)[a)]	0.625 (0.394) 0.500 (0.33-1.25)[a)]
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	46.36 (23.38) [42.09 (47.69)]	74.02 (27.73) [68.69 (45.72)]	136.05 (27.46) [133.74 (19.82)]	106.03 (34.86) [99.65 (42.41)]
	AUC_{0-72} (ng·hr/mL)	70.59 (40.71) [61.52 (59.84)]	127.51 (48.23) [117.25 (50.28)]	234.65 (61.11) [226.60 (30.15)]	201.72 (69.00) [184.34 (56.53)]
	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	81.73 (50.71) [68.67 (70.04)]	152.00 (55.90) [139.07 (53.89)]	264.49 (77.85) [253.39 (33.37)]	259.75 (90.62) [234.18 (63.41)]
	$t_{1/2}$ (hr)	22.635 (17.529) [19.101 (60.49)]	26.793 (20.295) [22.200 (69.11)]	20.806 (5.797) [20.086 (29.40)]	33.900 (18.882) [30.029 (55.12)]

平均値（標準偏差）、[ ]：幾何平均（幾何 CV%）、NC：算出せず、a)：中央値（最小－最大）

引用元：FSN-014P-101 試験（資料番号 5.3.3.1-09）表 11.4-1、11.4-3（E4 の濃度単位を pg/mL から ng/mL に改変）から作成

表 2.7.2-20 単回投与での PK パラメータの線形性に関する解析［PK データの解析対象集団（プラセボ群を除く）］（FSN-014P-101 試験）

薬物動態パラメータ	用量補正後の幾何平均 投与量			用量補正後の幾何平均の比 (90%信頼区間)		
	FSN-014 15mg	FSN-014 20mg	FSN-014 45mg	FSN-014 15mg / 20mg	FSN-014 15mg / 45mg	FSN-014 20mg / 45mg
C_{max} (pg/mL)	1581.017	1246.004	1564.813	1.269(0.833 , 1.932)	1.010(0.663 , 1.539)	0.796(0.523 , 1.213)
$AUC_{0\text{-}tldc}$ (pg·hr/mL)	4012.568	5862.501	5035.495	0.684(0.460 , 1.018)	0.797(0.536 , 1.185)	1.164(0.783 , 1.732)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (pg·hr/mL)	2805.811	3434.252	2971.953	0.817(0.589 , 1.133)	0.944(0.681 , 1.309)	1.156(0.833 , 1.602)
$AUC_{0\text{-}72h}$ (pg·hr/mL)	4101.393	5862.501	5035.495	0.700(0.473 , 1.034)	0.814(0.551 , 1.204)	1.164(0.788 , 1.721)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (pg·hr/mL)	4577.691	6953.739	5630.818	0.658(0.427 , 1.015)	0.813(0.527 , 1.253)	1.235(0.801 , 1.904)

引用元：FSN-014P-101 試験（資料番号 5.3.3.1-09）表 11.4-2 を引用

2.7.2.2.2.1.1.2 海外試験

2.7.2.2.2.1.1.2.1 閉経後女性を対象とした単回経口投与時の薬物動態（PR3050 試験）

外国人の閉経後健康成人女性を対象に、E4 をプロピレングリコール／水の混合液を溶媒とする液剤として、1、10 及び 100 mg の投与量で単回経口投与したときの血漿中 E4 濃度推移を図 2.7.2-3 に、また PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2-21 に示す。

E4 は極めて速やかに吸収され、投与後 0.253～0.542 時間に C_{max} に達した。投与後 18 時間までの間に腸肝循環によると推察される再吸収による多峰性の推移を示した後、約 28 時間の $t_{1/2}$ で消失した。また、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ ともに、用量に依存した増加を示した。

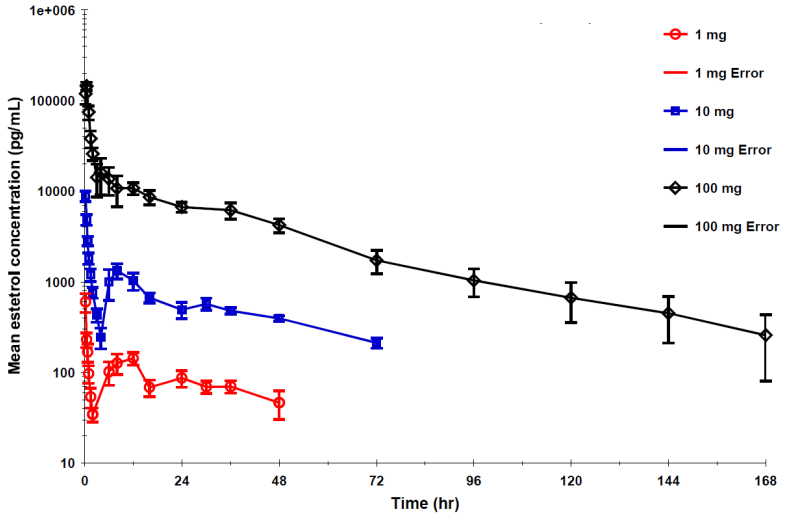


図 2.7.2-3 健康な閉経後女性に E4 を 1、10 及び 100 mg 単回経口投与したときの血漿中 E4 濃度推移（平均値±標準誤差）（PR3050 試験）

引用元：PR3050 試験（資料番号 5.3.3.1-01）Figure 12-1

表 2.7.2-21 健康な閉経後女性に E4 を単回経口投与したときの血漿中 E4 の PK パラメータ（PR3050 試験）

薬物	パラメータ	E4 投与量		
		1 mg (N=6)	10 mg (N=6)	100 mg (N=6)
E4	C_{max} (ng/mL)	0.5897 (0.28372) [0.5485 (40.2)]	8.928 (2.731) [8.554 (33.7)]	162.2 (39.99) [158.3 (24.3)]
	T_{max} (hr)	0.253 (0.0082) [0.25 (0.25 – 0.27)][a)]	0.333 (0.1291) [0.25 (0.25 – 0.50)][a)]	0.542 (0.2458) [0.5 (0.25 – 1.00)][a)]
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	4.081 (2.2510) [3.702 (47.6)]	42.27 (10.170) [41.16 (26.4)]	661.9 (205.18) [635.5 (32.2)]
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	NC	53.25 (10.478) [52.59 (19.3)]	681.3 (232.71) [649.2 (34.9)]
	$t_{1/2}$ (hr)	NC	28.42 (7.587) [27.58 (27.4)]	28.02 (16.350) [25.21 (49.3)]
	CL/F (L/hr)	NC	192.4 (35.43) [190.1 (19.3)]	161.4 (51.99) [154.0 (34.9)]
	V_z/F (L)	NC	6191.8 (935.37) [6146.4 (14.8)]	5792.5 (1603.62) [5602.4 (29.5)]

平均値（標準偏差）、[ ]：幾何平均（幾何 CV%）、NC：算出せず

a)：中央値（範囲）

E4 投与量：0.1 mg 投与も実施したが、血漿中濃度はほとんどの時点で定量限界（0.025 ng/mL）未満であった。

投与製剤：プロピレングリコール／水の混合液を溶媒とする液剤

引用元：PR3050 試験（資料番号 5.3.3.1-01）Appendix B-Table 4（E4 の濃度単位を pg/mL から ng/mL に改変）から作成

2.7.2.2.2.1.1.2.2 健康な閉経後女性を対象とした反復投与時の薬物動態（PR3054 試験）

外国人の健康な閉経後女性を対象に、E4 をプロピレングリコール／水の混合液を溶媒とする液剤として 2、10、20 及び 40 mg、1 日 1 回、28 日間反復経口投与したときの PK パラメータを表 2.7.2-22 に示す。血漿中 E4 のトラフ濃度は Day 14 までにほぼ定常状態に到達し、Day 28 における平均トラフ濃度は、それぞれ 0.24、1.7、2.3 及び 4.8 ng/mL であった（5.3.3.1-02 Appendix B-Table 2）。Day 1 及び Day 28 のいずれにおいても E4 の吸収は速やかであった。

表 2.7.2-22 外国人の健康な閉経後女性に E4 を 1 日 1 回､28 日間反復経口投与したときの血漿中 E4 濃度の PK パラメータ（PR3054 試験）

薬物	パラメータ	Day	E4 投与量			
			2 mg (N=10)	10 mg (N=10)	20 mg (N=10)	40 mg (N=9)
E4	C_{max} (ng/mL)	1	0.893 (0.279) [0.854 (32.71)]	7.942 (2.477) [7.509 (39.09)]	NA	NA
		28	1.286 (0.259) [1.266 (18.61)]	9.499 (2.520) [9.184 (28.55)]	23.52 (9.876) [21.94 (39.94)]	82.73 (43.19) [72.27 (61.57)]
	T_{max} (hr)	1	0.585 (0.324) [0.500 (0.25 – 1.07)][a)]	0.358 (0.125) [0.292 (0.25 – 0.50)][a)]	NA	NA
		28	0.537 (0.276) [0.500 (0.25 – 1.00)][a)]	0.405 (0.155) [0.375 (0.25 – 0.65)][a)]	0.220 (0.082) [0.167 (0.17 – 0.35)][a)]	0.222 (0.118) [0.167 (0.17 – 0.50)][a)]
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	1	NA	NA	NA	NA
		28	NA	NA	78.87 (18.28) [76.85 (24.80)]	193.0 (48.05) [187.5 (26.29)]

平均値（標準偏差）、[ ]：幾何平均（幾何 CV%）、a)：中央値（範囲）、NA：パラメータの算出が可能な時点の採血を実施しなかった。

投与製剤：プロピレングリコール／水の混合液を溶媒とする液剤

引用元：PR3054 試験（資料番号 5.3.3.1-02）Table 13-1 から作成

2.7.2.2.2.1.1.2.3 健康成人男性を対象とした反復投与時の薬物動態（PR3077 試験）

外国人の健康成人男性を対象に、E4 をプロピレングリコール／水の混合液を溶媒とする液剤として 2 及び 10 mg、1 日 1 回、28 日間反復経口投与したときの最終投与後の PK パラメータを表 2.7.2-23 に示す。t_{max} 及び C_{max} は、女性に同じ用量を反復投与したとき（PR3054 試験）の成績とほぼ同様であった。

表 2.7.2-23 外国人の健康成人男性に E4 を 28 日間反復経口投与したときの最終投与後の PK パラメータ（PR3077 試験）

薬物	パラメータ	E4 投与量	
		2 mg (N=8)	10 mg (N=7)
E4	C_{max} (ng/mL)	1.196 (0.5478) [1.083 (52.0)]	9.771 (2.921) [9.425 (29.3)]
	T_{max} (hr)	0.313 (0.139) [0.333 (0.17 – 0.50)][a)]	0.376 (0.178) [0.333 (0.17 – 0.75)][a)]
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	6.897 (2.128) [6.601 (33.0)]	37.200 (14.010) [34.640 (44.8)]
	$t_{1/2}$ (hr)	23.90 (20.81)	NC

平均値（標準偏差）、[ ]：幾何平均（幾何 CV%）、NC：算出せず、a)：中央値（範囲）

投与製剤：プロピレングリコール／水（1：9）の混合液中溶液

引用元：PR3077 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Table 13-1（E4 の濃度単位を pg/mL から ng/mL に改変）から作成

2.7.2.2.2.1.1.2.4 閉経前及び閉経後の健康成人女性を対象とした単回及び反復投与時の薬物動態（MIT-Es0001-C102 試験）

外国人の健康な成人女性（閉経前及び閉経後）を対象に、E4 を錠剤として 5、15 及び 45 mg 単回経口投与したとき、血漿中 E4 濃度は投与後 0.46～0.83 時間に C_{max} に達した後、19.22～28.21 時間の $t_{1/2}$ で消失した。また、C_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{0-72} 及び AUC_{0-inf} は、投与量にほぼ比例して増加した。E4 を単剤として 15 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、血漿中 E4 濃

度のトラフ濃度は投与 6～8 日までにほぼ定常状態に到達し、また、14 日間投与後の血漿中濃度は投与後 0.59 時間に C_{max} に達した（表 2.7.2-24）。15 mg 反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24} は 15 mg 単回投与後のそれぞれ 0.88 及び 1.65 倍であり、15 mg 反復投与後の AUC_{0-24} は 15 mg 単回投与後の AUC_{0-inf} の 0.85 倍であった。

表 2.7.2-24 外国人の健康な成人女性に E4 を単回及び反復経口投与したときの血漿中 E4 の PK パラメータ（PK データの解析対象集団）（MIT-Es0001-C102 試験）

薬物	パラメータ	単回投与			14 日間反復投与
		5 mg (N=9)	15 mg (N=9)	45 mg (N=9)	15 mg (N=19)
E4	C_{max} (ng/mL)	6.71 (3.47) [5.92 (58.69)]	20.12 (9.73) [17.89 (57.56)]	56.59 (14.51) [54.99 (25.69)]	17.71 (6.27) [16.69 (36.81)]
	C_{min} (ng/mL)	NC	NC	NC	1.57 (0.68) [1.42 (48.65)]
	T_{max} (hr)	0.46 (0.30) [0.33 (0.33 – 1.25)][a)]	0.83 (0.54) [0.50 (0.33 – 1.50)][a)]	0.69 (0.35) [0.50 (0.33 – 1.25)][a)]	0.59 (0.32) [0.50 (0.33 – 1.25)][a)]
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	16.17 (4.12) [15.73 (24.87)]	46.52 (13.47) [44.92 (28.35)]	132.90 (21.66) [131.29 (16.85)]	76.79 (21.99) [73.82 (29.76)]
	AUC_{0-72} (ng·hr/mL)	30.78 (8.85) [29.63 (30.39)]	81.78 (20.98) [79.42 (26.05)]	263.70 (73.77) [253.66 (31.18)]	NC
	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	38.27 (12.45) [36.30 (36.79)]	90.09 (24.61) [87.09 (28.24)]	321.05 (112.70) [301.95 (39.77)]	NC
	$t_{1/2}$ (hr)	28.21 (10.16) [26.91 (32.00)]	19.22 (5.48) [18.47 (31.66)]	26.64 (6.02) [26.05 (22.85)]	NC

平均値（標準偏差）、[ ]：幾何平均（幾何 CV%）、NC：算出せず、a)：中央値（範囲）
引用元：MIT-Es0001-C102 試験（資料番号 5.3.3.1-04）Table 11.5-1、11.5-2、11.5-3、11.5-4 から作成

投与量で標準化した C_{max} 及び AUC の幾何平均値（GM）の群間比が 100%を含むことから、E4 5 mg、15 mg、及び 45 mg 単回投与後の E4 ピーク濃度及び曝露の程度の上昇は用量比例性を示した（表 2.7.2-25）。

表 2.7.2-25 外国人の健康な成人女性に E4 を単回及び反復経口投与したときの血漿中 E4 の PK パラメータ及び用量比例性の評価（MIT-Es0001-C102 試験）

	E4 dose			Pairwise comparison GM ratio* (%) [90% CI]		
Dose group	**5 mg**	**15 mg**	**45 mg**	**5 vs 15 mg**	**5 vs 45 mg**	**15 vs 45 mg**
PK parameter (GM)						
dn C_{max} (ng/mL/mg)	1.18	1.19	1.22	99.28 [68.28 - 144.35]	96.90 [66.65 - 140.89]	97.61 [67.13 - 141.92]
dn AUC_{0-24} (ng*hr/mL/mg)	3.15	2.99	2.92	105.05 [86.93 - 126.95]	107.84 [89.23 - 130.31]	102.65 [84.94 - 124.05]
dn AUC_{0-72} (ng*hr/mL/mg)	5.93	5.30	5.64	111.90 [88.79 - 141.03]	105.12 [83.41 - 132.48]	93.94 [74.54 - 118.38]
dn AUC_{0-inf} (ng*hr/mL/mg)	7.26	5.81	6.71	125.03 [94.90 - 164.71]	108.18 [82.12 - 142.52]	86.53 [65.68 - 114.00]

*: GM and GM ratios were calculated based on dose-adjusted pharmacokinetic parameters. Dose-normalization is presented per mg (while it was adjusted per 100 mg in the CSR)

AUC = area under the plasma concentration time curve, AUC_{0-24} = AUC from time zero to 24 hours post-dose, AUC_{0-72} = AUC from time zero to 72 hours post-dose AUC_{0-inf} = AUC from zero to infinite time, dn = dose-normalized, E4 = estetrol, Cmax = maximum plasma concentration, GM = geometric mean

引用元：MIT-Es0001-C102 試験（資料番号 5.3.3.1-04）Table 14.2.1.7 から作成

2.7.2.2.2.1.1.2.5 マスバランス試験（MIT-Es0001-C105 試験）

妊娠の可能性のない外国人の健康女性に[^{14}C] E4 を 15 mg の投与量で単回経口投与した際、血漿中総放射能に占める未変化体 E4 の割合は、C_{max} で 7.2%、投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-last}）で 15.8%であり、E4 は吸収後速やかに代謝されることが示された（表 2.7.2-26）。また、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%であり、合計で投与量の約 91%が回収された（表 2.7.2-27）。

表 2.7.2-26 健康成人女性に[^{14}C]-E4 を 15 mg 単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能、並びに血漿中 E4 の PK パラメータ（PK データの解析対象集団）（MIT-Es0001-C105 試験）

薬物	パラメータ	血液	血漿	
		放射能	放射能	E4
[^{14}C]-E4	C_{max} (ng/mL)	126 (40.2) [122 (27.6)]	239 (76.8) [231 (29.2)]	16.9 (3.19) [16.6 (18.7)]
	T_{max} (hr)	NC	0.292 (0.102) [0.250 (0.25 – 0.50)][a)]	0.292 (0.102) [0.250 (0.25 – 0.50)][a)]
	AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	137 (63.6) [125 (51.7)]	600 (205)[b)] [571 (36.4)]	91.3 (13.0) [90.4 (15.4)]
	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	NC	NC	93.5 (13.0) [92.6 (15.2)]
	$t_{1/2}$ (hr)	NC	NC	33.149 (11.781) [31.721 (31.8)]
	CL_{renal} (mL/min)	NC	280 (73.7) [273 (27.0)]	8.66 (3.45) [8.10 (41.6)]

6 例の平均値（標準偏差）、[ ]：幾何平均（幾何 CV%）、NC：算出せず、a)：中央値（範囲）、b)：n = 5

引用元：MIT-Es0001-C105 試験（資料番号 5.3.3.1-06）Table 7、8、14.2.2.1.1、14.2.2.1.2、14.2.2.1.3、14.2.2.2、14.2.2.3 から作成

表 2.7.2-27 健康成人女性に[^{14}C]-E4 を 15 mg 単回経口投与したときの尿及び糞中放射能排泄率（マスバランスデータの解析対象集団）（MIT-Es0001-C105 試験）

時間（hr）	累積放射能排泄率（%）		
	尿中	糞中	合計
0 – 6	21.737 (3.537)	-	21.737 (3.537)
0 – 12	27.335 (6.131)	-	27.335 (6.131)
0 – 24	37.520 (8.108)	2.428 (4.338)	39.950 (9.845)
0 – 48	50.375 (9.495)	5.662 (4.433)	56.037 (11.193)
0 – 72	57.627 (9.942)	13.237 (5.111)	70.862 (8.391)
0 – 96	62.427 (9.187)	16.650 (6.222)	79.078 (6.057)
0 – 120	65.170 (8.980)	18.743 (7.003)	83.192 (5.097)
0 – 144	66.770 (8.464)	19.813 (7.000)	86.587 (3.910)
0 – 168	67.737 (8.081)	20.680 (7.493)	88.417 (2.985)
0 – 192	68.307 (7.857)	21.178 (7.650)	89.487 (2.695)
0 – 216	68.635 (7.647)	21.512 (7.891)	90.152 (2.522)
0 – 240	68.842 (7.503)	21.730 (8.097)	90.570 (2.516)
0 – 264	68.907 (7.434)	21.838 (8.212)	90.747 (2.420)
0 – 288	68.943 (7.359)	21.852 (8.235)	90.795 (2.405)
0 – 312	68.970 (7.304)	21.883 (8.291)	90.853 (2.394)

6 例の平均値（標準偏差）

引用元：MIT-Es0001-C105 試験（資料番号 5.3.3.1-06）Table 14.2.1.1.4、14.2.1.2.4、14.2.1.3.4 から作成

2.7.2.2.2.1.2 エステトロールとドロスピレノンの併用療法の臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1.2.1 国内試験

2.7.2.2.2.1.2.1.1 健康な閉経前成人女性を対象とした薬物動態（FSN-013P-02 試験）

日本人の健康な閉経前成人女性を対象に、E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠を 3 周期（28 日間／周期）にわたり周期投与（24 日間連日経口投与後に 4 日間のプラセボ投与）、又は 84 日間連続投与した。E4 及び DRSP の血漿中濃度測定は、初回投与開始 14～15 日目に実施したことから、両投与方法群ごと、並びに併合して評価した（図 2.7.2-4 及び図 2.7.2-5）。E4 の平均 C_{max} は 26.07 ng/mL、平均 AUC_{0-24} は 81.61 ng·hr/mL であり、また DRSP の平均 C_{max} は 57.12 ng/mL、平均 AUC_{0-24} は 546.9 ng·hr/mL であった（表 2.7.2-28）。

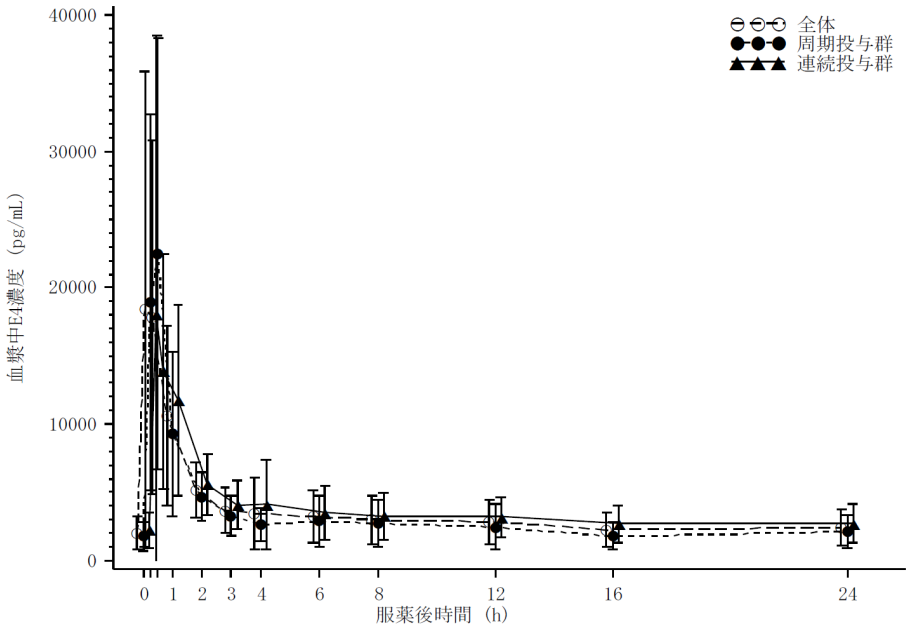


図 2.7.2-4 日本人健康な閉経前成人女性に E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠を周期投与（24 日間連日経口投与後に 4 日間のプラセボ投与）又は連続投与（28 日間連日経口投与）したときの Day 14 における血漿中 E4 濃度推移（平均値±標準偏差）（PK データの解析対象集団）（FSN-013P-02 試験）

引用元：FSN-013P-02 試験（資料番号 5.3.4.1-01）、図 11.4-5 を引用

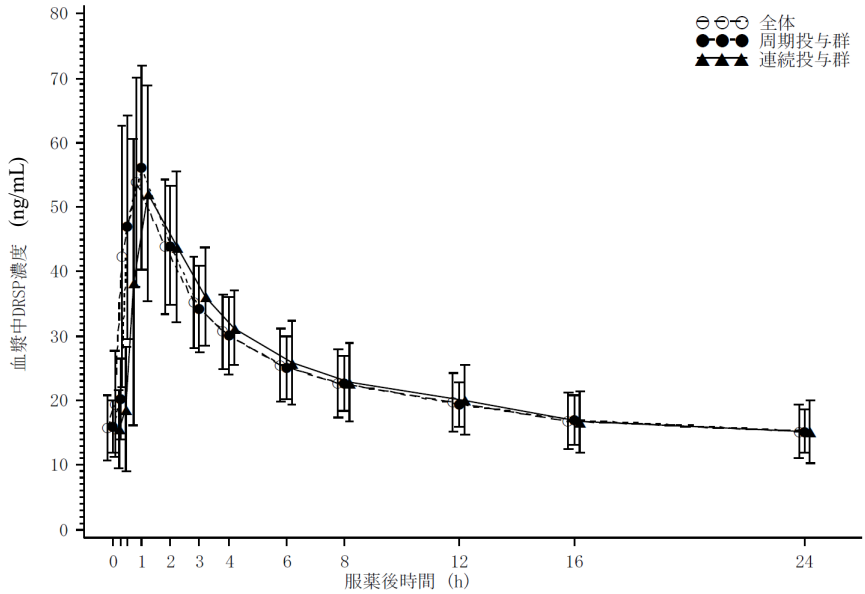


図 2.7.2-5 日本人健康成人女性に E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠を周期投与（24 日間連日経口投与後に 4 日間のプラセボ投与）又は連続投与（28 日間連日経口投与）したときの Day 14 における血漿中 DRSP 濃度推移（平均値±標準偏差）（PK データの解析対象集団）（FSN-013P-02 試験）

引用元：FSN-013P-02 試験（資料番号 5.3.4.1-01）図 11.4-6 から作成

表 2.7.2-28 日本人健康成人女性に E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠を周期投与（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（28 日間連日経口投与）したときの Day 14 における血漿中 E4 及び DRSP の PK パラメータ（PK データの解析対象集団）（FSN-013P-02 試験）

薬物	パラメータ	周期投与群 (N=16)	連続投与群 (N=19)	全体 (N=35)
E4	C_{max} (ng/mL)	28.08 (15.15) [23.48 (54.0)]	24.38 (17.02) [19.62 (69.8)]	26.07 (16.07) [21.30 (61.6)]
	T_{max} (hr)	0.594 (0.464) [0.50 (0.25 – 2.00)][a)]	0.763 (0.856) [0.50 (0.25 – 4.00)][a)]	0.686 (0.700) [0.50 (0.25 – 4.00)][a)]
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	72.68 (32.92) [64.31 (45.3)]	89.12 (36.62) [80.20 (41.1)]	81.61 (35.45) [72.50 (43.4)]
DRSP	C_{max} (ng/mL)	59.81 (12.33) [58.42 (20.6)]	54.86 (16.42) [52.34 (29.9)]	57.12 (14.70) [55.04 (25.7)]
	T_{max} (hr)	1.125 (0.847) [1.00 (0.50 – 4.00)][a)]	1.421 (0.947) [1.00 (0.50 – 4.00)][a)]	1.286 (0.902) [1.00 (0.50 – 4.00)][a)]
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	546.8 (102.0) [538.1 (18.7)]	546.9 (134.9) [531.4 (24.7)]	546.9 (119.3) [534.4 (21.8)]

平均値（標準偏差）、[ ]：幾何平均（幾何 CV%）、a)：中央値（範囲）

引用元：FSN-013P-02 試験（資料番号 5.3.4.1-01）表 11.4-2、14.3-5（E4 の濃度単位を pg/mL から ng/mL に改変）から作成

2.7.2.2.2.1.2.2 海外試験

2.7.2.2.2.1.2.2.1 健康な閉経前女性を対象とした薬物動態（MIT-Es0001-C103 試験）

外国人の健康な閉経前女性を対象に、E4/DRSP 15 mg/3 mg の配合錠を 1 錠（15 mg/3 mg）、2 錠（30 mg/6 mg）、4 錠（60 mg/12 mg）又は 5 錠（75 mg/15 mg）単回経口投与し、さらに 14 日間の休薬後に同用量を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、Day 1（単回投与時）及びその後の 14 日間反復投与（最終投与時）における E4 並びに DRSP の PK を評価した（表 2.7.2-29）。

反復投与において E4 及び DRSP の血漿中トラフ濃度は、それぞれ投与約 4～12 日及び約 10 日で定常状態に到達した。単回及び 14 日間反復投与した際、血漿中 E4 濃度は投与後 0.50～1.26 時間（中央値）に C_{max} に達した後、20.2～24.3 時間の $t_{1/2}$（GM）で消失した。また、血漿中 DRSP 濃度は、投与後 1.00～2.00 時間に C_{max} に達した後、28.4～37.1 時間の $t_{1/2}$（GM）で消失した。

E4/DRSP の最低用量 15 mg/3 mg から最高用量 75 mg/15 mg にかけて、AUC_{0-24} の GM は、E4 では 5.0 倍（単回投与）及び 5.4 倍（反復投与）に、また DRSP では 4.7 倍（単回投与）及び 5.1 倍（反復投与）と、用量にほぼ比例して増加した。C_{max} の投与量に伴う増加は、E4 では 4.2 倍（単回投与）及び 4.3 倍（反復投与）、DRSP では 4.1 倍（単回投与）及び 4.2 倍（反復投与）であり、用量比よりはやや小さかった。

反復投与による AUC_{0-24} の蓄積率（Day 14/Day 1 比）は、GM 比としては E4 では 1.62～1.87、また、DRSP では 2.32～2.58 であった。

表 2.7.2-29 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 PK 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

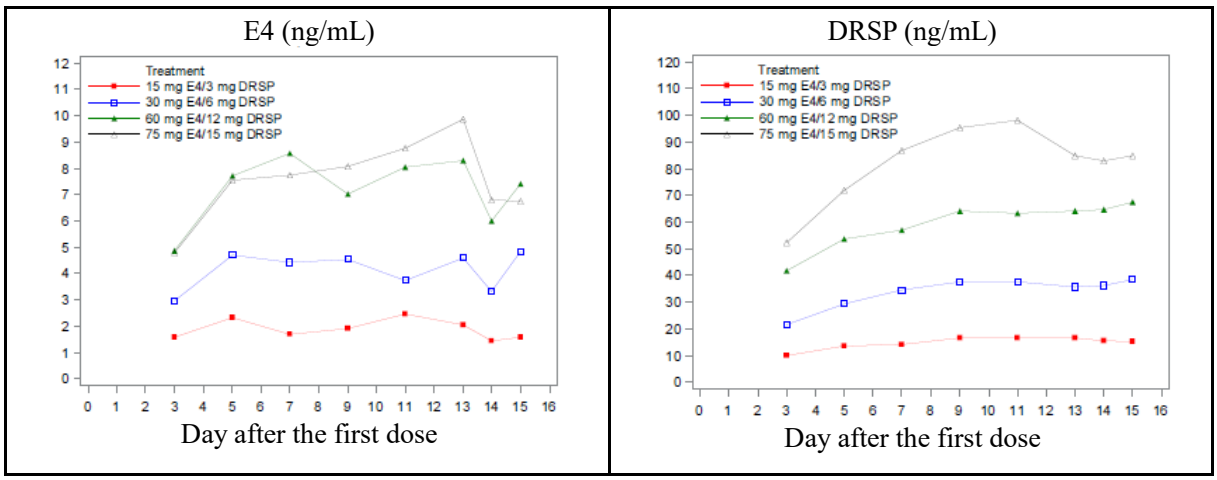
a)：Day 14 は N=9、b)：Day 14 は N=8、c)：中央値（範囲）

引用元：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 から作成

E4/DRSP を 14 日間反復投与後、E4/DRSP 15 mg/3 mg 及び E4/DRSP 30 mg/6 mg 投与群では投与 5 日目に、E4/DRSP 60 mg/12 mg 投与群では投与 6 日目に、E4/DRSP 75 mg/15 mg 投与群では

投与 12 日目に E4 濃度が定常状態に達した。DRSP 濃度はすべての E4/DRSP 投与群で投与約 10 日後に定常状態に到達した（図 2.7.2-6）。

図 2.7.2-6 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 のトラフ血漿中濃度の経時的変化（MIT-Es0001-C103 試験）



DRSP = drospirenone, E4 = estetrol

引用元：MIT-Es0001-C103 試験（資料番号 5.3.3.1-05）Figure 15.2.11、15.2 12 から作成

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 2.7.2-30 に示す。

表 2.7.2-30 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（GM 及び投与量で標準化した GM）（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	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_{0-24} (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

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.

引用元：MIT-Es0001-C103 試験（資料番号 5.3.3.1-05）Table 15.2.13、15.2.14 から作成

E4 及び DRSP の C_{max} と AUC_{0-24} はいずれも用量比例性が確認された。E4/DRSP 15 mg/3 mg～75 mg/15 mg を単回及び 14 日間反復経口投与した場合、C_{max} に関して曝露量は E4 で同程度であり、DRSP では単回投与の方が低かった。AUC に関しては、E4 と DRSP のいずれも、各用量で、単回投与後より反復投与後の方が 24 時間の曝露量が多かった。

健常女性における E4/DRSP 15 mg/3 mg～75 mg/15 mg の単回及び 14 日間反復経口投与により，E4 及び DRSP の血漿中ピーク曝露量（C_{max}）及び全身曝露量（AUC）は投与量とともに増加した。E4 及び DRSP の曝露量の増加は、C_{max} 及び AUC ともに用量比例的であった。

2.7.2.2.2.1.2.2.2 薬物動態の民族間比較（MIT-Es0001-C109 試験）

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 の配合錠（5 mg/3 mg、15 mg/3 mg 又は 20 mg/3 mg）又は E4 15 mg 単剤錠を単回経口投与し、E4 及び DRSP の PK における民族間差を評価した。PK パラメータを表 2.7.2-31 及び表 2.7.2-32 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（GM、以下同）の半減期で消失した。投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積

（$AUC_{0\text{-}tlast}$）及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、それぞれ 22.63～90.73 ng·hr/mL、並びに 25.58～106.90 ng·hr/mL であり、C_{max} も含め、用量依存的に増加した。

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（GM、以下同）の半減期で消失した。また、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、それぞれ 367.3～402.4 ng·hr/mL、並びに 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。

表 2.7.2-31 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 配合錠を単回投与したときの血漿中 E4 の PK 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}

引用元：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）から作成

表 2.7.2-32 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 PK 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}

引用元：MIT-Es0001-C109 試験（資料番号 5.3.3.3-01）Table 11-4 から作成

C_{max} 及び AUC、並びに E4 の投与量を自然対数変換し、ベキ回帰モデルにより用量比例性を検討した結果、いずれの PK パラメータの傾きの点推定値は約 1 であり、用量比例性がみられた（表 2.7.2-33）。なお、E4 15 mg の単剤投与による成績は除外した。

同様な解析を民族ごとに行った結果、日本人では傾きの点推定値は 0.92～1.01、外国人では 1.11～1.34 であり、ベキ回帰モデルの傾きに民族間で、特に C_{max} にわずかな違いがみられたが、比較的大きな被験者間変動によると推察された（表 2.7.2-34）。なお、E4 15 mg の単剤投与による成績は除外した。

表 2.7.2-33 ベキ回帰モデルによる E4 の用量比例性（MIT-Es0001-C109 試験）

Parameter (unit)	N	Intercept	Slope	95% Confidence Interval of Slope	Significance test - Race
C_{max} (pg/mL)	60	6.27	1.13	(0.88, 1.39)	0.0697
$AUC_{0\text{-tldc}}$ (h•pg/mL)	60	8.18	1.04	(0.83, 1.25)	0.7635
$AUC_{0\text{-inf}}$ (h•pg/mL)	57	8.28	1.06	(0.85, 1.27)	0.4025

A linear regression analysis of the PK parameter on the natural logarithm of dose adjusting for the effect of ethnicity was used to assess for dose proportionality. The dependent variable used in the analysis was the natural logarithm of the pharmacokinetics parameter. Subjects exposed to 15 mg E4 were excluded from this assessment. Dose proportionality is suggested if the 95% confidence interval for the slope coefficient contains 1.

引用元：MIT-Es0001-C109 試験（資料番号 5.3.3.3-01）Table 11-5 を引用

表 2.7.2-34 民族ごとのベキ回帰モデルによる E4 の用量比例性（MIT-Es0001-C109 試験）

Ethnicity	Parameter (unit)	N	Intercept	Slope	95% Confidence Interval of Slope
Caucasian	C_{max} (pg/mL)	30	5.75	1.34	(0.94, 1.75)
	$AUC_{(0\text{-tldc})}$ (h•pg/mL)	30	7.89	1.16	(0.85, 1.46)
	$AUC_{(0\text{-inf})}$ (h•pg/mL)	30	8.16	1.11	(0.80, 1.43)
Japanese	C_{max} (pg/mL)	30	7.06	0.92	(0.61, 1.23)
	$AUC_{(0\text{-tldc})}$ (h•pg/mL)	30	8.5	0.92	(0.63, 1.22)
	$AUC_{(0\text{-inf})}$ (h•pg/mL)	27	8.52	1.01	(0.71, 1.30)

Confidence intervals for the estimated slope coefficient that include 1 suggest evidence of dose proportionality. N represents the number of subjects used in the regression analysis. Subjects exposed to 15 mg E4 were excluded from this assessment.

引用元：MIT-Es0001-C109 試験（資料番号 5.3.3.3-01）Table 11-6 を引用

本試験における E4 及び DRSP の $AUC_{0\text{-}inf}$、投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tldc}$）及び C_{max} を投与量で標準化し、投与量ごと、民族別に比較した（図 2.7.2-7～図 2.7.2-12）。

E4、DRSP のいずれについても投与量で標準化した $AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}tldc}$ 及び C_{max} の分布は、民族間で類似しており、これらの PK パラメータに個体差を超えるような民族差はないと考えられた。また、投与量間でも個体差を超えるような差はみられなかった。

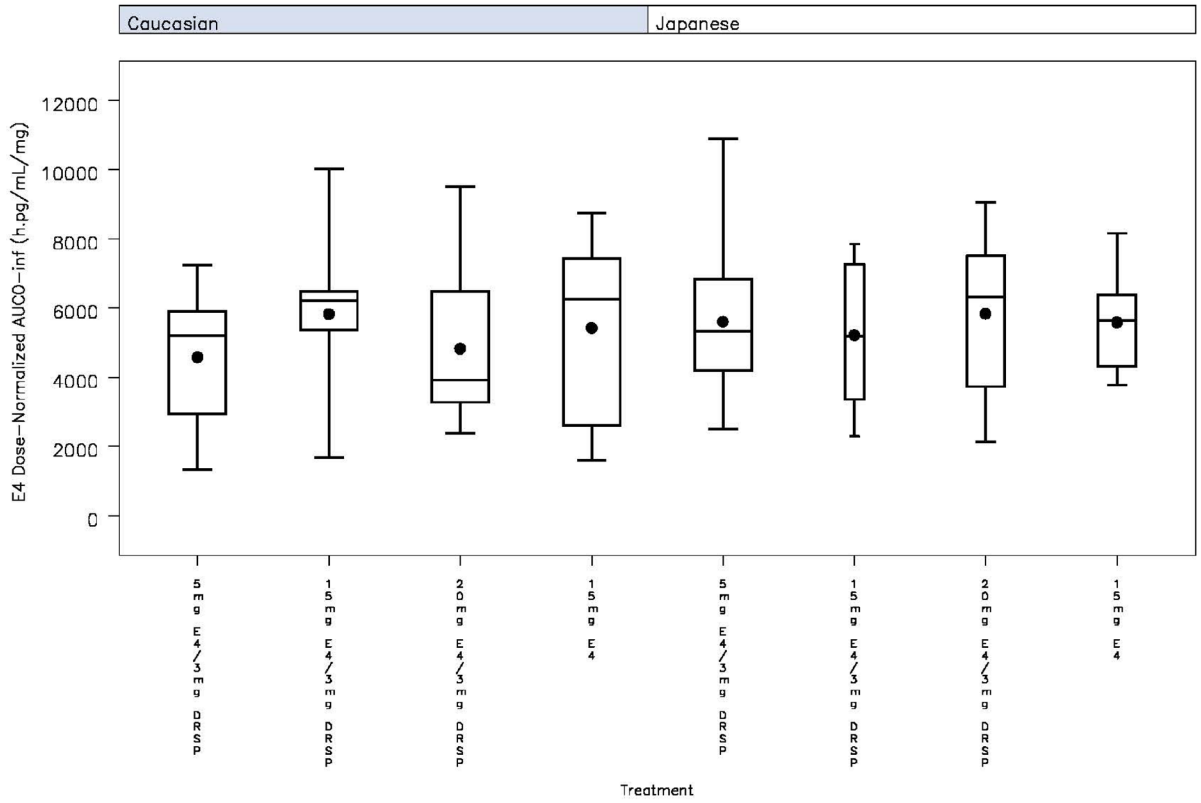


図 2.7.2-7　日本人及び外国人の健康な閉経前成人女性に E4/DRSP を単回経口投与したときの投与量で正規化した E4 の $AUC_{0\text{-}inf}$ の分布（PK データの解析対象集団）（MIT-Es0001-C109 試験）

引用元：MIT-Es0001-C109 試験（資料番号 5.3.3.3-01）Figure 14.2.2.8 を引用

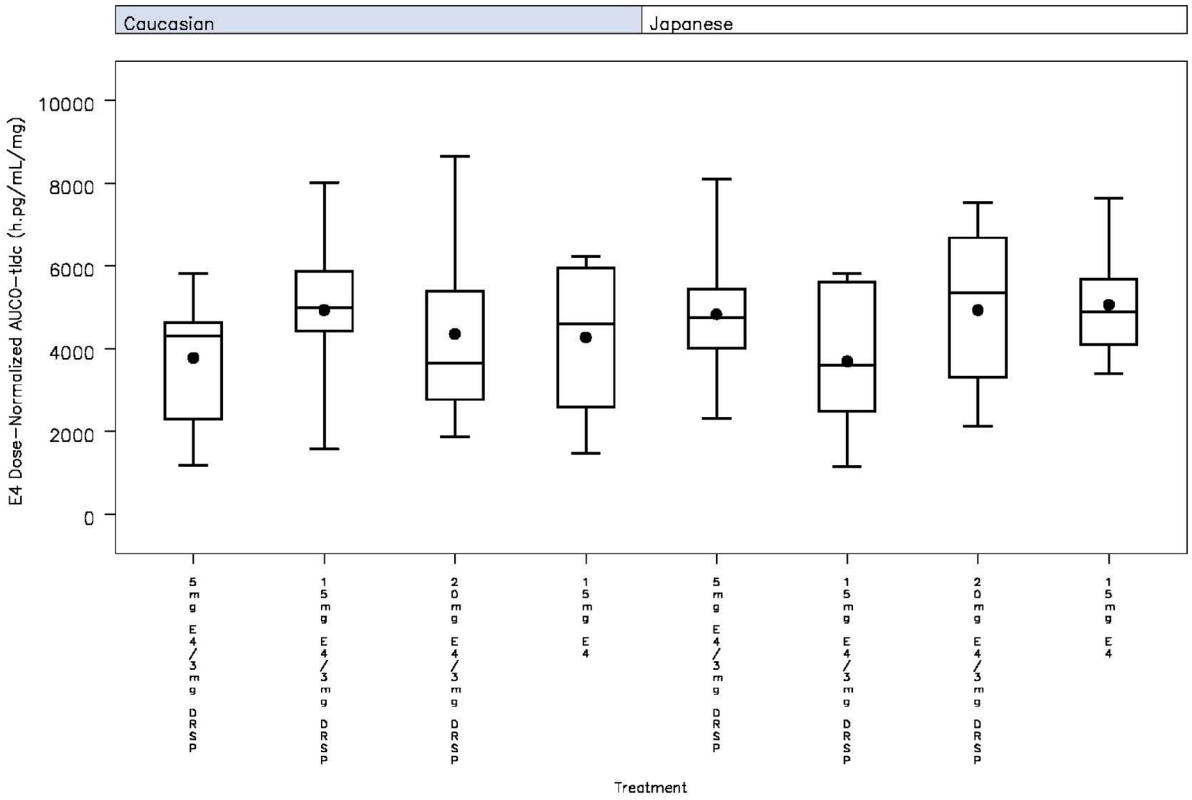


図 2.7.2-8 日本人及び外国人の健康な閉経前成人女性に E4/DRSP を単回経口投与したときの投与量で正規化した E4 の $AUC_{0\text{-}ldc}$ の分布（PK データの解析対象集団）（MIT-Es0001-C109 試験）

引用元：MIT-Es0001-C109 試験（資料番号 5.3.3.3-01）Figure 14.2.2.8 を引用

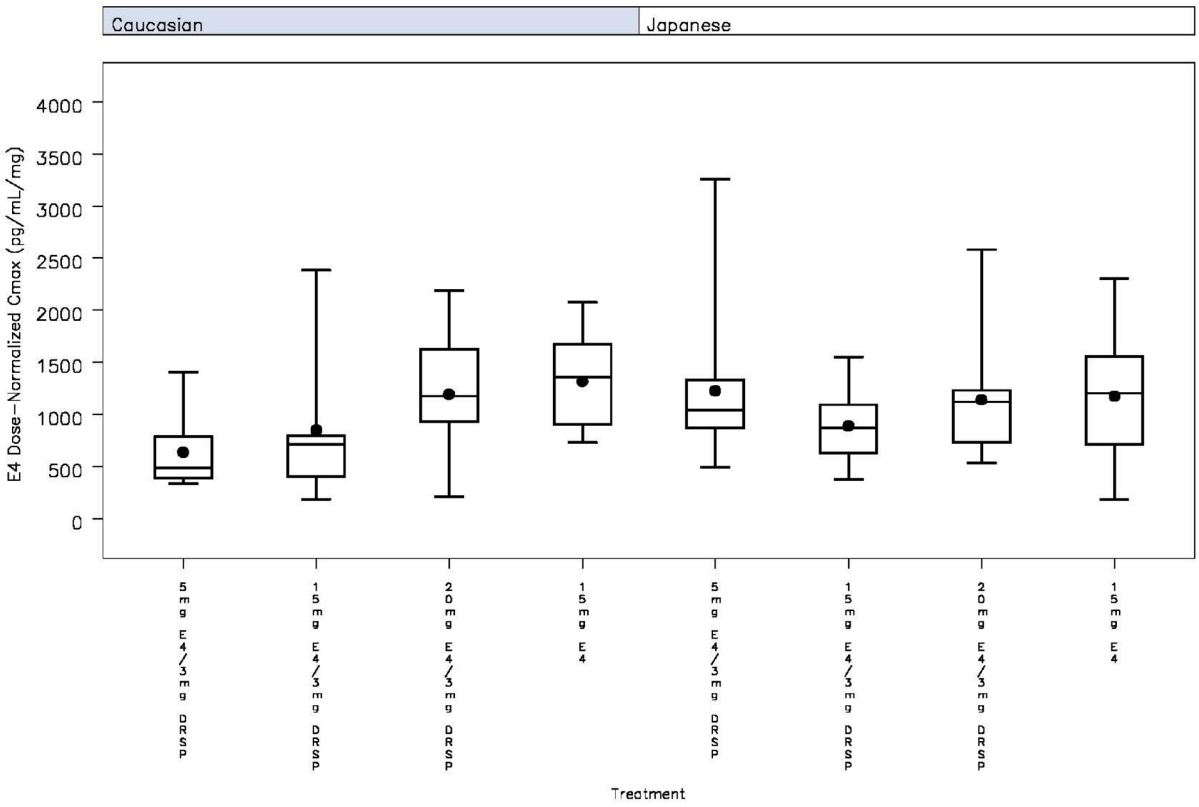


図 2.7.2-9 日本人及び外国人の健康な閉経前成人女性に E4/DRSP を単回経口投与したときの投与量で正規化した E4 の C_{max} の分布（PK データの解析対象集団）（MIT-Es0001-C109 試験）

引用元：MIT-Es0001-C109 試験（資料番号 5.3.3.3-01）Figure 14.2.2.8 を引用

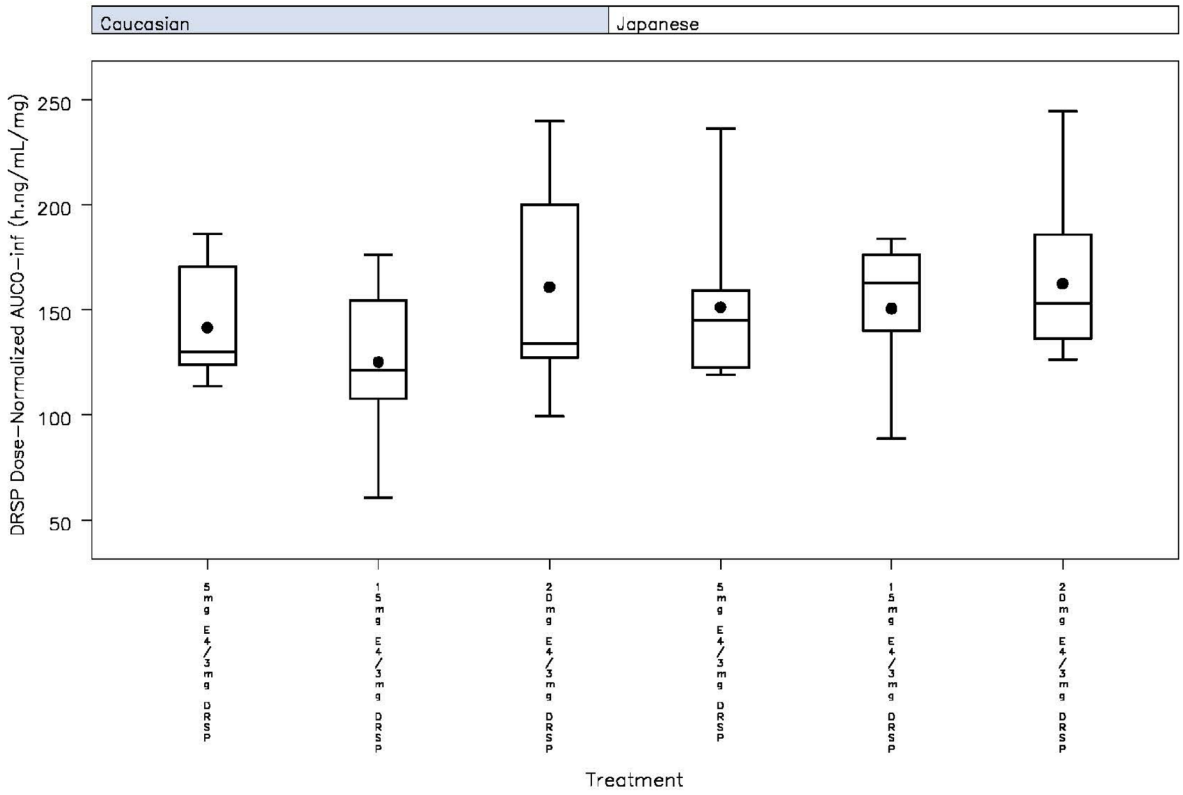


図 2.7.2-10 日本人及び外国人の健康な閉経前成人女性に E4/DRSP を単回経口投与したときの投与量で正規化した DRSP の $AUC_{0\text{-}inf}$ の分布（PK データの解析対象集団）（MIT-Es0001-C109 試験）

引用元：MIT-Es0001-C109 試験（資料番号 5.3.3.3-01）Figure 14.2.2.9 を引用

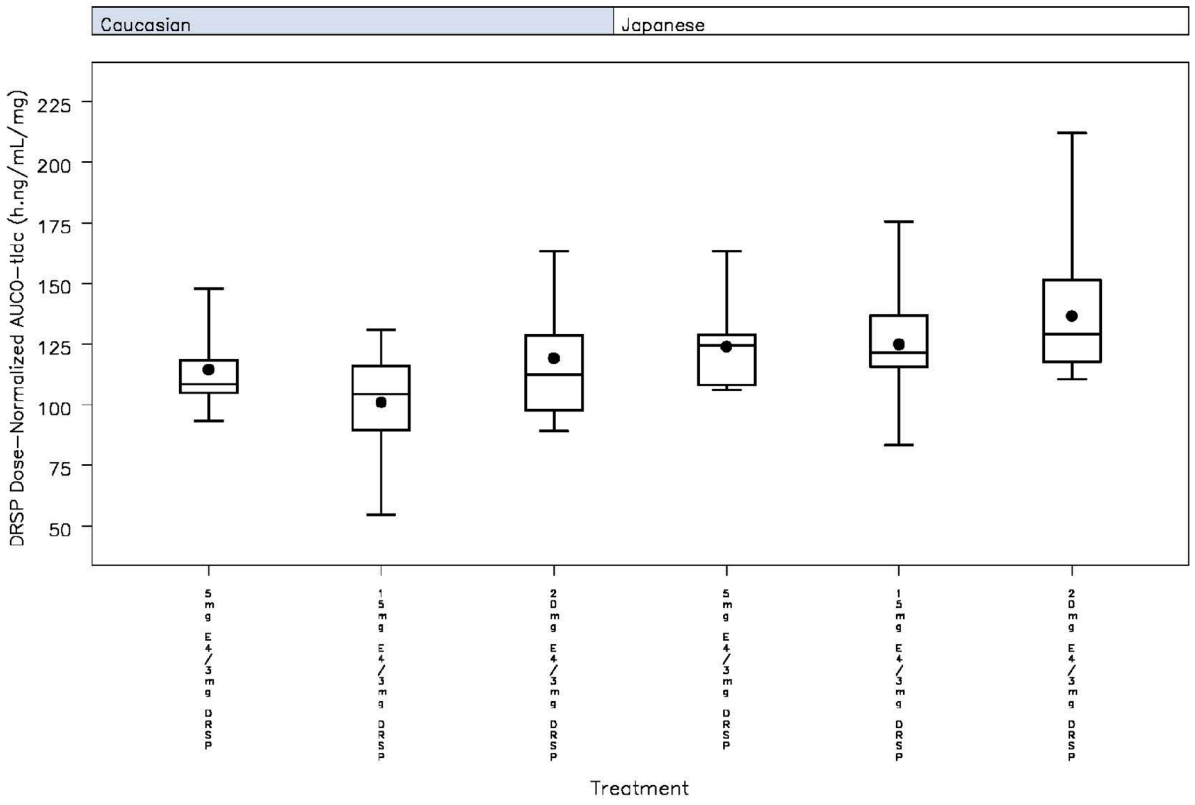


図 2.7.2-11 日本人及び外国人の健康な閉経前成人女性に E4/DRSP を単回経口投与したときの投与量で正規化した DRSP の $AUC_{0\text{-}tldc}$ の分布（PK データの解析対象集団）（MIT-Es0001-C109 試験）

引用元：MIT-Es0001-C109 試験（資料番号 5.3.3.3-01）Figure 14.2.2.9 を引用

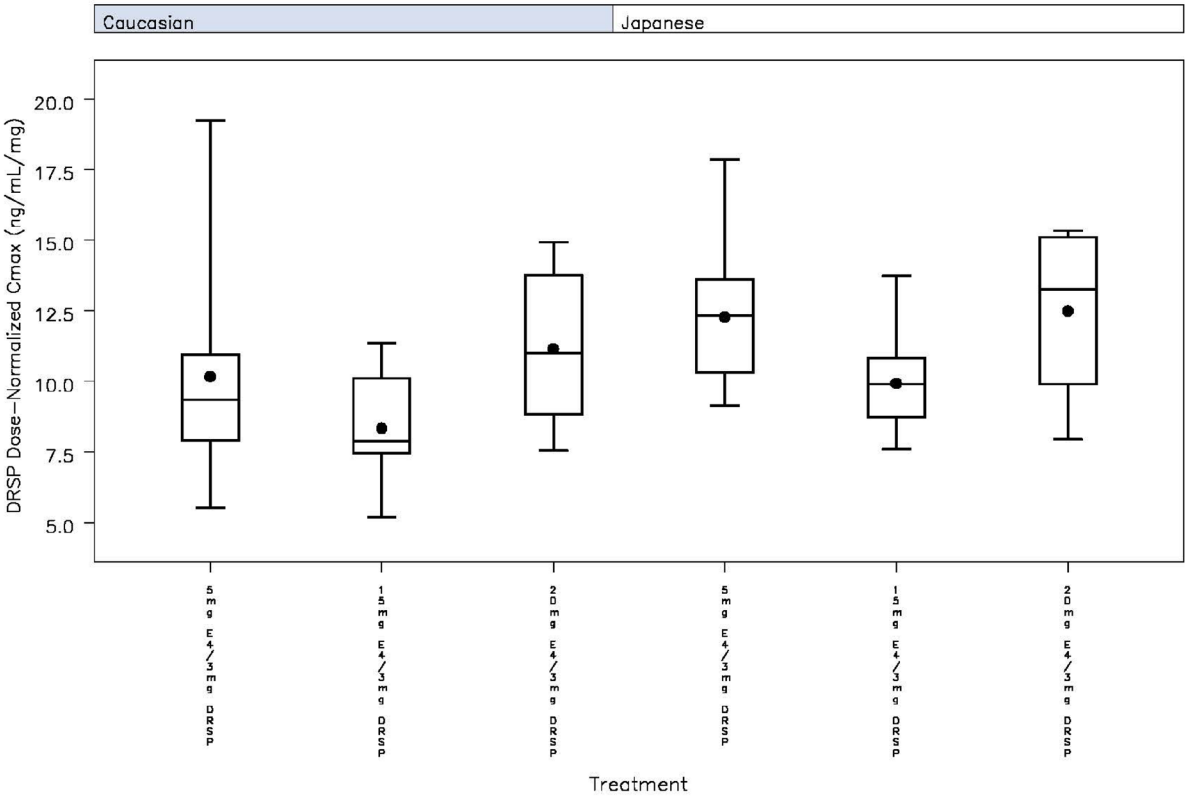


図 2.7.2-12 日本人及び外国人の健康な閉経前成人女性に E4/DRSP を単回経口投与したときの投与量で正規化した DRSP の C_{max} の分布（PK データの解析対象集団）（MIT-Es0001-C109 試験）

引用元：MIT-Es0001-C109 試験（資料番号 5.3.3.3-01）Figure 14.2.2.9 を引用

投与量により標準化した E4 又は DRSP の C_{max}、$AUC_{0\text{-tldc}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の自然対数値について、人種を固定効果、また体重を共変量とする共分散分析モデルを適用し、各 PK パラメータの民族間比（日本人／白人）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。

E4、DRSP ともに民族間比の点推定値は、いずれの PK パラメータでも約 1 であり、両側 95%信頼区間も同様な範囲にあった（表 2.7.2-35 及び表 2.7.2-36）。

以上のことから、E4/DRSP 配合錠投与後における E4 及び DRSP の PK は日本人と白人とで類似していると考えられた。

表 2.7.2-35 E4 の投与量標準化 PK パラメータの民族間比（日本人／白人）（MIT-Es0001-C109 試験）

Parameter (unit)	Geometric means		Mean Ratio	95% Confidence Interval of Ratio
	N=40 Japanese	N=40 Caucasian		
C_{max} (pg/mL/mg)	892.5	899.6	0.99	(0.72, 1.36)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (pg·hr/mL/mg)	4180	4001	1.04	(0.81, 1.34)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (pg·hr/mL/mg)	5072	4657	1.09	(0.84, 1.42)

AUC = area under the plasma concentration-versus-time curve, $AUC_{0\text{-}inf}$ = AUC from time zero to infinite, $AUC_{0\text{-}tlast}$ = AUC from time zero to the last quantifiable concentration, C_{max} = maximum plasma concentration, N = number of subjects

The N for $AUC_{0\text{-}inf}$ Japanese is 36. An ANCOVA on the PK response was used to test for the effect of differences between race groups adjusting for the effect of subject body weight.

引用元：MIT-Es0001-C109 試験（資料番号 5.3.3.3-01）Table 11-7 から作成

表 2.7.2-36 DRSP の投与量標準化 PK パラメータの民族間比（日本人／白人）（MIT-Es0001-C109 試験）

Parameter (unit)	Geometric means		Mean Ratio	95% CI of Ratio
	N=30 Japanese	N=30 Caucasian		
C_{max} (ng/mL/mg)	10.57	10.13	1.04	(0.89, 1.22)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng•hr/mL/mg)	119.8	115.2	1.04	(0.92, 1.17)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•hr/mL/mg)	149.1	139.0	1.07	(0.91, 1.26)

AUC = area under the plasma concentration-versus-time curve, $AUC_{0\text{-}inf}$ = AUC from time zero to infinite, $AUC_{0\text{-}tlast}$ = AUC from time zero to the last quantifiable concentration, C_{max} = maximum plasma concentration, CI = confidence interval, N = number of subjects

The N for $AUC_{0\text{-}inf}$ Japanese is 36. An ANCOVA on the PK response was used to test for the effect of differences between race groups adjusting for the effect of subject body weight.

引用元：MIT-Es0001-C109 試験（資料番号 5.3.3.3-01）Table 11-8 から作成

2.7.2.2.2.1.2.2.3 QT/QTc 間隔に対する影響試験における薬物動態（MIT-Es0001-C106 試験）

外国人の健康な閉経前後成人女性 32 例（Group 1）を対象に、E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠 1 錠を 1 日 1 回、10 日間（Day 1～10）、次いで 5 錠（75 mg/15 mg）を 1 日 1 回、10 日間（Day 11～20）反復経口投与し、Day 10 及び Day 20 における E4 及び DRSP の血漿中濃度を測定した。

いずれの投与量においても、血漿中 E4 濃度は投与後 1 時間（中央値）に C_{max} を示し、Day 20 における平均 C_{max} 及び平均 $AUC_{0\text{-}24}$ は、それぞれ 78.24 ng/mL 及び 379.93 ng·hr/mL であり、Day 10 におけるそれら（14.35 ng/mL 及び 84.43 ng·hr/mL）に対し、5.4 及び 4.5 倍高い値を示した（表 2.7.2-37）。

血漿中 DRSP 濃度は、投与後 1.55～2 時間（中央値）に C_{max} を示し、Day 20 における平均 C_{max} 及び平均 $AUC_{0\text{-}24}$ は、それぞれ 217.81 ng/mL 及び 2605.4 ng·hr/mL であり、Day 10 におけるそれら（40.66 ng/mL 及び 455.5 ng·hr/mL）に対し、5.4 及び 5.8 倍高い値を示した。

表 2.7.2-37 健康成人女性に E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠を 1 錠（15 mg/3 mg）10 日間（Day 1～10）、次いで 5 錠（75 mg/15 mg）10 日間（Day 11～20）反復経口投与したときの Day 10 及び 20 における血漿中 E4 及び DRSP の PK パラメータ（MIT-Es0001-C106 試験）

薬物	パラメータ	Group 1 E4/DRSP 15 mg/3 mg (Day 10) (N=32)	Group 1 E4/DRSP 75 mg/15 mg (Day 20) (N=31)
E4	C_{max} (ng/mL)	14.35 (6.511) [13.04 (46.6)]	78.24 (35.996) [70.81 (48.4)]
	T_{max} (hr)	1.598 (2.3675) [1 (0.5 – 12.1)][a)]	1.162 (0.651) [1 (0.5 – 3)][a)]
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	84.43 (24.49) [80.40 (34.9)]	379.93 (89.00)[b)] [368.96 (25.8)]
DRSP	C_{max} (ng/mL)	40.66 (9.058) [39.71 (22.4)]	217.81 (40.449) [214.31 (18.4)]
	T_{max} (hr)	1.912 (0.7136) [1.55 (1 – 3.07)][a)]	2.162 (0.8707) [2 (1 – 4)][a)]
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	455.5 (113.47) [442 (25.4)]	2605.4 (532.51)[b)] [2554.4 (20.3)]

平均値（標準偏差）、[ ]：幾何平均（幾何 CV%）、a)：中央値（範囲）、b)：n = 30

引用元：MIT-Es0001-C106 試験（資料番号 5.3.3.1-08）Table 8、9、14.2.3.2.1.A、14.2.3.2.2.A、Report Global Exposure and PK Geometric CVs Computations（資料番号 5.3.5.3-06）Section 4.2（E4 の濃度単位を pg/mL から ng/mL に改変）から作成

2.7.2.2.2.1.2.2.4 バルプロ酸併用投与による E4 の薬物動態への影響（MIT-Es0001-C110 試験）

外国人の健康な閉経前女性を対象に、第 1 期に E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠の単独単回経口投与を先行する群、又は第 1 期に UGT2B7（E4 の主代謝酵素）阻害剤であるバルプロ酸（Ethell, 2003）の 500 mg、1 日 2 回（最終日は 1 回のみ）にわたる 12 日間反復経口投与期間中、投与 5 日目のバルプロ酸投与後 2 時間に E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠を併用単回経口投与する群からなるクロスオーバー試験を実施した。なお、第 1 期から第 2 期の休薬期間は 14～21 日とした。E4/DRSP の単独投与時に対するバルプロ酸併用投与時の E4 の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90%信頼区間）は、C_{max} で 135.51%（111.16%～165.19%）、AUC_{0-last} で 124.51%（109.19%～141.98%）、及び AUC_{0-inf} で 113.06%（102.97%～124.14%）であった（表 2.7.2-38）。

代謝物 E4-3-グルクロニドに関しては、C_{max} の代謝物／未変化体比はバルプロ酸併用時も単独投与時とほぼ同様の値を示し、AUC の代謝物／未変化体比はバルプロ酸併用時に約 19%低い値を示した。また、E4-16-グルクロニドに関しては、C_{max} 及び AUC の代謝物／未変化体比はバルプロ酸併用時にそれぞれ約 20%及び約 32%低い値を示した。

以上の結果から、E4 の血漿中濃度はバルプロ酸の併用により軽度に増加するものの、臨床的に問題となるような顕著な増加ではないと考えられた。また、DRSP の PK パラメータにはバルプロ酸併用による影響は認められなかった（表 2.7.2-39）。

表 2.7.2-38 健康な閉経前女性に E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠を単独単回経口投与、又はバルプロ酸 500 mg の 1 日 2 回 12 日間反復経口投与の 5 日目に併用単回経口投与したときの血漿中 E4、E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドの PK パラメータ（PK データの解析対象集団）（MIT-Es0001-C110 試験）

測定対象	パラメータ	バルプロ酸併用時 (N=21)	単独投与時 (N=21)	バルプロ酸併用時／単独投与時	
				幾何最小二乗平均比 (%)	90%信頼区間 (%)
E4	C_{max} (ng/mL)	17.8 (6.28) [16.6 (43.1)]	13.9 (6.35) [12.5 (49.6)]	135.51 < 15.6 / 11.5 >	111.16 – 165.19
	T_{max} (hr)	0.856 (0.429) [0.75 (0.25 – 2.00)][a)]	0.825 (0.592) [0.50 (0.25 – 2.03)][a)]	NC	NC
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	86.5 (23.5) [83.5 (27.9)]	72.9 (28.6) [67.2 (45.0)]	124.51 < 81.1 / 65.1 >	109.19 – 141.98
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	91.0 (22.6)[b)] [88.3 (25.4)]	80.3 (25.7)[c)] [76.7 (31.5)]	113.06 < 87.7 / 77.6 >	102.97 – 124.14
	$t_{1/2}$ (hr)	19.541 (8.607)[b)] [17.827 (46.6)]	22.244 (7.080)[c)] [21.055 (36.8)]	NC	NC
	CL/F (L/hr)	175.2 (45.24)[b)] [169.8 (25.4)]	204 (58.8)[c)] [195.6 (31.5)]	NC	NC
	V_z/F (L)	4790 (2250)[b)] [4370 (44.7)]	6390 (2600)[c)] [5940 (40.1)]	NC	NC
E4-3-グルクロニド	C_{max} (ng/mL)	58.0 (16.1) [55.7 (31.4)]	47.2 (16.7) [44.6 (35.8)]	NC	NC
	MPR	2.129 (34.2)	2.258 (39.6)		
	T_{max} (hr)	0.951 (0.473) [0.75 (0.50 – 2.00)][a)]	1.013 (0.607) [0.75 (0.25 – 2.03)][a)]	NC	NC
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	254 (108) [235 (41.8)]	269 (140) [234 (61.4)]	NC	NC
	MPR	1.783 (36.4)	2.201 (31.5)		
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	286 (108)[d)] [270 (36.1)]	331 (124)[e)] [311 (37.4)]	NC	NC
	MPR	2.020 (28.9)[e)]	2.477 (25.7)[e)]		
	$t_{1/2}$ (hr)	19.270 (11.049)[d)] [16.642 (60.9)]	24.392 (9.958)[b)] [22.513 (43.4)]	NC	NC
E4-16-グルクロニド	C_{max} (ng/mL)	252 (109) [231 (45.3)]	236 (97.0) [219 (41.3)]	NC	NC
	MPR	8.845 (40.5)	11.063 (42.5)		
	T_{max} (hr)	0.879 (0.393) [0.75 (0.50 – 2.00)][a)]	0.894 (0.554) [0.75 (0.25 – 2.03)][a)]	NC	NC
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	440 (123) [423 (31.6)]	530 (183) [491 (46.5)]	NC	NC
	MPR	3.206 (37.3)	4.626 (35.5)		
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	473 (132)[f)] [454 (32.0)]	592 (160)[c)] [570 (30.3)]	NC	NC
	MPR	3.199 (35.5)[f)]	4.805 (34.7)[d)]		
	$t_{1/2}$ (hr)	22.483 (12.684)[f)] [19.118 (68.0)]	23.246 (10.968)[c)] [20.232 (66.7)]	NC	NC

平均値（標準偏差）、[ ]：幾何平均（幾何 CV%）、< >：各投与群の幾何最小二乗平均、MPR：代謝物／未変化体比の幾何平均（CV%）、NC：算出せず

a)：中央値（範囲）、b)：n = 19、c)：n = 18、d)：n = 17、e)：n = 16、f)：n = 15

引用元：MIT-Es0001-C110 試験（資料番号 5.3.3.4-01）Table 6、7、8、9（E4 の濃度単位を pg/mL から ng/mL に改変、CL/F の単位を mL/min から L/hr に改変）から作成

表 2.7.2-39 健康な閉経前女性に E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠を単独単回経口投与、又はバルプロ酸 500 mg の 1 日 2 回 12 日間反復経口投与の 5 日目に併用単回経口投与したときの血漿中 DRSP の PK パラメータ（PK データの解析対象集団）（MIT-Es0001-C110 試験）

測定対象	パラメータ	バルプロ酸併用時 (N=21)	単独投与時 (N=21)	バルプロ酸併用時／単独投与時	
				幾何最小二乗平均比 (%)	90%信頼区間 (%)
DRSP	C_{max} (ng/mL)	30.4 (5.89) [29.9 (19.1)]	30.7 (9.38) [29.3 (33.5)]	NC	NC
	T_{max} (hr)	1.737 (0.778)] [1.50 (1.00 – 4.00)][a)]	1.929 (0.859) [1.50 (1.00 – 4.00)][a)]	NC	NC
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	459 (127) [441 (31.2)]	424 (120) [408 (30.0)]	NC	NC
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	508 (153) [485 (32.5)]	462 (134) [444 (30.6)]	NC	NC
	$t_{1/2}$ (hr)	40.118 (17.020) [36.522 (48.3)]	36.874 (12.686) [34.788 (36.6)]	NC	NC
	CL/F (L/hr)	6.48 (2.238) [6.18 (32.5)]	7.08 (2.274) [6.78 (30.6)]	NC	NC
	V_z/F (L)	337 (82.3) [326 (29.4)]	347 (66.2) [339 (22.7)]	NC	NC

平均値（標準偏差）、[ ]：幾何平均（幾何 CV%）、NC：算出せず、a)：中央値（範囲）

引用元：MIT-Es0001-C110 試験（資料番号 5.3.3.4-01）Table 10（CL/F の単位を mL/min から L/hr に改変）から作成

2.7.2.2.2.1.3 エステトロールとプロゲスチン（ドロスピレノン含む）の併用

2.7.2.2.2.1.3.1 デソゲストレル又はプロゲステロンとの併用によるエステトロールの薬物動態への影響（PR3081 試験）

外国人の健康な閉経前女性を対象に、E4 10 mg 又は 20 mg を単独、E4 20 mg をプロゲスチンである DSG 150 µg、若しくは微粉化プロゲステロン（P4）200 mg と併用の上 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した。

投与開始 12±1 日目から 27±1 日目の定常状態における血漿中 E4 濃度は、大きな個体間変動を示した。服薬時刻（夕刻のほぼ同時刻に服用）や採血時の来院日のばらつきが一因と考えられたが、E4 20 mg の単独投与群及び併用投与群での血漿中 E4 濃度の中央値に顕著な差はみられなかった（表 2.7.2-40）。また、投与開始 29～31 日目（最終投与後 1～3 日）の血漿中 E4 濃度から推定した最終投与後 24 時間における血漿中 E4 のトラフ濃度の中央値も、E4 20 mg の単独投与群と併用投与群との間で顕著な差はみられなかった（表 2.7.2-41）。

表 2.7.2-40 健康な閉経前女性に E4 を単独、E4 と DSG 又は E4 と P4 の併用で 28 日間反復経口投与したときの定常状態［投与 12（±1）～27（±1）日目］における血漿中 E4 濃度（有効性解析対象集団）（PR3081 試験）

	血漿中 E4 濃度 (pg/mL)				
	E4 10 mg (N=10)	E4 20 mg (N=10)	E4 20 mg / DSG 150 µg (N=15)	E4 20 mg / P4 200 mg (N=16)	E4 20 mg 群プール (N=41)
最小値	458.0	25.0	428.0	858.0	25.0
第一四分位数	1139.25	1627.50	2210.00	2513.00	2177.00
中央値	1919.50	2704.00	3540.50	3674.00	3353.00
第三四分位数	2469.00	3977.00	5483.25	4860.00	4928.25
最大値	23048.0	17544.0	34919.0	7728.0	34919.0

引用元：PR3081 試験（資料番号 5.3.4.1-02）Table 11-12 から作成

表 2.7.2-41 健康な閉経前女性に E4 を単独、E4 と DSG 又は E4 と P4 の併用で 28 日間反復経口投与したときの最終投与後 24 時間における血漿中 E4 トラフ濃度及び $t_{1/2}$（有効性解析対象集団）（PR3081 試験）

	群	E4 10 mg (n = 10)	E4 20 mg (n = 8)	E4 20 mg / DSG 150 µg (n = 14)	E4 20 mg / P4 200 mg (n = 15)
E4 トラフ濃度 (pg/mL)	平均値（標準偏差）	1344.74 (520.155)	1771.03 (987.567)	2651.68 (1486.538)	2233.33 (668.225)
	中央値（範囲）	1448.34 (597.3 – 2200.6)	1964.89 (149.7 – 2990.4)	2511.46 (559.3 – 5980.7)	2037.03 (1065.6 – 3489.3)
$t_{1/2}$ (hr)	平均値（標準偏差）	22.63 (9.632)	18.17 (8.958)	19.60 (7.063)	26.64 (17.315)
	中央値（範囲）	20.51 (12.7 – 44.4)	15.58 (8.8 – 35.5)	17.44 (12.7 – 39.4)	22.65 (11.1 – 70.0)

E4 トラフ濃度：最終投与後 3 時点の消失推移からの回帰計算値

引用元：PR3081 試験（資料番号 5.3.4.1-02）Table 11-13、11-15 から作成

2.7.2.2.2.1.3.2 エステトロールとドロスピレノン又はレボノルゲストレルの併用による卵巣抑制及び肝機能への影響を評価した用量設定試験（ES-C01 試験）

外国人の健康な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/150 µg、E4/LNG 10 mg/150 µg、又は E4/LNG 20 mg/150 µg を反復経口投与（24 日間連日投与後 4 日間休薬を 1 周期として、計 3 周期）した。

投与開始 24 ±1 日目における血漿中 E4 のトラフ濃度は、投与量に依存して増加した。また、LNG 併用群での血漿中 E4 のトラフ濃度は DRSP 併用群に比し、やや低い値を示した（表 2.7.2-42）。

表 2.7.2-42 健康な閉経前女性に E4 を DRSP 又は LNG と併用して反復経口投与（24 日間連日投与後 4 日間休薬を計 3 周期）したときの血漿中 E4 トラフ濃度（PK データの解析対象集団）（ES-C01 試験）

	血漿中 E4 トラフ濃度 (pg/mL)				
	E4 5 mg / DRSP 3 mg (N=17)	E4 10 mg / DRSP 3 mg (N=19)	E4 5 mg / LNG 150 µg (N=18)	E4 10 mg / LNG 150 µg (N=17)	E4 20 mg / LNG 150 µg (N=18)
Cycle 1	638.4 (444.69)	1361.1 (455.01)	510.1 (215.73)	1006.2 (395.09)	2268.0 (850.78)
Cycle 3	568.3 (330.67)	1365.5 (387.36)	527.1 (239.16)	879.8 (354.21)	2005.1 (793.47)

平均値（標準偏差）

引用元：ES-C01 試験（資料番号 5.3.4.1-05）Table 25 から作成

E4/DRSP 10 mg/3 mg 群及び E4/LNG 10 mg/150 µg 群の定常状態（第 3 投与周期の Day 21～24）における投与後 24 時間までの累積尿中排泄率を検討した。E4 未変化体、主代謝物であるグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の合計としての累積排泄率は、投与量の 79.7%（中央値、範囲：61.1～99.0%）であり（表 2.7.2-43）。経口投与量の約 80%以上が吸収されると考えられた。また、投与後 24 時間の尿中に投与量の 60.7%（中央値）が E4 のグルクロン酸抱合体として、17.6%が E4 の硫酸抱合体として排泄された。未変化体 E4 の排泄率は投与量の 0.3%とわずかであった。

表 2.7.2-43 健康な閉経前女性に E4 10 mg を DRSP 3 mg 又は LNG 150 µg と併用して反復経口投与（24 日間連日投与後 4 日間休薬を計 3 周期）したときの定常状態における投与後 0～24 時間の E4 及び E4 抱合代謝物の尿中排泄量（ES-C01 試験）

	投与後 0～24 時間の尿中排泄量（N=10）	
	中央値	範囲
E4-グルクロン酸抱合体	6.07 mg (60.7%)	4.76 – 7.72 mg (47.6% – 77.2%)
E4-硫酸抱合体	1.76 mg (17.6%)	1.32 – 2.21 mg (13.2% – 2.21%)
未変化体（非抱合 E4）	0.03 mg (0.3%)	0.02 – 0.07 mg (0.2% – 0.6%)
合　計	7.97 mg (79.7%)	6.11 – 9.90 mg (61.1% – 99.0%)

（　）：E4 投与量 10 mg に対する排泄率

引用元：ES-C01 試験（資料番号 5.3.4.1-05）Section 8.1.4 から作成

2.7.2.2.2.2 内因性要因を検討した試験

2.7.2.2.2.2.1 肝障害薬物動態試験（MIT-Do001-C102 試験）

肝機能正常者（グループ 1）、Child-Pugh（CP）分類 A（軽度肝障害）（グループ 2）、CP 分類 B（中等度肝障害）（グループ 3）及び CP 分類 C（重度肝障害）（グループ 4）の女性を対象に、E4 の PK に及ぼす肝障害の影響について、非盲検、並行群間比較試験により検討した。肝機能正常者については、肝障害を有する被験者と年齢、ボディマス指数（BMI）、喫煙習慣をマッチングさせた。各グループ 8 例ずつ合計 32 例が組み入れられ、全例が試験を完了した。組み入れられた 32 例全員を PK 解析対象とした。

各グループの被験者に E4 20 mg を絶食下で単回経口投与したときの PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2-44 に、3 つの肝機能分類のそれぞれについて、分散分析モデルを用いた E4 の C_{max} 及び AUC_{inf} の GM の比（肝機能障害者 vs.正常者）の推定値を表 2.7.2-45 に示す。

C_{max} の GM は肝機能正常者と比較して、軽度肝障害者で約 1.7 倍、中等度肝障害者で約 1.9 倍、重度肝障害者で約 5.4 倍であった。E4 の AUC_{inf} の GM は肝機能正常者（104.29 h·ng/mL）と比較して軽度肝障害者（116.80 h·ng/mL）では約 1.1 倍、中等度肝障害者（107.64 h·ng/mL）では約 1.0 倍で同等であり、重度肝障害者（197.53 h·ng/mL）では約 1.9 倍に増加した。t_{max} は 0.23 時間から 1.92 時間の範囲で、t_{max} の中央値はすべてのグループで同等であった。

E4 のみかけの全身クリアランス（CL/F）の GM は、肝機能正常者、軽度及び中等度肝障害者で同等であったが、重度肝障害者（101.25 L/h）では肝機能正常者（191.77 L/h）と比較して約半分であった。

みかけの分布容積（Vz/F）の GM は、肝機能正常者の 5996.6 L に対し、重度肝障害者では 1201.4 L であった以外は、肝障害者間で同等であった。

表 2.7.2-44 E4 の PK パラメータ（PK データの解析対象集団）（MIT-Do001-C102 試験）

PK Parameter (Unit)	Summary Statistics	Normal (N=8)	Mild (N=8)	Moderate (N=8)	Severe (N=8)
C_{max} (ng/mL)	n	8	8	8	8
	Mean	23.878	38.363	52.410	117.025
	SD	12.1680	18.6620	42.5795	38.2407
	%CV	51.0	48.6	81.2	32.7
	Median	24.800	34.900	41.100	109.000
	Min, Max	7.72, 41.90	15.00, 68.00	7.78, 146.00	58.20, 174.00
	GM	20.750	34.460	39.350	111.220
	Geo %CV	65.8	53.8	104.4	36.2

表 2.7.2-44 E4 の PK パラメータ（PK データの解析対象集団）（MIT-Do001-C102 試験）（続き）

PK Parameter (Unit)	Summary Statistics	Normal (N=8)	Mild (N=8)	Moderate (N=8)	Severe (N=8)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	n	8	8	8	8
	Mean	108.35	121.79	123.09	204.95
	SD	30.393	42.016	64.632	60.840
	%CV	28.1	34.5	52.5	29.7
	Median	112.62	105.96	115.30	179.68
	Min, Max	61.1, 151.0	84.8, 217.0	44.8, 231.6	138.0, 292.8
	GM	104.29	116.80	107.64	197.53
	Geo %CV	31.1	30.0	62.3	29.3
AUC_{0-24h} (h*ng/mL)	n	8	8	8	8
	Mean	63.51	72.92	103.05	183.59
	SD	21.074	25.165	58.392	46.927
	%CV	33.2	34.5	56.7	25.6
	Median	63.80	66.29	92.61	171.67
	Min, Max	34.0, 102.3	51.2, 127.1	39.6, 197.8	133.9, 285.1
	GM	60.41	69.76	88.75	179.05
	Geo %CV	35.4	31.4	65.1	23.6
AUC_{last} (h*ng/mL)	n	8	8	8	8
	Mean	107.02	120.69	122.12	203.91
	SD	30.527	42.245	64.680	60.820
	%CV	28.5	35.0	53.0	29.8
	Median	111.36	105.22	113.73	178.03
	Min, Max	59.2, 150.1	82.4, 216.4	44.2, 230.9	137.3, 292.0
	GM	102.85	115.60	106.58	196.47
	Geo %CV	31.9	30.5	62.8	29.4
T_{max} (h)	n	8	8	8	8
	Median	0.475	0.375	0.500	0.250
	Min, Max	0.23, 1.00	0.23, 1.92	0.25, 1.48	0.25, 1.00
$T_{1/2}$ (h)	n	8	8	8	8
	Mean	22.308	22.063	16.573	8.971
	SD	5.6626	11.0157	8.8768	4.3007
	%CV	25.4	49.9	53.6	47.9
	Median	22.717	16.220	14.272	6.260
	Min, Max	15.28, 29.69	13.57, 43.03	7.71, 34.46	5.86, 17.36
	GM	21.670	20.070	14.790	8.220
	Geo %CV	26.3	47.1	53.6	44.9

表 2.7.2-44 E4 の PK パラメータ（PK データの解析対象集団）（MIT-Do001-C102 試験）（続き）

PK Parameter (Unit)	Summary Statistics	Normal (N=8)	Mild (N=8)	Moderate (N=8)	Severe (N=8)
CL/F (L/h)	n	8	8	8	8
	Mean	200.09	177.13	214.77	104.83
	SD	65.631	44.624	126.005	28.453
	%CV	32.8	25.2	58.7	27.1
	Median	177.60	188.75	175.13	111.40
	Min, Max	132.5, 327.1	92.2, 235.9	86.4, 446.3	68.3, 145.0
	GM	191.77	171.23	185.80	101.25
	Geo %CV	31.1	30.0	62.3	29.3
λz (1/h)	n	8	8	8	8
	Mean	0.0329	0.0373	0.0520	0.0905
	SD	0.00847	0.01404	0.02395	0.03248
	%CV	25.7	37.6	46.1	35.9
	Median	0.0307	0.0428	0.0493	0.1108
	Min, Max	0.023, 0.045	0.016, 0.051	0.020, 0.090	0.040, 0.118
	GM	0.0300	0.0300	0.0500	0.0800
	Geo %CV	26.3	47.1	53.6	44.9
Vz/F (L)	n	8	8	8	8
	Mean	6594.8	5829.2	4756.1	1263.4
	SD	2961.56	3898.49	2985.72	399.17
	%CV	44.9	66.9	62.8	31.6
	Median	6428.8	4800.6	4152.0	1220.1
	Min, Max	2921, 11539	1805, 14645	1564, 9558	599, 1814
	GM	5996.6	4958.2	3963.2	1201.4
	Geo %CV	50.6	65.6	73.6	36.5

AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{inf}=AUC from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=AUC up to the last time with concentration above the lower limit of quantitation; AUC_{0-24h}=AUC from time 0 to 24 h post-dose; CL/F=apparent clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; Geo=geometric; GM=geometric mean; λz=terminal elimination phase rate constant; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects (PK set); n=number of subjects analyzed; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; T_{max}=time to attain Cmax; $T_{1/2}$=terminal elimination half-life; Vz/F=apparent volume of distribution during terminal phase; %CV=percent coefficient of variation
引用元：MIT-Do001-C102 試験（資料番号 5.3.3.3-02）Table 8 を引用

各 PK パラメータを自然対数変換後、肝障害程度を固定分類変数とする分散分析を適用し、肝機能正常者に対する GM の比の点推定値、並びに両側 90%信頼区間を算出した（表 2.7.2-45）。

表 2.7.2-45 E4 の PK パラメータに及ぼす肝機能の影響に関する E4 の点推定値及び 90%信頼区間（PK データの解析対象集団）（MIT-Do001-C102 試験）

Comparison (Test vs. Reference)	PK Parameter	Test		Reference		Geometric Mean Ratio (Test/Reference)	
		n	Geometric LS Mean	n	Geometric LS Mean	Estimate	90% CI
Mild vs. Normal	C_{max} (ng/mL)	8	34.5	8	20.8	1.661	(0.991, 2.783)
	AUC_{inf} (h*ng/mL)	8	117	8	104	1.120	(0.808, 1.552)
Moderate vs. Normal	C_{max} (ng/mL)	8	39.4	8	20.8	1.896	(1.132, 3.178)
	AUC_{inf} (h*ng/mL)	8	108	8	104	1.032	(0.745, 1.431)
Severe vs. Normal	C_{max} (ng/mL)	8	111	8	20.8	5.359	(3.198, 8.981)
	AUC_{inf} (h*ng/mL)	8	198	8	104	1.894	(1.367, 2.625)

ANOVA=analysis of variance; AUC_{inf}=Area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; CI=confidence interval; Cmax=maximum observed plasma concentration; LS=least squares; n=number of analyzed subjects; PK=pharmacokinetic.

引用元：MIT-Do001-C102 試験（資料番号 5.3.3.3-02）Table 12 を引用

分散分析の結果、肝機能正常者と比較して、中等度及び重度肝障害者の C_{max} の GM の比はそれぞれ 1.896（90%信頼区間：1.132～3.178）及び 5.359（90%信頼区間：3.198～8.981）であり関連が認められた。一方、軽度肝障害者と肝機能正常者を比較したときの C_{max} の GM の比は 1.661（90%信頼区間：0.991～2.783）であり、関連は認められなかった。

追加の探索的分析として、肝障害及び BMI が PK パラメータに与える影響を、肝障害と BMI、及びその交互作用を追加因子として含めた 2 元配置分散分析モデルを用いて評価した（表 2.7.2-46）。

表 2.7.2-46 E4 の PK パラメータと Child-Pugh スコアのパラメータの関連性（PK データの解析対象集団）（MIT-Do001-C102 試験）

Dependent Variable	Independent Variable	Sum of Squares	DF	Mean Square	F	p-value
C_{max} (ng/mL)	Hepatic	11.9	3	3.97	10.9	0.0001
	BMI	0.020	1	0.020	0.054	0.8175
	Hepatic*BMI	1.58	3	0.526	1.45	0.2537
AUC_{inf} (h*ng/mL)	Hepatic	2.15	3	0.715	4.88	0.0087
	BMI	0.496	1	0.496	3.38	0.0784
	Hepatic*BMI	0.108	3	0.036	0.245	0.8641

ANOVA=analysis of variance; AUC_{inf}=Area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; BMI=body mass index; C_{max}=maximum observed plasma concentration; DF=degree of freedom.

Note: Hepatic and BMI here refers respectively to the hepatic function group and BMI group.

引用元：MIT-Do001-C102 試験（資料番号 5.3.3.3-02）Table 13 を引用

2 元配置分散分析により、肝機能は C_{max} と $AUC_{0\text{-}inf}$ に影響を与える変数であることが確認されたが、BMI は影響を及ぼさなかった。

E4 の主要代謝物（E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニド）の C_{max}、AUC_{inf} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ を表 2.7.2-47 及び表 2.7.2-48 に示す。

E4-3-グルクロニドの C_{max}（GM、以下同）はすべての肝障害群で同等であった。AUC_{inf} は肝機能正常者と比較して中等度及び重度肝障害者でわずかな減少を示したが、$AUC_{0\text{-}24}$ は全群で同等であった。

E4-16-グルクロニドの C_{max}、AUC_{inf} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の中央値、平均値及び GM は肝障害者で高く、重度肝障害者で最も高値であった。肝機能正常者では C_{max} で、重度肝障害者では AUC で%CV が高かったため、結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.2-47 E4-3-グルクロニドの PK パラメータ（PK データの解析対象集団）（MIT-Do001-C102 試験）

PK Parameter (Unit)	Summary Statistics	Normal (N=8)	Mild (N=8)	Moderate (N=8)	Severe (N=8)
C_{max} (ng/mL)	n	8	8	8	8
	Mean	73.238	118.113	122.863	96.250
	SD	27.4139	33.9047	49.9016	22.8747
	%CV	37.4	28.7	40.6	23.8
	Median	70.100	114.000	133.000	91.550
	Min, Max	27.40, 127.00	66.50, 168.00	41.40, 200.00	70.20, 130.00
	GM	68.240	113.610	111.990	93.970
	Geo %CV	44.8	31.2	52.9	23.6
AUC_{inf} (h·ng/mL)	N	8	7	6	8
	Mean	485.88	506.96	388.13	367.42
	SD	169.100	108.644	135.640	207.439
	%CV	34.8	21.4	34.9	56.5
	Median	495.16	483.73	412.85	305.49
	Min, Max	251.1, 725.5	398.7, 654.9	167.9, 515.7	218.5, 855.8
	GM	458.11	497.24	363.25	332.77
	Geo %CV	39.1	21.4	44.8	46.1
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)	N	8	8	8	8
	Mean	290.53	322.40	282.87	314.97
	SD	79.803	72.219	90.879	118.250
	%CV	27.5	22.4	32.1	37.5
	Median	309.09	302.66	299.08	264.88
	Min, Max	155.0, 419.3	244.2, 460.9	157.0, 411.4	211.5, 568.7
	GM	279.86	315.86	269.04	299.07
	Geo %CV	31.1	21.6	35.8	34.0

AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{inf}=AUC from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=AUC up to the last time with concentration above the lower limit of quantitation; $AUC_{0\text{-}24h}$=AUC from time 0 to 24 h post-dose; C_{max}=maximum observed plasma concentration; Geo=geometric; GM=geometric mean; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects (PK set); n=number of subjects analyzed; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; %CV=percent coefficient of variation

引用元：MIT-Do001-C102 試験（資料番号 5.3.3.3-02）Table 9 から作成

表 2.7.2-48 E4-16-グルクロニドの PK パラメータ（PK データの解析対象集団）（MIT-Do001-C102 試験）

PK Parameter (Unit)	Summary Statistics	Normal (N=8)	Mild (N=8)	Moderate (N=8)	Severe (N=8)
C_{max} (ng/mL)	n	8	8	8	8
	Mean	419.750	745.750	785.625	952.625
	SD	219.7146	233.9809	297.5111	354.5045
	%CV	52.3	31.4	37.9	37.2
	Median	513.000	712.500	759.500	894.000
	Min, Max	105.00, 699.00	385.00, 1030.00	431.00, 1130.00	583.00, 1660.00
	GM	353.110	711.100	734.210	901.010
	Geo %CV	78.1	35.0	41.7	36.2
AUC_{inf} (h·ng/mL)	n	8	7	7	8
	Mean	946.46	1389.24	1518.70	2467.86
	SD	334.842	177.588	412.956	1779.722
	%CV	35.4	12.8	27.2	72.1
	Median	932.27	1358.39	1534.85	1959.93
	Min, Max	474.8, 1599.7	1192.1, 1735.8	761.8, 2046.8	1046.7, 6482.2
	Geo Mean	896.29	1380.13	1459.97	2081.97
	Geo %CV	36.8	12.2	33.1	63.8
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)	n	8	8	8	8
	Mean	676.36	1038.91	1293.40	2295.22
	SD	225.786	231.493	360.886	1500.633
	%CV	33.4	22.3	27.9	65.4
	Median	613.15	1061.93	1323.09	1922.86
	Min, Max	349.9, 1012.3	706.8, 1489.4	699.3, 1744.5	1046.0, 5542.7
	Geo Mean	643.44	1017.08	1244.09	1977.74
	Geo %CV	35.3	22.3	31.7	60.0

AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{inf}=AUC from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=AUC up to the last time with concentration above the lower limit of quantitation; $AUC_{0\text{-}24h}$=AUC from time 0 to 24 h post-dose; C_{max}=maximum observed plasma concentration; Geo=geometric; GM=geometric mean; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects (PK set); n=number of subjects analyzed; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; %CV=percent coefficient of variation

引用元：MIT-Do001-C102 試験（資料番号 5.3.3.3-02）Table 10 から作成

2.7.2.2.2.2.2 腎障害薬物動態試験（MIT-Do001-C103 試験）

腎機能正常者［推定糸球体濾過量（eGFR）≥90 mL/min/1.73 m^2）］（グループ 1）、軽度腎障害（eGFR ≥60～< 90 mL/min/1.73 m^2）（グループ 4）、中等度腎障害（eGFR ≥30～< 60 mL/min/1.73 m^2）（グループ 3）、重度腎障害（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2）（グループ 2）の女性を対象に、E4 の PK に及ぼす腎障害の影響について、非盲検、群逐次試験により検討した。腎機能正常群については、腎障害を有する被験者と年齢及び BMI をマッチングさせた。グループ 1 には、年齢と BMI が全腎障害者の範囲内（可能な限り両端を補完）にある被験者が含まれ、中央値の両側には約 50%の被験者が含まれた。本試験は 2 つのパートに分けて実施され、パート 1 ではグループ 1 及び 2 の被験者が、パート 2 ではグループ 1、3 及び 4 の被験者が組み入れられた。各グループ 8 例ずつ合計 32 例が組み入れられ、パート 2 では、年齢、BMI、喫煙状況のマッチング基準を満たすため、グループ 1 に被験者 2 名が追加で登録された。全例が試験を完了し、組み入れられた 34 例全員を PK 解析対象とした。全ての被験者に E4 20 mg が単回経口投与された。

E4 及び主要代謝物（E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニド）の PK パラメータを対数変換し、eGFR との関連性について線形回帰モデルにより検討した結果を表 2.7.2-49、表 2.7.2-50 及び表 2.7.2-51 に示す。

線形回帰分析により、すべての主要な E4 及び主要代謝物の PK パラメータは、E4 の C_{max} の 90%信頼区間の上限を除いて、eGFR との有意な関係が示唆された。

表 2.7.2-49 E4 の PK パラメータと eGFR の関連性（PK データの解析対象集団）（MIT-Do001-C103 試験）

PK Parameter	Number of Subjects	Slope Estimate	90% Confidence Interval
C_{max} (ng/mL)	34	-0.005	(-0.009, 0)
AUC_{inf} (h·ng/mL)	31	-0.01	(-0.014, -0.006)
AUC_{last} (h·ng/mL)	34	-0.01	(-0.013, -0.006)
CL/F (L/h)	31	0.01	(0.006, 0.014)
CLr (L/h)	34	0.012	(0.008, 0.016)

AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{inf}=AUC from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=AUC up to the last time with concentration above the lower limit of quantitation; CL/F=apparent clearance; CLr=renal clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; PK=pharmacokinetic

引用元：MIT-Do001-C103 試験（資料番号 5.3.3.3-03）Table 13 から作成

表 2.7.2-50 E4-3-グルクロニドの PK パラメータと eGFR の関連性（PK データの解析対象集団）（MIT-Do001-C103 試験）

PK Parameter	Number of Subjects	Slope Estimate	90% Confidence Interval
C_{max} (ng/mL)	34	-0.008	(-0.012, -0.005)
AUC_{inf} (h·ng/mL)	32	-0.026	(-0.031, -0.022)
AUC_{last} (h·ng/mL)	34	-0.027	(-0.032, -0.023)
CLr (L/h)	34	0.025	(0.022, 0.028)

AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{inf}=AUC from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=AUC up to the last time with concentration above the lower limit of quantitation; CLr=renal clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; PK=pharmacokinetic

引用元：MIT-Do001-C103 試験（資料番号 5.3.3.3-03）Table 15 から作成

表 2.7.2-51 E4-16-グルクロニドの PK パラメータと eGFR の関連性（PK データの解析対象集団）（MIT-Do001-C103 試験）

PK Parameter	Number of Subjects	Slope Estimate	90% Confidence Interval
C_{max} (ng/mL)	34	-0.012	(-0.016, -0.008)
AUC_{inf} (h·ng/mL)	32	-0.02	(-0.023, -0.017)
AUC_{last} (h·ng/mL)	34	-0.021	(-0.024, -0.018)
CLr (L/h)	34	0.025	(0.022, 0.028)

AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{inf}=AUC from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=AUC up to the last time with concentration above the lower limit of quantitation; CLr=renal clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; PK=pharmacokinetic

引用元：MIT-Do001-C103 試験（資料番号 5.3.3.3-03）Table 17 から作成

腎機能の程度が E4 及び主要代謝物の PK に及ぼす影響について分散分析により検討した結果を表 2.7.2-52、表 2.7.2-53 及び表 2.7.2-54 に示す。

E4 の C_{max} は、腎機能正常者に比べ、軽度、中等度、重度腎障害者でそれぞれ 9%、44%、58%増加した。E4 の AUC_{inf} については腎機能正常者と比較して、軽度、中等度、重度腎障害者ではそれぞれ 40%、100%、114%増加した。E4 の CLr は腎機能正常者と比較して軽度腎障害者では 2.0%（90%信頼区間：-35.9%～29.3%）しか低下せず、中等度及び重度腎障害者では、それぞれ 25.0%（90%信頼区間：-3.9%～45.9%）及び 66.9%（90%信頼区間：54.1%～76.1%）低下した（表 2.7.2-52）。

表 2.7.2-52 E4 の PK パラメータに及ぼす腎機能の影響に関する E4 の点推定値及び 90%信頼区間（PK データの解析対象集団）（MIT-Do001-C103 試験）

Comparison (Test/Reference)	PK Parameter	Test n	Test Geometric LS Mean	Reference n	Reference Geometric LS Mean	Geometric LS Mean Ratio (Test/Reference) Estimate	90% CI
Mild vs. Normal	C_{max} (ng/mL)	8	18.9	10	17.3	1.092	(0.714, 1.668)
Moderate vs. Normal		8	24.9	10	17.3	1.440	(0.942, 2.200)
Severe vs. Normal		8	27.4	10	17.3	1.580	(1.034, 2.415)
Mild vs. Normal	AUC_{inf} (h·ng/mL)	7	117	9	83.3	1.400	(0.985, 1.988)
Moderate vs. Normal		8	166	9	83.3	1.996	(1.423, 2.800)
Severe vs. Normal		7	178	9	83.3	2.139	(1.506, 3.038)
Mild vs. Normal	AUC_{last} (h·ng/mL)	8	115	10	76.3	1.504	(1.074, 2.106)
Moderate vs. Normal		8	161	10	76.3	2.108	(1.506, 2.951)
Severe vs. Normal		8	163	10	76.3	2.141	(1.530, 2.998)
Mild vs. Normal	CL/F (L/h)	7	172	9	240	0.715	(0.503, 1.015)
Moderate vs. Normal		8	120	9	240	0.501	(0.357, 0.703)
Severe vs. Normal		7	112	9	240	0.468	(0.329, 0.664)
Mild vs. Normal	CLr (L/h)	8	0.331	10	0.337	0.980	(0.707, 1.359)
Moderate vs. Normal		8	0.253	10	0.337	0.750	(0.541, 1.039)
Severe vs. Normal		8	0.112	10	0.337	0.331	(0.239, 0.459)

AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=AUC up to the last time with concentration above the lower limit of quantitation; CI=confidence interval; CL/F=apparent clearance; CLr=renal clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; LS=least squares; n=number of analyzed subjects; PK=pharmacokinetic

引用元：MIT-Do001-C103 試験（資料番号 5.3.3.3-03）Table 14 から作成

E4-3-グルクロニドについては軽度腎障害者では腎機能正常者と比較して、C_{max} への影響は無視できるほどの程度であった（＋8.2%）。中等度及び重度腎障害者では、C_{max} はそれぞれ 46.4%（90%信頼区間：2.4%～109.3%）及び 93.3%（90%信頼区間：35.2%～176.4%）高かった。AUC_{inf} は、軽度腎障害者で 33.0%（90%信頼区間：-18.1%～116.1%）、中等度腎障害者で 197.4%（90%信頼区間：86.2%～374.8%）、重度腎障害者で腎機能正常者の約 7.8 倍（675.8%、90%信頼区間：385.9%～1138.7%）の増加がみられ、この傾向は AUC_{last} にもみられた。CLr はすべての腎障害者で大幅に低下し、腎機能正常者と比較した場合、軽度腎障害者で 40.5%（90%信頼区間：15.7%～58.0%）、中等度腎障害者で 61.8%（90%信頼区間：45.9%～73.1%）、重度腎障害者で 87.6%（90%信頼区間：82.4%～91.3%）であった（表 2.7.2-53）。

表 2.7.2-53 E4-3-グルクロニドの PK パラメータに及ぼす腎機能の影響に関する E4-3-グルクロニドの点推定値及び 90%信頼区間（PK データの解析対象集団）（MIT-Do001-C103 試験）

Comparison (Test/Reference)	PK Parameter	Test n	Test Geometric LS Mean	Reference n	Reference Geometric LS Mean	Geometric LS Mean Ratio (Test/Reference) Estimate	90% CI
Mild vs. Normal	C_{max} (ng/mL)	8	58	10	53.6	1.082	(0.757, 1.548)
Moderate vs. Normal		8	78.4	10	53.6	1.464	(1.024, 2.093)
Severe vs. Normal		8	104	10	53.6	1.933	(1.352, 2.764)
Mild vs. Normal	AUC_{inf} (h·ng/mL)	7	433	9	325	1.330	(0.819, 2.161)
Moderate vs. Normal		8	967	9	325	2.974	(1.862, 4.748)
Severe vs. Normal		8	2523	9	325	7.758	(4.859, 12.387)
Mild vs. Normal	AUC_{last} (h·ng/mL)	8	463	10	284	1.627	(1.012, 2.616)
Moderate vs. Normal		8	936	10	284	3.291	(2.046, 5.291)
Severe vs. Normal		8	2479	10	284	8.717	(5.421, 14.017)
Mild vs. Normal	CLr (L/h)	8	4.53	10	7.62	0.595	(0.420, 0.843)
Moderate vs. Normal		8	2.91	10	7.62	0.382	(0.269, 0.541)
Severe vs. Normal		8	0.944	10	7.62	0.124	(0.087, 0.176)

AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=AUC up to the last time with concentration above the lower limit of quantitation; CI=confidence interval; CLr=renal clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; LS=least squares; n=number of analyzed subjects; PK=pharmacokinetic

引用元：MIT-Do001-C103 試験（資料番号 5.3.3.3-03）Table 16 から作成

表 2.7.2-54 に示すように、E4-16-グルクロニドの分析結果からは、C_{max}、AUC_{inf}、AUC_{last}について明らかに腎障害の程度による影響がみられた。C_{max}の増加は、軽度腎障害者、中等度腎障害者、重度腎障害者で、それぞれ腎機能正常者の 62.9%（90%信頼区間：12.7%～135.5%）、77.1%（90%信頼区間：22.5%～156.0%）、192.0%（90%信頼区間：101.9%～322.2%）であった。AUC_{inf}は腎機能正常者と比較して、軽度腎障害者で 85.5%（90%信頼区間：33.4%～158.1%）、中等度腎障害者で 130.9%（90%信頼区間：68.0%～217.5%）、重度腎障害者で 451.9%（90%信頼区間：301.4%～658.7%）に増加した。一方、CLr は腎機能正常者と比較して、軽度腎障害者で 42.6%（90%信頼区間：18.4%～59.7%）、中等度腎障害者で 60.9%（90%信頼区間：44.3%～72.5%）、重度腎障害者で 87.8%（90%信頼区間：82.7%～91.5%）減少した。

表 2.7.2-54 E4-16-グルクロニドの PK パラメータに及ぼす腎機能の影響に関する E4-16-グルクロニドの点推定値及び 90%信頼区間（PK データの解析対象集団）（MIT-Do001-C103 試験）

Comparison (Test/Reference)	PK Parameter	Test n	Test Geometric LS Mean	Reference n	Reference Geometric LS Mean	Geometric LS Mean Ratio (Test/Reference) Estimate	Geometric LS Mean Ratio (Test/Reference) 90% CI
Mild vs. Normal	C_{max} (ng/mL)	8	451	10	277	1.629	(1.127, 2.355)
Moderate vs. Normal		8	491	10	277	1.771	(1.225, 2.560)
Severe vs. Normal		8	809	10	277	2.920	(2.019, 4.222)
Mild vs. Normal	AUC_{inf} (h·ng/mL)	7	1292	9	697	1.855	(1.334, 2.581)
Moderate vs. Normal		8	1609	9	697	2.309	(1.680, 3.175)
Severe vs. Normal		8	3845	9	697	5.519	(4.014, 7.587)
Mild vs. Normal	AUC_{last} (h·ng/mL)	8	1208	10	630	1.918	(1.397, 2.635)
Moderate vs. Normal		8	1568	10	630	2.489	(1.812, 3.419)
Severe vs. Normal		8	3776	10	630	5.995	(4.365, 8.234)
Mild vs. Normal	CLr (L/h)	8	9.31	10	16.2	0.574	(0.403, 0.816)
Moderate vs. Normal		8	6.35	10	16.2	0.391	(0.275, 0.557)
Severe vs. Normal		8	1.97	10	16.2	0.122	(0.085, 0.173)

AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=AUC up to the last time with concentration above the lower limit of quantitation; CI=confidence interval; CLr=renal clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; LS=least squares; n=number of analyzed subjects; PK=pharmacokinetic

引用元：MIT-Do001-C103 試験（資料番号 5.3.3.3-03）Table 18 から作成

2.7.2.2.3 薬力学的作用

2.7.2.2.3.1 国内試験

2.7.2.2.3.1.1 閉経前成人女性を対象とした排卵抑制及び子宮内膜菲薄化効果（FSN-013P-02 試験）

日本人の健康な閉経前成人女性を対象に、E4/DRSP 15 mg/3 mg を 3 周期投与（24 日間連日経口投与に続くプラセボ錠の 4 日間連日投与を 1 周期とする）、又は E4/DRSP 15 mg/3 mg を 84 日間にわたり連日経口投与した。

卵巣機能を表す Hoogland スコア（Hoogland, 1993）の分布を表 2.7.2-55 に示した。第 1 投与周期（投与 1～28 日）及び第 3 投与周期（投与 57～84 日）において、周期投与群、連続投与群とも排卵と評価された被験者はなく、いずれの投与方法でも排卵抑制効果が確認された。また、第 1 投与周期及び第 3 投与周期における「1: No activity」の被験者の割合は、周期投与群でそれぞれ 80.0%（16/20 例）、73.7%（14/19 例）、連続投与群でそれぞれ 86.4%（19/22 例）、85.7%（18/21 例）であり、連続投与群のほうが高かった。

表 2.7.2-55 日本人健康成人女性に E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠を周期投与（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（28 日間連日経口投与）したときの Hoogland スコアの分布［最大の解析対象集団（FAS）］（FSN-013P-02 試験）

Hooglandスコア		全体		周期投与群		連続投与群	
Score	Activity	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
投薬期1	評価例数	42		20		22	
	1 No activity	35	83.3	16	80.0	19	86.4
	2 Potential activity	6	14.3	4	20.0	2	9.1
	3 Non-active FLS	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	4 Active FLS	1	2.4	0	0.0	1	4.5
	5 LUF	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	6 Ovulation	0	0.0	0	0.0	0	0.0
投薬期3	評価例数	40		19		21	
	1 No activity	32	80.0	14	73.7	18	85.7
	2 Potential activity	5	12.5	2	10.5	3	14.3
	3 Non-active FLS	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	4 Active FLS	3	7.5	3	15.8	0	0.0
	5 LUF	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	6 Ovulation	0	0.0	0	0.0	0	0.0

FLS：卵胞様構造、LUF：黄体化未破裂卵胞

引用元：FSN-013P-02 試験（資料番号 5.3.4.1-01）表 11.4-1 を引用

第 1 投与周期及び第 3 投与周期において最大卵胞径が 10 mm 以下であった被験者数は、周期投与群では 16/20 例及び 14/19 例、連続投与群では 19/22 例及び 18/21 例であった。第 1 投与周期及び第 3 投与周期における最大卵胞径（平均±標準偏差）は、周期投与群では 8.53±1.800 mm 及び 8.97±2.540 mm、連続投与群では 8.82±3.169 mm 及び 8.01±1.943 mm であった。

第 1 投与周期及び第 3 投与周期における最大子宮内膜厚（平均±標準偏差）は周期投与群が 7.57 ± 2.493 mm 及び 7.49 ± 1.545 mm、連続投与群が 8.52 ± 2.367 mm 及び 7.85±1.924 mm であった。

2.7.2.2.3.1.2 子宮内膜症患者を対象とした疼痛改善及び子宮内膜菲薄化効果（FSN-013P-05 試験）

日本人の子宮内膜症患者を対象に、E4/DRSP 15 mg/3 mg 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 ベータデクス/DRSP 0.02 mg/3 mg 配合錠）を対照薬として、子宮内膜症に伴う疼痛に対する改善効果を検討した。

最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の痛みの評価スケール（VAS）は、E4/DRSP 15 mg/3 mg 群、[redacted]（EE/DRSP フレックス投与群）とも投与期間を通じて同様の減少が認められた。また、ベースラインからの変化量は両群とも 2 周期投与後以降、おおむねプラトーに推移し、3 周期投与後の変化量（平均±標準偏差）は E4/DRSP 15 mg/3 mg 群では-32.48±19.575 mm、EE/DRSP フレックス投与群では-33.93±27.024 mm であった（図 2.7.2-13）。

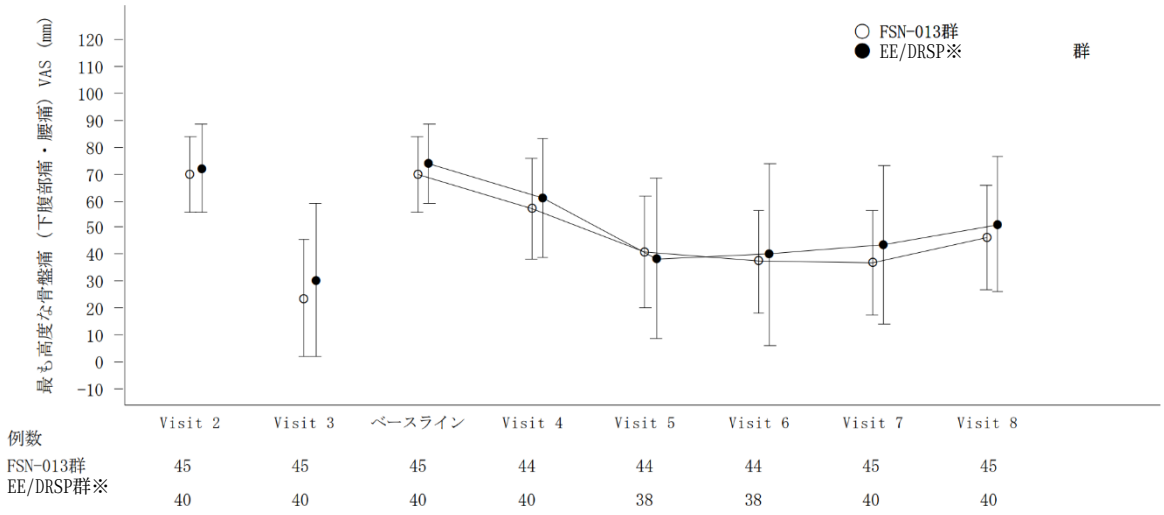


図 2.7.2-13 日本人子宮内膜症患者に E4/DRSP 15 mg/3 mg を 3 周期（28 日間／周期）、周期投与（24 日間連日経口投与後に 4 日間のプラセボ投与）又は EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を 84 日間フレックス投与（25 日目以降に 3 日間連続で出血が認められた場合、4 日間休薬）したときの最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS の推移図（測定値）［治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）］（FSN-013P-05 試験）

VAS = visual analogue scale
引用元：FSN-013P-05 試験（資料番号 5.3.4.2-01）図 11.4-1 を引用

子宮内膜厚について測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.2-56 に示した。

3 周期投与後／中止時での子宮内膜厚（平均値±標準偏差）は、E4/DRSP 15 mg/3 mg 群では 4.35±2.340 mm、EE/DRSP フレックス投与群では 3.73±1.666 mm であり、ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、E4/DRSP 15 mg/3 mg 群では-6.25±3.466 mm、EE/DRSP フレックス投与群では-5.54±2.902 mm であり、両群で同様の菲薄化が見られた。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.2-56 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/DRSP※ を 84 日間連続投与（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）したときの子宮内膜厚［安全性解析対象集団（SAS）］（FSN-013P-05 試験）

評価期間		測定値		変化量	
		FSN-013群 N=45	EE/DRSP群※ N=41	FSN-013群 N=45	EE/DRSP群※ N=41
Visit 3	被験者数	45	41		
	平均値 (標準偏差)	10.66 (3.052)	9.42 (3.204)		
	CV	28.6	34.0		
	中央値	10.90	9.10		
	Q1 - Q3	9.20 - 12.50	7.50 - 11.60		
	最小値 - 最大値	3.5 - 21.1	2.4 - 17.7		
Visit6/中止時	被験者数	44	38	44	38
	平均値 (標準偏差)	4.35 (2.340)	3.73 (1.666)	-6.25 (3.466)	-5.54 (2.902)
	CV	53.8	44.6	-55.5	-52.3
	中央値	3.80	3.65	-6.30	-5.60
	Q1 - Q3	2.95 - 5.00	2.30 - 4.80	-8.00 - -4.85	-6.80 - -4.00
	最小値 - 最大値	1.2 - 11.7	1.0 - 8.0	-17.6 - 2.8	-13.6 - 1.4

引用元：FSN-013P-05 試験（資料番号 5.3.4.2-01）表 12.5-2 を引用

2.7.2.2.3.2 海外試験

2.7.2.2.3.2.1 エステトロール単独の臨床薬理試験

2.7.2.2.3.2.1.1 閉経後健康女性における性腺刺激ホルモン分泌抑制作用（PR3050 試験）

外国人の閉経後健康女性を対象に、プロピレングリコール／水の混合液を溶媒とした E4 の経口液 0.1、1、10 又は 100 mg を単回経口投与し、黄体形成ホルモン（LH）の血漿中濃度及び卵胞刺激ホルモン（FSH）の血清中濃度を測定した。

血漿中 LH 濃度は、用量依存的に低下した。また、100 mg 投与群において血清中 FSH 濃度を測定したところ、投与後 168 時間にわたり濃度が低下し、視床下部からの性腺刺激ホルモン分泌に対する強い抑制作用が認められた。このことから、LH 及び FSH の放出に対する著明な中枢作用が示唆された。詳細な記述は、2.7.2.3.2.1.2.1 及び 2.7.2.3.2.1.2.2 を参照のこと。

2.7.2.2.3.2.1.2 閉経後健康女性を対象とした性腺刺激ホルモン、脳下垂体ホルモン、性ホルモン分泌に対する作用（PR3054 試験）

外国人の閉経後健康女性を対象に、E4 の 2、10、20 又は 40 mg、またエストラジオール吉草酸エステル（E2V）の 2 mg を溶液として 1 日 1 回、28 日間にわたり連続投与した。なお、E4 の 20 mg 及び 40 mg は子宮摘出女性を投与対象とした。また E4 の 2 mg 及び 10 mg、並びに E2V 2 mg の投与に際しては、リネストレノール 5 mg を 1 日 1 回、14 日間併用投与した。

E4 の投与後に E2 濃度の一貫した変化は認められなかったが、FSH 濃度及び LH 濃度は、E4 の用量に依存した産生･分泌抑制を示した（図 2.7.2-14、図 2.7.2-15 及び図 2.7.2-16）。また、プロラクチン濃度は、E4 10 mg 群及び 40 mg 群での投与開始 28 日目では、投与開始 1 日目より高かったが（ベースラインからの変化率はそれぞれ 32%及び 46%）、E4 20 mg 群でのベースラインからの変化率は 8%とわずかな変化であった。総テストステロンを E4 20 mg 群及び 40 mg 群のみで測定したが、両投与群ともに関連性のある変化は認められなかった。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

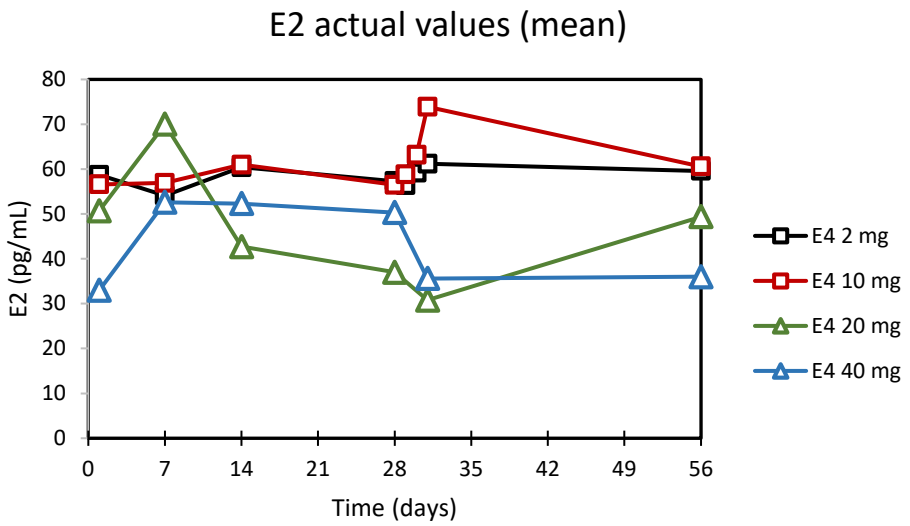


図 2.7.2-14 外国人の閉経後健康女性を対象に E4 を 2～40 mg、1 日 1 回 28 日間にわたり反復経口投与した際の E2 濃度推移（平均値）（PR3054 試験）

E4 = estetrol
引用元：PR3054 試験（資料番号 5.3.3.1-02）Appendix B-Table 4 から作成

E4 40 mg 投与群では、図 2.7.2-15 に示すとおり FSH 値が 87%まで用量依存的に低下した。

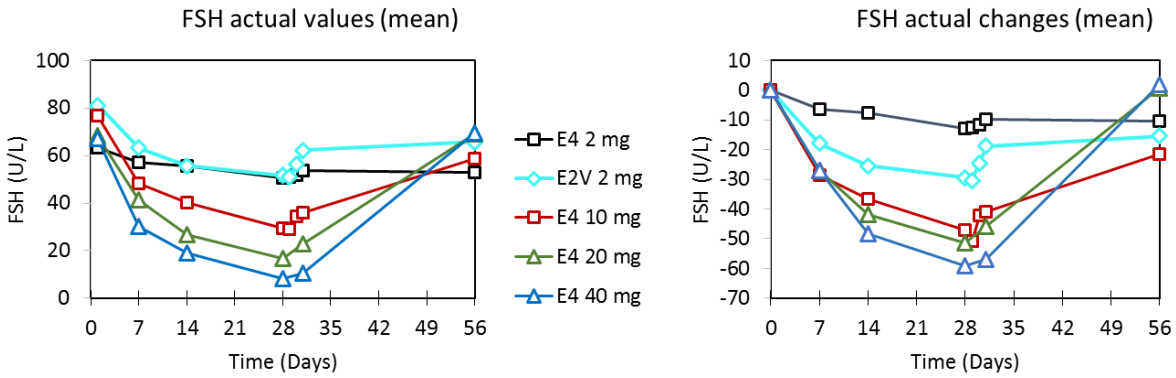


図 2.7.2-15 外国人の閉経後健康女性を対象に E4 2～40 mg 又は E2V 2 mg を 1 日 1 回、28 日間にわたり反復経口投与した際の FSH 濃度（左）及びベースラインからの変化量（右）の推移（平均値）（PR3054 試験）

E4 = estetrol, E2V = estradiol valerate, FSH = follicle stimulating hormone, U = unit
引用元：PR3054 試験（資料番号 5.3.3.1-02）Figure 13-5、13-6 から作成

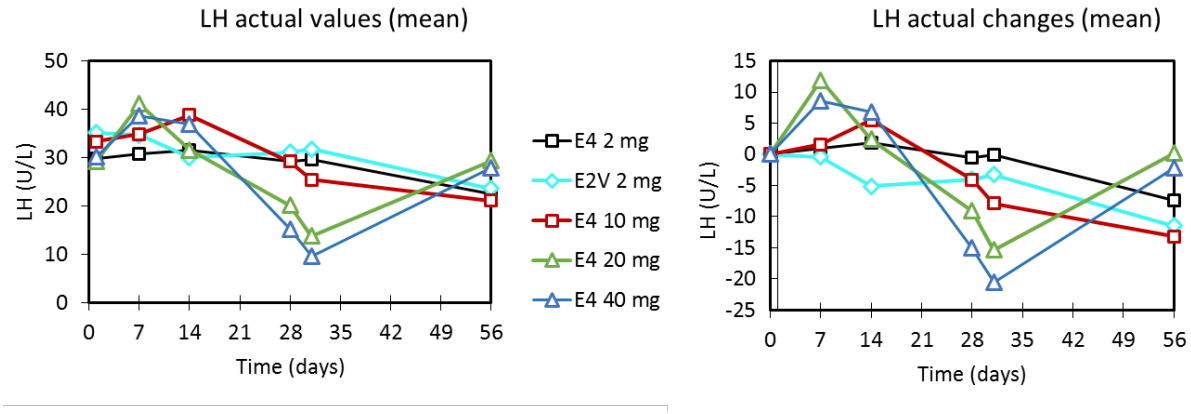


図 2.7.2-16 外国人の閉経後健康女性を対象に E4 2～40 mg 又は E2V 2 mg を 1 日 1 回、28 日間にわたり反復経口投与した際の LH 濃度（左）及びベースラインからの変化量（右）の推移（平均値）（PR3054 試験）

E4 = estetrol, E2V = estradiol valerate, LH = luteinizing hormone, U = unit
引用元：PR3054 試験（資料番号 5.3.3.1-02）Figure 13-8、13-9

2.7.2.2.3.2.1.3 健康成人男性を対象としたエステトロール 2 又は 10 mg の反復経口投与（PR3077 試験）

外国人健康成人男性に E4 を溶液として 2 及び 10 mg、1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの PD パラメータを以下に示す。

（1） LH

図 2.7.2-17 に示すように、E4 2 mg 又は 10 mg を投与した場合のいずれにおいても、主要パラメータである LH に対して男性に期待される効果を示さなかった。本試験では 2 mg 及び 10 mg 以外の用量の検討を予定していたが、より高用量の E4 は投与せず、試験は早期中止となった。

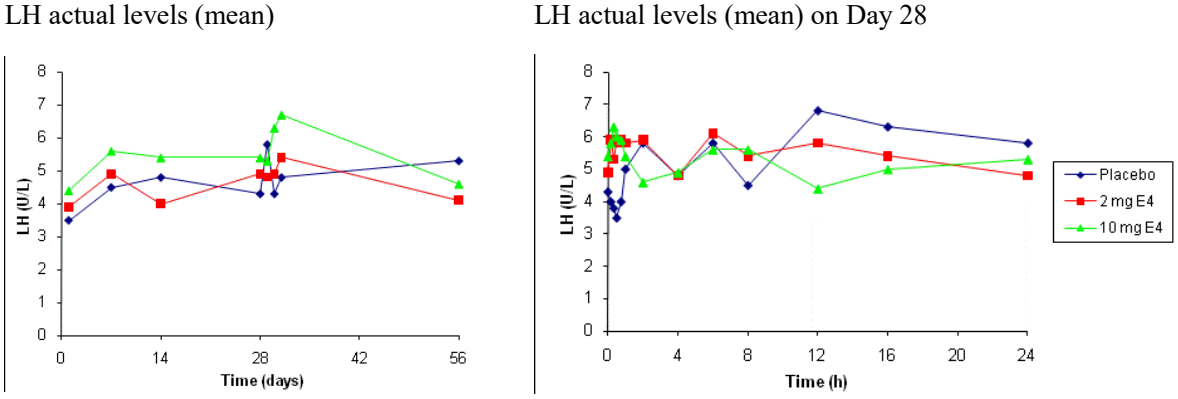


図 2.7.2-17 健康成人男性に E4 2 又は 10 mg を 28 日間反復経口投与した際の LH 濃度（平均値）（PR3077 試験）

E4 = estetrol, LH = luteinizing hormone
引用元：PR3077 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Figure 14-1、14-2 を引用

（2） FSH

FSH は E4 10 mg 投与期間中に約 50%減少したが、プラセボ投与期間中には一定であった（図 2.7.2-18）。28 日目の E4 10 mg 投与後の数時間に FSH のさらなる減少は認められなかった。

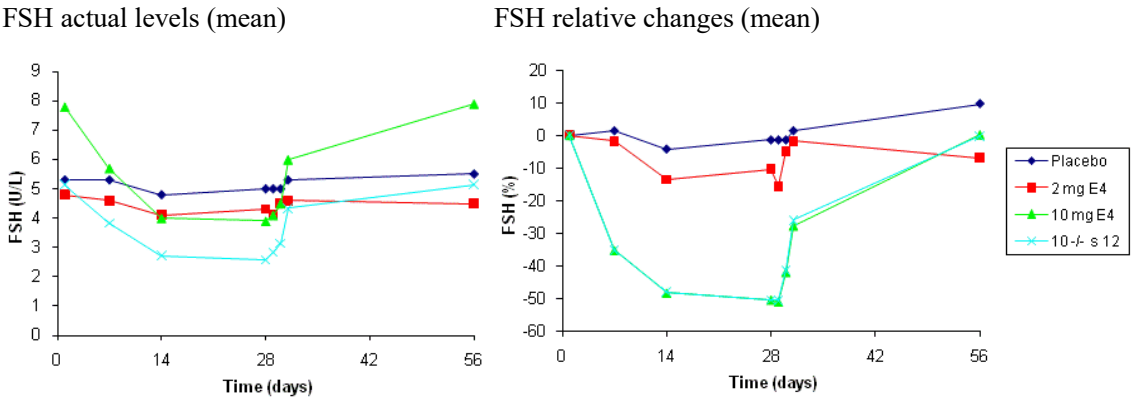


図 2.7.2-18 健康成人男性に E4 2 又は 10 mg を 28 日間反復経口投与した際の FSH トラフ値の平均値（U/L）及び FSH トラフ値の平均相対変化（PR3077 試験）

E4 = estetrol, FSH = follicle stimulating hormone, -/- s12 = without Subject 12 in the in the 10 mg group
Note: Subject 12 was removed from the analysis due to outlying FSH value at baseline
引用元：PR3077 試験（資料番号 5.3.3.1-03）、Figure 14-5、14-6 を引用

（3） E2

E4 2 mg 又は 10 mg の投与は、E2 値に対して一貫した作用を示さなかった。

結論

血漿中濃度が 1 ng/mL を超える用量での E4 への曝露にもかかわらず、E4 2 mg 又は E4 10 mg の投与後、いずれの PD パラメータでも臨床的に重要な傾向や変化はみられなかった。

2.7.2.2.3.2.2 プロゲスチン配合成分及びエステトロール配合比の検討

プロゲスチン配合成分及び E4 配合比の検討を目的に、臨床試験 4 試験を実施した。すなわち、予備的試験（PR3081 試験）では、E4 10 mg 又は 20 mg の単独投与、若しくはプロゲステロン又は DSG との併用投与による卵巣機能抑制作用を検討した。プロゲスチン成分として LNG と DRSP とを比較した探索的用量設定試験 2 試験（ES-C01 試験、ES-C02 試験）を実施し、卵巣機能抑制作用、腟出血パターン、並びに安全性プロファイルから最適な配合比とプロゲスチンを選択した。さらに、MIT-Es0001-C202 試験を実施し、E4/DRSP 15 mg/3 mg の卵巣機能抑制作用及び腟出血パターンを EE/DRSP 0.02 mg/3 mg と比較及び検討した。

2.7.2.2.3.2.2.1 エステトロール単独投与及びプロゲステロン又はデソゲストレルとの併用投与の予備的検討（PR3081 試験）

外国人の健康な閉経前成人女性を対象に、E4 の 10 又は 20 mg の溶液、及び E4 20 mg の溶液を DSG 0.15 mg 又は P4 200 mg と 28 日間連日経口投与し、卵巣機能抑制作用、排卵抑制作用を検討した。なお、服薬開始日は月経開始日とした。

視床下部－下垂体－卵巣機能

（1） LH

投与期間全体を通じて、E4 20 mg/DSG 群のみで LH 濃度が投与 3 日目より低下した。他の投与群では、LH 濃度は投与 3 日目より上昇し、E4 単独投与群では、E4 20 mg/P4 群よりも上昇が大きかった（図 2.7.2-19）。

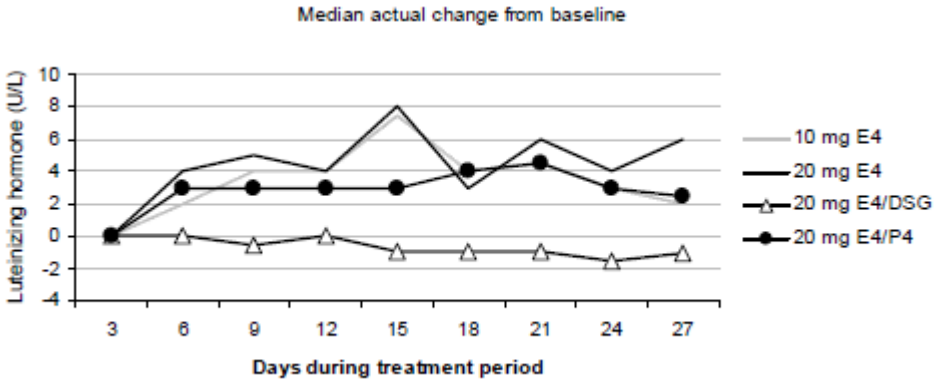


図 2.7.2-19 健康な閉経前成人女性に E4 を単独、E4 と DSG 又は E4 と P4 の併用で 28 日間反復経口投与したときの LH のベースラインからの変化量（中央値）（有効性解析対象集団）（PR3081 試験）

DSG = desogestrel, E4 = estetrol, LH = luteinizing hormone, P4 = micronized progesterone, U =unit
引用元：PR3081 試験（資料番号 5.3.4.1-02）Figure 11-5 を引用

（2） FSH

LH と同様に、投与期間全体を通じて、E4 20 mg/DSG 群のみで FSH 濃度が投与 3 日目より低下した。他の群では、FSH 濃度は投与 3 日目よりやや上昇した（図 2.7.2-20）。

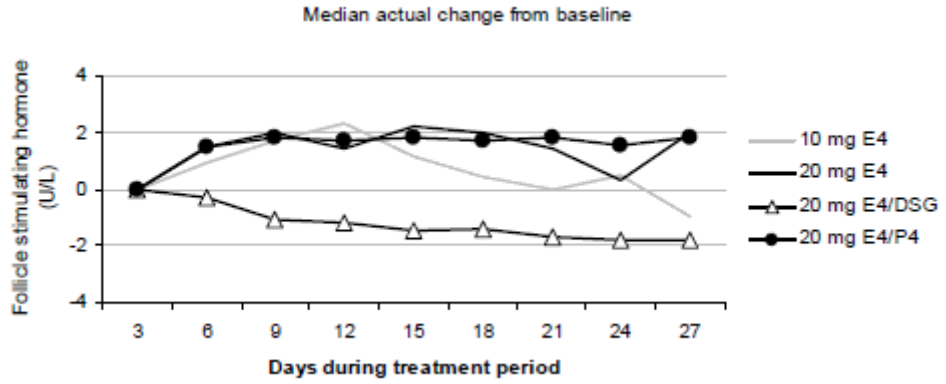


図 2.7.2-20 健康な閉経前成人女性に E4 を単独、E4 と DSG 又は E4 と P4 の併用で 28 日間反復経口投与したときの FSH のベースラインからの変化量（中央値）（有効性解析対象集団）（PR3081 試験）

DSG = desogestrel, E4 = estetrol, FSH = follicle stimulating hormone, P4 = micronized progesterone, U =unit
引用元：PR3081 試験（資料番号 5.3.4.1-02）Figure 11-6 を引用

（3） E2

図 2.7.2-21 に示すとおり、E4 20 mg/DSG 群のみで E2 濃度が投与 3 日目と比較して低下した。E4 10 mg 及び E4 20 mg の単独投与群では、E2 濃度は投与 3 日目と比較して上昇し、E4 10 mg 群では 20 mg 群より顕著に上昇した。なお、E4 20 mg/P4 群の E2 濃度については、液体クロマトグラフィー質量分析法で測定したデータが存在しないため、結果を結論付けることはできない。

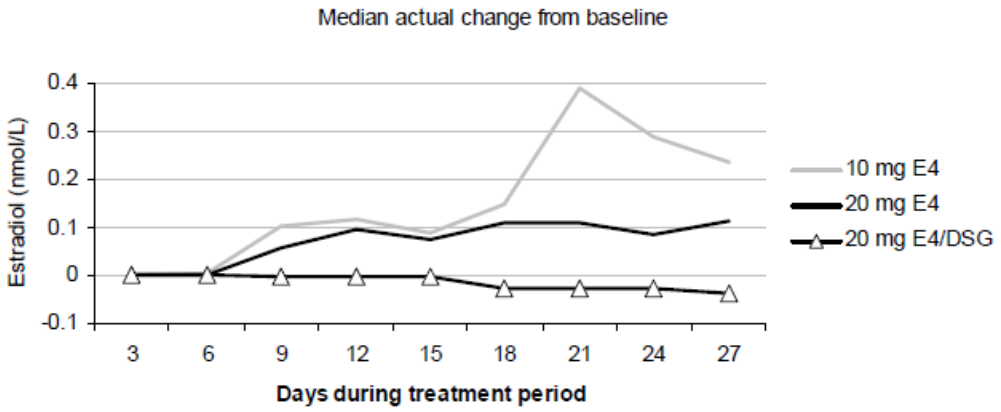


図 2.7.2-21 健康な閉経前成人女性に E4 を単独又は E4 と DSG の併用で 28 日間反復経口投与したときの E2 のベースラインからの変化量（中央値）（有効性解析対象集団）（PR3081 試験）

DSG = desogestrel, E4 = estetrol
引用元：PR3081 試験（資料番号 5.3.4.1-02）Figure 11-7 を引用

（4） プロゲステロン

E4 20 mg/DSG 群ではプロゲステロン濃度は低濃度を維持し、無排卵状態を反映した。E4 単独投与群において排卵が認められた被験者では、投与 15 日目以降にプロゲス

テロン濃度が上昇した（図 2.7.2-22）。E4 20 mg/P4 群のプロゲステロン濃度は、外因性 P4 を投与しているため解析しなかった。

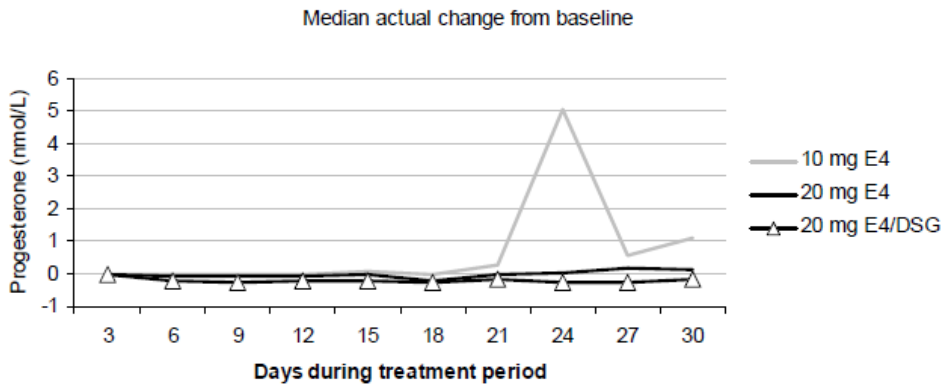


図 2.7.2-22 健康な閉経前女性に E4 を単独又は E4 と DSG との併用で 28 日間反復経口投与したときのプロゲステロンのベースラインからの変化量（中央値）（有効性解析対象集団）（PR3081 試験）

DSG = desogestrel, E4 = estetrol
引用元：PR3081 試験（資料番号 5.3.4.1-02）Figure 11-8 を引用

排卵抑制

投与期間中、卵胞成熟を 3 日おきに TVUS で測定した。また、排卵が疑われた日から 3±1 日後にプロゲステロン濃度を測定した。プロゲステロン値が 16 nMol/L 未満であった場合、3±1 日後に再度、プロゲステロン値を測定した。被験者別及び投与群別の排卵疑いの集計結果を表 2.7.2-57 に示す。

表 2.7.2-57 投与期間に排卵が疑われた被験者（PR3081 試験）

Subject	Treatment group	Day	Ovulation confirmed based on progesterone determination
[redacted]	E4 10 mg	24	Yes
	E4 10 mg	33	Yes
	E4 10 mg	18	No (after 2 days: 15.0 nmol/L; after 4 days: 10.0 nmol/L)
	E4 10 mg	27	Yes
	E4 10 mg	15	Yes
	E4 10 mg	18	Yes
	E4 10 mg	24	Yes
	E4 20 mg	30	Yes
	E4 20 mg	15	Yes
	E4 20 mg	27	Yes
	E4 20 mg/P4	18	Yes
	E4 20 mg/P4	27	No (after 0 days: 8.5 nmol/L; after 4 days: 2.1 nmol/L)
	E4 20 mg/P4	24	Yes

E4 = estetrol, P4 = micronized progesterone
Note: An ovulation was considered confirmed if the progesterone level was ≥ 16 nmol/L.
引用元：PR3081 試験（資料番号 5.3.4.1-02）Table 11-1 から作成

排卵が疑われた被験者数は 13 例であった。このうち 11 例は、プロゲステロン濃度の測定に基づき排卵を確認した。E4 10 mg 投与群では高い排卵率（60%）が認められたのに対し、E4 20 mg 投与群では排卵率は低かった（30%）。E4 20 mg/P4 投与群では排卵率は 13%であったが、E4 20 mg/DSG 投与群では排卵は認められなかった。

排卵抑制を排卵の有無に基づいて評価し、Hoogland スコア（Hoogland, 1993）により卵巣機能抑制をスコア化した。Hoogland スコアは、投与期間中の最大卵胞径、E2 及びプロゲステロンの最高濃度に基づき判定した（表 2.7.2-58）

E4 10 mg 投与群及び E4 20 mg 投与群における Hoogland スコアは 1～6 に分布しており、妊娠リスクが極めて高いことが示された。一方、E4/DSG 投与群での Hoogland スコア（Hoogland, 1993）は 1 及び 2 であり、卵巣機能は明らかに抑制され、妊娠リスクのないことが示された。E4/P4 群では外因性プロゲステロンが存在しプロゲステロン値が正確に測定できなかったため、卵胞径及び E2 値より Hoogland スコアを断定できたのは、16 例中 15 例のみであった。E4/P4 群では、TVUS で認められた卵胞破裂に基づき、少なくとも 3 例（18.8%）に妊娠のリスクがあることが示された。

表 2.7.2-58 薬剤群ごとの Hoogland スコアの分布（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	E4 20 mg /P4	TOTAL
Score / Activity	mm	nmol/L	nmol/L	(N=10)	(N=10)	(N=15)	(N=16)	(N=51)
1 / No activity	≤10			0 (0.0)	6 (60.0)	12 (80.0)	9	18 (35.3)
2 / Potential activity	>10			2 (20.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	3	5 (9.8)
3 / Non-active FLS	>13	≤0.1		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
4 / Active FLS	>13	>0.1	≤5	2 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	-	3 (5.9)
5 / LUF	>13, persist	>0.1	>5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
6 / Ovulation	>13, rupture	>0.1	>5	6 (60.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	3	9 (17.6)
Total				10 (100.0)	10 (100.0)	15 (100.0)	15	50(98.0)*
Pregnancy risk								
No risk				4 (40.0)	7 (70.0)	15 (100.0)	-	26 (51.0)
Of risk				6 (60.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	-	9 (17.6)

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

Notes: Due to the presence of exogenous progesterone in the E4/P4 group the Hoogland score could not be determined in this group without speculation; no pregnancy risk = Hoogland score 1 to 4; Pregnancy risk = Hoogland score 5 to 6.

* Including subjects in the E4/P4 group

引用元：PR3081 試験（資料番号 5.3.4.1-02）Table 9-2、11-3、16.2.10 から作成

排卵のほか、各卵巣の最大卵胞の平均卵胞径及び子宮内膜厚を TVUS で測定した。卵胞径及び卵胞径の頻度分布（≤ 10 mm、> 10～≤14 mm、> 14～≤30 mm、> 30 mm）を、表 2.7.2-59 及び図 2.7.2-23 に示す。

表 2.7.2-59 投与日ごとの平均卵胞最大径及び薬剤群ごとの卵胞最大径の分布（有効性解析対象集団）（PR3081 試験）

	Follicle size (mm) [Mean (SD)]			
Treatment	E4 10 mg (N=10)	E4 20 mg (N=10)	E4 20 mg/DSG (N=15)	E4 20 mg/P4 (N=16)
Day 3	7.80 (1.651)	6.73 (1.221)	6.75 (0.991)	7.11 (1.249)
Day 6	8.06 (2.676)	7.95 (2.960)	7.55 (2.218)	6.90 (1.036)
Day 9	9.01 (2.836)	9.09 (3.850)	6.93 (1.607)	7.54 (1.486)
Day 12	10.90 (2.791)	9.44 (5.233)	6.90 (1.691)	8.26 (2.557)
Day 15	11.71 (4.304)	8.21 (2.598)	6.47 (1.848)	9.23 (4.325)
Day 18	9.71 (3.658)	9.55 (4.018)	6.46 (1.839)	9.26 (4.381)
Day 21	11.61 (5.793)	11.28 (7.360)	6.34 (1.866)	9.37 (5.528)
Day 24	9.60 (5.203)	11.34 (6.758)	5.87 (1.550)	10.42 (8.303)
Day 27	7.93 (3.450)	11.59 (8.428)	6.02 (1.308)	7.78 (3.856)
Day 30	8.63 (4.428)	10.91 (8.932)	5.85 (1.202)	8.31 (4.436)
Range	(4.5; 21.1)	(4.4; 33.0)	(3.9; 12.8)	(4.7; 36.4)
Frequency distribution of maximum follicle size	Number (%) of subjects			
≤ 10 mm	0	6 (60.0)	12 (80.0)	10 (62.5)
> 10-≤ 14 mm	2 (20.0)	0	3 (20.0)	3 (18.8)
> 14-≤ 30 mm	8 (80.0)	3 (30.0)	0	2 (12.5)
> 30 mm	0	1 (10.0)	0	1 (6.3)

DSG = desogestrel, E4 = estetrol, N = number of subjects, P4 = micronized progesterone, SD = standard deviation
引用元：PR3081 試験（資料番号 5.3.4.1-02）Table 11-4 から作成

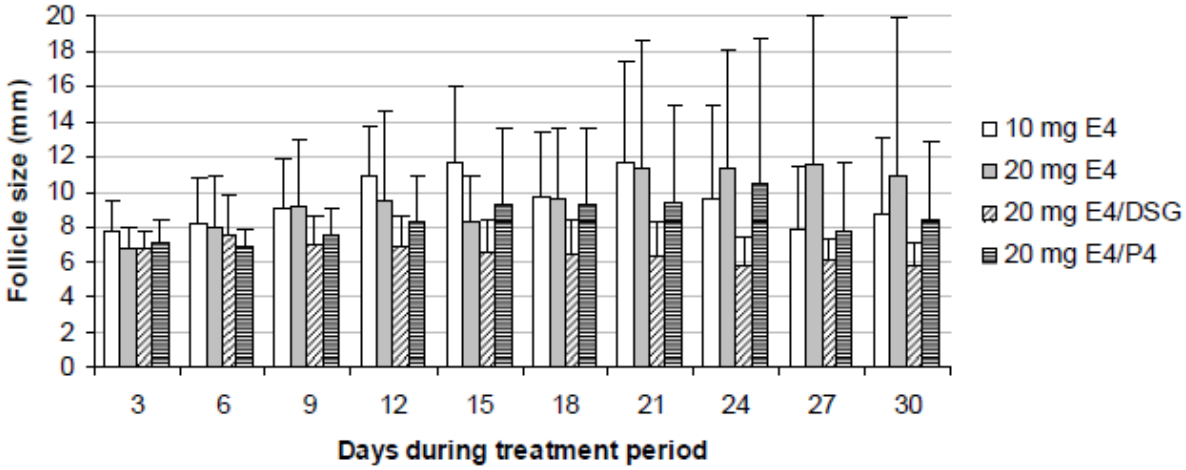


図 2.7.2-23 投与期間での平均［standard deviation（SD）］卵胞径（有効性解析対象集団）（PR3081 試験）

E4 = estetrol, DSG = desogestrel
引用元：PR3081 試験（資料番号 5.3.4.1-02）Figure 11-1 を引用

表 2.7.2-59 に示すとおり、最大卵胞径の頻度分布は、投与群間で顕著な差が認められた。E4 10 mg 投与群では全被験者で最大卵胞径が 10 mm を超えていたのに対し、E4 20 mg 投与群では全被験者の 60～80%で最大卵胞径が 10 mm 未満であった。また、E4/DSG 投与群では最大卵胞径が最も小さく、全被験者の 80%で最大卵胞径が 10 mm 未満であった。

以上のことから、E4 単独群では、用量の増加に伴い、排卵及び卵胞成熟のいずれも低下した。E4 20 mg と P4 又は DSG の併用は、E4 単独よりも卵巣機能を大幅に抑制した。避妊作用は E4 20 mg/DSG 群で排卵も卵胞成熟も認められず、最適であると考えられた。平均最大卵胞径は、E4 単独群で投与中に増加し、E4/P4 投与群の増加量は比較的少なかった。E4/DSG 群では、平均最大卵胞径は低値で推移した。

腟出血パターン

28 日間の投与期間中、被験者自身が腟出血パターンを毎日記録した（なし：出血なし、0：生理用品の使用が不要な出血又は点状出血、1：1 つの生理用品を使用した出血又は点状出血、2 以上：2 つ以上の生理用品を使用した出血）。

投与中の日数を出血タイプ別に表 2.7.2-60 に示す。

表 2.7.2-60 出血の種類ごとの日数（平均値±SD）（有効性解析対象集団）（PR3081 試験）

	Mean (SD) Number of Days			
	E4 10 mg	E4 20 mg	E4 20 mg/DSG	E4 20 mg/P4
	(N=10)	(N=10)	(N=15)	(N=16)
Treatment period (28 days)				
No bleeding (None)	23.2 (1.87)	22.8 (2.35)	18.6 (7.42)	16.7 (5.99)
Spotting (0/1)	2.2 (1.48)	1.6 (1.07)	6.5 (7.08)	4.9 (3.10)
Bleeding (≥ 2)	2.5 (1.58)	2.9 (1.29)	2.9 (1.75)	4.9 (2.21)

DSG = desogestrel, SD = standard deviation, P4 = micronized progesterone
引用元：PR3081 試験（資料番号 5.3.4.1-02）Table 11-11 から作成

反復投与にもかかわらず、腟出血／点状出血が発現し、特に点状出血の発現に起因して、腟出血／点状出血の平均発現日数は E4 単独群より E4/DSG 及び E4/P4 群の方が顕著に多かった（表 2.7.2-60）。

結論

排卵抑制は E4 20 mg と DSG 0.15 mg との併用投与により、いずれの被験者でも認められた。一方、E4 20 mg と P4 200 mg との併用投与では、十分な排卵抑制はみられなかった。E4/DSG 群及び E4/P4 群では、E4 単独群と比較して、腟出血／点状出血の発現日数が多いことが示された。

2.7.2.2.3.2.2.2 エステトロールとドロスピレノン又はレボノルゲストレルの併用による卵巣抑制を評価した用量設定試験（ES-C01 試験）

実薬対照として EE/DRSP 0.02 mg/3 mg（Yaz®）を用い、E4 5 mg 又は 10 mg を DRSP 3 mg 又は LNG 150 µg との併用、若しくは E4 20 mg を LNG 150 µg との併用で健康な閉経前女性被験者に 1 日 1 回 3 周期（24 日間投与後に 4 日間の休薬を 1 周期とする）経口投与した場合の排卵、卵巣機能を評価した。なお、投与開始日は月経開始日とした。

排卵抑制（主要有効性解析）

Hoogland スコアを用いた卵巣機能抑制評価により、排卵抑制を評価した。Hoogland スコアは、TVUS を用いて測定した投与期間中の卵胞径、血清中の E2 及び P 濃度に基づいて評価された。いずれの投与群でも排卵は認められず、排卵抑制に対する E4 と DRSP 3 mg 又は LNG 0.15 mg の併用投与の有効性が確認された。

卵巣機能抑制（卵胞径、Hoogland スコア）

第 1 投与周期及び第 3 投与周期での平均最大卵胞径を、投与群別に表 2.7.2-61 及び図 2.7.2-24 に示す。

表 2.7.2-61 第 1 投与周期及び第 3 投与周期での平均最大卵胞径（ITT 集団）（ES-C01 試験）

Day of treatment cycle	Mean (SD) Maximum Follicle Size (mm)					
	E4 5 mg/ DRSP N=17	E4 10 mg/ DRSP N=19	EE 0.02 mg/ DRSP N=20	E4 5 mg/ LNG N=18	E4 10 mg/ LNG N=17	E4 20 mg/ LNG N=18
Treatment Cycle 1						
T1/03	8.0 (1.85)	7.6 (0.96)	7.6 (2.01)	7.8 (1.48)	8.3 (1.65)	6.8 (0.89)
T1/06	9.0 (1.68)	7.4 (1.41)	8.2 (2.37)	8.0 (1.54)	7.8 (1.89)	6.8 (1.70)
T1/09	8.8 (2.57)	7.4 (1.29)	8.0 (3.09)	8.8 (3.27)	7.5 (1.42)	6.5 (2.49)
T1/12	8.9 (2.35)	7.6 (1.48)	7.2 (1.69)	9.5 (3.92)	7.8 (1.60)	6.9 (3.40)
T1/15	9.4 (2.45)	7.5 (1.44)	6.8 (1.18)	9.1 (3.62)	7.5 (1.49)	6.3 (1.85)
T1/18	9.3 (2.23)	7.2 (1.49)	6.4 (1.47)	9.2 (4.44)	8.1 (2.01)	6.3 (1.80)
T1/21	9.0 (1.62)	7.5 (1.35)	6.6 (1.77)	9.4 (3.83)	7.9 (1.49)	6.3 (2.19)
T1/24	9.0 (1.60)	7.4 (1.35)	6.7 (1.24)	9.3 (4.44)	8.3 (1.78)	6.3 (0.97)
Treatment Cycle 3						
T3/03	11.1 (3.43)	10.0 (3.84)	8.2 (1.71)	11.0 (3.89)	12.2 (6.64)	8.1 (1.48)
T3/06	11.5 (3.85)	10.0 (3.63)	7.7 (2.02)	11.3 (4.25)	10.5 (3.14)	8.3 (3.15)
T3/09	10.5 (3.29)	10.4 (4.01)	6.8 (1.54)	12.0 (5.40)	10.1 (3.48)	8.1 (3.62)
T3/12	10.9 (4.57)	9.9 (3.79)	6.3 (1.31)	11.9 (6.26)	10.3 (4.15)	7.7 (3.67)
T3/15	10.5 (5.41)	9.9 (4.77)	6.1 (0.65)	11.6 (6.36)	9.6 (3.70)	7.3 (2.75)
T3/18	11.1 (6.39)	9.4 (5.19)	5.9 (0.56)	10.8 (5.59)	9.0 (2.57)	7.3 (2.21)
T3/21	10.7 (5.26)	8.3 (4.56)	5.7 (0.64)	10.8 (5.79)	7.9 (1.71)	6.6 (1.21)
T3/24	10.6 (5.50)	8.8 (3.51)	5.9 (1.26)	10.0 (4.62)	7.4 (1.04)	6.8 (1.68)

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol hydrate, EE = ethinylestradiol, ITT = intention-to-treat, LNG = levonorgestrel, N = number of subjects, SD = standard deviation, T1 = treatment Cycle 1, T3 = treatment Cycle 3

引用元：ES-C01 試験（資料番号 5.3.4.1-05）Table 11 から作成

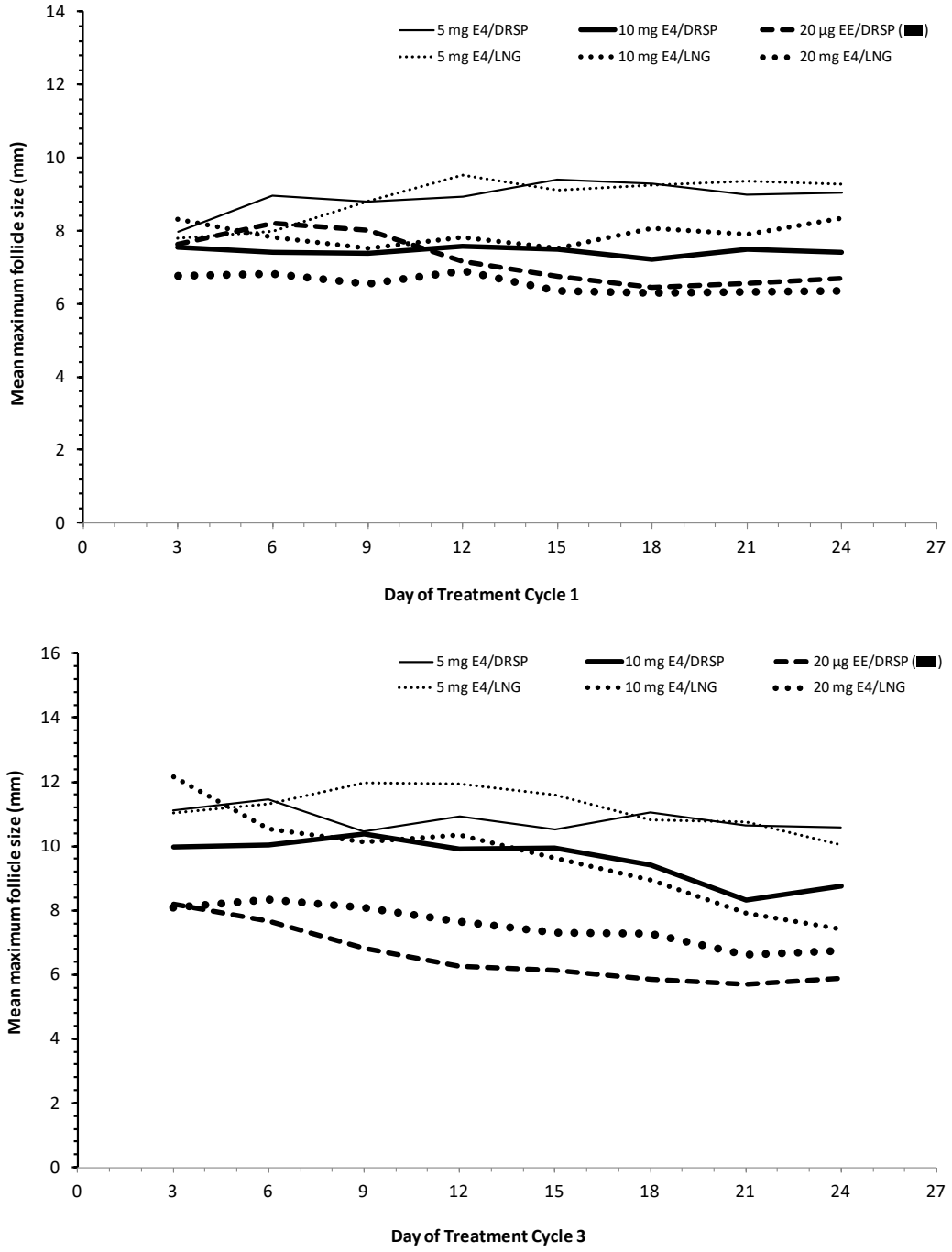


図 2.7.2-24 薬剤群ごとの平均最大卵胞径（ITT 集団）（ES-C01 試験）

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

平均最大卵胞径は E4 の用量増加に伴って縮小した。E4 投与群の中で平均最大卵胞径が最も小さかったのは、E4 20 mg/LNG 群であった。EE 0.02 mg/DRSP 群では、平均最大卵胞径は第 3 投与周期の E4 20 mg/LNG 群と比較してさらに小さくなる傾向がみられた。E4 5 mg 又は 10 mg と DRSP 又は LNG のいずれかを併用投与した被験者の間では、平均最大卵胞径に差は認められな

かった。最大卵胞径は、EE/DRSP 投与群を除き、第 1 投与周期より第 3 投与周期の方が概して大きかった。

卵巣機能は Hoogland スコアで評価した。Hoogland スコア 1～6 の分布を、投与周期別及び投与群別に表 2.7.2-62 に示す。

表 2.7.2-62 Hoogland スコア（ITT 集団）（ES-C01 試験）

Hoogland score	Number (%) of subjects					
	E4 5 mg/ DRSP N=17	E4 10 mg/ DRSP N=19	EE 0.02 mg/ DRSP N=20	E4 5 mg/ LNG N=18	E4 10 mg/ LNG N=17	E4 20 mg/ LNG 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, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, 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 試験（資料番号 5.3.4.1-05）Table 13 から作成

第 1 投与周期では、いずれの投与群でも大半の被験者で No activity（Hoogland スコア 1）又は Potential activity（Hoogland スコア 2）を認めた（投与群全体で被験者の 80.0%～100.0%）。それ以外の被験者は、Non-active follicle-like structure（FLS）（Hoogland スコア 3）又は Active FLS（Hoogland スコア 4）を示した。

第 3 投与周期では、E4 投与群でより高い卵巣機能活動がみられたが、4（Active FLS）を超えるスコアは認められなかった。E4 20 mg/LNG 群及び EE 0.02 mg/DRSP 群では卵巣機能抑制が維持され、後者では 2（Potential activity）を超えるスコアは認められなかった。なお、いずれの投与群においても LUF（Hoogland スコア 5）及び Ovulation（Hoogland スコア 6）はみられなかった。

排卵阻害に関する結論

いずれの投与群でも排卵は認められず、排卵抑制に対する E4 の 5 mg、10 mg 又は 20 mg と DRSP 3 mg 又は LNG 0.15 mg の併用の有効性が実証された。平均最大卵胞径は E4 の用量増加に伴って減少したが、第 1 投与周期より第 3 投与周期の方が卵胞径は大きかった。第 1 投与周期及び第 3 投与周期のいずれでも、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 群及び E4/LNG 20 mg/0.15 mg 群で最も強い卵巣抑制が認められ、E4 のエストロゲンとしての効力も確認された。

いずれの投与群でも、LUF（Hoogland スコア 5）も Ovulation（Hoogland スコア 6）も報告されなかった。

視床下部－下垂体－卵巣（HPO）機能

LH、FSH、E2、プロゲステロン及びテストステロンの各値を測定し、HPO 軸の抑制を評価した。各投与周期及び投与期間全体の平均内分泌パラメータを表 2.7.2-63 に示す。

表 2.7.2-63 各投与周期及び全投与期間の内分泌パラメータの平均値（ITT 集団）（ES-C01 試験）

Parameter	Mean (SD)					
	E4 5 mg/DRSP N=17	E4 10 mg/DRSP N=19	EE 0.02 mg/DRSP N=20	E4 5 mg/LNG N=18	E4 10 mg/LNG N=17	E4 20 mg/LNG N=18
LH (mIU/mL)						
Treatment Cycle 1	5.50 (2.848)[a]	6.26 (2.869)	3.38 (1.747)	5.77 (2.623)	5.52 (1.830)[c]	3.15 (1.558)[e]
Treatment Cycle 2	6.38 (3.954)[a]	7.14 (3.892)	4.46 (2.395)	7.69 (4.781)	7.01 (2.705)[c]	3.94 (1.811)[c]
Treatment Cycle 3	5.69 (3.245)[a]	6.77 (3.768)[b]	2.77 (2.305)[b]	5.71 (2.269)[c]	5.89 (2.057)[d]	4.13 (1.764)[c]
Entire treatment period	5.51 (2.929)[a]	6.46 (3.059)	3.10 (1.795)	5.67 (2.311)	5.81 (1.829)[c]	3.68 (1.537)[e]
FSH (mIU/mL)						
Treatment Cycle 1	6.66 (1.780)[a]	6.39 (1.756)	4.19 (1.829)	5.82 (1.263)	6.17 (1.750)[c]	3.67 (1.701)[e]
Treatment Cycle 2	6.34 (1.645)[a]	6.99 (1.657)[b]	5.49 (1.946)	6.59 (1.724)[e]	6.72 (1.750)[a]	4.82 (1.754)[c]
Treatment Cycle 3	6.59 (1.587)[a]	6.63 (1.517)[e]	3.14 (2.008)[b]	5.75 (1.767)[c]	5.97 (1.708)[d]	4.60 (1.633)[c]
Entire treatment period	6.38 (1.430)[a]	6.38 (1.391)	3.74 (1.747)	5.73 (1.447)	6.25 (1.614)[c]	4.22 (1.605)[e]
E2 (nmol/L)						
Treatment Cycle 1	0.08 (0.033)[a]	0.06 (0.020)	0.05 (0.018)	0.08 (0.064)	0.05 (0.018)[c]	0.05 (0.014)[e]
Treatment Cycle 2	0.20 (0.152)[a]	0.14 (0.116)	0.10 (0.147)	0.15 (0.090)	0.18 (0.172)[c]	0.06 (0.047)[c]
Treatment Cycle 3	0.12 (0.117)[a]	0.11 (0.152)[b]	0.04 (0.006)[b]	0.12 (0.108)[c]	0.07 (0.036)[d]	0.05 (0.013)[c]
Entire treatment period	0.13 (0.084)[a]	0.09 (0.074)	0.06 (0.046)	0.11 (0.074)	0.07 (0.032)[c]	0.05 (0.018)[e]
Progesterone (nmol/L)						
Treatment Cycle 1	1.34 (0.341)[a]	1.39 (0.460)	1.35 (0.414)	1.39 (0.386)	1.16 (0.347)[c]	1.39 (0.553)[e]
Treatment Cycle 2	1.30 (0.340)[a]	1.16 (0.542)	1.25 (0.566)	1.34 (0.555)	1.10 (0.530)[c]	1.50 (0.693)[a]
Treatment Cycle 3	1.33 (0.303)[a]	1.15 (0.394)[b]	1.23 (0.475)[b]	1.28 (0.338)[c]	1.04 (0.348)[d]	1.41 (0.543)[c]
Entire treatment period	1.33 (0.291)[a]	1.29 (0.405)	1.30 (0.417)	1.36 (0.391)	1.13 (0.324)[c]	1.38 (0.547)[e]
Testosterone (nmol/L)						
Treatment Cycle 1	0.83 (0.174)[a]	0.77 (0.121)	0.75 (0.093)	0.83 (0.202)	0.73 (0.109)[c]	0.80 (0.200)[e]
Treatment Cycle 2	0.84 (0.245)[f]	0.80 (0.19258)[b]	0.80 (0.315)[g]	0.86 (0.222)	0.73 (0.100)[a]	0.80 (0.170)[c]
Treatment Cycle 3	0.81 (0.172)[a]	0.79 (0.11730)[e]	0.75 (0.114)[b]	0.82 (0.185)[c]	0.70 (0.019)[d]	0.79 (0.137)[c]
Entire treatment period	0.82 (0.166)[a]	0.78 (0.11112)	0.75 (0.087)	0.82 (0.183)	0.73 (0.107)[c]	0.80 (0.166)[e]

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

a): n=15; b): n=18; c): n=16; d): n=12; e): n=17; f): n=14; g): n=19.

引用元：ES-C01 試験（資料番号 5.3.4.1-05）Table 22 から作成

(1) LH 及び FSH

E4 5 mg 又は 10 mg と DRSP 3 mg 又は LNG 0.15 mg のいずれかの併用投与群では、LH 及び FSH の平均値と用量の間で一貫性のある関連性は認められなかったが、E4 20 mg/LNG 群及び EE 0.02 mg/DRSP 群では他の投与群と比較して LH 及び FSH の平均値が低かった。また、投与したプロゲスチンの種類によって LH 及び FSH の平均値に顕著な差は認められなかった。

(2) E2

E4 と DRSP 又は LNG のいずれと併用投与したかを問わず、E4 の用量増加に伴って、E2 値の低下が認められた。この用量依存的な傾向は、投与周期全体を通じて認められた。投与周期全体にわたり、E2 平均値は EE/DRSP 投与群の方が E4/DRSP 投与群より低かった。投与周期全体を通じて E2 平均値は変動したが、EE 投与群で最も低い傾向がみられた。投与期間全体及び全周期を通じての E2 平均値は、LNG 投与群では DRSP 投与群よりわずかに低かった。

(3) プロゲステロン及びテストステロン

プロゲステロン値及びテストステロン値は、投与期間全体を通じていずれの被験者でもおおむね同程度であり、E4 の用量増加に伴う用量に関連した傾向は認められず、E4/DRSP 群、E4/LNG 群又は EE/DRSP 投与群の間に差は認められなかった。さらに、プロゲステロン及びテストステロンの平均値に投与したプロゲスチンの種類による顕著な差は認められなかった。しかし、ほとんどのテストステロン値が定量限界（LOQ）未満であり群間の直接比較は正確にはできなかったことから、テストステロンの結果は慎重に解釈すべきである。

HPO 機能に関する結論

LNG 0.15 mg 又は DRSP 3 mg と併用した場合、5～20 mg の E4 は HPO 軸の抑制に有効であった。E4 と DRSP 又は LNG を併用投与した被験者では、HPO 軸の抑制は認められたが、LH、FSH、プロゲステロン、テストステロンの各値と用量の間で相関は認められなかった。E4 20 mg/LNG 群及び EE 0.02 mg/DRSP 群の LH 及び FSH 平均値は、他の投与群と比較して低かった。また E2 値についても、E4 を DRSP 又は LNG のいずれと併用投与したかを問わず、E4 の用量増加に伴った低下が認められた。E2 平均値は投与周期間で変動したが、投与期間全体では E4/LNG 20 mg/0.15 mg 及び EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 群で最低値を示す傾向にあった。

妊孕性の回復

投与終了後の周期で排卵（プロゲステロンの測定により確認）が生じるまで TVUS を用いて卵胞成熟を確認することで検討した。最終投与から最初の排卵が再開するまでの日数を図 2.7.2-25 に示す。

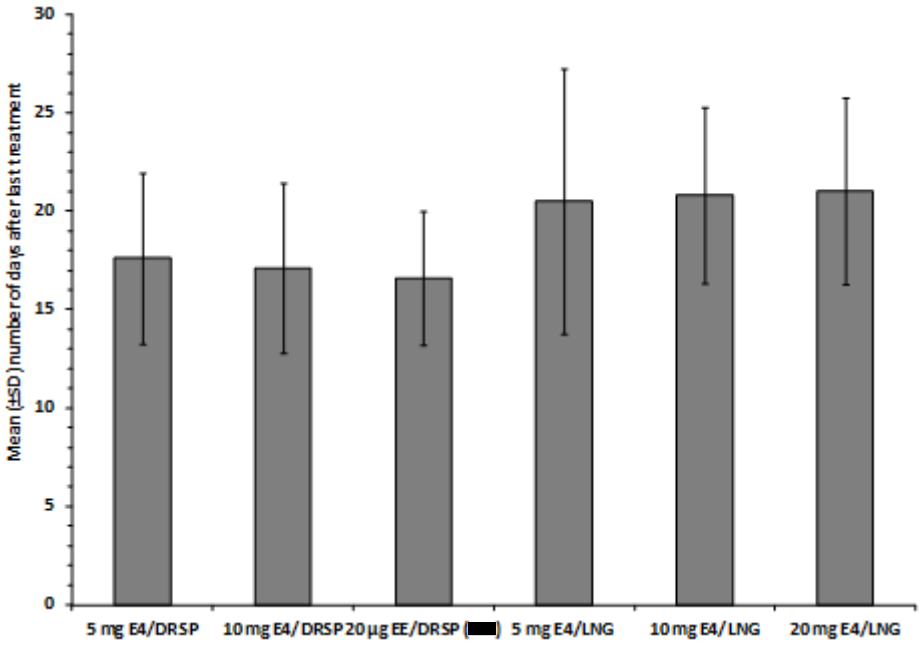


図 2.7.2-25 妊孕性の回復データ：最終投与日から最初の排卵が認められるまでの日数（ITT 集団）（ES-C01 試験）

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, ITT = intention-to-treat, LNG = levonorgestrel, SD = standard deviation

引用元：ES-C01 試験（資料番号 5.3.4.1-05）Figure 19 を引用

E4/DRSP 群では、最終投与から約 17 日後に最初の排卵が認められたが、E4 5 mg と E4 10 mg の間に明らかな差は認められなかった。E4/LNG 群に関しても、最初の排卵までの平均日数は比較的長かった（約 21 日）が、E4 の 5 mg、10 mg 又は 20 mg の間に差は認められなかった。

その他の評価項目

（1） 子宮内膜厚

投与周期全体を通じて、子宮内膜厚に E4 の用量増加に伴う傾向は認められなかった。E4/DRSP 投与群と EE/DRSP 投与群、あるいは E4/DRSP 投与群と E4/LNG 投与群の群間に、子宮内膜厚の顕著な差は認められなかった。

（2） 頸管粘液の有無

卵胞が 13 mm を超える場合の頸管粘液の存在は、投与群間でばらつきがあり、投与群に関連した強い傾向は認められなかった。

（3） 腟出血パターン

腟からの出血の有無を被験者自身が記録した。出血があった場合は、その程度を記入した。「予期された出血期間（当該周期 25 日目から次周期の最初の 3 日間までを含めた 7 日間）」及び「予期された非出血期間（当該周期の 4 日目～24 日目）」の定義に基づき、腟出血パターンを評価した。腟からの出血パターンは投与周期全体を通じて変動したが、投与群間の明確な傾向はみられなかった。

図 2.7.2-26 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。

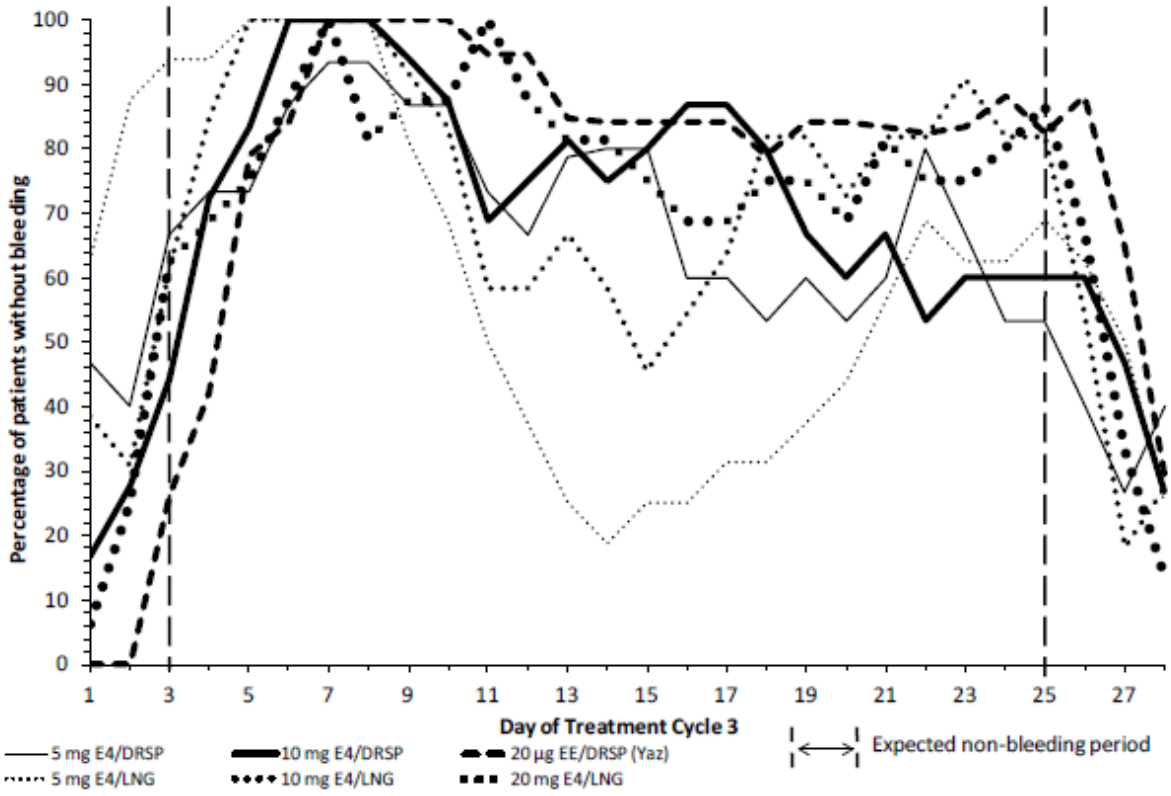


図 2.7.2-26 健康な閉経前女性を対象に E4/DRSP 5 mg/3 mg、E4/DRSP 10 mg/3 mg、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg、E4/LNG 5 mg/0.15 mg、E4/LNG 10 mg/0.15 mg 及び E4/LNG 20 mg/0.15 mg を 3 周期投与した際の 3 周期目に出血が認められなかった被験者の割合（ES-C01 試験）

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

薬力学的作用に関する結論

E4 の 5 mg 又は 10 mg と DRSP 又は LNG のいずれかとの併用投与、若しくは E4 20 mg と LNG の併用投与は、検討したすべての投与周期で排卵を抑制し、また HPO 軸の高い抑制効果を示した。また、E4 20 mg/LNG 投与群で Hoogland スコアに基づいた高い卵胞成熟抑制作用がみられた。

2.7.2.2.3.2.2.3 レボノルゲストレル 0.15 mg 又はドロスピレノン 3 mg の併用による出血パターンを評価した用量選択試験（ES-C02 試験）

健康な閉経前女性を対象に、E4 の 15 mg 又は 20 mg と LNG 150 µg 又は DRSP 3 mg のいずれかを併用投与した際の出血パターンを、E2V 及び DNG を含有する経口避妊薬と比較、評価し

た。なお、E4/LNG 及び E4/DRSP は 24 日間の併用投与に続く 4 日間のプラセボ投与を、また E2V/DNG は 26 日間の配合錠投与に続く 2 日間のプラセボ投与を 1 周期投与とした。

主たる評価項目

- 患者日誌による出血パターンと治験薬服薬状況
  出血パターンの定義
  - 0：生理用品の使用が不要な程度の軽度出血又は点状出血
  - 1：1 回の生理用品の使用を必要とする出血又は点状出血
  - ≧2：2 回以上の生理用品の使用を必要とする出血（生理用品使用回数を記録）
  - 月経中間期出血：周期投与間（投与 5 日目～24 日目）に生じた出血。ただし、投与開始 3 日目又は 4 日目に出血／点状出血が生じた場合も含む。なお、第 1 投与周期における投与開始 1 日目から 7 日目の出血／点状出血は除外する。
  - 消退出血：投与開始 25 日目から次投与周期開始 4 日間の休薬期間中に生じる出血／点状出血

評価基準

第 6 投与周期における消退出血の消失及び月経中間期出血の発現頻度が最大 20%以下

主要出血パラメータ

月経中間期出血（点状出血を含む）の発現頻度（PPS）

いずれの投与周期においても 40%を超える被験者で発現したが、第 6 投与周期の E4/DRSP 15 mg/3 mg 群では 33.8%であった。E4/DRSP 群での発現率は、他の投与群と比較して概して低かった。第 6 投与周期における発現率は、E4/DRSP 15 mg/3 mg 群において全群中で最も低く、E2V/DNG 群での 47.8%に対し 33.8%であり、その差は 13.9%（両側 95%信頼区間：-30.51%～2.68%）であった（図 2.7.2-27）。月経中間期出血（点状出血を含む）の発現率は、それぞれ 41.5%及び 48.3%であった。

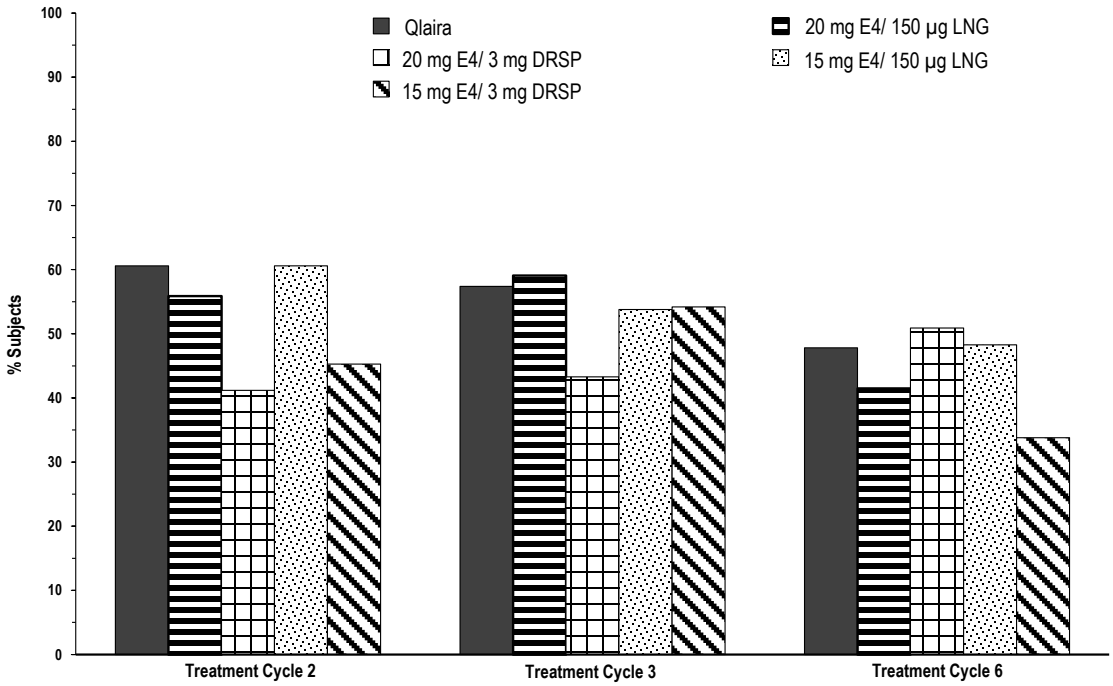


図 2.7.2-27 投与周期ごとの月経中間期出血（点状出血含む）の被験者の割合（PPS、378 例）（ES-C02 試験）

DNG = dienogest, DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, E2V = estradiol valerate, LNG = levonorgestrel, PP = per protocol, Qlaira = E2V/DNG 1 mg/2 mg/3 mg + 0 mg/2 mg/3 mg
引用元：ES-C02 試験（資料番号 5.3.4.1-06）Figure 2 を引用

消退出血の発現頻度（PPS）

全ての E4 投与群において、消退出血が認められなかった被験者の割合は試験期間全体を通じて 20%未満であり、E2V/DNG 群の第 6 投与周期における 27.1%よりも低い頻度であった。主要な解析時点とした第 2、第 3 及び第 6 投与周期において消退出血が消失した被験者割合は、E4/DRSP 群で極めて低く、いずれの投与周期でも 2 例（4%未満）であった（図 2.7.2-28）。一方、第 6 投与周期において消退出血の消失が認められた被験者の割合は、E4/LNG 群では 14.0～18.5%、E2V/DNG 群では 27.1%であった。

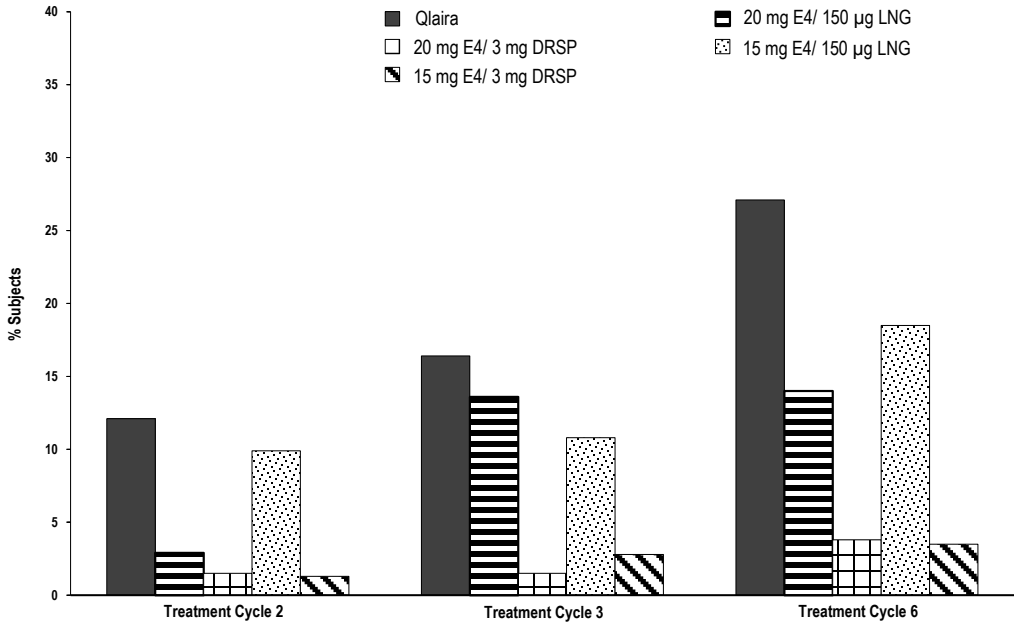


図 2.7.2-28 投与周期ごとの消退出血が認められなかった被験者の割合（PPS、378 例）（ES-C02 試験）

DNG = dienogest, DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, E2V = estradiol valerate, LNG = levonorgestrel, PP = per protocol, Qlaira = E2V/DNG 1 mg/2 mg/3 mg + 0 mg/2 mg/3 mg

引用元：ES-C02 試験（資料番号 5.3.4.1-06）Figure 5 から作成

副次的出血パラメータ

投与周期を通じた出血発現頻度の推移（PPS）

PPS における出血発現頻度を周期別に図 2.7.2-29 に示す。

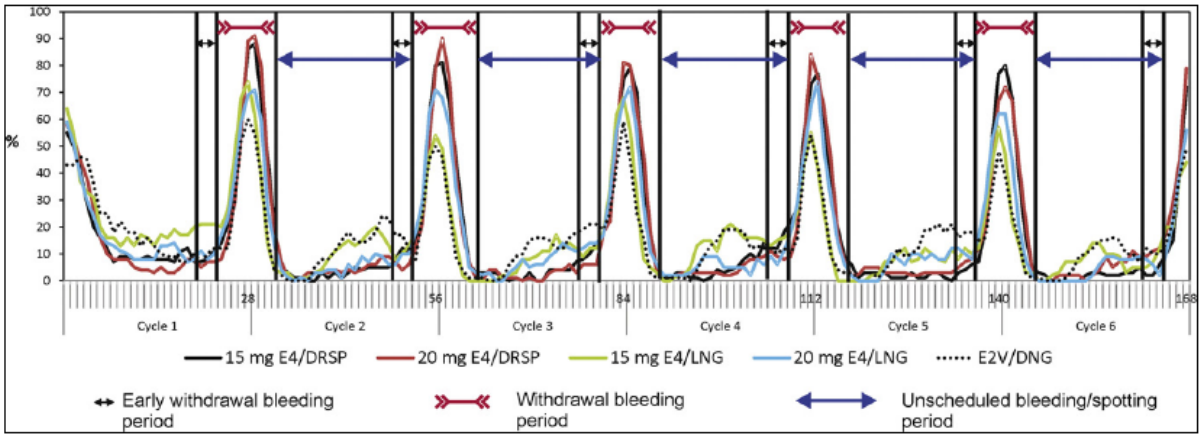


図 2.7.2-29 投与周期を通じた出血発現頻度の推移（PPS）（ES-C02 試験）

DNG = dienogest, DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, E2V = estradiol valerate, LNG = levonorgestrel

Bleeding or spotting reported during cycle days 5–24 was considered unscheduled. Early withdrawal bleeding/spotting occurs between cycle days 21 and 24.

引用元：Apter, 2016 Fig. 4 を引用

消退出血期間である投与開始 25 日目から次投与周期開始 4 日目までに、大半の被験者で出血がみられた。なお、投与開始 28 日目付近と次投与周期初日において、最も高い発現頻度（被験者割合）がみられた。

投与周期を通じた出血／点状出血発現頻度の推移（PPS）

試験期間中、消退出血が発現した被験者割合は減少し、特に E2V/DNG 群で顕著であった。また、第 1 投与周期の各日における月経中間期出血／点状出血の発現頻度（被験者割合）は、E4/DRSP 群では 12～34%、その他の投与群では 16～46%であった。月経中間期出血／点状出血の発現頻度は、第 2 投与周期までに顕著に低下し、以降、同様な値を示した。第 6 投与周期における発現頻度は、E4 15 mg/DRSP 群では 3～8%、その他の E4 群では 9～19%、また E2V/DNG 群においては 10～27%であった。

投与周期ごとの月経中間期出血発現頻度（PPS）

月経中間期出血の発現頻度は、E2V/DNG 群及び E4 15 mg/LNG 群で最も高かった（E2V/DNG 群：35.8～45.5%）一方、E4/DRSP 群で最も低かった（16.9～30.6%）。第 6 投与周期における月経中間期出血発現頻度は、E4 20 mg/LNG 群では 18.9%、また E4 15 mg/DRSP 群では 16.9%であり、いずれも 20%未満であった。その他の投与周期では、E4 20 mg/DRSP の第 4 投与周期を除き、いずれの投与群でも 20%を超える発現頻度であった。

投与周期ごとの月経中間期／点状出血発現頻度（PPS）

投与周期ごとの月経中間期／点状出血の発現頻度は、E2V/DNG 群、E4 20 mg/LNG 群及び E4 15 mg/DRSP 群において経時的に低下したが、E4 15 mg/LNG 群及び E4 20 mg/DRSP 群では、おおむね一定に推移した。また、発現頻度は E2V/DNG 群で最も高く（第 1 投与周期：52.2%、第 6 投与周期：41.8%）、一方、E4 15 mg/DRSP 群で最も低かった（第 1 投与周期：35.5%、第 6 投与周期：27.7%）。

月経中間期出血／点状出血の発現日数（PPS）

月経中間期出血／点状出血の平均発現日数は、第 2、第 3 及び第 6 投与周期において、E4 15 mg/DRSP 群では E2V/DNG 群と比較して有意に少なかった（第 1 投与周期では 5 群間に統計的有意差は認められなかった）。第 6 投与周期での月経中間期出血／点状出血の平均発現日数は、E4 15 mg/DRSP 群の 1.3 日、E4 20 mg/DRSP 群で 2.5 日、E4 15 mg/LNG 群で 2.6 日、E4 20 mg/LNG 群で 1.8 日、E2V/DNG 群で 2.9 日であった。月経中間期出血／点状出血の平均発現日数は、試験期間中に減少する傾向がみられ、E4 15 mg/DRSP 群で最も少なかった（図 2.7.2-30 及び 5.3.4.1-06 Table HD-12.4.18）。

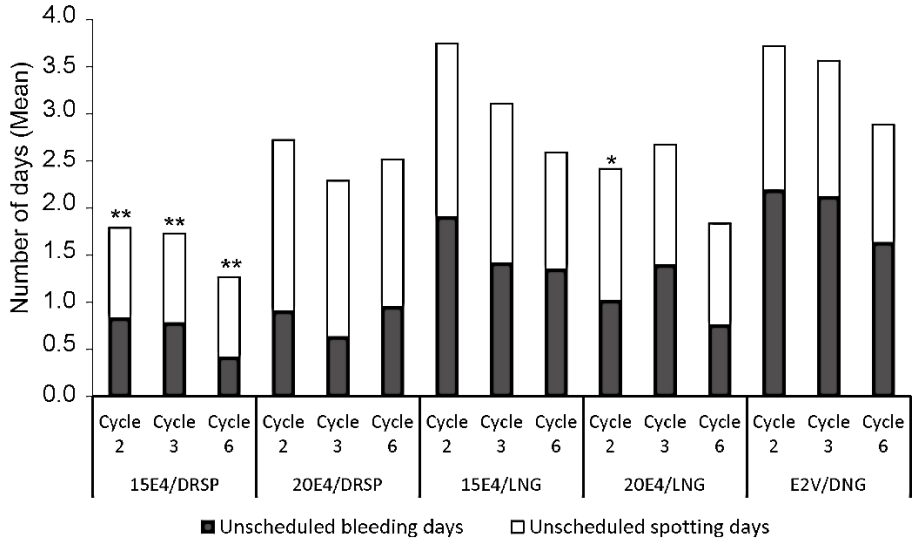


図 2.7.2-30 月経中間期出血／点状出血の平均発現日数（PPS）（ES-C02 試験）

* 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

早期消退出血（PPS）

投与開始 21 日目以降から 25 日目以前に開始する消退出血（早期早退出血）は、ほとんどの投与群で投与周期全体を通じ、一定の傾向を示さなかった。早期消退出血の発現頻度は、概して経時的に減少、若しくは変わらず、また E4/DRSP 群で最も低かった。

持続的消退出血（PPS）

持続的消退出血（次周期投与の非消退出血期間にわたる消退出血）の発現頻度は、第 1 投与周期で最も高かった。第 2 投与周期から全投与群で発現頻度は減少し、第 6 投与周期にかけて経時的に減少した。第 6 投与周期での発現頻度は、E4/DRSP 群で最も高かった（E4 20 mg/DRSP 群：21.1%、E4 15 mg/DRSP 群：10.8%）。一方、E2V/DNG 群（3.0%）及び E4 15 mg/LNG 群（3.4%）では最も低かったが、第 6 投与周期において消退出血の全く認められなかった被験者割合が E2V/DNG 群及び E4 15 mg/LNG 群で最も高かったことと一致している。

消退出血の発現日数（PPS）

試験期間全体を通じた消退出血／点状出血の平均発現日数は、第 1 投与周期では 5～6 日、また第 6 投与周期では 3～4 日であり、いずれの投与群でもおおむね同様であった。

副次的解析

排卵阻害

第 4 投与周期までの期間において、尿中プレグナンジオールグルクロニド濃度を週 1 回の頻度で測定することにより排卵抑制を評価した結果、すべての被験者において排卵抑制が確認され

た。2 回以上の連続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 を超えた被験者は認められず、周期ごとの測定においても有意な上昇は認められなかった。

月経の再開

試験終了後に新たなホルモン避妊法を開始しなかった 36 例のうち、32 例で試験終了後 2 ヶ月以内に自然月経の再開が認められた。その他 2 例（E4 15 mg/LNG 群）では 2～4 ヶ月以内に自然月経があり、また 2 例（E4 15 mg/LNG 群）は、治験薬投与終了後の最初の月経周期中に妊娠がみられ、妊孕性の回復を確認できた。

出血パターンに基づく用法・用量設定に関する結論

本治験は、第 6 投与周期における消退出血の消失頻度及び月経中間期出血の発現頻度が 20%未満となる用法・用量を検討することを目的とした。E4/DRSP 15 mg/3 mg 及び E4 20 mg/LNG は、いずれもこれら基準に合致した。

特に、E4/DRSP 15 mg/3 mg は、第 6 投与周期における月経中間期出血の発現頻度が最も低く（被験者割合：16.9%）、また消退出血の消失頻度も最も低く（第 6 投与周期で 3.5%）、出血の発現日数及び出血及び点状出血の発現日数も最も少なく、安全性プロファイルとして許容可能であった。

以上のことから、E4/DRSP 15 mg/3 mg は至適な用法・用量と判断し、第 III 相臨床試験にて検証することとした。

2.7.2.2.3.2.2.4 エステトロール 15 mg 及びドロスピレノン 3 mg の卵巣機能抑制作用に対する用量確認試験（MIT-Es0001-C202 試験）

健康な閉経前女性を対象に、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を含有する経口避妊薬（Yaz®）を対照薬とし、E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠を周期投与（24 日間の実薬投与に続く 4 日間のプラセボ投与を 1 周期）により 1 日 1 回、3 周期経口投与した際の卵巣機能抑制作用を検討した。

Hoogland スコア

図 2.7.2-31 に示すように、第 1 投与周期における Hoogland スコアは、いずれの投与群でも同程度であった。一方、第 3 投与周期では、EE/DRSP 群の Hoogland スコアは第 1 投与周期と同様であったが、E4/DRSP 群では Hoogland スコアの 4（Active FLS）の被験者割合が増加した。

E4/DRSP 群では、卵巣機能抑制（Hoogland スコア≦4）を認めた被験者割合は、第 1 投与周期、第 3 投与周期ともにいずれの薬剤群でも同様であった。一方、EE/DRSP 投与群では、いずれの投与周期でも被験者 1 例（スコア 6）で排卵が、また第 2 投与周期において別の被験者に排卵が疑われた。

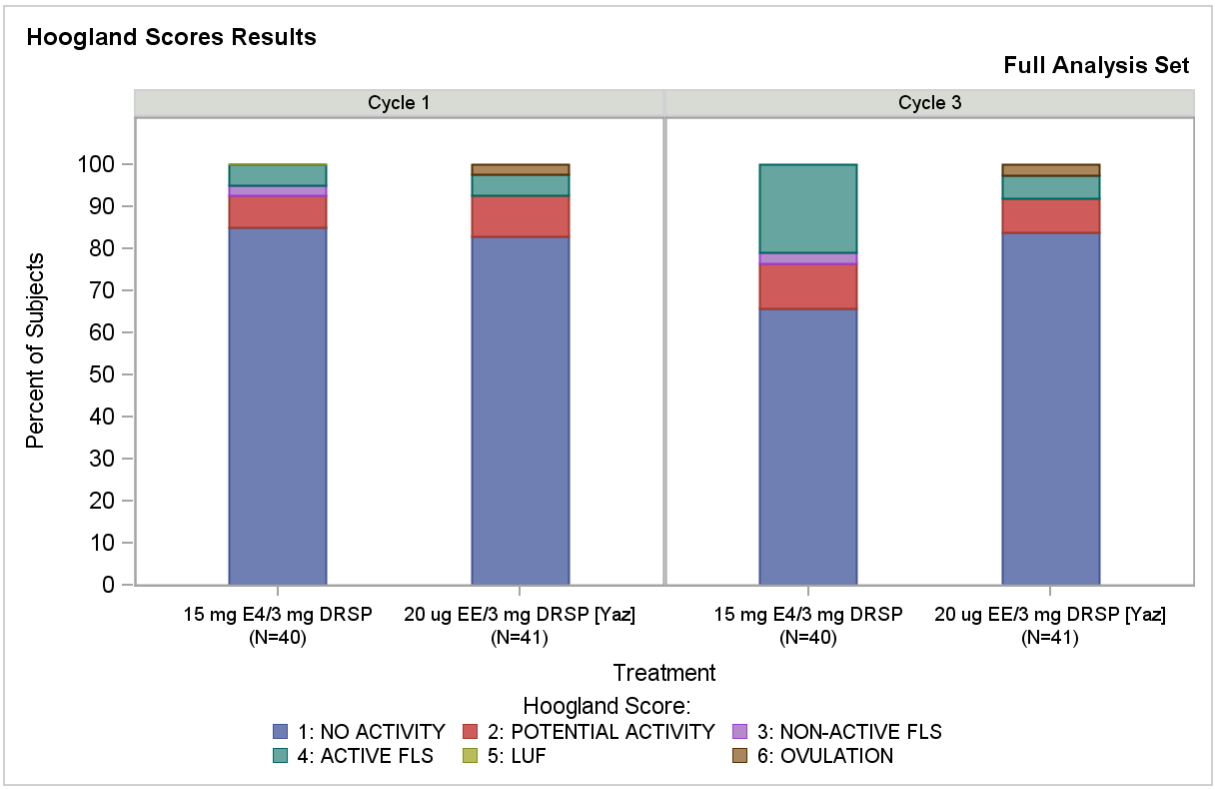


図 2.7.2-31 E4/DRSP 又は EE/DRSP を周期投与した際の Hoogland スコア（FAS）（MIT-Es0001-C202 試験）

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, FLS = follicle like structure, LUF = follicle like structure
引用元：MIT-Es0001-C202 試験（資料番号 5.3.4.1-04）Figure 2 を引用

卵胞径

被験者割合及び卵胞径の要約統計量を、分類カテゴリーごと、投与周期ごとに表 2.7.2-64 に示す。

いずれの投与周期においても、平均最大卵胞径は両投与群でおおむね同様な推移を示した。一方、第 3 投与周期では、平均最大卵胞径は EE/DRSP 群と比較して E4/DRSP 群で大きかった（図 2.7.2-32）。

投与前の周期では、最大卵胞径はすべて 13 mm 超 30 mm 以下であった。第 1 投与周期及び第 3 投与周期では、ほとんどの被験者で最大卵胞径が 10 mm 以下に縮小した。第 3 投与周期における最大卵胞径が 13 mm を超え 30 mm 以下の被験者割合は、EE/DRSP 群より E4/DRSP 群の方が高かった。いずれの投与群でも、投与後の周期における平均最大卵胞径は、投与前の周期と同程度の値に復した（図 2.7.2-32）。

表 2.7.2-64 カテゴリーごとの最大卵胞径の頻度分布（FAS）（MIT-Es0001-C202 試験）

Cycle Phase	Statistic	Category	E4/DRSP 15/3 mg (N=40)	EE/DRSP 0.02/3 mg (N=41)
Pre-treatment cycle	n (%)	>13 and ≤30 mm	40 (100.0)	41 (100.0)
	mean (SD)		19.59 (3.198)	19.78 (2.566)
	min-max		14.3-28.9	14.1-26.5
Cycle 1	n (%)	≤10 mm	34 (85.0)	34 (82.9)
		>10 and ≤13 mm	3 (7.5)	4 (9.8)
		>13 and ≤30 mm	3 (7.5)	3 (7.3)
	mean (SD)		8.44 (2.538)	8.82 (3.983)
	min-max		5.8-17.4	5.8-28.7
Cycle 3[a]	n (%)	≤10 mm	26 (65.0)	31 (75.6)
		>10 and ≤13 mm	4 (10.0)	3 (7.3)
		>13 and ≤30 mm	8 (20.0)	2 (4.9)
		>30 mm	1 (2.5)	1 (2.4)
	mean (SD)		11.36 (6.133)	9.04 (5.731)
	min-max		5.9-31.5	4.9-33.4
Post-treatment cycle	n (%)	≤10 mm	-	1 (2.4)
		>13 and ≤30 mm	38 (95.0)	34 (82.9)
		>30 mm	-	2 (4.9)
	mean (SD)		19.84 (3.040)	21.07 (4.822)
	min-max		13.7-28.0	4.9-31.9

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, max = maximum, min = minimum, FAS = Full Analysis Set, N = total number of subjects receiving treatment, n = number of subjects in category, SD = standard deviation

a): In Cycle 3 some subjects dropped out.

引用元：MIT-Es0001-C202 試験（資料番号 5.3.4.1-04）Table 10 から作成

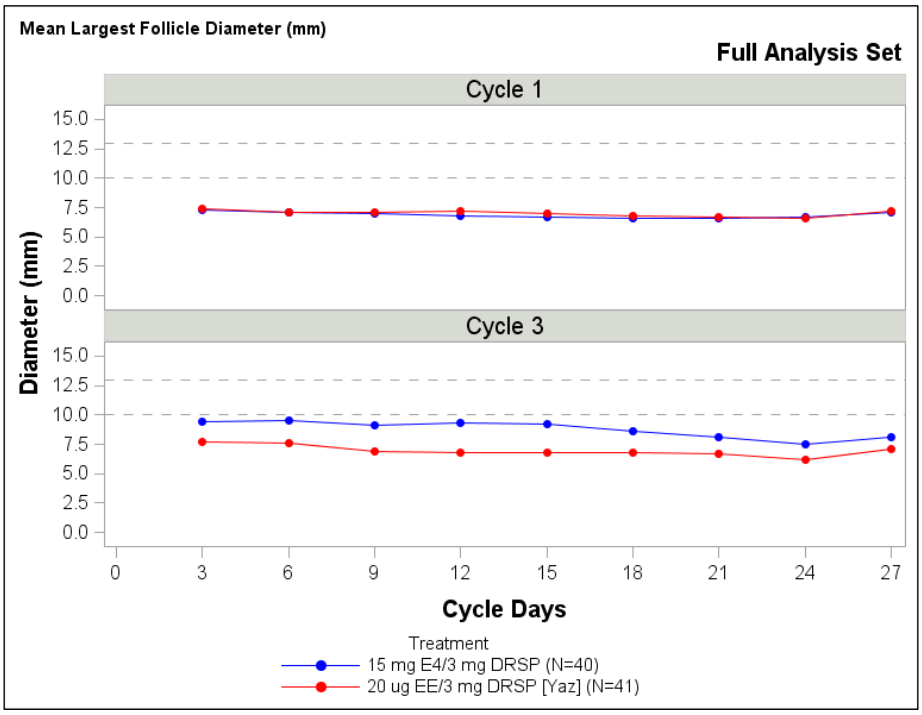


図 2.7.2-32 第 1 投与周期及び第 3 投与周期における日別の平均最大卵胞径の経時的推移（FAS）（MIT-Es0001-C202 試験）

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol
引用元：MIT-Es0001-C202 試験（資料番号 5.3.4.1-04）Figure 3 を引用

内因性ホルモン値（HPO-軸）

図 2.7.2-33 に示すとおり、投与期間全体を通じて、FSH 濃度及び LH 濃度の平均値は、いずれも EE/DRSP 群より E4/DRSP 群で高かった。E2 濃度の平均値は両群とも低値であったが、投与期間、10～20 pg/mL の範囲での変動は、EE/DRSP 群より E4/DRSP 群の方が少なかった。プロゲステロン濃度の平均値は、両群とも投与期間中、2 nmol/L をはるかに下回り、また経時的な変動もほとんどみられなかった。

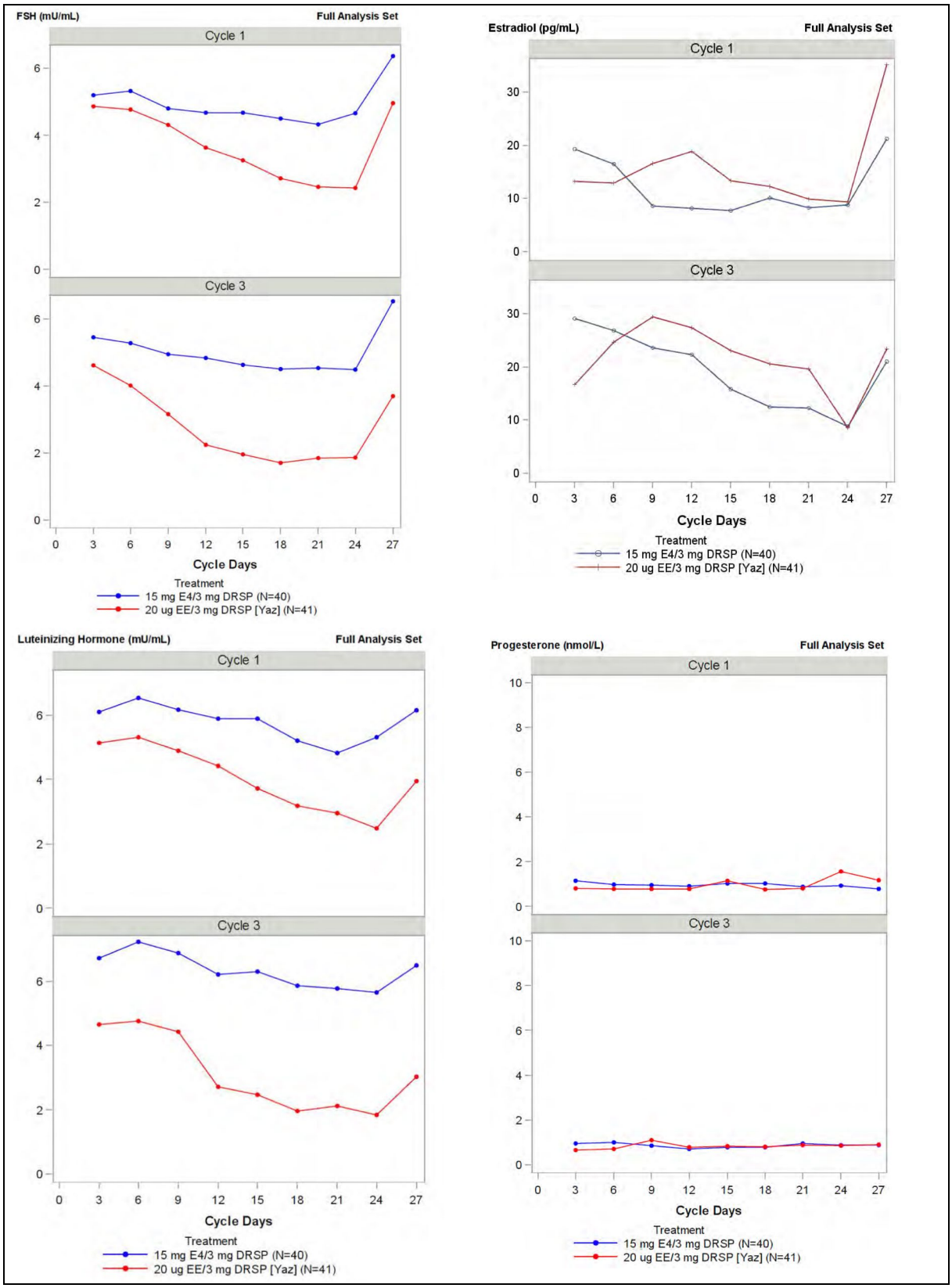


図 2.7.2-33 第 1 投与周期及び第 3 投与周期における日別の平均 FSH、LH、E2 及びプロゲステロン濃度の経時的推移（FAS）（MIT-Es0001-C202 試験）

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

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

子宮内膜厚

平均子宮内膜厚は、投与前後の周期において増加し、また周期の終わりに向かってわずかに減少した。一方、投与期間中の平均子宮内膜厚は、両群ともにほぼ一定に推移し、5 mm 未満であった。

排卵の再開

最終投与から排卵までの日数の度数分布を図 2.7.2-34 に示す。

最終投与後、最も早く排卵を認めた被験者は EE/DRSP に割付られた被験者で、最終投与（プラセボ錠）から 6 日後に排卵が認められた。当該被験者では、第 1 投与周期及び第 3 投与周期でも排卵を認めた。

E4/DRSP 群において最終投与後、最も早い排卵を認めた被験者は、最終投与（プラセボ錠）から 9 日後であった。また、E4/DRSP 群に割付られた被験者の大半において、最終投与から 12～15 日後に排卵が認められた。一方、EE/DRSP 群では、ほとんどの被験者において排卵は遅く、最終投与から 15～18 日後であった。最終投与から排卵までの平均日数は、E4/DRSP 群では 15.5 日、また EE/DRSP 群では 18.1 日であった。

最終投与後の周期では、ほとんどの被験者で最大卵胞の着実な成長がみられた。平均最大卵胞径は、E4/DRSP 群では 12 日目まで、EE/DRSP 群では 15 日目までにみられた。4 例の被験者では、最終投与後の周期中に排卵が確認できなかった。これらの被験者は、排卵が生じる前に観察が中止されたか（E4/DRSP 群 1 例、EE/DRSP 群 2 例）、最終投与後の周期が終わる前に TVUS とプロゲステロン値を用いた排卵を確認できなかった（EE/DRSP 群 1 例）。

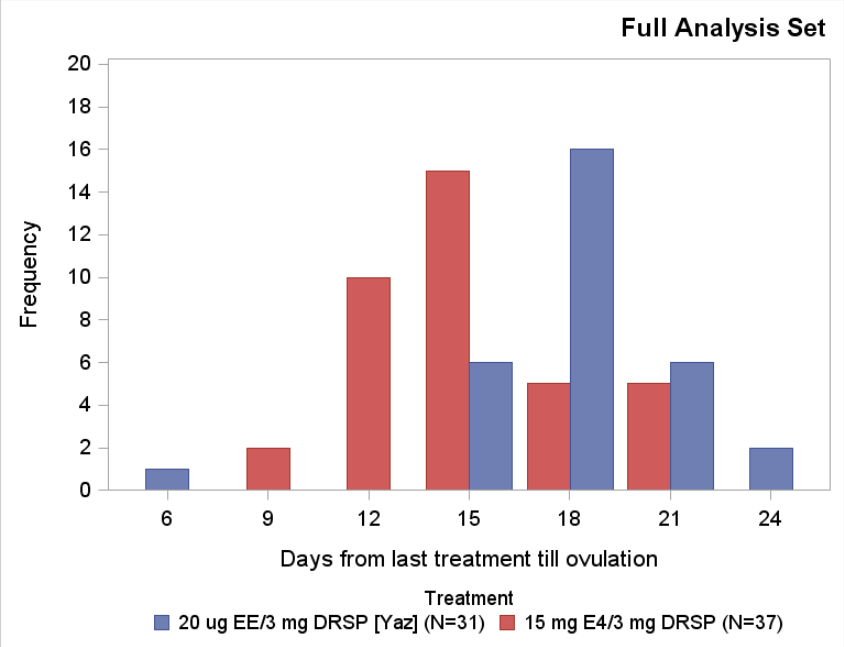


図 2.7.2-34 最終投与日から排卵までの日数の頻度（FAS）（MIT-Es0001-C202 試験）

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol N = number of subjects
引用元：MIT-Es0001-C202 試験（資料番号 5.3.4.1-04）Figure 10 を引用

PD に関する結論

いずれの投与群でも卵巣機能は十分に抑制された。投与期間中、E4/DRSP 群では排卵が認められなかったが、EE/DRSP 群では 2 例で 3 回の排卵がみられた。Hoogland スコア、卵胞径、E2、プロゲステロン、FSH、LH の各値は、いずれも両投与群での強い卵巣機能抑制を反映していた。Hoogland スコアは、第 1 投与周期では両群間で同程度であったものの、第 3 投与周期においては卵胞径がやや大きかったため、E4/DRSP 群でのスコアは EE/DRSP 群よりやや高い結果となった。E2 濃度は投与期間全体を通じて E4/DRSP 群の方がやや低かったが、プロゲステロン濃度値は EE/DRSP 群で認められた排卵によるいくつかのピークを除いて、両群間で同程度に低かった。なお、FSH 及び LH の各濃度は E4/DRSP 群の方が EE/DRSP 群よりわずかに高かった。

試験期間を通じて、子宮内膜厚に投与群間の差は認められなかった。また、両投与群ともに排卵再開を認めたが、E4/DRSP 群において EE/DRSP 群よりもわずかに早い再開がみられた。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、本申請資料に添付した臨床薬理試験の全成績を提示し、PK 及び PD 的作用の民族間類似性、並びに用法用量の妥当性を記述する。

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 単回投与

2.7.2.3.1.1.1 エステトロール

日本人及び外国人（白人）の健康成人女性を対象に、DRSP 3 mg を含む E4 5 mg、15 mg 又は 20 mg の配合錠を単回投与した際の E4 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}tldc}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について、ベキ回帰モデルを適用の上、用量比例性を検討した。その結果、ベキ回帰モデルの傾きは 1.04～1.13 であり、また両側 95%信頼区間は 1 を含むことから、曝露量に対する用量比例性が認められた（MIT-Es0001-C109 試験）。

また、外国人の健康成人女性を対象とした試験において、E4/DRSP 15 mg/3 mg、E4/DRSP 30 mg/6 mg、E4/DRSP 60 mg/12 mg 又は E4/DRSP 75 mg/15 mg を単回投与した結果、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は投与量依存的に増加した（MIT-Es0001-C103 試験）。さらに、外国人の健康成人を対象に E4 の 5 mg、15 mg 又は 45 mg を単回経口投与した際、C_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}72}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ を投与量により標準化後、算出した各用量間比は 86.53～125.03%（GM）を示し、用量依存的な曝露量の増加を認めた（MIT-Es0001-C102 試験）。

2.7.2.3.1.1.2 ドロスピレノン

外国人の健康成人女性を対象とした試験において、E4/DRSP 15 mg/3 mg、E4/DRSP 30 mg/6 mg、E4/DRSP 60 mg/12 mg 又は E4/DRSP 75 mg/15 mg を単回投与した結果、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は投与量依存的に増加した（MIT-Es0001-C103 試験）。

2.7.2.3.1.2 反復投与

2.7.2.3.1.2.1 エステトロール

外国人の健康成人女性を対象とした試験において、E4/DRSP 15 mg/3 mg、E4/DRSP 30 mg/6 mg、E4/DRSP 60 mg/12 mg 又は E4/DRSP 75 mg/15 mg を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した結果、投与開始 12 日目までに定常状態への到達がみられた。$AUC_{0\text{-}24}$ に基づく累積率は 1.62～1.87 であり、また反復投与後においても C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は投与量依存的に増加した（MIT-Es0001-C103 試験）。

外国人の健康成人女性を対象に、E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠 1 錠又は 5 錠を 1 日 1 回、10 日間反復経口投与した。反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 5.4 及び 4.5 倍高い値を示し、用量比に応じた増加を認めた（MIT-Es0001-C106 試験）。

2.7.2.3.1.2.2 ドロスピレノン

外国人の健康成人女性を対象とした試験において、E4/DRSP 15 mg/3 mg、E4/DRSP 30 mg/6 mg、E4/DRSP 60 mg/12 mg 又は E4/DRSP 75 mg/15 mg を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した結果、投与開始 10 日目までに定常状態への到達がみられた。$AUC_{0\text{-}24}$ に基づく累積率は 2.32～2.58 であり、また反復投与後においても C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は投与量依存的に増加した（MIT-

Es0001-C103 試験)。さらに、外国人の健康成人女性を対象に、E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠 1 錠又は 5 錠を 1 日 1 回、10 日間反復経口投与した。反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、それぞれ 5.3 倍及び 5.7 倍高い値を示し、用量比に応じた増加を認めた（MIT-Es0001-C106 試験)。

2.7.2.3.1.3 バイオアベイラビリティ

妊娠の可能性のない外国人の健康女性に[^{14}C] E4 を 15 mg の投与量で単回経口投与した際、投与後 312 時間までの尿中及び糞中累積放射能排泄率の合計は約 91%であった（MIT-Es0001-C105 試験)。また、外国人の健康な閉経前女性を対象に E4/DRSP 15 mg/3 mg 又は E4/LNG 10 mg/150 µg を反復経口投与（24 日間連日投与後 4 日間休薬を 1 周期として、計 3 周期）した際の E4 未変化体、主代謝物であるグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の累積尿中排泄率は投与量の 79.7%（中央値、範囲：61.1～99.0%）であり、経口投与量の約 80%以上が吸収された（ES-C01 試験)。また、DRSP は経口投与後、迅速に吸収され、バイオアベイラビリティは約 76%であると報告されている（Krattenmacher, 2000; Martindale, 2019)。

健康若年女性を対象として、E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠の単回投与、並びに E4 15 mg 錠と DRSP 3 mg 錠との単回併用投与により相対的バイオアベイラビリティを検討した（0030CA001 試験)。AUC_{0-72} に関する GM の比（配合錠／単剤錠併用）の両側 90%信頼区間は、E4、DRSP ともに生物学的同等性の範囲内にあった。一方、配合錠投与後の C_{max} は E4、DRSP ともに単剤錠併用投与よりも約 10%程度高く、両側 90%信頼区間の上限はそれぞれ 127.77%、134.14%であった（2.7.1)。

健康若年女性を対象として、E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠を空腹時又は食後（高脂肪食）に単回投与した結果、E4 の C_{max} は食後投与により空腹時投与の約 51%低下したが、$AUC_{0-tlast}$ 及び AUC_{0-inf} に対する食事の影響はみられず、GM の比（摂食条件下／絶食条件下）に関する両側 90%信頼区間は、ともに生物学的同等性の範囲内にあった。また、DRSP の C_{max} は食後投与により約 25%低下したが、$AUC_{0-tlast}$ 及び AUC_{0-inf} に対する食事の影響はみられず、GM の比（摂食条件下／絶食条件下）に関する両側 90%信頼区間は、ともに生物学的同等性の範囲内にあった（Es0001-C101 試験、2.7.1)。

E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠単回投与における DRSP の相対的バイオアベイラビリティは、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 又は EE/DRSP 0.03 mg/3 mg のいずれの対照薬に対しても、C_{max}、AUC_{0-last}、AUC_{0-inf} の GM は生物学的同等性の範囲内にあった（MIT-Es0001-C112 試験、MIT-Es0001-C113 試験、2.7.1)。

2.7.2.3.1.4 分布

2.7.2.3.1.4.1 エステトロール

E4 の血漿タンパク結合率は女性血漿中で 45.4～50.4%であった（ES-T33)。E4 はヒト血清アルブミンに対して中程度の結合性（58.55%）を、ヒト α-糖タンパク質に対しては低い結合性（11.21%）を示した（[redacted] Preclinical Studies)。E4 は SHBG とは結合しなかった（PR3025)。また、女性血液に[^{14}C]-E4 を添加してインキュベートしたときの放射能の血球移行率は約 49%であった（0031-104)。

2.7.2.3.1.4.2 ドロスピレノン

ヒト血清中での DRSP のタンパク結合率は 95%～97%であり、主にアルブミンへの結合が関与すると報告されている。また、DRSP は SHBG 及び CBG には結合しない（Krattenmacher, 2000; Schindler, 2003）。ヒトにおける DRSP の Vz/F は平均で約 3.74 L/kg と報告されている（Blode, 2002）。

2.7.2.3.1.5 代謝

2.7.2.3.1.5.1 エステトロール

[^{14}C]-E4 をヒト肝ミクロソーム中で NADPH 存在下でインキュベートした際、代謝物の生成は認められず、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 発現系酵素とインキュベートした際は CYP3A4 で微量の生成物ピークが認められたのみであり、E4 の *in vitro* でのヒト肝代謝における CYP の関与は小さいと考えられた（0031-102）。

[^{14}C]標識 E4 をヒト UGT 分子種発現系酵素中でインキュベートした際、UGT2B7 でのみ単一のグルクロン酸抱合体（E4-16-グルクロニド）の生成が認められ、ヒト肝での直接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た（0031-106、Es0001-NC-011）。また、SULT 分子種発現系酵素とインキュベートした際、SULT1A1、1E1、2A1 及び 2B1b で単一の代謝物（おそらく E4-3-硫酸）が生成し、このうち SULT1E1 で K_m 値が最も低く、V_{max} が最も高かったことから、E4 の硫酸抱合には主に SULT1E1 が関与していると考えられた（PR3099）。

E4 の推定代謝経路を図 2.7.2-2 に示す。健康な女性に[^{14}C]-E4 を 15 mg 単回経口投与したときの血漿、尿及び糞試料中の放射能の組成を検討した結果、血漿中で 5 種類（うち 1 つは E4）、尿中で 4 種類の成分が認められ、糞中では未変化の E4 のみが認められた。血漿及び尿中の 2 種類の主要なヒト代謝物は E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドと同定され、量的には E4-16-グルクロニドが最も重要であった（MIT-Es0001-C105-UTN/14、Es0001-NC-012）。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%（t_{max} で約 35 及び 142 ng eq/mL に相当）を占めていた（Es0001-NC-012、2.6.4.5.1.2）。これらの結果は、バルプロ酸との薬物相互作用試験（MIT-Es0001-C110）において E4/DRSP 15 mg/3 mg の単独単回経口投与後、E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドの C_{max}（幾何平均）がそれぞれ 44.6 及び 219 ng/mL であったこととほぼ一致している［この試験において $AUC_{0\text{-}inf}$（幾何平均）はそれぞれ 311 及び 570 ng·hr/mL、t_{max}（中央値）は 0.75 時間、$t_{1/2}$（幾何平均）は約 20 時間であった］（表 2.7.2-38）。また、投与後 0～120 時間の尿中への E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドの排泄率は、それぞれ投与量の 15.9%及び 46.0%であった（MIT-Es0001-C105-UTN/14、2.6.4.5.1.2）。

ヒト血漿及び尿中の 3 つ目の代謝物は E4-グルクロニド-硫酸抱合体であり、投与後 0～2 時間のプール血漿中放射能の 11.0%（t_{max} で約 25 ng eq/mL に相当）を占め、尿中では顕著な量では検出されなかった。E4-グルクロニド-硫酸抱合体の硫酸抱合部位は 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なかった（Es0001-NC-012、2.6.4.5.1.2）。しかし、E4-16-グルクロニドのヒト代謝物としての重要性を考慮すると、C-16 位の可能性が高いものと推定される。

血漿及び尿中に認められた残りの微量代謝物 1 種については、少なくとも水酸化代謝物ではないことが確認された（Es0001-NC-015）。

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、いずれも ERα 及び ERβ トランス活性化バイオアッセイにおいてエストロゲンの効力は弱く、ERα に対する活性は E4 よりもそれぞれ 3793 倍及び 586 倍低かった（Es0001-NC-014）。

2.7.2.3.1.5.2 ドロスピレノン

Krattenmacher（Krattenmacher, 2000）は、DRSP はヒトにおいて経口投与後に広範に代謝されると報告している。尿中及び糞中に未変化体として排泄されるのはごく微量であり、20 種類以上の代謝物が認められている。尿中（38%～47%）及び糞中（17%～20%）に認められた代謝物の大部分はグルクロニド及び硫酸抱合体であり、尿中及び糞中から自由に抽出可能であった代謝物はそれぞれ 10%未満及び約 30%であった。

血漿中の 2 種の主要代謝物（図 2.7.2-35）は、ラクトン環の開環によって生成される 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、これらは DRSP の薬理作用には寄与しない代謝物である（Blode, 2002）。

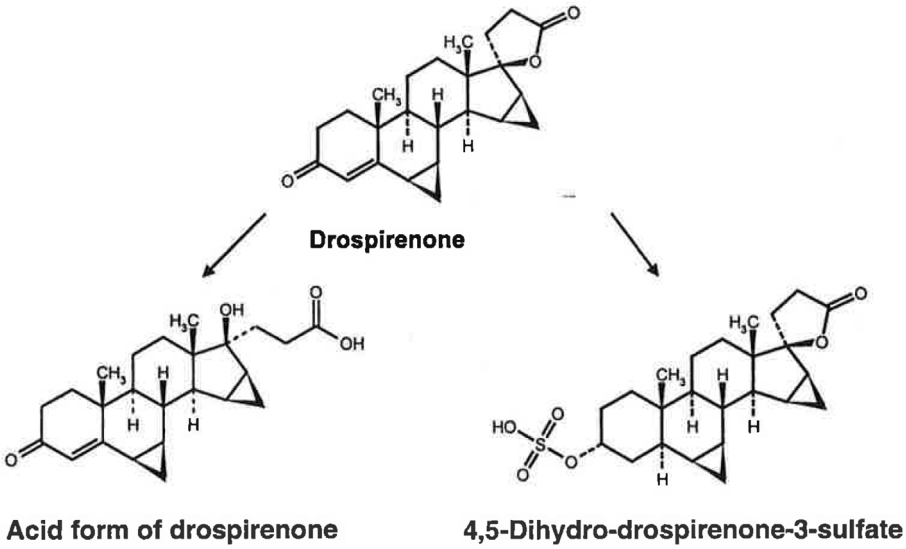


図 2.7.2-35 DRSP 及びその血漿中主代謝物 2 種の化学構造

引用元：Krattenmacher, 2000 Fig. 1 を引用

CYP 分子種発現系酵素を用いた *in vitro* 試験では、CYP 酵素は代謝物の生成への関与の程度が低いことが示唆されている（Blode, 2002）。しかし、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（2.7.2.3.1.9.1.2）。

2.7.2.3.1.6 排泄

2.7.2.3.1.6.1 エステトロール

E4 の主排泄経路は、グルクロン酸抱合後の尿中排泄である。健康な女性に[^{14}C]-E4 を 15 mg 単回経口投与した際、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、投与後

192 時間以降の尿中への排泄は 1%未満であった。また、E4 の腎クリアランスは幾何平均で 8.10 mL/min であった（MIT-Es0001-C105、表 2.7.2-26、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、未変化の E4 は認められなかった（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、これには未吸収の E4 に加え、胆汁排泄由来の E4（抱合体として胆汁中排泄され、腸内で脱抱合して生成した E4 を含む）が含まれると考えられる。

E4 の非臨床及び臨床乳汁中排泄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トーゲ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）。

2.7.2.3.1.6.2 ドロスピレノン

ヒトにおける DRSP 及びその代謝産物の排泄は、経口投与後 10 日以内にほぼ完了する。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った（Krattenmacher, 2000; Blode, 2002）。

DRSP は乳汁中に移行し、EE/DRSP 0.03 mg/3 mg 錠の経口投与後、投与量の約 0.02%が 24 時間以内に産後女性の乳汁中に排泄され、乳児に対する 1 日あたりの最大の曝露量は約 0.003 mg と概算された（Blode, 2001）。

2.7.2.3.1.7 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。解析には、NONMEM version VII を用いた。

- 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

解析対象とした被験者 271 例の人口統計学的特性を表 2.7.2-65 に示した。

表 2.7.2-65 母集団薬物動態解析の対象とした被験者の人口統計学的特性

	Disease state	N	Mean	STD	Q1	Median	Q3	Min	Max
AGE	Total	271	33 8	7 85	27 0	34 0	40 0	20	50
	Healthy	66	31 3	8 25	24 0	31 0	34 0	20	50
	Dysmenorrhea	81	34 6	8 47	26 0	36 0	42 0	20	49
	Endometriosis	124	34 5	6 95	28 0	35 0	41 0	21	49
WEIGHT	Total	271	53 97	6 908	49 10	53 20	57 90	37 9	79 1
	Healthy	66	52 76	5 932	47 90	52 55	56 20	42 6	73 5
	Dysmenorrhea	81	54 50	8 440	48 70	53 40	59 10	37 9	79 1
	Endometriosis	124	54 27	6 226	49 75	53 60	58 25	40 7	71 0
BMI	Total	271	21 15	2 443	19 30	20 90	22 80	15 9	29 6
	Healthy	66	21 03	2 048	19 00	21 05	22 40	18 3	27 9
	Dysmenorrhea	81	21 34	3 010	19 20	20 70	23 30	15 9	29 6
	Endometriosis	124	21 10	2 227	19 55	20 90	22 65	16 5	28 1
BSA	Total	271	1 545	0 1053	1 480	1 530	1 620	1 29	1 90
	Healthy	66	1 523	0 0995	1 450	1 520	1 580	1 35	1 84
	Dysmenorrhea	81	1 550	0 1198	1 480	1 530	1 640	1 29	1 90
	Endometriosis	124	1 554	0 0969	1 490	1 550	1 615	1 29	1 84
ALB	Total	241	4 35	0 289	4 10	4 30	4 60	3 6	5 2
	Healthy	36	4 46	0 253	4 30	4 50	4 60	3 8	4 9
	Dysmenorrhea	81	4 32	0 295	4 10	4 30	4 50	3 7	5 1
	Endometriosis	124	4 34	0 290	4 10	4 30	4 50	3 6	5 2
ALP	Total	271	86 9	58 29	47 0	62 0	120 0	25	320
	Healthy	66	104 4	71 35	41 0	105 5	147 0	25	320
	Dysmenorrhea	81	55 8	12 36	47 0	53 0	62 0	36	93
	Endometriosis	124	97 9	61 20	50 5	70 0	140 5	34	300

表 2.7.2-65 母集団薬物動態解析の対象とした被験者の人口統計学的特性（続き）

	Disease state	N	Mean	STD	Q1	Median	Q3	Min	Max
ALT	Total	271	13 6	8 21	9 0	11 0	15 0	4	78
	Healthy	66	11 3	4 30	8 0	10 0	13 0	5	25
	Dysmenorrhea	81	15 1	11 71	9 0	12 0	17 0	4	78
	Endometriosis	124	13 9	6 67	10 0	12 0	16 0	6	40
AST	Total	271	16 8	4 55	14 0	16 0	19 0	6	43
	Healthy	66	15 6	2 76	14 0	15 0	17 0	10	24
	Dysmenorrhea	81	17 5	4 84	14 0	16 0	19 0	11	40
	Endometriosis	124	16 9	5 02	14 0	16 0	19 0	6	43
BUN	Total	271	10 86	2 90	8 70	10 80	13 00	4 4	20 9
	Healthy	66	9 46	2 67	7 20	9 60	11 70	4 4	15 0
	Dysmenorrhea	81	11 40	2 84	9 40	11 30	13 20	6 0	20 9
	Endometriosis	124	11 26	2 84	8 90	11 05	13 20	5 7	18 7
CK	Total	241	81 9	43 20	55 0	73 0	93 0	29	416
	Healthy	36	76 9	30 59	52 0	73 0	90 0	39	162
	Dysmenorrhea	81	88 3	51 66	62 0	75 0	98 0	29	416
	Endometriosis	124	79 1	39 96	53 5	70 5	92 0	30	325
CRE	Total	271	0 604	0 0875	0 550	0 600	0 670	0 39	0 86
	Healthy	66	0 603	0 0893	0 530	0 600	0 690	0 43	0 80
	Dysmenorrhea	81	0 613	0 0895	0 570	0 610	0 670	0 39	0 83
	Endometriosis	124	0 598	0 0853	0 535	0 590	0 660	0 41	0 86
CRP	Total	241	0 054	0 1221	0 010	0 020	0 040	0 01	1 01
	Healthy	36	0 047	0 1090	0 010	0 010	0 025	0 01	0 61
	Dysmenorrhea	81	0 048	0 1142	0 010	0 020	0 040	0 01	0 93
	Endometriosis	124	0 059	0 1310	0 010	0 020	0 050	0 01	1 01

表 2.7.2-65 母集団薬物動態解析の対象とした被験者の人口統計学的特性（続き）

	Disease state	N	Mean	STD	Q1	Median	Q3	Min	Max
GFR	Total	271	83 68	15 525	72 70	81 60	92 50	51 4	141 8
	Healthy	66	84 61	14 761	73 00	82 80	97 50	52 6	117 2
	Dysmenorrhea	81	82 20	16 580	71 60	79 60	91 10	51 4	141 8
	Endometriosis	124	84 15	15 265	74 05	82 50	91 50	55 4	137 6
GGT	Total	271	16 6	14 59	11 0	13 0	17 0	6	178
	Healthy	66	13 0	4 98	10 0	12 0	15 0	8	35
	Dysmenorrhea	81	18 4	20 88	11 0	13 0	18 0	7	178
	Endometriosis	124	17 3	12 68	11 5	14 0	18 0	6	118
LDH	Total	241	151 0	22 32	137 0	150 0	163 0	61	219
	Healthy	36	138 9	19 79	129 0	139 0	148 0	71	182
	Dysmenorrhea	81	155 0	21 04	142 0	155 0	165 0	105	219
	Endometriosis	124	151 9	22 78	137 0	150 0	165 0	61	208
TBIL	Total	271	0 69	0 247	0 50	0 60	0 80	0 3	1 7
	Healthy	66	0 65	0 215	0 50	0 60	0 80	0 3	1 4
	Dysmenorrhea	81	0 69	0 219	0 50	0 70	0 80	0 3	1 3
	Endometriosis	124	0 71	0 278	0 50	0 60	0 80	0 3	1 7
TP	Total	271	7 04	0 424	6 70	7 00	7 30	5 9	8 3
	Healthy	66	6 98	0 425	6 70	6 90	7 20	5 9	7 9
	Dysmenorrhea	81	7 00	0 426	6 70	7 00	7 30	6 0	7 8
	Endometriosis	124	7 10	0 419	6 80	7 10	7 40	6 3	8 3

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Table 2.1.A を引用

2.7.2.3.1.7.1 エステトロール

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、構築した基本モデルをもとに PK パラメータの個別推定値と被験者固有の要因（BMI、身長、体重、年齢、臨床検査値）との相関性を検討した。なお、MIT-Es0001-C109 試験において、E4 の異なる含量からなる配合錠（E4/DRSP 5 mg/3 mg、E4/DRSP 15 mg/3 mg、E4/DRSP 20 mg/3 mg）が用いられたため、E4/DRSP 15 mg/3 mg に対する相対比を吸収速度定数（Ka）及びバイオアベイラビリティ（F1）に考慮した。その結果、E4/DRSP 5 mg/3 mg 錠（FORM2）の F1 に、また E4/DRSP 20 mg/3 mg 錠（FORM3）の Ka に対する相対比が母集団パラメータとして推定された。

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ず、最終モデルには基本モデルを選択し、Bootstrap 法及び Visula Predictive Check 法により最終モデルの妥当性を検討した。なお、外国人の閉経前健康女性を対象とした臨床試験成績による母集団薬物動態解析においても 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が選択されているが、PK に有意な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）。

Bootstrap 法による母集団パラメータ推定値との差は 10%未満であり（表 2.7.2-66）、また濃度測定値の大部分は Visual Predictive Check 法による濃度推定値の 5～95 パーセント点の範囲内にあり（図 2.7.2-36 及び図 2.7.2-37）、構築した最終モデルは本解析に用いたデータを反映すると考えられた。

表 2.7.2-66 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

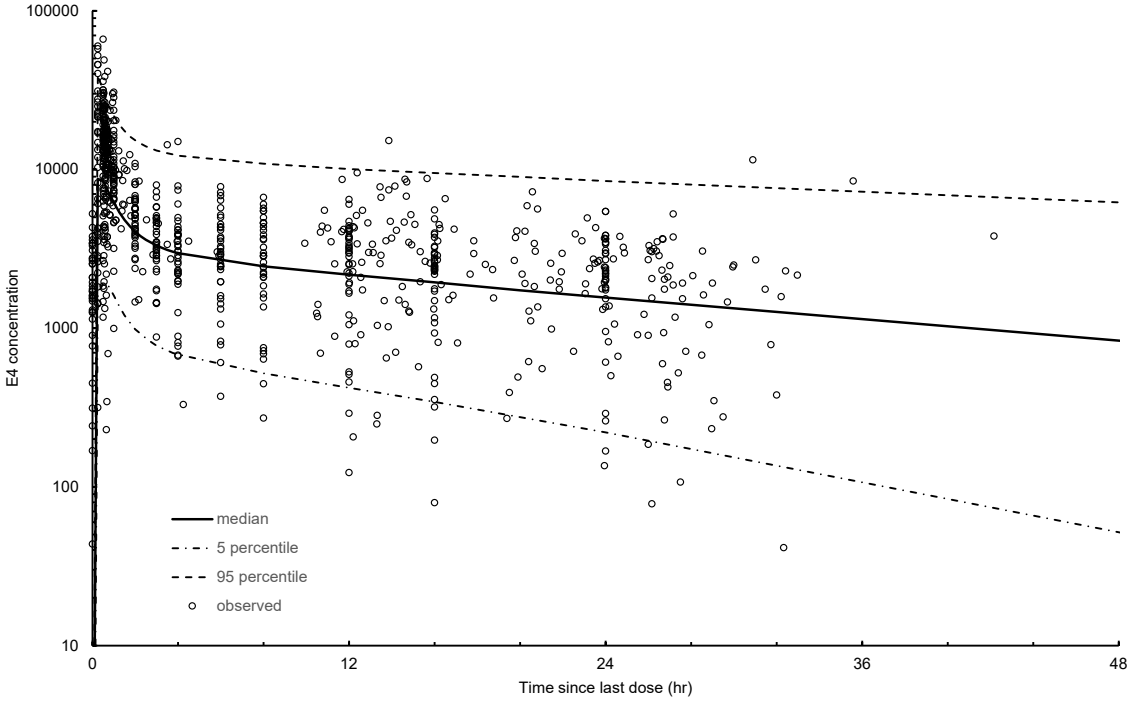


図 2.7.2-36 Visual Predictive Check 法による濃度推定値及び実測値（除 C109 試験）

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Figure 2.6.A を引用

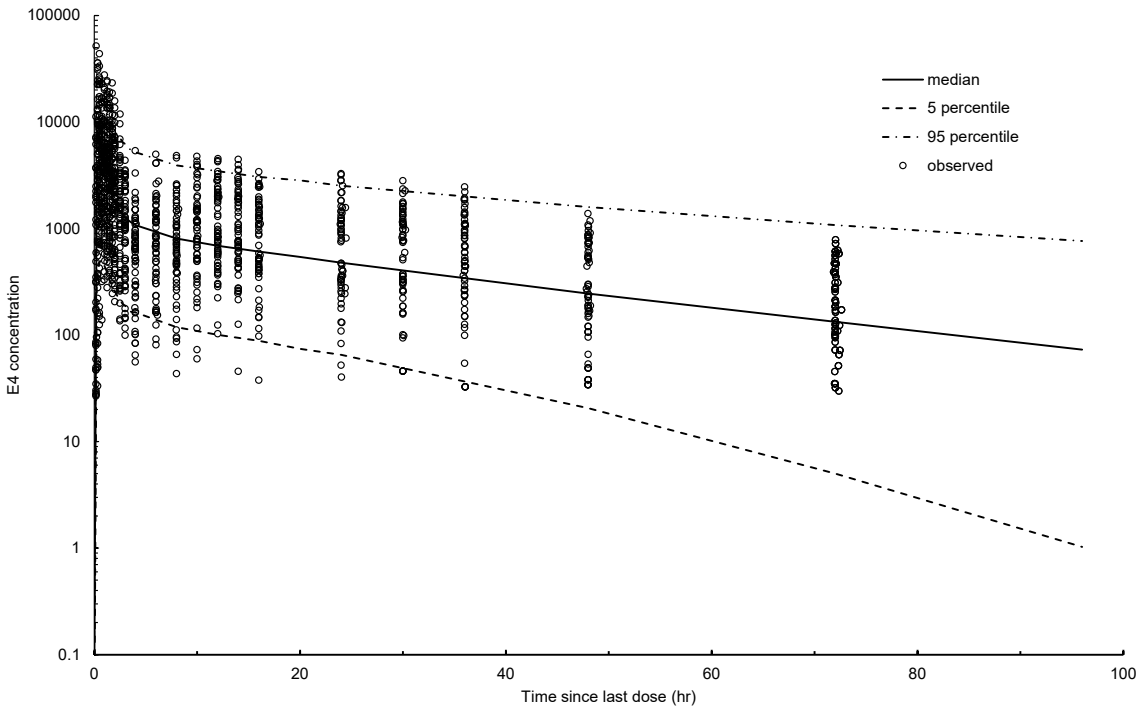


図 2.7.2-37 Visual Predictive Check 法による濃度推定値及び実測値（C109 試験）

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Figure 2.6.A を引用

2.7.2.3.1.7.2 ドロスピレノン

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 PK パラメータの個別推定値と被験者固有の要因（BMI、身長、体重、年齢、臨床検査値）との相関性を検討した。

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ず、最終モデルには基本モデルを選択し、Bootstrap 法及び Visual Predictive Check 法により最終モデルの妥当性を検討した。なお、外国人の閉経前健康女性を対象とした臨床試験成績による母集団薬物動態解析においても 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が選択されているが、PK に有意な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）。

Bootstrap 法による母集団パラメータ推定との差は 10%未満であり（表 2.7.2-67）、また濃度測定値の大部分は Visual Predictive Check 法による濃度推定値の 5～95 パーセント点の範囲内にあり（図 2.7.2-38 及び図 2.7.2-39）、構築した最終モデルは本解析に用いたデータを反映すると考えられた。

表 2.7.2-67 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, 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

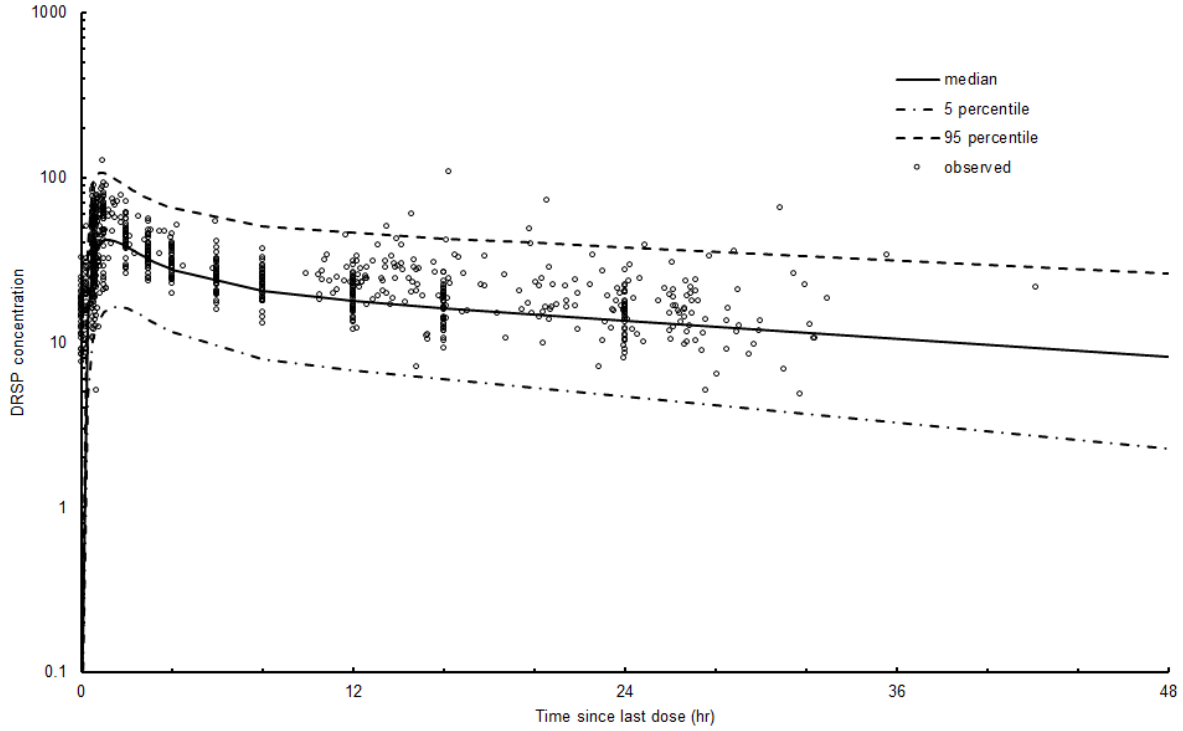


図 2.7.2-38 Visual Predictive Check 法による濃度推定値及び実測値（除 C109 試験）

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Figure 2.6.B を引用

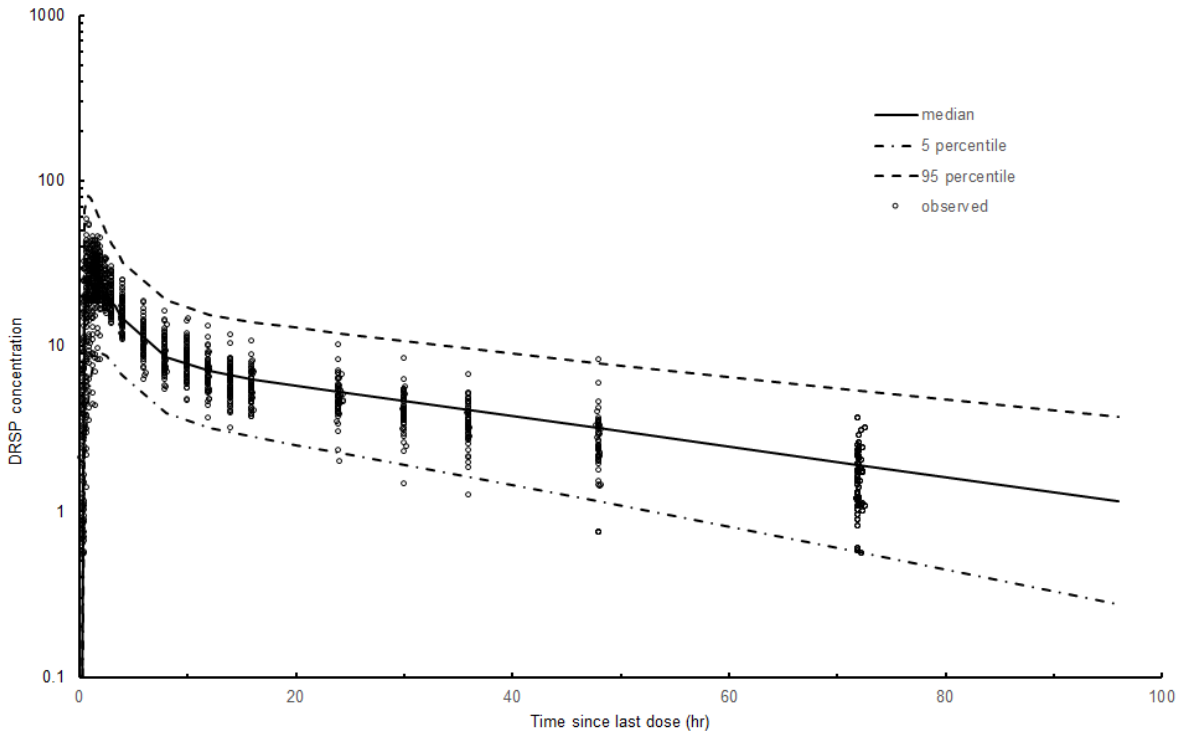


図 2.7.2-39 Visual Predictive Check 法による濃度推定値及び実測値（C109 試験）

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Figure 2.6.B を引用

2.7.2.3.1.8 内因性要因による影響

2.7.2.3.1.8.1 年齢

2.7.2.3.1.8.1.1 エステトロール

最終モデルにより推定した AUC の個別推定値を投与量で標準化し、年齢カテゴリー（20～29 歳以下、30～39 歳、40 歳以上）を分類変数とした箱ひげ図を図 2.7.2-40 に示す。MIT-Es0001-C109 試験において異なる含量の E4 を含む配合剤が用いられていることから、投与量により標準化した AUC（AUC_{norm}）とした。

AUC_{norm} の分布は年齢カテゴリーでおおむね同様であり、全身曝露量に対する年齢の影響はほとんどないと考えられた。

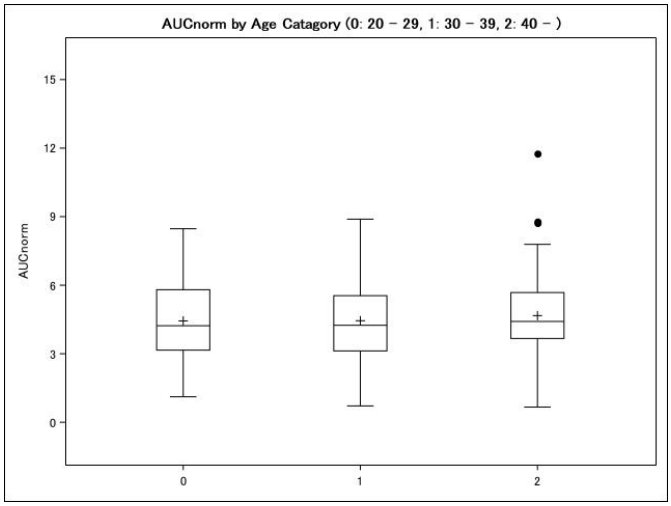


図 2.7.2-40 年齢カテゴリー（20～29 歳以下、30～39 歳、40 歳以上）ごとの AUC_{norm}

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Figure 2.7.2.A を引用

2.7.2.3.1.8.2 性別

男性を対象に実施した PR3077 試験の結果から、男性における E4 の t_{max} 及び C_{max} は女性で得られた PK データと同様であることが示された（2.7.2.2.2.1.1.2.3）。28 日間の反復投与後、E4 の曝露量に性差はないと思われる。

2.7.2.3.1.8.3 人種

2.7.2.3.1.8.3.1 日本人／白人女性の薬物動態比較

日本人及び外国人（白人）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 PK に対する人種の影響を検討した（MIT-Es0001-C109 試験）。

被験者の人口統計学的特性に民族間で明らかな差はみられなかった（表 2.7.2-68）。

表 2.7.2-68 被験者の人口統計学的特性（MIT-Es0001-C109 試験）

Characteristic	Statistic	5 mg E4/3 mg DRSP Caucasian (N = 10)	5 mg E4/3 mg DRSP Japanese (N = 10)	15 mg E4/3 mg DRSP Caucasian (N = 10)	15 mg E4/3 mg DRSP Japanese (N = 10)	20 mg E4/3 mg DRSP Caucasian (N = 10)	20 mg E4/3 mg DRSP Japanese (N = 10)	15 mg E4 Caucasian (N = 10)	15 mg E4 Japanese (N = 10)
Age (years)	n	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	35.1	38.9	33.6	35.3	29.4	32.9	36.8	34.7
	SD	8.97	8.43	8.25	7.39	6.35	11.55	8.75	8.69
	Median	35.5	39.5	33.5	36.0	29.5	35.0	36.5	36.5
	Minimum	24	24	21	20	22	20	23	22
	Maximum	49	50	45	45	42	49	49	48
Height (cm)	n	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	166.8	160.8	163.1	161.0	163.8	159.5	162.1	158.2
	SD	5.85	5.88	6.38	4.71	7.86	5.62	5.15	6.51
	Median	167.0	160.5	162.5	160.0	163.0	160.5	164.0	159.5
	Minimum	159	152	155	155	153	150	153	147
	Maximum	174	168	173	169	176	168	168	167
Weight (kg)	n	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	66.5	55.6	65.5	56.3	64.5	55.3	64.3	54.5
	SD	10.77	5.24	5.69	7.47	8.51	5.39	7.25	8.46
	Median	63.7	54.4	65.1	55.9	67.3	55.5	62.6	51.8
	Minimum	55	49	56	46	45	47	57	48
	Maximum	86	65	73	74	75	64	76	74
BMI (kg/m^2)	n	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	23.8	21.6	24.8	21.7	24.1	21.7	24.6	21.9
	SD	2.87	2.79	3.01	2.12	3.42	1.69	3.26	3.54
	Median	23.3	21.7	23.6	22.0	23.5	21.8	23.8	21.4
	Minimum	21	18	21	19	19	19	21	18
	Maximum	29	28	30	26	29	25	30	28

BMI = body mass index at screening; DRSP = drospirenone; E4 = estetrol; N = number of subjects in the safety population; n = number of subjects in the specific population; SD = standard deviation

引用元：MIT-Es0001-C109 試験（資料番号 5.3.3.3-01）Table 11-2 を引用

2.7.2.3.1.8.3.1.1 エステトロール

E4 の含量が異なる DRSP 3 mg との配合錠を単回経口投与した際の自然対数変換した C_{max} 及び AUC について、投与量を自然対数変換したベキ回帰モデル（$y = A \cdot Dose^{\beta}$）による用量比例性を検討した結果、日本人、白人のいずれにおいてもベキ回帰モデルの傾きの両側 95%信頼区間は 1 を含んでおり、E4 の PK に用量比例性を認めた。（表 2.7.2-69）。

表 2.7.2-69 ベキ回帰モデルによる用量比例性（MIT-Es0001-C109 試験）

Ethnicity	Parameter (unit)	N	Intercept	Slope	95% Confidence Interval of Slope
Caucasian	C_{max} (pg/mL)	30	5.75	1.34	(0.94, 1.75)
	$AUC_{(0\text{-tldc})}$ (h•pg/mL)	30	7.89	1.16	(0.85, 1.46)
	$AUC_{(0\text{-inf})}$ (h•pg/mL)	30	8.16	1.11	(0.80, 1.43)
Japanese	C_{max} (pg/mL)	30	7.06	0.92	(0.61, 1.23)
	$AUC_{(0\text{-tldc})}$ (h•pg/mL)	30	8.5	0.92	(0.63, 1.22)
	$AUC_{(0\text{-inf})}$ (h•pg/mL)	27	8.52	1.01	(0.71, 1.30)

Confidence intervals for the estimated slope coefficient that include 1 suggest evidence of dose proportionality.
N represents the number of subjects used in the regression analysis. Subjects exposed to 15 mg E4 were excluded from this assessment.

引用元：MIT-Es0001-C109 試験（資料番号 5.3.3.3-01）Table 11-6 を引用

投与量により標準化後、自然対数変換した C_{max} 又は AUC を従属変数、人種を固定効果、体重を共変量とする共分散分析を適用し、各 GM の民族間比（日本人／白人）に関する点推定値と両側 95%信頼区間を推定した（表 2.7.2-70）。

表 2.7.2-70 投与量により標準化した E4 の C_{max} 及び AUC に関する民族間の比の点推定値（MIT-Es0001-C109 試験）

Parameter (unit)	Geometric means		Mean Ratio	95% Confidence Interval of Ratio
	N=40 Japanese	N=40 Caucasian		
C_{max} (pg/mL/mg)	892.5	899.6	0.99	(0.72, 1.36)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (pg•hr/mL/mg)	4180	4001	1.04	(0.81, 1.34)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (pg•hr/mL/mg)	5072	4657	1.09	(0.84, 1.42)

AUC = area under the plasma concentration-versus-time curve, $AUC_{0\text{-}inf}$ = AUC from time zero to infinite, $AUC_{0\text{-}tlast}$ = AUC from time zero to the last quantifiable concentration, C_{max} = maximum plasma concentration, N = number of subjects

The N for $AUC_{0\text{-}inf}$ Japanese is 36. An ANCOVA on the PK response was used to test for the effect of differences between race groups adjusting for the effect of subject body weight.

引用元：MIT-Es0001-C109 試験（資料番号 5.3.3.3-01）Table 11-7 を引用

C_{max}、AUC ともに民族間の比（日本人／白人）の点推定値は 0.99～1.09 であり、両側 95%信頼区間は 1 を含んでいることから、エステトロールの PK に関する民族間類似性が示された。

2.7.2.3.1.8.3.1.2 ドロスピレノン

投与量により標準化後、自然対数変換した C_{max} 又は $AUC_{0\text{-}tldc}$ を従属変数、人種を固定効果、体重を共変量とする共分散分析を適用し、各 GM の民族間比（日本人／白人）の点推定値と両側 95%信頼区間を推定した結果、C_{max}、AUC ともに民族間の比（日本人／白人）の点推定値は 1.04～1.07 であり、両側 95%信頼区間は 1 を含んでいることから、ドロスピレノンの PK に関する民族間類似性が示された（表 2.7.2-71）。

表 2.7.2-71 投与量により標準化した DRSP の C_{max} 及び AUC に関する民族間の比の点推定値（MIT-Es0001-C109 試験）

Parameter (unit)	Geometric means		Mean Ratio	95% CI of Ratio
	N=30 Japanese	N=30 Caucasian		
C_{max} (ng/mL/mg)	10.57	10.13	1.04	(0.89, 1.22)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng•hr/mL/mg)	119.8	115.2	1.04	(0.92, 1.17)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•hr/mL/mg)	149.1	139.0	1.07	(0.91, 1.26)

AUC = area under the plasma concentration-versus-time curve, $AUC_{0\text{-}inf}$ = AUC from time zero to infinite, $AUC_{0\text{-}tlast}$ = AUC from time zero to the last quantifiable concentration, C_{max} = maximum plasma concentration, CI = confidence interval, N = number of subjects

The N for $AUC_{0\text{-}inf}$ Japanese is 36. An ANCOVA on the PK response was used to test for the effect of differences between race groups adjusting for the effect of subject body weight.

引用元：MIT-Es0001-C109 試験（資料番号 5.3.3.3-01）Table 11-8 を引用

また、Blode ら（Blode, 2012）は、20～35 歳の白人及び日本人の健康成人女性を対象に、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 又は DRSP 単独（1、3、又は 6 mg）の単回投与、並びに EE /DRSP 0.02 mg/3 mg を 1 日 1 回、21 日間連日投与した結果を報告している。

いずれの民族でも、DRSP の C_{max} 及び AUC に線形的な用量依存性がみられ、また投与開始後約 8 日に定常状態に達していることから、民族的要因は DRSP の PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないと結論した。

2.7.2.3.1.8.3.2 試験間比較による薬物動態の民族差

日本人の閉経後健康女性を対象に E4 15、20 及び 45 mg 単回経口投与後の PK パラメータを（FSN-014P-101 試験）、外国人健康成人女性（閉経前及び閉経後）に同用量を単回経口投与した際の結果（MIT-Es0001-C102 試験、表 2.7.2-24）と比較し、民族間類似性を検討した。

GM の比（日本人／外国人）を表 2.7.2-72 に示す。E4 単剤投与時の PK に、日本人と外国人の有効性や安全性に影響を与えるような臨床的に意味のある民族間差はないと考えられた。

表 2.7.2-72 E4 単独投与時における PK の民族間差

投与量	GM の比（日本人／外国人）			
	C_{max}	AUC_{0-24}	AUC_{0-72}	AUC_{0-inf}
15 mg	1.33 (23.72/17.89)	0.94 (42.09/44.92)	0.77 (61.52/79.42)	0.79 (68.67/87.09)
45 mg	1.28 (70.42/54.99)	1.02 (133.74/131.29)	0.89 (226.60/253.66)	0.84 (253.39/301.95)

（ ）：日本人又は外国人における値

引用元：FSN-014P-101 試験（資料番号 5.3.3.1-09）表 11.4-1（E4 の濃度単位を pg/mL から ng/mL に改変）、MIT-Es0001-C102 試験（資料番号 5.3.3.1-04）Table 11.5-3 から作成

2.7.2.3.1.8.4 腎機能障害

2.7.2.3.1.8.4.1 エステトロール

腎機能正常者（eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2）、軽度（eGFR ≥ 60～< 90 mL/min/1.73 m^2）、中等度（eGFR ≥30～<60 mL/min/1.73 m^2）又は重度腎障害（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2）の女性被験者を対象とした E4（20 mg）の単回投与試験（MIT-Do001-C103 試験）を実施し、E4 の PK を比較した。

E4 の C_{max} の GM 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 GM 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 GM 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 GM 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。

2.7.2.3.1.8.4.2 ドロスピレノン

正常腎機能を有する女性被験者及び軽度及び中等度の腎機能障害を有する女性被験者（N=28、30～65 歳）を対象として、腎機能障害が DRSP（3 mg、1 日 1 回 14 日間）の PK に及ぼす影響及び DRSP が血清カリウム濃度に及ぼす影響について検討した（Schürmann, 2006）。被験者は全員、低カリウム食を摂取した。試験中、7 例が基礎疾患の治療のためにカリウム保持性利尿薬の使用を継続した。DRSP 投与 14 日目（定常状態）の血清 DRSP 濃度は、軽度腎障害者［クレアチニン・クリアランス（CLcr）、50～79 mL/分）］と腎機能正常者（CLcr、80 mL/分以上）とで同程度であった。中等度腎障害者（CLcr、30～49 mL/分）の血清 DRSP 濃度は、腎機能正常者と比較して平均 37%高かった。また、DRSP の投与は血清カリウム濃度への臨床的に有意な影響を示さなかった。試験中に高カリウム血症は認められなかったが、カリウム保持性利尿薬の使用を継続した 7 例中 5 例で、平均血清カリウム濃度が最大 0.33 mEq/L 上昇した。したがって、血清カリウム値が基準範囲上限の腎機能障害を有する患者がカリウム保持性利尿薬を併用した場合、高カリウム血症が生じる可能性がある（Schürmann, 2006）。

2.7.2.3.1.8.5 肝機能障害者

2.7.2.3.1.8.5.1 エステトロール

肝機能正常者、軽度、中等度又は重度肝障害（CP 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）を実施した。E4 の C_{max} の GM 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 GM 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。

以上の結果より、重篤な肝障害のある患者への投与は禁忌とした。

2.7.2.3.1.8.5.2 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。

2.7.2.3.1.8.6 月経困難症患者及び子宮内膜症患者における血漿中濃度の閉経前健康女性との比較

2.7.2.3.1.8.6.1 エステトロール

母集団薬物動態解析において得られた CL、V2 及び AUC の個別推定値について、疾患（なし、月経困難症、子宮内膜症）を分類変数とする箱ひげ図を図 2.7.2-41 及び図 2.7.2-42 に、要約統計量を表 2.7.2-73、表 2.7.2-74 及び表 2.7.2-75 に示した。また、自然対数変換した CL、V2 又は AUC について、疾患を説明変数とする分散分析を適用し、疾患なしに対する比の点推定値及び両側 90%信頼区間を表 2.7.2-76、表 2.7.2-77 及び表 2.7.2-78 に示した。なお、MIT-Es0001-C109 試験において異なる含量の E4 を含む配合剤が用いられていることから、AUC の個別推定値を投与量で標準化した。

いずれの PK パラメータも疾患の有無によらず同様な分布にあり、また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。

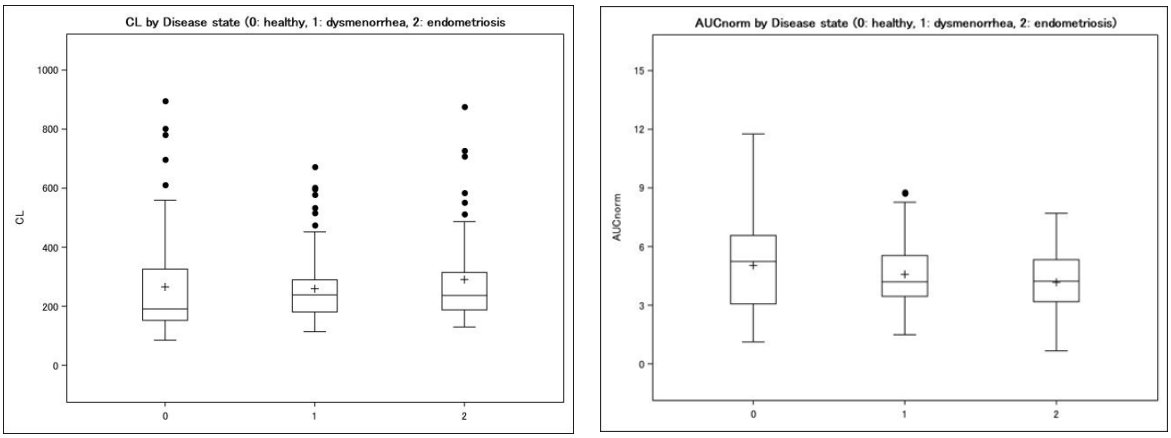


図 2.7.2-41 疾患（0：なし、1：月経困難症、2：子宮内膜症）ごとの CL 及び AUC_{norm}

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Figure 2.7.1.A を引用

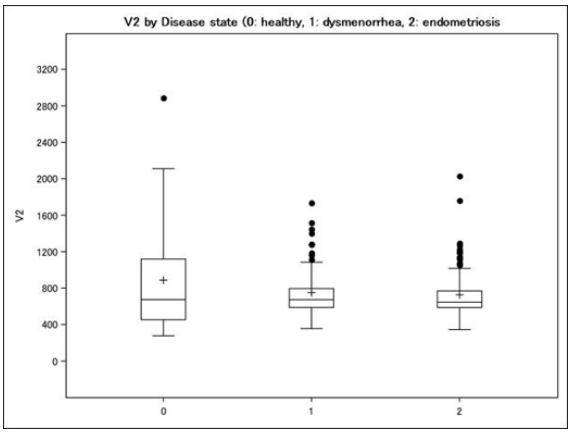


図 2.7.2-42 疾患（0：なし、1：月経困難症、2：子宮内膜症）ごとの V2

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Figure 2.7.2.A を引用

表 2.7.2-73 CL の疾患有無及び種類ごとの要約統計量

Disease state	Variable: CL									
	N	Mean	Std	G. Mean	G. CV (%)	Q1	Median	Q3	Min	Max
Healthy	66	265.55	179.875	225.07	58.6	152.32	190.98	325.97	85.0	896.1
Dysmonorrhea	81	259.48	121.285	236.93	43.7	180.46	238.50	289.57	113.8	672.7
Endomteriosis	124	290.49	192.542	258.75	45.1	187.84	236.55	314.42	129.8	1506.0

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Table 2.6.1.A を引用

表 2.7.2-74 V2 の疾患有無及び種類ごとの要約統計量

Disease state	Variable: V2									
	N	Mean	Std	G. Mean	G. CV (%)	Q1	Median	Q3	Min	Max
Healthy	66	887.11	570.241	748.04	61.8	454.26	674.18	1119.50	276.9	2887.0
Dysmonorrhea	81	750.81	260.196	715.75	30.4	588.59	673.09	796.26	357.8	1735.4
Endomteriosis	124	727.70	248.182	696.11	29.0	587.26	646.15	768.77	345.9	2029.5

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Table 2.6.2.A を引用

表 2.7.2-75 AUC_{norm} の疾患有無及び種類ごとの要約統計量

Disease state	Variable: AUCnorm									
	N	Mean	Std	G. Mean	G. CV (%)	Q1	Median	Q3	Min	Max
Healthy	66	5.03	2.263	4.44	58.6	3.07	5.24	6.57	1.1	11.8
Dysmonorrhea	81	4.58	1.803	4.22	43.7	3.45	4.19	5.54	1.5	8.8
Endomteriosis	124	4.17	1.447	3.86	45.1	3.18	4.23	5.32	0.7	7.7

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Table 2.6.3.A を引用

表 2.7.2-76 疾患有無及び種類の PK に及ぼす影響－CL

Renal impariment (description)	Geometric mean ratio (CL)			
	Point estimate	90% LCI		90% UCI
Dysmonorrhea / Healthy	1.05	0.91	-	1.22
Endometriosis / Healthy	1.15	1.01	-	1.31

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Table 2.7.1.A を引用

表 2.7.2-77 疾患有無及び種類の PK に及ぼす影響－V2

Renal impariment (description)	Geometric mean ratio (V2)			
	Point estimate	90% LCI		90% UCI
Dysmonorrhea / Healthy	0.96	0.85	-	1.08
Endometriosis / Healthy	0.93	0.83	-	1.04

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Table 2.7.2.A を引用

表 2.7.2-78 疾患有無及び種類の PK に及ぼす影響－AUC_{norm}

Renal impariment (description)	Geometric mean ratio (AUCnorm)			
	Point estimate	90% LCI		90% UCI
Dysmonorrhea / Healthy	0.95	0.82	-	1.10
Endometriosis / Healthy	0.87	0.76	-	0.99

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Table 2.7.3.A を引用

2.7.2.3.1.8.6.2 ドロスピレノン

母集団薬物動態解析において得られた CL、V2 及び AUC の個別推定値について、疾患（なし、月経困難症、子宮内膜症）を分類変数とする箱ひげ図を図 2.7.2-43 及び図 2.7.2-44 に、要約統計量を表 2.7.2-79、表 2.7.2-80 及び表 2.7.2-81 に示した。また、自然対数変換した CL、V2 又は AUC について、疾患を説明変数とする分散分析を適用し、疾患なしに対する比の点推定値及び両側 90%信頼区間を表 2.7.2-82、表 2.7.2-83 及び表 2.7.2-84 に示した。

いずれの PK パラメータも疾患の有無によらず同様な分布にあり、また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。

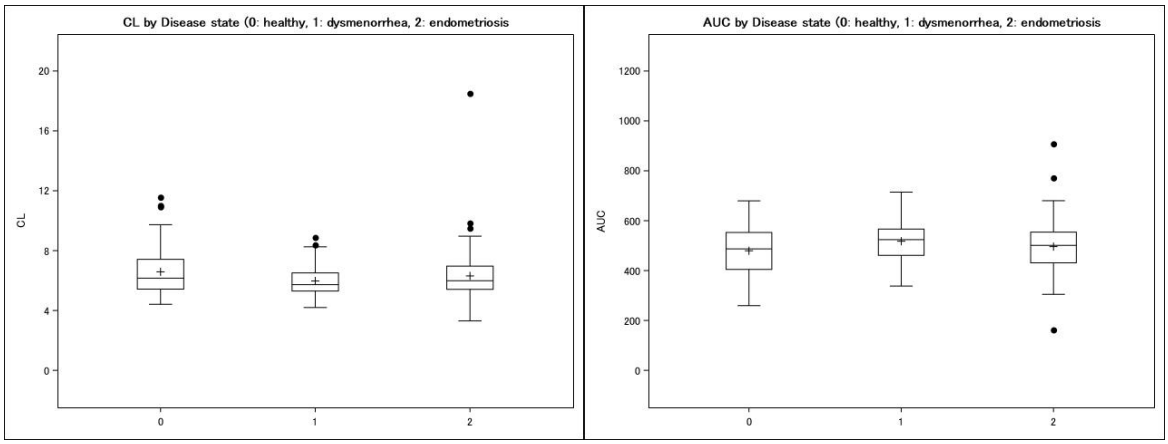


図 2.7.2-43 疾患（0：なし、1：月経困難症、2：子宮内膜症）ごとの CL 及び AUC

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Figure 2.7.1.B を引用

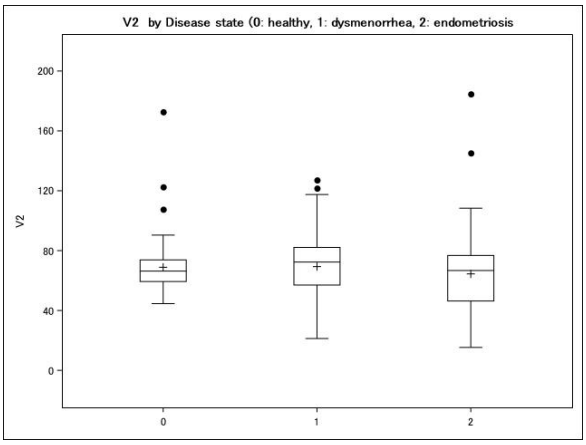


図 2.7.2-44 疾患（0：なし、1：月経困難症、2：子宮内膜症）ごとの V2

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Figure 2.7.2.B を引用

表 2.7.2-79 CL の疾患有無及び種類ごとの要約統計量

Disease status	Variable: CL									
	N	Mean	Std	G. Mean	G. CV (%)	Q1	Median	Q3	Min	Max
Healthy	66	6.58	1.619	6.41	23.0	5.42	6.16	7.42	4.4	11.6
Dysmenorrhea	81	5.97	1.076	5.88	17.6	5.30	5.72	6.51	4.2	8.9
Endometriosis	124	6.31	1.575	6.17	20.6	5.41	5.99	6.96	3.3	18.5

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Table 2.6.1.B を引用

表 2.7.2-80 V2 の疾患有無及び種類ごとの要約統計量

Disease status	Variable: V2									
	N	Mean	Std	G. Mean	G. CV (%)	Q1	Median	Q3	Min	Max
Healthy	66	68.88	18.620	67.07	22.2	59.35	66.32	73.81	44.6	172.7
Dysmenorrhea	81	69.34	22.915	64.97	40.0	57.03	72.37	82.13	21.3	127.2
Endometriosis	124	64.45	23.821	59.98	41.4	46.36	66.71	76.78	15.3	184.7

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Table 2.6.2.B を引用

表 2.7.2-81 AUC の疾患有無及び種類ごとの要約統計量

Disease status	Variable: AUC									
	N	Mean	Std	G. Mean	G. CV (%)	Q1	Median	Q3	Min	Max
Healthy	0	479.44	101.650	468.01	23.0	404.51	486.97	553.01	259.4	679.6
Dysmenorrhea	0	517.75	88.215	510.16	17.6	460.84	524.05	566.47	338.0	714.6
Endometriosis	0	495.97	95.112	486.45	20.6	430.89	501.05	554.28	162.2	908.0

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Table 2.6.3.B を引用

表 2.7.2-82 疾患有無及び種類の PK に及ぼす影響－CL

Disease state	Geometric mean ratio (CL)			
	Point estimate	90% LCI		90% UCI
Dysmenorrhea / Healthy	0.92	0.86	-	0.98
Endometriosis / Healthy	0.96	0.91	-	1.02

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Table 2.7.1.B を引用

表 2.7.2-83 疾患有無及び種類の PK に及ぼす影響－V2

Disease state	Geometric mean ratio (V2)			
	Point estimate	90% LCI		90% UCI
Dysmenorrhea / Healthy	0.97	0.86	-	1.09
Endometriosis / Healthy	0.89	0.81	-	0.99

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Table 2.7.2.B を引用

表 2.7.2-84 疾患有無及び種類の PK に及ぼす影響－AUC

Disease state	Geometric mean ratio (AUC)			
	Point estimate	90% LCI		90% UCI
Dysmenorrhea / Healthy	1.09	1.02	-	1.16
Endometriosis / Healthy	1.04	0.98	-	1.10

引用元：fsn013_ppk_nda（資料番号 5.3.3.5-01）Table 2.7.3.B を引用

2.7.2.3.1.9 外因性要因による影響

2.7.2.3.1.9.1 薬物相互作用

2.7.2.3.1.9.1.1 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）、主代謝物である直接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）。したがって、併用薬剤が CYP 代謝を阻害することで E4 の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。また、E4 の PK 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（MIT-Es0001-C110）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 PK 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 OAT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 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、Es0001-NC-020）。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 PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。一方、E4 は P-gp 及び BCRP の基質であると考えられること（0031-103、Es0001-NC-013）から、消化管からの吸収過程及び全身循環からの消失過程における薬物相互作用の可能性を考慮する必要がある。このうち消失過程（主に肝臓から胆汁中への排出及び腎尿細管からの再吸収）については、E4 は肝代謝型薬剤であり、大部分がグルクロン酸抱合体として尿中に排泄されること（MIT-Es0001-C105、ES-C01）から、未変化体の消失過程に占める肝臓からの排出及び腎排泄の寄与は小さく、仮に併用薬剤により P-gp 又は BCRP が阻害されたとしても、E4 の全身循環からの消失への影響は小さいと考えられる。一方、P-gp 及び BCRP は消化管にも存在することから、吸収過程における薬物相互作用の可能性も考慮する必要がある。しかし、E4 は高溶解性及び中～高透過性の化合物であり（0031-NC017、0031-103、Es0001-NC-013）、P-gp 及び BCRP は高溶解性かつ高透過性の薬物の経口バイオアベイラビリティに影響を与えないと考えられること（Guidance for Industry In Vitro Drug Interaction Studies, 2020）、及び 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）～約 80%以上（ES-C01）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 PK 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 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）。また、E4 は CYP 分子種を誘導しないと考えられた（0031-100、Es0001-NC-019）。

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）。

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、0031-107、Es0001-NC-013、Es0001-NC-021）。

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薬物相互作用ガイドラインの判定式により評価した結果、いずれの対象に関しても、判定式により算出した値は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（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、Es0001-NC-018）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}［それぞれ44.6 ng/mL（0.093 μM）及び219 ng/mL（0.46 μM）（MIT-Es0001-C110）］と比較すると、E4-3-グルクロニドのIC_{50}値（IC_{50}/C_{max}比）はCYPに対して50 μM（538倍）以上、トランスポーターに対して6 μM（65倍）以上であり、E-16-グルクロニドのIC_{50}値（IC_{50}/C_{max}比）はCYPに対して50 μM（109倍）以上、OAT3に対して16.01 μM（35倍）、他のトランスポーターに対して30 μM（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PKに影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

表 2.7.2-85 E4 の薬物代謝酵素及びトランスポーターに対する IC_{50} 値に基づく臨床薬物相互作用の可能性評価（E4 15 mg 投与時）

対象	IC_{50} (μM)	判定式 [a)]	算出値	カットオフ	判定
CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 [b)]	> 100	全身：$R = 1 + [I] / K_i$ 消化管：$R = 1 + [I]_g / K_i$	全身：< 1.0009 消化管：< 4.7	全身：≥ 1.02 消化管：≥ 11	陰性
CYP3A4 [c)]	38.7	全身：$R = 1 + [I] / K_i$ 消化管：$R = 1 + [I]_g / K_i$	全身：1.002 消化管：10.6	全身：≥ 1.02 消化管：≥ 11	陰性
UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A7, 1A8, 1A10, 2B4, 2B10, 2B15, 2B17	> 100	$R = 1 + [I] / K_i$	< 1.0009	≥ 1.02	陰性
UGT1A9	25.8～95.5	$R = 1 + [I] / K_i$	≤ 1.003	≥ 1.02	陰性
UGT2B7	38.0～89.4	$R = 1 + [I] / K_i$	≤ 1.002	≥ 1.02	陰性
P-gp, BCRP	> 30	$[I]_g / IC_{50}$	< 6.2	≥ 10	陰性
OATP1B1, OATP1B3	> 30	$1 + f_u \cdot I_{inlet,\,max} / K_i$	< 1.083	≥ 1.1	陰性
OAT1, OCT2	> 30	$1 + [I] / K_i$	< 1.003	≥ 1.1	陰性
OAT3	16.5	$1 + [I] / K_i$	1.005	≥ 1.1	陰性
MATE1, MATE2-K	> 30	$1 + [I] / K_i$	< 1.003	≥ 1.02	陰性

消化管：CYP3A4 を想定、[I]：$f_u \times C_{max}$［f_u = 0.5（血漿タンパク非結合型分率、ES-T33 試験）、C_{max} = 26.07 ng/mL（FSN-013P-02 試験における E4/DRSP 15 mg/3 mg 反復投与 14 日目の E4 の平均 C_{max}）と仮定し、13.04 ng/mL（0.043 μM）］、$[I]_g$：投与量/250 mL（投与量 15 mg と仮定し、186 μM）、$f_u \cdot I_{inlet,\,max}$：$f_u \cdot C_{max} + f_u/R_b \cdot [k_a \times$ 投与量 $\times F_aF_g/Q_h]$［R_b = 1.2（0031-104 試験）、k_a = 0.1 min^{-1}、F_aF_g = 1、Q_h = 97 L/hr/70 kg（薬物相互作用ガイドライン, 2018）と仮定し、1.24 μM］、a)：$K_i = IC_{50} \times 0.5$ と仮定、b)：基質はミダゾラム、c)：基質はテストステロン

2.7.2.3.1.9.1.2 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）。一方、*in vivo* 臨床薬物相互作用試験において、健康志願者に EE/DRSP 0.02 mg/3 mg（Yaz®）を CYP3A 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 C_{max} 及び AUC は、それぞれ DRSP/EE 単独投与時の 1.57 及び 1.99 倍を示した（Levin, 2011; Wiesinger, 2015）。また、健康若齢女性に EE/DRSP 0.02 mg/3 mg（Yaz®）又は E2/DRSP 1.5 mg/3 mg をケトコナゾール（CYP3A4 の強い阻害薬）400 mg/day との併用で反復経口投与したときの DRSP の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、それぞれ DRSP/EE 単独投与時に対し 1.97 及び 2.68 倍、並びに DRSP/E2 単独投与時に対し 1.66 及び 2.30 倍の幾何平均比を示したことから、DRSP は CYP3A4 の強い阻害薬との併用により、中程度の PK 相互作用を受けると考えられた（Wiesinger, 2015）。また、健康閉経後女性にリファンピシン（CYP3A4 の強い誘導薬）を 10 mg/day 及び 600 mg/day 反復経口投与中に EE/DRSP 0.03 mg/3 mg（Yasmin®）を単回経口投与したとき、DRSP の $AUC_{0\text{-}inf}$ は Yasmin®単独投与時に対しそれぞれ 0.701 及び 0.139 倍の幾何平均比を示し、DRSP は CYP3A4 の強い誘導薬との併用により酵素誘導作用を受けると考えられた（Wiesinger, 2020）。

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 PK に影響を及ぼさなかった（Blode, 2002）。

2.7.2.3.1.9.1.3 有効成分間の相互作用

E4 及び DRSP が相互の PK に影響を及ぼす可能性を評価するための正式な試験は実施していない。

2.7.2.3.1.9.1.3.1 ドロスピレノンの PK パラメータに対するエステトロールの影響

2 つのバイオベイラビリティ試験（MIT-Es001-C112 試験及び MIT-Es001-C113 試験）の DRSP PK データを、DRSP 単回投与のデータ（Blode, 2012）と比較し、E4/DRSP 単回投与後の DRSP PK パラメータに対する E4 の影響を分析した。PK データの要約を表 2.7.2-86 に示す。

両試験のデータから、E4/DRSP 15 mg/3 mg 及び EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 又は EE/DRSP 0.03 mg/3 mg の単回経口投与による DRSP の曝露量のピーク（C_{max}）及び範囲（$AUC_{0\text{-}inf}$）は極めて類似しており、被験薬／対照薬の比率は 91.65%～103.21%であった。この 90%信頼区間は生物学的同等性の許容基準である 80.0～125.0%に含まれており、EE と E4 が DRSP の PK パラメータに及ぼす影響に重要な差はないことを示唆している。

Blode ら（Blode, 2012）のデータと比較すると、E4/DRSP 配合錠の DRSP の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$（35.0 ng/mL 及び 504 ng·hr/mL）は、DRSP 3 mg の単独投与後に認められた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ と同程度であった（C_{max}：33.9 ng/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$：506 ng·hr/mL）。この解析は、データの出典（公表データと社内データ）が異なるため、慎重に解釈する必要があるが、この比較は、E4/DRSP の単回投与時に E4 が DRSP の PK パラメータに重要な影響を及ぼさないことを裏付けている。

表 2.7.2-86 DRSP 単独及びエストロゲンとの併用による単回経口投与後の DRSP の PK パラメータ（EE 及び E4）

Parameters DRSP		Single dose						
		Study MIT-Es001-C112[1]			Study MIT-Es001-C113[2]			Blode et al., 2012[3]
		E4/DRSP 15/3 mg (n=27)	EE/DRSP 0.02/3 mg (n=27)	Ratio (%)[4] (90% CI)	E4/DRSP 15/3 mg (n=27)	EE/DRSP 0.03/3 mg (n=27)	Ratio (%)[4] (90% CI)	DRSP 3 mg (n= 6)
C_{max} (ng/mL)	GM (GM CV%)	35.0 (22.4)	36.0 (25.0)	97.26 (88.63, 106.72)	37.2 (19.4)	39.7 (24.7)	94.08 (86.65, 102.15)	33.9 (20)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng· hr/mL)	GM (GM CV%)	504 (26.3)	556 (28.0)	91.65 (87.89, 98.56)	588 (27.8)	574 (30.2)	103.21 (99.51, 107.05)	506 (22)

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-versus-time curve from zero to infinite time, CI = confidence interval for ratio of adjusted geometric means, Cmax = maximum plasma concentration, GM CV = coefficient of variation (of the geometric mean), DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, GM = geometric mean

[1] 引用元：MIT-Es001-C112 試験（資料番号 5.3.1.2-05）Table 9、10 の数値を引用

[2] 引用元：MIT-Es001-C113 試験（資料番号 5.3.1.2-06）Table 8、10 の数値を引用

[3] 引用元：Blode, 2012（Study 1）Table 2 の数値を引用

[4] Ratio presented in this table corresponds to ratio of the adjusted geometric means with comparison presented as test/reference.

また、MIT-Es001-C113 試験において、E4/DRSP 15 mg/3 mg 及び EE/DRSP 0.03 mg/3 mg の反復投与後の DRSP の PK パラメータに対する E4 及び EE の影響を評価した結果、14 日間の反復投与後の DRSP の平均曝露量は、C_{max} 及び AUC_{0-24} の測定値において、E4/DRSP 15 mg/3 mg が EE/DRSP 0.03 mg/3 mg の 76.84%、74.74%であった（表 2.7.2-87）。いずれの場合においても推定値の 90%信頼区間は 100%を含まず、比較的狭い範囲であった。これは、推定値の精度が高いことを示している。

表 2.7.2-87 DRSP とエストロゲンの併用による 14 日間反復経口投与後の DRSP の PK パラメータ（EE 0.03 mg 及び E4 15 mg）（MIT-Es001-C113 試験）

Parameters DRSP		Multiple dose		
		Study MIT-Es001-C113[1]		
		E4/DRSP 15/3 mg (n=27)	EE/DRSP 0.03/3 mg (n=27)	Ratio (%)[2] (90% CI)
C_{max} (ng/mL)	GM (GM CV%)	60.7 (30.6)	79.0 (19.4)	76.84 (72.16, 81.82)
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	GM (GM CV%)	648 (33.2)	868 (26.6)	74.74 (71.03, 78.65)

AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-versus-time curve from time zero to 24 hours post-dose, CI = confidence interval for ratio of adjusted geometric means, Cmax = maximum plasma concentration, GM CV = coefficient of variation (of the geometric mean), DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, GM = geometric mean

[1] 引用元：MIT-Es001-C113 試験（資料番号 5.3.1.2-06）Table 9、11 から作成

[2] Ratio presented in this table corresponds to ratio of the adjusted geometric means with comparison presented as test/reference.

E4/DRSP を反復投与したときの DRSP の PK パラメータに対する E4 の影響を、MIT-Es0001-C103 試験及び文献（E2 又は EE との併用に関する文献）のデータを比較し、評価した（Blode, 2012; Wiesinger, 2015）。重要な PK データの要約を表 2.7.2-88 に示す。

DRSP 曝露量は、E4/DRSP 及び E2/DRSP の反復経口投与後よりも EE/DRSP の反復経口投与後の方が高いと思われるが、EE/DRSP に関する Wiesinger ら（Wiesinger, 2015）の知見は、E2/DRSP 及び E4/DRSP について報告されたものに近い。

表 2.7.2-88 DRSP のエストロゲンとの併用による反復経口投与時の PK パラメータ（EE、E2 及び E4）

Parameters DRSP		Multiple dose			
		21 days	28 days	28 days	14 days
		EE/DRSP 0.02/3 mg	EE/DRSP 0.02/3 mg	E2/DRSP 1.5/3 mg	E4/DRSP 15/3 mg
		Blode et al., 2012[1], Study 3 Caucasian (n=23)	Wiesinger et al., 2015[2], Caucasian (n=20)	Wiesinger et al., 2015[2], Caucasian (n=18)	Study MIT-Es0001-C103[3] Caucasian (n=10)
C_{max} (ng/mL)	GM (GM CV%)	70.3 (15)	53.8 (19.7)	44.6 (24.0)	48.7 (24.6)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	GM (GM CV%)	1811 (33)	ND	ND	ND
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)	GM (GM CV%)	763 (17)	648 (23.2)	444 (30.7)	519 (27.7)

AUC = area under the plasma concentration-versus-time curve, $AUC_{0\text{-}24}$ = AUC from time from time zero to 24 hours post-dose, $AUC_{0\text{-}inf}$ = AUC from zero to infinite time, Cmax = maximum plasma concentration, GM CV = coefficient of variation (of the geometric mean), DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, GM = geometric mean, ND = not determined

For comparibility with data generated by the sponsor, only data from Caucasian subjects were reported in this table.

[1] 引用元：Blode, 2012, Table 2 の数値を引用

[2] 引用元：Wiesinger, 2015, Table 4 の数値を引用

[3] 引用元：MIT-Es0001-C103 試験（資料番号 5.3.3.1-05）Table 15.2.14 の数値を引用

結論：全体的に、E4/DRSP の単回投与後、DRSP の C_{max} 及び AUC は、EE/DRSP と同程度又はやや少なかった。反復投与後、E4/DRSP では EE/DSRP と比較して、DRSP の曝露量がやや少ないことが確認されている。これらの限定的な差には臨床的な重要性はないと予想されるが、様々な試験で認められた場合、解釈には注意が必要である。

2.7.2.3.1.9.1.3.2 エステトロールの PK パラメータに対するドロスピレノンの影響

E4 を単独又は DRSP との併用で投与した場合の PK プロファイルを検討するため、2 つの臨床薬理試験を実施した（MIT-Es0001-C102 試験、MIT-Es0001-C103 試験）。E4 単独と E4/DRSP 配合錠の対応する PK データを比較して、E4 の PK パラメータに対する DRSP の影響を推定した。重要な PK データの要約を表 2.7.2-89 に示す。

表 2.7.2-89 E4 単独投与及び DRSP との併用投与の PK パラメータ—単回投与及び反復投与

Parameters		Single dose		Repeated dose (14 days)	Repeated dose (14 days)
		E4 15 mg	E4/DRSP 15/3 mg	E4 15 mg	E4/DRSP 15/3 mg
		MIT-Es0001-C102[1] Caucasian (n=9)	MIT-Es0001-C103[2] Caucasian (n=10)	MIT-Es0001-C102[1] Caucasian (n=19)	MIT-Es0001-C103[2] Caucasian (n=10)
C_{max} (ng/mL)	GM (GM CV%)	17.89 (57.56)	18.0 (61.3)	16.69 (36.81)	17.9 (68.1)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	GM (GM CV%)	87.09 (28.24)	72.0 (31.7)	ND	ND
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)	GM (GM CV%)	44.92 (28.35)	36.4 (29.9)	73.82 (29.76)	59.1 (24.3)

AUC = area under the plasma concentration-versus-time curve, $AUC_{0\text{-}24}$ = AUC from time from time zero to 24 hours post-dose, $AUC_{0\text{-}inf}$ = AUC from zero to infinite time, C_{max} = maximum plasma concentration, GM CV = coefficient of variation of the geometric mean, DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, GM = geometric mean, ND = not determined

[1] 引用元：MIT-Es0001-C102（資料番号 5.3.3.1-04）Table 10 の数値を引用

[2] 引用元：MIT-Es0001-C103（資料番号 5.3.3.1-05）Table 17 の数値を引用

表 2.7.2-89 に要約した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の GM を、図 2.7.2-45 及び図 2.7.2-46 に図示する。

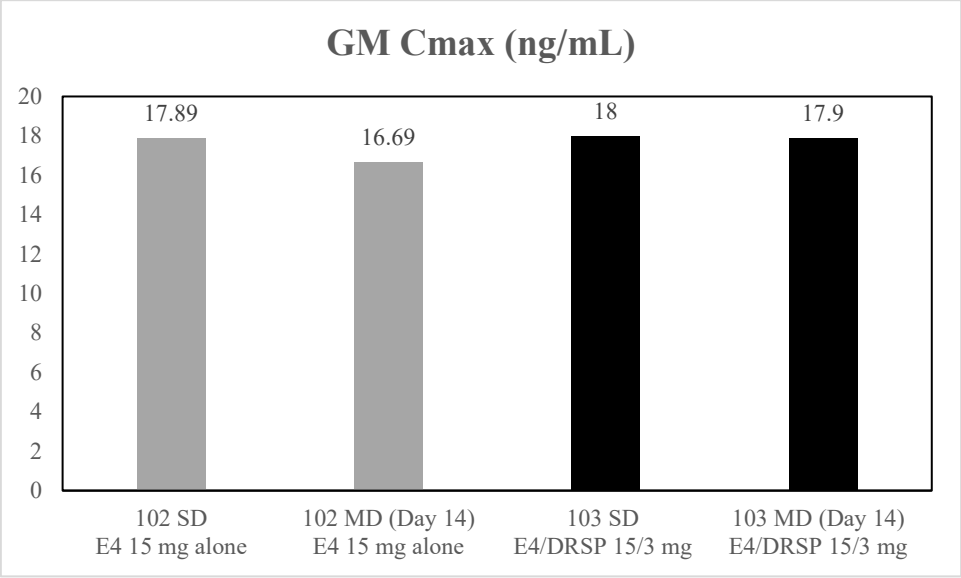


図 2.7.2-45 E4 15 mg 錠又は E4/DRSP 15 mg/3 mg 錠の単回投与又は反復投与後の C_{max} の比較

102 = MIT-Es0001-C102, 103 = MIT-Es0001-C103, C_{max} = maximum plasma concentration, GM = geometric mean, MD = multiple dose, SD = single dose

引用元：MIT-Es0001-C102 試験（資料番号 5.3.3.1-04）Table 11.5-2、11.5-4、MIT-Es0001-C103 試験（資料番号 5.3.3.1-05）Table 6 から作成

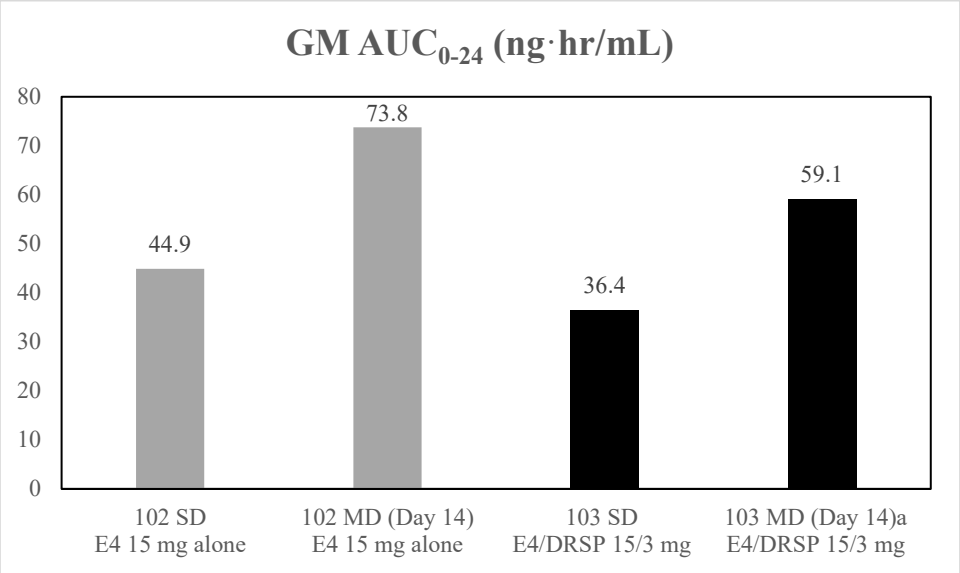


図 2.7.2-46 E4 15 mg 錠又は E4/DRSP 15 mg/3 mg 錠の単回投与又は反復投与後の AUC_{0-24} の比較

a): $AUC_{0-\tau}$

102 = MIT-Es0001-C102, 103 = MIT-Es0001-C103, AUC = area under the plasma concentration-versus-time curve, AUC_{0-24} = AUC from zero to 24 hours, $AUC_{0-\tau}$ = AUC during a dosage interval (τ), GM = geometric mean, MD = multiple dose, SD = single dose

引用元：MIT-Es0001-C102 試験（資料番号 5.3.3.1-04）Table 11.5-2、11.5-4、MIT-Es0001-C103 試験（資料番号 5.3.4.1-05）Table 6 から作成

表 2.7.2-89 及び図 2.7.2-45 に示すように、E4 の C_{max} 値は E4 単独と E4/DRSP 配合錠とで同程度であった（単回投与後 17.89 vs. 18.0 ng/mL、反復投与後 16.69 vs. 17.9 ng/mL）。

表 2.7.2-89 及び図 2.7.2-46 に示すように、E4 単独と E4/DRSP のいずれも、E4 15 mg の GM AUC は単回投与に比べ反復投与で約 63%高かった。また、E4 の AUC_{0-24} は DRSP を併用した場合に約 20%低下した（単回投与後 44.9 vs. 36.4 ng·hr/mL、反復投与後 73.8 vs 59.1 ng·hr/mL）。このようなわずかな差は様々な臨床試験で認められているため、慎重に解釈すべきである。関連する臨床試験における 23～68.1 の高い GM の CV%は、この高い変動性が結果に影響を与えた可能性があるため、データの解釈において考慮されるべきである。DRSP は E4 の PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないと思われる。

2.7.2.3.2 薬力学的作用

2.7.2.3.2.1 エステトロールの薬力学的作用

2.7.2.3.2.1.1 *in vitro* におけるエストロゲン受容体への結合

エストロゲン特性

in vitro では、E4 は ERα と ERβ のいずれにも高い選択性を示し、ERα には 4～5 倍の結合優先性を示す。ERα に対する E4 の結合親和性は、E2 と比較して 25 倍以上低い（RBA vs E2：ERα 及び ERβ に対してそれぞれ 4%及び 0.68%）（2.6.2.2.1.1、Visser, 2008）。E4 の効力は E2 や EE の効力よりも低い。E4 は、主要な標的である ERα 及び ERβ 以外に、130 の潜在的な標的（神経伝達

物質受容体及びトランスポーター、神経ペプチド受容体、ホルモン受容体、ロイコトリエン／プロスタグランジン受容体、サイトカイン受容体、及びイオンチャネルを含む）のパネルとの相互作用を示さず、その高い選択性が確認されている（2.6.2.3.1.1）。

E4 の代謝物である E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドは、ERα 及び ERβ のいずれに対しても弱いエストロゲン活性を示す。これらの代謝物の効力は、E4 の効力の数百分の 1 である（ERα に対しては、E4 よりそれぞれ 3,793 倍及び 586 倍効力が弱い）（2.6.2.2.1.2）。

E4 のエストロゲン特性に関する結論

in vitro の主要 PD データは、E4 が ER への高度に選択的な結合を示す弱いエストロゲンであり、E2 や EE より効力が低いことを示している。主代謝物である E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドはいずれも、弱いエストロゲン活性を示した。これらの代謝物の効力は、E4 の効力より数百倍低かった。

2.7.2.3.2.1.2 閉経前後の女性におけるエステトロールの内分泌学

2.7.2.3.2.1.2.1 血中 FSH 値に対するエステトロールの影響

本邦及び海外で閉経前後の女性を対象として実施した臨床試験では、E4 及び E4/DRSP（E4 用量 10 mg 以上）の FSH 低下作用が実証された。

2.7.2.3.2.1.2.1.1 国内試験

FSN-013P-02 試験では、FSN-013 を 3 周期、周期投与（1 周期は FSN-013 を 24 日間投与し、その後プラセボを 4 日間投与する計 28 日とする）した結果、平均血清 FSH 濃度は第 1 投与周期及び第 3 投与周期において Day 3 から Day 24 までは一定の値で推移したが、Day 27（プラセボ投与後）で軽度に増加した。また、FSN-013 を 84 日間連続投与した結果、平均血清 FSH 濃度は 1 周期目及び 3 周期目ともほぼ一定で推移した。

FSN-013P-05 試験では、FSN-013 を 3 周期、周期投与（1 周期は FSN-013 を 24 日間投与し、その後プラセボを 4 日間投与する計 28 日とする）又は EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を 84 日間フレックス投与した結果、FSH は 1 周期目及び 3 周期目で低下したが、後観察期では投与前と同程度となった。

2.7.2.3.2.1.2.1.2 海外試験

閉経後女性

PR3050 試験では、閉経後の女性への E4 100 mg の単回投与後、168 時間にわたる顕著かつ持続的な FSH 値の抑制がみられ、E4 の強い中枢性ゴナドトロピン阻害効力が示された。

PR3054 試験では、閉経後の女性への反復投与後、2 mg～40 mg の E4 用量範囲で用量依存的な FSH 値の低下が認められた。ベースラインの平均 FSH 値は、各投与群で 74.94 U/L～93.46 U/L であり、E4 2、10、20、及び 40 mg 投与群でそれぞれ平均 19%、59%、76%、及び 87%低下した。FSH 値は投与中止後に全投与群で回復した。

閉経前女性

PR3081 試験では、E4/DSG 20 mg/0.15 mg 投与 28 日後、FSH 濃度は投与後 3 日目の値と比較して低下した。E4 10 mg 及び 20 mg、並びに E4/P4 20 mg/200 mg 投与後には、わずかな増加が認められた。

ES-C01 試験では、E4 5 mg 又は 10 mg＋DRSP 3 mg、E4 5 mg、10 mg 又は 20 mg＋LNG 0.15 mg、若しくは EE 0.02 mg＋DRSP 3 mg を投与後、平均 FSH 値に一貫した用量依存性の傾向は認められなかった。平均 FSH 値は、E4 20 mg/LNG（4.22 mIU/mL）及び EE/DRSP 0.02 mg/3 mg（3.74 mIU/mL）投与群では他の投与群よりも低かった。最大平均 FSH 値は、EE/DRSP 投与群で最も低かった。E4 5 mg 及び 10 mg 投与群の最大平均 FSH 値は 5.73～6.38 mIU/mL であり、DRSP 併用群と LNG 併用群との間に顕著な差はみられなかった。

MIT-Es0001-C202 試験では、E4/DRSP 15 mg/3 mg と、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 投与後の平均 FSH 値は同様のパターンを示し、月経 3 日目又は 6 日目から月経 21 日目又は 24 日目にかけて低下した後、休薬期間中に上昇した。全体として、平均 FSH 値の低下は、E4/DRSP と比較して、EE/DRSP でより顕著であった。

2.7.2.3.2.1.2.2 血中 LH 値に対するエステトロールの影響

本邦及び海外で閉経前後の女性を対象として実施した臨床試験では、E4 及び E4/DRSP（E4 用量 10 mg 以上）の LH 低下作用が実証された。

2.7.2.3.2.1.2.2.1 国内試験

FSN-013P-02 試験では、FSN-013 を 3 周期、周期投与（1 周期は FSN-013 を 24 日間投与し、その後プラセボを 4 日間投与する計 28 日とする）した結果、平均血清 LH 濃度は 1 周期目及び 3 周期目とも Day 3～Day 9 から減少し、Day 27（プラセボ投与後）に軽度に増加した。また、FSN-013 を 84 日間連続投与した結果、平均血清 LH 濃度は 1 周期目の Day 3～Day 9 から減少し、3 周期目はほぼ一定の値で推移した。

FSN-013P-05 試験では、FSN-013 を 3 周期、周期投与（1 周期は FSN-013 を 24 日間投与し、その後プラセボを 4 日間投与する計 28 日とする）又は EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を 84 日間フレックス投与した結果、LH は 1 周期目及び 3 周期目で低下したが、後観察期では投与前と同程度となった。

2.7.2.3.2.1.2.2.2 海外試験

閉経後女性

PR3050 試験では、E4 10 mg～100 mg の単回投与後、閉経後の女性で用量依存的な血漿中 LH 値の抑制が認められ、約 24 時間後にベースライン値まで回復した。治療用量を超える 100 mg 投与群では、いずれの被験者でもプラセボと比較して LH 値の即時的な低下（投与後 4～8 時間で最低値平均 18 IU/L 低下）が認められ、投与後約 72 時間でベースライン値まで回復した。

PR3054 試験では、反復投与後、E4 は LH 値に複雑な影響を及ぼした。LH のベースライン値は、各投与群（E4 2～40 mg）間で 29.2 U/L～35.1 U/L であった。E4 20 mg 及び 40 mg の投与後、最初に用量依存的な LH 値の上昇が認められた後、28 日間の投与期間全体にわたって用量依存的な LH 値の低下が認められた。

閉経前女性

PR3081 試験では、E4/DSG 20 mg/0.15 mg 投与 28 日後、LH 濃度は投与後 3 日目の値と比較して低下した。E4 10 mg、E4 20 mg 及び E4 20 mg/P4 投与群では、LH 濃度は 3 日目と比較して上昇した。E4 10 mg 及び E4 20 mg の単独投与群では、LH 濃度は E4 20 mg＋P4 投与群よりも大きく増加した。

ES-C01 試験では、E4 と DRSP 又は LNG を併用投与後、LH 平均値に一貫した用量依存性の傾向は認められなかった。ただし、LH 平均値は、E4 20 mg/LNG 及び EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 投与群では他の投与群よりも顕著に低かった。投与期間全体にわたり、LH 平均値は E4/DRSP 投与群と比較して EE/DRSP 投与群で低かった。使用したプロゲスチンの種類による LH 平均値の顕著な差は認められなかった。

MIT-Es0001-C202 試験では、E4/DRSP 15 mg/3 mg と対照薬である EE/DRSP 0.02 mg/3 mg の LH 平均値はいずれも同様のパターンを示し、投与周期 6 日目から 21 日目又は 24 日目まで低下した後、休薬期間に上昇した。全体として、平均 LH 値の低下は、E4/DRSP と比較して、EE/DRSP でより顕著であった。

2.7.2.3.2.1.2.3 内因性血中 E2 値に対するエステトロールの影響

本邦及び海外で閉経前女性を対象とした臨床試験において、E4（用量 5 mg 以上）のプロゲスチンとの併用による内因性 E2 レベルの上昇抑制又は低下作用が認められた。E4/DRSP 15 mg/3 mg の効果は、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg の効果と同様であった。

2.7.2.3.2.1.2.3.1 国内試験

FSN-013P-02 試験では、FSN-013 を 3 周期、周期投与（1 周期は FSN-013 を 24 日間投与し、その後プラセボを 4 日間投与する計 28 日とする）した結果、平均血清内因性エストロゲン濃度は、第 1 投与周期及び第 3 投与周期において Day 3 から Day 24 までは一定の値で推移したが、Day 27（プラセボ投与後）で軽度に増加した。また、FSN-013 を 84 日間連続投与した結果、平均血清内因性エストロゲン濃度は第 1 投与周期及び第 3 投与周期ともにほぼ一定で推移した。

FSN-013P-05 試験では、FSN-013 を 3 周期、周期投与（1 周期は FSN-013 を 24 日間投与し、その後プラセボを 4 日間投与する計 28 日とする）又は EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を 84 日間フレックス投与した結果、E2 は 1 周期目及び 3 周期目で低下したが、後観察期では投与前と同程度となった。

2.7.2.3.2.1.2.3.2 海外試験

閉経後女性

PR3054 試験では、閉経後の女性に E4（2～40 mg）を反復投与後、E4 40 mg 投与群で 7、14、及び 28 日目に 75%超、E4 20 mg 投与群で 7 日目に 41%上昇した以外は内因性 E2 値に変化は認められなかった。これらの結果は、E2 イムノアッセイにおける E4 と E2 の交差反応の可能性により説明できる可能性があり、また、E4 40 mg 群のベースライン値は他のいずれの群よりも低かった（30%超）。

閉経前女性

PR3081 試験では、投与から 28 日後、内因性 E2 濃度は、E4 20 mg/DSG 投与群で、投与 3 日目と比較して低下した。E4 10 mg 及び E4 20 mg の単独投与群では、E2 濃度は 3 日目と比較して上昇し、E4 10 mg 群では E4 20 mg 群より顕著に上昇した。

ES-C01 試験では、E4 を DRSP 又は LNG のいずれと併用投与したかを問わず、E4 の用量増加（5～20 mg）に伴って、E2 値の低下が認められた。投与期間全体にわたり、E2 平均値は、より低用量の E4 を投与した被験者と比較して、EE/DRSP 及び E4 20 mg/LNG を投与した被験者で低かった（それぞれ 0.06 nmol/L 及び 0.05 nmol/L）。これら 2 つの群における最大値はおおむね同程度であった。投与期間全体の E2 平均値は、E4 5 mg/DRSP で 0.13 nmol/L（～35 pg/mL）、E4 10 mg/DRSP で 0.09 nmol/L（～24.5 pg/mL）であった。同様に、E2 平均値は、E4 5 mg/LNG 投与時の 0.11 nmol/L（～30 pg/mL）から、E4 20 mg/LNG 投与時の 0.05 nmol/L（13.6 pg/mL）へと低下した。投与期間全体及び全周期の E2 平均値は、LNG 投与群では DRSP 投与群よりわずかに低かった。

MIT-Es0001-C202 試験では、E4/DRSP 15 mg/3 mg の投与後、E2 平均値は低く、実薬投与中に 10～20 pg/mL で変動し、休薬期間には平均 30 pg/mL をわずかに超える値まで上昇した。E2 平均値は EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 投与中にやや高くなった。両群ともにプロゲステロン平均値は極めて低く（1.0 nmol/mL 以下）、経時的な変動はほとんどみられなかった。

2.7.2.3.2.1.2.4 血漿中プロラクチン値に対するエステトロールの影響

PR3054 試験では、閉経後の女性に E4（2～40 mg）を反復投与した後、プロラクチン値は E4 10 mg 投与群及び 40 mg 投与群で上昇した（ベースラインからの相対変化率はそれぞれ 32%及び 46%）が、E4 20 mg 投与群ではほとんど上昇しなかった（ベースラインからの相対変化率は 8%）。プロラクチン値の変化は、E4 10 mg 投与群では E4 血漿中濃度と正の相関があるように見えたが、E4 20 mg 及び 40 mg 投与群では相関は認められなかった。

2.7.2.3.2.1.2.5 血漿中プロゲステロン値に対するエステトロールの影響

2.7.2.3.2.1.2.5.1 国内試験

FSN-013P-02 試験では、FSN-013 を 3 周期、周期投与（1 周期は FSN-013 を 24 日間投与し、その後プラセボを 4 日間投与する計 28 日とする）した結果、平均血清内因性プロゲステロン濃度は第 1 投与周期及び第 3 投与周期において Day 3 から Day 24 までは一定の値で推移したが、Day 27（プラセボ投与後）で減少した。また、FSN-013 を 84 日間連続投与した結果、平均血清内因性プロゲステロン濃度は 1 周期目及び 3 周期目ともほぼ一定で推移した。

FSN-013P-05 試験では、FSN-013 を 3 周期、周期投与（1 周期は FSN-013 を 24 日間投与し、その後プラセボを 4 日間投与する計 28 日とする）又は EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を 84 日間フレックス投与した結果、FSN-013 群では 1 周期目及び 3 周期目で増加が認められ後観察期では投与前と同程度となったが、EE/DRSP フレックス投与群では、1 周期目、3 周期目及び後観察期で増加が認められた。

2.7.2.3.2.1.2.5.2 海外試験

PR3081 試験では、E4/DSG 20 mg/0.15 mg 投与群の 15 例全てでプロゲステロン濃度が低いまま推移し、排卵阻害が確認されたが、E4 10 mg 及び E4 20 mg の単独投与群では、排卵した被験者（それぞれ 10 例中 6 例及び 3 例）で 15 日目以降にプロゲステロン値が上昇した。E4 20 mg/P4 投与群については、プロゲステロン濃度は外因性 P4 の投与により正確に判断することはできないが、TVUS による判定により 16 例中 3 例（18%）で排卵が認められた。

ES-C01 試験では、プロゲステロン値は、いずれの被験者でも投与期間全体を通じて比較的低く、E4 の用量増加に伴う用量反応性は認められず、E4 5 mg 又は E4 10 mg＋DRSP 3 mg 投与群、若しくは E4 5 mg、E4 10 mg、又は E4 20 mg＋LNG 0.15 mg 投与群と EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 投与群との間に差は認められなかった。

MIT-Es0001-C202 試験では、E4/DRSP 15 mg/3 mg と対照薬である EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 投与後の平均プロゲステロン値は、いずれも第 1 投与周期及び第 3 投与周期の両方で同程度であり、2 nMol/L を十分に下回った。

2.7.2.3.2.2 エステトロールの薬力学的作用に関する結論

E4 は、ER への高度かつ選択的な結合を示す弱いエストロゲンであり、E2 や EE より効力が低い。主代謝物である E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドはいずれも、弱いエストロゲン活性を示した。なお、これらの代謝物の効力は、E4 の効力より数百倍低かった。

閉経前後の女性では、E4 は、子宮内膜を刺激する一方で、血清 FSH 値及び LH 値の両方の用量依存的な低下を特徴とする抗性腺刺激活性を示すことが実証された。これらのデータは、E4 はヒトにおいて中枢及び末梢レベルでエストロゲン活性を示すことを示唆している。

2.7.2.3.2.3 ドロスピレノンの薬力学的作用に関する結論

DRSP は、特徴がはっきりしており、広く使用されている避妊用プロゲスチンである。また、カリウム保持性利尿薬として使用される、よく知られたアルドステロン拮抗剤、スピロノラクトンと構造的に関連している。DRSP の薬理学的プロファイルは、天然のプロゲステロンのプロファイルと密接に関連しており、ヒトの PR に対する親和性は、プロゲステロンと同等である。また、DRSP は、抗アンドロゲン特性と軽度の抗ミネラルコルチコイド特性を有しているが、アンドロゲン特性、エストロゲン特性、グルココルチコイド特性、抗グルココルチコイド特性は有していない。

受容体結合試験では、DRSP はヒト PR に対してプロゲステロンと同等の親和性を示した（対照化合物 R5020 と比較して、DRSP は RBA 20%、プロゲステロンは RBA 30%）（Pollow, 1992）。DRSP の Kd は 0.109 nM であり、結合能は 465 fmol/mg protein であった。Krattenmacher は、DRSP の PD 特性及び PK 特性に関するレビューで、ヒト PR での DRSP vs プロゲステロンの RBA が 19%であったことを報告している（Krattenmacher, 2000）。トランス活性化アッセイでは、ヒト PR での DRSP のアゴニスト効力は DNG より高かったものの、LNG、酢酸ノメゲストロール、及びプロゲステロンよりは低かった（van Diepen, 2011）。高濃度の DRSP（1 µM 及び 10 µM）は、成長因子による正常ヒト乳腺細胞の増殖及び E2 による ER 陽性及び PR 陽性のヒト乳癌細胞 HCC1500 及び T47-D の増殖を阻害した（Seeger, 2011）。DRSP とプロゲステロンの作用は同等であり、LNG や酢酸メドロキシプロゲステロンの作用よりも顕著であった。

作用機序

DRSP は、PR アゴニストであり、MR 及び AR に対するアンタゴニストである。また、エストロゲン活性、グルココルチコイド活性、及び抗グルココルチコイド活性を有さない（Fuhrmann, 1996）。DRSP のようなプロゲスチンは、女性の生殖器、乳腺、視床下部、及び下垂体の標的細胞に自由に拡散し、PR に結合する。プロゲスチンは受容体に結合すると、視床下部からの性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）の放出頻度を遅らせ、排卵前の LH サージを鈍化させる。DRSP 単独による十分な卵巣抑制は、2 mg 及び 3 mg の用量で明らかに認められ、3 mg では全例で無排卵周期がみられた（Rosenbaum, 2000）。1 日あたり 0.5～4 mg の DRSP の経口投与で、子宮内膜の形質転換、排卵阻害、及び抗ミネラルコルチコイド、すなわちナトリウム利尿作用と軽度の抗アンドロゲン作用がヒトで記録された（Elger, 2003）。EE と併用（EE/DRSP 0.03 mg/3 mg）することで、DRSP は効果的な排卵阻害とサイクルコントロールをもたらす。

DRSP は 3 mg の用量で著しい排卵阻害作用を示す（Krattenmacher, 2000）。DRSP を含有する COC は、避妊の信頼性及びサイクルコントロールが良好である。全体的に、DRSP を含有する市販製剤の忍容性は良好である。

2.7.2.3.2.4 エステトロール 15 mg 及びドロスピレノン 3 mg 配合錠投与時の薬力学的作用に関する民族間類似性

日本人又は外国人の健康成人女性を対象とした臨床薬理試験 2 試験（FSN-013P-02 試験、MIT-Es0001-C202 試験）成績に基づき、E4/DRSP 15 mg/3 mg 投与後の PD 的作用に関する民族間類似性を検討した。

FSN-013P-02 試験における 1 周期投与後及び 3 周期投与後での Hoogland スコアが「1：No Activity（活性なし）」の被験者割合は、それぞれ 80.0%及び 73.7%であり、MIT-Es0001-C202 試験での 85.0%（1 周期投与後）、並びに 62.5%（3 周期投与後）と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なかった（表 2.7.2-90）。加えて、E4/DRSP 15 mg/3 mg の用量で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であった。また、FSN-013P-02 試験と MIT-Es0001-C202 試験ともに、Hoogland スコアの評価項目である卵胞径サイズはおおむね同様な縮小化を示し、推移した（図 2.7.2-47）。さらに、TVUS にて測定した最大子宮内膜厚も FSN-013P-02 試験と MIT-Es0001-C202 試験ともにおおむね同様な菲薄化を示し、推移した（図 2.7.2-48）。

以上のことより、E4/DRSP 15 mg/3 mg の卵巣機能抑制及び子宮内膜菲薄化効果は民族間で類似することが示された。

表 2.7.2-90 健康な日本人又は外国人成人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 follicle	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 follicle	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。

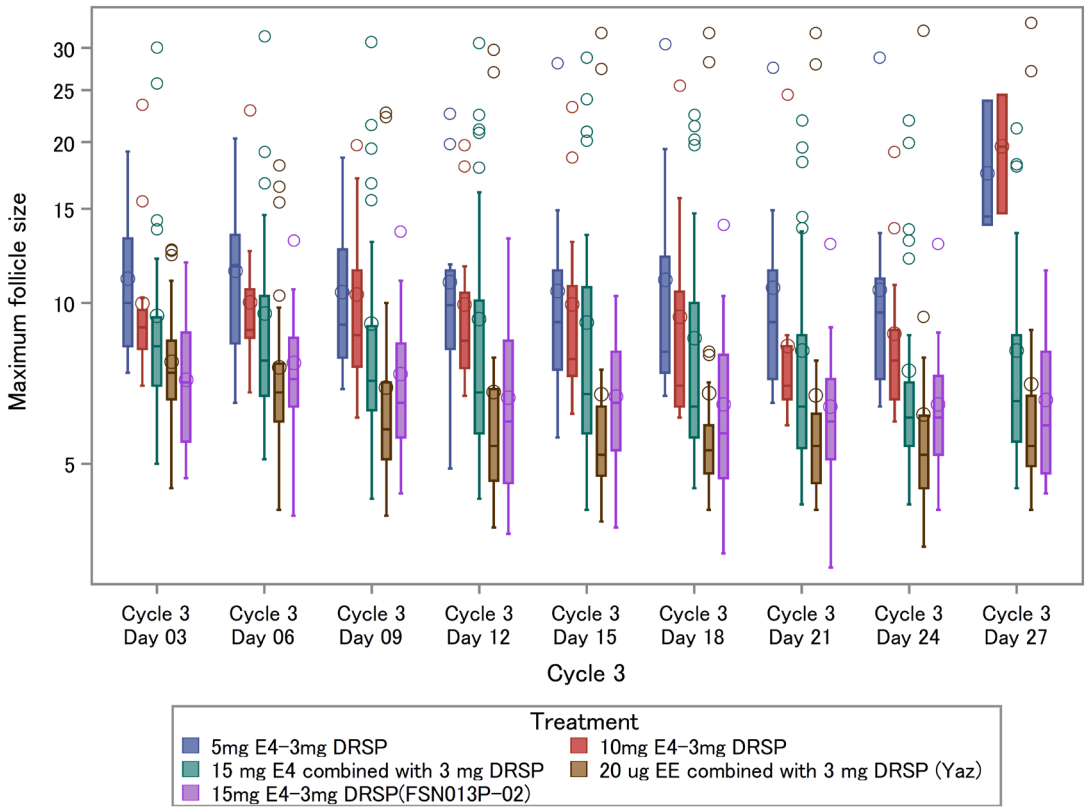


図 2.7.2-47 健康な日本人又は外国人成人女性における卵胞成熟に対する抑制効果（最大卵胞径）－第 3 投与周期

FSN-013P-02 試験（日本人：E4/DRSP 15 mg/3 mg、24 日＋4 日の周期投与）、MIT-Es0001-C202 試験（外国人：E4/DRSP 15 mg/3 mg、EE/DRSP 20 µg/3 mg、24 日＋4 日の周期投与）及び ES-C01 試験（外国人：E4/DRSP 5 mg/3 mg、E4/DRSP 10 mg/3 mg、24 日＋4 日の周期投与）を併合の上、図示した。